

採択番号 30-021

申請区分: 海外市場獲得

## 平成 30 年度医工連携事業化推進事業 成果報告書

### 「チタンブリッジによる甲状軟骨形成術 2 型の標準化と開発・海外展開」

---

2019 年 5 月

ノーベルファーマ株式会社



## 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）.....	8
1.5 事業化に向けた検討結果.....	10
1.6 2018 年度補助事業の成果概要.....	13
1.7 補助事業の振り返り.....	20
1.8 2019 年度以降の実施内容に関する計画（案）.....	23
1.9 事業に関する連絡窓口.....	24

# 1. 事業の概要

内転型痙攣性発声障害には根本的治療法がなく、対症療法としてA型ボツリヌス毒素の内喉頭筋への局所注入があるが、効果が限定的で持続期間は一時的（3～4ヵ月）であり、永続的な治療法が望まれていた。

チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型手術は、内転型痙攣性発声障害に対する症状根治治療として、世界に先駆けて日本で開発された日本独自の医療技術であり、海外では未だどの国・地域においても薬事承認に至っていない。

30-021 クラスⅢ

チタンブリッジによる甲状軟骨形成術2型の標準化と開発・海外展開

内転型痙攣性発声障害(AdSD)に対する根治的治療法の開発

ノーベルファーマ株式会社、名古屋市立大学、株式会社若吉製作所、株式会社田中医科器械製作所、株式会社大野興業

**現状の課題・AdSDに対する永続的治療法がない**

- 声を出そうとする自分の意志とは無関係に声帯が異常な動き方をしてしまう病気。
- 症状として、声が、「詰まる、震える、途切れる。」
- 対症療法としてA型ボツリヌス毒素の内喉頭筋への局所注入があるが、効果持続期間は3～4ヵ月。

**商品の目的・AdSDに対する症状根治治療**

- 常時、自然に発声できるので、QOLが上昇する。
- 海外専門医・患者団体からも臨床使用の強い希望あり。
- 欧米人の甲状軟骨の形状・サイズに適応する規格品を開発する。

**ものづくり中小企業名：ノーベルファーマ株式会社**

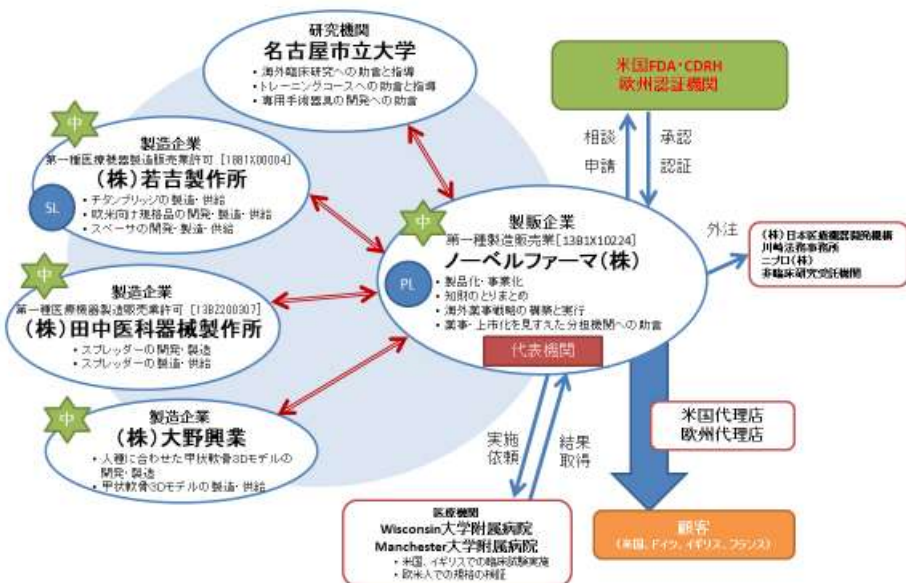
- 2003年に創業。
- 「必要なのに顧みられない医薬品・医療機器の提供を通して、医療に貢献する」ことが会社の使命。
- 2019年4月現在、14製品/17製剤・1機器の製造販売の許可を取得。
- 2020年、本品で海外展開

コンセプト：声門の過閉鎖防止

チタンブリッジ

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】

内転型痙攣性発声障害では、発声時に声帯が不随意的、断続的に強く内転することで発声時の呼気流が断続され、その結果、声が途切れ、円滑さを欠いてしまう。また、締め付けられるような、あるいは絞出すような努力性発声も呈する。患者は、仕事や日常生活の際に会話が円滑に行えず、仕事を辞めざるを得ない場合や人との接触を避けるようになる、あるいは電話に出ることをためらうなど引きこもり状態となり、社会生活を送る上で大きな支障をきたすことになる。

従来、内転型痙攣性発声障害には根本的治療法はなく、対症療法として A 型ボツリヌス毒素を内喉頭筋へ局所注入することにより、声帯の不随意的な運動を抑制する治療法があるが、治療効果の持続期間は 3~4 ヶ月と短いため、より自然に発声できる永続的な治療法が望まれている。

チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型手術は、内転型痙攣性発声障害に対する症状根治治療として、京都大学名誉教授一色信彦先生により世界に先駆けて開発された日本独自の医療技術である。チタンブリッジは 2016 年 2 月 10 日に医療機器に係る先駆け審査指定制度の対象品目の指定、さらに 2016 年 9 月 2 日には希少疾病用医療機器として指定を受けた。

