

採択番号 02-117

申請区分:A:クラスⅢ・Ⅳ／新・改良

令和4年度医工連携イノベーション推進事業 成果報告書

「術中計測デバイスとデータベースから成る鼓室形成術支援システムの開発・事業化」

令和5年11月
第一医科株式会社

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	4
1.3 最終製品（＝事業化する医療機器）	5
1.4 上市（投資回収）に至るまでのプロセス（事業計画）	1
1.5 事業化に向けた検討結果.....	3
1.6 補助事業の成果概要	6
1.7 補助事業の振り返り	17
1.8 令和5年度以降の実施内容に関する計画（案）	21
1.9 事業に関する連絡窓口	22

1. 事業の概要

中耳疾患治療手術における現在の課題は、手術前に耳小骨に関わる病態を予測できる検査が少なく、定量的な基準に基づく術中診断が行えないことが挙げられる。そこで、術中使用可能な計測デバイス群を実用化し、定量評価が可能な手術環境を構築すると共に、計測結果をオンラインで蓄積、データベース化する。これにより、最適な術式の提示や治療効果の術中評価を可能とする、診断・治療支援システムを構築する

1.1 事業の目的

我が国の医療現場では、中耳疾患に対して中耳を操作する鼓室形成術は以下の現状にあり、その治療成績改善につながるイノベーションの余地は極めて大きい。

1. 手術前に耳小骨に関わる病態を予測できる検査が少なく、真の病態の把握と治療方針の最終診断は術中に行う必要がある
2. 上記の判断は、医師が術中に探針で耳小骨を押し動かすこと（触診）でその可動性を評価しており、定量評価はできず属人的である
3. 中耳の耳小骨連鎖を構造的に再建していても、その可動性確認は術者の感覚に大きく依存しており、術後に伝音が改善していないと判明することがある

中耳疾患治療手術における現在の課題は、手術前に耳小骨に関わる病態を予測できる検査が少なく、定量的な基準に基づく術中診断が行えないことが挙げられる。

これら医療現場の課題・ニーズに対する解決策として、我々は、通常行われている触診よりも小さな動きを耳小骨に与えることで可動性を評価でき、術中のベッドサイドに簡単に配置できる小型計測器の試作機（以下、「本デバイス」と呼称）を開発しており、既に非臨床で良好なデータを取得している。これらの知見をもとに、以下のステップを経ることにより、従来法を革新する新たな手術環境を提供する。

ステップ1：本デバイスを術中に医師が使用することで、耳小骨の可動性を鼓室形成術の途中で安全に適時定量的に確認することを可能とし、術後成績の改善を実現する。

ステップ2：本デバイスによる計測データや術前検査データ、およびコンピュータシミュレーションによる理論値をデータベース化し、手術前および手術中に参照することで、最適な術式を提示するアルゴリズムを開発する。同時に、属人的な現在の治療方法に対してエビデンスに基づく新たな治療方針を日本耳科学会（耳科手術と関連する学会）とともに構築することで、治療効果を術中に評価することが可能な診断・治療支援システムを実現し、属人的な現状を革新する。

中耳炎は世界的に多く見られる疾患で、WHO（世界保健機関）によると貧困の最大原因といわれている。即ち、中耳炎による難聴で文盲になり職業につくことができないことが貧困を引き起こすとされている。耳科手術において本申請開発装置を使用することにより、患者に対しては、Quality of Lifeの向上、社会復帰の促進、15～20%とされる再手術リスクの低減、身体的・経済的負担の軽減（入院期間 9 日前後、費用 14～20 万円）が期待できる。また、医師に対しては「根拠に基づく医療(evidence-based medicine)」の推進、術後成績の向上・術者の格差縮小、手術技術の向上、および効率的な技能伝承が見込まれるため、社会的な意義並びに波及効果がみられる。

そこで本事業では、術中使用可能な計測デバイス群を実用化し、定量評価が可能な手術環境を構築すると共に、計測結果をオンラインで蓄積、データベース化する。これにより、最適な術式の提示や治療効果の術中評価を可能とする、診断・治療支援システムを構築する。

耳小骨可動性および中耳伝音機能を術中に計測・定量化することによって、これまで経験・感覚に頼っていた治療法選択を、明確なエビデンスに基づいて行うことができるようになる。また、治療効果の確認を術中に行うことができるようになるため、術後成績の向上や再手術リスクを低減させることが可能となる。更に、AI技術を用い、これら計測データを臨床知見や計測・解析結果で構成されるデータベースとリアルタイムに照合することで、術中に手術支援を行うことが可能となる点が革新的である。本申請では耳科手術を対象として研究開発を行うが、このような術中計測結果やその治療による変化を、多くの症例・理論から構築されるデータベースと照合することで最適な治療法を提案し、その治療効果を術中に評価する手法は、今後の医療の主流となっていくものと考えられる。

R02-117
Class III
(想定)

医工連携イノベーション推進事業
術中計測デバイスとデータベースから成る鼓室形成術支援システムの開発・事業化
安心・確実なインベーティブ耳科手術の実現
第一医科株式会社・国立病院機構 東京医療センター・国立大学法人 電気通信大学
株式会社リーデンス・有限会社 メカトランスフォーマ

中耳疾患手術の課題

- 術前病態予測検査が少ない
- 術中における病態把握と治療方針の決定が必要
- 判断根拠は耳小骨の触診であり定量評価が困難
- 術中における治療効果の確認が困難
- 上記により、聴力改善が不十分な場合再手術へ

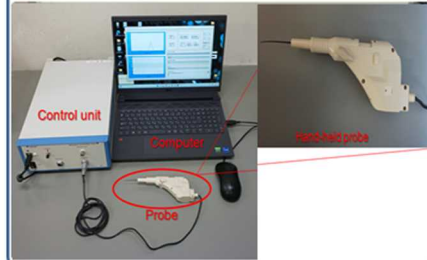
中耳疾患の治療成績改善へのイノベーション

- 耳小骨の可動性を術中定量的に確認可能なシステムを開発(写真1)
- 定量的エビデンスに基づく治療方針決定支援
- 術中の治療効果確認による再手術リスクの低減
- 計測結果のデータベースを利用した診断・治療支援によるインベーティブ手術の実現(写真2)

