

口頭発表

第2日: 11月13日(火)

製品化を見据えた人工臓器開発におけるマテリアルの重要性

¹ 国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部,
○ 築谷 朋典¹, 水野 敏秀¹, 武輪 能明¹, 巽 英介¹

【はじめに】

循環器あるいは呼吸器系疾患の治療のために、血液ポンプあるいは膜型人工肺のような能動的デバイスが用いられる。治療目的により使用期間は大きく異なり、体外設置で数日～一ヶ月程度の使用で済むものもあれば、体内に植え込まれて数年以上交換なしで使用されるものもある。多くは臓器機能の代替が目的であり、ほぼ生体に吸収されることはない。血液接触面における抗血栓性の確保は、材料あるいはその表面性状のみならず、材料表面近傍の流動状態および患者自身の血液凝固能にも強く影響されるため、血栓に関連する合併症の抑制は極めて困難な問題である。またデバイスに由来する感染のコントロールも治療の成否を左右する重要な因子である。このように、生体と接触する医療機器においてそのマテリアル開発は極めて重要な課題である。

【実例：人工心臓の抗血栓性確保】

抗血栓性を実現するために現在用いられている方策は、1) 血液接触面に何も付着しないようにする 2) 血液接触面上に内皮細胞や内膜を成長させ表面を被覆させる のどちらかである。体外設置型機器は使用期間も限定されるため、研磨等による表面の平滑化や抗血栓性コーティングによる 1) を目的とするものが多い。一方体内植込み型補助人工心臓のように、今後平均待機期間が 5 年を超えることが予測されている心臓移植患者に交換無しで使用される補助人工心臓は、それ以上の期間連続使用されることが前提であり、以下に示すように 1) 2) が混在する方策がとられている。

脱血カニューレ：心尖部より外科的に左心室内に挿入される管路の先端部であり、左室壁を貫通する。左室内に露出した部分は全て血液に接触する。露出する部分ならびに貫通部は、当初は平滑な金属あるいはポリマーであったが、表面に微小なチタンビーズを焼結(sintering)させて三次元的な空隙を持たせることによって挿入後数週間で擬内膜が形成され、表面を均一に被覆することで十分な抗血栓性を発揮できることが明らかになって以来、現在ではほぼ全ての人工心臓システムでこのタイプの表面加工が用いられている。

血液ポンプ内面：多くの血液ポンプは極めて平滑度の高いチタン合金製であり、抗血栓性物質のコーティングが施されている。内部では羽根車が高速回転しており、内面は高せん断応力に曝されている部位がほとんどを占める。しかし部品間の段差などでは微視的に血流が停滞する場所が存在するため、コーティングの効果も重要である。心臓移植に到達し、取り外した人工心臓の内面は、血栓形成のない「綺麗な」状態であることが多いが、内部で形成された血栓がそのまま残留して成長する場合と、成長過程で血流によって飛散する場合が考えられるため、ポンプ内面の観察結果のみでは判断できない場合が多い。現在最も長期間使用されているもので 10 年を超えるものが出始めるなど、治療目的からは実用的なレベルに十分達していると推測されるが、例えばコーティングがどの程度残留しているかなど、抗血栓性効果の経時的変化は臨床において調査されることはほとんどない。初期のコーティングがそのまま残留しているとは考えにくいいため、使用後の血液接触面観察による新しい知見の蓄積が期待される。

皮膚貫通ケーブル(ドライブライン)：補助人工心臓装着患者の管理上最大の問題点となるのが皮膚を貫通するドライブラインである。ドライブラインは細ければその分柔軟性も増し、接触面積も小さくなるため感染対策としては有利である一方、ドライブラインの強度を犠牲にしてしまうという問題もあり長期使用後の断線等が数多く報告されているなど、未だに重要な開発課題である。将来的にはワイヤレス給電による駆動の技術の開発も進められている。

【結語】

人工心臓のように数年間にわたり使用される機器は使用開始時の状態を維持することは難しく、時間経過と共に合併症を起こさない範囲でいかに生体と「なじむ」ように設計を行うかが重要であると考えている。

Development of Ventricular Assist Devices and Membrane Oxygenators

Tomonori Tsukiya¹, Toshihide Mizuno¹, Yoshiaki Takewa¹, Eisuke Tatsumi¹

¹Department of Artificial Organs, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

