

<全219> 「最大限の病変摘出と機能温存を両立するパルスジェットメスの開発」

(委託先) (財)青葉工学振興会、(再委託先) スパークリングフォトン(株)、東北大学、

(財)広南会・広南病院、 東京大学、(独)産業技術総合研究所

プロジェクトリーダー 東北大学大学院医学系研究科・教授・富永 梯二

サブ・プロジェクトリーダー 株式会社スパークリングフォトン・代表取締役・金田道寛

(連絡先:東北大学大学院医学系研究科・中川敦寛 TEL・022-717-7230・FAX 022-717-7233・nakg_neurosurg@yahoo.co.jp)

1. 研究開発の背景と目的

「難度の高い病変を最大限摘出し救命率の向上につなげる」、「血管・神経を温存し、術後の生活の質の向上を図る」という二つのテーマは、より優れた外科治療成績を達成する上で、手術用治療機器に求められる重要な要素であるが、両者はしばしば相反するものであり、現在のところ、この二つのテーマを、熟練技術と高度な知識がなくとも標準的に達成することが可能な手術用治療機器は存在しない。この課題を解決するために、レーザーを利用したパルスジェットメスを開発することが本研究の目的である。

パルスジェットメスは 1998 年から東北大学流体力学研究所と医学部脳神経外科の共同研究として開始した産学による医工学連携プロジェクトである。1998 年に工学実験に着手、2001 年より動物実験、2006 年より臨床試験が開始されており、本研究の開始時点では、30 例の脳神経外科疾患における使用実績があった。2010 年には開発者の一員である術者が、難易度の高い下垂体・頭蓋底病変に対し、既存の方法と比較して、統計学的有意な病変摘出率の増加、術中出血量の減少、手術時間の短縮効果を示し、単独術者、単一施設からの手術成績として、2010 年に米国脳神経外科学会、2011 年に英文査読誌で報告した¹⁾。

本研究期間内における開発のゴールは、開発者ではない一般ユーザーが安全、快適に使用可能な状態に改良する、多施設臨床試験を開始し、今後の製品化に向け、安全性、快適性、利便性の向上により治療器としての完成度を高めるとともに、他機器との差別化を図り、あらたな市場の拡大を含め、薬事承認と市販化に向け戦略と課題を明確化することである。

2. 研究開発の体制

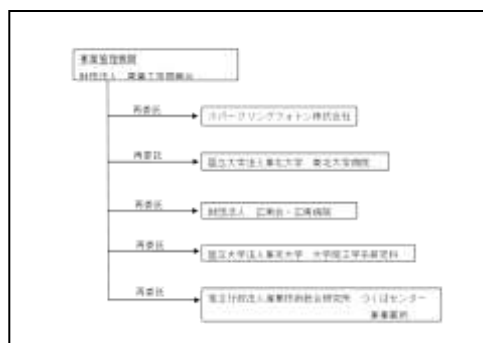


図 1 研究開発の体制

(2) 事業管理機関

「財団法人青葉工学振興会」

氏名	所属・役職
霜山 忠雄	財団法人青葉工学振興会 技術開発プロジェクト推進室 室長 (事業管理担当)
四十川千秋	財団法人青葉工学振興会 技術開発プロジェクト推進室 産学連携 アドバイザー (事業管理担当)
櫻井 正彦	財団法人青葉工学振興会 技術開発プロジェクト推進室 契約主任 (事業管理担当)
渡辺 順子	財団法人青葉工学振興会 技術開発プロジェクト推進室 室員 (事業管理担当)

(3) 再委託先

※研究員のみ

「スパークリングフォトン株式会社」

氏名	所属・役職
金田 道寛	スパークリングフォトン株式会社 代表取締役 (S L および研究担当)
白砂 利成	スパークリングフォトン株式会社 製造課長 (研究担当)

「国立大学法人 東北大学」

氏名	所属・役職
富永 梯二	東北大学病院 脳神経外科・教授

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

	(PL)
里見 進	東北大学病院 病院長 移植再建内視鏡外科・教授 (研究担当)
中川 敦寛	東北大学病院 脳神経外科・助教 (総括・研究担当)
隈部 俊宏	東北大学病院 脳神経外科・准教授 (総括・研究担当)
岩崎 真樹	東北大学病院 脳神経外科・助教 (研究担当)
中野 徹	東北大学病院 研修登録医 (研究担当)
新家 光雄	東北大学金属材料研究所・所長 教授 (研究担当)
仲井 正昭	東北大学金属材料研究所・准教授 (研究担当)
孫 明宇	東北大学学際科学国際高等研究 センター・准教授 (研究担当)

