

【報告様式A】

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) 革新的硬組織再生・再建システム創製
(英語) Creation of innovative hard tissue regeneration and reconstructive systems

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) 石川邦夫
(英語) Kunio Ishikawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立大学法人九州大学・大学院歯学研究院・教授
(英語) Professor, Faculty of Dental Science, Kyushu University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：

革新的硬組織再生・再建システム創製では、硬組織再生・再建システムに関わるイノベーションを研究開発している。二つの革新的医療材料の研究開発を目指しており、一つは“これまで不可能とされてきた骨伝導性を示すポリマー材料の創製”であり、具体的にはポリエーテルエーテルケトン（PEEK）への骨伝導性の付与である。もう一つは“これまで不可能とされてきた垂直的骨造成”と“これまで不可能とされてきた自家骨採取が不要な骨再生・再建環境”を可能とする高機能性骨補填材の創製であり、具体的には炭酸アパタイトハニカム骨補填材である。

【これまで不可能とされてきた骨伝導性を示すポリマー材料の創製（PEEK への骨伝導性付与）】

PEEK へのリン酸基修飾による骨伝導性の付与については、大学が所掌する研究開発は終了し、“これまで不可能とされてきた骨伝導性を示すポリマー材料”の創製が可能であることを、細胞レベル、実験動物の病理組織学的解析、引張強度等の強度試験で検証している。また、PMDA 相談でも本研究開発で採用した PEEK への骨伝導性の付与方法は生体に悪影響を及ぼす可能性が皆無であると思われるため、治験を省略して社会実装できることを確認している。

本年度は、京セラ株式会社がパイロットラインを九州大学に設置して、リン酸基修飾の量が製品機能に及ぼす影響をリン酸基修飾消失した場合を含めて検討した。細胞レベルの評価等では問題がないことが確認された。リン酸基修飾効果が失われた場合を想定した動物実験では、バラツキが大きいものの、結合力が予想より高いという結果であった。この結果は、好ましい結果であり実用化に危惧を与えるものではないが、バラツキを小さくする追試験が必要と判断された。

【“これまで不可能とされてきた垂直的骨造成”と“これまで不可能とされてきた自家骨採取が不要な骨再生・再建環境”を可能とする高機能性骨補填材の創製（炭酸アパタイトハニカム骨補填材の創製）】

炭酸アパタイトハニカム骨補填材は、骨と同じ組成（炭酸アパタイト）からなるハニカム状連通多孔体であり、骨リモデリングに調和して経時的に骨に置換されるだけでなく、貫通孔方向への骨形成が著しく早く進行する。そのため、これまででは困難とされてきた垂直的骨造成、水平的骨造成が極めて簡便に施術できるようになる。また、単に貫通孔内部に骨が形成されるだけでなく、赤血球や血管内皮細胞も確認されたことからハバース管構造を有する機能性の高い骨が再生されたと判断される。したがって、炭酸アパタイトハニカム骨補填材は、骨補填材イノベーションとなる可能性が極めて高い。炭酸アパタイトハニカム骨補填材は、臨床上の有用性が極めて高いと予想されるため、顆粒状とブロック状の両者を社会実装する予定である。

炭酸アパタイトハニカム骨補填材を社会実装するためにはいくつかの課題を解決する必要がある。炭酸アパタイト緻密体顆粒（サイトランス グラニュール）が薬事承認されている。したがって炭酸アパタイトハニカム骨補填材の薬事承認には、既承認品（緻密体顆粒）との差分を評価することが課題である。両者の差分の一つが炭酸アパタイト構造中の炭酸基含有量であった。炭酸アパタイト骨補填材は、炭酸カルシウムを前駆体として水溶液中での溶解析出反応で製造されるが、形態が異なると界面条件に差異が生じ、炭酸基含有量が異なる炭酸アパタイトハニカム骨補填材が製造される。幸いにも、反応条件を制御することによって、炭酸アパタイト構造中の炭酸基含有量を制御できる目途がついた。

ハニカム構造体は、ハニカム原料をハニカム構造形成用の特殊金型を通して押出成形で製造するため、ハニカム原料にはバインダーを用いる必要がある。原料の差分（バインダーの使用）も既承認品との差

分となり、評価する必要がある。差分の評価にはバインダーが完全に除去される工程の確立と、バインダーの完全除去の担保（品質管理）が必要であるが、両者の目途もついた。

炭酸アパタイトハニカム骨補填材は、顆粒状とブロック状の両者を社会実装する予定であるため、サイズが大きいハニカムの製造技術も確立する必要がある。ハニカム構造体の大型化は、難易度が高いが押出の流れを制御することによって大型化に目途がついた。

