

採択番号 30-010

申請区分: 国産医療機器市場拡大

## 平成 30 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」

---

2019 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 2018 年度補助事業の成果概要.....	12
1.7 補助事業の振り返り.....	19
1.8 2019 年度以降の実施内容に関する計画（案）.....	22
1.9 事業に関する連絡窓口.....	24

# 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・結さつち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)・アルプレッサファーマ(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

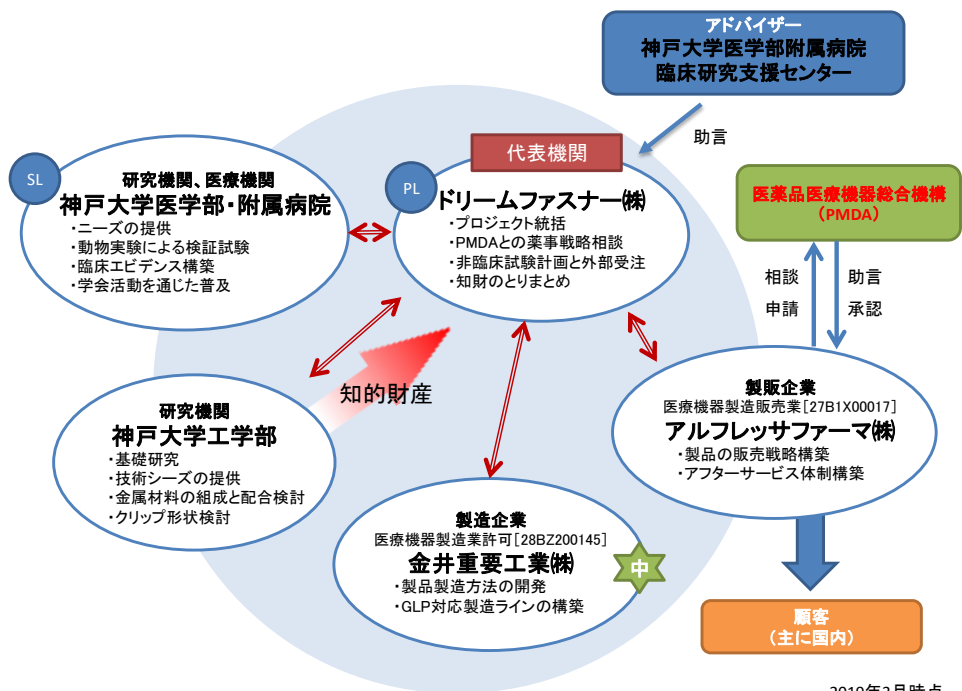
### ドリームファスナー(株)の紹介・事業展開

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。



2019年3月時点

## 補助事業実施体制



2019年3月時点

## 1.1 事業の目的

### 【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金属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結さつ後に簡単にはずせない、3. チタンクリップと比較して高額である、等の理由から、汎用されるには至っていない。

そこで上記の課題を解決するために、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. ゆるやかに生体吸収されるため感染症などの合併症を引き起こすリスクが低下すると同時に子供の成長時の発育阻害も起こさない、2. 生体に安全性の高い合金成分によりクリップとして十分な強度を実現しているためクリップを小さく設計できる、3. 間違った部位を結さつ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. 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金属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. プラスチッククリップと比較して安価で販売可能、等の複数のメリットが存在する。

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。

## 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： 藪内 光（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	検討中	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 (予定)
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	検討中	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 (予定)
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 米国
薬事申請時期	非公開	非公開
上市時期	非公開	非公開
想定売上 (上市后 3 年目)	非公開	非公開
市場規模 (上市后 3 年目)	45 億円/年	450 億円/年
想定シェア (上市后 3 年目)	非公開	非公開

##### 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. 腹腔鏡手術用クリップアプライヤー

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マグネシウム合金製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

矢野経済によれば、2017年の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95%は海外からの輸入製品である。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、海外市場は約450億円と想定される。

したがって、外科用クリップ市場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。



### (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

チタン製手術補助器具としては、コヴィディエンジャパン（エンドクリップ）、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）、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。

