

201434009A

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

企業人材の育成と連動した革新的国産内視鏡治療機器の
研究開発 [redacted]

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 [redacted] 中島 清一

平成27（2015）年3月

目 次

I.	委託業務成果報告（総括）	
	企業人材の育成と連動した革新的国産内視鏡治療機器の研究開発に関する研究 -----	1
	中島清一	
II.	委託業務成果報告（業務項目）	
	1. 人材育成プログラムの立案とルール作り -----	4
	中島清一	
	2. 「開発人材」像の定義と「評価システム」の開発 -----	6
	中島清一	
	3. 評価システムの運用 -----	8
	中島清一	
	4. 育成プログラムと連動した非臨床研究の遂行 -----	9
	中島清一	
	5. 開発人材「評価システム」、および育成プログラムの検証 -----	12
	中島清一	
III.	学会等発表実績 -----	13
IV.	研究成果の刊行物・別刷	
	1. 論文発表① -----	14
	2. 学会発表① -----	22
	3. 学会発表② -----	28
	4. 学会発表③ -----	31

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
委託業務成果報告（総括）

企業人材の育成と連動した革新的国産内視鏡治療機器の研究開発に関する研究

業務主任者・ 中島 清一 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任教授

研究要旨：本事業は厚生労働省平成26年度「国産医療機器創出促進基盤整備等事業」と連動し、かねてより取り組んできた2つの医療機器の研究開発を完遂させて薬事申請を行うとともに、医療機器の開発に携わる企業人材の育成プログラムを構築することをめざした。初年度は、当初計画通り2品の薬事申請を完遂することができ、また人材育成に必要な基盤の整備も終わることができた。結果、双方の事業の継続へ向けて有用な知見を多く集積することができ、両事業を連動させることでの大きな相乗効果が認められた。

A. 研究目的

厚生労働省平成26年度「国産医療機器創出促進基盤整備等事業」担当機関として、上市の近い2つの内視鏡治療機器を主たる対象に、担当3社をはじめとする開発グループ内の企業人材を積極的に非臨床部門、臨床部門へ受け入れ、医師らと共同で研究開発を完遂し早期の実用化をめざすとともに、上市後も引き続き医師と連携し、臨床研究による安全性・有用性確認、市場性向上のための改良に従事させ、新規医療機器の実用化促進と実践的開発人材育成の両立をめざすもの。

平成26年度は非臨床研究を通じて2機器の開発を完遂させるとともに、これら研究開発と連動した人材育成プログラムを立ち上げる。また、医工融合領域で活躍する「開発人材」像を定義し、必要とされるスキル・セットの見極めと、育成過程の達成度を客観的に評価するシステムの開発にも着手する。

B. 研究方法

研究開発の3年を人材育成プログラムと連動させる。研究者は開発を主導しつつ現場で人材と向き合いプログラムの最適化をめざし、得られた知見は「整備等事業」と共有する。

平成26年度は非臨床研究を通じて上記2デバイスの開発を完遂。育成プログラムを立ち上げつつ、スキル・セットの可視化のため開発関係者へのインタビューに着手する。

（倫理面への配慮）

動物実験、臨床研究ともに法令・規定に基づき適切に実施。必要となる動物個体数はドライラボを活用することで可及的に軽減させる。企業人材は整備等事業での座学を通じ倫理・安全面の知識を習得させてから臨床実習へ参加させることとした。

C. 研究結果

計画通り2医療機器の非臨床段階を事実上完了し、ともに薬事申請を終えた。この課程で人材育成プログラムを立ち上げ、得られた知見を「整備等事業」と共有した。平成26年12月末日現在の各項目の達成度は下記のとおり。

研究計画	平成26年度		平成27年度		平成28年度		進捗	達成度(%)
	上半期	下半期	上半期	下半期	上半期	下半期		
平成26年度研究計画								
1. 人材育成プログラム全体構想立案、ルール作り								
1-1. 機器開発と連動した育成プログラムの立案	→						終了	100
1-2. 開発人材像の定義(関係者インタビュー)	→	→					33人中12人終了	36
1-3. 開発人材に求められるスキル・セットの同定	→	→					原案作成途中	40
1-4. 育成度評価のための客観的指標の作成	→	→					原案作成途中	40
1-5. 知財保護のためのルール作り(非臨床)	→	→					終了	100
2. 非臨床部門での人材育成プログラムの実践								
2-1. 座学・セミナーの開催		●					終了	100
2-2. 実習(アニマルラボへのハンズオン)	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●					予定9回中、7回終了	78
2-3. 実習(基盤整備等事業によるclinical immersion)		●					終了	100
2-4. プログラムの実践を通じたスキル・セットの見直し		→					一部見直しに着手	25
3. 上記と連動した非臨床研究と薬事申請								
3-1. 非臨床研究(デバイス①)			→				予定20頭中、11頭終了	55
3-2. 非臨床研究(デバイス②)			→				予定20頭中、9頭終了	45
3-3. 非臨床研究用シミュレータの製作		→					細部の最適化を残し終了	75
3-4. シミュレータを用いたベンチトップテストの実施			→				未	0
3-5. 薬事申請(デバイス①)		● 10/30					終了	100
3-6. 薬事申請(デバイス②)		● 11/20					終了	100
平成27年度研究計画								
1. 実臨床部門開放に関するルール作り								
1-1. 倫理面への配慮(倫理審査委員会との協議)	→						前倒し実施済	100
1-2. 臨床実習のための環境整備	→						前倒し実施済	100
1-3. 知財保護のためのルール作り(臨床)	→	→					前倒し実施済	100
2. 実臨床部門での人材育成プログラムの実践								
2-1. 座学・セミナーの開催			●	●				
2-2. 実習(小規模臨床評価へのハンズオン)				●●●●●●●●●●				
2-3. 実習(基盤整備等事業によるclinical immersion)			●	●				
2-4. プログラムの実践を通じたスキル・セットの見直し				→				
2-5. 育成度評価システムの運用				→				
3. 上記と連動した臨床研究(小規模臨床評価)の遂行								
3-1. 薬事製造承認取得(デバイス①)				●				
3-2. 薬事製造承認取得(デバイス②)				●				
3-3. 臨床研究(デバイス①)				→				
3-4. 臨床研究(デバイス②)				→				
平成28年度研究計画								
1. 育成プログラムの見直し、ルールの改良								
1-1. 開発人材像の再定義					→	→		
1-2. 育成度評価システムの妥当性の検証、改良					→	→		
1-3. 知財保護のためのルールの妥当性の検証、改良					→	→		
2. 実臨床部門での人材育成プログラムの実践								
2-1. 座学・セミナーの開催					●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●		
2-2. 実習(市販後第I相試験への立ち会い)					●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●		
2-3. 実習(基盤整備等事業によるclinical immersion)					●	●		
2-4. プログラムの実践を通じたスキル・セットの見直し					→	→		
2-5. 育成度評価システムの運用					→	→		
3. 上記と連動した臨床研究(市販後第I相試験)の遂行								
3-1. 上市(デバイス①)					★			
3-2. 上市(デバイス②)						★		
3-3. 臨床研究(デバイス①)					→	→		
3-4. 臨床研究(デバイス②)					→	→		

