

骨形成タンパク質BMPを用いた 骨形成医薬品の開発

株式会社オステオファーマ

骨再生のニーズ

Osteopharma Inc.
R&D for Biopharmaceuticals

整形外科（骨欠損修復）



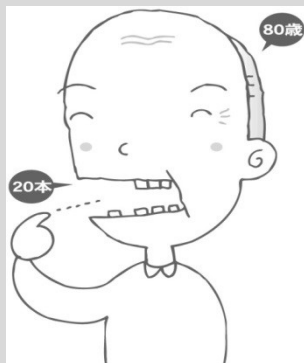
事故などによる骨欠損を再生

整形外科（脊椎固定術）



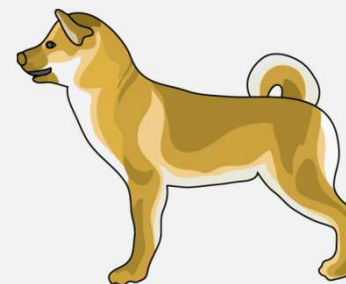
脊椎を安定させ腰痛を治癒

歯科（歯槽骨増量）



骨不足でもインプラント埋植が可能

動物薬



ペットでの治療実績あり

骨再生のための治療選択肢

Osteopharma Inc.
R&D for Biopharmaceuticals

	長所	短所
自家骨移植	骨誘導能が高い	- 採取箇所に痛み、麻痺、感染症の懸念 - 採取量に限界
人工骨（骨補填材）	品質管理・供給の安定	- 骨誘導能は無い - 骨形成に限界
同種・異種骨移植	骨誘導能がある	- 感染症・拒絶反応の懸念 - 日本ではほとんど使われていない
BMP+足場材料	- 骨誘導能が高い - 自家骨採取が不要 - 品質管理・供給の安定	欧米既存品は高価
細胞を用いた再生医療	骨誘導能がある	- 細胞培養の時間とコスト - 規格/標準化の難度 - 限られた施設でのみ実施可能

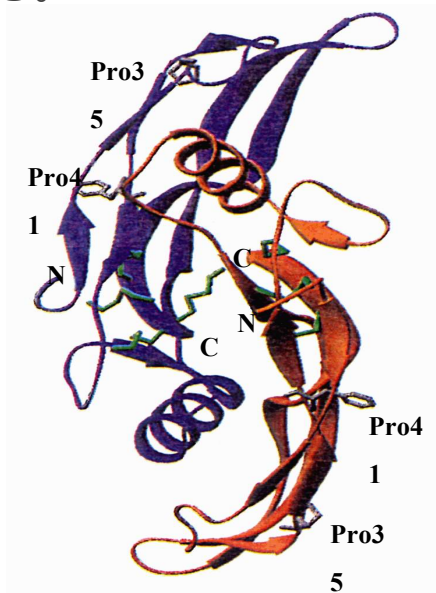
BMP+足場材料は自家骨移植の長所を持ち、短所を克服する骨移植材料となる。

BMPについて

1965年、UCLAの整形外科医 Urist は脱灰した骨基質をラットの皮下に移植すると異所性の骨形成が誘導されることを明らかにし、1971年にはこの活性の本体である骨基質中の蛋白性因子を Bone Morphogenetic Protein (BMP) と命名した。

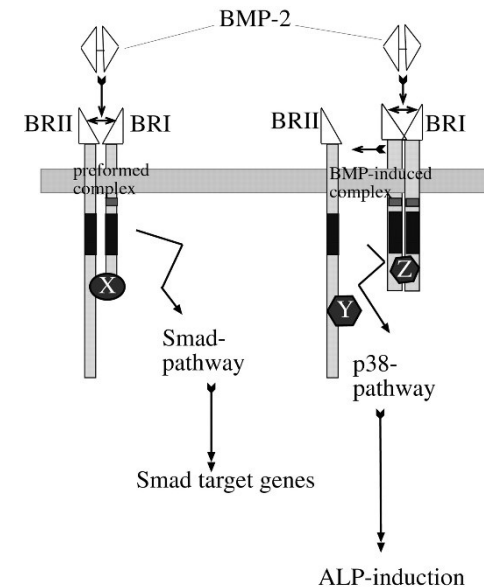
1988年、Genetics Institute 社の Wozney らは4種類のヒトのBMPのcDNAのクローニングに成功し、BMPの構造がはじめて明らかとなり、BMPには類似した数種類の遺伝子があることが示された。

