

日本医療研究開発機構 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)
中間評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）金属系バイオマテリアルの生体機能化ー運動骨格健康長寿の要ー
（英 語）Biofunctionalization of Metallic Biomaterials -A vital point of supporting long healthy life in musculoskeletal medicine-

研究開発実施期間：令和元年4月1日～令和2年3月31日（予定）

研究開発代表者 氏名：（日本語）塙 隆夫
（英 語）Takao HANAWA

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授
（英 語）Tokyo Medical and Dental University, Institute of Biomaterials and Bioengineering, Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

腰痛などの脊椎関連疾患は国民有訴率で一位であり、脊椎インプラントを使用した手術は年間8万件を超える（2017年度）と報告されている。特に近年の高齢者人口の急増とともに、脊椎の変性疾患に対する治療数の増加と比例し、脊椎インプラントの使用数は年々増加の一途にある。脊椎インプラントによる手術の目的は、さまざまな疾病により変形や不安定化した脊椎を固定することであり、脊椎の持つ重要な生理的役割である可動性を犠牲にしているといった問題点があった。また、このような脊椎インプラントを使用した手術は比較的侵襲が大きく、運動器医療の最終手段として認識され、脊柱の変形が高度になり疾患が重篤化して初めて用いられるものであった。疾患が重篤化し手術適応の域に達する前の治療は、腰部や体幹に装着するブレースなどの装具が主体であり、その臨床的有効性には明らかなエビデンスが確立されていないものが多かった。また、今までの脊椎インプラントは椎弓根スクリューのように骨にスクリューで固定する様式であったため、高齢者や若齢者の脆弱な脊椎ではインプラントの緩みや脱転などの手術合併症が多く報告されてきた。

そこで、従来のスクリューと骨との界面での強度に依存した脊椎インプラントではなく、椎骨と完全に一体化し、一生緩むことがなくあたかも生体の椎骨と同化して機能する生体内デバイスが開発されれば、現在臨床的問題としてクローズアップされているインプラントの緩みの問題は解決されるだけでなく、

デバイスを設置した各椎骨に対して病態や個体の違いに応じた矯正力や安定性を付与することができる。その結果、現在運動器医療で一般化している各椎骨間を骨癒合させ治療していた固定術から、可動性や機能性を温存した新しい概念の脊椎機能化手術へと進化することが可能となる。この技術が確立されれば、成長期の小児に発生する脊柱側弯症に対する新しい低侵襲脊柱変形矯正用脊椎インプラント、中高年に多い不安定腰椎や腰椎すべり症に対する罹患椎間の可動性を失うことなく適正化する低侵襲手術用インプラント、背筋の筋力低下が進行の一因である進行性脊椎後弯症に対する背筋補強と変形進行を防止する体内埋め込み型の脊柱サポーターといった、従来なかった全く新しい医療技術を創成することができ、国内だけではなく世界の運動器医療界に大きなインパクトを与えることができる。

ステージⅢでは、限られた資金および資源を集約し早期の実用化を目指すため、脊椎デバイスの中でも特に市場性が高い“脊椎ケージ”を第一の製品化ターゲットとし、本事業期間中での実用化を目指すこととした。2019年度事業活動において、ヒツジを用いた大型動物試験を実施し、骨配向化誘導脊椎ケージの良好な骨組織親和性を示しデータを取得することが出来た。特に、設計した異方性孔において優れた骨の配向化誘導能が確認され、力学試験での押し出し荷重と骨の配向性の有意な正の相関関係が認められ、臨床的に画期的新製品となることが期待される。一方、自家骨移植を行う従来手術方法では、必ずしも骨健全性と骨機能の早期向上に寄与しないことが示唆された。しかし、臨床コアメンバーと協議を重ねた結果、その強い要望によって、骨組織との脊椎ケージの接触面における初期固定性向上を目的とした新たな設計仕様を設定することになり、製品の設計仕様変更を行った。改良した製品形状にて機械的安全性評価を行ったところ、疲労強度試験において想定外の破損リスクが確認された。この破損リスクを解決するため“積層造形材料の機械特性向上を目的とした材料開発”および“機械的安全性の確実な担保を目的とした最終製品の改良設計”を追加実施している。さらに、2019年度末に予定していた獨協医科大学での献体を使用した評価試験は、薬事承認申請にも使用予定の評価試験であったが、コロナウイルスの関係で開催出来ない状況となった。これら2つの要素からなる本年2月以降に発生した状況変化によって、当初の薬事申請予定時期より約3か月の計画遅延することとなった。一方、医療機器の製造販売業の関係から、脊椎ケージの自社生産を可能とするため、帝人ナカシマメディカルの工場内にレーザー積層造形機を設置した。海外からの搬送関係から当初納入予定より半月遅れとなったが、装置稼働後は骨配向化誘導多孔体を精度よく造形可能とする量産性を考慮した最適造形パラメータの検証を実施した。また、残留粉末除去法に関する検証を行い、品質安全性を考慮した製造バリデーションの基礎確立を行った。