※ 赤字は厚生労働省「国産医療機器創出促進基盤整備等事業」と連動

D. 考察

これまで、開発人材の育成に当たっては機器開発の現場における on the job training を重視し、座学やセミナー、集中的なニーズ集約化プロセスを学ぶ機会を決して多くなかった。実際の機器開発のプロセスを「整備等事業」と連動させ、医療機器の実用化に必要な実学的知識を習得させる「座学・セミナー」、臨床現場への往来を含む「臨床実習」、ファシリテーション理論を活用した集中討議による「ニーズ集約化プロセス」、さらには同様に機器開発人材の育成に取り組む他施設との「交流シンポジウム」への参加を促すことで、企業人材に医療機器開発に必要な座学、実学的知識を体系的に習得させるシステム(開発基盤)の骨子がかたまり、次年度以降の本事業実施に向けて多くの知見を得た。

E. 結論

平成26年度に予定していた事業内容を計画通り遂行し、開発中であった2つの医療機器の薬事申請を完了した。くわえて「整備等事業」との連動も計画通り行うことができた。次年度以降の本事業ならびに「整備等事業」の継続に必要な有用な知見を多く得ることができた。

F. 健康危険情報

平成26年度の取り組みにおいて報告すべき健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Yamada T, Hirota M, Tsutsui S, Kato M, Takahashi T, Yasuda K, Sumiyama K, Tsujii M, Takehara T, Mori M, Doki Y, Nakajima K. Gastric endoscopic submucosal dissection under steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE); a multicenter randomized preclinical trial. Surg Endosc. 2014 Dec 6. Epub ahead of print

2. 学会発表

① 加藤元彦、広田将司、中島清一、サイドチャンネル付きオーバーチューブを用いた回旋式ESD、デジタルポスター、第88回日本消化器内視鏡学会総会（神戸）2014/10/24

② Nakajima K. Future of NOTES: A new tool box from ENGINE for next generation endoscopy. Special Lecture, International notes WIDER (Barcelona), 2014/12/01

③ Nakajima K. Endoscopic insufflation revisited: from air to CO₂, from manual to automatic. Dinner Talk, International notes WIDER (Barcelona), 2014/12/02

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

① 内視鏡用オーバーチューブデバイス、国際出願日 2015/2/12、国際出願番号 PCT/JP2015/053869

② 内視鏡用オーバーチューブ、国際出願日 2015/2/10、国際出願番号 PCT/JP2015/053704

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
委託業務成果報告（業務項目①）

人材育成プログラムの立案とルール作りに関する研究

業務主任者 中島 清一 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任教授

研究要旨：医療機器の開発に資する人材を効率的に育成するためのプログラム作り着手し、必要なルールづくりを行った。関係者への聞き取り調査を通じ、開発人材を育成する上で有用な知見を多く集積できた。次年度以降はこれら知見を活かし、さらに優れた育成プログラムを構築していく予定である。

A. 研究目的

a. プログラムの立案

非臨床・臨床部門双方の開発基盤整備に着手する。非臨床部門では、企業人材を試作品の評価実験（ベンチトップテスト～大型動物実験）へハンズオンさせ、実験プロトコルの立案、研究の進め方、プロトタイプング、開発過程の進捗管理能力を習得させるべく育成プログラムを構築する。

b. ルール作り

上記プログラムを開発現場で実施する際に、プログラム参加者から得られた新たなアイデアを適切に保護し、知財として将来の研究開発に有効に活用するため、弁護士や弁理士と協力して必要なルール作りを行う。

B. 研究方法

人材育成プログラムを立案するとともに、弁護士、弁理士と協力してアイデア・知財保護のためのルール作り着手。また、医・工・産・学・官領域の関係者へ聞き取り調査を実施し、開発人材に求められるスキル・セットの同定と、育成度評価のための客観的指標の作成にも取り組んだ。

C. 研究結果

上半期よりプログラムの立案と、知財保護のためのルール作り着手し、採択後の10月末に完了した。また、関係者への聞き取り調査を通じて、医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキルを可視化（言語化）するとともに、育成度を客観的に評価するための指標づくりを終えた（表1）。

氏名	氏名	氏名	氏名
リーダーシップ			先生は何でもできて、自分でリーダーシップをとる。普通のドクターはそこまでリーダーシップをとらないしとれない。その場合、誰がリーダーシップをとるか？メーカー側がとり切れるか？情報と知識に基づいたリーダーシップ。
押し出す能力			
約束を守る			
関係構築	先生のPRIORITY管理		
関係構築	先生を大事にする。信頼関係を構築する力。 (先生にこれまでに受けた人の記録、宿題事項などを予め調べてい) メーカーにとっては、事業を継続して発展させるために、先生との関係構築は重要。 かある先生が発信してくれないと、事業にはなりません。 「力の差」とは、学会の中で信頼されている先生、家族づきあいができるように、お金で付き合う、とも言われた。	「情」のわかる人。意思の疎通ができる人。 ・地雷探知能力 ・礼儀、礼節のある人。 ・自主的にテキパキ動いてほしい。	
コミュニケーションセッションセッション			営業の方は、先生に気に入られたいという思いが強いので、ディスカッションになりにくい。マーケティングや学術、技術者は本質的な情報提供やディスカッションができる傾向にある。 対策に話すことができるには、 ①ちゃんと勉強していること、先生の勉強量はすごい。 ②ノンテクニカルなヒューマンスキル。 自信をもって自分の正しいと思うことを話すことのできるには、心のバリアがない人。
調整能力			インターネットマーケティングスキル、それに必要な調整能力、交渉能力、プレゼンテーション能力。(中島先生は、学内調整がうまくい、上を立てるのもうまい、プレゼンも説明もうまい。)企業側にも商品化を促すための内部調整能力は必要。
情報収集	医療現場の動向、学会の動向など情報収集する力。(内視鏡だけでなく、多くの診療科ごとに学会がある。)		インタビュースキル、定性的定量的ニーズを、ドクターや顧客から聞き出し、商品化や事業化できないというニーズを引き出すスキル(現在教育でも研究生にやらせている。コールドコールをして、専門家との対話からニーズを引き出し、つかみ、つなぎとめる能力)相済み業はり聴く力。
情報収集	技術の動向、関連の展示会などで情報収集する力。		ピアリングする力 先生から入役で聞いて言われた通りにするのではなく、前提とスキル(現在教育でも研究生にやらせている。コールドコールをしていく(=仮説を立てる力が必要)、自分で考えてピアリングをしないと、言われた通りにしかできない、リコメンテーションや、提案ができない。
情報発信	進捗の状況や課題を、タイムリーに送って行くこと。うまくいかないこともその理由を含めて、ちゃんと開示すること。先生でなくても牧田さんに送ってくれば、必要に応じて先生に知らせるなど、対応ができる。		そのためには、予めの情報収集がどれくらいできるかも重要。学会での情報収集や、人脈も必要。 提案やリコメンテーションができる力

