

厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・
再生医療製品実用化促進事業

筑波大学研究班（整形・歯科領域、コンビ
ネーションプロダクト）

平成26年度成果

筑波大学医学医療系

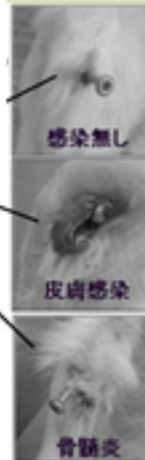
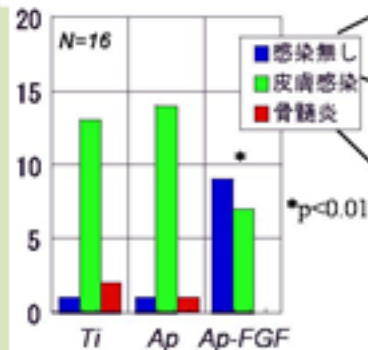
平成27年7月23日

全体の目標

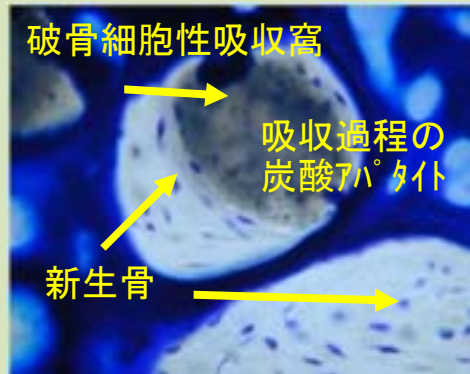
超高齢化社会にあって、骨疾患、歯周疾患への対応が急務であり、既存の硬組織材料に薬剤溶出性を付与したコンビネーションプロダクトや、新たな生体吸収性材料を開発し、ガイドラインを作成する。

アパタイト-FGF 被覆チタン

Ap-FGF被覆体内固定用ネジは、94%が感染する厳しい条件でも感染率を44%に抑えた。

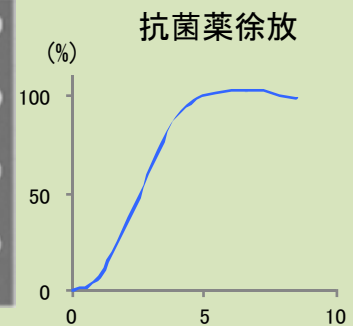
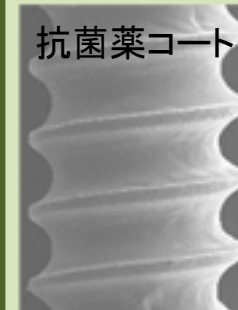


炭酸アパタイト 骨置換材



24週組織像. 炭酸アパタイト顆粒は骨に置換される。

多糖誘導体による 抗菌薬チタンコート



抗菌薬をコートした骨スクリューから、抗菌薬は徐放される。

ガイドライン素案の作成

- ・第一階層素案: コンビネーション製品の類型分類(案)
- ・第二階層素案: 品目を特定しない分類ごとの開発・評価ガイドライン
- ・第三階層素案: 品目ごとの開発・評価ガイドライン

平成26年度までの成果

ガイドライン素案、人材交流・人材育成

ガイドライン素案の作成

- ・第一階層として、コンビネーション製品の類型分類(案)を、第二階層として主たる作用が機器である分離不可能なコンビネーション製品の評価指標(案)ならびに主たる作用が機器である分離可能なコンビネーション製品の評価指標(案)をまとめ、日本バイオマテリアル学会に検討の協力を依頼し、同学会コンビネーション製品ガイドライン素案検討ワーキンググループにて検討され、同学会より検討結果の報告書を受領した。
- ・第三階層として、主たる作用が機器である埋植型組織再生系薬物－機械器具コンビネーション製品の評価指標(案)及び、主たる作用が機器である埋植型抗菌殺菌系薬物－機械器具コンビネーション製品の評価指標(案)の作成に着手し、作成中である。

