

管理番号 24-091

平成 25 年度課題解決型医療機器等開発事業

「インプラント周囲炎の治療を可能にする流水式超音波歯垢除去器の開発」

研究開発成果報告書(概要版)

平成 26 年 2 月

委託者 経済産業省

委託先 学校法人 昭和大学

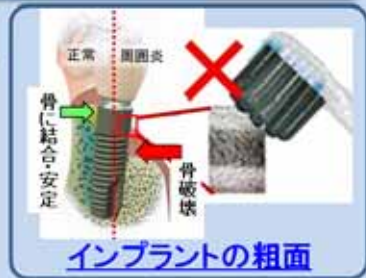
目次

1. 研究開発の概要	5
1.1 研究開発の背景・目的及び目標.....	5
1.2 研究開発体制.....	7
1.3 成果概要.....	8
1.3.1 開発製品「流水式超音波歯垢除去器」.....	8
1.3.2 事業化計画.....	9
1.4 当該研究開発の連絡窓口.....	16
2. 本編	17
2.1 機能試作機による有効性及び安全性の評価.....	17
2.2 機器への要求事項の更新.....	19
2.3 機能試作機の改良設計.....	19
2.4 PMDA 医療機器相談.....	19
2.5 臨床研究の準備.....	20
2.6 臨床研究の実施.....	20
2.7 プロジェクトの管理・運営.....	20
2.8 研究開発推進委員会.....	21
3. 全体総括	22
3.1.1 委託事業の振り返り.....	22
3.1.2 これまでの委託事業の成果と今後検討すべき課題.....	25
3.1.3 平成 26 年度以降の実施内容に関する計画(案).....	26
3.1.4 委託事業終了時までに完成する最終製品の概要とスケジュール.....	27

H24-091 **インプラント周囲炎の治療を可能にする流水式超音波歯垢除去器の開発**
 Class II (株)ジーシー, 本多電子(株), 昭和大学

国内外で確実な予防策の無いインプラント周囲炎

- 国内で年間10~20万人、一人あたり平均2.15本のインプラントが植立され、受術者は毎年累積増加。(国外ではその10倍程度)
- 術後は継続的なメンテナンスが必要であるが放置されるケースが少なく、植立5年後に14.4%の患者が「インプラント周囲炎」を発症
- 「インプラント周囲炎」は、インプラント表面に付着した歯垢が原因で周囲の骨を破壊する疾患である。
- 治療として原因となる歯垢を除去することが重要であるが、インプラント表面は微細な凹凸を有し、歯ブラシや現在の医療機器では満足に除去できない。



インプラントの粗面

試作機での歯垢除去実験



流水と超音波振動によってインプラント周囲炎の治療を可能に

- 水道水に超音波振動を加えてインプラント表面に注ぐだけで、従来の方法では困難だった微細な凹凸に入り込んだ歯垢の除去を実現。
- 単品タイプと市販の歯科用ユニットに搭載可能なタイプの、小型で除去効果の高い「流水式超音波歯垢除去器」を開発。

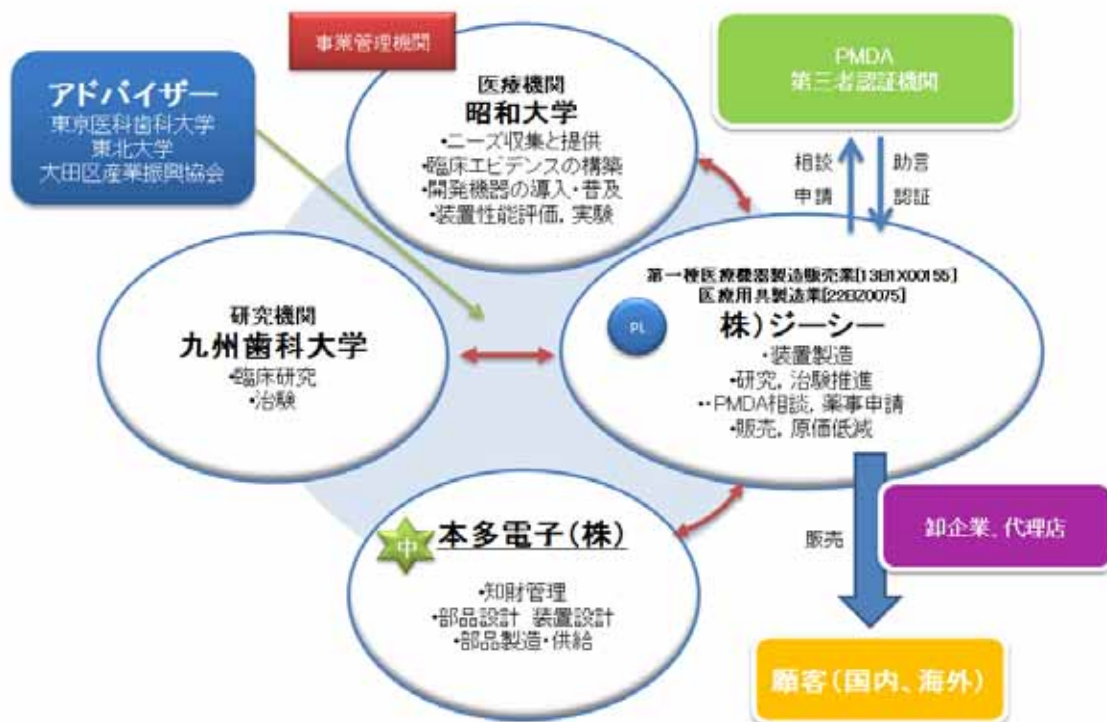
本多電子(株):高度な超音波技術を活かした事業展開

1956年、世界初のトランジスタポータブル魚群探知機を発売してから、常に超音波による新しい価値を実現し、産業・医療など様々な分野との共同開発プロジェクトを推進。微細な凹凸を有するインプラント表面に入り込んだ歯垢の除去に、半導体や液晶の洗浄に用いられる超音波振動技術による洗浄効果を応用し、非接触型洗浄器の研究開発に昭和大学と取り組む。(愛知県豊橋市、資本金1億円、従業員数194人)



歯科用ユニットに搭載した歯垢除去器(イメージ)

【091】コンソーシアム図



1. 研究開発の概要

1.1 研究開発の背景・目的及び目標

1) 研究の目的

インプラント周囲炎の治療を可能にする流水式超音波歯垢除去器を開発する。インプラント周囲炎はインプラント体表面に歯垢細菌が付着感染し、生じた炎症により周囲骨組織が破壊される疾患である。治療では超音波スクレーパーで歯垢除去をするが、微細レベルでの効率的除去は困難で、国内外で喫緊の課題である。口腔に注ぐ流水に超音波振動を加えることでマイクロなレベルで細菌除去が可能となったことから、市販歯科治療ユニットに搭載可能な、小型で洗浄効果の高い「流水式超音波歯垢除去器」の開発を行うこととする。

平成 25 年度は、これまで設計開発を進めてきた機能試作機の評価を進め、市販機モデルの設計及び試作を完了させる。また、機能試作機による *in vivo* 試験及び動物実験、市販機モデルによる臨床研究によって有効性及び安全性に関する評価を実施する。

2) 研究の概要

流水式超音波歯垢除去器は、流水に超音波エネルギーで発生させた粒子加速度をのせることで、水分子が加速され物質表面から汚れを剥離させる原理に基づく。周波数が高いほど効果があり、付着力の弱い微細な汚れの剥離に有効であり、加速度は周波数の倍数の2乗に比例して大きくなり、波長も小さくなることにより微細な汚れに対して有効になる。本機器は、薬物を一切使用せず、水道水もしくは生理的食塩水を使用するという点で、生体や環境にも負荷が小さく、経済的なことも大きな長所である。

既に我々は、400kHz の流水式超音波歯垢除去器が人工プラークおよびヒト・動物口腔内のプラーク細菌の除去に有効で、組織障害性が極めて小さいことを確認している。さらに、インプラント試験片をヒト口腔内に装着させた「疑似インプラント周囲炎モデル(本物の歯垢、プラークの付着・形成試験)」を用いてプラーク洗浄効果を光学画像および電子顕微鏡下において観察している。インプラント表面に付着したプラークは 60 秒～180 秒間の作用で、肉眼的なプラークはほぼなくなり、電子顕微鏡下でも細菌塊は観察されなくなった。

今後の研究開発では、以上のシーズや研究結果をもとに、ヒト歯科臨床においてより操作が平易で高い効果が発揮されることを目的として、超音波振動子の性能の向上・モジュール化(小型化、先端のノズル形状の最適化、機器操作性向上のデザインパッケージ開発等)および歯科治療用ユニットへの搭載を進める。また、機器の有効性、安全性、品質を各種安全性規格への試験適合、動物実験及び臨床研究(治験)等を通じて確認し、医療機器製造販売承認申請までを目指す。

