

採択番号 30-205

申請区分: 海外市場獲得

2019 年度医工連携事業化推進事業 成果報告書

「乳腺非触知病変摘出のための磁性を用いたピンポイント検出システムの開発・海外展開」

2020 年 5 月

株式会社マトリックス細胞研究所

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	3
1.3 最終製品（＝事業化する医療機器）	4
1.4 上市（投資回収）に至るまでのプロセス（事業計画）	10
1.5 事業化に向けた検討結果	15
1.6 2019 年度補助事業の成果概要	19
1.7 補助事業の振り返り	30
1.8 令和 2 年度以降の実施内容に関する計画（案）	34
1.9 事業に関する連絡窓口	36

1. 事業の概要

従来法では乳腺非触知病変の切除には、手術前にフックワイヤーを標的病変の中心に挿入し、これを頼りに視認で切除したが、先端部位置は不確実であった。本事業では、新規開発するマーカーを標的病変中心へと挿入し、その位置を開発した磁気プローブで特定することによって、マーカー（非触知病変）位置を正確かつ定量的に同定し、再手術の発生率を下げることで治療の低侵襲化・患者のQOLの向上を目指し、海外市場を獲得する。

H30-205
Class II
(想定)

触知できない乳癌も、見逃さない！

(株)マトリックス細胞研究所・日本医科大学・昭和大学・iMed Japan(株)・共伸・東京大学

乳腺非触知病変摘出のための機器と手技の開発

- 課題: 触っても分からない乳癌を局所的に切除
- ニーズ: 非触知癌の完全切除率の向上 (40%-88% → 80%-100%)
- 従来法の問題点: 患者の不快感/マーカーが病巣から外れる/術中にマーカー(病巣)の位置が判らない

磁性マーカーの位置を術中に磁気プローブで確認

- 磁性マーカー: マーカーに接続されたワイヤーをナイロン糸とし、装着時患者負担を軽減/検知方向依存性を解消(従来金属ワイヤー比)
- 磁気センサー: 小型軽量センサー(類似機器比10分の1)で術中にマーカーの位置を感知し、局所的且つ完全な病巣の切除を可能とする術式に繋げる

(株)マトリックス細胞研究所 iMed Japan(株) (株)共伸

マトリックス細胞研究所は薬事、知財、治験、製造販売戦略を含む事業化全般、iMed Japanは磁気プローブの開発試作、共伸は磁性マーカーの開発試作を分担する。それぞれ、癌抗体医薬、新医療機器、精密金属加工の事業基盤を活用する。シェアは国内の100%、海外の過半数を獲得できると予想する。特に海外は、他社磁性マーカーとの市場協創も視野に入れる。

写真1 (磁性マーカーと磁気プローブ)

磁性マーカーと挿入器

磁性マーカーが押し出される

写真2 (術式イメージ)

磁気プローブヘッド

ナイロン糸

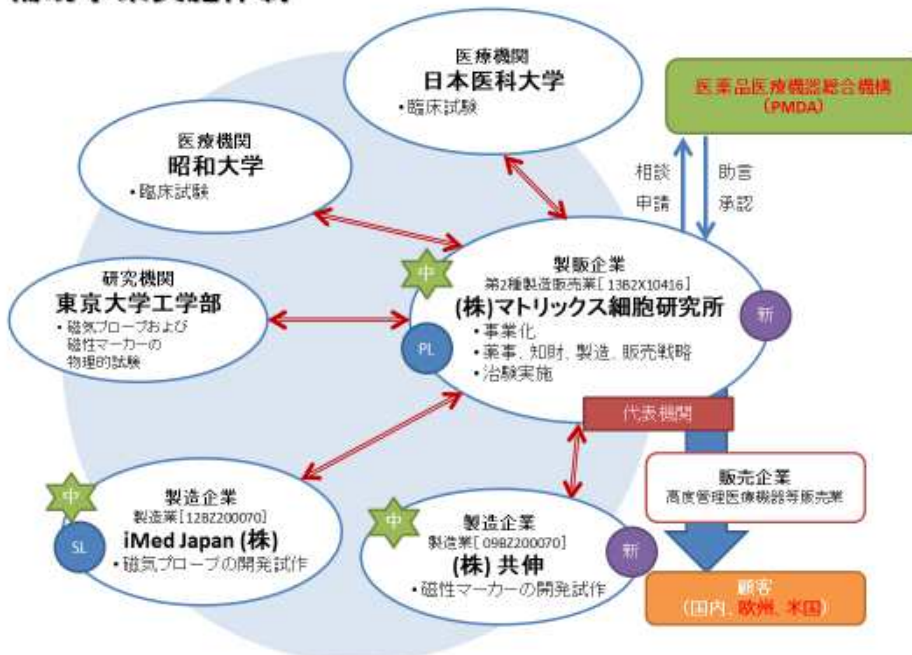
磁性マーカー

病巣

切除範囲

2020年3月時点

補助事業実施体制



1.1 事業の目的

[背景]：現在、国内外を問わず乳腺疾患の診断には、触診、マンモグラフィ、超音波検査が一般に用いられており、乳腺画像診断の進歩と乳癌検診の普及とともに、乳癌の早期発見が可能となり、乳房に腫瘤の形成がなく画像でのみ認識可能な非触知病変（石灰化病変などが該当）や、診断のために切除生検が必要な非触知病変が増加している。非触知病変は、乳癌であっても手術での完全切除により完治が期待できるが、そのためには断端陰性となる必要があり、断端陽性率の低減が求められている。

海外における非触知病変の手術では、非触知病変部の特定方法として、金属製のフックワイヤーを挿入し術中に乳房外に出ているワイヤーを引っ張ることで病変部の位置を術者が特定しながら適当なマージンで病変部を切除する方法（wire-guided localization：WGL法）、体内埋め込みマーカを検知しながら腫瘍を摘出するラジオアイソトープ（RI）を利用した Radioguided Occult Lesion Localization（ROLL）法、電磁波を利用した SAVI SCOUT 法等が用いられている。WGL法は広く使用されているが、術者の判断に依存するため不確定要素が多いほか、術中のワイヤーを引っ張る操作でワイヤーが抜けてしまい病変の特定が困難になるという重大な問題点がある。また、ROLL法はRI管理区域が必要であり、SAVI SCOUT法は機器が高額である等の問題がある。

一方、非触知病変部の特定方法として、磁性を持ったマーカとマーカ検知用の磁気プローブとを組み合わせた方法（磁気法）が考えられる。この方法はマーカに磁性を持たせればよく、RIや電磁波を使用しないため被曝することなく安価である。さらに、他用途向けではあるがコードレスの磁気プローブが完成しており、ユーザビリティに優れる特徴も持つ。しかしながら、海外では、乳房サイズが大きく、非触知乳腺病変の位置も深いことが多いため、磁性マーカが深部にあってもピンポイント検出システムによって検出できることが必要であるほか、既存の磁気プローブはセンチネルリンパ節生検用に開発されているため、新たに磁性マーカに対してピンポイント検出に十分な指向性をもつことを物理的評価によって示す必要がある。また、磁気法による非触知病変摘出の断端陽性率低下に対する臨床的エビデンスがない。

[解決策]：非触知病変の手術においては、より正確な病変部切除（断端陰性）を可能にする方法として、磁性マーカと磁気プローブによるピンポイント検出システムを本プロジェクトにおいて開発する。そのために、磁気特性の高い金属を用いることで磁性マーカの磁気特性を向上させ、磁気プローブによる検出距離を延伸させることで、磁性マーカが深部にあってもピンポイント検出システムによって検出できるようにする。また、磁性マーカを高感度に感知すると共に挿入場所を高い指向性によって検出する磁気プローブを開発することで、磁性マーカに対してピンポイント検出に十分な指向性をもつことを物理的評価によって示す。これら磁性マーカと磁気プローブの開発と並行して、既存品のガイディングマーカシステムと磁気プローブを用いて臨床試験を実施し、ピンポイント検出システムの治験のプロトコルを樹立する。さらにその後、開発した磁性マーカと磁気プローブを組み合わせたピンポイント検出システムの有効性と治験プロトコルを確認し、治験を実施することで、磁気法による非触知病変摘出の断端陽性率低下に対する臨床的エビデンスを得る。

これらにより喫緊の臨床的課題とされている、術中に高い精度で病変部位を検知し、かつ安全に切除可能な技術を実用化し、乳腺非触知病変摘出のため、核医学施設のいない磁性マーカと磁気プローブによって病変のピンポイント検出システムとして、WGL法の代替法として海外展開を目指す。

海外展開に際して海外での治験は必要となるが、その規模は既存の臨床的エビデンスにより影響され、文献により臨床的エビデンスを示すことで海外での治験規模の縮小が期待される。一方、分担機関において、既存品のガイディングマーカシステムと磁気プローブによる臨床試験は既に承認を受けており実施中であり、今後の協力も得られる見込みがついている。さらに、磁性マーカおよび磁気プローブにつ

いて国内での認証・承認を受けることで、国内における症例数の増加により磁気法の有効性を示すことができる。よって、海外における申請のための臨床評価報告書に必要な文献調査の結果に反映でき、海外における治験規模の縮小が期待される。そこで、海外薬事申請前に国内での上市を行う。