参入障壁としては、①許認可、②外科医が要求する安定性の高い商品の提供、③流通・販売チャネル、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	金属製、吸収性	金属製、非吸収性	金属製、非吸収性
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体内用結さつクリップは、一定期間で体内から消失する生体吸収性を有しているため、従来のチタン製クリップと比較して、患者の QOL に最大限配慮した新規性能を有している。またマグネシウム合金製クリップは、組織癒合に必要な十分な期間の強度を保証可能であるため、チタン製品に匹敵する組織の結さつ力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と比較して安価であり、熱処理による成形性もチタンと比較して良好であるため、製品単体としてはチタンよりも安価に製造可能である。

# 1.4 上市（投資回収）に至るまでのプロセス（事業計画）

## (1) 補助期間後を含めた事業計画の概要

	2017年度 以前	2018年度												2019年度												2020年度												2021年度			2022年度			2023年度			2024年度				
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-6	7-9
(1) 製品開発・評価	① コンセプト設計	<p>② クリップ設計 ③ アプライン設計 ④ 動物実験 ⑤ 量産試作 ⑥ 力学試験・分解性試験 ⑦ 生物学的安全性試験 ⑧ 減糖バリデーション ⑨ リスクマネジメント</p>																																																	
(2) 臨床試験(IRB申請を含む)		<p>① 治験届提出 ② 施設手続き ③ 治験</p>																																																	
(3) 薬事戦略		<p>① 業許可取得 (ISO/QMS対応) ② 体制構築 ③ 薬事相談 (事前面談、2018年11月、2019年5月) ④ 医療機器承認申請 (準備)</p> <p>★ 薬事相談 (対面助言、2020年3月)</p> <p>承認申請 (日本)      承認申請 (米国)</p>																																																	
(4) 知財戦略		<p>① 体制構築 ② 戦略検討 ③ 出願準備・出願 ④ 知財交渉・契約</p>																																																	
(5) 製造・サービス戦略		<p>① 製造技術開発 ② 製造工程確立 ③ 量産化体制確立</p>																																																	
(6) 販売戦略	① 市場調査	<p>① 市場調査 ② 体制構築・チャネルの確保 ③ 販売計画作成</p>																																																	
上市時期	① 国内 ② 海外 (米国)	<p>(上市、日本)      (上市、米国)</p>																																																	
スケジュール変更理由																																																			
事業の実施内容		<p>(1) 製品開発・評価 ② クリップ設計 ③ アプライン設計 ④ 動物実験 ⑥ 力学試験・分解性試験 ⑦ 生物学的安全性試験 ⑧ 減糖バリデーション ⑨ リスクマネジメント (3) 薬事戦略 ① 業許可取得 (ISO/QMS対応) ② 体制構築 ③ 薬事相談 (PMDA: 事前面談) (4) 知財戦略 ① 体制構築 ② 戦略検討 ③ 出願準備・出願 ④ 知財交渉・契約 (5) 製造・サービス戦略 ① 製造技術開発 (6) 販売戦略 ② 体制構築・チャネルの確保</p>												<p>(1) 製品開発・評価 ④ 動物実験 ⑤ 量産試作 ⑥ 力学試験・分解性試験 (2) 臨床試験(IRB申請を含む) ① 治験届提出 ② 施設手続き ③ 治験 (3) 薬事戦略 ④ 医療機器承認申請 (準備) (4) 知財戦略 ② 戦略検討 ③ 出願準備・出願 (5) 製造・サービス戦略 ③ 量産化体制確立 (6) 販売戦略 ② 体制構築・チャネルの確保 ③ 販売計画作成</p>																																					
自主事業の内容																																																			

## (2) 投資回収計画

### ① 国内

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
薬事申請時期				非公開						
上市時期				非公開						
支出額(単位:億円)	0.8	0.8	3.8	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	3.2	0.5	0.5	1.5	2.8	4.2	5.5	5.5
売上高(単位:億円)	—	—	—	非公開						
販売数量 (単位:セット)	—	—	—	非公開						

### ② 海外

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
薬事申請時期				非公開						
上市時期				非公開						
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)	—	—	—	非公開						
販売数量 (単位:セット)	—	—	—	非公開						

