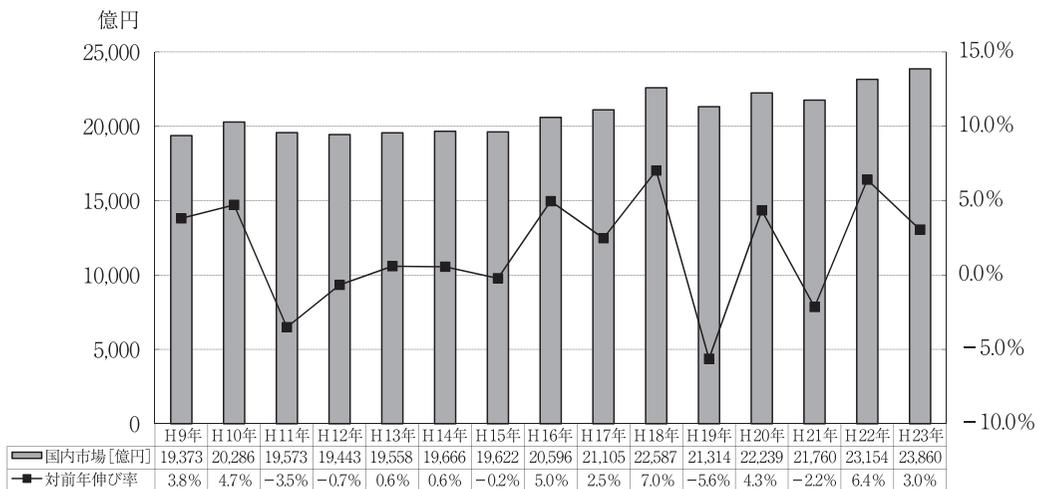


はじめに

我が国の医療機器市場規模は、平成12年度から平成15年度まで横這いで推移していたが、平成16年以降増加し、平成23年は約2.4兆円となり過去最大となった(図1)。平成23年の医療機器市場において、金額ベースでは治療機器(カテーテル、ペースメーカ等)が53%、診断機器(内視鏡、CT、MRI等)が26%を占めており、一般的に治療機器の成長率が高く、市場規模も大きい(図2)。医療機器市場は景気の影響を受け難く、安定した需要がある。平成22年度における我が国の医療費は37.4兆円であり、医療機器市場はその6%強を占めている¹⁾。GDPに占める医療費の割合は、現在8%から15%であるが、2050年には20%から36%(米国：36.1%、ドイツ：25.9%、日本：21.9%)と大幅な増加が予測されている。経済協力開発機構(OECD)でのデータにおいても、医療費の総額は1.9%の増加を示しており、米国を除けば、2010年ではGDP比約9%となっている。

高齢化の進展と新興国における医療需要拡大を受け、医療機器の国際市場は急成長しており、世界的競争が激化しているが、日本市場においては年々輸入が拡大しており、2010年では0.6兆円の貿易赤字となっている。貿易黒字額の多い医療機器としては、血液検査装置、採血管・輸血バッグ、透析器、医用写真フィルム、全身用X線CT装置等があり、逆に貿易赤字



出典：厚生労働省 薬事工業生産動態統計

図1 我が国の医療機器の市場規模と対前年伸び率の推移²³⁾

見本

関西大学 大矢 裕一

はじめに

高分子バイオマテリアルのうち、特に体内で使用される医療用材料は、分解・劣化してはならないものと分解されることが望まれるものとに大別できる。前者は、一旦体内に埋め込んだ後は、不具合が生じない限り半永久的に使用されることを前提としたもので、その代表例は、埋め込み型人工臓器(人工心臓、人工関節、人工血管、眼内レンズ等)である。これらの場合には、使用期間中に分解・劣化・破損等が発生すると、役割を果たすことができなくなるばかりでなく、使用者(患者)の生命に危険を及ぼす可能性があり、生体内での長期間にわたる高い安定性が要求される。一方、後者は、一時的な使用に限定されるものであり、役割を果たした後は分解消失して体内から取り出す必要がないというメリットを活かして使用されるものである。実用化されている代表例としては、吸収性縫合糸や吸収性骨固定材等が挙げられる。あるいは、分解そのものが機能の一部を担っているものとして、分解制御型の薬物徐放用担体等もこの範疇に入る。本稿では、既存の生分解性材料の特徴やその用途、及び将来へ向けての新しい生分解性材料の設計指針について概説する。より詳しい理解のためには、各種の成書や総説を参考にされたい¹⁻⁷⁾。

