

# 日本医療研究開発機構 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 眼科硝子体手術普及のための眼内内視鏡保持ロボット開発  
(英語) Development of intraocular endoscope holding robot for dissemination of ophthalmic vitreous surgery

研究開発実施期間: 令和/平成 年4月1日～令和 年3月31日(予定)

研究開発代表者 氏名: (日本語) 園田 康平  
(英語) Koh-Hei Sonoda

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人九州大学・大学院医学研究院眼科学・教授  
(英語) Kyushu University・Department of Ophthalmology, Graduate School of Medical Sciences・Professor

## II 研究開発の概要

研究開発全体の目的は、硝子体手術時に用いる内視鏡保持ロボットの開発である。本開発により具現化できるメリットとは以下の3点である。

- 手術時間短縮による低侵襲手術（早期社会復帰）
- 内視鏡による安定した治療箇所観察により、死角である虹彩裏面操作を可能にする（新たな手技）
- 裂孔原性網膜剥離手術における新術式の創生

さらにロボットとしての強みを活かし、熟練術者の手の動きをロボットに再現させることで、安定した再現性高い手技を目指すことにもつなげることにした。本研究は全期間5年であり、最初の2年は東京工業大学・九州大学・山口大学を中心とした基本開発フェーズ、ステージゲート後の3年間はリバーフィールド社を中心とした上市に向けた実地開発フェーズであった。当初2年間でAIによる熟練術者の手の動きの解析、眼内での機器追跡機構、生体豚を用いた安全性試験などを含めた、様々な開発と試用を行った。PMDAの事前相談を経て、クラス1認証が行われることになり、開発したすべての機能を反映するのではなく、後半3年間は「より実用的な機能に絞って上市を目指す」開発を重視した。前半2年間で開発した技術は特許を取得したうえで、上市後改めてクラス2またはクラス3に分類される上位継承機種として、臨床治験を行った上で世の中に出していく計画である。

本開発製品は、眼内内視鏡と眼内手術鉗子を把持し、局所麻酔下での眼内手術に使える世界で初めての眼内手術ロボットである。当初は製品名を「Eye Explorer」としていたが、商標登録チェックをする中で再検討した結果、製品名は「OQ' rimo(オクリモ)」と決定した。オクリモを世の中に出し、現場で使ってもらえることは何よりも重要なことである。今後臨床からのフィードバックを集積しつつ、本開発の中で生まれた特許を活かし、さ

らに汎用性のある国産眼内手術ロボットとして、世界市場をみながら開発を続けていきたい。

ステージゲート後に取り組んだ研究開発項目は下記の通りである

#### 1：眼内内視鏡保持ロボットアームの改良、開発

実施項目として、①構造の最適化、小形軽量化、②緊急退避機能の実現、③他器具把持の検討を挙げた。①については最終試作機において、広角観察システムと干渉することなく眼内を観察できることを確認した。平均操作力は 0.3N。医師より、現在の操作力は許容範囲であるコメントがあった。②については操作力に影響を与えず、0.03 秒で内視鏡の緊急退避ができることを確認した。③については任意の器具を把持可能なセパレータを作成することができた。

#### 2：眼球内の空間認識機能の開発

実施項目として、眼内内視鏡画像を用いて眼球内の空間認識機能をことし、深層学習を用いた内視鏡画像の深度推定とロボットアームの順運動学を組み合わせた眼球の 3 次元復元手法を提案した。最終年度には、眼球の位置の誤差を 0.83mm にまで精度を高めた。

#### 3：眼内マップと進入禁止領域設定機能への応用

実施項目として眼内マップおよび進入禁止機能の実装を掲げ、最終年度において、眼内内視鏡を用いた空間認識機能と融合し、この位置情報を用いて最終試作機に眼球マップの表示および進入禁止機能を実現した。本システムにおいて、眼底からの距離 2mm 以内の領域を進入禁止領域として設定し、実際に 2mm の距離で自動的に停止できることを確認した。本機能は術者の技能へ依存せず安全性を高めることにおいて有用であるが、最初の上市モデルへの採用はしない判断とした。

