平成21年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「飛躍的普及を目指す高治療率の睡眠時無呼吸症用デバイスの開発」

研究開発成果等報告書平成22年 3月

委託者 近畿経済産業局 委託先 株式会社 アイ. エス. テイ

目次

- 第1章 研究開発の概要
- 1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標
- 1-2 研究体制
- 1-3 成果概要
- 1-4 当該研究開発の連絡窓口

第2章 本論

- 2-1 デバイス形状・材質最適化
 - 2-1-1 材質・形状の検討
 - 2-1-2 社内睡眠試験
- 2-2 ストッパー部の検討
 - 2-2-1 材質・形状の検討、装着試験
 - 2-2-2 社内睡眠試験
- 2-3 デバイス適合患者割合およびデバイス長さ決定基準
 - 2-3-1 デバイス適合患者割合
 - 2-3-2 鼻腔内寸法計測およびデバイス長さ決定基準
- 2-4 治療効果・安全性の確認
 - 2-4-1 デバイス効果の確認
 - 2-4-2 生物学的安全性試験
- 第3章 全体総括

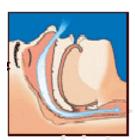
第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

1)研究開発の背景

平成15年に睡眠時無呼吸症候群(SAS)を患っていた新幹線運転士が運転中に居眠りをし、新幹線を緊急停止させた事件はマスコミを通じ大きく報道され、SASの名を日本国中に知らしめた。SASは睡眠時に気道が塞がれることにより、無呼吸状態となり、十分な睡眠が取れない睡眠障害のひとつである(図1)。SASの及ぼす影響として新幹線事故のように日中の眠気や居眠りによる事故がクローズアップされがちであるが、SASはもっと直接的に患者の健康状態に影響を及ぼすことがわかっている。

ヒトは気道が塞がれ無呼吸状態(すなわち窒息状態)になると無意識のうちに覚醒状態になり、筋肉が緊張し、気道を確保する。このため SAS が直接的な原因となり患者が死亡することはない。しかしながら、無呼吸状態の後、呼吸が回復すると、不足した酸素を補おうと心臓がハイペースで拍動し、一気に血液が流れるため、強い血流に乗って血栓が冠動脈や脳血管に飛びやすくなる。すなわち、SAS が直接的にヒトを死に至らしめることはないが、SAS により引き起こされた脳梗塞や心筋梗塞により死亡する率は飛躍的に高くなる(図2)。これほどまでに危険な病気でありながら、現状で有効な治療が行えているのは患者全体のわずか 3%にも満たない。すなわち、国内にいる 200 万人といわれる患者のうち、有効な治療が行えているのはわずか 5 万人程度なのである。



通常の気道の状態



萨斯特里斯 吸症候群

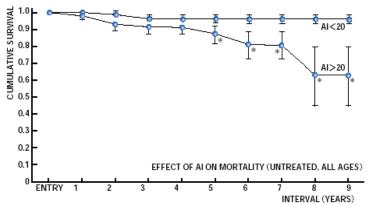


図2. 246名の無治療SAS患者を一時間の無呼吸回数(AI)が20以下の群 (n=142)とAI20以上の群(n=104)に分けたときの累積生存率。AI20以上の群は明らかに生存率が低く8年後には63%であった。

2) 研究目的及び目標

図1. 睡眼寺無呼吸症候群(SAS)のメカニズムモデル。

本共同体において発案した SAS の新規治療デバイスである経鼻的上気道拡張装置 (nUAD) は、15cm の樹脂製デバイスを鼻腔内に装着することで気道の閉塞を防ぎ、睡眠時の呼吸を確保するというこれまでに無かった全く新しい発想の治療デバイスである。nUAD は nCPAP のような煩わしさがなく快適で十分な睡眠が得られる。また nUAD は患者自身が手軽に自宅で装着することができ、出張や旅行時の持ち運びも容易であり、かつ、

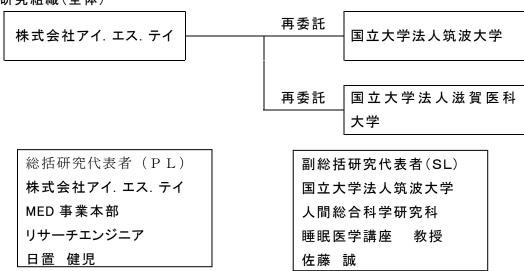
プラスチックを主体とする成形物であるため、価格も nCPAP に比べて安価になる可能性が高く、患者の負担も少なくてすむ。すなわち、nCPAP の弱点を一掃できるデバイスであり、nCPAP では実現できなかった高い有効治療率を期待でき、更には国内に 200 万人いるといわれる潜在患者への普及も見込める可能性を持った画期的な治療デバイスなのである。

これまで本共同体は nUAD の試作品を用いて SAS 治療デバイスとしての可能性があることを見出した。しかし実用化に向けては更なる治療効果の向上が必要であることも明らかになり、nUAD の有効性を向上させる必要がある。本事業では AHI(1 時間当りの無呼吸と低呼吸の合計回数)が 5 以下という治療効果を目指し高治療率を実現でき、かつ高普及率を可能にする nUAD を完成させる。