2017 年 12 月 15 日に甲状軟骨形成術 2 型治療に用いる医療機器チタンブリッジが製造販売承認を取得し、国内では販売を開始している。しかしながら、海外においては未だどの国・地域においても薬事承認に至っておらず、チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型手術は行われていない。海外では一部の専門医が痙攣性発声障害に対して反回神経選択的切断・再建術や甲状披裂筋切除術などを行っているが、全身麻酔下の手術であり、また声帯筋の摘出など侵襲性が高いため、海外の専門医や患者団体からは永続的效果とより侵襲が少ない甲状軟骨形成術 2 型に用いるチタンブリッジが求められている。

海外市場へ展開していく上で重要なことは、日本人とは異なる人種の甲状軟骨の形状・サイズに適合するチタンブリッジ規格品（海外仕様）の作製とその臨床効果の確認である。欧米人においては日本人と比べて甲状軟骨が大きく、厚いと考えられることから、試験に先立ち欧米人の甲状軟骨 CT データを収集・解析し、欧米人に適する海外仕様を作製する。国内承認申請時のデータ以外に欧米で必要となる臨床試験・データを早期に特定し、海外仕様を用いた該当試験の実施・分析・評価を終了させ、海外での薬事承認の取得と販売を開始する。更に、国際的に手技として標準化するための補助器具（スパーサ、スプレッダー）の改良と開発、治験開始前や臨床使用が始まる前に甲状軟骨形成術 2 型手術をトレーニングするために海外用の甲状軟骨 3D モデルの製造を行う。

- ・欧州 CE 取得：2019 年 2 月
- ・欧州上市：2019 年 5 月
- ・米国薬事申請：2020 年 10 月
- ・米国上市：2021 年 1 月

## 1.2 事業の実施体制

代表機関：ノーベルファーマ株式会社

PL： 島崎 茂樹（ノーベルファーマ株式会社）

SL： 西畑 博之（株式会社若吉製作所）

共同体：  
①株式会社若吉製作所  
②公立大学法人名古屋市立大学  
③株式会社田中医科器械製作所  
④株式会社大野興業

### 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①

機器等の種類	医療機器	クラス分類	クラスⅢ（国内）
製品名	チタンブリッジ	分類名称（一般的名称）	甲状軟骨固定用器具
対象疾患	内転型痙攣性発声障害	届出／認証／承認	承認
想定される販売先		新／改良／後発	新
使用目的又は効果	内転型痙攣性発声障害における症状の改善		
薬事申請予定者	ノーベルファーマ（株）	医療機器製造販売業許可	13B1X10224
当該製品の製造を担う事業予定者	株式会社若吉製作所	医療機器製造業許可	18B1X00004
		業許可	
		業許可	

###### 機器②

機器等の種類	医療機器	クラス分類	未定
製品名	スパーサ（仮名）	分類名称（一般的名称）	未定
対象疾患	内転型痙攣性発声障害	届出／認証／承認	未定
想定される販売先		新／改良／後発	未定
使用目的又は効果	甲状軟骨形成術2型に用いるチタンブリッジの開大幅の選択のために用いる		
薬事申請予定者	ノーベルファーマ（株）	医療機器製造販売業許可	13B1X10224
当該製品の製造を担う事業予定者	株式会社若吉製作所	医療機器製造業許可	18B1X00004
		業許可	
		業許可	

###### 機器③

機器等の種類	医療機器	クラス分類	クラスⅠ
製品名	スプレッダー（仮名）	分類名称（一般的名称）	開創器
対象疾患	内転型痙攣性発声障害	届出／認証／承認	届出
想定される販売先		新／改良／後発	後発
使用目的又は効果	甲状軟骨形成術2型において甲状軟骨を正中で左右にゆっくり開大するために用いる		
薬事申請予定者	ノーベルファーマ（株）	医療機器製造販売業許可	13B1X10224
当該製品の製造を担う事業予定者	株式会社田中医科器械製作所	医療機器製造業許可	13BZ200307
		業許可	
		業許可	

###### 機器④

機器等の種類	非医療機器	クラス分類	該当分類無し
製品名	甲状軟骨3Dモデル（仮名）	分類名称（一般的名称）	該当分類無し
対象疾患	内転型痙攣性発声障害	届出／認証／承認	該当しない
想定される販売先		新／改良／後発	該当しない
使用目的又は効果	甲状軟骨形成術2型の手術手技を習得するために用いる		
薬事申請予定者	ノーベルファーマ（株）	医療機器製造販売業許可	13B1X10224
当該製品の製造を担う事業予定者	株式会社大野興業	医療機器製造業許可	
		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・欧州 (独・英・仏)
薬事申請時期	2017年6月	2020年10月 米国 2018年12月 欧州
上市時期	2017年12月	2021年2月 米国 2019年11月 欧州
想定売上 (上市后3年目)	0.76億円/年 (2020年時点)	8.27億円/年 (2024年時点) 米国 3.80億円/年 (2022年時点) 欧州
市場規模 (上市后3年目)	2.17億円/年 (2020年時点)	16.54億円/年 (2024年時点) 米国 10.86億円/年 (2022年時点) 欧州
想定シェア (上市后3年目)	35% (2020年時点)	50% (2024年時点) 米国 35% (2022年時点) 欧州