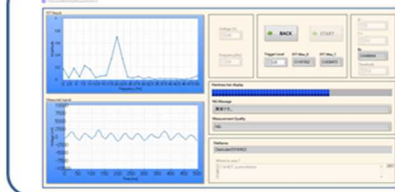
第一医科(株):みみ、はな、のど、めまいのエキスパート

「みみ、はな、のどを一番に考える みみ、はな、のどから一番に求められる」をキーワードに、65年の歴史に支えられたブランドカ、ドクターとの共同開発による新製品、在宅領域、海外市場へ挑戦を続けるエキスパート集団。
(東京都文京区、資本金1800万円、従業員70人)

術中計測デバイス(写真1)

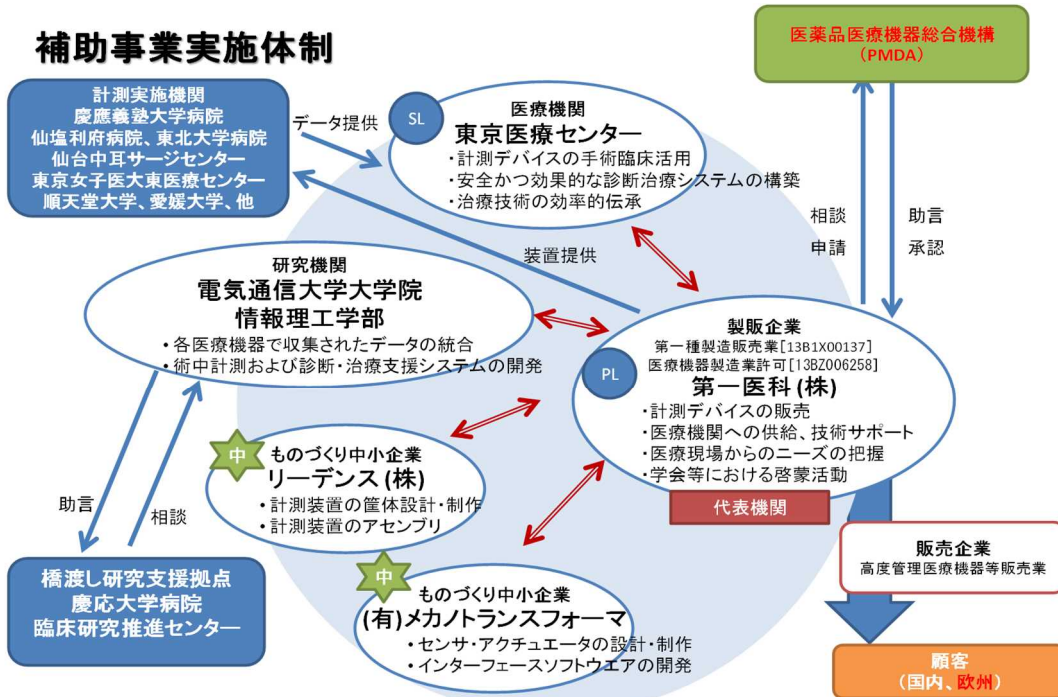


診断モジュール(写真2)



2023年9月時点

補助事業実施体制



2023年9月時点

1.2 事業の実施体制

代表機関：第一医科株式会社

PL： 池上 元（第一医科株式会社）

SL： 神崎 晶（国立病院機構 東京医療センター）

共同体：
①国立病院機構 東京医療センター
②国立大学法人 電気通信大学
③株式会社リーデンス
④有限会社メカノトランスフォーマ

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	※未確認	クラス分類	クラスⅢ（予定）
製品名	耳小骨可動性計測装置 （予定）	分類名称（一般的名称）	新医療機器のため該当名称無し
対象疾患	鼓室硬化症、耳硬化症など 伝音難聴耳	届出／認証／承認	承認
想定される販売先	大学病院、中核病院他	新／改良／後発	新医療機器
使用目的又は効果	術中に耳小骨の可動性および中耳伝音特性を定量的に計測し、データベースを構築・参照することで、最適な術式提案と治療効果の術中評価を行う。これにより、手術後成績の向上・安定化と再手術リスクを低減すると共に医師負担も軽減する。		
薬事申請予定者	第一医科株式会社	医療機器製造販売業許可	13B1X00137
当該製品の製造を担う 事業予定者	第一医科株式会社	医療機器製造業許可	13BZ006258
		業許可	
		業許可	

2) 医療機器等のターゲット市場

	国内市場 大学病院、中核病院他	海外市場 欧州
薬事申請時期	令和6年（2024）12月	令和8年（2026）1月
上市時期	令和7年（2025）9月	令和8年（2026）7月
想定売上（上市后3年目）	1.5億円／年（令和10年（2028）時点）	0.9億円／年（令和11年（2029）時点）
市場規模（上市后3年目）	6億円／年（令和10年（2028）時点）	12億円／年（令和11年（2029）時点）
想定シェア（上市后3年目）	50%（令和10年（2028）時点）	10%（令和11年（2029）時点）

3) 事業化する医療機器の概観・特長

装置構成（図1-2-1）：

- 1.プローブ（耳科用探針、小型振動子、力センサ、アンプ）
- 2.コントローラ（電源、アンプ、AD/DAコンバータ、制御・通信ブロック）
- 3.制御用PC（刺激波形生成、計測データ表示とデータベース化）
- 4.電極および生体アンプ（蝸牛マイクロホン電位計測用サブシステム）

動作と計測データ：

<耳小骨可動性計測> プローブ内の力センサー一体型高精度振動子により微小振動している探針先端を耳小骨に当て、その反力を力センサにより計測する。その反力の大きさから耳小骨の可動性（コンプライアンス）を計測する（図1-2-2）。

<中耳伝音特性計測> 探針先端を耳小骨の任意の部位に接触させ、加振を行った場合の蝸牛マイクロホン電位を蝸牛窓に置いた電極により計測することで、加振点から蝸牛までの伝音効率を計測する（図1-2-2）。

<診断・治療支援> 術前計測結果、術中可動性・伝音特性計測結果、術後成績、理論解析結果等のデータを蓄積したデータベースを構築し、これを参照しつつ、術中に疾患部位診断、最適術式提示、治療効果確認を行う（図1-2-3）。