1. バイオマテリアルにおける「生分解性」とは

1.1 生分解性の定義

「生分解性」という言葉の定義は、研究者の立場や使用用途等によって微妙に異なっており、状況に応じて正確に使い分けることが望まれる。

まず、分解機構に関する定義と使い分けについて確認しておく必要がある。研究者によっては、生物的作用、すなわち酵素反応や微生物(これも分子レベルでは多くが酵素的作用である)によって分解されるものだけを「生分解性」と呼び、自然に分解されるものは単なる「分解性(degradable)」であって、「生分解性(biodegradable)」に含めないという立場があるが、本稿では、これらの両者とも「生分解性」材料として論じる立場をとる。

一般に「生分解性プラスチック」等と表現される材料は、自然環境下に放置した後にはかかるべき期間の間(通常は数か月～数年)に雨水・海水等による加水分解や土中細菌等の作用により分解され消失するものを指しており、誤解を避けるには「環境分解性」材料等と表現するこ

第1章 生体適合性理論の進展から導く生体適合性発現メカニズム

山形大学 田中 賢

はじめにー健康寿命の延伸によるヘルスケアイノベーションー

国際的にみても高齢化が急速に進行しているわが国の三大死因は悪性新生物(癌)、心疾患、脳血管疾患であり、心疾患と脳血管疾患による年間の死亡者数は30万人を超えている。このような状況の中、我が国の重点施策の一つである健康寿命の延伸、健康維持及び病気の予防、早期診断・治療等の先進医療を支える医療機器には、生体接触表面において安全性が高く、異物反応の少ない性質(生体適合性/親和性)を有する材料が必要である¹⁾。医療製品のデバイスとしての機能がどんなに優れていても、生体接触面で異物反応や炎症反応が引き起こされると、製品としての性能を十分に発揮できない。医療機器は主に合成高分子材料から構成されており、とりわけ血液に直接接触する使用環境の場合には血液適合性が要求される。生体適合性や血液適合性が要求される代表的な医療機器には、人工透析、人工心肺、血液フィルター、血液保存バック、人工血管、ステント、内視鏡、カテーテル、ガイドワイヤー等の人工臓器やドラッグデリバリーシステムを代表とする治療用あるいは治療補助を目的とした製品が知られている。また、疾病の早期診断を目的として、生体組織液中の癌細胞や病気のマーカー物質のセンシング技術においても需要が増加している。さらに、再生医療を実現するための足場材料にも必要な項目として注目を集めている。血液や生体成分が人工材料と接触すると血液凝固因子系や自然免疫の一部である補体系が活性化されることで異物反応が進行する。近年、医療現場において血液接触環境下で医療機器を使用する場合、ヘパリンを代表とする抗凝固剤を併用するケースが多い。したがって、医療機器には生体適合性を付与できる材料の選択や表面設計が重要であり、より優れた生体適合性材料の分子設計技術が望まれている。この分子設計技術を確立するためには、生体と高分子材料との相互作用について分子レベルで高感度に解析し、その根本を理解することが重要である。本稿では、生体適合性発現メカニズムに関する研究動向について概説する。

1. 従来提案されてきた生体適合性高分子材料表面

これまでに、生体適合性を発現する高分子材料表面として多くの考えが提案されてきた。例えば、超親水性表面²⁻⁴⁾、ミクロ相分離表面⁵⁻⁸⁾、細胞膜類似表面⁹⁻¹³⁾、生理活性分子を固定

