

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業
事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 体内血中分子・薬剤濃度等の経時的モニタリングを可能とする
インプラント型医療機器に関する研究開発

(プログラム名) (英語) Development of implantable medical devices for monitoring inside the body

実施期間: 令和 3 年 6 月 7 日 ~ 令和 5 年 3 月 31 日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 竹原 宏明
(英語) TAKEHARA, Hiroaki

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 東京大学・大学院工学系研究科・講師
(英語) School of Engineering, The University of Tokyo, Lecturer

II 補助事業の概要

(和文)

診断や治療、疾患管理に有用な分子情報を体内で直接計測する医療機器が普及すれば、患者個人レベルでの精密な疾患管理や効果的な医療を実現する画期的なパラダイムシフトをもたらすことが期待される。体内での血中分子計測のための医療機器開発における原理的な技術障壁は、夾雑物だらけの生体環境における高濃度の血中タンパク質に起因する偽シグナルの排除と、生体組織及び臓器へダメージを与えない

安全性の担保である。また一方で、体内情報モニタリング機器については、社会普及による医療費の削減効果が2000億USドルに上ると試算されるとともに(Frost & Sullivan)、新たな診断・治療法に繋がる次世代医療技術を創出すると期待され、世界中で精力的に研究開発が進められている。海外では大学発ベンチャー企業を含め研究開発が活発化しているが、既存技術による適応疾患は限定的(糖尿病のみ)で本格普及に至っていない(図1)。そこで本研究開発課題では、体内での血中・間質液中の分子計測に向けた技術開発(当該医療機器シーズの基盤要素技術に関する研究開発項目)及び医療ニーズに基づく適応疾患の探索(当該医療機器の適応疾患拡大に向けた研究開発項目)を併せて実施した。

まず、体内での血中・間質液中の分子計測に向けた技術開発(当該医療機器シーズの基盤要素技術に関する研究開発項目)より得られた成果について、以下に示す。

血中分子計測に関する本技術シーズの物理的原理について、光エネルギー吸収の無放射過程(熱的緩和・加熱)及び放射過程(発光・自家蛍光)の観点より調査を実施した。まず、熱的緩和・加熱の影響について、励起光照射による生体温度の変化を把握するために、マイクロニードル型センサ近傍の温度評価系を構築した。通常、微小体積の温度計測は接触型温度計(熱電対等)での計測は困難とされる。そこで顕微光学系を利用した微小体積の温度計測技術である二色レーザー誘起蛍光法を用い、励起光照射による生体温度の変化を評価した。その結果、当該医療機器に使用可能な光照射強度の仕様が決定された。次に、発光・自家蛍光の影響について検討した。放射過程に起因する自家蛍光は、生体内において蛍光計測を行う際のバックグラウンドノイズとなる。血液タンパク質由来の自家蛍光に起因するバックグラウンドシグナルの平均値に標準偏差の3倍を加えた値を検出限界値(3σ)として定義し、ヒト全血中での蛍光標識プローブの検出限界値を明らかにした。本知見は、当該医療機器としての物理的原理に基づく性能限界を規定する基礎的なデータとして、当該医療機器のコンセプト決定に貢献する。

次に、実証研究用小型機器の試作開発を通じ、課題抽出及び要素技術開発を実施した。まず、マイクロ光学ニードルに関する製造技術の観点から、課題抽出及び要素技術開発を実施した。光学マイクロニードルの製造技術として、材料工学的アプローチにより高分子材料の高次構造を制御した精密成型加工プロセスを構築した。これにより、光学マイクロニードルに適用可能な高い光透過性と高い機械的強度を示す材料成型を量産製造に適応可能なプロセスとして実現した。本成果は、光学マイクロニードルの低コスト化による使い捨て使用を可能とするものであり、当該医療機器を実用化するうえで不可欠な基盤要素技術の一つと位置付けられる。また、光学マイ

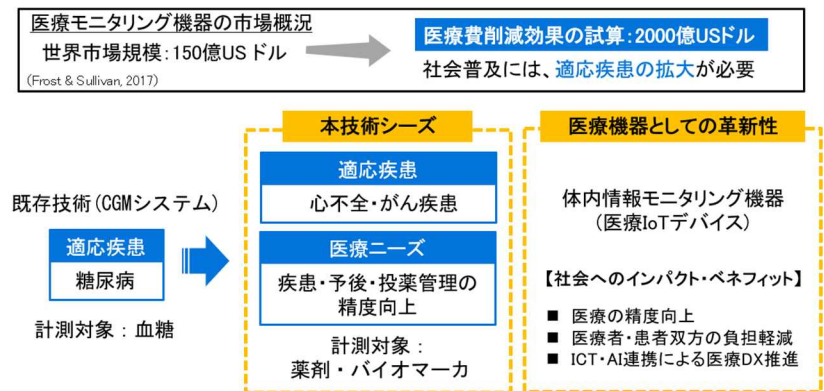


図1. インプラント型モニタリング医療機器の適応拡大

クロニードルの低侵襲化に向けた設計検討として、計算機シミュレーションを用いた数値解析による評価、及び試作ニードルを用いた実験的な評価を実施し、マイクロニードルの設計指針の導出に取り組んだ。本検討の結果、光学マイクロニードルの設計における直径及び先端直径の下限値、及び当該医療機器を装着する際に使用するアプリケーションの穿刺力に関わる設計値が導出された。

