

無し

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
（分担）研究報告書

既存医療機器メーカーへの作製業務移管

研究分担者 松永忠雄 東北大学マイクロシステム融合研究開発センター 助教  
西谷内啓介 東北大学大学院医工学研究科 研究補助員

研究要旨

当該年度では、極細径光ファイバ圧力センサの臨床応用のために安定したセンサ供給を行うために、センサ製造を移管する目的とする。当該年度では移管のための準備として、センサ製造工程の外注によるばらつきの軽減、およびセンサ特性の自動計測システムを立ち上げた。

A. 研究目的

当該事業の目的は体内狭所での圧力測定を可能にする外径 125 $\mu\text{m}$  の極細径光ファイバ圧力センサを低侵襲医療ツールに組み込んだ、臨床で広く用いられるデバイスとして実用化することである。

本分担研究では、光ファイバ圧力センサの実用化のために必要な光ファイバ圧力センサの安定供給のために、既存メーカーへの作製、評価作業業務の移管を行うことが目的である。

B. 研究方法

現在、大学内で行っている極細径光ファイバ圧センサの作製および評価作業を既存メーカーへ業務移管する交渉と準備を進めている。

移管先の交渉、契約などについては、学内の TLO（技術移転機関）に協力を仰ぎながら、移管先に医療機器メーカーを念頭におき打診を進めている。

センサの作製、および評価業務の具体的な移管の準備として、製造工程の標準化、およびセンサ特性評価の多数同時自動計測システムを立ち上げる。

C. 研究結果

移管先の交渉について

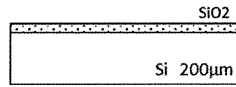
特許化出来ない製造に関するノウハウの取扱やその契約については本学 TLO や弁護士に相談しながら進めることが妥当と考えている。本年度の進捗としては、既存の医療機器メーカーに製造移管を打診した段階である。製造移管先を選定するための前提として重要な事項は、移管されるメーカーが本センサを量産供給することである。数多い本センサのデバイス応用例を生かすためにも重要である。次年度にわたり移管交渉は進める。

製造工程の標準化とセンサ計測システム

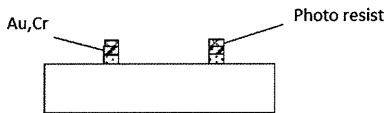
本センサの製造工程を移管する際に重要な項目の一つは工程の標準化である。大学独

自の特殊な装置や組立工程でセンサの作製が出来ても、移管先（候補先である医療機器メーカー）で安定して作製するためには、今のうちから両者を補完する作業が必

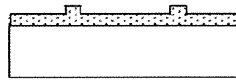
1.1st SiO<sub>2</sub> TEOS CVD  
top-side 2.5μm



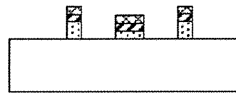
2.Au(240nm)Cr(80nm)sputtering, top side Au,Cr patterning and SiO<sub>2</sub> etching



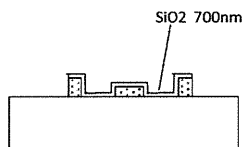
3.2nd SiO<sub>2</sub> TEOS CVD  
top-side 2.5μm



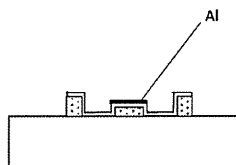
4.Au(240nm)Cr(80nm)sputtering, top side Au,Cr patterning and SiO<sub>2</sub> etching



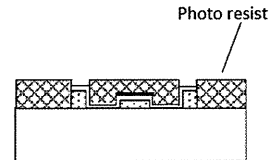
5.SiO<sub>2</sub>(700nm) LPCVD and patterning



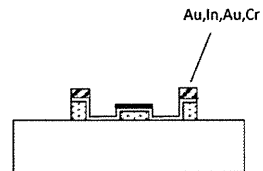
6.Al sputtering, top side Al patterning and Al etching



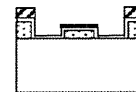
7.Photo resist coating and patterning



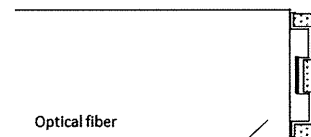
8.Au(5nm)In(1000nm)Au(10nm)Cr(50nm) evaporation and photo resist removal



9.Si deep RIE etching



10.Bonding and Si etching by XeF<sub>2</sub>



Fiber: Au(40nm)Cr(8nm) evaporation and photo resist removal

図 C.1 センサ作製プロセスフロー

要であり、本年度はセンサ作製工程の標準化として、工程の一部を外注で試作することを進めた。

図 C.1 にセンサの作製プロセスフローを示す。本センサは半導体プロセスを使ったセンサチップ製造工程、光ファイバへのハーフミラー成膜工程、そして、チップと光ファイバの接合工程に分けられる。