3) 実施内容

機能試作機による有効性及び安全性の評価

(昭和大学、九州歯科大学、本多電子株式会社、株式会社ジーシー)

機能試作機を用いた有効性及び安全性の評価を行う。昨年度に設計開発された機能試作機を使用し、超音波周波数・出力・流量等の主性能のパラメーターを可変した各照射条件において、ミニブタ口腔内を用いた動物実験(株式会社ジャパンファーム)やヒト口腔内に装着させたインプラント試験片による「疑似インプラント周囲炎モデル」を対象に照射実験を行い、有効性及び安全性を発揮する最適照射条件の調査を実施する。試作機のプラーク除去効果や侵襲性の確認は、血流量測定、細菌数測定、光学画像及び電子顕微鏡下での観察等によって評価する。更に、インプラント周辺組織の安全性を想定し、動物実験において生体組織障害性の評価を実施する。

有効性及び安全性の評価実験は昭和大学と九州歯科大学にて担当し、機器の性能評価として本多電子及びジーシーが担当する。血流量測定、細菌数測定、細菌学的検査(株式会社ビーエム エル)、光学画像の観察等においてはリース及び外部検査で代用する。また消耗品費としては、動物実験に使用するインプラントやその埋入器具の入手が必要となる。

機器への要求事項の更新

(本多電子株式会社、株式会社ジーシー)

ジーシーは の結果により、昨年度に作成したリスク分析表へ新たなリスクを追加し、そのリスクレベルを分析の上、許容できないリスクに対してコントロールを決定する。同時に、製品としての目

標品質(性能、操作性、安全性、価格、保存性、環境への影響等)を定め、機能試作機から市販機モデルへの改良設計におけるインプット情報を整備し、本多電子と協議の上、性能仕様やデザインを決定する。更に、既存品に対する市場優位性を付与するため、他社競合品や類似製品を入手し、有効性及び操作性比較、分解による内部構造の確認等を実施する。

機能試作機の改良設計

(本多電子株式会社、株式会社ジーシー)

本多電子、ジーシーにおいて、の結果を元に、機能試作機から更に有効性及び安全性を高めるための改良設計を行い、市販機モデルを開発する。超音波周波数や出力、流量等の主性能のパラメーターを決定し、機構、材質、コントロールシステム、安全装置の変更追加を検討する。また操作性を高めるためのハンドピースやノズルの形状改良なども行う。主たる設計業務は本多電子が担い、デザインや歯科用機器としての製品設計に関する助言をジーシーが担当する。市販機モデルの設計及び試作機製作が主たる業務となるため、洗浄シミュレーションやCADオペレータの設計委託業務として外注費、試作機の部品費が消耗品費に充てられる。

PMDA 医療機器相談

(株式会社ジーシー)

ジーシーにて、PMDAへ仕様、設計、試験、治験計画等に関する相談を行う。の結果を元に、臨床研究前に事前面談を実施し、品質および安全性に必要な試験等について指導・助言を仰ぐ。

臨床研究の準備

(昭和大学、九州歯科大学、本多電子株式会社、株式会社ジーシー)

「未承認医療機器の臨床研究実施の手引き」(METIS/2011年12月)を参考として、臨床研究の準備を行う。臨床研究機関である昭和大学、九州歯科大学において臨床研究実施計画書の作成、倫理審査委員会における審査・承認を行う。本多電子、ジーシーにおいて機器の性能及び安全データの提供、説明文書等の準備を行う。また、必要に応じて研究、機器提供、メンテナンス等に関わる契約を締結する。

臨床研究の実施

(昭和大学、九州歯科大学、本多電子株式会社、株式会社ジーシー)

昭和大学、九州歯科大学において「未承認医療機器の臨床研究実施の手引き」(METIS/2011年12月)を参考とした臨床研究を実施する。個人情報保護、インフォームドコンセント、データの記録・保管、不具合や有害事象の記録・報告等の適切な実施を維持する。本多電子、ジーシーは機器の提供及び状態の定期確認、保管、管理等の円滑に臨床研究が実施されるためのサポートを行う。

消耗品費として臨床研究にて使用するインプラント関連器具の調達、臨床関連経費は臨床研究時の謝金として用いられる。

プロジェクトの管理・運営

(昭和大学)昭和大学において、研究開発計画の運営管理、共同体構成員相互の調整を行うとともに、財産管理等の事業管理及び研究開発成果の普及等を主体的に行う。

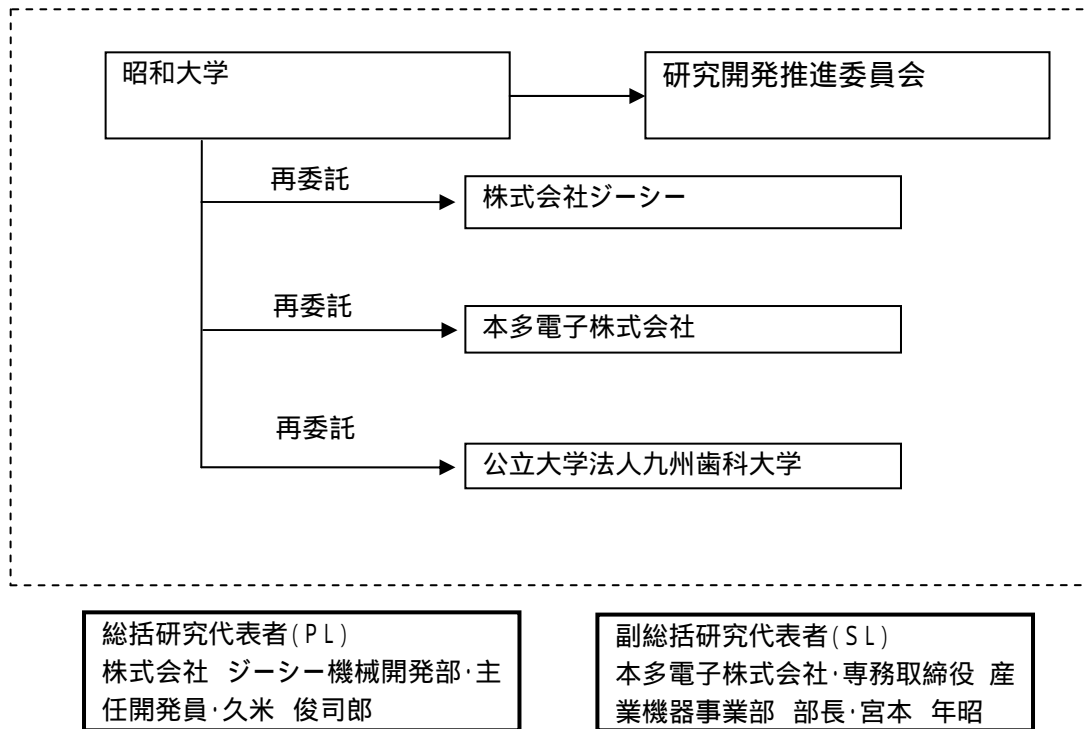
研究開発推進委員会

(昭和大学、九州歯科大学、本多電子株式会社、株式会社ジーシー、外部識者)

本委員会は、研究開発内容(目的、課題、方法、スケジュール)、研究開発体制、学術面の成果・普及および社会的貢献面の成果に評価軸を置き、外部の専門家(外部識者)からの知見を活用することを目的とする。

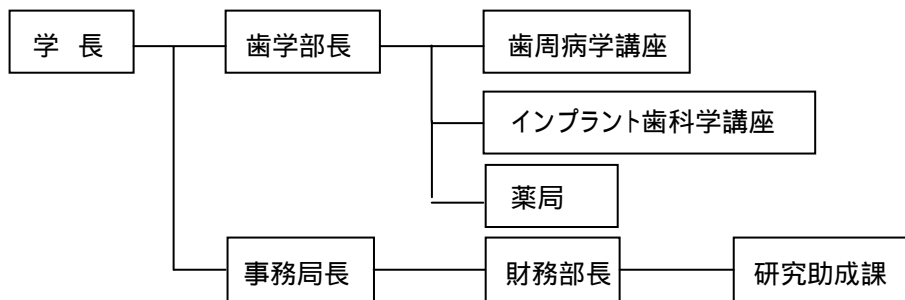
平成25年度は2回を予定し、委員のメンバーは各研究機関から2~3名と外部の専門家(外部識者)以下の3名とする。(流水式超音波歯垢除去器研究開発推進委員会規定より)