1-2 研究体制

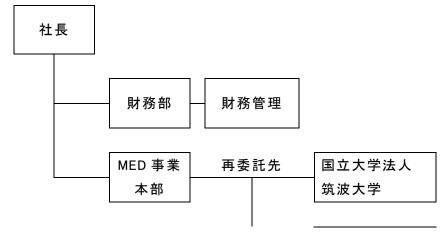
(1)研究組織及び管理体制

1)研究組織(全体)



2)管理体制

① 事業管理者[株式会社アイ.エス.テイ]



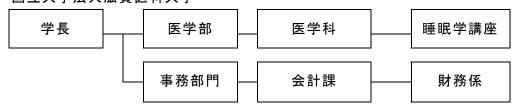


②(再委託先)

国立大学法人筑波大学



国立大学法人滋賀医科大学



1-3 成果概要

- (1) デバイス効果の原因分析をモデル試験装置の作製・試験により達成した。原因は「流量の確保」であった。
- (2) デバイスの材質・形状の最適化では樹脂の複合化技術を用いて取り 組んだ結果、デバイスの先端部に拡張機能を付与することで、社内 睡眠試験では AHI < 5 を達成した。
- (3) ストッパー部の検討では、「金属性クリップ状ストッパー」を用いることで、不快感の除去および AHI < 5 を達成した。
- (4)デバイス適合者割合の把握では約4割の患者が鼻腔内の別症状を持っており、これに対応するデバイス設計指針を明確にすることができた。
- (5) デバイス長さのバリエーション数の把握はおおよそ 130±10mm の 範囲を準備すればよさそうとの情報は得たものの、舌根部の反射位 置により最適長さが左右される可能性があり、今後更なる研究が必要であることがわかった。
- (6) デバイス効果の確認は PSG 検査の結果、軽度患者へのデバイス適用では、日差変動が発生し試験を行ったデバイスが絶対的な効果を持つものではないことが明らかになった。しかし、日によってはよい効果が得られており、更なるデバイスの改良によって絶対的な効果を実現できる可能性を秘めていることがわかった。

- (7) 生物学的安全性試験を GLP 基準で行った結果、細胞毒性および皮内反応試験で大きな問題は発見されなかった。
- 1-4 当該研究開発の連絡窓口

株式会社アイ.エス.テイ MED事業本部 日置健児

TEL: 077-543-2211 (代表) FAX: 077-543-1204

E-mail: hioki kenji@istcorp.jp

第2章 本論

2-1 デバイス形状・材質最適化

nUAD に求められる材料特性・形状を把握し、気道の落ち込み等に耐える物性をもつ形状の最適化を図る。

- 2-1-1 材質・形状の検討
- (1)材質の検討
- 1. 試験目的

デバイスの材質を決定するため、各材料の引張試験をおこなった。

2. 試験方法

試験片は 0.5mm の厚みで作製し、打ち抜き型を使用し試験片を準備した。準備した試験片はシリコーンゴム: 硬度 20° 、 40° 、 70° 、発泡シリコーンゴム: 発泡剤 10%、15%、50%、フッ素樹脂(855N-510)の計7種を準備した。

3. 結果

図1に各種シリコーンゴムおよびフッ素樹脂の応力ひずみ線図を示す。 図2、3に発泡シリコーンゴムの発泡剤添加量と加硫時間を変更したとき の各種物性(引張応力、弾性率)との関係を示す。

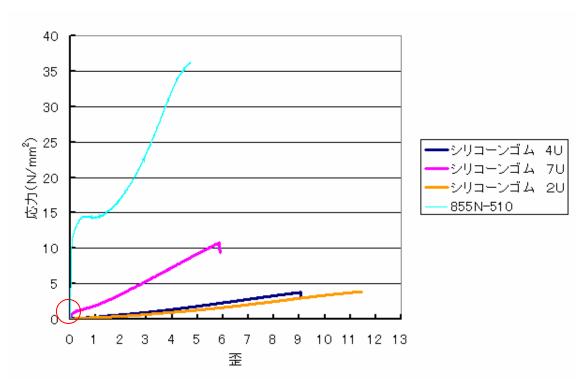


図1. 各種シリコーンゴムおよびフッ素樹脂の応力ひずみ線図 12.0 10.0 引張応力(N/mm2) 8.0 ← 加硫60min 6.0 加硫120min 加硫240min 4.0 2.0 0.0 5 0 10 15 20 25 発泡剤添加量(%)

図2. 発泡シリコーンゴムの発泡剤添加量・加硫時間と引張応力の関係

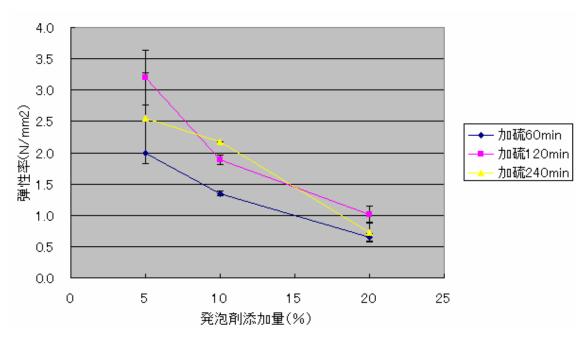


図3. 発泡シリコーンゴムの発泡剤添加量・加硫時間と弾性率の関係

各硬度のシリコーンゴムの応力ひずみ線図を見てみると、70°のシリコーンゴムは 20°、40°のちょうど中間のような傾きを持つように見えるが、ひずみが 0 に近い部分の初期弾性率がフッ素樹脂のように急激に上昇している。これにより違和感を高く感じることになる可能性がある。

