

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27年度達成状況  
平成28年度目標

筑波大学医学医療系  
つくば臨床医学研究開発機構（T-CReDO）

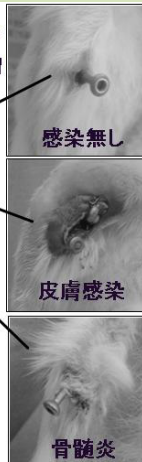
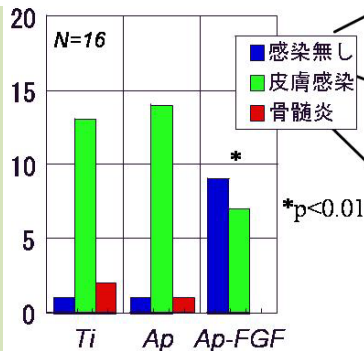
平成28年5月25日

## 全体の目標

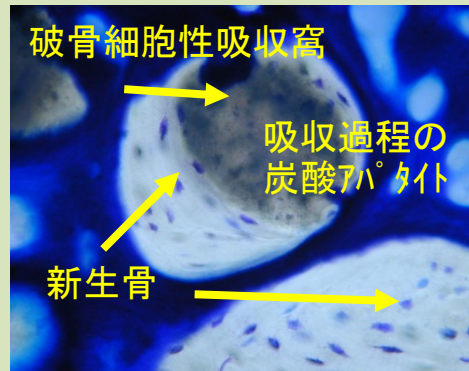
超高齢化社会にあって、骨疾患、歯周疾患への対応が急務であり、既存の硬組織材料に薬剤溶出性を付与したコンビネーションプロダクトや、新たな生体吸収性材料を開発し、ガイドラインを作成する。