「財団法人広南会 広南病院」

氏名	所属・役職
小川 欣一	広南病院・東北療護センター・医長 東北大学医学部非常勤講師 (研究担当)

「国立大学法人 東京大学」

氏名	所属・役職
荒船 龍彦	東京大学大学院工学系研究科・ 特任研究員 (研究担当)

「独立行政法人 産業技術総合研究所」

氏名	所属・役職
鷲尾 利克	産業技術総合研究所・研究員 (研究担当)

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

1 で示した開発のゴールを達成するために、本研究では、4 つのサブテーマを設定し、各サブテーマにおいては具体的な項目として細目を設定し、2 で示した体制で取り組んだ。

3-2 <サブテーマ① 医師によるパルスジェットメスの快適使用を目指した人間工学的デザインの適用>

本研究開始前は、ハンドアプリケーション後部にレーザー導光用光ファイバー、注水管、吸引管などが接続されており、ケーブル類の重量や屈曲硬さに起因するトルクにより、小型で軽量にもかかわらず、保持した際の安定感に欠け、術者により様々な持ち方で使用されることによる安全性への懸念、微細な操作の妨げとなっていた。

本研究期間終了時には、装置としての性能を維持あ

るいは向上させつつ、コンピュータ（シミュレーション）ソフトウェア等を駆使して設計を支援する『人間工学的アプローチ（エルゴノミクス）』を取り入れた。さらに、多施設臨床試験において術者（ユーザー）から得られた意見をフィードバックし、デザインを改良するサイクルの確立を達成した。

本研究期間では、多施設臨床試験の実施が広南病院、東北大学病院以外の多施設における臨床試験の実施開始が倫理委員会承認が当初見込みより時間を要したため、一般ユーザーからの意見を反映させ、改良する点に関しての達成は限定的なものとなった。

①-1 重心コントロール（医師の手の接着領域の最適化）（スパークリングフォトン（株）、東京大学、東北大学、広南病院）

パルスジェットの性能を維持あるいは向上させつつ、重心コントロールのためのアプリケーションを装着することにより、適切な使用法で、より高い安定性をもって把持できる機構を考案した。ユーザーからの意見を迅速に反映させるために、CADによる設計、重心計算、3次元出力機で出力したCADデータの樹脂への置換、実装時の評価、問題点の抽出、再度設計に反映、というサイクルを確立し、実行した。一般ユーザー術者からも、ストレスなく、熟練したパルスジェットメス使用経験者と同様に使用できた、とのコメントを得た。

①-2 ケーブルとハンドアプリケーションの接続部分のインテリジェントな設計（スパークリングフォトン（株）、東京大学、東北大学、広南病院）

パルスジェットのハンドアプリケーション後部に接続する吸引管ケーブルのトルクの影響を最小化するために、①-1で開発したアプリケーション装着下にケーブル接続角度によるトルクの計測、最適な角度の同定、アプリケーション形状の設計に反映、サイクルを確立し、実行した。結果、①-1で開発したアプリケーションが(1). 人差し指、(2). 手のひら、(3). 中指薬指小指、の3点で支持する把持方法に限定させることにより、安全性の向上が得られると同時に、十分な安定性が確保され、ケーブル接続角度 30-60 度の範囲内ではトルクによる操作性への影響をほぼ受けることはないことを示し、①-1の評価と合わせ使用快適性を確認した。

①-3 使用感評価プロトコルの開発（スパークリングフォトン（株）、東京大学、東北大学、広南病院）

これまで医師の感覚でなされてきた評価プロト

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
コールを考案、実施した。評価実験用ファントムを作成し、顕微鏡下手術模擬環境下で基準パターン上の操作時に適宜、吸引管ケーブルにランダムな動きを加えた状態で、安定して操作が可能であるか人間工学実験により評価した。結果、①-1 で製作したアプリケーションを装着することで、予期せぬ動きに対しても十分なロバスト性を確保することを確認した。