新しい医療材料であるジルコニウム合金については、各大学機関との連携の下、物理的・化学的特性評価および生物学的安全性評価データなどの非臨床試験データを収集し、主に医学的な見地からの助言を行い、PMDAとの開発前相談を実施し、臨床試験（治験）は必ずしも必要ではないことの判断を得た。ジルコニウム合金の大量溶解と熱間鍛造、スウェージ加工の技術等の製造プロセス技術を帝人ナカシマメディカルに移転するため、実際にジルコニウム合金の大量溶解と熱間鍛造、スウェージ加工を行い、ジルコニウム合金製椎弓根スクリューを製作するための直径15mmの丸棒を得た。スウェージ加工と熱処理を実施したジルコニウム合金の材料強度は、既存のチタン合金と同等以上の材料強度を有していることを明らかにした。ジルコニウム合金大量溶解と加工材の製造、機械的性質の評価に関する技術指導とレーザー3次元積層造形法により作製した低磁性ジルコニウム合金の磁化率と機械的性質に与えるHIP処理の影響について検討を行った。その結果、HIP処理温度がおよぼす積層造形体の内部に存在する残留気孔への影響、HIP温度による組織形態の変化と機械的特性への影響に加え、磁化率に与える影響をそれぞれ実験的に明らかにした。以上より、低磁性ジルコニウム合金の加工技術およびポスト処理を含めた積層造形技術が着実に展開しつつある。

金属材によるMRIアーチファクトは、MRIの磁場に対する金属材長軸の向きに依存し大きく変化するが、MRI磁場に垂直な平面への金属材の射影面積が、MRIアーチファクトが及ぶ領域体積と比例関係にあ

ることを示した。MRI 検査時の脊椎用ケージおよび椎弓根スクリューは、ほぼ磁場に垂直に配置しており射影面積が最大でアーチファクト体積も最大であるので、ASTM の方法による評価においてもこの状態での結果が最重要である。また、インプラントの MRI アーチファクトは材料磁化率の低下とともに低減し、同一形状であれば SI 体積磁化率のみで決定するが、ASTM の MRI アーチファクト評価方法で得られるアーチファクト長は材料 SI 体積磁化率のほぼ 1/3 乗に比例することを見出した。この結果、Zr 合金のアーチファクト長は Ti 合金より約 20%低減することが予想される。MRI 安全評価のひとつであるトルクについて、レーザー金属積層造形材 Zr 合金製品は安全基準を満たすことを実証し公表した。高周波 (RF) 発熱は MRI スキャナ内でのインプラント位置、組み立て状態等に依存することをシミュレーションにより明らかにしつつあり、いかなる状態が worst case となるかを研究中である。

各実施項目の成果をまとめると下記のとおりである。

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

チタン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、ケージの仕様確立ため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) 低磁性ジルコニウム合金の製造、加工プロセス確立

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、チタン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、疲労特性には影響ないことを明らかにした。ジルコニウム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。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 アーチファクトはチタン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。

To achieve early-stage commercialization of spinal devices by consolidating limited fund and source, we have determined that a spinal cage is the first target of commercialization during this project period because the spinal cage shows high marketability. During 2019 budget year, we could obtained data on excellent bone tissue compatibility of a cage inducing high bone orientation by animal tests of sheep. In particular, high bone orientation was confirmed in designed anisotropic pores. A significant positive relationship between pull-out load and bone anisotropy by a mechanical test was also confirmed. From those results, the present spine cage is expected to be clinically epoch-making spinal device. On the other hand, in the case of conventional surgery method with autologous bone transplantation, healthy and high functional bone is not always obtained. However, based on a request from clinical core-advisers, surface was designed and fabricated on the surface of the cage to increase initial bonding strength between bone tissue and spinal cage.

By the mechanical safety test of the new cage morphologically improved, it is appeared that unexpected risk of fracture was confirmed by the fatigue strength test. To solve this fracture risk, “materials development for improvement of mechanical property additive manufacturing” and “improvement of design of final good” are additionally conducted. In addition, evaluation test of surgery devices using durational bodies at Dokkyo Medical University for pharmaceutical approval application and c that is planned by the end of 2019 budget year was postponed by COVID-19 situation. The above unexpected changes of two situations make postpone the pharmaceutical approval application to about three months.

From the viewpoint of manufacturing and selling of medical devices, to perform in-house production of spinal cages, a laser additive manufacturing machine is equipped in the factory of Teijin Nakashima Medical Co. Ltd. Delivery of the machine from a foreign country was postponed half month. Optimal parameter to precisely fabricate multi-porous body inducing bone orientation is investigated after the delivery of the machine. In addition, removal method of residual powder was investigated and basic of manufacturing validation of products based on quality assurance was established.

On the other hand, in the case of a zirconium alloy for new medical material, evaluation of mechanical and chemical properties and biological safety were performed to accumulate non-clinical data. Consulting before development in PMDA was performed. PMDA judged that clinical trial is not always necessary.

Large-scale melting, hot forging cold swaging, and evaluation of mechanical property of zirconium alloy are performed and these techniques are advised to Teijin-Nakashima Medical Co. Ltd. Effect of HIP treatment on the magnetic susceptibility and mechanical properties of zirconium alloy fabricated by laser additive manufacturing was investigated. As a result, effects of HIP treatment temperature on residual inside pores, mechanical property, and magnetic susceptibility of the building bodies were experimentally appeared. Additive manufacturing techniques are steadily improved and developed.

III 評価総合所見

Ti 合金製のケージは、骨配向化誘導脊椎ケージの動物実験評価で期待通りの知見が得られ、開発が順調に進んでおり、また、Zr 合金製のスクリュー及びロッドについては臨床試験不要の PMDA 見解が得られたことで、両デバイスとも製品化実現の可能性が高まったと評価された。評価委員会全体として実用化に向けた期待感が高いものの、Zr 合金製のスクリュー及びロッドについては、MRI でのアーチファクトが軽減されたとのデータが示されたものの、臨床上の意義また競合材料や技術に比した優位性の程度が不明である。これらの状況を考慮した結果、条件付きの基に本課題の 2020 年度の研究開発の継続を認める。