

＜全001＞定圧高速自動送気内視鏡の実現に向けた オーバーチューブ・システムの開発・改良

(委託先) 国立大学法人大阪大学(再委託先) 株式会社トップ、株式会社工販、学校法人慶応義塾
プロジェクトリーダー 国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科助教 中島清一
サブ・プロジェクトリーダー 株式会社トップ 下妻工場課長 出口治
(連絡先:国立大学法人大阪大学 大学院医学系研究科 中島清一
TEL06-6879-3251 FAX06-6879-3259、E-mail:knakajima@gesurg.med.osaka-u.ac.jp)

1. 研究開発の背景と目的

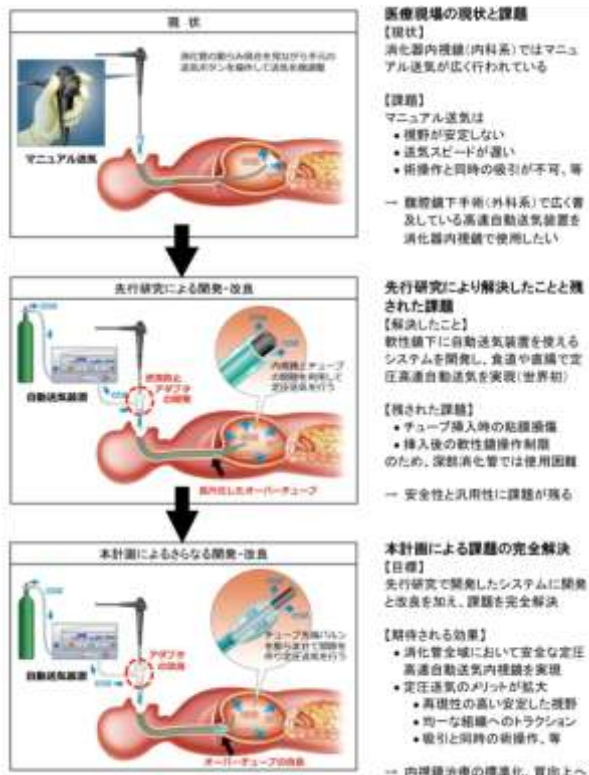
医療現場において、より安全かつ低侵襲な「次世代内視鏡治療」を普及、推進していくうえでは、これまで異なる技術体系として別々に進化してきた内科系の「消化器内視鏡治療」と外科系の「腹腔鏡下手術」の「発展的統合」が大きな課題となっている。¹⁾

この統合の対象は使用する内視鏡や周辺機器そのものから、送気法や臓器の開排法、器具の操作法に至るまで多岐にわたるが、なかでも送気法は内視鏡視野を確保し、操作空間を維持するための最も根本的・基本的なテクニックであり、統合の最優先対象と位置づけられてきた(下図)。²⁾

2. 研究開発の体制

事業管理機関は国立大学法人大阪大学であり、再委託先は株式会社トップ、株式会社工販、学校法人慶應義塾の3者である。富士フィルム株式会社はアドバイザーとして、状況に応じ経験や知識をコンソーシアムにアドバイスする。

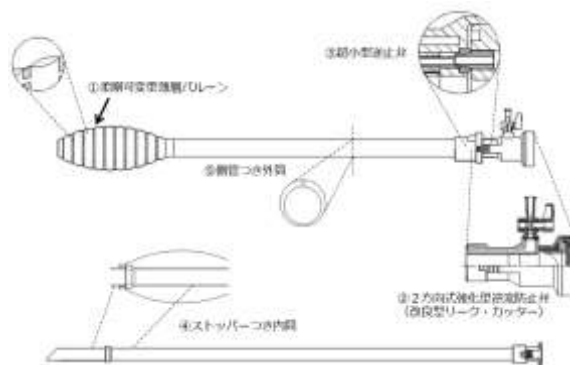
総括研究代表者は大阪大学大学院医学系研究科助教中島清一であり、副総括研究代表者は株式会社トップ下妻工場課長出口治である。上記2名が適宜研究進捗を確認しながら、株式会社トップ、株式会社工販、学校法人慶應義塾と研究開発をすすめる。