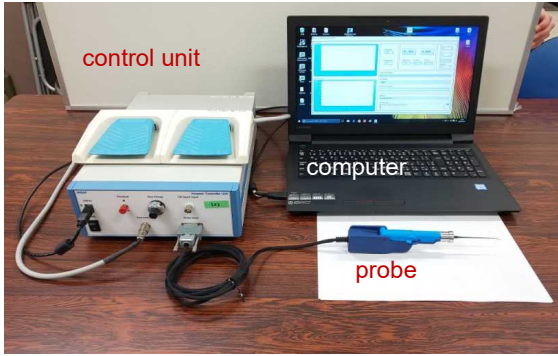


図 1-2-1 計測システム写真

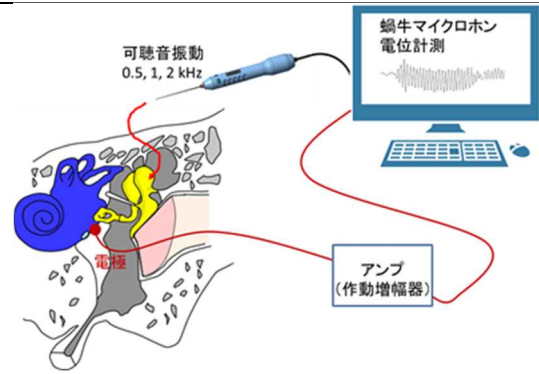


図 1-2-2 計測イメージ

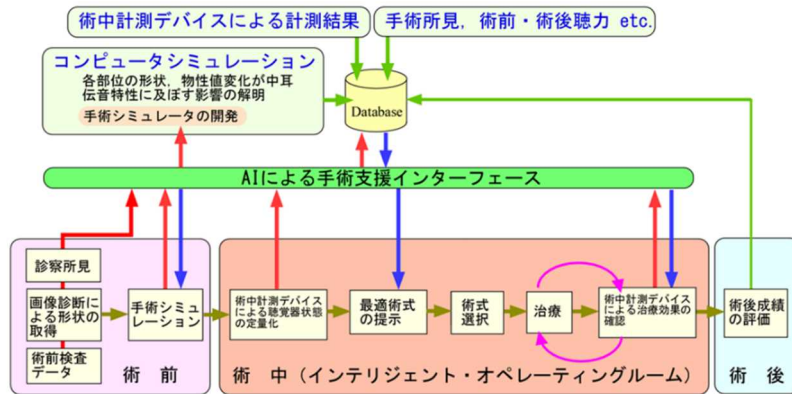


図 1-2-3 手術支援システム概念図

(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

- ・対象症例は鼓室硬化症、耳硬化症など、伝音再建を必要とする伝音難聴耳である。
- ・装置のユーザーとしては、普及初期段階としては、高度な耳科手術の実施とその責任を担う、全国の大学附属病院や各地の中核治療施設を想定している。

② 提案する機器の想定市場規模

本申請研究開発機器による検査を必用とするような、伝音再建を要する手術件数は慶應大学病院で年間 120 件ほどであり、全国の合計は約 17,000 件（地方厚生局への届け出のあった手術件数 2013 年 1 月～12 月）である。全米では約 70,000 件余りに上る。発展途上国では患者数がさらに多いため、ニーズは高いものと考えられる。

注記：市場規模は本製品のみ（競合製品の開発は進んでいないと認識している）

(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

競合機器 1: Polytec 社：レーザー振動計/薬事未承認品である。

競合機器 2: リオン株式会社：電磁式振動子(未上市)/

	計測方式	測定周波数帯域	価格	設置性	精度	耐久性	要求スキル	その他
レーザー振動計 (Polytec社)	非接触型	～20 MHz	×	×	◎	○ (5年を目途にメーカーによる校正必用)	要	別途音源の準備が必要
電磁式振動子 (愛媛・リオン)	接触型	2 kHz	○	○	△	△	要	× (振動刺激により蝸牛障害の可能性はある)
可動性計測装置 (本開発)	接触型	～10 kHz	○	◎	○	○ (探針の交換可)	不要	既存の他装置と組み合わせて用途拡大可

耳小骨可動性定量化方法に関する従来手法と提案手法の比較

	提案機器	競合機器 1	競合機器 2
メーカー	第一医科株式会社	Polytec 社	リオン株式会社
概要	耳小骨可動性計測装置	レーザー振動計	電磁式振動子 (未上市)
型式	IMSAP		
特徴	既存の他装置と組み合わせて用途拡大可	別途音源の準備が必要	振動刺激により蝸牛障害の可能性はある
国内市場規模		薬事未承認	非該当
国内シェア		薬事未承認	非該当
海外市場規模		不明	非該当
海外シェア		不明	非該当
売価	¥3,000,000- (仮)	不明	非該当
保険償還 点数	未収載	不明	非該当
クラス分類	III	不明	非該当

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)

海外製品は高額及び大型の為、設置可能な医療施設は非常に限られている。

また、国産品は可聴領域の大きな振動刺激を耳小骨に与えるため、蝸牛障害を起こすことが危惧され、現在では開発は進んでいない。

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

	H30 (2018) 年度 以前	R1 (2019) 年度					R2 (2020) 年度					R3 (2021) 年度					R4 (2022) 年度					R5 (2023) 年度				R6 (2024) 年度				R7 (2025) 年度			R8 (2026) 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	10-12	1-3							
要素技術開発																																																												
試作機開発・改良 【製品名】	コンセプト設計	試作品開発					動物実験	評価	R3.9製品仕様決定					製品改良													製品展開																																	
量産機開発 【製品名】							量産試作	評価	量産試作					評価	量産機開発					評価																																								
臨床研究							治療、臨床研究										耳小骨可動性計測・データベース化				レジストリ登録				耳小骨可動性計測・データベース化																																			
薬事申請	薬許可取得 クラス一般的名称確認	対面助言					対面助言					対面助言					対面助言				x申請準備				R6.12国内薬事申請	x申請準備				R8.1E申請																														
知財対応	国内特許出願	知財交渉					PCT出願					知財調査									移行調検討																																							
販売戦略	市場調査	製造体制構築、製造技術開発					販売体制検討・国内販売チャネル決定					サービス体制構築					販売体制検討・国内販売チャネル決定				海外販売計画書作成				海外販売チャネル決定				サービス対応																															
上市時期																																																												
スケジュール変更理由																																																												
事業の実施内容																																																												
自主事業の内容																																																												

