

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) 骨表面を固定源とする新規様式の歯科矯正用デバイスの開発
(英語) Development of novel bone surface-targeting anchorage device
for orthodontic application

研究開発実施期間：令和元年8月6日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 森山 啓司
(英語) Keiji Moriyama

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 国立大学法人 東京医科歯科大学
医歯学総合研究科
顎顔面矯正学分野
教授
(英語) Tokyo Medical and Dental University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
Department of Maxillofacial Orthognathics
Professor and Chairman

II 研究開発の概要

研究開発の目的

矯正歯科治療において、小児期の患者に対して行われる顎成長のコントロールでは、体表に露出する装置を装着することによる心理的負担や、治療効果は患者協力度に依存するといった問題点があるため、未だ改善の余地が大きい。新たな顎成長コントロールとして、歯科矯正用アンカープレートを用いた治療法が試みられているが、プレート固定のために長大なスクリューを骨内に埋入する必要があるため、歯根、歯胚損傷のリスクを有しており、リスクの低減化が求められている。そこで本課題では、固定源を骨表面（皮質骨）に求めた新しい概念の歯科矯正用アンカレッジデバイスの実用化を目的とした。

実施内容および成果（全研究開発実施期間）

これまで東京医科歯科大学と物質材料研究機構においては、デバイスと骨の接合強度を高めるために、高い骨

誘導能を有する水酸アパタイト／コラーゲン骨類似ナノ複合体（HAp/Col）を表面改質に用いる共同研究が行われてきた。また東京医科歯科大学においては、骨形成を促進する医療用デバイスの研究が行われ一定の成果が得られたため、国内特許を出願した（特願 2015-035844）。本研究開発では、東京医科歯科大学と物質材料研究機構に加え、デバイス開発に長けた株式会社ジーシーと研究開発体制を組織することによって、これらの技術シーズを発展させ、前臨床試験の POC 獲得を目標に臨床試験の前段階にあたるデバイス仕様案の決定、非臨床試験プロトコル確立を目指した。

研究開発の分担は、東京医科歯科大学においては、デバイス形状の集約（研究代表者：森山啓司）、および生体内外におけるデバイスの形状の検証（研究分担者：上園将慶）とした。物質材料研究機構においては、デバイスの表面改質として用いる水酸アパタイト／コラーゲン骨類似ナノ複合体（HAp/Col）の合成とスラリー調整（研究代表者：菊池正紀）、および改良型電気泳動堆積法（mEPD）によるコーティング（研究分担者：打越哲郎）とした。また株式会社ジーシーにおいては、デバイスの加工（研究代表者：坂口由洋）、および破壊強度試験およびモニタリング（研究分担者：野口剛志）とした。各分担の詳細を以下に示した。

1. コーティング手法の最適化（物質・材料研究機構）

1-1. HAp/Col の合成とスラリー作製の最適化

スラリー中の HAp/Col 粉末のゼータ電位とスラリーの沈降性を測定することで、HAp/Col コーティングにおいて最適なスラリー調製条件を検討した。その結果、コーティングに適した状態を長時間にわたり維持できる条件が明らかとなった。

1-2. mEPD による膜厚制御方法の決定

前項の最適条件で合成したスラリーを用いて、mEPD 法における HAp/Col コーティングの膜厚制御方法について検討し、コーティングの厚さを調整できることを明らかにした。

1-3. *In vitro*における最適膜厚の決定

mEPD を用いて HAp/Col コーティングを行なった種々の金属製試料を用いて、ASTM 準拠のテープテストによる剥離強度試験を行なったところ、高い剥離強度が確認された。また細胞培養試験によって最適膜厚を明らかにした。

1-4. *In vivo*における最適膜厚の決定

前項と同様の条件で作製した試料をラット頭蓋骨骨膜下に設置する動物実験を行なった。設置 4 週間後の試料周囲の新生骨形成及び骨接合状態の評価に基づき、生体内における最適膜厚条件を明らかにした。

2. 動物実験によるデバイス形状の検討（東京医科歯科大学、株式会社ジーシー）

2-1. 基本要素形状の差異が新生骨形成に及ぼす影響の検討

デバイス形状の根幹をなす基本要素形状の差異が新生骨形成に及ぼす影響を、ラットを用いた実験系にて検討した。数パターンの基本要素形状を有する試作デバイス案を加工し、ラット脛骨に埋入する動物実験を行なった。設置 4 週後の μ CT 観察、組織学的評価、力学試験により比較を行った結果、形状の差異がデバイス周囲の新生骨形成および骨接合強度に与える影響が明らかとなった。

2-2. 中大型動物の口腔内における生着の確認

試作デバイス案のうち、基礎的形状を有するデバイスを中大型動物の口腔内に設置し、4 週間後における生着状況を確認した。 μ CT 観察、組織学的評価により、本デバイスは口腔内へ生着することが明らかとなった。

2-3. RS 戦略相談の実施

2020 年 11 月に PMDA の医療機器対面助言・準備面談を実施した。

3. 生体外におけるデバイス形状の力学的検討（東京医科歯科大学、株式会社ジーシー）

3-1. 有限要素解析を用いた試作デバイスの力学的検討

試作デバイスが皮質骨に接合された状態の三次元有限要素解析モデルを構築した。デバイスについては、形状、厚みに差異を有する数パターンの解析モデルを作成した。臨床上想定される方向へ加重負荷する応力解析を行った結果、最も高いデバイス剛性を示す形状が明らかとなった。

3-2. 試作デバイスの加工

実際に試作デバイスを加工することによって、寸法安定性や経済性に優れた加工方法について検討した。

3-3. 破壊強度試験の実施

形状の異なる数種類の試作デバイスを加工し、各種力学試験にてデバイスの力学的特性を評価した。その結果、優れた力学的特性を有するデバイスの最適形状候補が明らかとなった。