Tel: +81-6-6833-5012, Fax: +81-6-6835-5406, E-mail: tsukiya@ncvc.go.jp

機械弁素材と生体弁組織固定法：その術後抗凝固療法と長期遠隔成績

¹ JCHO 九州病院 心臓血管外科、²九州大学病院 心臓血管外科
 ○徳永 滋彦¹、落合 由恵¹、馬場 啓徳¹、久原 学¹、安東 勇介¹、塩瀬 明²

心臓弁膜症はリウマチ性から変性疾患への変遷や、高齢化社会に伴う人工弁選択の変化等その治療体系も近年変化してきている。弁膜症に対する治療として使用される心臓人工弁は 1960 年の Ball-Cage valve 登場以降、その進化は目覚ましいものがあり、その後の心臓弁膜症患者の予後は飛躍的に改善した。しかし、生体弁、機械弁ともに依然解決できていない問題も残されていることも事実である。今回、人工弁のマテリアル（機械弁の素材、生体弁の組織固定法）に関してその変遷と進化、そして臨床の現場における術後抗凝固療法、そして人工弁の長期成績について触れてみたい。

【機械弁】

かつて使用されていた Ball-Cage valve はポリエチレンやシリコン製ボールがケージの中を移動し、ボールがラムネ玉のように前後して血液の逆流を防ぐという簡単な構造であった。これは素材の耐久性に劣っていた。その後パイロライトカーボンの出現により耐久性が劇的に改善した。これは熱硬化性樹脂を 2000°C 付近で加熱炭化させ、①金属より軽い ②耐疲性に優れている ③生体との親和性が高く抗血栓性に優れている、などの特徴を持つものであり“パイロライトカーボンは 4 億回の開閉運動に耐えうる”とも言われている。現在の機械弁はすべてこの素材で作られ、主に二枚の弁葉が開閉する二葉弁が主流である。ただパイロライトカーボン製機械弁は耐久性があるが血栓塞栓症をきたしやすいため障害にわたるワーファリン内服を必要とする。一般的に若年患者は機械弁が推奨される。

【生体弁】

生体弁の開発は Carpentier が組織を固定（架橋）することで強化し抗原性をなくすグルタールアルデヒド処理技術を確認したことに始まる。当初はブタ弁が用いられその後石灰化処理が施された。高圧処理、低圧処理法が開発され、そして無圧固定処理の牛心膜弁の出現を見た。その後より耐久性を高めるため、温処理を加えた ThermoFix 石灰化抑制処理技術（牛心膜弁）、AOA（ α アミノオレイン酸）石灰化抑制処理+生理的無圧固定化処理（ブタ弁）などが採用されている。これらの生体弁の保存はグルタールアルデヒド溶液浸漬保存であった。最新の牛心膜処理では組織から不安定なアルデヒドを取り除き、乾燥保存が可能となった Integrity preservation テクノロジーも実用化されている。これは生体弁劣化の原因である石灰化を更に抑制し長期の耐久性が期待される。一般的に高齢患者は生体弁が推奨される。

【術後抗凝固療法】

大まかに言うと機械弁は耐久性があるが生涯にわたるワーファリン内服が必要であり、生体弁は耐久性は劣るがワーファリンはのまなくて良い。機械弁は一般的に PT-INR: 2.0-3.0 でのコントロールが推奨される。例外としてピュアパイロライトカーボンで表面をコーティングしている On-X 弁では PT-INR: 1.5 でも可となっている（欧米のみ）。生体弁では基本的に抗凝固療法は必要ないが術後 3 ヶ月間のみ PT-INR: 2.0-3.0 でのコントロールが推奨される（心房細動患者は心房細動治療に準ずる）。

【人工弁長期成績】

パイロライトカーボン二葉弁として最も歴史の長い St. Jude Medical 機械弁の 25 年の成績では大動脈弁置換術後の累積再手術回避率は 93%±1%、僧帽弁置換術後は 92%±3% との報告がある。生体弁においては牛心膜弁をグルタールアルデヒド処理した Carpentier-Edwards 牛心膜弁による大動脈弁置換術後遠隔成績（全年齢）では、5年、10年、20年で再手術回避率 98%±0.2%、96%±1%、67%±4% であり、若年者（60才未満）では 5年、10年、15年、20年で 98%±1%、90%±3%、60%±6%、30%±8%、高齢者（70才以上）では 5年、10年で 100%、99%±0.5%、と高齢になるほど良好な耐久性を示している。