表1. 医工・産学官関係者への聞き取り調査を通じた開発人材に必要なスキル・セットの可視化

D. 考察

機器開発の現場と知財とは切り離すことが困難で、開発現場における関係者間でのアイデア、知財保護のためのルール作りは必須であると考えられる。本学は知財の専門家（弁護士、弁理士）の協力を得て初年度にルール作りを終え、これらルールを企業との間で実際に運用しその妥当性を確認した。

これまで医療機器開発に資する人材に求められるスキル全体を俯瞰的にまとめることは行われておらず、早急に可視化の作業が必要と考えられる。医・工・産・学・官領域の関係者への聞き取り調査の結果から、各々の視点によって問題意識の違いがあるものの、医工のコミュニケーションスキル、ブリッジングスキル等、一部のスキルについては共通の認識があることが判明した。同時に、上流（ニーズの洞察、発想）および下流（事業化、コマーシャライズ）の認識が薄い事も判明した。いずれのスキルも育成のための基盤整備が遅れており、次年度以降の育成プログラムへ効率的に反映させることが望ましいと考えられた。

E. 結論

当初計画通り、医療機器開発の現場におけるアイデアや知財の保護ルールを設けることができた。また、関係者への聞き取り調査を実施し、開発人材を育成する上で有用な知見を多く集積することができた。次年度以降はこれら知見を活かし、さらに優れた育成プログラムを構築していく予定である。

「開発人材」像の定義と「評価システム」の開発に関する研究

業務主任者 中島 清一 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任教授

研究要旨：医療機器の開発に資する人材像を定義し、それら人材に求められるスキル・セットを可視化した上で、人材の育成度を客観的に評価できるシステム作りにも着手した。次年度以降は得られた知見を活かし、さらに優れた育成プログラムの構築をめざす。

A. 研究目的

a. 産学連携による医療機器開発に必要なとされる「開発人材」像の定義

産学連携・医工融合領域において医療機器の研究開発、実用化促進に資する人材像を具体的にモデル化し、必要なスキル・セットをカテゴリ別に整備した「開発人材」像を定義する。非臨床段階における人材育成を主眼とする本年度は、特にベンチトップテストや大型動物を用いた評価実験のプロトコルを医師と連携して立案・実践するスキル、得られた実験データを解析し、試作品の改良や仕様決定へ還元させるスキル、研究成果を学術的に発信するスキル等に重点をおく。医師、研究者、企業等の各ステークホルダーへの聞き取り調査を通して、各スキルを構成するファクターの言語化、可視化に取り組む。

b. 人材の育成過程をトレースできる「評価システム」の開発

上記で言語化され、可視化された「開発人材」像から、求められるスキル・セットを網羅的に設定し、育成過程を客観的にトレースできる「評価システム」を開発する。

B. 研究方法

医工・産学関係者への聞き取り調査の結果を、全体として俯瞰すると共に要因分析し、スキル・セットをカテゴリ化する。その際、ハードスキルとソフトスキルに分類するほか、ソフトスキルについては、求められるスキル要素ごとに分類する。さらに、スキル要素を言語化し可視化する。

（倫理面への配慮）

聞き取り調査結果を総括する上で匿名化する等、個人情報の取り扱いに十分配慮した。

C. 研究結果

計画通り、医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキル・セットの全体像を可視化（言語化）するとともに、それ等を構成するスキル要素に分解し、同様に可視化（言語化）することができた（表2）。さらには、開発人材の人材タイプを想定し、その人材タイプ毎に育成度を客観的に評価するための指標づくりもほぼ終えた。

D. 考察

医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキル・セットは非常に幅が広く、特にソフト・スキルに重点が置かれていた。但し、それらを育成するプログラムや評価するプログラムは事実上存在しないため、同定されたスキルセットの妥当性を検証し、育成システムや評価システムに活用できるか否かを見極めることが必要である。

実際の開発に着手する際には複数の人材タイプを組み合わせたチーム・ビルディングが必要となるが、人材タイプ毎に必要なスキル・セットは異なるものと考えられる。現在、どのような人材タイプをどの程度組み合わせれば機器開発が効率良く進められるのか、一定の見解は存在しない。次年度以降は、人材タイプ毎に必要なスキル・セットを定義し、これらを組み合わせた開発チームのビルディングについてのさらなる検討が必要と考えられた。

カテゴリー・1	カテゴリー・2	必須	育成
人間力	Trust&Respect	○	
	志、使命感、Integrity	○	
	Passion、熱意	○	
	倫理観、正義感	○	○
	Challenge	○	
リーダーシップ	モチベーション		
	人や組織を巻き込み、動かす力		
	先見性		
	ビジョン構築力		
	人財育成、チームビルディング		
ネットワーキング& コラボレーション	関係構築	○	○
	コミュニケーション、プレゼンテーション	○	○
	調整能力、合意形成力		
	情報収集	○	○
	情報発信		
	ブリッジングスキル	○	○
	ファシリテーション、コーディネート力		○

表2. 医療機器開発に資する人材（開発人材）に必要なスキル・セットとそれらを構成するスキル要素の可視化（一部のみ）

E. 結論

医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキル・セットの全体像の可視化（言語化）は可能である。スキル・セットは主としてソフトスキルとハードスキルに分類され、さらに必要なスキル要素ごとに細かく定義することができる。開発チームの組織に当たっては、異なる人材タイプの想定が必要で、人材タイプ毎に上記スキル・セットの必要度を定義し直すことで、「育成プログラム」や「評価プログラム」の開発にも資することができる。

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
委託業務成果報告（業務項目③）

評価システムの運用に関する研究

業務主任者 中島 清一 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任教授

研究要旨：開発人材に求められる様々なスキル・セットを指標に、育成度を客観的に評価できるシステム作りを終え、次年度以降の運用体制を整えた。

A. 研究目的

非臨床研究における「評価システム」の運用

②で開発した「評価システム」を実際の非臨床研究開発と併行して運用する。具体的には、④で述べる本年度の非臨床実験にハンズオンさせる前と後で、企業人材のスキルを「評価システム」を用いて評価、比較する。評価システムを構成するパラメータは必要に応じて適宜見直しを行う。

B. 研究方法

医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキル・セットを可視化（言語化）したものを指標とし、実験の前後の自己評価及び、他者評価により、評価を行う。また、それらを、開発人材の人材タイプ毎に必要なとされるスキルを区分し、前後の評価比較を行う。

（倫理面への配慮）

自己評価、他者評価においても、個人情報の取り扱いには十分配慮する。

C. 研究結果

医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキル・セットを可視化（言語化）したものを指標とすることで、実験の前後の自己評価、他者評価による「評価システム」を構築することができた。

D. 考察

医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキル・セットを可視化（言語化）した指標の中で、ソフトスキルについては、評価、育成とも初の取り組みであった。しかしながら、スキル獲得プロセスを客観的に評価するシステムは、質の高い医療機器開発と質の高い開発人材の育成につながる非常に重要な部分と考えられることから、本取り組みの意義は大きいと考える。

中長期的な「人材育成システム」との連動と、それをトレースする仕組みを構築する上でも、本システムは重要と考えられる。次年度以降はシステムを実際に運用することでその妥当性を検証し、必要に応じて改良を施していく予定である。

