

平成 29 年 5 月 31 日

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医療機器開発推進研究事業
(英語)

研究開発課題名： (日本語) コラーゲン半月板補填材の臨床実用化に向けた開発研究
(英語) Translational research of collagen meniscus substitute

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科スポーツ医学 教授 中田研
所属 役職 氏名： (英語) Osaka University Graduate School of Medicine,
Department of Sports and Performing Arts, Professor, Ken Nakata

実施期間： 平成 26 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) コラーゲン半月板補填材のバイオメカニクス解析
: in vitro バイオメカニクス解析

開発課題名： (英語) Biomechanical analysis of collagen meniscus substitute
: in vitro biomechanical analysis

研究開発分担者 (日本語) 首都大学東京 システムデザイン研究科教授 藤江裕道
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Metropolitan University,
Faculty of System Design Graduate School of System Design,
Professor Hiromichi Fujie

分担研究 (日本語) コラーゲン半月板補填材を用いた新規治療による機能改善の評価法開発
: 医用画像解析による評価法の研究開発

開発課題名： (英語) Development of evaluation method for new therapy
using collagen meniscus substitute: Medical Imaging

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院 放射線科准教授 田中壽

所属 役職 氏名： (英 語) Osaka University Hospital Associate Professor Hisashi Tanaka

分担研究 (日本語) コラーゲン半月板補填材のバイオメカニクス解析
: in vivo バイオメカニクス解析

開発課題名： (英 語) Biomechanical analysis of collagen meniscus substitute
: in vivo biomechanical analysis

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科整形外科 講師 前達雄

所属 役職 氏名： (英 語) Osaka University Graduate School of Medicine,
Department of Orthopaedic Surgery, Associate Professor, Tatsuo Mae

分担研究 (日本語) コラーゲン半月板補填材の非臨床試験 (GLP)

開発課題名： (英 語) Non-clinical GLP study of collagen meniscus substitute

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科スポーツ医学 助教 武靖浩

所属 役職 氏名： (英 語) Osaka University Graduate School of Medicine,
Department of Sports and Performing Arts, Assistant Professor,
Yasuhiro Take

分担研究 (日本語) コラーゲン半月板補填材のPMDAへ非臨床試験、臨床治験実施の相談

開発課題名： (英 語) Consultation of non-clinical and clinical study of
collagen meniscus substitute to PMDA

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 講師 岡田潔

所属 役職 氏名： (英 語) Osaka University Graduate School of Medicine,
Department of Sports and Performing Arts, Assistant Professor,
Yasuhiro Take

分担研究 (日本語) コラーゲン半月板補填材を用いた新規治療による機能改善の評価法開発
: 神経筋機能評価法の研究開発

開発課題名： (英 語) Development of evaluation method for new therapy
using collagen meniscus substitute: Neuro-muscular function

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 スポーツ医学 助教 馬込卓也

所属 役職 氏名： (英 語) Osaka University Graduate School of Medicine,
Department of Sports and Performing Arts, Assistant Professor,
Takuya Magome

分担研究 (日本語) コラーゲン半月板補填材を用いた新規治療による機能改善の評価法開発
: 関節制御機能評価法の研究開発

開発課題名： (英 語) Development of evaluation method for new therapy

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 運動制御学 助教 小笠原 一生
所属 役職 氏名: (英 語) Osaka University Graduate School of Medicine,
Biomechanics and Motor Control, Assistant Professor,
Issei Ogasawara

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究開発は、いままで有効な治療法がなかった欠損のある半月板損傷に対し、我々が開発した新規医療機器「コラーゲン半月板補填材」(特許第 4915693 号)を用いた治療の臨床実用化をめざした。PMDA との事前相談 (H25 年 11 月)、対面助言 (H26.8.25)、フォローアップ面談 (H26.12.15) にて合意した 1) 非臨床安全性試験と、2) 大動物安全性・有効性試験に加えて、3) ヒトでの手術に必要な手術機器や手術手技の最適化と、4) 術後の膝関節、運動機能改善の評価方法の開発研究と、5) 本品の製造会社と治験実施予定会社と定期的な打ち合わせを行い、PMDA 規制当局との相談を行った。その結果、

