

<全 143> 界面制御CNTコンポジット材料を用いた高機能人工関節の開発

(委託先) 財団法人 長野県テクノ財団

(再委託先) ナカシマメディカル株式会社、MEFS株式会社、

国立大学法人 信州大学、国立大学法人 岡山大学、

独立行政法人国立高等専門学校機構 徳山工業高等専門学校、

岡山県工業技術センター

プロジェクトリーダー ナカシマメディカル株式会社 常務取締役 蔵本 孝一

サブ・プロジェクトリーダー 国立大学法人 信州大学 医学部 教授 齋藤 直人

(連絡先:ナカシマメディカル株式会社開発部 西村 直之

TEL 086-286-9200 FAX 086-286-9201 E-mail n-nishimura@nakashima.co.jp)

1. 研究開発の背景と目的

変形関節症や関節リウマチ等により、人工関節手術を必要とする患者数が近年飛躍的に増加している¹⁾。しかし人工関節にはポリエチレンの摩耗やセラミックスの破損などのために、再手術が必要になるという大きな問題がある。術後 20 年で再手術が行われる患者数は全体の 10%を上回り、人工関節の長寿命化を切望する医療現場の声は大きい。このため、CNT (carbon nanotube) を用いた耐久性の高いポリエチレンやセラミックスを開発し、再手術を必要としない高機能人工関節の臨床応用を実現する。

本プロジェクトにおいては 1) ナノカーボンポリエチレン材料の開発 2) ナノカーボンアルミナ材料の開発 3) 生物学的安全性 (GLP などを含む) 4) 治験準備を実施した。

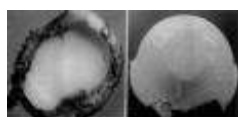


図 1 破損した人工関節

2. 研究開発の体制

研究組織は財団法人 長野県テクノ財団を事業管理機関とし、産学官 6 つの再委託先で構成している。本プロジェクトは大きく分けて 2 つの部材の開発、ナ

ノカーボンの安全性の確認、臨床に向けた活動を実施することにある。

1) ナノカーボンポリエチレン材料の開発:

ナカシマメディカル(株)、MEFS(株)、徳山工業高等専門学校、岡山県工業技術センター

2) ナノカーボンアルミナ材料の開発:

ナカシマメディカル(株)、岡山大学、MEFS(株)、岡山県工業技術センター

3) 生物学的安全性:

信州大学、ナカシマメディカル(株)

4) 治験準備:

ナカシマメディカル(株)、信州大学

3. 研究開発の実施内容

3-1 研究開発の全体像

1) ナノカーボン複合ポリエチレンにおいて

耐摩耗性/耐衝撃性において従来製品(クロスリンクポリエチレン)と同等以上であること (現状線摩耗量 0.1mm 以下/年、耐衝撃はクロスリンク以上)

2) ナノカーボン複合アルミナ材料において

機械的物性において破壊靱性値 $K_{IC}=8$ 以上であること

曲げ強度において 500MPa 以上であること

3) 臨床試験関係

治験を行う為に、ポリエチレン材において GLP 試験が終了すること。

4) 治験準備

PMDA への薬事相談を行うこと。

3-2 ナノカーボンポリエチレン材料の開発

1) 材料・製品の試作に関してはナカシマメディカル(株)、MEFS(株)を中心として試作を進めた。2) 材料物性評価は岡山県工業技術センター、徳山工業高等専門学校を中心に評価を行った。3) シミュレーション試験に関しては人工股関節シミュレータを保有するナカシマメディカル(株)にて実施を行った。4) 量産試験は人工関節メーカーであるナカシマメディカル(株)にて実施した。



左：試作したライナー 右：従来のライナー

図 2 試作したナノカーボンポリエチレンライナー

図3に本開発品のアルミナボールに対する耐磨耗性試験結果を示す。耐磨耗性に関しては比較対象であるクロスリンクポリエチレン材料と同等であることを確認出来た。耐衝撃性に関しては目標値を達成することが出来た。現在は人工股関節シミュレータにて評価中である。

