

光島：来年度目標の一つとしては、シートの品質管理基準を確立するのが目標ですよね。

佐藤：そうです、来年度中です。

嶽北：相談を承っています。このプロジェクトの予算は年間1億円いかないのに、15万円で相談できますので、議事録に残せばよいと思います。

佐藤：是非、薬事戦略相談をさせて頂いて進めて行きたいと思います。

4. 事務連絡

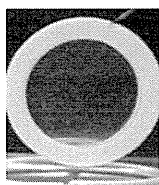
今年度の報告書の作成時期となっています。事務局の方からフォーマットと共に、報告書の提出を3月末でお願いしています。ご協力いただければと思います。よろしくお願いいたします。

5. 閉会

以上

関節治療を加速する 細胞シートによる再生医療の実現

厚生労働科学研究費補助金再生医療実用化研究事業
平成25年度 第2回班会議 2014.3.5 京都



東海大学 医学部 外科学系 整形外科学

佐藤 正人



DEPARTMENT OF ORTHOPAEDIC SURGERY
TOKAI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE



日本オリジナルな技術により、変形性関節症の治療
にまで踏込んだ関節軟骨の再生医療を実現する

Evidence 1 共培養法で活性化させた軟骨細胞シートによる
関節軟骨再生(上皮系以外の組織で世界初)

Evidence 2 変形性関節症で混在する軟骨全層欠損と部分欠
損の両方で有効性を動物実験で実証済

On going

ヒト幹細胞指針に則った臨床研究で
初めて変性軟骨にも適用し現在実施中

Goal 1 自己細胞シートによる臨床研究終了後、速やか
に先進医療への移行を申請し実施する。

Goal 2 同種細胞シートによる臨床研究をヒト幹細胞指針
に則り申請し実施する。

各国で承認されている主な細胞・組織加工製品

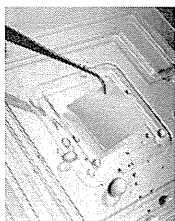
	皮膚	軟骨	その他
	ジェイス(2007)	ジャック(2012)	
	Epicel(2007) Dermagraft(2001) Dermagraft-TC(2007) Aprigraf(1998) OrCel(2001)	Carticel(1997)	Provenge(前立腺がん, 2010) Laviv(しわ取り, 2011) GINTUIT(歯肉治療, 2012)
	BioSeed-S EpiDex	ChondroCelect(2009) ChondroTransplant Chondrosphere BioSeed-C CaReS(2002) MACI Hyalograft-C	
	Holoderm(2002) Kaloderm(2005)	Chondron(2001) Article(2002) Cartistem(2012)	Adipocel(瘢痕治療, 2007) Hearticellgram-AMI (心筋梗塞, 2011)

各社ホームページ等をもとに作成、()内は承認年

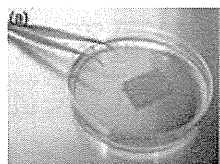
第二世代の細胞・組織加工製品(軟骨)

企業名	国	製品名	スキャホールド	適応	承認状況
Fidia Advanced Biopolymer*	伊	Hyalograft®-C	ヒアルロン酸	外傷性軟骨欠損症, 離断性骨軟骨炎	1999年承認(施設)
BioTissue Technology	独	BIOSEED®-C	Polyglactin Poly-p-dioxanone	外傷性または変性による軟骨欠損	2001年承認(施設)
Arthro Kinetics AG	独	CaReS®	コラーゲン	外傷性軟骨欠損症, 離断性骨軟骨炎	承認(施設)
J-TEC	日本	ジャック®	アテロコラーゲン	外傷性軟骨欠損症, 離断性骨軟骨炎	2012年製造販売承認

