

早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) 及び東京大学大学院工学系研究科との連携による革新的医薬品・医療機器・再生医療製品等実用化促進事業

新見伸吾^{#a}, 梅津光生^{*1a}, 伊関洋^{*1}, 岩崎清隆^{*1}, 笠貫宏^{*1},
原田昇^{*2a}, 光石衛^{*2}, 北森武彦^{*2}, 鄭雄一^{*2},
中岡竜介, 薮島由二

Projects to accelerate the practical use of innovative medical devices to collaborate with TWIns, Center for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University and School of Engineering, The University of Tokyo

Shingo Niimi^{#a}, Mitsuo Umezu^{*1a}, Hiroshi Iseki^{*1}, Kiyotaka Iwasaki^{*1}, Hiroshi Kasanuki^{*1},
Noboru Harada^{*2a}, Mamoru Mitsuishi^{*2}, Takehiko Kitamori^{*2}, Yuichi Tei^{*2},
Ryusuke Nakaoka, Yuji Haishima

Division of Medical Devices has been conducting the projects to accelerate the practical use of innovative medical devices to collaborate with TWIns, Center for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University and School of Engineering, The University of Tokyo. The TWIns has been studying to aim at establishment of preclinical evaluation methods by "Engineering Based Medicine", and established Regulatory Science Institute for Medical Devices. School of Engineering, The University of Tokyo has been studying to aim at establishment of assessment methodology for innovative minimally invasive therapeutic devices, materials, and nanobio diagnostic devices. This report reviews the exchanges of personnel, the implement systems and the research progress of these projects.

Keywords: Practical use of innovative medical devices, Establishment of preclinical evaluation methods, Establishment of assessment methodology

1. 研究目標

本事業は、革新的な技術に基づく医療機器について、当該技術に係る有効性及び安全性の評価方法を確立するために必要な試験・研究を実施し、国が作成する審査ガイドラインの発信に繋げることを主な目的としている。大学が所有する最先端の技術や知見等を適切な形としてガイドライン化するためには、産官学から成る綿密な連

携体制を構築する必要がある、本事業の実施形態において大学と国立衛研は不可分の関係にある。

(1) 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns)

革新的医療機器を開発実用化していくためには、既存評価法では安全性と有効性の評価が不十分なことが多く、実臨床を想定した医工学に基づく性能評価法のイノベーションが必要となる。図1に早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) との連携事業内容を示す。本研究事業では、生体のモデリング・シミュレーション技術を発展させ、特に動物及びヒトによる評価が困難であり、新たな安全性・有効性評価手法の開発が期待されている。①耐久性試験、②血液適合性試験、③ナビゲーション・ロボットに関するガイドラインを作成するための基盤となる定量的評価法を確立する。また、世界初の臨床治療が始まった自己心膜を利用した、④ステントレス僧帽弁 (国産人工弁へと発展) の安全な普及のための手術

[#] To whom correspondence should be addressed: Shingo Niimi; Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501; Tel: +81-3-3700-9268; Fax: +81-3-3700-9268; E-mail: niimi@nihs.go.jp

^a These three authors contributed equally to this work.

^{*1} TWIns, Center for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University

^{*2} School of Engineering, The University of Tokyo



図1 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) との連携事業内容

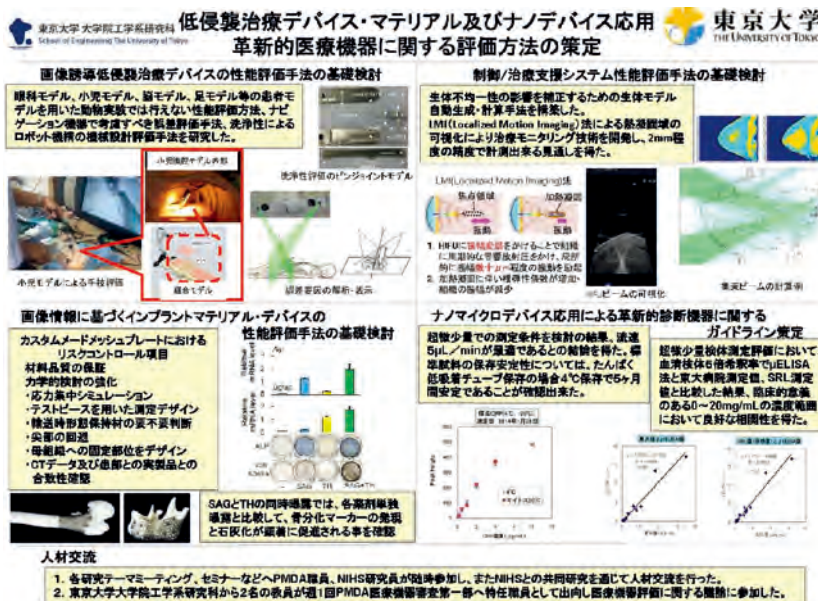


図2 東京大学大学院工学系研究科との連携事業内容

支援医療機器及びトレーニングシステムの開発を目指す。

(2) 東京大学大学院工学系研究科

図2に東京大学大学院工学系研究科との連携事業内容を示す。低侵襲治療デバイス・マテリアル及びナノマテリアルデバイス応用革新的診断機器に関するガイドラインの作成を目指して、①テーラーメイドインプラントデバイス、②集束超音波治療器、③手術支援ロボット・画像誘導システム、④ナノマイクロ検査システム等の革新的な開発シーズに関する研究開発を通じて、その安全性・有効性の評価指標を工学、医学の両面から、多角的

