

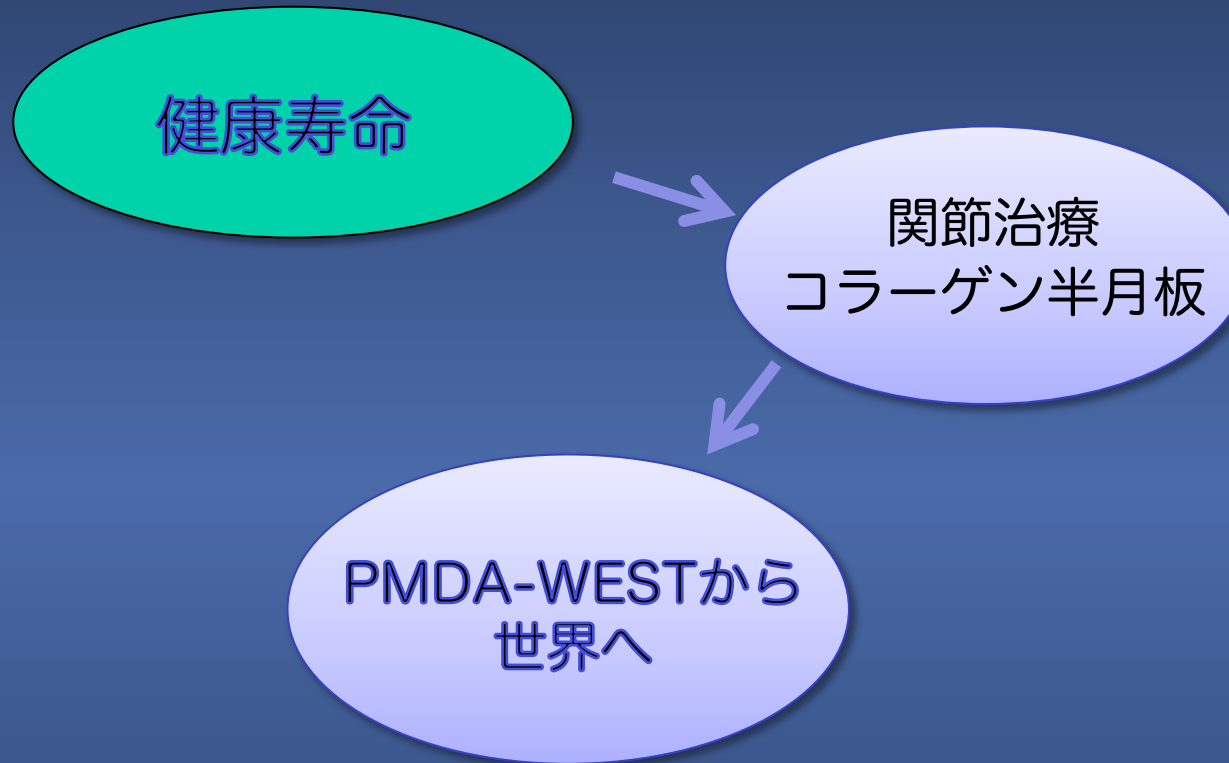
医療機器関連・薬事戦略相談を受けて 「日本発新規医療機器開発（コラーゲン半月板）と健康寿命： PMDA-WESTから世界へ」

中田 研

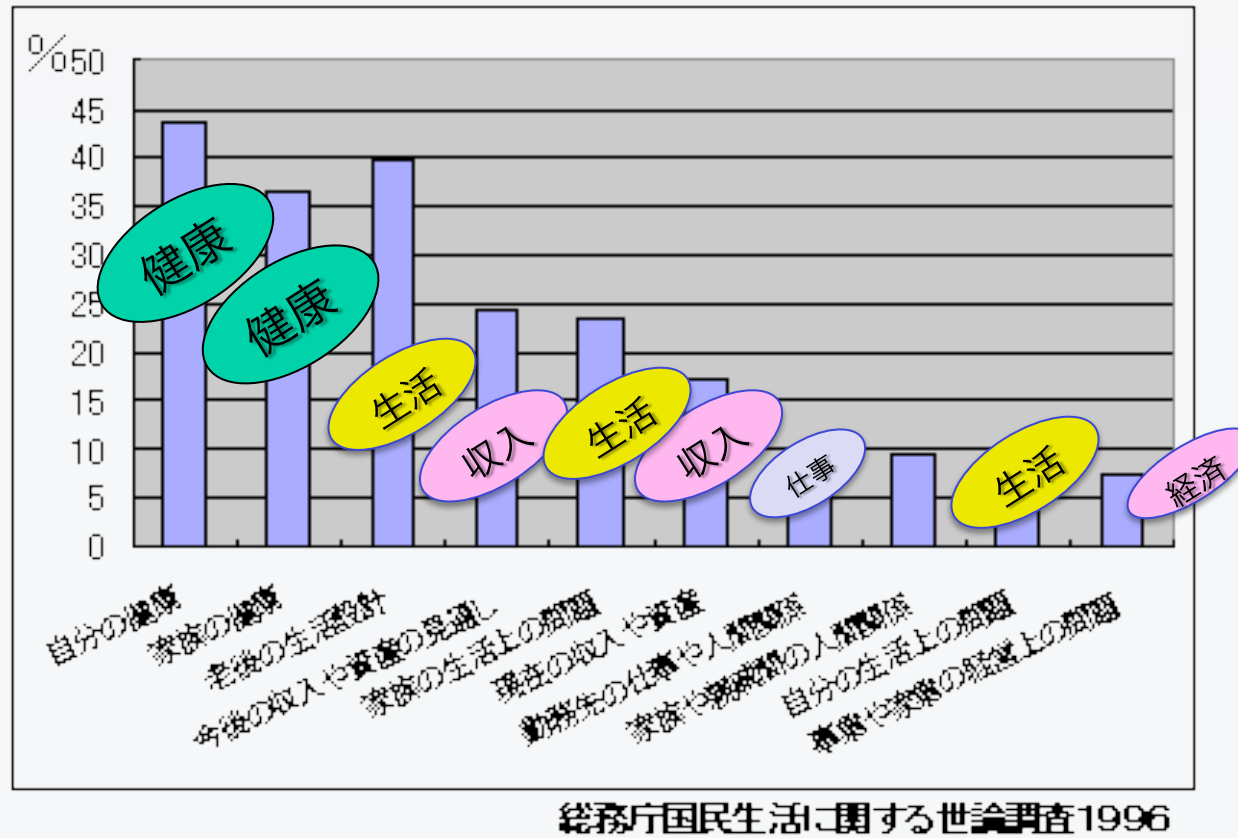
大阪大学大学院 医学系研究科 健康スポーツ科学講座 スポーツ医学
国際・未来医療学講座
大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 国際医療センター