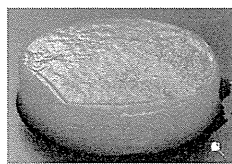
*2009年,米国Anika Therapeuticsに吸収合併



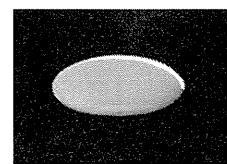
Hyalograft®-C
5,000症例以上



BIOSEED®-C
3,000症例以上



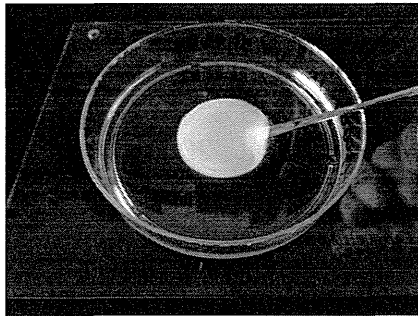
CaReS®
2,000症例以上



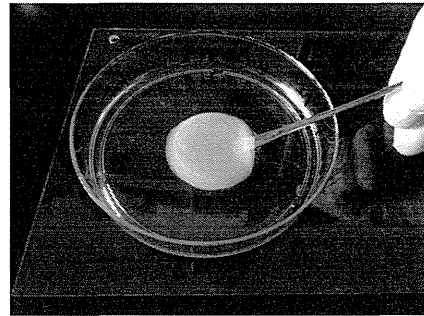
ジャック®

(各社HPからの情報)

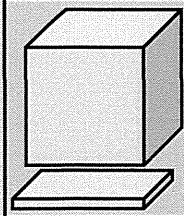
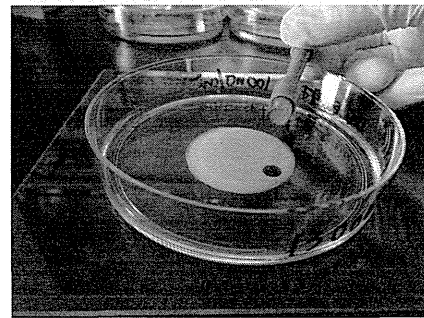
アテロコラーゲンの剥離と打ち抜き試験



非照射



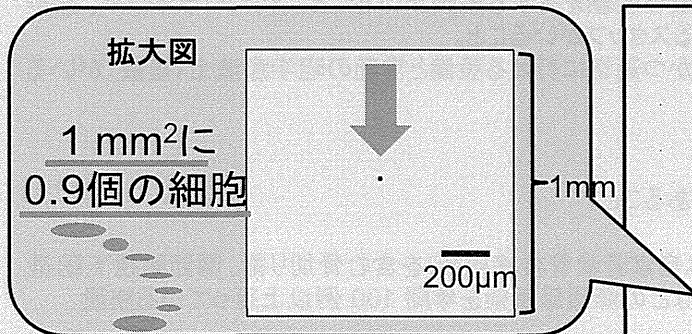
100mJ/cm²



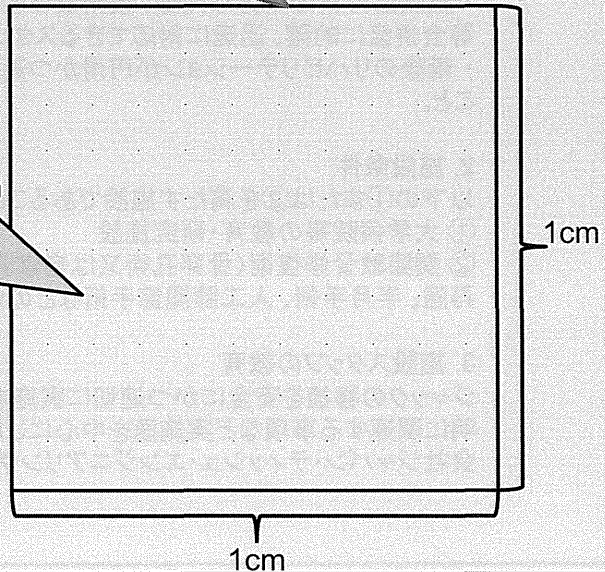
ジャックの出荷時基準
1cm³に45,000個の細胞

細胞の厚さ(20μm)で
スライスして上から見ると...
1cm²に90個の細胞

軟骨細胞 ↔ 直径20μm



軟骨培養細胞シートでは、
1mm²に出荷時: 4,500個



自家培養軟骨「ジャック」の使用要件等の基準について

公益社団法人日本整形外科学会
自家培養軟骨使用要件等基準策定ワーキンググループ
委員長 松末吉隆

自家培養軟骨「ジャック」は整形外科領域においては日本で初めての自家細胞を使用した製品で2012年7月に製造販売が承認され、2013年4月から保険収載された。本品の適応は、膝関節における外傷性軟骨欠損症又は離断性骨軟骨炎(変形性膝関節症を除く)の臨床症状の緩和であり、他に治療法がなく、かつ軟骨欠損面積が4 cm²以上の軟骨欠損部位に適用する場合に限るとされている。