人材交流・人材育成の状況

- ・整形外科専門医を常勤審査員としてPMDAに派遣した
- ・PMDAの職員が月1回筑波大学と産業技術総合研究所に来訪してガイドライン素案作成、海外承認審査資料読み合わせに参加した
- ・上記審査員の提案により、整形外科領域の人工骨の審査上問題になっている課題を取り上げ、審査上の留意点に関する問題点を共同で検討した
- ・上記の検討に基づき、セラミック椎弓スペーサーの評価指標(案)、高位脛骨骨切り術(HTO)用セラミック人工骨評価指標(案)、腰椎後側方固定術(PLF)用セラミック人工骨評価指標(案)を文書化した
- ・上記審査員が整形外科を中心に手術を見学し、Hybrid Assist Lim (HAL)によるリハビリテーションを体験した
- ・革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業フォーラム－整形外科・歯科領域コンビネーションプロダクトを開催した
- ・昨年度に続き、PMDA連携大学院の協力によりレギュラトリーサイエンス講座(講義10コマ)を開講した
- ・本事業のホームページを開設した

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業フォーラム

整形外科・歯科領域 コンビネーションプロダクト

13:00	開会の辞	吉川裕之 (筑波大学医学医療系長)
13:05	プロジェクトの概要	坂根正孝 (筑波大学医学医療系次世代医療研究開発・教育統合(CREIL)センター長)
13:20	整形外科領域のコンビネーションプロダクトの現状	勝呂 徹 (東邦大学名誉教授)
13:50	歯科とコンビネーションプロダクト	吉田靖弘 (北海道大学大学院歯学研究所教授)
14:20	ガイドライン案策定の経過報告	伊藤敦夫 (産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門研究グループ長)
14:50	開発プロジェクトの報告	柳 健一 (筑波大学医学医療系教授)
15:20	コーヒー・ブレイク	
15:30	コンビネーションプロダクトと医薬品医療機器等法	磯部総一郎 (厚生労働省大臣官房参事官 (医療機器・再生医療等製品審査管理担当))
16:00	革新的医療機器開発におけるPMDAの取り組み ーコンビネーションプロダクトの開発・審査を中心にー	鈴木由香 (医薬品医療機器総合機構医療機器審査第二部長)
16:30	総合討論	司会：石川邦夫 (九州大学大学院歯学研究院教授)
17:00	閉会の辞	坂根正孝 (筑波大学医学医療系CREILセンター長)

日時：平成**26**年**11**月**19**日(水) 13時～17時

場所：筑波大学東京キャンパス地下1階多目的講義室1

筑波大学次世代医療研究開発・教育統合 (CREIL) センター

医薬品・医療機器

レギュラトリーサイエンス講座



筑波大学 CREIL センターでは、(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に設置している連携大学院 医薬品・医療機器審査科学分野の全面的なご協力により、修士課程フロンティア医科学の講義として医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス講座を公開講座として開講しています。PMDA をはじめとしてこの分野のスペシャリストである講師陣に最新のトピックスに関する講義をお願いしていますので、ふるってご参加ください。受講は無料です。

【事前登録】 QR または、<http://goo.gl/forms/KQ6M1v8evp> にアクセスしていただき、事前受付フォームからご登録ください。
 【お問い合わせ】 筑波大学 次世代医療研究開発・教育統合 (CREIL) センター
 TEL/FAX : 029-853-3326
 E-mail : infocreil@md.tsukuba.ac.jp
<http://www.md.tsukuba.ac.jp/CREIL/>