その後、現在までに約20種類のBMPの遺伝子cDNAがクローニングされ、BMPは発生・再生の過程に深く関わるTGF- β スーパーファミリーに属することが明らかにされている。



BMP-2分子（ホモ二量体）の立体構造モデル

(*J. Mol. Biol.* 1999; 287: 103-15)

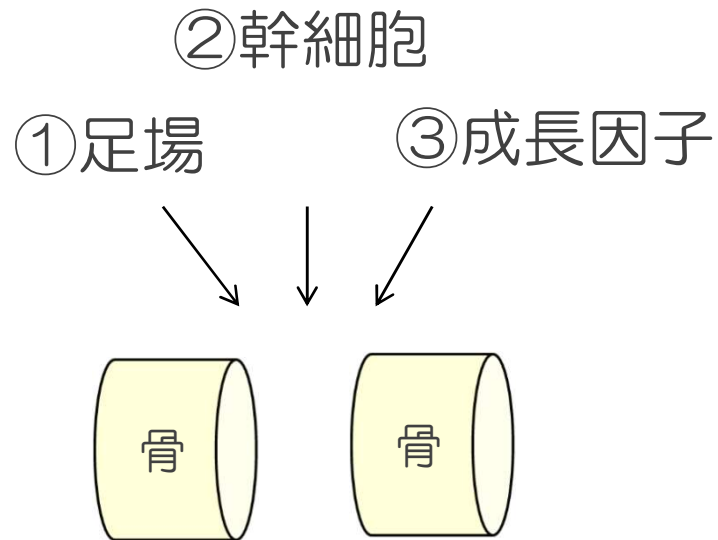


BMP-2分子の受容体を介した細胞内情報伝達

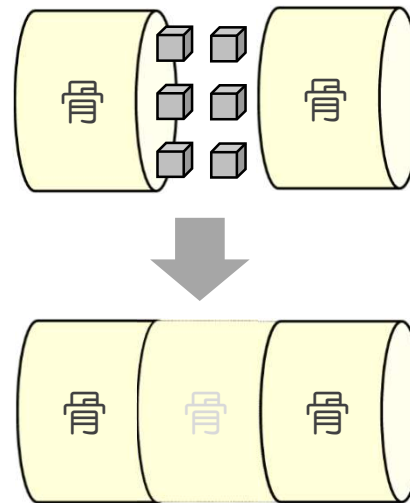
(*J. Biol. Chem.* 2002; 277: 5330-5338)

