

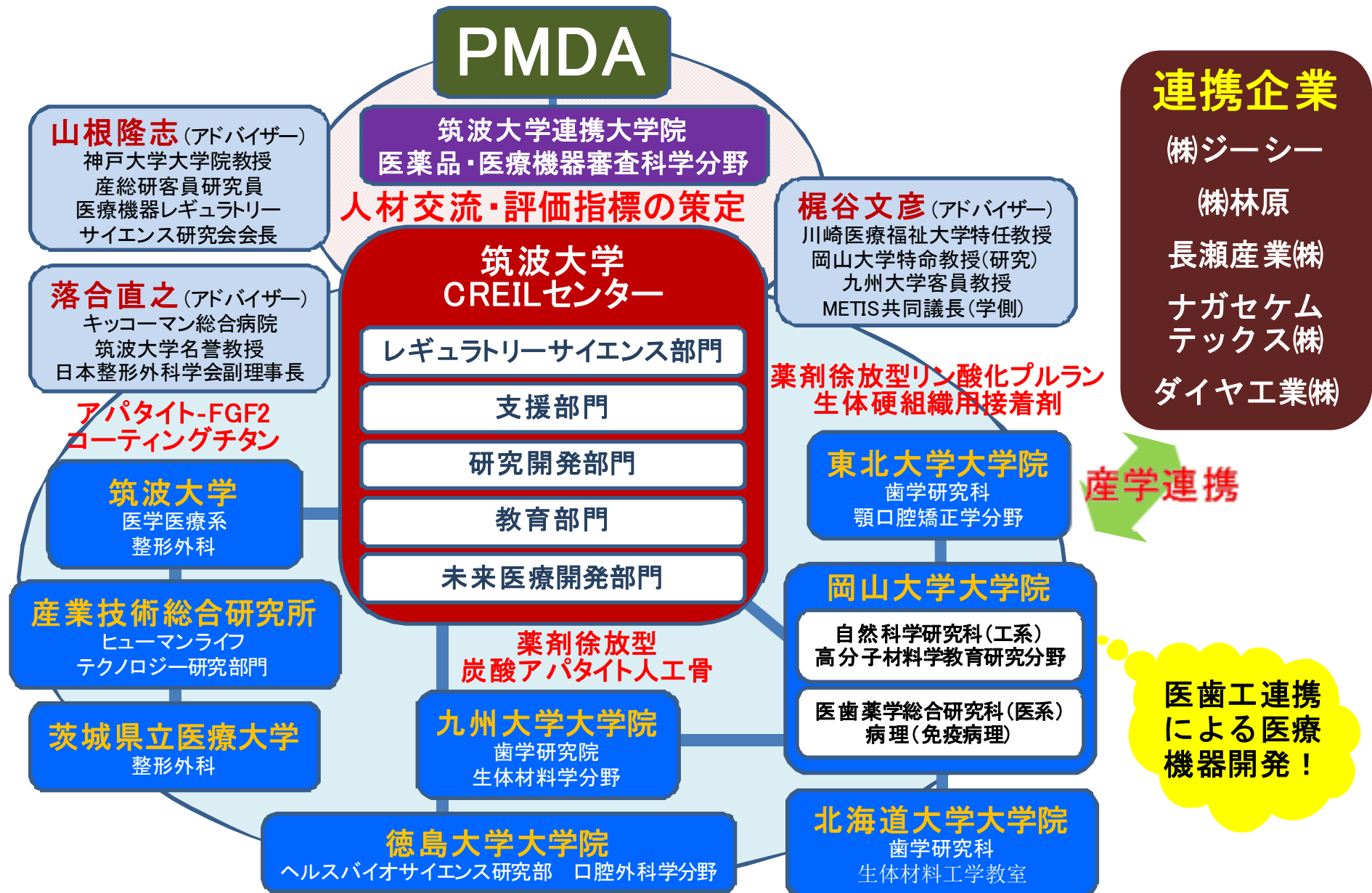
厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・
再生医療製品実用化促進事業