半導体プロセスはこれまで本学内の共通施設の仕組みを利用しながら内製していた。本年度は主に酸化膜の成膜工程を見直し、外注化した。通常、半導体製造装置は非常に高価であることと、クリーンルームや純水などのユーティリティーなどの維持費も費用としてかさむ。そのため、センサチップの作製はファウンダリーを利用することで、製造装置を所有しないファブレスでセンサ製造を可能にすることが望ましい。

工程 1、および 3 で必要になる TEOS-CVD (テトラエトキシシラン化学気相成長) には低応力が求められ、残留応力を計測しつつ作製を進めた。さらに工程 5 のダイアフラム成膜では AP-CVD (常圧化学気相成長) を学内で使用していたが、現在国内で本工程を請け負うファウンダリーは大変少ないことから、成膜工程を LP-CVD (低圧気相成長) に変更した。試作した TEOS 膜および LP-CVD の残留応力は試作の回数を繰り返しても再現性があり、また 4inch ウエハー上での膜厚分布の±5%に抑えられている。試作結果を表 C.1 以下に示す。

A社 TEOS-CVD					
wafer1	x軸	-106~-109MPa	圧縮応力	膜厚分布	2456~2527nm
	Y軸	-107~-110MPa	圧縮応力	膜厚分布	2456~2507nm
B社 LP-CVD					
wafer2	x軸	-335MPa	圧縮応力	膜厚分布	704~731nm
	Y軸	-336MPa	圧縮応力	膜厚分布	708~727nm
wafer4	x軸	-295MPa	圧縮応力	膜厚分布	694~729nm
	Y軸	-336MPa	圧縮応力	膜厚分布	683~723nm

表 C.1 成膜結果

また、本センサの製造工程で特異かつノウハウが多く含まれる接合工程については、昨年度より開発を進めてきた接合装置により、現時点で歩留まりが 9 割まで向上している。

センサ製造後は特性評価を行うが、当該センサでは感度、および温度特性計測が必須となる。まず、感度を測定するための実験方法として、試作した光ファイバ圧力センサを図 C.2 の真空デシケーターに設置し、チャンバー内を陰圧にすることで真空時と大気時のキャビティ長の変化を測定する。

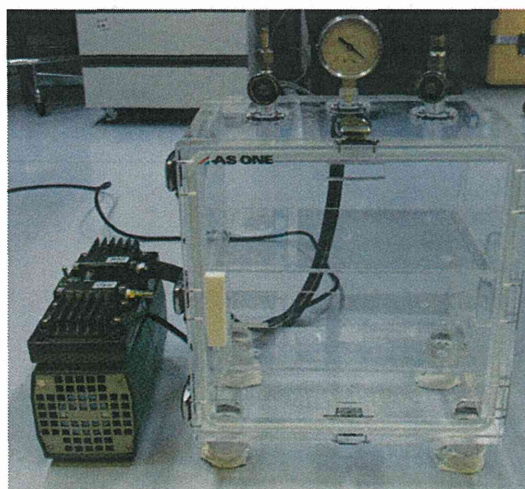


図 C.2 感度・封止評価系

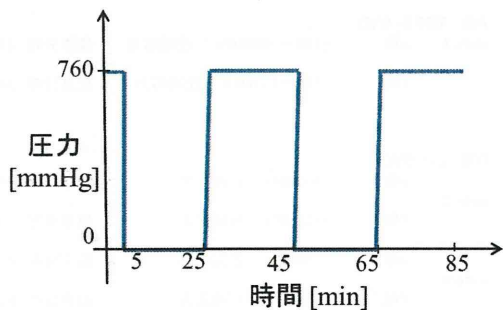


図 C.3 感度特性評価サイクル

この時、真空時と大気時をそれぞれ 20 分間隔で変化させ、それを 2 サイクル行なった(図 C.3)。この評価では 1 気圧に対するセンサ感度の計測だけでなく、ギャップ長の時間変化を観察することで、センサの封止特性の評価も行ってきた。その結果を図 C.4 に示す。