「骨再生」のための3つの要素

Osteopharma Inc.
R&D for Biopharmaceuticals

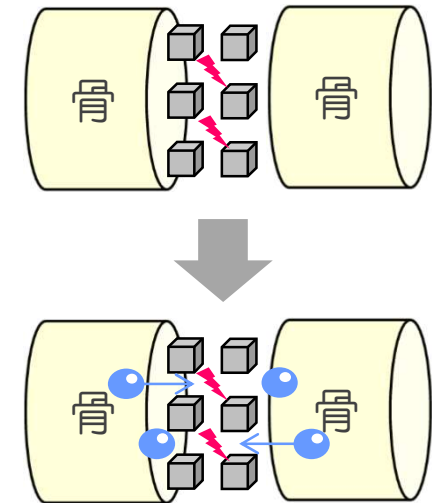


①足場のみ

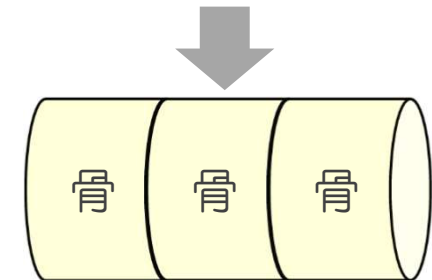


足場だけでは骨再生に
限度がある。

①足場 ③成長因子



成長因子により、
②幹細胞が誘導される。



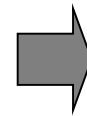
骨再生し欠損が修復される。

ミニブタ下顎骨欠損修復例

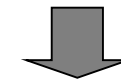
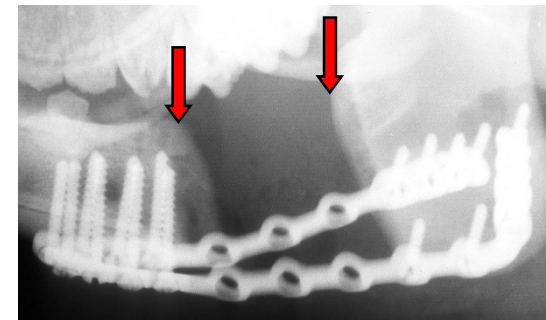
Osteopharma Inc.
R&D for Biopharmaceuticals

ミニブタ下顎骨に作成した5cmの欠損を
BMP（成長因子）を用いて修復

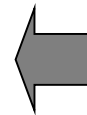
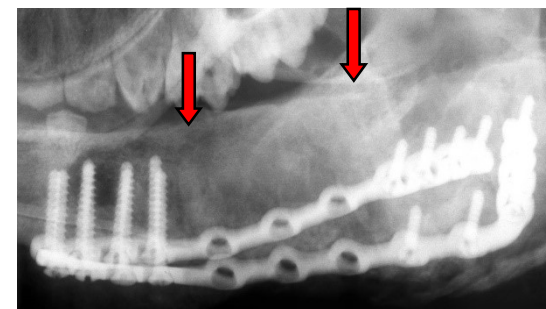
BMPをしみ込ませた足場材料で欠損を補填



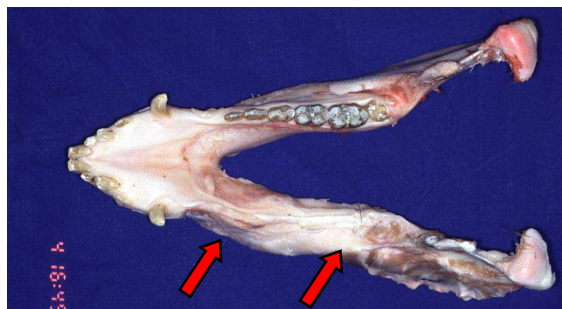
術後1日：骨欠損はそのまま



術後8週：骨組織が再生している



術後12週：完全に骨がつながっている



欠損部が大きい場合、既存の骨補填材だけではこのような修復は見られない。

Medtronic Sofamor Danek: INFUSE/InductOs



(Medtronic社資料より)

FDA承認： 2002年
構成品： rhBMP-2（CHO細胞由来）
＋ 吸収性コラーゲンスポンジ
分類： 医療機器（米国）
医薬品（ヨーロッパ）
適応症： 開放骨折、脊椎固定（ALIF）
歯科骨増量
価格： \$5000程度