### 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。

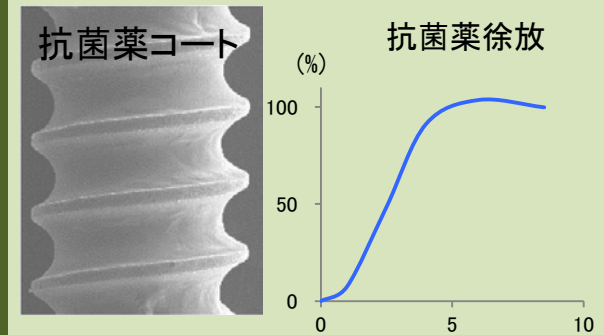


### 炭酸アパタイト 骨置換材



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

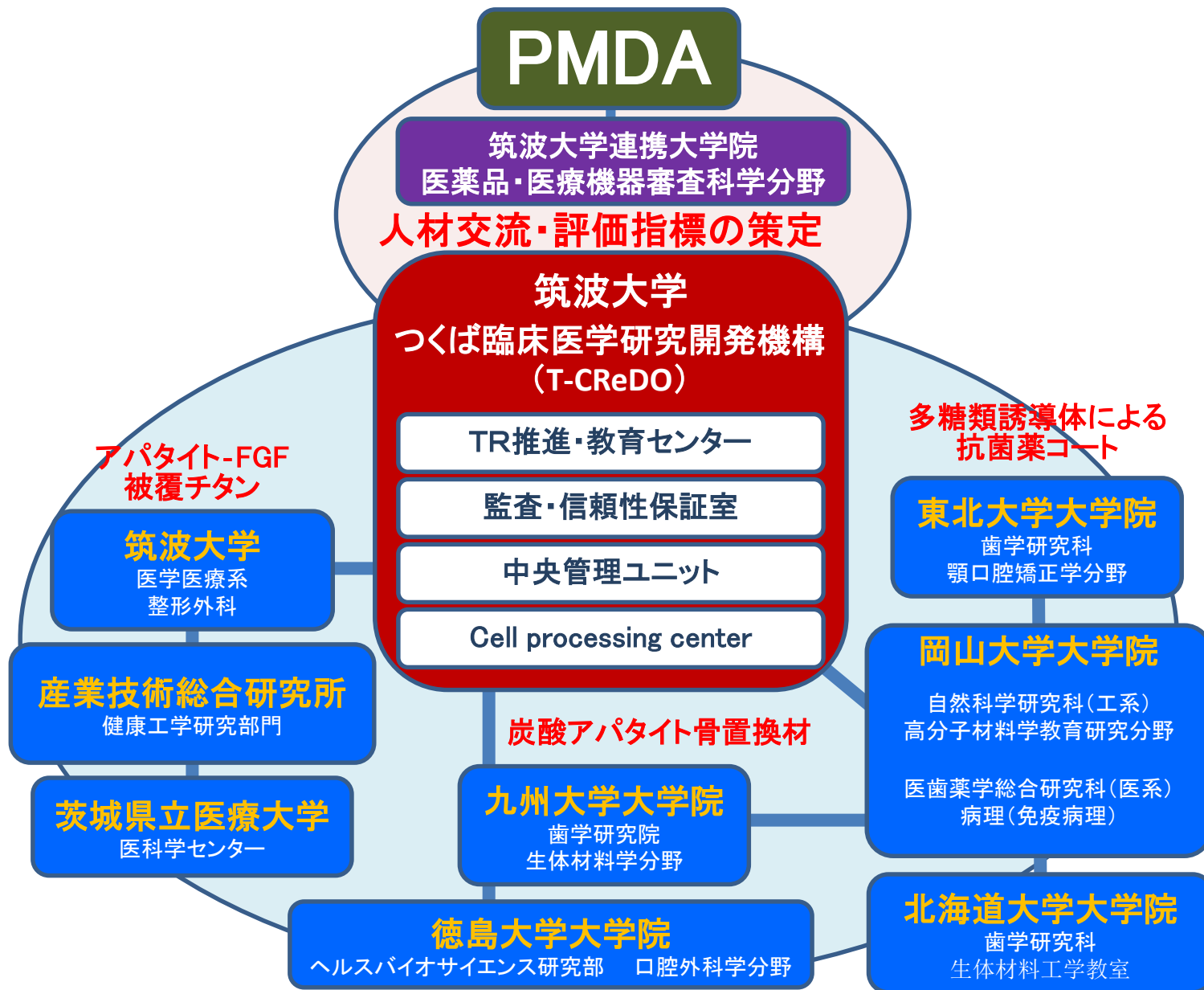


抗菌薬をコートした骨スクリューから、抗菌薬は徐放される。

## 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

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 医療機器  
分野 - 整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト - (筑波大学医学医療系)



# 平成27年度までの達成状況

## 人材交流、人材育成の状況

- ・整形外科専門医をPMDAに派遣している

医療機器審査第一部審査員

H24年11月～H25年3月；非常勤（週3日）

H25年3月～H27年3月；常勤

H27年4月～現在；非常勤（週1日）

承認審査：平成25年度13件、26年度8件

対面助言主担当：平成25年度3件、26年度4件

- ・同氏はT-CReDOシーズ評価委員として、PMDA審査員としての経験を活かしてT-CReDOが進める医療機器をはじめとするシーズ開発に助言をいただく。H28年4月から筑波大学附属病院病院講師としてT-CReDOに所属予定。

# 平成27年度までの達成状況

## 人材交流、人材育成の状況

- ・PMDA 医療機器審査第二部の審査員が月1回筑波大学と産業技術総合研究所に来訪

  - ガイドライン素案作成、海外承認審査資料の読み合わせ（筑波大学；平成25～27年度）

  - セラミック人工骨の製造法・評価法研修（産業技術総合研究所；平成25年度）、

  - 整形外科を中心とする手術見学（筑波大学：平成26～27年度）

- ・平成27年11月からは来訪するPMDA職員が交替して、医療機器審査第一部の審査員が月1回筑波大学にてガイドライン素案作成に参加し、産業技術総合研究所での技術研修を行っている。

# 平成27年度までの達成状況

## 人材交流、人材育成の状況

- ・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(平成26年度)。また、これらの成果を修士論文として纏めた(平成27年度)
- ・PMDA担当審査官も加わり、Hybrid Assist Limb (HAL)体験実習を開催、患者の歩行訓練見学、開発担当者とのミーティングを実施(平成26年度)
- ・現在、筑波大学を中心にHALの医師主導治験を本年度中に開始すべく準備中
- ・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ー整形外科・歯科領域コンビネーションプロダクトを開催(平成26年度)
- ・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(平成25～27年度開講済)。27年度は各回約120名が参加。

