

【T3A】医療・ライフサイエンスの新展開

医療機器の実用化促進を支援する施策と 生体適合性評価の基本的考え方

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



薮島 由二
haishima@nihs.go.jp

本日の講演内容

- ① 薬機法と医療機器
- ② 世界における医療機器市場の動向
- ③ 医療機器の実用化促進を支援する施策
- ④ 生体適合性評価の基本的考え方
- ⑤ 血液適合性評価に関する最近の話題

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



Division of
Medical
Devices

藪島 由二
haishima@nihs.go.jp

医薬品医療機器法が定める医療機器とは？

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

第二条第四項

この法律で「医療機器」とは、人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体の構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等（再生医療等製品を除く。）であつて、政令で定めるものをいう。

第二条第五項：高度管理医療機器（クラスⅢ，Ⅳ）

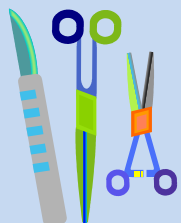



第二条第六項：管理医療機器（クラスⅡ）

第二条第七項：一般医療機器（クラスⅠ）

第二条第八項：特定保守管理医療機器（クラスⅠ-Ⅳ）

医療機器のクラス分類

小 ← リスク → 大

国際分類 (注1)	クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
具 体 例	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが極めて低い</u>と考えられるもの</p> <p>(例) 体外診断用機器、鋼製小物 (メス・ピンセット等) X線フィルム、歯科技工用用品</p> 	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが比較的低い</u>と考えられるもの</p> <p>(例) MRI装置、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金</p> 	<p>不具合が生じた場合、<u>人体へのリスクが比較的高い</u>と考えられるもの</p> <p>(例) 透析器、人工骨、人工呼吸器</p> 	<p>患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、<u>生命の危険に直結する恐れ</u>があるもの</p> <p>(例) ペースメーカ、人工心臓弁、ステントグラフト</p> 
	薬事法の分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器
規制	届出	第三者認証(注2)	法改正で拡充 大臣承認(PMDAで審査)	

医薬品・医療機器法における一般的名称
4000種類以上(30万品目以上)

医療機器の承認申請とは？

医療機器を製造販売したいとき・・・

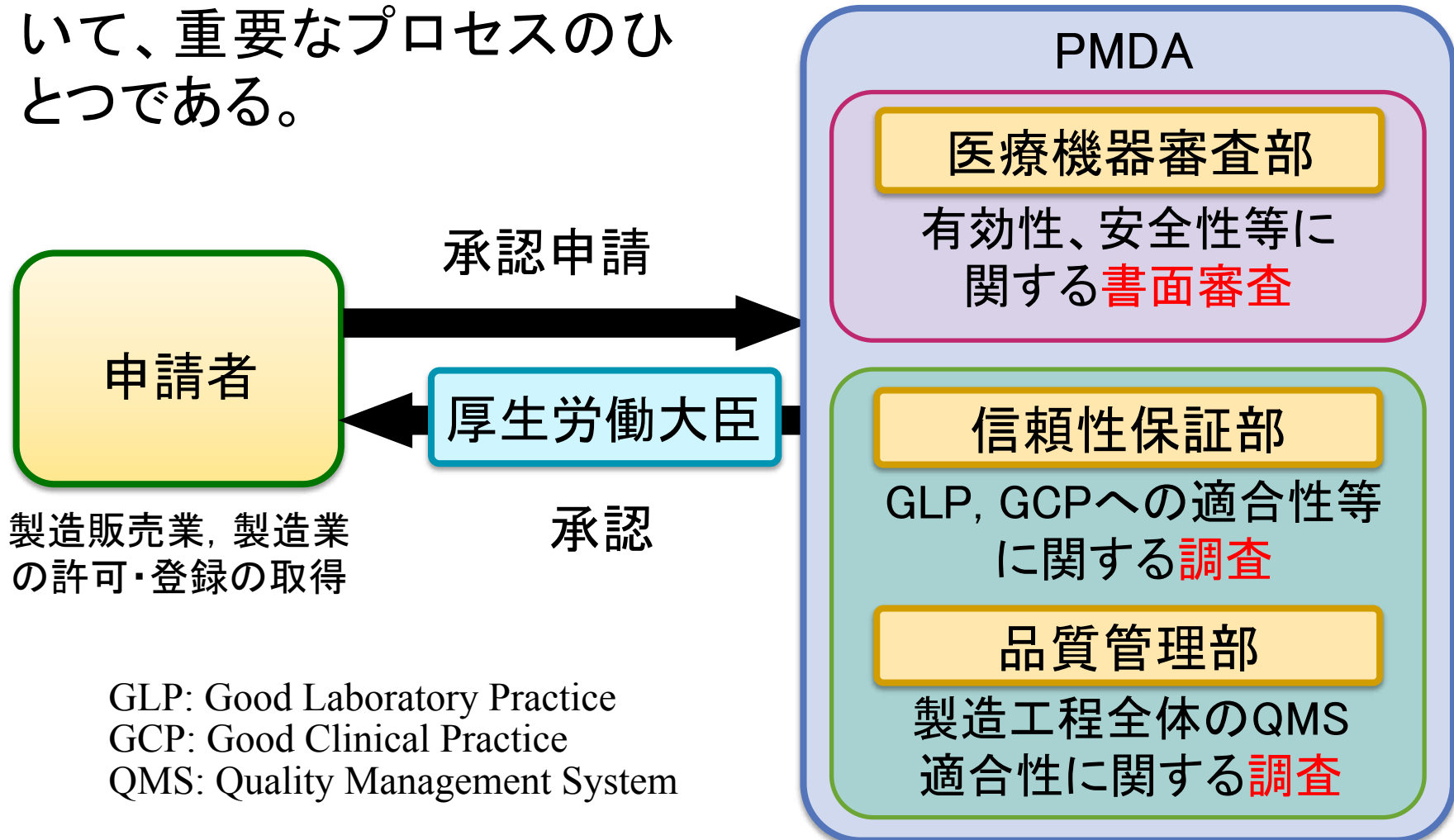
第二十三条の二の五

医療機器又は体外診断用医薬品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

- ・製造販売業の許可
- ・製造業の登録
- ・承認・認証の取得
- ・GLP, GCP, QMS省令への適合(データの信頼性、品質保証)

申請から承認までの流れ

PMDAによる審査・調査は、医療機器の承認申請において、重要なプロセスのひとつである。



GLP: Good Laboratory Practice
GCP: Good Clinical Practice
QMS: Quality Management System

医療機器の区分

申請区分	定義
新医療機器	既に製造販売の承認を受けている医療機器（法第23条の2の9第1項の規定により使用成績調査の対象として指定された医療機器であって、調査機関を経過していないものを除く。以下、「既承認医療機器」という。）と構造、使用方法、効能、効果又は性能が明らかに異なる医療機器。
改良医療機器	「新医療機器」又は「後発医療機器」のいずれにも該当しないものをいう。
後発医療機器	既承認医療機器と構造、使用方法、効果及び性能が同一性を有すると認められる医療機器であり、すなわち、既承認医療機器と構造、使用方法、効果及び性能が実質的に同等であるもの。

承認の拒否要件

第二十三条の二の五第二項

次の各号のいずれかに該当するときは、承認は与えない。

- 一 申請した品目の種類に応じた製造販売業の許可を受けていない場合。
- 二 医療機器を製造する者が製造所ごとに製造業の登録を受けていない場合、又は、外国において本邦に輸出される医療機器を製造する者が製造所ごとに外国製造業者の登録を受けていない場合。
- 三 申請に係る医療機器の名称、成分、分量、構造、使用方法、効果、性能、副作用その他品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、その物が次のイからハまでのいずれかに該当するとき。
 - イ 効果又は性能を有すると認められないとき。
 - ロ 効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、使用価値がないとき。
 - ハ イ・ロの他、医療機器として不適当なものとして省令で定める場合に該当するとき。
- 四 申請に係る医療機器が政令で定めるものであるときは、その物の製造管理又は品質管理の方法が、省令で定める基準に適合していると認められないとき。

本日の講演内容

- ① 薬機法と医療機器
- ② 世界における医療機器市場の動向
- ③ 医療機器の実用化促進を支援する施策
- ④ 生体適合性評価の基本的考え方
- ⑤ 血液適合性評価に関する最近の話題

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



Division of
Medical
Devices

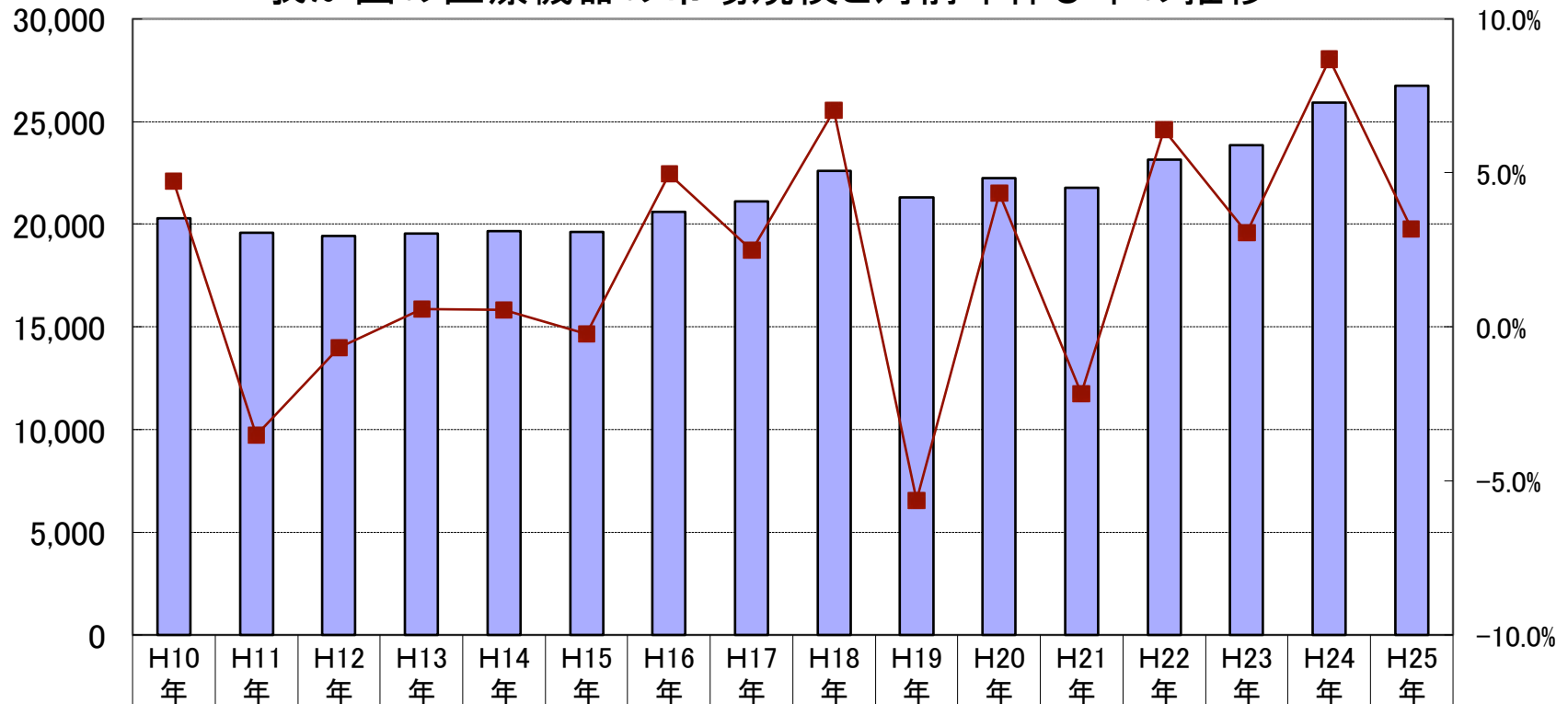
薮島 由二
haishima@nihs.go.jp

日本の医療機器市場の動向

- ・ 我が国の医療機器市場規模は、平成16年以降、増加に転じ、2兆円超で推移。
- ・ 平成25年は、約2.7兆円となり、過去最大の市場規模。
- ・ 我が国の医療費は、平成24年度は39.2兆円。医療機器市場は、うち7%弱となっている。

単位：億円

我が国の医療機器の市場規模と対前年伸び率の推移



国内市場[億円]	20,286	19,573	19,443	19,558	19,666	19,622	20,596	21,105	22,587	21,314	22,239	21,760	23,154	23,860	25,935	26,758
対前年伸び率	4.7%	-3.5%	-0.7%	0.6%	0.6%	-0.2%	5.0%	2.5%	7.0%	-5.6%	4.3%	-2.2%	6.4%	3.0%	8.7%	3.2%

出典：厚生労働省 薬事工業生産動態統計

日本の医療機器市場の構造

医療機器市場(約2.7兆円)のうち、金額ベースでは**治療機器(カテーテル、ペースメーカ等)**が**53%**、**診断機器(内視鏡、CT、MRI等)**が**26%**を占める。一般的に治療機器の成長率が高く、市場規模も大きい。

診断系医療機器

市場規模 : 6,963億円(26%)