筑波大学東京キャンパス 1F 134 講義室

〒112-0012 東京都文京区大塚 3-29-1

【東京キャンパスまでの交通アクセス】

http://www.tsukuba.ac.jp/access/bunkyo_access.html

筑波キャンパス 健康医科学イノベーション棟 1 階 105 号室にてインターネット中継いたします

※東京キャンパスには駐車場がないため交通機関をご利用ください

	15:15-16:30	16:45-18:00	18:00-19:15
1/16 (金)	医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総論 北條泰輔 筑波大学連携大学院教授 医薬品・医療機器総合機構 理事 (技監)	食品安全とレギュラトリーサイエンス 三宅智 厚生労働省 食品安全部 部長	厚生労働行政とレギュラトリーサイエンス 丸山浩 国立健康・栄養研究所 理事
1/19 (月)	/	医薬品・医療機器の安全対策	医薬品開発のレギュラトリーサイエンス—GCPと倫理指針
		徳木登美子 医薬品・医療機器総合機構 安全監理監	牧江俊雄 成田空港検疫所 検疫官

筑波キャンパス 医学地区 健康医科学イノベーション棟 8 階講堂

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

【筑波キャンパスまでの交通アクセス】

http://www.tsukuba.ac.jp/access/tsukuba_access.html

【キャンパス内イノベーション棟へのアクセス】

http://creil.md.tsukuba.ac.jp/PDF/2013GCPSeminar_InfoMap.pdf

※お車でお越しの際、ゲートが締まっている場合には駐車場入口にて受付手続きをお願いします

	15:15-16:30	16:45-18:00	18:00-19:15
1/20 (火)	/	医薬品の規制と審査 山田雅博 医薬品・医療機器総合機構 審議役	再生医療等製品の規制と審査 上田恵子 厚生労働省 健康局結核感染症課 室長補佐
1/27 (火)		国立病院機構における臨床試験 (治験) の実態 梅田博実 国立病院機構本部 理事	医療機器の規制と審査 重藤和弘 筑波大学連携大学院教授 医薬品・医療機器総合機構 理事

平成26年度までの成果 ガイドライン等の策定に必要な試験・研究

アパタイト-FGF被覆チタン

- ・アパタイト-FGF被覆チタンの品目仕様決定した
- ・製造方法の検討によりCa/P比とFGF量安定化に成功した
- ・FGFのバイオアッセイ法を立ち上げた
- ・QMS文書を作成しバリデーションを実施した
- ・アパタイト-FGF被覆チタンの安全性の評価のための臨床研究を開始し4症終了した。
- ・他ピン用の製造法と凍結乾燥法について検討を開始した

炭酸アパタイト骨置換材

- ・炭酸アパタイトとFGF-2との複合化についてFGF-2の蛍光標識により導入部位を可視化した
- ・薬物の導入量及び溶出性の試験方法として、炭酸アパタイトへのFGF-2の吸着・脱着挙動を解析した
- ・有効性の試験方法として、家兔に形成した骨欠損をFGF-2複合化炭酸アパタイトで再建した結果、骨伝導性の向上に濃度依存性があることが判明した

多糖誘導体による抗菌薬チタンコート

- ・多糖誘導体の製造方法をスケールアップし、品質管理方法(エンドキシン除去法)を確立した
- ・感染防御のための抗菌剤含有技術を検討し、試作段階ではあるが、優れた抗菌効果を発現することを細菌実験で確認した
- ・コーティング含有薬物の確認、薬物含量、薬物分布、溶出速度を評価した
- ・表面の微細構造、コーティング完全性について評価した
- ・薬物定量、あるいは、バイオアッセイにより薬物活性を評価した
- ・動物試験により有効性を評価した

