

4. 人工軟骨用新規マテリアル

4-1. 本年度の総括（新規ゲル材料について）

事務局（国立医薬品食品衛生研究所 療品部）

本文の序論に記載されたように、本年度、当 WG は討議対象を3つ選び、各々についてはタスクフォース（TF）で討議を行い、その結果を WG に持ち寄ってさらに討議を行うことになった。人員の関係上、我々事務局も TF に参加して討議に加わるようになった。

この事業が経済産業省との連携事業である関係から、今回、我々事務局が参加した TF では、本 WG の親検討会において経済産業省から推薦された人工軟骨にも使用可能と考えられる新規ゲル材料を取り上げることとなった。

このゲル材料は、1990 年代に大阪大学理学部の原口教授らが初めて報告したポリロタキサン分子という超分子から構成されている。具体的には、ポリエチレングリコールなどの直鎖状の高分子がいくつもの環状分子（シクロデキストリンなど）を貫く形の構造をとっており、さらに両末端にかさ高い構造の分子を付けることで環状分子が外れないようになっている（図）。

東京大学の伊藤教授らのグループは、このポリロタキサンのシクロデキストリン部分を架橋することにより非常にユニークな特性をもつゲルを調製した。彼らが調製したゲルは、架橋点であるシクロデキストリン部分が、様々な外部刺激に応じて移動可能であるという点で、従来の化学架橋、物理架橋ゲルとは大きく異なっており、従来のゲルと比較して、透明で膨潤性、伸長性が非常に大きいものであることが報告されている。また、そのゲルの伸張曲線は、ヒステリシスを示さない J 字曲線を示し、生体に極めて近い特性をもつ材料であることが示されている。

この材料の対衝撃性が強いこと、構成成分であるポリエチレングリコール、シクロデキ

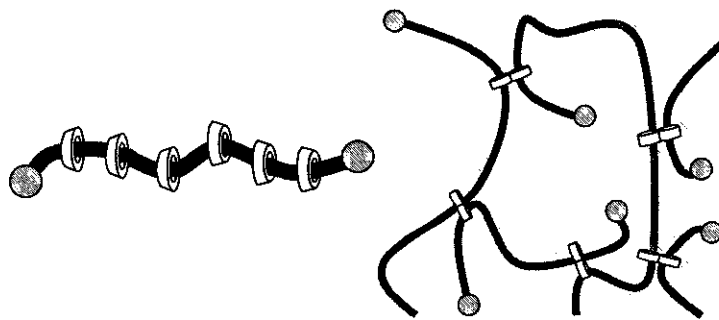


図. ポリロタキサン分子及びゲルの構造（模式図）

ストリン及びポリロタキサンの生体への毒性が低く、埋入後の炎症反応も低いことが認められていることから、この材料を人工股関節と組み合わせる人工軟骨の材料として考えられないか、という意見が親検討会から出されたことを受けて、討議の結果、そのゲルを当 WG の討議対象の機器とすることになった。

平成18年8月11日、国立医薬品食品衛生研究所にて、このゲルの開発者である東京大学工学部新領域創成科学研究科の伊藤耕三教授による研究紹介を行っていただき、その後、質疑応答を兼ねての討議を行った。そこで、このゲルを人工軟骨として応用するにあたって、以下のような問題点が挙げられた。

1. 生物学的安全性試験は動物への短期筋内埋入試験しか行われていないので、生体内安全性が不明である。
2. 長期埋入の場合、主骨格であるポリエチレングリコールやシクロデキストリンが分解してしまう可能性はないか。
3. 伸張強度曲線の結果から血管組織への適用は可能かもしれないが、圧縮に対する強度評価が行われておらず、軟骨として実際に使用する場合の強度評価ができない。

また、生体内における安全性だけでなく、この材料を人工軟骨として使用するにあたっては、骨組織や軟組織との親和性や生体適合性などの本格的な検討を行う必要があることが明らかとなった。

さらに、平成18年11月24日に行われた親検討会において、当WG及び各TFのこれまでの状況を報告したところ、本TFに対しては親検討会委員より次のようなコメントが出された。

1. 人工軟骨の応用研究が始まっていない新規ゲルを、次世代として取り上げるのは時期尚早ではないか。
2. ゲル材料を人工軟骨として使用するための研究は1970年代から80年代にかけて盛んに行われていたが全て失敗している。その失敗の要因を詳細に解析した上での検討が行われているとは思えない。
3. 現在、再生医療技術を用いた軟骨再生の研究が盛んであり、韓国では既に再生軟骨の臨床応用も始まっている。そのような現状の中、純粋な人工物による人工軟骨の開発はどのような利点があるのか。

これらのコメントを受けて、TF内でメールによる討議を行った結果、結論は以下のようなものとなった。

1. 親検討会で指摘があったように、人工軟骨の研究は既に軟骨再生研究へと方向が変わっているため、「次世代」という意味からは再生医療の枠組みで再生軟骨を取り上げる方が相応しい。
2. 現時点では、ポリロタキサンゲル及び人工軟骨用新規マテリアルを次世代医療機器の対象とするのは取りやめる。
3. しかしながら、人工物を用いた人工軟骨研究に関しては、現在も広い領域で性能向上のための研究開発が進行しており、長い目で見れば、耐久性を考慮した実用化も可能な状況に移りつつある。参考のため、また、再生軟骨との領域を区別するため、今回は、人工軟骨として必要な要件などを整理しておくべき。

以上の経緯から、このTFの報告としては、人工物を用いた人工軟骨開発の可能性について、(人工)軟骨として必要な要素について委員の方々に整理していただくこととなった。

4-2. マテリアルによる人工軟骨開発の可能性

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 岸田晶夫

1. はじめに

人工軟骨の開発は、人工関節の現在の成功に隠れがちである。一般に、関節疾患の治療には、人工関節置換術が用いられているが、これは健全な骨・軟骨部分を大量に削る必要があり、侵襲が大きい。さらに軟骨のもつ衝撃緩衝能を取り去ってしまうため、関節疾患に苦しむ患者の中でも、特に若い患者を救済するためには、健全部を含めた骨切除量が少なく、関節表面に限定した病巣部のみを切除し、置換しうる新しい人工軟骨の開発が望まれている。部分的な関節修復については、再生医療の進展が見られるが、広範囲に関節が犯された場合は人工材料による修復が必要である。この人工軟骨が有すべき重要な特性は、生体硬組織との強固な接着・固定性および生体関節軟骨の持つ優れた潤滑特性（低摩擦性）、衝撃吸収機能等の力学的特性などである。本稿では、人工材料（マテリアル）で構成された人工軟骨の可能性について、再生医療との関連を含めて述べる。