E. 結論

医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキル・セットを可視化（言語化）したものを指標とすることで、育成プロセスの前後で自己評価、他者評価を実施できる評価システムを構築した。

厚生労働科学研究委託費（医療機器開発推進研究事業）
委託業務成果報告（業務項目④）

育成プログラムと連動した非臨床研究の遂行に関する研究

業務主任者 中島 清一 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任教授

研究要旨：企業からの開発人材を育成するプログラムと連動し、かねてより取り組んできた2つの医療機器に関する非臨床研究を完遂、薬事申請を完了した。試作品評価に必要な生体（動物）の個体数を軽減するべく、内視鏡や各種センサーを組み込んだ「内視鏡シミュレータ」を製作し、企業人材のハンズオン・トレーニング用機材として実際に運用可能なことを確認した。

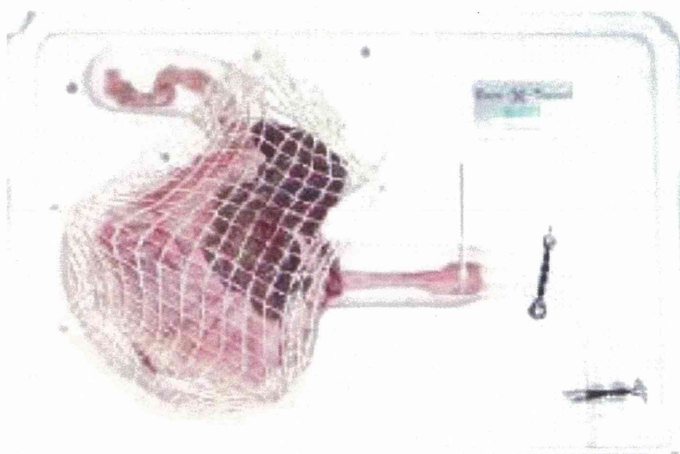
担当責任者

伊藤 雅昭：国立がん研究センター東病院 医長
今枝 博之：埼玉医科大学 教授
梅原 智：株式会社工販 代表取締役
浦岡 俊夫：東京医療センター 医長
加藤 元彦：東京医療センター 医員
川平 洋：千葉大学 准教授
炭山 和毅：東京慈恵会医科大学 講師
出口 治：株式会社トップ 所長代理
西田 俊朗：国立がん研究センター東病院 院長
宮本 学：富士フィルム株式会社 研究員
矢作 直久：慶應義塾大学 教授
山崎 誠：大阪大学大学院医学系研究科 助教
山田 拓哉：大阪医療センター 医員

A. 研究目的

a. ウェット・ラボ（デバイス①、②）

動物から摘出した臓器をセットし、簡易的に内視鏡検査や治療を行えるウェット・ラボ用の内視鏡シミュレータ（下写真）を購入し、必要に応じて改良を加えつつ、試作品のベンチトップテスト用ならびに企業人材のハンズオン（仮想体験）用のモジュールとして、以下に記載する大型動物実験と併行して積極的に活用する。

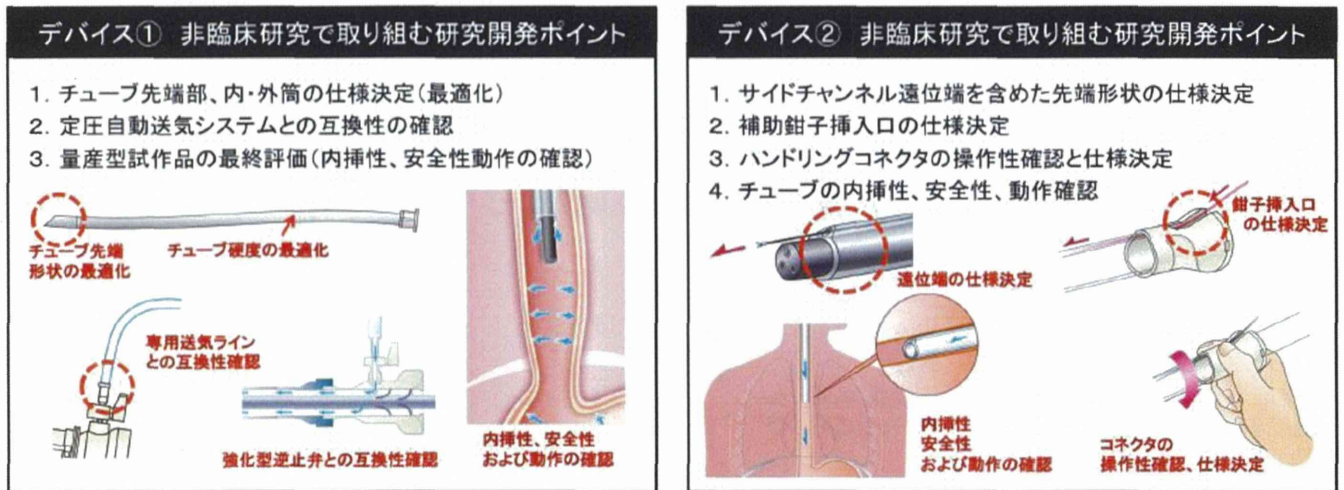


b. 動物実験（デバイス①）

デバイス①と開発中の送気装置を用いて定圧自動送気下に上部および下部消化管内視鏡を行い（ $n=6$ ）、従来法（ $n=6$ ）との間で手術時間、出血量や送気ガス量を比較する動物実験を行う。実験結果をもとに送気システムを最適化する。

c. 動物実験（デバイス②）

デバイス②を用いて食道および直腸仮想病変の内視鏡的切除を行い（n=6）、従来法（n=6）と手術時間、出血量を比較する動物実験を行う。併せてチューブ各部の最終仕様を決定する。



以上の非臨床研究を通じて機器の研究開発を完遂し、薬事製造承認を取得する。データは多施設共同非臨床研究の成果として医師、企業人材双方から発信する。

B. 研究方法

非臨床部門における研究開発の場において、医師が上記実験を行う現場へ企業人材を積極的にハンズオンさせる。また、製作したシミュレータの試用を開始する。

（倫理面への配慮）

動物実験は学外機関（神戸医療機器開発センター）と学内機関（大阪大学動物実験施設）双方で実施中であるが、「動物の愛護及び管理に関する法律」、「その他関係法令等」および「大阪大学動物実験規定」に基づき、双方の審議機関へ研究計画書を提出し承認を取得済みである。

非臨床研究段階ではシミュレータを用いたベンチトップテスト（ドライラボ）を積極的に活用し、使用する実験動物の個体数を必要最小限としている。

研究代表者、分担者らは上記法令・規定に基づく必要な教育訓練を定期的受講し、関連する法令・規定、実験動物の飼養保管法、適切な動物実験の実施法を十分に理解し実施するよう努めている。

