

平成24年度課題解決型医療機器等開発事業
「糖尿病増大・進展の解決のための非侵襲型医療機器の開発」

研究成果報告書（要約版）

平成25年2月

委託者 経済産業省

委託先 財団法人くまもとテクノ産業財団

目 次

| | |
|---|----|
| 第1章 研究開発の概要..... | 2 |
| 1-1 本研究の背景・研究目的及び目標..... | 2 |
| 1-2 研究体制..... | 4 |
| 1-3 成果概要..... | 5 |
| 第2章 研究開発の内容と成果..... | 7 |
| 2-1 糖尿病進展・抑制医療機器領域(新領域)で「製造販売承認」取得のための治験プロトコール策 定に必要なデータ収集 | |
| ア. 治療条件の最適化に必要な生体における電気的特性の研究..... | 7 |
| (ア)糖尿病モデルマウスでの評価試験..... | 7 |
| (イ)2型糖尿病患者での評価試験..... | 10 |
| イ. 市販後を想定した様々な疾患モデルマウスを用いた安全性試験..... | 10 |
| ウ. PMDA での医療機器開発前相談..... | 14 |
| 2-2 糖尿病進展・抑制医療機器の開発 | |
| ア. ゴムパッドの開発..... | 15 |
| イ. 操作性、動作性、デザイン性を重視した筐体開発..... | 17 |
| ウ. 国際規格(CE マーキング)に対応した回路と基板開発..... | 22 |
| 2-3 総括..... | 23 |

第1章 研究開発の概要

1-1 本研究の背景・研究目的及び目標

(1) 研究開発の背景

1) 増大する医療機器市場における貿易収支の赤字

日本の医療機器市場は高度医療が普及するに従いそのニーズは年々高まっている。しかし実態は外国製品によってその市場を奪われているのが現状であり、医療機器分野の貿易収支が大幅な赤字に陥っていることからもが伺いしることができる。このことの背景には世界に冠たるモノ作りの技術がありながら、医療業界の特殊な環境(たとえば薬事法により新しい医療機器を市場に上市するためには、新薬と同じ手順を踏んで治験申請、評価、認可という億単位のコストと年単位の時間が必要となる)によって医療機器開発コストが高くなり採算が取りにくくなっている。

特に医療機器に従事する企業は中小企業が中心であるために、優れた技術がありながら上市化を断念する傾向が多く、このことが我が国では欧米と比較してデバイスラグが生じている。

2) 糖尿病人口の増大に伴う医療費の高騰

「糖尿病」は血糖値(血液中のブドウ糖濃度)が慢性的に高い状態となり、体中の微小血管が徐々に障害を受け糖尿病網膜症、糖尿病性腎症、足の壊疽などの糖尿病細小血管合併症の発症率が高くなる病気である。厚生労働省の「健康日本21」によれば、2010年には我が国の糖尿病人口は1080万人、その予備群(メタボリックシンドローム)1960万人と推計していたが、2011年度時点での糖尿病人口は約1070万人(世界第6位 国際糖尿病連合(IDF)報告)と、ほぼ推計通りの増加となっている。

糖尿病治療の主な目的は高血糖状態をできる限り正常状態に近づけ、合併症を防ぐことにある。このため食事療法と運動療法をベースに血糖値やヘモグロビン A1c(HbA1c)値が一定の基準を超えない指導をする。しかし、血糖値コントロールが不十分の場合には経口血糖降下薬やインスリン注射の積極的な治療により強力に血糖値を下げる処方となるため、糖尿病の進展と共に薬剤の量、種類を増やす、インスリン量を増やすことで医療費が増大してゆく。

また糖尿病性腎症が悪化し、人工透析にいたる事態となればその医療費は莫大なものとなることは自明のことである。

3) 糖尿病治療の現状

①最近の傾向とQOL

糖尿病治療で血糖値を正常状態に近づける方法のベースは、食事療法(食事により摂取する糖の量をコントロールする)と運動療法(摂取した糖を運動によりエネルギーとして消化し、体内に蓄積させない)であるが、現代人の生活習慣ではこの二つの療法だけでは不十分である。

このため糖の吸収そのものを制限する薬、インスリンの分解を抑制する薬、インスリン抵抗性を改善する薬を服用しながら食事療法、運動療法を組み合わせる方法を用いて糖を管理する治療が中心となっている。また最近ではインスリンを直接注射により供給する方法を、膵臓機能が残っている糖尿病初期症状で処方するケースが増える傾向にある。

②将来の糖尿病治療

医療現場ではこのような患者のQOL向上と医療費抑制のニーズを受けて糖尿病治療の抜本的方法、例えば糖尿病進展に重大な因果関係がある様々な炎症性因子(TNF- α 、Hs-CRP等)を同時に抑制する方法やインスリン抵抗性を改善しインスリンを分泌する膵臓 β 細胞の機能

回復を果たす等が求められており、既存の治療法との組み合わせることで糖尿病の進展を遅延させることが喫緊の課題である。

(2) 研究開発の目的及び目標

本事業で開発・改良をする装置は、非侵襲型の物理的刺激(特殊な電流と温熱を同時に印加)を生体に与えることで局所的なインスリン抵抗性の改善や全身的炎症性因子を抑制するなどの多角的経路から糖尿病進展を抑制するものである。本装置のコアとなる技術はIPC分類、FI,Fターム等により特許マップを作成し、調査を実施したが競合する技術、製品は存在しないことが確認された。

よって本装置を上市化することができれば、国内外での糖尿病患者人口が右肩上がりに増加していることから、国内はもとより国外での事業化ニーズが確保されており海外への輸出も可能であり、医療機器分野での貿易収支改善に寄与することができるものと確信している。

しかし競合する技術、製品等が存在しないことは、国内で「糖尿病治療機器」として事業化を図る場合に必要な「製造販売承認」「保険適応」を申請し認可を受ける際には、新領域において手続きを実施しなければならないことである。しかし「新領域」で申請、認可を受けるためには認可を受ける領域の策定と認可を受ける為に必要な治験のプロトコル策定段階から始めなくてはならず、PMDAとの綿密なる相談・打合せが必要となる。

また本装置の技術的優位性のよりどころとなっている、特殊な波形を持つ微弱電流(MES)と温熱(HS)を同時に非侵襲的に生体に印加する技術においては、様々な使用環境を想定したリスクマネージメントに基づく改良設計を始め、微弱電流と温熱の制御、国内外での医療機器規制に対応する品質保証体制など上市に向けた開発改良が必要である。

本研究開発計画ではPMDAとの通常相談を重ねながら製造販売承認取得に必要な治験プロトコル案策定のための研究を中心に、医学・薬学部との連携を深めこれまで研究が不十分であった生体と電気の関係を中心に知財化を強化(平成25年度に平成24年度での成果を申請)する一方本装置の事業化を早期に実施するためにもCEマーク制度の利用等で日本に比べて早期に臨床使用が可能となる海外での事業が本事業終了後直ちに展開できるように本装置の改良・開発を実施する。

そこで本事業においては以下の課題の解決を目指す。

- 1) 糖尿病進展・抑制医療機器領域(新領域)で「製造販売承認」取得のための治験プロトコル策定に必要なデータ収集
 - ア. 治療条件の最適化に必要な生体における電気的特性の研究
 - (ア) 糖尿病モデルマウスでの評価試験
 - (イ) 2型糖尿病患者での評価試験
 - イ. 市販後を想定した様々な疾患モデルマウスを用いた安全性試験
糖尿病性腎症モデルマウス、閉塞性呼吸器疾患(COPD)モデルマウスを用いた安全性評価試験
 - ウ. PMDAでの医療機器開発前相談
- 2) 糖尿病進展・抑制医療機器の開発
 - ア. ゴムパッドの開発

- イ. 操作性、動作性、デザイン性を重視した筐体の開発
- ウ. 国際規格(CE マーキング)に対応した回路基板開発

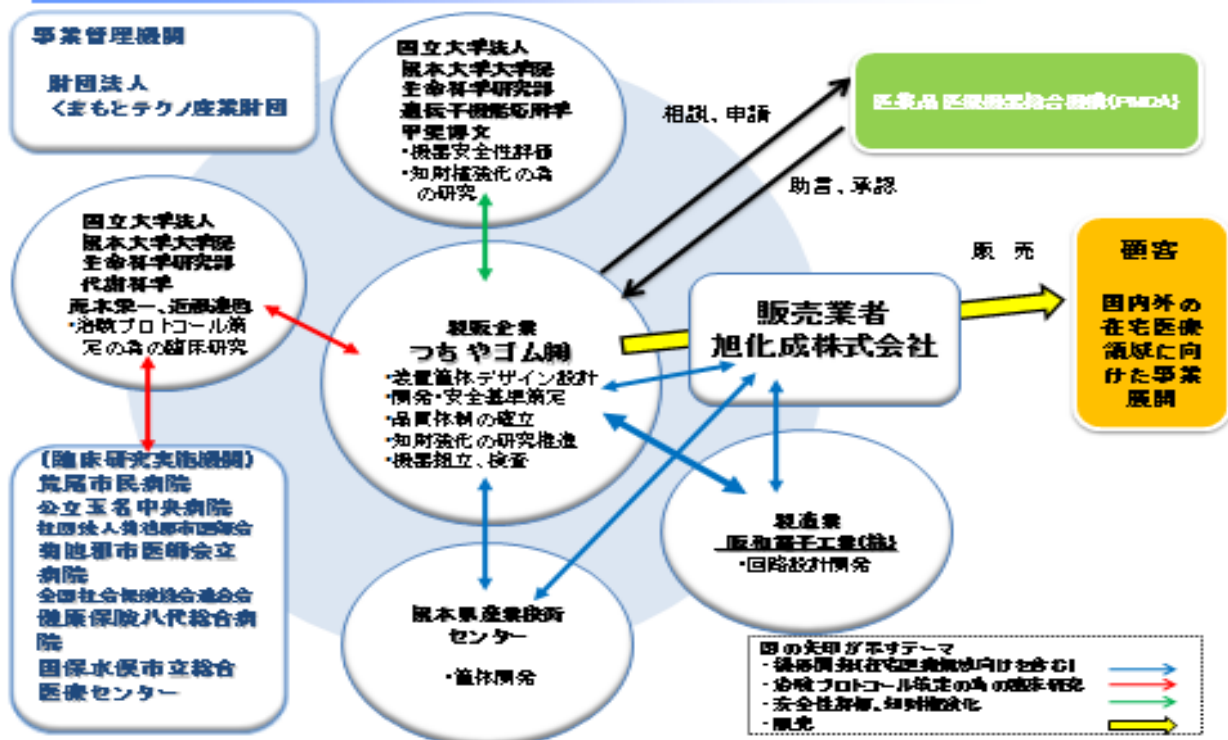
医療認証機関を訪問し、医療機器認証に必要となる JIS 規格の解釈について情報収集を実施しながら、回路開発に必要な課題を抽出し設計をする。

1-2 研究体制

(1) 研究体制及び管理体制

本研究は事業管理を財団法人くまもとテクノ産業財団が管理し、統括研究代表者を中小企業であるつちやゴム株式会社 統括本部長 倉田雄平、副統括研究代表者を国立大学法人熊本大学大学院生命科学研究部遺伝子機能応用学 教授 甲斐広文が努め、以下のような体制及び管理体制で進めた。