このような理由により、使用するシリコーンゴムは硬度 20° のものと 40° のものを利用することに決定した。

発泡シリコーンゴムは弾性率としては問題無いレベルであったが、発泡 剤によるものと思われる異臭が強く、挿入試験および睡眠試験はあきらめ ざるを得ない状況であった。

(2) 形状の検討

1. 試験目的

デバイス先端の形状により閉塞部位の空気の流量を向上させるため、試作デバイスの空気流量を計測し、デバイスの最適な先端形状を導く。

2. 試験方法

図4に示すモデル試験装置を作製し、非定常状態でデバイスを通過する 空気の流量を測定した。このモデル試験機はシリコーンゴムおよびラテッ クスゴムからなる咽頭モデル、配管、流量計・圧力計、シリンダーからな る装置で、シリンダーが人体の肺の役割を持つ。

評価方法は咽頭モデルに模擬分泌液(卵白)を注入した後、各種デバイ

スを挿入後、シリンダーを運動させることで模擬的に呼吸をさせ、配管内 を流れる空気の流量を測定することで評価を行った。

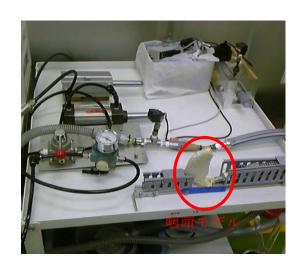


図4. 非定常モデル試験機 (デバイス空気流量測定)

3. 結果

図5に各種デバイスの流量測定結果を示す。4U拡張と呼んでいるデバイスは図6に示すような構造をもつ。その他のデバイスでは4Uストレート、らせんの順で流量が大きかった。

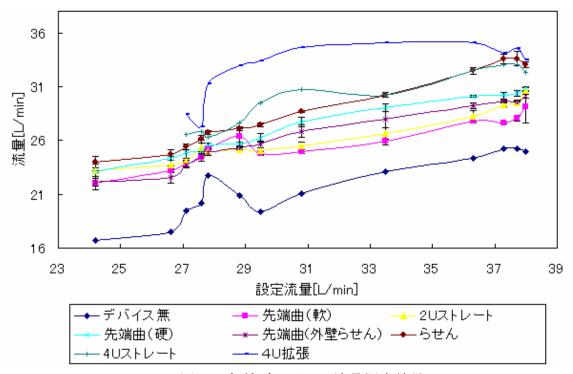


図5. 各種デバイスの流量測定結果

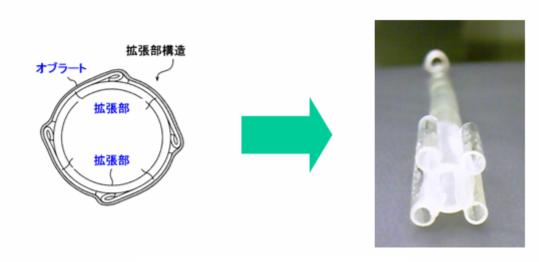


図6. 拡張デバイスの構造

上記拡張デバイス特許出願済み 特願 2010-049338

2-1-2 社内睡眠試験

1. 試験目的

種々試作したデバイスを社内患者1名に対し睡眠試験を行い、デバイス の効果を検証する。

2. 試験方法

社内患者 1 名が睡眠中に各種デバイスを装着し、さらに、睡眠時無呼吸症用検査装置(SAS-2100:日本光電社製)を着用して、この装置から出力されるデータを基に評価を行った。評価基準は 4% ODI (血中酸素飽和度が 4%以上低下した呼吸イベントの回数/1 時間) を用いた。

3. 結果

睡眠試験の結果、4%ODIで比較を行うと、4Uストレートロ開、4U拡張口開の場合において、健常者と同レベルであり、これらのデバイスで効果が高かった。この結果はモデル試験の結果とも相関しており、デバイスの空気流量の設計が狙い通りに行えたことによるものと思われる。当初目標としていた AHI < 5 というハードルも社内試験では達成することができた。

