

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成24年度～28年度）

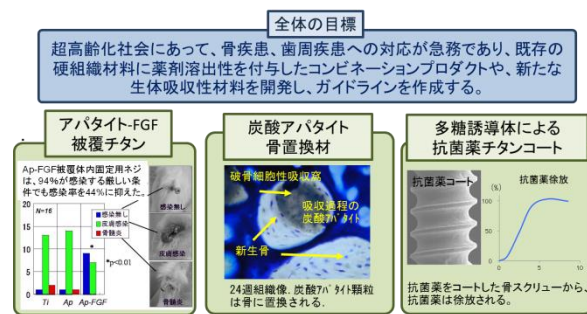
研究機関名：筑波大学医学医療系

研究事業名	整形・歯科領域、コンビネーションプロダクト
分類	医薬品主体・ 医療機器主体 ・再生医療主体

1. 研究の概要

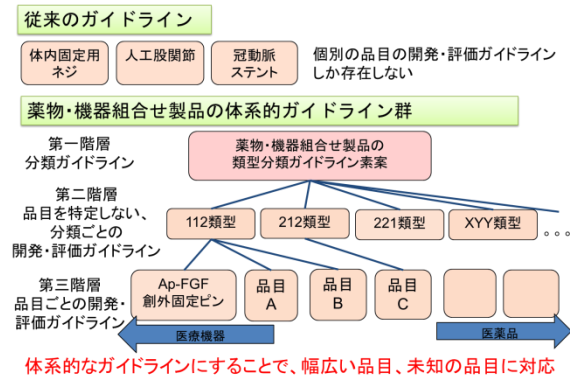
・超高齢化社会にあつて、骨折やがんの骨転移等の骨疾患、歯周疾患への対応が急務である。そのためには、既存の硬組織材料に薬剤溶出性を付与したコンビネーション製品や、新たな生体吸収性材料の開発、さらには生体吸収性材料を荷重部に適用するなどの取り組みが必須である。本事業では整形・歯科領域のコンビネーションプロダクトの実用化に資するガイドライン素案を策定する。

・コンビネーション製品には多種多様な製品が想定される。そのため、コンビネーション製品をいくつかの類型に分類するための第一階層の分類指標素案、品目を特定せずに類型ごとの概念的な要求事項を纏めた第二階層の評価指標素案、従来の評価指標ガイドラインに相当する品目別の第三階層の評価指標素案の全三階層の階層からなる評価指標素案を体系的に作成する。



- 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

体系的ガイドライン素案作成構想



・ガイドライン素案を作成するために下記の開発を進めている。

①アパタイト-FGF 被覆チタン

・皮膚貫通して骨に刺入するネジ、及びネジを固定する体外器具を用いる創外固定術は、有効な低侵襲骨折治療法ではあるが、皮膚とネジの隙間のトンネル感染が問題になる（臨床での感染率 10-53%）。本シーズでは、骨組織との固着力を高めるのみならず、隙間細菌感染防止効果を劇的に高めた、体内固定用ネジを開発する。

②炭酸アパタイト骨置換材

・整形・歯科領域における医療機器と医薬品のコンビネーション製品の必要性の根拠

データを得ること、また、当該ガイドライン素案作成において必要な事項を科学的根拠に基づいて明らかにすることを研究目的とする。具体的には骨補填材である炭酸アパタイトと FGF-2 のコンビネーション製品の骨欠損治療における有用性および骨補填材への材質依存性の有無などを検討する。

③リン酸カルシウム-リン酸化プルラン生体接着剤（平成 24, 25 年度）

・天然多糖類プルランの誘導体であるリン酸化プルランは生体硬組織であるアパタイトに対して強固に接着し、かつ、生体内で吸収される。この特性を利用して、抗菌物質デリバリー型口腔ケア製品、接着性人工骨をはじめ、様々な製品について実用化を進める。さらに、感染防御コーティングを施した人工歯根・骨プレート・人工関節や感染防御機能と骨造成能を高めた接着性人工骨となど、今まで国内では薬事承認されていなかった医薬品と医療機器を融合したコンビネーション製品の開発も目指す。

④多糖類誘導体による抗菌薬コート（平成 26～28 年度）

・上記のリン酸カルシウム-リン酸化プルラン生体接着剤の開発を、埋植型コンビネーション製品に絞り込むため、本開発を実施した。

・天然多糖類プルランの誘導体であるリン酸化プルランは、チタン結合能を有し、生体親和性、薬剤徐放性、ガスバリア性にすぐれる医用材料である。本事業では、リン酸化プルランを用いてチタンインプラントに抗菌薬を付与し、抗菌薬を搭載したコンビネーションプロダクトの品質評価・安全性評価・有効性評価に関する研究を実施し、その研究成果を評価法 JIS 原案の書式で抗菌殺菌系第三階層素案に反映させる事を目的とする。

2. 研究の概要及び成果について

（1）ガイドライン等の策定に必要な試験・研究（参考資料 1）

①アパタイト-FGF 被覆チタン

（平成 24 年度）

・アパタイト-FGF 被覆チタン（Ap-FGF 被覆チタン）の製造・品質管理方法を検討した（参考資料 3）。Ap-FGF 品質を安定させるには、FGF-2 濃度が高すぎないこと、溶液 Ca/P 比を高くすること、攪拌を与えることが重要であり、使用器具の違いと作業場所清浄度と交互浸漬プレコート法は Ap-FGF の品質安定化に明瞭な影響を与えなかった。とりわけ、リン酸濃度を下げることで溶液 Ca/P モル比を高めた溶液によるマルチピン製造は、Ap-FGF 品質を安定化するのに有効であった。