国内薬事申請：2021年1月

国内上市：2021年10月

海外薬事申請：2022年1月（EU、USA）

海外上市：2022年10月（EU、USA）

1.2 事業の実施体制

代表機関：株式会社マトリックス細胞研究所

PL： 日下部 守昭（株式会社マトリックス細胞研究所）

SL： 斎藤 逸郎（iMed Japan 株式会社）

共同体：
①日本医科大学
②昭和大学
③iMed Japan 株式会社
④株式会社共伸
⑤国立大学法人東京大学

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	医療機器	クラス分類	クラス II（※未確認）
製品名	磁性マーカー	分類名称（一般的名称）	マーカー挿入用セット（※未確認）
対象疾患	乳癌	届出／認証／承認	認証（※未確認）
想定される販売先	日本、欧州、米国	新／改良／後発	後発（※未確認）
使用目的又は効果	切除術に際し、術前に挿入針内に装填されたマーカーを目的部位に留置する。このマーカーにより切除部位の位置確認を容易にし、確実な切除術を行うことを目的としている。		
薬事申請予定者	株式会社マトリックス細胞研究所	医療機器製造販売業許可	13B2X10416
当該製品の製造を担う事業予定者	株式会社共伸	医療機器製造業許可	09BZ200070
	マニー株式会社	医療機器製造業許可	09BZ000133
		業許可	

機器等の種類	医療機器	クラス分類	クラス II（※未確認）
製品名	磁気プローブ	分類名称（一般的名称）	磁性体探知器（※未確認）
対象疾患	乳癌	届出／認証／承認	承認（※未確認）
想定される販売先	日本、欧州、米国	新／改良／後発	改良（※未確認）
使用目的又は効果	患者に留置した磁性マーカーを検出する。		
薬事申請予定者	株式会社マトリックス細胞研究所	医療機器製造販売業許可	13B2X10416
当該製品の製造を担う事業予定者	iMed Japan 株式会社	医療機器製造業許可	12BZ200070
		業許可	
		業許可	

2) 医療機器等のターゲット市場

磁性マーカー

	国内市場	海外市場
薬事申請時期	2021年1月	2022年1月
上市時期	2021年10月	2022年10月
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）	非公開	非公開
想定シェア（上市后3年目）	非公開	非公開

磁気プローブ

	国内市場	海外市場
薬事申請時期	2020年11月	2022年1月
上市時期	2021年7月	2022年10月
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）	非公開	非公開
想定シェア（上市后3年目）	非公開	非公開

国内市場に関しては、磁気プローブと既製品のマーカーとの組合せにより事業化を加速させることで、薬事申請時期と上市時期を前倒しさせる計画となっている。

3) 事業化する医療機器の概観・特長

○磁性マーカー

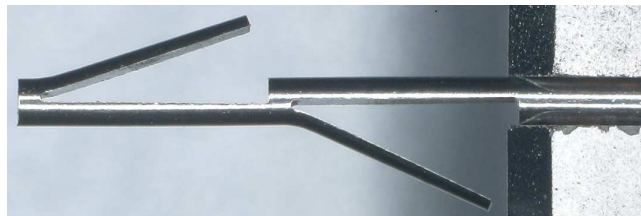
磁性マーカーを挿入する挿入針は 18G とし、磁性マーカー本体の大きさは 18G の針に収まる太さ（外径 0.8mm 未満）で長さ 10mm 以下とし、材料は SUS304 とした。現時点では円筒形の無垢材を加工して試験を行っているが、無垢材より細いワイヤーを束ねた材料の方が検出距離が延びるため、最終的には細いワイヤーを束ねた材料を用いて製造する予定である。マーカーの形状としてはダンベル型および魚型の 2 種について検討を行っている。

・ダンベル型磁性マーカー

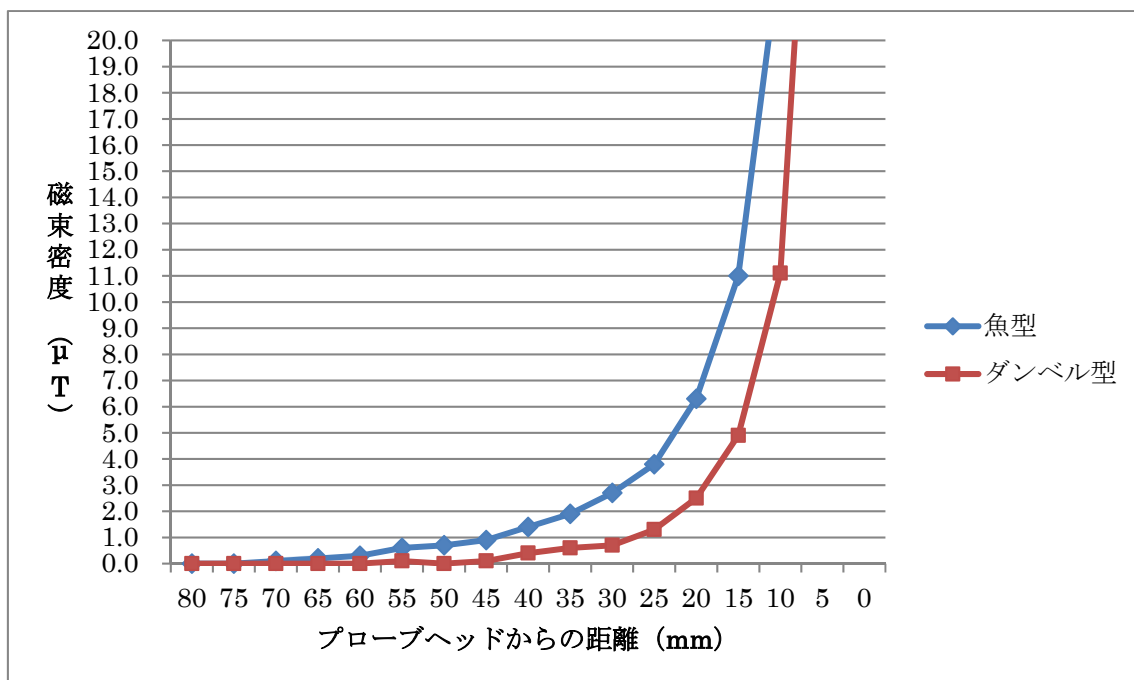


円筒の一部をくぼませることで生体組織への引っかかりとしている。無垢材を用いた場合、磁性材料の総量が大きく検知距離が長くなり加工も容易であるが、細いワイヤーを束ねた材料では製造が難しいため、次にあげる魚型を磁性マーカーの最終形状候補としている。

・魚型磁性マーカー



円筒の一部に切れ目を入れ、魚のえら状に広げることで生体組織への引っかかりとしている。えら状の部分をつたむことで 18G の針内への装填を実現している。細いワイヤーを束ねた材料では、切れ目を入れる代わりに細いワイヤーを枝状に広げることで同じ様な形状が実現できる。また磁性材料がえら状に広がるため、斜め方向での検知距離はダンベル型と比較してより長くなる効果も得られている。



長軸方向に対して斜め 45° 方向におけるダンベル型マーカーと魚型マーカーの磁気プローブによる読み値の距離による変化

同一距離ではダンベル型と比較して魚型の方がより高い値を示し、魚型の方がより長距離でも検出できることが示された。

・挿入針

磁性マーカーは病変部に挿入されるため、超音波ガイド下での挿入時に挿入針の位置を正確に知ることが重要となる。挿入針表面に加工を施すことで、超音波ガイド下で挿入する際に針の視認性を向上させた。

○磁気プローブ



小型 (W×H×D: 300×95×34mm) 軽量 (150g) で乾電池駆動によりコードレスを実現した。プローブ先端部分に磁石を内蔵し、磁石により磁化された磁性体を検知する。磁化された磁性体による磁場の検知能力は $1\mu\text{T}$ (地磁気の $1/50$ 程度) である。磁気センサーを二つ用いて、ひとつは磁化された磁性体による磁場が地磁気を主とする環境磁場に重畳された磁場を検出し、もうひとつが地磁気を主とする環境磁場のみを検出する。検出した二つの磁場の差分を取ることで磁化された磁性体による磁場のみを検出している。これにより地磁気のみならず建物の鉄骨や手術室内の各種磁性体による磁場の影響を取り除くことに成功している。これにより開発中の磁性マーカーおよび既存のマーカー (ガイディングマーカシステム) を最大距離 30mm で検出できている。