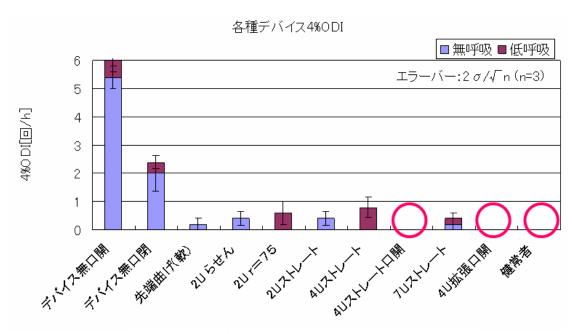


図7. 各種デバイスでの睡眠試験結果

- 2-2 ストッパー部の検討
- 2-2-1 材質・形状の検討、装着試験
- (2) 材質の検討

1. 試験目的

空気の流量に影響がおきにくいと予想される、クリップ状の金属性ストッパーを試作し、この不快感等を調査する。

2. 試験方法

金属性クリップ状ストッパーを試作し、不快感等を調査する。

3. 結果

金属性クリップ状ストッパーを試作した。試作品の写真を図8に示す。 試作したストッパーをデバイスに取り付け、装着した際の様子を図9に示 す。試作品の不快感はほぼ解消された。金属性のストッパーを鼻孔間でク リップする部分の距離は人によりさまざまであった。患者個人にあったス トッパーの作製が必要であることがわかった。



図8. 金属性クリップ状ストッパー試作品

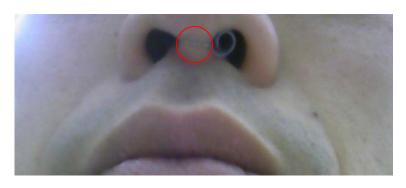


図9. デバイス装着時の様子

上記金属性クリップ状ストッパー特許出願済み 特願 2010-049339

2-2-2 社内睡眠試験

1. 試験目的

試作した金属性ストッパーの性能評価のため、従来用いていたストッパーと金属性ストッパーを睡眠試験により比較した。

2. 試験方法

従来型のストッパーと金属性ストッパーに、それぞれ4Uストレートデバイスを取り付け、中度患者にて睡眠試験を行った。評価は睡眠時無呼吸症用検査装置(SAS-2100:日本光電社製)を用いて行った。

3. 結果

睡眠試験の結果を図 10 に示す。予想していた通り、金属性ストッパーの値は旧型のストッパーよりも値が低く、良い結果であった。目標としていた AHI < 5 という値もクリアーすることができた。

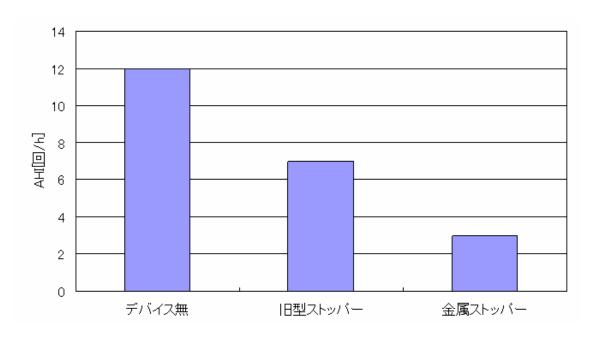


図 10. ストッパーを変更したときの AHI (中度患者)

2-3 デバイス適合患者割合およびデバイス長さ決定基準

2-3-1 デバイス適合患者割合

nUAD を商品化した際、鼻腔の諸問題によりデバイス装着非適合となる 患者の割合を把握し、その問題にも対応可能なデバイス設計指針を決定す ることを目的とした。

1. 対象および方法

対象は睡眠時無呼吸症候群と疑われる患者成人 100 名 (男性 82 名、 女性 18 名) で平均年齢 50.2 歳 (20~80 歳) であった。

対象者は PSG(ポリソムノグラフィー)、BMI、鼻腔通気度、アレルギー性鼻炎の有無、副鼻腔炎の有無、鼻中隔彎曲の程度、咽頭所見(咽頭腔の狭さ、扁桃肥大)等検査を行い、デバイス非適合となりえる患者の割合を確認した。

2. 鼻腔の疾患に関わる対象者の分布

①アレルギー性鼻炎

アレルギー性鼻炎はその症状から鼻閉が起こる可能性がある。このためデバイスを挿入する際の障壁となる場合が考えられる。検査の結果、アレルギー性鼻炎を持つ患者の割合は約30%であり、約3割の患者がデバイス不適合となる可能性がある。このため、アレルギー性鼻炎対策デバイス設計が必要と考える。

②副鼻腔炎

副鼻腔炎は急性のものと慢性のものがあるが、例えば慢性の場合炎症性の粘膜肥厚により、空気の流路断面積が減少する可能性がある。このような症状が患者にあった場合、デバイスの挿入が困難となる可能性が考えられる。検査の結果、副鼻腔炎を持つ患者の割合は約 10%で、アレルギー性鼻炎ほどの割合ではなかった。適合患者を増やすためにはこれに対するデバイス設計も必要となる。

③鼻中隔彎曲症

鼻中隔彎曲症は鼻腔の中央にある隔壁が成長と共に彎曲し、鼻の空気の通りが悪くなる。この症状の場合、デバイス挿入の難度が高くなり、デバイスを挿入した状態であってもデバイスの変形により慢性的に鼻の通りが悪くなる可能性がある。検査の結果、特にデバイスに影響を与えるであろう中度・高度に彎曲が見られる対象者は約 30%であった。鼻中隔彎曲症は、副鼻腔炎よりも割合は多く重要度は高く、彎曲に耐えられるかつ、挿入時の痛みの無いものが求められると考えられる。