Material of mechanical valve & Fixation of tissue valve

Shigehiko Tokunaga¹, Yoshie Ochiai¹, Hisanori Baba¹, Manabu Hisahara¹, Yusuke Ando¹, Akira Shiose²

¹Department of Cardiovascular Surgery, JCHO Kyushu Hospital, ² Department of Cardiovascular Surgery, Kyushu University Hospital Tel: +81-93-641-5111 Fax: +81-93-642-1868, E-mail: stokunagajp@kyudai.jp

現状の人工血管と問題点

神戸大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科

田中裕史

理想的な人工血管が備えるべきものとして、①利便性、②種々のサイズが利用できる、③低血液漏出性、④感染抵抗性、⑤抗血栓性、⑥自己血管と同等のコンプライアンス、⑦耐久性があげられる。

材料として、歴史的に金属、陶器、象牙、絹、ナイロン等様々な物質が研究されたが、特に抗血栓性、耐久性の問題で、適合しなかった。ファブリックの登場は 1952 年 Voorhees らによって、Vinylon N を用いてもたらされたが、これも抗血栓性に問題があり、普及しなかった。1958 年 DeBakey によって Polyethylene terephthalate (Dacron) を用いたファブリックによる人工血管の移植が施行され、続いて expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) の使用が開始、この二つが現在でも広く普及している。

血液漏出性については Farbric はそのままでは多少の血液漏出を防ぐことはできず、以前は自己血液による preclotting を行なっていたが、現在はダクロンの人工血管にウシゼラチンまたはアルブミンコーティングを行い、術中の血液漏出を減少させている。このコーティングは通常であれば三週間程度付着しており、この間にフィブリン等が付着し血液漏出を防ぐとされているが、長時間の人工心肺となれば、術中にもコーティングが脱落し、血液漏出が著明となることがある。近年本邦からダクロンの間に樹脂を挟んだ製品が発売され、血液漏出が著明に減少したが、やや操作性が悪く改良の余地があると思われる。

これらの材質を用いた人工血管は、大動脈疾患、末梢血管疾患、先天性心疾患に現在幅広く利用され、6mm 以上の口径の人工血管に関しては、満足のいく成績が得られている。しかしながら、6mm 未満の口径の人工血管の開存率は満足すべきものではなく、また 3mm 未満の人工血管は抗血栓性の問題から、未だ市販されているものはない。下腿部への血行再建の血流導管としては、自家静脈が使われることが多いが、利用可能な十分な長さの自家静脈が存在せず、難渋、さらには断念することもあり、抗血栓性の高い小口径人工血管は長年の悲願である。汎用性、均一性、径のラインアップ、および無菌的管理等考慮すると、バイオ人工血管ではなく、工業製品としての小口径人工血管の出現は、血管外科医としては待望するところである。

また Dacron 製の人工血管は感染に弱く、実験では ePTFE 製の方が菌の繁殖がしにくいというデータはあるが、臨床的に明らかではない。欧米では銀コーティングされた人工血管が感染の予防あるいは治療用に市販されているが、本邦では使用できない。感染に強い、あるいは治療に使用可能な人工血管の開発が待たれる。

Hiroshi Tanaka

Cardiovascular Surgery, Kobe University School of Medicine

Tel: +81-78-382-5942, Fax: +81-78-382-5959, E-mail: hirtanak@med-kobe-u.ac.jp

革新的医療機器の早期承認のためのバイオエンジニアの役割

早稲田大学医療レギュラトリーサイエンス研究所

○梅津 光生, 岩崎 清隆, 松橋 祐輝, 坪子 侑佑, 笠貫 宏

【緒言】

2014年の薬事法の大改正により、医療機器は有効性と安全性について独自の科学的に評価・分析することが求められている。「我が国の強みを生かして」、「世界をリード」というような研究募集をよく見かけるが、医療機器開発においては、「失敗をすると悪者さがし」、「薬事の国際戦略を経験したアカデミアが少ない」という我国特有の事情がある。ある工学技術を徹底的に磨き上げても、医療のパートナーやスポンサー企業が見つからず、国際レベルの医療機器にはなりにくい事例も多い。実臨床に即した非臨床評価法を開発初期から頭に入れておくことで、リスクマネジメントや薬事承認のプロセスの迅速化ができることを我々は経験してきた。本講演では、医療レギュラトリーサイエンス (RS) の視点から、革新的医療機器の非臨床の生体適合性評価試験を行った事例を紹介する。

