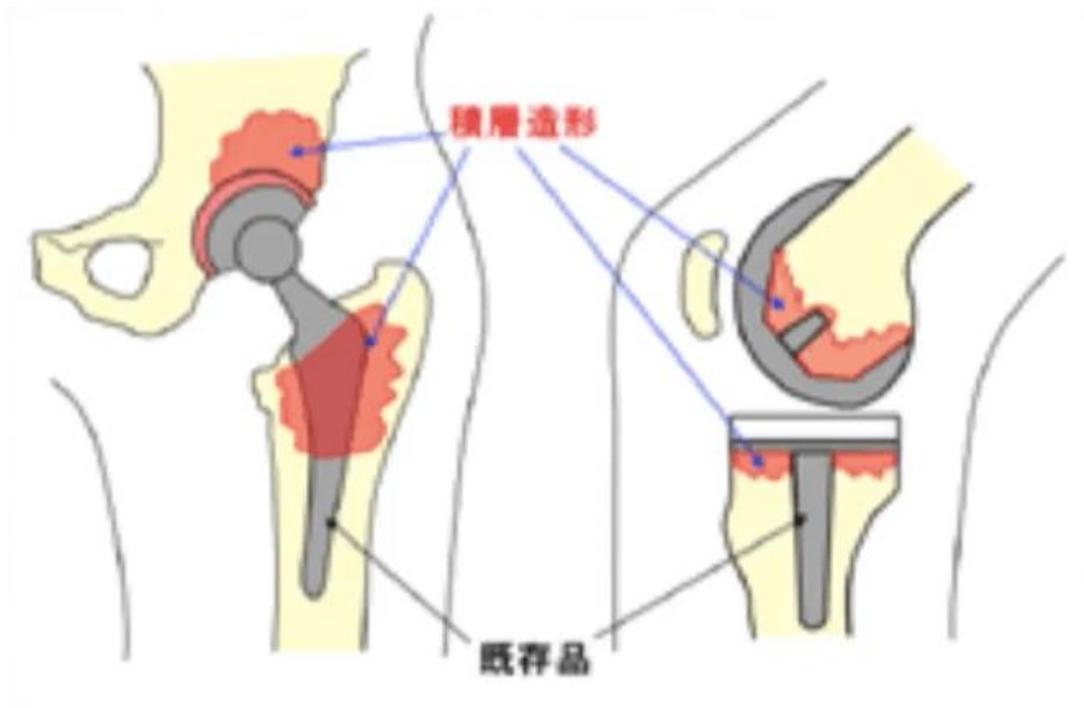


【日本のモノづくりが実現】整形外科・歯科の「究極のカスタムメイド」

3Dプリンターとしても知られる三次元積層造形技術が、近年、整形外科および歯科領域の医療に革新をもたらしている。この技術は、一人一人の患者の骨格構造に合った形状のインプラント（生体に埋め込む医療用の人工物）の製造に適しており、「究極のカスタムメイド医療」を実現する。患者のQOLが上がるなど様々な利点があり、国産のこの分野の製品開発を増やすために策定されたのが三次元積層造形技術を用いたインプラントに関するガイドラインだ。部位や治療目的ごとに開発ガイダンスが整備されている。

近年「三次元積層造形技術」が急速に進歩している。3Dプリンターとしても知られるこの技術は、整形外科領域で用いられるインプラント（生体に埋め込む医療用の人工物）や歯科治療で用いられる義歯（入れ歯）、クラウン、ブリッジなど歯科補綴装置の作成にも応用されはじめています。

「三次元積層造形技術は、CAD/CAM技術を活用した従来の切削加工などでは実現できない構造、形状を生み出す画期的な製造技術。特に整形外科分野では患者さんの骨格構造に適合するインプラントを使って手術をし、失われた機能を理想に近い状態で再建することができるため、多くの整形外科医の夢の実現と達成感をもたらす技術だ。また、CTデータに基づいて、自分自身の骨格構造に最適な形状と力学特性を満足するインプラントは、患者さんにとっても究極のカスタム治療といえる」。レギュラトリーサイエンス（製品開発に必要な評価手法を開発する科学）の専門家で、産業技術総合研究所の岡崎義光氏は、この技術の特徴をこのように解説する。