ジャックの使用にあたっては、その有効性及び安全性を十分に理解し、膝関節の外傷性軟骨欠損症及び離断性骨軟骨炎の治療に対する十分な知識・経験を有する医師及び施設において、適切な症例を選択して用いられるように必要な措置を講じること、さらに製造販売後の一定期間は、本品の使用症例の全例を対象に使用成績調査を実施し、本品の有効性及び安全性に関するデータを収集し、必要により適切な措置を講じることが義務づけられている。このため、日本整形外科学会は、厚生労働省の新医療機器使用要件等基準策定事業において“ジャック®使用の施設基準および実施医基準”を策定した。ジャックは、本基準に基づいて使用されなければならないので、ここにその考え方と基準を示す。

ジャック®使用の施設基準

1. 設備機器・人員

- ・軟骨(骨軟骨)欠損の術前の診断が的確に行え、術後の移植軟骨の状態を評価できるようなMRI、CTおよび関節鏡の機器の設備を要していること。
- ・膝関節外科の十分な知識、技術及び経験を有する医師がいること。アナフィラキシー、感染等合併症に的確、迅速に対応できるスタッフがいること。
- ・術後のリハビリテーションが円滑かつ適切に行える設備と常勤の理学療法士(複数)がいること。

2. 施設条件

以下の①または②を満たす施設であること。

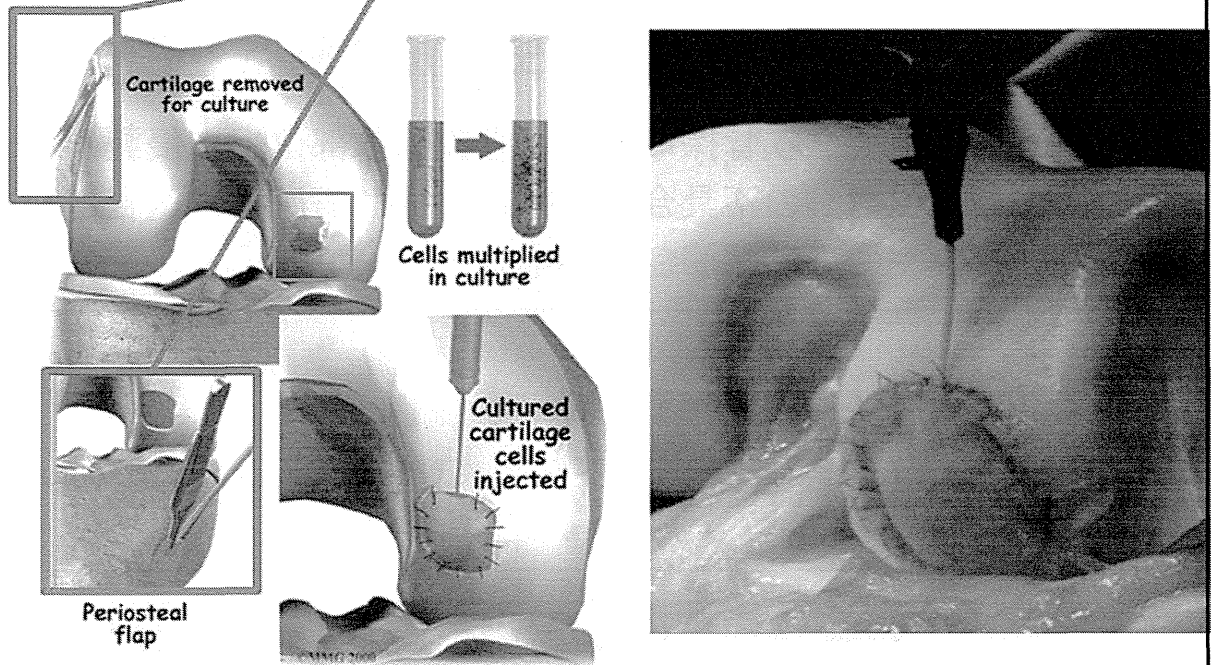
- ① 大学病院等の教育・研究施設
- ② 関節軟骨修復術(骨穿孔術又は自家骨軟骨柱移植術)を含む骨切り術、関節鏡視下靭帯再建、半月手術、人工膝関節手術などの膝関節手術を年間100例以上行っている施設

3. 施設スタッフの教育

ジャックの移植を安全にかつ適切に実施するために提供された製品の取り扱いや患者の説明に関連する事項など実施医を中心としたスタッフ(看護師、コメディカルなど)に対する株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリングが企画する実施施設での講習が行われていること。