非臨床研究（動物実験）に際しては、適切な麻酔薬・鎮痛薬等の利用と、適切な安楽死法の選択に特に配慮しつつ行っている。

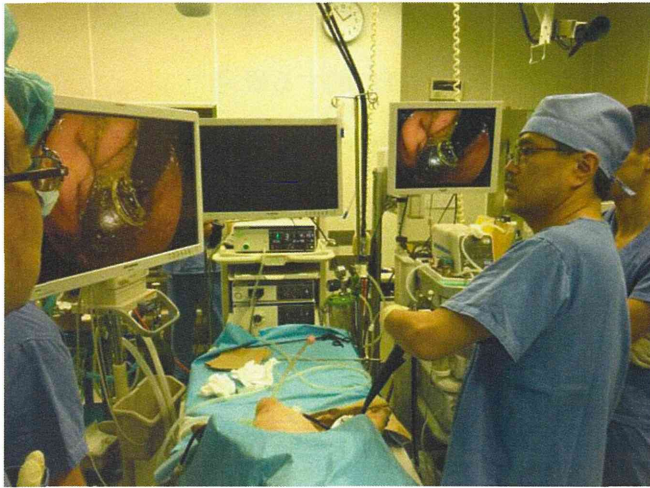
本研究におけるデバイス②「自動送気実験」に関しては、バイタルサインの慎重なモニタリングのもとで実施し、頻脈や血圧低下等が見られた場合は速やかに実験を中止し、個体に苦痛を与えないよう十分に配慮している。

C. 研究結果

デバイス①と関連するシステムを用いて、11頭の雌ブタを対象に、定圧自動送気下に上部消化管内視鏡を行い、従来法との間で送気ガス量を比較する動物実験を行った。併せてシステムの最適化を行い、研究開発段階を終了し、平成26年10月30日に薬事申請手続きを完了した。

デバイス②を用いて食道仮想病変を内視鏡的に切除する評価実験を行った（n=10）。同実験を通じて試作品の改良を繰り返し、最終的に内視鏡の挿入性と操作性を改善させるべくチューブ断面の変形を改善、最終的に研究開発を終え、平成26年11月20日に薬事申請手続きを完了した。

圧センサーや電気メスプレートの取り付けが可能で、試作品の動作状況を直視下に透見できる半透明のバルーンメンブレンを備えた内視鏡シミュレータを製作した。実際に試作品を稼働させ、企業人材のハンズオン用モジュールとして使用可能であることを確認した。



動物実験の様子



シミュレータを用いたペンチトップテスト

D. 考察

機器開発に資する人材を育成するうえで、試作品を実際に操作し、検証する非臨床実験は非常に重要である。実験に積極的にハンズオンさせることで、試作品の改良点を実感し、さらに新しい機器開発のアイデアを得ることもできる。非医療従事者である開発人材が機器に触れ、実際の検証を行える機会を増やすためにも、生体を用いないシミュレータは有用である。

E. 結論

本計画に参画した多施設において、人材育成プログラムと連動した非臨床研究を計画通り遂行した。企業人材が実際に機器に触れ、その有用性や改良ポイントを実感しつつ開発を進めるための環境の整備にも取り組んだ。次年度以降は、製作したシミュレータを活用し、実際のハンズオン・プログラムを積極的に運用していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

①Yamada T, Hirota M, Tsutsui S, Kato M, Takahashi T, Yasuda K, Sumiyama K, Tsujii M, Takehara T, Mori M, Doki Y, Nakajima K. Gastric endoscopic submucosal dissection under steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE); a multicenter randomized preclinical trial. Surg Endosc. 2014 Dec 6. Epub ahead of print

2. 学会発表

①加藤元彦、広田将司、中島清一、サイドチャンネル付きオーバーチューブを用いた回旋式ESD、デジタルポスター、第88回日本消化器内視鏡学会総会（神戸）2014/10/24

②Nakajima K. Future of NOTES: A new tool box from ENGINE for next generation endoscopy. Special Lecture, International notes WIDER (Barcelona), 2014/12/01

③Nakajima K. Endoscopic insufflation revisited: from air to CO₂, from manual to automatic. Dinner Talk, International notes WIDER (Barcelona), 2014/12/02

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

①内視鏡用オーバーチューブデバイス、国際出願日 2015/2/12、国際出願番号 PCT/JP2015/053869

②内視鏡用オーバーチューブ、国際出願日 2015/2/10、国際出願番号 PCT/JP2015/053704

開発人材「評価システム」、および育成プログラムの検証に関する研究

業務主任者 中島 清一 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任教授

研究要旨：開発人材のスキル獲得状況を客観的に評価する「評価システム」を構築し、次年度以降の人材育成プログラムの場においてその妥当性を検証するための準備を終えた。

A. 研究目的

a. 開発人材の「評価システム」のバリデーション

本事業で開発した医療機器開発人材「評価システム」の運用と併行して、システムの妥当性、有用性のバリデーションを行う。具体的には、本事業で定義した「開発人材」像を内外の医療機器開発専門家（第三者）へ呈示し、その妥当性につき聴き取り調査を行う。また、同一の被評価者（育成の対象となる企業人材）を複数の評価者が「評価システム」を用いて評価し、評価者バイアスの有無を検証する。得られた検証結果は適宜反映させ、システムの最適化へつなげる。

b. 育成プログラムの妥当性、有用性の検証

上記「評価システム」を用いて、非臨床段階における人材育成プログラムを検証する。具体的には、育成プログラム参加前（ベースライン）と参加後に同一システムを用いて企業人材のスキル評価を行い、評価スコアの比較を行うことにより、プログラムの妥当性、有用性を検証する。特にスコア改善度が低い項目については、被評価者に詳細な聴き取り調査を行って非臨床段階における育成プログラム内容を見直す。

B. 研究方法

関係者への聞き取り調査をもとに作成した「開発人材に求められるスキル・セット」とともに、スキル達成度の評価システムを構築。これらの運用を通じてスキル・セットの妥当性の検証、ならびに達成度評価システムのバリデーションを行う。

（倫理面への配慮）

自己評価、他者評価においても、個人情報の取り扱いには十分に配慮する。

C. 研究結果

当初計画通り、スキル・セットの可視化（言語化）、達成度の評価システムの構築を終えた。

D. 考察

医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキルは何か、それらをいかに獲得さえ、人材を育成していくべきか、について、これまで科学的に検証可能な手法でアプローチされたことはない。実用化につながる医療機器を開発できる優れた開発人材の育成には、育成システムの客観的な検証ツールが不可欠と考えられる。本年度は、次年度以降の運用に向けて評価システムの構築を終えた。今後はデータを蓄積し、必要に応じてスキルセット、評価システムの見直しを継続していく予定である。

E. 結論

医療機器開発に資する人材（開発人材）に求められるスキル・セットを可視化（言語化）したもの並びに、それらを指標とした評価システムは、開発人材育成並びに、質の高い医療機器開発への寄与に対する意義は大きい。また、評価の精度向上のためのプログラムや、時系列のデータ蓄積並びに定期的な見直し、がさらにシステムの最適化を図るために有効である。

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目 「企業人材の育成と連動した革新的国産内視鏡治療機器の研究開発に関する研究」

機関名 国立大学法人大阪大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
サイドチャンネル付きオーバーチューブを用いた回旋式ESD、デジタルポスター	加藤元彦、 広田将司、 中島清一	第88回日本消化器内視鏡学会総会（神戸）	2014/10/24	国内
Future of NOTES: A new tool box from ENGINE for next generation endoscopy. Special Lecture	Nakajima K	International notes WIDER (Barcelona)	2014/12/1	海外
Endoscopic insuflation revisited: from air to CO2, from manual to automatic. Dinner Talk	Nakajima K	International notes WIDER (Barcelona)	2014/12/2	海外

