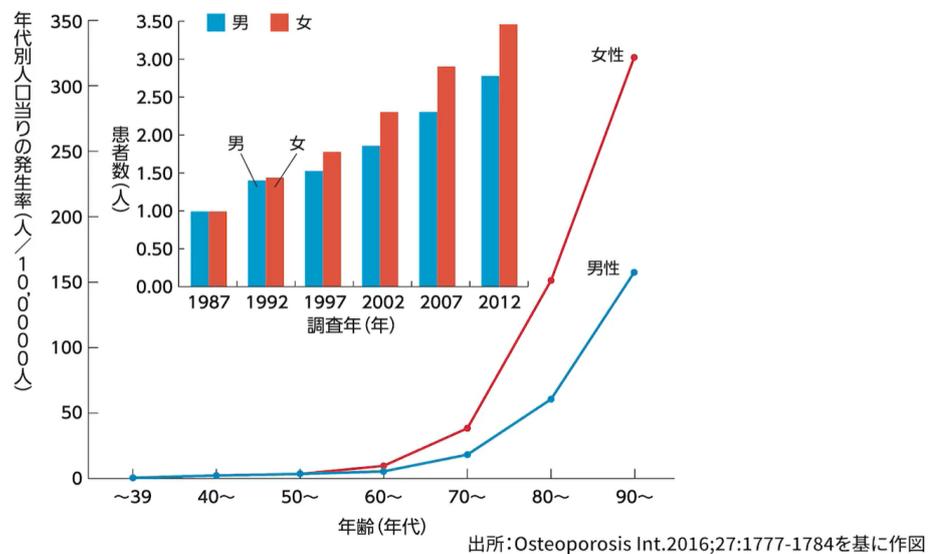


【中小企業の参入を後押し】患者に優しいインプラントを実現

高齢社会を迎え、整形外科分野などのインプラント市場の成長が明らかだ。骨折の治療では、手術後、骨が接合した後に自然に生体内に吸収されて骨などに置き換わる骨の接合材料などが望ましい。それに適した材料として「マグネシウム合金」が注目され、世界では研究開発と製品化が進んでいる。一方、日本では開発が遅れ、輸入品に頼っている現状だ。実は、この分野は国内の中小企業のものづくり技術が生かせる分野のため、国産のインプラント製品を増強できる素地は十分にある。そこで、中小企業を含めた国内企業の参入を促すために、生体適合性に優れたマグネシウム合金の応用に関する2つの開発ガイドラインが策定された。

高齢社会の到来とともに骨折する人の数が増えている。特に高齢者の大腿骨の骨折の増加は要介護となる大きな要因である。骨折した患者の身体の機能を補ったり、回復したりするまでの機能を補うために、体内に人工関節などのインプラント（生体に埋め込む医療用の人工物）製品を埋め込む手術が増えている。

大腿骨近位骨折患者数の推移と年代別発生率

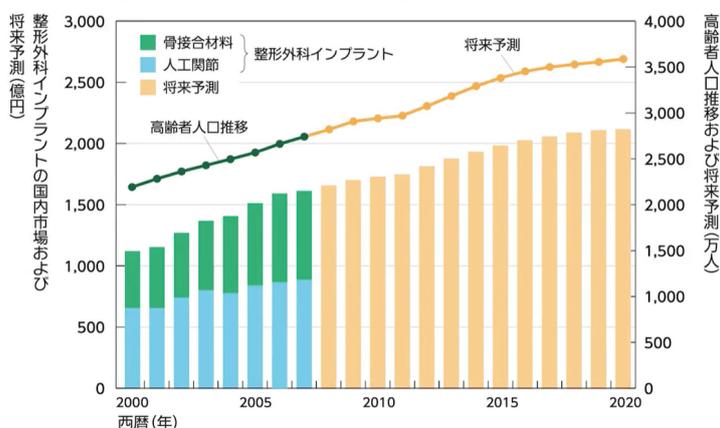


骨折する人の数は増えている

また、成長期にある若者では、スポーツ時の腱断裂のときなどに、体の負担がより小さい低侵襲性の治療法が求められている。こうした骨折以外の治療にもインプラントは活躍している。インプラントの市場には高い成長性が期待できる。

整形外科分野のインプラント市場は拡大

整形外科領域インプラントの国内市場予測 (骨接合材料と人工関節の市場推移)



日本の将来推計人口(2006年12月推計)/国立保障・人口問題研究所 および
メディカルバイオエクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析(2008年版)/矢野経済研究所