### ③ 国内・海外合計

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
支出額(単位:億円)	0.8	0.8	3.8	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	3.2	1.0	1.0	2.0	4.3	7.0	9.7	11.0
売上高(単位:億円)	—	—	—	非公開						
販売数量 (単位:セット)	—	—	—	非公開						

※各年4月～3月の年度で表記。

- 販売する商品は、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）を想定している。
- 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

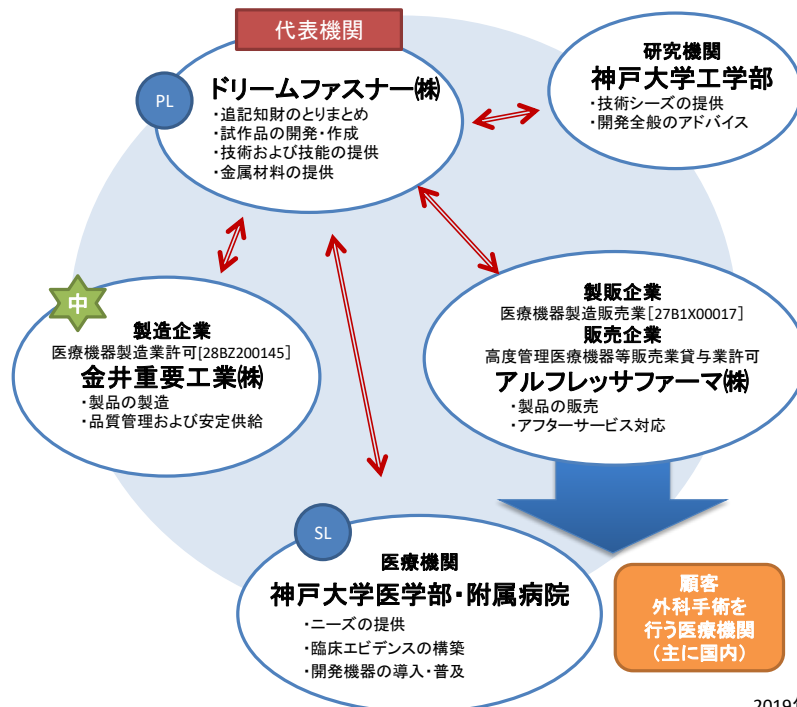
#### 1) 売れ続けるためのビジネスの”仕組み”

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、神戸大学医学部附属病院の協力の元、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実施する。

#### 2) ビジネス体制

### 上市後のビジネス体制



## (2) 事業化に向けた検討結果

### 1) 薬事申請

- 事前面談（2018年11月27日@PMDA）

以下項目について相談した。

- ①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医療ニーズ
- ②非臨床試験（試験内容、期間）
- ③薬事戦略と開発戦略
- ④次回事前面談での相談項目

### 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）

先行技術調査および関連特許の継続的な調査を実施している。

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

当該事業に関連するマグネシウム合金発明について、国内外での権利化に向けてオフィスアクションを実施している。

- 模倣品・侵害者が現れたときの対応

当該事業に関わる機関の知財担当部門および特許事務所と協議し、速やかに解決法を検討する。

### 3) 開発戦略検討状況

- 開発リスクの明確化と対応

動物モデルによる試験により、医療機器としての有効性を確認した（論文として発表済み）。薬事承認申請に必要な非臨床試験および治験プロトコルの概要については、PMDAに相談中である。

### 4) 販売戦略等

- 販売チャネル、供給（生産、物流）体制

製造販売業者が販売および供給を担当する点について、意向を確認した。

- アフターサービス体制、使用教育体制、クレーム処理体制

製造販売業者がアフターサービス体制、使用教育およびクレーム処理を担当する点について、意向を確認した。

- QMS等の品質保証体制

ISO9001及び13485を取得している製造販売業者が、品質保証を担当する点について、意向を確認した。

- 広報・普及計画

製造販売業者が広報および普及を担当する点について、意向を確認した。

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 との事前面談および 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（2005 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、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模倣品・侵害者が現れたときの対応	①PCT ルートを通じて各国移行を行った海外各国について、継続的な特許成立を目指す。 ②クリップ形状、アプライヤー機構の権利化を通じて特許網を確立する。 ③知財担当部門および特許事務所と協議を行い、適切に対応する。
技術・評価	特になし。	
その他事業化全般	特になし。	