平均成長率: 2.0%

治療系医療機器

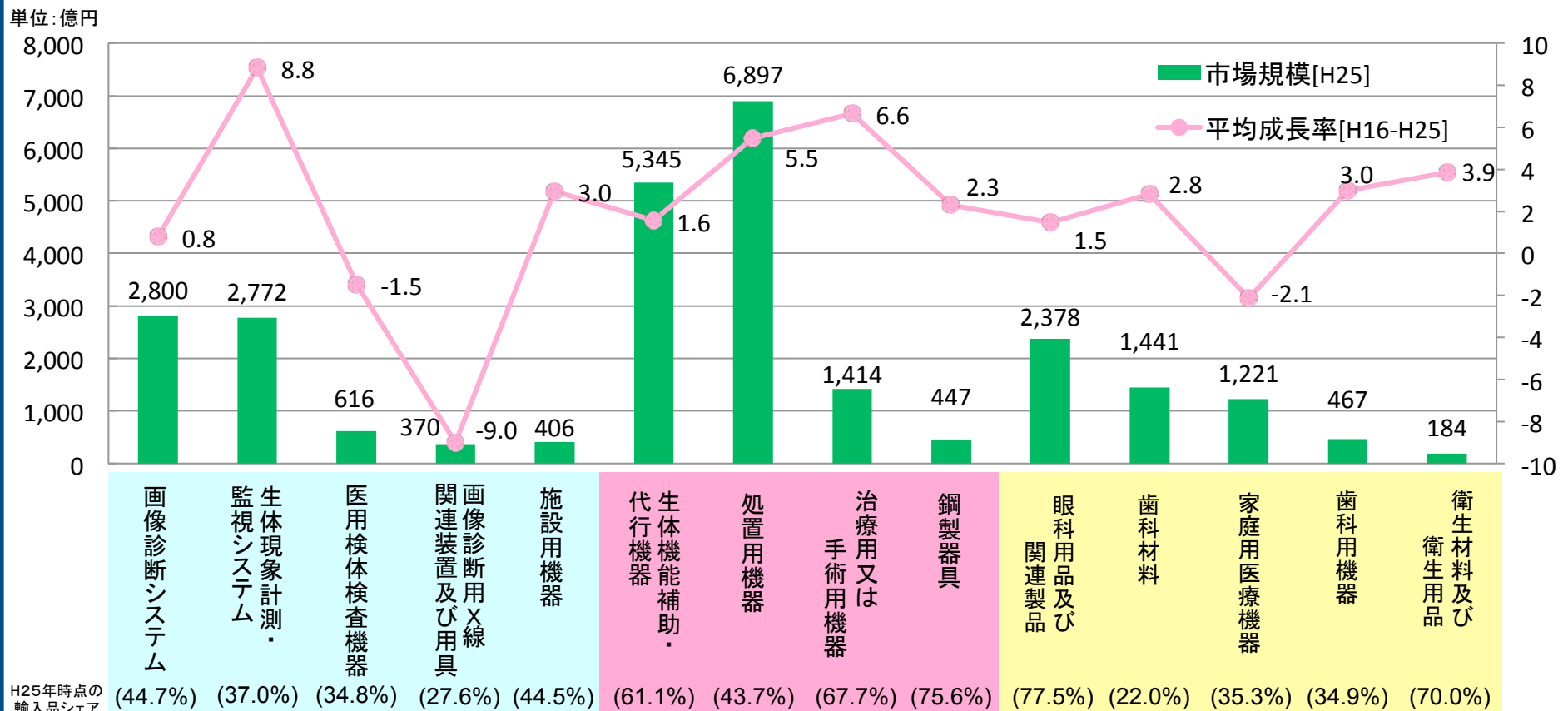
市場規模 : 14,103億円(53%)

平均成長率: 3.8%

その他医療機器

市場規模 : 5,691億円(21%)

平均成長率: 1.0%



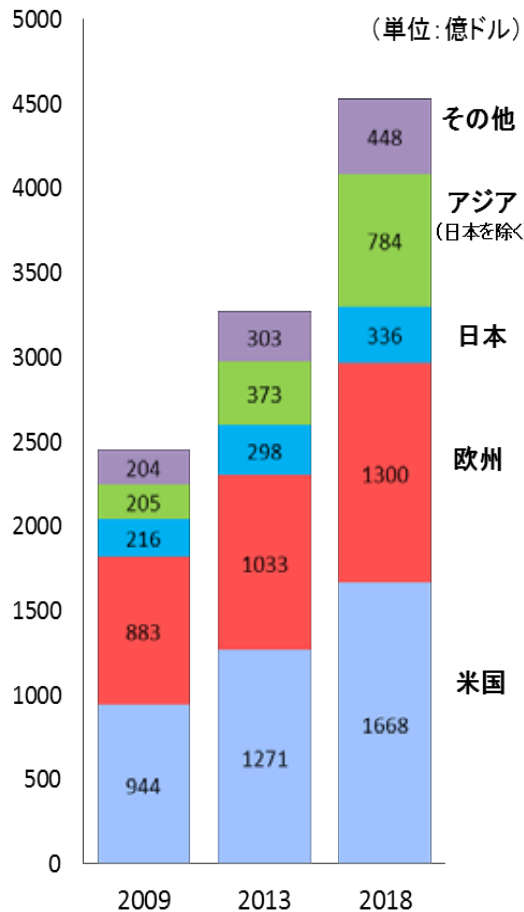
※ 国内市場規模 = 国内生産額 + 輸入額 - 輸出額

(出典) 厚生労働省 薬事工業生産動態統計

世界の医療機器市場の動向

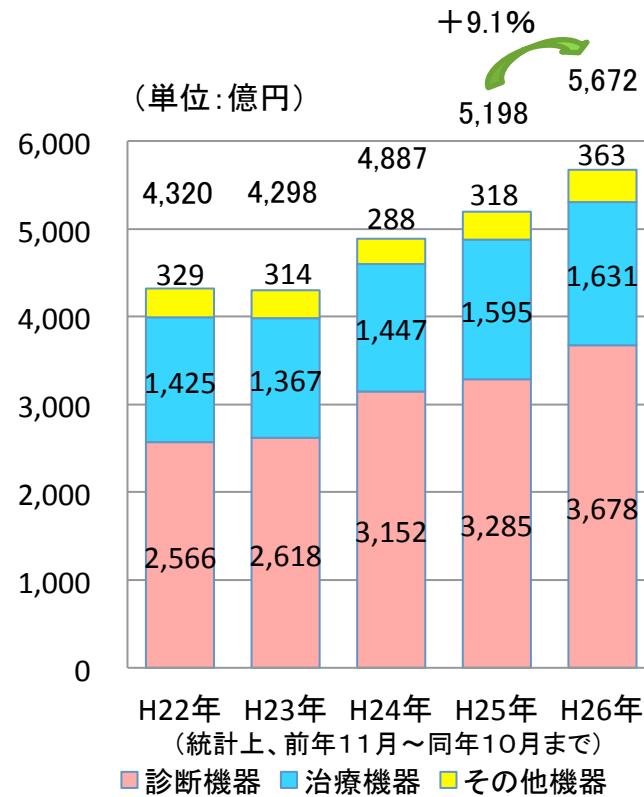
- 高齢化の進展と新興国における医療需要拡大を受け、世界市場は約8%の成長率を維持。
- 約2,452億ドル(2009年)→約4,536億ドル(2018年)と、今後も拡大予測。

世界市場の将来見通し



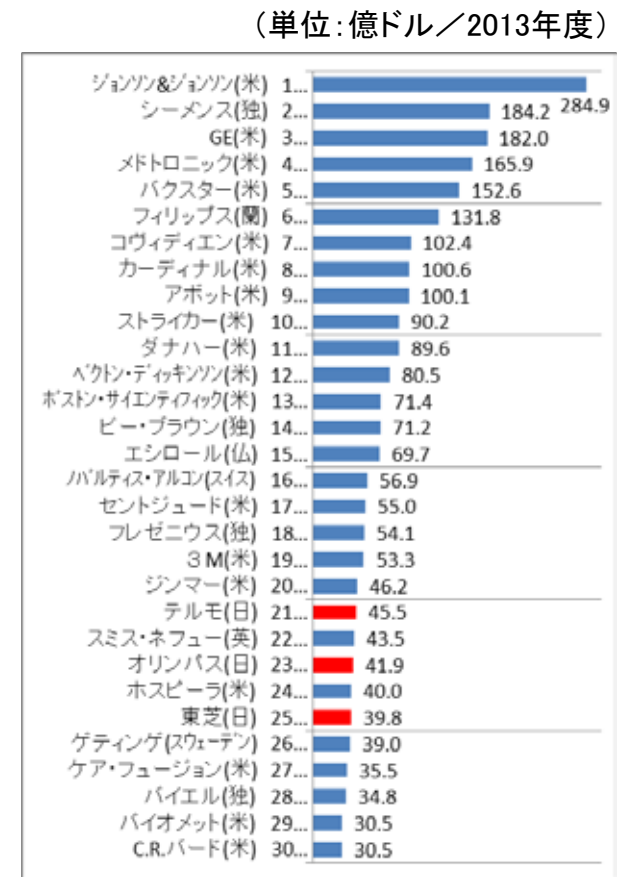
(出典) "Worldwide Medical Market Forecasts to 2018"

輸出額の推移



(出典) 薬事工業生産動態統計 月報

主要メーカーの売上順位



(出典) MPO Magazine (2014/7)

医療機器主要国別輸出入金額

770,320,557,000円(約0.8兆円)の貿易赤字

(単位:千円)

順位	国名	輸入(輸入品)		順位	国名	輸出	
		品目数	金額			品目数	金額
	総数	68,212	1,300,816,485		総数	46,534	530,495,928
01	アメリカ合衆国	27,695	611,421,238	01	アメリカ合衆国	4,231	102,065,675
02	アイルランド	1,066	141,051,490	02	中華人民共和国	2,829	63,699,238
03	ドイツ	10,557	111,578,767	03	ドイツ	2,441	62,531,643
04	中華人民共和国	6,431	99,642,460	04	オランダ	1,140	39,218,137
05	オランダ	1,658	47,053,199	05	ベルギー	631	14,022,897
06	スイス	3,211	39,497,595	06	大韓民国	2,232	11,033,626
07	英国	2,374	30,451,387	07	ブラジル	847	8,305,899
08	シンガポール	395	27,257,673	08	インド	950	7,857,553
09	タイ	471	26,012,569	09	香港	801	7,223,968
10	プエルトリコ	268	23,628,068	10	オーストラリア	1,450	7,201,955
	その他	14,086	143,222,039		その他	28,982	207,335,337

(出典)厚生労働省 薬事工業生産動態統計年報 2013

本日の講演内容

- ① 薬機法と医療機器
- ② 世界における医療機器市場の動向
- ③ **医療機器の実用化促進を支援する施策**
- ④ 生体適合性評価の基本的考え方
- ⑤ 血液適合性評価に関する最近の話題

平成19年4月26日 革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略
平成24年6月6日 医療イノベーション5カ年戦略

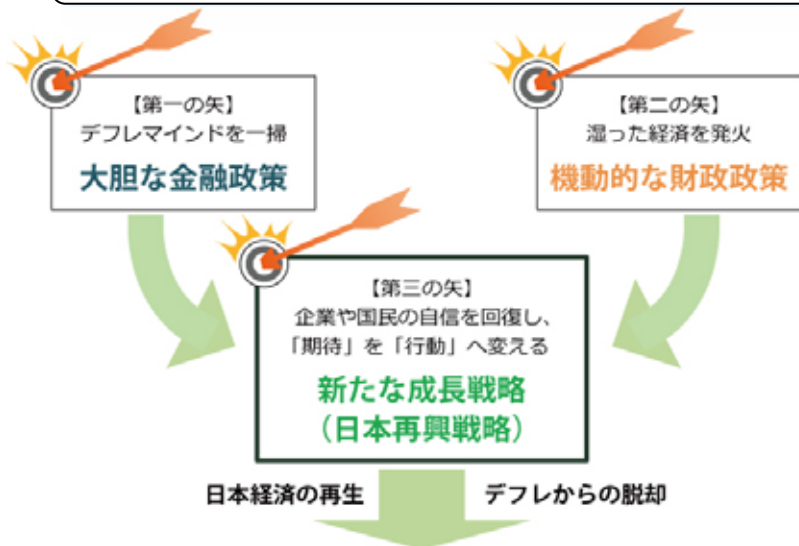
国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



薮島 由二
haishima@nihs.go.jp

成長戦略：日本再興戦略（平成25年6月14日閣議決定）

平成25年6月14日、安倍政権「三本目の矢」となる**成長戦略（日本再興戦略）**を閣議決定。
「戦略市場創造プラン」のテーマの一つに「**国民の『健康寿命』の延伸**」を掲げ、関係施策を推進。



10年間の平均で名目GDP成長率3%程度、実質GDP成長率2%程度の実現を目指します。
これにより、10年後に1人当たり名目国民総所得の150万円以上の拡大が期待されます。



○平成27年4月1日
「国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）」設立

- 医療分野の研究開発の司令塔機能の創設
- 先進医療の大幅拡大
- 革新的な研究開発の推進
- 医薬品・医療機器開発、再生医療研究を加速する
規制・制度改革
- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)
の強化
- 難病患者等の全国規模のデータベースの構築
- 医療の国際展開

改訂2014: ロボット革命、医療ICT導入

改訂2015: 特区薬事戦略相談制度、治験実績類型化、ビッグデータ活用

- 平成26年 5月 「健康・医療戦略推進法」成立
- 平成26年 6月 「医療機器開発基本法」成立
- 平成26年 7月 「医療分野研究開発推進計画」決定
- 平成26年11月 「医薬品医療機器法」施行

医療機器開発基本計画

国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する法律

医療分野研究開発推進計画＋健康・医療戦略＋先駆けパッケージ戦略＋医療イノベーション5か年戦略

第1. 基本方針

- (1) 医療機器関連事業者、大学その他の研究機関及び医師その他の医療関係者の連携の強化等により、我が国の高度な技術を活用し、かつ、我が国における医療における需要にきめ細かく対応した先進的な医療機器が創出されるようにすること。
- (2) 医薬品医療機器法を円滑に施行すること。
- (3) 日本国内のみならず、国際協力を図りつつ医療機器の輸出等国際的な事業展開を促進するための環境を整備すること。
- (4) 医療機器の開発及び実用化を支援するために医療機器開発支援ネットワーク等の基盤を生かし、文部科学省、経済産業省、厚生労働省等の各省間の連携強化を実施するとともに、協議の場を設けて定期的な計画の見直しを実施すること。

