

<全069> 「安心・安全な歯科医療を実現する純国産の早期治癒型 歯科インプラントの開発」

(委託先) 公益財団法人ひろしま産業振興機構、
 (再委託先) トーヨーエイテック株式会社、株式会社キャステム、株式会社ジーシー、国立大学法人広島大学、学校法人近畿大学
 プロジェクトリーダー トーヨーエイテック株式会社 表面処理事業部 主幹 中谷 達行
 サブ・プロジェクトリーダー 株式会社キャステム 製造技術部 MIM課 課長 中山 英樹
 (連絡先:所属・氏名・電話・FAX・E-mail) 公益財団法人ひろしま産業振興機構
 研究開発推進担当 課長 打田 準 電話082-240-7712 FAX082-504-7317
 E-mail j-uchida@hiwave.or.jp

1. 研究開発の背景と目的

我が国の歯科インプラントの医療現場では、顎骨不足の患者に治療できないケースがあり、信頼性の確保も不十分であるという喫緊の大きな課題がある。また、製品の主流は外国製品である。これら歯科医療現場の課題を解決するために、地域の特色あるものづくり技術（MIM・研削・コーティング）を活用し、低侵襲かつ早期治療を可能とする純国産の高付加価値・低コストな歯科インプラントの開発を行う。

2. 研究開発の体制

戦略的基盤技術高度化支援事業等の国の委託事業の事業管理機関を過去30件以上務めた実績のある（公財）ひろしま産業振興機構を事業管理機関とし、(株)キャステム、(株)ジーシー、トーヨーエイテック(株)、広島大学及び近畿大学を研究機関としたメンバーで研究組織全体を構成している。

総括研究代表者（PL）のトーヨーエイテック(株)、副総括研究代表者（SL）の(株)キャステムを中心として、各機関のものづくり技術、専門性を活かした医工連携により、研究実施内容を3つのサブテーマ（①インプラント体の基材加工技術開発、②骨適合DLCコーティングの密着性の改良及び③生物学的安全性評価および予備性能評価）に分け、各研究機関の密接な連携の下、各研究機関が分担して研究を実施している。

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

DLC コーティングによる生体適合表面機能及び、溶製材では得られない特性をもつMIM基材との相乗効果によって、外国製品を凌駕する純国産インプラント体（フィクスチャー）実現を目指す（図1）。本事業の全体目標は、これまで培ってきた技術シーズを基に、既承認製品以上の性能確保および製品スペックの決定と位置付ける。さらに薬事承認に必要なエビデンスの整備と非臨床試験実施に向けた予備的な知見を得る事を開発の目標とする。

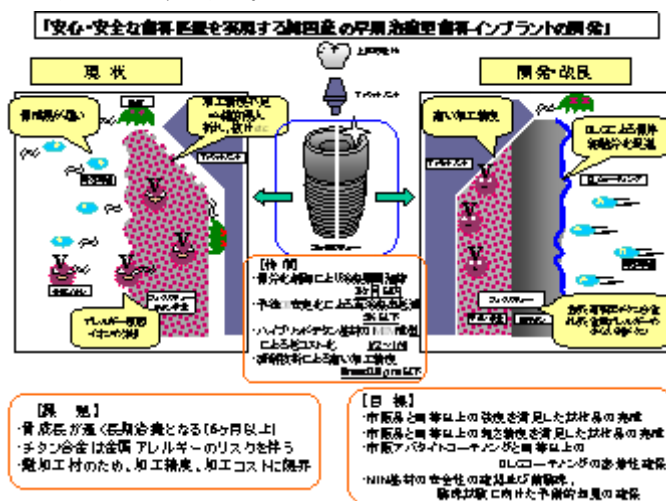


図1. 本事業実施内容の概要

3-2 インプラント体の基材加工技術開発

3-2-1 MIMハイブリッド成型加工技術の開発

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要 (株)キャステム、近畿大学、(株)ジーシー、トーヨーエイテック(株)

【開発内容】ジーシーのデザイン及び近畿大学の強度設計を基に、MIM (Metal Injection Molding: 金属粉末射出成形法) 加工技術を用いて顎骨と接触する外周を純チタン、芯部を 6Al-4V-Ti 等の合金とした「MIM ハイブリッドインプラント体」の試作、及びハイブリッド構造の強度についてはシミュレーション解析と共に試作品の強度試験による強度の検証を行う。

【目標】市販品と同等以上の強度を満足した試作品の完成

【達成状況】外周を純チタン、芯部を 6Al-4V-Ti 等の合金とした「MIM ハイブリッドインプラント」の設計・試作作製を行った (図 2)。歯科インプラントの承認ガイドライン¹⁾に準じて試作品の疲労試験を実施した。試験装置導入時期の影響により事業期間では試験条件の検証までに行い終えた。引き続き高強度が得られる製作条件を確立する。また、6Al-4V-Ti 等をシミュレートできる有限要素解析ツールを作成した。



図 2. MIM で製作したハイブリッドチタンインプラント体

3-2-2 MIM 成型体の研削仕上げ加工技術の開発

(トーヨーエイテック(株)、(株)キャステム、(株)ジーシー)