## 1.6 2018 年度補助事業の成果概要

### (1) 補助事業の事業概要

本年度は、マグネシウム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の試作品を完成させることを第一の目標とする。そのため、マグネシウム合金の製造、クリップの最適な形状および成分設計、アプライヤー機械部の製造を共同体内で分担して実施する。また、クリップアプライヤーの試作品の基礎的性能評価を大動物により実施し、血管・胆管の結さつ能力を評価し最終仕様決定のための情報フィードバックを行う。特許戦略としてはマグネシウム金属材料特許の海外における各国移行手続きおよび周辺特許を中心に特許網の構築を検討する。さらに薬事戦略として PMDA と対面助言を行い、次年度以降の非臨床試験、治験プロトコール構築に備える。

### (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) 2018 年度の補助事業の成果と今後検討すべき課題

本表では、神戸大学大学院工学研究科は神戸大学（工）、神戸大学大学院医学研究科、医学部附属病院は神戸大学（医）と略す。

2018 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>2) クリップ設計 （ドリームファスナー、神戸大学（工）） 力学特性と分解性の観点から最適なクリップ素材を見出すために、マグネシウムにカルシウムおよび亜鉛を添加した複数の合金素材を製造する。 2019 年 3 月：マグネシウム合金のカルシウム、亜鉛の配合比率決定</p> <p>（金井重要工業） 神戸大学（工）より提供された細線素材を利用して、伸線平線加工及び各種形状のクリップ成形加工により試作品を順次作製し、神戸大学（医）での動物実験により、最終クリップ形状を決定する。</p>	<p>【進捗 95% : ○】</p> <p>（ドリームファスナー） マグネシウム合金の性能評価に仕様するため、カルシウムと亜鉛濃度を振った 10 種類以上のマグネシウム合金インゴットを製造し、マグネシウム合金ピレットを試作した。 マグネシウム合金のカルシウム、亜鉛の配合比率を決定した。</p> <p>（金井重要工業） 2019 年 1 月から伸線加工対応し、クリップ成型に関しては、芯金の変更により様々なクリップ形状に対応可能な「簡易矯正治具」および「簡易成型機構」を作製し、成型加工に成功した。</p>	<p>（金井重要工業） 「簡易矯正治具」および「簡易成型機構」で決定したクリップ形状に基づく量産化に向けて、自動成型機的设计検討を行う。</p>

2018 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>（神戸大学（工））            上記で得られた鑄造材料について、一次押出材を押出用金型を利用して試作する。            その後、二次押出加工を実施し、クリップ成形に必要な細線素材を金井重要工業へ供与する。            2019 年 1 月一次押出材からビレットを加工し、二次押出加工により、クリップの原形素材を試作する。            2019 年 2 月押出加工法の決定</p> <p>3) アプライヤー設計            （ドリームファスナー）            既存製品のチタンクリップアプライヤーをモデルとして、外注先に「アプライヤーの分解・設計図作成」を依頼し、その設計図をマグネシウム合金製クリップ装着用の新型アプライヤー開発のための参考情報として、金井重要工業へ提供する。</p> <p>（金井重要工業）            アプライヤー設計においては、ドリームファスナーより提供される図面を基に、試作したクリップ形状に適合したアプライヤーの試作品を作製し、神戸大学（医）での動物実験より、最終アプライヤー形状を決定する。</p> <p>（神戸大学（工））            ドリームファスナー、金井重要工業が試作するアプライヤーについて、クリップ装填方法の観点から、設計に携わる。            2019 年 3 月アプライヤーの基本設計</p>	<p>（神戸大学（工））            ドリームファスナーと共同でマグネシウム合金インゴットを選定し、マグネシウム合金ビレットを試作し、クリップの原型素材および細線素材の押出加工を実施した。押出細線は金井重要工業へ提供した。</p> <p>（ドリームファスナー）            外注先へ既存製品のクリップアプライヤーの分解および設計図の作成を依頼し、内部機構に関する詳細な設計図を入手したため、金井重要工業へ提供した。</p> <p>（金井重要工業）            提供された設計図に基づくアプライヤー試作のために 3D プリンターを導入し、体内埋入部になる金属部品を外注先にて加工を実施した。試作品の専用アプライヤーにマグネシウム合金製体内用結さつクリップを装着して結さつ試験を行った結果、作製した専用アプライヤーが意図したとおりの動きを実現していることを確認した。</p> <p>（神戸大学（工））            サイズおよび形状の異なるクリップについて、最適形状を検討するため、クリップを閉じた際に生じる最大塑性ひずみ値を予測するための有限要素法シミュレーションを実施した。計算の結果を基にして、最適な形状を選定した。</p>	<p>（神戸大学（工））            将来、クリップの小改良（軽微な仕様変更）が必要となる場合には、カルシウム・亜鉛の配合比率を再検討する。</p> <p>（金井重要工業）            アプライヤーを構築するパーツ類の形状および素材を検討することにより、クリップ結さつ時に、よりスムーズな動きを実現するための内部機構の最適化を行う。</p>