(2) 市場性（想定購入顧客）

1) 当該機器等の市場性及び医療現場で期待される波及効果

① 提案する機器の想定顧客

- ・ 乳腺外科医

② 提案する機器の想定市場規模

市場調査として、我が国の2016年の乳癌の登録統計及び米国がん登録統計を調査し、現状の患者数及び、施設数などより、市場規模を計算した。我が国の2016年の乳癌登録では、752施設、71,041人の登録があった。各乳癌の発見時の病期は、0期（9,169人）、I期（32,004人）、II期（16,650人）、III期（1,923人）、IV期（303人）でカッコ内に示した人数に手術のみ、手術+放射線治療、手術+薬物治療、手術+放射線+薬物治療が施されており、各病期で手術が適応されている人数は、登録数の約85%となった。また、乳癌治療の医学的判断は、国際基準に則っている為、米国でも我が国と同様に手術対象患者が選択されていると推測した。米国外科学会の登録統計から、米国では、2018年の乳癌登録1,450施設から266,120件の登録があった。この総数の85%（224,949人）が手術を受けていると推測した。特に、0期乳癌や、初期病変である石灰化病変の手術では、断端診断の陽性率が比較的高く、術野の特定が正確になされる手技が市場のニーズとなっている。これは、初期乳癌を完全に除去しようとする、摘出マージンを大きくしてしまい、手術による患者への侵襲が大きくなってしまいうというデメリットがあるからである。

海外展開対象国である米国では、フックワイヤー手術が標準手技となっており、適応手術数が多い。我々の予測では、1,450施設を対象に磁気プローブを販売し、224,949人の患者の手術に当該磁性マーカースystemを提供することができものと考えている。

(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

① 競合企業および競合商品

磁性マーカーとしては、Endomagnetics 社の Magseed と Sirius Medical 社の MaMaLoc が存在する。Magseed は欧州、米国ともに承認済みであり、米国では 510(k)での承認を受けている。MaMaLoc は臨床使用の文献は出ているものの、承認に関しては情報が無く、まだ製品化には至っていないと思われる。

磁気プローブとしては、Endomagnetics 社の Sentimag が存在する。Sentimag は欧州では単独の医療機器として承認済みである。米国では Magseed との組合せにより 510(k)での承認を受けている。Sirius Medical 社から MaMaLoc の検出器に関しては明示的な資料は出していないが、MaMaLoc の臨床使用の文献では検出器として Sentimag を使用している。

② 市場獲得のための障壁

国内には競合製品が無いため、障壁はない。海外についても、競合製品はあるもののこれから展開すべき市場であり、今のところ大きな障壁はないと考えている。その中での障壁としては、磁性マーカー、磁気プローブともにこれから承認・認証を取る必要がある点だけである。

2) 当該医療機器等と競合製品／企業とのベンチマーキング（競合との差別化要素）

① 競合商品との比較表

	提案機器	競合機器 1	競合機器 2
メーカー	マトリックス細胞研究所	Endomagnetics	Sirius Medical
概要	磁性体を含む非触知乳癌の位置検出用のマーカーとマーカー検出用の磁気プローブからなる。乳房切除等に際し、術前に磁性マーカーを病変部に留置し、磁気プローブにより磁性マーカーを検知することで病変部に位置特定を容易にする。	乳房切除等に際し、術前に Magseed を病変部に留置し、Sentimag により Magseed を検知することで病変部に位置特定を容易にする。	乳房切除等に際し、術前に MaMaLoc を病変部に留置し、Sentimag により MaMaLoc を検知することで病変部に位置特定を容易にする。
型式	未定（磁性マーカー + 磁気プローブ）	Magseed + Sentimag	MaMaLoc + Sentimag
特徴	マーカーにはナイロン糸をつけることで、リスクを低減。挿入針に超音波用スケールガイドを施すことでマーカー挿入の際の正確性を向上。検出器は小型軽量でハンディでの使用が可能。	マーカーは 18 ゲージの針により挿入。検出距離は 30mm。長期の埋め込みが可能。	マーカーは 14 ゲージの針により挿入。マーカーにのみ特化し、検出器は Endomagnetics 社の Sentimag を使用。
国内市場規模			
国内シェア			
海外市場規模		不明	不明
海外シェア		不明	不明

売価	磁性マーカーは15,000円程度、磁気プローブはリストプライスで400万円、卸価で200万円を予定。	Magseedは不明 Sentimagは1000万円程度	不明
保険償還 点数	未定		
クラス分類	磁気プローブはクラスIIa	いずれもクラスIIa	不明

② 競合商品との差別化要素

磁性マーカーはナイロン糸がついているため、長期の埋込には耐えられず、乳房切除術直前に挿入する必要があるものの、リスク低減が図られており、より迅速な承認と市場展開が可能となると見込まれる。

磁気プローブは、競合機器である Sentimag と比べて、ほぼ同じ検出能力を有しながら、小型軽量を実現しており、手術場での操作については高い優位性を有していると考えられる。また、価格面でも競合製品が600～1,000万円販売されているのに対して、磁気プローブはリストプライスで400万円、卸価で200万円を予定しており、販売価格は競合製品の半額以下になることが見込まれ、競合製品が開拓した市場についても奪取可能であると考えている。

要素技術として駆動磁場生成磁石やマーカに遅れが生じているものの、信号処理技術は予定より早く完成しており、磁気プローブは概ね計画通り進み、一部で計画より早めに完成させることで、既製品のマーカとの組合せにより事業化を加速させるため、今年度末実施完了予定の追加臨床試験を予定している。磁性マーカに関しては材料の決定に時間がとられたため全体的に遅れが生じているが、開発マーカは既製品のマーカの後発品となり認証となるため、薬事申請及び上市は予定通り進められると見込んでいる。

(2) 投資回収計画

磁性マーカー

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)	非公開									
うち補助対象	0.10	0.35	0.15	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	非公開									
売上高(単位:億円)	—	—	—	非公開						
販売数量(単位:千個)	—	—	—	非公開						

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)	非公開									
うち補助対象	0.00	0.05	0.35	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	非公開									
売上高(単位:億円)	—	—	—	—	非公開					
販売数量(単位:千個)	—	—	—	—	非公開					

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)	非公開									
うち補助対象	0.10	0.40	0.50	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	非公開									
売上高(単位:億円)	—	—	—	非公開						
販売数量(単位:千個)	—	—	—	非公開						

※各年4月～3月の年度で表記。

磁気プローブ

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)	非公開									
うち補助対象	0.10	0.35	0.15	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	非公開									
売上高(単位:億円)	—	—	—	非公開						
販売数量(単位:台)	—	—	—	非公開						

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)	非公開									
うち補助対象	0.00	0.05	0.35	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	非公開									
売上高(単位:億円)	—	—	—	—	非公開					
販売数量(単位:台)	—	—	—	—	非公開					

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)	非公開									
うち補助対象	0.2	0.8	1.0	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	非公開									
売上高(単位:億円)	—	—	—	非公開						
販売数量(単位:台)	—	—	—	非公開						

※各年4月～3月の年度で表記。

製品としては磁性マーカーと磁気プローブがあるが、それぞれについて検討を行った。

磁性マーカーの販売価格については、従来製品であるガイディングマーカーシステムが5本入り3万強で販売されている。開発している磁性マーカーはガイディングマーカーシステムよりより遠距離で読めるほか挿入が容易になるため、販売価格はガイディングマーカーシステムより高くできると想定しているが、大幅な増加は見込めない。そのため、卸価で5000円程度を目標として売り上げを想定している。

磁気プローブの販売価格については、競合製品である Sentimag が600～1000万円で販売されているのに対して、磁気プローブはリストプライスで400万円としている。そのため、販売価格は競合製品の半額以下になることが見込まれ、市場の拡大のみならず競合製品が開拓した市場の奪取も可能であると思われるため、市場におけるシェアは大きくなると見込んでいる。

販売数量については、我が国における乳癌施設数、乳癌患者数、各病期における手術対象患者数から1施設当たりの対象患者数を算出して、計算している。海外については資料があるアメリカ合衆国について検討を行った。アメリカ合衆国における販売数量については、毎年新規に見出される乳がん患者数266,120人、施設数(1,450施設)に対して日本と同じ割合で手術必要数を算出し、計算している。

国内市場に関しては、磁気プローブと既製品のマーカーとの組合せにより事業化を加速させることで、薬事申請時期と上市時期を前倒しさせる計画となっている。投資回収に関しては、加速できる時間は3カ

