

みらいの医薬品・医療機器の 品質をどう“はかる”か？

あたらしい医療機器（脱細胞化組織）の 安全性評価にむけた取り組み



国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



Division of
Medical
Devices

野村 祐介

nomura@nihs.go.jp₁

演題発表に関連し、筆頭著者野村祐介の、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

＊本講演の内容は規制当局等の正式
見解ではありません

医療機器部の所掌業務

医療機器・医用材料の試験、検査及び試験的製造並びにこれらに必要な研究を実施（AMED等）。研究業務を主体とし、その経験・成果を生かして、行政依頼試験、行政支援業務を行っている（規制への反映）。

◆ 開発支援

- 医療機器開発支援ネットワーク
- よろず相談（開発に係る薬事等）
- 医療機器の試験的製造



◆ 不具合原因の解明

- 不具合データの集積・解析
- 不具合品の各種評価（化学的、生物学的、微生物学的、力学的評価）
- 不具合再現試験等評価試験（医療機器と薬剤の相互作用）



◆ 標準化への取り組み

- 次世代医療機器評価指標作成事業
- JIS規格・適合性認証基準等原案作成事業
- 国際標準化活動（ISO国内委員等）
- 新たな評価方法を標準化するための提案



◆ 新たな評価方法の開発

- 生物学的安全性試験法
- 性能評価試験法
- *in vitro*耐久性試験法
- *in silico*材料試験法
- 動物実験代替法開発
- 化学分析を併用した生物学的安全性評価法
- 標準材料開発
- エンドトキシン試験



医療機器の分類と規制

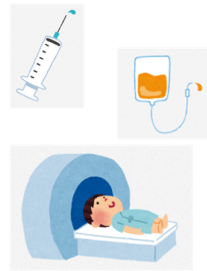
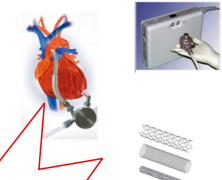
身近な医療機器

(小)

リスク

(大)

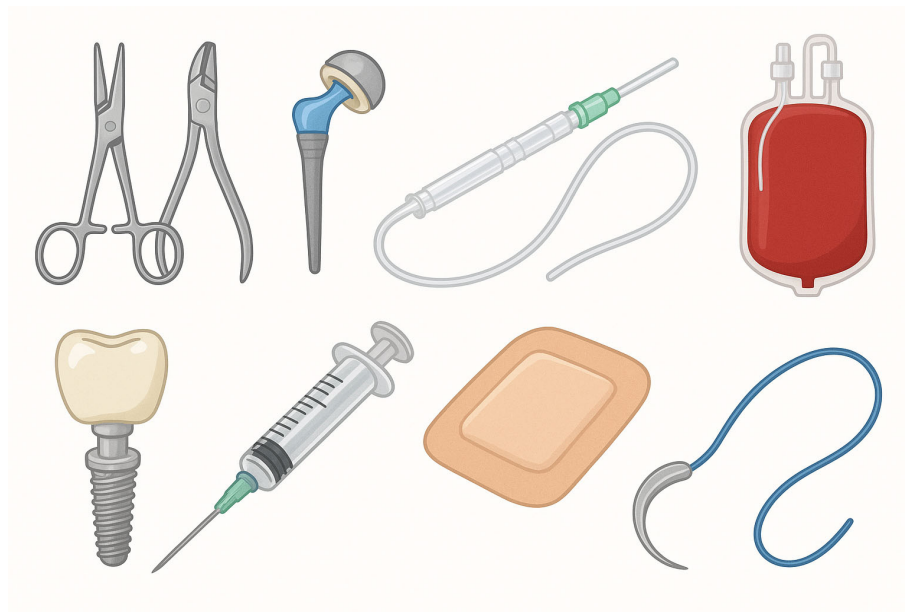
高度な医療機器

クラス (国際分類)	クラス I#	クラス II#	クラス III#	クラス IV#
医療機器の分類 (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	大臣承認(PMDAで審査)	
具体例	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの。 (例) メス、ピンセット、救急絆創膏、体温計、X線フィルムなど 	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの。 (例) 注射針、血液パック、補聴器、MRI、内視鏡、X線撮影装置など 	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの。 (例) 透析器、人工関節、人工呼吸器、輸液ポンプ、コンタクトレンズ、血管内カテーテルなど 	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの。 (例) ペースメーカ、人工心臓弁、血管内ステントなど 