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Gastric endoscopic submucosal dissection under steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE); a multicenter randomized preclinical trial.	Yamada T, Hirota M, Tsutsui S, Kato M, Takahashi T, Yasuda K, Sumiyama K, Tsujii M, Takehara T, Mori M, Doki Y, Nakajima K.	Surg Endosc.	2014 Dec 6	海外

Gastric endoscopic submucosal dissection under steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE); a multicenter randomized preclinical trial

Takuya Yamada · Masashi Hirota ·
Shusaku Tsutsui · Motohiko Kato · Tsuyoshi Takahashi ·
Kazuhiro Yasuda · Kazuki Sumiyama ·
Masahiko Tsujii · Tetsuo Takehara ·
Masaki Mori · Yuichiro Doki · Kiyokazu Nakajima

Received: 3 February 2014 / Accepted: 9 November 2014
© Springer Science+Business Media New York 2014

Abstract

Background Steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE) is a new modality that eliminates on-demand insufflation but enables automatic insufflation in the gastrointestinal tract. Though its use in porcine esophageal ESD was reported to be promising, its applicability and potential effectiveness to gastric procedures have not been evaluated.

Objective The aims were (1) to evaluate feasibility and safety of SPACE in the stomach, and (2) to assess its potential advantages over conventional endoscopy in preventing “blind insufflation”-related complications.

Design A multicenter randomized preclinical animal study.

Setting Laboratories at three universities.

Interventions Experiment 1: Gastric ESD was attempted in the swine ($n = 17$), under either SPACE or manual insufflation. Experiment 2: Gastroscopy was performed for 10 min in the perforated stomach ($n = 10$) under either SPACE or manual insufflation.

Main outcome measurements Experiment 1: ESD time, energy device activation time, number of forceps exchanges, specimen size, en block resection rate, vital signs and any intraoperative adverse events. Experiment 2: Intra-gastric and intra-abdominal pressures, vital signs, and any adverse events.

Results Experiment 1: Gastric ESD was completed in all animals. ESD time tended to be shorter in SPACE than in the control, though the difference was not significant ($p = 0.18$). Experiment 2: Although both intra-gastric and intra-abdominal pressures remained within preset values in SPACE, they showed excessive elevation in control.

Limitations An animal study with small sample size.

Conclusions SPACE is feasible and safe for complicated and lengthy procedures such as gastric ESD, and is

Takuya Yamada and Masashi Hirota have contributed equally to this study.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00464-014-4001-0) contains supplementary material, which is available to authorized users.

T. Yamada · M. Kato · M. Tsujii · T. Takehara
Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate
School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
e-mail: yamtak@gh.med.osaka-u.ac.jp

M. Hirota · K. Nakajima (✉)
Division of Collaborative Research for Next Generation
Endoscopic Intervention (Project ENGINE), The Center for
Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka
University, 2-2, M-2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
e-mail: knakajima@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

M. Hirota · T. Takahashi · M. Mori · Y. Doki · K. Nakajima
Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of
Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

S. Tsutsui
Department of Gastroenterology and Hepatology, Itami City
Hospital, Itami, Japan

K. Yasuda
Department of Surgery, Tenshindo Hetsugi Hospital, Oita, Japan

K. Sumiyama
Department of Endoscopy, Jikei University, Minato, Tokyo,
Japan

potentially effective in preventing serious consequences related to excessive blind insufflation.

Keywords SPACE · ESD · Early gastric cancer · GI · Endoscopy · Technical

Abbreviations

CO ₂	Carbon dioxide
ESD	Endoscopic submucosal dissection
SPACE	Steady pressure automatically controlled endoscopy
ACS	Abdominal compartment syndrome
EtCO ₂	End-tidal carbon dioxide
SpO ₂	Percutaneous oxygen saturation

The optimal visualization is always essential to perform any types of endoscopic procedures. To gain and maintain such visualization in the gastrointestinal (GI) tract, conventional “manual” insufflation by manipulating air–water button has been exclusively used. This un-metered insufflation technique, however, has become suboptimal as the endoscopic intervention becomes more technically challenging.

Considerable skill is required to maintain stable endoscopic visualization without intra-luminal pressure monitoring, during a complicated procedure such as gastric endoscopic submucosal dissection (ESD). The under-insufflation during ESD may cause poor visualization and insufficient tissue traction, resulting in unfavorable treatment outcomes. The over-insufflation may lead to post-ESD patient discomfort/pain and complications such as mucosal tear and bleeding. The over-insufflation may also cause excessive pneumoperitoneum when the gastric wall is perforated. This can result in lethal consequences such as abdominal compartment syndrome (ACS) in worst case scenario [1–5].

Recently we have developed a new insufflation system compatible with currently available standard flexible endoscopy, which provides a constant pressure environment in the upper GI tract when used with conventional surgical insufflator. We have named this new modality as “steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE),” and reported its feasibility, safety and potential effectiveness in performing ESD in the porcine esophagus [6]. The objectives of this study were, (1) to validate the feasibility and safety of SPACE in the porcine stomach, and (2) to assess its theoretical advantages in preventing excessive pneumoperitoneum in gastric perforation models.

To our knowledge, this is the world’s first preclinical study on SPACE in the stomach.

Methods

Participating hospitals

This study is a multicenter randomized preclinical study in three academic centers participating in Japan SPACE Study Group.

The SPACE system

The SPACE system consists of a custom-ordered over-tube (Top, Co., Ltd., Tokyo, Japan) and a leak-proof adapter (Leak Cutter, #16551; Top) (Fig. 1). The over-tube has a standard diameter (19.5 mm) but is longer (520 mm) than commercially available over-tube, so that it can be placed beyond the cardia when introduced orally under endoscopic guidance. Once the over-tube reaches to the stomach, the inner tube is removed and Leak Cutter is attached to the proximal end of the over-tube. A commercially available automatic surgical insufflator is then connected to the system, and gastric SPACE is performed with automatic intraluminal CO₂ insufflation utilizing the space between the over-tube and the endoscope (Fig. 2). This system is totally compatible with currently available flexible GI endoscopes.

The following experiments were performed after protocol approval from the Institutional Animal Care and Use Committee.

Experiment 1 (ESD study)

Experiments were first conducted to validate the feasibility and safety of gastric ESD using SPACE, and to evaluate its potential superiority over conventional ESD. 35-kg female crossbred pigs were used ($n = 17$). The animals were fasted for 24 h and pre-medicated with intramuscular 0.5 mg atropine sulfate. To sedate the animals during endotracheal intubation, a small dose of ketamine (10 mg/kg) with xylazine hydrochloride (2 mg/kg) was administered intramuscularly. The animals were anesthetized using 100 % oxygen and 5 % isoflurane with a flow rate of 1.5–2.0 l per minute. Ventilation was maintained by a mechanical ventilator (KV-1a; Kimura Medical, Co., Ltd., Tokyo, Japan) with 100 % oxygen and 2 % isoflurane inhalation under a fixed minute volume. An intravenous line was placed in the right auricular vein to hydrate the animal with a balanced electrolyte solution. CO₂ capnometry (TG-221T; Nihon Kohden, Tokyo, Japan) and portable pulse oximetry (TL-201T; Nihon Kohden) were used to document end-tidal CO₂ (EtCO₂) and percutaneous oxygen saturation (SpO₂) during each session.