自家(自己)培養軟骨細胞移植 (ACT/ACI)

健全部2箇所を犠牲

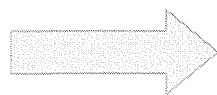


培養軟骨細胞移植の問題点

なぜ今までの軟骨再生ではダメなのか？

- 健全部2箇所（軟骨採取部位と骨膜採取部位）に侵襲
- 再生組織の構築の不具合（組織過形成、石灰化、適合性）
- 部分損傷や変形性関節症は適応外

再生軟骨 = { 骨膜
骨髄由来細胞（内在性）
培養軟骨細胞
スキャフォールド } 組織工学的軟骨



多数要素の最適化は困難
至適修復・再生は困難

培養軟骨細胞移植の問題点

修復機序を考慮した再生医療であるべき

- 健常部 2箇所（軟骨採取部位と骨膜採取部位）に侵襲
- 再生組織の構築の不具合（組織過形成、石灰化、適合性）
- 部分損傷や変形性関節症は適応外

再生軟骨 = { ~~骨膜~~
 骨髓由来細胞（内在性）
 培養軟骨細胞
 スキャ~~X~~オールド } 組織工学的軟骨

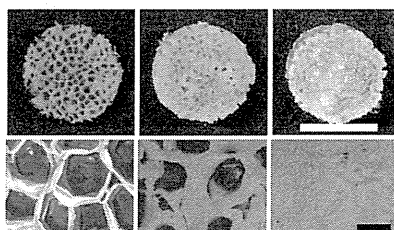


組織修復に適した環境を提供することが重要

どの組織工学的軟骨でも同じ結果！ （軟骨全層欠損に対する動物実験での治療効果に関して）

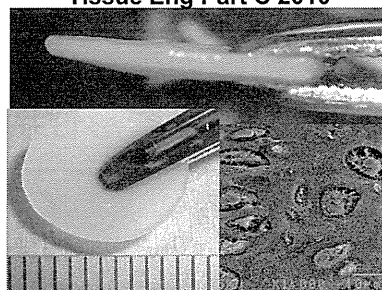
TE Cartilage with Scaffold

J Biomed Mater Res Part B 2003
 Spine 2003
 J Biomed Mater Res Part B 2005
 J Biomed Mater Res Part B 2006

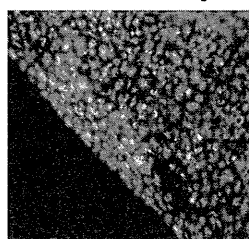


TE Cartilage without Scaffold

Tissue Eng Part A 2008-a
 Tissue Eng Part A 2008-b
 Med Biol Eng Comp 2008
 Tissue Eng Part C 2010



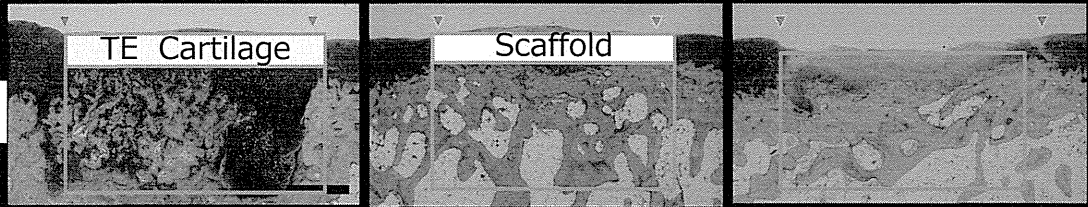
Layered Chondrocyte Sheet



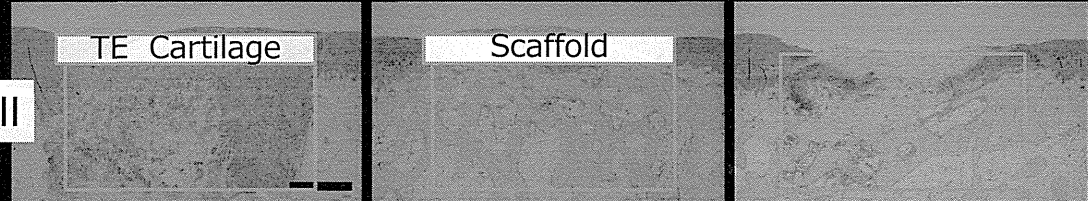
BBRC 2006
 Eur Cells Mater 2007
 BMC Biotechnol 2009
 CBC Press LLC 2010
 Biomaterials 2012-a
 Biomaterials 2012-b
 JTERM 2012
 JTERM 2013
 Biomaterials 2013

The reparative tissue 12 weeks after surgery

T.B.