多種多様

医療機器、医用材料の原材料

- **金属**（ステンレス鋼、チタンなど）：手術器具、インプラント
- **プラスチック**（PEEK、PVC、など）：カテーテル、血液バッグ、チューブ
- **セラミック**：歯科材料、人工関節の表面
- **ガラス**：注射器
- **シリコン**：医療用パッド、人工皮膚
- **生体適合性ポリマー**：縫合糸



5

医療機器、医用材料の原材料

天然由来材料

アルギン酸	創傷被覆材
ヒアルロン酸	関節注射
セルロース	創傷保護膜

動物組織

架橋品や乾燥品は昔から利用されている

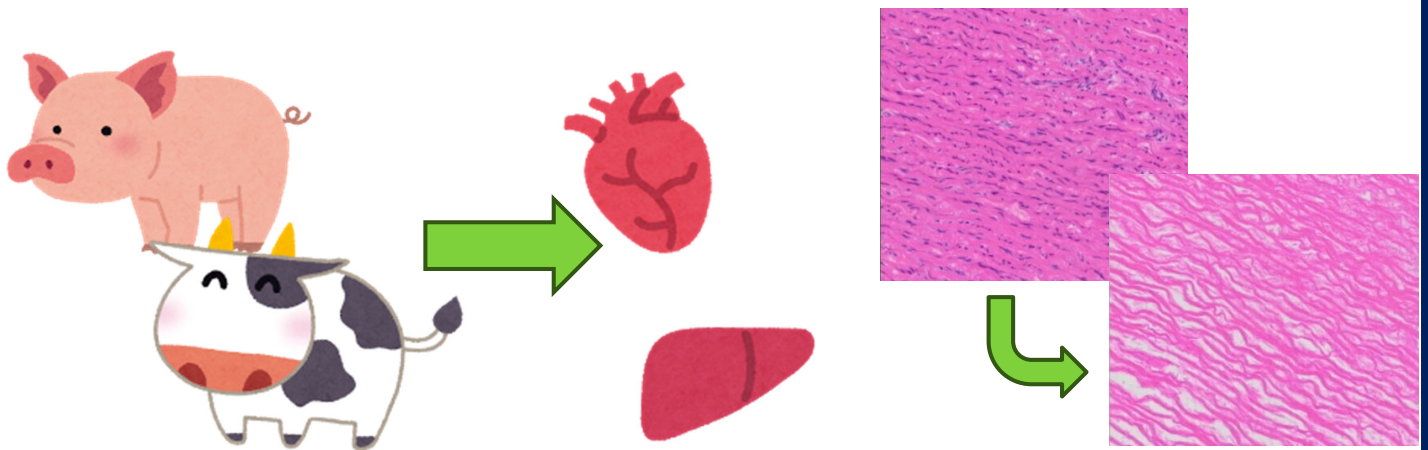


カーペンター
エドワーズ
牛心のう膜
生体弁
マグナEASE
ThermaFix Process



6

脱細胞化組織とは

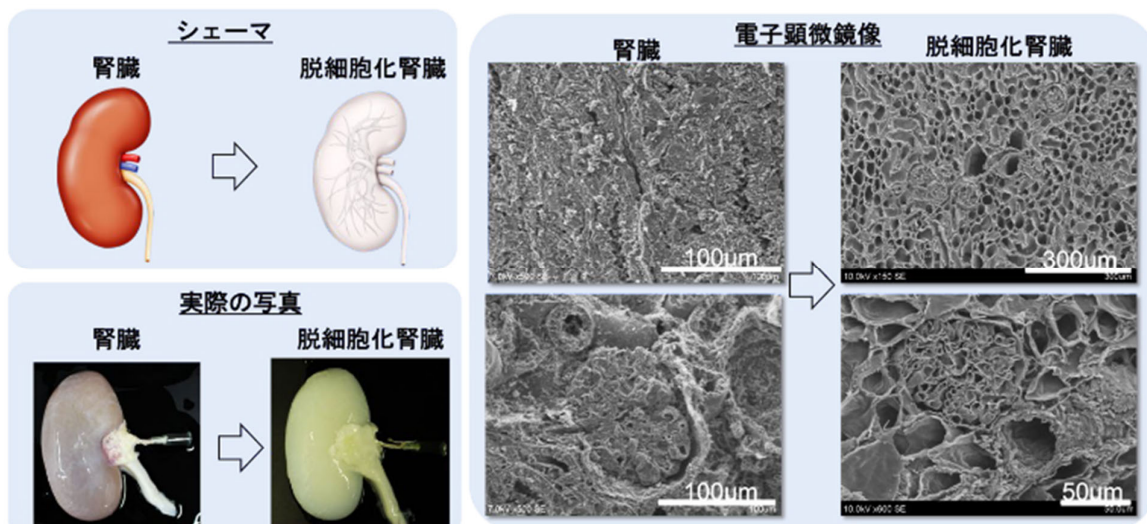


動物由来組織を材料として、生細胞を死滅させる工程及び細胞成分を除去する脱細胞化プロセスを経て製造された新しい医療機器

- 食用家畜が原材料であり、有効利用ともなる
- 異種移植は「医療機器」ではない

7

脱細胞化組織とは

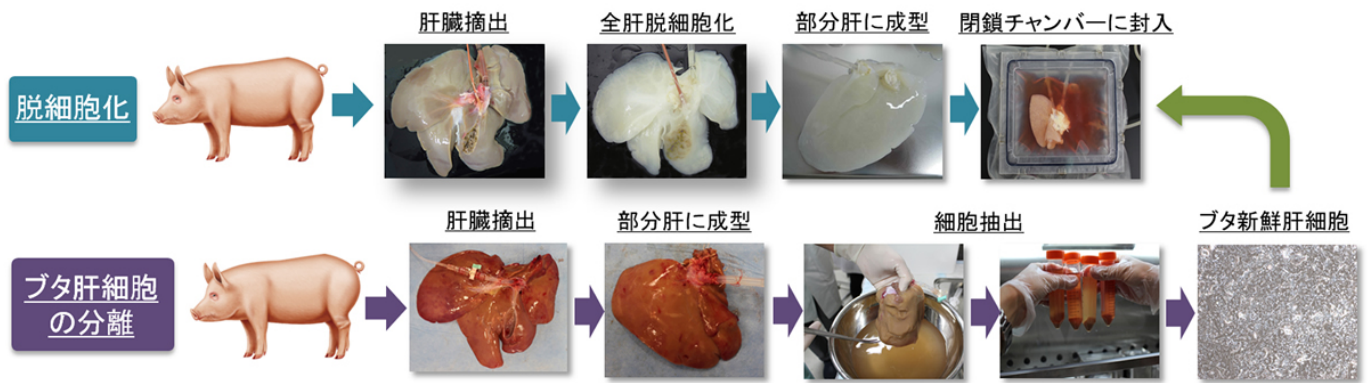


<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2022/3/3/220303-1.pdf>

