

臨床評価へ向けた準備（プロトコル作成、倫理委員会への手続き）、臨床治験
および PMDA への試験前相談

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

本研究の目的は体内狭所での圧力測定を可能とする、極細径光ファイバ圧力センサを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。当該研究では光ファイバ圧力センサの臨床評価へ向けて、動物実験および倫理委員会へ臨床研究申請のためのプロトコル作成、PMDA への試験前相談の結果について報告する。

A. 研究目的

当該センサの応用用途ごとの使用設定を進め実現可能なマイクロデバイスのシステム開発を行う。さらに、動物実験を行い、当該デバイスの臨床応用に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行うことを目的とする。

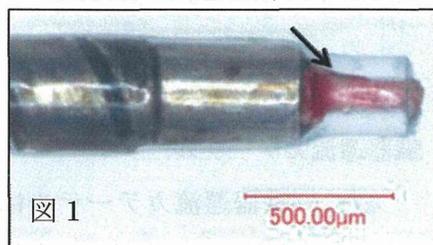
臨床試験を行うにあたり、被覆付光ファイバ圧力センサの動物実験を行い、安全性・耐久性試験および構造の改良、使用方法の改良を行った。その後、臨床評価へ向けたプロトコルの作成、倫理委員会への手続きを行った。

B. 動物実験による安全性評価とデバイスの改良

動物実験は大型の動物（40kg 前後のブタ）を用い実験を行った。左冠動脈領域および腎動脈の圧力の測定の確認および透視下でのカテーテル先端の視認性を確認（安全性）し、さらに耐久試験

（血管壁にセンサを当てた際の耐久およびトルクをかけた際の耐久性を確認）を行った。圧力の測定および機械的耐久性が模擬回路などで試験した通りの結果であり、生体での使用に問題ないと考えられた。しかし、極細径光ファイバ圧力センサの先端に血栓の形成を確認した。血栓形成が起きた際には圧測定が不可能となった。（図1）

血栓形成の問題を解決するために解



析を行った。熱収縮チューブが tapering されていたことと、先端が粗かった事に起因し、先端部付近で乱流や渦流が発生し血液が停滞しやすくなっていたためだと考えられ構造を変更した。（図2）(a) ,(b)

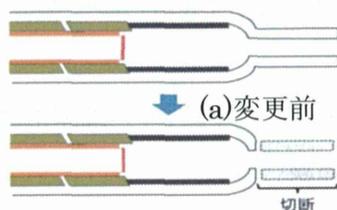


図2 (a)変更前 (b)変更後

C. デバイスの目的に対する応用と実装
 極細径光ファイバ圧力センサを目的別に実装した。

① 冠動脈、FFR 測定

FFR 測定のためにセンサとモノレール型カテを一体化させた。モノレール型と一体化をすることにより、手技を簡便にすることが可能であり、極細径光ファイバ圧力センサ単独で目的部位までカテーテルをガイディングする際の強度を補充する構造とした。動物実験において、冠動脈への誘導がスムーズに行えなかったため、強度を含め改良を行った。(図3)

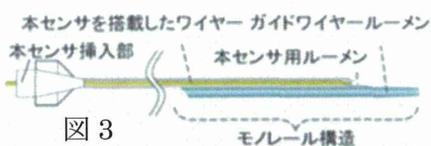


図3

② 臓器還流カテーテル

4Fr の臓器還流カテーテルに実装を行った。当初、構造上の問題から圧計測に誤差を生じていたが、構造を改良することにより、正確に圧を計測することが可能であった。動物実験においても計測上問題はなく、改良後の構造においてもカテーテルに血栓の形成も認めなかった。

D. 臨床評価へ向けた準備

E-1 プロトコル作成および倫理委員会への手続き

動物実験による安全性および耐久性、操作性における確認および実証を行うとともに臨床試験に向けてのプロトコル作成を行った。プロトコル作成に関しては東北大学病院臨床試験推進センター(CRIETO) プロトコル作成支援部門および開発推進部門に相談した。