・以上の結果に基づき各種の QMS 文書作成とバリデーションを開始した。

（平成 25 年度）

・臨床研究開始に向けてアパタイト-FGF 被覆チタン（Ap-FGF 被覆チタン）の製造方法の改良を行い、合成器具、初期溶液組成、温度、アパタイト-FGF の品質（Ca/P モル比）、FGF 含有量評価法等の検討、QMS 文書の作成とバリデーションの実施、FGF のバイオア

ッセイ法の高度化を行い、筑波大学セルプロセッシングファクトリー（CPF）において品目仕様を満足するアパタイト-FGF 被覆チタンが連続 3 回製造されることを確認して、臨床研究の患者登録を開始した。

（平成 26 年度）

・アパタイト-FGF 被覆チタンの安全性評価を目的とする臨床研究を実施し、Ap-FGF 群で 4 例が終了し、通常ネジ群 1 例が組み込まれた。ガイドライン等に反映できる新たな臨床評価指標の導出を目指し、抜去/挿入トルク比、ピン周囲浸出液量等の臨床評価指標の妥当性を検討した。

・他ピン用の製造法を開始し、表面酸化被膜組成の違いにより FGF-2 活性に違いが生じた。従来、表面酸化被膜はチタンのカラー化が目的で、評価対象ではなかったかもしれないが、コンビネーション製品では評価指標として「表面材質の組成」が必要な場合があることが判った。

・凍結乾燥条件について検討し、バイオアッセイで生物活性の安定性評価はできたが、高精度化が必要であった。活性評価の考え方や高精度試験法の例を第 3 階層ガイドラインに今後記載する必要があることが判った。

（平成 27 年度）

・臨床研究では Ap-FGF 群で 5 例目、通常ネジ群 2 例目が終了し、重篤な有害事象はなかった。さらに、抜去/挿入トルク比、ピン周囲浸出液量、抜去安全性等が臨床評価指標になることを明らかにした。

・アパタイト-FGF 被覆チタンは、FGF 活性を保持しながら凍結乾燥できることが確かめられた。

・医療機器に薬物を搭載することで、非搭載の医療機器より有効性の平均値を上げることを期待するのか、あるいは、非搭載の医療機器より無効率を低減することを期待するのかによって、評価試験デザインと統計分析手法を適切に選択する必要があることが判明した。

（平成 28 年度）

・バイオアッセイ法を高度化して定量性が高まった結果、定量的な安定性評価ができるようになった。

・上記のバイオアッセイ法を用いて凍結乾燥品の安定性評価を実施した。

・ワイブル解析による非臨床骨形成評価法を完成させた。

・上記ワイブル解析の評価法を臨床研究での抜去トルクの解析に応用したところ、Ap-FGF 群の通常ネジ群に対する優位性を統計的に示すことができた。

・臨床研究の結果を解析したところ、抜去時にアパタイト-FGF 層の $78 \pm 14\%$ は剥がれて体内に残存することで、抜去時の骨折が防止されることが判明した。

1) 計画以上にすすんだものとその具体的な内容

・医療機器に薬物を搭載することで、非搭載の医療機器より有効性の平均値を上げることを期待するのか、あるいは、非搭載の医療機器より無効率を低減することを期待するのかによって、評価試験デザインと統計分析手法を適切に選択する必要があることが判明した。

・我々のケースでは、無効率低減の証明にワイブル解析が妥当かつ有効であることが判明し、少数例の臨床試験でも統計的有意差を出せる目途がたった。

・定量性の高い FGF-2 生物活性試験法を構築することができ、安定性評価を進めることが可能になった。

2) 計画通りにすすんだものとその具体的な内容

・ FGF 活性に影響するアパタイト組成の制御法、搭載 FGF の定性的生物活性評価法を構築し、QMS 文書を作成して臨床試験に至った。

・臨床試験では Ap-FGF 群で 5 例、通常ネジ群 6 例が終了し、重篤な有害事象は無かった。さらに、抜去/挿入トルク比、ピン周囲浸出液量、抜去安全性等が臨床評価指標になることを明らかにした。

・ピンの表面酸化被膜組成の違いにより FGF 活性に違いが生じることが判明し、併せてその対処法も開発できた。これにより、表面酸化被膜が異なる種々のチタン製品に対してアパタイト-FGF 被覆が可能になった。

・アパタイト-FGF 被覆チタンは、FGF 活性を保持しながら凍結乾燥できることが確かめられた。

3) 計画通りに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

該当なし

4) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

該当なし

5) 今後の展開予定

PMDA との薬事戦略相談を行い、医師主導治験に向けて前進してゆく。

②炭酸アパタイト骨置換材

(平成 24 年度)

・コンビネーションプロダクトの医療機器とし炭酸アパタイト、水酸アパタイトおよびリン酸三カルシウム顆粒を調製した。蛋白系医薬品として FGF-2 を選択し、医療機器と医薬品のコンビネーション法として減圧浸漬などの手法を検討した。コンビネーション手法によって医薬品の担持量が異なるため、担持量と担持部位を明確化する必要があることがわかった。

(平成 25 年度)

・医療機器に導入した医薬品の担持量と担持部位の明確化の一つとして可視化を検討した。FGF-2 を医薬品例として用い、蛍光試薬により標識化が可能であることを明らかに