【非臨床評価法の事例紹介】

1) 補助人工心臓における血栓形成試験

補助人工心臓は植込初期と植込み後4年以降に血栓形成の問題が生じる可能性が高いことが、心臓移植・人工心臓の患者の国際データベースにより示されている。初期の血栓の飛散リスクを検証する新鮮血を利用した一巡閉鎖系のシミュレーター回路を開発し、それをを用いて血栓形成リスク低減を目指したチタンメッシュの新型脱血管の実験を行い、その優位性が提示された。この新型脱血管は、新たな治験をしても本実験データ以上の情報は得られないと規制当局が判断したため、臨床治験なしに承認された。その後、全症例登録のレジストリー (J-MACS) によれば、新型脱血管の脳梗塞の回避率が安定して極めて高い値を維持していることが判明し、本評価法が、長期の血栓合併症を減らすこと、すなわちデバイスの安全性の向上に貢献していることが示された。

2) 生体吸収性スキャフォールドの性能評価試験

生体吸収性スキャフォールドは、いわゆる金属製の冠動脈ステントとは異なり、初期の血管拡張力が必要なときだけステントが存在し、最終的には吸収されてなくなる、というコンセプトのもとに、2006年ころから欧州臨床試験が開始され、2015年にCE Mark が取得された。これと並行して、米国治験は2011年開始、2016年FDA承認、日本は2013年から治験開始、米国から4か月遅れてPMDA承認という歴史がある。金属製ステントの*in vitro*評価試験法に関しては、革新的医療機器等の国際標準獲得推進事業により、試験ガイドラインの発出、JIS規格の制定、ISOの追加・改訂が行われた。しかし、生体吸収性の材料の特性から加速試験は難しく、狭窄血管モデルを用いて72BPMで繰り返し屈曲するモデルでの破断耐久性を調べることとなった。その回路に37℃リン酸緩衝生理食塩水(pH;7.35)を注入、血圧120/80 mmHg、流量平均60mL/minで、拡張期に多く流れる左冠動脈特有の2相性の流量波形を再現して、循環させた。実験からは、材料の溶解に伴い、狭窄部分が徐々に復活する状況が確認された。屈曲負荷環境下では6週間で、6か所目の破断が起り断裂したデータが示され、規制当局を通して販売会社へ伝えた結果、即刻販売が中止された。同時期にEUや米国でも販売制限や注意喚起がなされた。

【結言】

医療RSをベースに、先進医療機器開発を加速化する非臨床性能評価試験法の事例を挙げたが、その実現には、RSの博士人材の育成が重要と考えた。そこで、2010年より医療RSの共同大学院を開設し、今までに43件の社会人博士号が授与された。彼らには産官学や国際展開の協議、製品開発・臨床研究の実施において活躍し、我国の医療の発展に貢献してほしいと期待している。

Bioengineers' role towards an early government approval of innovative medical devices

Mitsuo Umezumi, Kiyotaka Iwasaki, Yuki Matsuhashi, Yusuke Tsuboko and Hiroshi Kasanuki

Waseda Institute for Medical Regulatory Sciences

Tel: +81-3-5369-7331, Fax: +81-3-5269-9062, E-mail: umezu@waseda.jp

組織再生を応用した心疾患に対する新たなアプローチの開発

大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科
上野 高義、宮川 繁、戸田 宏一、倉谷 徹、澤 芳樹