(2) 投資回収計画

初期段階（初年度～3年度）は国内コアターゲットの中でも、東京医療センター、慶応大、順天堂大、日本大、自治医科大（埼玉医療センター）など、これまで研究交流のある近隣大学病院や全国から患者が集まる著名な治療施設（仙台・中耳サージセンター）への導入を計り、初年度 20 台、2 年度 30 台、3 年度 50 台と段階的に導入を計画し国内コアターゲットのシェア 5 割を目指す。同時にその有用性を耳科学会、耳鼻咽喉科学会等を通じて全国に認知させることにより、4 年度には本格的に国内ターゲットへ活動の場を広げ、5 年度に国内全体ターゲットのシェア 5 割(5 年累計 400 台)の導入を計画する。

販売価格の根拠として目的は違うが、聴力関連の検査機器と同等の販売価格を考慮し、本装置は 300 万円を想定した。初年度に 6 千万円、5 年度に累計 12 億円の売上を計画する。

① 国内

	R2 (2020)	R3 (2021)	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)	R10 (2028)	R11 (2029)
薬事申請時期					●					
上市時期						●				
支出額(単位:億円)	0.40	0.80	1.30	0.10	0.20	0.73	0.85	1.18	1.76	3.02
うち補助対象	0.27	0.54	0.87	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.13	0.26	0.43	0.10	0.20	0.73	0.85	1.18	1.76	3.02
売上高(単位:億円)	—	—	—	—	—	0.60	0.90	1.50	3.00	6.00
販売数量(単位:)	—	—	—	—	—	20	30	50	100	200

② 海外

	R2 (2020)	R3 (2021)	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)	R10 (2028)	R11 (2029)
薬事申請時期							●			
上市時期							●			
支出額(単位:億円)	0.10	0.20	0.20	0.02	0.02	0.05	0.20	0.73	0.85	1.18
うち補助対象	0.07	0.13	0.13	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.03	0.07	0.07	0.02	0.02	0.05	0.20	0.73	0.85	1.18
売上高(単位:億円)	—	—	—	—	—	—	0.00	0.60	0.90	1.50
販売数量(単位:)	—	—	—	—	—	—	0	20	30	50

③ 国内・海外合計

	R2 (2020)	R3 (2021)	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)	R10 (2028)	R11 (2029)
支出額(単位:億円)	0.50	1.00	1.50	0.12	0.22	0.78	1.05	1.91	2.61	4.20
うち補助対象	0.34	0.67	1.00	—	—	—	—	—	—	—
うち自己負担	0.2	0.2	0.2	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
売上高(単位:億円)	—	—	—	0.5	2.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
販売数量(単位:)	—	—	—	100	400	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

※各年 4 月～3 月の年度で表記。

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”

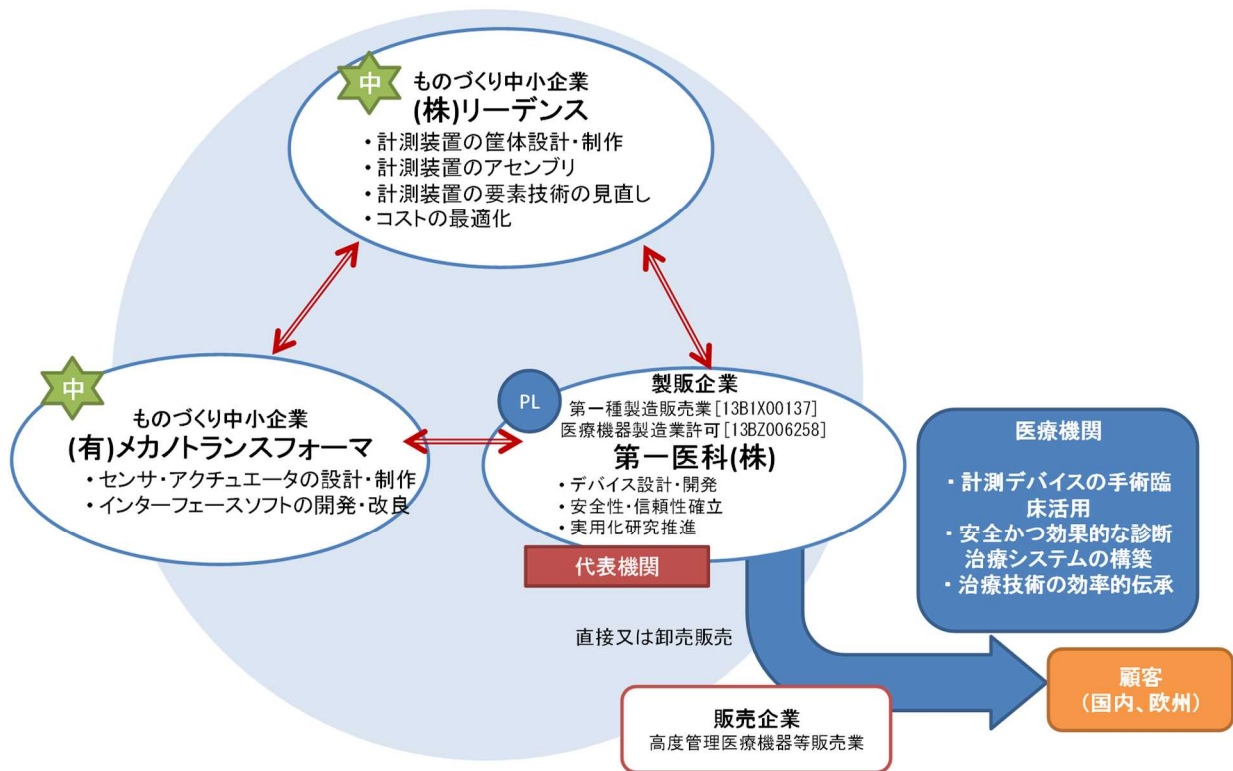
第一医科株式会社は医療機器製造販売業者として機器の製造販売を行い、株式会社リーデンス、有限会社メカノトランスフォーマはものづくり企業として、装置の製造、部品供給を行う。

また、第一医科株式会社は医療機器販売企業 100 社以上へ医療機器の販売実績がある。

第一医科株式会社、株式会社リーデンス、有限会社メカノトランスフォーマは共同研究契約締結済み。

2) ビジネス体制

上市後のビジネス体制



2023年9月時点

(2) 事業化に向けた検討結果

1) 薬事申請

- PMDA 相談 (2023 年 3 月 23 日@PMDA)

対象となる疾患について検討し、鼓室形成術 I、III、アブミ骨手術とすることを確認した。また、非臨床試験を選定する理由として、理論的に非臨床で示せることや耳小骨モデルやご遺体の計測データで示せることを報告した。

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)