第2. 総合的かつ計画的に実施すべき施策

(1) 先進的な医療機器の研究開発の促進

- 新たな画期的シーズの育成
- オールジャパンでの医療機器開発
- 医療現場が医療機器メーカーと協力して臨床研究及び治療を実施する仕組みの整備、ニーズとシーズの適切なマッチング
- 最先端診断・治療機器技術開発等の推進
- 世界に通用する革新的医療機器の開発
- イノベーションへの適切な評価(薬価評価等)
- 医療関連業務の効率化や低コスト化支援システムの構築
- 研究体制整備

(2) 医療機器開発関係者の連携協力に関する措置

- 医療分野の産業化の促進
- 医療ニーズを見出す人材を育成するための仕組みの検討
- 医療人材と医療機器開発人材の交流
- 人材育成
- 産学官の連携
- ベンチャー企業等への支援

医療機器開発基本計画

国民が受ける医療の質の向上のための医療機器の研究開発及び普及の促進に関する法律

第2. 総合的かつ計画的に実施すべき施策

(3) 医療機器の迅速な承認体制及び適正使用等の確保について

- レギュラトリーサイエンスの推進
- 関係機関の連携
- 革新的医療機器の早期実用化支援
- 添付文書
- 人材育成
- PMDAの体制強化と質の向上等
- 中小企業・ベンチャー企業支援
- ウルトラオーファンドラッグ・デバイス等

(4) 医療機器の輸出等の促進と国際協力及び展開等

- 医療サービスの国際展開
- 戦略的な国際標準化の取組の推進
- 国際的な人的協力
- 国際会議への参加
- 輸出の電子化
- 国際申請の共通化
- 国際医療事業推進
- 人材育成
- 画像診断分野等における海外展開の加速
- 中小・ベンチャー企業による医療機器の開発
- 国際共同研究の推進
- 海外における医療機器許可
- 安全情報の国際発信

(5) その他(医療機器の研究開発及び普及の促進に関する施策を総合的かつ計画的に推進するために必要な事項)

- 新たな医療分野の研究開発の推進体制
- 臨床研究及び治験実施環境の抜本的向上
- ICT関連技術
- 医療技術評価
- 高齢者・障害者等の機能支援機器の開発
- 在宅医療機器の開発
- ロボット介護機器の開発
- 厚生労働省に相談可能な体制
- 研究開発税制
- 起業支援
- 資金供給のための環境整備
- 各種ファンド等を通じた資金の供給、中小・ベンチャー企業への支援

レギュラトリーサイエンス

提唱:内山 充 先生(第21代所長:衛生支部ニュース 1987;No272: 1)

科学技術の進歩を真に人と社会に役立つ最も望ましい姿に調整(レギュレート)するための、予測・評価・判断の科学

● 基礎科学(Whyの科学)

疑問に答え、機序・本質と法則性を解明
実証をもとに、新規性を求める ☞ 正しい理論

第4期科学技術基本計画

科学技術を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測・評価・判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学

● 応用科学(Howの科学)

科学願望を実現し、技術と産物を創製
不可能を可能にし、有用性を求める ☞ 新技術

健康医療戦略推進法

医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学

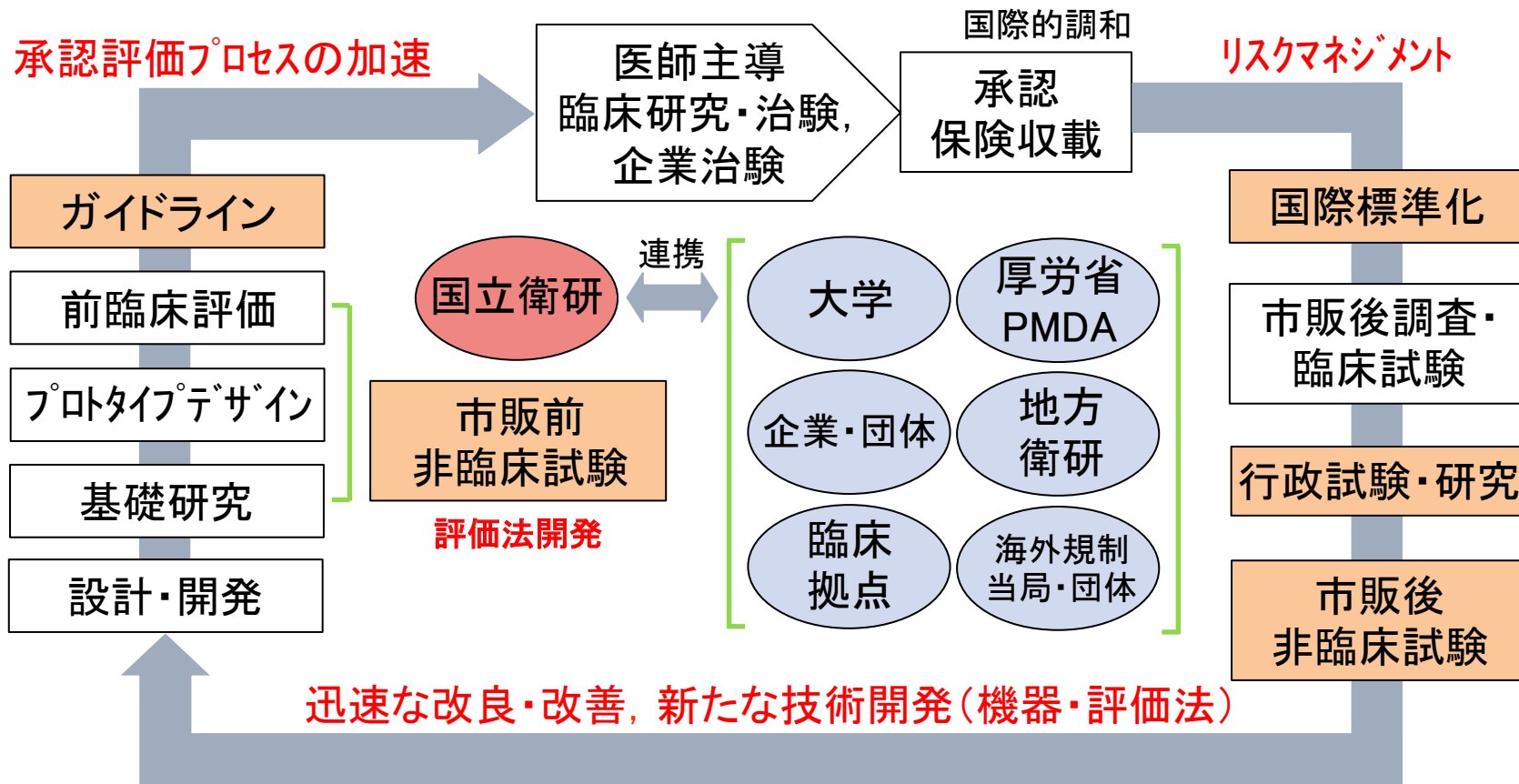
● レギュラトリーサイエンス(Whichの科学)

技術を、人間と社会に最適化
既存の科学とは異なる価値尺度
科学的根拠による正確な予測・判断 ☞ 適正な評価

研究面は評価科学、実践適用は行政規制や開発管理

医療機器の迅速且つ安全な普及のためのライフサイクル

デバイス・ラグ(審査及び開発ラグ)の更なる解消、革新的医療機器や、より安全な製品を迅速に医療現場へ提供することが社会的ニーズ



- シーズを生かす技術力は高いが、製品の実用化に繋がっていない
- 薬機法に準拠した製品開発(科学的根拠に基づいた安全性、有効性及び品質の評価)が必要

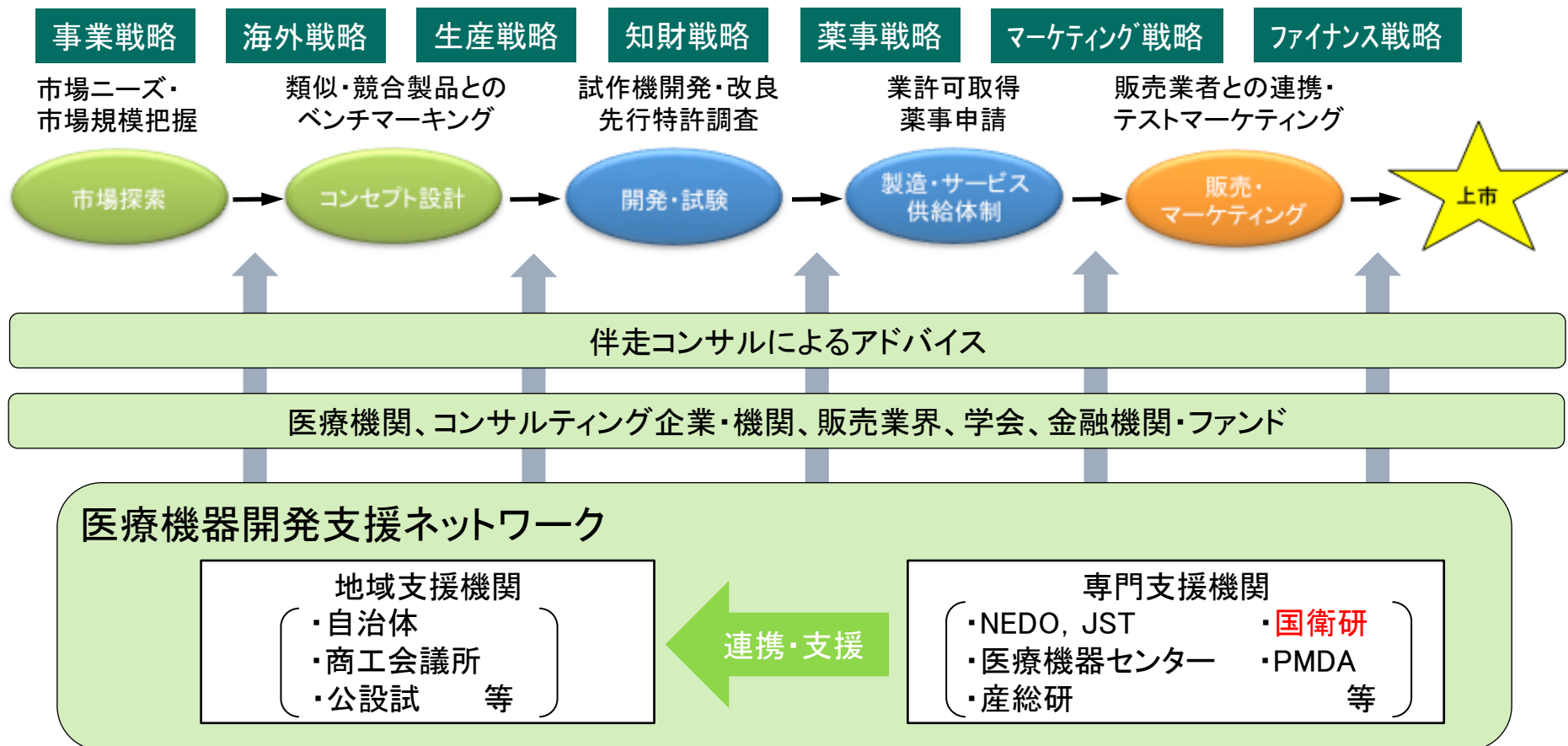
医療機器レギュラトリーサイエンス研究の充実・強化

- 医療機器開発を促進する環境整備(国際的調和を含む)
- リスク・ベネフィットの適正評価
- 品質, 有効性, 安全性向上
- 研究開発の効率化, 期間短縮
- 研究開発コストの削減
- 実用化の成功率の向上

医療機器開発支援ネットワーク

健康・医療戦略推進本部(内閣府)
次世代医療機器開発推進協議会
経済産業省, 文部科学省, 厚生労働省

- ① 「伴走コンサル」として、開発段階に応じた切れ目ない支援を提供
- ② 関係機関を総動員し、ワンストップで医療現場のニーズ発掘や事業化支援(薬事、知財、海外展開、ファイナンス)などの支援を提供



医療機器開発支援ネットワーク

厚生労働省専門支援機関の機能
(臨床評価, 安全性評価, 薬事申請)

- 臨床11拠点等をはじめとする臨床機関や、薬事関連法制への対応に関わる専門機関(国立医薬品食品衛生研究所、PMDA等)を通じた医療機器の開発・実用化促進。
- 具体的には、①臨床11拠点等(ユーザー評価等の支援)、②国立衛研(安全性評価等に関する助言)、③PMDA等(薬事申請に係る情報提供等)。

