

生体融合を可能とする人工関節の患者別受注生産モデルの構築

研究代表者 蔵本 孝一、中島 義雄 ナカシマメディカル(株)

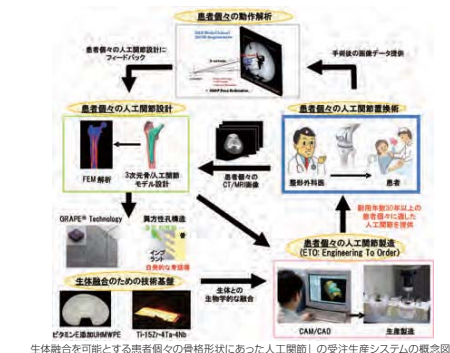
プロジェクトの背景・意義

人工関節の耐用年数は一般に10~20年と言われ、高齢化が進む現代社会においては決して十分とは言えない。耐用年数を決定する要因は様々であるが、人工関節の骨への固定性や摺動部材の耐久性など、人工関節またはその材料の優れた「機能・特性」の獲得は、解決すべき重要な課題である。さらに、日本国内の人工関節シェアの約85%は欧米製品であり、これらの製品は欧米人の骨格や生活様式を基に開発されたものであるため、多くの人工関節の「形状」は必ずしも日本人にとって最適であるとは言い難い。このような人工関節の抱える様々な「機能・特性」と「形状」の課題およびそれらを「製造する技術」を確立し、患者個々に最適な「パーソナライズドインプラント」を実現することは非常に意義深い。

医療上の観点からは、運動器疾患で苦しむ高齢者の自立した生活を長期に渡って支援することができ、患者個々に適した最高の満足度を与える医療を提供できることはもちろん、経済上の観点からは介護保険費用の削減にも効果が波及する。また整形外科インプラント市場における国産メーカーのシェアを増やし、さらにはアジア地域を中心とした海外市場への輸出の可能性も期待できる。また本事業は医歯薬工・産学官連携で行われ、「基礎研究」から「ものづくり」、「臨床研究」まで横断的な開発を推進することが可能であり、将来の日本の医療機器イノベーションを担う若手人材を育成することが期待される。



プロジェクトの目標



本事業の将来的な最終目標は、生体融合を可能とする患者個々の骨格形状にあった人工関節「パーソナライズドインプラント」を創製し、それを受

注生産可能なシステムを構築することである。

人工関節に求められる「機能・特性」には、人工関節の骨との結合能、摺動部材の耐磨耗性や生体安全性などの材料学的な課題がある。空間制御と熱処理を適用した新たな骨固定表面処理技術であるGRAPe® Technologyや、摺動部材の耐久性を向上させるビタミンE混合UHMWPE技術を開発することで解決を目指した。また患者個々の骨格形状や骨質などに適したインプラント「形状」を設計し、それを「製造」することが求められる。CTやMRIなどの医療用画像から最適な人工関節を設計し、それを正確に製造することを目指した。

パーソナライズドインプラントはこれまでに国家として実績が無いため評価指標や薬事法制上の障壁が高い。これを解決するため標準化グループを結成することで、JIS化やガイドライン策定、さらにはISO化も視野に入れた活動を実施した。

プロジェクトの実施体制



当初16機関42名の研究者で構築した。これは当社が1995年から継続して開催している「人工関節の機能高度化研究会」が基になっている。当該研究会では従来から研究機関・民間企業・医療機関が一体となりシーズとニーズのマッチングを行い、広範な分野の研究者・技術者が、自由に意見交換を行ってきた。本事業遂行中も2カ月に1度開催を重ね、新しいシーズを探索するとともに成果報告会に国内外の工学/医学系研究者を招聘し医工学連携ネットワークを拡張してきた。

プロジェクト全体は①「基礎技術開発グループ」、②「安全性評価グループ」、③「設計支援グループ」、④「標準化グループ」、⑤「生産技術開発グループ」、⑥「臨床評価グループ」、⑦「医療機器メーカー」の7つのグループから構成した。

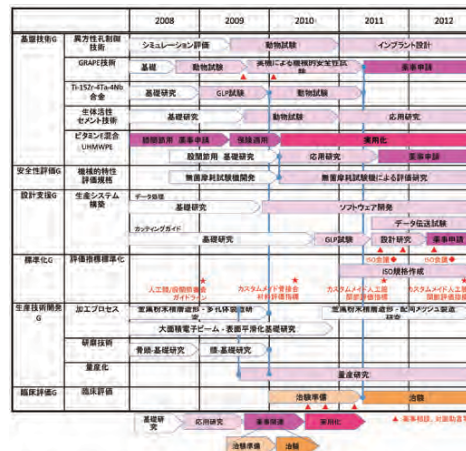
各機関の役割

- ① 基礎技術開発グループ: 生体融合を可能とする人工関節の基礎技術の開発
- 骨細胞の応力環境での動きに融合する異方性孔構造設計
 - 化学的に骨組織と融合するチタン金属の表面結晶構造と空間的設計
 - 生体有害成分を含まない生体融合性 Ti-15Zr-4Ta-4Nb 合金の創製
 - 化学的に骨組織と融合する生体活性骨セメントの材料設計
 - 生体内環境に融合する抗酸化ビタミンE添加摺動部材の創製