市場規模：競合治療法も含めた市場全体としての見込み

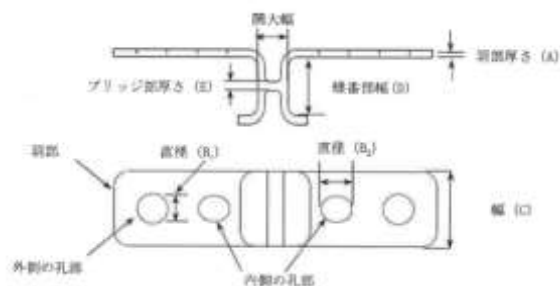
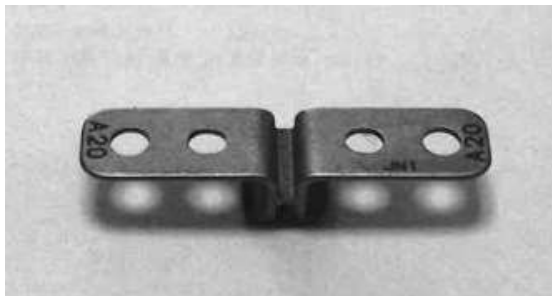
スケジュール変更理由：欧州の薬事申請時期は認証機関による技術ミーティングが2018年12月となったため、CEマーキング取得を2019年2月から10月に変更した（審査報告作成：2019年3月、4～6か月後に認証書発行の見込み）。それに対応し、欧州上市時期を2019年5月から11月に変更。米国は米国臨床試験結果も含めたDe Novo審査のため承認までの時間を想定していた以上に要すると見込み、上市時期を1か月遅らせた。

## 3) 事業化する医療機器の概観・特長

装置構成：

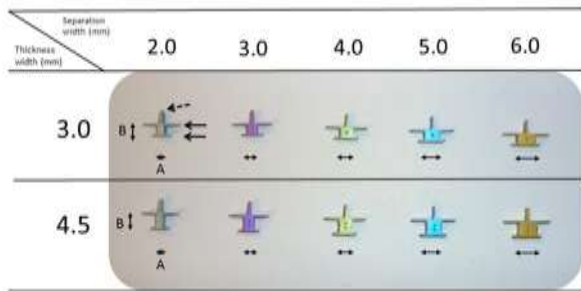
### 1. チタンブリッジ

内転型痙攣性発声障害に対する根治的治療として甲状軟骨形成術2型に用いるチタン製のインプラント。海外でチタンブリッジの薬事承認を取得した国・地域がなく、類似の医療機器はない。海外展開に向け欧米人向けのサイズを開発・製造する。



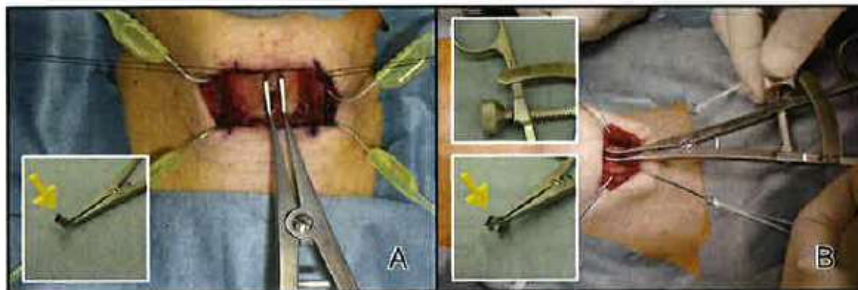
## 2. スペーサ

チタンブリッジの開大幅の選択のため、術中にスペーサを仮置きし、患者の発声を確認する。2014年7月に特許出願済のスペーサの改良版を開発し、欧米人向けのサイズを製造する。



## 3. スプレッダー

甲状軟骨形成術 2 型において甲状軟骨を正中で左右にゆっくり開大するために用いる。甲状軟骨に合わせたサイズと、開きすぎないようにストッパーを付ける点が既存の開創器と異なる。



## 4. 甲状軟骨 3D モデル

甲状軟骨形成術 2 型の手術手技を習得するために用いる甲状軟骨の人体モデル。欧米でのトレーニングに適したサイズを研究・開発する。





## (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

- ・内転型痙攣性発声障害を患い、永続的効果のある治療法を待ち望んでいる患者。

#### ② 提案する機器の想定市場規模

まず、競合治療法であるボツリヌス毒素投与も含めた市場全体として市場規模を想定した。

英国マンチェスター大学での当該疾患に対するボツリヌス毒素投与患者数の調査によると、英国では739人に投与されている。この患者数をもとに、対人口比で米国・ドイツ・フランスでのボツリヌス毒素投与患者数は、米国：3,650人、ドイツ：934人、フランス：756人と試算される。

本邦では痙攣性発声障害患者のうち40%がボツリヌス毒素の治療、25%が甲状軟骨形成術2型の治療と報告されており、将来、海外においても同比率で甲状軟骨形成術2型が施術されると考えられる。よって、各国での本製品の対象患者数は、米国：約2,300人、ドイツ：約600人、イギリス：約500人、フランス：約500人と想定する。