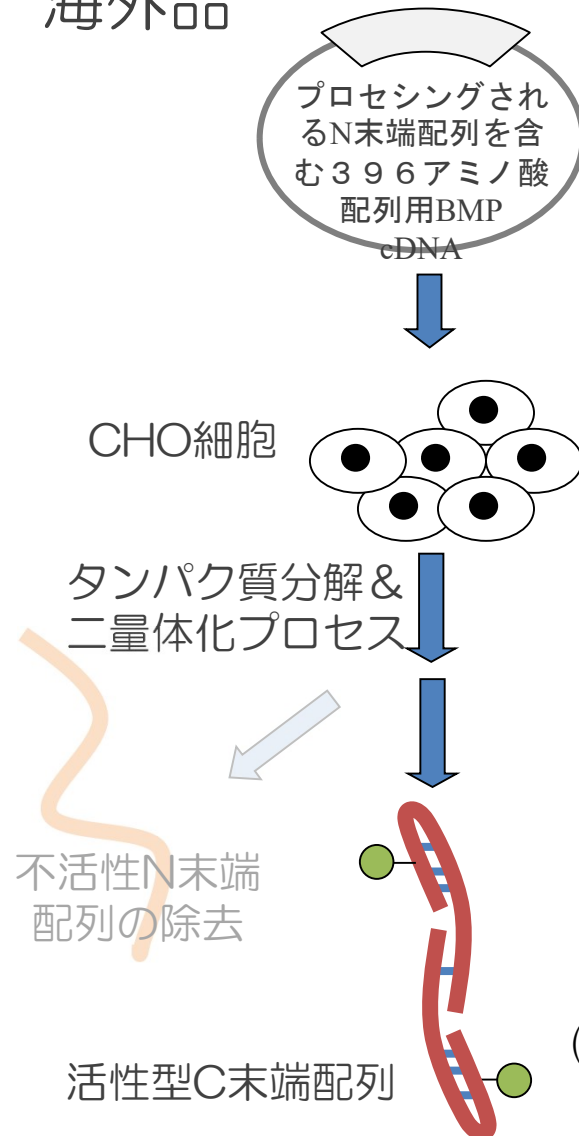
SPINE Volume 35, Number 19・2010によると2002～2007年の間に340,251例でBMPが使用されている。