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）

研究組織、平成24・25年度達成状況、
平成26年度目標

平成26年1月31日

研究組織



平成24・25年度達成状況

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
- ・製造方法の検討によりCa/P比とFGF量安定化に成功
- ・バイオアッセイ法を高精度化
- ・QMS文書作成とバリデーションの実施

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の可視化を行い、吸着・脱着挙動を解析
- ・家兎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

リン酸カルシウム・リン酸化プルラン生体接着剤

- ・リン酸化プルランの製造方法のスケールアップ、品質管理方法(エンドキシン除去法)を確立
- ・歯周外科用途の骨再生材料について、動物実験により最適組成を決定
- ・感染防御のための抗菌剤含有リン酸化プルランコーティング技術を検討し、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にて確認

ガイドライン(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)、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)をまとめた
- ・第二階層として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)、第三階層として、薬物溶出型体内固定用ピンに関する評価指標(案)の作成に着手した
- ・医学部整形外科学講座、医療機器製造企業を対象にコンビネーション製品に関するアンケート調査を実施した

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、人工骨製造・評価、文献調査・読み合わせに参加した
- ・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(講座)を開設し、教授が着任した
- ・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)を開設した
- ・つくば医工連携フォーラムにおいてシンポジウムを開催、PMDAの医療機器担当審議役の特別講演を実施した

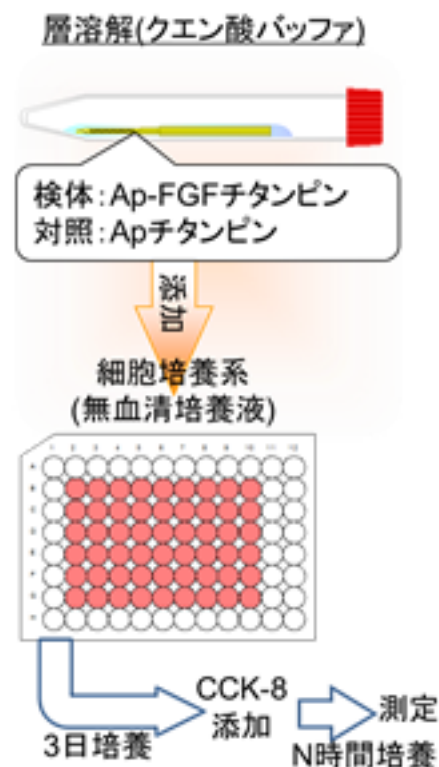
平成24・25年度達成状況

アパタイト-FGF被覆チタン POC臨床研究に向けた準備状況

- ・アパタイト-FGF被覆チタンの品目仕様決定
- ・製造方法の検討によりCa/P比とFGF量安定化に成功
- ・バイオアッセイ法を高精度化
- ・QMS文書作成とバリデーションの実施

バイオアッセイ法の高精度化～実施した試験・検討等

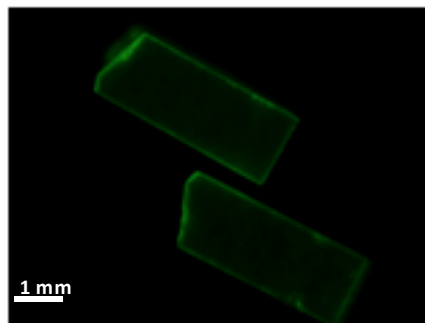
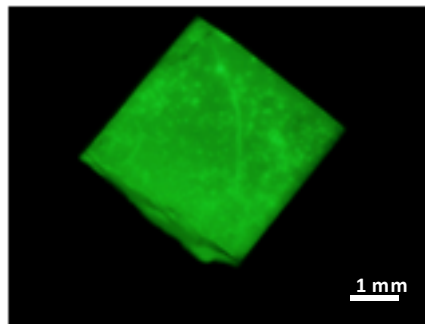
- ・凍結保存液の改善: DMSOから「セルバンカー」へ変更
- ・細胞のFGF感受性試験法の構築: 0-1000ngFGF/mlに対する感受性試験法
- ・NIH3T3細胞の新規導入と培養増殖
- ・マスターセルバンク (細胞数 1×10^6 cells/tube) 16本の作製して-80℃に凍結
- ・ワーキングストックの作製:
 - ・細胞数 1×10^6 cells/tube 37本を作製して-80℃に凍結
 - ・5年間で、使用本数30本ほどを想定しているので、目標数は確保。
- ・試験液量の添加率の検討: 5%、10%、20%、30%
- ・培地交換プロトコル(培養液交換の効果)の検討
 - ・1、血清培養液→交換 無血清培養液
 - ・2、無血清培養液→交換 無血清培養液
 - ・3、無血清培養液→交換なし(コントロール)
- ・その他の予備検討・予備試験