今日の話題



国民の関心



“健康” の関心が最も高い

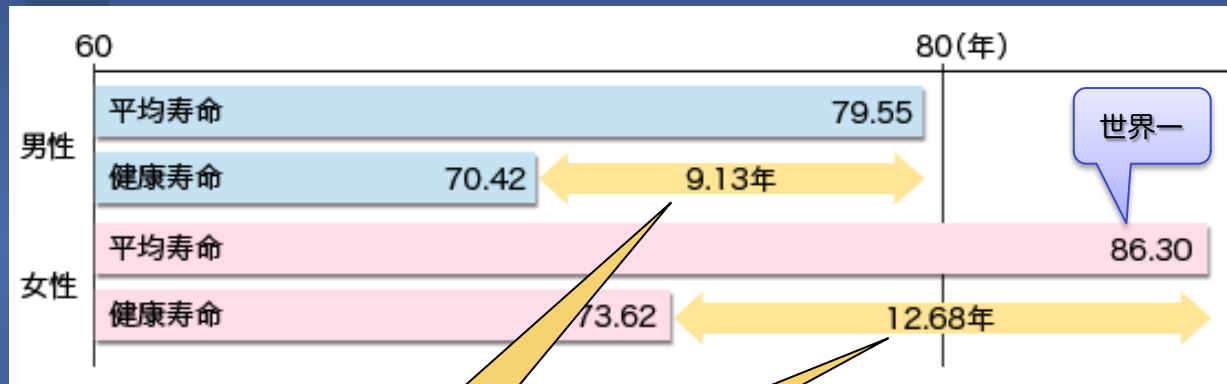


健康寿命と平均寿命

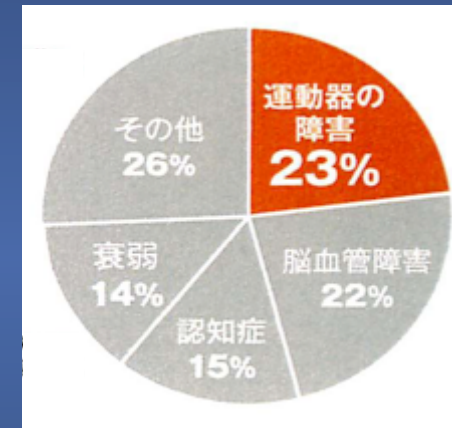
健康寿命：健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間

2000年 WHO提唱

厚労省 H22完全生命表
厚労省「健康日本21(第2次)の推進」H24年



要介護・要支援の原因



厚労省 H23年国民生活基礎調査

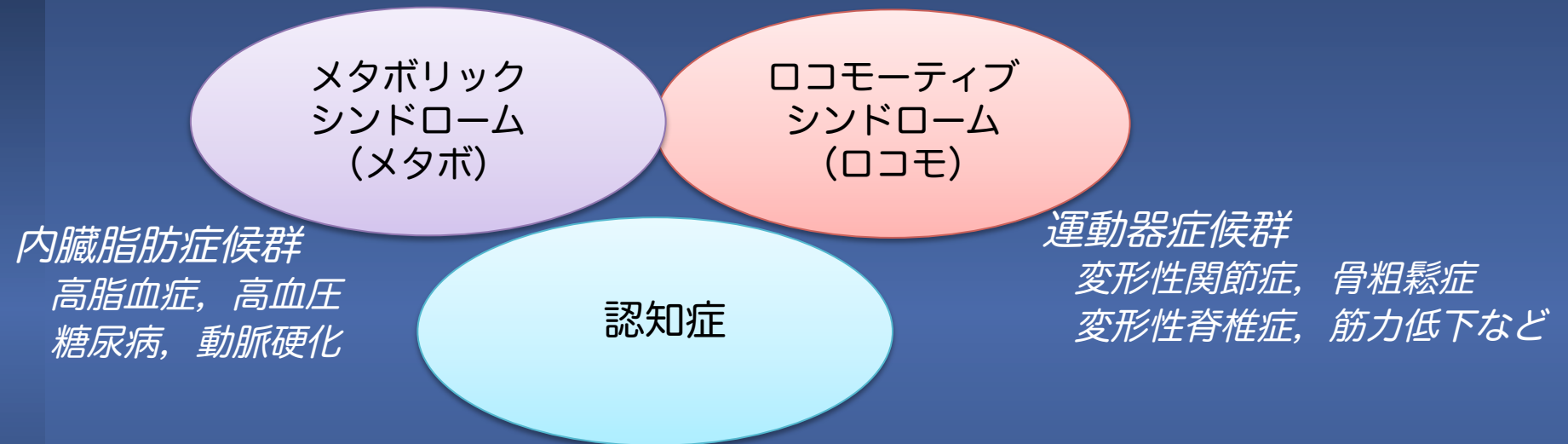
日常生活に制限のある
「不健康な期間」(要介護, 支援)