- 臓器から細胞成分を除去し、コラーゲンを主体とした骨格のみを残す
- 「脱細胞」した骨格は、立体臓器を再生させるための足場構造として機能

8

脱細胞化組織とは



<https://hepato.umin.jp/kouryu/kouryu35.html>

- 脱細胞化組織に細胞等を充填して、「再細胞化」させる移植技術も研究が進められている。

将来的に臓器移植も可能になる？

9

脱細胞化組織とは

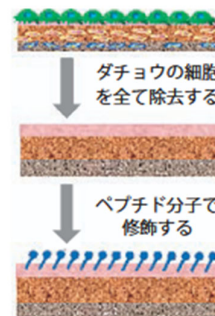
吉野家ホールディングス、持続可能な未来のためにオーストリッチ（ダチョウ）に関する事業を開始 吉野家ではSPEEDIAのオーストリッチミートを用いた“第4の肉”となる商品を販売

2024.8.28 プレスリリース

YOSHINOYA HOLDINGS

SPEEDIA

吉野家



世界最細最長の再生型人工血管
(内径2~3mm、長さ~30cm)

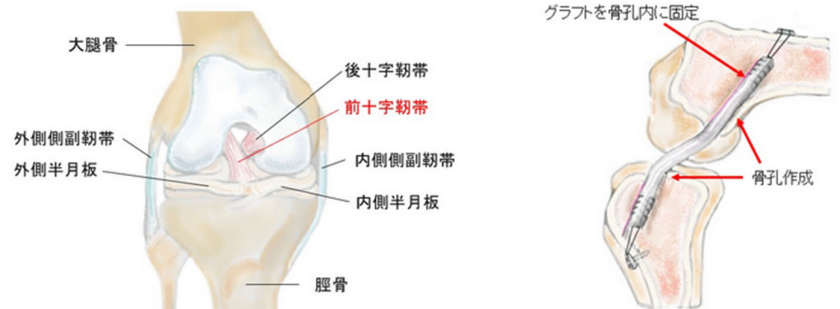
図1 ダチョウ頸動脈由来脱細胞化超小口径人工血管

<https://www.yoshinoya.com/2024/0902/>

https://www.hokukei.or.jp/contents/pdf_exl/industry-academia-collaboration2506.pdf