1.2 研究開発体制

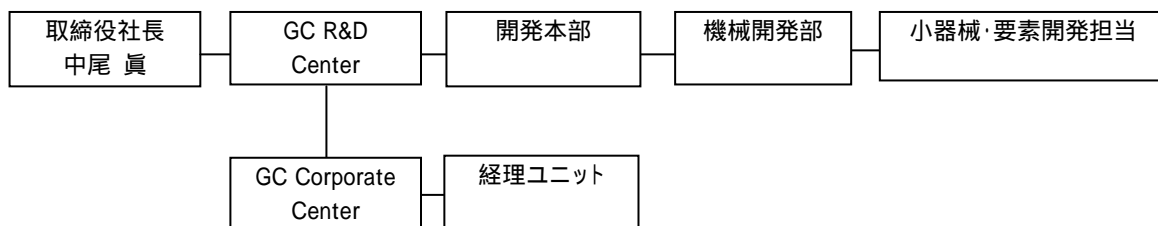


2) 管理体制

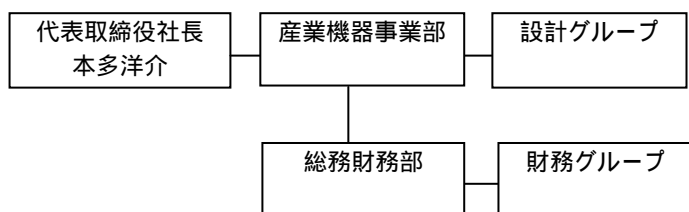
事業管理機関
昭和大学



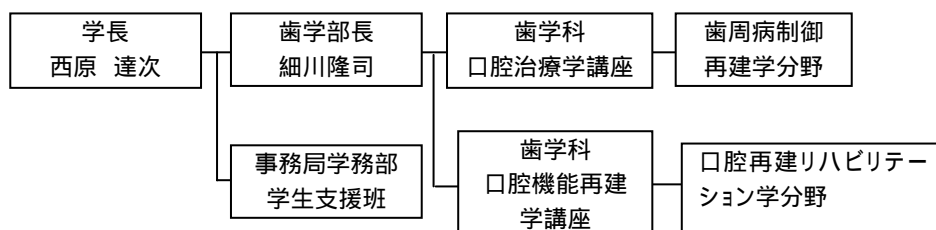
(再委託先)
株式会社ジーシー



本多電子株式会社



公立大学法人 九州歯科大学



1.3 成果概要

1.3.1 開発製品「流水式超音波歯垢除去器」

【訴求ポイント】

インプラント周囲炎はインプラント体表面に歯垢が付着して引き起こされる炎症性の組織破壊が原因である。治療では超音波振動させた金属チップにより肉眼的に歯垢，歯石を除去する。しかし，インプラント体表面の微細な凹凸に入り込んだ歯垢は除去できない。そこで本多電子が保有する「流水に超音波振動を付与して汚れを除去する技術」を応用し，マイクロレベルで歯垢除去が可能な装置を2016年に国内，2017年に海外上市する。

製品名	流水式超音波歯垢除去器		一般的名称	歯科用多目的超音波治療器				
クラス分類	クラス	許認可区分	承認	申請区分	改良医療機器			
製造販売業者	株式会社ジーシー		製造業者	株式会社ジーシー				
販売業者	歯科ディーラー		その他(部材供給)	本多電子株式会社				
上市計画	国内市場			海外市場(具体的に: EU, USA)				
薬事申請時期	2015	年	3	月	2016	年	3	月
上市時期	2016	年	9	月	2017	年	9	月

1.3.2 事業化計画

(1) 事業化に向けた現状ステータス

(a) 機器の開発(実証)目標達成状況

2次機能試作機が完成した段階である。平成 24 年度末で1次機能試作機を完成させ、平成 25 年度は量産モデルに向け、操作性などを考慮したデザイン案に近づけるために機能試作機の改良を行った。産業機器から歯科医療機器として改良を行う中で、技術的な問題点がいくつか浮上し、平成 25 年度はその問題点を解決した。

(b) 薬事対応状況

2015年3月の薬事申請に向けPMDA 医療機器戦略相談を行った。下表の通りの日程で進行した。

年月日	活動内容
2013/10/23	事前面談
2013/11/2	対面助言 申請
2014/1/14	対面助言 資料提出
2014/2/7	対面助言

対面助言により、相談内容が明確となった。

(c) 知財確保状況

基本原理・構造に関する知財は国内外で、それら基本原理を応用した想定される知財も出願を行った。また、量産デザインの意匠権を取得した。下記表に知財をまとめる。

出願番号	名称
特願 2014-027886	歯科用超音波洗浄装置、及びその使用方法
特願 2012-124622	歯科用超音波洗浄装置、超音波による歯または義歯の洗浄方法
PCT/JP2012/068263	歯科用超音波洗浄装置、及び流水式超音波口腔洗浄方法
意願 2013-022828	歯科用ハンドピース

(d) その他(事業化体制等)の整備状況

平成 24 年度の採択段階から、役職の変更、SLの変更があった。

(2) 市場性(想定購入顧客)の検討結果

(a) 医療現場でのニーズ

歯を失った患者に対して、骨結合型歯科用チタンインプラント治療が1990年代から急速に普及してきている。中年以降は歯周病で歯を失うことが多いが、残存歯の歯周病治療が十分でないままインプラント治療を行うとインプラントに歯周病原菌が感染し歯周病の状態になりやすい。歯周病と同様に、インプラント周囲の疼痛、腫脹、排膿、骨消失が生じ最終的には脱落に至るが、途中での除去では強固に結合しているため大きな外科処置が必要となる。元に戻すことも進行を止めることも困難である。予防には生涯のメンテナンス継続が必要であるが放置されるケースが少なくなく、植立5年後で14.4%に発症しているという報告がある。口腔内に10年以上残存するケースは少なくないが、罹患状態が長期化しているケースも多い。健康保険の対象ではないことや施術医が公表したから正確な疾患数が把握しづらいが、歯学部附属病院等ではインプラント周囲炎の相談や受診が近年上昇し続けている。

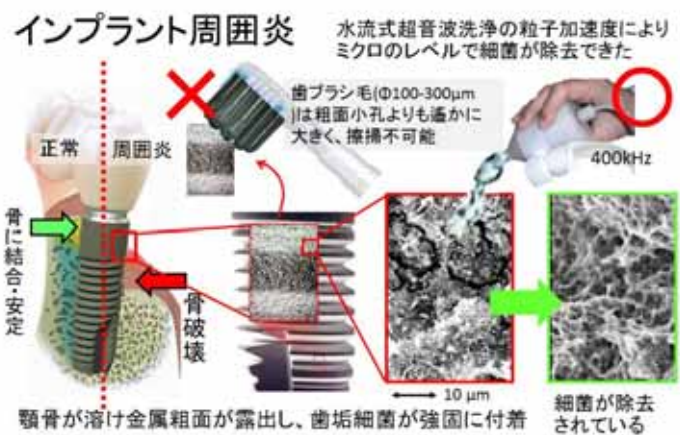


図1:インプラントの粗面加工

我が国では、全国 67,779 軒の歯科診療施設のうち、21.5%に相当する 14,580 施設においてインプラント植立手術が実施された(2008 年度)。同年のインプラント基部の販売総数は約 65 万本で増加傾向を示し、専門歯科医では平均 2.15 本/年施術されることから、在庫分を勘案しても 10-20 万人/年程度に植立手術が実施されたと考えられ、インプラント受術者は毎年累積増加している。

厚生労働省「医療施設調査(2008 年 10 月 1 日実施)」, 歯科機器・用品年鑑 2011 年版

最新のインプラントは顎骨への親和性を高めるために μm 単位の小孔を伴う粗面加工が施されている。ひとたびインプラント周囲炎に罹患すると歯垢中の微生物が $10\mu\text{m}$ 程の小孔に侵入し、直径 100-300 μm 程の歯ブラシ毛では小孔内を擦掃することはできない。家庭用ウォータージェットでも除去できず、医療用歯石除去超音波スケーラーでも部材が接触してこすり落とすだけの肉眼的除去で、根本的な解決に至っていない。

歯を失う 2 つの大きな理由は虫歯と歯周病であるが、歯周病の罹患率は国民の 70%を超えるといわれている。また、近年は入れ歯の代わりに骨結合型チタン製歯科インプラント(以下、インプラント)を埋入する例が急増しているが、残存歯の歯周治療が十分でないインプラントもやはり歯周病に感染しやすくなることがわかっており、疼痛・腫脹・排膿・骨破壊・脱落等が生じる(インプラント周囲炎)。

(b) 現状における問題点

天然歯同様にインプラント体表面からの歯垢細菌の除去が極めて重要であり、原則は「歯ブラシ」「歯間ブラシ」で擦り落とすこと(刷掃)であるが、我が国では歯周病罹患率は約 70%、インプラント周囲炎に関して相談や治療で大学歯科病院を訪れる患者数は急増している。正確な患者数は把握されていない状況であるが、炎症を引き越しながら脱落まで約 10 年近くかかるケースもあり、インプラント周囲炎患者は累積増加するものと考えられている。