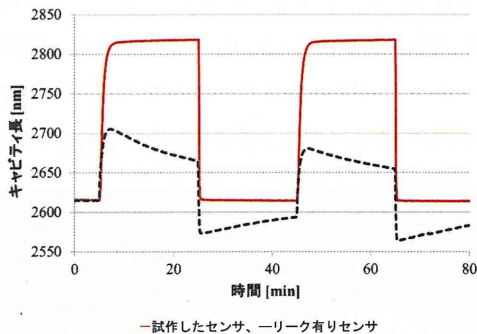


図 C.4 感度特性結果

光ファイバとセンサの接合部に隙間が生じている場合、デシケーター内を真空にした際はセンサ内に混入している空気がリークしていき、センサのギャップ長が小さくなっていく。このことから試作した光ファイバ圧力センサはリークが生じておらず、センサの破損もないことがわかる。本センサの大気時のキャビティ長は 2614.3nm、真空時のキャビティ長は 2816.9nm であるこ

とから、感度は 3.75 mmHg/nm であった。

また、温度特性評価は恒温恒湿層内にセンサを設置し計測するが、その結果を図 C.5 に示す。既述した成膜工程を外注した場合のセンサの温度特性はおおよそ ±1mmHg/°C の範囲に入る。

これらの評価項目は全てのセンサにおいて計測する必要があるが、時間を要していた。当該年度ではデシケーターの圧力切り替え、ギャップの自動計測ソフトを開発し(図 C.6)、自動計測を実現した。また、光スイッチ (LEONI 社、Fiber Switch、図 C.7) を接続し、最大 16 本のセンサの同時計測を可能にした。

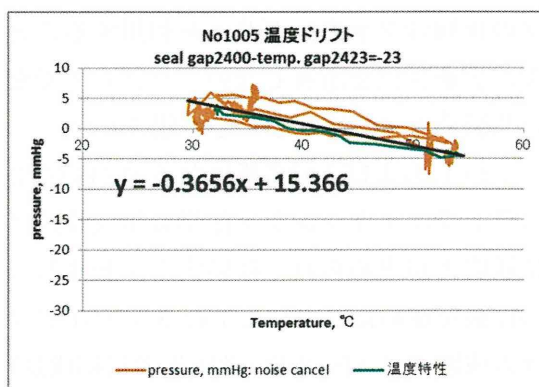


図 C.5 センサ温度特性 (-0.5mmHg/°C)

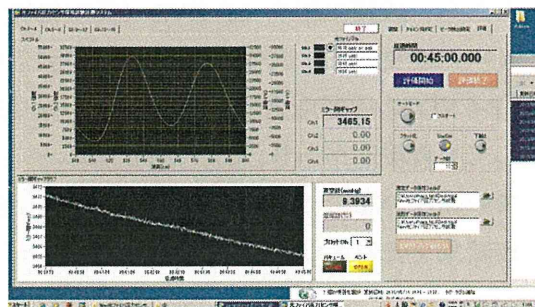


図 C.6 開発した自動計測ソフト



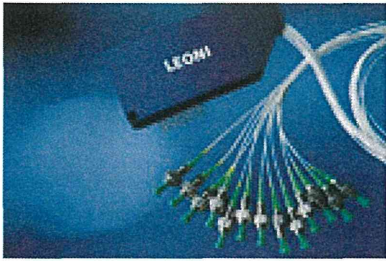


図 C.7 導入した光スイッチ

#### D. 考察

センサ製造、および評価についての移管打診はノウハウがもつ秘密情報の取扱（契約）、および実働を伴う移管作業について大学の研究室と企業との役割分担が大切であると考え。大学の論文レベルの製造とメーカーが求める製造には大きな開きがあり、その補間が移管業務の遂行時間に大きく関係する。そこで、センサ製造工程の標準化について検討し、試作、評価を行ってきた。図 C.1 に示した酸化膜成膜以外の工程については比較的通常工程であるため容易にファウンダリーに依頼することは可能と考える。故に、移管先に半導体製造設備が所有されていなくとも半導体プロセスの遂行は可能と考える。一方で、接合についても装置の改良で歩留まり向上が見込めたことから移管については、企業との交渉が進めば、実現可能と考えている。

#### E. 結論

当該年度では、光ファイバ圧力センサの実用化のために必要な光ファイバ圧力センサの安定供給のために、既存メーカーへの作製、評価作業業務の移管を行うためのメーカー選定、そして打診を行った。交渉については次年度更に進める予定である。また、移管のためにはセンサ製造工程の標準

化が必要であるが、ファブレスでもセンサチップの製造工程である半導体製造プロセスを製造できるよう、ファウンダリーを利用して試作した。センサの感度、封止、および温度特性は問題無く、ファウンダリーを利用した製造が可能であることを示した。加えて、特性評価を自動化、多チャンネル化し、センサ評価についても移管の準備は進んでいるといえる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
該当無し