<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20250411/k10014775281000.html>

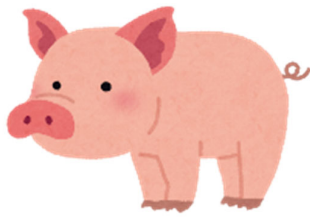


<https://www.iwasaki.mmech.waseda.ac.jp/thema/thema5-html/>

日本でも研究開発が進められている。

10

脱細胞化組織は安全なのか？

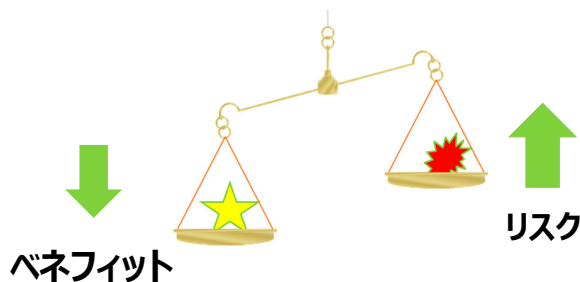


人体に使えるの？
ちゃんと機能するの？

安全性、品質の評価が重要！！！！

11

審査の考え方



- リスク・ベネフィットバランスの見積もり
- 製品開発のコンセプト
- 臨床上のニーズ

非臨床試験において考慮すべき点

- ✓ 原材料の新規性
- ✓ 品質
- ✓ 有効性
- ✓ 安全性
- ✓ 機器の性能
- ✓ 安定性・耐久性 etc.

製品のコンセプトに応じた適切な評価が実施されているか？

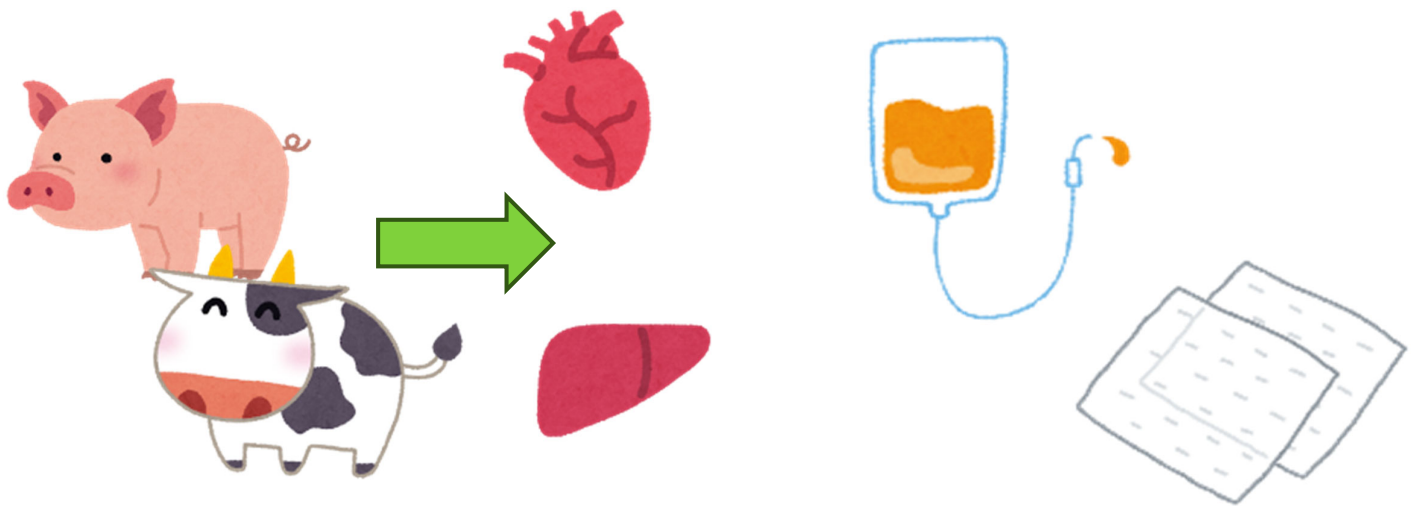
臨床試験（治験）において考慮すべき点

- ✓ 目的
- ✓ 適用対象
- ✓ 対照群
- ✓ 評価項目
- ✓ 試験期間 etc.