2. マテリアルによる人工軟骨の開発について

人工軟骨の研究は、世界的に見ると、ほとんどの材料が骨との接合に成功せず、力学的にも問題があり、最近まで材料としての開発は非常に低調であった。はじめの人工軟骨は、人工関節完成前段階における種々の素材（金属、ポリマーなど）を生体の軟骨と置換したり、軟骨を覆ったりした研究に端を発する。これらの材料では、相対する正常軟骨に重大な損傷を与え、早期に研究は中止されている。その後、金属あるいはセラミックスの骨頭と金属・セラミックスあるいはポリマーからなるソケットの組み合わせで人工関節が開発され、人工軟骨はいわゆる骨頭を受けるものとして、軟骨の持つ低摩耗性の機能を果たすことによって臨床応用されるにいたっている。

ここで考察する人工軟骨は、このような人工関節の一部としてではなく、生体の軟骨部分を直接に置換できるようなものを指す。このような考えでの人工軟骨の研究は、1970年代に散見されるが、それ以後はほとんど顧みられていなかった。我が国では1990年代より、京都大学においてポリビニルアルコール（PVA）ハイドロゲルとチタンワイヤーを用いた関節軟骨の研究が行われ、それ以後、潤滑およびデザインの研究などが地道ながら続けられてきている。

3. 再生医療技術との棲み分け

近年の人工軟骨の研究は、そのほとんどが再生医療技術を用いたものである。韓国バイオベンチャーCellontechおよびDuplogenがそれぞれChondronとArticellという商品を開発している。患者の自己細胞と、コラーゲンやヒアルロン酸マトリクスを組み合わせた再生医療製品である。再生医療の進展により、人工材料によって構成される人工臓器や人工組織は駆逐されるとの観測があるが、これは的を射ていない。軟骨の再建を例にとれば、再生医療が適応となる軟骨疾患はリウマチなどの部分疾患である。

再生医療による治療は、現在、慢性的で、微小な部分置換にとどまっており、大組織への応用が急速に進むにはまだ相当の時間がかかる。人工材料による再建術は、緊急時に対応でき、再生医療と比較して安価であるという特色があり、究極的には再生医療に譲るとしても相当の年限を、人工材料による治療と共存してゆく必要がある。

4. 最近の新材料について

我が国における人工軟骨の研究では、前述のPVAハイドロゲルとチタンワイヤーの組み合わせによる研究が先導的である。この研究によって、骨部分への人工軟骨の固定についての問題の解決法に重要な情報が得られた。最近になって、高強度と高潤滑性（低摩擦性）を両立する材料・技術がいくつか報告されている。

東京大学大学院新領域創成科学研究科の伊藤耕三教授は、超分子の一つであるポリロタキサンを用いて架橋点が自由に動く高分子ゲルを開発した。環動ゲルの架橋点は高分子鎖に沿って自由に動くことができるために、高分子網目にかかる弾性エネルギーを最小にするように配置することが予想され、実際に、これまでにない特殊な物性を示すことが明らかとなっている。

同じく東京大学医学部整形外科学教室と工学系研究科では、リン脂質高分子を固定した人工関節において優れた潤滑性が得られることを明らかにした。この技術は、人工軟骨にも応用可能と考えられる。

北海道大学工学研究科の龔 劍萍教授、長田義仁教授らは、ある二つのゲル網目を組み合わせることで、90%以上の水を含みながら、従来のゲルの何百倍もの強度をもつ「ダブルネットワーク (DN) ゲル」の創成に成功した。この DN ゲルを用いて関節軟骨の研究を行っている。

京都大学化学研究所の福田 猛教授、辻井敬亘助教授らのグループでは、高分子鎖をブラシ状に表面に形成した「濃厚ブラシ」表面は、非常に引く摩擦表面となることを明らかにし、同大医学部整形外科学教室と共同で、関節軟骨への展開を図っている。

5. 今後の展望

これらの研究は、いずれも当該研究者らのオリジナルであり、それぞれが非常に高い機能を有している。これらのうちから、いずれ人工軟骨としての応用を図る材料が登場する可能性は非常に高い。我が国における人工軟骨研究は、これから大きく展開してゆくと期待できる。臨床応用へのガイドライン策定も、これらの研究の進展を視野に入れながら検討すべきであると考えられる。

4-3. 人工軟骨に求められる要素

九州大学大学院工学研究院知能機械システム部門 村上輝夫

1. 人工軟骨の有用性

現存の臨床用人工股関節では、半径すきまや材料組合せ、表面仕上げを適切にすれば、歩行条件下である程度の流体潤滑効果が期待されるが、多様な日常活動で完全な流体潤滑状態を実現することは難しい状況にある。最も多用されている超高分子量ポリエチレン製臼蓋と金属またはセラミックス骨頭から構成される人工股関節では、ポリエチレンの弾性率が関節軟骨よりも2桁以上高めであり、しかも表面仕上げや真球度に制限があるため半径すきまも $100\mu\text{m}$ 程度以上になり、流体潤滑モードを維持することは期待しがたい。一方、セラミック・オン・セラミックやメタル・オン・メタル人工股関節では、高い真球度、小さい表面粗さと小さい半径すきまを実現できるため、定常的な歩行条件では流体潤滑モードの維持の可能性が予測されているが、アライメント不良や脱臼時、歩行時遊脚期のマイクロセパレーション後のヒールストライク時などには、エッジコンタクトが発生する。このように、従来材料を用いる場合には材料組合せに依存して流体潤滑効果は異なるが、いずれでも局所的な接触が発生し、接触の繰返しの結果として摩耗粉が発生することになる。したがって、これらの材料組合せでは、材料自体の耐摩耗性を向上させる改善がなされている。

