

## ＜全144＞「生体との不適合を解決するための高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの開発」

(委託先) 東海部品工業株式会社、(再委託先) 学校法人東邦大学医学部、公立玉名中央病院、独立行政法人産業技術総合研究所

プロジェクトリーダー (独)産業技術総合研究所 HTRI研究部門 高機能生体材料G 主任研究員 岡崎義光

サブ・プロジェクトリーダー 東海部品工業(株) 代表取締役 盛田 延之

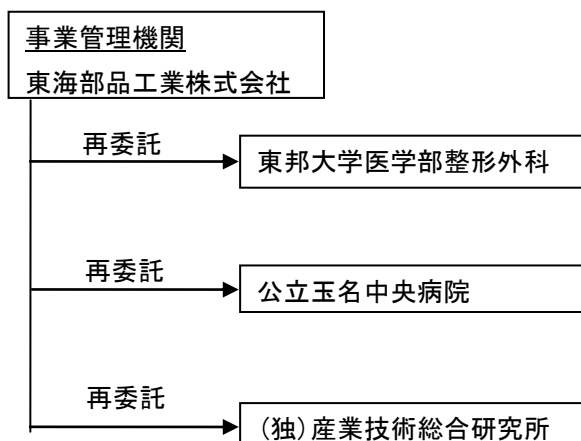
(連絡先:東海部品工業(株) 専務取締役伊藤泰之、電話055-921-4174、Fax 055-924-0784、

E-mail: ito@tokaibuhin.co.jp)

### 1. 研究開発の背景と目的

整形外科分野を中心とした医療現場では、高齢者の骨折の増加及び骨疾患の低年齢化の傾向に伴い、患者の骨格構造及び骨形状には個体差があり、生体との不適合問題を解決することが求められている。つまり、整形外科分野では、「生体との不適合を解決するための高生体適合性(カスタムメイド)治療機器(インプラント)の開発・早期実用化」という課題・ニーズがある。次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)/医療機器開発ガイドライン評価検討会(経済産業省)の合同事業において、患者の個々の骨格構造及び症例に最適化したカスタムメイドインプラント(骨接合材料および人工関節)に対して「審査基準」及び「開発ガイドライン」の策定が積極的に行われている。これらの不適合の問題を解決するために、策定されている「開発ガイドライン」及び「審査基準」を参考に中小企業の先端的なものづくり技術を活用し、「生体との不適合を解決するための高生体適合性(カスタムメイド)インプラント開発」という研究開発を実施した。

### 2. 研究開発の体制



総括研究代表者 (P L)	
所属	(独)産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 高機能生体材料グループ
役職	主任研究員
氏名	岡崎 義光

副総括研究代表者 (S L)	
所属	東海部品工業株式会社
役職	代表取締役
氏名	盛田 延之

### 3. 研究開発の実施内容

#### 3-1 研究開発の全体像

次世代医療機器評価指標(厚生労働省)/(経済産業省)合同事業で検討されている通り、整形インプラント治療分野では、骨格構造に個体差があり、生体との不適合問題を解決する課題がある。これを解決するため、生体適合性の高い材料を用い、個体適合性を有するカスタムメイドインプラントを設計・製造する技術を開発する。

具体的には、医師との連携により、患者個々の骨形状および症例に最適化した高生体適合性(カスタムメイド)インプラントを、高生体親和性素材(Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金)を用いて一週間以内に設計・製造できるシステムを開発する。また、カスタムメイド骨接合材料(ショートフェモラルネイル、骨プレート、髄内釘)及びカスタムメイド大腿骨ステムを開発・早期実用化する。ショートフェモラルネイルから骨プレート、

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  
 髓内釘及び大腿骨ステムの順で薬事製造承認申請を可能とする。これらの技術の開発・実用化により、これまで製造承認申請が不可能とされていたカスタムメイドインプラントを用いた治療を可能とする。

### 3-2 <高生体親和性 Ti 合金の低コスト型鍛造成型技術の開発> 東海部品工業株式会社及び産業技術総合研究所

丸棒を用いて、日本人の体形に最適化した大腿骨ステムを 2 製品形状以上型鍛造成形する。

ステム形状への型鍛造の条件を制御することで、体重が負荷される方向に対して、耐久性の高い金属組織の配向になるように組織制御する。商用規模で直径 65~25 mm の範囲内で丸棒鍛造を実現する。

