

<全 094>臨床ニーズのあるデバイスが

製品化されない現状を解決する連合的な医療機器の開発・改良

(委託先) 独立行政法人国立循環器病研究センター

(再委託先) 新幹工業株式会社、株式会社大塚製薬工場、株式会社マルイ

プロジェクトリーダー 国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 知的資産部
事業化戦略室長・赤川 英毅

サブ・プロジェクトリーダー 国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 知的資産部
特任研究員・大屋 知子

(連絡先:国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 知的資産部・大屋 知子
電話 06-6833-5012・FAX 06-6872-7485・E-mail iam.rd@mail.ncvc.go.jp)

1. 研究開発の背景と目的

医療機器の開発・製品化において、①前臨床的な開発は順調に進むものの、②治験・薬事申請のハードルを越えることができず、③製品化を断念する、という事例が多く存在する。本事業では我が国で開発されている有望な医療機器の製品化を促進させる体制・システムの構築をつくらうとしている。そのために、モデルケースとして全く新しい概念に基づく「再生医療デバイス」および「トレーニングシミュレータ」の具現化を通じた医療機器製品化のシステム整備を進める。さらに多くの研究機関・企業が本システムを活用することにより、我が国における医療機器の製品化のさらなる促進を目指す。

2. 研究開発の体制

事業管理機関は独立行政法人国立循環器病研究センター



ターとし、新幹工業株式会社、株式会社大塚製薬工場、株式会社マルイをそれぞれ再委託先としている

3. 研究開発の実施内容

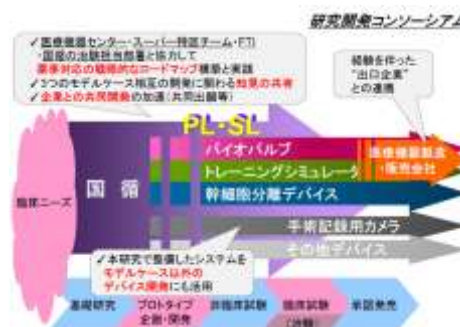
3-1 研究開発の全体像

企業と国循研究者からなる「研究開発コンソーシアム



ム」内のプロジェクトの研究開発を支援する連合的な体制の基盤の整備と、モデルケースの 3 つのデバイス開発の推進を行った。

3-2 <臨床応用を考慮した事業化を促進するしくみの実現> (国循)



平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
事業化に向けての連合的な体制基盤整備を目標とし、形型の製作を行い、最終形状での成形確認と検証を進めた。
「研究開発コンソーシアム」の立ち上げおよび薬事対応や企業との共同研究の加速に貢献した。

3-3 <バイオバルブ：心臓弁再生デバイスの設計・制作> (国循・新幹工業㈱)

バイオバルブを破損なく作製できる心臓弁再生デバイスの設計・作製を目標とし、バイオバルブを破損なく作製可能な手法を確立した。

3-4 <バイオバルブ：試作品の評価および最適化> (国循・新幹工業㈱)

各部材や試作品が実用的な機能を有しているかの評価・最適化を目標とした。バイオバルブをほぼ 100% 作製可能とし、さらに動物実験にて安全性・生着安定性を確認した。

3-5 <幹細胞分離デバイス：幹細胞分離デバイスの試作品完成> (国循・㈱大塚製薬工場)

試作品の作成および最終的な仕様の決定を目標とした。幹細胞分離デバイスの試作品を作成し、さらに分離液開発の基礎検討が終了した。

3-6 <幹細胞分離デバイス：幹細胞分離デバイスの薬事承認取得> (国循・㈱大塚製薬工場)

医療機器として早期の認可を目指した PMDA との交渉を目標とした。本事業終了までに PMDA との薬事戦略相談を開始し、対面助言に持ち込んだ。

3-7 <幹細胞分離デバイス：細胞治療による脳梗塞患者に対する臨床試験> (国循・㈱大塚製薬工場)

自己骨髄幹細胞を用いた脳梗塞患者に対する臨床試験の推進を目標とし、予定症例 12 例のうち 8 例を終了した。

3-8 <トレーニングシミュレータ：人体の物性測定> (国循・㈱マルイ)

シミュレータ開発を目的とした人体部分の物性測定を行い、生体情報のデータを蓄積した。

3-9 <トレーニングシミュレータ：皮膚および血管の設計> (国循・㈱マルイ)

シミュレータの一部である模擬皮膚および血管の材料選定・形状設計を目標とし、人体に近い材料・形状を選定した。

3-10 <トレーニングシミュレータ：試作のための装置開発およびその検証> (国循・㈱マルイ)

成形型の製作・装置の開発と血流閉回路の検証および評価を目標とした。本事業中に模擬皮膚・血管の成



4. 得られた成果

PL および SL を中心として「研究開発コンソーシアム」を立ち上げ、本コンソーシアムにより①医療機器センター・スーパー特区チーム・FTI・国循の治験担当部署と協力して薬事対応の戦略的なロードマップ構築と実践、②3 つのモデルケース相互の開発に関わる知見の共有、③企業との共同開発の加速（共同出願等）を推進した。また、経験を伴った“出口企業”との連携をすすめた。さらに本事業で整備したシステムをモデルケース以外のデバイス開発にも活用した。