一方、関節軟骨と同等レベルの弾性率を有する軟質材を人工軟骨として導入する場合は、その弾性変形効果と二次関節液の粘性効果が協調的に機能すれば、いわゆる弾性流体潤滑 (Elastohydrodynamic lubrication, EHL) 状態が実現され、長期にわたる低摩擦・低摩耗を維持することが可能となる。右図は、縦弾性係数 10MPa の軟質層を有する円筒型人工膝関節における歩行条件下の最小膜厚の変化を示す。潤滑液粘度が $0.01\text{Pa}\cdot\text{s}$ の場合には、 $0.5\mu\text{m}$ 以上の膜厚が維持されており、人工軟骨の採用による流体潤滑効果が示される。

2. 人工軟骨の研究例

人工軟骨材料は、超高分子量ポリエチレンの縦弾性係数が $500\text{MPa}\sim 1\text{GPa}$ 程度である点に比べて、生体関節軟骨と同レベルの $1\text{MPa}\sim 20\text{MPa}$ 程度の弾性率を有する軟質材として位置付けられる。種々の生体適合性軟質材料の適用が試みられてきた。

たとえば、セグメント化ポリウレタンについては試作人工関節についての評価が行われ、低摩耗性の実験データが示されたが、蛋白存在時の高摩擦の発生など検討事項も残されている。

新たな候補材料として含水性のハイ

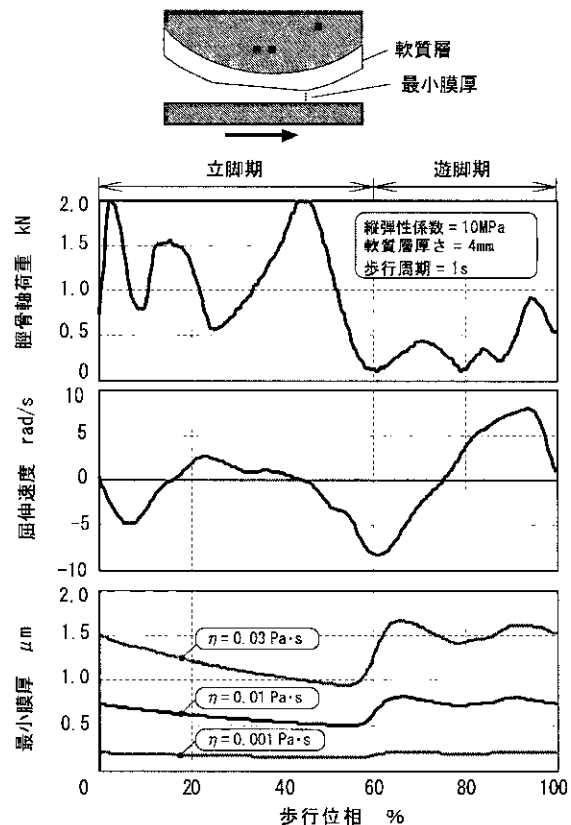


図. 人工軟骨 (厚さ 4mm) を有する円筒型人工膝関節における流体潤滑膜最小膜厚の歩行条件下における変化

ドロゲルは、高含水性としての軟骨との類似性もあり、研究が増えつつある。一般に、親水基を有するハイドロゲルでは、低摩擦特性が実現されやすいが、過酷な接触が生じる場合の摩耗や破損の発生が危惧される。そのため、架橋法の工夫や複合構造による強化が試みられている。半相互侵入網目構造ゲルでは関節軟骨に匹敵する強度と剛性が得られたが、耐摩耗性に関しては課題があり、潤滑性の表面構造の付与が必要とされる。また、2種のゲルの順次作製により3次元ネットワーク化したダブルネットワークゲルでは、高強度とともに水系環境下における低摩擦・低摩耗が確認されたが、生体環境下での評価が必要とされる。高含水性のポリビニルアルコール (Poly(vinyl alcohol), PVA、たとえば、反復凍結法) ハイドロゲルは、生体模擬環境下の歩行シミュレータ試験で摩擦係数 0.01 レベルの低摩擦を示したが、かなりの接触が生じる混合潤滑条件下では、摩耗が進行した。しかるに、2種の蛋白成分が共存するヒアルロン酸溶液潤滑下の摩擦試験において、耐摩耗性と低摩擦性を有する層状構造の吸着膜が形成される条件下では、摩耗が最小になることが確認された。また、PVA の繊維強化材料化や架橋処理したポリビニルホルマールの構造最適化等による耐久性の向上が試みられている。なお、ハイドロゲルや親水性表面膜を有する材料では、表面の水和状態の維持や修復が潤滑膜形成を良好にすることも報告されている。

また、ポリロタキサンを用いた環動ゲル(Slide-Ring Gel)と称されるゲルでは、架橋点が滑車のように自由に動くため、生体と類似の応力-伸張特性を有し、高い伸張性、吸水性、耐摩耗性が得られ、生体適合性を有する材料として製作可能であり、人工軟骨としての新規材料として検討されたが、試作ゲルの場合には長期的には体内で分解される可能性があり、長期的に機能を維持する用途の人工軟骨としては適していない。

一方、再生軟骨が構成されるまでの荷重支持可能な生分解性の3次元織物状スカフォールド(事例として、ポリグリコール酸製)も米国では開発されている。織物構造とアガロースゲル等との複合構造であり、細胞播種直後から関節軟骨と類似の強度・剛性を持っているため、術直後からの全負荷の支持も可能である。このような手法の改善により、臨床応用可能な生体模擬人工軟骨の開発も期待される。