出所：「積層造形医療機器開発ガイドライン 2015（総論）」

三次元積層造形技術を用いたインプラントを実現するには、さまざまな技術的検討が必要だった。従来のインプラントの多くは金属の塊（ビレット）を削り出して人工関節などを作っていたが、積層造形技術では金属や樹脂の粉体をレーザーや電子ビームなどで溶かしながら積み重ねて作る。そのため、力学的安全性に対する評価が全く異なる。また、どのインプラントがこの技術に適しているかなど議論していくことも必要だった。そこで、まず「積層造形医療機器開発ガイドライン 2015（総論）」が策定された。

また、整形外科領域以外でも歯科分野では欧米を中心に急速に三次元積層造形技術を応用した歯科補綴装置（義歯、ブリッジなど）の実用化が進んでおり、国内外でのメディカル・ラグ（技術の差）を解消するための実用化が望まれていた。そこで2017年に「三次元積層造形技術を用いた歯科補綴装置の開発ガイドライン 2017」を策定。以後、部位ごとのデバイスや、新たな材料の利用に関する開発ガイドラインが順次策定された。

技術の利点と課題、製造プロセスについても議論

総論の開発ガイドラインの検討は、2013年から2014年にかけて産学の有識者26名の「開発ワーキンググループ委員」を中心に行われた。

「三次元積層造形技術」のメリットや課題をまとめるなか、形状形成面や、カスタム化、生産性の面で優れていることや、可能な限り患者の骨を温存した治療が実現するなど診療面でも多くのメリットがあることが分かってきた。

次世代のインプラント（積層構造技術を使った生体適合性インプラント）がもたらすメリット

- 可能な限り患者の骨を温存した治療の実現
- インプラントの固定力および適合性が向上
- 耐用年数が向上
- 低侵襲手術が実現
- 早期リハビリが実現

次世代インプラントのメリット

一方で、インプラントへの応用のハードルの高さも明らかになった。例えば、義肢など医療用外装具や手術道具の製造と比べてインプラントへの応用は求める性能への要求も高く、製造技術も最も高いレベルが必要だった。そのため「力学特性」「生体適合性」「表面性状」「寸法精度」「疲労特性」「粉

末原料」について科学的エビデンスを集積するための実証試験も行い、そのデータも開発ガイドラインで示した。

開発ガイドラインが提供する情報について、前出の岡崎氏は次のように解説する。

「金属粉末を用いた新たな製造技術であるため、産総研の先端技術を活用しつつ製品の力学的な安全性を担保できるように、耐久性等の力学特性の測定例が示されています。このデータを目標として、造形技術を向上させることで世界に負けない製品開発を目指せる開発ガイドラインになっていると思います。

開発ガイドラインが示しているのは、積層造形技術の技術レベルと応用分野です。整形外科、歯科領域のインプラントは、性能も製造技術も医療機器として最高水準が求められる分野といえます」



産業技術総合研究所の岡崎義光氏

開発ガイドラインでは積層造形技術を用いた製品化のプロセスを、図のようにまとめており、プロセスごとに使われる技術やデータ形式についても示している。

積層造形技術を用いた製品化のプロセス



積層造形技術を用いた製品化のプロセス

出所：「積層造形医療機器開発ガイドライン 2015（総論）」

歯科補綴装置の最初の承認事例「コバルトクロム合金粉末」

ここから、部位別のインプラント治療についての開発ガイドラインを活用した製品開発の2つの事例を示す。一つ目は「歯科補綴装置の開発ガイドライン」とその活用事例だ。

歯科補綴装置というのは、歯が欠けたり抜けたりした場合に機能を補うクラウンや入れ歯（義歯）などのこと。歯科補綴装置は歯科技工士法に基づき、歯科医の指示書に従って歯科技工所で作成される。

当時、欧米を中心に積層造形技術を用いて作成された歯科補綴装置の実用化が進んでおり、国内でも導入されつつあった。しかし、まったく新しい技術である3次元積層構造を用いた補綴装置は、国の認証品目として取り扱えないことも考えられた。そこで、開発ガイドラインでは3次元積層造形技術の応用に関する基礎データが不足している状況に対応すべく、製品開発の参考となる力学安全性データの取得方法などを示している。