インプラント市場には高い成長性

患者のQOL 高める「マグネシウム合金」

臨床目的で体内に埋め込まれるインプラントは2つのタイプがある。一つは人工関節のように生体組織に置き換わって恒久的に使われるもの。もう一つは機能が治癒する間だけ必要なものだ。

インプラントの2タイプ

恒久的に使用するもの
(人工関節など)

機能が治癒する間だけ
必要なもの
(骨接合材、
スーチャーアンカーなど)



人工関節の例



骨接合材の例

写真出所:「医療機器等ガイドライン 活用セミナー#18 積層造形医療機器ガイドライン解説」

インプラントは2つのタイプがある

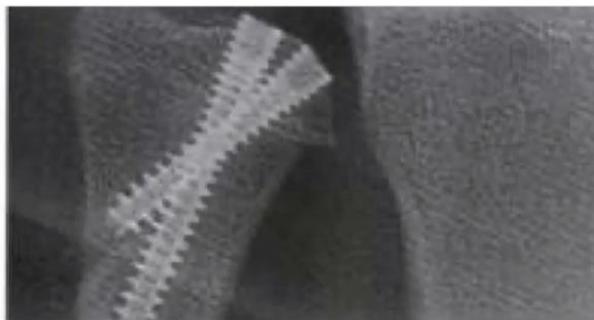
機能が治癒する間だけ使われるインプラントの代表が、骨折した骨が接合するまでの間、接合を補助する「骨接合材」と、骨と筋肉が繋がる「腱」の断裂対策に使われるスーチャーアンカーだ。写真で骨