【緒言】近年の小児循環器疾患治療の目覚ましい発展により、ほとんどの先天性心疾患症例が成人期に到達し、その長期遠隔期成績が議論されている。その中で、弁膜症に代表される遺残病変へのアプローチの重要性および問題点が明らかになり、より若年での再治療介入により心機能を温存する治療戦略が考慮されるようになった。しかし、既存の device（人工弁、人工血管など）では耐久性や成長の観点から満足できるものはなく、新たな device の開発が望まれる。さらに、心筋症に代表される心筋変性を認める疾患群に対する効果的な治療法は、最終的治療である心移植以外、未だ開発されていないといっても過言ではなく、さらに先天性心疾患術後の長期にわたる心室圧負荷、容量負荷による心筋障害を治療可能な方法もない。それら問題点を解決するために、我々は組織再生に視点を置いた治療法を開発するためにトランスレーショナルリサーチを行っており、その研究につき報告する。

【方法、結果】①脱細胞組織が生体内で再細胞化され自己組織化することに着目し、新しいコンセプトの人工弁導入リサーチを行っている。先行実験として、まず肺動脈弁を心臓から摘出、そのままの状態脱細胞処理を行い、新鮮脱細胞化肺動脈弁（DPV）を作成した。この DPV を用いミニブタに対し肺動脈弁置換手術を行い、6 か月後に DPV を摘出し検討を行った。組織学的に弁尖および肺動脈内側が血管内皮細胞により内膜化し、吻合部には線維芽細胞の再播種を認め、さらにそれら細胞からのサイトカインおよび細胞外マトリックスの産生が認められた。その実験結果及び EU 諸国での臨床成績をもとに、ハノーファー医科大学との共同研究により、現在までに 6 例のファロー四徴術後症例に対し DPV を移植し、最長 3 年の経過で良好な成績を収めており、現在本邦における治験準備を行っている。

②重症心不全に対する再生医療として、まず骨格筋芽細胞が損傷した骨格筋の補填をすることに注目し、筋芽細胞から作成した自己筋芽細胞シートを用いた心筋梗塞モデルに対する移植実験を行い、その有効性を基礎研究で証明した。そのメカニズムとして、シートより分泌された各種サイトカインが血管新生や幹細胞集積を誘導し、それにより心筋組織修復が起こることが明らかとなった。この実績から、臨床応用として補助人工心臓を装着した成人症例に自己筋芽細胞シートを移植、以後 2 例の人工心臓離脱を行いえた。それ以降の成人の実績をもとに、テルモ社によるハートシートが製造販売承認され、2016 年より保険診療が可能となった。小児への応用として、2014 年に 12 歳の拡張型心筋症患者に筋芽細胞シート移植を行い、現在ハートシートの小児への適応拡大を目的として治験を 3 症例に行い経過観察中である。また、さらなる効果を目指し、現在、iPS 細胞より分化誘導、作成された心筋シートを用いた心筋症治療の臨床応用を計画中である。

【まとめ】当科で進行中である、組織再生に着眼した循環器疾患のトランスレーショナルリサーチを紹介した。これらリサーチは臨床応用されるまで発展してきており、今後、再生医療を応用した様々な治療法や device が開発されていくにあたり、その先駆けとなるリサーチとなれば幸いである。

Development of new approaches to cardiovascular disease with the use of tissue regeneration

Takayoshi Ueno, Shigeru Miyagawa, Koichi Toda, Toru Kuratani, Yoshiki Sawa

Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

Tel: +81-6-6879-3151, Fax: +81-6-6879-3159, E-mail: uenotm@surg1.med.osaka-u.ac.jp

ドラッグデリバリーシステム：マテリアルの基礎と臨床応用

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 有機生体材料学分野

○田村 篤志

疾患の予防や治療に使用される薬剤は、少量で強い生理活性を示す化学物質（天然物や合成の低分子、生体分子など）であり、何らかの方法で体内に摂取されることでその効果を発揮する。そのような化学物質をそのまま投与、服用する機会は少なく、薬剤の効果が効率的に発揮されるようなカプセル剤や錠剤などの剤形で使用される。このような製剤の設計は、物理薬剤学や生物薬剤学の進歩だけでなく、投与方法、材料工学、医療機器など医学や工学の進歩とともに今日の形態に発展した。ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System: DDS) は製剤設計における方法論の一つであり、「薬剤の放出制御」、「薬剤の吸収改善」、「薬剤の長寿命化」、「薬剤の標的化」を主な目的としており、非常に多くの手法が考案され、多くの医薬品に実装されている¹⁻⁴⁾。薬剤として使用される化合物（医薬原体）は、従来の低分子化合物に限らずペプチド、タンパク質（酵素、サイトカイン、成長因子）、核酸（アンチセンスオリゴ核酸、siRNA）など様々な物質が薬剤として利用されている。このような薬剤の変遷に伴い、DDSの方法論だけではなくDDSに使用される材料についても様々な検討が進められてきた。