した。また、蛍光試薬で標識化した FGF-2 によって医療機器（骨補填材）への担持量と担持部位が明確化できることを明らかにした。

（平成 26 年度）

・コンビネーションプロダクト製造の際には医薬品の導入効率を検討する必要がある。また、コンビネーションプロダクトからの医薬品の溶出挙動を明確化する必要がある。炭酸アパタイトと FGF-2 を用いて、担持効率や溶出挙動を検討した。その結果、炭酸アパタイトと FGF-2 の間には吸脱着平衡があり、低濃度の FGF-2 溶液に炭酸アパタイトを浸漬しても全量は吸着されないことがわかった。また、FGF-2 吸着炭酸アパタイトを蒸留水に浸漬した場合に比較して生理食塩水に浸漬すると溶出量が 2 桁増大することがわかった。医薬品の溶出挙動を検討する際には生理食塩水を用いる必要があることがわかった。

（平成 27 年度）

・炭酸アパタイトと FGF-2 からなるコンビネーションプロダクトの有用性を、白色家兎を用いて検討した。炭酸アパタイト単独に比較してコンビネーションプロダクトは骨伝導性の向上が認められること、骨伝導性には FGF-2 の濃度依存性があることがわかった。

・医薬品には無機物系もあることから、 β 型リン酸三カルシウム（医療機器）とリン酸水素カルシウム（医薬品）に関しても、有効性を検討することとした。リン酸水素カルシウム被覆型 β 型リン酸三カルシウム顆粒については粉末 X 線回折および SEM や EDAX などによって担持量および担持部位が明確化できることがわかった。

（平成 28 年度）

・リン酸水素カルシウム被覆型 β 型リン酸三カルシウム顆粒の有効性を、実験動物を用いて評価した。その結果、コンビネーションプロダクトは医療機器単独群に比較して、埋植 2 週目および 4 週目の骨形成率を飛躍的に増大させていることがわかった。例えば、2 週目のコンビネーションプロダクトの骨形成率は単独群に比較して約 4 倍に増大された。

1) 予定の計画以上にすすんだものとその具体的な内容

・セラミックス系人工骨補填材と無機系薬物のコンビネーションプロダクトについて、埋植 4 週目までの骨形成率を評価した。その結果、 β 型リン酸三カルシウムとリン酸水素カルシウム二水和物コンビネーションは β 型リン酸三カルシウムに比較して、埋植 2 週目および 4 週目の骨形成率を飛躍的に増大させていることがわかった。例えば、2 週目のコンビネーションプロダクトの骨形成率は単独群に比較して約 4 倍に増大される。

セラミックス系人工骨補填材と無機系薬物のコンビネーションプロダクトは当初予定していなかった。ガイドライン策定に必要な研究を実施している際に、リン酸水素カルシウムは β 型リン酸三カルシウム以上に比較して圧倒的に骨形成速度が速いことが

わかった。しかしながらリン酸水素カルシウムの吸収あるいは溶解に伴い形成された骨は吸収される。 β 型リン酸三カルシウムとリン酸水素カルシウムをコンビネーションすることによって骨形成能が高く、形成された骨が吸収されない人工骨補填材が創製できることがわかった。

2) 予定の計画通りにすすんだものとその具体的な内容

該当なし

3) 予定の計画通りに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

セラミックス系人工骨補填材と成長因子のコンビネーションプロダクトについて

セラミックス系人工骨補填材との成長因子（FGF）との融合については、導入部位の特定、放出挙動の検討は問題なく実施できたが、有効性の確認において、有効性自体は認められたものの期待された骨形成能の向上は認められなかった。骨誘導能を示すBMPがわが国において認められていないこと、欧米においても発ガンなどの問題が起きていることを勘案すると優先順位は高くないと判断し、中断することにした。この原因は、セラミックス系人工骨自体の骨伝導性が高いことと、わが国で承認されている薬物において骨形成能を強く惹起するものがないことが原因であると考えられる。

4) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

該当なし

5) 今後の展開予定

β 型リン酸三カルシウムとリン酸水素カルシウムのコンビネーションプロダクトの実用化を目指す。

③リン酸カルシウム-リン酸化プルラン生体接着剤

（平成 24 年度）

（平成 25 年度）

- ・人工骨材料の研究については、動物実験を進め、骨再生能の高い、製品組成を見出し、この組成を基に、人工骨材料として、安全性試験のための規格等の作成を進めた。
- ・このリン酸化プルランをコーティング用マトリクスとして用いるため、チタン製インプラントへの抗菌剤の表面コーティング技術を検討した。
- ・本プロジェクトは、次項の多糖類誘導体による抗菌薬コートとして開発を継続した。

1) 予定の計画以上にすすんだものとその具体的な内容

・多目的接着性人工骨の開発については、本事業の人材交流の制度を生かしながら、PMDA薬事戦略相談を実施し、別予算を獲得してベンチャー企業を設立し、実用化に向けて着実に進めている。

- ・リン酸カルシウム-リン酸化プルラン生体接着剤の応用として、何れも別予算を獲得して、接着性と硬組織誘導能を併せ持った世界初の高機能歯内療法用材料、口腔感染

症や誤嚥性肺炎の予防機能を有した抗菌性粘膜調整材、う蝕、歯周病、誤嚥性肺炎を予防する次世代歯質接着材料の開発、事業化を進めている。これらの成果は、本事業の人材交流による指導・助言、ならびに第一階層、第二階層のガイドライン素案によりコンビネーション製品の考え方が整理されたことによる成果と考えられる。

2) 予定の計画通りにすすんだものとその具体的な内容

- ・チタン製インプラントへの抗菌剤の表面コーティング技術については次項に記載する。

3) 予定の計画通りに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

該当なし。

4) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

該当なし

④多糖類誘導体による抗菌薬コート

- ・第1階層および第二階層ガイドラインにしたがって、薬物（抗菌剤）溶出性体内固定用ピン評価指標の第3階層素案を作成した（別紙）。素案が妥当であるかを検証するため、ゲンタマイシンコート骨プレート&スクリューの開発を評価指標にしたがって以下の項目について必要な実験検討を行った。

