

平成 25 年度課題解決型医療機器等開発事業

「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安全性の開発」

研究開発成果報告書（概要版）

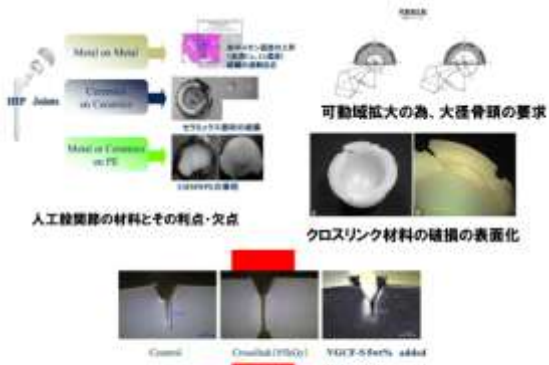
平成 26 年 2 月

委託者 経済産業省

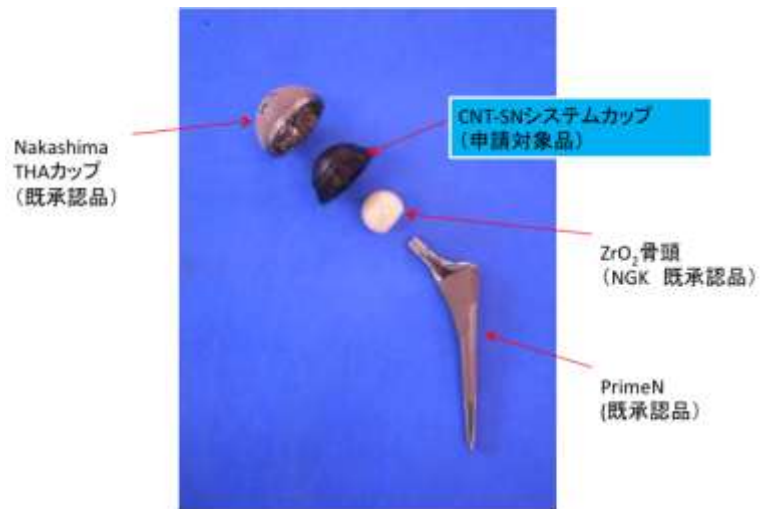
委託先 公益財団法人 長野県テクノ財団

目次

1. 研究開発の概要	1
1.1 研究開発の背景・目的及び目標.....	1
1.2 事業実施（研究開発）体制.....	7
1.3 成果概要.....	11
1.3.1 開発製品「CNT-SN システム」.....	12
1.3.2 事業化計画.....	13
1.4 当該研究開発の連絡窓口.....	15
2. 本編	16
2.1 ナノカーボン複合材料の安全確認試験.....	16
2.2 臨床試験準備.....	18
3. 全体総括（委託事業の振り返り）	21

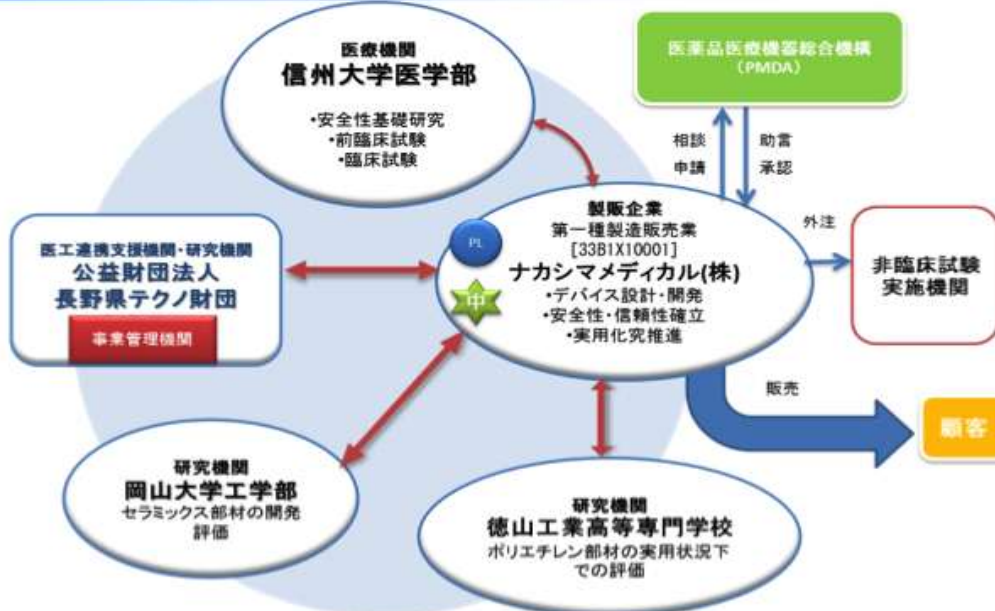


ナノカーボン技術を用いた
新規ポリエチレン材料/アルミナセラミックス材料



CNT-SNシステム概要 (First stage)

コンソーシアム



1. 研究開発の概要

1.1 研究開発の背景・目的及び目標

【研究開発の背景】

高齢化社会の到来と共に、変形性関節症、関節リウマチ、骨折などの関節疾患の増加が全国的な社会問題となっている。変形関節症は高齢化に伴う筋力の低下、肥満などが原因となり関節の機能低下を起し、軟骨部分の変性や適合性の悪化のため、変形、炎症を起こすことで最終的には歩行困難となる（図 1）。これらの患者は平成 20 年患者調査¹⁾においては、平成 8 年度に比べ特に女性患者が大幅に増加し、現在及び将来にわたり大きな社会的な課題となるのは明白である（図 2）。



変形した骨頭 正常骨
 図 1. 変形した股関節(大腿骨)
 (CT データよりモデル骨として作製)

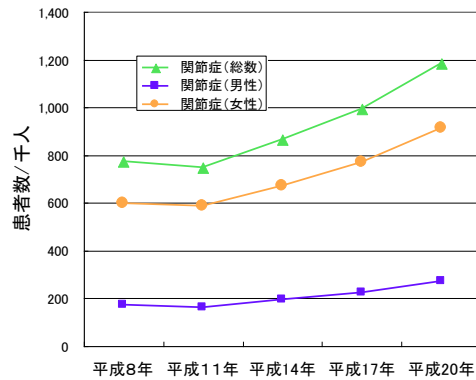


図 2. 関節症患者数の増加
 (平成 20 年患者調査より抜粋)

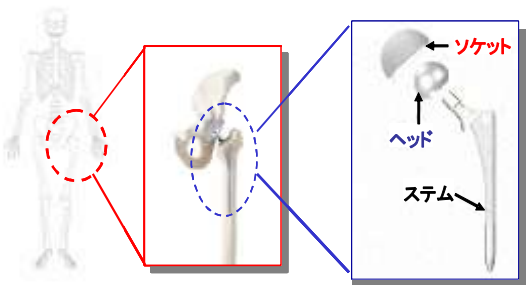


図 3. 人工股関節

このような状況の下、失われた活動性を取り戻す為に、股関節や膝関節に人工関節置換術を行う患者数が急増している（図 3：人工股関節 図 4：人工股関節、膝関節の症例数）。この手術により再度歩行が可能となり、社会復帰などが実現している。この人工関節は、ソケットをプラスチック(ポリエチレン)、金属、セラミックスで構成され、ヘッドをセラミックス、金属で製造され、この部分が滑る事で関節の機能を果たしている。