の反応場の観点から水分子に着目すると、この水分子はタンパク質や細胞の接着や機能発現の場を形成している。生体と材料表面との境界面である“バイオ界面”における水分子の役割に着目する必要がある。生きた血液細胞と人工材料との界面であるバイオ界面が細胞-材料間相互作用を規定する要因なので、その相互作用の本質の解明と材料設計技術の確立が課題である。

一般に、材料のバルクと表面の特性は、乾燥状態もしくは真空状態での解析結果を元に議論される。しかし、上述のように、医療製品は滅菌された乾燥状態から含水状態へ環境が変化する。これまでに、材料のバルクと表面特性の指標として、例えば、粘弾性、ガラス転移点、濡れ性や自由エネルギー、電荷、ナノメートル・マイクロメートルでの凹凸、生体吸収性等が知られている。これらのパラメータは材料の特性に大きな影響を与える。しかし、生体適合性を規定するタンパク質の吸着や細胞の接着性、増殖性に対しては必ずしも明確な相関性が見られず、数多くの例外が観測されている。したがって、合成高分子材料の表面特性と生体適合性との相関を明らかにし、優れた医療用材料を開発するためには、上述の従来のパラメータに加え、材料に水が吸着した吸水状態での物性解析が重要であると考えられる。

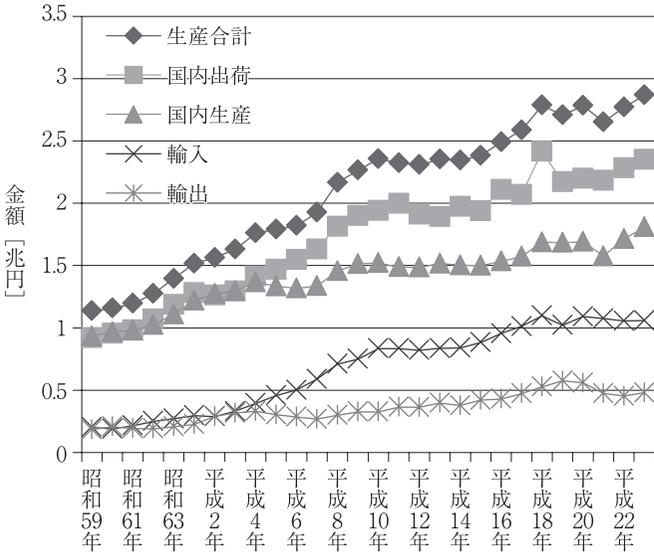
参 考 文 献

- 1) a) Tsuruta T. Contemporary topics in polymeric materials for biomedical applications. *Adv Polym Sci* 1996; 126: 1-51. b) 中林宣男, 石原一彦, 岩崎泰彦, バイオマテリアル, コロナ社(1999). c) 石原一彦, 畑中研一, 山岡哲二, 大矢裕一, バイオマテリアルサイエンス, 東京化学同人, 2003. d) 赤池敏宏, 生体機能材料学, コロナ社, 2005. e) 石原一彦, ポリマーバイオマテリアル, コロナ社, 2009. f) e) 石原一彦, 埴 隆夫, 前田瑞夫 編, 『バイオマテリアルの基礎』, 日本医学館(2011).
- 2) Mori Y, Nagaoka S, Takiguchi T, Kikuchi T, Noguchi N, et al. A new antithrombogenic material with long polyethylene oxide chain. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1982; 28: 459-463.
- 3) Harris JM, editor. Poly (ethylene glycol) chemistry, biotechnical and biomedical applications. New York: Plenum Press: 1992.
- 4) Kulik E, Ikada Y, In vitro platelet adhesion to nonionic and ionic hydrogels with different water contents. *J Biomed Mater Res* 1996; 30: 295-304.
- 5) Okano T, Nishiyama S, Shinohara I, Akaike T, Sakurai Y, et al. Effect of hydrophilic and hydrophobic microdomains on mode of interaction between block copolymer and blood platelets. *J Biomed Mater Res* 1981; 15: 393-403.
- 6) Yui N, Sanui K, Ogata N, Kataoka K, Okano T, et al. Effect of microstructure of poly(propylene-oxide)-segmented polyamides on platelet adhesion. *J Biomed Mater Res* 1986; 20: 929-943.
- 7) Kajiyama T, Takahara A. Surface properties and platelet reactivity of segmented poly(etherurethanes) and poly(etherurethaneureas). *J Biomater Appl*. 1991; 6(1): 42-71.
- 8) T. Furuzono, K. Senshu, A. Kishida, T. Matsumoto, M. Akashi, Transmission electron microscopic study on microphase-separated structure in aramid-silicon resin. *Polym. J.* 29, 201-209, 1997.