5. 薬事対応の状況

【バイオバルブ】

・医療機器センター、アドバイザー企業および国循の治験担当部署との連携により、薬事申請までのロードマップを構築した。

・薬事申請・承認における目標：①バイオバルブと同様の方法で作成可能な「バイオチューブ（人工血管）」を用いた治療方法の確立、②「バイオチューブ」作製用鋳型の医療機器としての承認、③「バイオバルブ」作製用鋳型の医療機器としての承認

・PMDA による薬事戦略相談の活用に向けた準備を進める。

【幹細胞分離デバイス】

・医療機器センター、国立医薬品食品衛生研究所スーパー特区チーム、アドバイザー企業および国循の治験担当部署との連携により、薬事申請を目指した協議を行った。

・PMDA の薬事戦略相談の活用：2 回の事前面談を終了し、来年度に対面助言を開始する予定。

・薬事申請・承認における目標：①国循で進行中の CPC を用いた臨床試験の終了、②分離デバイスを用いた臨床試験の開始、③分離デバイスに付随する分離

【トレーニングシミュレータ】

試作品の機能検証および国内販売開始を経て、3 年後に海外販売開始を目標としている。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

本研究開発期間中に 7 件の特許出願を行い、1 件が出願準備中である。また、「組立型心臓弁作製用基材」「組織形成観察用基材」「ステント一体型心臓弁作製用基材」「薬剤溶出組織形成促進基材」(以上、バイオバルブ関連)、「完全閉鎖系で、幹細胞を安全に分離するシステム」、「トレーニングシミュレータ作製に使用する擬似皮膚・血管・腕および擬似血管の作製方法」等の新規基材・技術を創出した。

7. 開発した製品の市場性

【バイオバルブ】

既存の生体適合性の低い輸入品に置き換わる可能性が高い。また、再生能力が高いため、移植後の成長性が期待され、成長をとまらぬ小児領域への新たな市場が開拓される。

【幹細胞分離デバイス】

現状の骨髄を用いた幹細胞治療の実施は大学病院等特定の医療機関に限られている。しかし、本デバイスの普及により細胞治療が脳梗塞や心筋梗塞に対する一般的な治療になり得る可能性があり、再生医療分野を含む医療関連市場に対する影響は大きい。

【トレーニングシミュレータ】

既存の製品は、単なる穿刺のみが目的のものであり、本デバイスとは使用目的が異なる。また輸入品についても臨床ニーズを的確にとらえたものはなく、競争力は十分に備えている。特に、医療手技の教育が必要とされる発展途上国への波及効果は大きい。

8. 今後の事業展開計画

【バイオバルブ】

前臨床研究によるデータ取得および「バイオチューブ」の臨床試験終了後、高度医療を開始し、「バイオチューブ」の薬事申請に着手する。平行して「バイオバルブ」の臨床試験および高度医療を開始し、6 年後に「バイオバルブ」の薬事申請への着手を目標としている。

【幹細胞分離デバイス】

臨床試験によるデータ取得および高度医療開始を経て、3 年後に薬事申請への着手を目標としている。

9. まとめ

臨床ニーズのある医療機器の製品化を「出口」まで支援する組織・システム作りのために「研究開発コンソーシアム」を立ち上げ、PL および SL が中心となり研究開発を支援する連合的な体制の基盤を構築した。モデルケースとなる 3 つのデバイス開発を推進し、さらに本事業で整備したシステム・体制をモデルケース以外の複数のデバイス開発にも有効に活用した。今後は外部機関との連携をより強化して、新しい治療概念のデバイスの製品化に向けての薬事戦略等の立案の時間短縮等を検討していきたい。また、事業化を見据えた研究開発のための資金を中長期的に確保する具体的な計画を策定する予定である。

バイオバルブについては、人工物を全く含まない完全に自己組織のみからなる心臓弁が患者自身の体内で作製可能となった。さらに動物実験にて安全性・生着安定性を確認できた。今後本技術を用いた新たな再生医療が心臓弁にとどまらず、広く一般治療として普及することが期待される。

幹細胞分離デバイスについては、試作品作成および分離液開発等を順調に進めた。安全確実で簡易な分離デバイスは、今後、発展・改良によりより効果的、より普遍的、より安全、より低コストな先端医療技術として爆発的に発展し、適応となる疾患群も飛躍的に拡大していくことが期待される。

トレーニングシミュレータについては、看護師・研修医のための注射・採血・透析等での穿刺手技の向上を目的とする人体の腕部分の装置を開発した。今後は現状の課題に取り組み、次のステップ(循環系全体を考慮したシミュレーションモデルの開発)につなげていければ、さらに将来への需要が期待される。