プライマリーエンドポイントの設定および現在市販されているデバイスとの比較による有害事象発生率における非劣勢を証明するための評価法を記載する方針としている。

研究計画においてはプロトコル作成および倫理委員会での承認を受け臨床評価を終了している予定となっていたが、デバイスの供給(企業への製造工程の移管)の遅れ、FFR 用カテーテル、臓器還流カテーテル2つの新規デバイスのプロトコル作成の必要があり、最終的なプロトコルの完成が遅れている。現在、臨床試験を行うために詳細を検討している最中であり、完成次第、H27年度中に倫理委員会へ提出する予定となっている。

E. PMDA への試験前相談

H25年度にPMDAへの臨床評価前の事前診断を実施した。当該事業においてのセンサの供給は企業からの提供が望

ましいとの指摘を受けた。当該事業メンバーも製造工程の移管をデバイス開発と共に進めている。同構造を用いてはいるが、2種類のデバイスが存在するため、供給に関して完全に移管できていない状況である。製造移管を行う企業は決定しており、その供給過程がスムーズに行えれば、倫理委員会確認後の臨床試験の進行およびPMDAへ再度相談も可能となる。

F. 研究発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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転

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
研究分担者 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

本分担研究では、臨床評価へ用いるデバイスの安定供給を確保する体制の準備を進めるために、光ファイバ圧力センサの製造を外部へ移転する交渉を進めている。一方、当該事業で開発を進めている被覆付き圧力センサ、および選択的臓器還流カテーテルへのセンサ実装を既存の医療機器メーカーに技術移転することで、臨床研究を継続して行うことができることから、それぞれの実装技術について移転した。

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、臨床評価へ用いるデバイスの安定供給を確保する体制の準備を進めるために、光ファイバ圧力センサの製造を外部へ移転すること、および当該事業で開発を進めている被覆付圧力センサ、および本圧力センサを搭載した選択的臓器還流カテーテルへのセンサ実装についても技術移転を行うことである。

B. 研究方法

極細径光ファイバ圧力センサの製造工程を細分化し、それぞれの工程で外部委託できるようにプロセス条件を検討する (①)。同

時にセンサの製造業務の候補となる企業との移管に関する交渉を進める (②)。およびそれを実装した③被覆付き圧力センサと④本センサを搭載した選択的臓器還流カテーテルの実装についても個別に医療機器メーカーへ技術移転を進める。

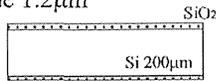
C. 研究結果

①製造移管のためのプロセス条件の検討

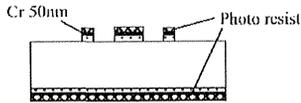
当該センサの具体的な製造工程は半導体製造プロセスと接合プロセスに分けられる。それぞれのプロセスにおいて外部移管が可能な工程を考慮し改訂した。

図 C-1 に本センサの従来のセンサ作製工程を示し、図 C-2 に改訂したセンサ作製工程を示す。(図 C-2 の(8)以降の工程は図 C-1(8)以降と同工程であるため省略している。) 大きな変更点として、センサギャップ

1. SiO₂ TEOS CVD
top-side 2.3μm
bottom-side 1.2μm



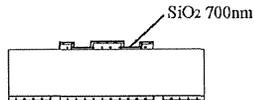
2. Cr (50nm) sputtering, top side Cr patterning and SiO₂ etching



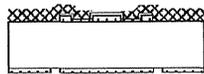
3. Bottom side Cr patterning and SiO₂ etching



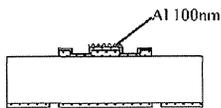
4. SiO₂ (700nm) APCVD and patterning



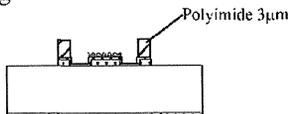
5. Photo resist coating and patterning



6. Al (100nm) evaporation and photo resist removal



7. Photosensitive-type polyimide coating and patterning



8. Si deep RIE etching



9. Bonding and Si etching by XeF₂

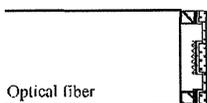
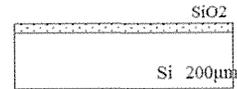
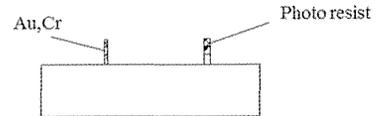


図 C-1 光ファイバ圧力センサプロセスフロー (改訂前)