見本

はじめに

医療機器産業にこれから参入を考えておられる方にも理解していただけるように、医療機器やその原材料に求められることについて説明する。その前段として、医療機器市場規模について簡単に紹介する。最近28年の日本の医療機器産業のトレンドを図1に示したが、日本市場全体(国内出荷)としては、2兆3525億円(平成23年)であり、今後人口減少が予測されているが、高齢化が進み、医療機器市場としては拡大が見込まれている。また、国内市場での輸入品の比率が45%と、モノ作りニッポンとしては高めになっている。その輸入品の厚生労働省資料での小分類上位5位を表1に示したが、人工関節・人工骨、血管(治療)用カテーテル、ステント等欧米等の先進医療技術の医療機器がある。治療用医療機器や検査・診断用の医療機器を、新しい発想を基に原材料や、開発や生産をする技術を向上させることによって、他の産業のように輸入品より国内生産品を発展させることが期待される。また、世界全体の市場規模は2527



生産合計 = 国内生産 + 輸入
国内出荷 = 生産合計 - 輸出

出典：「薬事工業生産動態統計年報」を加工

図1 日本の医療機器産業のトレンド

表1 医療機器小分類別【輸入】金額上位5位

順位	小分類	医療機器名称	輸入金額(百万円)	
			平成19年	平成23年
1	240899	その他のコンタクトレンズ	126	141,332
2	140212	人工関節, 人工骨及び関連用品	129,654	115,766
3	100408	滅菌済み血管用チューブ及びカテーテル	66,271	56,506
4	140210	ステント	39,730	43,317
5	100899	その他の結さつ(紮)・縫合用器械器具	3,028	34,906

「薬事工業生産動態統計年報」を加工

億ドル(2010年)であり、先進国が77%を占め(米国だけで40%)、年成長3.4%である。新興国は世界市場の23%ながら年成長9.0%であり、新興国市場は今後注目されると考える。医療機器規制自体も、米国、欧州、日本の3極が先行し、近年各地域の医療機器規制レベルを整合させようとする試みが進み、医療機器規制がなかった新興国も先進国の規制を参考にして新たな規制が制定され始めている。この稿では、日本の例を中心に説明するが、取り上げる規格や品質の多くは、世界の多くの地域でも必要とされるものである。

1. 医療機器及び原材料の製造販売に必用な規格・品質と規制

1.1 医療機器に関わる法制度、規格

平成26年4月時点では、日本で医療機器を規制しているのは厚生労働省の薬事法である。薬事法で規定された業態には「製造業」、「製造販売業」、「販売業」等があるが、最も重要なものは「製造販売業」である。製造販売業者は、自社の医療機器についての開発から製造、品質管理、販売、販売後の安全管理等社外委託部分も含む全ての責任をもって進めることになっている。それらの管理方法は、医療機器の品質システムであるISO 13485をベースとするQMS省令(「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」厚生労働省令第169号、平成16年12月17日付)に従うことが大前提であり、リスクマネジメント(ISO 14971)も求められる。更に医用電気機器は電気的安全性(IEC 60601シリーズ)に適合させ、ヒトと接触する医療機器では生物学的安全性(ISO 10993シリーズ)に適合させ、無菌の医療機器には滅菌バリデーション(ISO 11135, ISO 11137等)を行うことが必要である。また、欧州に輸出(CEマーキング)をする場合には、第三者認証機関(Notified Body)にISO 13485の認証を取得し、常に維持していることが必要である。