歯科補綴材料の3次元積層造形に用いられるのは主にCo-Cr-Mo（コバルト・クロム・モリブデン）合金等の粉体だ。歯科補綴装置は、噛むときに強い力が加わり、口のなかで常に唾液にさらされているため、材料の「マイクロ構造」「機械的特性」「疲労特性」の確認が必要だ。また、「耐食性」「材料から溶出する金属イオンの定量的なデータ」「生物学的安全性」の検討も必要になる。その要件について詳しく説明しているのだ。

また、一般の歯科クリニックがこの技術を応用した歯科補綴装置をつくる過程についても図のように示している。

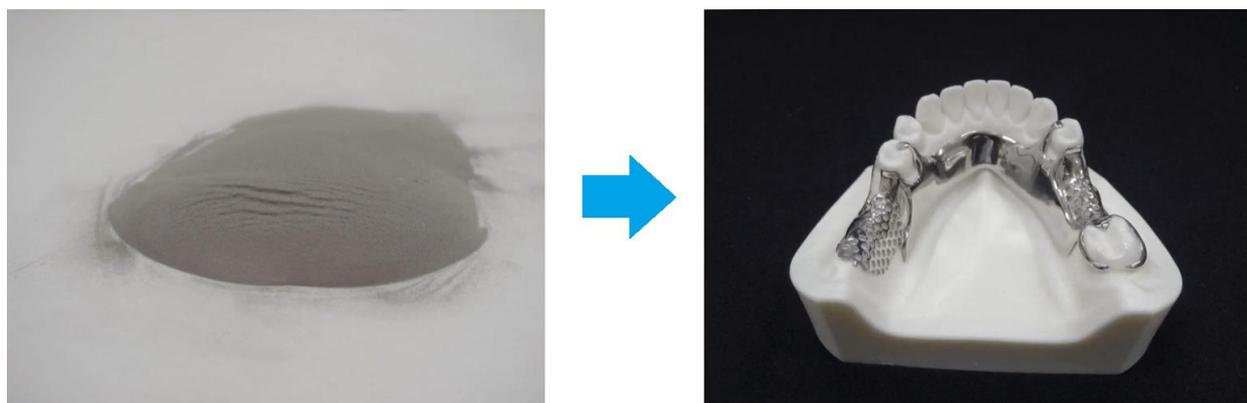
歯科補綴装置の三次元積層造形プロセス



歯科補綴装置の三次元積層造形プロセス

出所：「三次元積層造形技術を用いた歯科補綴装置の開発ガイドライン 2017」

最初に登場した製品は、歯科材料メーカーのアイディエスが産業技術総合研究所の協力のもとで開発し、2018年4月に承認された「三次元積層造形用 SP2 コバルトクロム合金粉末」だ。三次元積層造形は従来の鋳造と比べて、より効率よく歯科補綴装置を作製できるため、深刻な歯科技工士の人手不足を解消する技術としても期待されている。



三次元積層造形用 SP2 コバルトクロム合金粉末で作られた歯科用補綴装置

出所：アイディエス

製品開発に携わったアイディエス製品開発研究部の石野享氏は、次のように話す。

「この技術と材料による歯科補綴装置は、従来の鋳造によるものより強度も伸びも優れており、強く折れにくい丈夫な歯科補綴装置が作れます。開発ガイドラインには、試験すべき項目と実際の試験データや審査における考察が詳細に書かれていたため、承認申請書の作成の際にとっても参考になりました。記載されている試験を全て網羅して申請し、審査を通ることができました。

私たちが開発に取り組んだ際、国内では前例のない案件でしたので、もし開発ガイドラインがなければどのような試験をするべきであるかわからず、挑戦することもできなかったと思います。東京本社と製造開発を行う大阪の2拠点を合わせても30名に満たない小さな会社であるわが社が、国内初となる医療機器製造販売承認を受けることができたのは、このような開発ガイドラインがあったおかげです」