### 3-3 <カスタムメイドインプラント短納期設計・製造技術の開発> 東海部品工業株式会社

患者の X 線 CT などの情報から、2~3 日以内を目安に患者の骨格構造、関節の動き及び症例に最適なカスタムメイドインプラントを設計、及びシミュレーションによる検証を行い、データから実際の加工までをそれを 1 週間以内で製造するためのシステムを構築する。

### 3-4 <カスタムメイド骨接合材料の製造技術の開発> 東海部品工業株式会社

カスタム化した大腿骨ショートネール、上腕骨髓内釘、大腿骨髓内釘、橈骨プレートを切削加工などにより製造する技術を開発し、それぞれ 1 製品以上作製する。

### 3-5 <3 次元空間構造体及び表面処理技術の開発> 東海部品工業株式会社及び産業技術総合研究所

大腿骨ステム近位の骨生成・骨固定に寄与する 3 次元空間構造体の設計・製造技術を開発する。また、自発的な骨生成をもたらす 3 次元空間構造体上の表面処理技術を開発する。さらに、細胞毒性試験、ウサギ大腿骨内への埋植試験後のプッシュアウト試験を実施する。

### 3-6 <カスタムメイド骨接合材料の製造技術の開発> 東海部品工業株式会社

カスタムメイド大腿骨ステム及びカスタムメイド人工股関節カップの設計・製造技術を開発する。

### 3-7 <カスタムメイド製品の力学的安全性評価> 産業技術総合研究所

素材の疲労強度、製品のデザイン、製品にかかる負荷荷重などからカスタムメイドインプラントの耐久性試験を実施する。

### 3-8 <カスタムメイド臨床研究> 東邦大学医学部及び公立玉名中央病院

日本人に最も適したカスタムメイド骨接合材料(髓内釘)及び人工股関節(大腿骨ステム)デザインに必要な骨格構造データの提供、インプラントの構造及びデザインに関する指導、カスタムメイド製品の臨床的な情報を提供する

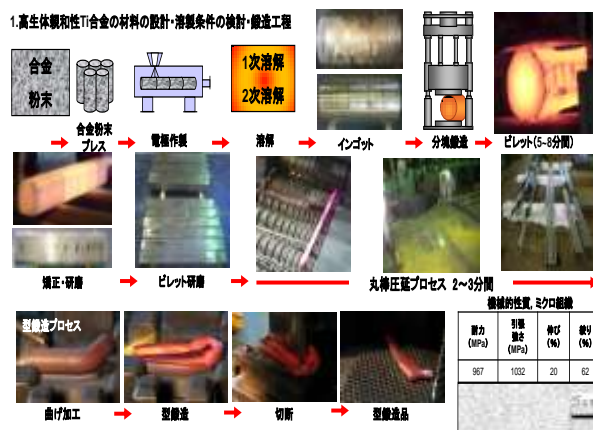
### 3-9<本件実施計画の管理運営> 東海部品工業株式会社

本事業の円滑な事業推進を図るため、「カスタムメイドインプラント開発推進委員会」を設置しつつ、研究の進捗等の管理・運営を行う。

## 4. 得られた成果

### <高生体親和性 Ti 合金の低コスト型鍛造成型技術の開発>

Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金インゴットを 1250℃で 7 時間以上の均質化処理を行い、その後、1150℃付近での高温鍛造を加えることで、鑄造組織を完全に破壊し Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の品質を向上させた。欠陥は検出されず、13 mm までの連続丸棒圧延に成功し、均一な  $\alpha - \beta$  相組織で、高強度・高延性、107 回疲労強度を 650 MPa 以上を達成した。



〈カスタムメイドインプラント短納期設計・製造技術の開発〉

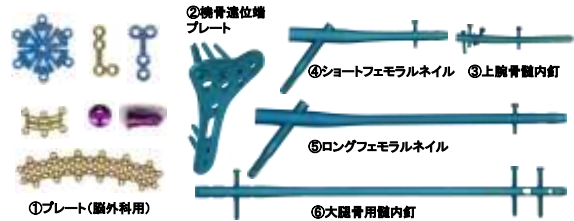
測定したデータから骨モデルの抽出を行い、骨の内外皮質骨の状況から髓腔形状の抽出や骨の中心等の基準寸法を測定し、その後、インプラント設計データと照らし合わせるために 3D CAD に持ち込み、標準インプラントとのテンプレートングを行い、最適な標準インプラントの選定と、必要に応じて、カスタム化して加工する場所の検討を行うことにより、カスタムインプラントの設計が可能となり、また一連の流れ(フロー)の効率化が可能となった。