①臨床11拠点等

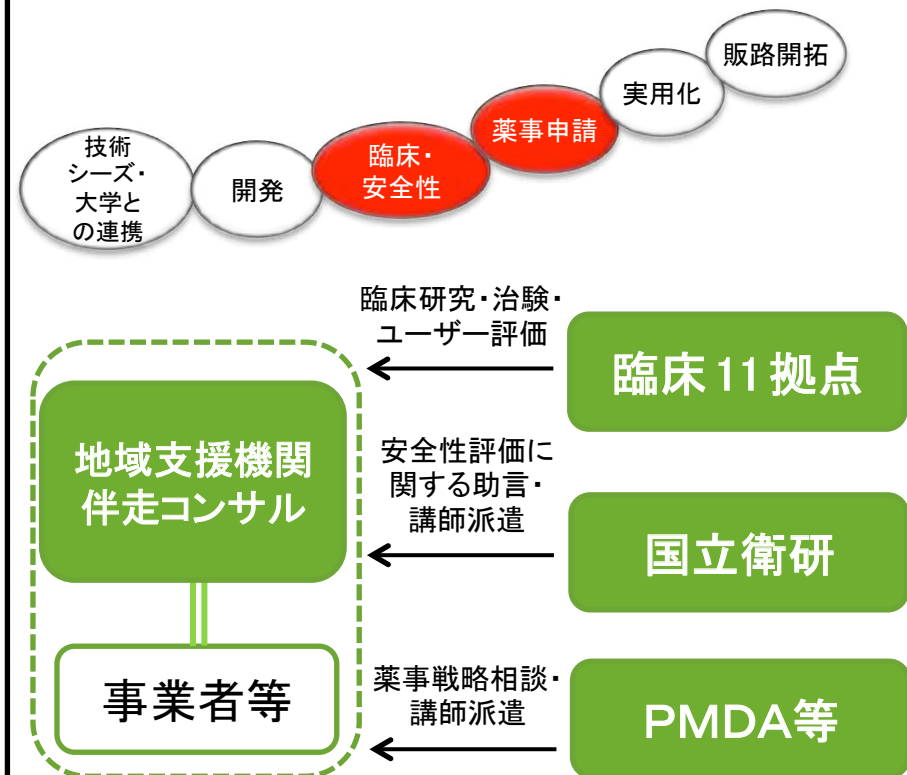
- ・「国産医療機器創出促進基盤整備等事業」に関わる臨床11拠点等における**臨床研究、治験、ユーザー評価**(テストマーケティング)と**成果報告**
- ・臨床機関において、医療機器開発の中核となる**人材を育成するための研修・実習等の実施**
- ・医療ニーズとものづくり技術等の**マッチング**機会

②国立医薬品食品衛生研究所

- ・機器・素材の生体適合性等の**安全性評価に関する助言**
- ・各地域で行うセミナーへの**講師派遣**

③PMDA等

- ・**薬事戦略相談**の活用
- ・薬事戦略相談で得られた事業者に通ずる課題の情報提供(セミナーへの**講師派遣**等)
- ・薬事申請や治験計画の作成に係る研修等を通じた**人材育成**



*臨床11拠点(略称): 東北大、信州大、東京女子医科大、浜松医科大、大阪大、国立循環器病研究センター、神戸大、岡山大、鳥取大、九州大、大分大

厚生労働省 国産医療機器創出促進基盤整備事業



医療機関における企業の開発人材を育成

◆ 医療機器開発者等の研修

医療現場において、医療機器開発の企業人材育成を行う。

◆ 臨床現場との行き来

企業人と臨床医との対話・ディスカッション等を通じ、医療ニーズの発見と機器開発へ導く機会を与える。

◆ 医療ニーズの集約

医師の観点からのニーズを整理するための会議等を開催

◆ 医療機器開発・交流セミナー

シンポジウムを開催し、医療機関内の取組について発表・討議し、企業の開発関係者との交流を促進。

11の医療機関にて実施



医療機器等薬事申請・治験計画作成者プログラム作成モデル事業

企業の実務経験者（薬事・開発部長経験者等）が講師となり、通学コース及びE-Learningにより、薬事申請に関する研修を実施している。（平成24年度より）

薬事申請に関する一般的な教育研修
（初級コース）

（講義内容例）

- 業態許可制度の概要と許可取得手順
- 医療機器の開発から製造へのプロセス
- 安全管理(GVP)
- 品質マネジメントシステム(QMS)の概要

申請資料一式の作成
（上級コース）

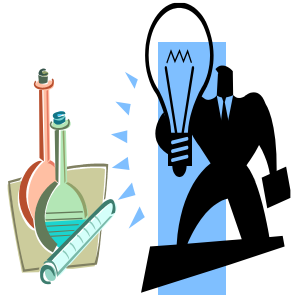
（講義内容例）

- 承認申請概論
- 生物学的安全性試験概論
- 臨床試験デザイン概論
- GCPと信頼性調査



早期承認！

PMDA 薬事戦略相談



シーズの実用化の道筋について相談したい

大学・研究機関
ベンチャー企業

自分のシーズが薬事戦略相談に馴染むのか確認したい

論点整理

事前面談
(無料)

相談内容の整理のため
テクニカルエキスパートが
主として対応。
必要に応じて審査チーム
も同席します。

個別面談
(無料)

事前面談に向けて、薬事戦略相談課の
テクニカルエキスパートが、薬事戦略相談事業の
手続きや事業の内容を説明します。

科学的議論
(記録は1ヶ月目処に確定)

対面助言
(有料)

主として審査チームと
テクニカルエキスパートが
相談に対応。
必要に応じて当該分野の
外部専門家が同席します。



医療機器の先駆け審査指定制度

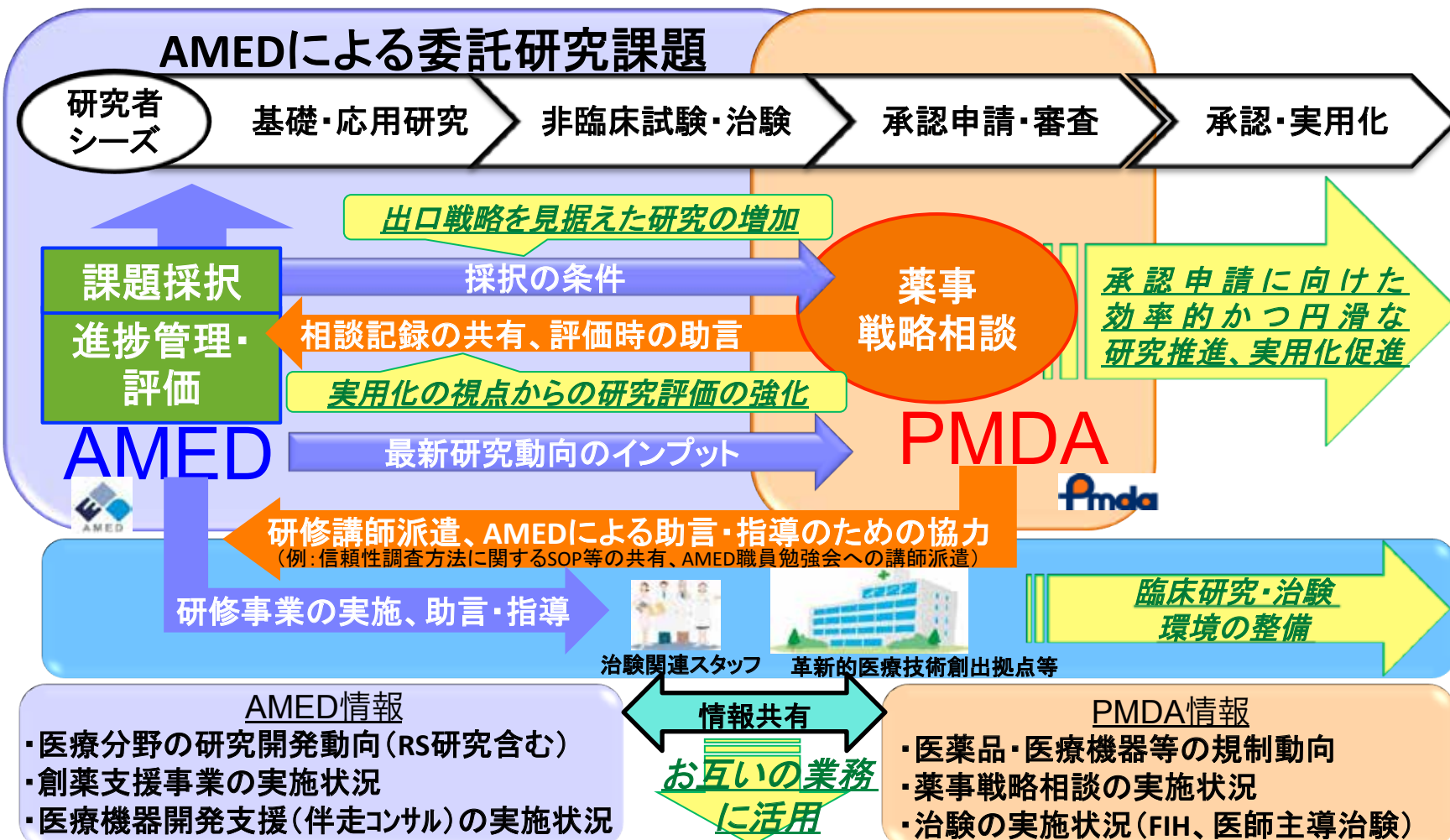
- 革新的医療機器を日本で早期に実用化すべく、世界に先駆けて開発され、顕著な有効性が見込まれる医療機器を指定。各種支援による早期の実用化（通常の半分の6ヶ月間で承認）を目指す。
- 以下、開発段階の2品目を先駆け審査指定制度の対象として指定（平成28年2月10日）

No	品目	予定される性能・効果	備考
機器 ①	チタンブリッジ (チタン製の蝶番型プレート)	内転型痙攣性発声障害 (発声時に声帯が過剰に閉鎖することで声に障害)	<ul style="list-style-type: none">・ アカデミア発シーズ (京大・一色名誉教授。臨床試験は熊本大学・讃岐講師中心に実施。)・ 優れた技術を有する地方の中小企業 (若吉製作所、福井県)が製造・ 厚労省のAMED研究費支援あり。
機器 ②	癒着防止吸収性バリア (トレハロース水溶液)	腹腔内に注入し、臓器の癒着を低減	<ul style="list-style-type: none">・ アカデミア発シーズ (東大工学系研究科・鄭教授ら)・ 食品甘味料として利用されている成分を医療機器に転用(リポジショニング)

AMEDとPMDAの連携強化

平成27年8月19日
連携協定締結

- 革新的な医療機器等の創出を効率的に進めるためには、規制方針を踏まえた研究開発戦略の構築、最新の研究開発の動向を踏まえた合理的な規制の実現が必要である。
- このため、本邦発の革新的医療機器等の創出に向けて、AMEDによる医療分野の研究開発の推進業務等、PMDAによる審査・相談業務等についてそれぞれの使命や責務を果たしつつ、それぞれが持つ知識や経験を相互に活用する。



文部科学省が推進する医療機器開発政策

JSTからAMEDへ一部移管する研究費

- ①先端計測分析技術・機器開発プログラム
- ②研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)
- ③戦略的イノベーション創出推進プログラム(S-イノベ)
- ④産学共創基礎基盤研究プログラム(産学共創)

医療機器以外の部分

医療機器の部分

JSTで継続して実施

AMEDに移管して実施
(3省連携による一体的研究開発) + 新規事業の実施

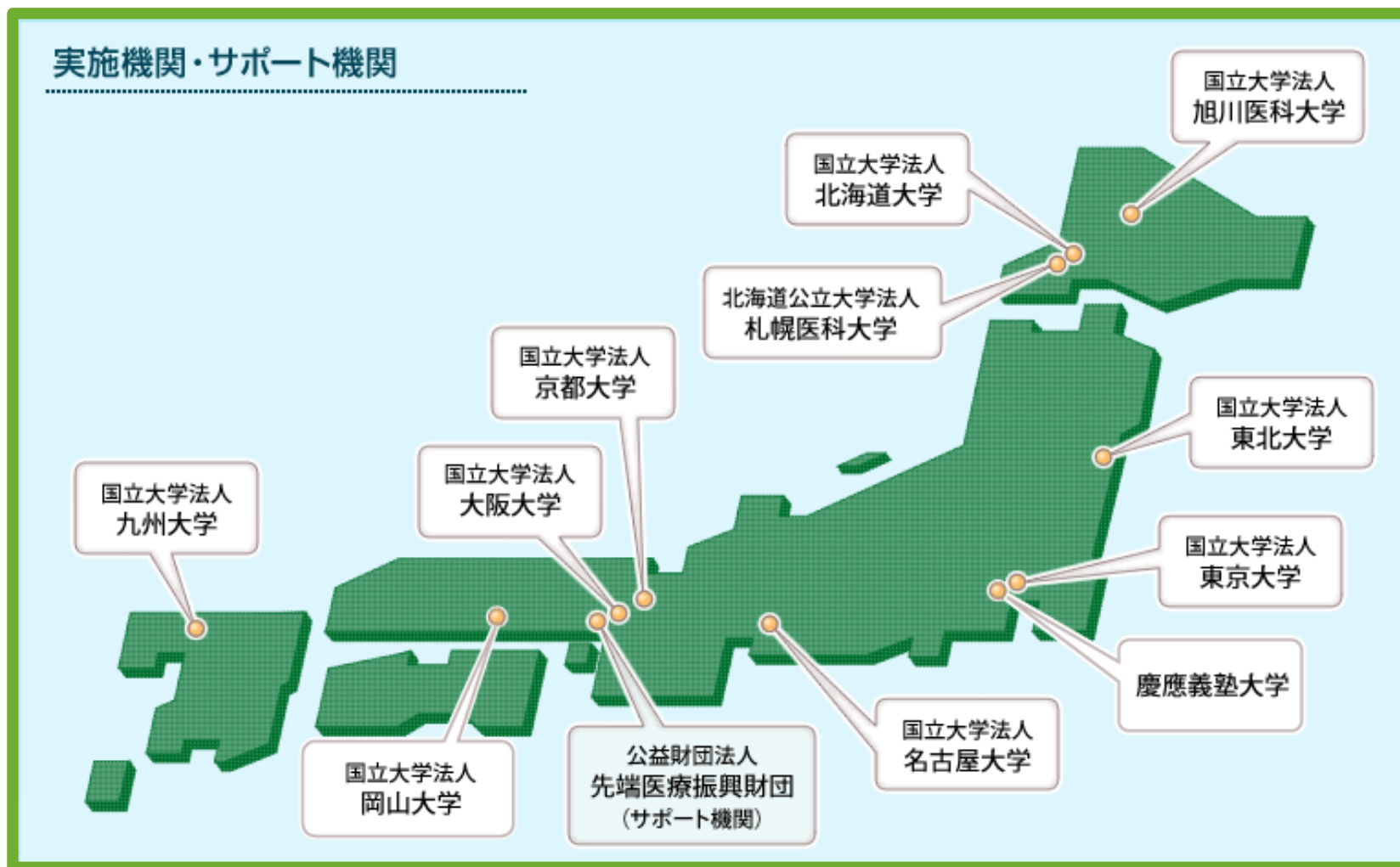
情報提供

医療機器開発支援
ネットワーク

公募に申請等

橋渡し研究加速ネットワークプログラム

有望な基礎研究の成果を臨床へとつなげるために、全国9ヶ所の橋渡し研究支援拠点のネットワーク化を図り、シーズ育成能力の強化および恒久的な拠点の確立を目指す。

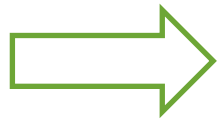


経済産業省が推進する医療機器産業政策

市場開拓
デザイン・コンセプト設計

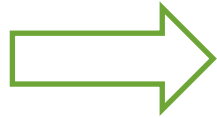
開発・治験
製造・サービス供給

販売
マーケティング



●世界最先端の医療機器開発

・産学官が連携し、最先端診断・治療システム開発推進
(未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業: 27年度予算額 41.5億円)