第1章 生体適合性高分子コーティングプロセスの開発事例

テルモ(株) 大西 誠人

はじめに

材料表面を改質して目的とする機能を付与方法としては、コロナ放電やPVD(物理蒸着)等の物理的手法から化学反応を利用した化学的手法まで数多く存在する。表面機能化プロセスを設けることは、当該プロセスに起因するコストやリスクが増えることに繋がる。したがって、付与した表面機能によって得られる臨床上の効果が明確に示されることが必要であり、また、表面改質プロセスの導入が必要と判断された場合においても、製造コストや品質管理上、設備投資に大きな負荷がかからず工程制御が容易でローコストオペレーション可能な表面機能化プロセスが望ましい。

本章では、臨床現場で実際に使用されている医療機器に適用されている生体適合性高分子コーティングプロセスについて、筆者らの研究開発事例を中心に紹介する。生体適合性材料やそれらを応用した医療機器が広く臨床現場で使用されるようになるためには、表面機能化技術や製造プロセスについても、量産性や経済性といった実用上の視点を疎かにすることなく開発、設計することが重要である。

1. 材料表面への生体適合性付与

医療材料の“生体適合性”においては、生物学的安全性に加えて“生体側の宿主反応を適切な範囲に抑えて本来の目的とする材料機能を発揮すること”が求められる。したがって、医療機器や医療材料の生体適合性については、材料に要求される機能や使用される環境を明確にした上で、材料の表面構造のみならず、形状や物性が生体組織や血液へ及ぼす力学的影響等も含めて総合的に考察することが望ましい。材料の中には、バルクとしての機能や機械的物性が要求仕様を満足しているにもかかわらず、材料表面の化学構造に起因する生体組織の異物反応が強いため、医療機器に適さない材料が存在する。ここでは、そのような表面構造に起因する異物反応を抑制し生体適合性を付与するための生体適合性コーティングについて記載する。

血液等の生体組織と接触して使用される血液透析膜、人工肺用膜、人工血管等の医療機器は、1970年代ごろより、それらに使用される医療材料の研究開発の進展とともに、臨床でも広く使用されるようになった。血液がこれらの医療機器表面に接触すると生体側の異物反応が惹起

第2節 材料メーカーの医療機器産業への円滑な参入を実現する 医工連携のカタチ

三菱UFJリサーチ&コンサルティング(株) 柏野 聡彦

はじめに

わが国の今後の経済成長を牽引する産業として医療機器産業が注目されている。日本全国で、材料メーカーをはじめとする「ものづくり企業」が有する優れた技術を医療機器に活用しようとする取り組み、いわゆる「医工連携」が活発化している。全国で医工連携が推進されるなか、「いかにして円滑に医療機器の事業化を達成するか」、「いかにしてもものづくり企業が無理なく円滑に医療機器産業に参入していくか」という実質的な議論がはじまっている。

医工連携の成功率を高める方法のひとつは、医療機器の市場と法規制に関する実践的な知識やノウハウをもつ主体として「製販企業(いわゆる医療機器メーカー)」を開発当初から参画させることである。

本稿では、まず医療機器の事業化が難渋する医工連携について、その典型的な構造と問題点を整理する。次に、医療機器を円滑に事業化させるための医工連携のカタチとして「製販企業ドリブン型・医工連携モデル(製販ドリブンモデル)」について述べる。最後に、製販ドリブンモデルの実際について述べる。

1. 医療機器の事業化が難渋する医工連携(典型的な構造と問題点)

1.1 臨床現場とものづくり企業とが直接つながる構造

医療機器の研究開発において事業化が難渋するケースでよくみられるのは、図1・左図のように「臨床現場」と新規参入しようとする「ものづくり企業」とが直接つながる研究開発体制である。「医・工・連携」という言葉どおりに「医＝臨床現場」と「工＝ものづくり企業」とが「連携」するのである。