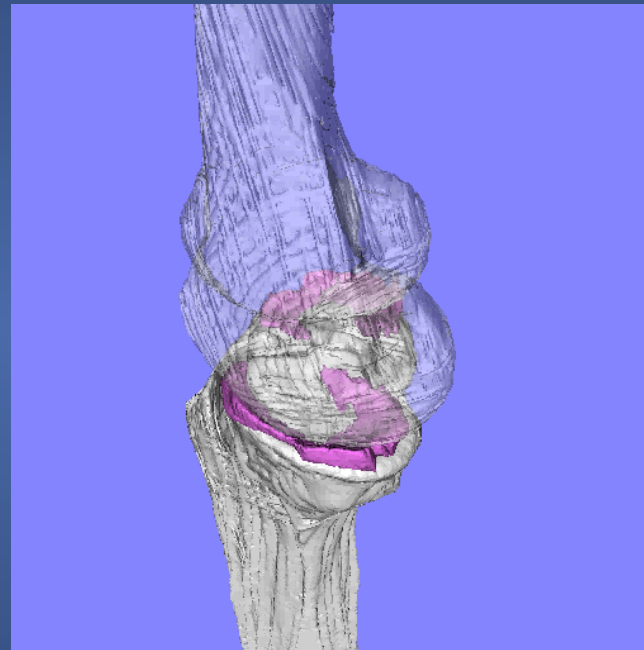
運動器の健康は“健康寿命を延伸”



