

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : 平成28年度日本医療研究開発機構 医療機器開発推進研究事業
Research on Development of New Medical Devices

研究開発課題名 : 在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発
Development of new equipment for dental plaque removal in home care

研究開発担当者 国立大学法人東北大学大学院歯学研究科 口腔システム補綴学分野
所属 役職 氏名 : 教授 佐々木 啓一
Tohoku University Graduate School of Dentistry
Advanced Prosthesis Dentistry
Professor. Keiichi Sasaki

実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月 31日

研究開発分担者 国立大学法人東北大学 流体科学研究所 伝熱制御研究分野
所属 役職 氏名 : 教授 圓山 重直
Tohoku University Institute of Fluid Science
Heat Transfer Control Laboratory
Professor. Shigenao Maruyama

研究開発分担者 国立大学法人東北大学 流体科学研究所 流体融合研究センター
所属 役職 氏名 : 教授 石本 淳
Tohoku University Institute of Fluid Science
Transdisciplinary Fluid Integration Research Center
Professor. Jun Ishimoto

研究開発分担者 国立大学法人東北大学 流体科学研究所 生体ナノ反応流研究分野
所属 役職 氏名 : 教授 佐藤 岳彦
Tohoku University Institute of Fluid Science
Biological Nanoscale Reactive Flow Laboratory
Professor. Takehiko Sato

研究開発分担者 国立大学法人東北大学 流体科学研究所 生体流動ダイナミクス研究分野
所属 役職 氏名： 教授 太田 信
Tohoku University Institute of Fluid Science
Biomedical Flow Dynamics Laboratory
Professor. Makoto Ota

研究開発分担者 国立大学法人東北大学 流体科学研究所 先進流体機械システム研究分野
所属 役職 氏名： 准教授 伊賀 由佳
Tohoku University Institute of Fluid Science
Advanced Fluid Machinery Systems Laboratory
Associate Professor. Yuka Iga

研究開発分担者 国立大学法人東北大学 流体科学研究所 伝熱制御研究分野
所属 役職 氏名： 助教 岡島 淳之介
Tohoku University Institute of Fluid Science
Heat Transfer Control Laboratory
Assistant Professor. Junnosuke Okajima

研究開発分担者 国立大学法人東北大学 流体科学研究所 技術室
所属 役職 氏名： 技術専門職員 守谷 修一
Tohoku University Institute of Fluid Science
Technical professional. Shuuichi Moriya

研究開発分担者 国立大学法人東北大学大学院歯学研究科 総合地域医療研修センター
所属 役職 氏名： 助教 富士 岳志
Tohoku University Graduate School of Dentistry
Comprehensive Education Center for Community Medicine
Assistant Professor. Takeshi Fuji

研究開発分担者 国立大学法人東北大学大学院歯学研究科 口腔生化学分野
所属 役職 氏名： 教授 高橋 信博
Tohoku University Graduate School of Dentistry
Division of Oral Ecology and Biochemistry
Professor. Nobuhiro Takahashi

II. 成果の概要（総括研究報告）

我が国の肺炎患者に占める誤嚥性肺炎の割合は年齢依存的に高くなる。特に、要介護高齢者や、脳血管障害や高齢に伴う咽頭期障害等を基礎とする嚥下障害患者では、誤嚥性肺炎発症のリスクが高く、発症の際にはしばしば重篤な状況に陥る。誤嚥性肺炎の原因としてはデンタルバイオフィームに起因する細菌感染が指摘されており、デンタルバイオフィームの除去は、齲蝕や歯周病の治療や予防のみならず呼吸器

感染症や消化器感染症の予防にまで深く関与することが明らかとなってきた。しかしながら、歯や舌・頬粘膜に強固に付着し、歯ブラシや補助清掃用具による除去は、健常者でも訓練と技術を要し、高齢者や身体の不自由な方においてはさらに困難である。特に在宅や施設における要介護者では、歯科医療従事者や介護者の技術や労力、さらに口腔ケアを行う際の誤嚥誘発の危険性等の問題があり、継続する介護者への肉体的、精神的な負担も非常に大きい。我が国は超高齢社会に突入し、要介護者人口の増加も容易に想像されるなか、簡便かつ効果的にデンタルバイオフィーム除去が可能な口腔清掃システムの開発・実用化は、歯科医療、口腔保健の展開、公衆衛生学的観点から重要であると考えられる。

そこでデンタルバイオフィームの簡便、安全な除去を目的として、我々は水道水を加圧しハンドピース先端からマイクロスケールのミストを高速で噴射する技術を応用し、歯および口腔粘膜上に形成されたバイオフィームを除去する新規口腔プラーク除去機器の開発を進め、本事業に提案した。