3. 人工軟骨に求められる要素

人工軟骨に求められる要素としては、股関節のみならず膝関節等を含めて以下の事項が挙げられる。従来の摩擦面材料と同様に、長期間の各種作動条件に対応可能な強度と適宜な剛性、直接接触発生時の耐摩耗性と低摩擦性、骨部への固定性、形状加工性や精度、生体適合性などの共通的な事項があるが、さらに、弾性率では 1~20 MPa 程度(設計条件により若干高めでも効果あり)でソフト EHL が可能な軟質材であること、潤滑液中における増粘物質(ヒアルロン酸など)の必要性、表面における潤滑性構造の有無・必要性、水和潤滑の有効性などの新たな要素も含めて総合的に評価される必要がある。とくに、ハイドロゲルの場合には、応力・ひずみ特性や潤滑特性の評価では、固液二相性材料としての評価が必要とされる。再生軟骨との相違点は、広領域の損傷部代替が可能なことと早期荷重支持が可能な点であり、近い将来に臨床応用への展開も期待されるが、その固有の特性を把握して評価に当たる必要がある。

5. 次世代医療機器審査ガイドラインの必要性と在り方

国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部 絵野沢 伸

1) 「患者のため」は何にも優るか？

人間は新しい技術に対して飽くなき欲求を有している。医療分野においても同様である。むしろ、健康や命に関わるだけ高い、あるいは単に高いだけでなく、崇高な欲求という方が適切かもしれない。しかしながら、新しいことすなわち優れていること、という図式は必ずしも成り立たない。ある先端医療を受けた方がいみじくも「人からよく『最先端の医療を受けられてよかったですね』と言われるが、私はそんな気持ちにはなれない。半分は実験みたいなものだったのだから」と言った。医療技術の進歩の原動力は、患者側の欲求とそれに応えようとする医療者の思いである。ただし、この「患者のため」が独りよがりの善意である危険性もはらんでいる。

医療においてはしばしば医師-患者という周囲から隔離された範囲で、治療法の選択、決定、実行がなされる。新しい治療法を選択、実行しようとする場合、その範囲では十分に正当性のあることでも、社会全体の調和を考える上では好ましくない場合もある。実際、昨年から物議を呼んでいる病気腎移植は、医学的な正当性はさておき、当事者間、少なくとも移植医とレシピエントの間ではさほど問題があったようではない。事実、レシピエント側の思いを裏打ちするように、病気腎移植という新しい医療を認めて欲しいという署名が6万余名分も集まっている(1)。しかしながら、ドナーの人権、例えば、果たして病気の治療として摘出しかねないことが十分に説明されていたのか、病気腎であるにも関わらず他の人に移植してその体内で機能し続けることがよく理解されていたのか、医師側に移植用の腎を得たいがためのあせりがなかったか、といった疑念がわく。また、社会的にみれば、移植臓器は社会に対して提供されるもので、公平に分配されなくてはならないのに、病気腎移植では医師の裁量で斡旋が行われている。

公平性の在り方については、我が国の脳死下提供15例目の提供先指定事例が極めて深い問題提起をした(2)。移植用臓器は公平に分配するという社会全体のきまりと、そうはいつでも近親者にあげたい気持ちを認めてもよいのではないか、という心情のせめぎあいがあった。委員会での議論や一般からの意見聴取で、条件付きで認めてもよいという意見が多数あった。しかし公平性確保という原点に立ち戻り、認めないとの結論に達した。委員会報告を読むと、この結論に至るまでの苦渋がありありと感じられる。病気腎移植が、こういった議論なくして医師の斡旋で行われていたことはひとつの大きな間違いである。現状の病気腎移植において、医師が言う「患者のため」は容認できるものではない。

2) 段階を経ることの重要性

骨髄細胞移植による血管新生療法は、現在先進医療として国に認められている。最近、この予後に関する報告が出た(3)。8名の閉塞性血栓性血管炎の患者を対象に11箇所の治療を施したところ、短期予後では全例に改善が認められた。しかしながら長期予後では、4例に有害事象が起きた。実施20ヶ月後の突然死、4ヶ月後の皮膚潰瘍悪化、8ヶ月後の安静痛憎悪、7ヶ月後の動静脈シャント形成(後、解消)である。例数も少なく、また非盲検試験ではあるが、衝撃的な内容である。当初、動物実験の段階では、副作用の予見はほとんどなされず、自家細胞移植ということもあり、危険性の低い治療法と考えられていた。因果関係は明らかでないまでも、突然死までであった予後に、専門家も驚いたはずである。しかしながら、この報告は、前に述べた病気腎移植に比べると、不快感、不信感という点では軽い。先進医療という枠組みで効果と安全性が国によって予め審査され、実施計画に沿って行われているからである。また、有害事象の公開がなされ、情報として共有できるのも、国による管理の長所である。

3) 現行制度の問題

このように、先端医療技術の実施における国による審査は、効果と安全性の客観的評価、事例集積とその運用のために極めて重要であり、また患者が治療を受ける際の意思決定や、第三者の正当性評価の要件として必要な手順である。しかし、現状の審査制度で良しとすることはできない。審査にあまりに長い時間がかかり、現在病気で悩み、新しい医療技術による治療を待ち望んでいる人達の要求に応えられないからである。長時間の審査をもたらす原因は、審査官の数が足りないことと、新規技術を審査する基準がないためと言われる。前者の解決は、国の方策として、逐次、改善することが重要である。この場合、単に現行制度で人員を増やすだけでなく、臨床研究の枠組みを利用した機動力のある道筋を作ることも必要と考える。後者については、新しい技術の審査は、危険を無くしようとするゼロリスク指向ではなく、危険度を予想するしくみの確立が有効と考える。最後に提言という意味で、この二者について思うところを述べる。

4) 提案

新しい医療技術を試すことは臨床研究として認められている。平成15年7月に施行された臨床研究に関する倫理指針(4)により、実施には機関内倫理審査が必須となった。それまで、医師と患者間の合意で行われてきた実験的医療が、第三者による適正性の評価がなされるようになったのは、大きな前進である。ただし、ここで注意すべきことは、現場の医師が研究的医療行為というものの意味がわかっているか、である。研究という行為に明確な境界線はない。手術の方法を変更する、適応症を拡大する、薬の投与量を変えるといったことは治療でもあり研究でもある。こういった行為すべてを臨床研究指針に照らして行うべきとはいわないが、ある程度の線をもって、段階的な判断基準を置くことは必要である。同僚との相談、所属部門長の許可、所属施設長の許可、倫理審査を経た施設長の許可、といった判断手段である。このような相互監視や、程度によっては倫理審査を経ることによって、前述した「独りよがりの善意」が防止できよう。一方、患者側の意思決定を補助するには何が適切だろうか。昨年度の本報告(5)で紹介した市民調査において、新しい治療法を患者に試すときに必要と考える上位項目に、第三者説明、相談窓口、第三者審査が挙げられた。ここにも、自分達だけでなく、周囲の意見を聞きたい、正しいことを知りたい、相談したいという願いが感じられる。医師には専門家としての責任ある対応を周囲で支援する、患者側には意思決定を周囲で支援することが、手の届くところにある施策ではないだろうか。