# 医薬品 医療機器 レギュラトリー サイエンス講座

受講料  
無料

事前参加登録にご協力  
をお願いします

筑波大学T-CReDO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。

日時 平成28年1月13日[水]～2月1日[月] 16:45～19:15 (全10回)

会場 筑波大学 東京キャンパス文京校舎 1階134講義室  
〒112-0012 東京都文京区大塚3-29-1



筑波キャンパス健康医科学イノベーション棟 1階105室 (医学地区)  
〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

申込方法 参加申込みフォームに必要事項を記載のうえお申込みください。  
参加申し込みフォームURL <http://goo.gl/forms/u6Q5It9cvc>

参加申し込みフォーム  
クイックアクセス



対象 医薬品・医療機器等の研究、開発に携わっている方やご関心のある方、  
行政、アカデミア、研究者、企業人、大学院生

連続講座ですが、単回受講も可能です。一定の条件を満たした方には修了証を発行いたします。

1/13 [水]  
【第1回】16:45-18:00  
「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総論」  
北條 恋輔  
医薬品医療機器総合機構 理事 (16期)

【第2回】18:00-19:15  
「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 薬事部薬務室 部長

1/15 [金]  
【第3回】16:45-18:00  
「医薬品・医療機器の安全対策」  
依木 登美子  
医薬品医療機器総合機構 安全管理部長

【第4回】18:00-19:15  
「医薬品の規制と審査」  
山田 雅信  
厚生労働省 医薬・生活衛生局 審査管理課 課長

1/19 [火]  
【第5回】16:45-18:00  
「医療機器の規制と審査」  
重藤 和弘  
医薬品医療機器総合機構 理事

【第6回】18:00-19:15  
「医薬品等副作用被害救済制度」  
重藤 和弘  
医薬品医療機器総合機構 理事

1/27 [水]  
【第7回】16:45-18:00  
「国立病院機構における臨床試験(治験)の実際」  
池田 千鈴子  
国立病院機構 医薬部長

【第8回】18:00-19:15  
「再生医療等製品の規制と審査」  
上田 薫子  
筑波大学附属病院 臨床研究支援センター

2/1 [月]  
【第9回】16:45-18:00  
「厚生労働行政とレギュラトリーサイエンス」  
丸山 浩  
近畿厚生局 局長

【第10回】18:00-19:15  
「被験者の人権と臨床研究と治験、  
そして、GCPと新たな倫理指針」  
牧江 俊雄  
成田空港検疫所 検疫官

お問い合わせ

筑波大学 つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO)

TEL/FAX 029-853-3326

E-mail [mihoko.kobayashi@md.tsukuba.ac.jp](mailto:mihoko.kobayashi@md.tsukuba.ac.jp)

# 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

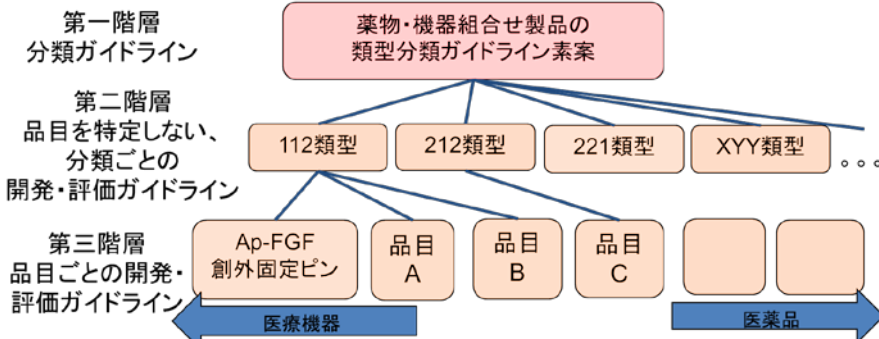
- 第一階層：  
薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類(案)
- 第二階層：  
薬物と機械器具が一体不可分で主たる作用が機械器具にある埋植型コンビネーション製品、及び薬物と機械器具が一体不可分ではなく主たる作用が機械器具である埋植型コンビネーション製品(セット製品)における評価指標(案)