「糖尿病増大・進展解決のための非侵襲型医療機器の開発」



(2) 研究機関と研究者

| 研究機関 | 氏名 | 所属・役職 |
|-----------|-------|--------------|
| つちやゴム株式会社 | 倉田雄平 | 統括本部長 |
| | 下田道信 | 医療機器プロジェクト課長 |
| | 松田明文 | 医療機器プロジェクト主任 |
| | 津田信太郎 | 医療機器プロジェクト係長 |
| | 興梶 巧 | 製造部係長 |
| | 油布博士 | 医療機器プロジェクト |
| | 鎌田 学 | 医療機器プロジェクト |
| | 田中加代子 | 医療機器プロジェクト |
| | | |

| | | |
|----------------------|---|--|
| | 大森久美子 宇野 佑 堀 康浩 長野厚久 松川知宏 福嶋幸代 園田正春 | 医療機器プロジェクト 製造部 製造部 製造部部長 製造部係長 製造部 製造部 |
| 国立大学法人熊本大学大学院生命科学研究部 | 甲斐広文 荒木栄一 近藤龍也 | 遺伝子機能応用学分野教授 代謝内科学教授 代謝内科学助教 |
| 熊本県産業技術センター | 土村将範 石橋伸介 | 技術交流企画室研究主幹 技術交流企画室研究員 |
| 旭化成株式会社 | 宇都宮龍馬 | 医療新事業プロジェクト 医療 IT チーム研究員 |
| 阪和電子工業株式会社 | 熊代裕文 大谷直哉 奥村浩行 森本尚伴 三浦秀明 | 開発部電気設計課主任 品質保証課主任 開発部電気設計課工師 開発技術社員 開発技術社員 |

推進会議メンバー

| 所属機関 | 氏名 | 所属・役職 |
|---------------------------|------|----------------|
| 学校法人銀杏学園 熊本保健科学大学 | 小野友道 | 学長 |
| 学校法人君が淵学園 崇城大学 | 飯田晴彦 | 芸術学部デザイン学科教授 |
| 独立行政法人中小企業基盤 整備機構 九州本部 | 松尾靖彦 | 統括プロジェクトマネージャー |

1-3 成果概要

研究開発成果について、各研究課題及び研究目標

| 研究課題 | 研究実施機関 |
|---|----------|
| 1) 糖尿病進展・抑制医療機器領域(新領域)で「製造販売承認」取得のための治験プロトコル策定に必要なデータ収集 | |
| ア. 治療条件の最適化に必要な生体における電気的特性の研究 | |
| (ア) 糖尿病モデルマウスでの評価試験 | つちやゴム(株) |
| (イ) 2型糖尿病患者での評価試験 | つちやゴム(株) |

| | |
|---------------------------------|--|
| イ. 市販後を想定した様々な疾患モデルマウスを用いた安全性試験 | 国立大学法人熊本大学大学院生命科学研究部遺伝子機能応用学 |
| ウ. PMDA での医療機器開発前相談 | つちやゴム(株) 国立大学法人熊本大学大学院生命科学研究部遺伝子機能応用学 国立大学法人熊本大学大学院代謝内科学 旭化成(株) |
| 2) 糖尿病進展・抑制医療機器の開発 | |
| ア. ゴムパッドの開発 | つちやゴム(株) |
| イ. 操作性、動作性、デザイン性を重視した筐体の開発 | つちやゴム(株) 熊本県産業技術センター 旭化成(株) |
| ウ. 国際規格(CE マーキング)に対応した回路と基板開発 | つちやゴム(株) 旭化成(株) 阪和電子工業(株) |

第2章 研究開発の内容と成果

2-1 糖尿病進展・抑制医療機器領域(新領域)で「製造販売承認」取得のための治験プロトコル策定に必要なデータ収集

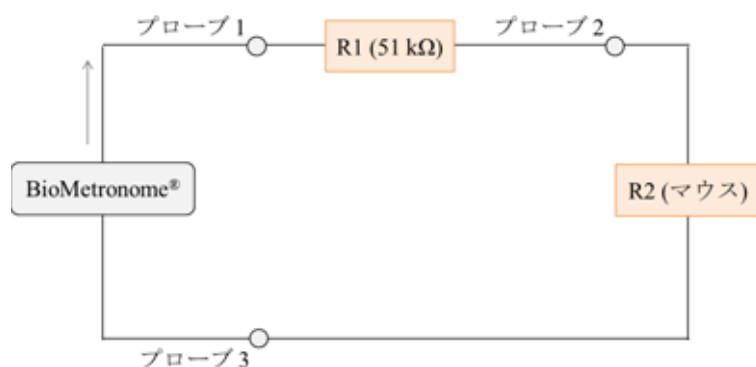
ア. 治療条件の最適化に必要な生体における電気的特性の研究

(ア) 糖尿病モデルマウスでの評価試験

第1節 背景

つちやゴム株と熊本大学では、最適化した微弱パルス電流 (mild electrical stress; MES) と温熱 (heat shock; HS) を同時印加できる機器 (BioMetronome[®]) を作製し、生体に与える影響を検討することで、医療機器としての有効性を評価してきた。しかしながら、実際 BioMetronome[®] によって生体内に流れる電流値を測定したことはなく、対象としている肥満患者には電流が流れにくくなっている可能性は十分に考えられ、健常人と肥満患者での抵抗値の比較は検討すべき課題であった。

そもそもヒトの皮膚の抵抗値は約 1 ~ 5 kΩ と推定されているが皮膚の乾湿や電極装着時の押し付け圧などのファクターによってかなりの影響を受ける患者に BioMetronome[®] を使用してもらう際は、出来る限り抵抗を減らすために電極パッドと皮膚の間に濡らしたタオルを挟んでもらっていたが、タオルの質感や濡らし方はそれぞれで抵抗値はバラつくことが予想された。



そこで、本研究では、マウスを用いて以下の 2 項目に着手した。

- (1) 安定的に抵抗値を測定する方法の確立
- (2) 正常マウスと肥満マウスでの抵抗値の比較

第2節 実験方法

1. マウスの種類

| マウス | モデル | 購入会社 | 性別 |
|---------------------|-------|-------------|----|
| C5BL/6J | 正常マウス | 日本チャールス・リバー | ♂ |
| KK-Ay/TaJcl (KK-Ay) | 肥満マウス | | |

2. 回路図と抵抗値の算出方法

$$R2 = (R1 \times V2) / (V - V2)$$

3. 用いた機器および試薬

・BioMetronome[®] ・オシロスコープ (電圧測定器) ・ソムノペンチル (共立製薬)

<投与方法> 腹腔内投与

<投与量> 生理食塩水で 10 倍希釈後, 体重 × 1.5 ÷ 100 (μL) を投与

第3節 実験結果

(1) 安定的に抵抗値を測定する方法の確立

電極の種類を検討

抵抗値は皮膚の乾湿や電極装着時の押し付け圧で変動することが知られているが、それらの影響を最小限に抑えるために本検討ではマウスを濡らさずに測定を行うことで乾湿条件を一定にし、押し付け圧に関しては電極を人の手で押さえつけずに行い、出来るだけ測定時の誤差が生じにくいと考えられたクリップと銅板の 2 種類の電極を用いて検討した。以下に測定方法の概要を示す。

<測定方法>

- ①マウスに全身麻酔をかける
- ②マウスの各部位をクリップで挟むか銅板に接触させ、電圧降下を測定する

[測定順番]

- 1. 左後肢 - 左後肢
- 2. 左後肢 - 右後肢

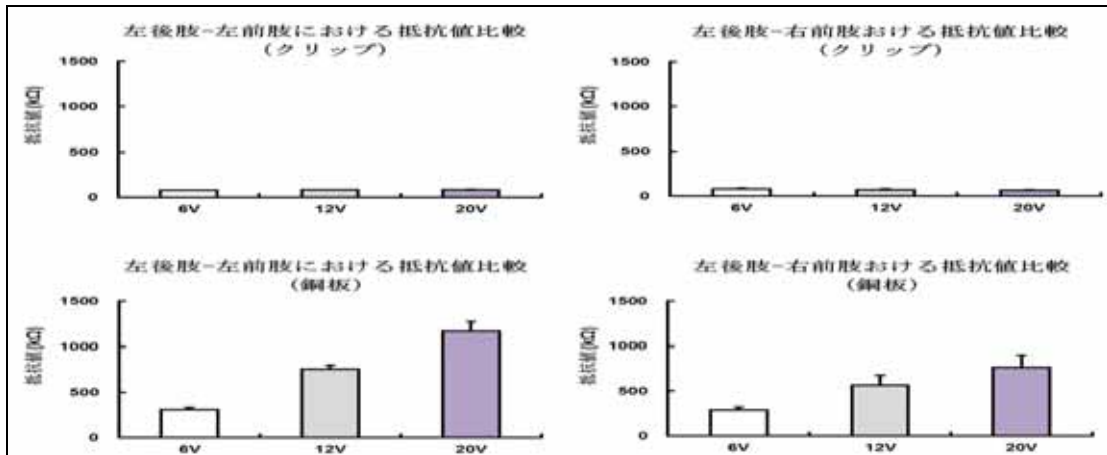


(クリップ)



(銅板)

クリップを使用した場合は抵抗値が安定しており、銅板を用いた場合は電圧依存的な抵抗値の増加が認められ、安定していなかった。クリップは加圧や接触面積がある程度一定なため誤差が出にくかったと考えられ、今度の検討はクリップを用いることにした(図1)。



(図1)クリップまたは銅板を用いた抵抗値の測定 (n = 2)

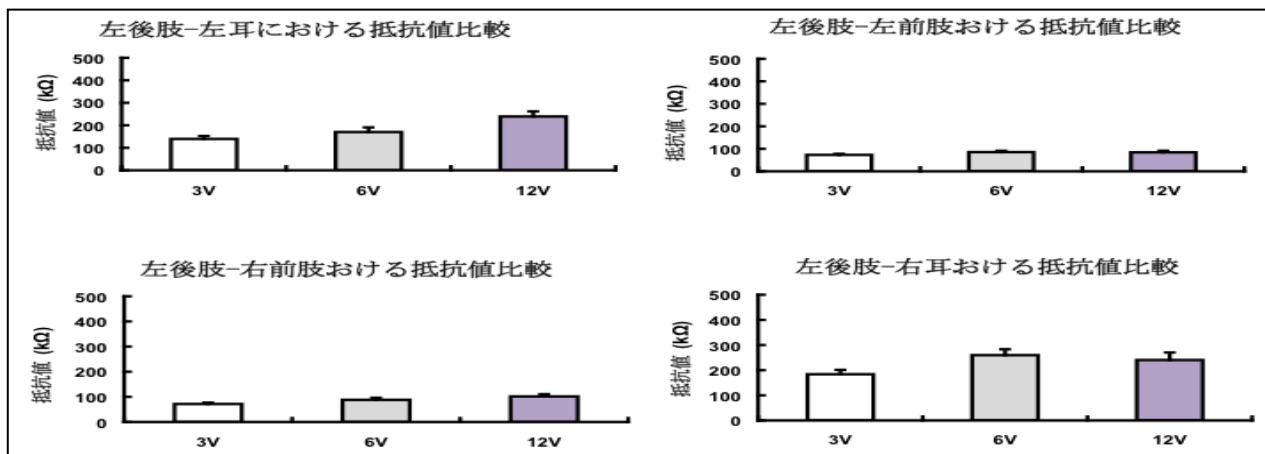
接触部位の検討

電極の種類を検討より、接触部位によっても抵抗値は変動することが示唆された。そこで、次は、様々な部位で測定することでどの部位が最も安定的に抵抗値を測定できるのかを検討した。以下にその方法の概要を示す。

<測定方法>

- ①マウスに全身麻酔をかける
 - ②マウスの各部位をクリップで挟み、電圧降下を測定する
- [測定順番] 1. 左後肢 - 左耳 2. 左後肢 - 左後肢 3. 左後肢 - 右後肢 4. 左耳 - 右耳