（平成24年度）

- ・品質（組成、抗菌薬溶出性等）指標：薬剤混合物の調剤
種々にリン酸化プルラン（分子量の違い、製法の違いなど）を用いて薬剤混合物の調剤を行い最適化をはかった。

（平成25年度）

- ・品質（組成、抗菌薬溶出性等）指標：薬剤混合物の調剤とテストピースの作成
候補となる薬剤混合物を用いてチタンテストピースにコーティングを行い、コーティングの性状や特性など検討した。

（平成26年度）

- ・品質（組成、抗菌薬溶出性等）指標：テストピースを用いての薬剤担持部検討と薬剤溶出検討
PBS内に浸透し、あるいはマウス体内に埋植しての薬剤溶出特性について検討した。

（平成27年度）

- ・非臨床安全性指標、非臨床有効性指標：薬剤有効性検討、薬剤品質確認、安全性試験
In vitro および *in vivo* での薬剤有効性、薬剤品質を細菌阻止円形成で評価した。
非臨床安全性試験は、外部委託検査を実施した。
- ・臨床安全性指標：医師主導治験実施にむけ、PMDAと協議。治験に必要な件数、観察

期間などについて協議した。

(平成 28 年度)

- ・これまでの検討結果をもとに、「抗菌能を有する金属系インプラント材料の抗菌性試験方法」として、JIS 規格（抗菌性試験方法）案をまとめた。

1) 予定の計画以上にすすんだものとその具体的な内容

・チタンインプラントにリン酸化プルランで抗菌薬をコートしたコンビネーションプロダクトの抗菌能をより正しく評価できるよう、in vitro での溶出試験の方法を再設定した。これまでの方法では、溶出液に含まれる高濃度の抗菌薬の持ち込みの影響があり、溶出液の持ち込みが阻止円形成に大きな影響を与えていた。そこで、測定ポイント毎にコーティングインプラントを PBS ですすぎ洗浄し、新たな溶出液に浸ける方法に変更した。これにより、測定ポイントでのインプラント上に残る抗菌薬の正確な評価が可能になった。

2) 予定の計画通りにすすんだものとその具体的な内容

骨内埋植後のインプラントの抗菌能評価に関しては、試作品を実際に骨に埋植し、抜去した場合の、インプラントの洗い出し液、および埋植部の洗い込み液を ELISA 法で定量することで対応できた。阻止円法での抗菌薬の有効濃度は別途、明らかにしているため (>3ug/ml)、洗い込み液中の GEM の濃度測定から抗菌能の有効性を観察できる。スクリューの埋植操作における抗菌作用の減弱については、多層化コーティング行うことで最小限に抑えることが可能となった。

3) 予定の計画通りに進まなかったものとその具体的な内容及び原因

該当なし。

4) まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因

該当なし

5) 今後の展開予定

溶出の性能を上げるため、リン酸化プルランの規格を変更し、コーティング方法を変更した。ガイドライン作成の目処はたち、今後、安全性試験・医師主導治験を行い、実用化に向け前進する。

(2) ガイドライン等の策定（参考資料 1）

(平成 24 年度)

・素案として「薬物・機器組合せ製品の類型分類（案）Ver 2012/12/11」及び、「主たる作用が機器である分離不可能な薬物・機器組合せ製品の評価指標（案）Ver 2013/02/14」を作成した。「バイオロジクスドラッグを搭載した非吸収性硬組織再建ドラッグコンビネーションプロダクトの品質評価・品質管理に資するガイドライン素案」として、参考資料 2 に示す各種 QMS 文書を作成した。

(平成 25 年度)

- ・整形・歯科領域コンビネーション製品の国内の開発状況、ガイドライン案策定に関する要望等を調査するため、医学部整形外科教室、医療機器製造企業に対するアンケート調査を実施した（参考資料 3）
- ・第一階層ガイドラインのコンビネーション製品の類型分類（案）を改訂した。
- ・第二階層ガイドラインとして主たる作用が機器である分離不可能な薬物・機器組合せ製品の評価指標（案）を作成し、主たる作用が機器である分離可能な薬物・機器組合せ製品の評価指標（案）の作成に着手した。
- ・第三階層ガイドラインとして、薬物溶出性体内固定用ピンの評価指標（案）の作成に着手した。
- ・ガイドライン素案を日本バイオマテリアル学会等の関係学会で検討するための準備を開始した。

(平成 26 年度)

- ・日本バイオマテリアル学会による第一階層および第二階層素案の学会検討が終了しバイオマテリアル学会ホームページに報告書が公表された（別添資料 1）。
- ・第一階層ガイドラインの「薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類（案）」が完成した（別添資料 2）。
- ・第二階層ガイドラインは「主たる作用が機器である分離不可能な薬物・機器組合せ製品の評価指標（案）」及び「主たる作用が機器である分離可能な薬物・機器組合せ製品の評価指標（案）」がとして作成してきたが、学会検討の結果、「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）として 1 本にまとめた（別添資料 3）。

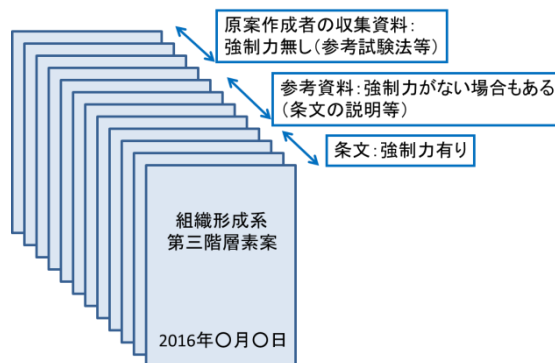
(平成 27 年度)