日本ではBMPを使った製品は承認されておらず、ドラッグラグにあたる。

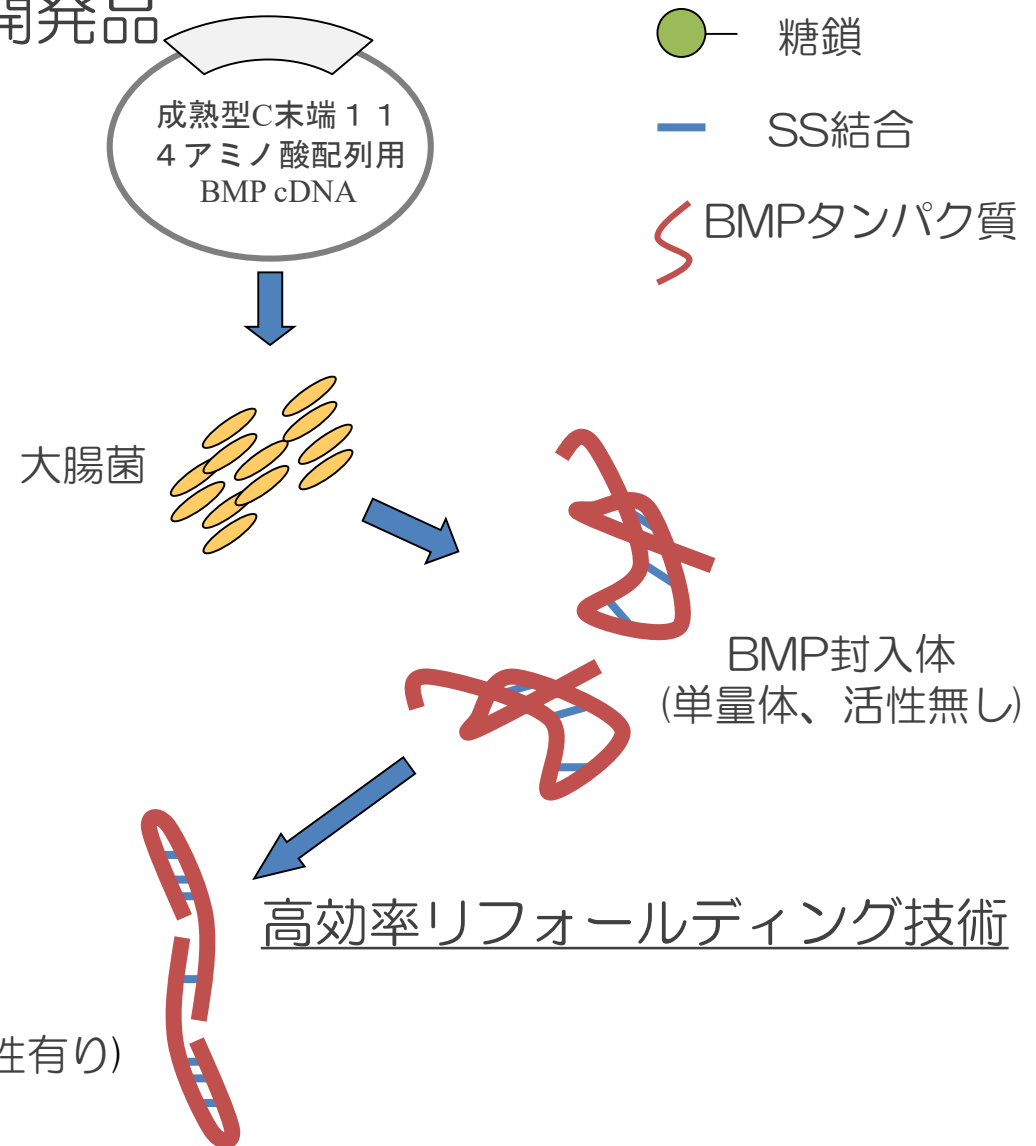
製造法の比較

Osteopharma Inc.