それぞれの部位で電圧による誤差はなく、抵抗値は安定していた。しかしながら、その絶対値は測定する部位によって変動した。絶対値を比較すると、[左後肢 - 左耳] と [左耳 - 右耳] で測定した場合は約 200 kΩ で、[左後肢 - 左後肢] と [左後肢 - 右後肢] で測定した場合は約 100 kΩ であり、耳よりも肢を挟んだ方が抵抗値は小さかった。また、[左後肢 - 左後肢] で測定した場合が最もバラつきがなく抵抗値も小さかったため、正常マウスと肥満マウスの抵抗値の比較の際は [左後肢 - 左後肢] で測定することにした (図2)。



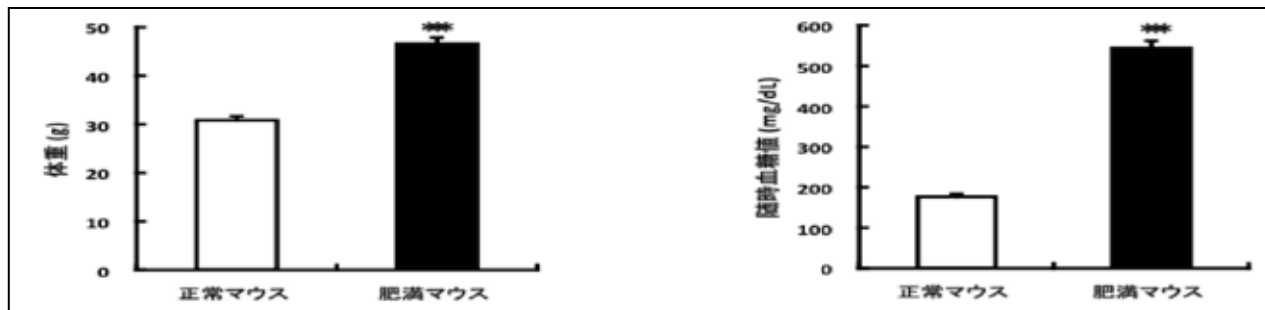
(図2) 接触部位による抵抗値の比較 (n = 6)

(2) 糖尿病モデルマウスでの評価試験

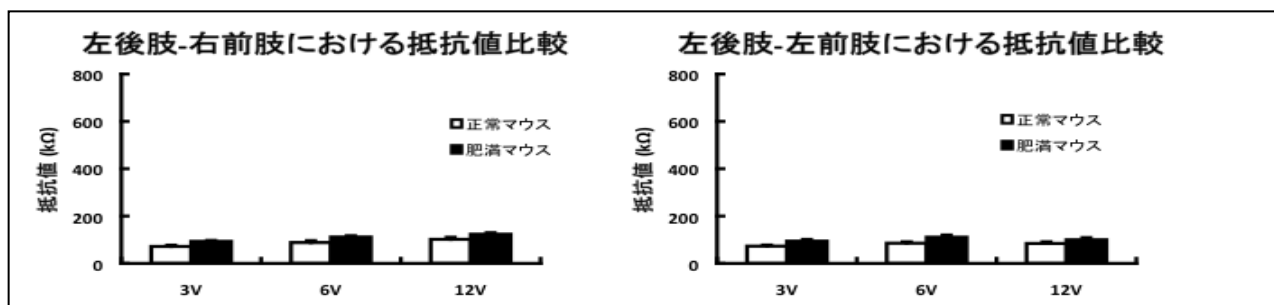
予備検討の結果を基に、測定部位として、耳を使わずに検討を行った。用いた糖尿病モデルマウスとして、肥満が明確な高脂肪食負荷 KK-Ay マウスを用いた。図3に示したように、体重は、この実験で用いた正常マウスが平均約30g に対して、肥満マウスは約50g に達しようとするレベルであった。さらに、随時血糖値も正常の約3倍も高値であった。内臓脂肪や皮下脂肪が明らかに増加している状態での抵抗値を比較した。

図4に示したように、正常マウスに比較して、肥満マウスの抵抗値は高い傾向にあったが、統計学的な有意差はなく、本検討で用いた電流の性質上、肥満体型でも抵抗に大きな差がないことがわかった。

以上のことから、交流電流を高周波数(5kHz 以上)を流すことによる体脂肪量の測定機器とは異なり、Bio Metronome にて用いた微弱電流(0.1 msec、55 pulse per second)という低周波数の条件では、細胞膜を通過できないことから脂肪量による抵抗値の違いはでないことが示唆された。



(図3) 肥満マウスの体重と随時血糖値のデータ



(図4) 正常マウスと肥満マウスの抵抗値の比較

(イ) 2 型糖尿病患者での評価試験

(実施内容)

2 型糖尿病患者における食後血糖値抑制効果を確認する目的で、食事負荷後の血糖変動を BioMetronome 使用なし、15 分使用、30 分使用、60 分使用で検討した。

※当初は機器の構成上 45 分使用も検討していたが、統計上の観点から検討した結果その必要がないことがわかり、4 つのパターンで実施した。

(方法)

2 型糖尿病患者に、680 キロカロリー(蛋白質 23.3 g、脂質 14.7 g、炭水化物 110.4 g)の食事負荷を行った。食事開始後 30 分から

- 1) Bio を使用しない(CT)、
- 2) Bio を 15 分使用する (Bio 15)、
- 3) Bio を 30 分使用する (Bio 30)、
- 4) Bio を 60 分使用する (Bio 60)、

の 4 群に無作為に振り分け、食前(0 min)、30 min、60 min、90 min、120 min、300 min での血糖値を、簡易自己血糖測定器眼ディセーフフィット(テルモ社)により測定した。

イ. 市販後を想定した様々な疾患モデルマウスを用いた安全性試験

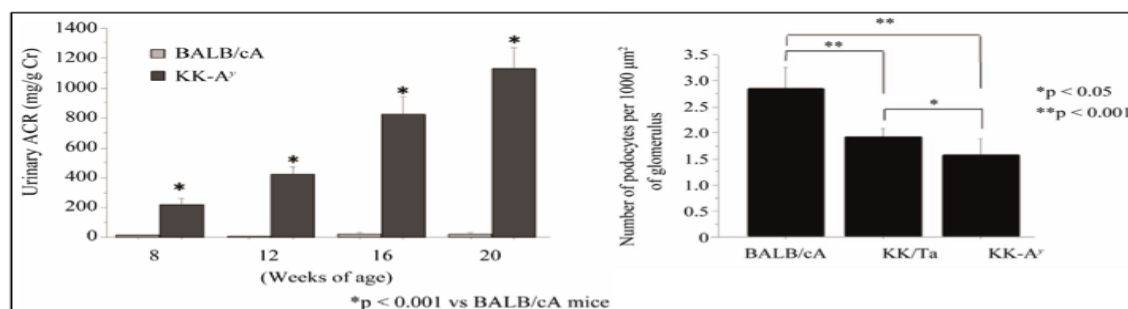
1) 腎機能が低下した病態に対する安全性評価

第1節 実験装置

BioMetronome® は、つちやゴム(株)社製の遠赤外線を発生する電磁波シールドゴムを活用して作製した MES (条件: パルス持続時間 0.1 ms, 周波数 55 Hz) と HS (42 °C) を同時に処置できる特徴を有する。

第1項 KK-Ay マウスに対する MES + HS の効果

糖尿病を原疾患とし、腎症を自然発症する別のモデルマウスとして KK-Ay マウスを用いた。KK-Ay マウスは KK マウスに肥満遺伝子 Ay を導入することで早期かつ重度に肥満・高血糖を発現するよう改良された 2 型糖尿病モデルであるが、2006 年以降安定的にアルブミン尿およびヒトの糖尿病腎症初期に類似した腎病理変化を呈することが報告され、ヒトの 2 型糖尿病腎症を反映したモデルとして注目されている(図 5)。



(図 5) KK-Ay mice had the higher level of urinary albumin/creatinine ratio (ACR) and the lower number of podocytes per glomerulus. (Yuji I et al., 2012)

そこで、5 週齢の KK-Ay マウスを購入し、1 週間馴化させ、代謝および腎機能パラメータを測定した。まず、WT マウスとして用いた C57BL/6J と比較することで KK-Ay マウスの病態解析を行った。

その結果, 現段階 (17 週齢) において, KK-Ay マウスは WT マウスに比べて飲水量以外のパラメータ全てが有意に増加しており, 特にアルブミン尿では 5 週齢より安定的な増加が認められるため, 糖尿病を発症し腎症に移行していると考えられた (表 1)。

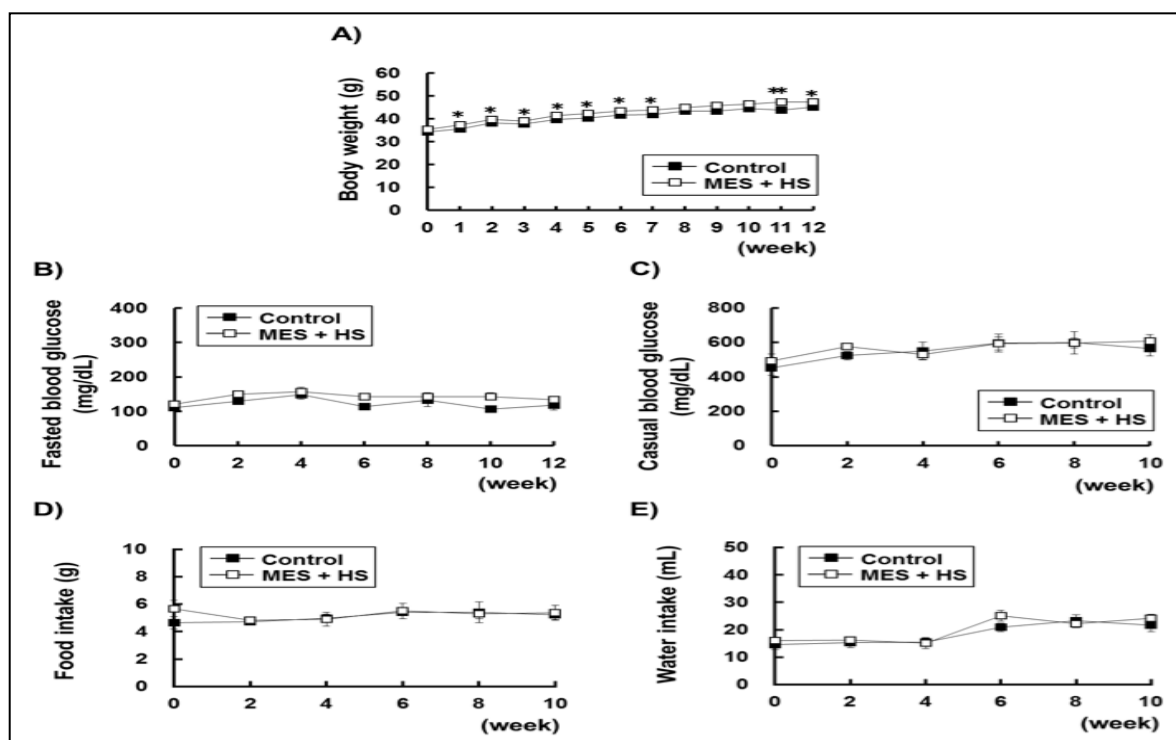
(表 1) Biochemical parameter of C57BL/6J and KK-Ay mice.

Data are presented as means \pm S.E.