- ・第三階層ガイドラインは、人材交流での協議で検討した結果、個別品目ではなく、複数品目が対象となるよう、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）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）と一般化して検討した。
- ・平成 28 年度に、第三階層ガイドラインをバイオマテリアル学会を中心にした学会検討委員会で検討するため、学会理事会承認取得、学会内外委員の公募、委員長候補の選出等の準備活動を行った。

(平成 28 年度)

・日本バイオマテリアル学会を幹事学会とするガイドライン素案検討ワーキンググループを設置し、平成 27 年度に作成した研究版素案である第三階層ガイドライン「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）」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）」を検討した。

第三階層素案の構成



・上記の学会検討のなかで、2つの第三階層素案（組織形成系と抗菌系）とも、薬物とコンビネーションに関わる評価項目に特化した通知向けの版と全項目を掲載した開発者向けの版の2種類を作成することとなり、筑波大・産総研で対応して両版を作成し、さらなる学会検討を行った。

・以上の取り組みの成果として、平成 28 年度 日本バイオマテリアル学会第 2 期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報告書がバイオマテリアル学会ホームページ上に平成 28 年 12 月 19 日付にて公開され（別添資料 4）、以下の 4 つの評価指標（案）が完成した。（別添資料 5～8）

1. 主たる作用が機械器具である歯科・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）（全項目版）
2. 主たる作用が機械器具である歯科・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）（薬物/コンビネーション項目版）
3. 主たる作用が機械器具である歯科・整形外科分野埋植型抗菌系薬物・機械器具コンビネーション製品の評価指標（案）（全項目版）
4. 主たる作用が機械器具である歯科・整形外科分野埋植型抗菌系薬物・機械器具コンビネーション製品の評価指標（案）（薬物/コンビネーション項目版）

・第三階層評価指標素案は現在厚生労働省において通知化に向けて検討中である。

・第三階層評価指標（案）の参考資料として、以下の 2 件の文書を作成した。

1. 抗菌能を有する金属系インプラント材料の抗菌性試験方法（別添資料 5, 6）
2. 主たる作用が機械器具である歯科・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）原案作成者が収集したその他資料：成長因子コンビネーション製品の FDA 審査報告書分析結果（別添資料 7, 8）

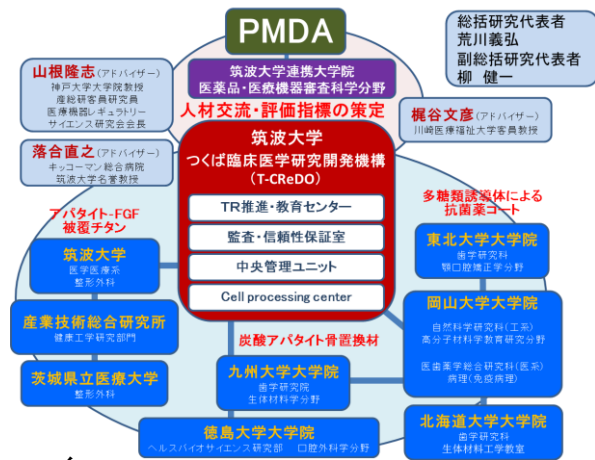
3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

・本事業はPMDAと本学の連携大学院協定（PMDAに人間総合科学研究科疾患制御医学専攻 医薬品・医療機器評価学分野（講座）を設置）を基盤とし、筑波大学医学医療系 次世代医療研究開発・教育統合（GREIL）センターが中心となって進めてきた。

・平成26年6月にGREILセンターは、附属病院の臨床研究推進・支援センターおよび未来医工融合研究センターと共に、つく

ば臨床医学研究開発機構（T-CReDO）として発展的に統合再編した。これに伴い、本事業はT-CReDO内のTR推進・教育センターが中心となって進めた。



(平成24年度)

(平成25年度)

① アパタイト-FGF被覆チタン

・筑波大学医学医療系、次世代医療研究開発・教育統合（GREIL）センター、産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門および茨城県立医療大学で研究を進めた。筑波大学附属病院においてプルーフオブコンセプト臨床試験の実施に向けて、産業技術総合研究所が中心となって製造、品質管理方法を確立し、GREILセンターが臨床研究プロトコルを立案する。製造、品質管理方法の確立には24年度から引き続き雇用している技術職員が担当した。

② 炭酸アパタイト骨置換材

・九州大学大学院歯学研究院および徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部で研究を進める。医療機器（炭酸アパタイトなど）の調製においては新規雇用の学術研究員が担当した。

・FGF-2の活性評価に関して戸井田 力助教が産業技術総合研究所伊藤敦夫博士から学ぶなどの人材交流を行った。

・FGF-2の活性評価に関して九州大学大学院歯学研究院助教が産業技術総合研究所から学ぶなどの人材交流を行った。

③ リン酸カルシウム-リン酸化プルラン生体接着剤

・岡山大学大学院医歯薬総合研究科、同自然科学研究科および長瀬産業（株）で研究を進める。岡山大学大学院医歯薬総合研究科助教が人工骨・骨セメントへの応用に向けた、添加物の最適化、練和の最適化、物性の最適化、製剤方法の最適化、適応方法の最適化