4. 前臨床試験の実施（東京医科歯科大学）

4-1. 中大型動物の口腔内における設置実験

最適形状候補デバイスを加工し、中大型動物の口腔内への設置実験を行った。設置術式において、ヒトで想定する手術手技が問題なく行え、補助器具等が問題なく用いられることを確認した。

設置4週後の肉眼観察では、全ての部位両側において周囲粘膜炎症等の臨床所見は認められなかった。開創し生着状況を確認したところ、全ての試料周囲に新生骨形成を認め、触診において動揺は認められなかった。

4-2. 中大型動物の口腔内における持続負荷試験

前項の設置実験から引き続き、矯正歯科治療を模した持続負荷試験を行った。荷重負荷8週間において全ての部位でデバイス脱落は無く、良好な骨接合状態が確認された。また周囲粘膜炎症等の臨床所見は認められなかった。負荷試験後は、骨面に試料片の残存を認めることなく一塊での撤去が可能であった。

4-3. PMDA 医療機器開発前面談

2例程度の実験結果を得たのち、2022年2月にPMDAと医療機器開発前面談を行い、実用化に至るまでに必要な評価項目について検討した。

4-4. デバイス形状の最終決定

本デバイスをヒト口腔内に設置した際の、粘膜上におけるデバイス頭部の露出状況について検証した。3D画像撮影解析装置および非接触式光学スキャナーを用い、光学原理による非侵襲的な方法によって、ヒト体表および口腔内の三次元情報を取得した。それらを統合し検証を行ったところ、PMDAへの相談にて提案した頭部形状で臨床上的問題がないことを確認し、デバイス形状の最終決定に至った。

結語

以上より、本申請のコンセプトに基づいて創出されたデバイスは、生体内において母骨に強固に接合することで矯正力の負荷に十分耐え、また使用後は安全に撤去可能であることが示された。今後は本デバイスを“小児期の顎骨成長をコントロールするための固定源”に照準を合わせた開発を継続し、非臨床試験のプロトコルを決定後、特定臨床研究あるいは臨床治験へと進み、実用化を目指す。

The ultimate goal of this project is to develop a new orthodontic anchorage device that uses bone surface as the anchorage source. The goal within this research and development (R & D) period was to determine the device specifications and non-clinical trial protocol, and to acquire proof of concept in the pre-clinical stage. The R & D system was organized by Tokyo Medical and Dental University, National Institute for Materials Science (NIMS), and GC Co., Ltd (GC).

Tokyo Medical and Dental University was in charge of integrating the device shape (Principal Investigator: Keiji

Moriyama) and its verification *in vivo* and *in vitro* (Co-investigator: Masayoshi Uezono). NIMS was in charge of the synthesis and slurry preparation of hydroxyapatite/collagen-bone-like nanocomposites (HAp/Col) used for surface modification of devices (Principal Investigator: Masanori Kikuchi) and modified electrophoretic deposition (mEPD) (Co-investigator: Tetsuro Uchikoshi). GC was in charge of processing the device (Principal Investigator: Yoshihiro Sakaguchi), and mechanical strength test and monitoring (Co-investigator: Tsuyoshi Noguchi). Details of each item are shown below.

1. Optimization of coating methods (NIMS)

- 1-1. HAp/Col synthesis and slurry preparation
- 1-2. Coating thickness control method by mEPD
- 1-3. Optimum coating thickness *in vitro*
- 1-4. Optimum coating thickness *in vivo*

2. Investigation of optimum device shapes *in vivo* (Tokyo Medical and Dental University, GC)

- 2-1. Effect of differences in basic element shapes on new bone formation
- 2-2. Osseointegration capability in the jawbone of experimental animals
- 2-3. Conduct of regulatory-science strategy consultation

3. Mechanical properties of prototype devices (Tokyo Medical and Dental University, GC)

- 3-1. Finite element analysis
- 3-2. Processing of prototype devices
- 3-3. Mechanical strength test

4. Pre-clinical study (Tokyo Medical and Dental University)

- 4-1. Placement onto the jawbone of experimental animals
- 4-2. Sustained stress-stain test in the jawbone of experimental animals
- 4-3. PMDA pre-development interview for medical devices
- 4-4. Final determination of the device shape

Conclusion

By performing various optimizations, a new orthodontic anchorage device shape that can be firmly bonded to the bone surface and enables sufficient orthodontic force load has been clarified in the pre-clinical stage.

III 事後評価総合所見

新しい歯科矯正用アンカレッジデバイスについて、より矯正歯科治療のニーズが高い小児期をターゲットとして、臨床での使用を想定した安全性や性能の検討を行い、最適なコーティング膜厚およびデバイス形状の決定、膜厚制御方法、非臨床試験の実施、実用化に向けた最終的仕様決定を計画通り達成した。また、企業からの試験データ共有や技術提供が適切に行われており、研究機関間の役割分担や連携が効果的であった点や、研究成果を積極的に発表している点、PMDA 相談の結果を踏まえて研究開発を推進していた点などが評価された。

一方で、生体内での安定性と撤去時の強度バランスの検証等の実用化に向けて詳細に検討すべき事項の一部について検証が完了していないこと、既存品に対する優位性が不明瞭であること、非臨床試験のプロトコルが未確定であること、薬事承認や事業化計画の具体性に欠けることが指摘された。

今後は、臨床での有用性の明瞭化、国外への展開も含めた実用化計画の明確化、各専門家を交えた薬事および知財確保の戦略策定の検討を行い、実用化に向けて研究を進めていくことを期待する。