#### 4：摘出豚眼における試作機の試用

ステージゲートまでの 2 年間で、先行研究による試作機をベースとして、九州大学・東京工業大学合同で実用を見据えた 1 次試作機を完成させ、実際の手術環境に近い模擬手術室を設置し生体（豚）での運用試験と安全性試験を行った。さらに 2018 年度は 2 次試作機を完成させ、実際の手術環境に近い模擬手術室を設置し生体（豚）での運用試験と安全性試験を行い、これを元に 2019 年度に 3 次試作機を作成した。同時にその結果を元に患者の大きな動きに対して、即座に眼外に退避できる危険回避システムを開発し改良を行なった。2021 年度は 4 次試作機の試用時に取得したデータ・多施設術者の意見を元に最終試作機を完成させた

#### 5：EyeExplorer を用いた新手術創出

3D ヘッドアップ手術装置と 3D 内視鏡手術を実際の手術室で横に並べ、実際の硝子体手術を行い有効であることを確認した。また、杏林大学手術室において模擬眼を使用した試用においては、3D ヘッドアップ手術装置と EyeExplore を用いた内視鏡を同時に試用し、それぞれのシステムの短所を補完できることを確認した。術者は目の移動のみによって、Bird view である 3D ヘッドアップサージャリーと詳細な観察が可能な内視鏡画面の情報を取得可能であった

#### 6：多施設術者による試作機試用

各試作機において複数の多施設術者により EyeExplorer の試用を行ない、その意見を次の試作機の改良の参考とした。4 次試作機においては全ての術者にて上記の内視鏡挿入時、内視鏡挿入後の課題操作が可能であった。また、第 75 回日本臨床眼科学会においては試作機を展示し、全国の多くの眼科医に操作してもらい意見を聴取した。

## 7：EyeExplorer に適した眼内内視鏡の開発

眼内内視鏡メーカーである町田製作所（株）と共同で眼内挿入部が 10mm（従来品 30mm）、焦点深度 10mm（従来品 5mm）である内視鏡開発を行い、薬事承認を得た。実際の手術において試用を行い、眼内でその他機器を干渉せず、眼球直径が約 23mm であることから網膜にも接触しない点より安全性が高いことを確認した。

## 8：上市モデル開発

上市モデルの開発として、ISO13485 の要求事項に基づいた開発プロセスにて開発を行った。医師からの要求、リスク分析結果、規格からの要求、及び製造容易性を考慮し設計を行い、社内にてレビューを実施した。

21 年度に製作した試作機に対して、安全性試験、EMC 試験のプレ試験を実施した。プレ試験では、EMC のエミッション、不安定性などいくつかの不適合項目があったが、全てに対して対策を検討し、設計に反映した。それらを反映した試作機を製作した。また、同時により製品らしいデザインをロゴ、筐体、GUI に適用した。「頼れる手術アシスタント」として愛着を感じさせることを意識したデザインとした。

## 9：非臨床試験及び臨床研究・治験・薬事申請

### 【2019 年度】

- ・ ISO13485:2016（医療機器品質マネジメントシステムの最上位国際規格）の認証を取得し、ISO13485 及び QMS 省令に基づいた開発管理体制を構築した。

### 【2020 年度】

- ・ 研究フェーズから開発フェーズに移行し、「開発管理規定」に基づくデザインレビュー（DR）を開始した。

### 【2021 年度】

- ・ 薬事上必須となる多数の非臨床試験をリスト化し、試験実施の全体像が見える化し、試験プロトコルの作成を推進した。設計検証試験を開始した。設計バリデーションの方針を社内にて策定した。

## 10：臨床研究・治験・薬事申請

### 【2019 年度】

- ・ 製品の薬事的位置づけを整理し、PMDA と相談の上、薬機法上の一般的名称を「内視鏡用ホルダ」（クラス 1）に決定した。

### 【2020 年度】

- ・ 内視鏡画像を処理する機能をもつ仕様とすることに決定し、PMDA と相談の上、薬機法上の一般的名称に「内視鏡ビデオ画像プロセッサ」（クラス 1）を追加することを決定した。
- ・ 臨床的位置づけを改めて整理し、添付文書に記載する使用目的（案）を設定した。
- ・ 臨床評価に関する各種社内規定類の整備を完了し、外部 CRO との連携を開始した。