に関する検討を行った。長瀬産業（株）と岡山大学が実生産スケールへのスケールアップを念頭にした製造プロセスの開発、エンドトキシン除去法の検討を行った。

④ガイドライン（案）の策定

・次世代医療研究開発・教育統合（CREIL）センター、産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門、九州大学大学院歯学研究院および岡山大学大学院医歯薬総合研究科でガイドライン（案）を策定する。2-3回/月の割合で検討会を開催し、岡山大学はインターネットにより会議に参加する体制を構築した。

（平成 26 年度）

① アパタイト-FGF 被覆チタン

・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、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および茨城県立医療大学で研究を進めた。筑波大学附属病院においてプルーフオブコンセプト臨床試験の実施に向けて、産業技術総合研究所が中心となって製造、品質管理方法を確立し、CREIL センターが臨床研究プロトコルを立案した。

② 炭酸アパタイト骨置換材

・九州大学大学院歯学研究院および徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部で研究を進めた。

③ 多糖誘導体による抗菌薬チタンコート

・岡山大学大学院医歯薬総合研究科、同自然科学研究科および北海道大学大学院で研究を進めた。

④ ガイドライン（案）の策定

・次世代医療研究開発・教育統合（CREIL）センター、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が共同でガイドライン素案の策定を進めた。

（平成 27 年度）

（平成 28 年度）

① パタイト-FGF 被覆チタン

・筑波大学医学医療系、附属病院、T-CReDO、産業技術総合研究所健康工学研究部門および茨城県立医療大学で研究を進める。産業技術総合研究所が中心となって製造、品質管理方法を確立し、筑波大学医学医療系と附属病院が中心になってプルーフオブコンセプト臨床試験を実施した。T-CReDO が臨床試験を支援した。

② 酸アパタイト骨置換材

・九州大学大学院歯学研究院および徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部で研究を進めた。

③ 糖類誘導体による抗菌薬コート

・岡山大学大学院医歯薬総合研究科、同自然科学研究科、北海道大学大学院および東北大学大学院歯学研究科で研究を進めた。

⑤ ガイドライン（案）の策定

・筑波大学 T-CReDO、産業技術総合研究所健康工学研究部門を中心にガイドライン素案の策定を進めた。

（2）人材交流の状況・効果（参考資料 1, 4, 5）

（平成 24 年度）

・日本整形外科学会専門医を PMDA に派遣した。10 月 1 日付けにて筑波大学附属病院講師として採用、11 月 1 日付けにて PMDA に転籍派遣した。24 年度中は 3 日/週の派遣とした。

・PMDA の医療機器部担当上席審議役を 1 回/月の割合で派遣していただき、各開発プロジェクト並びにガイドライン案の作成について助言をいただいた。本事業により薬事戦略の指導を受けた他事業とその進捗状況を示す（参考資料 1）。

（平成 25 年度）

・整形外科専門医を常勤審査員として PMDA に派遣した。

・PMDA の医療機器部審査員が月 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、人工骨製造・評価、文献調査・読み合わせに参加した（参考資料 5）。

・筑波大学医学医療系にレギュラトリーサイエンス・橋渡し研究分野を開設し、教授が着任した。

・つくば医工連携フォーラムにおいて本事業をテーマとするシンポジウムを開催した。本フォーラムにおいて PMDA の上席審議役の特別講演を開催した（参考資料 9）。

・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）を開設した。全 10 回ののべ受講者数は 296 名であった（参考資料 11）。

（平成 26 年度）

・整形外科専門医を常勤審査員として PMDA に派遣した。

・PMDA の医療機器部審査員が月 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、海外承認審査資料の読み合わせに参加した。

・上記審査員の提案により、人工骨の審査上、悩ましい問題点の解決案を共同で検討した。

・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（参考資料 6～8）。

・PMDA 担当審査官も加わり、Hybrid Assist Limb（HAL）体験実習を開催した。単関節

型 HAL の装着体験、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2014年11月19日東京にて開催した(参考資料10)。
- ・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)を開講した。全10回ののべ受講者数は206名であった(参考資料11)。

(平成27年度)

- ・整形外科専門医を非常勤審査員(週1日)。としてPMDAに派遣した。
- ・PMDA の医療機器部審査員が月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、海外承認審査資料の読み合わせに参加した。(参考資料5)
- ・11月に来訪する医療機器部審査員の交代があり、上記に加えて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)に参加した。
- ・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)を開講した。全10回ののべ受講者数は1188名であった。(参考資料11)。

(平成28年度)

- ・整形外科専門医を非常勤審査員(週1日)。としてPMDAに派遣した。
- ・PMDA の医療機器部審査員がほぼ月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、海外承認審査資料の読み合わせ、審査上問題になっている主に技術的科学的課題に対する相談・講習・共同検討を行い、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)に参加した。(参考資料5)
- ・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)を開講した。全10回ののべ受講者数は1114名であった。(参考資料11)。

4. その他(論文等を含む)

別添資料(学会検討報告書、作成したガイドライン素案)

1. 平成26年度日本バイオマテリアル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報告書
2. 第一階層素案:薬物・機械器具コンビネーション製品の類型分類(案)
3. 第二階層素案: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)
4. 平成28年度日本バイオマテリアル学会第2期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報告書
5. 第三階層素案 抗菌系-全項目版:主たる作用が機械器具である歯科・整形外科分野埋植型抗菌系薬物・機械器具コンビネーション製品の評価指標(案)

6. 第三階層素案 抗菌系 - 薬物/コンビネーション項目版：主たる作用が機械器具である歯科・整形外科分野埋植型抗菌系薬物・機械器具コンビネーション製品の評価指標（案）
7. 第三階層素案 組織再生 - 全項目版：主たる作用が機械器具である歯科・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）
8. 第三階層素案 組織再生 - 薬物/コンビネーション項目版：主たる作用が機械器具である歯科・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）