に挿入されたネジ状のものが「骨接合材」で、骨折の種類により使い分けられる。

もう一つは、痛んだ靭帯、腱などの組織をネジ状のアンカーと縫合糸で骨に固定し治癒を促すスーチャーアンカーだ。



舟状骨骨折



尺骨短縮骨切り術

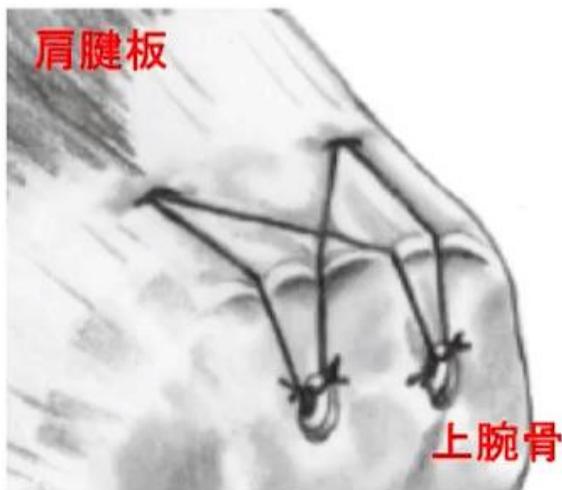


橈骨骨折



手関節固定術

「骨接合材」は骨が接合するまでの間使う



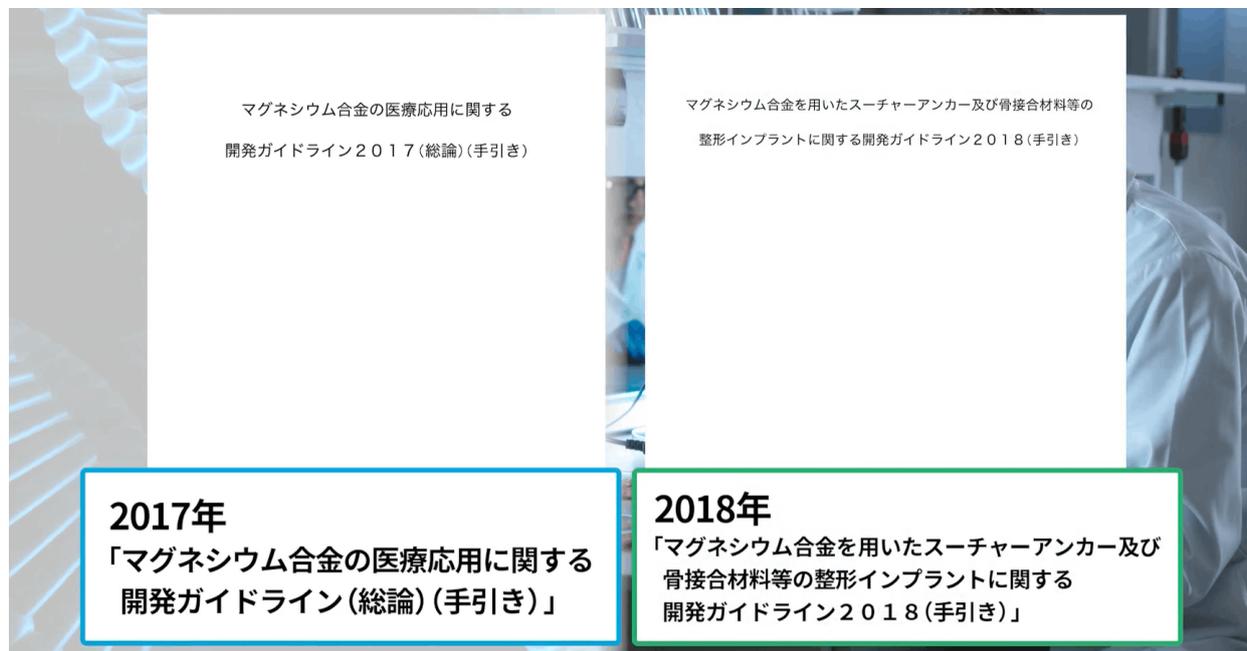
「スーチャーアンカー」は縫合糸で組織を骨に固定

骨接合材やスーチャーアンカーなどは、傷が治った後に再び手術で除去すると患者の負担が大きいため、時間とともに体内に吸収されるものが望ましいといえる。

そこで、注目された素材が「マグネシウム合金」だ。ここで紹介する開発ガイドラインが作られた時期は、「マグネシウム合金」の「生体吸収効果」および骨の再生を促進する「骨誘導効果」など革新的な機能に注目した応用研究が欧米を中心に進み、製品化も進んでいた。しかし、その多くが輸入品であるという点が、わが国の課題だった。

日本でのこの分野の研究開発を活性化するために、産学の有識者 14 名の「開発ワーキンググループ委員」を中心として議論が行われ、2つの開発ガイドラインがとりまとめられた。2017年には総論とな

る「マグネシウム合金の医療応用に関する開発ガイドライン（総論）（手引き）」が、2018年には「マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドライン2018（手引き）」が公開されたのだ。



2つのガイドラインが完成

国産化で日本人に合った製品を

まず、これまでのインプラント治療の歴史と、それぞれの問題点、生体吸収材料への期待を整理してみる。かつて骨折部位の固定には、ステンレスなど金属製の接合材料が一般的に使われてきた。しかし、生体内で金属の腐食などの問題が生じるリスクがあるため、骨が接合した後は抜釘手術を行う必要があった。また、画像診断法として普及しているMRIの撮像時にアーチファクト（artifac：本来存在しない映像）を生じ、読影を妨げることも課題の一つだった。

より生体親和性の高いセラミックスも検討されたが、しなやかさなどの弾性率や、強い力が加わったときに折れてしまう脆さなど、恒久的な治療法としては課題があった。

こうした問題を解消するために、やがて患者自身の骨と置き換わる生体吸収性骨接合材料の開発が進んだ。これまでPDS（ポリディオキサノン）、PGA、PLLA（ポリ-L-乳酸）など生体吸収性ポリマーを用いたインプラント、およびそれらの共重合体が用いられてきたが、強度の点で課題残っていた。

従来の骨接合材の問題点

金属(ステンレスなど)	体内での腐食 MRI時のアーチファクト
セラミックス	弾性率が低い 脆い
従来の吸収性材料	強度が十分でない

従来の骨接合材の問題点

こうした従来の課題を克服する生体吸収材料として注目され、現在では製品化されているものが「マグネシウム合金」だ。マグネシウム合金は体液に少しずつ溶け出すとともに、骨再生を促す作用もあることから、この分野の臨床医にとって理想的な材料といえた。

また、マグネシウム合金を使った医療器具は、ここまで紹介してきたインプラントのほか、手術時に使うクリップやステープルなどの縫合器具、ステントなど、広い診療分野での応用も期待できる。これらは海外からの輸入が多いため、この分野の臨床医の希望には、日本人にあった製品を国産化したいという思いが強くあった。

マグネシウム合金は、医療での応用分野が広い

領域	口腔外科	整形外科	形成外科	脳外科	循環器・血管外科	消化器外科	泌尿器科	婦人科
インプラント (スーチャーアンカー、骨接合材料)	○	○	○	○				
縫合器具 (クリップ、ステープル、ワイヤー等)	○	○	○	○		○		○
ステント					○	○	○	○