Fig. 1 **A** Custom-ordered long over-tube and **B** Leak Cutter. **C** Leak Cutter is attached to the proximal end of the over-tube

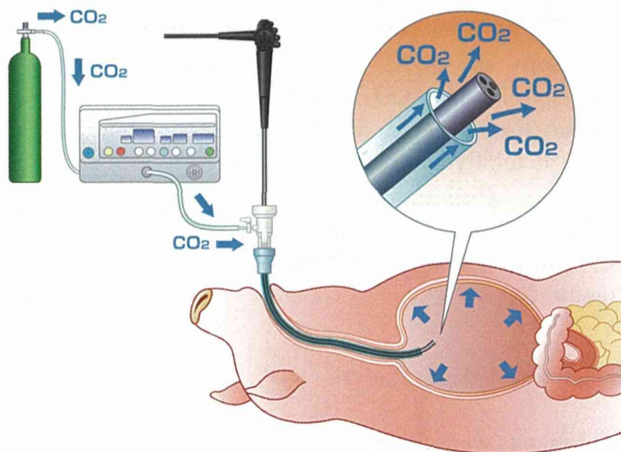
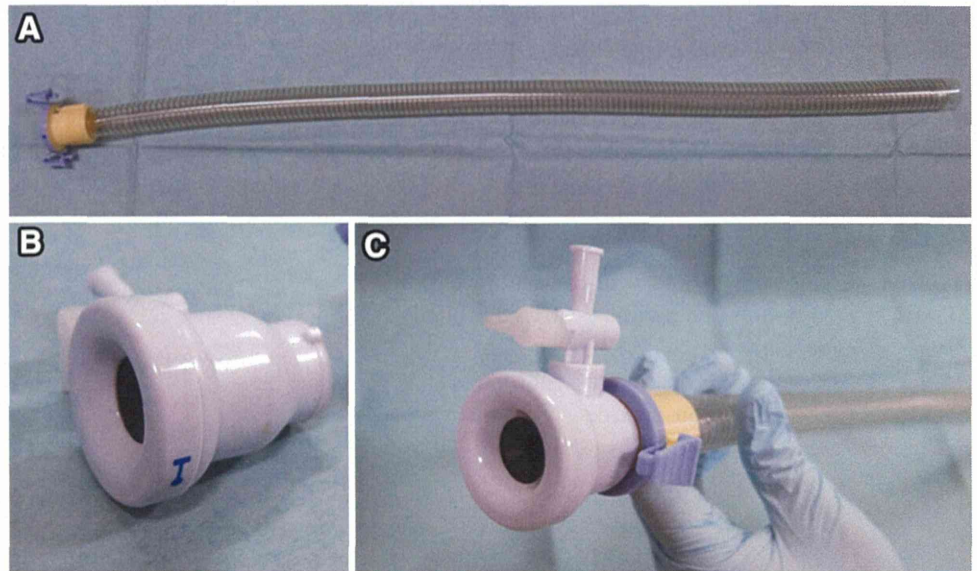


Fig. 2 Gastric steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE)

Two virtual lesions were created on the posterior wall of the gastric upper/lower bodies, by placing 2-cm diameter rubber marker (Fig. 3). Each lesion was then randomly assigned to either SPACE or control group in a crossover fashion. In SPACE group, ESD was attempted using the over-tube, Leak Cutter, and a surgical insuflator (UHI-3; Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan). The CO₂ insufflation was performed automatically with the intraluminal pressure limit of 8 mmHg and flow rate of 35 l per minute. In control group, ESD was attempted with the over-tube and Leak Cutter in place, under manual (i.e., blind) CO₂ insufflation using a conventional endoscopic CO₂ feeder (UCR; Olympus), instead of UHI-3.

Gastric ESD was performed using a single-channel GI endoscope (GIF Q260 J; Olympus) with a distal attachment (D-201-11804; Olympus), powered by a high frequency

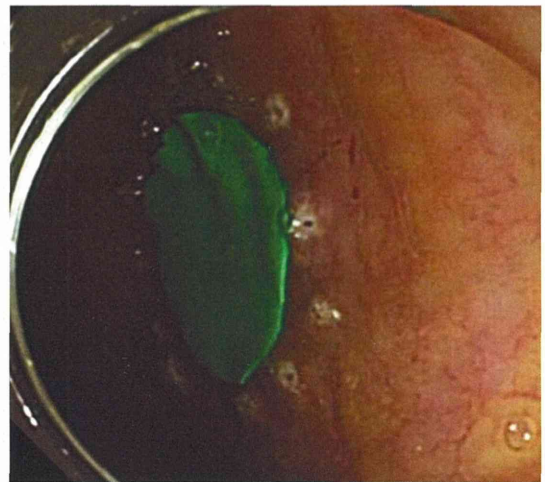


Fig. 3 A 2-cm diameter rubber maker placed in the gastric wall

electrosurgical unit (VIO300D, Erbe Elektromedizin, Tübingen, Germany). An injection catheter with a 25-G needle (#01857; Top) was used for submucosal injection of normal saline with 0.5 % indigotindisulfonate sodium. Marking dots were placed approximately 5 mm outside the margin of the virtual lesions using a needle-knife (KD-1L-1; Olympus) and using forced coagulation (Effect 2, 30 W). The mucosal incision was initially made with a needle-knife, and was extended circumferentially around the marking dots with an IT-knife2 (KD-611L; Olympus) under ENDO CUT I mode (effect 3, duration 3, interval 3). The submucosal layer was then dissected using IT-knife2 under SWIFT COAG mode (effect 3, 80 W). A monopolar hemostatic forceps (FD-410LR; Olympus) was used as necessary under SOFT COAG mode (effect 6, 80 W) for hemostasis. The procedures were performed by 10

endoscopists with board certification of Japan Gastroenterological Endoscopy Society.

The following data were prospectively obtained and compared between the SPACE and control groups: the total ESD time (from mucosal cutting to completion of dissection), energy device activation time (automatically recorded using dedicated software [VIO Chrono ver. 1.00; Erbe Elektromedizin]), number of forceps exchanges, specimen size, en bloc resection rate (counting numbers of marked spots included in the specimen), vital signs, and any intraoperative adverse events.