COL II



TE-Cartilage graft
(Chondrocyte-containing
ACHMS scaffold)
group

Only ACHMS scaffold
group

Empty
group

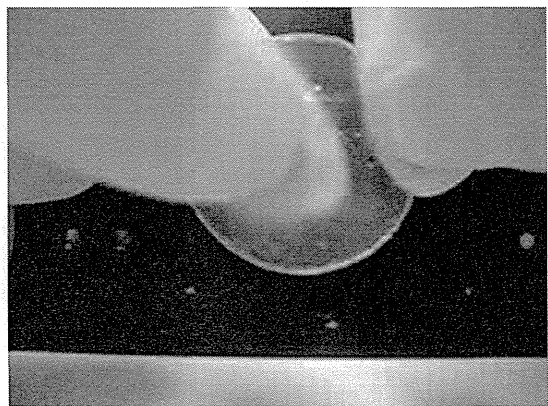
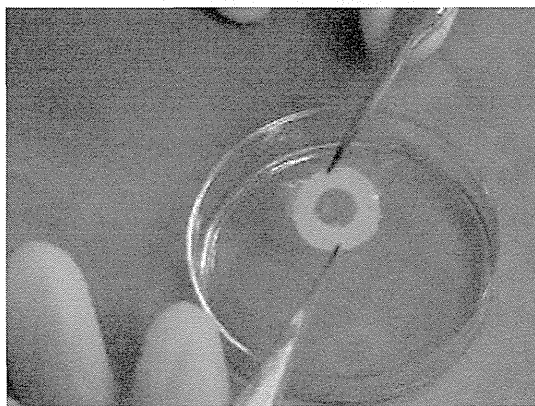
Cells derived from the
marrow

bar: 1mm

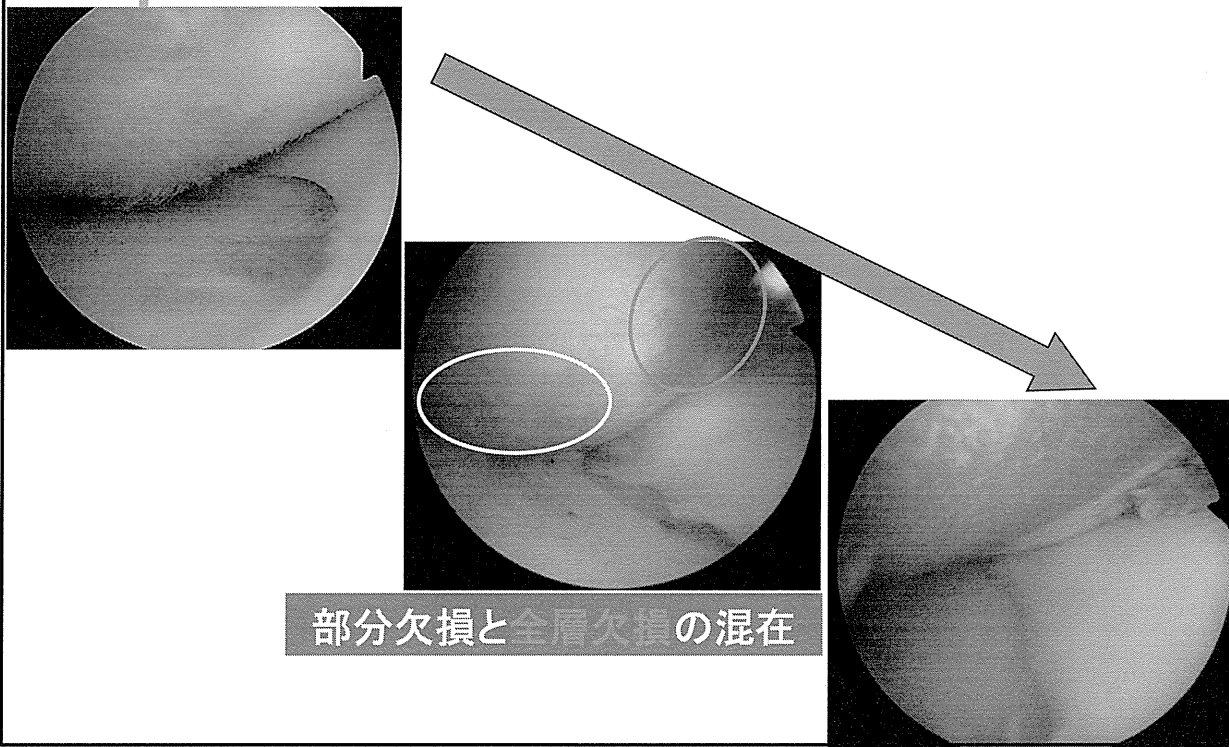
K. Masuoka. et al. J Biomed Mater Res 75B (2005)