④症状の複合

検査結果からアレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔彎曲症の複合数を確認した。副鼻腔炎と鼻中隔彎曲症を複合してしる対象者は0%であった。また、アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎、もしくはアレルギー性鼻炎と鼻中隔彎曲症を複合している対象者はそれぞれ5%以下で重要度はそれほど高くないことがわかった。

複合症状用のデバイス設計よりも、各症状に効果を発揮するデバイス が必要と考えられる。

また、鼻孔から咽頭に症状のある対象者とそうでない対象者の AHI の 平均値を比較すると、そうでない対象者の AHI の方が高く、鼻孔から咽頭の症状が睡眠時無呼吸症候群にそれほど大きく関与していないことが わかる。

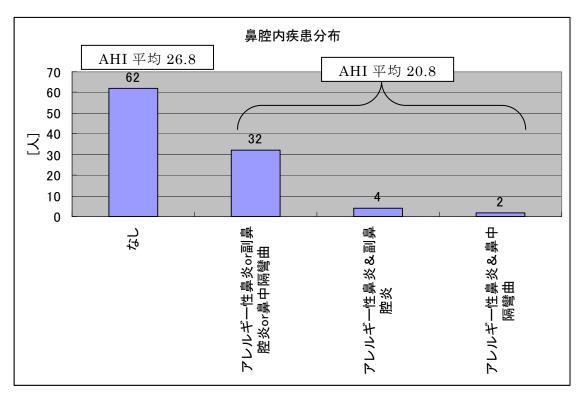


図1. 対象者の症状複合分布

3. デバイス設計指針

IST によるこれまでのデバイス設計は、閉塞部に対する問題点に集中していたように思われるが、鼻腔内の症状(アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、鼻中隔彎曲)を持つ対象者がのべ約 40%存在することがわかった。このことから、デバイスの設計に関して、鼻腔内症状に対応できるデバイス設計が望まれる。

2-3-2 鼻腔内寸法計測およびデバイス長さ決定基準

1. 研究内容

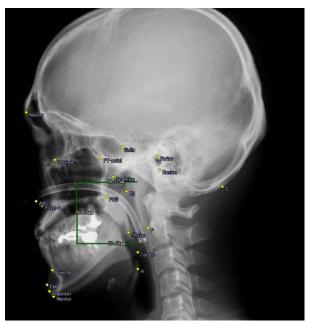
セファログラム計算ソフトによる最適デバイス長さの予測

2. 対象

軽度の無呼吸患者 1 名 (AHI: 約13)と健常者 1 名を対象とした。

3. 方法

各患者の撮影したセファロ画像をセファロ解析ソフトによって骨格や軟組織の角度や距離を求めた。また、デバイスを挿入した状態での撮影・計測を行い、各患者でのデバイス寸法を計測した。計測中の例を Figure 1.に示す。



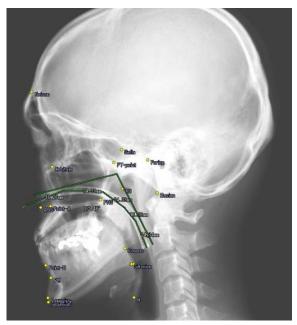


Figure 1. Test scene of Analyze a data concerning Cephalometric Landmarks, Reference Line and The device.

4. 結果

各患者の計測結果に関して、特にデバイス長さと関係することが予想される ANS-PNS(口蓋平面)と PNS-P(軟口蓋の長さ)寸法を Table.1に示す。

各患者へデバイスを挿入し(反射が起こらない位置まで)その際のデバイス 長さを計測したところ、健常者で125mm、軽度の患者で135mmであった。

この最適デバイス長さに 10mm の差が認められた理由について考えてみる。デバイスを挿入した状態で撮影した2者のセファロ撮影画像をFigure3.に示す。単純に計測結果(ANS-PNS + PNS-P)で比較すると両患者間の部位寸法差は約5mmでしかない。しかし、実際のデバイス寸法差は10mmで、5mmの誤差が生じている。この5mmの誤差はFigure2.からもわかるように、患者によって反射の起きやすい位置が異なるためと思われる。

Table 1. Cephalometric Measurements in Normal healthy control and Patient with light OSAS

Parameters	Normal healthy control	Patient with light OSAS
ANS-PNS mm	53.94	57.18
PNS-P mm	40.74	43.98
Optimally device length	12.5	13.5
mm		





Normal healthy control

Patient with light OSAS

Figure 2. A comparison between normal healthy control and patient with light OSAS about device length

5. 結論

今回の研究でデバイス長さはおおよそ130±10mmの範囲かと考えられるが、今後、計測患者数を増やし詳細なデータの蓄積が必要である。セファロ計測により、おおよその長さは推定できると考えられるが、各患者の舌根での反射位置を実際に計測する、もしくは他の方法で予測することができれば、更に正確にデバイス長さを決定できるものと考えられる。

2-4 治療効果・安全性の確認

2-4-1 デバイス効果の確認

高機能化した nUAD を SAS 患者および健常者に装着し、SAS 治療用具としての効果を検証する。また、撮影検査(セファログラム、CT、閉塞部位特定検査)を行い、デバイスの効能・効果を検証する。