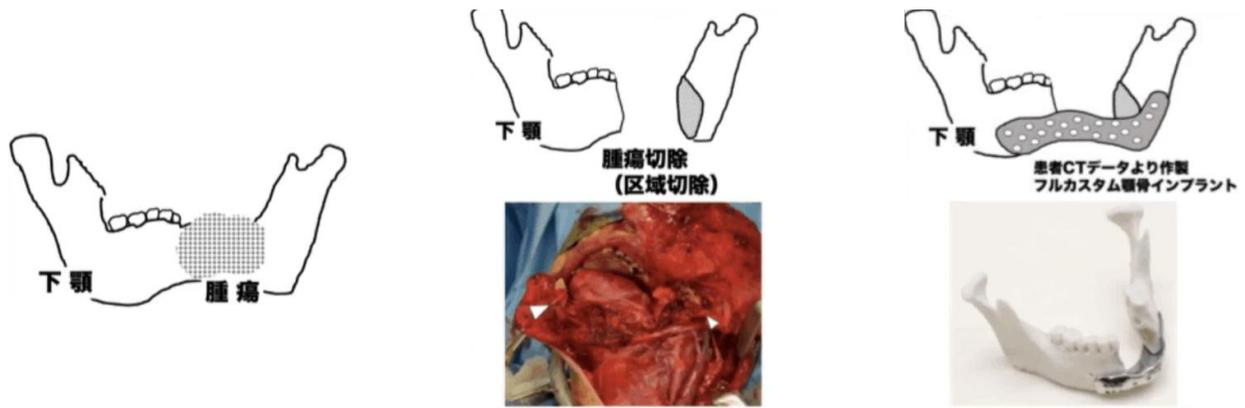


アイディエス 製品開発研究部 石野亨氏

顎顔面インプラントの開発の事例

次は、2021年に策定された「顎顔面インプラント」の開発ガイドラインの概要と事例を紹介する。

顎や顔の骨の再建には、これまで患者の別の部位の骨を移植したり、金属プレートを用いたりする治療が行われてきた。しかし、顎や顔の骨は三次元的に複雑な形状をしているため治療が困難な例も少なくない。そこで注目されたのが三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントだ。図は下あごの骨が、がん（腫瘍）で欠損した場合のインプラント使用のイメージである。



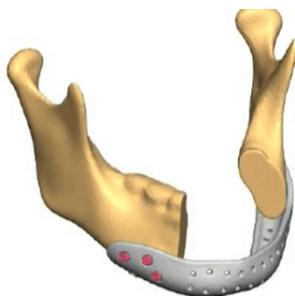
下顎骨インプラントの使用イメージ

出所：「三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの開発ガイドライン（手引き）」

顎顔面インプラントには、強度と延性（物体が破壊されずに可塑的に引き延ばされる性質）が必要で、そのために材料としては純チタンが最適だった。開発ワーキンググループでは、顎顔面インプラントの開発に必要なチタン材料の組成、生物学的な安全性、機械的安全性などについて考慮した。そして安全性を確保するための粒度分布や融点などの積層材料用粉末の特性や、インプラントのマイクロ構造などについての条件も示した。

2022年5月に、国内初の製品として承認されたのが「患者適合型体内固定用プレート：コスモフィックス」だ。この製品の研究開発は、大阪冶金興業、大阪医科薬科大学、中部大学を中心として産官学で進められた。

従来の下顎骨再建手術では直線上のプレートを手術中に医師が手作業で曲げる加工作業が必要なので手術時間が長くなる上、患者の顔貌の修復に限りがあるなどの問題があった。一方、「コスモフィックス」は患者に合わせたカスタムメイドであるため、こうした課題が解消され患者の負担も大幅に減った。



下顎骨モデルに取付けたコスモフィックス



「コスモフィックス」

コスモフィックス

出所：大阪冶金興業

大阪冶金興業で開発を担当した角谷達也氏は、開発ガイドラインが果たした役割について次のように語る。

「大阪冶金興業が培ってきた金属粉末や熱処理技術など積層造形の基礎を生かした製品だといえます。医療に使われるので十分な安全性を確保することが必要ですが、開発ガイドラインには材料特性の評価項目が具体的に記載されていたので、安全性評価を検証する根拠が明確になり、申請書へも記載しやすかったです。各試験項目の内容が記載されていたので評価試験が進めやすく、下穴径の設定やワーストケースの設定に役立ちました」