R&D for Biopharmaceuticals

海外品



当社開発品

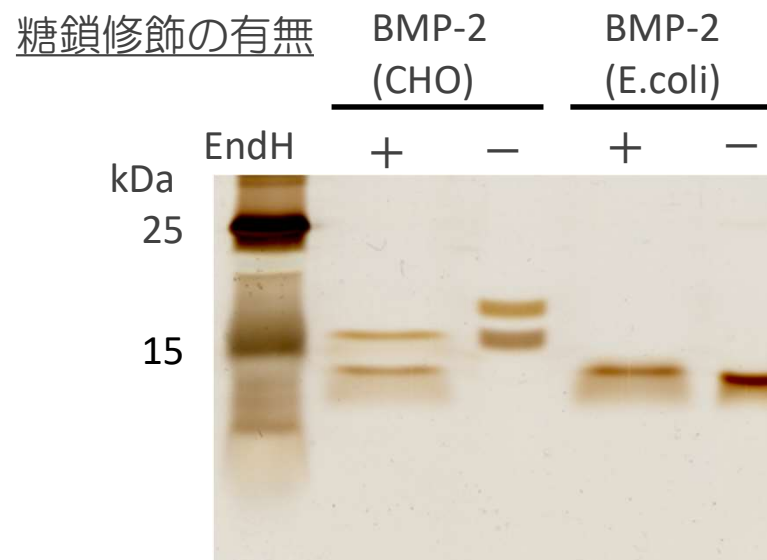
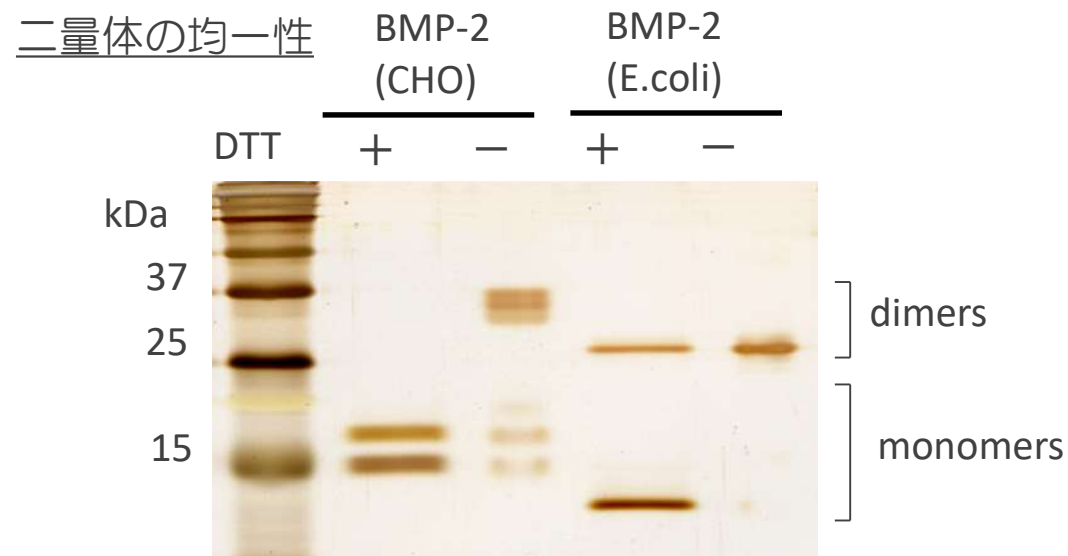