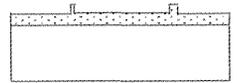
- 1.1st SiO₂ TEOS CVD
top-side 2.5μm



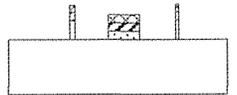
2. Au(240nm)Cr(80nm)sputtering, top side Au,Cr patterning and SiO₂ etching



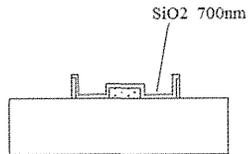
- 3.2nd SiO₂ TEOS CVD
top-side 2.5μm



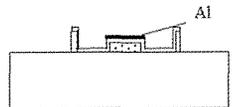
4. Au(240nm)Cr(80nm)sputtering, top side Au,Cr patterning and SiO₂ etching



5. SiO₂(700nm) LPCVD and patterning



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



7. Photo resist coating and patterning

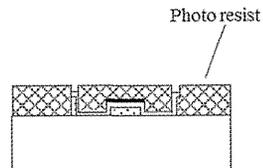


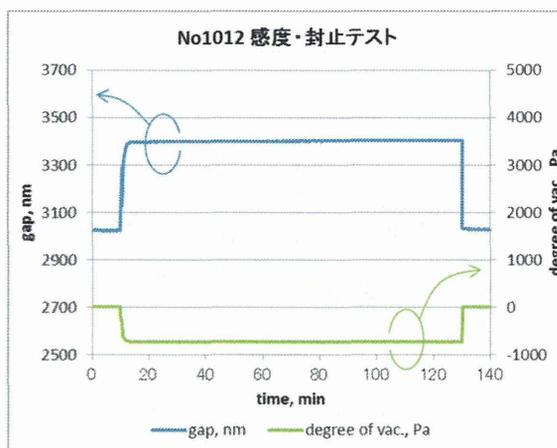
図 C-2 光ファイバ圧力センサプロセスフロー (改訂後)

確保のための酸化膜成膜工程の追加、ダイヤフラムの成膜方法の変更を行った。

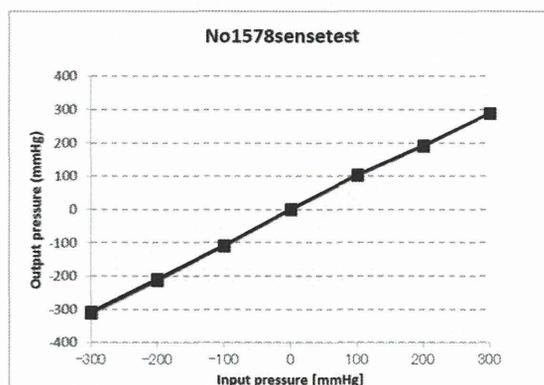
本センサの Al ミラーと光ファイバのギャップは、接合層の厚みで作製されていたため (図 C-1(1))、接合層には半導体製造工程では比較的厚い (3 μ m 以上) 接合層を成膜し、フォトリソにより成形する必要があった。本工程は、センサの安定したギャップ制御に関わる工程であるため、前工程においてギャップをおおよそ決める工程に変更した。図 C-2(1)~2(4)に示す TEOS 酸化膜を 2 度成膜、フォトリソすることでギャップ形成を行った。

次に従来の作製工程において、図 C-1-4 でダイヤフラムとなる酸化膜を、一般的に密度の高い成膜が可能な常圧化学的蒸着法 (AP-CVD) を用いて成膜する。一方、AP-CVD 法は可燃性の非常に高い特殊ガスを大量に使用することから、現在では受託する企業は国内には少ないため、図 C-2-5 に示すように減圧 CVD (LP-CVD) を用いてダイヤフラムを作製することとした。変更の懸念点としては、AP-CVD に比べ膜密度が低いため、ダイヤフラムのガス透過性が悪化し、圧力計測が出来なくなる可能性がある。

図 C-3 に改訂した作製工程で試作したセンサの (a) 封止特性、(b) 感度特性、そして図 C-4 に温度特性の 1 例をそれぞれ示す。(a) 封止特性は真空チャンバーにセンサを設置し、大気圧と減圧下 (差圧 720mmHg) におけるギャップ変化値を計測した。LP-CVD で作製したダイヤフラムの薄膜の気密性を評価するために、減圧状態を 2 時間保持し、ギャップ長の変化も計測した。その結果、感度は 400nm/atm (0.52nm/mmHg)