月であるため、回収計画については実質的に変更なしと見込んでいる。

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

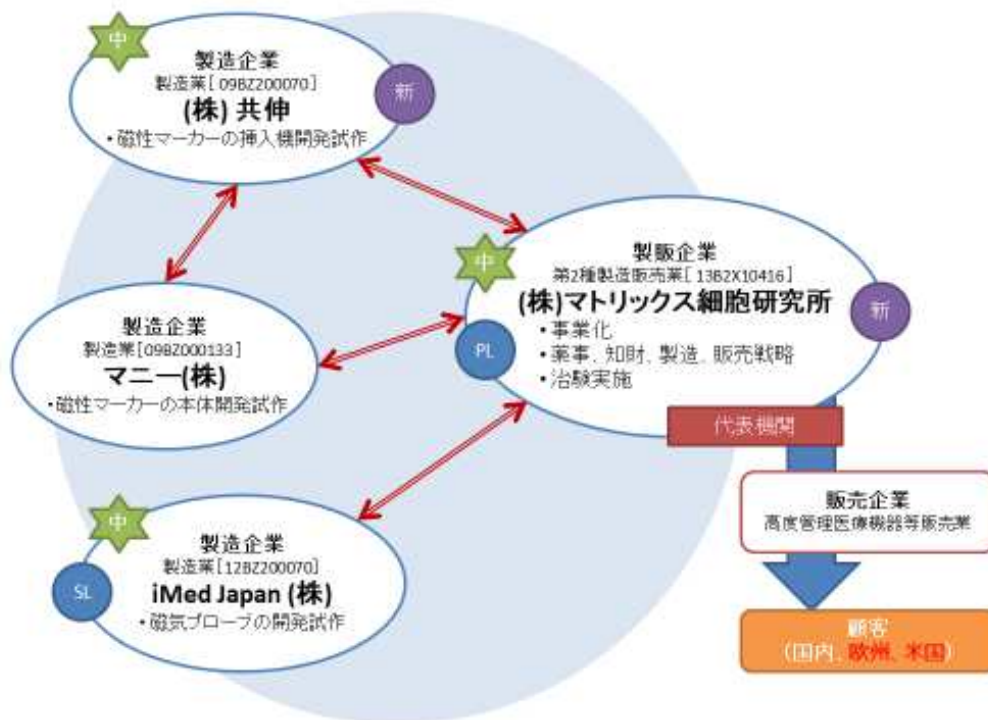
1) 売れ続けるためのビジネスの”仕組み”

本開発研究においては、ものづくり企業として、マトリックス細胞研究所、iMed Japan、共伸及びマニーが参加する。磁性マーカーの製造は、磁性マーカーの本体そのものはマニーが主体となって製造し、挿入機本体及び挿入機へのマーカー組み込みは共伸が主体となって進めることで、量産に対応する。磁気プローブの製造は、iMed Japan が主体となって進めるが、構成部品の外注化等により省力化して量産性を上げるほか、大量生産可能な製造会社への展開についても検討を行う。

販売企業として、国内については、デヴィコアメディカルジャパン、シスメックス、アダチなど（いずれも NDA 締結済み）とも協力関係にあり、今後販売についても話し合いを進めていく予定である。海外についてはデヴィコアメディカルジャパン、シスメックスの両社が海外に広く展開しているため、それぞれについて欧州、米国への展開について打診を予定しているほか、MEDICA での B2B マッチングによりマーカーについて高いシェアを有しているドイツの新興メーカー経由での販売について具体的な検討を進めている。

2) ビジネス体制

上市後のビジネス体制



2020年3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10月29日@PMDA）

非触知乳腺病変の体表からの特定に関し、従来手技のフックワイヤー法に変え、他社にて認証申請予定の磁性マーカーを本機器で検知する磁気探知法を相談した。治験の要否の考え方、今後の相談の進め方の指針を得た。

- 対面助言準備面談（2020年1月16日@PMDA）

全般相談で示された指針に従い、従来手技との等価性を文献調査で検証し報告した。これに対し、従来手技との比較及び等価性を項目毎に一層具体的に対比させるよう指針を得た。開発前相談の日程調整の認可を得た。

- ISO13485 認証および磁気プローブ EC 認証取得（2019年7月1日）

欧州での製造販売のために体制を整え、ISO13485 認証と磁気プローブ EC 認証を取得した。磁気プローブはセンチネルリンパ節生検目的であるが、装置としての安全性については認証されており、目的に関する適応拡大をすることでマーカー検出器としての認証を受けられる目途がついた。

- Q-sub (Q191648)（2019年8月22日申請）

FDA 承認に向けて承認区分確定に向けた Q-sub(Q191648)を行い、磁気プローブの検出対象を明確にし、リスクマネジメントを行うことで磁気プローブ単独での申請の可能性が示された。

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）

磁気プローブの磁石形状に関しての特許として PCT 出願を行った（2019年7月8日）。また、磁気プローブに関して競合特許を2件に絞り込み FTO 調査を行った。Endomagnetics 社は AC 磁場計測であること、オリンパス社は磁場計測が駆動磁場方向と直交平面であること、から共に抵触しないと結論付けることが出来た。

- 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

磁気プローブに関して、計測・出力・信号処理全てが携帯型に一体化されていることで、システム特許の可能性が示され、出願準備を進めている。

- 模倣品・侵害者が現れたときの対応

磁気プローブに関して信号処理にかかわる機能の大半をマイコンで実現しており、マイコンのファームウェアにプロテクトを施すことでリバースエンジニアリングを困難にできるようにした。

3) 開発戦略検討状況

- 開発リスクの明確化と対応

既存マーカーとの組み合わせでプローブの承認申請を目指すことで計画を加速化した。また、新規マーカー開発は更なる高性能化を目指す方向で競争力を強化する予定である。

- 薬事申請に必要なエビデンス収集

磁気プローブのマーカー検出器としての適応拡大を目指して、多施設臨床試験を実施し、結果を含めた臨床試験報告書をまとめた。現在、追加の多施設臨床試験を実施中であり、結果が出しだい臨床試験報告書にまとめる。さらに開発中の磁性マーカーの海外での承認認証を目指して、乳腺非触知病変の検知シス

テムの有用性および安全性を示すべく、磁性マーカーを用いた臨床試験を行う。臨床試験の実施場所としてはイギリスオックスフォード大学（または、UCL）を予定しており、症例数としては30症例程度と小規模な試験での計画を立てるべく打合せを行っている。イギリスはECより脱退するが、現状では、イギリスでの本臨床試験データをもってCEマーク申請できることは確認済みである。

4) 販売戦略等

- 販売チャネル

MEDICA 2017-2019 でコンタクトしたのは、37 代理店及び 8 輸入業者である。現在、ドイツ、スイス、ルーマニア、スウェーデン、スペイン、ギリシャ、イタリアの代理店 9 社と話し合いを開始している。特に、磁性マーカーの販売展開については、2 社との連携検討中である。

また、代理店の紹介で、パナマ、ベトナム、インド、バーレーン、ロシアなどから病院等への導入を希望などとなっている。その他、UAE、サウジアラビア、イスラエル、中国、韓国、ブラジル、ウクライナ、台湾、南アフリカ、クウェート、スロベニア、ラトビア、トルコ、エクアドル、イラン、マレーシアなどの代理店とも各国の薬事の状況を含め検討中である。

- 供給（生産、物流）体制

磁性マーカーの製造については、挿入針は共伸において、マーカー本体及び挿入針への組み込み・パッケージングはマニーにおいて実施してもらえる段取りがついている。磁気プローブの製造については iMed Japan への委託製造の段取りがついている。

デモ機の購入希望先に関しては、主として薬事戦略に基づいた販売体制を整えており、体制が取れ次第デモ機を販売するとともに、遅滞なく医療機関にも販売できるよう、現地代理店および医療機関と連携を取りつつ販売計画を作成している。

- アフターサービス体制、使用教育体制、クレーム処理体制

アフターサービス体制として販売代理店と連携してサービス体制を整備する予定でいる。基本的に磁気プローブ、マーカーともに、不良品は現品交換であり、オーバーホールなどの定期的なメンテナンスは不要であり、機器固有の特別なアフターサービス体制は不要である。使用教育体制については、ファントムを用いた実施ビデオを作製して販売代理店及び使用者に提供する予定である。クレーム処理体制としては市販後監視計画に基づき販売代理店経由でクレームを受け、機器の不備によるものについては交換品を提供する予定であり、現在、そのためのルールを含め詳細を検討している。

- QMS 等の品質保証体制

マトリックス細胞研究所において品質管理体制として、医療機器製造販売業許可取得済みで、また磁気プローブの製造販売に関して ISO13485 の適合も受けており、磁気プローブの製造販売体制はヨーロッパ、国内で構築が完了している。磁性マーカーの製造委託先である共伸およびマニーに関しては製造に必要となる品質管理体制の構築を依頼済みであり、国内での医療機器製造業登録までは至っている。磁気プローブの製造委託先である iMed Japan に関しては、国内での医療機器製造業登録済みであるほか、マトリックス細胞研究所との間で品質保証に関する契約を結んでおり、品質保証体制が確立されている。

また、EU では、ドイツにある MedNet と法定代理人契約を締結しているので、医療機器販売に必要な登録に問題はなく、イギリスやその他の国における販売体制構築においても、CE マークや FDA 取得があれば展開可能な国や、独自の薬事法規を制定している国もあるため、薬事状況を調査し必要な体制を構築している。

- 広報・普及計画

Medica2019 への出展を通じて、世界各国の販売代理店との交渉を行ったほか、Web ページを拡充させ、問い合わせに対して迅速な対応が可能な体制を構築している。

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磁性マーカーと磁気プローブとの組合せ時の薬事戦略の策定 ②FDA 対応 ③MDR 対応	①PMDA 相談により承認要件などを明確化する ②FDA 対応の経験を有しているコンサルタントの活用 ③MDR への対応に必要な事項の精査とともに経験を有するコンサルタントの活用
知財	① 新規磁性マーカーの技術特性と差別化	① 超音波エコーガイド下での高解像度による視認性の向上技術と検知等方性マーカーの形状及び形状生成方法を特許化する
技術・評価	① マーカーの挿入後の移動対策	① マーカー形状の再検討
その他事業化全般	①事業化の加速に際して使用する既存マーカーであるガイディングマーカーシステムの製造販売会社の八光との関係。	①薬事申請を含めた薬事対応、販売対応について打合せを重ねて意思疎通を図っている。今後必要に応じて契約等を結ぶ予定である。