ガイドライン素案の作成状況

日本バイオマテリアル学会での検討が終了し、完成したガイドライン素案

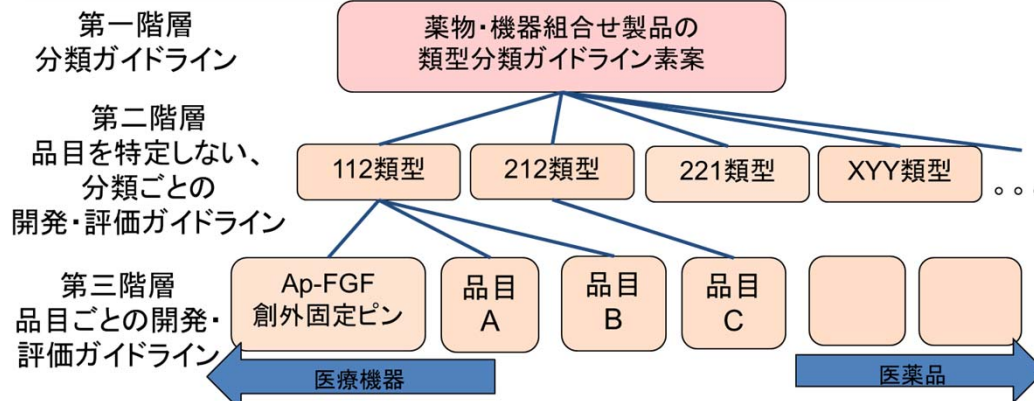
- 第一階層：
薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類(案)
- 第二階層：
薬物と機械器具が一体不可分で主たる作用が機械器具にある埋植型コンビネーション製品、及び薬物と機械器具が一体不可分でない主たる作用が機械器具である埋植型コンビネーション製品(セット製品)における評価指標(案)
- 検討結果は日本バイオマテリアル学会ホームページにて公開(平成27年6月25日)
http://kokuhoken.net/jsbm/news/news_20150629.html

体系的ガイドライン素案作成構想

従来のガイドライン



薬物・機器組合せ製品の体系的ガイドライン群



体系的なガイドラインにすることで、幅広い品目、未知の品目に対応

作成中のガイドライン案

- 第三階層
 - 薬物溶出型体内固定用ピンに関する評価指標(案)
 - 成長因子含有人工骨における評価指標(案)

より使いやすいガイドラインを目指して以下の2本に再構成して作成中

- 主たる作用が機器である埋植型組織形成系薬物-機械器具コンビネーション製品の評価指標(案)
- 主たる作用が機器である埋植型抗菌殺菌系薬物-機械器具コンビネーション製品の評価指標(案)

コンビネーションプロダクトの臨床評価 (アパタイト-FGF被覆チタン)

体内固定用ネジの骨固定力向上に関する研究 概要(UMIN000006112)

- 目的: FGF-2を含有するリン酸カルシウムをコーティングした体内固定用ネジを使用した創外固定術を実施し安全性を検討
- 対象: 手関節周囲疾患により、片持ち式創外固定器が適用となる患者
- アウトカム:
 - 安全性(骨折、重篤な感染などの有害事象発生率)
 - 骨固着強度に関する事項
 - 隙間細菌感染に関する事項

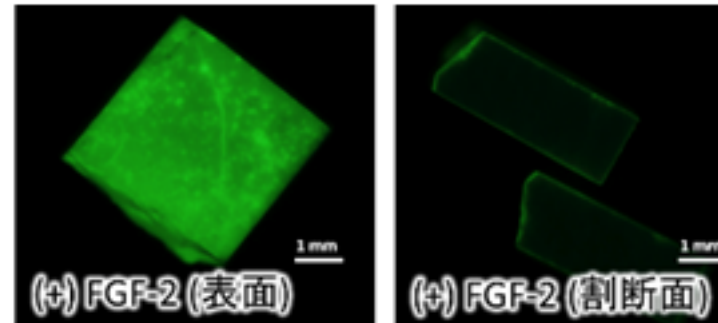


骨補填材-成長因子コンビネーションプロダクト の非臨床評価(炭酸アパタイト骨置換材)