### 【2021 年度】

- ・ 把持対象に照明器具（ライトガイド等）を含めたいとの意向がプロジェクト内で固まったことより、PMDA と再相談を実施し、開発品は一般的名称「内視鏡用ホルダ」（クラス 1）の定義に当てはまることを PMDA と再確認した。
- ・ 薬事届出書の骨子を用意した（全体開発スケジュール変更により、届出書完成は 2022 年末の予定）。ロボットを用いた手術のアドバイザー会議について園田先生をはじめ関係医師と協議し、2022 年 2 月より研究会活動を開始した。

## 11：販売体制構築

2020 年から複数の医療機器メーカー、医療機器販売商社と提携の協議を進めてきた。2022 年 2 月ニプロ社との日本国内における独占販売契約のプレスリリースを発表した。販売委託先のニプロ社と共に保守メンテナンス体制案を協議し、一次案を作成した。2022 年 7 月より本プロジェクトにおけるサービス担当者の雇用が決まっており、具体的な体制作りを進める。

## II. Outline of Research and Development

The overall purpose of research and development is to develop an endoscopic holding robot for use in vitreous surgery. The merits that can be realized by this development are the following three points.

1. Minimally invasive surgery by shortening the surgery time (early reintegration into society)
2. Stable observation of the treatment site with an endoscope enables operation of the back of the iris, which is a blind spot (new procedure)
3. Creation of a new surgical method in retinal detachment surgery
- 4.

Furthermore, by utilizing the strengths of the robot and having the robot reproduce the hand movements of skilled practitioners, it was decided to lead to aiming for a stable and highly reproducible procedure. The total duration of this research was five years, and the first two years were the basic development phase centered on Tokyo Institute of Technology, Kyushu University, and Yamaguchi University, and the three years after Stage-Gate were the field development phase for launching the market centered on Riverfield Inc. In the first two years, many developments and trials were conducted, including analysis of hand movements of skilled surgeons using AI, device tracking mechanism in the eye, safety tests using living pigs, etc. After preliminary consultation with PMDA, Class 1 certification was carried out. Instead of reflecting on all the functions developed, the last three years focused on development "aiming to launch the market by focusing on more practical functions." After obtaining a patent for the technology developed in the first two years, the company plans to release it to the world after clinical trials as a high-end successor model classified as Class 2 or Class 3 after launch.

This product is the world's first intraocular surgery robot that can grasp an intraocular endoscope and intraocular surgical forceps and use for intraocular surgery under local anesthesia. Initially, the product name was "Eye Explorer," but as a result of reconsideration during trademark registration checks, the product name was "OQ'rino," we decided. It is of the utmost importance that we can get OQ'rino out into the world and have it used in the field. In the future, while accumulating feedback from clinical trials, we would like to continue development as a domestic intraocular surgery robot with even more versatility while looking at the global market by utilizing the patents born in this development.

The R&D items worked on after the stage-gate are as follows.

- 1: Improvement and development of an endoscope-holding robot arm
- 2: Development of spatial recognition function in the eyeball
- 3: Application to intraocular maps and the function of setting the forbidden area
- 4: Trial use of prototype in the extracted pig's eye
- 5: Creation of new surgery using EyeExplorer
- 6: Trial of the prototype by multicenter operative
- 7: Development of an endoscope suitable for EyeExplorer
- 8: Launch model development
- 9: Nonclinical studies, clinical research, clinical trials, and regulatory applications
- 10: Application for clinical research, clinical trials, and regulatory affairs
- 11: Establishment of a sales system

**公表資料（事後評価報告書）の作成にあたっての注意事項**

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報（有効成分）、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないといった工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

**例 1. ある化合物の生物活性が新規である場合**

- × 課題名：A B 1 2（名称から化学構造式が明らか）の Y Z キナーゼ阻害活性
- 課題名：化合物 X の Y Z キナーゼ阻害活性
- 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

**例 2. 標的（Y Z キナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合**

- × 課題名：化合物 X を有効成分とする Y Z キナーゼ阻害剤－新規機序による抗がん剤の開発
- 課題名：化合物 X を有効成分とする新規抗がん剤の開発
- 公表資料においては、Y Z キナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物 X の具体的な開示も避ける。