軟骨細胞シート

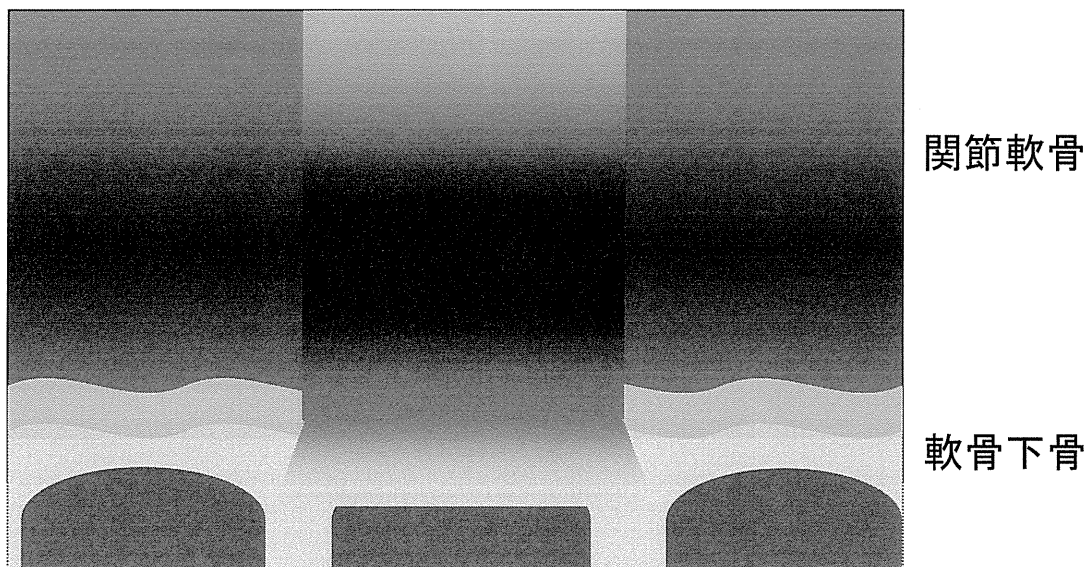


変形性膝関節症の進行



軟骨全層欠損（骨軟骨損傷）

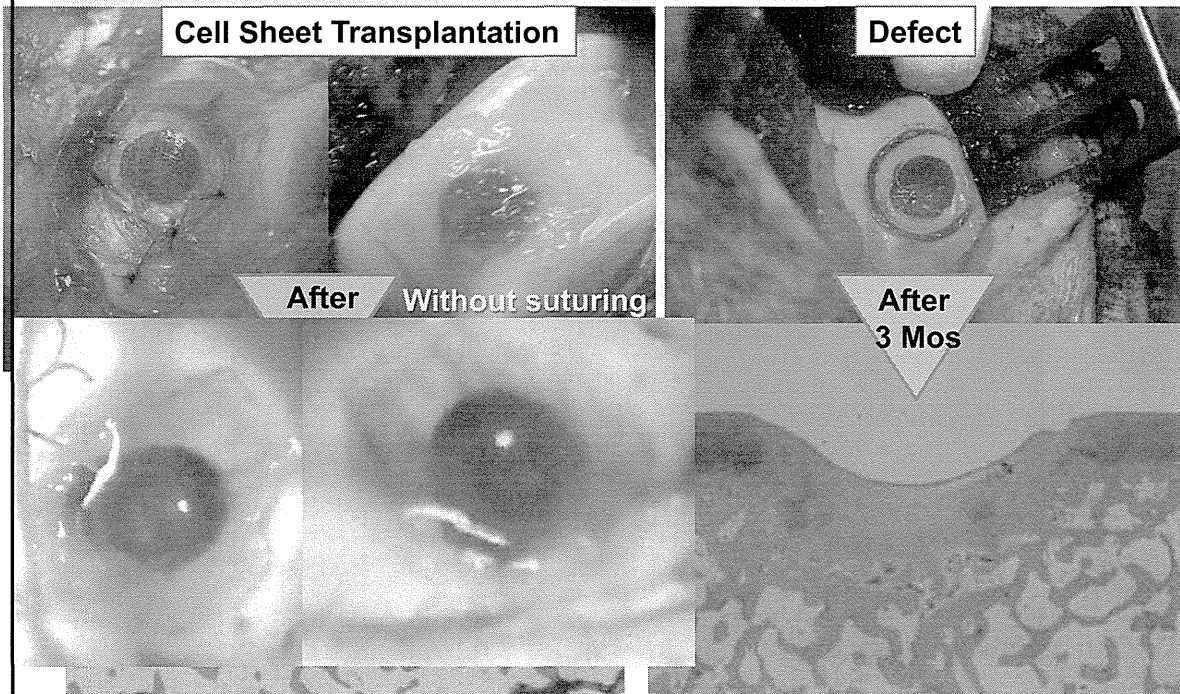
Metaplasia to fibrous cartilage



Gospodarowicz 1976



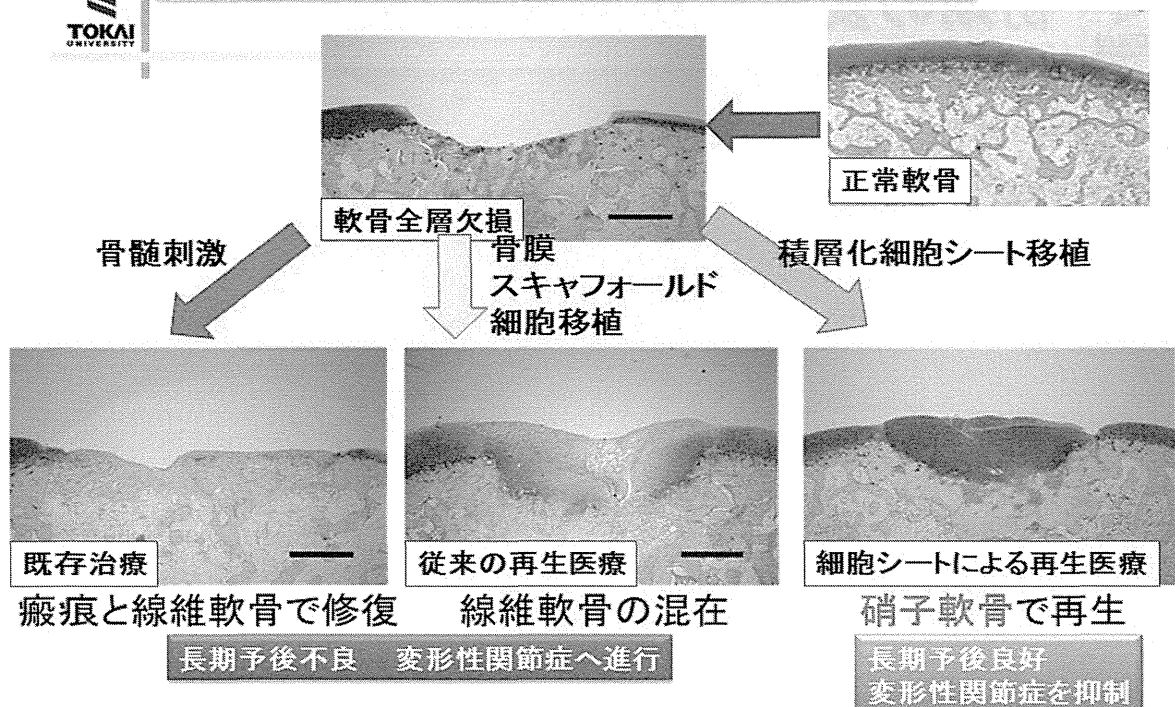
ミニブタ軟骨全層欠損に対する積層化軟骨細胞シートの効果



Ebihara G, et al. Biomaterials 2012



関節軟骨全層欠損の修復・再生



Ebihara G, et al. Biomaterials 2012
Ito S, et al. Biomaterials 2012
Takaku Y, et al. Biomaterials 2013