0.05 < P < 0.1, *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001

| | Age | C57BL/6J (n = 8) | KK-Ay (n = 8) |
|---|-----|-------------------|---------------------------------|
| Body weight (g) | 5 | 18.2 \pm 0.29 | 25.1 \pm 0.32*** |
| | 9 | 24.8 \pm 0.34 | 38.3 \pm 0.70*** |
| | 17 | - | 44.0 \pm 1.09 |
| Fasted blood glucose (mg/dL) | 5 | 78.0 \pm 4.47 | 103.8 \pm 2.63*** |
| | 9 | 98.1 \pm 3.19 | 129.4 \pm 8.39** |
| | 17 | - | 107.8 \pm 8.13 |
| Casual blood glucose (mg/dL) | 6 | 169.5 \pm 14.7 | 501.1 \pm 40.3*** |
| | 10 | 160.5 \pm 7.89 | 524.0 \pm 24.3*** |
| | 16 | - | 598.1 \pm 66.1 |
| Food intake (g) | 5 | 2.7 \pm 0.33 | 3.0 \pm 0.51 |
| | 9 | 3.2 \pm 0.17 | 4.7 \pm 0.28*** |
| | 17 | - | - |
| Water intake (g) | 5 | 7.3 \pm 0.47 | 6.9 \pm 0.97 |
| | 9 | 13.0 \pm 1.09 | 15.2 \pm 1.54 |
| | 17 | - | - |
| Urinary volume (mL) | 5 | 0.9 \pm 0.12 | 0.9 \pm 0.41 |
| | 9 | 0.9 \pm 0.22 | 2.4 \pm 0.73 [†] |
| | 17 | - | - |
| Urinary creatinine (mg/dL) | 5 | 67.8 \pm 5.36 | 50.1 \pm 6.65 [†] |
| | 9 | 72.8 \pm 10.6 | 52.4 \pm 6.25 |
| | 17 | - | - |
| Urinary albumin (μ g/mg \cdot Cre) | 5 | 539.1 \pm 40.4 | 776.8 \pm 114.0 [†] |
| | 9 | 588.7 \pm 88.7 | 1002.1 \pm 134.2* |
| | 17 | - | - |
| Urinary albumin (μ g/day) | 5 | 306.9 \pm 440.0 | 307.5 \pm 134.0 |
| | 9 | 342.7 \pm 77.6 | 1289.0 \pm 414.6 [†] |
| | 17 | - | - |
| Urinary protein (μ g/ μ g \cdot Cre) | 5 | 5.7 \pm 0.45 | 8.4 \pm 0.97* |
| | 9 | 7.1 \pm 0.71 | 6.1 \pm 0.56 |
| | 17 | - | - |

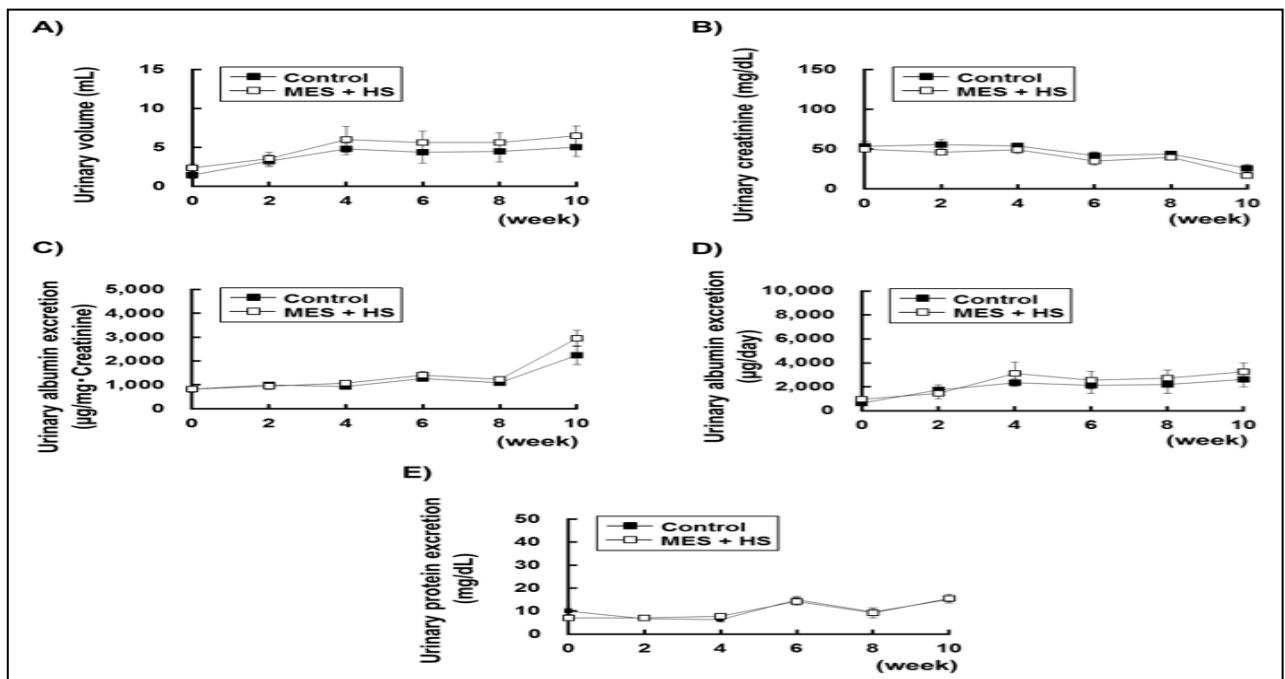
次に, 6 週齢のアルブミン尿およびタンパク尿スコアを基にバラツキがないよう群分けし, 8 週齢から週に 2 回の頻度で MES + HS 処置を行うことで MES + HS が KK-Ay マウスの腎症への移行を防ぐか否か検討した。まず Control 群と MES + HS 群で代謝パラメータを比較した結果, 現段階 (処置開始から 9 週目) においては MES + HS 群で体重の増加が認められるが (図 6-A), それ以外の代謝パラメータにほとんど差異



は認められなかった (図 7-B, C, D, E, F)。

(図 6)MES + HS had minimal effect on metabolic parameter in KK-Ay mice.

Body weight (A) of 6-week-old mice was measured once a week. Fasted blood glucose (B), casual blood glucose (C), food intake (D) and water intake (E) were measured every 2 weeks. Data are presented as means \pm S.E. (n = 8 or 9 per group). *P < 0.05



(図 7) MES + HS had minimal effect on renal function parameter of KK-Ay mice.

(A) Urinary volume (B) Urinary creatinine (C) Urinary albumin excretion / urinary creatinine ratio (D) Urinary albumin excretion / 24 hr (E) Urinary protein excretion / urinary creatinine. Urine samples were collected from 8-week-old mice every 2 weeks. Data are presented as means \pm S.E. (n = 5 or 9 per group).

さらに、Control 群と MES + HS 群で腎機能パラメータを比較した結果、現段階（処置開始から 10 週目）においては、MES + HS 群で尿量およびアルブミン尿スコアは常に高値を示し、尿中クレアチニン値も常に低値を示すことから若干腎病態の悪化が予想されたが、有意な差異は認められなかった。タンパク尿スコアについては、Control 群と MES + HS 群ともに顕著な増加は認められず、差異もなかった。

以上の結果より、腎機能が明確に低下した KK-Ay マウスに対して BioMetronome は悪影響を与えることはなく、腎機能が低下した高齢者に対しても安全性が高い可能性が示唆された。今後の臨床試験においても、高齢者に対しても配慮しつつも使用を勧めてみる事が可能かもしれないことがわかった。

第2節 高血糖誘導性のポドサイト障害に対する MES + HS の効果

2)呼吸機能が低下した病態に対する安全性評価

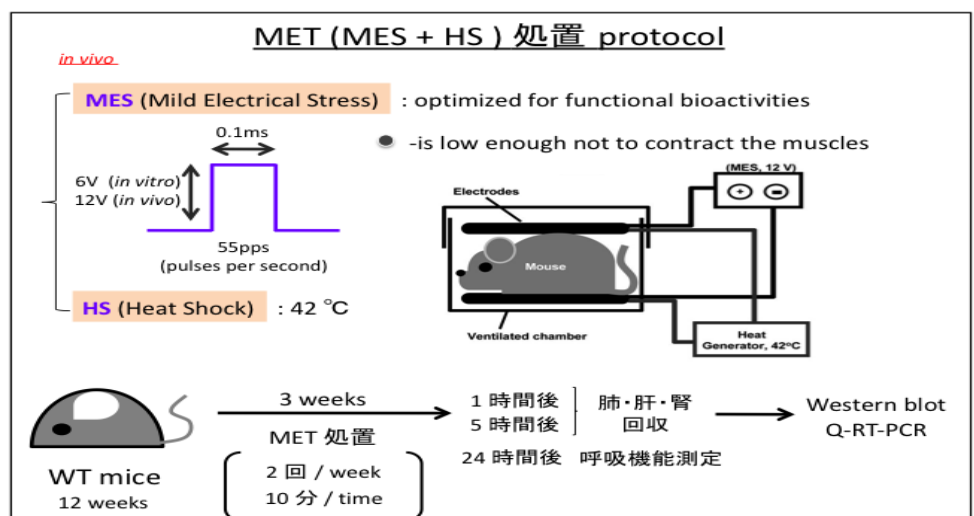
第1節 呼吸機能測定

注射用水にて 10 倍希釈したソムノペンチルを 15 mL/kg の用量で腹腔内投与し、麻酔をかけた。気管を露出した後、気管に切れ目を入れ、18 ゲージのニードルを挿管し、結紮によりニードルが気管から外れないように固定した。

flexiVent system (SCIREQ Inc.) 8 を用いて、肺の器質的変化、機能的変化を表す各パラメータを測定した。

第2節 生化学的分析

第1項 動物組織からの mRNA 抽出



マウス肺組織からの total RNA の抽出には RNAiso Plus® (TAKARA) を用い、そのプロトコルに従った。以下にその概要を示す。なお以下の操作は RNase の混入を防ぐために新しいゴム手袋を着用し、専用の器具を用いて清潔な環境下で行った。マウスから左肺を摘出し、PBS (-) を用いて洗浄した後、1 mL の RNAlater® solution (Ambion) に浸漬し、4°C にて一晩転倒混和した。

その後、RNAlater® solution を取り除き、-80°C にて保存した。以下に mRNA の回収方法を示す。まず臓器の入った 1.5 mL tube に RNAiso Plus® 500 μ L を加え、オーバーヘッドスターラーセット (WHEATON) を用いて臓器をホモジナイズした。その後、クロロホルム 0.1 mL を加え、ボルテックスを 15 sec 行ってよく攪拌した。室温で 3 min 静置後、遠心分離 (4°C, 12000 rpm, 15 min) し、上清 250 μ L を別のチューブに移し、同量のクロロホルムを加え攪拌後、遠心分離 (4°C, 12000 rpm, 15 min)、クロロホルム抽出を行った。その後、上清 200 μ L を別のチューブに移し、同量のイソプロパノールを加え転倒混和し、10 min 静置したのちに遠心分離 (4°C, 12000 rpm, 15 min) し、イソプロパノール沈殿を行った。得られたペレットを 500 μ L の 70% エタノールで 2 回洗浄し風乾した後、20-30 μ L の DEPC 処理水で溶解した。RNA 回収後 RNA 濃度を測定し、DNase をプロトコルに従って処理、更にフェノール/クロロホルム抽出法、エタノール沈殿法によって RNA のみを精製した。Total RNA の収量は GeneQuant pro RNA/DNA Calculator (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて滅菌 TE で 50 倍希釈して測定した。また、OD260/OD280 ratio が 1.8 以上であり、高純度の RNA が得られていることを確認した。