“健康に長生き” のためには



膝関節半月板の構造と機能

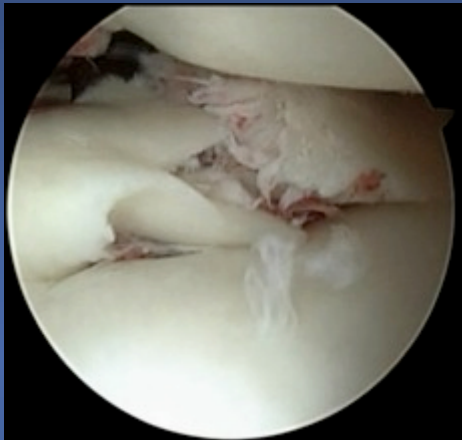


線維軟骨

- 荷重分散
- 衝撃吸収
- 滑動
- 安定化
- 深部知覚



半月板損傷の問題点

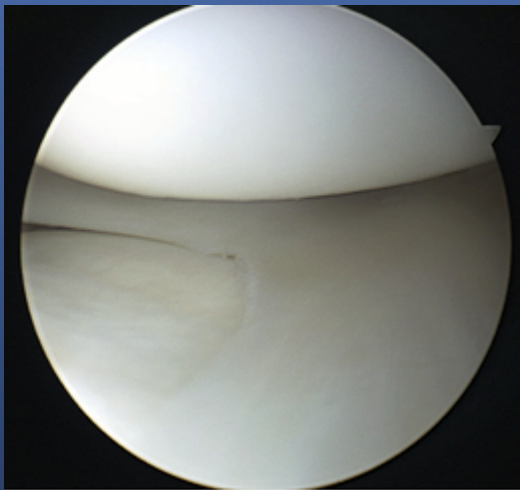


- ✓自然治癒能が低い
- ✓機能不全はOAを続発する

Fairbank T. J. JBJS 1948

Tapper E. M. *et al.* JBJS 1969

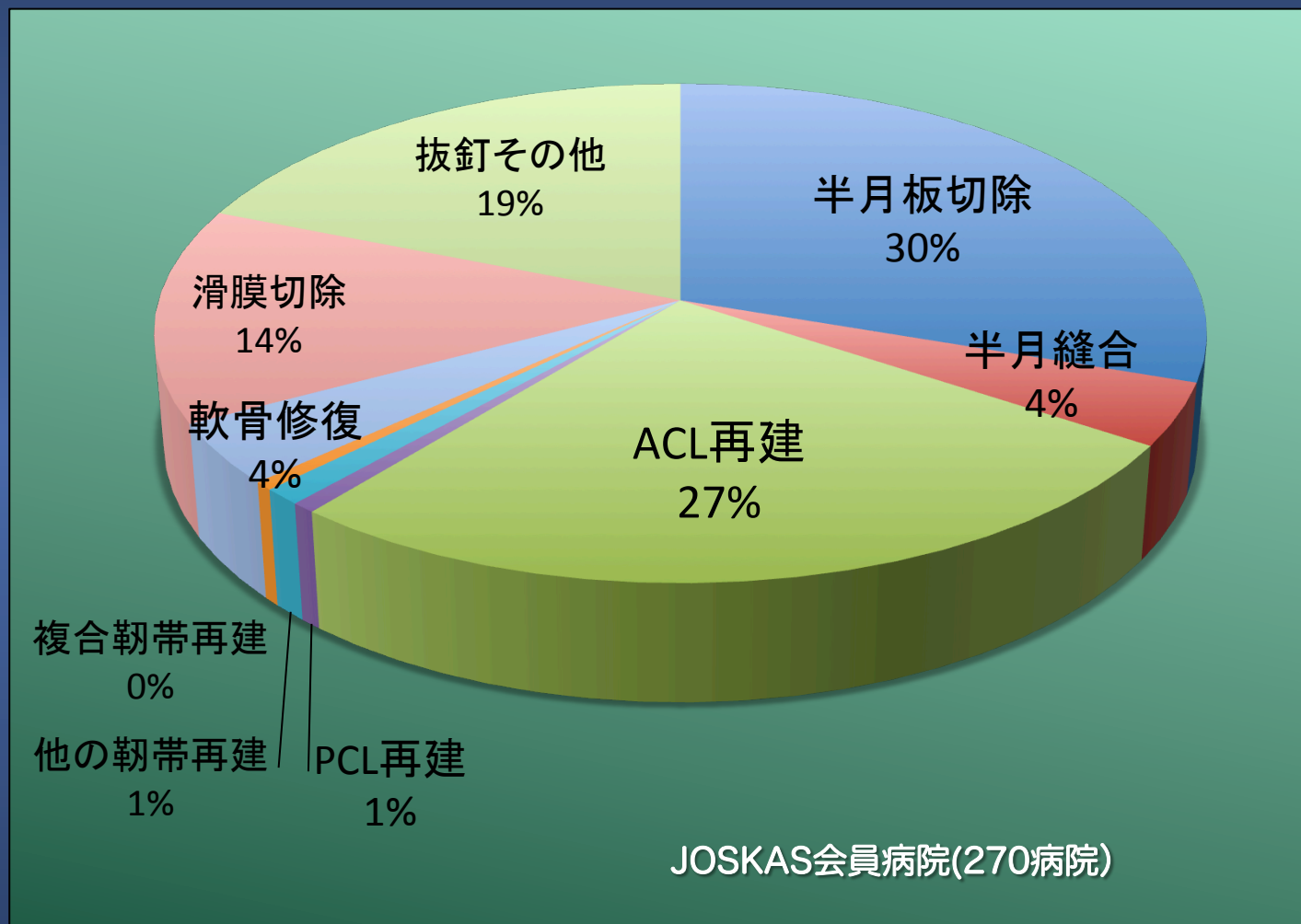
Henning C. E. *et al.* Clin Sports Med 1985



“ Save the meniscus
as much as possible”



日本での年間 膝関節鏡視下手術の内訳 (15,410例)

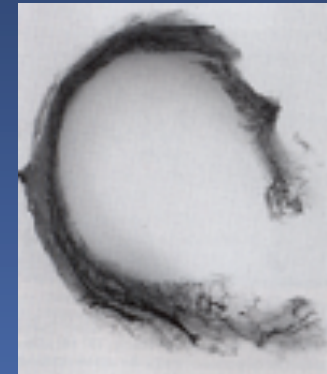
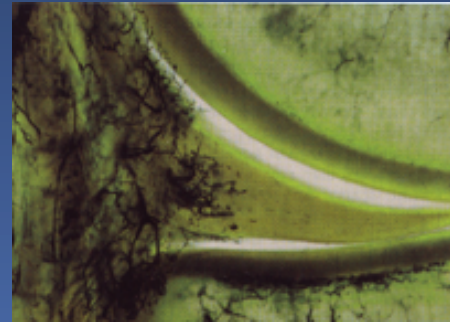


半月板の血行と構成

1. Blood supply

- Outer margin has blood vessels.
- Medial meniscus 20 to 30%
- Lateral meniscus 10 to 25%
- Free edge is avascular.

(Nutrition from synovial fluid)



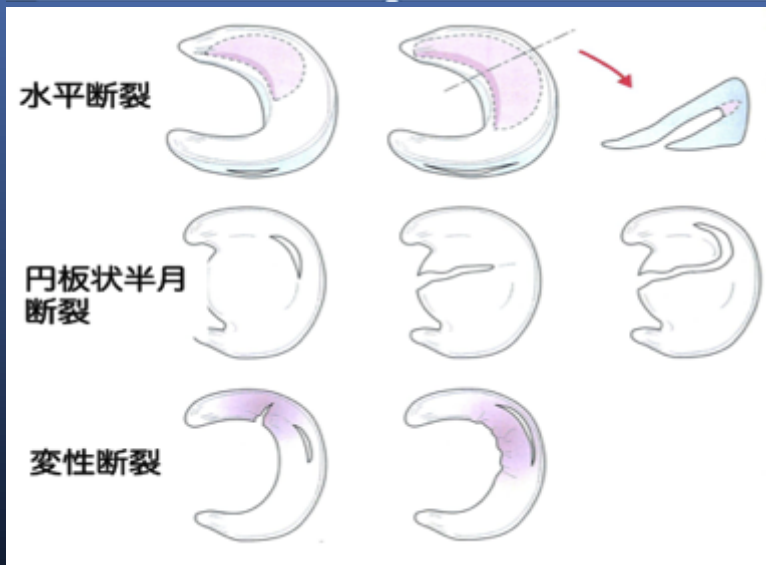
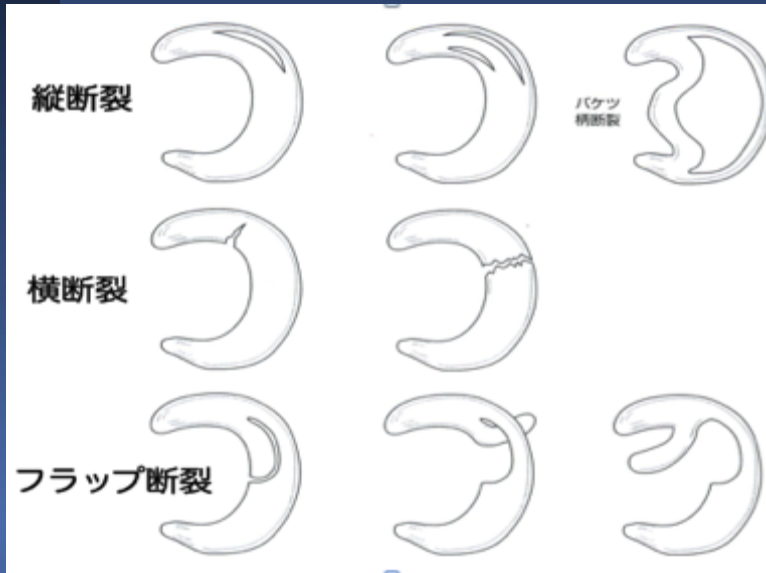
Arnoczky AJSM 1982