【開発内容】難削材の微小な内径面の研削仕上げが可能な工作機械を開発し、MIM 加工されたチタン基材について勘合部の研削加工の検討を行い、「MIM ハイブリッドインプラント体」の試作を行う。

【目標】市販品と同等以上の粗さ精度を満足した試作品の完成

【達成状況】研削旋削加工システムの設計は完了し、旋削性能について、市販品と同等以上の加工精度を確認した。MIM 基材の仕上げ研削加工で粗さ精度の向上

を確認した (図 3)。また、加工除去量が少なく済む MIM 品において、加工工具の磨耗が半減することを確認できた。これにより、加工コストの低減が可能となることが分かった。

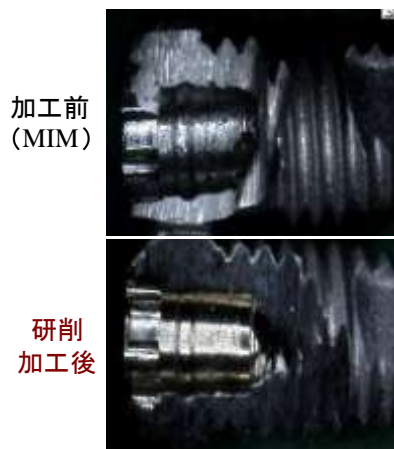


図 3. 内径研削加工前後の MIM インプラント体外観

3-3 骨適合 DLC コーティングの密着性の改良

(トーヨーエイテック(株)、(株)ジーシー)

【開発内容】コーティングインプラントのガイドライン案を基に、DLC コーティングの密着性を評価し改良を検討する。

【目標】市販アパタイトコーティングと同等以上の密着性

【達成状況】DLC の密着強さを改良した。また、アパタイトコーティングの標準的な密着力評価方法であるセラミック溶射密着性試験 (JIS8666) で DLC コーティングの密着力を評価した結果、この試験方法の荷重範囲において、DLC は全く剥離しない事を確認した (図 4)。

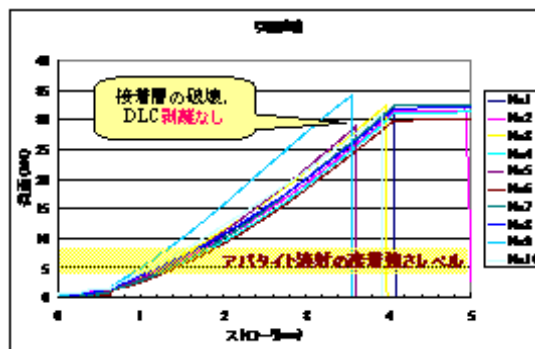


図 4. 溶射密着試験による DLC 試験片の荷重・ストローク線図

3-4 生物学的安全性評価および予備性能評価

(広島大学、(株)キャステム、トーヨーエイテック

平成 22 年度 課題解決型医療機器の開発改良に向けた病院・企業間の連携支援事業 成果報告概要
(株、(株)ジーシー)

【開発内容】医工連携により、歯科インプラント承認に必要な生物学的安全性評価項目の試験実施、及び「DLC コート MIM ハイブリッドインプラント体」についての *in-vitro* と *in-vivo* 予備実験による非臨床の性能確認を行う。

【目標】MIM 基材の安全性の確認及び非臨床、臨床試験に向けた予備的知見の確保

【達成状況】*in-vitro* 予備性能評価においてコントロールチタンと比較して有意に骨適合性を示す新たな DLC が得られた。また、MIM 基材の生物学的安全性試験は 8 項目を実施し、全て合格であった (図 5)。

●生物学的安全性試験

・GLP基準 ISO10993準拠

試験名称：	判定結果
1) 細胞毒性試験	合格
2) 急性全身毒性試験	合格
3) 遺伝子毒性試験 (突然変異試験)	合格
4) 皮膚刺激性試験 (皮内反応試験)	合格
5) 皮膚感作性試験	合格
6) 短期筋肉内埋植試験	合格
7) 4週間 ISO 筋肉埋植試験	合格

図 5. 生物学的安全性試験結果

4. 得られた成果

本事業の全体目標である既承認製品以上の性能確保及び薬事承認に向けたエビデンスの蓄積に関して、DLC コーティングは市販製品に採用されるアパタイト溶射の試験方法では測定できない密着力レベルにあり、格段に高い密着性を示すことを確認した。尚、この試験実施は外部公的機関によるため、結果資料は引き続き薬事承認のエビデンスに活用される。

次に MIM ハイブリッドインプラント体は外周を純チタン、芯部を 6Al-4V-Ti 等の合金としたハイブリッドの製作工程が確立し、強度検証の環境も整った。この強度検証は歯科インプラント承認ガイドライン¹⁾に沿った試験方法のため、目標強度が得られた時点で薬事申請のエビデンスとして活用可能となる。さらに MIM 基材の生物学的安全性は 8 項目に渡り、全て合格となった。

