

**医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)**  
**平成 27 年度終了課題 事後評価報告書**

プロジェクトリーダー	国立大学法人北海道大学大学院歯学研究科・教授 (平成 26 年 2 月より)/国立大学法人岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授(採択時) 吉田 靖弘
起業家	メディカルクラフトン株式会社 代表取締役社長 松尾 健哉
起業支援機関	岡山大学 研究推進産学官連携機構
支援タイプ	起業挑戦タイプ
研究開発課題	リン酸化プルランを用いた世界初の多目的接着性人工骨の開発

**1. 研究開発の目的および事業化構想**

脊椎骨折は骨粗鬆症による骨折の中でも一番多く、特に女性の生涯罹患率は 40%に達し、罹患者の生存率が低下することも報告されている。しかし、現行で主に治療に用いる人工骨である PMMA 骨セメントは、為害(有害)性が強く死亡例も多い。一方、代替選択肢のリン酸カルシウムは接着性が低いため、PMMA 骨セメントが死亡のリスクを伴いながら現在も継続使用されている。また歯科においても、歯周病やインプラント周囲炎治療用に至っては、治療に有効で操作性に優れた人工骨がなく、治療効果を高める新しい人工骨の開発・実用化が切望されている。これまでにプロジェクトリーダーらが開発したリン酸化プルランをキーマテリアルとした人工骨は、骨への適度な接着性を有することから、人工骨の成分を必要期間、必要部位に留めることが可能であり、既存の市販人工骨に比べて治療効果や操作性が著しく向上する。また水平性の歯槽骨欠損の治療にも応用可能な画期的な材料である。本研究開発課題では、臨床試験や薬事承認に向けてリン酸化プルランの大量合成法を確立し、リン酸化プルランを使用する歯科用人工骨の組成を決定する。以上の成果を基に、まずは開発コストの低い「歯科用」製品を先行開発し、次いでハードルの高い「医科用製品」へと展開する。

**2. 研究開発の概要**

① 成果

実用化に先立って必要となるのは、リン酸化プルランをヒト体内に埋植可能な材料となるように工業的製造法を確立することである。そこで本研究開発課題では、リン酸化プルランの生物学的安全性の確認と製造物の品質安定性・長期安定性を検討した。さらに、最終製品の無菌性と非発熱性を担保するため、内毒素のエンドトキシンをリン酸化プルランの合成段階で除去する技術を開発した。また、ガンマ線滅菌可能なリン酸化プルランの合成法を開発した。その成果を基に、薬事承認のための非臨床の使用模擬試験として、イヌの歯槽骨欠損モデルで有効性を評価した。その結果、リン酸化プルラン含有人工骨の骨造成能は、市販人工骨に比べて著しく高いことが明らかとなった。これより、広く世界に受け入れられる人工骨開発につながる確信を得られた。

研究開発目標	成果および達成度
①リン酸化プルランの合成法確立 大量合成方法について、実生産スケ	① リン酸化プルランの合成法を詳細に検討

<p>ールでの試作を行う。</p> <p>② リン酸化プルランの構造解析 リン酸化プルランの製品規格を決定するために化学構造解析を行い、製品の化学構造や規格を制定する。</p> <p>③リン酸化プルランの機能評価 リン酸化プルランの接着性などの機能を評価する手法を確立し、接着性の機序を明らかにし、製品の組成等の参考とする。</p> <p>④歯周外科用材料の治験の方法及び評価基準の検討（⑥歯周外科用製品についての品目仕様の検討を含む） 『用途開発』と『有効性試験』に重点を置き、GLPでの安全性評価および品質評価、最終的には医師主導型治験の申請を目指して、歯周外科用骨補填材としての用途と品目仕様を検討する。</p> <p>⑤リン酸化プルランの体内動態の予備検討（⑦リン酸化プルランの体内動態の検討を含む） 薬事相談に先行してリン酸化プルランの体内動態の検討を実施する。すなわち、リン酸化プルランそのものの動向および、その分解物の動向の分析を行う。</p>	<p>し、工業的大量製造に有効な合成法を見出した。その成果を基に、連携企業で試作製造を行い、事業化に向けてのスケールアップ時における問題点もクリアした。</p> <p>② 岡山大学において、リン酸化プルランの規格決定に必要な構造解析を、NMR(核磁気共鳴スペクトル)およびIR(赤外吸収スペクトル)を用いて実施し、リン酸基の付加位置等の確定・検証も完了した。</p> <p>③ リン酸基の電荷とカルシウムなどの金属イオンを中心に、接着メカニズムについて解析した。また、その知見を基に、人工骨の接着強度を調整する手法を確立した。さらに、内毒素を除去し、ガンマ線滅菌も可能な体内埋植用リン酸化プルランを合成し、特に歯科用人工骨として要求される性能を満たしているかを評価・確認した。</p> <p>④、⑥： 最終的な用途を想定した試作品を用いて薬事申請に対応した試験を実施し、良好な結果を得ることができた。連携企業で試作された試験物（GLP準拠）で有効性を確認し、薬事申請に必要な安全性データを獲得する準備を整えることができた。また、治験の準備として評価基準の策定および製品の概要書を作成した。</p> <p>⑤、⑦： 連携企業により製造されたリン酸化プルランの最終試作物に蛍光標識し、体内挙動すなわち体内における吸収（Absorption）、分布（Distribution）、代謝（Metabolism）、排泄（Excretion）を分析した。また、本プロジェクトで設立したベンチャー企業であるメディカルクラフトン株式会社が、放射性炭素<sup>14</sup>C標識リン酸化プルランを合成し、体内挙動を確認した。</p>
---	---

## ② 今後の展開

歯周外科用（①）ならびにインプラント埋入時の骨増生用（②）に用途を絞って、実用化を進める。①は国内患者数が1500万人、また②は、国内だけで年間58万本もの口腔インプラントが埋入されている。世界の市場規模はその10倍強である。歯科用人工骨として主に使用されている既存製品（顆粒タイプ）は生体内で吸収されるのに数年必要であり、感染のリスクを有している。本プロジェクトで開発する製品は吸収と骨置換速度が高く、①と②の用途に最適である。我が国の歯科産業はこれまでも海外へ販売されてきた実績が

あり、強い販路もある。医療技術の世界展開が我が国の成長戦略の目玉であることを考えると、優先して取り組む必要がある。

前支援事業で設立した大学発ベンチャーであるメディカルクラフトン株式会社は、現在、クラスⅡ製品のリン酸化プルラン含有歯内療法用材料の実用化も進めており、平成 28 年度以降国内外で販売予定であるなどリン酸化プルランの実用化展開を積極的に推し進めている。さらに、ISO13485 など必要な資格の取得の予定もあり、今後は同社が開発の中心的な役割を担いながら本シーズの実用化を進めていく予定である。

### 3. 総合所見

リン酸化プルランを用いた歯科用（歯周病、インプラント周囲炎）および整形外科用（椎体形成術や人工関節固定）接着性人工骨の開発を目指し、リン酸化プルランの合成法、歯周病治療材料組成の設定および前臨床試験に向けた各種評価などが検討され、今後の臨床試験や薬事申請等を経る実用化への道筋がほぼ見えてきたと判断される。本技術は医療水準の向上に役立つ可能性が高く、早急な実用化が期待される。

※記載の情報は平成 28 年 1 月時点の情報です。