米国と中国で出願した特許を権利化した。引き続き、欧州も権利化にも努めている。

3) 開発戦略検討状況

- 開発リスクの明確化と対応

滅菌方法やプローブのドレープ使用について、実際の手術室での使用方法や計測データへの影響なども鑑みて、サンプルを用いて検証した。ドレープは使用せずプローブ自体を滅菌する方向性を定めた。計測者による耳小骨可動性計測結果のばらつきを低減するため、計測周波数をより高い周波数に変更した。これに伴う蝸牛に与えるダメージを検討し、その低減のため、計測プローブの駆動電圧を低下させた。この状態でも十分な S/N を確保した計測が可能であり、計測者による計測結果のばらつきも低減できることを示した。

4) 販売戦略等

- 販売チャネル、供給 (生産、物流) 体制

薬事法令の準拠を踏まえた仕様を取りまとめ、内製化可能な部品の割り出しや加工方法を検討した。今後、原価高騰や半導体部品の供給不安定などにも対応可能な、サプライチェーンの構築を行っていく。

- 広報・普及計画

耳小骨可動性の必要性とそれを実現させるデバイスについて幅広く医師に認知させるため、9th International Symposium on Middle Ear Mechanics in Research and Otology (2022/6/23@USA)、第 32 回 耳 科 学 会 (2022/10/20@パシフィコ横浜)、4th World Congress on Endoscopic Ear Surgery(2022/12/06@京都)、第 33 回 バイオフロンティア講演会 (2022/12/18@神戸)に参加し、演題発表を行った。また、実際の手術環境に近似させた状況を作り、本装置を国内外の医師に使用してもらい、計測データを収集したと共に、本計測システムに対する評価やご意見をいただきつつ、本計測システムの認知度を向上させた。

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新医療機器としてのクラス分類の判断 ②治験の要否、規模の検討。新医療機器であるが、後発・改良医療機器として治験の有無	①PMDA 相談を行い、可動性計測装置の適切なクラス分類を判断する。 ②PMDA 相談により、可動性計測装置の位置づけを確認する。
知財	①権利化可能な知的財産の判断	①公開のデメリットを考慮し、個別の判断
技術・評価	①コロナ禍でのご遺体計測、動物実験の現状 ②計測データの安定性を向上させるための可動性計測装置のブラッシュアップ ③半導体不足の影響による部品調達の遅延見込み	① 耳小骨モデルを用いた代替計測を行うと共に、緩やかな緩和により徐々に進める。 ② ヒンジ形状や探針取付方法の検討及びプローブ重心位置の検証を行い、定量的なデータを得られる仕組みを構築する。 ③ 部品の選定や代替品の検討を行う。
その他事業化全般	①最適な事業化計画の策定 ②販路拡大のため、保険収載に向けた活動	① 事業化や薬事に詳しいコンサルタント等、第三者が入った中で議論。 ② 学会の協力を仰ぎ、戦略を検討する。具体的には日本耳科学会、日本聴覚医学会、日本耳鼻咽喉科学会において、有効性を共有し、保険診療を行えるよう調整を行う。また、国内主要施設だけでなく、海外展開を視野にいれた計画を策定する。

1.6 補助事業の成果概要

(1) 補助事業の事業概要

耳小骨可動性計測装置による計測データのばらつきを低減するためプローブ形状を改良する。改良したプローブと顕微鏡や内視鏡を組み合わせ、実際の可動性計測時に近い環境で耳小骨模型を対象とした触診を実施し、様々な経歴の耳鼻咽喉科医師の触診時における耳小骨への探針の当て方、加えている力などの計測データを収集し、その計測安定性を評価しつつ製品化を目指す。さらに耳小骨模型を用いた可動性計測時の顕微鏡画像に重畳させる形で、耳小骨への正しい探針操作を提示する画像処理プログラムを開発し、計測者の計測スキル向上に資するシステムを構築する。耳科学会等にて関連演題を発表し可動性計測装置の認識を広げ、周知啓蒙活動を継続する。PMDA 相談を実施し主要評価項目及び臨床研究のゴール設定を明らかにし、安定した品質の製品が製造できる体制の構築を目指す。

(2) 補助事業終了時まで完成した試作品の概要

試作品名	概要
耳小骨可動性計測装置	プローブ内の力センサー一体型高精度振動子により微小振動している探針先端を耳小骨に当て、その反力を力センサーにより計測する。その反力の大きさから耳小骨の可動性（コンプライアンス）を計測する
中耳伝音特性計測装置	探針先端を耳小骨の任意の部位に接触させ、加振を行った場合の蝸牛マイクロホン電位を蝸牛窓に置いた電極により計測することで、加振点から蝸牛までの伝音効率を計測する
診断・治療支援システム	術前計測結果、術中可動性・伝音特性計測結果、術後成績、理論解析結果等のデータを蓄積したデータベースを構築し、これを参照しつつ、術中に疾患部位診断、最適術式提示、治療効果確認を行う

(3) 補助事業の成果と今後検討すべき課題

全事業期間の実施内容（補助事業計画書）	令和3年3月末時点での達成状況（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>①1次試作機開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プローブ機構・形状の改良 ・ユーザビリティ評価 	<p>【進捗 70% : ○】</p> <p>【進捗 70% : ○】（第一医科） 耳科学会にて 22 名の先生方による各プローブの比較検証を実施した。今回は顕微鏡を準備し、プローブとの干渉等も検討できた。また、経験や性別によりプローブを把持する場所や方法の違いを確認した。学会にて得られたデータより、計測者によるバラツキ低減の課題を解決するべく改良を継続中。</p> <p>【進捗 70% : ○】（慶應義塾大） 耳科学会にて 22 名の医師を対象にピストル型、ボックス型、L 型プローブによる耳小骨模型等の計測デモを実施し、手保持方法や操作性を確認した。耳小骨を押す力には医師の違いによる差が見られたが、各部を 2 回計測した際の測定再現性は良好で、耳小骨の可動性の変化に応じた計測が実現できた。また耳小骨を押す力の医師による差異について講演し、可動性計測装置の周知を行った。</p> <p>【進捗 70% : ○】（電気通信大学） プローブの駆動電圧や支点・力センサ間距離を変化させた際のカセンサ出力とプローブ各部の振動を計測し、計測者によるばらつき低減を実現するプローブ内部構造及び外装形状について試作品を用いて実験中。また、耳小骨模型を用いた可動性計測実験も行い、術中使用を想定した装置改良を検討中。光造形方式の 3D プリンターを導入し、実物大の耳小骨模型を作成した。</p> <p>【進捗 70% : ○】（リーデンス） プローブの手の位置や持ち方による計測バラツキについて検討を進めている。金属フレームの剛性や重心位置、管体との締結方法、支点-センサ間距離、センサ部の絶縁方法等の観点からも計測値変動に与える影響について検証を行っている。支点-センサ間距離については距離を変えられる実験装置を製作し、実験と検</p>	<p>今後検討・実施すべき事項</p> <p>耳小骨可動性計測装置開発では、(2)臨床研究での使用結果を踏まえて、改良点や量産に向けた設計変更等について検討が必要。画像処理プログラムを活用し、触診技術伝承トレーニングシステムを製品化するため、若手医師の実験参加・協力を検討する。</p>