2. Contents

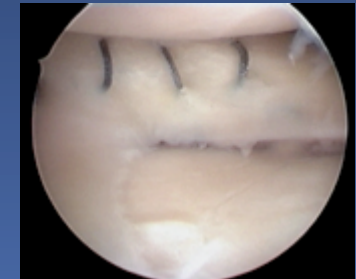
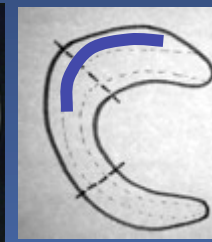
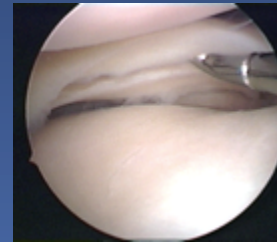
- collagen
- proteoglycan



半月板損傷に対する治療の現状と課題



血行野の縦断裂 → 縫合術



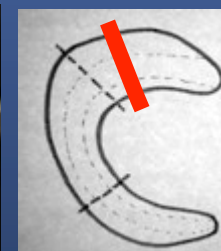
横断裂
フラップ断裂
無血行野の断裂
変性断裂
欠損



~~切除術~~

縫合術の拡大

半月板移植
再生



「強度のあるコラーゲン担体」を用いたヒト半月板補填用 医療機器の実用化研究

1.試験物の名称, 適応疾患領域:

半月板補填材, 欠損のある半月板損傷

プロジェクト責任者 : 中田 研

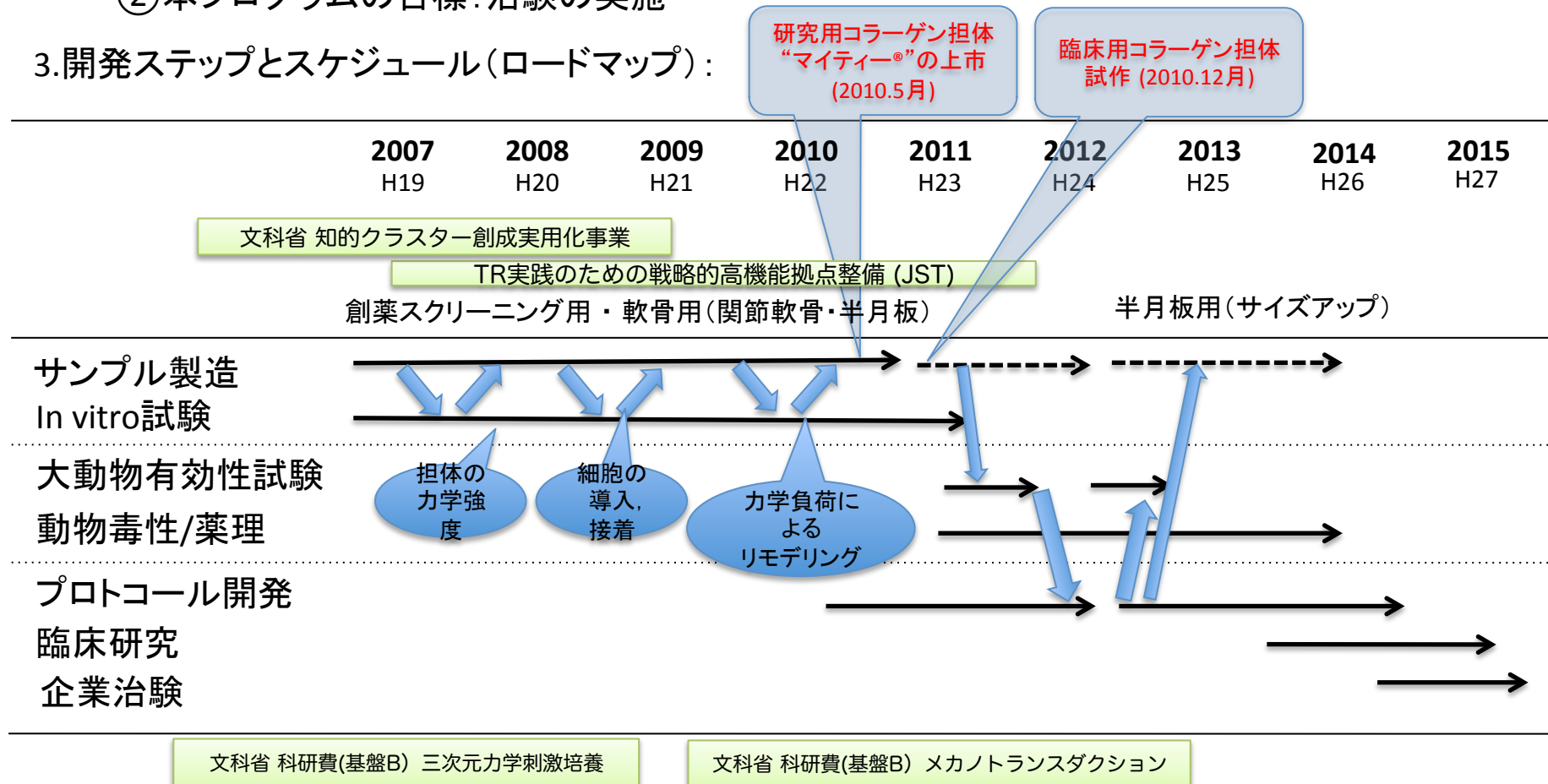
プロジェクトマネジャー: 森脇崇(未来医療開発部)→ 岡田 潔

2.開発目標

①最終目標: 医療機器として市販化

②本プログラムの目標: 治験の実施

3.開発ステップとスケジュール(ロードマップ):