(1) PSG (ポリソムノグラフィー) 検査

1. 試験目的

高機能化した nUAD を SAS 患者および健常者に装着し、SAS 治療用 具としての効果を検証する。

2. 対象

健常者1名、軽度患者1名(5≦AHI<15)を対象とした。

3. 方法

日本光電社製の PSG 検査装置を用いて、デバイスを装着し睡眠した場合とそうでない場合のデータを比較した。 PSG で測定した項目は Table1 に示す。

また、センサー位置を図1に示す。

・デバイス: 4 U ストレートデバイス

・検査スケジュール:2/3(水)デバイス無

2/5 (金) デバイス有

2/10(水)デバイス無

2/12(金) デバイス有

Table 1. 各計測センサー位置と計測内容

センサー位置	計測内容
①頭	脳波
②目の周り	眼球運動
③あご	下顎の筋電図
④鼻の下	口鼻の気流測定
⑤ のど	いびき音
⑥胸(2種)	心電図、胸の動き
⑦腹(2種)	腹の動き、体位
8 両足	脚の動き
9指	血液中酸素飽和度



図1. 各計測センサー位置

4. 結果

4.1 違和感による睡眠ステージへの悪影響(健常者による比較)

図1にデバイス有無を比較した各睡眠ステージ比率の棒グラフを示す。 デバイスを挿入することによって、違和感で眠れないことが予想されたため、健常者において、デバイス有無の比較を行った。PSG 検査結果における睡眠ステージ比率を比較すると、深度の高いステージ3もしくはステージ4の比率はほとんど変わらずというよりも、むしろ比率は増加しており、違和感による睡眠ステージへの悪影響は無いものと推測された。

よってデバイスを挿入すること自体に睡眠の質を下げる悪影響はない ものと思われる。

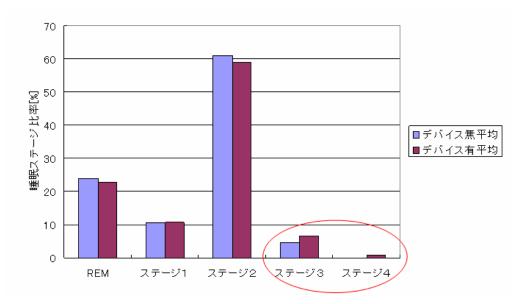


図1. 健常者 デバイス有無 睡眠ステージ平均比率比較

4. 3 軽度患者の睡眠ステージ比率

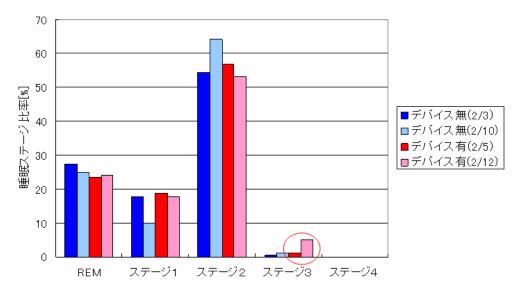


図2.軽度患者 デバイス有無 各計測日睡眠ステージ比率比較

図2に軽度患者の各計測日に分けた場合の睡眠ステージ比率を示す。 図2のように日差を比較してみると、ステージ3の増加が見られるのは1 日のみであった。つまりデバイスの効果に日差が存在することがわかった。 今回試験を行ったデバイスに睡眠の質を上げる可能性があることがわかった。

(2) CT

1. 試験目的

nUAD を挿入した状態で、デバイスが鼻腔内でどのような位置で挿入されているかを確認し、デバイス設計にフィードバックさせる。

2. 試験方法

観察に用いるデバイスに硫酸バリウム 25wt%含有させ、X 線造影機能を持たせた。このデバイスを患者に挿入し CT 撮影を行った。

3. 結果

各患者の3D編集後の側面図を図3に示す。図3の撮影写真を比較すると鼻腔内のデバイスの位置が異なっていることがわかる。左側の患者では中鼻道をデバイスが通っているように見えるが、右側の患者では下鼻道を通っているようである。左側の患者の最適デバイス長さは13.5cmであるが、右側の患者の最適デバイス長さは12.5cmであった。反射の起こる位置にもよるが、これが原因で最適デバイス長さが異なったものと推測される。

デバイスを設計する際に、デバイスが中鼻道、下鼻道のどちらを通過するかによって、設計を変えていく必要が出てくる可能性がある。





図3. 患者によるデバイスの挿入位置の違い

(3) 内視鏡を用いた閉塞部位特定検査

1. 試験目的

PSG 検査を行った軽度患者が軟口蓋以外の部位(舌根)で閉塞が開始されていないかを確認するため、睡眠中に内視鏡を挿入し閉塞部位を観察

した。(もし舌根部で閉塞が開始されている場合、この患者はデバイスコンセプトに合致していなかったという理由となるため)