適切な試験・評価デザインのもと、安全性、有効性が十分に評価できているか？

12

審査の考え方



生体由来材料

金属や高分子材料等

これまでの材料と比較して、留意すべきポイントを整理するための科学的な検証と議論が必要となる。

13

国立衛研の取り組み

AMED研究

次世代医療機器・再生医療等製品 評価指標作成事業

◆ 新たな評価方法の開発

- 残留物
- 生物学的安全性
- 力学特性
- etc



◆ 評価項目整理



➤ 連携しながら国産製品の開発促進を目指す

14

AMED

◆ 新たな評価方法の開発

- 残留物
- 生物学的安全性
- 力学特性
- etc

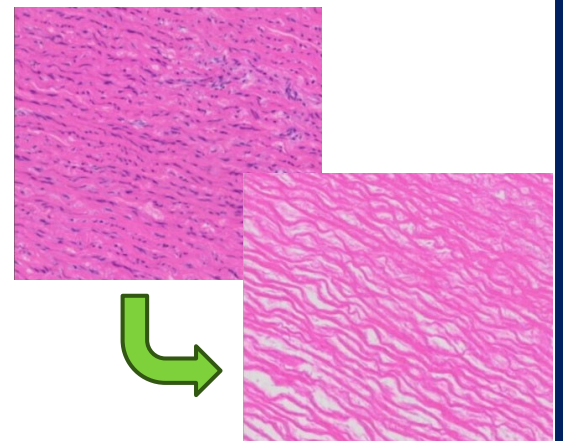
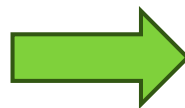
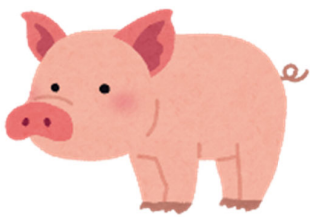
次世代医療機器・再生医療等製品 評価指標作成事業

◆ 評価項目整理



➤ 連携しながら国産製品の開発促進を目指す

脱細胞化組織を利用した医療機器の品質及び安全性評価法の開発に関する研究 ＜ 研究期間：令和4-6年度（3年計画） ＞



食用のブタ大動脈を購入し
モデル材料とした

- ① 脱細胞化組織に残存するサイトカイン、核酸並びに残留化合物等の同定及び評価
- ② マクロファージ表現型を指標とした新規生体適合性評価法の開発
- ③ 従来の生物学的安全性評価を脱細胞化組織等に適用する際の問題点の検証と解決法の開発
- ④ 脱細胞化組織の製造工程における力学特性変化と影響評価

①残留物質の同定及び評価に関する研究

現状の課題

- 生体由来脱細胞化組織の骨格となる細胞外マトリクス（ECM）に残存するタンパク質やエクソソーム等が生体組織の再構築に多くの良好な影響を与えていることが報告されているが、詳細は不明である。
- 製造過程において使用した化学物質等の残留が生体に影響を与える懸念がある。



高静水圧 High hydrostatic pressure : HHP処理（物理的）
ドデシル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム : SDS、SDSSDC処理（化学的）

・化合物

脱細胞化に利用する化合物（SDSや有機溶媒等）等

・核酸

組織由来の遺伝子（dsDNA）やエクソソーム（miRNA）等

・タンパク質

ECM吸着タンパク質やエクソソーム含有蛋白質等

本研究の目標

- 最終製品に残存するタンパク質等を回収、解析し、当該物質を同定すると共に、生体を与える影響を評価することで、品質評価に係る指標として検証及び提案
- 当該製品に残留する化学物質についても、抽出、解析し、安全性評価法の検証

17

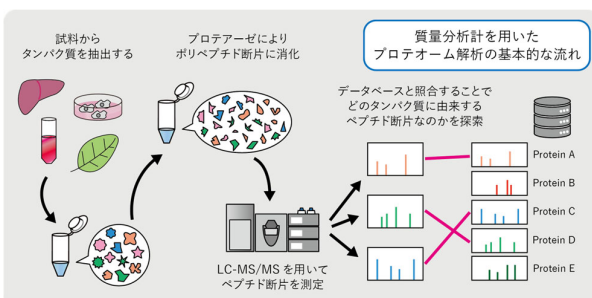
①残留物質の同定及び評価に関する研究

現状の課題

- 生体由来脱細胞化組織の骨格となる細胞外マトリクス（ECM）に残存するタンパク質やエクソソーム等が生体組織の再構築に多くの良好な影響を与えていることが報告されているが、詳細は不明である。
- 製造過程において使用した化学物質等の残留が生体に影響を与える懸念がある。

