

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)  
令和2年度終了課題事後評価報告書



## 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系健康長寿の要ー  
(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: 平成24年11月30日～令和3年3月31日

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すデータを取得することができた。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、臨床的に画期的な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、必ずしも骨の健全な生物学的成熟と運動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”を追加して実施した。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、COVID-19の関係で延期となった。これら2つの状況変化によって、当初の薬事申請は予定より遅れた。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。

2020年度は、COVID-19の影響を受け、全体的に事業の推進が遅れ気味で、上期で終了する予定であった事項が下期の実施にずれ込んだ。開発品の薬事申請を実施するために、原材料に係る物理的・化学的特性、製品の機械的安全性および有効性に関して、計19項目に及ぶ各種非臨床試験を実施し、薬事申請用データを取得している。回旋疲労試験（500万回サイクル）及びその他の試験データについても9月末までには取得でき、11月中旬にTi6Al4V合金製骨配向化誘導脊椎ケージの薬事申請を完了した。2020年度下期には、早期承認取得を目指しPMDA審査による協議対応を随時行った。骨配向化誘導脊椎ケージの最終的な製品設計値（形状、サイズバリエーション等）を決定し、製品の埋植手術に必要な周辺機器の設計・製作を行っており、これら周辺機器の製作を進め、羊埋植試験において使用可能な手術器械についての操作性評価を実施した。さらに、脊椎手術システムとしての完成評価を行うため、臨床コアメンバーと共に献体を使用したヒト同様の手術手技による総合的な製品・手術器械の評価を2021年3月に獨協医科大学において実施した。事業終了後になったが、2021年4月に、「UNIOS PL スペーサー」として薬事承認を取得し、同年6月1日に保険収載された。

新しい医療材料であるジルコニウム合金については、2019年度に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、実際に帝人ナカシマメディカルが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熱間静水圧加圧処理 (Hot Isostatic Pressing; 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 HIP 処理を含めた積層造形技術を確立できた。

2020 年度上期は、Zr 合金の力学的基礎評価試験を実施するため、保有棒材では必要な試験体の製作が不足するため、Zr 合金棒材の追加製作を実施したが、試験体作製用棒材のスウェーディング加工の際、棒材へ割れが導入され試験体作製が困難となった。原因は、熱間鍛造加工の四角から丸形状に加工する工程において角部の捲れ込みが推測された。そのため、Zr 合金の再溶解と熱間鍛造加工、スウェーディング加工を再度実施する必要がある、試験体製作用丸棒の製作を急遽実施した。一方、保有棒材を用いて 10 本程度は回転曲げ疲労試験体を製作し、回転曲げ疲労試験を実施したが、Zr 合金の疲労強度は Ti 合金よりも劣る結果となった。PMDA の開発前相談で指摘された Zr 合金のガルバニー腐食に関しては、Zr 合金は Ti 合金との組み合わせでのガルバニー腐食の問題はないと判断できた。非臨床データに基づき薬事申請は可能であったが、非臨床での有効性評価では、定量的な医療経済効果を算出することが不可能である。したがって、新材料の機能区分設定および薬価設定において、従来製品の Ti64 材料と同等の価格帯となる可能性が極めて高く、Zr 合金原材料の製造原価高騰分を薬価に反映することができない。その結果、企業として製品化戦略の目途がたたず、事業化困難であると判断した。

To achieve early-stage commercialization of spinal devices by consolidating limited fund and source, we have determined that a spinal intervertebral cage is the first target of commercialization during this project period because the spinal intervertebral cage shows high marketability. During 2019 budget year, we could obtain data on excellent bone tissue compatibility of a cage inducing high bone orientation by animal tests using a sheep model. In particular, new bone formation with highly oriented trabecular structure was confirmed in the 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 intervertebral cage is expected to be clinically epoch-making medical device for spinal reconstruction surgery. On the other hand, in intervertebral cages packed with autogenous bone graft under conventional surgical procedures, biological maturation of the grafted bone needs considerable time, and its high mechanical function 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 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. Finally we conducted approval application to PMDA at November 2020 that has been approved at April 2021 and insurance-listed at June 2021.

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. 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 hot isostatic pressing (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. Consulting before development in PMDA was performed. PMDA judged that clinical trial is not always necessary. Fatigue test and galvanic corrosion test were conducted in 2020 budget year. However, unfortunately we have abandoned the approval application of the zirconium alloy device to PMDA due to the demerit from the viewpoint of medical economy.

### III 事後評価総合所見

Ti-6Al-4V 合金では、骨配向を誘導する独自の表面設計を行うことで移植骨の充填が不要な脊椎ケージを開発し、ほぼ目標期限内で薬事承認取得を経て保険収載までに至ったことは高く評価する。また、製造方法である粉末三次元積層造形法は将来のテーラーメイドデバイスへの道を開く可能性を有する点も評価に値する。本デバイスでは早期に強固な骨融合が得られることから、優れた脊椎インプラント材料を求める患者や社会のニーズに合致し、医療イノベーション創出の可能性がある。また、自家骨移植が不要となることにより、患者の負担低減や医療経済的な面からも本デバイスの開発の意義は大きい。

一方、Zr-1Mo 合金の開発では、本素材の最大特徴である低磁性に基づく MRI アーチファクトの抑制効果の優位性は確認できたが、疲労強度や原材料の高原価を考慮した事業性の観点から、開発企業が開発を断念したことは残念であるが、本素材の特性を活かした新たな用途開発に期待したい。

。