論文

1. Takahata T, Okihara T, Yoshida Y, Yoshihara K, Shiozaki Y, Yoshida A, Yamane K, Watanabe N, Yoshimura M, Nakamura M, Irie M, Van Meerbeek B, Tanaka M, Ozaki T, Matsukawa A. Bone engineering by phosphorylated-pullulan and β -TCP composite. Biomed Mater. 2015 Nov 20;10(6):065009. doi: 10.1088/1748-6041/10/6/065009.
2. Kengo Fujii, Atsuo Ito, Hirotaka Mutsuzaki, Shinji Murai, Yu Sogo, Yuki Hara and Masashi Yamazaki, "Reducing the risk of impaired bone apposition to titanium screws with the use of fibroblast growth factor-2-apatite composite layer coating," Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 12:1, January 5, 2017
3. Yohei Yanagisawa, Kengo Fujii, Hirotaka Mutsuzaki, Shinji Murai, Yu Sogo, Yuki Hara, Atsuo Ito and Masashi Yamazaki, "A pilot study on external fixation pins coated with fibroblast growth factor-2-apatite composite layer," 投稿準備中

学会発表

1. 柳健一、澤田賢則、橋本幸一、伊藤敦夫、吉田靖弘、石川邦夫、坂根正孝 埋植型薬剤組み合わせ医療機器の評価方法確立のための調査研究—品目の定義と機能的分類—、第50回日本人工臓器学会大会 2012/11月
2. 澤田賢則、伊藤敦夫、柳健一 他3名(3番目)：薬物・機器組合せ製品におけるレギュラトリーサイエンス—薬剤溶出性ステントの事例検討—、第3回日本レギュラトリーサイエンス学会学術大会、2013/9月
3. 吉田貴子、戸井田力、都留寛治、石川邦夫 炭酸アパタイト顆粒へのFGF吸着挙動 日本セラミックス協会 第26回秋季シンポジウム 2013/9月
4. 柳健一 整形外科・歯科領域コンビネーションプロダクトの開発とガイドライン素案の作成 第22回日本コンピュータ外科学会 2013/9月

5. 伊藤敦夫、澤田賢則、柳健一 他2名：薬物・機器組み合わせ製品に関する体系的ガイドライン素案作成の試み、日本バイオマテリアル学会大会 2013/11月
6. 坂根, 正孝; 橋本, 幸一; 柳, 健一; 伊藤, 敦夫 整形外科領域コンビネーションプロダクト開発に関する調査：ガイドライン作成に向けて 第87回日本整形外科学会学術総会 2014/5月
7. 柳健一、伊藤敦夫、吉田靖弘、石川邦夫、橋本幸一、山崎正志、坂根正孝 整形外科・歯科領域におけるコンビネーションプロダクトの開発とガイドライン素案の検討 第12回医療機器フォーラムコンビネーションプロダクトの最前線—開発から上市化へ— 2014/9月
8. 伊藤敦夫、柳健一、橋本幸一、坂根正孝、澤田賢則 薬物・機械器具コンビネーション製品に関する体系的ガイドライン素案作成 つくば医工連携フォーラム 2015 2015/1月
9. 伊藤祐太郎、柳健一、橋本幸一、坂根正孝、岡本吉弘、野口浩史 セラミック椎弓スパーサー評価指標素案作成の試み つくば医工連携フォーラム 2015 2015/1月
10. Kagawa Y, Yamane K Shinohara K, Watanabe N, Yoshida A, Matsukawa A, Ozaki T. Implant coating technology with new bioadhesive Materials poster ORS 61th annual meeting, March 28-31, 2015, New Orleans, USA
11. Yoshida A, Yamane K, Kagawa Y, Sakaguchi E, Nakamura M, Yoshida Y, Matsukawa A, Ozaki T. Biodegradation of phosphopullulan-cement for bone regeneration in Vitro And in Vivo ORS 61th annual meeting, March 28-31, 2015, New Orleans, USA
12. 伊藤敦夫, 柳健一, 橋本幸一, 坂根正孝, “薬物 - 機械器具コンビネーション製品の体系的ガイドライン素案作成”, MEDTEC Japan 2015, BIOMEDevice セミナー, 2015/4月
13. 伊藤祐太郎、柳健一、橋本幸一、坂根正孝、岡本吉弘、野口裕史、“セラミック人工骨の現状と評価指標素案作成の試み”, 第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会、2015年9月
14. 藤井賢吾, 村井伸司, 六崎 裕高, 原 友紀, 十河 友, 大矢根 綾子, 柳澤 洋平, 伊藤 敦夫, 山崎 正志, “FGF-2 担持アパタイトコーティングチタンスクリューは局所骨形成とともに安定した骨固着力を発揮する”, 第30回日本整形外科学会基礎学術集会、2015/10月
15. 藤井賢吾, 村井伸司, 六崎裕高, 原友紀, 十河 友, 柳澤洋平, 小林文子, 伊藤敦夫, 山崎正志, “FGF-2 担持アパタイトコーティングを行った各種チタン製インプラントにおける FGF-2 活性の違い”, 第30回日本整形外科学会基礎学術集会、2015/10月
16. 藤井賢吾, 伊藤敦夫, 原友紀, 六崎裕高, 村井伸司, 柳澤洋平, 十河友,

