

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療機器開発推進研究事業

(英語) Research on Development of New Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 世界初・日本発のカーボンナノチューブ複合ポリエチレンソケットを使用した人工関節の実用化研究

(英語) World-leading medical research on the practical application of carbon nanotubes in polyethylene sockets and artificial joints

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人信州大学 学術研究院保健学系 教授 齋藤 直人

所属 役職 氏名：(英語) Naoto Saito, Professor, Academic Assembly Institute of Health Sciences, Shinshu University

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) インプラント設計およびPMDA 治験相談

開発課題名：(英語) Implant Design and PMDA Consultation for Clinical Trial

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 学術研究院医学系運動機能学 教授 加藤 博之

所属 役職 氏名：(英語) Hiroyuki Kato, Professor, Department of Orthopedic Surgery, Academic Assembly Institute of Medicine, Shinshu University

分担研究 (日本語) インプラント設計およびPMDA 治験相談

開発課題名：(英語) Implant Design and PMDA Consultation for Clinical Trial

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 学術研究院医学系運動機能学 助教 天正 恵治

所属 役職 氏名：(英語) Keiji Tensho, Assistant Professor, Department of Orthopedic Surgery, Academic Assembly Institute of Medicine, Shinshu University

分担研究 (日本語) インプラント設計およびPMDA 治験相談

開発課題名：(英語) Implant Design and PMDA Consultation for Clinical Trial

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部附属病院整形外科 特任研究員 薄井 雄  
企

所属 役職 氏名：（英 語）Yuki Usui, Specially Appointed Researcher, Department of Orthopedic Surgery, Shinshu University Hospital

分 担 研 究 （日本語）安全性確認試験  
開 発 課 題 名：（英 語）Safety Test

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人信州大学 先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 准教授 羽二生 久夫

所属 役職 氏名：（英 語）Hisao Haniu, Associate Professor, Institute for Biomedical Sciences, Interdisciplinary Cluster for Cutting Edge Research, Shinshu University

分 担 研 究 （日本語）安全性確認試験  
開 発 課 題 名：（英 語）Safety Test

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人信州大学 学術研究院保健学系応用理学療法学 准教授 青木 薫

所属 役職 氏名：（英 語）Kaoru Aoki, Associate Professor, Academic Assembly Institute of Health Sciences, Shinshu University

分 担 研 究 （日本語）安全性確認試験  
開 発 課 題 名：（英 語）Safety Test

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人信州大学 医学部附属病院整形外科 医員 高梨 誠司

所属 役職 氏名：（英 語）Seiji Takanashi, Medical Doctor, Department of Orthopedic Surgery, Shinshu University Hospital

分 担 研 究 （日本語）安全性確認試験  
開 発 課 題 名：（英 語）Safety Test

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人信州大学 医学部附属病院整形外科 助教（診療） 岡本 正則

所属 役職 氏名：（英 語）Masanori Okamoto, Clinical Medical Doctor, Department of Orthopedic Surgery, Shinshu University Hospital

分 担 研 究 （日本語）安全性確認試験  
開 発 課 題 名：（英 語）Safety Test

研究開発分担者 （日本語）国立大学法人信州大学 医学部附属病院整形外科 特任研究員 小林 伸輔

所属 役職 氏名：（英 語）Shinsuke Kobayashi, Specially Appointed Researcher, Department of Orthopedic Surgery, Shinshu University Hospital

分 担 研 究 (日本語) 安全性確認試験

開 発 課 題 名 : (英 語) Safety Test

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部附属病院整形外科 医員 田中 学

所属 役職 氏名 : (英 語) Manabu Tanaka, Medical Doctor, Department of Orthopedic Surgery,  
Shinshu University Hospital

分 担 研 究 (日本語) 安全性確認試験

開 発 課 題 名 : (英 語) Safety Test

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人信州大学 医学部附属病院整形外科 医員 滝沢 崇

所属 役職 氏名 : (英 語) Takashi Takizawa, Medical Doctor, Department of Orthopedic Surgery,  
Shinshu University Hospital

分 担 研 究 (日本語) CNT 複合ポリエチレンソケットのマイクロ波加熱処理技術

開 発 課 題 名 : (英 語) Microwave treatment of PE/CNT composite for hip joint socket

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人岡山大学 大学院自然科学研究科 高分子化学、高分子固体  
構造 講師 沖原 巧

所属 役職 氏名 : (英 語) Takumi Okihara, Lecturer, Graduate School of Natural Science and  
Technology, Okayama University

分 担 研 究 (日本語) 対面セラミックスヘッドの評価

開 発 課 題 名 : (英 語) Evaluation of counterface ceramics head

研究開発分担者 (日本語) 福岡大学工学部 教授 森山茂章

所属 役職 氏名 : (英 語) Shigeaki Moriyama, Professor, Faculty of Engineering, Fukuoka  
University