●医工連携による医療機器開発

・ものづくり技術を有する企業・大学等と医療機関との連携を促進し、医療現場のニーズに応える機器開発・実用化(医工連携事業化推進事業: 27年度予算額 31.9億円)



●事業環境の整備

・医療機器開発の円滑化に資する開発ガイドラインの策定
・海外展開に向けた国際標準化の加速

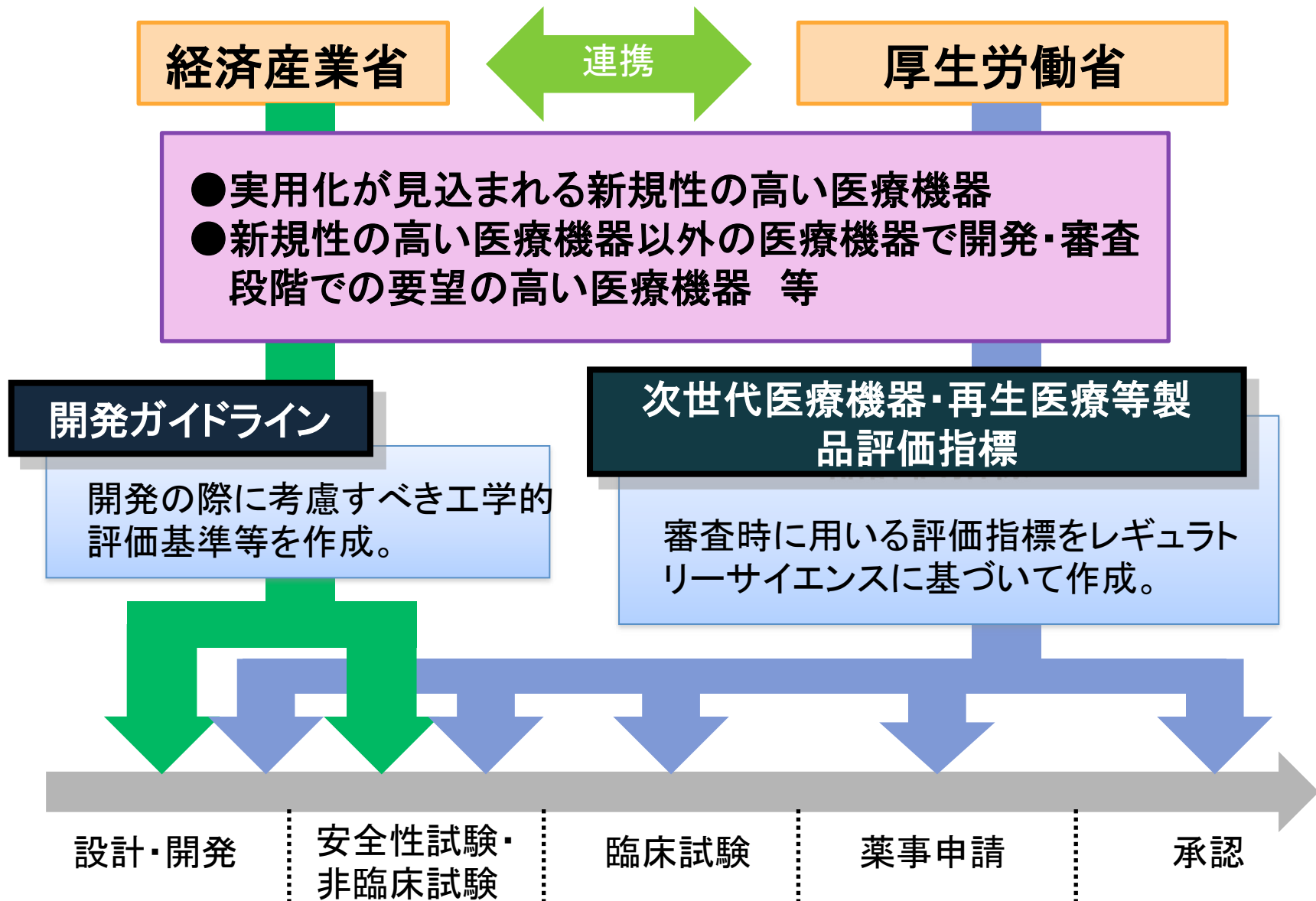
●海外市場の獲得

・医療機器とサービスの一体的な展開
(医療技術・サービス拠点化促進)
(MEJ、JICA等と連携した支援体制)

●医療機器開発支援ネットワークによる支援

・「伴走コンサル」として、開発段階に応じた切れ目ない支援を提供
・開発機関を総動員し、ワンストップで、医療現場のニーズ発掘や事業化(許認可、知財、販路開拓、ファイナンス)等への支援を提供

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業



発出済み通知(評価指標): 25件

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業



厚生労働省

Ministry of Health, Labour and Welfare

2012-2016

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

- (1) 革新的医療機器の審査に必要なガイドラインの早期作成に資する研究
- (2) PMDA及びNIHSとの間で人材交流

<医薬品分野>

- ・北海道大学大学院薬学研究院(がん、ナノテクノロジー)
- ・東北大学大学院薬学研究所(ゲノム薬理学)
- ・東京大学医学部附属病院(アルツハイマー病、臨床評価)
- ・国立がん研究センター中央病院(がん、個別化医療、分子イメージング)
- ・国立成育医療研究センター病院(小児疾患、遺伝子治療薬)
- ・京都大学大学院医学研究科(アルツハイマー病、非臨床評価、薬剤疫学)
- ・名古屋市立大学大学院薬学研究所(がん、個別化医療)
- ・大阪大学大学院薬学研究所(核酸医薬)

<医療機器分野>

- ・東北大学大学院医工学研究科(がん、電磁波・超音波治療装置)
- ・筑波大学医学医療系(整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト)
- ・国立がん研究センター東病院(がん、次世代型内視鏡システム)
- ・東京大学大学院工学系研究科(低侵襲治療機器)
- ・早稲田大学先端生命医科学センター(TWIns)(定量的評価法、国産人工弁)
- ・国立循環器病研究センター(次世代型循環補助装置)
- ・九州大学大学院医学研究院(循環器疾患、次世代型治療機器)

<再生医療分野>

- ・北海道大学大学院医学研究科_(脳梗塞の再生医療)
- ・国立成育医療研究センター(ES細胞)
- ・千葉大学大学院医学研究院(脊髄損傷の再生医療)
- ・京都大学iPS細胞研究所(iPS細胞、血小板等)
- ・大阪大学大学院医学系研究科(心筋シート、角膜シート、軟骨再生等)
- ・先端医療振興財団(加工細胞の品質評価法)

東京大学大学院工学系研究科

低侵襲治療デバイス・マテリアル及びナノバイオデバイス
応用革新的医療機器に関する評価方法の策定

早稲田大学先端生命医科学センター(TWIns)

革新的医療機器実用化のためのEngineering Based
Medicineに基づく非臨床評価系と評価法の開発

- ①冠動脈ステントの耐久性試験法ガイドライン案
- ②大腿膝窩動脈ステントの耐久性試験法ガイドライン案
- ③左心補助人工心臓用脱血管のIn Vitro血栓性試験法ガイドライン案

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

レギュラトリーサイエンスはガイドライン作成にとどまらない。高度な評価技術は革新的医療機器の開発の成否を分けるため、企業ニーズを受けた製品開発用の試験受託サービスなどにも応用可能。

早稲田大学先端生命医科学センター(TWIns)での成果

革新的医療機器実用化のための Engineering Based Medicineに基づく非臨床評価系と評価法の開発

右冠動脈の屈曲変形を模擬した加速耐久試験装置の開発

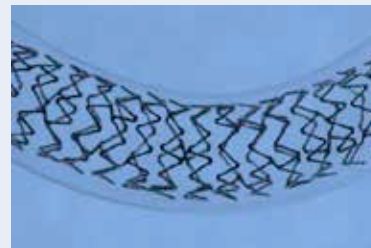
Pre-Stenting



Cypher
(J&J社)



PROMUS Element
(Boston Scientific社)



- 心臓の収縮・拡張に伴う、繰り返し変形による負荷を再現。**数年の長期の臨床使用で起きうる破断等を非臨床試験により高い確度で予測可能**と国内外の医療機器企業も評価。
- **世界中でTWInsでしか実施できず、国内外の企業(海外5社、日本3社)から試験の依頼。**(2007年以降、20品目受託)

(参考)従来の評価法

- 国際基準(ISO 25539-2:2012)では10年に相当する繰り返し疲労耐久性を求めているが具体的な試験法は未指定



BOSE社製
冠動脈ステント耐久性試験システム
10年間に相当する血管の径方向の負荷
で耐久性を検討

戦略としての規格・基準の展開

JIS化戦略

従来の基本的考え方

- ①原則、ISO規格に準拠。
- ②施設を問わず、実施可能。



戦略としての標準化

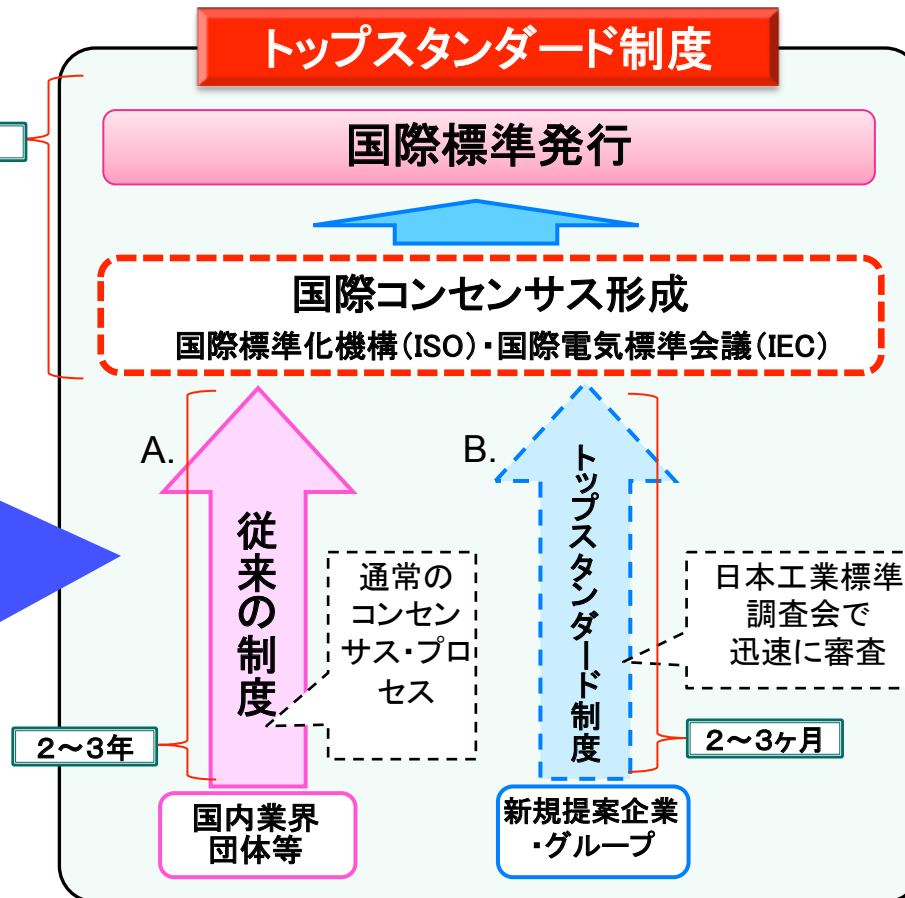
- ①世界的にデジュール標準に移行している。
- ②JIS化を通じて、国産医療機器の品質を向上させ、国際市場を確保する。
- ③試験法の有用性が世界的に認知された時点で国際標準化を目指す。

ISO化戦略

※我が国特有の供給構造・体質

- ①1製品多企業であることからコンセンサス形成に時間がかかる。
- ②業界内横並び意識から、個社の有望な標準提案が出詰まるリスクあり。

- 日本発の医療機器の国際展開
- 日本の法規制に係る規格を国際標準化



規格を制する者が
市場を制する時代
が到来

- ①意欲ある個社やグループからの提案が可能に。
- ②技術革新が早い、関係国の動きが早い等の理由から早急な対応が必要な場合に、迅速な国際標準化提案が可能に(数ヶ月)。
- ③横断的分野・新産業分野など既存の専門部会 (TC) が存在しない場合に、迅速な新TCの設置提案が可能。