4. 知財権の確保状況:

- ①発明の名称:細胞担体
- ②特許の種類:物質特許, 用途特許
- ③出願人:大阪大学, 株式会社高研
- ④出願日:2006年9月28日(日本) 2009年 1月6日(米国)
- ⑤出願国及び審査状況:日本, 米国
- ⑥侵害調査の有無及びその結果:実施済み. 先行の知財に侵害しない.

5. 試験物の概要:

- ①調達法:国内企業(株式会社高研)に製造委託
- ②製造元又は供給元:株式会社 高研
- ③品質:GMP

6. 非臨床試験成績:

- 1) 生体力学試験:生体軟骨(半月板)と同等の剛性
- 2) 細胞播種試験:担体内のポアに細胞が侵入, 担体との生着生存
- 3) 三次元力学刺激培養:組織の破壊なく, 組織リモデリング

遺伝子発現, 蛋白発現, 組織切片で確認

品質:GLP安全性試験

7. 現在までの進捗:

1) in vitro 研究用製品の上市 (アテロコラーゲン マイティー®) (H22.7月)

2) in vivo臨床用製品の製造 (H22.10月)

i) 安全性非臨床試験 (GLP準拠) の実施 (H23.1-3月).

1) 有機溶媒溶出試験

溶出は認めない

2) 細胞毒性試験

細胞毒性作用を認めない

3) マウス皮下埋植刺激性試験

炎症反応を認めない

ii) ミニブタを用いたコラーゲン半月板補填材補填試験 (H22.12月- H23.3月)

詳細は後述

iii) 臨床研究プロトコル立案 (H25.4月-)

詳細は後述

開発準備状況と、これまでの経緯（１）

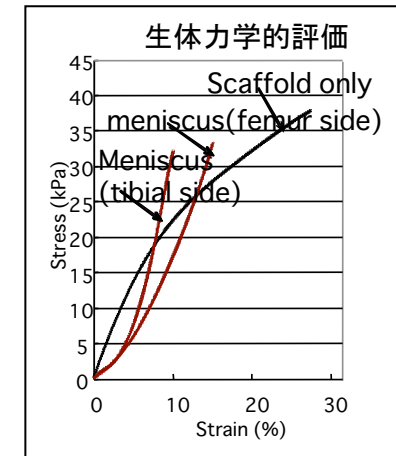
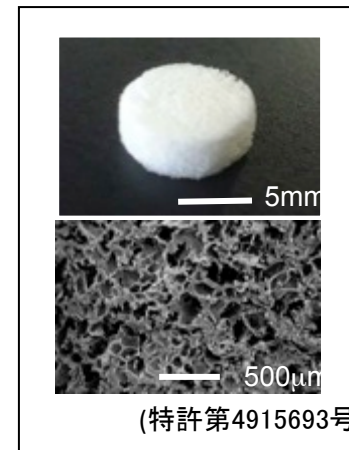
◆ “ コラーゲン半月板補填材 ” 開発と知財

1) In vitro 細胞培養研究用コラーゲンスポンジ

大阪大学と（株）高研「強度のあるコラーゲン細胞担体」共同開発

（特許出願 2006年 9 月 特許取得 2012年2月(第4915693号)

文科省
知的クラスター創成実用化事業 (H19-22)
力学刺激培養システムによる
関節治療薬スクリーニング開発



2) In vivo 治療用コラーゲンスポンジ

大阪大学と（株）高研「生体埋植用の強度のあるコラーゲン」共同開発

（特許出願 2013年2月 特願2013-27905）

文科省
科学研究補助金 基盤B

ヒト運動器細胞・間葉系幹細胞の三次元
力学刺激応答シグナル伝達機構の解明



開発準備状況と、これまでの経緯（2）

◆ 非臨床試験(GLP) の実施

- 1) 抽出率確認試験 (2011年3月 食品薬品安全センター秦野研究所)
- 2) 細胞毒性試験 (同上)

振とう抽出にて溶媒に変化なし，細胞毒性作用なし

◆ 前臨床大動物試験の実施（ミニブタ）

- 1) 関節骨軟骨欠損へ移植試験 (2010年3月) 関節内に異物反応なし，有害事象なし
- 2) 半月板欠損への補填試験 (2012年3月) 有効な修復を認める，有害事象なし

◆ 臨床試験の準備

- 1) 大阪大学未来医療開発部 未来医療臨床研究審査・評価委員会
2013年12月申請 2014年2月承認
- 2) PMDA関西 事前相談
2013年11月 臨床試験を行い評価項目等の確認後，治験実施
- 3) 厚生労働省 先進医療B
2013年11月 臨床試験として先進医療Bでの実施を検討する
- 4) 薬事戦略相談
2014年8月