DDSで使用される材料は、基礎研究では金ナノ粒子やシリカナノ粒子など金属材料、無機材料の利用が検討されているが、既存のDDS製剤では脂質や高分子化合物（合成高分子や生体高分子）など有機材料が利用されることがほとんどである。合成高分子としては、生分解性高分子であるポリ乳酸などや、親水性高分子であるポリエチレングリコール (PEG) が代表的な材料として知られている。生分解性高分子は薬剤を徐放するための材料として徐放製剤を中心に様々な製品で使用されている（薬剤の放出制御）。PEGはタンパク質との結合体や、リポソームなどナノ粒子表面に修飾することで腎排泄の回避や血液内での滞留性、安定性を向上させる目的で使用される（薬剤の長寿命化）。

薬物キャリアとしては、合成高分子、高分子ミセルやリポソームなどのナノ粒子が有名であるが、アルブミンや抗体などのタンパク質を利用したDDS製剤も承認されている。とくに、抗体-薬物結合体 (Antibody-Drug Conjugate: ADC) は薬剤を目的の患部を標的化可能なDDSであり、現在盛んに研究開発が行われている。また本年、トランスサイレチン型家族性アミロイドーシスに対するsiRNA製剤 Onpattro (Patisiran) がアメリカとヨーロッパで承認を受けたが、本製剤の承認には優れたsiRNAキャリアの開発が強く関連している。本製剤では脂質ベースのナノ粒子をsiRNAキャリアとして用いており、それを構成する脂質の化学構造を最適化することで非常に効果的にsiRNAを作用させることに成功している。本製剤は、世界初のsiRNA製剤として注目を集めているが、材料開発が医薬品としての成功に貢献した好例であると考えている。

本講演では、材料という観点でDDSの基礎と応用を概説するとともに、演者らが研究を行っている材料そのものが薬理活性を示す新たなDDSについても触れたい。

References

- [1] 潮崎 仁. ドラッグデリバリーシステム 新しい投与剤形を中心とした製剤学. 南江堂 (1986).
- [2] 橋田 充. ドラッグデリバリーシステム 一創薬と治療への新たな挑戦一. 化学同人 (1995).
- [3] 田畑泰彦. ドラッグデリバリーシステム DDS技術の新たな展開とその活用法. メディカルドゥ (2003).
- [4] 永井恒司. ラッグデリバリーシステムの新展開 一究極の薬物治療をめざして一. シーエムシー出版 (2004).

Drug delivery system: Principles and clinical applications of materials.

Atsushi TAMURA

Department of Organic Biomaterials, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

Tel: +81-3-5280-8022, Fax: +81-3-5280-8027, E-mail: tamura.org@tmd.ac.jp

体外での3次元組織様構築物の創製を目指したバイオマテリアル

¹ 東北大学大学院工学研究科材料システム工学専攻, ² 東北大学大学院医工学研究科治療医工学
○山本 雅哉^{1, 2}

【緒言】近年、従来の Tissue Engineering とは異なり、新たな目的でバイオマテリアルを利用して、3次元組織様構築物を体外で創製する技術が注目されている。具体的には、再生医療や創薬を目的とした、3Dプリンティング、Organs-on-a-chip、オルガノイドなどである。これらの3次元組織様構築物の創製は、材料加工技術や細胞生物学など、異なる分野とバイオマテリアルとの融合により実現されている。さらに、こうした融合にともない、バイオマテリアルに対して新たな展開がもたらされつつある。本講演では、われわれの研究も含め、体外での3次元組織様構築物の創製に関する最近のトピックスについて紹介する。