創薬研究における死の谷

対岸(出口)が全く見えない
五里霧中の世界を手探りで進む

- ・薬事申請の方法が分からない
- ・評価項目が分からない
- ・評価方法が分からない
- ・記録方法が分からない etc

医薬品医療機器法は悪法か？

オールジャパンによる死の谷の克服

- ☞ 医薬品医療機器法に準拠した開発
- ☞ 国の施策等を有効活用

『あらためて「自助努力」の大切さ』

昨今、改正薬事法（薬機法）、AMED（日本医療研究開発機構）、人材育成をめぐる幾つもの方策等が次々と打ち出されている。誠に素晴らしい事ばかりだが、やはり要はそれらを如何に自社の成果物に結びつけられるか — という「自助努力」にかかってくる。お互い心しよう。

日本医療機器工業会理事長 松本謙一（日医工ジャーナル：2015, 2-3号）

本日の講演内容

- ① 薬機法と医療機器
- ② 世界における医療機器市場の動向
- ③ 医療機器の実用化促進を支援する施策
- ④ 生体適合性評価の基本的考え方**
- ⑤ 血液適合性評価に関する最近の話題

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

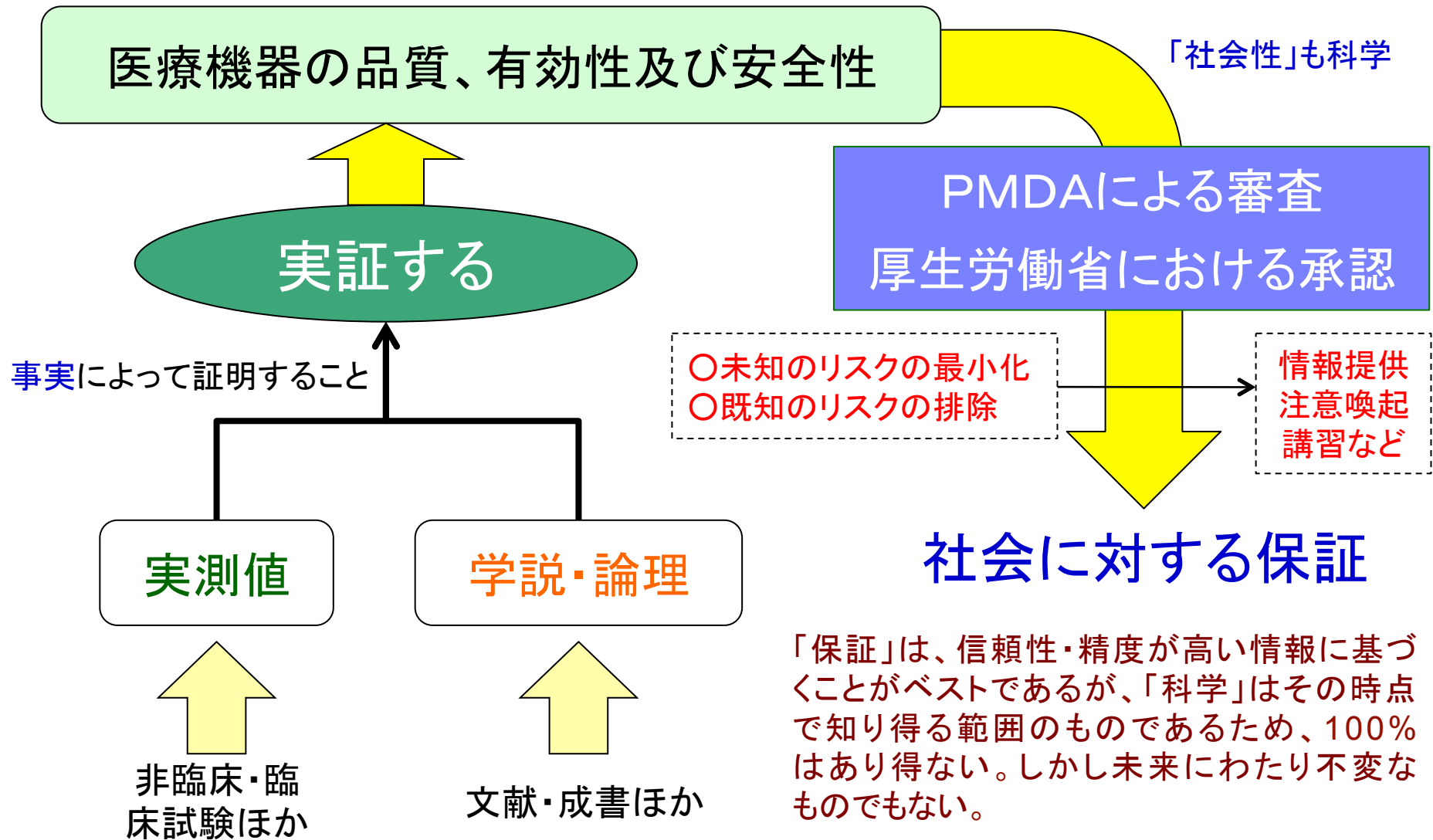


Division of
Medical
Devices

齋島 由二
haishima@nihs.go.jp

薬事審査の基本的な流れ

科学に立脚した評価の必要性・重要性



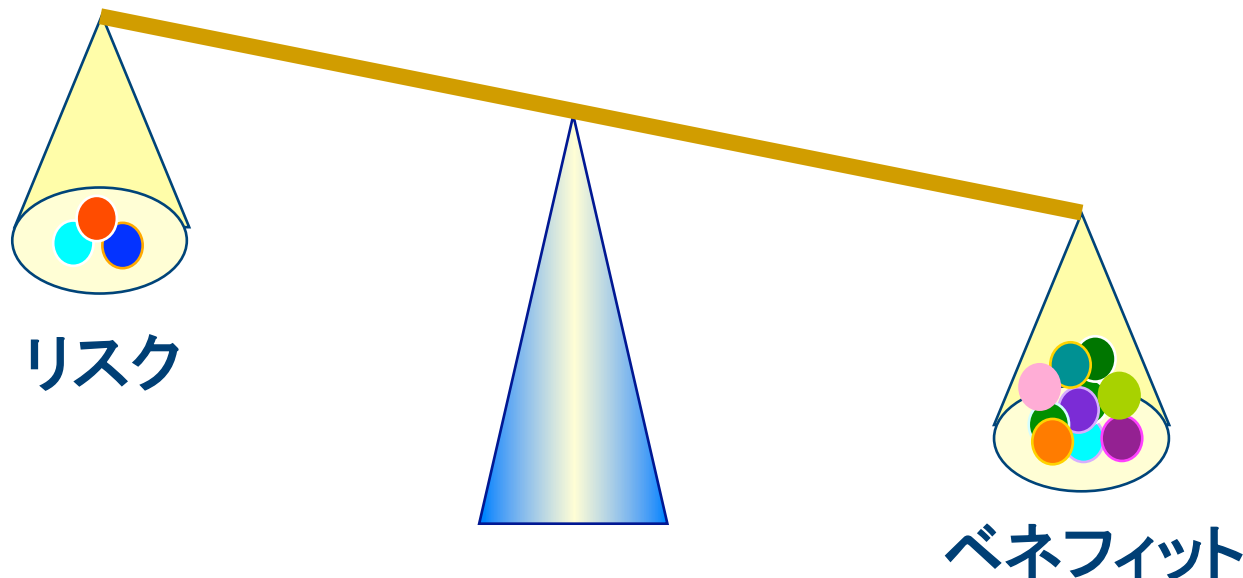
非臨床試験に関する資料と薬事承認の基本的考え方

仕様の設定に関する資料

- 安定性及び耐久性に関する資料
- 性能に関する資料
 - ・安全性を裏付ける試験
 - ・機器の性能を裏付ける試験
 - ・機器の効能を裏付ける試験
 - ・機器の使用方法を裏付ける試験

安全性を裏付ける試験項目

- ・物理的、化学的特性
- ・電気的安全性及び電磁両立性
- ・生物学的安全性
- ・放射線に関する安全性
- ・機械的安全性



リスク/ベネフィットのバランスを勘案して有効性及び安全性を評価すると共に、使用目的又は効能・効果、操作方法又は使用方法、使用上の注意が妥当であることを判断する。

バイオマテリアルの毒性要因と生体反応

材料種類

金属材料, 高分子材料, セラミックス材料, 生体由来材料

毒性要因

化学的要因

金属イオン, 腐食産物, 錯化合物, 分解産物, 残留モノマー・触媒等

物理的要因

形状, 大きさ, 表面性状, 気孔率, 荷電, 熱, 透過性等

生物学的要因

微生物汚染等

毒作用の範囲

- ① 局所的作用と全身的作用
- ② 即時作用と遅発作用
- ③ 可逆的作用と不可逆的作用

毒性発現に影響する因子

- ① 暴露量, 接触部位・期間
- ② 製造技術
- ③ 感受性

品質・リスクアセスメント, 安全性評価

- ① 無毒性の材料を選択
- ② 毒性物質の除去(精製、洗浄)
- ③ 毒性物質の固定化
- ④ 製造工程管理
- ⑤ 溶出物試験(定性・定量)
- ⑥ 生物学的安全性試験等

バイオマテリアルに対する生体反応

- ① 免疫反応(アレルギー反応)
- ② 補体活性化反応
- ③ 血栓反応(血液凝固反応)
- ④ 炎症反応
- ⑤ 異物石灰化
- ⑥ がん化等

生物学的安全性評価の原則

ISO 10993-1

ハザード

人の健康に不利益な影響を及ぼす原因となりうる遺伝毒性、感作性、慢性全身毒性などの要素

リスク

ハザードにより引き起こされる人の健康に不利益な影響の発生確率及びその影響の程度

①医療機器及び原材料の生物学的安全性評価は、JIS T 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に示されたリスク分析手法により実施されなければならない。すなわち、**意図する使用又は意図する目的及び医療機器の安全性に関する特質を明確化し、既知又は予見できるハザードを特定し、各ハザードのリスクを推定する必要がある。**このようなリスク分析手法のアプローチにおいて、陽性結果はハザードが検出・特定できたことを意味するものであって、それが直ちに医療機器としての不適を意味するものではなく、当該医療機器の安全性は、引き続き行われるリスク評価により評価されるものである。

②生物学的安全性評価は、以下の情報や本文書に準拠して実施された安全性試験結果、当該医療機器に特有の安全性評価項目の試験結果、関連の最新科学文献、非臨床試験、臨床使用経験（市販後調査を含む）等をふまえて、**リスク・ベネフィットを考慮しつつ、総合的に行う必要がある。**

ア) 原材料に関する情報

イ) 原材料、製造過程からの混入物、それらの残留量に関する情報

ウ) 溶出物に関する情報（例えば、最終製品からの溶出物質の定性・定量）

エ) 分解生成物に関する情報

オ) その他の成分及びそれらの最終製品における相互作用に関する情報

カ) 最終製品の性質、特徴（物理的特性を含む）

③生物学的安全性評価は、教育・訓練が十分になされ、経験豊富な専門家によって行われなければならない。

本日の講演内容

- ① 薬機法と医療機器
- ② 世界における医療機器市場の動向
- ③ 医療機器の実用化促進を支援する施策
- ④ 生体適合性評価の基本的考え方
- ⑤ 血液適合性評価に関する最近の話題

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



Division of
Medical
Devices

藪島 由二
haishima@nihs.go.jp

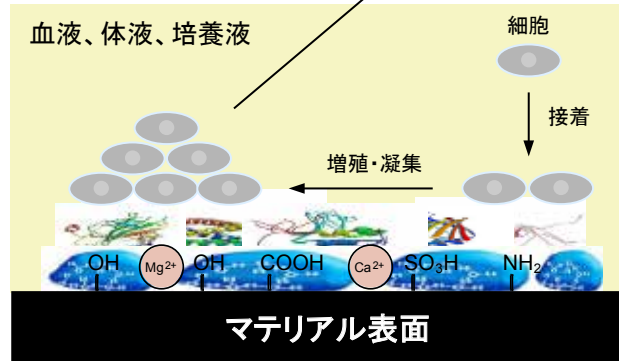
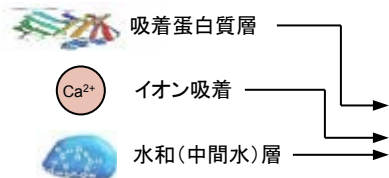
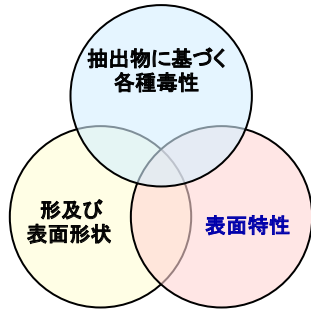
新規試験法の開発

革新的医療機器で用いられる医療材料の生体への安全性等の評価方法等に関する研究 (AMED/医薬品等規制調和・評価研究事業)

研究概要・目的

材料表面の水和状態、初期イオン吸着及び蛋白質吸着挙動等、バイオインターフェースを支配する主要因子のほか、材料上で培養した細胞の遺伝子及び蛋白質発現挙動等を詳細に検討した後、医用材料が示す生物学的特性との相関性を総合的に検証することにより、これらの因子を指標として医用材料の生体適合性をin vitroで評価する簡易スクリーニング法を開発する。

医用材料の生体適合性 に関する主な因子



生体反応

【接着細胞層】
血栓形成、免疫応答、
構造・機能変化

細胞機能への影響

【吸着蛋白質層】
種類、量、構造、配向、分布

イオン吸着、蛋白質吸着、
アパタイト形成、細胞接着、
摩耗特性への影響

【構造】

化学構造、表面自由エネルギー、
親水性、疎水性、荷電状況、
マイクロ構造

新たな評価指標

遺伝子・蛋白質発現
定量解析
細胞間連絡機能

蛋白質網羅的解析
絶対定量解析
脱着能解析

中間水存在率測定
イオン吸着動態測定
官能基特性評価

分子モデリング 動力学シミュレーション

材料開発 1 次スクリーニング法に応用

従来の生体適合性評価

細胞接着能
細胞毒性・染色体異常等
埋植試験
力学的特性解析
抜去インプラント表面解析

相互の結果の相関性を検証

簡易スクリーニング法の確立

成果

- (1)インプラント医用材料の安全性を予測可能。
- (2)新規材料の開発を迅速化。
- (3)動物埋植試験を減らすことができる可能性有り。
- (4)その結果、医療機器の開発及び厚生行政(ガイドライン改訂等)に大きく貢献。