口腔衛生が向上している我が国においても予防・治療の決め手である歯垢除去が十分でなく、歯周病が蔓延している。インプラント周囲炎も歯周病原菌により引き起こされることが分かっているが、直接顎骨に植立されたチタン製金属に免疫機能も乏しく、感染に対する防御能力は天然歯に比べて極めて弱いと考えられている。歯列の凹凸のために、歯ブラシや歯間ブラシの毛先が歯やインプラント表面に届かないことであり、歯根やインプラント体の曲面を刷掃することは、想像以上に難しい。普及してきた電動歯ブラシも同様に、毛先が当たらなければプラークは除去できない。

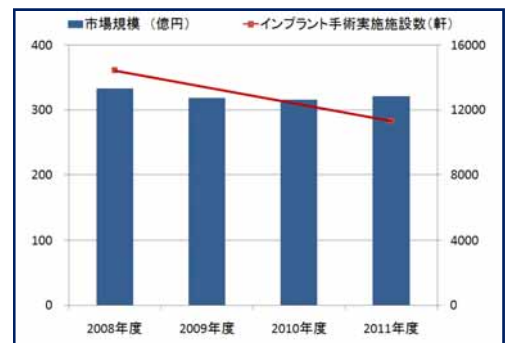
インプラント表面は、骨結合性能の向上を目指して、開発当初の機械研磨加工から、サンドブラスト+酸処理による多孔性微細構造(マイクロオーダー)付与が主流となったが、それは同時に、感染と炎症による骨破壊によりひとたび口腔に表面が露出すれば微細な表面の孔窩に入り込むことで、菌体除去はますます困難となることでもあった。

(c) 本機器の想定顧客および市場規模

国内

インプラント植立手術が行われた施設数は、厚生労働省「医療施設調査(2008 年)」より、我が国では全国 67,779 軒の歯科診療施設のうち、21.5%に相当する 14,580 施設であったが、2013 年度の医療施設調査では、歯科診療施設は全国 68,156 軒とほぼ横ばいだったのに対して、インプラント植立手術が行われた施設数は、11,311 軒と減少した。一方、アールアンドディ「歯科機器・用品年間(2011 年)」より、インプラント及び関連製品の市場規模推移をみると、2008 年度は 333.3 億円、2009 年～2011 年度は僅かに減らして 320

億円で留まった。このことから、患者数は年々累計増加するも、インプラント手術施設が減少したことで 1 施設に多くの患者が集中していると考えられる。インプラント手術施設が減少することで装置購入先が減少するようにも考えられるが、インプラント患者数の増加 = インプラント周囲炎患者が増加することで、1 施設の購買意欲が高まることから本装置の市場規模予測は変わらないと考える。



海外

世界の歯科インプラント市場は2010年の3200億円から2015年には4200億円へと6%の成長率で拡大すると予測され、インプラント周囲炎患者も増加傾向を示す。中でもヨーロッパは、世界の中でも42%のシェアを占めている。株式会社ジーシーは20余りの海外拠点があり、ヨーロッパにも多くあるため、販路は十分確保されている。

(3) ターゲット市場における業界分析結果

(a) 競合製品 / 競合企業の動向

競合分析			
No.	品名	原理と比較	イメージ
1	超音波スケーラー	基本的な仕組みは18-60kHzの高速で振動する金属チップの先端が注水下でプラークや歯石に接触することで機械的に除去するものである。微小なキャビテーションが発生すると説明する機理もあるが、現実的にはその発生は極めて小さく、先端が小孔粗面部に到達できない以上、十分な歯垢除去効果を期待することはできない。また、金属チップにより接触面を傷つける恐れがある。	 http://www.atomvetme.com/
2	Er:YAGレーザー	中赤外2.94 μmの波長で、水に対する吸収特性が高い。歯や骨など硬組織の切開が可能でレーザーとして、無痛の歯肉除去、縁下歯石除去での保険適用が認められている。パルス発振や注水によって熱影響の問題は軽減されつつも、緻密なレーザー操作が要求される点、装置が400~800万円と高額である点など、普及に時間がかかっている。また歯肉剥離手術における用途であるため、予防歯科としての歯面清掃に使用できない。	 http://www.morita.com/
3	歯面清掃器	EMS社の「AIR FLOW-MASTER」は、グリシンパウダーに水を加え、圧縮空気によるブラスト効果で歯面、歯肉縁下の清掃を行う。従来製品で使用していた重炭酸ナトリウムに比べ、歯や歯肉のダメージを抑えた歯垢除去と称している。しかし、使用可能条件は厳しく、気腫発生の恐れなどもある。また消耗品であるパウダーを購入する必要がある。	 http://www.shofu.co.jp
4	ペリオウェブ	光殺菌(PDT)による歯周病菌殺菌システムで、メチレンブルーを主成分としたバイオジェルで細菌を染色し、無熱の赤色光と化学反応させる事で活性酸素を発生させ細菌を死滅させる。インプラント周囲炎に対しても効果的としているが、菌を死滅させるのみで、小孔に入り込んだバイオフィームを取り除くことはできない。	 http://a-pdt.jp

(b) 競合製品 / 競合企業とのベンチマーキング

本装置は、流水に超音波エネルギーで発生させた粒子加速度をのせることで、水分子が加速され物質表面からバイオフィームを剥離させる方法である。利点は、歯ブラシやスケーラーが入り込めない微細な凸凹にバイオフィームを除去することが期待される、非接触のためインプラント表面を傷つけることなくバイオフィームを除去できる、薬物を一切使用しないため生体や環境、経済的にも負荷が小さい。

(4) ビジネススキームの検討結果

ジーシーでは世界に20余りの海外拠点があり、海外の販路は十分にある。発売前から48,000人以上の会員を擁するジーシー友の会を利用した宣伝や使い方講習会などを随時企画する。また国内外問わず学会等で発表を行うこと、論文を投稿することで製品価値や認知度を上げる。

(5) 事業リスクの洗い出しと対応策の検討結果

	洗い出された課題(隘路)	左記への対応策
薬事	安全性・有効性を立証する実験系が未確定のため、薬事計画が不確定	<p>ミニブタを用いた流水超音波歯垢除去器の流水による安全性試験を行う。評価方法は、HE染色・目視による炎症の確認を行う。</p> <p>人工プラークを付着させたインプラント試験片を用いて、出力、周波数などのパラメータを可変できる機能試作機により有効なパラメータ範囲を特定する。</p> <p>安全性の評価とバイオフィルム除去に有効なパラメータ範囲をある程度特定したため、PMDAに相談した。</p>
知財	コア技術だけでなく、サブ技術の権利化が不十分 PCT出願国の選定	<p>本技術と既存技術の組み合わせから派生するだろう技術を権利化するため、コンソーシアム全体会議などを利用して案を出し、随時権利化する。</p> <p>PCT出願国決定。ヨーロッパ、アメリカ、韓国、中国、オーストラリアに出願済み。</p>
技術評価	<p>粒子加速度の効果を十分に発揮する形状と、口腔内での操作性(歯頸部、臼歯部、舌側などに付着した歯垢の除去が可能)を考慮した形状の相対バランス</p> <p>要求品質・リスク分析からの製品仕様の継続検討</p> <p>量産へ向けた設計開発(組立性、清掃性、オートクレーブ、電気安全性、耐衝撃性など)</p> <p>生体組織(天然歯、骨、歯肉など)以外に、インレーやアンレーなどに対するダメージの検証</p>	<p>安全性を根底に、有効性と操作性を考慮したハンドピース形状・サイズを数パターン試作する。試作機評価結果から、超音波振動子のサイズを決定した。粒子加速度の効果を十分に発揮するには振動子と流水口は直行していることが望ましく、また振動子の仕様によって最も有効性を発揮するポイント(振動子からの距離)が異なる。一方で、先端に取り付けるノズルは長く、アングルのついた形状の方が口腔内で操作しやすいため、有効性と操作性は相対する。そこで、ストレート形状のノズルとアングルのついたノズルをいくつかの長さで試作し、十分有効性を発揮しながらも操作性の優れた装置開発を模索する。一方、筐体部やハンドピースデザイン案をもとに、量産モデル設計を開始する。</p> <p>機能試作の評価結果から製品に対する要求品質とリスク分析を継続的に行い、製品仕様の研鑽とリスクコントロールを行う。</p> <p>量産モデルは、組立性を考慮した設計、清掃性に優れたハンドピース形状、オートクレーブ可能な部品構成、落下しても破損しない対衝撃性、耐薬品性、電気安全性などの信頼性試験項目を洗い出し、設計開発する。</p> <p>生体組織以外にも、インレー、アンレーなどの所謂「詰め物」に対して In vitro 試験を行い、安全性を確認する。</p>

(6) 上市(投資回収)計画の検討結果

本年度の検討を踏まえて、本製品の開発、治験、導入、市販後に必要となる投資を精査した。具体的な費用に関しては表にまとめ、下記に事業計画内の各フェーズでどのような費用が発生するか記述する。