また、収率向上に関する検討、参考試験（動物実験でGLP基準でないもの）なども概ね順調に実施された。

一方で、炭酸アパタイトハニカム骨補填材の製造移管において原料に起因する問題が発生した。

ハニカム構造体の押出成形は、多くのパラメーターの最適化が必要であり、原料粉末の種類やサイズが変わると、有機バインダーの組成、押出条件、脱脂条件、リン酸化条件を含むパラメーターの最適化を全てやり直す必要がある。九州大学では、様々なカルシウム化合物原料を検討し、A社が供給する炭酸カルシウムが最適であること、医療材料原料としての供給に問題ないことを確認して、研究開発を進めていた。ところが、2019年8月にA社は、「医療材料原料として炭酸カルシウム粉末は供給できない。」と株式会社ジーシーに通知した。この事態に対応するため、A社以外の炭酸カルシウムを用いる調製方法の検討（海外から炭酸カルシウム粉末を入手する検討を含む）、株式会社ジーシーが炭酸カルシウムを製造する検討、原料粉末の水酸化カルシウムへの変更の検討、原料粉末の変更に伴うバインダーの最適化の検討を平行して進めた結果、候補を数種類に絞り込み、各工程の最適化に取り組んでいる。炭酸カルシウム原料の変更に伴い、各工程等の最適化に時間を要するが、これまでに蓄積したノウハウを活用し、可及的速やかに新組成の最適化を行う予定である。

英文：

“Creation of innovative hard tissue regeneration and reconstructive systems” aimed for creation of two innovative medical devices for the hard tissue regeneration and reconstructive system. One is the creation of osteoconductive polymer which is thought to be impossible. In this project osteoconductive poly-ether-ether-ketone (PEEK) will be created. The other is high performance artificial bone substitute which make possible vertical bone formation as well as bone regeneration environment that requires no autograft. In this project carbonate apatite honeycomb artificial bone substitute.

Creation of osteoconductive polymer –Osteoconductive PEEK-

All items that should be done by university groups have finished including materials design, cell-level analysis, histological study, bonding strength evaluation using experimental animals. Moreover, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) confirmed that osteoconductive PEEK will be approved without having clinical trial under specific condition. And we have proved that osteoconductive PEEK can achieve the specific condition.

Kyocera set a pilot line at the Kyushu University to confirm the production line. Almost no problems were found including cell level evaluation. At the animal experiment that mimic a condition that surface treatment disappeared during the implantation, higher bonding strength was observed but variation was large. This results are encouraging but reason of the large variation should be understood.

High performance artificial bone substitute –Carbonate apatite honeycomb artificial bone substitute-

Carbonate apatite honeycomb artificial bone substitute is a honeycomb type porous artificial bone substitute that has the same composition with bone. Carbonate apatite honeycomb artificial bone substitute is replaced to bone

through bone-remodeling process and shows very quick bone formation inside the pores. Thus, it can be used vertical and horizontal bone augmentation that was classified to be very difficult cases. Moreover, not only new bone but also red blood cell and vascular endothelium cells were observed. This indicate that a new bone with haversian system was fabricated. Therefore, there is a good chance that carbonate apatite honeycomb may be an innovative artificial bone substitute. And thus, we plan both granular and block type carbonate apatite honeycomb artificial bone substitute to be in the commercialized. For the commercialization of carbonate apatite honeycomb artificial bone substitutes, several subjects should be done based on the commercialized carbonate apatite granules, Cytrans granules[®], which is dense granules.

One of the differences was carbonate content in apatitic structure. Fortunately, this was found to be regulated by simply changing some of the parameters for the fabrication of carbonate apatite through dissolution-precipitation process. Larger carbonate apatite honeycomb should be made for block type artificial bone substitute. Although fabrication of large honeycomb structure is known to be difficult, this was also achieved by regulating the flow of the raw materials. Other things also went well including increasing the yield of the products, animal study.

III 評価総合所見

- (1) 炭酸アパタイトハニカム骨補填剤（顆粒とブロック体）は、原料粉末供給等の問題が発生したが、大学と企業の協力のもと、他社から購入した新規原材料で従来結果を再現すべく精力的に取り組んでいる。動物実験の結果から炭酸アパタイトハニカム骨補填剤の生体への親和性は高く、現在市販されている人工骨、自家骨の両方にとって代わる可能性があり、医療現場のニーズも大きいと考えられる。これらの状況を考慮した結果、条件付きの基に 2020 年度の炭酸アパタイトハニカム骨補填剤（顆粒とブロック体）研究開発の継続を認める。

- (2) リン酸基表面修飾 PEEK は、大学での研究開発内容はほぼ達成されており、2020 年度は企業主体の製造技術開発段階に移ると考える。しかし、マイルストーン達成度が低く、京セラ株式会社から製品化の意思が明確に示されていないため、2019 年度末で研究開発への支援を中止する。