分 担 研 究 (日本語) 対面セラミックスヘッドの評価

開 発 課 題 名 : (英 語) Evaluation of counterface ceramics head

研究開発分担者 (日本語) 福岡大学工学部 助教 大澤 恭子

所属 役職 氏名 : (英 語) Kyoko Osawa, Assistant Professor, Faculty of Engineering, Fukuoka  
University

分 担 研 究 (日本語) 安全性試験および臨床試験データの生物統計解析

開 発 課 題 名 : (英 語) Biostatistical analysis for nonclinical Safety Study and human clinical  
trial data

研究開発分担者 (日本語) 学校法人日本薬科大学 臨床薬学教育センター 講師 佐古 兼一

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 研究開発項目 1：CNT 複合ポリエチレンソケット開発

従来使用してきた CNT が販売中止になったため、新たな 3 種類の CNT を用いて人工関節用ポリエチレンとの混合と加熱混合処理により CNT 複合ポリエチレンを作製した。さらに CNT の仕込み組成と混合条件の関係性を明らかにした。これまで使用してきた CNT よりも少ない組成でポリエチレン表面の被覆が可能であり、耐摩耗性の高い複合体を形成することに成功した。高い衝撃特性が得られ、比較対象となるクロスリンクポリエチレンとの差別化が可能であった。耐摩耗性はクロスリンクポリエチレンと匹敵する性能を示した。これらの試験結果より最適な CNT を決定し、量産化試験を実施した。

新しい人工股関節の形状設計において三次元有限要素解析を行い、現状の人工股関節システムのソケットだけを変えても、そのまま適応できることを明らかにした。また摩耗試験において、試験機を改良し、摩耗量が少ないと予想されるクロスリンクポリエチレンと CNT 複合ポリエチレンの摩耗量においても評価が行えることを確認した。

### 研究開発項目 2：安全性確認試験

ラットの膝関節内に CNT を注入し、26 週まで関節内の反応を評価した。注入直後は滑膜組織に軽度の炎症を生じるが、早期に鎮静化することを確認した。また、関節内に注入した CNT が他の臓器に移動するかを経時的に評価し、全期間を通じて移動が認められないことを明らかにした。

また、遺伝子改変発癌性マウスの関節内と静脈内に CNT を注入した。26 週間飼育し、発癌性の評価を実施する。

新規導入予定の CNT を複合したポリエチレン試験片についてマルチビーズショッカーで擬似摩耗粉を作製し、形状、サイズについて確認を行った。作製した擬似摩耗粉の粒度分布測定結果がクロスリンクポリエチレンと同様であり、これを擬似摩耗粉として安全性評価に用いることに決定した。

### 研究開発項目 3：PMDA 相談

平成 28 年 2 月 24 日に PMDA 全般相談を実施し、生物学的安全性評価 GLP 試験の項目が示された。

また、継続的に安定した供給が可能な CNT を選定することを勧められた。

平成 29 年 1 月 11 日に PMDA 対面助言準備面談を行い、非臨床試験項目について問題がないことを確認した。次は治験プロトコル相談に進むことを勧められた。

### R & D Item 1: Development of carbon nanotube (CNT) composite polyethylene sockets

As the production of conventional CNTs has been discontinued, we have developed 3 new types of CNT composite polyethylene polymers using a heat-mix process for incorporation into artificial joints. We have established mixing conditions and CNT compositions that enable the coating of polyethylene surfaces with fewer CNTs than before and the production of high wear-resistant complexes that perform as well as current cross-linked polyethylene. Higher impact resistance has also been achieved as compared with cross-linked polyethylene. As a result of these advancements, we are determining the optimal CNT type and conducting tests for

mass-production.

Three-dimensional finite-element analysis on the shape design of new artificial joints has confirmed that current artificial sockets can be replaced by CNT composite polyethylene sockets. Moreover, improvements in wear testing devices have enabled comparisons of wear particle formation between CNT composite polyethylene and cross-linked polyethylene, which are known as wear resistance materials.

#### R & D Item 2: Safety testing

We have evaluated the biological and physiological reactions inside rat knee joints over 26 weeks following the injection of CNTs. Slight inflammation occurred in the synovial tissue immediately after injection but soon subsided. We also assessed if CNTs injected into knee joints moved to other organs over time and found no such displacement.

In ongoing trials, CNTs have been injected into the joints and veins of genetically modified carcinogenetic mice for carcinogenicity assessment over 26 weeks.