【3Dプリンティング】近年、Additive Manufacturing (AM) が新たな材料加工技術として注目されている。その対象は、金属粉末のみならず、高分子、セラミックス、細胞、細胞集合体など多様である。これらの技術により、3次元組織様構築物内の細胞や材料の立体的な分布を精緻に制御することができつつある。また、犠牲層を用いて血管網を導入する技術も開発されている。しかし、再生医療に用いる場合、3次元組織様構築物とホストの血管とを結合させなければならない。一方、体外モデルとして創薬に用いる場合、3次元組織様構築物を灌流培養装置などと結合させなければならない。3Dプリンティングに基づき、より制御して細胞を立体的に配置することができても、従来からの課題である3次元組織様構築物を維持するための技術が必要である。

【Organs-on-a-chip・オルガノイド】近年、創薬において、Organs-on-a-chip やオルガノイドなどが、生体組織や臓器の機能の一部を模倣した体外モデルとして注目されている。Organs-on-a-chip の特徴は、ヒト細胞を利用できることであり、ヒト正常細胞や疾患細胞、あるいはヒト iPS 細胞由来の体細胞などが利用されている。一方、解決するべき課題もある。例えば、Organs-on-a-chip では、加工や顕微鏡観察が容易であるポリジメチルシロキサン (PDMS) が利用されているが、疎水性の薬物が収着するなどの問題がある。さらに、PDMS よりも、生体の細胞外マトリックスにより近いバイオマテリアルを用いて体外モデルを構築する技術も必要であろう。

細胞が自発的に形成するオルガノイドは、3Dプリンティングや Organs-on-a-chip と比較して、より生体組織に類似の体外モデルとなりうる。オルガノイドは、単なる細胞集合体ではなく、細胞の種類、立体構築、生理的特性などが試験管内で再現された細胞組織体である。近年、Lutolf らは、腸管上皮幹細胞をポリエチレングリコールからなるハイドロゲルに包埋することによって、オルガノイド形成を誘導した。ここで重要なことは、幹細胞の増殖フェーズとオルガノイド形成のフェーズとで、材料に求められる要件が異なる点である。このため、オルガノイド形成に合わせて材料の性質が変化することができるバイオマテリアル技術が必要である。

【結言】体外での3次元組織様構築物の創製に関連して、今後、開発が必要となるバイオマテリアル技術について概説した。一方、再生医療においても、Scaffold-free Tissue Engineering という、最終的な3次元組織様構築物にはバイオマテリアルが含まれないものの、その創製には、バイオマテリアルが必要不可欠となる技術に関する研究も進められている。バイオマテリアルの新たな展開が期待される。

Biomaterials for fabricating 3-dimensional tissue-like constructs *in vitro*

Masaya Yamamoto^{1, 2}

¹Department of Materials Processing, Graduate School of Engineering, Tohoku University

²Division of Biomedical Engineering for Diagnosis and Treatment, Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University

Tel: +81-22-795-7303, Fax: +81-22-795-7303, E-mail: masaya@material.tohoku.ac.jp

2A-EL3

承認審査から見た医療機器の開発

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第三部

○白土 治己

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、医薬品の副作用等による健康被害の救済（健康被害救済）、医薬品や医療機器などの品質、有効性及び安全性の評価（承認審査）、市販後の安全性に関する情報の収集、分析、提供（安全対策）に関する業務を行っています。

承認審査は高すぎるハードルですか？
承認審査の考え方やポイントをご存じですか？
研究成果をどの時点で製品化へシフトしますか？

承認審査の内容を良く理解すれば、高いハードルの攻略法や効率の良い開発戦略が見つかるかも知れません。医療機器の承認審査においては、医療機器の基本的な性能や安全性だけでなく、その開発コンセプトや臨床的ニーズ、臨床的位置づけを踏まえたリスク・ベネフィットバランスの評価が重要となります。本講演では、これまでの審査事例を踏まえて、承認審査の考え方や留意点を解説したいと思います。また、承認審査の観点から、効率的な開発を進めるためのポイントについてもお話ししたいと思います。

Medical device development from the viewpoint of approval review

Haruki SHIRATO

Office of Medical Devices III, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

Tel: +81-3-3506-9425, Fax: +81-3-3506-9466, E-mail: shirato-haruki@pmda.go.jp