半月板の欠損と補填方法

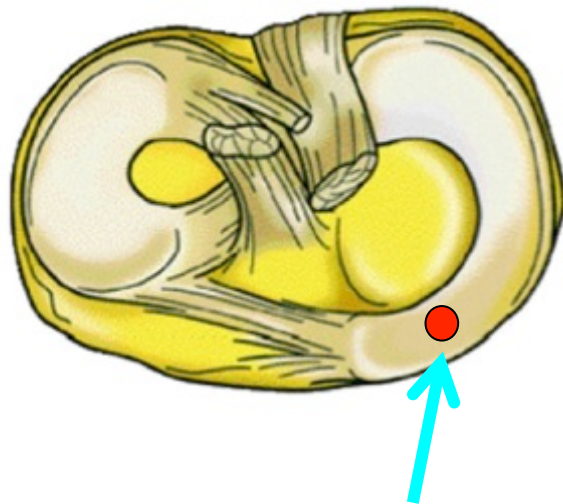
ミニブタ：9頭（18膝）

平均月齢：27.4ヵ月（15-44）

両膝内側半月前節に

φ5mmのpunched-out lesion作成

合計 18ヶ所の半月板欠損



press-fit固定（縫合せずに）

- ✓ コラーゲン半月板補填材補填（n=6）
- ✓ 欠損のまま（n=6）
- ✓ フィブリンクット補填（n=6）

観察期間：3ヵ月

大動物試験における安全性, 有効性評価:

1. 肉眼的評価 (macroscopic evaluation)

半月板の形態

- 2 points :半月板の形態が正常
- 1 point :軽度～中等度の変性を認める
- 0 points :重度の変性を認める

有効性

軟骨損傷の程度

- 2 points :損傷なし(ICRS 0)
- 1 point :軽度～中等度の損傷(ICRS 1or 2)
- 0 points :重度の損傷(ICRS 3or4)

安全性

滑膜の炎症の程度

- 2 points :炎症なし
- 1 point :軽度～中等度の変性を認める
- 0 points :重度の変性を認める

安全性

高ポイントほど, 良好

大動物試験における安全性, 有効性評価:

2. 組織学的検討 (Histological evaluation)

組織の欠損部への充填率

2 points : 75% ≤

1 point : 25 ≤, <75%

0 points : <25%

有効性

欠損部組織の質

2 points : 線維組織又はほぼ正常半月板

1 point : 無構造又は変性を含む線維性組織

0 points : 無構造又は変性組織

有効性

健常部半月板との結合性

2 points : 周囲半月板と両側で結合

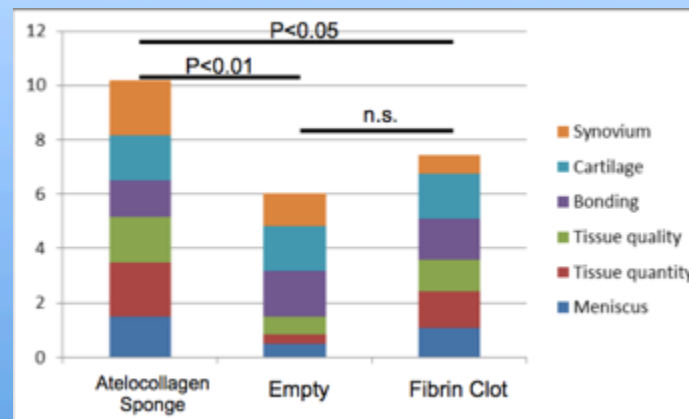
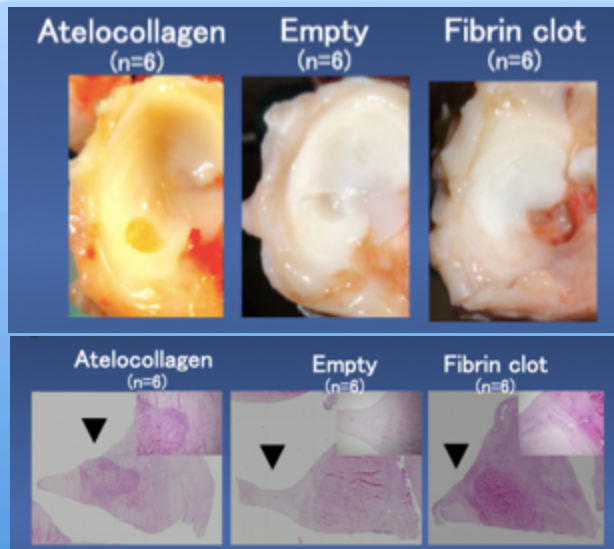
1 point : 周囲半月板と部分的に結合

0 points : 結合なし

有効性

高ポイントほど, 良好

コラーゲン半月板再生の未来医療 ECM-REGMED



北圭介, 中田研, 他 日本再生医療学会 2013
中田研, 北圭介, 前 達雄, JOSKAS 2013

FIH; First-in-Fuman 臨床研究

大阪大学医学部附属病院 臨床研究倫理委員会承認 2014.1.14

企業とのグローバル戦略 日本から世界へ

2014.3.15 @ USA

“コラーゲン半月板補填材を用いた新規半月板治療”