次に、審査におけるゼロリスク指向の払拭はどうしたらよいだろうか。天気予報の降雨確率は、導入当初は半信半疑で聞いていたが、今では判断の基準として定着している。このように、数値化して示すことの意義は大きい。昨年(5)に述べたように、日常生活にも、既存の医療技術にも危険はある。未実施の臨床研究や治験についても、今までに知り得た情報、例えば前述の閉塞性血栓性血管炎患者への骨髄細胞移植などの事例研究から、類似研究のリスク予想はできないものだろうか。ゼロリスク達成のための審査ではなく、リスクの予想値を審査で算定すれば、医師や患者の判断に非常に役立つものと考えられる。

新規医療技術を試すか否かの最終判断は、当事者である医師と患者が行うという原則の中で、国はその意思決定を支援する責任を負うというのもひとつの考え方だと思う。

参考文献

- 1) asahi.com. 病気腎移植「認めよ」一万波医師ら支援に6万人署名. 平成19年2月19日. <http://www.asahi.com/life/update/0219/014.html>
- 2) 厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員会. 臓器提供先に係る本人の生前意思の取扱いについて. 平成14年7月11日. <http://www.mhlw.go.jp/public/bosyuu/iken/p0718-1a.html>
- 3) Miyamoto et al. Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. *Circulation* 114(24): 2679-2684,

2006. Epub 2006 Dec 4

- 4) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成 15 年 7 月 30 日、平成 16 年 12 月 28 日
全部改訂 <http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/gaidorainkentou/rinshou.pdf>
- 5) 絵野沢 伸. 社会が審査制度に望むもの. 平成 17 年度次世代医療機器評価指標作成事業
体内埋め込み型材料 (生体親和性インプラント) 審査ワーキンググループ報告書.
pp.21-24, 平成 18 年 3 月 20 日 http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/implant/implant_1.pdf

6. 総括

大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 吉川秀樹

平成17年度に引き続き、次世代体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）の審査ガイドラインを新規作成することを目的とし検討を行った。本年度は、

- (1) BMP 含有人工骨
- (2) コンピューターシミュレーション
- (3) 人工軟骨用新規マテリアル

の3項目について審議を行った。

BMP 含有人工骨については、BMP 関連医療材料の海外での認可、臨床使用状況を調査した。また、BMP 含有人工骨による骨再生・欠損修復材料の審査ガイドライン（フローチャート）を策定した。さらに、BMP 含有人工骨による骨再生・骨癒合の定義、評価法のガイドラインを作成した。

コンピューターシミュレーションについては、人工股関節のコンピューターシミュレーションの開発の現状と、臨床応用について調査し、新規人工股関節評価への適用と問題点について審議した。また、コンピューターシミュレーション用ソフトウェア開発の現状と問題点を検討した。

人工軟骨用新規マテリアルについては、人工軟骨用バイオマテリアルに求められる要素の検討、新規ゲル材料の開発の可能性について審議した。

本年度の成果としては、BMP 含有人工骨の審査ガイドライン、骨癒合の評価ガイドラインが作成できたことが挙げられる。今後は、本ガイドラインを実際の審査や将来の科学的知見に則したものに改変していく必要があると考える。また、これらガイドラインの公表により、本邦発の優れた次世代体内埋め込み型材料の開発および実用化が推進されることを期待する。来年度以降も継続審議し、次世代体内埋め込み型材料に対する迅速な審査ができるよう、さらに優れたガイドラインの作成に努力したい。

7. 世界各国における細胞増殖因子含有医療機器と医薬品の製品調査

科研製薬株式会社 FGF プロダクト推進部 土方 重樹

I. はじめに

現在日本国内において、薬剤を複合化した医療機器として発売されているのは薬剤溶出ステントのみであるが、海外では幾つかの薬剤複合化マテリアルが産業化されている。その中心的役割を果たすものが細胞増殖因子のような、局所作用性の生体内シグナル分子であり、これらの因子は医薬品としても世界各国で承認を受けている。これまでに塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic Fibroblast Growth Factor ; bFGF、FGF-2)、血小板由来増殖因子 (Platelet-derived Growth Factor ; PDGF)、上皮増殖因子 (Epidermal Growth Factor ; EGF)、骨形成因子-2 (Bone Morphogenetic protein-2 ; BMP-2)、骨形成因子-7 (Bone Morphogenetic protein-7 ; BMP-7、Osteogenic Protein-1 ; OP-1)、ケラチノサイト増殖因子 (Keratinocyte Growth Factor ; KGF、Fibroblast Growth Factor-7 ; FGF-7) が世界各国、あるいは一部の国で上市を果たしている。本稿では、主要な細胞増殖因子、分化誘導因子の発見の経緯と産業化の状況、そして主要な臨床成績について述べる。

II. 細胞増殖因子、分化誘導因子発見の歴史

細胞増殖因子は 1950 年代の Levi-Montalcini、Hamburger らが見出した神経栄養因子 (Nerve Growth Factor ; NGF) ¹⁾ が最初といわれている。Levi-Montalcini はこの業績により、1962 年にマウス顎下腺から EGF を発見した Cohen ²⁾ とともに、1986 年のノーベル医学・生理学賞を受賞している。

FGF の発見は NGF の発見より 20 年ほど後の 1974 年に Salk Institute の Gospodarowicz によって、ウシ下垂体より得られた線維芽細胞の一種である 3T3 細胞の増殖を促進するたんぱく質として発見され ³⁾、線維芽細胞増殖因子 (Fibroblast Growth Factor ; FGF) と命名された。さらにその後の研究によりこの FGF は、線維芽細胞を含む様々な間葉系細胞の増殖を促進することが明らかにされた。FGF 発見から 10 年後の 1984 年には塩基性型 FGF である bFGF (FGF-2) ⁴⁾ の、また 1985 年には酸性型 FGF である aFGF (FGF-1) ⁵⁾ の全アミノ酸配列が、ともにウシからの抽出物の分析により明らかになった。