第2項 定量的 RT-PCR 法

RT 反応には、PrimeScript® RT Master Mix (Perfect Real Time) kit (TAKARA) を用い、そのプロトコルに従った。以下にその方法を略記する。マウス組織から抽出した total RNA 0.0625 μ g/1 gene を鋳型とし、PrimeScript RTase, RNase Inhibitor, Random 6mers, Oligo dT primer, 反応バッファーを全て含んだ 5 倍希釈濃度のプレミックス試薬を加え、37°C 30 min, 85°C 10 sec, 4°C for ∞ の条件で iCycler (BIORAD) を用いて行った。その後、PCR 反応は、RT 反応によって得られた cDNA と SYBR® Premix Ex Taq II (TAKARA), 各遺伝子特異的 primer を用いて、95°C for 3 min, [95°C for 10 sec, 65°C for 1 min]; cycle 40, and plate read の条件で iQ5 (BIORAD) を用いて行った。また、細胞間での mRNA 発現量を比較する為の internal control としては mouse ribosome RNA 18s を用いた。相対的 mRNA 発現量は、 $\Delta\Delta C_t$ 法により算出した。本法は、標的遺伝子の得られた CT 値を internal control の CT 値により正規化することで算出する方法である。

第3節 正常マウスにおける実験結果

まず、MET 処理により、肝臓中の Hsp72 の発現量が増加しているかどうか検討した。その結果、正常マウスの肝臓においても増加傾向が認められた。この条件下に肺組織においても変化が認められるか検討したが、まったく変化はなかった。Akt の活性化については両組織において変化は全く認められなかった。正常時の呼吸機能についても、また、肺組織中の粘液および炎症性サイトカインなどの遺伝子発現についても MET は悪影響を与えないことがわかった。以上の結果を基に、現在、実際に呼吸機能が低下したマウスを用いて、安全性試験を実施中である。(図 8, 9, 10)

呼吸機能測定方法

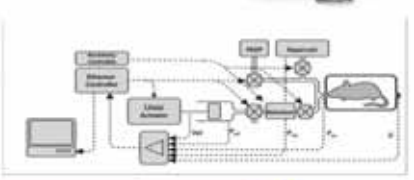
flexiVent system (SCIREQ Inc.)

小動物用呼吸機能測定器

臨床的に受け入れられるパラメーターの測定が可能

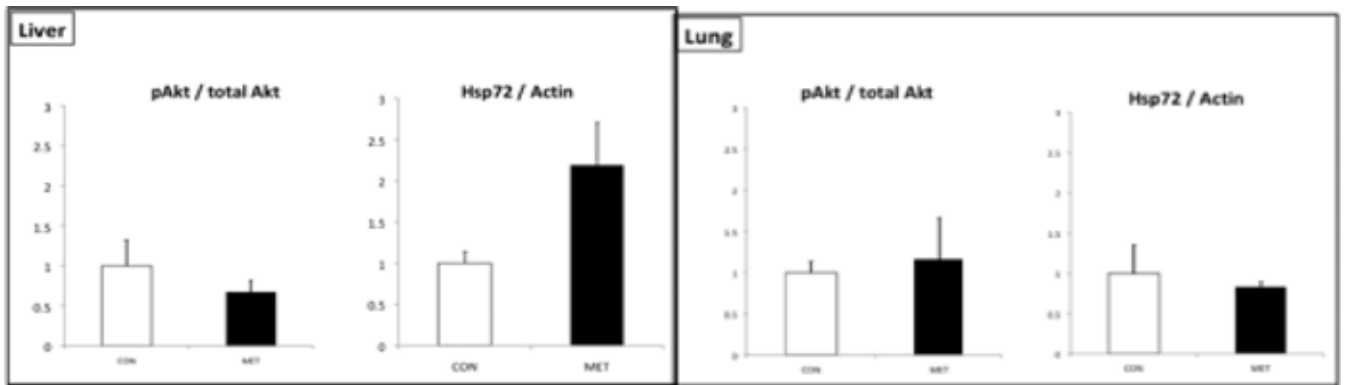
器質変化

- R, Resistance : 組織抵抗
- C, Compliance : 膨らみ易さ
- E, Elastance : 縮み易さ

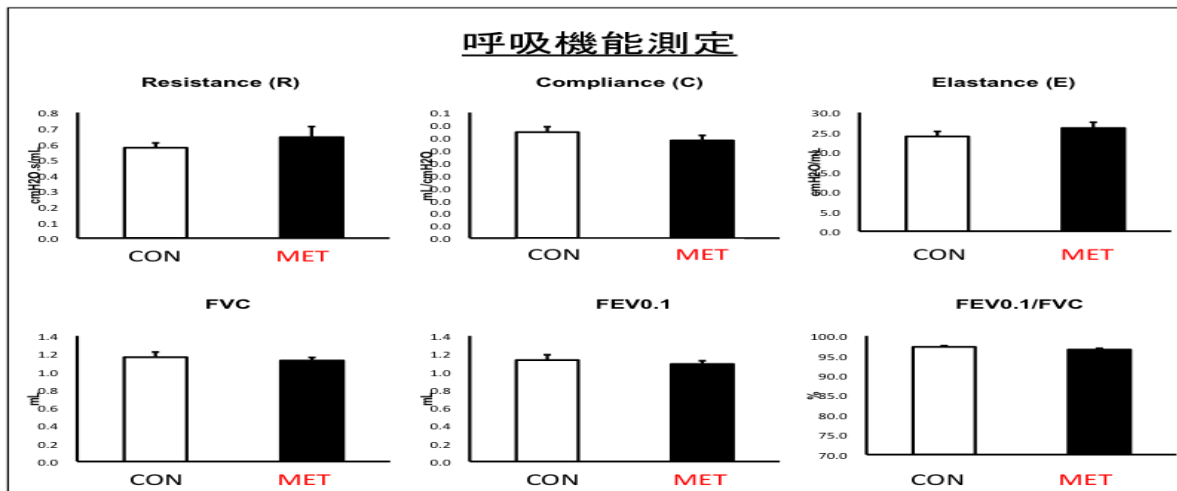


呼吸機能

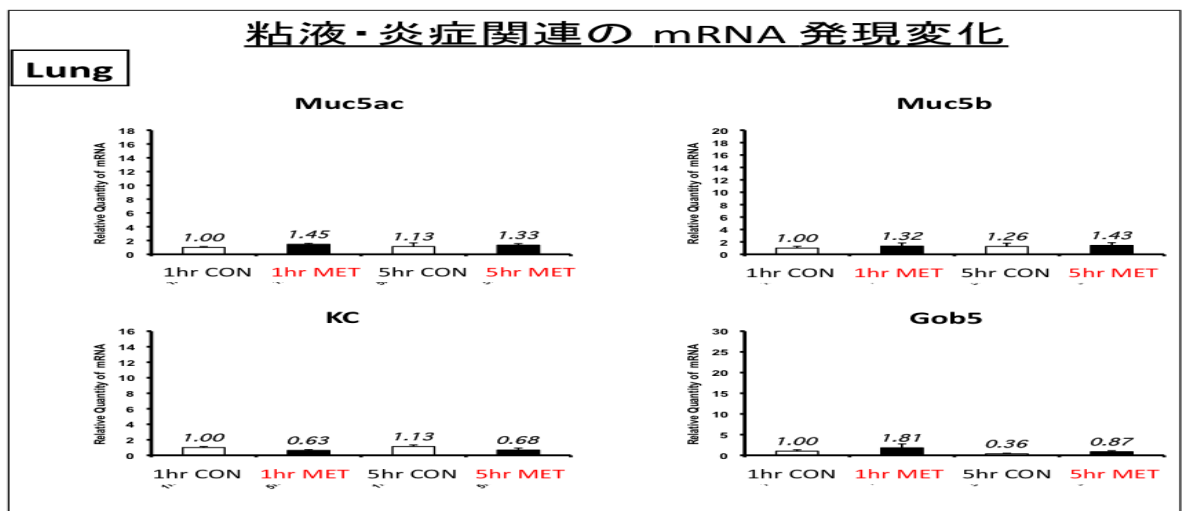
- FEV0.1 : 0.1 秒量 (0.1 秒間に呼出できる量)
- FVC : 努力肺活量
- FEV0.1/FVC (FEV0.1%)
- : 0.1 秒率 (努力肺活量の何%を0.1秒間に呼出できるか)



(図 8)正常マウスにおける肝臓と肺組織における Akt の活性化および Hsp72 発現量に対する HS+MES (MET) の影響



(図 9)正常マウスの呼吸機能に対する HS+MES (MET) の影響



(図 10)正常マウスにおける肺組織中の粘液遺伝子およびサイトカイン遺伝子の発現量に対する影響

ウ. PMDA での医療機器開発前相談

面談者: PMDA 審査専門員 斎藤 郁恵 審査専門員 富岡 穰
 博士(学術) 横山 敬正 博士(工学) 岡崎 譲

① 機器概要説明

バイオメトロノームは 42°C の温熱負荷とパルス電圧の負荷により細胞内シグナル伝達機構に働

きかけ、血糖値低下作用をもたらす非侵襲性医療機器としての販売を予定する機器であり、その様な機器は、現在医療機器として存在しておらず、医療機器品目としても無い。従って、本機器で新規の薬事認証を取得し、上市する為に必要な、ステップを相談しに伺った旨を説明。

② 医療機器開発に係る今後の進め方について

開発スケジュールを概略決定し、それに合わせた形での事前面談を数回繰り返す事で、よりスムーズに治験や開発を進めることが可能と思われる。

③ 臨床試験の進め方

装置を使用するの治験となるため、ダブルブラインドでは進めることは基本的に不可能である。本機器で治験実績のあるクロスオーバー比較試験にて行う方向で合意。

ダブルブラインド:各被験者に割り付けられた治療を、被験者及び治験実施医師だけでなく、治験依頼者、被験者の治療や臨床評価に関係する治験実施医師のスタッフも知らせず行う治験。

クロスオーバー比較試験:2群の各被験者に被検薬と対象薬を時期を互いにずらして投与し、それぞれの結果(反応)を集計し評価する試験方法。

2-2 糖尿病進展・抑制医療機器の開発

ア. ゴムパッドの開発

現状のゴムパッドでは、温度分布が最大温度と最低温度との差が大きく、材料、構造、制御、重量等の影響を与える要因を検討して個別に評価を実施し、温度の均一化を目指す。

① 混練り時のロール温度のバラツキによるゴム材料物性値バラツキの有無

(ロール冷却装置装着前)

| | 引張強さ (Mpa) | 伸び (%) | 硬度 (度) | 抵抗値 (Ω) | 熱伝導率 (W/m・K) |
|------|---------------|-----------|-----------|-------------|-----------------|
| 平均 | 17.61 | 379 | 80 | 34.23 | 0.2942 |
| 範囲 | 16.70~18.70 | 325~410 | 80~81 | 27.92~43.97 | 0.2912~0.2998 |
| 標準偏差 | 0.46 | 22.96 | 0.56 | 4.17 | 0.0019 |

(ロール冷却装置装着後)

| | 引張強さ (Mpa) | 伸び (%) | 硬度 (度) | 抵抗値 (Ω) | 熱伝導率 (W/m・K) |
|------|---------------|-----------|-----------|-------------|-----------------|
| 平均 | 16.70 | 439 | 80 | 34.66 | 0.2945 |
| 範囲 | 16.27~17.55 | 410~460 | 80 | 31.12~39.33 | 0.2924~0.2967 |
| 標準偏差 | 0.33 | 17.17 | 0.00 | 4.17 | 0.0011 |

(結果)