全事業期間の実施内容（補助事業計画書）	令和3年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
<p>②動物実験・ご遺体計測</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実使用を想定した計測テスト ・術式が異なる場合の模擬計測 	<p>証を行っている。また、配線等に影響を与えず、視野を確保する小型の筐体のデザイン設計も同時に行っている。</p> <p>【進捗 70% : ○】（メカノトランスフォーマ） カセンサ配置の設計変更を実施したが、効果が見られないため、改良の着眼点をアクチュエータの出力にした。新アクチュエータの設計に取り組んだ。リニアガイド機能を有する案内機構の新アクチュエータを設計した。今回の設計では剛性を倍することで、より外乱に強いことにし、計測バラツキの低減を目的とする。</p> <p>【進捗 80% : ○】</p> <p>【進捗 80% : ○】（第一医科） 医師 2 名により、L 型、ボックス型プローブを用いて献体計測を実施し、ツチ骨頭、キヌタ骨長脚、アブミ骨肩等の部位について可動性計測を行った。顕微鏡下において、耳小骨を可動させる探針の角度など確認した。耳小骨モデルを用いた可動性計測では、計測値の再現性が見られた。</p> <p>【進捗 80% : ○】（慶應義塾大） 医師 2 名により、L 型、ボックス型プローブを用いて献体計測を実施し、ツチ骨頭、キヌタ骨長脚、アブミ骨肩等の部位について可動性計測を行った。各計測部位において、探針先端を接触させる範囲について検討し、約 1～1.5mm スポット範囲を計測時の接触範囲とした。同時に耳小骨を模したコイルばねの可動性計測も実施し、計測値の再現性を確認した。さらにプローブの実用上の評価として、術中を模した手保持状態と操作性、及び計測値の変化について確認した。</p> <p>【進捗 80% : ○】（電気通信大学） 医師 2 名により、L 型、ボックス型プローブを用いて献体計測を実施し、ツチ骨頭、キヌタ骨長脚、アブミ骨肩等の部位について</p>	

全事業期間の実施内容（補助事業計画書）	令和3年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
<p>③製品安全試験・EMC試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・接地漏れ電流 ・残留電荷試験 ・静電気放電試験 	<p>可動性計測を行った。同時に耳小骨を模したコイルばねの可動性計測も実施し、計測値の再現性を確認した。</p> <p>耳小骨模型を用いて各計測部位における探針先端の接触位置・角度について調査した。</p> <p>【進捗 80% : ○】</p> <p>【進捗 80% : ○】（第一医科） 製品安全試験、EMC試験より得られた評価に沿って製品改善を検討した。プローブとコントローラの接続ジャック形状、フロントパネルのオーバーロードリセットボタンの色変更を確認した。また、プローブ内配線設計や材質の検証を行った。</p> <p>【進捗 80% : ○】（電気通信大学） プローブ内部構造の設計変更を関係機関と検討中で関連する配線取り回しも相談中。カセンサの絶縁対策として樹脂板の板厚増加以外に形状や材質の変更について関係機関と協議を行った。フロントパネルのオーバーロードリセットボタンの色を赤から黒に変更することを確認した。</p> <p>【進捗 80% : ○】（メカノトランスフォーマ） コントローラ及びプローブの EMC 試験及び製品安全試験評価結果に従ってプローブのコネクタ、ケーブルを見直した。それに伴ってコントローラ側の受け側のコネクタ、フロントパネル及びリアパネルの改修も行った。また、コントローラのフロントパネル及びリアパネルの製作手段を変更し、コスト低減に繋げた。アクチュエータに搭載しているカセンサの電極部分では絶縁性を高める必要があり、探針との沿面距離を1mmから3mmに変更した。その材質変更をテフロンに変更検討を試みたが、総合的に現状のABSが良かったため、そのままとした。</p>	

全事業期間の実施内容（補助事業計画書）	令和3年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
<p>④リスクマネジメント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・意図する使用および医療機器の安全に関する特質/医療機器の使用に関する特性の明確化 ・リスクコントロール手段の明確化 ・リスク評価の完了 ・全体的評価 	<p>【進捗 80% : ○】</p> <p>【進捗 80% : ○】（第一医科） リスクマネジメントの対象とする開発装置、プローブ形状、また役割分担について明確にし、関係機関と情報共有した。また、必要資料についても共有した。滅菌方法についてはドレーブではなく、プローブ自体の滅菌を行う予定。</p> <p>【進捗 80% : ○】（慶應義塾大） プローブの駆動電圧低減により、耳小骨の振動振幅の減少が見込まれる。医師の通常の耳小骨操作による振動振幅よりも小さな値となり、より安全性が高まるものの、S/Nが低下する可能性があることについて関係機関と協議した。</p> <p>【進捗 80% : ○】（電気通信大学） プローブの駆動電圧低減により、耳小骨の振動振幅の減少が見込まれる。医師の耳小骨操作による振動振幅よりも小さな値となり、より安全性が高まるものの、S/Nが低下する可能性があることについて関係機関と協議した。</p> <p>【進捗 80% : ○】（リーデンス） 前回製作したプローブ試作機の計測結果に対する問題点やリスクについて関係機関と共有し、検討を行った。計測のバラツキや男女等の手のサイズ違いが与える影響も対応が必要と考えている。</p> <p>【進捗 80% : ○】（メカノトランスフォーマ） 改良したプローブ及びコントローラの試作品の安全試験を行った。それらの課題及び改良点を関係機関に共有した。今度それらのポイントを文章化し、リスクマネジメントしていく。</p>	