< 試作開発フェーズ >

本多電子株式会社

設計シミュレーションおよび製作実験のトライアンドエラーを繰り返し、最適化を図る。振動子とノズルにおいては様々な形状・サイズの試作を行うため、部品試作費が必要となる。また、有効性と安全性に影響を与えるパラメータが可変できるコントロールユニットを昭和大学・株式会社ジーシー・本多電子それぞれで検証ができるよう試作する。

昭和大学

機能試作機の評価試験では、ミニプタを用いた動物実験と人工プラークを付着させたインプラント試験片を用いた *in vivo* 試験を行うため、飼育費、インプラント代、試験片代、人工プラーク代、レジンやジルコニアなどが費用として発生する。また評価方法として、Image J、走査電子顕微鏡(SEM)、デジタルマイクロスコップ、細菌数測定装置などを必要に応じて購入し、評価する。

株式会社ジーシー

歯科医療機器としての要求品質の整理、リスク分析およびリスクコントロールなどを行い、設計主担当である本多電子株式会社と産業用機器から歯科医療機器への課題を明確にし、解決案を決定するため打合せを行う。競合製品を購入して比較検討を行い、本装置の優位性を明確にする。また昭和大学を中心として行う機能試作機評価結果をもって、PMDAの医療機器戦略相談 対面助言を実施する。

< 量産開発フェーズ(市販機モデル) >

本多電子株式会社

有効性・安全性を機能試作機で確認後、製品仕様を固め、市販機モデルの作製を行う(研究最終試作)。ここではデザインを基に、量産に向けた操作性、清掃性、耐久性、電気安全性、組立性を考慮した市販機モデルを作製する。設計費用、部材購入費用、および機能試作で削りや3Dプリンターなどで簡易的に作製していた部品は金型などをおこすため、金型費用などが発生する。また、市販機モデルを用いて最新のJISに適合したEMC試験や電気安全性試験を行うため、試験費用が発生する。

昭和大学、九州歯科大学

市販機モデルの評価として試作機でも行った非臨床試験(ミニプタへの照射試験、人工プラークへの照射試験など)に加えて臨床研究も実施する。インプラント周囲炎患者を対象にした群と健常者群(コントロール)に分けて行い、患者・ボランティアへの交通費・謝礼金、アンケート費などが発生する。

株式会社ジーシー

機能試作機の評価結果、要求品質、リスク分析およびリスクコントロール、該当規格の参照を行い、設計仕様書を作成して本多電子株式会社に展開する。設計仕様書に加えて、技術的に解決すべきポイントに対しては積極的に介入し、設計課題の進捗管理を行う。社内ステップとしてデザインレビュー、コストレビュー等を実施し、非臨床試験と臨床研究結果をまとめて薬事申請を行う。

< 量産開発フェーズ(市販機の開発) >

本多電子株式会社, 株式会社ジーシー

製造部と市販機モデルを用いて, 組立性, コストダウンをより追求し, 必要に応じて金型修正や部品変更を行う。

< 販売フェーズ(国内販売, 海外製品の開発と販売) >

昭和大学

拡売に向けて国内外の学会に参加し, 本装置の有効性・安全性などを周知させる。

株式会社ジーシー

発売に向けて, 使用説明書, 取付説明書, パンフレットの製本, プロモーションビデオなどの費用, ジーシー友の会を利用した宣伝費用, 学会参加費用などのマーケティング費用が発生する。

< 海外製品の開発と販売 >

株式会社ジーシー

海外製品の開発では, 海外(CE, UL)の電源に合わせた開発とULに適合した材質の再選定を行う必要があり, 電気安全性試験と薬事申請費用が必要発生する。また, 国内同様に説明書, パンフレット代などのマーケティング費用が発生する。

(a) 回収計画

3年間での投資額回収のため, 米国・EUでの上市を平成28年度末とし拡売を行う。ジーシーでは世界に20余りの海外拠点があり, 海外の販路は十分にある。発売前から48,000人以上の会員を擁するジーシー友の会を利用した宣伝や使い方講習会などを企画する。また国内外問わず学会等で発表を行うこと, 論文を投稿することで製品価値や認知度を上げる。

(b) 委託期間後を含めた事業計画

	種別	2012(H24)年度				2013(H25)年度				2014(H26)年度				2015(H27)年度以降							
		4月～6月	7月～9月	10月～12月	1月～3月	4月～6月	7月～9月	10月～12月	1月～3月	4月～6月	7月～9月	10月～12月	1月～3月	4月～6月	7月～9月	10月～12月	1月～3月	4月～6月	7月～9月	10月～12月	1月～3月
要素技術開発	単品、 ユニット内 臓タイプ	機軸試作機作製																			
試作機開発・改良	単品、 ユニット内 臓タイプ					改良機軸試作機作製・評価															
量産機開発	単品タイプ					量産1次モデル設計				量産1次モデル 作製・評価				量産2次モデル 作製・評価				量産機作製			
	ユニット内臓 タイプ									量産モデル試作機作製・評価				量産機作製							
電気等安全性評価/ 非臨床試験	単品タイプ					リスク分析、 使用説明書等				EMC、安全性 試験(第2版対応)				安全性試験 (第3版対応)				国外対応試験			
	ユニット内臓 タイプ									リスク分析、 使用説明書等				EMC、 安全性試験(第3版対応)							
治験	単品、 ユニット内臓 タイプ					PMDA 戦略相談				治験準備				治験							
承認申請	単品タイプ									承認申請書作成				承認申請							
	ユニット内臓 タイプ									承認申請書作成				承認申請							
上市	単品タイプ													単品タイプ上市(国内)							
	ユニット内臓 タイプ													ユニット内臓タイプ上市(国内)							
本委託事業における 実施内容		①機軸試作機作製				②改良機軸試作機作製・評価 【単品タイプ】 ②量産1次モデル設計 ③リスク分析・コントロール実施 ④PMDA 医療機器戦略相談				【単品タイプ】 ①量産1次モデル作製 ②リスク分析・コントロール、製品仕様書、使用 説明書、組立説明書作成 ③EMC試験、安全性試験(第2版対応) ④安全性試験(第3版対応) ⑤非臨床試験 ⑥治験準備 ⑦治験 ⑧承認申請書作成 & 申請				【ユニット内臓タイプ】 ③量産モデル作製 ④リスク分析・コントロール、製品仕様書、使用 説明書、組立説明書作成 ⑤EMC、安全性試験(第3版対応) ⑥非臨床・装置耐久試験							
自主事業の内容														【単品タイプ】 A 量産機作製 B 承認申請 & 照会回答 【ユニット内臓タイプ】 C 量産機作製 D 承認申請書作成 E 承認申請 & 照会回答				A 単品、ユニット内臓タイプの国内上市			

1.4 当該研究開発の連絡窓口

所属	氏名	電話 / FAX / E-mail
学校法人昭和大学 歯学部歯周病学講座 教授	山本松男	03 - 5498 - 1995 03 - 3787 - 7886 yamamoto-m@dent.showa-u.ac.jp
株式会社ジーシー 機械開発部 主任開発員	久米俊司郎	03 - 3965 - 1291 03 - 3965 - 1329 shunjirou_kume@mb.gcdental.co.jp

2. 本編

2.1 機能試作機による有効性及び安全性の評価

2.1.1 事業内容

機能試作機を用いた有効性及び安全性の評価を行う。昨年度に設計開発された機能試作機を使用し、超音波周波数・出力・流量等の主性能のパラメーターを可変した各照射条件において、ミニブタ口腔内を用いた動物実験(株式会社ジャパンファーム)やヒト口腔内に装着させたインプラント試験片による「擬似インプラント周囲炎モデル」を対象に照射実験を行い、有効性及び安全性を發揮する最適照射条件の調査を実施する。試作機のプラーク除去効果や侵襲性の確認は、血流量測定、細菌数測定、光学画像及び電子顕微鏡下での観察等によって評価する。更に、インプラント周辺組織の安全性を想定し、動物実験において生体組織障害性の評価を実施する。有効性及び安全性の評価実験は昭和大学と九州歯科大学にて担当し、機器の性能評価として本多電子及びジーシーが担当する。血流量測定、細菌数測定、細菌学的検査(株式会社ピーエム エル)、光学画像の観察等においてはリース及び外部検査で代用する。また消耗品費としては、動物実験に使用するインプラントやその埋入器具の入手が必要となる。

2.1.2 事業成果

本装置の特性・性能(有効性)および安全性確認試験

歯垢除去を使用目的とした本装置の要求事項のうち、既認証医療機器との差分に係る要求事項についての性能(仕様)、有効性および安全性の検証及び妥当性確認の概要は以下のとおりである。