PDGF は Ross らにより発見された。血管内皮細胞が何らかの原因によって障害を受けると、その障害部位に血小板が凝集し、その血小板より放出される因子によって血管平滑筋細胞が増殖、遊走することにより動脈硬化を引き起こす「血管障害説」を提唱したが ⁶⁾、このときの原因となる因子こそが PDGF である。

BMP は 1965 年に Urist は、脱灰骨基質中に含まれる、異所性に骨形成を惹起する物質の存在を報告した ⁷⁾。その後 BMP-1 を除く BMP のサブタイプは TGF- β ファミリーに属することが明らかとなった。

HGF は本邦で発見された最初の細胞増殖因子であり、中村らによって 1984 年に初代肝細胞に対する増殖因子として見出された ⁸⁾。現在では血管新生因子として注目されている。

VEGF は血管内皮細胞に対する強力な増殖因子であり、1989 年に Ferrara のグループにより見出された ⁹⁾。またクローニングの結果 VEGF は、1983 年に発見されていた VPF (vascular permeability factor : 血管透過因子) と同一遺伝子に由来する分子であることが明らかになった ¹⁰⁾。VEGF は A から E そして PlGF からなり、中でも VEGF - C および D はリンパ管新生に関与することがわかっている。また VEGF は PDGF と相同性が高いことから、VEGF/PDGF ファミリーとして分類されることもある。

III. 産業化された細胞増殖因子

1. bFGF

1986 年に米国 California Biotechnology 社 (現 Scios 社) の Abraham のグループが、ヒト bFGF の全塩基配列を解明したと報告した ¹¹⁾ ことにより bFGF の医薬品開発は加速した。科研製

薬は 1988 年に同社と遺伝子組換えヒト型 bFGF（一般名：トラフェルミン）について非独占的ライセンス契約を締結し、日本国内での皮膚潰瘍治療薬としての開発に着手した。遺伝的糖尿病マウス背部皮膚に 2cm²の全創欠損を作成し bFGF を単回投与したところ、用量依存的に欠損創の縮小が認められ、7 日間の連続投与においては 2～20 μg が至適用量となり、それ以上では、かえって創の縮小が遅延する、ベル型の用量反応が認められた¹²⁾。この現象は高濃度の bFGF による細胞の分化抑制や、FGF 受容体のダウンレギュレーションにより引き起こされるものと考えられている。1990 年より日本国内で臨床試験を開始した。0.001～0.1%の bFGF 水溶液を各種皮膚潰瘍に対し 4 週間連日投与したところ、糖尿病マウスの場合と同様に、0.01%を用量反応の頂点とするベル型用量反応が再現された¹³⁾。さらにポピドンヨードを対照薬とした第Ⅲ相試験を行い、bFGF の有効性を明らかにした¹⁴⁾。これらの臨床試験結果をもとに 1996 年に厚生省（現厚生労働省）に医薬品承認申請を行い、2001 年 4 月に承認取得した。同年 6 月よりフィブラスト[®]スプレー（図 1）の商品名で日本国内での販売を開始、適応症は褥瘡、皮膚潰瘍（熱傷潰瘍・下腿潰瘍）である。2005 年の売り上げは約 40 億円。海外では Scios 社が米国にて同様の適応症取得を目指して開発を行ったものの、ベル型用量反応曲線の高用量側で治験を実施したため用量依存性を確認できず開発を中止した。

中国においては遺伝子組換えウシ bFGF が創傷治癒促進薬として販売されている。剤型はフィブラスト[®]同様スプレー剤であるが、凍結乾燥製剤ではなく、液剤として提供されており（図 2）、またゲル剤も発売されている。ヒト型 bFGF も皮膚潰瘍治療薬として発売されており、これはフィブラスト[®]同様用時溶解型のスプレー剤である。



図 1 フィブラスト[®]スプレー

科研製薬が世界に先駆けて、日本にて 2001 年 6 月より発売。適応症は褥瘡・皮膚潰瘍（下腿潰瘍・熱傷潰瘍）。bFGF 本体は凍結乾燥されており、使用時に添付溶解液（右）を bFGF の入ったバイアルに注入し、bFGF を溶解する。溶解後スプレーヘッド（左）を取り付け、患部に 1 日 1 回噴霧する。旺盛な肉芽形成能と血管新生作用を併せもつ。



図 2 中国で発売されているウシ型 bFGF 創傷治癒スプレー

用時溶解型ではなく、液剤として提供されている。中国ではこれ以外にも、ウシ型 bFGF のゲル剤やヒト型 bFGF の用時溶解型スプレー製剤が発売されている。

2. PDGF

アメリカ、ヨーロッパ、カナダ、韓国等で糖尿病性潰瘍治療薬として発売されている（図 3）。282 例の糖尿病性潰瘍患者を対象とした PGDF 含有ゲルの二重盲検試験が行われている¹⁵⁾。プラセボと 2 用量の PDGF 群を比較した本試験において、投与 20 週間における治癒率は、プラセボ群が 35%であったのに対し、PDGF 高用量群である 100 μg/g 群は 50%であり、高用量 PDGF 群は有意に治癒を促進した。これらの結果をもとに PDGF は Regranex[®] gel の商品名で米、欧、カナダ、韓国などで相次いで発売された。本剤の 2005 年の世界中での売り上げは 5300 万ドルで、95%は米国で使用されている。

また歯周病による歯槽骨欠損修復を目的とした第 I/II 相試験が、PDGF とインスリン増殖因子-1（IGF-1）とのコンビネーションで行われた¹⁶⁾。PDGF/IGF-1 群は、対照群に比