大腸菌発現系による製造のメリット

Osteopharma Inc.
R&D for Biopharmaceuticals

	既存品	当社品
宿主	CHO細胞	大腸菌
糖鎖	有	無
アミノ酸配列	2種	均一
品質管理	複雑	容易
コスト	高い	安い
活性	同等 *1 (1.00)	同等 *1 (1.06)

*1Biacore測定による受容体結合能比較



「骨再生の3つの要素」の1つである幹細胞の体外培養が不要

①足場

安定供給・安全性を担保できる人工骨として承認された無機材料連通多孔性 β -TCPを採用

- 骨伝導性、生体親和性、吸収性
- 骨再生のスペース確保が可能な物理的強度

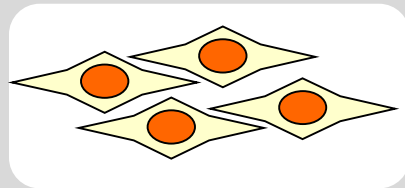
③BMP



高い骨誘導活性を持つ大腸菌発現系で製造したrhBMP-2を使用

- 製造コストの低減
- ウシ血清は不使用

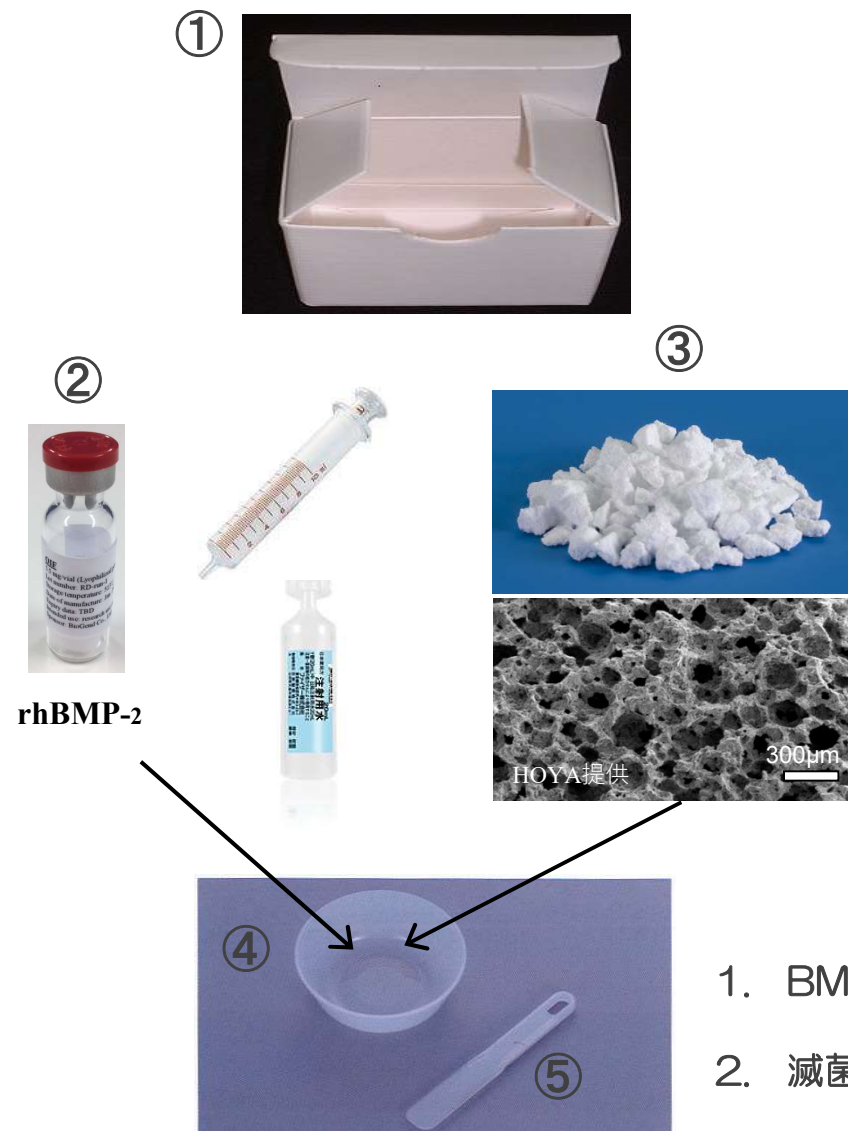
内在性②幹細胞を誘引・誘導して



骨組織を再生

当社開発品のイメージ

Osteopharma Inc.
R&D for Biopharmaceuticals



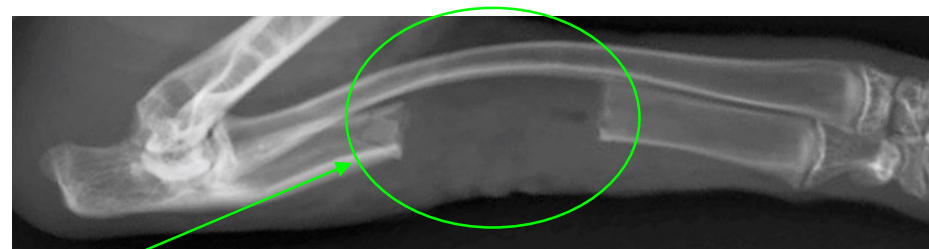
番号	構成品
①	外箱、添付文書
②	バイアル入りOIF(rhBMP-2) (凍結乾燥品)
③	HOYA(株)製顆粒状 β -TCP(無菌包)
④	滅菌済みトレイ
⑤	滅菌済みスパチュラ