歯垢除去を目的とする本装置と既認証品目(歯科用多目的超音波治療器)とは比較した結果、差分があることがわかった。差分に対し、実質的に同等もしくは有効であるかを検討するため、本装置の要求事項のうち、既存品との差分に係る要求事項についての性能、有効性および安全性の検証及び妥当性確認を以下の通り行った。

特性・性能(有効性)について

既存品の歯科用多目的超音波治療器と比較し、その差分について、歯垢除去に有効性への影響を確認するため、1.特性、性能(有効性)に関する項目の品目仕様(「薬食機発第 0105001 号歯科器械の製造販売承認申請及び認証申請に必要な電気的安全性評価及び物理的・化学的評価の基本的考え方について」への適合性試験を実施した。加えて有効性に影響を与えるその他の試験を実施した。

機器の特性評価と性能(有効性)を確認した結果、定めた仕様範囲において性能を發揮していることを確認し、本装置の使用目的である「超音波を利用して、歯垢を除去する」を満たしているため、本装置の有効性を確認した。

安全性について

構造および原理において、既存品の歯科用多目的超音波治療器と比較し、その差分について、とりわけ生体への安全性への影響が考えられるため、本装置による生体に対するリスク分析およびリスクコントロールを実施した。

リスク分析およびコントロールの項目から導き出した安全性試験の結果、全ての試験において合格となったため、十分に本装置の安全性が担保されていることを確認した。

有効性・安全性確認試験

試験No.1 歯垢除去性能および安全性

目的

「歯科機器の製造販売承認申請等に必要な電気的安全性評価及び物理的・化学的評価の基本的な考え方について(薬食機発0301第9号 平成24年3月1日)」の「【附属書2】歯科機器の物理的・化学的評価項目及び試験方法の概要」の「J.8 歯垢・歯石除去性能」に基づいて、流水式超音波歯垢除去器の歯垢除去性能(有効性)の確認試験を実施し、合否の判定を行う。

また追加して、歯科材料、歯科用インプラント(フィクスチャー、アバットメント)などに対しても照射し、歯垢除去性能(有効性)および安全性を確認する。また、これら歯科材料等に関しては、安全性において判定基準を定め、合否を確認する。

結果

「歯科機器の製造販売承認申請等に必要な電気的安全性評価及び物理的・化学的評価の基本的な考え方について(薬食機発0301第9号 平成24年3月1日)」の「【附属書2】歯科機器の物理的・化学的評価項目及び試験方法の概要」の「J.8 歯垢・歯石除去性能」に基づいて、流水式超音波歯垢除去器の歯垢除去性能(有効性)の確認試験を実施した結果、判定基準(目視もしくはSEM像より、塗布した人工プラークが照射後に除去できている)を満たしているため合格とする。

また追加して、人工プラークを塗布した光重合型コンポジットレジンなどの歯科材料、抜去歯、歯科用インプラント(フィクスチャー、アバットメント)に対しても照射し、安全性を確認した結果、判定基準(目視もしくはSEM像より、照射後、照射面の溶解、ヒビ割れ、破損、変色がない)を満たしているため合格とする。

試験 No.2: 歯垢除去性能確認試験(ex vivo)

目的

流水式超音波歯垢除去器の歯垢除去性能を確認するため、ヒト口腔内で培養した歯垢が除去できるか照射試験により確認し、合否判定を行う。

結果

流水式超音波歯垢除去器の歯垢除去性能を確認するため、ヒト口腔内モデルによる歯垢除去試験の結果、判定基準(目視、光学画像およびSEM像より、各試験片に形成した歯垢が照射後に除去できている)を満たしているため、合格とする。

試験 No.3: ミニブタ口腔内(in vivo)を用いた照射試験

目的

流水式超音波歯垢除去器の歯垢除去性能(有効性)および安全性を、ミニブタ口腔内への作用(照射)試験により確認する。

結果

流水式超音波歯垢除去器の歯垢除去性能(有効性)および安全性を、ミニブタ口腔内への作用(照射)試験により確認し、有効性の判定基準(目視より、歯牙に形成された歯垢が除去出来ている)および安全性の判定基準(照射部位のHE染色より、試験終了4時間、24時間後の病理組織像から、浮腫、出血、凝固、結合組織の壊死、形質細胞・リンパ球の浸潤が非照射部位と比較して変化がない)を満たしているため、合格とする。

2.2 機器への要求事項の更新

2.2.1 事業内容

ジーシーは の結果により、昨年度に作成したリスク分析表へ新たなリスクを追加し、そのリスクレベルを分析の上、許容できないリスクに対してコントロールを決定する。同時に、製品としての目標品質(性能、操作性、安全性、価格、保存性、環境への影響等)を定め、機能試作機から市販機モデルへの改良設計におけるインプット情報を整備し、本多電子と協議の上、性能仕様やデザインを決定する。更に、既存品に対する市場優位性を付与するため、他社競合品や類似製品を入手し、有効性及び操作性比較、分解による内部構造の確認等を実施する。

2.2.2 事業成果

昨年度に作成したリスク分析表へ新たなリスクを追加し、そのリスクレベルを分析の上、許容できないリスクに対してコントロールを決定した。同時に、製品としての目標品質(性能、操作性、安全性、価格、保存性、環境への影響等)を定め、機能試作機から市販機モデルへの改良設計におけるインプット情報を整備し、本多電子と協議の上、性能仕様やデザインを決定した。更に、既存品に対する市場優位性を付与するため、他社競合品や類似製品を入手し、有効性及び操作性比較、分解による内部構造の確認等を実施した。

2.3 機能試作機の改良設計

2.3.1 事業内容

本多電子、ジーシーにおいて、 の結果を元に、機能試作機から更に有効性及び安全性を高めるための改良設計を行い、市販機モデルを開発する。超音波周波数や出力、流量等の主性能のパラメーターを決定し、機構、材質、コントロールシステム、安全装置の変更追加を検討する。また操作性を高めるためのハンドピースやノズルの形状改良なども行う。主たる設計業務は本多電子が担い、デザインや歯科用機器としての製品設計に関する助言をジーシーが担当する。市販機モデルの設計及び試作機製作が主たる業務となるため、洗浄シミュレーションやCADオペレータの設計委託業務として外注費、試作機の部品費が消耗品費に充てられる。

2.3.2 事業成果

本体の量産モデルは現在再考中である。本年度は主に量産モデルに適した回路部分の検討を行った。

ハンドピース部は、オートクレーブに適したケース全体の2重構造およびノズル部の着脱構造が求められる。今回は、量産モデルに近い機能試作機を設計、作製することで量産モデルの設計に関する知見を得た。

2.4 PMDA 医療機器相談

2.4.1 事業内容

ジーシーにて、PMDA へ仕様、設計、試験、治験計画等に関する相談を行う。 ~ の結果を元に、臨床研究前に事前面談を実施し、品質および安全性に必要な試験等について指導・助言を仰ぐ。

2.4.2 事業成果

2015年3月の薬事申請に向けPMDA 医療機器戦略相談を行った。下表の通りの日程で進行した。

年月日	活動内容
2013/10/23	事前面談
2013/11/2	対面助言 申請
2014/1/14	対面助言 資料提出
2014/2/7	対面助言

対面助言結果により、相談内容が明確となった。

2.5 臨床研究の準備

2.5.1 事業内容

「未承認医療機器の臨床研究実施の手引き」(METIS/2011年12月)を参考として、臨床研究の準備を行う。臨床研究機関である昭和大学、九州歯科大学において臨床研究実施計画書の作成、倫理審査委員会における審査・承認を行う。本多電子、ジーシーにおいて機器の性能及び安全データの提供、説明文書等の準備を行う。また、必要に応じて研究、機器提供、メンテナンス等に関わる契約を締結する。

2.5.2 事業成果

臨床研究の準備のため、臨床研究機関である昭和大学歯学部、九州歯科大学において臨床研究実施計画書の作成および倫理審査委員会における審査・承認を行った。

2.6 臨床研究の実施

2.6.1 事業内容

昭和大学、九州歯科大学において「未承認医療機器の臨床研究実施の手引き」(METIS/2011年12月)を参考とした臨床研究を実施する。個人情報保護、インフォームドコンセント、データの記録・保管、不具合や有害事象の記録・報告等の適切な実施を維持する。本多電子、ジーシーは機器の提供及び状態の定期確認、保管、管理等の円滑に臨床研究が実施されるためのサポートを行う。