① 薬物分布の試験法

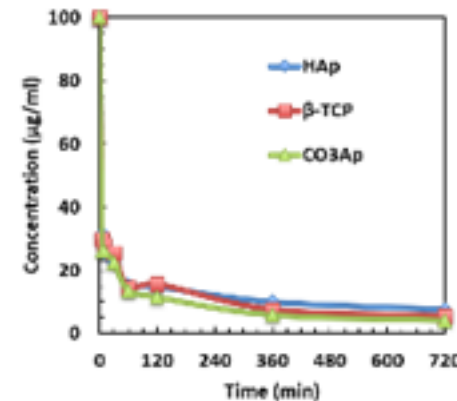
①-1 導入部位の試験

成長因子を蛍光色素でラベリングし、可視化する。



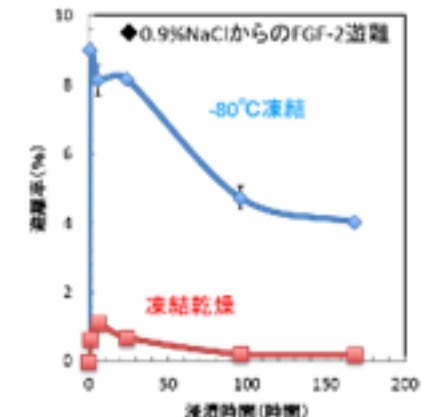
①-2 導入量の試験

骨補填材に導入された成長因子の量を定量化する。



② 薬物の溶出性の試験法

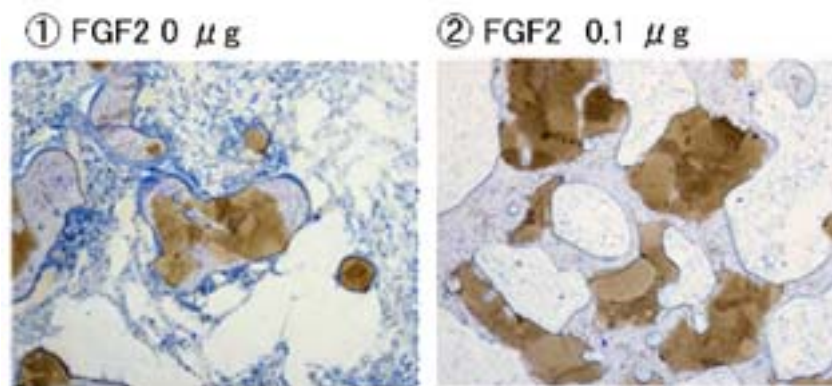
骨補填材を骨欠損部に埋植した際に骨補填材から溶出するか否かを検討する。溶出する場合には24時間以内の溶出挙動を検討する。溶液としては生理食塩水を用いる。



骨補填材-成長因子コンビネーションプロダクト の非臨床評価(炭酸アパタイト骨置換材)

③ コンビネーションプロダクトの有効性の試験法

骨補填材を骨欠損部に埋入し、コンビネーションプロダクトの有用性を病理組織学的に評価する。



ガイドライン作成に必要と思われる事項に関しては検証を行い、いずれも実施可能であることが明らかとなった。

今後、検証実験の結果をガイドライン作成に活用する。

FGF-2以外の薬物等の溶出による骨伝導性向上の可能性を検討する。

コンビネーションプロダクトの評価 (抗菌薬チタンコート)

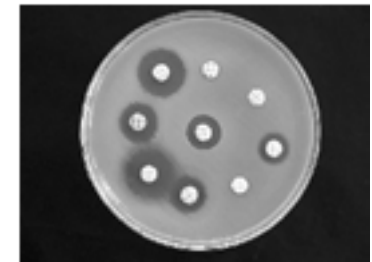
① 品質評価

機器部の品質管理(スクリュー固定力への影響確認)
薬剤担持部の品質評価(コーティング完全性評価)
スクリュー固定力への影響確認
安定性と耐久性の評価

② 薬物活性の評価

抗菌薬選択の世界標準化薬剤感受性試験の活用
抗菌作用の評価、抗菌活性の評価

Kirby Bauer (KB) 法



③ 有効性評価

動物試験による有効性評価



抗菌コート(-) 抗菌コート(+)

④ 安全性評価

生物学的安全性評価、機器部の安全性評価、薬物動態、など