1) GLP 準拠した非臨床生物学的安全性試験では、細胞毒性試験、埋植試験を実施し、安全性が確認された。

2) ミニブタを用いた大動物試験を実施し、術後 2,4,8,12 週で、コラーゲン半月板補填材は周囲組織より細胞が浸潤し、経時的に周囲組織との連続性と補填材の吸収がみられた。術後 6 ヶ月、9 ヶ月では、コラーゲンは吸収され消失し、半月板の欠損部に補填した本品は線維性組織に置換され、半月板の形状は保たれていた。関節に炎症や関節軟骨の障害は認めず安全性・有効性が確認された。

3) ヒトでの手術に必要な医療機器と手技を検討し、本品を欠損に適合するサイズに切り出しして関節鏡視下に自家静脈血由来フィブリンクロットを用いて欠損部に縫合する方法を開発した。

4) 本治療を用いた術前後の膝関節運動機能を、動作筋電図、重心動揺、床反力解析、動作解析の指標と、神経筋機能として動作の保持や滑らかさを三次元加速度計と我々が開発した動的バランス解析システムを用いて sub clinical なレベルで検知可能あることがわかった。さらに、MRI 画像をもちいて術前の半月板損傷のタイプ分類、欠損の有無、サイズなどの解析が可能であった。

5) ヒト実用化にむけた治験プロトコルや実施方法などの考え方の相談を PMDA 薬事戦略相談を H29.3.13 に実施し、大動物試験での有効性試験とヒト臨床試験の経過の報告と試験デザインの基本的考え方として、対象疾患が比較対象となる従来治療がないため、比較対象試験ではなく単群試験での試験についての方法、問題点を明らかにした。

これらの成果により、コラーゲン半月板補填材は、ヒト実用化において安全性が高く、有効性を示しうる評価方法があり、実用化の可能性が高いことが明らかになった。

英文

The purpose of this project was to clarify the possibility of clinical application of newly developed collagen-based meniscus substitute for a meniscus defect which thought to be irreparable by means of existing treatment procedures. This project included non-clinical in vitro studies to show safety, animal studies to prove safety and efficacy, to develop suitable surgical procedure and surgical equipments, to establish evaluation methods of knee and motion function pre and post surgery, and to prepare and explore the method for the human

clinical trials by discussing with the manufacturing company, an appointed company which undergoes clinical trial, and PMDA. As results from this project, pre-clinical in vitro and animal study demonstrated safety and efficacy of this medical device for a treatment of meniscus defect and that there is a possible procedure to use this device in human. In addition to these results, new evaluation methods including MRI or motion analysis have possibility to show the efficacy in human clinical trials.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 件、国際誌 1 件)