3D 製品デザインと有限要素法による解析ソフトウェアを用いて、静的圧縮曲げ試験、および疲労解析を行い、実際に測定を行った値と比較評価を行った結果、製品デザインの力学的安全性をシミュレーション上において検証が行えることを確認した。さらに、製品デザインから CAD/CAM によってカスタムインプラントを加工でき、一連のフローを確立した。



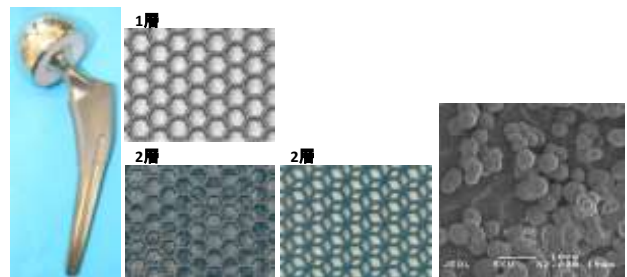
〈カスタムメイド骨接合材料の製造技術の開発〉

大腿骨ショートネイル、大腿骨ロングネイル、上腕骨髓内釘、大腿骨髓内釘については、CNC 自動旋盤を使用し切削加工を行った。橈骨プレートについては、マシニングセンタ及び <カスタムメイドインプラント短納期設計・製造技術の開発>にて新規導入した CAM を用い切削加工を行った。



〈3次元空間構造体及び表面処理技術の開発〉

自発的な骨生成・骨固定に寄与する 3 次元空間構造体の設計・製造が完了した。また、3 次元空間構造体の大腿骨ステム上への拡散接合試験を行った。さらに、ハイドロキシアパタイト粒子のメッシュ上への析出方法を確立した。細胞毒性は、無く、ウサギ大腿骨内プッシュアウト試験は、4 週目でメッシュ部が破損するほど高かった。



〈カスタムメイド人工股関節製造技術の開発〉

型鍛造によるステム製造と研磨による加工を行った。人工股関節カップ、ポリエチレンインサートの設計・加工、及びクロスリンク処理技術の検討を行った。Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の加工性は、Ti-6Al-4V 合金と同程度で、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の工具寿命は、焼なまし材>溶体化+焼なまし材>溶体化+時効材の順となった。



〈カスタムメイド製品の力学的安全性評価〉

型鍛造ステムの室温強度試験及び光学顕微鏡観察を行い、高強度・高延性であった。また、100~1250℃(50℃間隔)で高温引張り試験およびグリーブル試験で

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 成果報告概要は、高い変形能が確認できた。鍛造材のマイクロ組織観察は、かなり微細であった。さらに、型鍛造された大腿骨ステムの耐久性は、高かった。また、型鍛造材の疲労特性も優れていた。

#### 〈カスタムメイド臨床研究〉

日本人に最も適したカスタムメイド骨接合材料(髄内釘)及び人工股関節(大腿骨ステム)デザインに必要な骨格構造データの提供、インプラントの構造及びデザインに関する指導、カスタムメイド製品の臨床的な情報を提供した。

#### 〈本件実施計画の管理運営〉

本事業の円滑な事業推進を図るため、「カスタムメイドインプラント開発推進委員会」を設置しつつ、研究の進捗等の管理・運営を行った。

#### 5. 薬事対応の状況

整形インプラント関連の薬事製造承認申請は上記のみであり、この承認申請品をカスタムインプラント開発製品の基本製品とする。この製品は、平成 23 年 12 月 22 日に承認を受けた。薬食機発第 1215 第 1 号 整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標に準じて、頸体角、近位形状、長さの最適化等のカスタム化フェモラルネイルシステムの一変申請を行う予定である。

#### 6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果

高生体親和性 Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の鍛造技術、丸棒圧延技術、型鍛造技術の特許化を検討してきたが、短期間でもあり、新製品のラインナップを増やすことを優先したため、新規特許申請は行ななかった。ただし製品開発と同時並行的に特許の検討は、継続的に進める予定である。