- 小林文子 山崎正志, "FGF-2 担持アパタイトコーティングを行ったチタン製インプラントのフリーズドライ保存法の開発", 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会、2015/10 月
17. 柳澤 洋平, 村井 伸司, 藤井 賢吾, 六崎 裕高, 原 友紀, 十河 友, 橋本幸一, 柳健一, 長谷川雄一, 大矢根 綾子, 伊藤 敦夫, 山崎 正志, "FGF-2 担持アパタイトコーティングチタンピンの創外固定への臨床応用," 第 30 回日本整形外科学会基礎学術集会、2015/10 月
 18. 伊藤敦夫, "医療機器たる薬物-機械器具コンビネーション製品の薬事承認を目指した研究開発手法," 第 37 回日本バイオマテリアル学会大会解説講座, 2015/11 月
 19. 藤井賢吾, 伊藤敦夫, 原友紀, 六崎裕高, 柳澤洋平, 小林文子, 十河友, 山崎正志, "FGF-2 担持アパタイトコーティングのフリーズドライに関する検討," つくば医工連携フォーラム 2016、2016/1 月
 20. Fujii K, Mutsuzaki H, Ito A, Murai S, Yanagisawa Y, Sogo Y, Hara Y, Yamazaki M, "Optimal condition of fibroblast growth factor-2-apatite composite layer for superior osteogenesis and mechanical property," Orthopaedic Research Society (ORS) 2016 Annual Meeting, Orlando, FL, USA, 2016/Mar
 21. Kagawa Y, Yamane K, Shinohara K, Watanabe N, Wei Z, Yoshida, A, Yoshimura M, Ozaki T, Matsukawa A. New Implant Coating Technology with Phosphopullulan Bioadhesive Materials (poster). Orthopaedic Research Society 2016, March 5-8, Orland, FL, USA
 22. 柳澤洋平, 藤井賢吾, 村井伸司, 六崎裕高, 原友紀, 伊藤敦夫, 山崎正志, "FGF-2 アパタイトコーティングチタンピンの創外固定への臨床応用", 第 29 回日本創外固定・骨延長学会、2016/3 月
 23. 六崎裕高、原友紀、柳澤洋平、藤井賢吾、坂根正孝、長谷川雄一、橋本幸一、柳健一、落合直之、伊藤敦夫、山崎正志, "最適化した FGF-2 担持アパタイトコーティング創外固定ピンの医師主導型自主臨床試験", 第 89 回日本整形外科学会学術総会、2016/5 月
 24. Kengo Fujii, Hirotaka Mutsuzaki, Atsuo Ito, Shinji Murai, Yohei Yanagisawa, Yu Sogo, Yuki Hara, Masashi Yamazaki, "Mitogenic activity of FGF-2 in FGF-2-apatite composite layers formed on titanium-based substrates with different surface chemistry," World Biomaterials Congress 2016, 2016/May
 25. 柳健一, 伊藤敦夫, 野口裕史, 橋本幸一, 山崎正志, 石川邦夫, 松川昭博, 荒川義弘, "整 外科・歯科領域コンビネーション製品評価指標素案の作成—革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業による取組—", 第 6 回レギュラトリ—サイエンス学会学術大会、2016/9 月
 26. 渡邊典行、香川洋平、張偉、吉村将秀、吉田晶、田中雅人、吉田靖弘、松川昭博、

- 尾崎敏文 糖複合体を基材とした感染制御能と生体吸収性を有する抗菌薬含有骨セメントの開発(口頭) 第31回日本整形外科学会基礎学術集会 2016.10.13-14、福岡
27. 藤井賢吾, 伊藤敦夫, 原友紀, 六崎裕高, 村井伸司, 柳澤洋平, 長島克弥, 松本佑啓), 野口裕史, 小林文子, 十河友, 山崎正志, “FGF-2 活性保持を目的とした表面被膜材質が異なるチタンインプラントに対する FGF-2 担持アパタイトコーティングにおける2回浸漬法の有用性,” 第31回(2016年)日本整形外科学会基礎学術集会、2016/10月
28. 藤井賢吾, 伊藤敦夫, 原友紀, 六崎裕高, 村井伸司, 柳澤洋平, 長島克弥, 松本佑啓, 野口裕史, 小林文子, 十河友, 山崎正志, “Ap-FGF コーティングチタンインプラントの安定した骨形成作用: Weibull 分析を用いた検討“, 第31回(2016年)日本整形外科学会基礎学術集会、2016/10月
29. 柳澤洋平、原友紀、六崎裕高、藤井賢吾、長島克弥、野澤大輔、松本佑啓、十河友、伊藤敦夫、山崎正志、“FGF-2 担持アパタイトコーティング創外固定チタンピンの抜去後表面評価,” 第31回(2016年)日本整形外科学会基礎学術集会、2016/10月
30. 藤井賢吾、六崎裕高、長島克弥、野口裕史、山崎正志,” FGF-2 徐放性を有する FGF-2 担持アパタイトコーティングの椎弓根スクリューへの応用“, 第25回日本脊椎インストゥルメンテーション学会(長崎)、2016/10月
31. 香川洋平、渡邊典行、張偉、吉村将秀、吉田晶、吉田靖弘、尾崎敏文、松川昭博 新規生体材料リン酸化プルランによるインプラントコーティング技術の開発〔口頭〕 第31回日本整形外科学会基礎学術集会 2016.10.13-14、福岡
32. 中村真紀、伊藤敦夫、埴隆夫、“第2期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活動報告”, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016、2016/11月
33. 渡邊典行、香川洋平、張偉、吉村将秀、吉田晶、田中雅人、吉田靖弘、松川昭博、尾崎敏文 多糖複合体を機材とした感染制御能を有する抗菌薬含有セメントの開発(口頭) 第36回整形外科バイオマテリアル研究会 2016.12.3 大阪

【注】

1. 報告書は、日本工業規格A4の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中2. 及び3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。最終的に、厚生労働省HP等で公表を予定しています。