(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

世界で初めての治療法であるため、競合製品及び競合企業はない。しかしながら、甲状軟骨形成術 2 型を習得している医師がほとんどいないことが障壁である。

チタンブリッジによる甲状軟骨形成術 2 型手術は世界に先駆けて開発された日本独自の医療技術であるため、海外市場を獲得していくには海外の臨床医が標準化された術式を習得できるようにする。

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	競合機器3
メーカー	ノーベルファーマ	無し	無し	無し
概要	甲状軟骨形成術 2 型手術に用いる埋込型チタン製インプラント			
型式	NPC-17			
特徴	内転型痙攣性発声障害の永続的症狀改善			
国内市場規模				
国内シェア				
海外市場規模				
海外シェア				
売価	未定			
保険償還 点数	未定			
クラス分類	クラス II (米国) 又は II b (欧州)			



## (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	● (2017)									
上市時期	●									
支出額(単位:億円)	0.34	0.43	0.49	0.54	0.58	0.61	0.62	0.61	0.61	0.60
うち補助対象										
うち自己負担	0.34	0.43	0.49	0.54	0.58	0.61	0.62	0.61	0.61	0.60
売上高(単位:億円)	0.28	0.66	0.76	0.85	0.94	1.02	1.10	1.09	1.09	1.08
販売数量(単位:個)	158	366	420	474	524	568	612	608	604	600

### ② 海外

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
薬事申請時期	● 欧州		● 米国							
上市時期		● 欧州	● 米国							
支出額(単位:億円)	0.79	1.30	2.01	2.66	5.73	9.35	12.12	13.93	15.30	17.00
うち補助対象	0.72	0.95	0.95	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.07	0.35	1.06	2.66	5.73	9.35	12.12	13.93	15.30	17.00
売上高(単位:億円)	0.00	0.38	1.89	4.62	10.23	16.70	21.64	24.87	26.23	27.49
販売数量(単位:個)	0	108	539	1,320	2,924	4,772	6,184	7,107	7,493	7,854

### ③ 国内・海外合計

	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
支出額(単位:億円)	1.13	1.72	2.49	3.20	6.31	9.96	12.74	14.54	15.91	17.60
うち補助対象	0.72	0.95	0.95	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.41	0.78	1.55	3.20	6.31	9.96	12.74	14.54	15.91	17.60
売上高(単位:億円)	0.28	1.04	2.64	5.47	11.18	17.72	22.75	25.97	27.31	28.57
販売数量(単位:個)	158	474	959	1,794	3,448	5,340	6,796	7,715	8,097	8,454

※各年4月～3月の年度で表記。

本製品の海外卸売価格(35万円/個)は、A型ボツリヌス毒素注入療法による薬剤費から想定した。A型ボツリヌス毒素の薬剤費は1回あたり5万円、その治療効果は3か月のため年4回は投与が必要となり、年間薬剤費として20万円を要する。内転型痙攣性発声障害の平均年齢(38.6歳)と日本人の平均年齢(83.7歳)から、A型ボツリヌス毒素の局所注入療法の最大治療継続期間は約45年となる。甲状軟骨形成術2型では本製品を2個用いて永続的治療効果が得られるので、A型ボツリヌス毒素の約4年分の薬剤費(80万円)をベースに、本製品2個で卸売価格70万円を算出した。

スケジュール変更理由：欧州の薬事申請時期は認証機関による技術ミーティングが2018年12月となったため、CEマーキング取得を2019年2月から10月に変更した(審査報告作成：2019年3月、4～6か月後に認証書発行の見込み)。それに対応し、欧州上市時期を2019年5月から11月に変更。米国は米国臨床試験結果も含めたDe Novo審査のため承認までの時間を想定していた以上に要すると見込み、上市時期を1か月遅らせた。

## 1.5 事業化に向けた検討結果

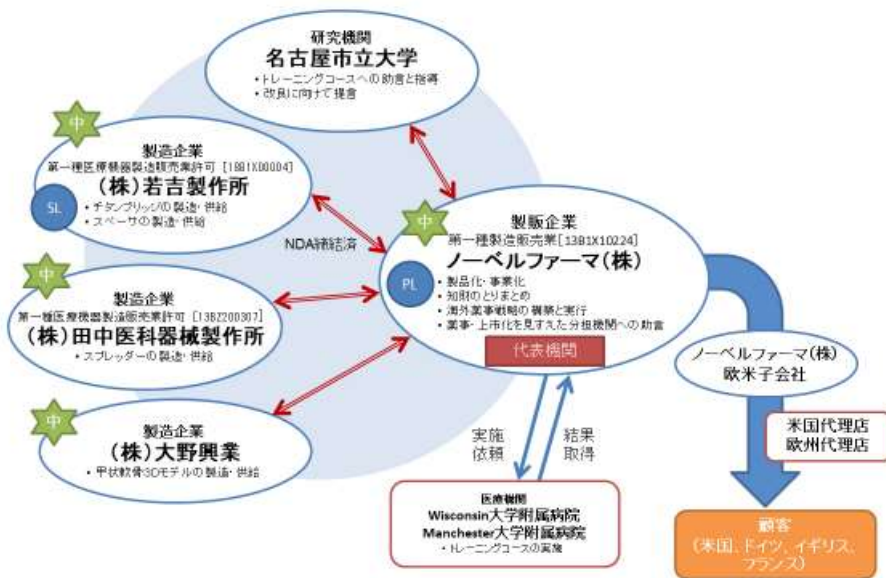
### (1) ビジネススキームの特長

#### 1) 売れ続けるためのビジネスの”仕組み”

まずは現地海外子会社を設立し、子会社を通じた現地代理店・卸による販売及び物流体制を取ることとする。本機器の主要顧客は、海外主要大学病院を中心とした耳鼻咽喉科専門医師であるため顧客層が限られていること、類似の製品がないことから安定的な需要が見込まれる。また、甲状軟骨形成術2型のトレーニングコースを提供することで本製品を用いた治療の質を担保するとともに、専門医師の囲い込みを行う。