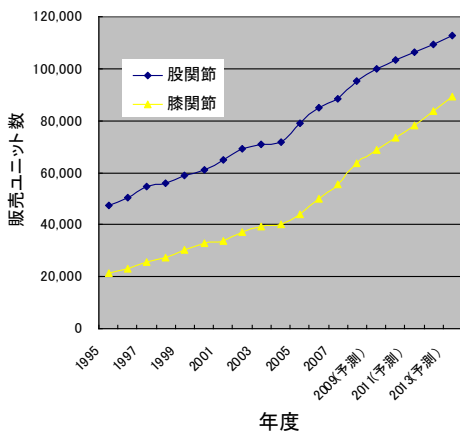


図 4. 増加する人工関節症例数
 (矢野総研(2009)資料及び社内資料より)

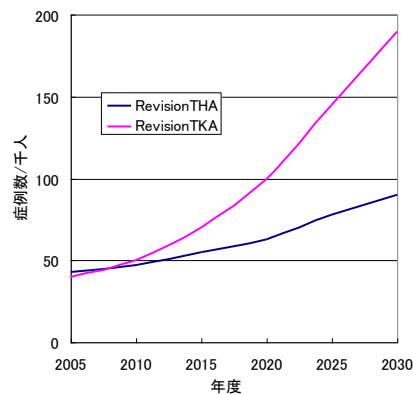


図 5. 米国に於ける再置換手術予測
 (社内調査資料を基に作成)

しかし、長期使用により人工関節が破綻する症例が20年成績で10~20%あり、人工関節を再度入れ替え、人工関節の機能を回復させる再置換手術が急増していることも事実である。現在、人工関節の国内使用は13万例以上であり、今後も高齢者が増加し、人工関節の需要は二桁規模で増加していくと十分予想される。人工関節先進国である米国を例にとると(図5)、症例数の増加に伴い、再置換手術数も年度を追うごとに増加する予測である(Kurtz SM et al, 73rd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeonsなどを参考)。高齢者にとって一度の手術でも身体的負担は非常に大きく、生命に危険を及ぼす可能性があるが、相当数の患者が再度手術を受けなければならない現実は非常に大きな問題である。

この様な状況下において、これまでにまた現在においても各社様々な人工股関節及び素材を開発し、長寿命化及びそれぞれの人工股関節の欠点を克服する努力を継続してきている。しかし、何れの人工股関節においても根本的な解決策を見出せずにいるのが現状であり、耐久性向上は人工関節の永遠の課題である。


	材料	利点	欠点
	Metal	高い信頼性 低摩耗性	体内イオン 濃度上昇
	Ceramics	低摩耗性	低い靱性値
	UHMWPE	高い信頼性	低い耐摩耗性

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))

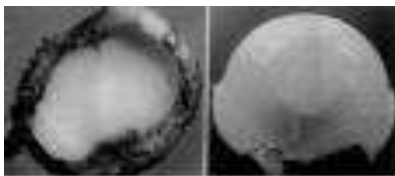


図7. 摩耗した人工股関節ポリエチレン



図8. 破損したアルミナセラミックス

図6に示したが、これまでに人工股関節では様々な素材、形状が試みられている。しかし何れの試みも利点があれば、欠点が存在する。

一般的に用いられている骨頭と呼ばれる大腿骨側部分では金属を、臼蓋(骨盤)側には半球の金属シェルの中にポリエチレンが入れられている。この場合、長い年月においてポリエチレンの摩耗が発生する(図7)。この為にこのポリエチレンをセラミックスとする試みがおこなわれたが、その特性上、大きな衝撃が発生すると割れが生じることがある(図8)。

最近では双方の部材を金属とする“メタルオンメタル”と称するタイプが盛んに用いられている。しかし、溶出する金属イオンにより、血液中のCr、Coイオン濃度が増加するなど、決して安心して使用できるものではないと疑問視する声も盛んである(図9)。

またポリエチレンの摩耗を防止する為に、ポリエチレンにγ線、電子線を照射して架橋構造とし、弾性率を高めた素材が盛んに使用されている。しかし“硬い物は脆い”と言う一般論からも知られるように、ポリエチレンの折損報告がなされている(図10)。

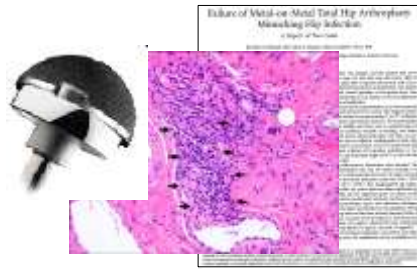


図 9. メタルオンメタル股関節のイオン溶出の課題（組織の過剰反応）

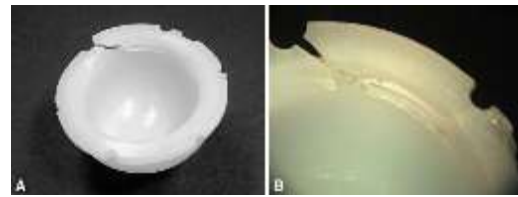


図 10. クロスリンクポリエチレンの破損

これらの課題を解決し、耐摩耗性、耐衝撃性に優れ、生体に対して安全な材料で構成される長期使用可能な人工関節の提供が医療現場の緊急の課題である。

【研究目的及び目標】

人工関節設計、素材開発等の進歩により、過去数十年間の中に人工関節寿命が延びた事は事実である。しかし人工関節寿命の延長により、これまで受療を控えてきた若年層の患者の需要が今後延びる事が予測される。このことはこれまでの患者と違い、若年層である為に生活における活動性が大きく違い、これによる別の側面のトラブルが発生する事を示唆している可能性がある。

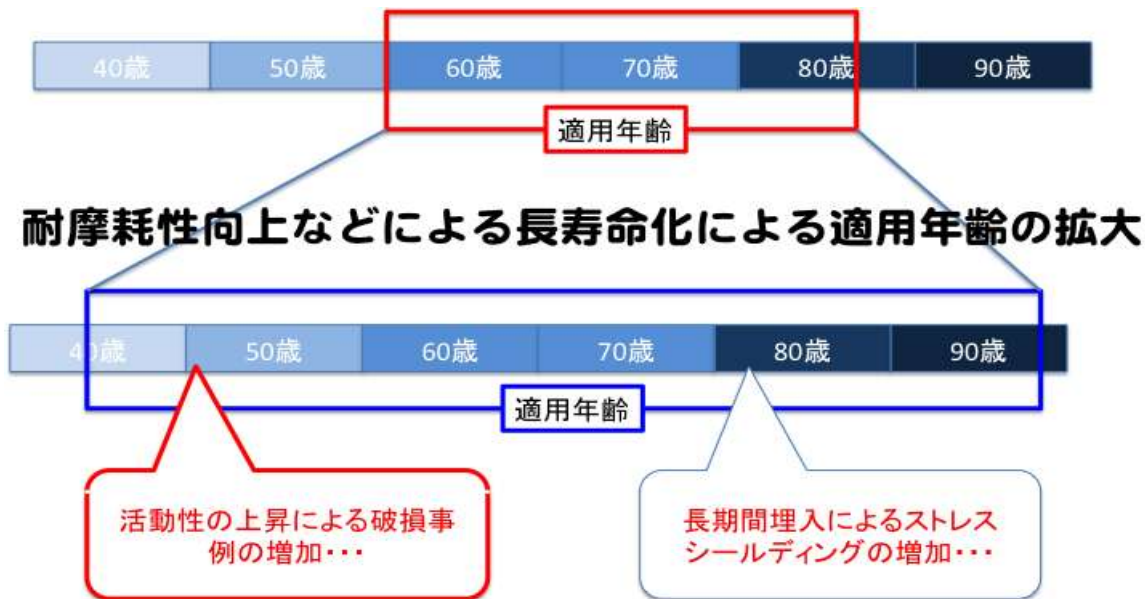


図 11. 人工関節適用年齢の拡大予測

先にも示した通り人工関節先進国である米国を例にとってみると、症例数の増加に伴い、再置換手術数も年度を追うごとに増加する予測である。高齢者にとって、高齢者でなくても一度の手術でも身体的負担は特に股関節では止血の関係から非常に大きく、生命に危険を及ぼす可能性がある。しかしこのまま状況を放置すれば相当数の患者が再度手術を受けなければならない現実是非常に大きな問題である。