### 2018年度実施内容（業務計画書）

#### 4) 動物実験（神戸大学（医））

大動物を用いた血管および胆管クリップによる結さつ実験を行い、クリップの使い易さ、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する。本試験結果をアプライヤーで使用する最終クリップ形状にフィードバックする。

アプライヤー試作品については、ブタを用いて確認する。本試験結果を最終アプライヤー形状にフィードバックする。

#### 6) 力学試験・分解性試験

（神戸大学（工））

生体吸収性クリップとしての性能を保証するためには、可能な限りマグネシウム合金素材の分解性を均一にすることが必須であるため、より均一な分解性が得られるカルシウムと亜鉛の最適な濃度範囲を定める必要がある。そこで、試作合金の押出材を利用して、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SEMおよびエネルギー分散型X線分光器（EDS）を用いて確認する。

（継続）2019年3月

金属素材の内部構造確認

最終仕様が決定された体内用結さつクリップについて、力学特性および分解性能を満たしているかどうかの基礎的な力学的性能および分解性評価を行う。

（ア）圧縮試験：

クリップの曲げ成形性に関連する数値として、圧縮破断ひずみを規定する。

### 現時点での達成状況（計画変更理由を含む）

（神戸大学（医））

神戸大学と神戸国際医療交流財団が開設し神戸国際医療交流財団が運営するMeDIP（統合型医療機器研究開発・創出拠点）の動物実験施設において、ブタによるマグネシウムクリップの結さつ試験を実施した。試作クリップを用いて肝門周囲の動脈、門脈等にそれぞれ複数回テストを行ったが、いずれも問題なく、脱落や破損も認められなかった。

（神戸大学（工））

試作合金の押出材を走査型電子顕微鏡（SEM）を用いて、結晶粒組織が均一な等軸結晶粒を形成しているかを確認するとともに、クリップとしての性能を発揮させるために必要な一定の平均結晶粒径の範囲内に収まっているかを検証した。観察の結果、今回作製した全ての押出合金について、平均結晶粒径が至適範囲の等軸結晶粒が形成されていることを確認した。

クリップ素材およびクリップに好適な力学的性能および分解性について評価し、以下に示す仕様を決定した。

（ア）圧縮破断ひずみ：

クリップを閉口する有限要素シミュレーションおよび圧縮試験により、クリップに必要な変形性能として、圧縮破断ひずみの数値を規定するとともに、好適なカルシウムおよび亜鉛の濃度範囲を選定した。