2.6.2 事業成果

機能試作機において良好な結果が得られた。今後は、今回使用した臨床研究用プロトコルを基に量産器モデルを用いて同様の評価を行う。

2.7 プロジェクトの管理・運営

2.7.1 事業内容

昭和大学において、研究開発計画の運営管理、共同体構成員相互の調整を行うとともに、財産管理等の事業管理及び研究開発成果の普及等を主体的に行う。

2.7.2 事業成果

昭和大学において、研究開発計画の運営管理、共同体構成員相互の調整を行うとともに、財産管理等の事業管理及び研究開発成果の普及等を主体的に行った。

年月日	活動内容	場所
H25.3.26	本多電子_GC 設計方針打合せ	本多電子
4月1日	定例会	昭和大学歯学部
4月24日	MEDTEC, 定例会	東京ビッグサイト
5月13日	定例会	昭和大学歯学部
5月15日	平成25年度 事業開始	
5/31~6/1	日本歯周病学会での口頭発表	タワーホール船堀
6月17日	定例会	昭和大学歯学部
7月22日	定例会	昭和大学歯学部
9月9日	定例会	昭和大学歯学部
9月14日	日本口腔インプラント学会 口頭発表	福岡国際会議場
10月2日	GC_本多電子_村松設計 量産モデル打合せ	GC R&D センター
10月2日	定例会	昭和大学歯学部

10月4日	中間報告	(資料提出のみ)
10月23日	PMDA 事前面談	PMDA
11月6日	有識者委員会	(資料提出のみ)
11月11日	定例会	昭和大学歯学部
12月16日	定例会	昭和大学歯学部
12/20-21	ミニブタを用いた動物実験	医用ミニブタ研究所
H26.1.23	開発推進会議	昭和大学歯学部
1月28日	継続審査	三菱総研
2月7日	PMDA 対面助言	PMDA

2.8 研究開発推進委員会

2.8.1 事業内容

本委員会は、研究開発内容(目的、課題、方法、スケジュール)、研究開発体制、学術面の成果・普及および社会的貢献面の成果に評価軸を置き、外部の専門家(外部識者)からの知見を活用することを目的とする。平成25年度は2回を予定し、委員のメンバーは各研究機関から2~3名と外部の専門家(外部識者)以下の3名とする。(流水式超音波歯垢除去器研究開発推進委員会規定より)

2.8.2 事業成果

推進委員会では、平成25年の活動内容報告と経理報告、次年度の開発計画、次年度の予算・再委託契約説明、現状の課題と試作機の開発状況、有効性評価、PMDA 戦略前相談に関してなどについて報告及びディスカッションを行った。本会議での内容、資料に関しては秘密事項とし、また今後の情報交換の円滑のために秘密保持契約書を取り交わしていることから、活発な情報交換・議論が行われた。

3. 全体総括

3.1.1 委託事業の振り返り

(1) 本年度の目標達成度に関する自己評価

(a) 自己評価点

C: 当初目標には未達だった。

(b) 自己評価理由

評価を下げた主要因は、当初目標であった機能試作機の改良(2次機能試作機)完了が遅れたためである。産業機器から歯科医療機器として改良を行う中で、技術的な問題点がいくつか浮上し、平成25年度はその問題点を解決するに留まった。また下記に、実施計画内容ごとに評価を行った。

機能試作機による有効性及び安全性の評価

機能試作機を用いた有効性及び安全性の評価を行い、PMDA 医療機器戦略相談 対面助言の実施を行うことができたため、当初目標を達成できた。次年度は対面助言や有識者委員会の助言通り。

- ・本装置の既存製品に対する優位性を証明するための試験を充実させる
- ・平成25年度に行った有効性・安全性試験を量産モデル機で再度行う

機器への要求事項の更新

昨年度に作成したリスク分析表へ新たなリスクを追加し、そのリスクレベルを分析の上、許容できないリスクに対してコントロールを決定した。同時に、製品としての目標品質(性能、操作性、安全性、価格、保存性、環境への影響等)を定め、機能試作機から市販機モデルへの改良設計におけるインプット情報を整備した。ただし、本多電子による機能試作機の完成が遅れたため、両者での協議に至らず、性能仕様を決定するまでには至っていない。そこで次年度は、

- ・製品仕様をコンソーシアム全体で確定させる。
- ・ジーシーの社内製品化ステップに乗せ、デザインレビュー、コストレビューを通過させる。

機能試作機の改良設計

改良設計を行い、市販機モデルを開発する予定であったが、改良設計の完成で留まったため、当初目標には未達であった。理由としては、産業機器から歯科医療機器として改良を行う中で、技術的な問題(振動子の電極部剥がれ、小型化による歯垢除去性能の減少など)が浮上したためである。しかし、改良設計を完成させ、有効性・安全性試験を実施したことで超音波周波数や出力、流量等の主性能のパラメータを決定することができた。

- ・量産モデル作製を本プロジェクトの最優先課題として、設計開発にリソースをかける。
- ・量産モデル完成に向けた課題を整理し、解決していくこと。課題から問題が発生した場合は、問題解決の立案をコンソーシアム全体で行うこと、また立案に対して実行する者、その他の課題に対して解決する者を体制で設計を進める。

PMDA 医療機器相談

仕様、設計、試験、治験計画等に関してPMDA医療機器戦略相談対面助言を行った。その結果、一般的名称の決定や治験不要とするための有効性・安全性試験方法の助言などをいただくことができ、薬事申請方法、非臨床試験や臨床研究の内容を具体化することができるようになったため、当初目標を達成した。次年度は、

- ・量産モデル完成前に非臨床試験や臨床研究の内容を具体化し、すぐに試験開始できるように準備する。

臨床研究の準備

「未承認医療機器の臨床研究実施の手引き」(METIS/2011年12月)を参考として、臨床研究の準備を行った。臨床研究機関である昭和大学、九州歯科大学において臨床研究実施計画書の作成、倫理審査委員会における審査・承認を行った。しかし、機能試作機完成が遅れたため、機器の性能及び安全データの提供、説明文書等の準備を行うに至らなかった。次年度は、

- ・量産モデルが完成したのと同時に、臨床研究が開始できるよう説明文書などの準備を事前に行っておく。

臨床研究の実施

量産モデルの未完成により、臨床研究が実施出来なかったが、昭和大学において「未承認医療機器の臨床研究実施の手引き」(METIS/2011年12月)を参考とした研究室内での臨床研究を実施した。平成25年度に行った研究室内での臨床研究をベースに、次年度は、
・量産モデルを用いた臨床研究を実施する。

プロジェクトの管理・運営

昭和大学において、平成25年度は毎月1回 定例会を開催して進捗の確認などを行った。また研共同体構成員相互の調整を行い、財産管理等の事業管理及び研究開発成果の普及等も主体的に行った。次年度も同様にプロジェクトの管理・運営を昭和大学が行う。

研究開発推進委員会

平成25年度は2回の推進委員会を予定していたが、1回にとどまった。委員のメンバーは各研究機関から2~3名と外部の専門家(外部識者)を招待し、開催した。

(2) 当初計画からの変更(深堀)点とその理由

(a) 事業化体制

SLの変更

変更前	専務取締役 宮本 年昭
変更後	産業機器開発事業部 副事業部長 松下 尚孝

より開発進捗の管理、本多電子社内の業務とのバランスがとれる方に変更した。また、進捗が遅れた場合はリソースをかけてもらうこととした。

(3) 有識者委員会・伴走コンサル指摘事項とその対応

本年度は伴走コンサルを行っていない為、有識者委員会の指摘事項のみ記載する。

(a) 薬事面

指摘事項	PMDA 戦略前相談はどうだったのか。
------	---------------------

相談内容が明確となり、次年度の活動の方向性が明確となった。

(b) 技術・評価面

指摘事項	超音波のエネルギーは生体に害をおよぼさないのか。
------	--------------------------

超音波スケーラーはチップが直接歯に触れるため、触れたときはかなりエネルギーが伝わるが、この装置は振動子やチップが直接接触することはなく、水が振動しているだけなので、消費電力も超音波スケーラーに比べて少ないため、生体に害はない。

指摘事項	メンテナンスは従来の製品を使用した場合とあまり変わらないのではないか。
------	-------------------------------------

従来の製品では除去できなかった歯ブラシやスケ-ラ-が入らない細かな凹凸に付着したバイオフィルムを除去することができるようになる。また流水を使用しているためインプラントの表面を傷つけることなくバイオフィルムを除去できる。

指摘事項	動物実験で安全性評価はH26年度もおこなうのか。
------	--------------------------

量産モデルにおいて安全性の確認をするため、動物実験を再度実施することになる。

(c) 知財面

指摘事項	特記事項なし。
------	---------

(d) 事業化面

指摘事項	H26年度の事業計画から考えると完成はH27年度以降になるのか。
------	----------------------------------

薬事申請がH27年2月を予定しているため、完成はそれ以降となる。開発は少し遅れ気味なので、開発を早めることとする。

(e) その他全般

指摘事項	H26年度の要望額が当初計画の金額より大幅に超えているのはなぜか。
------	-----------------------------------