1.6 2019 年度補助事業の成果概要

(1) 補助事業の事業概要

乳腺非触知病変摘出のための磁性を用いたピンポイント検出システムを開発し、海外展開するため、(1)磁性マーカー開発・評価：デザインレビュー（DR）に従って、2次試作および量産試作とその物理的試験を実施するとともに試作品を用いて生物安全試験と滅菌バリデーションを実施する。(2)磁気プローブ開発・評価：デザインレビュー（DR）に従って、試作機開発および量産試作を行い、検出能について物理的試験を実施する。(3)臨床試験：提案システムの臨床学的意義の立証と手術プロトコルの確立のため、磁気プローブ及びガイディングマーカーシステムを用いた臨床試験を行う。(4)薬事戦略：海外展開を視野に QMS/ISO を整備する。PMDA 開発前相談対面助言や認証機関への相談を実施し、FDA 及び CE マーク(適応拡大)などに必要な情報を収集準備する。(5)知財戦略：先行技術調査を実施し、必要な特許を出願する。(6)製造戦略：ものづくり企業間で QMS 省令に基づいた製造体制の構築と部品調達などを検討する。更に、(7)販売戦略は、QMS 省令に基づき販売体制を構築し、海外販売展開に必要な現地代理人の調査や認証機関の選定を行う。販売会社など海外展開のチャネル確保の準備を行う。

(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
磁性マーカー	磁性体によりつくられたマーカーで非触知病変部に埋め込み、術中に磁気プローブで位置を同定するために使用する。
磁気プローブ	磁性マーカーを検出するために使用するプローブ

(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
①磁性マーカー開発・評価 1) 設計開発（デザインレビュー） （マトリックス細胞研究所） 新規磁性マーカーが磁気プローブによって適正に検出されるべく磁性金属の物理特性やその形状に対する一般要求事項のデザインレビューを進める。そこで手順書に従って適宜物理的試験のフィードバックを受けて製品仕様書等を作成し、共伸で行う設計開発、試作へフィードバックする。また、デザインレビューに際しては、コンサルより薬事の立場での意見を得る。	【進捗 85% : ○】 <ul style="list-style-type: none"> 設計開発の手順にのっとり、製品企画審査を行い、顧客要求事項の明確化を行った。検知距離 3cm 及びそれ以上、フックの長さ並びに径は既存フックワイヤー製品に準ずるとした。 八光ガイディングマーカーシステムのフックを模したサンプルを各種ステンレスで試作し、磁気プローブを用いて検知距離を測定した。その結果 SUS304 を用いて細いワイヤーを束ねた構造がもっとも検知距離が長く、ターゲットの 3cm を達成した。 医療目的で留置する磁性金属材料の生物安全性 	<ul style="list-style-type: none"> 2月にヨーロッパから得られた情報により、マーカーの移動対策が要求事項として追加され、マーカー形状の改良が必要となった。これにより量産試作などの完了が当初の計画より遅れることとなった。一方で、生物安全試験などは当初の予定通り終了しており、全体の達成状況としては、進捗を 85%と見込んだ。 物理的な外力を与えられた状況下でも移動が少なくなる最終的な形状決定及び製造方法の確立。

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>2019 年 10 月 デザインレビューの実施・製品仕様書の完成</p> <p>2020 年 3 月 工程 FMEA の完了 （継続）各種試験による設計開発の検証（共伸） 物理的試験の結果を受けて、製品仕様に基づき、臨床使用に適した形状、検出距離などを満たせつつ、量産可能な磁性マーカーの設計を行う。（設計の完成後はなし）</p> <p>2019 年 12 月 製品仕様等に基づいた設計の完成</p> <p>3) 2 次試作（共伸） 1 次試作を基に、臨床使用に適した形状を持ちながら、磁気プローブによる検出距離を延伸させる試作機を開発する。</p> <p>2019 年 10 月 2 次試作の完了</p> <p>4) 量産試作（共伸） 磁性マーカーの量産化を目指して、量産に適した金型となるよう形状などについて改良を行い、量産性を確認する。量産性は製造技術開発により影響を受けるため、製造技術開発と並行して進める。</p> <p>2020 年 3 月 量産性の確認終了</p> <p>5) 物理的試験（東京大学） 開発する新規磁性マーカーは、磁気プローブで高感度に検出できるように、磁性の大きい材料である必要がある。各種金属材料の超電導量子干渉計を用いた磁化特性の計測を実施し、解析結果をもとに磁化特性</p>	<p>を明確にするため、日欧米における使用許可及び使用実績について調査を外部専門会社に依頼した。その結果、ステンレス材は全般的に埋植安全性の実績があること、ニッケル含有量の多いパーマロイは安全性に疑問があること等がわかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUS304 は着磁する恐れがあり、着磁により検出距離が延びる等のメリットがあるが、着磁の安定性等のリスクもあり得る。リスクについて検討を行い、マーカーの材料としては、事前に着磁した SUS304 が生体適合性も含めて現時点で最適であると決定した。 • 形状についてマーカーの一部をくぼませて引っかかるようにしたダンベル型が候補として挙げられていたが、細いワイヤーを束ねた構造でダンベル型を作ることは困難である。 ダンベル型として一部をくぼませたのはマーカーが組織に引っ掛かるようにするためである。そこで、くぼみの代わりに細いワイヤーの一部が広がり組織に引っ掛かる様にした、魚型の構造について検討している。 この構造であれば、細いワイヤーを束ねた構造でありながら組織に引っ掛かる構造となる。無垢材からの切り出しにより模したものを作製し検出距離等性能を確認したところ、総合的にはダンベル型よりより長距離で検出できることが判明した。 魚型を第一候補としてダンベル型も含めて、量産製造について検討を行っている。 • マーカーの挿入針に先端からの距離に応じて形状が変化する凹凸を設けることで超音波による針先端位置を容易に確認できるようになるめどがついた。量産に適した形で凹凸を設ける方法について検討を行っている。 • 生物安全性についてはマーカーおよび挿入針に使用する材料として既製品で用いられている材料を使用することで対応する。 	<ul style="list-style-type: none"> • 物理的な外力を与えられた状況下でも移動が少なくなる最終的な形状決定及び製造方法の確立。

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>の評価手法を確立し、最適な形状・材料を検証し、適宜設計開発にフィードバックする。</p> <p>2020 年 3 月 試作した磁性マーカーの検出能をはじめとする物理特性の評価結果の提出</p> <p>6) 生物安全試験 (マトリックス細胞研究所) 磁性マーカーで使用する材料は磁性を持つ必要があるため、一般的に針などで用いられている材料とは異なり生物学的安全性については未知である。そこで磁性マーカーで使用する材料について生物安全性試験により生物安全性の確認を行う。</p> <p>2020 年 3 月 生物安全性試験の完了</p> <p>7) 滅菌バリデーション (マトリックス細胞研究所) 磁性マーカーは体内に挿入するため、滅菌して使用する必要があるが、形状として挿入機等は管腔構造を取るため、確実な滅菌が行える条件を見出す必要がある。そこで試作した磁性マーカーを用いて滅菌バリデーションを行い、確実な滅菌が行える条件を決定する。</p> <p>2020 年 3 月 滅菌バリデーションの完了</p>	<p>・滅菌についてはマニー社内での滅菌を検討しており、滅菌バリデーションを含めて検討を行っている。</p> <p>・ヨーロッパの共同研究先からの情報として、海外において既存マーカーを含めて数 cm 動くことが判明した。これは、海外では放射線科医がマーカーを挿入するため、外科医が術前委再確認を行うことが多く、その際に乳房をマッサージするのと同じかかるとあるためである。この問題について追加的な対策が必要であり、マーカー形状の改良が必要となった。</p>	
<p>②磁気プローブ開発・評価</p> <p>1) 設計開発（デザインレビュー） (マトリックス細胞研究所) 磁性マーカー検知用医療機器として適応拡大の申請をする必要があるため、磁気プローブのデザインレビューを進める。そこで手順書に従って適宜物理的試験のフィ</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <p>・目標検知性能を達成するため磁性マーカーの仕様決定と並行して磁気プローブの仕様改善を検討した。その結果 a) ホールセンサー面と計測部ヘッドカバー内側面との距離を 0.6mm 短縮する。これにより設計センターを本来の目標性能に持つて行く b) スピーカー音遮蔽の改善（音量 max</p>	<p>・量産製造移管。 ・国内医療機器承認申請、MDR 対応、FDA 申請。</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>ードバックを受けて製品仕様書等を作成し、iMed Japan で行う設計開発、試作へフィードバックする。また、デザインレビューに際しては、コンサルより薬事の立場での意見を得る。</p> <p>2019 年 10 月 デザインレビューの実施・製品仕様書の完成</p> <p>2020 年 3 月 工程 FMEA の完了 (継続) 各種試験による設計開発の検証 (iMed Japan) 物理的試験の結果を受けて、製品仕様に基づき、開発済みの磁気プローブを磁性マーカー検出に適した形に改良するためのセンサーおよび回路設計を行う。(設計の完成後はなし)</p> <p>2019 年 12 月 製品仕様等に基づいた設計の完成</p> <p>2) 試作機開発 (iMed Japan) 磁気プローブの設計開発で決定された仕様を基に試作を行うため、各種図面を作成し試作機を作製する。</p> <p>2019 年 10 月 試作機の作製</p> <p>3) 量産試作 (iMed Japan) 磁気プローブの量産化を目指して、金型を用いた射出成型による外郭を使用した磁気プローブを試作する。</p> <p>2020 年 3 月 量産試作の完了 (マトリックス細胞研究所) 既存の磁気プローブの外郭製造は切削品のため製造性が低く高コストである。一</p>	<p>で電池寿命を短縮させることを避け、標準設定音量で十分に検知認識が出来ること) c)磁石形状を変えることにより検知量の温度依存性を無くす d)新たな信号処理方式により、検出可能な信号レベルを下げる、等の改善策を講じることとし、それら仕様を固めた。磁石形状については検討中であるが、それ以外については評価も含めて完了しており製品に対して改良が施されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低コスト化のための金型製造について射出成型メーカーとの協議を行い、内部構造を含めて金型化に必要な構造についての検討を完了した。 ・磁石形状変更による検知量の温度依存性対策についての実験評価を行い、課題抽出と対策を検討中である。 ・磁気プローブについてセンチネルリンパ節同定用途で CE マークを取得した。マーカー検出用への用途拡大に向けて関連書類を作成している。 ・米国における磁気プローブ単独での申請可能性について、Q-sub (Q191648) を行った。磁気プローブの検出対象を明確にし、リスクマネジメントを行うことで磁気プローブ単独での申請の可能性を示されており、検討を行っている。 ・金型を用いた量産製造について検討として試作を行ったところ、外観や機能性について切削品より良くなってほか、はめ込み構造を作りこむことで製造性についての向上も実現できた。 ・製造移管についての資料を作成するとともに、国内をはじめとして、MDR 対応や FDA 対応を行っている。 	