出所:「マグネシウム合金の医療応用に関する開発ガイドライン 2017(総論)(手引き)」を改変

生体吸収材料として注目されるマグネシウム合金

クラスIVの製品開発への挑戦

一方で、マグネシウム合金を使ったインプラント製品の開発には解決しなければならない課題もあった。

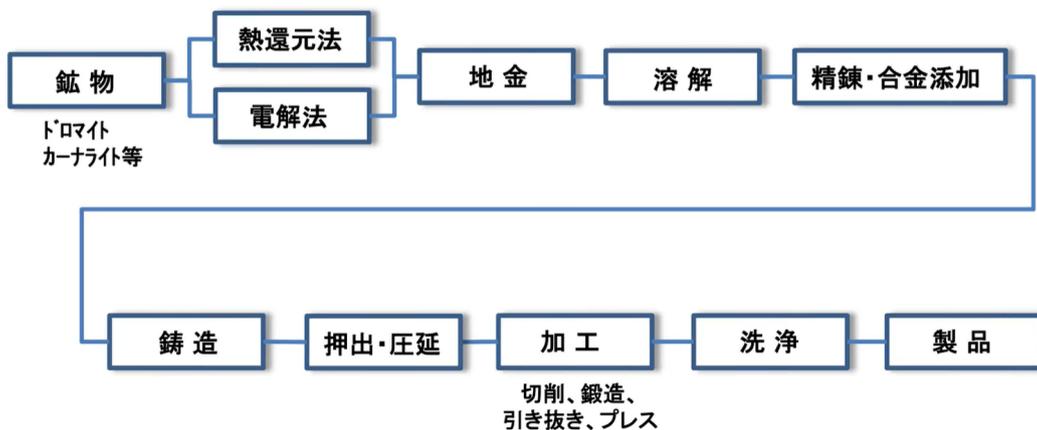
例えば、生体吸収性の材料を使った医療機器は、不具合が生じた場合に命の危機に直結する恐れがあるため、最も厳しい審査を受けて承認される「クラスⅣ」に分類される。「高度管理医療機器であるため、製品開発には多くの知見を集めることが不可欠だった」と話すのは、インプラント用素材製造から製品評価までのレギュラトリー・サイエンス（製品化の基準となる評価方法などを研究する科学）のスペシャリストである産業技術総合研究所の岡崎正光氏だ。

また、「マグネシウム合金は、生体内に多く存在する元素を基礎とした金属材料だが、添加される合金元素の種類によって機械的性質や耐食性が大きく変化するという特徴もある。ドイツ、中国を中心に多くの研究が世界的に行われているが、世界に遅れずに、このような特徴をもつ材料を安全に使える製品にするためには、材料の製造方法など、様々な視点からのガイダンスが必要だった」。岡崎氏は開発ガイドラインの策定が求められた背景をこのように解説する。

2017年に公表された開発ガイドライン「総論」のための検討では、材料の特性を改めて検証した。製造プロセスの評価、分解過程および分解生成物の安全性評価、力学的安定性の評価、表面処理方法の検討などが行われた。

例えば、マグネシウム合金の製造過程を下図に示したとおりだが、開発ガイドラインには、材料の溶解から素材製造までのすべての過程において、医療用材料として最適化するポイントが示されている。