図 12 に厚生労働省による人工股関節不具合情報を取りまとめる。過去人工股関節の主たる不具合に関しては摩耗、ルーズニング、脱臼等が主たる原因と成っていたが、ここ数年

間でライナーの破損発生が顕著になって来ている（原因不明が最も多い為、統計の取得方法で大きく異なる可能性を含む）。

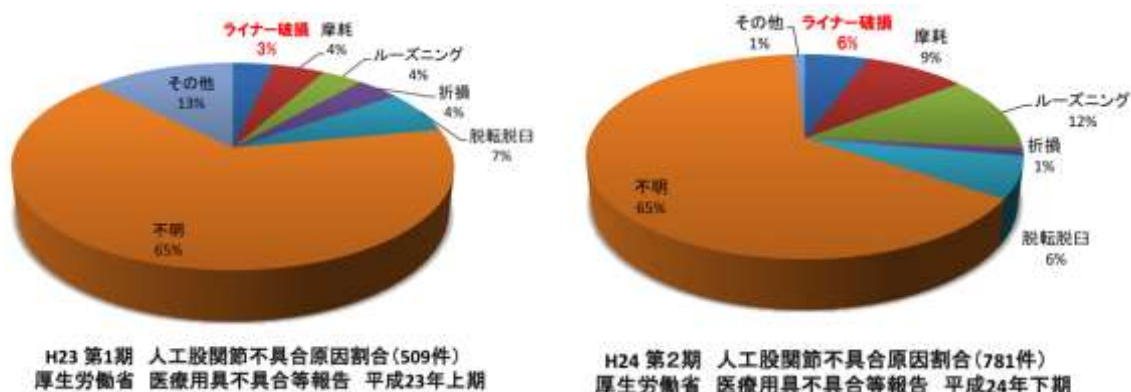


図 12 厚生労働省 人工股関節不具合原因割合

これらの課題を解決し、耐摩耗性、耐衝撃性に優れ、生体に対して安全な材料で構成される長期使用可能な人工関節の提供が医療現場の緊急の課題である。



図 13 プロジェクトの全体像
(赤枠中が本プロジェクトの実施項目)

これまでに本技術のうち、基礎技術においては新エネルギー・総合技術開発機構（NEDO）平成 19-21 年度実施 ナノテクチャレンジにおいて実施している。

本プロジェクトにおいては CNT コンポジット材料のうち、ナノカーボン複合ポリエチレン材料の GLP 試験の完遂までの前臨床試験を中心に以下の目標を達成するものとする。

- ・CNT (Carbon Nanotube) などの新規素材を用いた材料の人工関節に関する有効性、安全性に係る確認
- ・生物学的安全性試験のプロトコルの確立
- ・薬事申請における治験に向けた準備

【実施内容】

①ナノカーボン複合材料の安全確認試験(徳山工業高等専門学校、国立大学法人岡山大学、ナカシマメディカル)

①では承認申請に必要な部材の機械的特性、ガイドラインに示される GLP 試験を実施する。

- 1) ナノカーボンポリエチレン部材の有効性・安全性検討 (徳山高専、ナカシマメディカル)
- ・治験、承認に必要な機械的特性(人工股関節シミュレータ、引張など)を前年度に引き続き実施しデータパッケージとして整備する。今回のシミュレータ試験では、ナノカーボン自体の薬事相談、申請に関して加速を図る目的で既承認品であるジルコニア骨頭を代用として使用し、ナノカーボンポリエチレン材料の有効性を証明する。

- ・量産を念頭に置き、数十個単位での量産を実施し、製品の製造安定性(材質の変化、寸法変化など)を確認する。また将来的に必要とされる実時間保管サンプルを作製し、製品の長期安定性を確認する。
- ・生産段階における品質管理手法を構築する。ナノカーボンの受け入れ～製造工程の品質管理手段までを確認する。
- ・リスクマネジメントを基に想定されるリスクに対する評価を実施する (MRI 発熱など)。
- ・素材の微構造解析を実施し、製造特許だけでなく構造特許を取得する。

2) ナノカーボンポリエチレンの GLP 試験実施 (ナカシマメディカル)

- ・平成 24 年度実施した際、期間の都合で実施できなかった長期の骨埋入試験を実施 (26 週) し、GLP 試験を終了させる。

3) ナノカーボンアルミナセラミックス部材の有効性・安全性検討 (国立大学法人岡山大学、ナカシマメディカル)

- ・治験、承認に必要な機械的特性(人工股関節シミュレータ、曲げ強度、破壊靱性など)を前年度に引き続き実施しデータパッケージとして整備する。
- ・ナノカーボンアルミナに関して構造に係る知財の対応を実施する。

4) ナノカーボンアルミナセラミックス部材の GLP 試験実施(ナカシマメディカル)

- ・平成 24 年度実施した際、期間の都合で実施できなかった長期の骨埋入試験を実施 (26 週) し、GLP 試験を終了させる。

②臨床試験準備 (ナカシマメディカル、国立大学法人信州大学)

②では具体的な薬事相談を実施する。昨年度薬事戦略相談において PMDA から指摘されている安全性に関する指摘事項に対応し、実用化への薬事対応を進める。

1) 薬事相談の実施 (医療機器安全性確認相談等)

- ・上記①のデータを基に無料相談、薬事戦略相談、開発前相談にて指導を受け、PMDA と治験、承認申請に向けた対応実施し、治験に向けた準備態勢を整備し、書面の作成を行い、治験の早期実施に着手する。
- ・薬事申請においては実用化の加速を図り、また薬事申請の際の争点を限定するために、まずナノカーボンポリエチレン材料で構成される人工股関節ライナーのみを申請対象とし、その他の部材は既承認品(骨頭は既承認品のジルコニア骨頭を予定)にて対応し PMDA に対しての薬事相談を実施する。

2) 新規素材の生物学的安全性試験のプロトコルの検討

- ・今後予測される PMDA からの質疑に対応するために、信州大学が中心となって新規素材に関して、特に CNT を生体材料に用いるための生物学的安全性試験のプロトコルを作成する。現段階ではナノカーボン複合材だけでなく、ナノカーボン単体での質疑を受けており、その内容などを社内外から情報を加え、安全性に係るリスクマネジメント (故障モード影響解析などを使用して) 及び対応する試験を実施する。

具体的には人工関節の摩耗粉の安全性評価を行い、薬事承認に資する資料を作成する。

1) 国際的安全性評価基準の構築

- ・CNT を生体材料に応用するために策定した生物学的安全性試験のプロトコルを世界に発信し、国

際的な安全性評価基準の構築に資する案を取り纏める。

2) 摩耗粉特性の詳細な検討

- ・CNT とポリエチレンの分離の有無を確認する。
- ・摩耗粉の細胞を用いた安全性評価を行う。

3) 摩耗粉の生体反応評価

- ・人工関節の摩耗粉は、周囲の滑膜の生体反応を引き起こす可能性があるため、摩耗粉に対する滑膜（細胞）の反応を探求する。

③プロジェクトの管理・運営（長野県テクノ財団）

研究開発の目標を達成するために、研究実施プロジェクトの運営管理、各研究開発項目の課題抽出、検討、研究開発の進捗管理、研究成果の評価及び事業化などにおいて推進委員会等により審議・評価を行う。また、研究開発に必要と思われる情報を適宜提供する。

事業管理機関として、研究開発をサポートする立場から、事業化に向け必要事項の情報分析とコンソーシアムへの情報提供という位置付けで、研究実施機関とタイアップし、具体的には、