非臨床試験実施に向け、DLC コーティングの *in-*

vitro 予備性能試験において、DLC コーティングの骨適合性に関する新たな知見が得られた。

以上の結果より、本事業で得られた成果は歯科インプラントの薬事承認に活用できるのみならず、他の医療機器へ、これらの技術を応用する際にも活用できる重要なエビデンスとして位置付けられる。

5. 薬事対応の状況

製品化にあたり、既にジーシーで市販している物を基本デザインとする。従って、薬事承認を得る上で、新規材料に該当する項目に対する追加のエビデンスが必要となる。そこで本事業ではこれら薬事申請に向けたエビデンスを充実させるため「MIM チタン基材の生物学的安全性」、「MIM チタン基材の機械的信頼性」、「骨適合 DLC コーティングの機械的信頼性」について、評価を実施した。これらの成果に加え、これまでに蓄積してきたエビデンスを補足する事により、薬事申請への対応がより容易となる。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

新規技術に関して、*in-vitro* 予備性能評価においてコントロールチタンと比較して有意に骨適合性を示す新たな DLC が得られた。

生産加工に係る新規技術として、MIM 法を用いたニアネットシェイプ加工を行い、尚且つ、生体適合性のより高い純チタンとする溶性材では実現し得ない、ハイブリッド基材加工技術が生まれた。

7. 開発した製品の市場性

インプラント体単体の国内市場は 161 億円/年 ('07:平成 19 年) で前年度比 22.5%と極めて高い成長率を示している²⁾。今後は低価格化と高付加価値化に 2 分すると予測される市場動向に対し、本事業で検討した MIM や DLC 等の要素技術は、ニアネットシェイプによる高い生産性と骨適合性の優れた表面処理によって、いずれの市場動向もリードできる技術である。また、歯科インプラントに留まらず、人工関節などの整形領域にも応用が可能な技術であり、本研究成果を基盤とした製品によって新たな治療の領域が拡がり、また、難治療患者への治療提供を可能とすることでインプラント市場のさらなる創出を図り、医療機器産業の市場を牽引することが見込まれる。

今後の技術的な課題として MIM ハイブリッドイン

8. 今後の事業展開計画

事業化の展開に於いては、商品の優位性が重要となる。本研究開発で目指す「MIM ハイブリッドインプラント体」及び「DLC コート MIM ハイブリッドインプラント体」は、これまでの海外主導の技術に対して、骨成長を積極的に促進させる技術を盛り込むコンセプトの点で海外メーカー品を凌駕する。また、MIM 法によるニアネットシェイプ加工は、他の切削加工と比べ、価格競争力の面でも有利である。

国内上市に向けた戦略として、臨床が不要の欧州での販売をファーストステップとする。欧州販売の 4 年後に欧州での実績を元に国内上市を目指す。尚、製造販売業者となるジーシーは世界的な歯科材料トップメーカーであり、各国で販売ルートを確立している。インプラント製品に関しても国内および欧州に上市しており、薬事承認のノウハウは既に持ち合わせている。今後は同社により事業化への対応を進めていく予定である。また、トーヨーエイトックは欧州で販売される冠動脈ステントの基材を製造しており、ISO13485 認証取得をはじめ、医療機器部材の製造に関する実績を持ち合わせている。ステント事業へ歯科インプラントを加えることで製造業許可への対応を実施する予定である。

9. まとめ

本研究開発の成果として、MIM ハイブリッドインプラント体の実現、並びに新たな DLC コーティングによる骨適合性能が得られた。さらに技術の開発により、DLC コーティングの優れた密着性や、MIM 基材の高い生物学的安全性が確認された。これは当初目標として掲げていた薬事承認に必要かつ重要なエビデンスの蓄積となり、目標は達成された。

本事業で得られた成果の活用により、諸外国に先駆けて純国産技術による高強度、高品質かつ骨成長を促す世界的にも類を見ない高付加価値の医療機器製品を低コストで市場に投入することが実現可能となる。本技術で開発した「DLC コート MIM ハイブリッドインプラント体」は、競争力の高い国産製品となり、海外製品からの市場奪還を可能とする。これにより、国内の医療機器産業は強化され、早期に国民の健康へ還元が期待できることから、本研究開発の意義は大きい。

プラント体の機械的強度の検証や、DLC コーティングの骨適合メカニズムの解明などが残されている。これらは本事業メンバーの協力のもと、引き続き研究を進めていく。

最後に、本研究開発で得られた要素技術は歯科インプラントに留まらず、人工関節などの整形領域にも応用が可能であるなど、本研究成果を基盤とした製品によって新たに治療領域が拡がり、また、難治療患者への治療提供を可能とすることでインプラント市場全体のさらなる創出を図れることが期待できる。本研究成果が医療機器産業の市場を牽引するように、継続して事業化開発に取り組んでいきたい。

[引用文献]

- 1) 薬食機発 0525004 号厚生労働省医薬食品局長通知
- 2) 歯科機器・用品年鑑 2009 年版：アールアンドディ

[研究発表]

特になし

[特許申請]

特になし