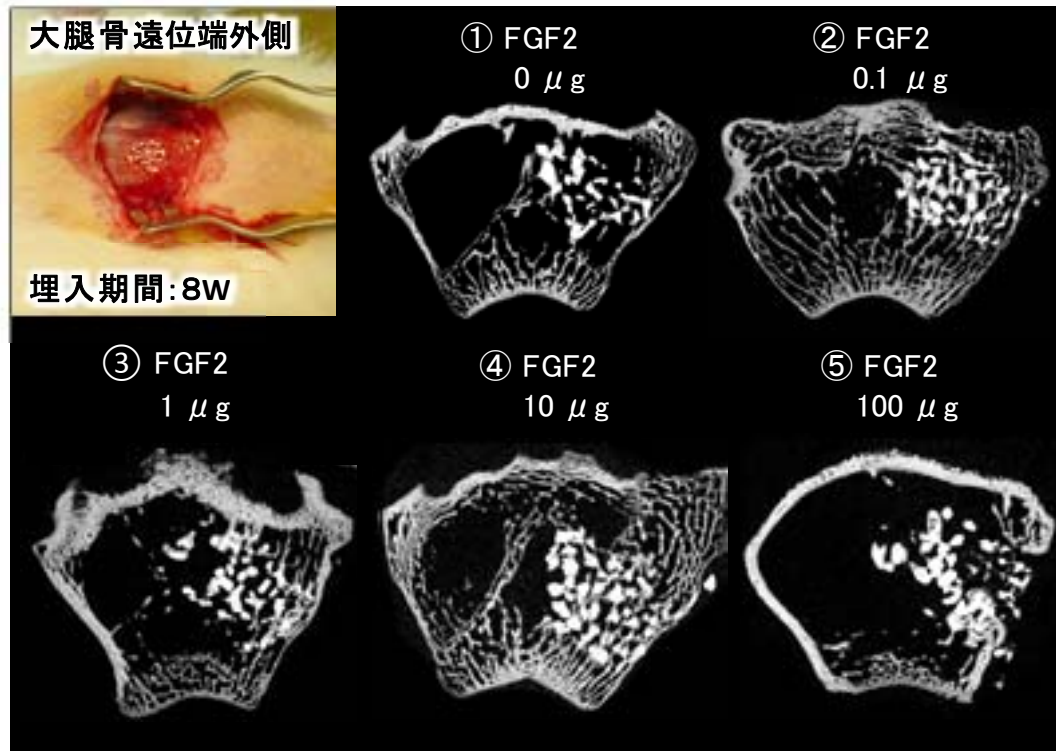
平成24・25年度達成状況

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の可視化を行い、吸着・脱着挙動を解析
- ・家兎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



FGF-2の蛍光標識に成功
FGF-2は炭酸アパタイトに
強い吸着性を示す。



炭酸アパタイトへのFGF-2の複合化にはFGF-2複合量に最適幅が存在する。

平成24・25年度達成状況

リン酸カルシウム・リン酸化プルラン生体接着剤

- ・リン酸化プルランの製造方法のスケールアップ、品質管理方法(エンドトキシン除去法)を確立
- ・歯周外科用途の骨再生材料について、動物実験により最適組成を決定
- ・感染防御のための抗菌剤含有リン酸化プルランコーティング技術を検討し、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にて確認