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>方、金型を起こすことで低コスト化が見込まれるが、切削品と金型品では設計方法が異なるため、金型に適した設計が必要となる。そこでマーカー検知用として適応拡大をする際に、合わせて量産で使用できる金型を用いて外郭を製造し試作することで、磁気プローブ本体組立の量産性を確認する。</p> <p>2020 年 3 月 磁気プローブ本体組立の量産性の確認終了</p> <p>4) 物理的試験（東京大学） 磁気プローブの温度変化等による検出値の変化を抑え、磁性マーカーをピンポイントに検出するシステム開発のために、磁性マーカーに対する磁気プローブの感度を検証し、適宜設計開発にフィードバックする。</p> <p>2020 年 3 月 試作した磁気プローブの温度安定性をはじめとする物理特性の評価結果の提出</p>	<p>【進捗 90% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・昨年度に実施した臨床試験データについてデータ解析を行い、サンアントニオ乳癌シンポジウムで発表した。 ・マーカー検知機として磁気プローブの承認を得ることで事業化を加速すべく、改良を施した磁気プローブと既製品のマーカー（ガイディングマーカーシステム、八光製）との組合せによる臨床試験を行うべく、計画変更申請を行うとともに、倫理委員会への申請を行った。計画変更については承認が得られ、変更した計画に沿って事業を遂行している。倫理委員会の承認に関しても、一部書類不備が指摘され継続審査とはなったものの対応を行い、継続審査で承認された。 	<p>今後検討・実施すべき事項</p>
<p>③臨床試験</p> <p>1) 臨床試験 （マトリックス細胞研究所） 既製品のマーカー（ガイディングマーカーシステム）と未来医療の成果による磁気プローブとの組合せで臨床試験（ガイディングマーカーシステムと磁気プローブ開発機を利用した乳癌非触知病変に対する病変特定法の検討、2019 年 1 月～3 月（jRCTs032180422））として 41 症例を実施した。その結果、全例でガイディングワイヤーシステムを含む術中病変摘除の確認が可能であった。一方、磁気プローブに関しては、センサー配置変更による地磁気</p>	<p>【進捗 90% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現在実施している臨床試験の症例数の増加が当初の想定以上に低く、臨床試験の終了が遅れることとなった。一方で、必要な手続等は適切にとり、遅れへの対処も進んでいるため、全体の達成状況としては、進捗を 90%と見込んだ。 ・実施中である、CE マーキング磁気プローブと既製品のマーカーとの組合せによる臨床試験の必要症例数の実施と報告書の完成。 ・海外臨床試験に必要な段取りの確立。 	<p>今後検討・実施すべき事項</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>補正の高性能化と新たな検出モードによる高感度検出の改良が施され、CE マーキング（4201663CE01）も取得した。</p> <p>そこで、事業化を加速するために既製品のマーカーと改良済みの磁気プローブとの組合せで性能確認試験として多施設臨床試験を実施し、磁気プローブ単品だけでも医療機器承認の取得を目指す。</p> <p>臨床試験では、マーカー検出用に磁気プローブが必要となるが、臨床に使用する機器として、安全性や品質が管理された磁気プローブが必要となる。そこで、臨床試験用に安全性が確保され品質管理がなされた前述の CE マーキング取得済み磁気プローブを作製し、臨床試験に提供する。また、磁気プローブを用いた手術の際に必要な道具である非磁性筋鈎についても安全性が確認されたものを購入し、臨床試験に提供する。</p> <p>2019 年 12 月 CE マーキング磁気プローブ、非磁性筋鈎の提供 (日本医科大学) ガイディングマーカーシステムおよび磁性マーカーと磁気プローブを利用した乳癌非触知病変に対する病変特定法の臨床的意義を確立するために、非触知病変の特定の精度を評価するとともに、臨床試験で得られた知見を開発にフィードバックする。</p> <p>2019 年 10 月 特定臨床研究申請</p> <p>2020 年 3 月 目標全症例数到達 (昭和大学) ガイディングマーカーシステムおよび磁</p>	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験に向けて必要となる CE マーキング磁気プローブおよび非磁性筋鈎について提供の準備が整い、臨床試験を実施している。 新型コロナの影響などのためか、承諾が得られた患者数の増加率が 2018 年度に実施した臨床試験に比べ想定以上に低くなり、年度内での臨床試験終了は困難となった。現在引き続き来年度に継続できるよう試験期間延長の手続きを行っている。 海外における臨床試験については海外の認証機関に問い合わせを行っている。 	

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>性マーカーと磁気プローブを利用した乳癌非触知病変に対する病変特定法の臨床的意義を確立するために、非触知病変の特定の精度を評価するとともに、臨床試験で得られた知見を開発にフィードバックする。</p> <p>2020 年 3 月 目標全症例数到達</p>		
<p>④薬事戦略</p> <p>1) QMS 対応（業許可、体制構築） （マトリックス細胞研究所） 構築された QMS について実際に運用することで、品質管理監督がおこなえるようにすると共に、国内の製造販売業許可を取得する。</p> <p>2019 年 10 月 製造販売業取得 (iMed Japan) 構築済みの QMS 体制に基づき磁気プローブの試作を行い、実運用に適した形に QMS 体制を修正する。</p> <p>2020 年 10 月 実運用に適した QMS 体制の完成 (共伸) 磁性マーカーの製造所として必要な QMS 体制を構築する。</p> <p>2019 年 10 月 QMS 体制の構築完了</p> <p>2) 薬事相談（PMDA） （マトリックス細胞研究所） 磁気プローブに関して、既製品のマーカーの検出機として承認を受けるべく、治験の要否などを含めて PMDA 相談を行う。</p> <p>2019 年 10 月</p>	<p>【進捗 95% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> 磁性マーカーおよび磁気プローブの製造のための製造業は登録済み。 欧州での製造販売のために体制を整え、ISO13485 は 2019 年 7 月に適合認定を受けた。 製造販売業取得に向けて申請を行い、東京都による立入調査を受けた。対応が必要となる不備はなく、都による事務処理が進められており、1 月末に許可が得られる見込みである。 磁気プローブについて、マーカー検知機としての PMDA 対面助言を受けるべく、10/29 に全般相談を行った。磁気プローブの承認申請に際してのデータとしてはベンチテストで十分であると考え、治験なしでの承認を目指していることを伝え、開発前相談を受けるべく 1/16 に事前面談を受けることとなった。 FDA 承認に向けて承認区分確定に向けた Q-sub(Q191648) を行い、磁気プローブの検出対象を明確にし、リスクマネジメントを行うことで磁気プローブ単独での申請の可能性が示された。 欧州での認証に対しての臨床試験の要否や試験を依頼できる病院について欧州の認証機関に相談している。UK に共同研究者がいることもあり、臨床試験としては UK の病院が候補となっているがブレグジットの影響もあり、UK の病院でのデータの利用の可否についても合わせて確認を行っている。 	<ul style="list-style-type: none"> 薬事戦略は計画通り進んでおり、薬事相談を含めて年度内に終了できる予定を組んでいた。開発前相談についても年度内に終了したい旨は事前に PMDA に伝えた承が得られていたものの、PMDA 内部での日程調整の関係で年度をまたいでの実施となったため、全体の達成状況としては、進捗を 95% と見込んだ。 開発前相談の実施（2020 年 4 月 2 日予定）。 MDR 対応。 米国での製造販売に向けた品質管理体制（QSR）の確立。