3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

本研究の目的は、我々が送気法の統合をめざして先行開発した「定圧高速自動送気用デバイス」にさらなる改良・開発を加え、安全性と汎用性を高めた新しいオーバーチューブ・システムを開発することである。



- (1) 以下の部品を試作し、それらを組み合わせた第一世代量産型試作品を完成させる。①柔軟可変型薄層バルーン ②2方向式強化型逆止弁 ③超小型逆止弁 ④ストッパーつき内筒 ⑤側管つき外筒

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要

(2) 前述の開発と平行して、各部材の物性試験や生物学的適合性試験、生体（大動物）を用いた安全性や性能の評価を完了する。

(3) 開発に伴って発生する知的財産権については、必要な先行調査を実施し、本事業期間内に申請手続を完了する。

(4) 委託契約終了後 可及的早期の薬事申請取得をめざし、本事業期間内にPMDA事前評価相談を完了しておく。

(5) 定圧送気用オーバーチューブ・システムのスピン・オフ製品として、部品②を単体の「汎用強化型逆止弁」として上市する。

3-2 <オーバーチューブの開発およびその開発過程における要素技術の高度化>

(1) 全体設計（大阪大学、トップ、工販）
早期に完了。

(2) 柔剛可変型薄層バルーンの開発（トップ）
単腔・多腔バルーンを試作。

(3) 2方向式強化型逆流防止弁の改良（トップ）
短尺化、挿入口の形状変更等、単体として販売可能なまでに改良し得た。

(4) 超小型逆止弁の開発（トップ）
既存コネクタを使用するよう設計変更。

(5) ストッパーつき内筒の改良（工販）
ストッパーを溶剤接着し性能を評価。

(6) 側管つき外筒の開発（工販）
2種2層押出成形により試作。

(7) プラスチック成形加工技術の高度化（トップ、工販）

薄層プラスチック膜の成形加工及び2層押出成形、異形押出成形を通じて技術の高度化を図っている。

(8) プラスチック接合技術の高度化（トップ、工販）
接合方法の高度化を図っている。

(9) ゴム微細加工技術の高度化（トップ）
必要な工具を検討し選定。

3-3 <非臨床的評価（ベンチテストおよび動物実験）および臨床的評価>

(1) 各部品の物性試験（トップ、工販）
適宜施行中。

(2) 各部品の性能評価（大阪大学、トップ、慶應義塾

大学）
ベンチテストの成果をフィードバック。

(3) 手作り試作品を用いた定圧高速自動送気内視鏡のフイージビリティ評価（大阪大学、トップ、慶應義塾大学）

動物実験で実現可能性を確認。

(4) 第一世代量産型試作品による通常内視鏡手技の安全性、有用性評価（大阪大学）

動物実験で安全性と有用性を確認中。

(5) 第一世代量産型試作品による高難度内視鏡手技の安全性、有用性評価（慶應義塾大学）

動物実験で安全性と有用性を確認中。

3-4 <オーバーチューブの製品化・事業化>

(1) 先行調査（大阪大学、トップ）
類似技術について調査を施行。

(2) 知的財産権の確保（大阪大学、トップ）
特許出願を行った（特願 2012-014100）。

(3) PMDA 事前評価相談（大阪大学、トップ）
PMDA 簡易相談を実施。

(4) 部品②を単体の「汎用強化型逆止弁」として上市する（2012 年半ば上市予定）。

3-5 <プロジェクトの管理・運営>

(1) 管理業務一般（大阪大学）
動物実験や進捗委員会の日程調整や経理を含めた管理業務一般を行い、必要に応じて再委託先を指導。

(2) プロジェクトの進捗状況の管理（大阪大学）
テーマ毎の研究開発の進捗状況は PL（中島）及び SL（出口）に適宜報告され、アドバイザーも含めたプロジェクトメンバーで検討した。