及び総合的に検討する。

2. 連携体制

(1) 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns)

国立衛研医療機器部の新見、靛島、宮島、迫田、植松と早稲田大学先端生命科学センター (TWIns) の秋山が事務局となり、研究成果の標準化へ向けた産官学から成る検討組織を構築し、厚生労働省及びPMDAにおいて有効活用できる試験規格の作成に係る検討を綿密に推進している。本検討会にはPMDAからも多くの方が参加している。新見、靛島、宮島、迫田、植松が早稲田大学の

招聘研究員、早稲田大学の岩崎教授、秋山研究助手が国立衛研の客員研究員及び協力研究員となり人材交流を推進している。

(2) 東京大学大学院工学系研究科

新見、中岡、薮島、植松が本事業のミーティングに参加している。中岡、植松が東京大学客員研究員、東京大学工学系研究科藤澤特任研究員が国立衛研の研究生として共同研究を行うことで、人材交流を促進している。

3. 研究内容

(1) 早稲田大学先端生命科学センター (TWIns)

①血管ステント耐久性試験法 冠動脈ステントの耐久性を評価するため屈曲負荷型加速耐久装置を開発し、ステント破断に至るまでの破断サイクル数の関係について検討した結果、血管モデルの屈曲角度の角度振幅の大きさが破断耐久性に顕著な影響を及ぼすことを明らかにした。大腿膝窩動脈ステントに関しては、同様にデザインの異なるNi-Ti合金製の5種類のステントについてねじれと伸縮の複合負荷、曲げ負荷に対する破断耐久性を検討した結果、製品毎に破断の発生の有無及び発生部が異なることを明らかにした。以上の結果をもとに冠動脈ステントの耐久性試験法ガイドラインを産官学連携のもとに取りまとめ、JIS化を進めることが決定され、厚生省医療機器審査管理課室長通知等として発布する検討をしている。なお、大腿膝窩動脈ステント耐久性試験法ガイドラインもまとまりつつあり、次年度中にJIS化作業を開始する予定である。

②血液適合性評価試験法 左心補助人工心臓用脱血管の*in vitro*血栓性試験法を構築し、補助人工心臓EVAHEARTの市販後データで明らかになった課題である左心室脱血管周囲での血栓形成とその飛散リスクを評価した結果、EVAHEARTの改良型チタンメッシュ脱血管は、平滑表面を有する従来の脱血管と比較して急性期の血栓飛散リスクを低減できることを明らかにした。本成果は、厚生労働省及びPMDAによる一部変更申請の承認の際の参考データとして活用された。本試験法では、生体を模した体外循環回路を利用して当該機器の植え込みに伴って生じる血栓性及び形成された血栓の飛散量を測定する。飛散血栓の有無は動物試験における腎臓の病理所見から判定することができるが、その他の臓器・組織を含め、全身へ飛散した血栓量を病理組織学的解析により数値化することは不可能である。この点において、本試験法は新たな血栓性試験法として非常に有益である。本試験法のガイドラインが産官学連携のもとまとまりつつあり、次年度中にJIS化作業を開始する予定である。

③ナビゲーション・ロボット評価試験法 γ -ナイフについてFlat Panel Detector とデータ処理ソフトウェアから構成されるソフトウェアシステムを試作し、照射部位の3次元的な線量分布を直接的に把握する方法として「Polymer Gel Phantom」という独自コンセプトの検証実験を実施した結果、 γ 線照射領域をさらに簡便に3次元的に捉える機能が確認された。

④ステントレス僧帽弁開発 ステントレス僧帽弁(NORMO弁)の特許が米国で成立した。また、自己心膜を手術場でステントレス僧帽弁(NORMO弁)の前尖と後尖の形状に切る打ち抜き器のプロトタイプを作成した(特許出願準備中)。さらに、心膜を利用したステントレス僧帽弁の構造を解析した。

(2) 東京大学大学院工学系研究科

①テラーメイドインプラントデバイス 画像情報に基づきテラーメイドを行うインプラントデバイスについて性能評価手法の基礎的検討を行い、リン酸カルシウム製及びチタン製のインプラントデバイスについて、リスク分析の結果や承認時の指摘事項から、リスクコントロールすべき事柄の抽出、画像情報を基にしたデザイン・製造のポイントの明確化を行い、それぞれ検討を行った。また、低分子生理活性物質をしかるべき手法で人工骨に搭載したインプラントデバイスを考案し、生理活性物質単独、および複合デバイス全体としての有効性を*in vivo*および*in vitro*において明らかにした。

②集束超音波治療器 制御/治療支援システム性能評価手法について基礎的検討を行い、生体不均一性の影響を補正するための生体自動生成・計算手法を構築した。なお、集束超音波治療器による非侵襲治療については、今年度から東北大学と共同で検討会を立ち上げ、基盤技術と非臨床系に関するガイドラインの作成を開始した。

③手術支援ロボット・画像誘導システム 性能評価手法について基礎的検討を行い、小児外科医による手技評価では小児胸腔モデルは成人モデルに比べて熟練者と非熟練者の差が大きくでることが判明し、評価系としての妥当性が示された。

④ナノマイクロ検査システム 標準試料の安定性及び測定条件の最適化について基礎的検討を行い、最適な流速及び保存安定条件を明らかにした。さらに、本システムを用いて測定したCRP値は東大病院測定値、SRL社測定値と臨床的に意義のある濃度範囲において良好な相関性が得られることを明らかにした。