#### 2) ビジネス体制

### 上市後のビジネス体制



2019年3月時点

## (2) 事業化に向けた検討結果

### 1) 薬事申請

- 欧州：技術ミーティングを開催（2018年12月26日@ノーベルファーマ、2019年3月29日@テュフラインランド・ジャパン）  
認証機関テュフラインランド・ジャパンとミーティングを行い、QMS審査とCEマーキング取得のためのステップを確認した。2回目のミーティングでは若吉製作所も参加し、品質マネジメントシステム及び審査スケジュールについて確認した。
- 米国：第2回 Pre-submission Meeting Request をFDAのCDRHに提出（2019年1月4日）  
第1回 Pre-submission でFDAから指摘された点に関する回答、非臨床試験及び臨床試験プロトコル概要等を提出した。
- 米国：Pre-submission Feedback を受領（2019年3月26日）  
FDAから臨床試験プロトコル案と国内データに関する質問、安全性に関する見解等を受領した。

### 2) 知財戦略検討状況

- 模造品の参入に対する防衛策  
改良型チタンブリッジのPCT出願を行い、各国移行中である。

### 3) 開発戦略検討状況

- 欧州臨床研究  
マンチェスター大学と医師主導臨床研究のプロトコル案について協議し骨子を固めた。標準治療となっているボツリヌス毒素注入療法との比較を行う。
- 米国臨床試験  
ウィスコンシン大学・名古屋市立大学と国内医師主導治験をベースにしたプロトコル概要を作成、第2回 Pre-submission Meeting Request に添付し、2019年3月26日に受領した Pre-submission Feedback でFDAの見解を得た。

### 4) 販売戦略等

- 販売チャンネル、供給（生産、物流）体制  
耳鼻咽喉科を事業領域としている欧米のディストリビュータ候補会社とミーティングを行った。
- アフターサービス体制、使用教育体制、クレーム処理体制  
欧州で開催されている咽喉外科向けのワークショップやセミナーに参加、将来、手術手技トレーニングの提供可能性を検討した。
- QMS等の品質保証体制  
CEマーキング取得に向けて欧州対応できるように現行品質マネジメントシステムのSOPを改訂作業中である。
- 広報・普及計画  
米国患者会とのミーティングを実施、名古屋市立大学より米国耳鼻咽喉科学会及び欧州咽喉外科ワークショップでの講演が行われた。

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米国での医療機器申請は当社では初であるので、レギュレーションに合致した対応策が必要 ②欧州 CE マーク取得は当社では初であるので、認証審査への対応が必要	①米国レギュレーションに精通したコンサルタントを利用する ②CE マーク取得に向け、コンサルタントを利用し、CE マーク経験者を採用する
知財	①模造品の参入リスク	①防衛策の一環として改良型チタンブリッジの PCT 出願を行い、各国移行中である
技術・評価	①海外では甲状軟骨形成術 2 型が施行されていない	①術式トレーニングコースを提供し、コースを修了した医師にのみ本製品を提供する
その他事業化全般	①患者にとって最適なチタンブリッジのサイズを選択するのは施術中となるため、全規格を術前に準備する必要がある	①限られた施設への販売となり、全規格の納品を前提として購入いただく等の販売戦略を構築する

## 1.6 2018 年度補助事業の成果概要

### (1) 補助事業の事業概要

海外においてチタンブリッジを展開するにあたり、本年度は規制当局からの承認を得るための準備を行う。米国では Pre Submission にて FDA から 2018 年 3 月 23 日に受領した指摘事項に対応する非臨床試験等を実施し、それらの試験結果と国内審査報告書・医師主導治験データをもって再度 Pre Submission を行い、年度内に当局の懸念点を解決する。欧州 CE 認証においては認証機関による審査を年度内に終了させる。これらにより 2019 年度第 2 四半期から米国・英国において臨床研究を開始できるよう準備を進める。また、海外大学病院より甲状腺軟骨 CT データを入手し、手術補助具であるスパーサとスプレッダー、並びにトレーニングに用いる甲状腺軟骨 3D モデルの海外仕様品を設計、評価する。

### (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
チタンブリッジの海外仕様品	日本人と異なる人種に適した海外規格製品
スパーサの海外仕様品	
スプレッダーの海外仕様品	
甲状腺軟骨 3D モデルの海外仕様品	