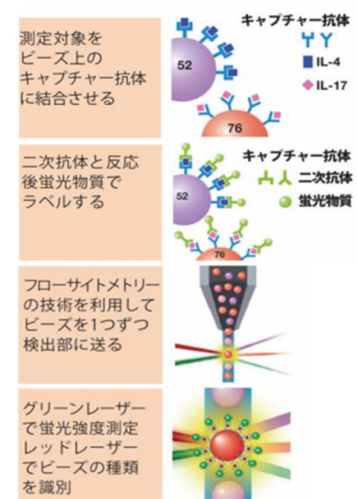


高静水圧 High hydrostatic pressure : HHP処理（物理的）
ドデシル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム : SDS、SDSSDC処理（化学的）



<https://humanmetabolome.com/jpn/service/proteome/>

プロテオーム解析 BioPlex



https://www.a-cel.co.jp/sp/serviceinfo_multiplex.html

18

①残留物質の同定及び評価に関する研究

現状の課題

- 生体由来脱細胞化組織の骨格となる細胞外マトリクス（ECM）に残存するタンパク質やエクソソーム等が生体組織の再構築に多くの良好な影響を与えていることが報告されているが、詳細は不明である。
- 製造過程において使用した化学物質等の残留が生体に影響を与える懸念がある。



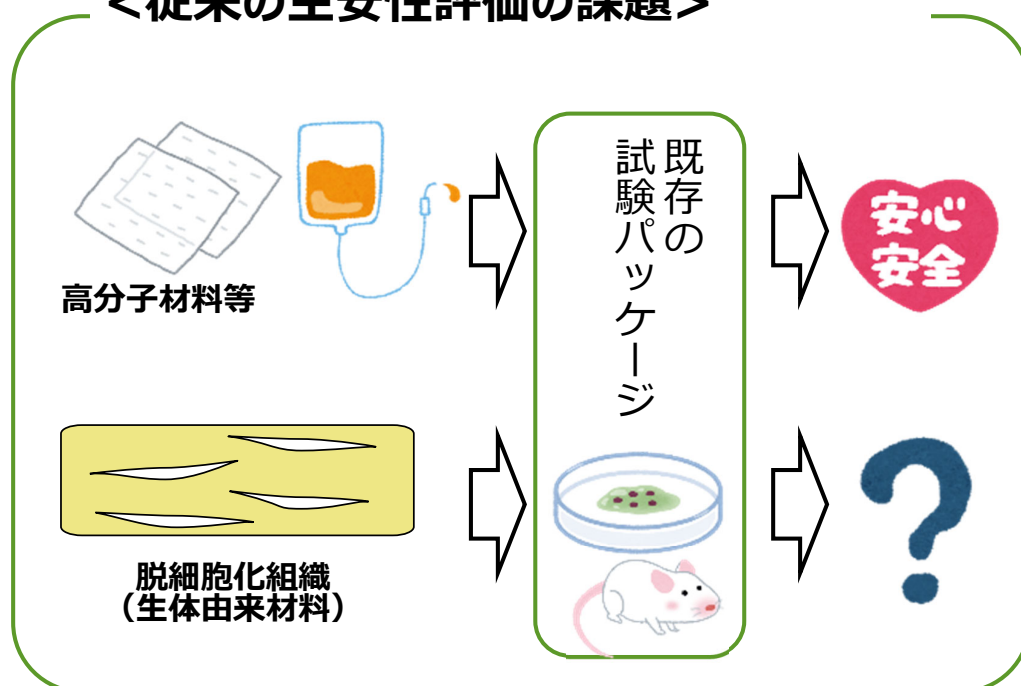
高静水圧 High hydrostatic pressure : HHP処理（物理的）
ドデシル硫酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム : SDS、SDSSDC処理（化学的）

- 開発品のコンセプト（創傷被覆材、移植代替・・・）
 - 適用部位（皮膚、臓器、血管・・・）
 - 効能・効果（治療促進、組織代替・・・）
- に合わせて評価が可能となる