ミニブタを用いた有効性検討

歯槽骨に直径15mm, 深さ3mmの骨欠損を作成



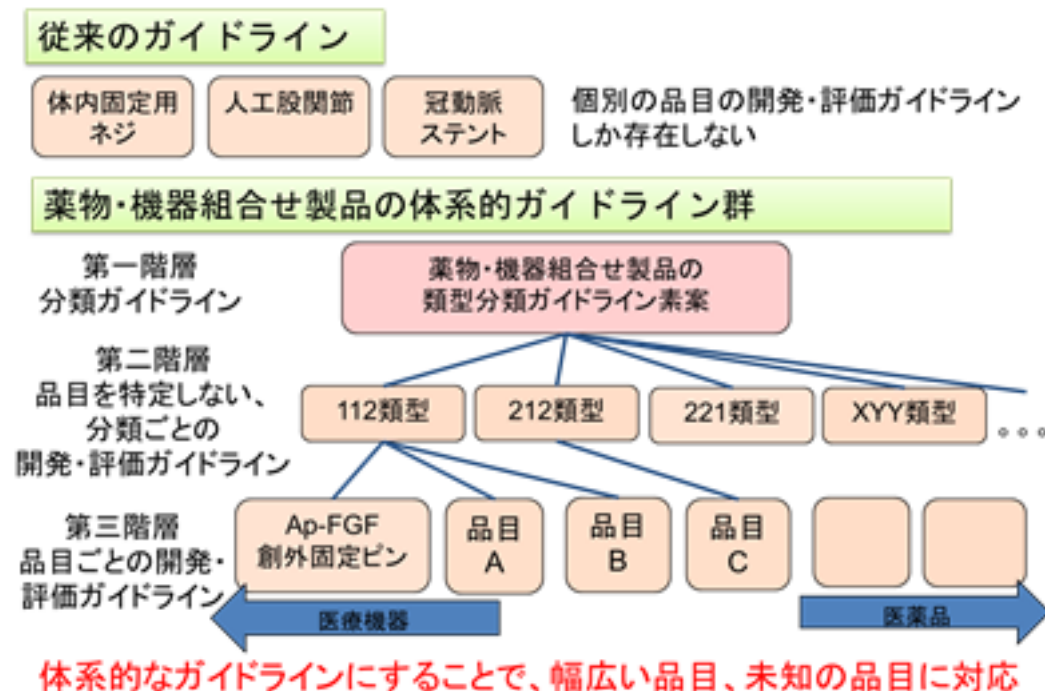
歯槽骨の欠損に適応した場合, 約3ヶ月以内に吸収されている

平成24・25年度達成状況

ガイドライン(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)、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)をまとめた
- ・第二階層として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)、第三階層として、薬物溶出型体内固定用ピンに関する評価指標(案)の作成に着手した
- ・医学部整形外科学講座、医療機器製造企業を対象にコンビネーション製品に関するアンケート調査を実施した

体系的ガイドライン素案作成構想



検討中のガイドライン案

- ・ 第一階層:
 - ・ コンビネーション製品の類型分類(案)
- ・ 第二階層:
 - ・ 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)
 - ・ 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)
- ・ 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)

平成26年度達成目標

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材料や、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

- ・創外固定用ピンの臨床試験を実施する
- ・他ピン用の製造法と凍結乾燥法を検討する
- ・凍結乾燥ピン用に活性評価法を高精度化する。

炭酸アパタイト骨置換材

- ・炭酸アパタイト-FGF-2複合化材料のin vivo 埋植試験について病理組織学的解析を実施する
- ・水酸アパタイトおよびβ型リン酸三カルシウムとFGF-2複合体からのFGF-2の遊離挙動を検討する

リン酸カルシウムリン酸化プルラン生体接着剤

- ・リン酸化プルランの生体硬組織に対する接着性、生体内吸収性を生かして口腔ケア製品、接着性人工骨、感染防御骨プレートを開発する
- ・歯周外科用途の(生体吸収性材料)製品の安全性試験を実施し、治験申請の準備を進める

ガイドライン(案)の作成

- ・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可能な薬物・機器組合せ製品の評価指標(案)、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)を作成する
- ・第三階層ガイドラインとして、成長因子含有人工骨の評価指標(案)を作成に着手する
- ・バイオマテリアル学会等にガイドライン素案検討委員会を立ち上げ、作成したガイドライン案の検討を開始する

人材交流、人材育成

- ・整形外科専門医を常勤審査員として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)を開設する
- ・コンビネーション製品に関する公開シンポジウムを開催する