1. Uchida R, Nakata K, Kawano F, Yonetani Y, Ogasawara I, Nakai N, Mae T, Matsuo T, Tachibana Y, Yokoi H, Yoshikawa H. Vibration acceleration promotes bone formation in rodent models. PLoS One. 2017 6;12(3)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 生体由来材料を用いた医療機器開発 コラーゲン由来材料による膝半月板補填医療機器の開発と実用化研究, 口演, 下村和範, 武靖浩, 横井裕之, 前達雄, 大堀智毅, 馬込卓弥, 小笠原一生, 花井達広, 高畑裕美, 山地学, 名井陽, 岡田潔, 吉川秀樹, 中田研 パネルディスカッション 第 54 回日本人工臓器学会大会 2016/11/25 国内
2. 強度のあるアテロコラーゲン半月板補填材によるブタ半月板欠損修復の検討, 口演, 横井裕之, 武靖浩, 前達雄, 下村和範, 中田研, 8THJOSKAS 2016/6/25, 国内
3. 強度のあるアテロコラーゲン半月板補填材によるブタ半月板欠損修復の検討 正常半月、補填群、非補填群、半月切除群での比較, 口演, 横井裕之, 武靖浩, 前達雄, 下村和範, 中田研, 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会, 2016/11/10, 国内
4. Novel mechanically reinforced atelocollagen substitute for meniscal defect treatment, ポスター, Yokoi H, Take S, Shimomura H, Mae T, Nakata K. International Cartilage Repair Society, 2016/9/25, 国外
5. 強度のあるアテロコラーゲン半月板補填材によるブタ半月板欠損修復の検討-組織評価と画像評価との比較-, 口演, 横井裕之, 武靖浩, 前達雄, 下村和範, 中田研, 日本軟骨代謝学会, 3027/3/3, 国内
6. 半月板治療の現状と課題解決: 新規の診断, 治療開発, 口演, 中田研, 前達雄, 武靖浩, 天野大, 下村和範, 橘優太, 横井裕之, 大堀智毅, 堀部秀二, 史野根生, 吉川秀樹, 第 89 回 日本整形外科学会学術集会, 2016/5/14, 国内
7. 半月板単独損傷後のスポーツ復帰の問題点 医師の立場から, 口演, 中田研, 前達雄, 小笠原一生, 木村佳記, 杉山恭二 武靖浩, 下村和範, 横井裕之, 大堀智毅, 立花真理, 26 回 関西臨床スポーツ医・科学研究会, 2016/6/18, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. スポーツ膝傷害から変形性関節症一診断と保存療法の新知見一, 中田研, 茨城県臨床整形外科

- 医会 学術講演会, 2016/5/26, 国内
2. スポーツ関節疾患とPhysical Activity : 健康寿命延伸にむけて, 中田研, 泉佐野市医師会学術講演会, 2016/5/21, 国内
 3. Physical Activity の意義 : スポーツ整形外科の観点から, 中田研, 守口市医師会学術講演会, 2016/4/15, 国内
 4. スポーツ膝傷害から変形性関節症一診断と保存療法の新知見一, 中田研, 茨城県臨床整形外科医会 学術講演会, 2016/5/26, 国内
 5. スポーツ関節疾患とPhysical Activity : 健康寿命延伸にむけて, 中田研, 泉佐野市医師会, 2016/5/21, 国内
 6. スポーツ膝障害から早期膝OA : 新規治療に向けて, 中田研, ロコアテープ新発売記念講演会 in Ehime, 2016/6/23, 国内
 7. スポーツ整形外科のミッションとエビデンス 鏡視下手術と保存療法, 中田研, 山梨県 整形外科医会 教育研修会, 2016/6/17, 国内
 8. スポーツによる健康の増進, 中田研, HANDAI-ASAHI 中之島塾, 2016. 6. 20
 9. 膝関節疼痛と新規治療開発にむけて～スポーツ外傷から早期OA～, 中田研, 道北運動器疼痛セミナー, 2016/9/29, 国内
 10. スポーツ膝外傷から健康寿命の延伸に向けて : 保存治療と関節治療の重要性, 中田研, 尼崎整形医療フォーラム, 2016/9/14, 国内
 11. オリンピックに向けたスポーツ医学からグローバルヘルスケア : Pain management と Performance, 中田研, 第24回 西宮市医師甲陽会, 2016/10/15, 国内
 12. スポーツ関節障害の治療・予防と健康寿命延伸 Physical Activityの向上に向けて , 中田研, 第5回 青森ペインフォーラム, 2016/10/18, 国内
 13. 最先端スポーツ医科学でビジネスを創る大阪商工会議所スポーツビジネス振興シンポジウム, 2016/10/17, 国内
 14. 半月板損傷から早期膝OA : スポーツとヘルスリスクの意義, 中田研, 第4回 お茶ノ水運動器疼痛セミナー, 2016/11/30, 国内
 15. スポーツ膝外傷・障害と早期OA : 診断コンセンサスから保存治療を含む新規治療へ, 中田研, 第26回 三重関節鏡・関節外科学研究会, 2016/12/1, 国内
 16. スポーツ膝外傷 早期OAから二次性OA : 病態と課題, 新しい治療に向けて, 中田研, 第33回 膝関節フォーラム, 2016/12/3, 国内

(4) 特許出願