PMDA 薬事戦略相談「対面助言」 2014. 8.18

治験 → 実用化へ

2016 2019

「強度のあるコーゲン担体を用いたヒト半月板補填用医療機器の実用化」

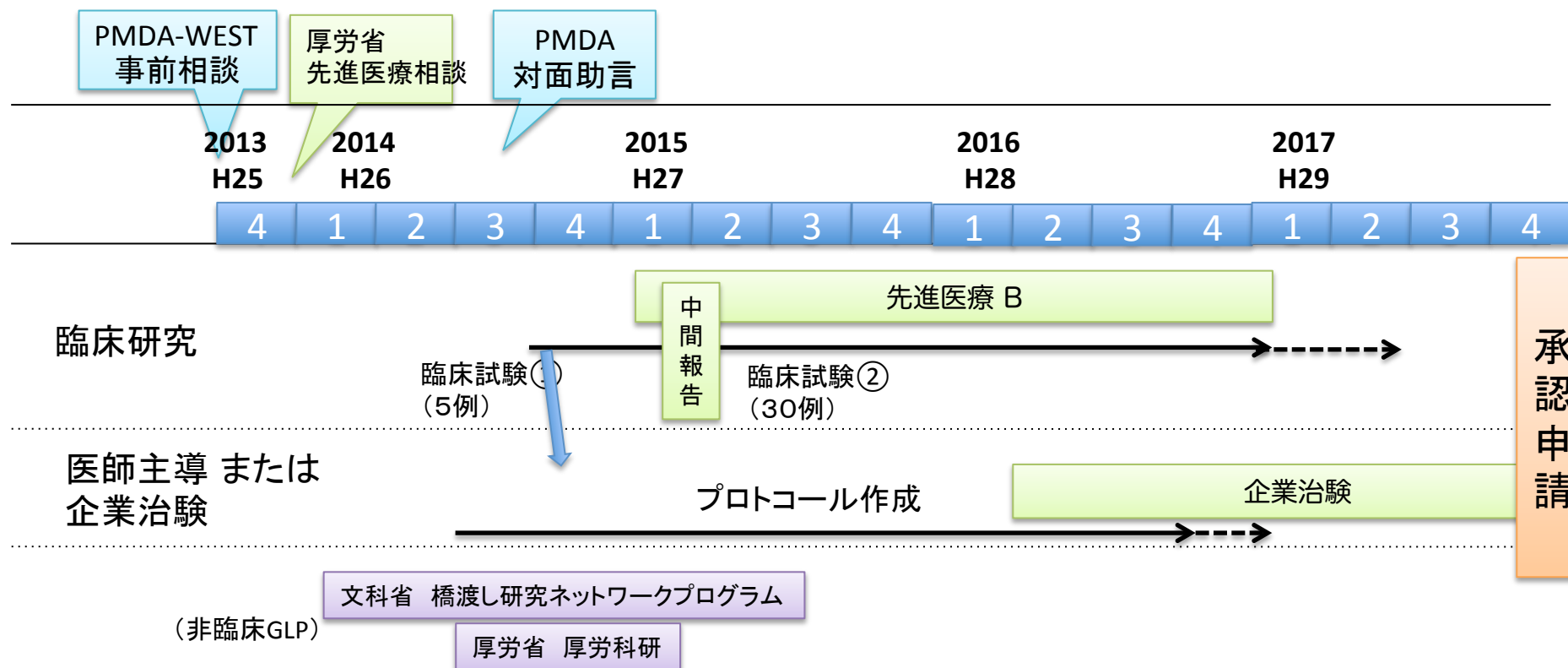
1.試験物の名称, 適応疾患領域:

半月板補填材, 欠損のある半月板損傷

2.開発目標

最終目標: 医療機器として市販化

3.臨床研究と治験, 承認申請スケジュール案(ロードマップ):



スポーツ膝障害：半月板損傷から”早期OA”

Healthy Joint

Early OA ?

OA

Sports injury

Osteoarthritis



Meniscus injury

Cartilage lesion



10's

20's

30's

40's

50's

60's

70's

80's

Treatment

Exercise

OA New Drugs & New Therapy

Drilling, MF

UKA, TKA

Meniscus New Therapy

HTO

OAT

Meniscectomy

Cell Tx

→ Repair

“ECM REGMED”

Cell Therapy



医学/医療の進歩

従来医療から“未来医療”へ

未来医療

医薬品
(Medical Drug,
Pharmaceuticals)

創薬
(製薬会社)

医療器機
(Medical Device)

研究開発
(医療器機メーカー)

再生医療
(Regenerative Medicine)
REGMED

組織工学, 材料学, 再生医学
(ベンチャー + アカデミア)

診療
診断技術
治療技術

医師

担い手

有効性, 安全性の保証, 規制, 許認可

FDA (Food and Drug Administration)

アメリカ食品医薬品局 1906ワイリー法
食品, 医薬品, 医療器機, 化粧品, 玩具



PMDA (Pharmaceutical and Medical Device Agency)

医薬品医療器機総合機構 2004.4



EMA (European Medicines Agency)

欧州医薬品庁 1993



運動器の再生医学

1. 骨/軟骨/半月板
2. 筋肉
3. 神経



Acknowledgment

大阪大学大学院医学系研究科 健康スポーツ科学（スポーツ医学）

武靖浩，中井直也，河野史倫，内田良平，金銅真世，矢谷真也
上田穰，横井裕之

同 器官制御外科学（整形外科）

前達雄，米谷泰一，橘優太，名井陽，吉川秀樹

大阪府立大学総合リハビリテーション学部

堀部秀二

大阪行岡保健大学 史野根生

大阪保健医療大学 中村憲正

大阪労災病院スポーツ整形外科

田中美成，北圭介，天野 大

関西労災病院

鳥塚之嘉，草野雅司

星ヶ丘厚生年金病院スポーツ整形外科

濱田雅之，衣笠和孝，松尾知彦

行岡病院スポーツ整形外科

中川滋人，井内 良

大阪厚生年金病院 スポーツ医学

山田裕三，米田 稔

赤峯勇哲，室井悠里，覚道健治

守口敬任会病院 米田憲司，黒田早苗



最先端医療イノベーション棟
(2014.5)