全事業期間の実施内容（補助事業計画書）	令和3年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
<p>⑤診断モジュール開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・診断支援プログラムの開発 ・トレーニング用モデルの開発 ・計測支援システムの開発 	<p>【進捗 70% : ○】</p> <p>【進捗 70% : ○】（第一医科） 耳科学会にて 22 名の医師により、顕微鏡下での耳小骨可動性計測における各部位に接触操作した探針先端の動画を撮影した。動画を元に画像処理プログラムを開発予定。 また、シミュレーションベースのデータを用いた階層クラスタリング結果から得られた疾患状態のグループ分けが妥当であると判断し、実際に可動性計測を行う耳小骨の各部位をシミュレーションと合致するよう追加修正した。</p> <p>【進捗 70% : ○】（慶應義塾大） シミュレーションベースのデータを用いた階層クラスタリング結果から得られた疾患状態のグループ分けが妥当であることから、実際に可動性計測を行う耳小骨の各部位をシミュレーションと合致するよう追加修正した。さらに術中環境情報として、顕微鏡または内視鏡使用を選択しデータ保存可能とした。 画像処理プログラム開発用に探針操作時の顕微鏡画像を撮影した。 ソフトウェア完成後、中耳モデル等と合わせて動作確認予定。</p> <p>【進捗 70% : ○】（電気通信大学） 階層クラスタリングに使用する可動性計測データ（耳小骨計測部位と単位）とシミュレーションデータを決定し外注先に指示した。計測プログラム画面を設計変更し、計測結果の判定機能を追加した。</p> <p>耳小骨上の各計測部位に対するプローブ（探針）の接触操作方法について、耳科学会にて 22 名の医師の顕微鏡下における探針操作動画を撮影した。この動画を元に画像処理プログラムを外注先にて開発中。</p>	

全事業期間の実施内容（補助事業計画書）	令和3年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
<p>⑥量産試作</p> <ul style="list-style-type: none"> ・量産試作機製作 ・精度・確度評価 	<p>【進捗 70% : ○】</p> <p>【進捗 70% : ○】（第一医科） 計測のバラツキを少なくするため、プローブの把持方法を検討し、かつプローブ内部構造についても様々な観点から検証を行った。 顕微鏡との干渉がなく、内視鏡下においても視野の確保が出来るプローブの製作を検討した。</p> <p>【進捗 70% : ○】（リーデンス） プローブの手の位置や持ち方による計測バラツキについて検討を進めている。金属フレームの剛性や重心位置、管体との締結方法、支点-センサ間距離、センサ部の絶縁方法等の観点からも計測値変動に与える影響について検証を行っている。また、配線等に影響を与えず、視野を確保する小型の管体のデザイン設計も同時に行っている。</p> <p>【進捗 70% : ○】（メカノトランスフォーマ） 量産コストを整理し、コストダウンを進める。量産時、検査工程を簡易できるようにオシロスコープ等の測定器を導入した。また、コントローラに搭載しているソフトウェアの量産版に向けて、ソフトウェアの改修及び改良を進めた</p>	

全事業期間の実施内容（補助事業計画書）	令和3年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
<p>(2) 臨床研究</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遺体計測によるシステム評価 ・術中計測 	<p>【進捗 70% : ○】</p> <p>【進捗 70% : ○】（第一医科） 献体と人工耳小骨を用いた可動性計測実験を行い、データ評価中。</p> <p>▶ 年度内に臨床研究が実施できるよう、ピストル型プローブにて製品安全試験、EMC 試験を実施済み。</p> <p>【進捗 70% : ○】（慶應義塾大） 献体と人工耳小骨を用いた可動性計測実験を行い、データ評価中。</p>	<p>臨床研究は令和5～6年に実施を変更し、PMDA 相談で本開発装置の性能および安全性を確認しながら薬事申請を進める計画である。</p>
<p>(3) 薬事戦略</p> <p>①薬事相談（PMDA 対面助言）</p>	<p>【進捗 60% : ○】</p> <p>【進捗 60% : ○】（第一医科） PMDA 全般相談を行った。早期の承認を得るために主要評価項目等の準備や、安全性を得るための実施例の数について相談を行った。</p> <p>【進捗 60% : ○】（慶應義塾大） PMDA 全般相談を行った。早期の承認を得るために主要評価項目等の準備や、安全性を得るための実施例の数について相談を行った。</p> <p>▶ 臨床研究のゴール設定について関係機関と協議中で、本開発装置の有効性について文章化を実施中。 聴力改善に向けたデータを収集中。</p> <p>【進捗 60% : ○】（電気通信大学） PMDA 全般相談を行った。早期の承認を得るために主要評価項目等の準備や、安全性を得るための実施例の数について相談を行った。装置の有効性を示す数値モデルや物理モデルの活用についても相談した。 ばねと樹脂製耳小骨により構成された人工耳小骨を用いて耳小骨可動性計測実験を行い、データ収集を実施中。</p>	<p>製品化において、使用目的や性能に関連した臨床研究を実施し、その結果を踏まえて薬事申請を行う。</p>

全事業期間の実施内容（補助事業計画書）	令和3年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
②医療機器製造販売承認申請	<p>【進捗 60% : ○】（第一医科） PMDA 相談の内容を受けて、第三者認証機関への相談を実施するか検討。</p> <p>【進捗 60% : ○】（慶應義塾大） PMDA 相談の内容を受けて、第三者認証機関への相談を実施するか検討。</p> <p>【進捗 60% : ○】（電気通信大学） PMDA 相談の内容を受けて、第三者認証機関への相談を実施するか検討。</p>	
<p>（4）知財戦略</p> <p>①知財調査</p> <p>②出願準備・出願</p> <p>③知財交渉・契約</p>	<p>【進捗 80% : ○】</p> <p>【進捗 80% : ○】（第一医科） 公開特許情報を基に知財調査を実施中。</p> <p>【進捗 80% : ○】 【進捗 80% : ○】（第一医科） 公開特許情報の確認と出願済特許の審査請求を実施中。 出願済みの特許について、拒絶理由通知の応答対応を2度実施した。</p> <p>▶ 【進捗 80% : ○】（慶應義塾大） 公開特許情報の確認と出願済特許の審査請求を実施中。 出願済みの特許について、拒絶理由通知の応答対応を2度実施した。</p> <p>▶ 【進捗 80% : ○】（電気通信大学） 公開特許情報の確認と出願済特許の審査請求を実施中。 出願済みの特許について、拒絶理由通知の応答対応を2度実施した。</p> <p>【進捗 80% : ○】（リーデンス） 現在、公開特許情報の確認と出願済特許の審査請求を実施している。拒絶理由通知への補正案や意見書などの作成について関係機</p>	出願済。欧州知財における移行国の検討を行う。