(a) 封止特性



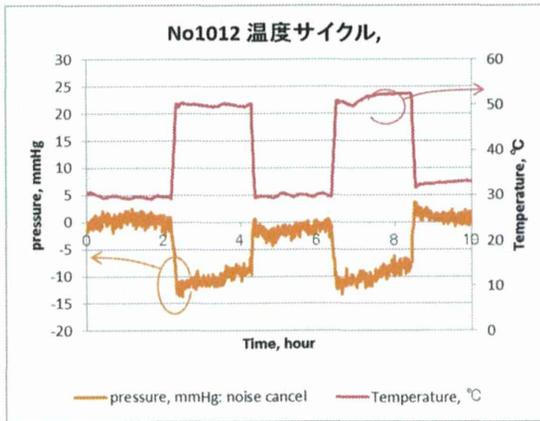
(b) 感度特性

図 C-3 圧力センサ封止、感度特性

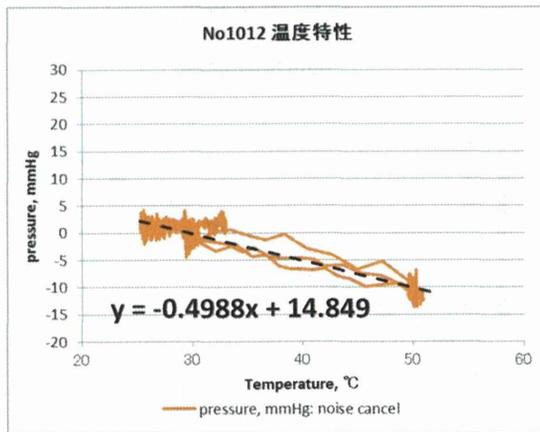
であり、また真空中においてもギャップ変化は観られないことから、ダイヤフラムからのリークは無かった。

(b)封止特性はセンサを加圧、および減圧が可能で可能なチャンバーに設置し、 ± 300 mmHg 間で圧力を制御しながら、センサの感度を計測した。図 C-3(b)からほぼ直接的な圧力変化をしていることがわかる。

図 C-4 には 30 $^{\circ}$ C と 50 $^{\circ}$ C におけるギャップ変化値を感度で正規化し、時間に対する圧力としての変化 (図 4(a))、および温度に対する圧力変化 (図 4(b)) の温度特性を示す。その結果、温度特性は -0.48 mmHg/ $^{\circ}$ C であった。



(a) 時間 v.s. 圧力



(b) 温度 v.s. 圧力

図 C-4 温度特性

②光ファイバ圧力センサの製造技術移転

当該センサの製造技術移転内容は、センサチップの設計論、センサチップと光ファイバとの接合ノウハウ、センサの評価技術、そして計測した光干渉波形から圧力として算出するためのアルゴリズムがある。センサチップの製造については、半導体微細加工装置やクリーンルーム施設などが必要になり、その全てを移転候補先の企業だけで行うことは技術育成までの期間や費用などから現実的ではない。そのため、センサチップ作製については、ファブレスとし、外部で作製する。製造したセンサの品質保証などを行うためにセンサ設計について技術移転

を行う必要がある。

これらの技術移転契約について、医療機器メーカーと協議を進めている。具体的な内容を記載した(当該報告書では伏せるが)契約書を作成し、交渉している。また、交渉中の企業で作製した当該光ファイバ圧力センサは、他社の医療機器メーカーにも OEM 供給できるように交渉している。そうすることで、今後開発されるであろう新たな応用デバイスへの展開できる。メーカーと本学は既に共同研究契約は締結しており、研究協力体制を持ちながら進めている。H26 年度中の契約はできなかったが、H27 年度に契約締結予定である。

③ 被覆付光ファイバ圧力センサ製造移転

血管内狭窄部の血管形成術を行うための判断基準として、冠血流予備量比 (Fractional flow reserve : FFR) を計測することが行われている。図 C-5 に示す被覆付光ファイバ圧力センサを FFR 計測に用いるが、光ファイバ圧力センサと金属パイプ、およびコイルなどと実装する必要がある。その実装工程を既存の医療機器メーカーへ技術移転を行った。また、移転した医療機器メーカーと本