1. BMPを注射用水で溶解し、シリンジに回収する。
2. 滅菌済みトレイに移した β -TCPにまんべんなくかける。

ウサギ尺骨欠損修復例

Osteopharma Inc.
R&D for Biopharmaceuticals

ウサギ尺骨骨幹部に20mmの欠損
を作製し β -TCP+BMPを補填。



補填前



0週



4週



8週

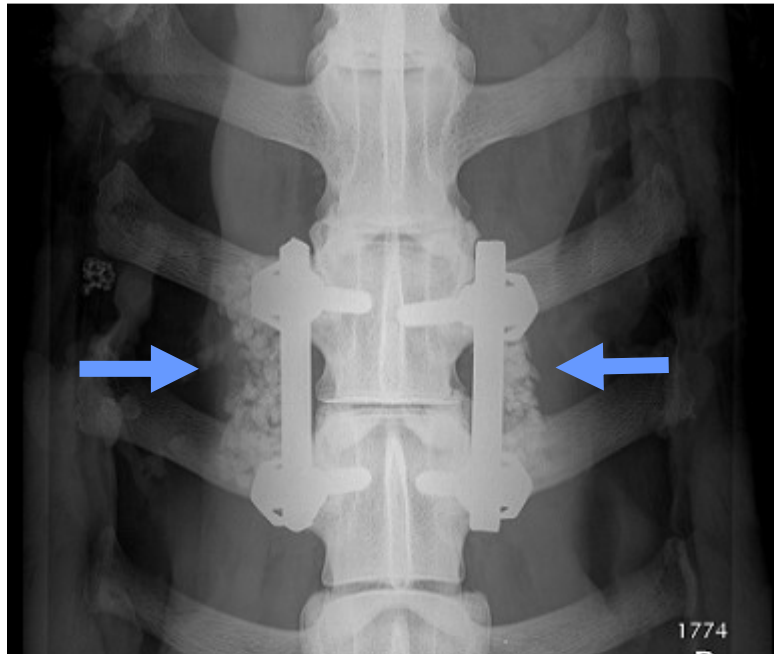
β -TCP補填の様子



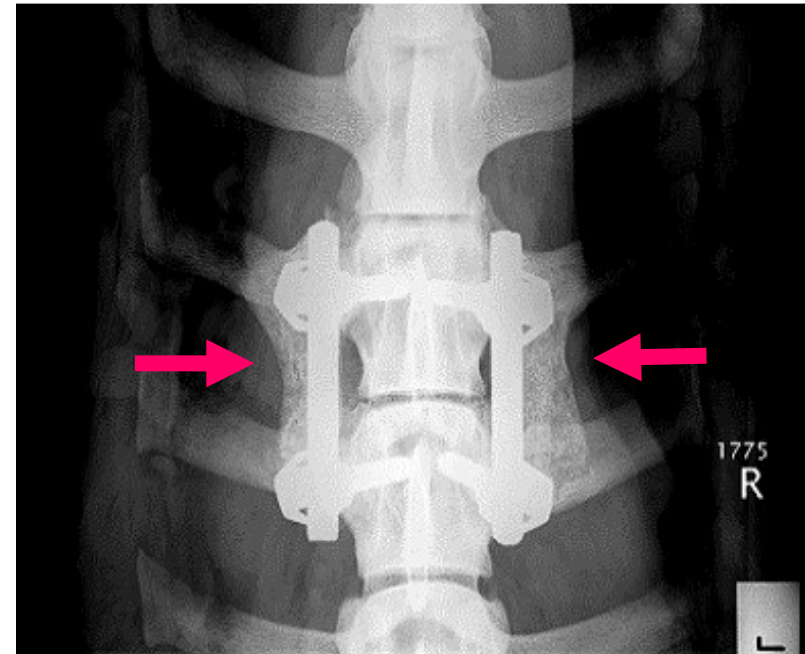
ヒツジ後側方固定術実験例（12週）

Osteopharma Inc.
R&D for Biopharmaceuticals

後側方固定術（PLF）：
椎間板の疾患等の治療のために、上下椎体の横突起間に異所性骨を形成・癒合させて固定し、脊椎を安定化する術式。



β -TCPのみ
骨形成・癒合は見られない
人工骨の顆粒が残存している



β -TCP + BMP
骨形成・癒合されている
自家骨組織に置換されている

（Prof. William Walsh, Univ. New South Wales, Sydney, Australiaにて実施）

取締役会長 洲鎌和茂

・京都大学大学院医学研究科病理専攻（医学博士）の後バイエル薬品などで研究、案件発掘、技術評価などに携わる。プライムユーン社の代表取締役としてM&Aを成功させる。

代表取締役社長 城地史郎

・伊藤忠マシナリーにて鉄道プロジェクトや海水淡水化プラントのプロジェクトマネジメントに携わる。University of ConnecticutにてMBAを取得。プライムユーン社の非常勤取締役としてM&Aを成功させる。

社外取締役 Carine Hsiao

・台湾当局（CDE）にて勤務の後、Center Laboratories, Inc.の取締役就任。現在はBioGen Therapeutics Co., Ltd.の副社長で、OIF開発の責任者を務めている。

技術アドバイザー Dr. Walter Sebald

・Wuerzburg大学Biozentrum生理化学第二部門ディレクター時に大腸菌による高純度BMP生産に成功。

開発協力者（整形）新倉隆宏先生

・神戸大学医学部整形外科准教授

開発協力者（歯科）窪木拓男先生

・岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 インプラント再生補綴学分野教授

開発協力者（獣医）原田恭治先生

・日本獣医生命科学大学 獣医外科学教室准教授

2020年5月末現在

株式会社 オステオファーマ

業務内容： 骨形成タンパク質BMPを用いた骨形成医薬品の開発

設立： 2005年7月26日

資本金： 10,000,000円

代表取締役社長： 城地 史郎

従業員数： 5名（役員を含む）

本店所在地： 大阪市福島区福島5丁目1番26号 MF西梅田ビル2階D号室
電話：06-6345-2631
FAX：06-6345-2632