### (3) 2018 年度の補助事業の成果と今後検討すべき課題

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												
<b>① 製品開発・評価</b> チタンブリッジ（ノーベルファーマ）  1) MRI 下での安全性試験 当該試験を外部研究機関にて実施、ASTM 準拠	<b>【進捗 50% : ○】</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>目標</th> <th>進捗</th> <th>自己評価</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1)～4)</td> <td>第二回の Pre-Sub を実施する</td> <td>50%</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>5)～12)</td> <td>海外大学病院より甲状腺軟骨 CT データを入手し、海外仕様品を設計、評価する</td> <td>30%</td> <td>△</td> </tr> </tbody> </table> ■ 1)～4)の進捗詳細 第二回の Pre Submission の手続申請を、1月4日に	項目	目標	進捗	自己評価	1)～4)	第二回の Pre-Sub を実施する	50%	○	5)～12)	海外大学病院より甲状腺軟骨 CT データを入手し、海外仕様品を設計、評価する	30%	△	1)～4) 各試験を外部研究機関にて実施するため、プ
項目	目標	進捗	自己評価											
1)～4)	第二回の Pre-Sub を実施する	50%	○											
5)～12)	海外大学病院より甲状腺軟骨 CT データを入手し、海外仕様品を設計、評価する	30%	△											



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>のMRIにおける磁気誘導性変位力測定試験などを外注し、その解析を行い米国薬事申請に利用できることを評価する 2019年3月 試験報告書を受領、その解析結果の評価を終了する</p> <p>2) パッケージに関する試験 ASTM 準拠の Packaging-system performance testing、package integrity testingなどを包装委託先に外注し、その解析を行い米国薬事申請に利用できることを評価する 2019年3月 試験報告書を受領、その解析結果の評価を終了する</p> <p>3) Biocompatibility 試験 FDA から要求されている Biocompatibility 試験を外部研究機関に外注し、その解析を行い米国薬事申請に利用できることを評価する 2019年3月 試験報告書を受領、その解析結果の評価を終了する</p> <p>4) Bench testing ・国内実施試験結果の要約と臨床的正当性も含む妥当性、JIS 規格品を用いて評価している妥当性などを示す資料を作成 ・FDA から要求されている張力テストなどを外部研究機関に外注し、その解析を行い米国薬事申請に利用できることを評価する 2019年3月 試験報告書を受領、その解析結</p>	<p>行った 提出資料の構成は、次の通りである</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FDA から第一回の <b>Pre Submission</b> の指摘事項に対応する非臨床試験、臨床試験のプロトコル</li> <li>2. 国内審査報告書・医師主導治験データ</li> </ol>	<p>ロトコルの検討を行う</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>果の評価を終了する</p> <p>5) 海外規格品の設計 海外の甲状軟骨 CT データを用い、国内製品をもとに大柄な患者向け規格品を設計する 2018 年 12 月 設計完了、2019 年 1 月試作品を作成</p> <p>6) 海外規格品の評価 甲状軟骨形成術を実施している専門医に評価いただく 評価結果をもとに 2019 年 3 月に海外専用の規格品を決定する 2019 年 3 月 評価報告を受領、その解析結果の評価を終了する</p> <p>スペーサ</p> <p>7) 海外仕様の設計（若吉製作所） 既存スペーサを扱いやすく改良することと、大柄な海外患者向けに海外の甲状軟骨 CT データを用いて設計、試作品を作成（3 回） 2018 年 9 月 設計終了、10 月試作品の完成</p> <p>8) 海外仕様の評価 （ノーベルファーマ） 臨床試験に参加するウィスコンシン大学とマンチェスター大学の専門医にみていただき、問題ないことを確認する 2019 年 3 月までに専門医の確認を得て、海外仕様を決定する （名古屋市立大学）</p>	<p>■ 5)～12)の進捗詳細 甲状軟骨の CT データ取得の向け、臨床試験に参加するウィスコンシン大学とマンチェスター大学の専門医に、依頼中である</p>	<p>5)～12) CT データ入手次第、各品目の設計担当者と海外仕様品に関する会議を行う</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>フェレット又はラビットの甲状軟骨を用いて実用性を検証、専門医による試作品の評価 2018 年 12 月に動物での検証を終了</p> <p>スプレッダー</p> <p>9) 海外仕様の設計（田中医科器械製作所） 既存スプレッダーを甲状軟骨形成術 2 型用に改良、大柄な海外患者向けに海外の甲状軟骨 CT データを用いて設計、試作品を作成（2 回） 2018 年 9 月 設計終了、10 月試作品の完成</p> <p>10) 海外仕様の評価 （ノーベルファーマ） 臨床試験に参加するウィスコンシン大学とマンチェスター大学の臨床医にみていただき、問題ないことを確認する 