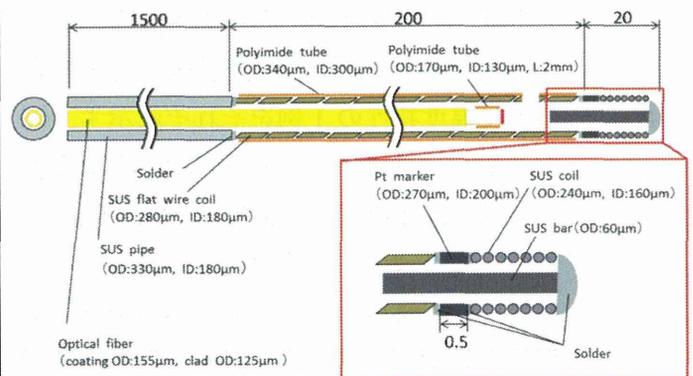


図 C-5 被覆付光ファイバ圧力センサ構造

学とは共同研究契約を締結済みである。

④光ファイバ圧力センサを実装した選択的臓器還流カテーテルの製造移転

胸腹部大動脈瘤手術を行う際、動脈瘤の部分の血管を迂回させるバイパス回路を使用する。術中、一時的でも大動脈からの血流を遮断すると主要臓器が虚血状態に陥る。それを防ぐために体外にある1台の体外循環装置から複数の臓器灌流カテーテルを用いて主要な臓器へ血流を灌流する。特に細径(4.4 Fr: 1.47 mm)の臓器灌流カテーテルにはこれまで圧ルーメンが設けるスペースが無く、灌流圧は計測できず過灌流や低灌流があっても検知できなかった。図C-6に示すように臓器灌流カテーテルに細径光ファイバ圧力センサを実装することで安全に対する有効性を実現する。当該カテーテルへの光ファイバ圧力センサ実装については、共同研究契約を締結している医療機器メーカーに移転した。

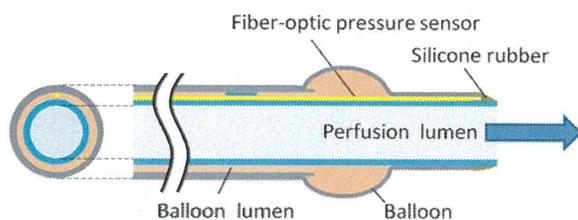


図 C-6 光ファイバ圧力センサを搭載した選択的臓器灌流カテーテル

D. 考察

センサ製造工程の半導体プロセスの外部委託を可能にするために、一部プロセスを変更し、センサを試作した。その基本特性である温度特性は $-0.48\text{mmHg} / ^\circ\text{C}$ であったが、例えば大動脈バルーンパンピング (IABP) カテーテル先端に搭載されているFISO社の光ファイバ圧力センサFOP-MIV[1]の公表さ

れている温度特性は $\pm 0.5\text{mmHg} / ^\circ\text{C}$ であることからほぼ同様の特性を得られている。体内で使用することを考えると温度変化は 1°C 以下と考えられ、温度特性は十分小さいと考えられ、医療応用のための諸特性は十分満たしていると考ええる。

E. 結論

被覆付き圧力センサへの圧センサ実装、および圧センサ搭載臓器灌流カテーテルへの圧センサ実装については、それぞれ共同研究契約を締結している医療機器メーカー2社へ移転できた。一方、センサ製造についても医療機器メーカーと、センサ作製業務移転について、具体的な契約内容について議論を進めている。そのメーカーと本学は既に共同研究契約は締結しており、研究協力体制を持ちながら進めており、H27年度に契約締結予定である。具体的な実装に関する移転、およびその準備もほぼ整った。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当無し

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

該当無し

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

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
橘 侑子, 松永忠雄, 早津幸弘, 齋木佳克, 芳賀洋一, 飯沼貴章, 添田 誠	光ファイバ圧力センサを搭載した細径臓器灌流カテーテル	電気学会論文誌E	135巻 8号	(in press)	2015