歯槽骨欠損を有意に修復した。しかしながら PDGF/IGF-1 コンビネーションの臨床試験はその後進んでおらず、PDGF と吸収性の人工骨補填材料である β -TCP の組み合わせで新たな臨床試験が行われた¹⁷⁾。 β -TCP 単独群、 β -TCP+0.3mg/mL PDGF 群、および β -TCP +1 mg/mL PDGF 群の三群により 180 症例を集めて行われた本試験において、PDGF0.3mg/mL 群がもっとも高い有効性を示した。PDGF と β -TCP との複合体は GEM21S[®] の商品名(図 4) で、歯周病により欠損した歯槽骨の再生を目的とした medical device として 2005 年 11 月に FDA 承認を取得、2006 年にはカナダでも発売された。

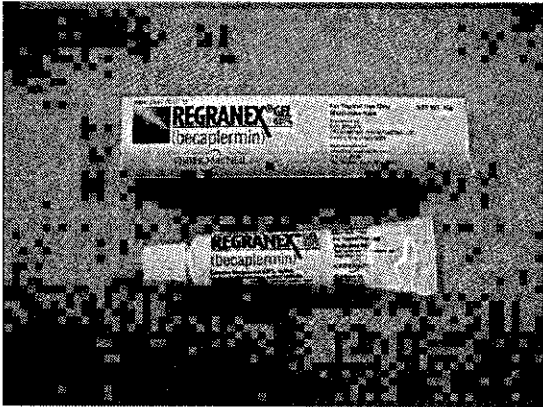


図 3 Regranex[®] Gel

世界中で最も多く使用されている細胞増殖因子製剤。取得適応症は糖尿病性潰瘍で、米国、カナダ、欧州、韓国などで発売されている。CMC ゲル中に PDGF が溶解したものがチューブに入っている。



図 4 GEM 21S[®]

歯周病による歯槽骨欠損の修復に用いられる。PDGF と吸収性人工骨である β -TCP を使用時に混合して欠損部の補填する。米国とカナダで発売。医療機器としての承認。

(写真は Osteohealth 社のホームページより転載)

3. EGF

韓国にて糖尿病性足部潰瘍の治療薬として、オーファン指定を受け発売されている(図 5)。89 人の患者を対象とした非盲検のクロスオーバー試験が行われており¹⁸⁾、ハイドロコロイドあるいはハイドロファイバーのコンポジットドレッシングを 3 週間行っても創傷面積の減少が 10% 以下である患者に対し、ドレッシング継続下で 0.05% EGF 水溶液を 1 日 2 回創

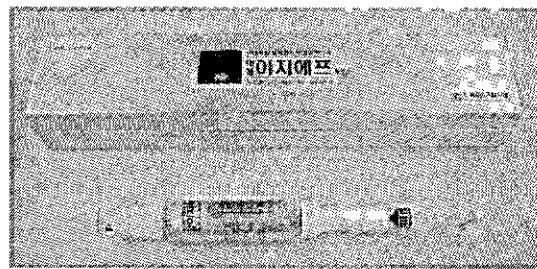


図 5 韓国で発売されている EGF 製剤

部に投与したところ、21 人 (24%) がドレッシングのみにより創閉鎖し、EGF 投与により創閉鎖した患者は 52 名 (76%) であった。

糖尿病性潰瘍の治療薬として、オーファン指定を受け発売されている。用時溶解型のスプレー製剤であり、キット化されているのが特徴。

ヨーロッパ (ベルギー) においては、マウス由来の EGF が Gentel[®] という製品名で、角膜損傷の治療薬 (点眼剤) として発売されたが、現在は販売を中止している可能性が高い。本剤を使用し、外傷性角膜損傷の患者を対象とした無作為二重盲検試験がスペインにて行われている¹⁹⁾。プラセボ群 57 例、EGF 投与群 47 例で行われた本試験において、EGF 1 日 5 回投与群の投与 72 時間後の治癒率は 100% であり、プラセボ群の 89.5% に対し有意に治癒を促進した。また完全治癒に要した時間は、EGF 群が 72 時間であるのに対し、プラセボ群は 144 時間であった。

4. BMP-2

Genetic Institute 社および Wyeth 社は、前方脊椎固定術施行時に BMP-2 を使用した臨床試験を行った。BMP-2 と吸収性コラーゲンスポンジを複合化した材料を用いて小規模のパイ

ロットスタディ²⁰⁾が、またそれに続いて同様の材料を使用した他施設による非盲検試験が行われた²¹⁾。腸骨移植術と比較した本試験において、BMP-2は手術時間の短縮、手術時における出血量の減少に寄与し、24ヶ月後の骨癒合率において腸骨移植群の88.7%に対しBMP-2群は94.5%であり、BMP-2群が高値を示した。現在はMedtronic Sofamor Danek (MSD)社の脊椎固定材であるLT-CAGE[®]との併用による脊椎癒合促進材として2002年より米国、2005年より欧州で販売されている。製品名は米国がINFUSE[®] Bonegraft、欧州がInductOS[®]である。

開放骨折の補助療法としての臨床試験も行われている²²⁾。脛骨開放骨折の患者450例を対象に、標準的治療とコラーゲンスポンジに複合化した2用量のBMP-2群の3群にて行われた本試験において、標準的治療を行った群は12週以内のsecondary intervention施行率が46%であったのに対し、BMP-2高用量群では26%と、secondary interventionへの移行を抑制した。現在medical deviceとして米国、欧州で販売されている。製品名は脊椎癒合促進材と同様である。BMP-2製品全体の欧米での売り上げは2億4千万ドル程度と推計されている。

なお、日本国内では山之内製薬が脊椎固定での臨床試験を終了し、製造承認申請を行ったが承認には至っておらず、開発権ならびに販売権を日本メドトロニック社に売却した。

5. OP-1 (BMP-7)

OP-1もBMP-2と同様に、脊椎固定術と長幹骨癒合の補助療法として開発された。退行性脊椎すべり症の脊椎固定を目的として、自家腸骨移植を対照とした試験が行われており²³⁾、処置1年後におけるX線写真上の癒合は、OP-1群で74%、自家骨移植群で60%、また腰痛障害の指標であるOswestryスコアはOP-1群で86%、自家骨移植群で73%であった。また脛骨癒合不全患者を対象とし、自家骨移植と比較した試験も行われており²⁴⁾、OP-1は自家骨移植の治療成績と同等であることが示された。