マグネシウム合金の製造プロセスのイメージ

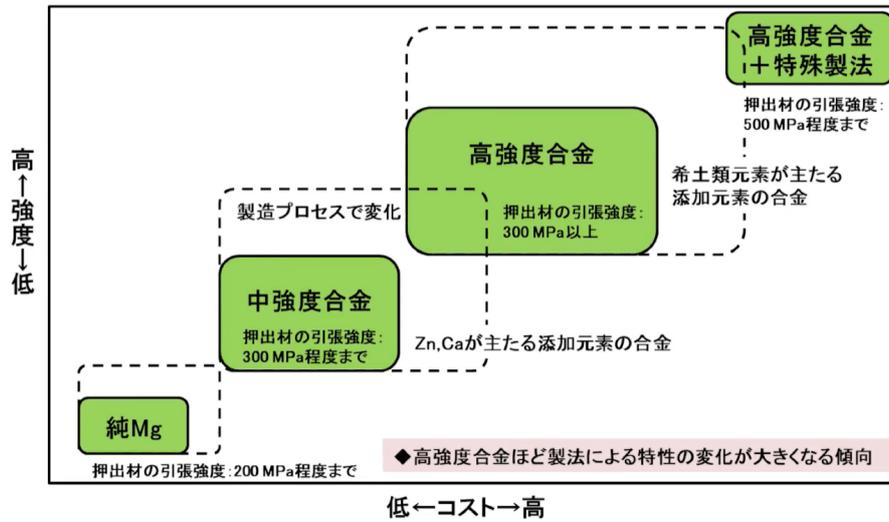


出所:「マグネシウム合金の医療応用に関する開発ガイドライン 2017(総論)(手引き)」

マグネシウム合金の製造過程

また、添加元素の違いなど合金の組成によって、材料の強度が異なり、高い強度ほどコストが高くなることなどを検討し、最適な材料選びをサポートしている。このほかインプラント使用部位ごとの安全性の評価、行うべき動物実験の開発ポイントなどについても詳しく解説している。

合金組成の強度とコストは相関する



出所:「マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドライン2018(手引き)」

合金組成の強度とコストの相関

製品の評価手法などを体系化、社会実装へ

最終的に生体内で分解吸収されるマグネシウム合金が、医療機器として実用化されるときにクラス分類はクラスIV。つまり高度管理医療機器という最も高いクラスとなる。そのため2018年に公開された「骨接合材」や「スーチャーアンカー」についての開発ガイドラインでは、具体的な製品を作ることを見込み、マグネシウム合金の表面処理方法、分解過程、分解生成物評価、力学的安全性評価などを示している。

特にマグネシウム合金の分解過程で生まれる生成物の挙動の把握が重要だったため、生成物の評価手法を公開。例えば、生成物の細胞毒性、アレルギー感受性、刺激性などの試験ごとに用いる抽出液や抽出条件なども詳しく定めている。

試験項目や条件など生成物の評価手法を公開

標準的な抽出条件

試験	用いる抽出液	抽出条件
細胞毒性	血清添加培養液	37°C 24時間
感受性	有機溶媒	室温24時間
刺激性/皮内反応	生理食塩液及び植物油	材料が耐えうる最高温度
急性全身毒性	生理食塩液及び植物油	材料が耐えうる最高温度
亜急性毒性	試験設定により異なるが 静脈内投与では生理食塩液	材料が耐えうる最高温度
遺伝毒性(復帰突然変異)	有機溶媒による抽出物又は ジメチルスルホキシド	室温24時間 又は37°C 48時間
遺伝毒性(染色体異常)	有機溶媒による抽出物又は 血清添加培養液	室温24時間 又は37°C 48時間
発熱性	生理食塩液抽出液	材料が耐えうる最高温度
血液適合性(溶血性)	生理食塩液抽出液	材料が耐えうる最高温度

生理食塩液及び植物油抽出液を調製する場合の温度条件 121°C:1h、70°C:24h、50°C:72h、37°C:72h、室温:72h

出所:「マグネシウム合金を用いたスーチャーアンカー及び骨接合材料等の整形インプラントに関する開発ガイドライン2018(手引き)」

公開された生成物の評価手法

こうした開発ガイドラインの内容について、産業技術総合研究所の岡崎義光さんは次のように話す。

「クラスIVという最も高度な基準のクリアが求められる分野で、この開発ガイドラインでは、材料を安全に使用するために必要となる材料の溶解を含めた製造プロセス、それによってもたらされる特性や性能、それらの特性を活用した製品開発のイメージ、吸収過程での材料特性の変化、考慮すべき事項、必要となる評価技術が体系的にまとめられています。

また、治療機器分野は大企業が参入に消極的なこともあり、中小企業の優れたモノづくりの技術の活用が必須だが、こうした中小企業の参画を促すには、開発から認可までの費用の削減や省力化も重要です。

この開発ガイドラインは、特に中小企業においても製品開発できるように有用な情報が体系化されていると考えています。

ただし、クラスIIIおよびクラスIVの高度管理医療機器であるこの分野は、世界的な進展が早いため、世界に遅れないために、適宜、改定することが必要だと思っています」



産業技術総合研究所 岡崎義光氏

開発時に現場が抱えるであろう様々なポイントについて、詳細な手引きとなっている「高生体適合性」に関連する開発ガイドライン。これらを活用して、高水準の技術を持つ日本のものづくり企業が数多くクラスIIIやクラスIVの高度管理医療機器分野に参入することが期待されている。

※本記事は、AMED 委託事業として日経 BP 総合研究所が作成しました。著作権は AMED に帰属します。