2. 学会発表  
該当無し

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当無し

2. 実用新案登録  
該当無し

3. その他  
無し

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）  
（分担）研究報告書

臨床へ向けた安全性評価  
（動物実験、臨床評価準備、承認へ向けた準備）

研究分担者 齋木佳克 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨

光ファイバ圧力センサの臨床応用に向けて、実装・特性評価のため動物実験をさらに重ね、問題点の抽出・デバイス改良へのフィードバックを行った。抽出された問題点を考慮した改良デバイスは、より厳しい臨床使用に耐えうる耐久性を有していることが確認できた。それにより、改良されたデバイスは前年度よりも精密な圧測定性能と実装カテーテルの操作性を保持しており、臨床におけるFFR 測定が十分に可能であることが示された。

A. 研究目的

当該センサの応用用途ごとの仕様設定を進め、実現可能なマイクロデバイス・システムの開発を行う。さらに動物実験を行い、当該デバイスの臨床応用へ向けたデバイスの実装、特性評価、安全性評価などを行い、臨床試験への橋渡しをすることを目的とする。

当該年度は前年度から引き続き動物実験から得られたデータを元に、改良が必要と思われた点を開発側にフィードバックし、再度極細径光ファイバ圧力センサの構造を改良した上で、更に厳しい条件で動物実験を行いデバイスの評価を行った。具体的には、センサ部分の構造的脆弱性が懸念されたため、センサ部分の強度を増す対策を講じた（詳細はデバイス開発担当者による報告書に譲る）。その上

で、臨床治験への橋渡しとなる最終的な動物実験データを収集するため、より厳しい条件でデバイスの評価を行った。一方で、臨床治験におけるプロトコルの作成を、臨床試験推進センターと連携しつつ進めた。

B. 研究方法

前年度同様、大型の動物（体重40kg前後のブタ）を用いて実験を行った。臨床での使用状況に近い状態で評価するため、人間に使用するものと同様の透視装置を用い、周辺機器（輸液ポンプ、人工呼吸器、その他モニター類）も実際の使用状況を考慮し配置した。

まず静脈麻酔にて麻酔導入を行い、挿管後、セボフルレンによる吸入麻酔とプロポフォールによる静脈内麻酔で維持麻

酔を行った。体位を仰臥位とした後、全身へパリン化を行った。その後も適宜へパリンを注入し、全身へパリン化を維持しながら実験を行った。カテーテル操作は、右大腿動脈から 5Fr のシースを挿入した上で、以降そこからカテーテル挿入を行った。シース挿入の際は、皮膚切開などは行わず、臨床で行われている Seldinger 法により挿入した。カテーテル操作は、ガイドワイヤーを先進させた上で、カテーテルを誘導する通常の方法で行った。極細径光ファイバ圧力センサによる測定部位は、左冠動脈主幹部～左前下行枝領域と右腎動脈とし、それぞれの動脈圧測定、同部位における極細径光ファイバ圧力センサの耐久性評価を行った。前年度と比較し、当該年度は主にセンサ部分の耐久性、安全性について重点的に動物実験で評価した。具体的操作方法としては、一回目の測定は当初からの測定方法であるマイクロカテーテルから極細径光ファイバ圧力センサを出さない方法で測定し、その後マイクロカテーテルから極細径光ファイバ圧力センサを先進させ、意図的に血管壁に当てる操作や極細径光ファイバ圧力センサに急激にトルクをかける操作を行い、デバイスの破損などなく継続的の血圧測定が可能かどうかでセンサ部分の耐久性評価を行った。

## C. 研究結果

### ①左冠動脈領域における測定

左冠動脈領域への極細径光ファイバ圧力センサの誘導は特に問題なく行われ、冠動脈内圧の測定結果も良好であった(図 C.1)。透視下におけるカテーテル先端の

視認性は、前回同様、良好な視認性を示していた。一方、極細径光ファイバ圧力センサの耐久性評価において、冠動脈内圧測定後、極細径光ファイバ圧力センサをマイクロカテーテルから先進させ、血管壁に当て屈曲させるも、冠動脈内圧の測定は継続して行うことが出来た。さらにこの状態で圧力センサに急激にトルクを加えたが、破損することなく圧力の測定は継続して行うことが出来た。測定終了後、肉眼的にセンサ部分を観察すると血栓の付着が見られた(図 C.2)。