2019 年 3 月までに臨床医の確認を得て、海外仕様を決定する （名古屋市立大学） フェレット又はラビットの甲状軟骨を用いて実用性を検証、専門医による試作品の評価 2018 年 12 月に動物での検証を終了</p> <p>甲状軟骨 3D モデル</p> <p>11) 海外仕様の設計（大野興業） 海外の甲状軟骨 CT データを参考に大柄な海外患者を模した甲状軟骨 3D モデルを設計する、試作品の作成（3 回） 2018 年 9 月 設計終了、10 月試作品の完成</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>12) 海外仕様の評価（ノーベルファーマ）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>海外学会（AAO-HNSF、Fall Voice Conference）において KOL から試作品に対する評価を得る</li> </ul> <p>2018 年 10 月学会での KOL 評価を終了</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床試験に参加するウィスコンシン大学とマンチェスター大学の臨床医にみていただき、問題ないことを確認する</li> </ul> <p>2019 年 3 月までに臨床医の確認を得て、海外仕様を決定する</p>		
<p><b>②臨床研究</b></p> <p>米国</p> <p>1) IRB 申請 （ノーベルファーマ）</p> <p>国内申請資料及びデータ、名古屋市立大学からの助言をもとにウィスコンシン大学と協議、IRB 資料を作成</p> <p>2019 年 3 月 申請 （名古屋市立大学）</p> <p>ウィスコンシン大学との協議に参画、国内医師主導治験の経験から助言する</p> <p>2019 年 3 月 申請</p> <p>英国</p> <p>2) IRB 申請 （ノーベルファーマ）</p> <p>国内申請資料及びデータ、名古屋市立大学からの助言をもとにマンチェスター大学と協議、IRB 資料を作成</p> <p>2019 年 3 月 申請 （名古屋市立大学）</p>	<p><b>【進捗 50% : ○】</b></p> <p>10 月 8 日、米国にて、ウィスコンシン大学、名古屋市立大学、弊社間で米国臨床試験実施に向けての打合せを行った</p> <p>11 月 25 日に米国薬事コンサルタントも入れて IDE 申請に向けて協議した</p> <p>1 月 25 日にウィスコンシン大学、名古屋市立大学、弊社間で Face-to-face 会議を行った</p> <p>1 月 17 日にマンチェスター大学、名古屋市立大学、弊社間で Web 会議を行った</p> <p>3 月にマンチェスター大学で、名古屋市立大学、弊社間で打合せを行った</p>	<p>臨床試験のプロトコルの検討を行う</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>マンチェスター大学との協議に参画、国内医師主導治験の経験から助言する 2019年3月 申請</p>		
<p><b>③薬事戦略</b> （ノーベルファーマ） 米国</p> <p>1) FDA Pre Submission 2017年12月に提出した Pre Submission に対して 2018年3月の回答にあった指摘事項について対応、De Novo 申請までに必要な項目を再度 Pre Submission で確認する 2018年10月 Pre Submission を提出 2018年12月 FDA Feedback を受領</p> <p>欧州</p> <p>2) 第三者認証機関による審査 認証機関との契約、第1（主に QMS）・第2（主に Technical Document）審査の実施、指摘事項への対応を行う 2018年10月から第1審査を開始 2019年3月 審査終了</p>	<p><b>【進捗 30% : Δ】</b></p> <p>前述のように、第二回 Pre Submission の提出を1月4日に行った</p> <p>認証機関による技術ミーティングを12月26日、3月29日に行った</p>	<p>第二回の Pre Submission の結果を3月26日に受領した、その内容確認と IDE 申請までの薬事戦略を再検討する</p>
<p><b>④製造・サービス戦略</b> （ノーベルファーマ）</p> <p>1) 製造体制構築 製造委託会社及び包装委託会社との海外臨床研究品と商業製品の製造に関わる契約を締結 2019年3月 契約締結</p> <p>2) QMS 体制構築 2018年10月から認証機関による QMS 審査 ・CE マーク取得後、試験運用を行い、2019年</p>	<p><b>【進捗 50% : ○】</b></p> <p>1)、2)は、予定より進行が遅れている</p>	<p>1)～2) IDE 申請に間に合うように体制構築を早期に確立する</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>6 月からの欧州販売開始までに確認 2019 年 3 月に社内 SOP の整備を終了</p> <p>⑤販売戦略 (ノーベルファーマ)</p> <p>1) 海外販売体制・チャネルの検討 ・KOL とコンタクトを取り、海外学会にて 面談、今後、欧米での臨床試験への参加及び 臨床データの学会・論文発表を依頼 2019 年 3 月 KOL リストの完成 ・耳鼻咽喉科領域に強い欧米のディストリ ビュータの洗い出しと選定、販売契約の締結 2019 年 3 月ディストリビュータ候補の選 定を終了</p>	<p>【進捗 50% : ○】</p> <p>予定通り進行 ・10 月米国学会にて KOL と面談、臨床試験への参画 を確認した ・欧米ディストリビュータ候補会社と面談、本製品 への関心度を確認した</p>	<p>欧米ディストリビュータ候補会社の選定</p>