ロール冷却装置装着前後で各項目の標準偏差を比較してみると、全体的にどの評価項目についてもデータ範囲が狭くなっており、通常作業より水冷装置を用いる事で練り温度が安定し、均一なシートにな

っていると判断出来る。

また今回は評価を数値化して検証していないが、ゴムパッドの表層に使用している絶縁ゴムについてもこれまでは、ロール温度の上昇によりムーニー粘度が低くなり、NGとなるケースが報告されていたが、水冷装置を使用することで改善されている報告があがっていることからロール冷却装置によりゴム材料の安定化が向上したと考えられる。

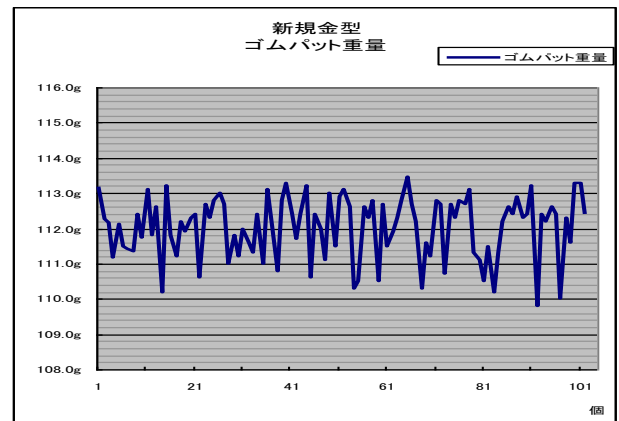
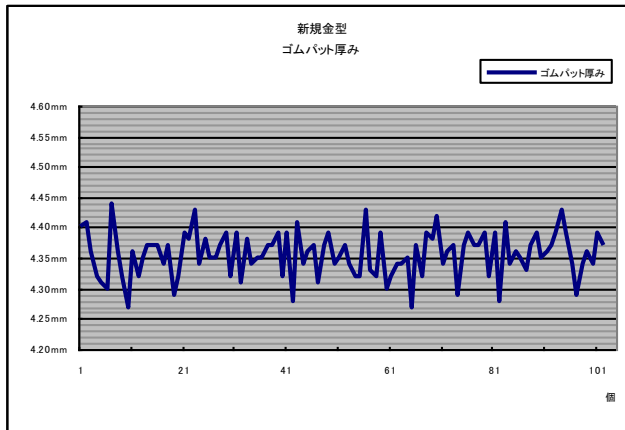
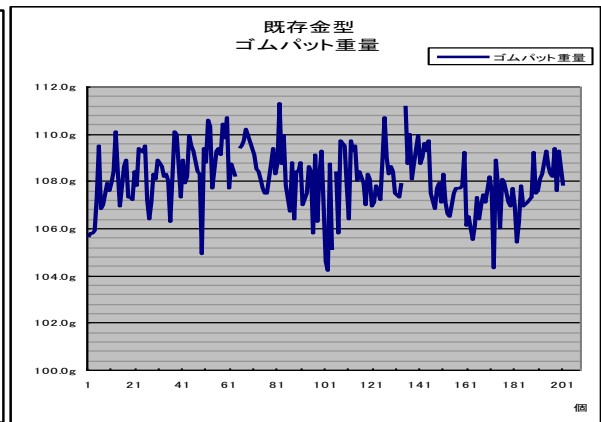
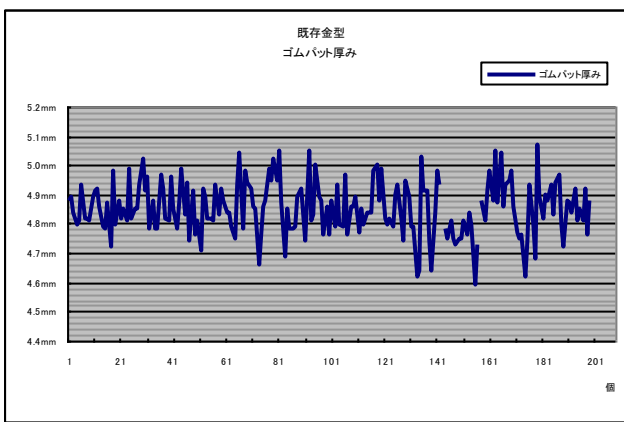
② ゴムパットの厚み・重さの均一化

既存の金型と新規に制作した金型でゴムパットを成型して、厚みと重さを測定した。

既存金型で成型したゴムパットのバラツキは重さ 7.1g 厚さ 0.5mm

新規金型で成型したゴムパットのバラツキは重さ 3.7g 厚み 0.2mm

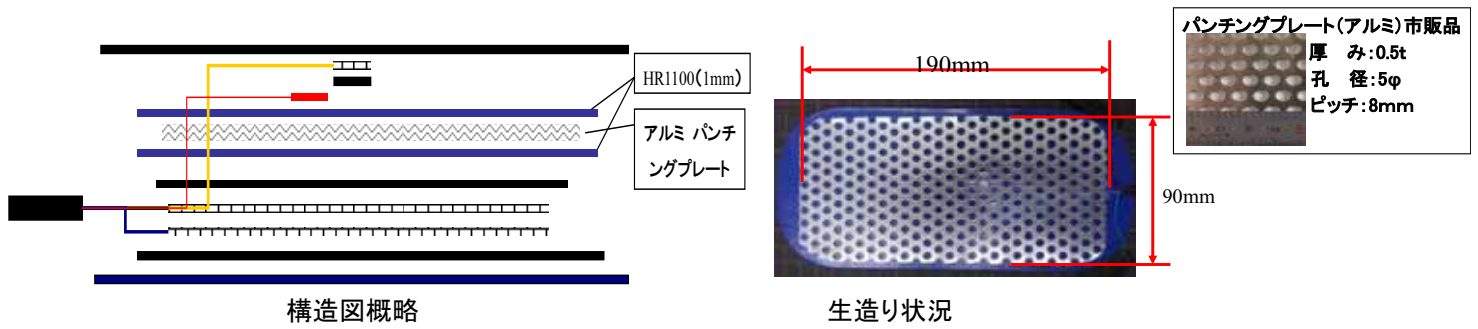
新規金型で成型したゴムパットの重量と厚みのバラツキは既存金型で成型したゴムパットのバラツキと比較すると重さ 52%、厚み 40%に減少した。



③ ゴムパッド構造の改良

熱伝導が良い材質をゴムパットにインサートする。

試験内容: アルミパンチングプレートをゴムパッドの下図の部分に追加し、完成品検査を実施する。

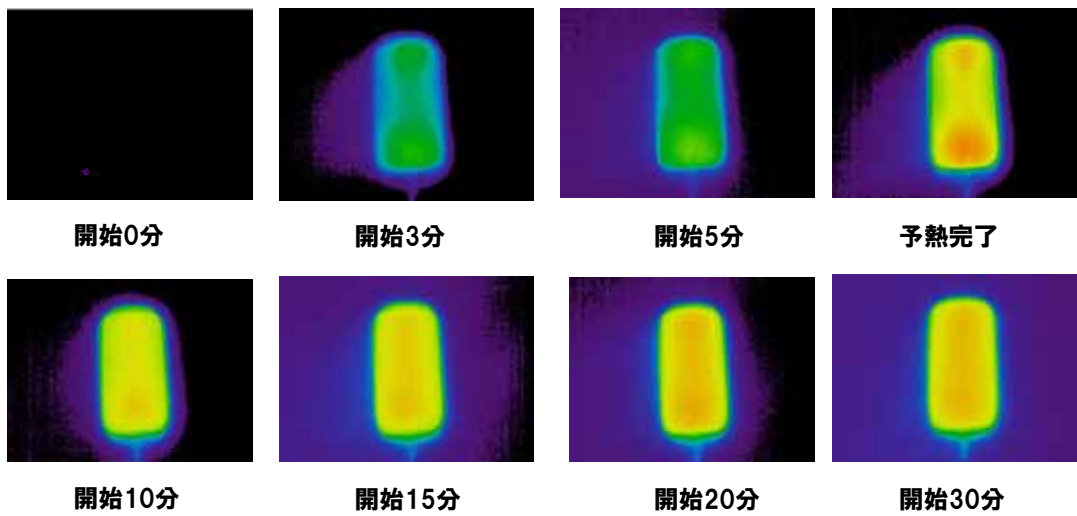


(結果)

パット検査器で全てクリアした。

※成型直後と、成型後 12 時間経過後では、時間が経過したものが良い値を示した。

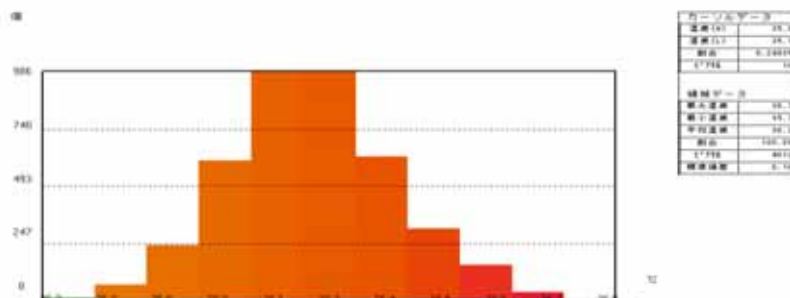
サーモグラフィの熱画像



(結果)

ゴムパッドに熱伝導率の良い素材を組込んだ。従来の結果と比較しても飛躍的に均一性が向上し、目標値を満足した。

開始後 15 分の温度範囲の確認



結果:ヒーター電極間では温度差が $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ の範囲となった。

イ. 操作性、動作性、デザイン性を重視した筐体開発

(概要)

- 1) D1300 をベースとして、実際の使用シーンにおけるプロセスを細かく分解し、各操作の行為と目的を抽出した。それらを基本的なタスク毎に時系列に並べ、タスク評価マトリクスを作成した。
- 2) タスク評価マトリクスを基に、つちやゴム株式会社によって実施されたユーザーテストのデータから得

られた現状の課題や問題点について、九州大学大学院芸術工学研究院デザイン人間科学部門で福祉人間工学を専攻されている村木准教授に助言を求め、操作画面の配置やボタンのサイズなど、使いやすさやわかりやすさを向上させるための具体的な解決策について情報を得ることができた。

- 3) つちやゴム株式会社、旭化成株式会社、熊本県産業技術センターで様々なデータや情報を基に検討し、最終的に3パターンのデザイン案を作成し、粉末造形装置によって3パターン(バッグ型、BOX 型、取っ手型)の筐体のモックアップを作製した。
- 4) 作製した3パターンのモックアップを使って、2月12日の第3回推進委員会で評価会を実施し、参加した6名の委員およびアドバイザーに評価していただいた。さらに、より具体的な課題の抽出を行うため意見交換を行った。

(成果)

1) タスク評価マトリクス作成

タスク評価マトリクスとは、ある機器のユーザビリティ(操作性、わかりやすさ、デザイン性など)を評価する際に、その操作のプロセスをタスクと呼ばれる行為に細かく分解し、タスク一つ一つについてチェックしていくことで具体的な問題点を抽出するために用いる表のことである。

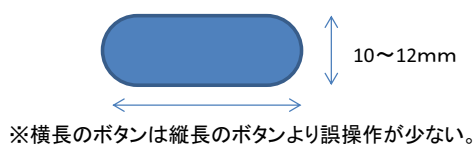
まず、バイオメトロノームを使用する際のプロセスを大きく5つ(準備する、起動する、治療する、電源を切る、しまう)に分けて、その中でさらに細かく行為を分ける作業を行い、タスクの洗い出しを行った。さらに、抽出したタスクの具体的な行為と目的を出して整理することでタスク評価マトリクスを作成した。