Lastly, we have measured the configuration and size of pseudo wear particles of newly developed CNT composite polyethylene by a Multi-Bead Shocker. As the particle size distribution of the pseudo wear debris was the same as that of cross-linked polyethylene, we will proceed with safety evaluations.

#### R & D Item 3: Consultation with the Pharmaceuticals and Medical Drugs Agency (PMDA)

Good Laboratory Practice (GLP) test items for biological safety evaluation were discussed in a PMDA consultation on February 24<sup>th</sup>, 2016. Main PMDA advice included the selection of CNTs that could be supplied stably and continuously.

A later PMDA preparation meeting on January 11<sup>th</sup>, 2017, confirmed no problems with non-clinical test items. Resolutions included proceeding to the preparation of clinical trial protocol.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Kuroda C, Haniu H, Ajima K, Tanaka M, Sobajima A, Ishida H, Tsukahara T, Matsuda Y, Aoki K, Kato H, Saito N. The dispersion state of tangled multi-walled carbon nanotubes affects their cytotoxicity. *Nanomaterials* 2016;6:219.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Saito N. Carbon nanotube application and safety in artificial joint. EMN Meeting On Carbon Nanostructures, Orlando, USA, February 19-23, 2017.

2. 齋藤直人. カーボンナノチューブを用いた新しい人工関節の開発 (グローカリゼーション講演), 第 127 回中部日本整形外科災害外科学会, 松本, 2016.9.30-10.1.
3. 多層カーボンナノチューブの異なる分散条件による細胞応答性, 口頭, 黒田千佳, 羽二生久夫, 傍島淳, 野村博紀, 生田太郎, 青木薫, 安嶋久美子, 岡本正則, 田中学, 滝沢崇, 吉田和薫, 齋藤直人. 第 43 回日本毒性学会学術年会, 名古屋, 2016.6.29-7.1
4. 多層カーボンナノチューブのラット膝関節内注射による他臓器への移行の検討, ポスター, 傍島淳, 齋藤直人, 羽二生久夫, 青木薫, 岡本正則, 田中学, 滝沢崇, 吉田和薫, 大石歩, 安嶋久美子, 黒田千佳, 加藤博之. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会, 福岡, 2016.10.13-14
5. 多層カーボンナノチューブの分散性による細胞毒性評価への影響, ポスター, 羽二生久夫, 黒田千佳, 安嶋久美子, 石田悠, 田中学, 傍島淳, 青木薫, 加藤博之, 齋藤直人. 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016, 福岡, 2016.11.21-11.22
6. 摘出リンパ管を用いた新規の生体安全性評価法の確立について, ポスター, 安嶋久美子, 黒田千佳, 齋藤直人, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016, 福岡, 2016.11.21-11.22
7. 摘出リンパ管灌流システムを用いたナノ粒子のリンパ管に与える影響について, 口頭, 黒田千佳, 安嶋久美子, 青木薫, 齋藤直人, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016, 福岡, 2016.11.21-11.22
8. 超高分子量ポリエチレン/CNT 複合体による耐磨耗材料の開発, 口頭, 宮前和貴, 沖原 巧, 第 65 回高分子討論会, 国内
9. 人工関節に用いる超高分子量 PE/CNT 複合材料の開発, 口頭, 宮前和貴, 沖原 巧, 成形加工シンポジア, 2016/10/27, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 人工関節に炭素繊維探る「研究室おじゃまします」、齋藤直人、信濃毎日新聞、2016/12/2、国内

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医療機器開発推進研究事業

(英語) Research on Development of New Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 世界初・日本発のカーボンナノチューブ複合ポリエチレンソケットを使用した人工関節の実用化研究

(英語) Medical Research for world-leading studies on the practical application of polyethylene sockets and artificial joints containing carbon nanotubes

研究開発担当者 (日本語) 取締役 石坂 春彦

所属 役職 氏名：(英語) Haruhiko Ishizaka, Director

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) CNT ポリエチレンソケット開発およびPMDA相談

開発課題名：(英語) Development of CNT polyethylene sockets and consultation with PMDA

研究開発分担者 (日本語) 部長 中川 誠治、課長 西村 直之、課長代理 植月 啓太、主任 綱嶋 義貴、主任 鈴木 悠悟、係員 渡邊 稜太

所属 役職 氏名：(英語) Seiji Nakagawa, General Manager, R&D Dept.

Naoyuki Nishimura, Manager, Production Dept.

Keita Uetsuki, Deputy Manager, R&D Dept.

Yoshitaka Tsunashima, Senior Researcher, R&D Dept.

Yugo Suzuki, Quality Assurance Dept.

Ryota Watanabe, R&D Dept.

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・所長/教授 齋藤 直人\_\_  
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 0 件、国際誌 0 件)

特になし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

特になし

(3)「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特になし

(4)特許出願

特になし