①-4 ハンドアプリケーション使用アシスト機構の開発 (スパークリングフォトン (株)、東京大学、東北大学、広南病院) : 吸引管やファイバーといったケーブル類の取り回しによる影響を抑制するため、ケーブルを保持して予期せぬ動きを極力抑制するアシスト機構を考案した。結果、ケーブル保持アシスト機構は、各医療現場の状況から判断して使用することが望ましいと結論付けた。

3-3 <サブテーマ② ハンドアプリケーション先端部ノズル>

症例に応じたハンドアプリケーションにより安全性、快適性、利便性は飛躍的に改善することが期待される。

②-1 ノズル設計最適化システムの構築 : 産業技術総合研究所、東北大学、スパークリングフォトン (株) : 送液管とノズルの直径比および液滴の管軸方向の飛行速度を変えずに液滴の飛行範囲 (面積) を倍にすることを医療現場で必要とされるパルスジェットの性能と規定し、それを治療機器の性能に変換してノズルを設計した。

結果、送液管内部らせんの角度の調整と出力を連動させることで、飛行速度を変えずに飛行面積を変化させることに成功した。

②-2 ノズル設計 : 産業技術総合研究所、東北大学、スパークリングフォトン (株) : 数値計算を用いたシミュレーションなどを駆使し、臨床器の評価項目に適合する指標 (具体的には飛行速度及び体積) を算出し、本研究開始前までパルスジェットの指標としてきた熱源であるレーザー強度との関係から、ノズル設計最適化システムを構築した。

結果、経蝶形骨洞的到達法で使用頻度の高い左右各々 45 度、90 度、の曲がり付きノズルについては、本研究期間開始前に用いていたノズル直径・直径比に則って製作した。

②-3 ex vivo (模擬モデル) , in vivo (動物実験) での評価 : 産業技術総合研究所、東北大学、スパークリングフォトン (株) : 臨床器を用いて ex vivo、

in vivo 実験 (動物実験) を行った。これまでは、飛行速度が主な性能評価の指標であったが、医療現場で実施可能な評価法として運動量を指標にすることが、より治療機器としての基礎性能を反映するものと考えられたため、従来の評価系から変更した。

評価系を用いて他臓器、組織における同試験も実施、治療機器として適用範囲拡大の基礎データとする。

3-4 <サブテーマ③ 普及に向けた、レーザー発振装置・光ファイバーシステムの操作性・安全性の向上を図るための改良>

③-1 光ファイバーシステム用のトレーの開発 (スパークリングフォトン (株)) : 術中、洗浄/滅菌工程中の安全性と操作性を改善すべく、収納用のファイトレーを試作し、その評価を行った。

試作品の製作を完了し、光ファイバーの巻き取り、引き出し操作に際する操作性、安全性の面での改良を確認した。

③-2 インパルスメータの開発 (スパークリングフォトン (株)) : パルスジェット強度を定量化する測定器の開発、医療従事者が取り扱い易いようにパルスジェット強度を入力パラメータとする変換プログラム (インパルスメータ) を組み込んだ。

結果、撃力を測定するインパルスメータを開発、完成した。インパルス値と破砕力との関係の妥当性を確認する試験を実施した。

③-3 パルスジェット強度パラメータ制御プログラムの開発 (スパークリングフォトン (株)) : 試作したインパルスメータの実測値を制御パネル上に表示できるシステムを開発し、その動作を確認した。

③-4 レーザー発振装置の小型化開発 (スパークリングフォトン (株)) : 半導体レーザー励起方式ツリウムヤグレーザー発振器を開発し、フラッシュランプ励起方式と同等の出力を得られた。更に、完全空冷化、小型化 (容積従来比 2/3)、パルスレートの高周波化、メンテナンスの簡便化、高圧回路不要、などの利点も明らかとなった。

3-5 <サブテーマ④ 臨床治験移行のための多施設共同臨床試験>

④-1 国内の有数の症例を有する 6 施設で多施設臨床試験を施行 (東北大学、スパークリングフォトン (株)) : 臨床試験用機材としてパルスジェットメス (図 6) を開発、当初計画した臨床器 8 台の製作を完

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

了した。同時に薬事申請に沿った試験検査を実施し、医療機器製造販売承認申請書を整備した。広南病院（東北大学病院）では、2011 年 12 月より臨床応用を開始し、2012 年 1 月日本医科大学病院で実施した。東京女子医科大学病院および附属八千代医療センターでは、2012 年 3 月中に第 1 例目を実施予定である。