#### (4) 2018 年度の到達点（総括）

2019 年度に欧米での臨床研究・臨床試験を開始できるよう準備を整えている。欧州 CE マーキングの審査は 12 月 26 日の技術ミーティングから開始となり、臨床研究を実施する医師と実施方法やプロトコルに関する協議を継続。米国では非臨床試験・臨床試験のプロトコル、国内審査報告書・医師主導治験データを含めた 2 回目の Pre Submission の手続申請を行い、IDE（治験用医療機器に関する適用免除）の作成に着手した。

並行して海外規格品及び海外仕様品の設計・評価を開始した。チタンブリッジについては骨格の大きい欧米人向け規格品について臨床研究・臨床試験を実施する医師に評価いただいた。スパーサは改良型をラビットの甲状軟骨を用いて実用性を検証している。スプレッターについては直接、海外専門医に使い勝手等の意見を聴取するため二種類の仕様品を製造した。

## 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。	○十分
	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。	○十分
開発戦略	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
	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。	○十分	
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。	△一部
	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。	△一部
	製品の利用方法が明確になっていますか。	○十分
	同時に利用する機器も含めて導入が実現可能になっていますか。	○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。	○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。	○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は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。	○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。	×不十分
	当該製品の供給(生産、物流)体制は明確になっていますか。	×不十分
	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。	○十分
	売上、コスト(変動費・固定費)、利益、減価償却等を考慮した計数的な計画は明確になっていますか。	△一部
	十分な収益性が得られることが明確になっていますか。	△一部
その他	事業拡大に伴い、どのタイミングでどのような人材・資金がどの程度必要になるか明確になっていますか。	△一部
	海外に対する戦略は明確になっていますか。	△一部
	当該事業に対するリスクの洗い出しは十分に行われていますか。	△一部

## (2) 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

代表機関・分担機関にとって初めての海外展開であるため、認証機関や FDA 対応についてアドバイザーである日本医療機器開発機構・川崎法務事務所に問合せを確認することが多く、また彼らのコンサルティングを理解することに時間を要する時もあった。本補助事業へのサポーターとして、アドバイザーにも打合せへの積極的な参加をお願いし、瞬時に情報共有していればより円滑に事業を遂行できたと思われる。

### 2) 事業の進め方

代表機関が中心となり各分担機関と連絡をとり進捗確認をしているが、分担機関同士の繋がりについては濃淡が出ており、分担機関での本補助事業に対する取り組みにも温度差が見られる。代表機関・分担機関が一同に集まった連絡会は地理的・物理的に難しいので、Web 会議や電話会議システムを利用して連絡会を開催し、事業全体としての一体感を高める工夫を行えば良かった。

### 3) その他

欧州 CE マーキング認証については 2017 年 12 月以来、テュフラインランド・ジャパンと交渉していたが、彼らの都合により審査開始が先延ばしにされてきた。一社だけでなく並行して複数の認証機関と交渉をしていれば、状況は異なっていたかもしれない。



(3) 当初計画からの変更点（深耕点）とその理由

領域	変更前	変更後	変更理由
対象とする課題・ニーズ	特になし		
機器スペック・ビジネスモデル	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)	欧州 CE マーキング取得は 2019 年 2 月、上市時期は 2019 年 5 月	欧州 CE マーキング取得は 2019 年 10 月、上市時期は 2019 年 11 月	認証機関による審査の開始が遅れたことにより取得時期が 8 か月遅れるが、上市の遅れは 6 か月以内とする
	米国上市時期は 2021 年 1 月	米国上市時期は 2021 年 2 月	申請時期は変わらないが、米国臨床試験結果も含めた De Novo 審査のため申請から承認までの時間を想定していた以上に要するため

(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	認証機関の対応が遅いのであれば認証機関の変更も考慮すべき	テュフラインランドによる審査が開始となったため、当面はその進捗をみる
知財	なし	なし
技術・評価	なし	なし
その他事業化全般	海外販売に関して詳しいコンサルを使ったほうがいい	米国・欧州のディストリビュータ候補会社と連絡をとっている

(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

2019 年度は欧米での臨床研究・臨床試験を開始する。欧州では CE マークが付いた製品を用いて、海外患者向け規格品を含むチタンブリッジの効果と安全性を臨床研究で確認するとともに、スぺーサ・スプレッターを用いることで甲状軟骨形成術 2 型の標準化を確立し、英国マンチェスター大学から広めていく。米国では FDA から Pre Submission で要求があった商業製品での臨床試験を開始し、ウィスコンシン大学を中心に効果と安全性を検証する。いずれの臨床研究・臨床試験を開始する前に術式を身につけるためのトレーニングコースを開催し、チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型の質を担保する。

### (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欧州 CE マーキング取得	ノーベルファーマ	認証機関による審査報告から 4～6 か月後に認証書が発行される
②欧州 IRB 申請	ノーベルファーマ・名古屋市立大	英国マンチェスター大学を中心としたチタンブリッジを用いた臨床研究を開始するため、IRB 申請と承認を得る
③欧州臨床研究の開始	ノーベルファーマ	CE マークが付いた製品を用いての欧州臨床研究を開始する
④米国 IDE 承認	ノーベルファーマ	第 2 回 Pre Submission のフィードバックに対応し、非臨床試験データをもって IDE 申請を行い、FDA から米国臨床試験開始の承認を得る。
⑤米国 IRB	ノーベルファーマ・名古屋市立大	米国ウィスコンシン大学を中心としたチタンブリッジを用いた臨床研究を開始するため、IRB 申請と承認を得る
⑥米国臨床試験の開始	ノーベルファーマ	IDE 承認後、海外仕様品による米国臨床試験を開始する
⑦チタンブリッジ海外仕様の製造	若吉製作所	国内規格品とともに骨格の大きい欧米人向け規格品を加え、CE マークが付いた製品の製造と欧州臨床研究・米国臨床試験に提供する
⑧スぺーサ海外仕様の製造	若吉製作所	改良型スぺーサをもとに海外仕様品を製造、臨床研究・臨床試験に提供する
⑨スプレッター海外仕様の製造	田中医科器械製作所	海外仕様品を決定し製造、臨床研究・臨床試験に提供する
⑩甲状軟骨 3D モデルの製造	大野興業	海外仕様品を製造し、臨床研究・臨床試験を開始する前の術式トレーニングに提供する

## 1.9 事業に関する連絡窓口

ノーベルファーマ株式会社

〒104-0033 東京都中央区新川一丁目 17-24

電話：03-6670-3800 / FAX：03-6670-3801 / E-mail：info@nobelpharma.co.jp