- ② 安全性評価グループ: 材料力学的な安全性の評価
- 人工関節の機械的特性評価
- ③ 設計支援グループ: 新規人工関節の設計指針の確立
- 人工関節の設計技術とそれをを用いた生産システムの構築
- ④ 標準化グループ: 新規人工関節の標準化
- 人工関節の設計/生産プロセスならびに評価方法の標準化
- ⑤ 生産技術開発グループ: 生産プロセスの確立
- 適切なサイズの異方性孔構造の新規加工プロセスの確立
 - 低コスト化を実現する摺動部材研削プロセスの確立
 - 開発技術の生産現場への転移と量産化
- ⑥ 臨床評価グループ: 臨床研究/試験
- 人工関節の患者別受注生産システムUHMWPEの構築とその臨床評価
- ⑦ 医療機器メーカー: 薬事申請
- 人工関節の患者別受注生産システムの運用と製造/承認申請/販売



5年間の研究成果(全体図)



5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

現状では「パーソナライズドインプラントの実用化」は、技術的、法制的な課題が関係するため最終ゴールまでは到達できていないが、これを実現するための様々な基礎技術を適用した人工関節の実用化は着実に進んでいる。

人工関節用摺動部材の耐久性を向上させた製品として、抗酸化剤であるビタミンEを混合したUHMWPE材料は、2010年に人工膝関節用摺動部材「BLEND-E®」として製品化に成功した。2013年3月末現在、約3,800例の症例に対して臨床使用実績があり、これまでに製品に由来する不具合等の報告はなく、今後も良好な長期臨床成績が期待される。さらに架橋処理を両立させた研究も推進し、股関節用材料として優れた機械的特性、耐磨耗性を有していることも証明した。これについては人工股関節用摺動部材「BLEND-E® XL」として2013年3月に薬事承認を取得した。今後の臨床成績が期待される。

骨との固定力を向上させ、緩みのないセメントレス人工股関節を目指した開発事例としては治験に進んだものがある。この人工股関節には生体有害性の低い金属元素で構成された新たな $\alpha + \beta$ 型チタン合金 (Ti-15Zr-4Ta-4Nb 合金) が使用され、近位固定部には新しい骨固定表面処理技術である「GRAPe® Technology」が適用されている。製造方法には、金属粉末を出発原料とした電子ビーム積層造形法を国内初で採用することで、機械

加工では製作不可能な三次元多孔構造を実現し、長期かつ強固な骨固定が期待できる。パーソナライズドインプラントの実現には複雑な形状を少量多品種で生産する必要があるが、この電子ビーム積層造形法は、CAMなどの加工データを介することなく実現できる点から、非常に有用な製造方法である。現在治験中の人工関節については2015年頃の実用化を見込んでいる。

加えて、パーソナライズドインプラントの実用化に当たって重要課題として、手術器械やその周辺機器による手術支援がある。この点においては、CTデータから患者の骨格に適合したパーソナライズドカッピングガイドの開発を行い、上肢骨切りガイドおよび膝関節骨切りガイドの薬事承認(クラスII)を2011年に取得した。さらに、手術支援システムについては、術前にインプラントサイズや設置位置や角度等を計画する為の術前計画ソフトが2012年に薬事承認(クラスII)を取得した。術前計画ソフトとデータリンクして術中の手術支援を行うナビゲーションシステムについては、薬事承認(クラスII)を申請中である。これらの開発を行い薬事法制上の問題を解決していく手段の一つとして、スーパー特区対応部門との相談を利用し、厚生労働省やPMDAの医療機器審査部との密なコミュニケーションが図られる、事業の加速が可能になったことを付記する。

成果の実用化・産業化への貢献

欧米企業が高い占有率を有している市場に日本企業が立ち向かうには、日本の優れた技術を活かした製品を実用化し、普及させていく必要がある。今後ますます医歯薬工・産学官の密接かつ継続したオールジャパンでの連携が必須である。市場のニーズとそれを満たすための優れたシーズとのマッチングを行い、製品化を目指した活動として、スーパー特区で構築した研究組織は極めて有意義なものであった。2010年には経済産業省・中国経済産業局の支援を受け先端イノベーション拠点(R&Dセンター)を整備した。当該拠点は現在も「基礎研究」から「臨床評価」、「ものづくり」、「医師の手術トレーニング」までを横断的に行うための研究開発および人材育成の拠点として機能している。

現在、厚生労働省、経済産業省を中心に「次世代医療機器評価指標」の作成が進められており、パーソナライズドインプラントについては、まず骨接合用品における評価指標が策定された。人工関節については患者個々の状態に応じて不適合な部分に最小限の改善を加えるという概念で議論が進められており、今後の法整備が期待されることである。近年では先進医療制度や未承認医療機器に関する法整備がなされつつあることから、今後の新たな技術が反映された日本発の革新的医療機器の実用化が益々加速されることが期待される。