④-2 一般ユーザーの視点で利便性、安全性についての問題点の洗い出しを行い、研究共同体での解決を図る（東北大学、東京大学、産業技術総合研究所）：弱彎の先端ノズルを有するハンドアプリケータの製作をはじめ、術者評価表を活用し、利便性の向上などの観点から成果が得られた。

本研究期間では、多施設臨床試験の実施が広南病院、東北大学病院以外の多施設における臨床試験の実施開始が倫理委員会承認が当初見込みより時間を要したため、一般ユーザー術者からの意見を反映させ、改良する点に関しての達成は限定的なものとなった。

4. 得られた成果

本課題のキーワードは今後の製品化に向け、安全性、快適性、利便性の向上により手術用治療機器としての完成度を高めた状態に改良し（図 2）、他機器との差別化を図り、あらたな市場の拡大を含め、薬事承認と市販化に向け戦略と課題を明確化することである。



図 2 パルスジェットメス（全体像）

安全性：エルゴノミックデザインの適応、ファイバートレイの導入を含めた成果が得られた結果、開発者ではない、工学的知識を持たない一般ユーザー術者、医療従事者からも評価を得ることができた。パルスジェット発生の数値計算によるシミュレーションは固体相、液体相、気体相の 3 層を含むことから技術的に難度が高いものであったが、多くの知見が得られた。

快適性：エルゴノミックデザインの適応、ファイバートレイの導入を含めた成果が得られた結果、開発者ではない、工学的知識を持たない一般ユーザー術者、医療従事者からも評価を得ることができた。**利便性：**レーザー本体に点滴、吸引装置を装着することにより、準備が大幅に簡素化され、利便性が向上した。**あらた**

な市場の開拓：2012 年 12 月まで継続予定の多施設共同臨床試験参加施設はいずれも脳外科疾患でも国内で有数の施設であり、あらたに適応が創出される可能性があるものと考えられる。さらに、2012 年 6 月に東北大学未来医工学治療開発センター内にパルスジェットメスの開発拠点を設立し、東北大学病院内の 10 科で医師コンソーシアムを形成し、月 1 回以上の割合で、合同で模擬モデル実験、動物実験、研究開発カンファレンスを実施しており、あらたな市場の開拓を継続する。

5. 薬事対応の状況

臨床試験用試作機（パルスジェットメス モデル PJM）を完成させ、医療機器としての法的準拠規格（JIS T 0601-1/JIS T 0601-1-2/JIS C 6802）に適合することを公的試験所及びスパークリングフォトン（株）での試験により確認した。また、仕様の設定、性能、安全性を裏付ける試験を東北大学医学部動物実験室、東京大学、スパークリングフォトン（株）で実施した。医療機器製造販売承認申請に関する資料、および添付資料を前記試験データに基づいて作成した。これら資料にて PMDA における薬事戦略相談（対面助言）を受ける予定である。PMDA にて薬事戦略相談事前面談を終了し、本相談を実施予定である。医療機器製造販売承認申請者に関して、スパークリングフォトン（株）から第 1 種医療機器製造販売業許可を有する企業へ技術移転を行い、薬事申請・製造販売を担当頂くスキームで国内大手企業 3 社と交渉したが、許諾の返答は得られなかった。現時点で未定であるが、他の国内企業複数社と交渉の準備をしている。

適用分野に関して：薬事申請（医療機器製造販売承認申請）における適用分野は当初、脳神経外科（経蝶形洞的到達法による下垂体腫瘍摘出術）とする。承認後、他分野への適用拡大を図る。

治験の要否と承認に関して：申請区分として“改良医療機器（治験なし）”で申請予定であるが、PMDA における薬事戦略相談・医療機器臨床評価相談にて妥当性を検討する予定である。治験が不要との判断された場合、医療機器製造販売承認申請を行い、医療機器製造販売承認、国内販売開始となる予定である。治験が必要との判断された場合、要求される治験の規模を考慮して医師主導による治験を開始する。治験終了後、医療機器製造販売承認申請、医療機器製造販売承認、国

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
内販売開始となる予定である。また、現在進行中の多施設共同臨床試験において、50 例完了時点で、英文誌報告を行い、万が一 PMDA が治験が必要、と判断した場合でも最小限症例数の医師主導治験を可能にする下地作りを行う。