本事業では、事業獲得前に実施した非臨床人工バイオフィーム除去試験のデータに加えて、流体シミュレーション解析や種々の数値解析を進めることにより、既存の歯科用口腔ケア機器と比し少ない水流量・空気流量で、すなわち低刺激で高洗浄能力を発揮する装置の原理開発に成功し、これらを基に再委託先にて臨床仕様機の試作、改良を重ねた。本装置は、高圧水流にてバイオフィーム除去を図るこれまでの機器とは全く異なる。従って洗浄の原理解明と安全性の検証が薬事承認において重要な点となるため、ミスト衝突の可視化実験や、流速等の因子と人工バイオフィーム除去率との相関等の検討を行った。その結果、繰り返しのミストの衝突によるバイオフィームの疲労破壊や、液滴の広がりによる剪断力がバイオフィーム除去能に関わっているという結果を得た。人工バイオフィーム除去試験では、少ない水流量とエア圧でバイオフィーム除去が可能であることを確認した。さらに安全性評価としてラット、頬粘膜に対し本臨床仕様機の最大圧で噴射し、粘膜の評価を行った。その結果、噴射の際の粘膜への距離を一定（10 mm）以上に設定することで、安全性が担保できることを確認した。以上の結果を持って、平成 27 年度および 28 年度に人を対象とした臨床試験を実施し、本機器によるプラーク除去効果と口蓋粘膜および歯肉へのミスト噴射の安全性を確認した。

以上の研究の遂行にあたっては、PMDA 対面助言の開発前相談を受審し、薬事承認に必要な試験項目等を確認した。臨床試験では試験プロトコルの確認、実施後のデータ確認についても PMDA から助言を受けた。さらに治験プロトコル相談を受審し、治験のプロトコルの妥当性について確認を行った。

また定期的な会議を計 20 回行い、研究者間で迅速に情報を共有し、各々が薬事戦略に向けた方向性について示し、ロードマップの見直しを図った。市場調査に関しては、再委託先企業を通じて、現時点で薬事承認に必要とされる特許等も含めた情報を網羅し、さらに調査を進めている。

以上、本事業では「口腔プラーク除去機器の開発」へ向けて、事前の計画通り「治験実施前の状況へ至る」という成果を得ることができた。今後、治験を実施し、薬事承認、製品上市へのプロセスに進む準備を完了した。

Elderly people requiring long-term care or patients with swallowing disorder caused by cerebrovascular or older age pharyngeal disorder, are often affected with aspiration pneumonia and in some cases they become serious condition. Dental biofilm on teeth surface and oral mucosa is pointed out as a main factor to cause the aspiration pneumonia, so that dental plaque removal can contribute to prevent such infections of the respiratory tract and digestive tract, and to maintain oral function, not only to prevention of dental caries and periodontal diseases. However, it is difficult even for healthy persons to remove dental biofilm properly with current toothbrushes, which requires

training and skills, and much more difficult for the elderly and physically handicapped people, who need the help by care workers to be cleaned their mouth. Especially, for care recipients with the risk of aspiration, much more professional skills and cares are required. Moreover, the continuing physical load and mental burden are also heavy for care workers. In super-aged society of Japan, we need to develop the novel oral cleaning system which enable to removal the dental plaque much safely and effectively and to apply it practical use.

To remove dental biofilm simply, safely and effectively, we have tried to develop a new device, which make the mists from water with high pressure and spraying them onto the tooth surface or the oral mucosa at high speed. Based on the data of the nonclinical artificial biofilm removal test, the basic design of the headpiece shape and the basic specifications such as water flow rate, size and speed of mist droplets are confirmed. Using fluid simulation and numerical analysis, we succeeded in developing a high cleaning performance nozzle with lower flow rate of water and air, which incorporated lower irritation, compared with existing dental cleaning devices. Then, some preproduction models for clinical trial were manufactured at the subcontractor company.

Biofilm removal mechanism of our system is completely different from the existing products, which mostly use the high-pressure water flow, with harmful effect on teeth, periodontal tissue and oral mucosa. To clarify the mechanism of biofilm removal, we employed the visualization of mist collision and other fluid physical methods. Non-clinical biofilm removal test revealed that biofilm can be removed with less water flow rate and air pressure. We also confirmed the safety of the mist-spray by animal evaluation test, in which we sprayed the mist onto the buccal mucosa of rats at the maximum pressure of the device. The clinical trials were also conducted in 2016 and in 2017 to confirm the safety and effectiveness of biofilm removal. We have received PMDA consultation for research outline and clinical trials and have prepared a protocol for feasibility clinical trials.

A subcontracted company has gathered information required for regulatory approval including patents from market surveys. We held research meetings 20 times to share the information, our achievements, the direction and review the roadmap among research participants.

成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
 1. Biofluid Control, 口頭, Makoto Ohta, Proceedings of 2nd Biomedical Symposium and 1st Biomedical Engineering Symposium, 2015/11/16, 国外
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし
- (4) 特許出願
 - 日本：特願 2015-516366 号
 - 国際出願：PCT/JP2015/060114