全事業期間の実施内容（補助事業計画書）	令和3年3月末時点での達成状況（計画変更理由を含む）	今後検討・実施すべき事項
	<p>関と協議し、対応を行っている。</p> <p>【進捗 80% : ○】（メカノトランスフォーマ） アメリカ特許出願の分の拒絶対応検討を行った。反論する資料作成を行った</p>	
<p>（5）製造・サービス戦略</p> <p>①体制構築</p> <p>②製造技術開発</p> <p>③調達検討</p>	<p>【進捗 80% : ○】</p> <p>【進捗 80% : ○】（第一医科） 1次試作機開発機の量産体制を見据えた使用部品等の検討を実施した。</p> <p>【進捗 80% : ○】（第一医科） 製品デザインや機能性を含め関係機関と検討した。</p> <p>【進捗 70% : ○】（リーデンス） プローブの手の位置や持ち方を中心に金属フレームの剛性や重心位置、筐体との締結方法、支点－センサ間距離、センサ部の絶縁方法等の観点からも計測値変動に与える影響について検証を行っている。その為に支点－センサ間距離については距離を変えられる実験装置を作成し、実験と検証を行っている。また、医師が探針に触れない為の保護カバーについてもデザイン検証を進めている。</p> <p>【進捗 70% : ○】（メカノトランスフォーマ） 内製完できる部品を整理した。できるだけ、装置を内製化していく。コントローラの低コスト化作業を進めた。</p>	<p>量産化へ向けて昨今の部材の原価高騰や半導体部品の供給不安などを見越したサプライチェーンの構築を検討する。</p>
<p>（6）販売戦略</p> <p>①販売戦略検討</p> <p>②販売計画作成</p>	<p>【進捗 70% : ○】</p> <p>【進捗 70% : ○】（第一医科） 東京にて行われた日本耳科学会に参加し、可動性計測装置のニーズやマーケット調査を目的として関連演題を聴講した。試作機を用いて、顕微鏡下での可動性計測装置の有用性を確認した。</p>	<p>適正使用トレーニングのマニュアル作成。</p>

(4) 新型コロナウイルス感染症の影響

事業進捗への影響の有無・ある場合の具体的内容	検討している対応策
有 令和 3、4 年に計画していた臨床研究を実施することが難しく、臨床データの蓄積や AI 診断のためのデータベース構築が進まなかった。	臨床研究は令和 5～6 年に実施に変更し、PMDA 相談で本開発装置の性能および安全性を確認しながら薬事申請を進める計画である。

1.7 補助事業の振り返り

(1) 補助事業の到達点（総括）

耳小骨可動性計測装置を開発し、術中を模した耳小骨模型や検体を用いた耳小骨可動性計測を実施した。計測データを活用し、術中における患者の耳小骨の触診結果を数値化できること、およびその数値を用いることで、本装置が術中モニタリング装置としての機能を有することを実証するため、具体的な計測対象疾患と計測方法を決定した。PMDA 相談を実施し、非臨床試験をまとめること等の助言を受けた。米国と中国で出願した特許を権利化した。

(2) 当初目標達成度に関する自己評価

1) 自己評価結果

C：当初目標には未達だった。

2) 自己評価理由

COVID-19 の影響のため、令和 3、4 年に計画していた臨床研究を実施することが難しく、臨床データの蓄積や AI 診断のためのデータベース構築が進まなかった。臨床研究は令和 5～6 年に実施に変更し、PMDA 相談で本開発装置の性能および安全性を確認しながら薬事申請を進める計画である。

(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。	○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
	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
	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。	○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。	△一部
	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。	○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。	該当せず
	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。	○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。	○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
	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

★自己評価チェックリスト(エクセル)の12~59行目を貼る。

(4) 補助事業期間全体を振り返って改善すべきだったと考える点

1) 事業体制

特になし。

2) 事業の進め方

薬事申請を踏まえて、非臨床データの規模や選定と取得、データ活用について検討する期間を設けておけば、臨床研究や治験での実施内容の検討が進みやすかったと思う。

3) その他

耳小骨可動性計測装置を使用して得られるデータに関して、誰がどのように使用しても同等のデータを得られるようにすることにこだわり過ぎた。使用者側が熟練して機器を扱うことが出来るようになるトレーニングの視点に重点を置くべきであった。

(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)	(2)臨床研究 令和4年度は、2種類の対象疾患を有する患者各10名の計測実施を計画した。	(2)臨床研究 令和5～6年度に実施することとした。	(2)臨床研究 COVID-19の影響のため。

(6) 課題評価委員会・事業化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	鼓室形成術支援システムの開発について計画書に触れていないのはなぜか？	耳小骨可動性計測装置を1ステップとして、薬事申請、製品化、市場に出してからデータを収集し、術式支援システムの開発は2ステップで進めていく。
知財	なし	
技術・評価	耳小骨可動性計測における最適化に対して、科学論文やJISやISOの規格、学協会の指針、本品を使用して収集した臨床データなどにて裏付けること。	可動性計測データと聴力検査データの突合・検証、固着した耳小骨模型と実耳での可動性比較等を今後予定している。また、耳小骨の振動計測データについては論文等で報告されているため、それらを参考としつつ、疾患診断に適した計測位置の検討を行っていく。
その他事業 化全般	診断支援のためにAIを利活用し、上市後に機能や性能が変化する場合には、現業機法にて加わった申請方法を活用するとよい。	今後、PMDAに相談する予定

(7) 継続条件への対応状況

継続条件	対応状況
なし	

1.8 令和5年度以降の実施内容に関する計画（案）

(1) 令和5年度以降の実施内容

現時点で、耳小骨可動性計測装置は試作品が完成し臨床研究で使用する準備が整った。今後、臨床研究を実施し、薬事申請に向けて必要なデータを揃える。令和5～6年度に臨床研究、令和6年度に国内での薬事申請を予定している。また、学会・展示会で参考出展等を行い、令和7年度に国内での上市を目指す。令和8年度に海外での薬事申請及び上市を計画している。

1.9 事業に関する連絡窓口

第一医科株式会社

〒113-0033 東京都文京区本郷 2-27-16

電話：03-3814-0111 / FAX：03-3814-0135 / E-mail：hikegami@first-med.co.jp