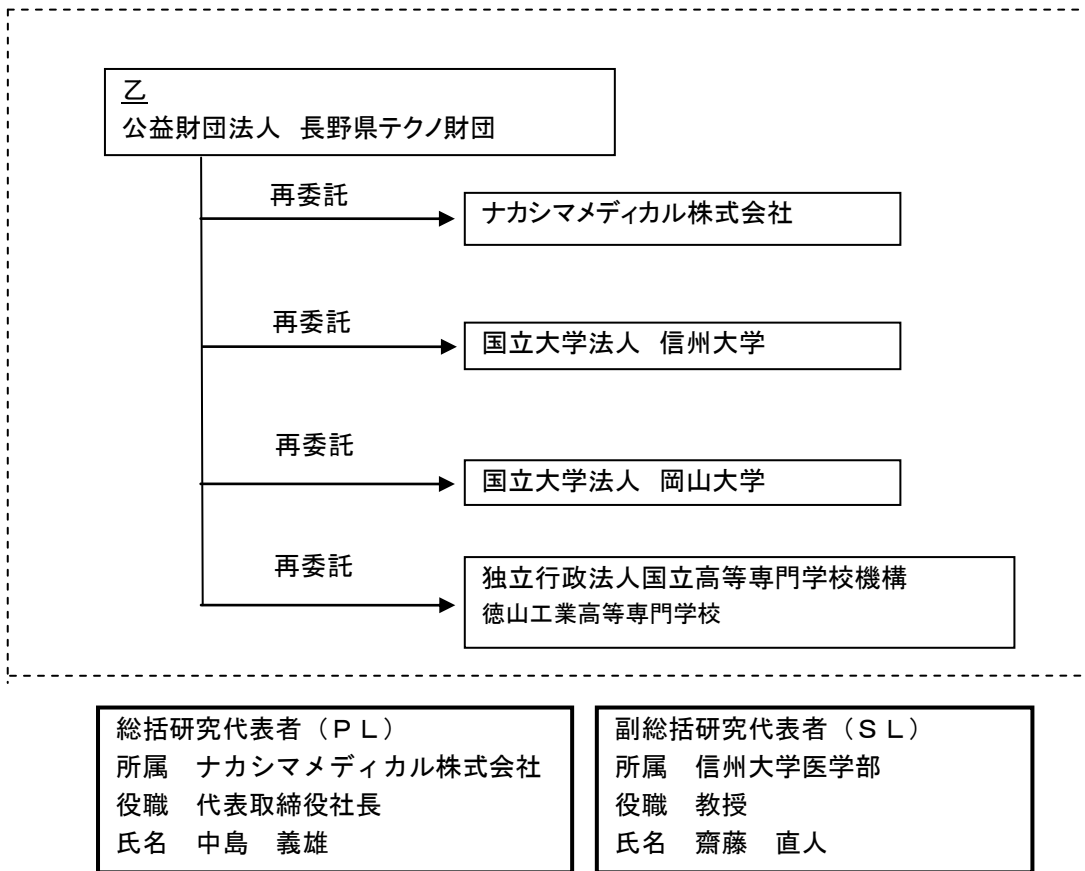
- (1) 市場動向とビジネスモデル
- (2) SWOT分析に基づく事業化指針
- (3) 知財戦略、ノウハウ中心の分析

等を通じて、事業化の加速に向けプロジェクト全体に有効となる活動を推進する。

1.2 事業実施（研究開発）体制

(1) 研究組織及び管理体制

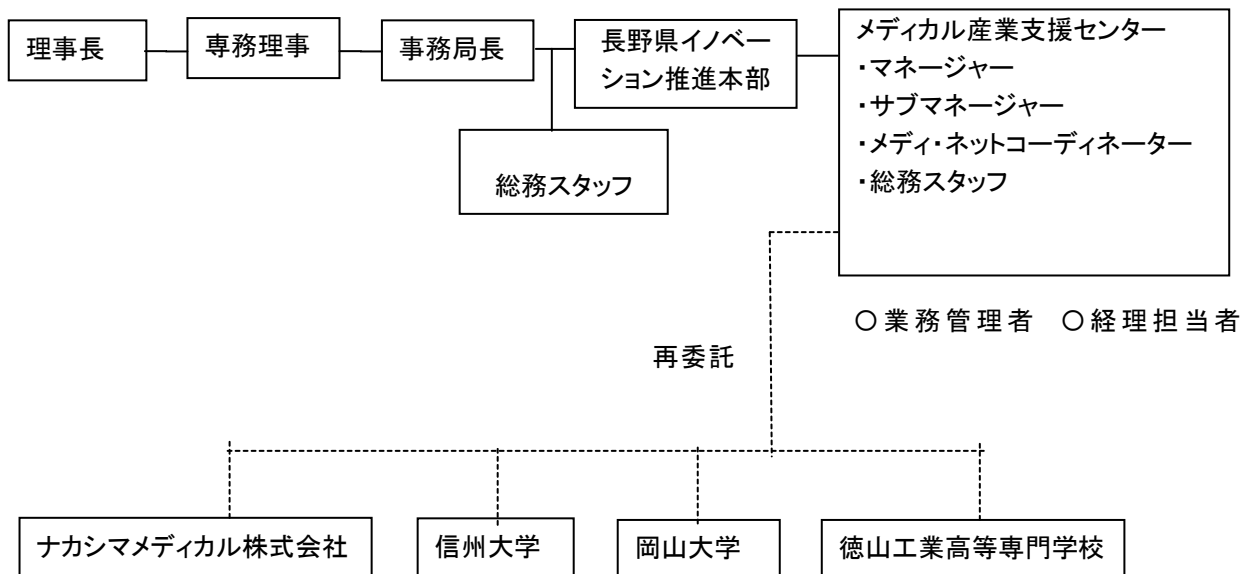
1) 研究組織（全体）



2) 管理体制

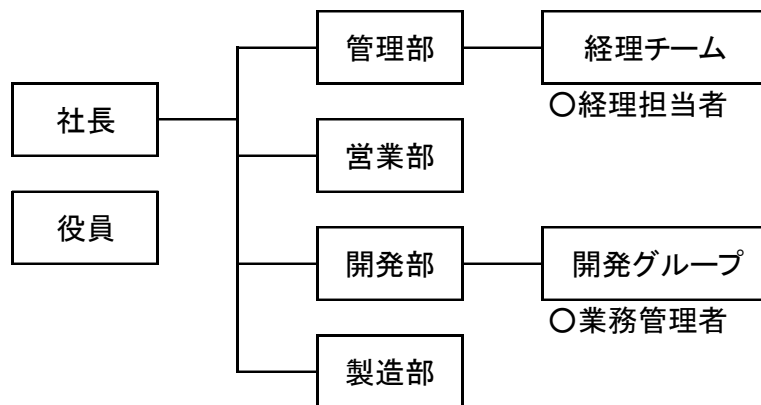
①事業管理機関

[公益財団法人 長野県テクノ財団]

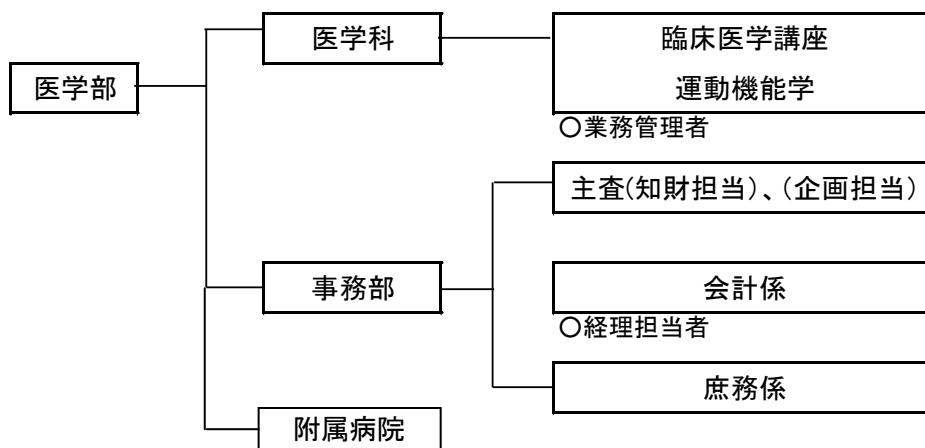


② (再委託先)