### 今後検討・実施すべき事項

（神戸大学（医））

将来、クリップ並びにアプライヤーの小改良（軽微な仕様変更）を実施した際には、改良型の試作品を、ブタを用いて評価する。

（神戸大学（工））

試作した合金クリップをデシケーター内に留置し、一定期間経過後に組織観察、閉口試験、引抜試験および電気化学的試験を実施する。

2018 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>(イ)引抜き強度試験： シリコン薄板にクリップを締結した状態で、締結方向と平行方向へ引張試験した場合の引抜き強度を規定する。</p> <p>(ウ)電気化学試験： 分解性を規定するため、人工擬似体液へ浸漬した場合のインピーダンス測定により、腐食抵抗値を定量評価する。</p> <p>(エ)長期保存試験： 製造したマグネシウムクリップをデシケーター内に保存して、半年ごとに内部結晶構造の観察、力学的試験および分解性試験を実施し、酸化などによる劣化状態や内部結晶組織の経時変化を評価し、製品の品質保証期間を決定する。 (継続) 2019 年 3 月 力学性能および分解性の基礎的数値の取得</p> <p>9) リスクマネジメント (アルフレッサファーマ) 複数の病院および外科医にヒアリングを行い、外科手術における体内用結さつクリップの事故事象などを調査し、ドリームファスナー、金井重要工業、神戸大学との協力の下、製品開発へフィードバックを行う。</p>	<p>(イ)引抜き強度試験： 現行品であるチタン製クリップをシリコン薄板に締結し、引抜き試験を行った結果、最大強度を実測することに成功したため、この引抜き強度を締結力の指標として規定した。続いて試作したクリップについて同様の試験を実施したところ、引抜き強度は上記で決定した数値以上であることを確認した。</p> <p>(ウ)電気化学試験： 電気化学的試験により、クリップを人工擬似体液へ浸漬した場合のインピーダンス測定を実施した結果、合金濃度と腐食抵抗値の間に相関関係が存在することを確認した。この結果より、好適な合金成分の範囲から腐食抵抗値を規定することに成功した。</p> <p>(エ)長期保存試験：(継続実施中) 試作した合金クリップをデシケーター内に留置し、一定期間経過後に組織観察、閉口試験、引抜き試験および電気化学的試験を実施し、上記の仕様を満足する保存期間を検証する予定である。</p> <p>(アルフレッサファーマ) 複数の病院および外科医にヒアリングを行い、外科手術における体内用結さつクリップの事故事象などを調査した。 リスク分析を進めるにあたり現時点における問題点の抽出・検討を行った。</p>	<p>(アルフレッサファーマ) ISO14971 に準じてリスクマネジメント計画書を立案し、リスク分析を進めていく。</p>
<p>③薬事戦略 1) 業許可取得 (ISO/QMS 対応)</p>	<p>【進捗 60% : Δ】</p>	

2018 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>（金井重要工業） 金井重要工業は医療機器製造業登録済別の製造品目（体内固定用ピン）において ISO13485 を 2018 年 10 月に取得し、結さつクリップにおける製造業登録のための ISO/QMS に対応出来る体制を整える。</p> <p>2) 体制構築 （ドリームファスナー） アルフレッサファーマとの密接な連携の元、金井重要工業、神戸大学からの協力を得た体制により、PMDA への窓口、非臨床試験および治験プロトコル検討および費用概算見積もり等の役割分担を決定することで、薬事戦略全般に対応する。</p> <p>3) 薬事相談（PMDA：事前面談および対面助言） （ドリームファスナー、アルフレッサファーマ） 2019 年度実施予定の非臨床試験および 2020 年度実施予定の治験プロトコルのアウトラインを詰めるため、PMDA と RS 戦略相談（事前相談）、RS 戦略相談（医療機器戦略相談対面助言）を実施する。特に治験におけるマグネシウムクリップの安全性評価の実施機関を中心に、PMDA との間で十分に協議する。 2019 年 3 月：非臨床試験および治験プロトコルのアウトライン決定</p>	<p>（金井重要工業） 体内固定用ピンを対象品目として 2018 年 10 月 12 日に登録番号 ISO13485-0071742 にて登録となった。</p> <p>（ドリームファスナー） ドリームファスナー、アルフレッサファーマ、金井重要工業、神戸大学の 4 者で、定期的（月 1 回程度）にミーティングを開催し、薬事戦略全般に対応した。</p> <p>（ドリームファスナー、アルフレッサファーマ） PMDA 大阪支部において、事前面談を実施した。来年度実施予定のクリップアプライヤーの非臨床性能試験および GLP 生物学的安全性試験の実施項目について相談した。 一部項目について、再度、事前相談を行うことになった。</p>	<p>（金井重要工業） 結さつクリップにおける製造業登録のための ISO/QMS に対応出来る体制を整える。</p> <p>（ドリームファスナー、アルフレッサファーマ） 伴走コンサルでの指摘を受け、アルフレッサファーマの主導の元、対面助言前に再度、事前相談を実施する。</p>
<p><b>④知財戦略（ドリームファスナー）</b> 1) 体制構築 ドリームファスナー、マグネシウム合金物質特許の出願人である神戸大学の知的財産部門、特許事務所との 3 者体制で、本事業で使用予定のマグネシウム合金物質特許のオ</p>	<p><b>【進捗 100% : ○】</b> ドリームファスナー、神戸大学知的財産門、特許事務所の 3 者体制で、マグネシウム合金物質発明のグローバルでの特許成立に向けたオフィスアクションを実施した。</p>	