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>PMDA 全般相談実施 2020 年 2 月 PMDA 対面助言</p> <p>3) 認証機関への相談 (マトリックス細胞研究所) 新規に開発予定の磁性マーカーについて海外展開を行う上で、認証機関による認証が必要となるため、海外における認証が必要となる事項について相談を行う。また、コンサルの助言を得つつ相談に際しての必要事項の抽出や認証に向けた薬事戦略の策定を行う。 2019 年 12 月 必要事項の抽出完了 2020 年 3 月 認証に向けた薬事戦略の策定 (継続) 申請の準備完了</p>	<p>・磁気プローブについて、MDD 下においてマーカー探知機としての EC 認証拡大を行うべく欧州の認証機関に確認を取ったところ、MDR 移行のため MDD 下での変更申請の受付は拒否された。MDR への移行対応についても確認したところ、必要項目の洗い出し中であり、MDR への申請に関しても今しばらく待つように言われている。</p>	
<p>⑤知財戦略 1) 戦略検討 (マトリックス細胞研究所) 海外展開のための特許を取得する必要があるため、磁性マーカーについて先行技術調査を継続し、その結果を基に特許戦略を検討する。また、特許出願文書と特許戦略との整合性を取る。 2019 年 7 月 先行技術調査の完了 2019 年 12 月 特許戦略検討の完了 2020 年 3 月 特許出願文書と特許戦略との整合性の確認完了 (継続) 先行技術調査に基づく特許戦略の実行</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・磁性マーカーおよび磁気プローブに関連した国内外の先行技術調査を実施するとともに磁気プローブの FTO 調査を行った。 ・磁気プローブに関して、磁石形状を変えることにより検知量の温度依存性を無くす方法は、PCT 出願手続きを完了した。 ・新たな信号処理は、磁石形状とは独立に特許化することとした。予算の関係で申請は来年度以降となるが、それまでの間はプログラムの秘匿化等により漏洩を防ぐことを検討している。 ・磁気プローブの FTO 調査の結果として、磁気プローブの製造販売に際して抵触する特許が無いことを確認した。 ・FTO 調査の際に先行技術も合わせて見直しを行ったところ、特許申請をしたのち特許性が無いと判断して実用新案とした請求項に関して特許性がある可能性が見出された。現在特許化すべく弁 	

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>2) 磁性マーカー・磁気プローブ出願 （マトリックス細胞研究所） 特許戦略に基づき特許を取得するために特許出願文書を作成し、特許出願を行う。 2020 年 3 月 特許出願文書の完成、特許出願</p>	<p>理士と打合せを行っている。</p>	
<p>⑥製造戦略 1) 製造技術開発 （マトリックス細胞研究所） 事業期間ならびにその後の製造販売の状況に応じた形で製造が行えるよう製造計画を立て、計画実行に必要な製造技術を開発として、磁気プローブの外郭製造の量産化に必要な外郭構成と金型の構造検討を行う。（外郭構成と金型の構造検討による製造技術の開発完了後はなし） 2019 年 8 月 製造計画の策定 2019 年 12 月 製造技術の開発完了 （iMed Japan） 磁気プローブの製造の QMS 体制にのっとりつつ、製造計画に基づいた製造をおこなうために必要な製造技術を開発として、磁気プローブのセンサー部および内部構成品の量産化に必要な組立および検査方法の検討を行う。（組立および検査方法の検討による製造技術の開発完了後はなし） 2019 年 12 月 製造技術の開発完了 （共伸） 磁性マーカーの製造の QMS 体制にのっとりつつ、製造計画に基づいた製造をおこなうために必要な製造技術を開発として、磁性マーカーの量産化に必要なマーカー</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> 磁気プローブの量産化に向けて、基本取引契約および品質管理に関する取り決めの締結を完了した。 ホールセンサー面と計測部ヘッドカバー内側面との距離の 0.6mm 短縮とスピーカー音遮蔽の改善について、対応する部品寸法及び製造工程の見直しを行い、評価を含めて完了した。 射出成型可能な形状についてメーカーと協議し内部構造を含めてほぼ決定した。当初検討していたメーカーでは金型費用が想定を大幅に超えていたため、他メーカーについても検討を行い、現実的な費用を提示してもらえるメーカーを見つけた。詳細についての検討を行っている。 射出成型部品を用いた際の量産製造について、製造移管先を見つけ、製造移管についての協議を開始した。 磁気プローブについて原価計算を行ったところ、外郭などが樹脂製で削り出しにより製造を行っているため、部品原価が数十万円となっている。これを金型による射出成型とすることで部品原価を十万未満とすることができ、金型費用と比較して 100 台程度でも射出成型化によるメリットがあることが判明した。 磁性マーカーの量産体制確立に向け、磁性マーカー本体の製造はマニーで行い、挿入機の製造は共伸が行うことで決定し、体制構築を行うとともに、マニーでの滅菌について検討を行っている。 	

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>ーの形状加工、挿入機の製造、挿入機へのマーカー挿入方法について検討を行う。検討に際しては量産性と密接にかかわるため、量産試作と並行して進める。</p> <p>2020 年 3 月 製造技術の開発完了</p> <p>2) 調達検討 (マトリックス細胞研究所) 磁性マーカー及び磁気プローブ製造において選定した調達先からの調達計画を策定し計画に基づき実行する。</p> <p>2019 年 12 月 調達計画の策定と実行</p>		
<p>⑦販売戦略</p> <p>1) 体制構築・チャネルの確保 (マトリックス細胞研究所) 磁性マーカーおよび磁気プローブについて海外での認証・承認取得のために、現地代理人が必要であるほか、事業化において販売企業の確保が重要になる。</p> <p>2020 年 3 月 EU 販売企業との契約、US の現地代理人および販売企業の選定 (継続) 販売契約条件の検討および締結、販売体制の確立</p>	<p>【進捗 100% : ○】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・欧州現地代理人との代理人契約を締結した。 ・国内、欧州および米国での販売代理店の選定の一環として、各社との折衝を開始した。数社と協議を行っている。 ・磁気プローブに関して MEDICA で展示を行った。展示はセンチネルリンパ節生検向けの機器として展示するが、将来的にはマーカー検出も検討している旨を伝えたところ、来場者より高い評価が得られた。その一つとして、マーカーについて高いシェアを有しているドイツ新興メーカーの SOMATEX と B2B マッチングを行い、磁気プローブについて SOMATEX 経由での販売する話となり、具体的な検討を進めている。 ・東南アジアへの展開も検討しており、CE マークの援用等による承認加速化も含めて関連業者と検討を進めている。 	

(4) 2019 年度の到達点（総括）

臨床試験により非触知病変に埋め込まれた既承認済みマーカーを磁気プローブにより検出できることが判明し、当初の計画にあった新たに開発する磁性マーカーと磁気プローブとの組合せによる検出システム以外に、既承認済みのマーカーと磁気プローブとの組合せによる検出システムを事業化させることで、本事業による事業化を加速させ、薬事申請及び上市スケジュールを3カ月前倒しできる予定となった。

磁性マーカーの開発では、使用する材料が決定するとともに事前の着磁により検出距離の延伸を図った。磁性マーカーの形状についても候補が絞られ臨床試験に向けての試作を行っている。磁性マーカーの挿入機について針表面に超音波反射用の加工を施すことでマーカー挿入を容易にするとともに誤った位置への留置を防ぐ効果が期待される。

磁気プローブに関しては改善により検出能の向上が行われた。また金型による低コスト化についても検討を行い部品原価の大幅な低減が見込まれる。

事業化に際して必要となる国内の業許可等の薬事申請を済ませ、業許可等取得済みもしくは取得見込みとなっている。海外についてはISO13485適合承認を取得済みでQSR適合について計画を進めている。国内承認に向けてPMDA相談を進めており、今年度中に対面助言を得る予定となっている。海外承認については海外認証機関と連携を取り必要な手続き及びそのための準備を進めている。