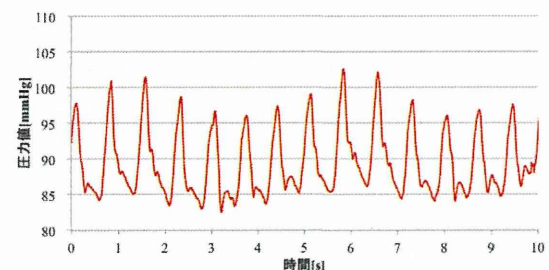


図 C.1. 冠動脈挿入時の測定結果  
左冠動脈内圧の経時的変化を鋭敏に捉えている。



図 C.2 センサ部位拡大写真  
極細径光ファイバ圧力センサの先端部分に血栓が形成されている。(矢印)

### ②腎動脈における測定

冠動脈と同様に、腎動脈への極細径光ファイバ圧力センサの誘導も問題なく行



え、極細径光ファイバ圧力センサの操作性に問題はなかった(図 C.3)。腎動脈の圧力測定も問題なく行え、良好な結果であった。腎動脈でも、極細径光ファイバ圧力センサの耐久性評価を行うため、冠動脈で行った同様の操作を加えたが、センサ部分の破損、ファイバ部分の破損などは認めず、継続して圧力測定を行うことが出来た。測定終了後、センサ部分を観察したが、肉眼的・顕微鏡的に血栓の付着などは見られなかった。

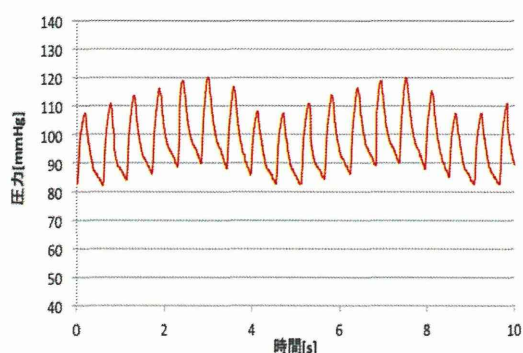


図 C.3 腎動脈挿入時の測定結果

冠動脈同様、腎動脈内圧の経時的変化を鋭敏に捉えている。

#### D. 臨床評価準備

臨床応用評価にあたっては、臨床試験推進センターと連携し、平成25年度以降に東北大学が総括施設となる他施設共同臨床研究を行う予定である。当該年度は、臨床試験に向けてのプロトコル作成準備と、臨床試験を行うにあたってのデバイス安全性試験や、その他臨床評価を行う上での必要な試験等を再検討した。最終的には、平成25年度第2～3四半期中に臨床試験推進センターと最終検討を行い、平成25年度中に臨床試験へ向けた東北大学倫理委員会への申請を行う予定である。臨床試験を

行った後、得られたデータをデバイス開発側に再度フィードバックし、最終的には平成26年度中に許認可取得に向けたPMDAへの申請を行う予定である。

#### E. 考察

前年度からの動物実験で得られたデータから、さらなるデバイスの改良を行い、耐久性、操作性、測定感度において、良好なqualityを有する極細径光ファイバ圧力センサへ改良されたことを証明することが出来た。特にセンサ部分の脆弱性が懸念され、臨床で予想される使用条件以上に厳しい条件下で動物実験を行ったが、デバイスの破損などは認めず、良好な測定結果が得られた。さらにデバイスのqualityが向上したことで、臨床試験における安全性や操作性も向上すると考えられ、より支障なく臨床試験へ向けた準備を行うことが出来ると考えられる。

左冠動脈領域測定後に判明したカテーテル先端部での血栓形成であるが、後日顕微鏡下にて先端部分を観察すると、センサ部分からカテーテル先端までの被覆内腔部分がややtaperingしており、それにより血栓形成が生じやすい状況であったと推察された。この点を踏まえ、次回のデバイス作成時は極力センサ部分とカテーテル先端までの被覆を残さないように工夫することで解決しようとする。

#### E. 結論

極細径光ファイバ圧力センサにおいて、センサ部分の耐久性を向上させたことは、ストレスのない快適なカテーテル操作・FFR測定へと導き、結果的にデバイス全体のqualityが格段に向上した。今回採用し

たプロセスでの圧力センサを灌流カテーテルに搭載することで、極細径光ファイバ圧力センサと同様に耐久性の向上した精度の高い圧力センサ付臓器灌流カテーテルが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

該当無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

無し

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
芳賀洋一	医療用MEMSの現状と 動向	Electric Journal 別冊 2012 医 療用エレクトロ ニクス技術大全 CD-ROM版		第2編 第2章	2012年
芳賀洋一 松永忠雄	MEMS技術を利用した 低侵襲医療・ヘルスケ ア機器の開発	日本機械学会誌	第116巻 第1130号	pp.32-36	2013年(1月)