2) 人間工学的な視点からの助言と解決策の提案

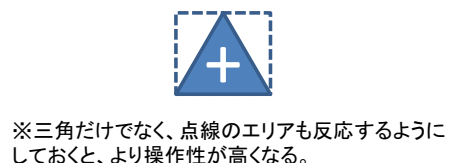
上記のタスク評価マトリクスから、特に重要と思われるタスクを抽出し、それを基にチェックリストを作成し、熊本保健科学大学の協力により医療関係者を対象としたユーザーテストを実施し、その結果いくつかの問題点を抽出することができた。その結果をより詳しく検証するため、九州大学大学院芸術工学研究院デザイン人間科学部門で福祉人間工学を専攻されている村木里志准教授を訪ね、人間工学的な視点からの助言を求めた。以下にそこで得られた助言の概要を示す。

① タッチパネル、低周波ボリュームダイヤルについて

- ・ボタンの大きさが全体に小さい。横幅は十分だが、縦方向が狭い。最低 10 ミリ以上必要(図 1)。
- ・三角のプラスマイナスボタンも反応するエリアを広げた方がよい(図 2)。
- ・ボタンとボタンの間をもう少し離れた方がいい。ボタンの色や形を変えることで注視率が高くなる。
- ・むやみに色を使わずに、大事な部分にアクセントとなる色や形を持ってくる→押し間違いが減少。
- ・文字の大きさに関しては問題なさそうだが、色覚異常への対応も考える必要がある。
- ・治療中にタッチパネルや低周波のダイヤルを調整する必要があるのであれば、座ってくつろいだ状態や寝た状態からでも操作できて、時間や強さの状態が容易に確認できる必要がある。



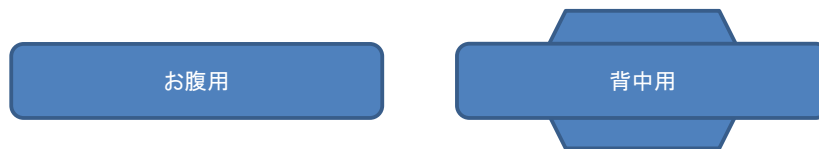
(図 1) ボタンのサイズ



(図 2) ボタンの反応エリア

② コード、パッド、サポーターについて

- ・コードの取り外しが前面にあると、押しつけた時に本体がズレたり倒れる可能性がある。
- ・コードの差込口の位置については片手でも差し込める位置がいいのではないかと。(例えば上部)
- ・軽くなると逆に本体の安定性がなくなるため、コードの抜き差しや引っかかった時に落ちるなどの問題も出てくる。
- ・コードの長さについても、使用シーンや空間との関係によって長さを調整できるといい。
- ・サポーターは一人でも容易に取り付けられるようにする必要がある。
- ・サポーターやパッドの形状をお腹と背中では変えると間違いが起こらない(図 3)。



※背中部分は広くした方がサポート性が高く、安定する。

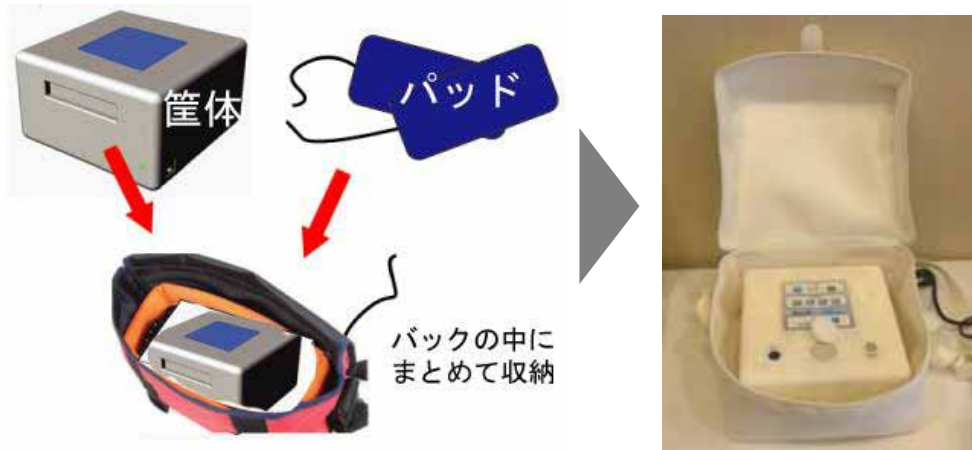
(図 3)サポーターの形状

③その他

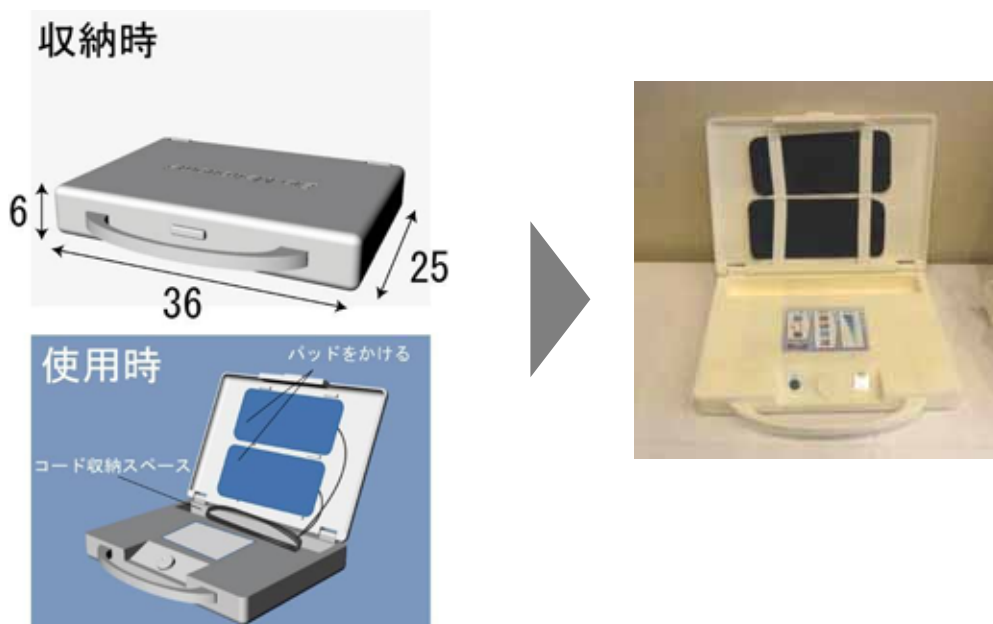
- ・想定しているユーザーの身体的特徴(肥満、視覚や麻痺などの障害、利用シーン)に合わせて、操作性やデザインの評価は大きく変わるので、ユーザーによる評価を繰り返しながらブラッシュアップしていく必要がある。
- ・治療中の行動の制約によっても評価が変わるので、その点についても明確にしておく必要がある。(治療中に動いていいのか?寝て使うのか?座って使うのか?など)

3) 3パターンの筐体のモックアップの作製

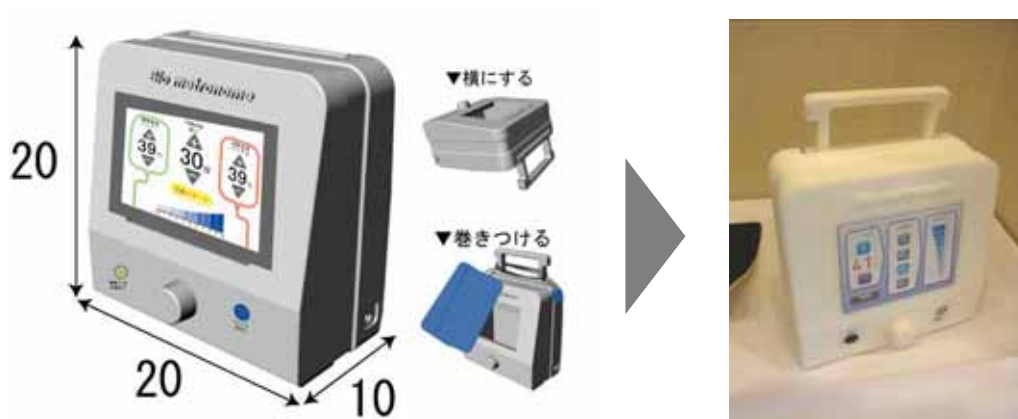
これまでの検討で得られた現状のバイオメトロノームの問題点や課題から、小型軽量化、可搬型、1チャンネル化などの開発の方向性が決定し、それを基に3パターンの筐体のデザイン(バッグ型:図4、BOX型:図5、取っ手型:図6)を行い、それを3DCADでデータ化した。そのデータを粉末造形装置(SEMplice300)に取り込み、実寸のモックアップを作製した。



(図 4)バッグ型の3DCAD データと作製したモックアップ



(図 5)BOX 型の3DCAD データと作製したモックアップ



(図 6)取っ手型の3DCAD データと作製したモックアップ

4) デザイン検討案の評価会の実施

上記で作製した3パターンの筐体モックアップおよび、操作画面、パッド・コードについてこれまでの検討で得られた改善案を盛り込んだプロトタイプを作製し、2月12日の第3回推進委員会において評価会を実施した。

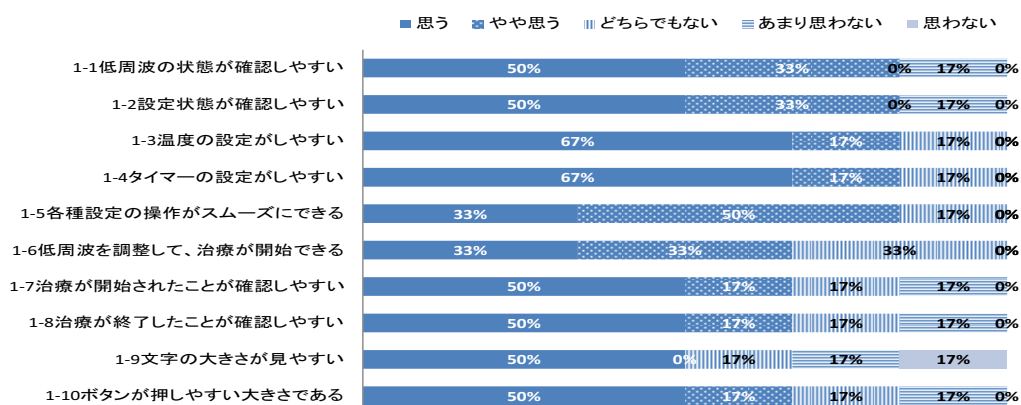
評価会では、これまでの経緯と改善案について説明後、操作画面についてパワーポイントによるデモ、筐体とパッド・コードについては試作したプロトタイプを実際に触りながらチェックリストを使って評価してもらった。評価に参加したのは、委員とアドバイザーの合計6名。評価後には、より具体的な課題の抽出のための意見交換を行った。



評価会の様子

① 評価結果その1：操作画面に関する評価

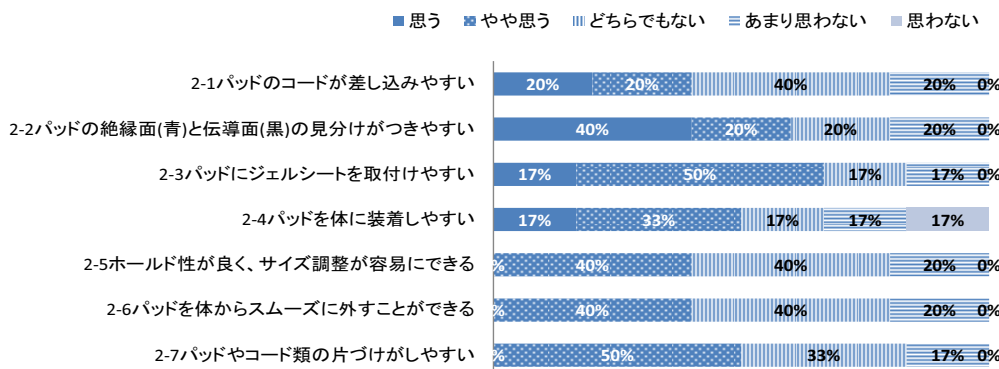
操作画面に関する評価では、低周波の状態や各種設定のしやすさに関しては概ね高い評価が得られた。しかし、文字の大きさやボタンの押しやすさに関してはやや低い評価となっており、今後の課題として検討する必要があることがわかった(図7)。