2018 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
フィスアクション体制を構築する。 2) 戦略検討 『非公開』 3) 出願準備・出願 『非公開』 4) 知財交渉・契約 『非公開』	『非公開』	
<b>⑤製造・サービス戦略（金井重要工業）</b> 1) 製造技術開発 設計が完了した結さつクリップが連続生産（量産）可能な成型機の設計を行う。アプライヤーに関しては、3D プリンター（2018 年 11 月）の導入、既存射出成形機の活用、及び外注先の選定によりアプライヤーの量産化に向けた工程設計を行う。 2019 年 3 月成型機設計完了 2019 年 3 月アプライヤー量産化への工程設計完了	<b>【進捗 60% : △】</b> 設計検討のため「簡易矯正治具」および「簡易金型機構」を作製。量産化に向けた自動成型機を検討中である。またアプライヤー作製に向けて樹脂パーツの射出成形機による量産加工や金属パーツの量産加工の検討を行った。	量産化に向けたより具体的な工程設計を行なう。
<b>⑥販売戦略（アルフレッサファーマ）</b> 2) 体制構築・チャネルの確保 社内営業のリソース配分についての検討を行う。	<b>【進捗 60% : △】</b> 社内営業に本件に係る説明として、製品概要や市場に関する情報提供を行った。その情報を基に営業部門にて、病院へのヒアリングを実施し、価格戦略の見直し及びリソース配分について決定した。	立案した体制やリソース配分をもとに、販売計画の妥当性を検討し、見直しが必要な場合は、都度修正の検討を行う。

#### (4) 2018年度の到達点（総括）

##### ①製品開発・評価

- ・マグネシウム合金のカルシウム、亜鉛の配合比率を決定した。
- ・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。
- ・プロトタイプ製造されたクリップについて、内部組織の観察を行い、クリップとしての閉鎖性能および分解性との相関を明らかにした。
- ・最終クリップ形状と最終アプライヤー形状を決定した。

##### ③薬事戦略

- ・PMDA 事前相談、伴走コンサル、個別相談（薬事）での議論を踏まえた、非臨床試験および治験プロトコールのアウトライン案を検討した。

##### ④知財戦略

- ・『非公開』

##### ⑤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した。

##### ⑥販売戦略

- ・病院へのヒアリングを実施し、価格戦略の見直し及びリソース配分について決定した。

## 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。	△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。	△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。	○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
	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。	△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。
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。	△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。	△一部
事業収支	広報・普及計画は明確になっていますか。	△一部
	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
その他	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
	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) 2018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

継続審査結果で、「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&POの確認を得ること。」との継続の条件が付記された。

2018年度はクリップおよびアプライヤーの仕様決定が最優先事項であったが、2019年度は当初から製販企業であるアルフレッサファーマ株式会社が主導して、的確な薬事戦略および販売戦略にもとづき、マグネシウム合金製体内用結さつクリップの非臨床試験および治験プロトコールの策定を早期に立案したいと考えている。

## 2) 事業の進め方

マグネシウム合金を利用した医療機器については、国内でまだ薬事承認を受けた製品が存在しないこともあり、すべてが手探りであったため、薬事戦略、開発戦略の構築等に予想以上に時間を要したが、PMDA 事前面談を通じて、今後の開発における問題点がクリアになったため、2019年度はPMDAとの密な相談を通じて、早期に効率的な薬事戦略を構築したい。