大阪冶金興業 角谷達也氏

中部大学 生命健康科学部生命医学学科准教授の山口誠二氏は「コスモフィックス」に使われた混酸加熱処理（生体活性処理）の技術開発を主導した。これは、材料表面が体内で自然にリン酸、カルシウムイオンなどと結合してアパタイトを形成し、骨と強固に結合する技術で、下顎骨への固定を安定化させる働きがある。

開発ガイドラインが果たした役割について、山口氏は次のように話す。

「開発を始めてから、およそ3年9ヶ月で実用化に至った「コスモフィックス」は、スムーズに開発が進んだ例と言えるのではないのでしょうか。迅速な製品開発には適切な試験計画を立てる必要があります。開発におけるキーポイントがまとまっていることは大きな意義がありました。

また、安全性、有効性の評価に必要な項目がチェックリスト表などに網羅的にまとめられており、項目ごとに必要な規格も記載されていて参照しやすい構成です。また、開発ガイドライン策定の社会的、技術的背景が丁寧に述べられており、開発品に期待される性能や役割の理解に大いに役立ちました」



中部大学 生命健康科学部生命医学学科 准教授 山口誠二氏

カスタム医療のさらなる進化への期待

整形外科領域におけるインプラント開発の歴史は、より高いレベルのカスタムメイド治療への挑戦の歴史だったといえる。人工関節など従来のインプラントは、強度などが確認された複数サイズの既製品があり、そのなかから患者の体格、性別などにあったものを選んでいた。それを患者に合わせたサイズで提供するようになったのが「高生体適合性（カスタムメイド）インプラント」だ。患者に合わせたときの強度などを評価する技術が開発されたことで、製品化ができるようになったのだ。

ここで紹介した三次元積層造形技術に関するガイドラインが策定される前、2010年から2015年にかけて6種類の「高生体適合性（カスタムメイド）」の開発ガイドラインが策定されている。そのうちの上肢人工関節に関する開発ガイドラインを活用し、上肢の骨の変形を矯正するシステム製品の開発に携わったのが大阪大学大学院 医学系研究科特任准教授の村瀬剛氏だ。村瀬氏は当時を振り返り「承認を受けた製品の基礎となる技術について開発ガイドラインで整備されていなかったら、変形矯正システム製品の開発と実用化は実現しなかった。ガイドラインが整備されていたことは大変重要だった」と話す。

その一方で、村瀬氏は今後の人工関節などのインプラントに関して、開発ガイドラインに対する期待も寄せている。

「私が製品を開発した当時の評価指標は、開発の自由度が限られていました。そのため、より形状自由度を高めたインプラントを患者に使うためには、追加で臨床治験（先進医療）を行う必要がありました。ですから、カスタムメイド製品の特性に合わせて、より柔軟なガイドラインへの改訂があれば良いと思います。例えば、力学的に極端に不利な形状での破断試験のみ行って、それ以上強度があると考えられる形状については個別に力学試験を要することなくカスタム化を認める、などを基本とした指標で

す。三次元積層造形技術を用いたカスタムメイド骨折治療材料の開発ガイドラインが整備され、優れた性能を持つ医療機器が患者様に滞りなく届けられるようになることを期待しています」

また、前出の中部大学の山口氏も「医療機器の開発においては治験の要否は重要な要件となる。今後、品目ごとにある程度の指針がガイドラインに示されればこの領域の開発が加速する」とカスタムメイド治療のさらなる加速を支援するガイドライン作りに期待する。

高齢化が加速する我が国の医療環境を考えれば、患者一人一人にフィットする三次元積層造形技術を用いた究極のカスタムメイドのインプラントの品目の増加や普及には高いニーズがある。増える高齢者の骨折などに対して、QOLの高い治療が受けられるようにするためにも、この分野のインプラント製品のさらなる開発が期待されている。

※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。