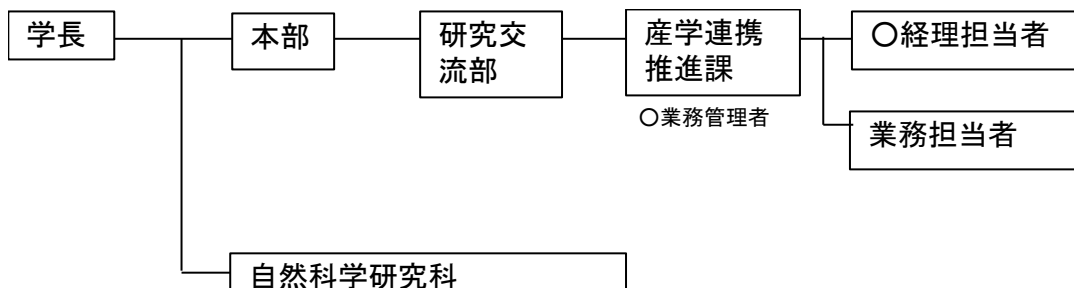
ナカシマメディカル株式会社

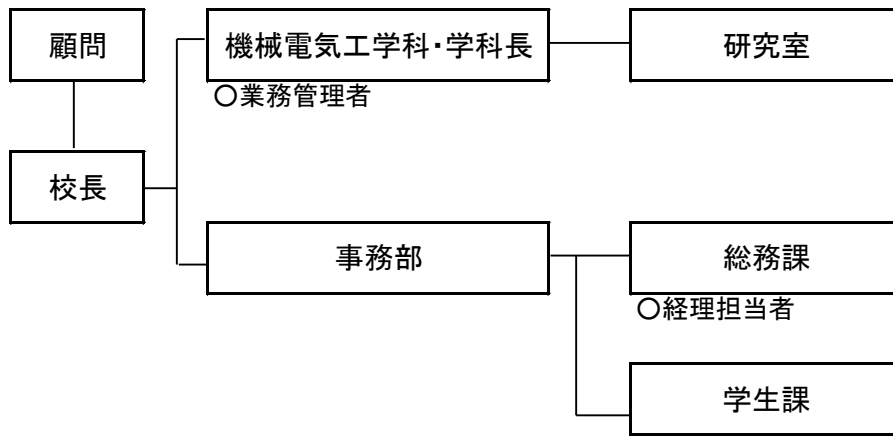


国立大学法人 信州大学



国立大学法人 岡山大学





(2) 管理員及び研究員

【事業管理機関】長野県テクノ財団

① 管理員

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
岡本 則久	メディカル産業支援センターマネージャー	③
藤澤 貞行	長野県テクノ財団本部事務局次長	③
三浦 明美	メディカル産業支援センターサブマネージャー	③
塚越 憲二	メディカル産業支援センターメディ・ネットコーディネーター	③

②研究員

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
なし		

【再委託先】※研究員のみ

ナカシマメディカル株式会社

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
西村 直之	開発部 開発グループ 課長	① ②
赤木 雅道	開発部 薬事・品質保証グループ 係員	②
杉本 智広	開発部 開発グループ 係員	① ②
綱嶋 義貴	開発部 開発グループ 係員	① ②
原田 賢二	開発部 開発グループ 係員	① ②
湯谷 知世	開発部 開発グループ 係員	① ②

国立大学法人 信州大学

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
齋藤 直人	医学部保健学科 教授	②
薄井 雄企	エキゾチック・ナノカーボンの創成と応用プロジェクト拠点 准教授	②
天正 恵治	医学部運動機能学講座 助教	②
羽二生 久夫	医学部運動機能学講座 助教	②
青木 薫	医学部附属病院整形外科 診療助教	②
高梨 誠司	医学部附属病院整形外科 医員	②
岡本 正則	医学部附属病院整形外科 医員	②
小林 伸輔	医学部附属病院整形外科 医員	②
野村 博紀	医学部附属病院整形外科 医員	②

国立大学法人 岡山大学

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
岸本 昭	大学院自然科学研究科 教授	①
林 秀考	大学院自然科学研究科 准教授	①

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

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
櫻本 逸男	機械電気工学科 教授	①

(3) 経理担当者及び業務管理者の所属、氏名

(事業管理機関)

財団法人 長野県テクノ財団

(経理担当者) メディカル産業支援センター総務スタッフ 松本 美佳
 (業務管理者) メディカル産業支援センターマネージャー 岡本 則久

(再委託先)

ナカシマメディカル株式会社

(経理担当者) 管理部長 岡田 稔
 (業務管理者) 開発部 開発グループ 課長 西村 直之

国立大学法人 信州大学

(経理担当者) 財務部 経理調達課長 土屋 雅紀
 (業務管理者) 医学部保健学科 教授 齋藤 直人

国立大学法人 岡山大学

(経理担当者) 研究交流部 産学連携推進課 共同(受託) 研究推進グループ主査 柴田 裕巳
 (業務管理者) 研究交流部 産学連携推進課 共同(受託) 研究推進グループ課長 林 崇史

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
(経理担当者) 総務課会計係長
(業務管理者) 機械電気工学科 学科主任

山本 宏幸
櫻本 逸男

(4) その他

アドバイザー (機関名及び代表者名)

- ①旭化成ケミカルズ株式会社樹脂総合研究所基盤技術開発部 主席研究員 永田 員也
- ②大明化学工業株式会社 常務取締役 企画部長 勝岡 求仁
- ③MEFS 株式会社 研究員 福世 知行
- ④国立大学法人信州大学カーボン科学研究所 名誉所長特別特任教授 遠藤 守信
- ⑤長野県工業技術総合センター 材料化学部長 工藤 誠一
- ⑥岡山県工業技術センター 研究員 浦部 匡史

