

医療分野研究成果展開事業 戦略的イノベーション創出推進プログラム（S-イノベ）
ステージⅡ 中間評価結果公開版【課題番号 18im0502002h】

1. 研究課題名：金属系バイオマテリアルの生体機能化—運動骨格健康長寿の要—
2. プロジェクトマネージャー：塙 隆夫（国立大学法人 東京医科歯科大学
生体材料工学研究所・教授）
開発リーダー：中島 義雄（帝人ナカシマメディカル株式会社、会長）

3. 課題の概要

脊椎治療における臨床上の問題である緩みやMRI撮像時に診断の妨げとなるアーチファクトの形成を解決するために、緩まない椎弓根スクリュー、椎骨と一体化する脊椎用ケージとロッドから構成される脊椎インターナルサポートデバイスを提供すること、さらに、MRIアーチファクトの出現が低減できるデバイスの開発することを最終目標とする。

Ti合金では、緩まない椎弓根スクリュー、椎骨と一体化する脊椎用ケージを目指し、骨配向を誘導する微細構造を確立する。

Zr合金では、Ti合金における微細構造を応用して、骨配向を誘導することと共に磁化率が低下し、MRIアーチファクトを低減できることを実証する。

4. 評価結果

(1) 研究開発の進捗状況

1) 骨微細構造解析に基づく脊椎デバイスの骨/材料界面設計

Ti合金を用いて積層造形法により試作した骨配向化誘導ケージにて臨床適用の可能性が強く期待できる結果を得たことから、ケージの仕様確立のための動物試験と解析に注力し、当初計画通りに進捗した。中空型ケージ内の骨配向性の評価方法を確立し、骨配向を誘導する中空型ケージの形状および表面微細形状を設計・試作することで、自家骨を移植せずとも骨形成を伴い骨芽細胞の伸展・配列化が起こることを確認した。

2) 低磁性Zr合金の製造、加工プロセスの確立

溶解、熱間鍛造および冷間スウェージ加工による棒材製造プロセスおよびその棒材を用いたガスアトマイズ法による粉末製造プロセスを確立し、Ti合金に匹敵する機械的強度と低磁化率を示す条件を確立した。冷間加工およびこれに続く熱処理は、機械的性質の向上に有効であったが、疲労特性には影響がないことを明らかにした。

Zr合金の安全性については耐食性、細胞増殖の点から確認された。その他の項目はステージⅢで検討する予定である。

また、Zr合金の熱間鍛造材を用いて機械加工により、脊椎デバイスを試作した。試作脊椎ケージを羊脊椎に埋植した際のMRIアーチファクトはTi合金製の試作脊椎ケージに比して小さく、脊柱管の描出が可能であることを実証した。さらに、積層造形法によりデバイスの試作が可能なのも実証した。

MRI測定時の発熱についてシミュレーションおよび臨床現場調査により最大発熱量は安全

基準値内であることを確認した。

3) 薬事承認申請のための活動および PMDA 相談

PMDA との RS 相談を通じて、Ti 合金の骨質配向デザインの有効性評価方法および Zr 合金の有効性評価方法に関する妥当性については、当初計画通りに進行し、薬事申請における試験項目について PMDA より指針を得た。

(2) 研究開発成果の現状と今後の見込み

1) Ti 合金関係

脊椎における骨配向の研究成果を基に、骨配向を考慮した Ti 合金製脊椎ケージを設計、製造し、羊脊椎への埋入によって自家骨移植なしに早期に配向性の高い骨形成が得られることを実証した。

国内の脊椎外科の中心的教授陣による臨床コアメンバー会議を設定し、これによって研究開発の方向性を確認でき、承認申請のための準備を進めた。

ステージⅢでは、「骨配向化誘導脊椎ケージの有効性評価データの取得」と「骨配向化誘導脊椎ケージの効能実証のための骨解析」の実施を通じて、2019 年度中の「配向化誘導脊椎ケージの薬事申請」を目指す。

2) Zr 合金関係

Zr 合金を大量溶解、加工熱処理することで、低磁性を維持したまま十分な機械的性質と耐食性を獲得でき、医療用実用合金として使用できること、また、粉末製造プロセスを確立し、積層造形による脊椎デバイスの製造条件と機械的性質、耐食性の関係を明らかにし、実用可能であることを実証した。

一方、Zr 合金製脊椎デバイスを試作し羊脊椎に埋植した際の MRI アーチファクトは Ti 合金よりも小さく、脊柱管の描出が可能であることを実証した。

ステージⅢでは、「積層造形手法の確立」「積層造形材の MRI アーチファクト抑制効果の検証」実施を通じて、「非臨床試験データを取得し、治験要否相談」を実施する

(3) 競合技術、社会情勢との比較

近年における NuVasive 社等の最新製品では、Ti 系金属の金属積層造形材の製品が数多くリリースされ、まさにトレンドと言える。いずれの製品も多孔質への骨成長を狙ったコンセプトを持つが、自家骨移植を必要とする。本事業における開発品は、自家骨移植が不要で、埋植初期より配向化骨組織形成を誘導させ、強固な骨癒合性を獲得することをコンセプトとしており、競合製品と比較しても十分に差別化されている。

5. 総合評価

以上の結果より、ステージⅢへの移行を認める。