(3) 委員会の開催（大阪大学）
計画していた進捗委員会を3回開催。

(4) 報告書の作成（大阪大学）
報告書を作成し、提出。

4. 得られた成果

4-1 <オーバーチューブの開発およびその開発過程における要素技術の高度化>

（実施内容）本事業期間内に5つの部品（柔剛可変型バルーン、2方向切替式強化型逆流防止弁、超小型逆止弁、ストッパー付内筒、側管つき外筒）を試作し、

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
さらにそれらを組み合わせた第一世代の量産型アッセンブル試作品（第一世代プロトタイプ）を完成させる。

（結果）ベンチテストやアニマルラボの結果を各部品にフィードバックさせて、各部品の調整・改良を行う事により、第一世代プロトタイプの開発を進めた。

4-2 <非臨床的評価（ベンチテストおよび動物実験）および臨床的評価>

（実施内容）本事業期間内には、上記開発と併行して、各部材の物性試験や生物学的適合性試験、生体（大型動物）を用いた安全性や性能評価を完了する。

（結果）ベンチテスト・アニマルラボで手作り全体試作品の評価を実施。うち1部品（強化型逆止弁）は形状の見直し、操作性と挿入性の改善を繰り返し行い、単体で販売できるまでに改良し得た（平成 24 年中に上市予定）。

4-3 <オーバーチューブの製品化・事業化>

（実施内容）開発に伴って発生する知的財産権については、必要な先行調査を実施し、本事業期間内に出願手続きを完了する。また、薬事取得に向けて、PMDA 事前相談を実施する。

（結果）先行研究の成果技術を核とした効果的な権利体系化の為、現存している類似技術の調査を実施し、本品の形状・性能・効果等をまとめて特許出願を行った（特願 2012-014100）。また、PMDA より、先ずは第三者認証機関へ認証申請するよう助言を得た。

4-4 <プロジェクトの管理運営>

（実施内容）機器設備等については、機種を選定、入札、発注から検品、その後の保守に至るまで一貫して管理し、消耗品は受払簿で適切に管理する。ベンチテストや動物実験、進捗委員会の日程調整を行ってこれらを滞りなく実施し、全ての記録を厳重に管理する。

（結果）期間中にアニマルラボを大阪大学で6回、慶應義塾大学で1回行った。テーマ毎に研究開発の進捗状況は PL（中島）及び SL（出口）に適宜報告され、計画していた進捗委員会において、アドバイザーを含めたプロジェクトメンバー全体に報告、検討された。これらは管理業務を担当する大阪大学による調整のもとで行われた。

5. 薬事対応の状況

PMDA 簡易相談の申し込みを行った。

PMDA より、本品は認証基準に適合する予定とのことで、承認申請ではなく、先ずは第三者認証機関への認証に切り替えてほしいとの回答を得た。

今後は生物学的安全性や性能の評価（非臨床的評価）を繰り返して最終型量産試作品を完成させ、加速試験プロトコルを活用して可及的早期に安定性評価を終了し、薬事認証を取得する。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

オーバーチューブシステムの製品仕様を基に早期に類似技術の調査を行い（先行特許調査）、本事業の研究開発によって具体化したオーバーチューブシステムの製品仕様や要素技術について、平成 24 年 1 月 26 日特許出願を行った（特願 2012-014100）。

7. 開発した製品の市場性

現行の ESD には出血や穿孔といった重篤な合併症のリスクがあり、その有用性が認識されているにもかかわらず「高難度」とされて広く普及するには至っていない。^{1,2)}

本製品の普及により定圧高速自動送気が一般化すれば、「高難度」内視鏡治療の多くの問題が解決され、安全性が高まることが期待される。また、内視鏡治療の適応ハードルが低くなり、新たに低侵襲治療の恩恵を受ける患者が掘り起こされることから、新たな市場の開拓、ビジネスチャンスの拡大に繋がるものと期待できる。³⁾