【研究発表】

[1] Nakayama Y et al, J Biomed Mater Res B Appl Biomater(99), pp.420-430, 2011

[2] Nakayama Y et al, J Biomed Mater Res B Appl Biomater(99),pp.135-141,2011

[3] Watanabe T et al, J Biomed Mater Res A Appl Biomater(98), pp.120-126,2011

- 平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
- [4] Nakayama Y et al, *Bioconjug Chem*(22), pp.193-199,2011
- [5] Nakayama Y et al, *Acta Biomater*(7), pp.1496-1503,2011
- [6] Moriwaki T et al, *J Artif Organs*(14), pp.276-283,2011
- [7] Yamanami M et al, 60th ESCVS International Congress,2011a
- [8] Yamanami M et al, 60th ESCVS International Congress,2011b
- [9] 中山泰秀ら, 第 32 回日本炎症再生医学会,2011a
- [10] 渡辺太治ら, 第 32 回日本炎症再生医学会,2011
- [11] 中山泰秀ら, 第 32 回日本炎症再生医学会,2011b
- [12] 山南将志ら, 第 32 回日本炎症再生医学会,2011
- [13] 武輪能明ら, 第 32 回日本炎症再生医学会,2011
- [14] 松井悠一ら, 第 34 回日本バイオレオロジー学会年会,2011
- [15] Y. Takawa et al, 57th ASAIO Annual Conference,2011
- [16] M. Yamanami et al, The Society for Heart Valve Disease,2011
- [17] Y. Takawa et al, The Society for Heart Valve Disease,2011
- [18] M. Yamanami et al, BCVS2011,2011
- [19] M. Yamanami et al, 16th World Congress on Heart Disease,2011
- [20] Y. Takawa et al, ESC Congress,2011
- [21] M. Yamanami et al, ESC Congress,2011
- [22] Y.M. Zhou et al, 38th ESAO 2011,2011
- [23] T. Oie et al, 38th ESAO 2011,2011
- [24] Y. Takawa et al, 38th ESAO 2011,2011
- [25] T. Moriwaki et al, 38th ESAO 2011,2011
- [26] M. Yamanami et al, 38th ESAO 2011,2011a
- [27] Y. Nakayama et al, 38th ESAO 2011,2011a
- [28] Y. Nakayama et al, 38th ESAO 2011,2011b
- [29] T. Watanabe et al, 38th ESAO 2011,2011
- [30] M. Yamanami et al, 38th ESAO 2011,2011b
- [31] Masami Uechi et al, American Heart Association Scientific Session 2011,2011
- [32] Yoshiaki Takawa et al, Scientific Session 2011,2011
- [33] 中山泰秀ら, 第 33 回日本バイオマテリアル学会,2011
- [34] 渡辺太治ら, 第 49 回日本人工臓器学会,2011
- [35] 岩井良輔ら, 第 49 回日本人工臓器学会,2011
- [36] 大家智憲ら, 第 49 回日本人工臓器学会,2011
- [37] 松井悠一ら, 第 49 回日本人工臓器学会,2011
- [39] 山南将志ら, 第 49 回日本人工臓器学会,2011
- [40] 森脇健司ら, 第 49 回日本人工臓器学会,2011
- [41] 高見沢計一ら, 第 49 回日本人工臓器学会,2011
- [42] 中山泰秀ら, 第 49 回日本人工臓器学会,2011a
- [43] 中山泰秀ら, 第 49 回日本人工臓器学会,2011b
- [44] Uemura M et al, *Curr Vasc Pharmacol*, in press,2011
- [45] Nakagomi T et al, *StemCellsDev*,pp.2037-51,2011
- [46] Takata M et al, *Cell Death Differ*, in press,2011
- [47] Ohshima M et al, *Exp Neurol*, in press,2011
- [48] Clausen M et al, *Neuroreport*(22),pp.789-94,2011
- [49] Zeniya T et al, *Nucl Med Biol*(38),pp.1157-64,2011
- [50] Kasahara Y et al, *Stroke*, in press,2011
- [51] Tsuji M et al, *Exp Neurol*, in press,2011
- [52] Yamaguchi S et al, *Atherosclerosis*(219),pp.468-74,2011
- [53] Sonoyama T et al, *J Clin Endocrinol Metab*(96),pp.2771-8,2011
- [54] Nakanishi C et al, *Circ J*(75), pp.2260-8,2011
- [55] Taguchi A, *Psychogeriatrics*(11), pp.113-5,2011
- [56] Taguchi A et al, *J Cereb Blood Flow Metab*(31),pp.855-67,2011
- [57] 安井麻里子、田口明彦, *Clinical Neuroscience*(11),pp.1284-1285,2011
- [58] 山原研一ら、本間康一郎、山口慎太郎、伊藤裕, *血管医学*(12),pp.241-245,2011
- [特許申請]
- ・本研究期間中に出願済み：7 件
 - ・出願準備中（2012 年 2 月出願予定）：1 件