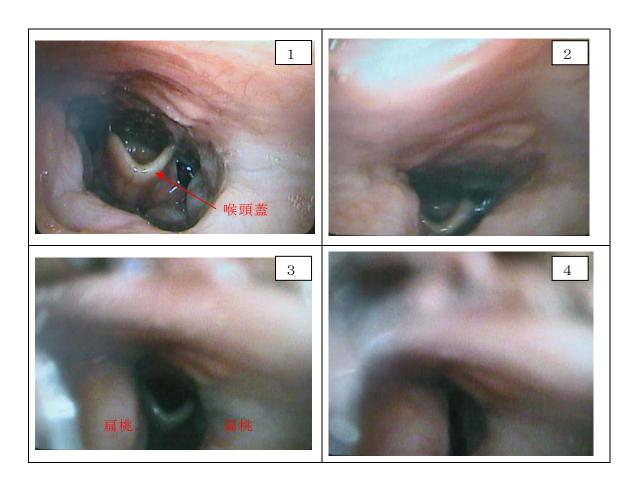
2. 試験方法

健常者および軽度患者を対象として試験を行った。睡眠前に咽頭へ内視鏡を挿入した状態で固定後、睡眠を開始する。内視鏡の観察位置がずれた際には、できるだけ静かにファイバー位置を修正した。

3. 結果

図4に軽度患者の閉塞過程を時系列に示した。覚醒時には喉頭蓋がしっかり見えるほど閉塞は起こっていないが、筋肉が弛緩するにつれ徐々に喉頭蓋が隠れていく様子が見て取れる。また、閉塞していく際には、まず扁桃が左右から中心に向かって接近し、その後全体的に気道が小さくなるという過程であった。

この患者の場合、口腔内視診の際、扁桃肥大が確認されており、このような過程となったものと思われる。仮にデバイス位置が扁桃より手前に設置されてしまった場合、効果は激減するものと思われる。



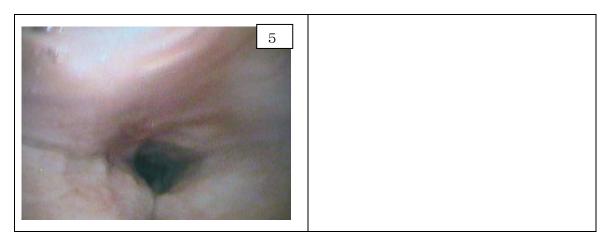


図4. 軽度患者の閉塞過程

2-4-2 生物学的安全性試験

デバイスの生物学的安全性試験として、細胞毒性試験、抽出方法確認試験、皮内反応試験を行いデバイスの安全性を立証する。

(1) 細胞毒性試験

1. 試験目的

社内試作した 3 種(鼻咽頭用シリコーンチューブ A、B、C)の nUAD の細胞毒性試験を行い、デバイスの安全性を立証することを目的とした。

2. 試験法

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(JCRB0603: V79) を用いて、鼻咽頭用シリコーンチューブ A、B、C の抽出液の細胞毒性作用をコロニー形成法により検討した。

3. 結果

試験の結果、鼻咽頭用シリコーンチューブ A、C の抽出液を処理した試験群では、80 および 100%の抽出液でコロニーサイズの縮小が観察されたが、コロニー形成率に影響は見られなかった。

これに対し、鼻咽頭用シリコーンチューブ B の抽出液を処理した試験群では、コロニーサイズの縮小およびコロニー形成率に影響は見られなかった。以上のことから、鼻咽頭用シリコーンチューブ A、C は、当該試験条件においてコロニー形成率に影響を及ぼす細胞毒性を有しないと判断した。また、鼻咽頭用シリコーンチューブ B は当該試験条件において細胞毒性を有しないと判断した。

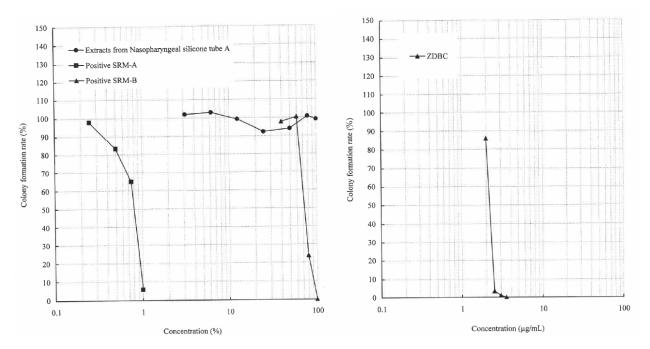


図1. 鼻咽頭用チューブ A および対照物質のコロニー形成率

Table 1. 各試験系列の IC50 値

被験物質	陽性対照	陽性対照	陽性対照物
	材料A	材料B	質
鼻咽頭用シリコーンチューブ A	0.807%	72.5%	2.20μ g/mL
鼻咽頭用シリコーンチューブ B	0.857%	73.6%	2.18μ g/mL
鼻咽頭用シリコーンチューブ C	0.838%	71.6%	2.43μ g/mL

%IC50: コロニー形成率が 50%以下まで低下した場合には、試験濃度を対数化した回帰計算により、IC50(コロニー形成率が 50%となる濃度)を参照した。

(3)皮内反応試験

1. 試験目的

社内試作した 3 種(鼻咽頭用シリコーンチューブ A、B、C)の nUAD の皮内反応試験を行い、デバイスの安全性を立証することを目的とした。

2. 結果

1)皮内反応の評価

被験物質の投与部位の評価結果を Table1 に示す。また、代表例の背部の写真を図 1 に示す。

• 生理食塩液抽出

全例とも、対照液および抽出液のいずれの投与部位(各 5site/匹)においても「紅斑および痂皮形成」あるいは「浮腫形成」は認められなかった。

• 植物油抽出

全例とも、対照液および抽出液のいずれの投与部位(各 5site/匹)においても「紅斑および痂皮形成」あるいは「浮腫形成」は認められなかった。

2) 一般状態および体重

一般状態および体重の成績を Table2 に示す。いずれの動物にも一般 状態に異常は認められなかった。また、体重においても顕著な減少等 の変化は認められなかった。