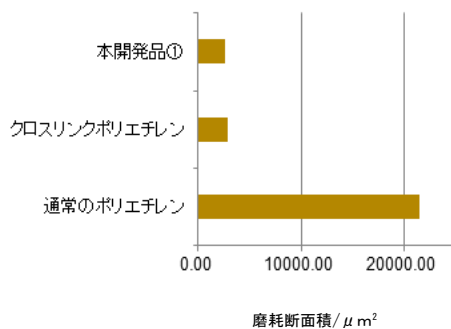


図 3 耐磨耗性試験結果

3-3 ナノカーボンセラミックス材料の開発

1) 材料・製品の試作に関しては岡山大学、ナカシマメディカル(株)、MEFS(株)が中心となり実施した。2) 材料物性評価に関しては、岡山大学、ナカシマメディカル(株)にて行った。3) シミュレーション試験に関しては人工股関節シミュレータを保有するナカシマメディカル(株)にて実施を行った。4) 量産試験は人工関節メーカーであるナカシマメディカル(株)にて実施した。



図 4 試作したナノカーボンアルミナ骨頭

これまでに破壊靱性値として $K_{1C}=7.3$ (従来のアルミナ $K_{1C}=4.0$ 程度) を得ている。また破壊強度としては 468MPa 程度を得ている。

今後更に強度向上、破壊靱性値向上を目指す。

3-4. 生物学的安全性

安全性試験の確認においては、薬事戦略相談への事前面談での指摘で摩耗粉の安全性試験を実施した。以下に摩耗粉の細胞毒性評価結果を示す。通常のポリエチレン摩耗粉 (PE) に対して本開発品 (ポリ+CNT) ではコロニー数が多いという結果となった。

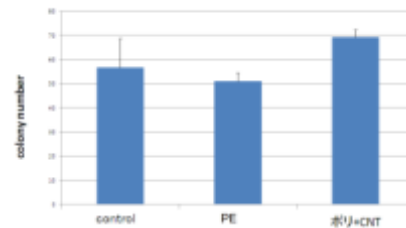


図 5 摩耗粉の細胞毒性評価

(コロニー数が少ないほど毒性が高い)

摩耗粉の細胞毒性は通常のポリエチレン以下であることを確認した。

ナノカーボン複合ポリエチレン材料において、薬事承認申請に必要な GLP 試験の実施を行った。現在ほぼ終了しており、安全性に関して特に問題は発生していない事を確認している。

その他、ナノカーボン複合アルミナ材料においても前倒しで一部 GLP 試験を実施している。

3-5. 治験準備

当初、無料相談から実施し、薬事相談に移行した。

6/23 PMDA 薬事申請無料相談 実施

8/12 薬事戦略相談 事前面談の実施

(摩耗粉の安全性試験実施の指示)

1/20 PMDA 薬事戦略相談の実施

4. 得られた成果

1) ナノカーボンポリエチレン材料の開発はほぼ予定通り達成出来た。

耐摩耗性、耐衝撃性に関しては十分な値を得ることが出来た。今後は人工股関節シミュレータにて年間線磨耗量の計測を行い、次のステップに進める予定である。

2) ナノカーボンアルミナ材料に関しては目標値に対して 85%程度の達成度である。今後先述の項目を検討して性能向上に努める。

3) 安全性試験の実施に関しては追加項目も含め達成出来た。

当初予定していた新規に採用したナノカーボン材料の細胞毒性などを確認し、安全性を確認できた。また国衛研からの指摘により追加でナノカーボンポリエチレン材料の磨耗粉に関して細胞毒性評価を実施し、安全性を確認出来た。

4) 治験準備においては薬事戦略相談まで実施し、達成出来た。

5. 薬事対応の状況

本製品・システムは体内埋入医薬品であるために、クラスⅢにて申請する予定である。本年度において GLP 試験などのデータパッケージ仕様の作成、開発から治験までに置いての全体のタイムスケジュールなどを作成した。

本事業年度中に薬事対応に関して取り組んだこととしては申請に係る計画書、データパッケージ仕様書の作成などを実施した。また併せて GLP 試験等を実施した。

システム名：CNT-SN システム

薬事相談としては以下の活動を行った。

PMDA 薬事申請無料相談 実施

薬事戦略相談 事前面談の実施

PMDA 薬事戦略相談の実施

今後、開発前相談へ移行する予定である。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

創出する知的財産に関しては、ナノカーボンポリエチレン材料の構造に係る知財、ナノカーボンアルミナ材料に関しては構造、製造方法に係る知財を出願もしくは出願予定である。

また本プロジェクトにおいてナノカーボンポリエチレン材料の原料合成装置を試作した。

7. 開発した製品の市場性



図 6 代表的な人工股関節の素材の利点と欠点

(UHMWPE：超高分子量ポリエチレン(人工関節に用いられる代表的なプラスチック))