医療機器製造販売承認申請における申請者に関して：第 1 種医療機器製造販売業許可を有する企業への技術移転を行うスキームにおいて、国内企業複数社と交渉する予定である。第 3 者企業が参入の意思決定しやすい環境を整えることに注力する予定である。スパークリングフォトン（株）が申請を行うスキームも考慮して検討する。同社は少数社員のために医療機器製造販売業・医療機器製造業許可を有しないが、許認可権を持つ東京都福祉保険局と最小限のスタッフ数での品質管理体制における承認に向けた相談の予定である。尚、スパークリングフォトン（株）は三菱重工業㈱品質保証部の指導監査の下に防衛装備品（レーザーレーダー用レーザー発振装置）として 50 台以上の納入実績があり実質的な品質管理体制は確立している。更に、同社社員は医療用レーザー装置（炭酸ガスレーザー手術装置、ネオジミウムヤグレーザー手術装置、ホロミウムヤグレーザー手術装置、色素性疾患用ルビーレーザー治療器、血管腫用色素レーザー治療器、色素性疾患用ネオジミウムヤグレーザー治療器、半導体レーザー治療器）、体外衝撃波結石破碎装置、超音波手術装置の開発・製造・品質管理に関して、過去に 20 年以上の経験を有している。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果
知的財産：今後、計 2 件の特許出願予定である。

7. 開発した製品の市場性

パルスジェットメスは超音波手術装置と類する破碎効果を持つが、その作用はソフトで精密であり、従来装置の置き換えではなく、新しい市場を形成すると思われる。適用症例を開発しながら市場拡大を図っていくものと推察され、急激な市場形成は見込めない。しかしながら、成功した術式・適応症例においては確実に普及が進むと推測される。今後、適応拡大のために実施される中核研究機関での研究活動の継続、展開が重要となる。

8. 今後の事業展開計画

事業化までのスケジュール：2012 年 12 月まで多施設共同臨床試験を継続し、PMDA の戦略事前相談での指

示があれば、医師主導治験を行う。3 年後の 2015 年に国内薬事申請、4 年後の 2016 年に薬事承認、5 年後の 2017 年に国内販売を計画している。本事業は 1 年後の治験開始に向けた臨床試験データの取得と評価、および、最終製品化に向けた装置の改良を実施する。

事業化の体制：この技術は新規のものであり、速やかなる薬事承認を優先させるために脳神経外科領域における下垂体切除術に限定して薬事処理を進めていくが、適用範囲は広範囲に及ぶと予想される。従って、薬事承認・製造販売と新規の適用分野拡大に向けた研究開発・臨床試験が平行して進められる必要がある。薬事承認・製造販売を技術移転先国内企業とスパークリングフォトン（株）が担当し、新規適用分野拡大に向けた研究開発・臨床試験を中核研究機関、アドバイザー機関、製造販売業者で共同して実施する。

業許可：第一のスキーム：スパークリングフォトン（株）が医療機器製造販売業を有する国内企業と技術移転契約を締結して、以降の薬事法関連業務を移管する。第二のスキーム：技術移転先が見つからなかった場合には、スパークリングフォトン（株）が医療機器製造販売業許可を取得することを検討する。

9. まとめ

本課題では、工学的知識を持たない一般ユーザー術者が安全、快適にパルスジェットメスが使用できる状態への改良、下垂体およびその近傍腫瘍で全国的に有数の症例数を有する 7 施設（6 大学病院）において臨床試験を開始し、安全性、効果、利便性の検証と適応の拡大、価格面など他機器との差別化を含め市販化に向けた戦略と課題を明確に行った。

[引用文献]

1) Ogawa Y, Nakagawa A, Takayama K, Tominaga T. Pulsed laser-induced liquid jet for tumor removal with vascular preservation through the transsphenoidal approach. **Acta Neurochirur (Wien) 153**: 823-830, 20114

[研究発表]

Blast-induced traumatic brain injury (bTBI) と外傷性脳損傷のトランスレーショナルリサーチ（中川敦寛、富永徳二）第 31 回日本脳神経外科コンgres プレナリーセッション他 11 件

[特許申請]

該当なし。2012 年内に 2 件特許申請予定