最後に、実証研究用小型機器を用いた機能評価・有効性の検証を実施した。本研究開発では、光センシングプローブ搭載型、及び微小電極搭載型のマイクロニードルを試作して評価を実施した。当該シーズ技術を用いて体内の各種分子を計測するためには、光学マイクロニードルに計測対象分子に対応したプローブを搭載する必要がある。そこで、計測対象モデル分子を酸素分子として、光学マイクロニードルの試作を行い、機能評価・有効性の検証を行った。その結果、酸素分子濃度と計測値の間に Stern-Volmer 式に従う線形性が示され、酸素分子の計測が可能であることが確認された。本結果より、当該技術シーズが想定する血中分子や薬剤といった各種体内分子を対象とした計測への拡張可能性を有することが示された。

次に、医療ニーズに基づく適応疾患の探索（当該医療機器の適応疾患拡大に向けた研究開発項目）より得られた成果について、以下に示す。

体内情報モニタリングシステムの適応疾患の拡大を見据えた本補助事業課題で開発する医療機器の有用な用途開発として、対象疾患や製品の想定使用者、及び臨床的位置づけといった薬事戦略の観点から検討を実施した。想定される適応疾患を過度に限定することなく、本医療機器の有用性が期待される恒常的な検査・治療を伴う慢性疾患、並びに副作用を伴い血中濃度管理が必要な薬剤を中心に、適応疾患候補を探索した。医療従事者へのヒアリングを進め、具体的な計測対象やユースケース、ニーズに基づく医療機器としての要求仕様、及び当該医療機器の社会実装で想定される patient flow や医療的なアウトカムについて検討した。以下に検討結果の要点を記載する。心不全の在宅ケア領域において、投薬治療による治療効果の判断や、症状の悪化がみられた際の再入院の判断にける客観的な指標の欠落が、医療ニーズとして抽出された。そこで、心不全を対象とした医療機器として測定頻度及び医療コスト・侵襲性の観点より、競合技術とのギャップ分析を実施したところ、現行の体外診断測定装置を用いる検査方法は測定頻度が 1 回/月以下に限られている点、また競合技術である体内植込み型のモニタリングデバイスは肺動脈への留置が必要であり侵襲性が高く普及に至っていない点等から、本技術シーズに基づく医療機器は高頻度測定かつ低侵襲である点に優位性を有することが明らかとなった。また、薬剤（抗菌薬）計測の医療ニーズについては、抗菌薬の血中濃度が上昇すると腎障害などの副作用が起こる一方で、血中濃度が低いと耐性菌の生産につながるため、抗菌薬の血中濃度管理は必要である一方で、医療現場での血中濃度測定は手間がかかるとともに結果が出るまでに時間を要することが課題として抽出され、簡便な使用形態で迅速に計測可能であることを当該医療機器の要求仕様とすることで、上述の課題解決につながる可能性が示された。

以上のように、当該医療機器シーズの基盤要素技術に関する研究開発項目では、体内での血中（及び間質液中）の分子計測に向けた基盤要素技術に関する開発を実施した。主要な成果について特許出願（出願番号：特願 2023-086510）を行う等、本研究開発課題の実施により当該技術シーズを医療機器として実用化するうえで必要な技術的な成果が着実に得られた。また、当該医療機器シーズの適応疾患拡大に関する研究開発項目では、開発サポート機関による支援を得て、具体的な計測対象やユースケース、ニーズに基づく医療機器としての要求仕様、及び当該医療機器の社会実装で想定される patient flow や医療的なアウトカムが明確化される等、本研究開発課題の実施により当該医療機器の実用化に向けた道筋が明らかとなった。体内情報モニタリング医療機器は、医療の精度向上と医療現場の省人化をもたらすのみならず、ICT・AI 技術と連携した医療 DX の推進に貢献するイノベーション技術として期待される。今後、本事業で得られた上記成果をもとに、医療機器の実用化に向けた研究開発に鋭意取り組んでいきたい。

(英文)

The sensor technology for monitoring specific molecules and therapeutic drugs inside the body would revolutionize in diagnostics and healthcare and could enable the development of quantitative therapeutics. The issues associated with the development of methods to molecular detection in the body are sufficient selectivity to distinguish the target drug from interferants in complex environments and appropriate safety measures to avoid damage to the biological molecules of the organism. The purpose of our research is the development of implantable medical devices for monitoring specific molecules or therapeutic drugs inside the body. In this research project, (i) development of elemental technologies for the measurement of molecules in blood and interstitial fluid in the body, and (ii) exploration of medical needs of the implantable medical devices for the molecular measurement inside the body.

(i) Development of elemental technologies of the implantable medical devices for monitoring inside the body

Firstly, we investigated the physical principles of this technology seed in terms of non-radiative processes (thermal relaxation and heating) and radiative processes (luminescence and autofluorescence) of light energy absorption in blood molecule measurement. Through this experimental investigation, the values about the requirements of the implantable measurement devices from the viewpoints of safety and detection limit. Next, we developed elemental technologies about the implantable measurement devices. As a result of research and development, the design principles and manufacturing methods of the implantable measurement devices have been developed. Finally, through the development and evaluation of prototype devices (e.g. oxygen molecule measurement), the potential to the measurement of various molecules in the body was shown.

(ii) Exploration of medical needs of the implantable medical devices for monitoring inside the body
Without overly restricting disease areas, we explored medical needs in the areas with focusing on chronic diseases that are expected to benefit from our medical devices, and drugs that require blood concentration control. Interviews were conducted with medical professionals, we discussed about specific measurement targets, use cases, patient flow and medical outcomes envisioned in the social implementation. Then, we clarified the required specifications as a medical device based on the medical needs.

Through this project, we developed the elemental technologies for the measurement of molecules in blood and interstitial fluid in the body and explored medical needs of the implantable medical devices for monitoring inside the body. In-body monitoring medical devices are expected to improve the accuracy of medical care and reduce the burden in medical field. Those will also contribute to promote medical DX in combination with ICT and AI technologies.