人工股関節においては、この 10 年以内でヘッド及びライナーにおいて CoCr ヘッド/ポリエチレンライナーの他に CoCr ヘッド/CoCr ライナー (Metal On Metal) が使用実績を伸ばしてきた。しかし磨耗などによる血中イオン濃度の上昇などを受け、近年では限られた症例にのみ適用され、徐々にその使用実績を減少させている。現在のところ従来製品である CoCr ヘッド/ポリエチレンライナーが主流と成っているが、磨耗しにくいクロスリンクポリエチレンですら僅かに出る磨耗粉の安全性に関して疑問視されている。他方、Ceramics ヘッド/Ceramics ライナー (Ceramics on Ceramics) のいは、全くといっていい程磨耗しないといわれているが、破壊、表面粒子の剥落などが発生しており、解決の課題を模索している。

これらの課題を抱えている人工股関節に適用出来ることにより現在市場の 80%以上を占めている海外製人工股関節を国内製に置き換えることが可能である。

またその特性を生かして他の関節への適用を考える。

8. 今後の事業展開計画

本事業化において一番の問題は先述の通り、生物学的安全性への課題をクリアすることである。この課題は単に研究レベルで対応できるものでなく、社会的な安全に対する要求を満足する必要がある。このことはかなり大きな課題であり、その課題の克服が本事業のタイムスケジュールを大きく左右するものである。本事業は大きく分けて 2 つの材料から成り立っており、進捗に応じて各々進めていくことになる。

(1) ナノカーボンポリエチレン材料の開発 (人工股関節ライナー向け)

現在のところ製品化にまで完成しており、最終の人工股関節シミュレータでの試験を行っているところである。

(2) ナノカーボンアルミナ材料の開発(人工股関節骨頭)

現在素材の改良を行っているところであり、近日中に試験生産を実施する。

今後治験が必要になる為、早ければ平成 29 年ごろより先行しているポリエチレンライナーの上市を予定している。

9. まとめ

人工関節、特に人工股関節には様々な材料の組み合わせにより、それぞれの特徴を生かした人工股関節が開発されてきた。しかしそれぞれの材料には優位性がある一方で同時に欠点も存在する(図 6)。これらの問題を解決することが真に安心・安全である人工関節を患者に提供することになる。本研究開発により、先ずはじめに耐磨耗性、耐衝撃性に優れた人工股関節用ライナーを開発した。クロスリンク処理されていないポリエチレンが従来から使用されており、現在の主流はクロスリンクポリエチレンである。これらの材料では耐磨耗性が向上している反面、耐衝撃性においては非常に弱くなっている。しかし本開発品であるナノカーボンポリエチレン材料では、その欠点を克服し、耐磨耗性、耐衝撃性両方を満たす材料の開発に成功した。

次にナノカーボンアルミナ材料の開発であるが、現在目標値に対して約 85%程度の達成度であるが、従来のアルミナの破壊靱性値に比較して約 2 倍程度と大きく向上出来ることが判っている。今後、ナノカーボン/アルミナ界面構造をさらに改良を継続して、目標達成出来るものと考えている。

生物学的安全性に関しては、これまでに GLP 試験等を実施し、これまでのガイドラインに従った試験では問題ないことを確認している。しかしナノカーボン自体天然に存在しうるものではなく、人工的に合成されたものである。このことを考慮すると従来のガイドラインの試験だけでなく、更に立ち入った毒性に係る研究が必要となってくる。医療機器の承認を得るためには「国民への説明義務」が必ず必要となってくる。本

製品に関しても同様の義務が生じるわけであるため、学会などを通じての安全性の判断などを論文と言うツールを通して行っていく必要がある。

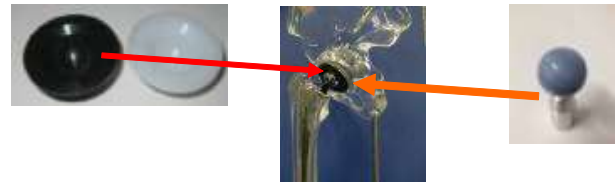


図 7 開発した CNT-SN システム

[引用文献]

1) 厚生労働省 平成 20 年度 患者調査資料

[研究発表]

なし

[特許申請]

[1] 特願 2012-6194 アルミナセラミックス複合材料

代表発明者：西村 直之