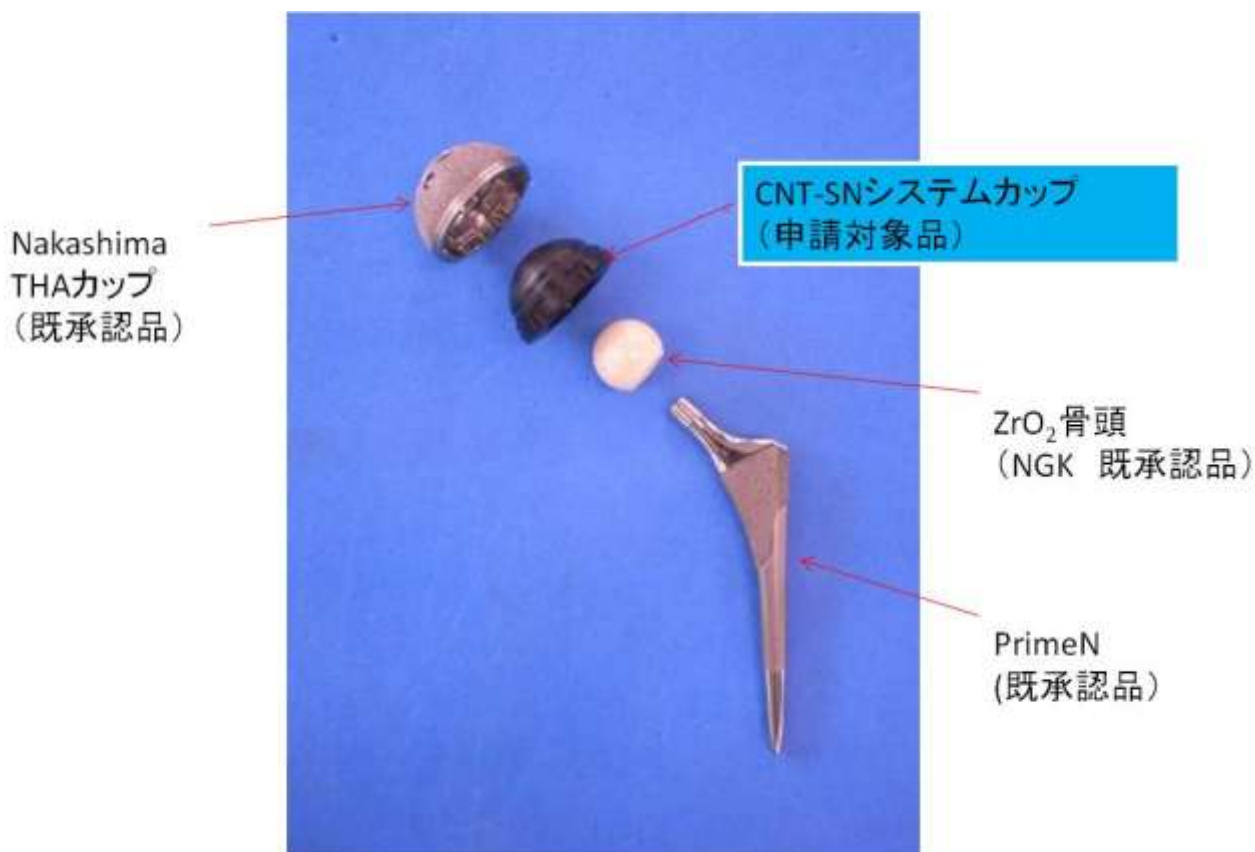
1.3 成果概要

次頁以降に本年度開発した製品の概要および本年度検討・精査した同製品の事業化計画を記載する。

1.3.1 開発製品「CNT-SN システム」

【訴求ポイント】

変形性関節症等により人工関節手術を必要とする患者数が飛躍的に増加している。しかし現行の人工関節にポリエチレン等の摩耗、衝撃による破損が原因となり再手術が必要になる。このためナカシマメディカルを中心として CNT(carbon nanotube)複合材料技術を用いた耐摩耗性、耐衝撃性に優れた高耐久性素材実用化を目指し、素材の安全性、有効性を確認し 2019 年を目標に人工関節の飛躍的な長寿命化を目指す。



製品名	CNT-SN システム		一般的名称	人工股関節	
クラス分類	クラスⅢ	許認可区分	届出	申請区分	後発
製造販売業者	ナカシマメディカル株式会社		製造業者	ナカシマメディカル株式会社	
販売業者	ナカシマメディカル株式会社		その他(部材供給)	CNT: 保土谷化学工業株式会社	
上市計画	国内市場			海外市場(具体的に:)	
薬事申請時期	2016 年	12 月	2020 年	12 月	
上市時期	2019 年	3 月	2021 年	10 月	

1.3.2 事業化計画

【事業化計画の要旨】

製品名	CNT-SN システム		一般的名称	人工股関節	
クラス分類	クラスⅢ	許認可区分	承認	申請区分	改良医療機器
製造販売業者	ナカシマメディカル株式会社		製造業者	ナカシマメディカル株式会社	
販売業者	ナカシマメディカル株式会社		その他(部材供給)	CNT: 保土谷化学工業株式会社	
上市計画	国内市場			海外市場(具体的に: 東南アジア)	
薬事申請時期	2016 年 12 月			2020 年 12 月	
上市時期	2019 年 3 月			2021 年 10 月	
想定売上	12 億円/年 (上市後3年目)		50 億円/年 (上市後3年目)		
市場規模	500 億円/年 (上市後3年目)		5000 億円/年 (上市後3年目)		
想定シェア	2.4 % (上市後3年目)		1 % (上市後3年目)		

(1) 事業化に向けた現状ステータス

(a) 機器の開発(実証)目標達成状況

本開発の目的である安全性に対して GLP 試験をすべて終了した。また後述するが PMDA に対応する形で安全性試験を実施している。

機器の開発においては、薬事申請に対して必要とされる残ガス試験等の実施に加え、プロセスバリデーション等の実施を行っている。全くの新材料である為に、従来の規格における品質管理は困難であり、新規に品質管理方法を確立している。またワーストケースによる製品への悪影響等を調査している。

(b) 薬事対応状況

全くの新規材料であるために、薬事担当者が再三にわたり PMDA と意見交換を行っている。PMDA からは本製品に係る安全性だけでなく、ナノカーボン単体の安全性に関しての資料提出を求められている。薬事担当者が対応を取り、課題の明確化、薬事申請の進捗アップを行っている。課題を限定する為に争点となる部分に関して限定を行い、同時進行ではなく既承認品と組み合わせでの製品化を早める手段をとっている。

薬事への対応は本プロジェクト中において薬事戦略相談を始め、開発前相談まで終了し、現在、PMDA に対して開発前相談(2回目)まで実施済である。

(c) 知財確保状況

知財に関しては既に基本特許を含め 6 件の知財を取得している。

知財調査の結果、ポリエチレン材料に関しては類似特許がある。この為に構造特許及び製造方法に関して昨年度の知財に追加する形で対応を取っている。また今後の競合との競争を想定して防衛目的でその他の手法(組成、製造など 2 件程度)に関して知財の取得を進めている。

(d) その他(事業化体制等)の整備状況

現在は試作生産を社内で行っている。すでに社内において設備導入しているものに関しては IQ~PQ 及びプロセスバリデーションを実施している。最近のナノ物質の取扱基準に基づき、また投資回収に対する対応から、安全設備に関しての有効性、投資に対する回収を考慮し、1 部の工程を社外に委託する事を検討し、1 部委託先の選定に関して準備を進めている。

(2) 市場性（想定購入顧客）の検討結果

(a) 国内市場・顧客

人工関節市場

変形性股関節症、関節リウマチなどが主たる対象疾患となる。厚生労働省の実施している患者調査においては10年間に1.5倍以上患者が増加している。特に50-60歳以上の高齢の女性患者が近年多くなっている。市場構成としては人工関節が約50%程度、骨折などの内固定材が25%、その他脊椎固定システムなどが挙げられる。人工股関節は、人工関節の中でも人工膝関節と並びその症例の大半を占める人工関節である。

米国における統計では患者増加率はこの20年で3倍に増加している。現在国内の人工関節症例は13万症例を超えており、今後も増加する傾向がある。適応症例の低年齢化、女性のみでなく男性等の患者数の増加も予測している。このうち特に本開発品が第一の対象とされる人工股関節症例数は約7万件であり、今後10年間で1.5~2倍程度の増加率を見込んでいる。

(b) 海外市場・顧客

人工関節市場

海外、特にアジア地域での市場拡大規模においても注目すべきであり、中国を中心に急激に市場が形成されつつあり、日本の約10倍程度の市場が形成されると予測している。

(3) 競合製品／競合企業とのベンチマーキング結果

(a) 競合製品／競合企業の動向

人工股関節は現在カップを γ 線架橋ポリエチレン、ヘッドをCoCr合金で使用する構成が主流である。これらはZimmer、Stryker、京セラメディカルなど海外、国内メーカーで販売されている。