#### 7. 開発した製品の市場性

カスタムメイドインプラントを臨床使用することは、骨温存治療の実現、固定性の獲得、低侵襲手術の実現、優れた機能再建、耐用年数の向上、早期リハビリテーションと早期社会復帰、再手術の減少などの優れた点を有している。すなわち症例に応じて個別の要求を満

足するカスタムメイドインプラントの臨床使用を通じて、患者、医療関係者の必要性を満たし優れた臨床成績を獲得することは、患者及び医療関係者のみならず医療経済上においても有益と考えられる

#### 8. 今後の事業展開計画

事業終了後 2 年目に固定性の高いカスタムメイドショートフェモラルネイの実用化(上市)、3 年目には、脳外科用骨プレートとねじ、4 年目には、大腿骨用ロングネイル、上腕骨用髄内釘の実用化、5 年目には橈骨用プレート及び大腿骨用髄内釘の実用化、6 年目には、カスタムメイド人工骨頭、大腿骨ステムの実用化を計画している。

#### 9. まとめ

現状の整形インプラント治療では、高齢者の骨折など高齢化社会の到来に伴い使用量は急増しているが、整形インプラントの約 90%が欧米からの輸入に依存する傾向が続いている。そのため、欧米人の平均的な体形及び身体の動きに基づき、インプラントが設計されており、東洋人と欧米人では骨格構造が異なり、患者の骨格構造及び症例に不適合な部分が存在し、患者の骨をインプラントに合わせて削ることで生体に適合させ対応することが多い。つまり、患者の骨格および骨形状には個体差があり、生体との不適合問題を解決することが急務となる。

そこで、本研究開発事業において、生体適合性の優れたチタン合金を用いて、生体適合性が良好で患者個々の体型(骨格構造)に最適化したカスタムメイドインプラントの設計・製造・加工技術、3 次元空間構造体の製造、アパタイト表面処理技術等を開発した。これらにより、高生体適合性素材を用い、患者の症例及び骨格構造に最適化したカスタムメイド治療が実現され、カスタムメイドインプラントの普及が促進され、同じく高齢化を迎え骨格構造が類似するアジア諸国への輸出が見込まれる。また、再置換手術の負担軽減による医療費の削減及び高齢者骨折による介護負担の軽減、国際医療交流事業と連携しアジアの富裕層患者が国内で手術することで、或いはカスタムメイドインプラントを用いた混合診療が認められることで、医療機器開発が促進され、医療機器産業の成長(輸入超過の軽減)が期待される。

[引用文献]

- 1) 勝呂 徹「平成 21 年度 次世代医療機器評価指標作成事業 カスタムメイド分野 WG 報告書」
- 2) 薬食機発第 1215 第 1 号 整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標, 2010.12.15
- 3) 薬食機発第 1207 第 1 号 整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標, 2011.12.07
- 4) 体内埋め込み型材料分野 高生体適合性インプラントカスタムメイド骨接合材料の開発ガイドライン 2010, 2010.11
- 5) 体内埋め込み型材料分野 高生体適合性インプラントカスタムメイド人工関節の開発ガイドライン 2010, 2011.11

[特許申請]

なし

[研究発表]

- [1] 宮代佳奈、盛田延之、岡崎義光、叶 新華、カスタムメイドインプラントの設計支援システムの開発、ライフサポートフロンテア講演会、2012 年 3 月 3 日
- [2] 杉本剛、盛田延之、岡崎義光、勝呂 徹、中野哲雄、高生体適合性(カスタムメイド)インプラント設計・製造技術の開発、ライフサポートフロンテア講演会、2012 年 3 月 3 日
- [3] 岡崎義光、カスタムメイド人工関節の開発・審査基準、第 42 回日本人工関節学会、2012 年 2 月 25 日
- [4] 岡崎義光、模擬骨を用いた金属製骨ねじの力学的性能評価、第 38 回日本臨床バイオメカニクス学会、2011 年 11 月 18 日
- [5] 石井大輔、岡崎義光、コンプレッションヒップスクリューの耐久性試験における熱弾性応力解析、第 38 回日本臨床バイオメカニクス学会、2011 年 11 月 18 日
- [6] 石井大輔、岡崎義光、生体用金属材料の疲労特性に対する赤外線応力解析 第 33 回日本バイオマテリアル学会大会、2011 年 11 月 22 日
- [7] 岡崎義光、カスタムメイド人工股関節の開発ガイドライン策定動向、第 38 回日本股関節学会学術集会、2011 年 10 月 8 日