19

③生物学的安全性評価の問題点抽出と解決に関する研究

<従来の生安性評価の課題>



本研究の目標

- 脱細胞化組織を利用する医療機器の生安性評価において、従来試験法を適用した際の問題調査及び当該医療機器の特性を踏まえた評価法の最適化を目指す。

20

③生物学的安全性評価の問題点抽出と解決に関する研究

1 : 細胞増殖の測定_コロニー形成法

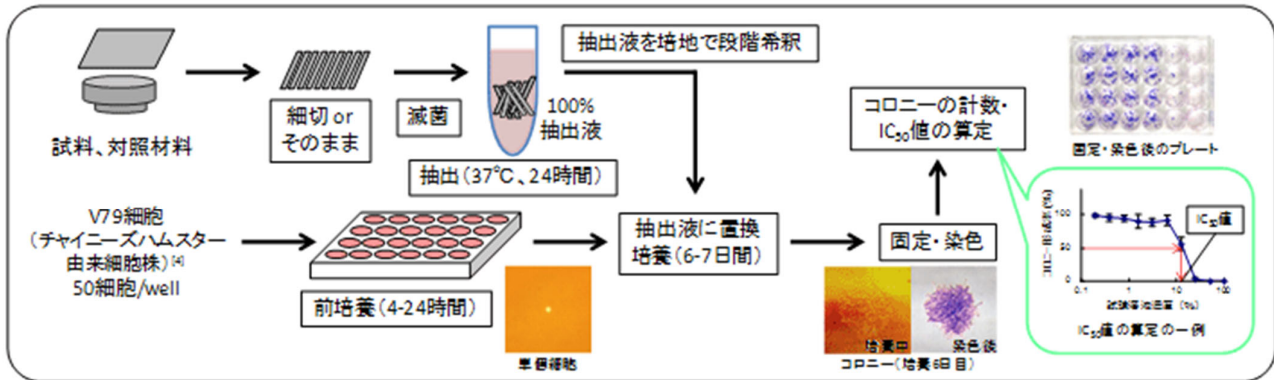


図1: コロニー形成阻害試験の試験手順概要

株式会社UBE科学分析センターHPより抜粋

- HHP処理、SDS処理組織で異なる挙動
- 残留SDSが影響したと思われる
- ⇒①残留物評価と相関あり
- 判定が疑われる事例（偽陽性）が判明
- ⇒原因不明

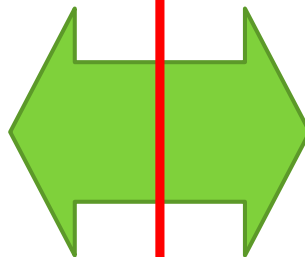
21

国立衛研の取り組み

AMED

◆ 新たな評価方法の開発

- 残留物
- 生物学的安全性
- 力学特性
- etc



◆ 評価項目整理



➤連携しながら国産製品の開発促進を目指す

22

承認番号
:22700BZX00366000

評価指標案のテーマ選定

- 審査時に参照する資料である
- 新規性を有し、審査の経験が無い
- 開発後期（治験中など）で、実現性と緊急性がある
- 革新性、応用性及び市場性がある

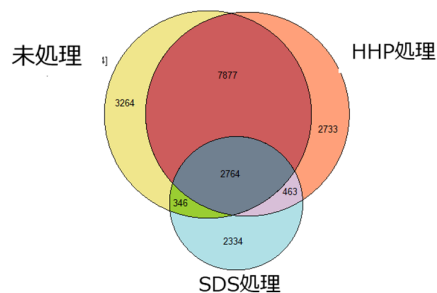
審査における論点、留意点を抽出し、
その対応案を取りまとめる

脱細胞化組織利用機器の品質及び安全性に関する 評価指標（案）

1. はじめに
2. 本評価指標の対象
3. 本評価指標の位置付け
4. 評価にあたって留意すべき点について
 - （1）基本的事項
 - （2）品質及び安全性に係る試験
 - ① 物理的、化学的特性
 - ② 脱細胞化の評価
 - ③ 生物学的安全性
 - ④ 力学的特性
 - ⑤ 熱特性
 - ⑥ 安定性
 - （3）非臨床試験
 - （4）臨床試験

脱細胞化の評価

<AMED>



製造工程によって残留タンパク質が異なる
⇒タンパク質評価が有用である可能性

細胞残渣が安全性に影響を与えることがあると共に、脱細胞化の程度を評価できることから、細胞残渣に関する評価を実施することが望ましい。**残渣評価**の際には以下の事項が参考となる。