近年、カップ、ヘッドともメタル(もしくはセラミックス)を使用した構成が急激に普及したが、メタルの場合、偽腫瘍の発生や血中イオン濃度が問題視され、急速にその症例数が下落している。セラミックスに関しては普及の傾向はあるものの、その破損事例が未だに報告されており、課題が解決されたとは言い難い。

主流である弾性率を上げ耐摩耗性を向上した γ 線架橋ポリエチレン、ヘッドをCoCr合金で使用する構成であるが、デザイン的にそのヘッド系を大きくする大径ヘッドが用いられてきている。これは関節の脱臼、可動域を確保しより健康時に近い可動性を維持する。しかしその結果、カップの厚みが薄くなり、衝撃発生時にそのカップの破損が発生する。これは耐摩耗性を向上させるために弾性率を上げた結果、材料特性の1つである耐衝撃性は著しく低下している結果が1つの要因である。

近年、 γ 線架橋ポリエチレンにビタミンEを添加した材料等も発表されているが、耐衝撃性に関しては改良されていないのが現状である。

(b) 開発機器の競合とのベンチマーキング

これまでに人工股関節用ライナー用UHMWPE(超高分子量ポリエチレン)において様々な材料が開発されて来ている。おおよそ顧客要求事項としては3つの項目が上げられ、①耐摩耗性、②抗酸化性、③破壊靱性である。

これらのすべてを満たす材料、特に耐摩耗性と破壊靱性を同時に満たす材料はこれまでに無い。

- ・ 耐摩耗性

ポリエチレン材料においては現在、 γ 線架橋ポリエチレン材料が主として臨床で用いられている。非臨床における耐摩耗試験ではほぼ摩耗が見られない事が報告されている。本開発品に関しては現行の γ 線架橋ポリエチレン材料とほぼ同等である。

- ・耐衝撃性

耐摩耗性と同様に γ 線架橋ポリエチレン材料との比較になるが、本開発品は非架橋ポリエチレン材料とほぼ同等であり、 γ 線架橋ポリエチレン材料と比較して大幅に向上している。

- ・破壊靱性値及び強度

セラミックス製人工関節はアルミナセラミックス、ジルコニアセラミックスが採用され、第3世代としてそれぞれの欠点を補う形でアルミナ/ジルコニアセラミックスが採用されている。本製品はアルミナセラミックスとほぼ同等の強度を持ち、欠点である低破壊靱性値を補っており、その点で優位性を持っている。

(4) 上市（投資回収）計画の検討結果

(a) 委託事業終了後の投資計画

これまでの検討を踏まえ、本製品に係る開発、治験、導入、市販後に係る投資を精査した。製品開発においては既製造設備を中心に製造を行うために設備投資に関して極力圧縮を行う。またCNTを利用した製造に関しては様々な公的な規制が有る為に積極的に対応可能な連携先（既にポリエチレン等に関しては対応可能企業を選定済み）を調査し、医療材料以外のテーマに対しても設定する事で材料取扱・生産量を増加させる事でコストダウンを図る。

治験に関しては医師主導型治験により信州大学を中心に行う。導入後はナカシマメディカル㈱が中心となり、製品構成としては既承認品を用い、ライナー、ヘッドを用いた大径骨頭デザインを中心に販売を行う。市販後は治験施設を中心とした短中期臨床成績を幅広くPRし、また市販後調査による臨床調査を早期に行う。

(b) 上市後のビジネスモデル

本開発製品はそれ単独での使用ではなく、人工股関節ステム、カップと組み合わせて使用する。現在3Dプリンター等を活用した差別化製品の開発を同時進行で行っており、全体としての販売促進を行う予定である。

しかし投資に対して回収期間を短縮する目的で、今後製品化を早期に進めるために、部材として製造技術が確立しているナノカーボン/ポリエチレン材料を先行して薬事承認を進めることで実用化の時期の短縮を図る。

(c) 委託期間後を含めた事業計画

上市後3-5年での症例数2000症例を予測している。固定費に関して再検討を行っており、今後更に改善を進める。

1.4 当該研究開発の連絡窓口

ナカシマメディカル株式会社 開発部 開発グループ 課長 西村 直之

TEL:086-286-9200

FAX:086-286-9201

E-mail: n-nishimura@nakashima.co.jp

2. 本編

2.1 ナノカーボン複合材料の安全確認試験

1) ナノカーボンポリエチレン部材の有効性・安全性検討

【実施項目】

実施した評価試験一覧を表 2 に示す。概要としてガイドラインに示される GLP 試験に関しては終了し、素材としての安全性に関しては確認出来ていると言う認識である。現在は主としてデバイス評価を実施し、量産時におけるプロセスバリデーションを実施している段階である。以下に各項目に関して報告する。

○性能に関する資料の作成

【実施内容】

治験、承認に必要な機械的特性(人工股関節シミュレータ、引張など)を前年度に引き続き実施しデータパッケージとして整備した。

今回のシミュレータ試験では、ナノカーボン自体の薬事相談、申請に関して加速を図る目的で既承認品である骨頭を代用として使用し、ナノカーボンポリエチレン材料の有効性を証明した。

【結果】

以下 表 1 に検証資料を作成した一覧表を示す。尚、人工股関節シミュレータの装置不具合により人工股関節シミュレータの摩耗評価試験は現在実施中である。

表 1 検証資料一覧

検証資料ホ-2-1	試験成績書：ピンオンプレートによる摺動試験
検証資料ホ-2-2	試験成績書：圧縮成形後の断面観察評価
検証資料ホ-2-3	試験成績書：原材料の引張強度試験
検証資料ホ-2-4	試験成績書：原材料の弾性率評価
検証資料ホ-2-5	試験成績書：衝撃試験
検証資料ホ-2-6	試験成績書：MRI 発熱評価試験
検証資料ホ-2-7	試験成績書：残留 EOG 濃度評価
検証資料ホ-2-8	試験成績書：無菌性保証に関する資料
実施中	試験成績書：シミュレータを用いた摩耗評価試験

2) ナノカーボンポリエチレンの GLP 試験実施

【実施項目】

平成 24 年度実施した際、期間の都合で実施できなかった長期の骨埋入試験を実施（26 週）し、GLP 試験を終了させる。

【実施内容】

これまでに実施した GLP 試験項目は薬食機発 0301 第 20 号(平成 24 年 3 月 1 日)に従い実施した。

【成果】

これまで平成 23 年より 25 年までの間、以下の実施期間において GLP 試験を実施した本年度骨内埋植試験(26 週)を実施する事により GLP 試験はすべて終了した。

表 2. ナノカーボンポリエチレン GLP 実施記録

実施時期	試験内容
平成 23 年実施	培養細胞を用いる細胞毒性試験
平成 23 年実施	モルモットを用いる感作性試験 (整理食塩液抽出)
平成 23 年実施	細菌を用いる復帰突然変異試験
平成 23 年実施	培養細胞を用いる染色体異常試験
平成 23 年実施	ウサギを用いる骨内埋植試験 (26 週を除く)
平成 25 年実施	ウサギを用いる骨内埋植試験 (26 週)
平成 24 年実施	ラットを用いる亜急性毒性試験
平成 24 年実施	ラットを用いる亜慢性毒性試験

3) ナノカーボンアルミナセラミックス部材の有効性・安全性検討

製造に係る品質保証関係のバリデーションを実施した。

4) ナノカーボンアルミナセラミックス部材の GLP 試験実施

【実施項目】

平成 24 年度実施した際、期間の都合で実施できなかった長期の骨埋入試験を実施 (26 週) し、GLP 試験を終了させる。

【実施内容】

これまでに実施した GLP 試験項目は薬食機発 0301 第 20 号(平成 24 年 3 月 1 日)に従い実施した。

【成果】

これまで平成 23 年より 25 年までの間、以下の実施期間において GLP 試験を実施した本年度骨内埋植試験 (26 週) を実施する事により GLP 試験はすべて終了した(表は前述 表 2 と同じにつき省略)。