臨床治験と臨床試験の両方を行うと17,000万円になるということで、PMDAの対面助言の結果によっては臨床治験の費用は必要なくなると考えている。

(4) 委託事業を振り返って改善すべきであった点

(a) 事業体制

事業を進めるのあたり、良いコンソーシアムが形成できていると判断しているため、特に改善は不要と考える。

(b) 事業の進め方

当初予定していた機能試作機の改良(2次機能試作機)完了時期に対して遅れている。産業機器から歯科医療機器として改良を行うことで、技術的な問題点がいくつか浮上し、対策したためである。

そのため次年度は、

- ・量産モデル作製を本プロジェクトの最優先課題として、設計開発にリソースをかける。

(c) その他

特になし。

3.1.2 これまでの委託事業の成果と今後検討すべき課題

採択から3年後(平成26年度末)の到達目標	現時点での達成状況(計画変更理由を含む)	目標達成を阻害する要素の洗い出しと対応策	来年度検討・実施すべき事項(来年度実施計画)
<p>【製品開発】</p> <p>製品仕様を満たした国内製品(単品タイプ, 卓上タイプ)の完成(平成26年9月)</p> <p>海外製品の開発着手</p>	<p>製品の要求品質とリスク分析の完了</p> <p>機能試作仕様の決定と製品仕様の作成</p> <p>機能試作機の評価実施中</p> <p>製品仕様をもとにしたデザインから量産モデルの設計を開始した</p> <p>PMDAへの相談を開始した</p>	<p>(機能試作機)</p> <p>安全性・有効性の評価</p> <p>動物実験による安全性評価</p> <p><i>in vivo</i> 実験による有効性の評価</p> <p>評価方法の妥当性の確認, 臨床研究と治験の有無をPMDAに確認</p> <p>評価結果による製品仕様の作成</p> <p>有効性と操作性の両立</p> <p>可変パラメータの評価</p> <p>(市販機モデル)</p> <p>製品仕様とデザインを基にした設計</p> <p>信頼性試験項目の洗い出しと試験の実施</p> <p>EMC試験などの電気安全性試験の実施</p>	<p>製品仕様の確定とリスクコントロール</p> <p>市販機モデルおよび市販機の開発完成</p> <p>相対する有効性と操作性の両立</p> <p>組立性を考慮した部品構成と金型の作製</p> <p>信頼性試験(電気安全, 耐衝撃, 耐薬品, 耐オートクレーブ試験など)のクリア</p> <p>海外製品の電気安全性などの規格調査完了</p>
<p>【薬事関連】</p> <p>薬事承認の取得</p>	<p>該当するクラス, 一般的名称の確定</p> <p>クラス「歯科用超音波多目的治療器」の改良型医療機器に分類可能と判断</p> <p>効能・効果の確定</p> <p>「歯垢の除去, 歯面清掃」とする</p> <p>JIS規格の調査・抽出完了</p>	<p>機能試作機を用いた, 安全性・有効性試験</p> <p>安全性の確認, 有効性評価による出力(W)などのパラメータ範囲の特定</p> <p>対象疾患・使用用途の明確化</p> <p>安全性, 有効性評価を基にPMDA相談を実施</p>	<p>薬事計画と予算の見直し</p>
<p>【その他(知財, 調査, 事業化計画)】</p> <p>競合製品との差別化を明確にした国内製品(単品タイプ, ユニット内蔵タイプ)の上市(平成26年3月)</p> <p>コア, サブ技術の権利化(コア技術のPCT出願)</p>	<p>インプラント周囲炎の国内市場規模の調査</p> <p>歯周病学会, インプラント学会等での発表</p> <p>コンソーシアムの全体会議の実施</p> <p>進捗の報告と課題の共有化</p> <p>アドバイザーからの関連技術, 関連論文の紹介と助言</p> <p>コア技術, 意匠に関する国内・海外への出願とサブ技術に関する特許出願済</p> <p>定例会議を実施(月1回開催)し, 進捗確認, 情報交換, 機能試作機の評価</p>	<p>国内・海外の継続的な市場調査</p> <p>学会・セミナー参加, 他社新製品の調査</p> <p>厚生労働省データベースの継続確認</p> <p>「歯科機器・用品年間」での市場規模調査</p> <p>コストを考慮したPCT出願国の厳選</p> <p>コア技術に限定した出願</p> <p>製造国, 販売国の把握</p> <p>サブ技術の抽出と権利化</p> <p>継続した先端技術の収集</p> <p>全体会議を活用したコア技術との融合可能な技術の洗い出し</p>	<p>定例会議の実施(各月1回以上)</p> <p>設計開発, 評価進捗の確認</p> <p>設計開発, 評価方法の方針決定</p> <p>権利化すべきサブ技術の抽出</p> <p>事業化計画の見直し</p> <p>PCT出願国の決定</p> <p>継続した類似品の調査と差別化の明確化</p> <p>評価方法の明確化(臨床研究, 治験)に伴う, 事業化計画(スケジュール, コスト等)の見直し</p>

3.1.3 平成 26 年度以降の実施内容に関する計画(案)

2014(平成 26)年度 実施内容(案)		2015(平成 27)年度 実施内容(案) 注:項目とその概要を記載してください。
項目名	具体的な内容	
量産モデルの設計開発(本多電子株式会社,株式会社ジーシー)	機能試作機改良および評価結果,リスク分析・コントロール等から導き出した製品仕様を基に,量産1次モデルの設計開発および評価を行う。その後,生産性・コストダウン等を狙った量産2次モデルを開発する。	量産機作製 量産2次モデルの作製・評価結果から,量産機作製を行う。
量産モデルによる非臨床試験(昭和大学,九州歯科大学)	量産モデルの有効性および安全性の評価を非臨床にて行う。製品仕様に基づいて,ミニブタ口腔内を用いた動物実験,ヒト口腔内に装着されたインプラント試験片による「疑似インプラント周囲炎モデル」,その他歯科材料(レジン,金・パラジウム,天然歯,セラミックなど)を対象に照射実験を行い,有効性および安全性が担保されていることを確認する。	薬事申請 PMDAの照会事項に対する回答をジーシーにて行い,薬事承認を取得する。照会事項の内容によって昭和大学,九州歯科大学,本多電子も対応する。
量産モデルによる臨床研究の実施(昭和大学,九州歯科大学)	昭和大学および九州歯科大学にて臨床研究を実施する。個人情報保護,インフォームドコンセント,データの記録・保管,不具合や有害事象の記録・報告等の適切な臨床研究の実施を行う。本多電子,ジーシーは機器の提供および状態の定期確認,保管,管理などを行い,治験が円滑に実施されるようサポートする。	
量産モデルによる装置信頼性試験の実施(本多電子株式会社,株式会社ジーシー)	部品構成(ブロック図)から FMEA(Failure Mode and Effect Analysis)を行い,装置の信頼性(耐久性)試験項目の抽出を行う。抽出された信頼性試験(装置耐久性試験,EMC試験,電気安全性試験)を本多電子株式会社,株式会社ジーシーが主導し,外部機関に委託して行う。	
薬事承認申請(株式会社ジーシー)	医療機器戦略相談により,PMDA から申請区分の助言結果を受け,薬事申請を行う。歯科用多目的超音波治療器(クラス)の改良型医療機器で承認申請を予定している。承認申請書の作成は株式会社ジーシーが行う。	
研究開発推進委員会(昭和大学,九州歯科大学,本多電子株式会社,株式会社ジーシー)	H26 年度の本委員会の位置づけは,量産モデルに対する臨床観点からの評価,および学術面での成果・普及および社会的貢献面の成果に評価軸を置き,外部専門家からの知見を活用することを目的とする。	

3.1.4 委託事業終了時まで完成する最終製品の概要とスケジュール

最終製品名	概要	スケジュール
(仮)流水式超音波歯垢除去器(単品タイプ)	<p>スタンドアロンタイプの装置。商用電源と歯科用ユニットの外部給水(メーカー問わず)を本体(制御部)に接続して使用する。本体で超音波出力と水量をコントロールする。本体にホースで接続されたハンドピースから、口腔内に超音波エネルギーを付与した流水を照射して歯垢を除去する。除去中は口腔内に水がたまるため、歯科用ユニットのバキュームが持ち運びできるポータブルバキュームとセットで使用する。口腔内に接触する部位及び術者が把持するハンドピース部位(先端ノズルとハンドピース外装)は着脱し、オートクレーブ滅菌が可能なものとする。単品タイプにおいては、国内および海外(ヨーロッパ、アメリカ)へ展開する。</p>	<p>国内:2016年9月上市 海外:2017年9月上市</p>
(仮)流水式超音波歯垢除去器(ユニット内臓タイプ)	<p>歯科用ユニット内臓タイプ。歯科用ユニットに接続されているタービン、超音波スケーラーなどのハンドピースと同様にドクターハンガーにハンドピース部を収め使用し、また電力および給水も歯科用ユニット内部から供給する。ユニット内臓タイプに関しては、薬事的にもジーシーユニットへの接続を先行して行う。</p>	<p>国内:2016年12月上市</p>