Experiment 2 (perforation study)

In this experiment, we evaluated the safety of SPACE when a perforation occurred during gastric ESD. Additional 10 animals were divided into either SPACE or control group ($n = 5$, each). Under general anesthesia, 2-cm gastric perforation was created on the anterior wall of in the antrum via mini-laparotomy (Fig. 4). A 12-mm laparoscopic port was placed in lower abdomen, and was connected to a digital manometer (MT110; Yokogawa, Tokyo, Japan) for continuous intra-abdominal pressure

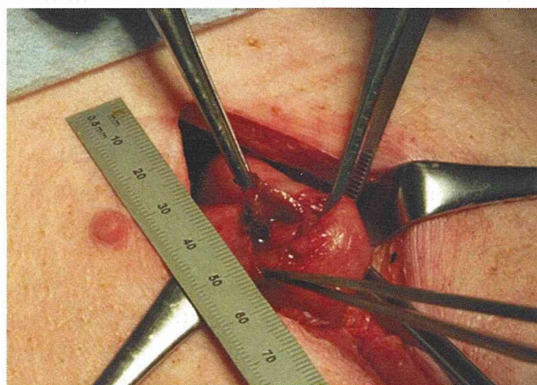
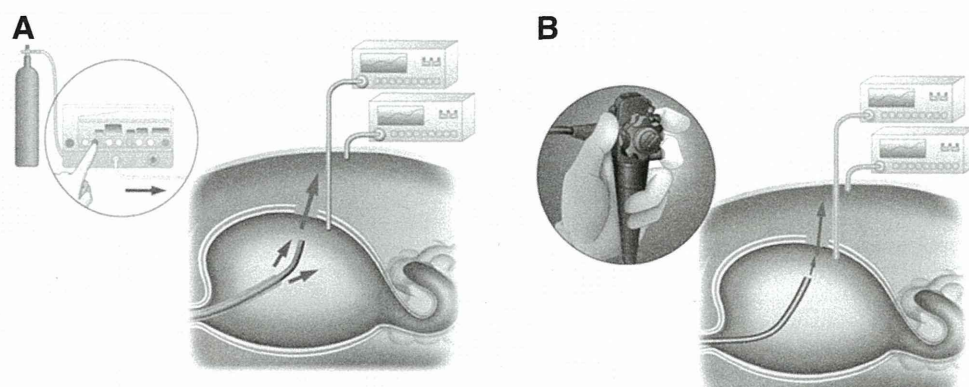


Fig. 4 A 2-cm gastric perforation created on the anterior wall in the antrum

Fig. 5 **A** In gastric perforation models, gastroscopy was attempted with automatic insufflations or **B** conventional manual insufflation, and intra-abdominal and intra-gastric pressures were obtained during endoscopy



monitoring. The abdomen was then closed, and a standard flexible GI endoscope was advanced into the stomach with the SPACE system in place. A 2.4-mm diameter polypropylene spray catheter (#16512; TOP) was passed through the biopsy channel for continuous intra-gastric pressure monitoring during the insufflations. In SPACE group, gastroscopy was attempted for 10 min with automatic insufflations (pressure of 8 mmHg and rate of 35 l/min) (Fig. 5A). In control group, conventional manual insufflation was performed for 10 min by endoscopist, who was blind to neither intra-abdominal nor intra-gastric pressure data (Fig. 5B). Continuous forceful insufflation was done. Both intra-abdominal and intra-gastric pressures were obtained every second during gastroscopy (Fig. 5). The mean blood pressure, heart rate, temperature, and end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) were obtained before and every 2.5 min during gastroscopy. Finally, any adverse events were recorded.

Statistical analysis

The results were presented as median (range). Differences between the two groups were examined with the Wilcoxon signed-rank test. Analyses were performed with statistical software package (JMP ver9.03; SAS, Cary, NC, USA). Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Experiment 1 (ESD study)

Gastric ESD was successfully completed in both SPACE and control groups (Table 1). The ESD time in SPACE group tended to be shorter than that in control group; however, the difference was not significant (915 vs. 1172 s, $p = 0.18$). No difference in the energy device activation time was observed between the two groups. Other data such as the number of forceps exchanges, specimen size,

and en bloc resection rate were comparable between the two groups. However, the endoscopic visualization under SPACE was superior to conventional endoscopy (Fig. 6). No adverse cardiopulmonary events or serious intraoperative adverse events were noted, except for a minor esophageal mucosal injury during advancement of the over-tube into the esophagus (Table 2).

Experiment2 (perforation study)

Figures 7 and 8 show the manometric profiles of the stomach and the peritoneal cavity during either SPACE or conventional gastroscopy in gastric perforation models. Every pressure measurement was reproducible. Both intra-gastric and intra-abdominal pressures remained stable within preset values in SPACE group. On the contrary, both showed gradual but excessive elevation in control group. The maximum value of intra-abdominal pressure in control group reached over 50 mmHg. Figure 9 shows the abdominal distension caused by excessive pneumoperitoneum. Table 3 depicts the cardiopulmonary changes in gastric perforation

Table 1 Operative outcomes of gastric endoscopic submucosal dissection

	SPACE	Control	<i>P</i> *
Completion rate, %	100	100	N.s.
Total ESD time, median (range) seconds	915 (256–2,582)	1,172 (267–4,200)	N.s.
Energy device activation time, median (range), seconds	309 (112–676)	336 (117–491)	N.s.
Number of forceps exchange, median (range), <i>n</i>	6 (2–15)	7 (2–32)	N.s.
Specimen size, median (range), mm ²	1,412 (672–2,700)	1,405 (255–2,115)	N.s.
En bloc resection rate, %	100	100	N.s.

ESD endoscopic submucosal dissection; *N.s.* not significant; SPACE steady pressure automatically controlled endoscopy

* Wilcoxon signed-rank test

models. No significant difference was evident in the measured parameters among the two study arms.

Discussion

The endoscopic visualization for target tissues is always crucial to achieve intended outcomes in any type of endoscopic treatment. To obtain adequate and stable visualization, GI endoscopists insufflate the gut lumen by manipulating air/water button without monitoring the intraluminal pressure [1–5]. In routine diagnostic endoscopy, this “un-metered” insufflation can still be justified, since excessive gas may leak and/or migrate from the targeted bowel segment. Such a blind insufflation, however, is no longer considered as optimal for lengthy and complicated endoscopic intervention such as ESD, in terms of stability, reproducibility, and standardization of procedures. Moreover, un-metered insufflation can cause excessive gas migration from the GI lumen into the peritoneal cavity, when the gut wall is perforated. ACS, as a result of excessive pneumoperitoneum, has been known anecdotally as a lethal complication related to gastric ESD.

We therefore developed a new insufflation technique that enables automatic and pressure-regulated insufflation in current flexible GI endoscopy. This new modality, SPACE, provided stable, reproducible, and standardized endoscopic visualization and working environment in the esophagus. The esophageal ESD time was shortened in SPACE animals by 21.9 % compared to manually insufflated animals [6]. No massive gas migration was observed beyond the duodenum, suggesting that SPACE could be applicable in the stomach as well [1].

In SPACE, endoscopic visualization i.e., working space is automatically created and maintained once the insufflation pressure is set. The GI lumen can still be totally collapsed in SPACE by aggressive and continuous suction; however, the exposure is regained quickly and automatically once the endoscopist releases the suction

Fig. 6 Endoscopic exposure during gastric endoscopic submucosal dissection (ESD). **A** Steady pressure automatically controlled endoscopy (SPACE) with intra-gastric pressure of 8 mmHg. **B** Conventional endoscopy under manual insufflation