ウ) 製造工程に利用した化合物や酵素類等

オ) 生理活性物質

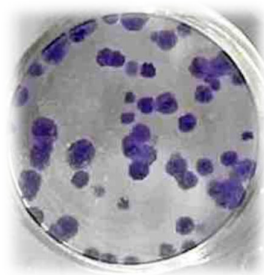
開発機器のコンセプトが脱細胞化組織に残存する生理活性物質を利用した治癒促進等である場合、機器に含まれる**生理活性物質が品質に重要な要因**となる。開発機器が当該コンセプトを有する場合、脱細胞化プロセスによって、細胞成分の除去のみならず、生理活性物質等が、有効期間を通じて除去・破壊されることなく、一定量維持されていることを確認する必要がある。

- 現時点の科学水準で評価すべき項目
- 足枷となる可能性もあるため、基準値は定義しない

27

生物学的安全性

<AMED>



吸着など材料の特性により、評価が疑われる事例（偽陽性）が判明

⇒抽出液による評価では注意が必要

「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」（令和2年 1 月 6 日付け薬食機発 0106 第 2 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知 別紙）を参考に、JIS T0993-1 又は ISO 10993-1 に準拠して評価すること。**抽出液による評価は脱細胞化組織に関しては不適合である場合が多いため、試験結果を評価する際には十分に考察することが望ましい。**

- 留意点についても記載するが、自由度を残す
- 陽性だからと言って開発中止とならないようにする

28

事前査読依頼

- ・ 日本バイオマテリアル学会
- ・ 日本人工臓器学会

学会査読後に
パブリックコメント

e-GOV パブリック・コメント

トップ | パブリック・コメント制度について | 案件一覧 | ヘルプ |

トップ > 案件一覧 > 脱細胞化組織利用機器の品質及び安全性に関する評価指標（案）に関する御意見の募集について

脱細胞化組織利用機器の品質及び安全性に関する評価指標（案）に関する御意見の募集について

脱細胞化組織利用機器の品質及び安全性に関する 評価指標

（R6.11.29 通知発出）

- ⇒ まだ課題も多く、継続した研究活動
- ⇒ 数年後の改定にも向けた活動

29

国立衛研の取り組み

AMED研究

次世代医療機器・再生医療等製品 評価指標作成事業

◆ 新たな評価方法の開発

- 残留物
 - 生物学的安全性
 - 力学特性
- etc



◆ 評価項目整理



➤ 研究成果を生かし、有識者会議を経て、
評価指標の通知発出につなげた

30

みらいの医薬品・医療機器の品質をどう“はかる”か？

NIHSとレギュラトリーサイエンス

- **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**（内山 充国立衛研元所長、衛生支部ニュース 1987；No272：1）
- 科学技術の成果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**（第四期科学技術基本計画（平成23年8月19日閣議決定））

試験研究

⇒現時点の科学水準での適切な評価の考え方

評価指標作成

⇒成果を有識者で検討し、社会に役立つ姿

⇒適切で過剰にならない望ましい姿

品質を“はかる”ことができた

31

謝辞（敬称略）

AMED医薬品等規制調和・ 評価研究事業

東京科学大学 生体材料工学研究所
岸田晶夫

公立小松大学 保健医療学部
山岡哲二

早稲田大学 理工学術院
岩崎清隆

国立衛研医療機器部
中岡竜介、岡本吉弘、加藤玲子、岡本悠佑、
長谷川千恵

次世代医療機器・再生医療等製品 評価指標作成事業

脱細胞化組織委員の先生方
古川克子、佐久間 一郎、寺師浩人
塙 隆夫、横山詩子
岩崎清隆、岸田晶夫、八木 洋、山岡哲二

国立衛研医療機器部
加藤玲子、岡本悠佑、長谷川千恵、
山本栄一

厚生労働省の皆様
PMDAの皆様

32

ご静聴ありがとうございました

関連通知や報告書は以下を参照ください

https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/tsuuchi/R7_%E5%8C%BB%E8%96%AC%E6%A9%9F%E5%AF%A9%E7%99%BA1129%E7%AC%AC2%E5%8F%B7.pdf

<https://dmd.nihs.go.jp/administrative/jisedai/DT.html>

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部



野村 祐介
nomura@nihs.go.jp