

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：革新的医療機器で用いられる医療材料の生体への安全性等の評価方法等に関する研究
2. 研究開発代表者：新見伸吾（国立医薬品食品衛生研究所医療機器部）
3. 研究開発の成果

インプラント型の循環器系医療機器において最も懸念される有害事象である血栓形成の有無を予測する血液適合性評価法については早急なニーズが存在するが、未だ国際的に整合されていない。本研究では、新規医療機器開発を加速する規制環境整備の一環として、循環器系医療機器の血液適合性を材料/細胞界面特性（水和状態、吸着蛋白質）を指標として評価する新たな手法を確立すると共に、血液側の凝固系蛋白質の発現変動等を指標として血栓性を評価する既存試験法の有用性を再検証し、医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンスに反映させると共に、製品開発における材料選択ツールとして利用することを旨とする。血液適合性評価マーカの選定にあたっては、従来から利用されている開放系条件下における試験のほか、実臨床を模した空気非接触/拍動循環閉鎖系血液回路を利用した試験を行うことにより、評価法の質的向上を行う。また、厚生行政上、歯科分野における緊急課題となっている歯科インプラントの疲労試験について、当該インプラントが真に具備すべき要件を取りまとめた審査基準を策定する。平成 27 年度の本研究の実施内容と得られた成果の概要は以下のとおりである。

### (1) 新規血液適合性評価法の開発

医療材料の血栓性評価マーカの検証に関する研究では、現行ガイダンスに掲げられている血栓形成に係る評価マーカの特性と妥当性を検証した結果、高分子材料の血液適合性評価マーカとして TAT、FPA、 $\beta$ -TG、PF4 が利用できることが示唆された。

蛍光顕微鏡を利用した新規血小板吸着評価法の開発に関する研究では、適切な一次抗体を選択し、染色条件を至適化した結果、血小板表面マーカとしては CD42b、活性化血小板表面マーカとしては CD63 と CD62P が有用であることが確認された。

材料表面の水和状態を予測する分子動力的シミュレーション解析法の確立に関する研究では、エステル結合カルボニル酸素原子に強制吸着させた水分子の温度変化に伴う運動性を解析することにより、中間水の存在状況の評価できることが示唆された。

材料表面吸着蛋白質を指標とした血栓性評価法の開発に関する研究では、ラウンドロビンテストへ向けた評価法の簡素化を行った結果、材料吸着蛋白質を M-PER 試薬を用いて回収し、評価マーカとして VTNC、FIB、C3a、C1s を ELISA により定量する方法が利用できることが確認された。

蛋白質吸着の動力学特性を指標とした血栓性評価法の確立に関する研究では、高分子材料を QCM センサーにコーティングする至適条件について検討した結果、水晶板への高分子溶液の滴下量は 2  $\mu$ L、濃度は 2-5 mg/mL が適当であることが判明した。

材料表面近傍の水和構造及び表面相互作用力に基づく蛋白質吸着挙動解析に関する研究では、高い親水性で異なる表面電位を有するランダム型ポリマーブラシ構造を用いることにより、静電的相互作用のみが蛋白質との直接的な相互作用に与える影響を定量的に明らかにした。

中間水コンセプトによる新規生体適合性高分子の合成に関する研究では、開環メタセシス重合等により高分子の側鎖に導入する官能基の構造、導入位置、導入量及び配列が制御された新規規定序性高分子を系統的に精密合成した。

空気非接触/拍動循環閉鎖系血液回路の開発に関する研究では、実臨床と同等の血圧及び脈流を再現した内容量 20mL の回路を作製した。回路内面のコーティング材料として、PMEA、PTHFA、PMC3A を大量合成し、コーティング条件の最適化について検討した。

### (2) 国際標準歯科インプラント材料の生体安全性及び疲労強度評価に関する研究

歯科用インプラントの機械的強度のワーストケース設定根拠やインプラント表面処理方法等に関する考え方を科学的根拠に基づき検討し、国際標準に整合する審査基準等、審査の考え方を再構築した。