8. 今後の事業展開計画

- (1) これまでに作成し評価してきた「手作り試作品」の製作をさらに進め、機器の仕様（各部品のスペック）を絞り込む作業を継続する。
- (2) それらの試作品の性能をベンチテストならびに大型動物による前臨床試験で検証する作業を継続する。
- (3) 上記の諸段階において、量産化を念頭においた各部品のより現実的なスペックを決定する。
- (4) ステップ 3 で決定した最終スペックにもとづき「量産型試作品」を試作し、同様に性能評価実験に供する。
- (5) 2 年間の補完研究期間内に上記の 4 ステップを完

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
了し、事業化へ向けた設備投資、販売戦略の検討に入る。

(6) 単体として販売できる部品②の上市を急ぎ、近い将来に当該オーバーチューブ・システムが市場に受容されるよう下地作りを行う。

9. まとめ

本研究開発では、当初提案した通りのオーバーチューブ・システムを試作することができ、その機能を前臨床試験を通じて評価することができた。結果、提案したシステムの安全性、汎用性を実証でき、今後の研究開発の方向性を再確認することができた。

本プロジェクトの大きな成果は、上記の研究開発過程で、部材の一つ（強化型逆止弁）が単体での販売に値する高い性能を有することが明らかとなったため、予定を繰り上げて平成 24 年度半ばでの上市をめざすこととなったことである。一方、他の部材の開発を優先したために手作り試作そのものに未だ着手できていない部材（超小型逆止弁）が存在すること、量産型試作品の試作が遅れていること、全体試作品の評価を未だ行い得ていないこと等、プロジェクトとして未達成の項目も複数存在する。今後は、当初提案したこれらテーマを確実に完遂できるよう、補完研究を通じて研究開発を行っていく所存である。

[引用文献]

- 1) 中島清一（2011）『内科・外科統合型次世代超低侵襲内視鏡治療機器』MEDICAL PHOTONICS, 28(4)44-49
- 2) 中島清一（2012）『定圧自動送気法による新たなESDの可能性』消化器内視鏡, 24(1)78-84
- 3) 中島清一（2010）『プロジェクト ENGINE 始動 - 医工連携による次世代超低侵襲内視鏡治療関連機器の共同開発 - 』パワフルかんさい, 485(2)26-27

[研究発表]

- [1] Nakajima K., 他 8 名, Steady Pressure Automatically Controlled Endoscopy(SPACE) : A New Modality in Gastrointestinal Endoscopic Intervention, Digestive Disease Week 2011, 2011/05/09, Chicago

[2] Nakajima K., NOTES and SPACE, a future of GI endoscopy, The 4th Kure International Medical Forum, 2011/07/23, Kure

[3] Nakajima K., 他 12 名, Transvaginal Hybrid NOTES Partial Gastrectomy for Gastric Submucosal Tumors: The Osaka Experience, The 5th Euro-NOTES, 2011/09/23, Frankfurt

[4] Nakajima K., State of NOTES in Japan, The 61st Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy, 2011/11/18, Seoul

[5] Nakajima K., Progress from the R&D frontline: How instruments can improve your NOTES procedure, The 5th International NOTES W.I.D.E.R., 2011/11/21, Barcelona

[6] 中島清一、筒井秀作、他 1 名、定圧自動送気法による新しい内視鏡治療の可能性、第 97 回 日本消化器病学会総会、2011/05/13、東京

[7] 中島清一、炭酸ガス送気内視鏡の現状と展望：定圧送気内視鏡の実現へ向けて、第 81 回 日本消化器内視鏡学会、2011/08/18、名古屋

[8] 中島清一、NOTES 今後の展望、第 24 回 日本内視鏡外科学会、2011/12/08、大阪

[特許申請]

- [1] 特願 2012-014100 代表発明者：中島清一 内視鏡用オーバーチューブ