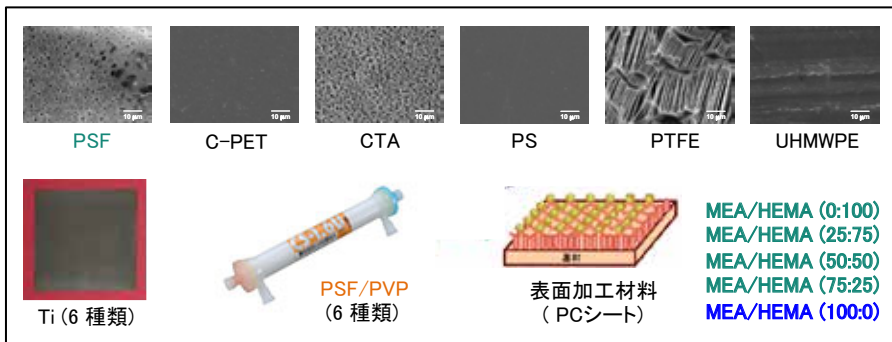
研究班の概要

研究 目標	テーマ(研究分担者)	研究協力者			
		国立衛研	アカデミア	学会・業界	その他
新規血栓性評価法の策定	材料表面吸着蛋白質を指標とした血栓性評価法の開発に関する研究(薮島)	福井、戸井田	石原、井上、田中	【関連医療機器メーカー】 日本医療機器テクノロジー協会 【GLP試験受託研究機関】 安全性試験受託研究機関協議会 石原: 日本バイオマテリアル学会会長 田中: 日本バイオマテリアル学会理事 中岡: 日本バイオマテリアル学会理事	医薬品医療機器総合機構 ISO/TC194 国内審議団体(日本医療機器テクノロジー協会) WG9 Experts
	蛋白質吸着の動力学特性を指標とした血栓性評価法の確立に関する研究(伊佐間)	河上	石原、井上、田中		
	医療材料の血栓性評価マーカの検証に関する研究(宮島)	中岡、加藤、小森谷、戸井田	石原、井上、田中		
	細胞内タンパク質発現解析を利用した医用材料の血液適合性評価に関する研究(加藤)	薮島、中岡、宮島、小森谷、戸井田	石原、井上、田中		
	材料表面の水和状態を予測する分子動学的シミュレーション解析法の確立に関する研究(植松)	中岡、薮島	石原、井上、田中		
	材料表面近傍の水和構造及び表面相互作用力に基づくタンパク質吸着挙動解析(石原)		井上		
	中間水コンセプトによる新規生体適合性高分子の合成(田中)		—		
	空気非接触/拍動循環閉鎖系血液回路の開発(岩崎)	薮島、宮島	石原、井上、田中、薮島、宮島		

材料表面吸着蛋白質を指標とした血栓性評価法の開発に関する研究

プロテオミクス解析によるマーカ探索

血液適合性: ■不良 < ■製品レベル < ■良好



ヒト血漿に浸漬 (37°C/1 hr)

PBS 洗浄
蛋白質回収 (Reagent 2)
濃縮/精製 (冷 MeOH 沈殿法)
還元/アルキル化
トリプシン消化/脱塩

比較定量解析例: ■5倍以上, ■2倍以上, ■1/2以下, ■1/5以下

Protein ID	Name	Score	Protein count	Relative protein abundance (log2)
F100	Complement factor D	149	2	2.56
F006	Complement factor B	90	2	1.58
F005	Complement factor A1	88	2	1.57
F004	Complement factor C3	82	2	1.52
F003	Complement factor C4	71	2	1.41
F002	Complement factor C5	65	2	1.36
F001	Complement factor C1	53	2	1.27
F000	Complement factor C2	48	2	1.23
F009	Fibrinogen alpha chain	119	2	2.00
F008	Fibrinogen beta chain	113	2	1.94
F007	Fibrinogen gamma chain	108	2	1.89
F004	Complement factor C3	82	2	1.52
F003	Complement factor C4	71	2	1.41
F002	Complement factor C5	65	2	1.36
F001	Complement factor C1	53	2	1.27
F000	Complement factor C2	48	2	1.23

LC-MS/MS ショットガン解析

AMR ADVANCE NanoUPLC
LTQ-OrbiTrap or Q-Exactive



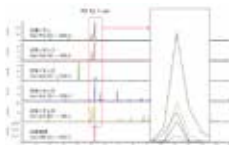
Mascot/Sprot/i-RUBY 網羅的比較定量解析

マーカ候補蛋白質の選定

FA5, FA7, FA9, FA12, C1r, C1s, C3, C5, FHR1, FIBB, FINC, VTNC, GPX3, PLD5

マーカ蛋白質の決定 (検証)

AMR ADVANCE NanoUPLC
TSQ Vantage, ELISA



現在までに実施した網羅的プロテオミクス解析、標的プロテオミクス解析及びELISA分析により、バイオマテリアルの血栓性はVTNC、FIB、C1s及びC3等の吸着量を指標として評価できることが示唆された。

金属ステント材料への応用例

Description	MW [kDa]	Calc. pI	Score	Coverage	Unique Peptides	SUS/ DLC	SUS/ 30%F/ DLC	Co-Cr	Ni-Ti	SUS/ Si-DLC
Couagulation factor V [FAS]	251.3	6.05	33.80	0.83	1	0.733	0.668	0.118	0.080	1.153
Collagen alpha-1(VII) chain [C08A1]	73.3	9.61	0.00	1.34	1	0.272	0.066	0.210	0.047	1.167
Complement C1q subcomponent subunit A [C1QA]	26.0	9.31	28.49	11.02	1	0.944	0.942	0.041	0.032	0.333
Complement C1q subcomponent subunit B [C1QB]	26.7	8.61	30.68	18.18	2	0.868	0.341	0.129	0.044	0.720
Complement C1s subcomponent [C1S]	80.1	8.21	147.47	17.10	8	0.152	0.011	0.009	0.028	0.618
Complement C3 subcomponent [C3]	76.6	4.36	180.34	15.90	7	0.154	0.043	0.005	0.111	0.390
Complement C3 [C3]	187.0	8.40	875.47	16.60	17	0.541	0.083	0.104	0.080	0.986
Complement C4-A [C04A]	192.7	7.88	71.46	3.61	1	0.795	0.676	0.202	0.074	1.224
Complement C4-B [C04B]	192.6	7.27	68.43	3.81	1	0.930	0.969	0.372	0.074	1.224
Complement component C9 [C09]	83.1	8.59	87.23	16.13	4	0.411	0.091	0.121	0.053	0.869
Complement factor B [CFAB]	85.5	7.06	0.00	1.83	1	0.638	0.689	0.889	0.050	1.418
Fibrinogen alpha chain [FIBAA]	94.9	6.00	579.65	10.97	10	1.710	0.885	0.218	0.086	1.439
Fibrinogen beta chain [FIBBB]	83.9	8.27	316.31	18.33	7	0.771	0.617	0.133	0.032	1.072
Fibrinogen gamma chain [FIBGG]	51.5	5.82	337.08	32.05	9	4.293	0.352	0.082	0.057	1.956
Fibronectin [FBN1]	262.5	5.71	410.77	3.86	5	1.332	0.141	0.108	0.048	1.133
Ig alpha-2 chain C region [IGHA2]	36.5	8.10	90.39	8.41	1	0.537	0.087	0.107	0.096	0.579
Ig gamma-1 chain C region [IGHG1]	76.1	9.33	2463.90	55.76	10	0.540	0.048	0.140	0.076	0.749
Ig gamma-2 chain C region [IGHG2]	35.9	7.59	718.02	56.20	5	0.478	0.065	0.131	0.039	0.789
Ig gamma-3 chain C region [IGHG3]	41.3	7.96	1700.44	42.44	4	0.518	0.045	0.132	0.031	0.731
Ig heavy chain V-HI region G1L [HVG1H]	12.7	8.48	0.00	7.76	1	0.306	0.039	0.294	0.038	0.731
Ig heavy chain V-HI region VH26 [HV26H]	12.6	8.28	99.34	16.24	1	0.644	0.080	0.119	0.074	1.013
Ig kappa chain C region [IGKC]	11.8	5.87	2842.73	44.15	5	0.239	0.060	0.099	0.070	0.618
Ig kappa chain V-L region CAR [KV104]	13.7	9.41	0.00	16.82	1	0.332	0.076	0.206	nd	0.518
Ig kappa chain V-L region H3C12 (Fragment) [KV110]	12.8	8.31	57.40	13.38	1	0.418	0.036	0.265	0.029	0.812
Ig kappa chain V-L region Lay [KV113]	11.8	7.96	36.32	8.33	1	0.234	0.014	0.181	nd	0.587
Ig kappa chain V-L region Roy [KV114]	11.8	5.36	32.93	7.41	1	0.344	nd	0.194	nd	0.543
Ig kappa chain V-HI region B6 [KV301]	11.6	8.25	83.10	16.67	1	0.431	0.225	0.231	0.187	0.893
Ig kappa chain V-HI region NGH (Fragment) [KV303]	10.7	6.52	33.18	9.00	1	0.298	0.054	0.166	0.022	0.539
Ig kappa chain V-HI region SE [KV302]	11.8	8.46	137.44	39.85	1	0.270	0.031	0.176	0.031	0.547
Ig kappa chain V-HI region T1 [KV304]	11.8	8.50	135.73	39.85	1	0.479	0.060	0.128	0.031	0.651
Ig kappa chain V-HI region VG (Fragment) [KV309]	12.6	4.96	0.00	26.09	1	0.409	0.347	0.393	0.395	0.567
Ig kappa chain V-IV region Lay [KV402]	12.6	7.93	54.77	7.89	1	0.604	0.044	0.259	0.052	0.931
Ig lambda chain V-III region LD6 [LV302]	11.9	5.00	0.00	7.21	1	0.497	0.026	0.317	0.013	0.773
Ig lambda-2 chain C regions [LAM2]	11.3	7.24	1365.87	79.25	2	0.401	0.077	0.099	0.060	0.749
Ig lambda-7 chain C region [LAC7]	11.3	8.29	555.88	35.06	1	0.261	0.064	0.076	0.047	0.589
Ig mu chain C region [IGHM]	49.3	6.77	1775.56	34.73	4	0.226	0.047	0.124	0.042	0.471
Ig mu heavy chain domain protein [MUCH]	43.0	5.24	1678.62	38.11	1	0.344	0.089	0.124	0.096	0.482
Igmuheavy chain lambda-like polypeptide 5 [IGLL5]	23.0	8.84	1138.28	35.05	2	0.386	0.086	0.101	0.076	0.831
Serum albumin [ALBU]	69.3	4.79	814.77	29.56	19	0.515	0.060	0.260	0.061	1.644
Vitellogenin [VTNC]	54.3	5.80	99.07	16.33	7	0.612	0.050	0.147	0.033	0.967
von Willebrand factor [VWF]	309.1	5.48	0.00	9.04	1	0.236	0.080	0.228	0.079	1.232

*nd, not detected

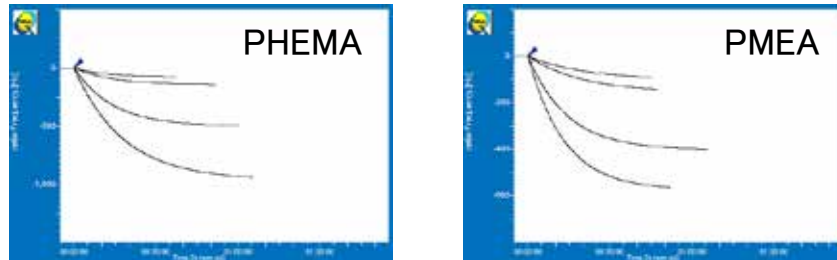
吸着量 (SUS=1.00): ■2倍以上, ■1/2以下, ■1/5以下

血管ステントの新たな金属材料であるSUS/30%F/DLCに対する血液凝固関連蛋白質の吸着はSUS及びCo-Crと比較して顕著に抑制されており、ヒト血液を用いたin vitro血小板吸着試験やミニプタを使用したin vivo再狭窄評価試験と一致する成績が得られた。

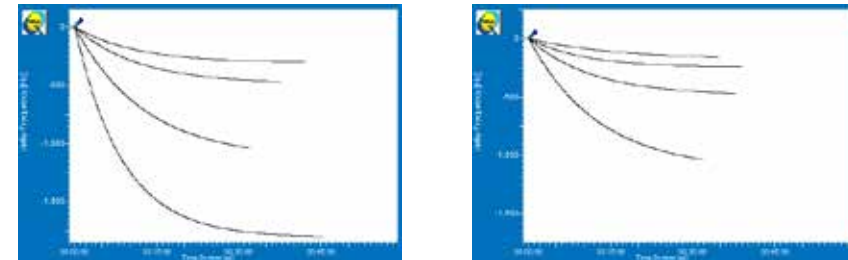
蛋白質吸着の動力学特性を指標とした血栓性評価法の確立に関する研究

QCMセンサーグラムと速度論的解析

ビトロネクチンの吸着挙動

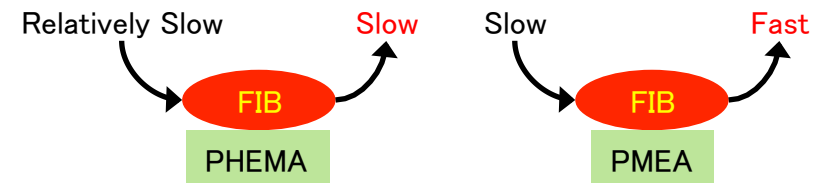
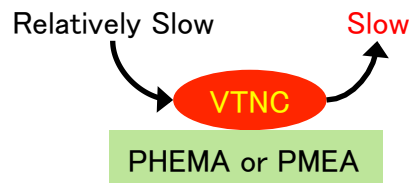