## 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素案

- 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歯科・整形外科分野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歯科・整形外科分野埋植型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

(これらの事項は、安全性、骨固着力、感染の臨床評価項目の参考案として第三階層素案に反映予定)



# コンビネーションプロダクトの評価 (アパタイト-FGF被覆チタン)

## ① 高感度定量的生物活性試験法(バイオアッセイ高度化)

【背景】成長因子が一体不可分のコンビ製品には通常の生物活性評価法は感度不十分

- ・活性FGF-2定量限界pg/mLオーダーの高感度定量的生物活性試験法は構築可能
- ・培養条件、細胞数、継代数、希釈倍率等の細かい条件が測定値に影響を与える



改良の余地は残るが、品質規格設定や凍結乾燥品等の安定性評価に使用可能と考えられる。

## ② 非臨床骨形成評価

- ・薬物無しの医療機器より骨形成平均値が向上することを示すのが目的か、薬物無しの医療機器より骨形成不良率を低減することを示すのが目的かを明確化し、適切な評価試験デザインと統計分析手法を選択する必要があることが判った。例えば前者ならt検定やANOVA等を前提にした評価試験デザイン、後者であればワイブル分析等を前提にした評価試験デザインが必要。

## ③ 凍結乾燥・異種基材検討

- ・高度化したバイオアッセイ法を用いて凍結乾燥ピンの生物活性を試験し、平成26年度に見出した凍結乾燥の改良法を策定した。

# 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。

## 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。

# 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)

- 品質評価手法：コーティング手法、条件の確立  
コーティングは塗布法により検討
  - 多糖類誘導体の出発形態を溶液とし、コーティング層のフレや不均一性を大きく改善
  - スクリューへのコーティング用量を検討中（今年度事業中に終了予定）  
曲面かつネジ状の表面形態は平板条件とは異なる  
刺入時の剥がれ対策：3層コーティングで軽減
- 有効性、安全性評価評価手法  
テストピースにコーティングした試料で阻止円形成法による抗菌活性評価、ELISAによるゲンタマイシンの放出特性評価を実施
  - 有効性の時間依存性：今年度事業中に最終決定
  - 機械的性質：コーティングの有無でスクリューの曲げ強度に影響がないことを確認
  - 安全性：申請用試験のための条件検討、予備検討を実施  
全身毒性を評価する亜慢性毒性試験の予備検討では想定する臨床用量での毒性に問題ないことを確認

# 平成28年度達成目標

## 全体の目標

・超高齢化社会にあつて、骨疾患、歯周疾患への対応が急務であり、整形外科・歯科領域において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製品の開発し、ガイドラインを作成する

### アパタイト-FGF被覆チタン

- ・凍結乾燥と安定性評価の実施
- ・非臨床骨形成性評価法を完成する
- ・高度化したバイオアッセイ法の完成
- ・安全性の臨床試験の結果を解析して纏める

### 炭酸アパタイト骨置換材

- ・前年度までに実施した検証実験の結果をガイドライン作成に活用する
- ・必要に応じて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

### 抗菌薬チタンコート

- ・感染防御骨スクリューの開発を通して得られる評価項目、試験法をガイドライン素案の策定に反映する
- ・薬物、薬物担持部の品質確認法、規格試験について検討する
- ・臨床安全性指標について検討する

## ガイドライン素案の作成

- ・第三階層ガイドラインとして、主たる作用が機器である歯科・整形外科分野 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)及び、主たる作用が機器である歯科・整形外科分野 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「条文と参考資料」部分を、日本バイオマテリアル学会を中心とする学会検討委員会で検討する。
- ・検討されてきた試験法等を纏め、「参考試験法等」として上記第三階層ガイドライン素案に添付してガイドライン素案を完成させる。

## 人材交流、人材育成

- ・整形外科専門医を非常勤審査員としてPMDAに派遣する
- ・PMDAの職員が研究実施施設に来訪する
- ・PMDAに設置した連携大学院と協力してレギュラトリーサイエンス講座(講義)を開講する