開発した内容については特許の専門家の意見を踏まえて特許戦略を策定し特許化を進めている。販売に関してはB2Bマッチングを行い、一部では具体的な検討を進めている。

1.7 補助事業の振り返り

(1) チェックリストによる自己評価結果

市場	当該機器のニーズは特定の意見ではなく、客観的な情報で確認できていますか。	○十分
	当該機器の販売先(導入・普及場所)は明確になっていますか(一般、診療所、地域中核病院、高機能病院)。	○十分
	対象となる患者が明確になっていますか。	○十分
	対象となる疾病・診療科等が明確になっていますか。	○十分
	当該製品の業界特性は把握できていますか。	○十分
	市場規模(導入・普及台数)は明確になっていますか。	○十分
基本戦略	SWOT分析は十分に行っていますか。	△一部
	5Forces等の市場構造分析は十分に行っていますか。	○十分
	マーケティング戦略(市場のセグメント化、ターゲットとするセグメント、自社のポジショニング等)は明確になっていますか。	△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
薬事	上市までに必要な開発費の想定、その調達計画はできていますか。	△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
	ビジネスモデルに対応した業許を持っていますか。	○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。	○十分
	薬事法以外の規制についても対応が明確になっていますか。	○十分
	製品の利用方法が明確になっていますか。	○十分
	同時に利用する機器も含めて導入が実現可能になっていますか。	○十分
これまでのルールや慣行に逆らわない利用方法になっていますか。	○十分	
知的財産	当該製品に関連する先行特許調査は十分に行っていますか。	○十分
	当該製品に必要な先行特許についてはライセンス等で使用できるようになっていますか。	△一部
	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。	○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。	○十分
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。	△一部	
販売・物流	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。	○十分
	QMS等の品質保証体制が明確になっていますか。	○十分
事業収支	広報・普及計画は明確になっていますか。	○十分
	想定価格は顧客が感じる価値に見合ったものですか。	○十分
	製造原価(あるいは提供コスト)は明確になっていますか。	○十分
	売上、コスト(変動費・固定費)、利益、減価償却等を考慮した計数的な計画は明確になっていますか。	○十分
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。	○十分
	事業拡大に伴い、どのタイミングでどのような人材・資金がどの程度必要になるか明確になっていますか。	○十分
	海外に対する戦略は明確になっていますか。	△一部
	当該事業に対するリスクの洗い出しは十分に行われていますか。	△一部

(2) 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

販売体制に関して、7月に経験者を雇用し構築を進めているが、販売チャンネルの確保は国内だけでなく海外も必要となるため、具体的な体制構築に時間を要している。そのこともあり、より早く経験者を取り込み、年度開始より販売体制構築を進めるべきであった。

2) 事業の進め方

既存のマーカ―と磁気プローブとの組合せによる事業化の加速に関して、最終的には計画変更を行い、PMDA の対面助言も予定しているが、臨床試験の結果をまとめるのに時間がかかったこともあり、計画変更の申請は 10 月末となり、PMDA の対面助言は年度末の予定となった。計画変更の基となる臨床試験の結果そのものは年度当初には出ていたため、臨床試験結果を早めにまとめるとともに、臨床試験の結果のみを基にして計画変更について相談及び申請を行えばより早い時期での計画変更承認が望め、合わせてより早い段階での PMDA の対面助言も得られ、トータルとしてより事業化の加速が可能であったかと思われる。

欧州における磁気プローブの適用拡大について、当初 MDD での変更を予定していたが MDR 移行のため変更申請の受付を拒否されたほか、MDR への対応に必要な項目の洗い出しのため、MDR での変更申請についても今しばらく待つように言われた。MDR への移行については認識していたものの移行に際して半年以上の時間がかかることまでは想定しておらず、より早い段階で変更申請を進めておければ MDD での移行ができ、欧州においてもより早い段階での事業化も考えられた。

3) その他

マニーに関して最終的に事業化への参加の了承が得られはしたものの、了承を得るのに時間がかかり今年度は本事業への直接参加はかなわなかった。事前に打診は進めていたが、より早い段階で了解が得られるよう関係者との検討を進めておくべきであった。

(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	新規開発の磁性マーカーと磁気プローブとの組み合わせのみによる検出システムの確立。	新規開発の磁性マーカーと磁気プローブとの組み合わせ以外に既承認済みのマーカーと磁気プローブとの組合せによる検出システムの確立。	マーカーが検出可能な磁気プローブは早めに完成しており、既承認済みのマーカーとの組合せにより事業化を加速できるため。
機器スペック・ ビジネスモデル	(提案なし)	既承認済みのマーカーの利用	既承認済みマーカーによる検出についても臨床試験により有効性が実証されたため。
事業化体制	上市後のビジネス体制として磁性マーカーは共伸のみにより実施。	上市後のビジネス体制として磁性マーカーに共伸以外にマニーが追加され実施。	本事業開始当初より共同研究の形で進めていたが、本事業への参加についてマニーの社内での了解が得られたため。
事業化計画 (開発・薬事・上市スケジュール)	国内市場における薬事申請時期及び上市時期はそれぞれ 2021 年 1 月及び 2021 年 10 月。	国内市場における薬事申請時期及び上市時期はそれぞれ 2020 年 11 月及び 2021 年 7 月。	既承認済みのマーカーと磁気プローブとの組合せによる検出システムについても計画に盛り込んだため。

(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	海外治験に関しては国内で知見を持っているところが少ないこともあるため、海外の認証機関へアプローチする方が良い	ヨーロッパの認証機関の日本支社を通じて本国への問い合わせを依頼している。
	マーカー検知機として PMDA 相談を早めた方が良い。	事前面談まで進めており、2019 年度内に対面助言を得る予定である。
知財	マーカーに糸をつけることでリスク低減を行っているならば特許化できないか検討した方が良い。	既製品で糸付マーカーは多種あり、磁気法に特化した新しいことはなく、特許化は困難と判断した。
	FTO 調査（磁気プローブおよび磁性マーカー）を行うこと。	磁気プローブに関しては FTO 調査を行い、抵触する知財はないことを確認済みである。磁性マーカーはこれからであるが、先行技術調査により磁性マーカーの関連特許は調査済みである。量産方法を含めてある程度詳細について決定のめどが立った段階で FTO 調査を行う予定である。
技術・評価	なし	
その他事業 化全般	日本での事業化を先行させた方が良い。	既存の国内マーカーとの組合せにより国内での事業化を加速させた。

(5) 継続条件への対応状況

継続条件	対応状況
特になし	

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

磁性マーカーに関して、ヨーロッパからの情報としてもたらされたマーカーの移動の問題について、磁性マーカーの形状変更を含めて検討を行うべく、物理的試験の結果を基にデザインレビューを行い量産試作に反映させて磁性マーカーの仕様を完成させる。すでに開発を完了させた磁気プローブと合わせて、臨床評価をはじめとした必要なデータパッケージを取りそろえ、デザインレビューを完成させるとともに国内及び海外の承認・認証申請を目指して関係機関と相談を行う。特に国内に関しては2020年4月度実施予定のPMDAの対面助言を基に、必要な資料を取りまとめて、磁気プローブと既存のマーカーとの組合せによる承認申請を行う。海外に関しては海外での臨床試験の要否の結果を受けて、必要となればCROと相談して海外での臨床試験実施について検討を行う。これらと合わせて特許性が見込まれる項目に関して特許申請を行うとともに、国内および海外での販売について計画を立てるとともに必要な体制を構築する。

(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 磁性マーカー開発・評価	マトリックス細胞研究所 共伸 東京大学	開発中の磁性マーカーについて、物理的試験の結果を基にデザインレビューを行い量産試作に反映させ、製品としての磁性マーカーの仕様を完成させる。量産試作が完了次第、試作品を用いて滅菌バリデーションを行い、物理的試験結果やデザインレビューと合わせて承認・認証に必要な資料を取りまとめるとともに、充足性についても検討を行う。
② 磁気プローブ開発・評価	マトリックス細胞研究所 iMed Japan	磁気プローブのデザインレビューとして、承認・認証に必要な資料を取りまとめるとともに、充足性についても検討を行う。
③ 臨床試験	日本医科大学 昭和大学 マトリックス細胞研究所	臨床評価として2019年度に実施する臨床試験結果をまとめ、論文として公表する。同時に、磁性マーカーおよび磁気プローブの承認・認証に際して添付する臨床評価報告書を作成する。また、海外臨床試験を実施し、臨床評価報告書を作成する。
④ 薬事戦略	マトリックス細胞研究所	既製品のマーカーの検出器として承認を受けるべく、治験の要否などを含めてPMDA相談を行う。また、認証機関への相談としてFDA対応、MDR対応をはじめとして、必要に応じてCRO等を含めて海外の薬事申請に必要な事項について相談を行う。さらに、国内においては、磁性マーカーおよび磁気プローブに関して認証機関及びPMDAへの認証・承認の申請を行う。海外に対しては、CEマークの効能拡大を積極的に進めるとともに、各国における薬事について該当する販売企業と導入のための検討を進める。

項目名	実施主体	具体的な内容
⑤ 知財戦略	マトリックス細胞研究所	知財戦略の検討として、磁性マーカーおよび磁気プローブについて FTO 調査を行うほか、特許性がある項目に関して特許化の検討を行う。
⑥ 販売戦略	マトリックス細胞研究所	販売体制構築・販売計画作成として、Medica2019 時にコンタクトした海外販売企業を中心に販売契約の締結を進めるなど、磁性マーカーおよび磁気プローブについて、販売チャンネルの確保など販売を行うために必要となる体制構築を行うとともに、量産体制と販売促進のための計画を作成する。

1.9 事業に関する連絡窓口

株式会社マトリックス細胞研究所

〒300-1232 茨城県牛久市上柏田1丁目35番地3

電話：029-874-4208 / FAX：029-874-4208 / E-mail：ikou@mag-sense.com