Animal		Number of		Time a	ofter adminis	stration
ło.	Test sample	injection sites	Skin reaction	24 hrs.	48 hrs.	72 hrs
01	Physiological saline control	5	Erythema and eschar Edema	0	0	0
	Physiological saline extracts from Nasopharyngeal silicone tube A	5	Erythema and eschar Edema	0	0	0
	Sesame oil control	5	Erythema and eschar Edema	0	0	0
	Sesame oil extracts from Nasopharyngeal silicone tube A	5	Erythema and eschar Edema	0	0	0
02	Physiological saline control	.5	Erythema and eschar Edema	0	0	0
	Physiological saline extracts from Nasopharyngeal silicone tube A	5	Erythema and eschar Edema	0	0	0
	Sesame oil control	5	Erythema and eschar Edema	0	0	0
	Sesame oil extracts from Nasopharyngeal silicone tube A	5	Erythema and eschar Edema	0	0	. 0
03	Physiological saline control	5	Erythema and eschar Edema	0	0	0
	Physiological saline extracts from Nasopharyngeal silicone tube A	5	Erythema and eschar Edema	. 0	0	0
	Sesame oil control	5	Erythema and eschar Edema	0	0	0
	Sesame oil extracts from Nasopharyngeal silicone tube A	5	Erythema and eschar Edema	0	0	0

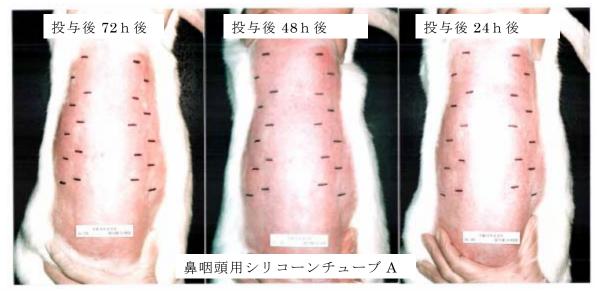


Table 2 General appearance and body weight in female rabbits in the intracutaneous reactivity study of Nasopharyngeal silicone tube

	Animal No.	General appearance			Body weight (kg)		
Group		Day of administration	Days after administration			Day of	Day 3 after
			1	2	3	administration	administration
Nasopharyngeal silicone tube A	101	N	N	N	N	4.19	4.24
	102	N	N	N	N	4.03	3.98
	103	N	N	N	N	4.15	4.32

<結論>

生理食塩抽出液、植物油抽出液およびそれぞれの対照液とも、いずれの動物の投与部位においても皮膚反応は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下において鼻咽頭用シリコーンチューブ A、B、C の抽出液は、ウサギの皮内に対して影響を与えないものと結論した。

第3章 全体総括

1. 研究開発の成果

- (1) デバイス効果の原因分析をモデル試験装置の作製・試験により達成した。原因は「流量の確保」であった。
- (2) デバイスの材質・形状の最適化では樹脂の複合化技術を用いて取り 組んだ結果、デバイスの先端部に拡張機能を付与することで、社内 睡眠試験では AHI < 5 を達成した。
- (3) ストッパー部の検討では、「金属性クリップ状ストッパー」を用いることで、不快感の除去および AHI < 5 を達成した。
- (4) デバイス適合者割合の把握では約4割の患者が鼻腔内の別症状を持

っており、これに対応するデバイス設計指針を明確にすることができた。

- (5) デバイス長さのバリエーション数の把握はおおよそ 130±10mm の 範囲を準備すればよさそうとの情報は得たものの、舌根部の反射位 置により最適長さが左右される可能性があり、今後更なる研究が必要である。
- (6) デバイス効果の確認は PSG 検査の結果、軽度患者へのデバイス適用では、日差変動が発生し試験を行ったデバイスが絶対的な効果を持つものではないことが明らかになった。しかし、日によってはよい効果が得られており、更なるデバイスの改良によって絶対的な効果を実現できる可能性を秘めていることがわかった。
- (7) 生物学的安全性試験を GLP 基準で行った結果、細胞毒性および皮 内反応試験で大きな問題は発見されなかった。

2. 研究開発後の課題・事業化展開

- (1) 今回の研究開発では日差変動により「デバイスの絶対的効果」を達成することができなかった。このためこれに伴ったデバイス改良が 今後必要となる。
- (2) PSG 検査等を行った対象は軽度患者であり、対象が重度患者となった場合の治療効果は未知である。このため、デバイスの改良を早急に進め、重度患者においても「デバイスの絶対的効果」を達成する必要がある。
- (3)「デバイスの絶対的効果」を達成したあかつきには、薬事申請を行うための臨床試験をすすめていく予定である。

以上