## 3) その他

特になし。

(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)	PMDA 事前相談 2 回目を 3 月に実施する。	PMDA 事前相談 2 回目を 5 月に実施する。	継続審査条件をクリアーするために、事前相談内容を再検討した。

(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	新規材料であることから、PMDA が納得するだけの性能および安全性をどのように確認するかが重要である。 クリップの性能として重要な結さつ能力と生体吸収性という二つの特徴について、その必然性をアピールすることは極めて重要で、その観点から、非臨床試験および臨床試験のデザインは、結さつ部位をフォーカスする必要がある。	個別コンサル（薬事）で結さつ部位の絞り込みについて議論を行う。 アルフレッサファーマが主導して適切な薬事戦略を加味した事業計画を立案する。
知財	アプライヤーなどについて発明があれば特許出願を検討する。	発明があった時点で、特許出願について検討する。
	医療機器分野において十分な経験をもった弁理士との意見交換を検討する。	発明があった時点で、弁理士に特許出願について相談する。
技術・評価	なし	
その他事業 化全般	なし	

(5) 採択条件への対応状況

採択条件	対応状況
特になし	



## 1.8 2019 年度以降の実施内容に関する計画（案）

### (1) 2019 年度の事業概要

昨年度に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について、次年度の治験実施のための非臨床試験を実施することが第一の目標である。そのため、クリップおよびアプライヤーの量産試作、生物学的安全性試験、また、品質確認のための動物実験、力学試験・分解性試験を実施する。薬事戦略としては、医療機器承認申請を目指して対面助言を実施する。知財戦略としてはマグネシウム金属材料特許の海外における権利化と周辺特許を中心に特許網の構築検討とサブライセンス契約（開発契約を含む）の検討を行う。製造・サービス戦略については、次年度の量産化体制確立にむけて、製造工程を完成させる。

### (2) 2019 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 ④動物実験	神戸大学大学院医学研究科、 医学部附属病院	ヒトの脈管構造と比較的類似したブタを用いた血管および胆管クリップによる結さつ実験、長期に亘る安全性試験、体内への大量投与による安全性試験の計画を立案し、外部委託先を利用して確認する。
⑤量産試作	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については、昨年度の「簡易矯正治具」での検討結果を用いて自動成型機を作製する。 最終仕様が決定されたアプライヤー試作品については、昨年度の3Dプリンターを用いた検討結果を用いて量産化方法を確立する。
⑥力学試験・分解性試験	神戸大学大学院工学研究科	最終仕様が決定された体内結さつ用クリップについて、品質管理を目的として、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SEMおよびエネルギー分散型X線分光器（EDS）を用いて明らかにし、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。 非臨床試験（性能試験および安全性試験）に適用するクリップについて、結晶組織観察を行うとともに、力学的性能および分解性能に関する検証試験を行う。
⑦生物学的安全性試験	ドリームファスナー	ヒトに近い大きさのミニブタを用いて、血管および胆管クリップによる結さつ実験を行い、生体吸収性と安全性について評価する。
⑧減菌バリデーション	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、減菌バリデーション方法を確立する。
⑨リスクマネジメント	アルフレッサファーマ	ISO14971 に準じたリスクマネジメント計画書を作成する。
(3) 薬事戦略	アルフレッサファーマ ドリームファスナー	①PMDA 事前相談を行い、薬事戦略を加味した事業計画を立案する。 ②PMDA 対面助言を行い、下記項目について相談し、2020 年度に、治験届提出～施設手続き～治験実施のための計画を立案する。 ・ 治験期間 ・ 症例数

項目名	実施主体	具体的な内容
		・評価項目 など
(4) 知財戦略 ②戦略検討	ドリームファスナー	『非公開』
③出願準備・出願		『非公開』
④知財交渉・契約		『非公開』
(5) 製造・サービス戦略 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）可能な成型機を作製する。 アプライヤーに関しては、前年度の量産化に向けた工程設計に基づいた製造工程を確立する。
(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	今年度の検討結果の妥当性を検討し、体制構築等の見直しを行う。

## 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  
〒530-0054 大阪府大阪市北区南森町 1-3-29 MST 南森町 1006  
FAX: 06-7635-5487 / Email: info@dreamfastener.co.jp