フィブリノゲンの吸着挙動



Polymer	Adsorption of vitronectin			
	K_a (M^{-1})	K_d (M)	K_{on} ($M^{-1}\cdot sec^{-1}$)	K_{off} (sec^{-1})
PHEMA	2.42E+07	4.13E-08	2.27E+04	9.37E-04
PHM75/25	2.46E+07	4.06E-08	2.00E+04	8.12E-04
PHM50/50	2.53E+07	3.96E-08	2.11E+04	8.35E-04
PHM25/75	2.62E+07	3.82E-08	2.07E+04	7.91E-04
PMEA	2.59E+07	3.86E-08	2.01E+04	7.75E-04
PET	4.10E+10	2.44E-11	1.25E+06	3.05E-05
PBT	4.71E+10	2.12E-11	1.49E+06	3.16E-05
PA6	2.07E+10	4.84E-11	9.21E+05	4.46E-05
PA66	1.77E+10	5.66E-11	9.14E+05	5.18E-05

Polymer	Adsorption of fibrinogen			
	K_a (M^{-1})	K_d (M)	K_{on} ($M^{-1}\cdot sec^{-1}$)	K_{off} (sec^{-1})
PHEMA	2.49E+07	4.01E-08	2.37E+04	9.49E-04
PHM75/25	2.23E+07	4.48E-08	2.26E+04	1.01E-03
PHM50/50	2.20E+07	4.54E-08	2.29E+04	1.04E-03
PHM25/75	2.01E+07	4.97E-08	2.18E+04	1.08E-03
PMEA	1.24E+07	8.05E-08	1.85E+04	1.49E-03
PET	1.75E+09	5.70E-10	2.84E+05	1.62E-04
PBT	1.46E+09	6.87E-10	2.62E+05	1.80E-04
PA6	5.25E+08	1.91E-09	9.71E+04	1.85E-04
PA66	5.48E+08	1.82E-09	8.39E+04	1.53E-04



ビトロネクチンは、ポリ(メタ)アクリレート系材料間で吸着挙動に顕著な差は認められなかった。PHEMA及びPMEA表面に比較的ゆっくり吸着し、ゆっくり脱着すると考えられる。

フィブリノゲンは、ポリ(メタ)アクリレート系材料間で、MEA比率の増加に伴って、解離速度定数が増加し、結合定数が低下する傾向が認められた。

医療材料の血栓性評価マーカーの検証に関する研究

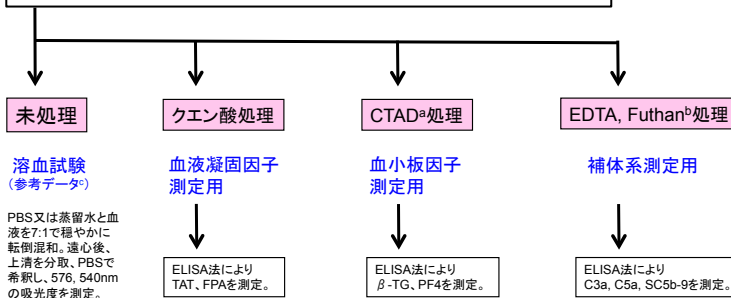
血液適合性試験の標準的評価項目

試験項目	評価項目
1	血栓形成 付着物/ 付着状態
2	血液凝固 トロンビン-抗トロンビン複合体 (TAT)
	フィブリノペプチドA (FPA)
	部分トロンボプラスチン時間 (PTT)
3	血小板 血小板数
	血小板放出因子 (β -トロンボグロブリン (β -TG))
	血小板第4因子 (PF4)
4	血液学的項目 全血算 (CBC)
	溶血
5	補体系 補体活性化産物 (C3a)
	補体活性化産物 (C5a)
	補体活性化産物 (SC5b-9)

「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」
(薬食機発0301第20号 平成24年3月1日)より

血液適合性試験

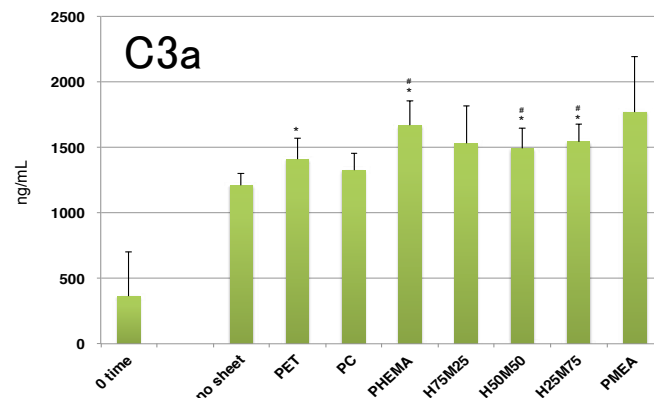
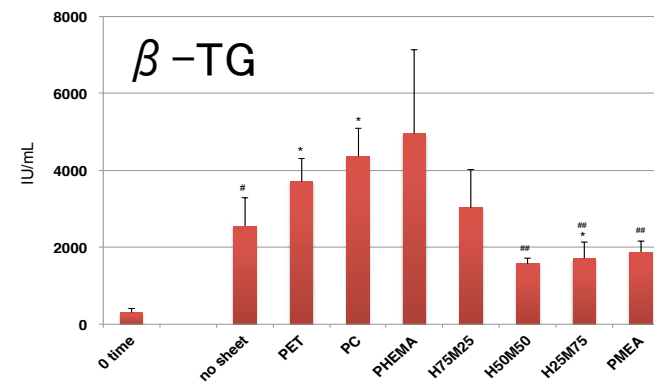
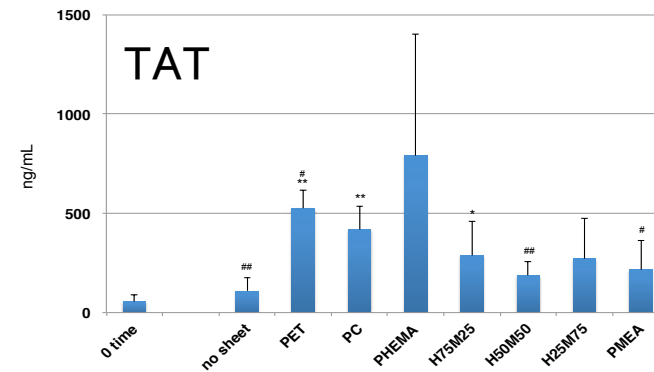
ヒト全血(ヘパリン 2U/mLを含む)と被験試料(6 cm²/mL血液)を、37°C、2時間、緩やかに振盪(60 rpm)後、各試験項目に応じて血液をサンプリングした。



^aCTAD: citrate, theophylline, adenosine and dipyridamole (血小板凝集抑制)

^bFuthan: Nafamostat Mesilate (補体分解阻害剤)

^cASTM法ではクエン酸処理血、NIH法ではシュウ酸処理血、MHLW法では脱繊維血、先に血液を希釈後、接触試験



展示品の紹介

第37回日本バイオマテリアル学会大会 (2015.11, 京都)

1P-132 高分子材料表面がヒト単球系細胞の活性化に与える影響について

国立医薬品食品衛生研究所医療機器部、九州大学 先端物質化学研究所 ソフトマテリアル部門
 ○加藤 玲子¹、鹿島 由二¹、比留間 瞳¹、小森谷 薫¹、宮島 敦子¹、田中 賢²、新見 伸吾¹



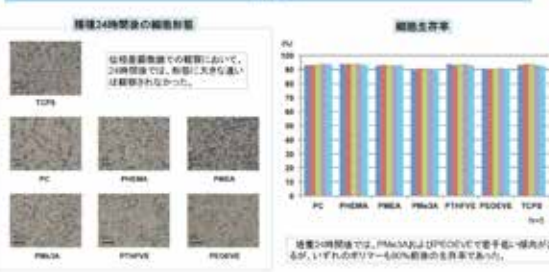
背景・目的

近年、材料表面構造の違いが、タンパク質吸着の量や細胞の付着の促進・抑制に与える影響が注目されている。細胞の付着特性は重要な生体反応の第一歩であり、これが生体適合性の高い生体材料として採用されている生体適合性高分子材料である。poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA)、poly(2-methoxyethyl methacrylate) (PMEMA)に加え、PHEMA接枝高分子材料である、poly(2-methoxyethyl methacrylate)-*g*-poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA-*g*-PHEMA)と、poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-*g*-poly(2-methoxyethyl methacrylate) (PHEMA-*g*-PMEMA)の両方を用いた材料の細胞付着特性を比較検討し、細胞付着に与える影響を明らかにした。

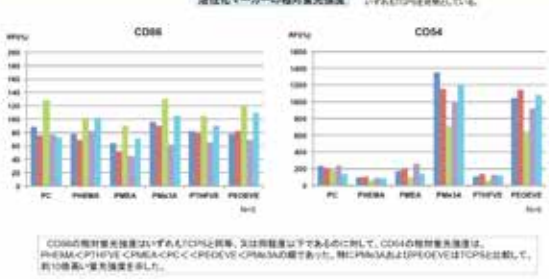
材料・方法

1. 試料材料
 シート型熱硬化性材料(熱硬化性PCシート厚さ1mm, 厚さ35mm)にPHEMA, PMEMA, PHEMA-*g*-PHEMA, PHEMA-*g*-PMEMAをそれぞれコートする。
 2. 細胞培養
 6well cell culture plate (Corning)に、Tissue culture-treated polystyrene (以下、TCP)と比較し、PHEMA系又はPMEMA系シートを貼付し、ヒト単球系細胞(Hs-27)を10⁵個/cm²に播種し、37°C、5% CO₂環境で培養する。

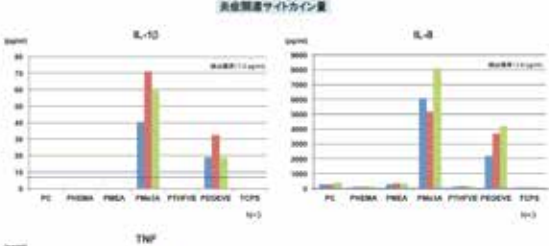
結果



活性化マーカーの発光強度



免疫関連サイトカイン



考察

CD86および高活性サイトカインであるIL-6、IL-10、TNFの発現は、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高発現した。PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAは、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高発現した。PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAは、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高発現した。

考察

ヒト単球系細胞(Hs-27)の付着は、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高付着した。PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAは、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高付着した。

分子動力的シミュレーションを用いた材料表面の温度条件と水分子挙動の相関解析

○植松美幸、梶島由二、中岡竜介、新見伸吾
 国立医薬品食品衛生研究所医療機器部

はじめに

医薬品分野においては、リード化合物の探索にin silico解析が用いられているが、コンピュータシミュレーションが材料表面の現象に適用された事例はない。近年、医用材料の生体適合性は材料表面における水分子の存在状態と密接に関連していることが明らかになりつつある。我々は新規材料の開発と関連することを目的として、中間水の存在状況から医用材料の生体適合性を予測する分子動力学シミュレーションの開発を進めている。本研究では、中間水を含む代表的な高分子材料であるPoly(2-methoxyethyl methacrylate) (PHEMA)を対象とした分子動力学シミュレーションを行い、表面状態における水分子の挙動を解析して、不凍水、中間水及び自由水と定量的に示すことを試みた。

理論・仮定

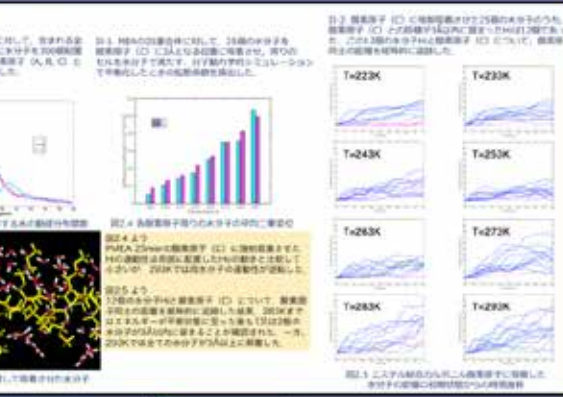
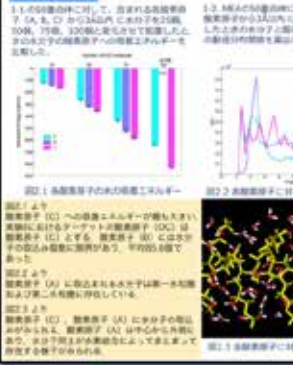
生体/材料界面における水分子の構造が生体適合性に大きな役割を果たすという考えがある。高分子中の水は大きくわけて次の3種類がある。(a) 自由水：通常の凝固点で凍る水。(b) 中間水：凝固点より低い温度で凍る水。(c) 不凍水：凝固点以下で凍らない水。

材料・方法

1. 材料の作成
 PHEMA (300nm) に対して、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAをそれぞれ作成した。PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAは、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高付着した。



結果



考察

中間水は、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高付着した。PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAは、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高付着した。

まとめ

PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高付着した。PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAは、PHEMA系とPMEMA系PHEMA-*g*-PHEMAに顕著に高付着した。

終わりに

ご静聴ありがとうございました



国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

薮島 由二
haishima@nihs.go.jp