(図 7)操作画面に関する評価結果

②評価結果その2:パッド・コードに関する評価

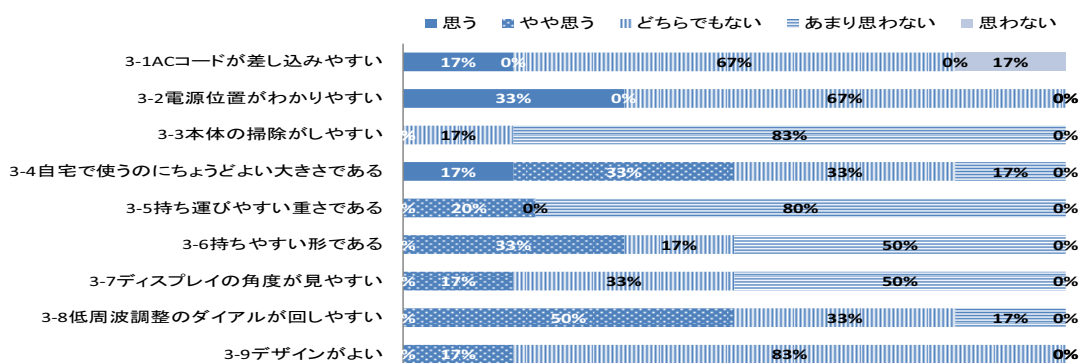
パッド・コードに関する評価では、全体に低い評価となった(図8)。特に、パッドの装着やサポーターのサイズ調整、パッドの取り外しなどでマイナスの意見が多かった。これは、評価会で用意したプロトタイプ在完成度やジェルパッドの粘着性が想定したものより弱いなどの問題点があったことも要因の一つとして考えられるため、今後より精度の高いプロトタイプを作製し、検討を繰り返す必要がある。



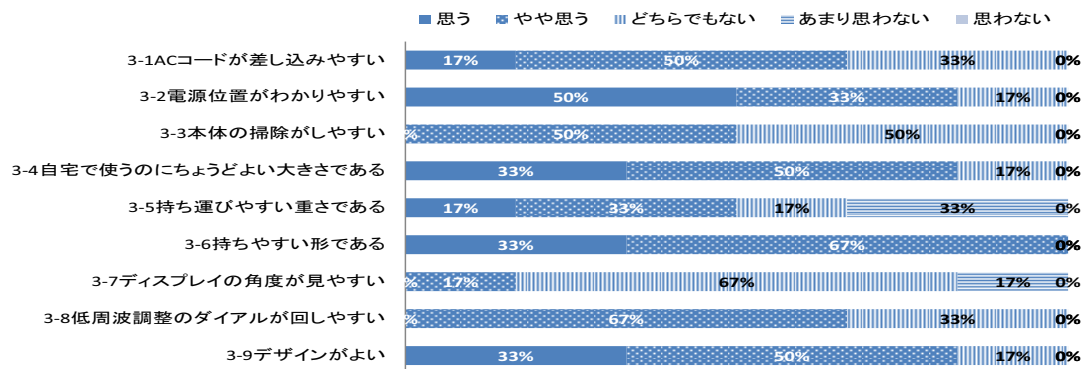
(図8)パッド・コードに関する評価結果

④評価結果その3:筐体に関する評価

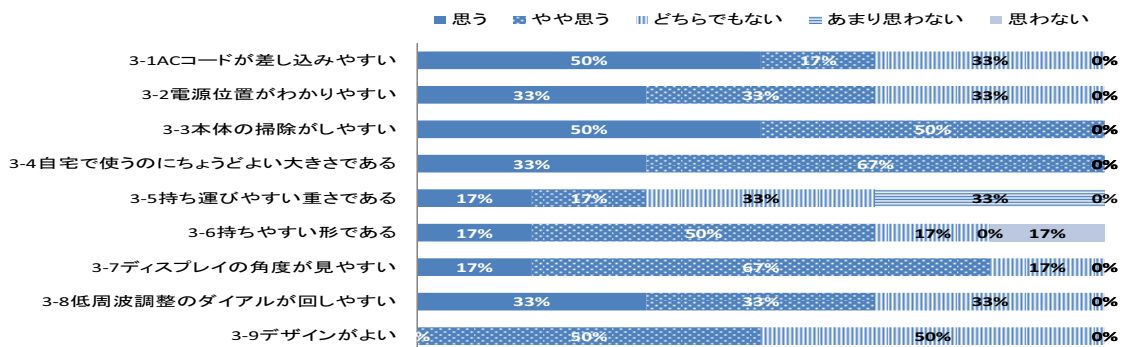
バッグ型の評価では、掃除のしやすさ、重さ、持ちやすさ、ディスプレイの見やすさなどで低い評価となった(図9)。BOX型では、他の2パターンに比べて全体に評価が高く、特に、ACコードの差し込みやすさや、電源位置のわかりやすさ、大きさ、持ちやすさ、デザイン性などで評価が高かった。ただし、ディスプレイの見やすさについてやや低い評価となった(図10)。取っ手型でも、全体的に高い評価であった(図11)。特に、掃除のしやすさ、大きさ、ディスプレイの見やすさ、ダイヤルの回しやすさなどの評価が高かった。ただし、重さに関してはやや低い評価となった。



(図9)筐体に関する評価結果(バッグ型)



(図 10)筐体に関する評価結果(BOX 型)



(図 11)筐体に関する評価結果(取っ手型)

④ 自由記述および意見交換の結果

チェックシートの自由記述欄と評価会後の意見交換において、以下のような意見が得られた。
(主なものを抜粋)

- ・精度の高い製品に仕上げていくためには、メインとなるユーザー像(年齢、身体的条件など)を明確にして行く必要がある。
- ・持ち運びに関しては、屋外と屋内とでシーンを分けて検討した方がよい。
- ・パッドの装着については、もっと楽にワンタッチで付けられるように工夫が必要。
- ・製品そのものの耐久性について、もっと検討していく必要がある。
- ・使う頻度をコントロールする機構を付ける必要があるのではないか。
- ・低周波の強さに関して、全体のスケール感が分かりにくい。
- ・ジェルパッドの安全性についてもっと検証していく必要がある。
- ・バッグ型や BOX 型は掃除のしやすさを考慮する必要がある。
- ・使用シーンに合わせてディスプレイの角度が調整できるとよい。

今回の評価会で得られた結果については、今後さらに検討を進め、ユーザビリティの高い筐体開発に活用する。

ウ. 国際規格(CE マーキング)に対応した回路と基板開発

(検討内容)

適合規格 IEC60601-1(JIS T 0601-1)では、患者回路での絶縁性を確保する必要があり、第三者機関への問い合わせと並行し適用規格に適合することを目標とする。

(結論)

- ・適合規格 IEC60601-1 (JIS T 0601-1) に準拠した形で、患者回路の分離が適合するかは、第三者機関若しくは、評価機関による評価が必要である。
 - ・患者回路の分離以外に修正項目として挙がる可能性がある。
- 上記の課題は残っているが、現状ある情報を踏襲することにより、要求規格に適合する回路にすることが可能である。

(成果)

CE 取得のための、既存装置を改良した試験用回路基板を作製し、和歌山工業技術センターにて、雑音電界強度試験・雑音端子電圧試験・放射電界イミュニティ試験・静電気放電イミュニティ等の予備試験を行った。

予備試験の結果、規格内の値であることが確認できた。また、旭化成株式会社からの医療機器向け CE マーキング取得のための情報をもとに、CE マーキング取得のための外部専門家機関の指導・助言を受け、CE 取得のための装置改良点を明確にした。

現状の装置で静電気イミュニティについて誤動作が確認できたが、その他 EMC 規格には適合している回路が構築されていることが確認できた。

現在の装置は、CE 未取得部品も数点使用しており、これらの部品を CE 対応部品に選定した。

今後の課題としては、CE 未取得部品を選定された CE 対応部品への変更、および静電気イミュニティでの誤動作対応である。

今後の事業への展開として、次年度には事業主における品質保証体制の確立を行い、品質保証体制と並行して、次々年度には欧州での臨床試験が可能なように上記の規格対応として、設計段階から安全性を考慮していく必要がある。

2-3 総括

本年度事業で実施したテーマを上市にあたって担当するそれぞれの分野において整理する。

ユーザー側からの視点:

人命を預かる医療現場では特に「医療ミス」というリスクを可能な限りゼロに抑える製品化が求められている。

この背景には、医療経営上、入替りの激しい看護助手(医師、看護師の管理の下で看護助手による患者へ医療処置をする)を多用化せざるを得ない現状があり、医療専門知識が十分でない看護助手を短時間で一人前に教育訓練する上で、操作が覚えやすく使いやすい、また誤作動をし難いという観点からの機器開発

が重要である。

また効率的な医療処置をする上でも、操作性、動作性の向上は今後の製品開発に欠かせない重要なテーマであることが確認された。

次年度はこのテーマについて重点テーマとして位置付け、崇城大学飯田晴彦教授等の方々に参画いただき、医療現場が望んでいる製品化に向けた改良・開発を深耕する。

開発側からの視点:

ゴムパッド開発については本年度の課題について一応の成果が得られているが、特に医療現場では衛生上の問題から使い捨てのジェルシートを多用する情報を掴んでいることからこの仕様は標準化する必要がある。

しかし、本年度に得られた技術を量産化に転用することについては何ら検討がされていないため、次年度はこのテーマについても量産化に向けた研究と品質等の深耕を測る必要がある。

開発を進める上でベースとなる機器の電気的特性に関しては、本年度事業で技術的裏付けが確認できたと同時に、医療機器の安全性を確保するための「患者回路」の対応が必要であることも確認できた。

今後、新たに患者回路を搭載した場合の部品変更等による更なる回路基板の改良・開発が発生するため、本年度で培った技術を更に発展させる必要があることを確認した。

製造・販売側からの視点:

市販後を想定した安全性試験は機器の取扱い説明書の「禁忌事項」に記載する上でも必要である。

今年度は糖尿病の進展に伴い発症率が高い腎機能が低下(慢性腎症から透析を想定)した病態に対する安全性評価と呼吸機能が低下した病態に対する安全性評価を実施したが、いずれも糖尿病が進展すると患者のQOLを著しく低下させる病態である。とくに呼吸機能が低下する病態は、糖尿病の進行との関連性が高いことが最近の学会で発表されている。

その意味でも次年度は呼吸機能が低下する病態については継続して評価を実施する必要性を確認した。

知財戦略からの視点:

知的財産権となるテーマを本年度 2 件予定していたが、いずれも期待以上のデータを収集することができたことは非常に意義深いことである。とくにこれまで電気治療機器で重きを置かれていなかった印加する「電流量」については、生体インピーダンス評価のデータを積み増しすることで他の医療機器との差別化が可能となるものと判断している。

次年度はこれらの成果を基に、一日も早い上市化に向けて研究を継続させて頂きたいと切望するものである。