OP-1はStryker Biotech社よりOP-1[®]の商品名で、米国、欧州、オーストラリア、カナダで医療機器として発売されている(図6)。OP-1[®]Implantは骨移植などの治療ができない長管骨癒合不全に、OP-1[®]Puttyは脊椎固定術において自家骨移植の代替法として使用される。主成分であるOP-1をコラーゲンと混合したペースト状の製品である。日本国内では開発されていない。

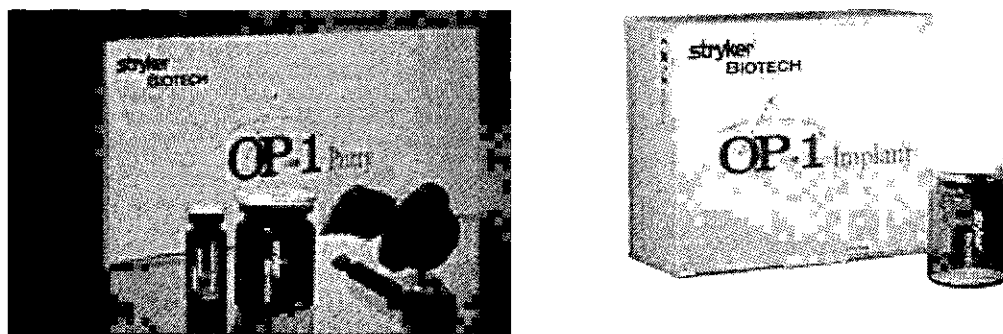


図6 OP-1[®]

左がOP-1[®]Puttyで、脊椎固定に使用する。右はOP-1[®]Implantで、長管骨の癒合不全に使用する。

(写真はStrykerBiotech社のホームページより転載)

6. KGF (FGF-7)

KGFはケラチノサイトの増殖を促す因子として1984年にGilchrestらによって発見された²⁵⁾。その後の研究によりKGFはFGFファミリーに属することが明らかとなり、FGF-7と命名された。

KGFは血液がん患者の化学療法あるいは放射線療法に伴う口腔粘膜炎の治療を目的として、臨床試験が行われた²⁶⁾。212名の血液がん患者を対象に60 μ g/kg/dayを治療開始の前後

3日間に静脈内投与した本試験において、KGFは口腔粘膜炎の発生を抑制した。本結果をもとにKGFはKepivance®の商品名で、2004年に米国、2005年に欧州で発売された。欧米での2005年の売り上げは7百万ドル。欧州では発売直後ということもあり、99.5%が米国での販売であった。

IV. おわりに

現在までに世界各国で承認、販売されている細胞増殖因子を含有する医療機器、あるいは医薬品について概説した。現在もbFGFは日本国内で骨折²⁷⁾、歯周病²⁸⁾を対象とした治療が行われており、BDNF(脳由来神経栄養因子)についても歯周病の治療が始められようとしている。米欧の傾向を見ると、既承認の医療機器と組み合わせ、局所埋め込みを目的とする細胞増殖因子については医療機器としての承認を得ているものと思われる。医療機器として承認を得ている製品の臨床試験結果をみると、臨床試験の症例数や臨床の評価項目は医薬品の承認申請に必要なとされる質・量に近づいている一方、治療の実施にあたり盲検性が医薬品ほど厳密に設定されていないようなケースも見受けられる。今後は本邦においても米欧のように生物活性を有する物質を複合化した医療機器の承認申請が可能となり、医師、患者、そして医薬品および医療機器メーカーにとって選択肢が広がることを期待する。

V. 参考文献

- 1) Hamberger V: J Neurol 24: 893-897 (1993)
- 2) Cohen S: J Biol Chem 237: 1555-1562 (1962)
- 3) Gospodarowicz D: Nature 249: 123-127 (1974)
- 4) Bohlen P et al: Proc Natl Acad Sci USA 81: 5364-5368 (1984)
- 5) Gimenez-Gallego G et al: Science 230: 1385-1388 (1985)
- 6) Ross R et al: N. Engl. J. Med. 295, 369-377 (1976)
- 7) Urist, M.R.: Science 150,893-899 (1965)
- 8) Nakamura T. et al: Biochem Biophys Res Commun 122: 1450-1459 (1984)
- 9) Ferrara N et al: Biochem Biophys Res Commun 161:851-858 (1989)
- 10) Leung D W et al: Science 246: 1306-1309 (1989)
- 11) Abraham JA et al: EMBO J 5: 2523-2528 (1986)
- 12) Okumura M et al: Biol Pharm Bull 19: 530-535 (1996)
- 13) 石橋康正 他: 臨床医薬 12(9): 1809-1834 (1996)
- 14) 石橋康正 他: 臨床医薬 12(10): 2159-2187 (1996)
- 15) Wieman TJ et al: Diabetes Care 21 (5): 822-827 (1998)
- 16) Howell T et al: J Periodontol: 68 (12): 1186-1193 (1997)
- 17) Nevins et al.: J Periodontol 16 (12): 2205-2215 (2005)
- 18) Hong JP et al.: Annals of Plastic Surgery 56 (4): 394-400 (2006)
- 19) Pastor JC et al: Cornea 11 (4): 311-314 (1992)
- 20) Boden SD et al: Spine 25 (3): 376-381 (2000)
- 21) Burkus JK et al: J Spinal Disord & Techniques 15 (5): 337-349 (2002)
- 22) Govender S et al: J Bone Joint Surg Am. 84 (12): 2123-2134 (2002)
- 23) Vaccaro AR et al: Spine 29 (17): 1885-1892 (2004)
- 24) Friedlaender GE et al: J Bone Joint Surg Am. 83, S1-151-158 (2001)
- 25) Gilchrist BA et al: J Cell Physiol 120(3): 377-383 (1984)
- 26) Spielberger R et al: N Eng J Med 351 (25): 2590-2598 (2004)
- 27) Kawaguchi H et al: J Orthop Res : Jan 4 (2007)
- 28) 村上伸也 他: 日本歯周病学会誌 46 (秋季特別号) : 89 (2005)