2.2 臨床試験準備

1) 薬事相談の実施（医療機器安全性確認相談等）

【実施項目】

薬事申請においては実用化の加速を図り、また薬事申請の際の争点を限定するために、まずナノカーボンポリエチレン材料で構成される人工股関節ライナーのみを申請対象とし、その他の部材は既承認品（骨頭は既承認品のジルコニア骨頭を予定）にて対応しPMDAに対しての薬事相談を実施する。

【実施内容】

これまでに平成23年度（2011年度）をはじめとして以下の経緯による薬事相談を実施して来ている。本年度においては当初目標である臨床前試験に目処を付ける事を目的に実施した。

【成果】

現在実施中の安全性に係る試験が無事終了すれば、今後は治験前相談となる。

2) 新規素材の生物学的安全性試験のprotocolsの検討

(1) 国際的安全性評価基準の構築

【実施項目】

・CNTを生体材料に応用するために策定した生物学的安全性試験のprotocolsを世界に発信し、国際的な安全性評価基準の構築に資する案を取り纏める。

【実施内容】

これまでに種々の vivo 及び vitro に係る試験を実施してきた。これらを総括してPMDAへの薬事相談（開発前相談）の参考資料として提出した。また更に人工関節特有の要求事項として関節内へ摩耗粉を加える事による影響（以下（3）に記載）を実施している。国際的な認知を行う為に、論文投稿を実施した。

【結果】

これらの結果を基に Chemical Review 誌に投稿しており、近日中に発表される予定である。

(2) 摩耗粉特性の詳細な検討

【実施項目】

- ・CNTとポリエチレンの分離の有無を確認する。
- ・摩耗粉の細胞を用いた安全性評価を行う。

【実施内容】

昨年度実施した摩耗粉の解析に引き続き、今年度に関しては摩耗粉の形態をワーストケースの選定を以下の3つとした。

- ・ CNT 単独
- ・ CNT/ポリエチレン
- ・ ポリエチレンのみ

この3つになるが、ポリエチレン単独ではこれまでのリスクと同じと考え、CNT/ポリエチレンに

において

- ・ポリエチレンが CNT に覆われる・・・CNT 単独と同じ（実際にあり得ないが）
 - ・CNT がポリエチレンに覆われる・・・ポリエチレンと同じ
- と想定し、CNT 単独をワーストケースとして摩耗粉として試験を実施した。

CNT の膝関節内反応

人工関節を長年使用していると、摺動部に用いられるインプラントが摩耗しその摩耗粉が周囲に出て生体反応を引き起こすことが知られている。ポリエチレンインプラントでは、摩耗粉が骨溶解を引き起こすことが知られているが、その生体安全性は実証されている。CMT/ポリエチレン複合体をインプラントに用いた場合、摩耗粉中で CNT はポリエチレンに包まれて出てくる可能性が高い (Wohlleben et al. *Small* 16: 2384, 2011 参照)。この場合の生体安全性はポリエチレンだけの場合と比較して大きな差はないと考えられる。しかし、CNT が単体で出現する可能性は否定できず、この最も過酷な状況を想定して、CNT 単体の関節内での生体反応を調べる必要がある。また、臨床においては摩耗粉が断続的に出てくるため、CNT を断続的に関節内に投与した場合と 1 回投与した場合の生体反応を比較し、1 回投与で評価が可能であるかを判断する必要がある (同等性判断)。ラットの膝関節を用いて、これら 2 つの試験を行った。

(3) 摩耗粉の生体反応評価

【実施項目】

- ・人工関節の摩耗粉は、周囲の滑膜の生体反応を引き起こす可能性があるため、摩耗粉に対する滑膜（細胞）の反応を探求する。

【実施内容】

CNT 膝関節内発癌性評価



Wister Rat による膝関節内反応評価で、CNT は滑膜に対して一時的に炎症反応を起こすが、長期的には収束することが明らかになった。異物による発癌性は、炎症反応が持続することが知られており、CNT は関節内において発癌性がないことが予想される。本試験ではこのことをさらに確認するために、発癌モデルマウスである遺伝子改変 RasH2 マウスの膝関節内に、人工関節の摩耗が生じた際に露出する十分量の CNT を投与し、発癌性の有無を検討した。

図 14. 発癌性モデルマウス

CNT の滑膜細胞に対する毒性試験

CNT による骨溶解に関連したケモカイン分泌量の変化

人工関節を長年使用していると、摺動部に用いられるインプラントが摩耗し、摩耗粉が周囲に出て生体反応を引き起こす。ポリエチレンインプラントでは、摩耗粉が骨溶解を引き起こすことが知られているが最近の報告によると、その原因として関節内の滑膜細胞およびマクロファージ(A 型滑膜細胞)が分泌するケモカインが作用しているとの報告が散見される (Stuart B. Goodman et al. *Biomaterials* 31: 5045, 2010)。本細胞実験の目的は、CNT が単体で出現した最も過酷な状況を想定して、CNT の滑膜細胞に対する毒性、ケモカインの分泌量の変化を調べることである。ケモカイン

については、本来マクロファージ様の A 型滑膜細胞を用いる必要があるが、血流のある関節液中の単球が何らかのシグナルにより滑膜を介してマクロファージ化したものであることが分かっており (Nancy Hogg et al. *Immunology* 56: 673, 1986)、培養細胞として A 型滑膜細胞のみを分離培養することは不可能である。このためケモカインについては、THP-1 ヒトマクロファージを A 型滑膜細胞の代用として検討を行った。

3. 全体総括（委託事業の振り返り）

(1) 当初目標達成度に関する自己評価

(a) 当初目標（委託事業初年度開始時）

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飛躍的に増加している。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で再手術が必要になるという大きな問題がある。術後 20 年でその患者数は全体の 10%を上回り、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)を用いた高耐久性素材の安全性、有効性を確認し 5 年以内に人工関節の飛躍的な長寿命化を目指す。

(b) 自己評価点

A：当初目標を上回る成果を得た。

(c) 自己評価理由

① ナノカーボン複合材料の人工関節に関する有効性、安全性確認試験

・ GLP 試験

GLP 試験はすべての項目において終了した。

・ 治験・承認申請における試験

人工股関節の承認申請におけるガイドラインに必要な試験はほぼ終了しているが、後述する薬事相談への対応及び製造に関わるワーストケース設定に基づく製造プロセスバリデーション等に関して実施中である。

② 臨床試験準備

・ 薬事相談

当初計画としては治験までを含めて推進する予定であったが、現在薬事申請においては医療機器安全性確認相談を実施中である。新規素材である為に、薬事対応に非常に時間が掛かっている。

・ 生物学的安全性試験のプロトコル

当初目標 2) における生物学的安全性試験のプロトコル（手順）に関して、薬事戦略相談等の実施の際に PMDA サイドとその内容に関して故障モード影響解析等一般産業で使用されているツール等をより積極的に使用する事によりプロジェクト進捗の促進が図れたものと考えている。

(2) 当初計画からの変更（深堀）点とその理由

(a) 対象とする課題・ニーズ

従来人工股関節部材への要求は耐摩耗性に関するものがあつた。またデザインは、より大きい可動域を維持しかつ脱臼を予防するために、大きな径のヘッドが切望されている。

この要求に対して人工股関節は現在カップを γ 線架橋ポリエチレン、ヘッドを CoCr 合金で使用する構成が主流である。近年、カップ、ヘッドともメタル（もしくはセラミックス）を使用した構成が急速に普及したが、様々な問題点を内在しており、それらを総合的に解決する事を求められている。

この課題を解決するとともに、更に今日の主流である弾性率を上げ耐摩耗性を向上した γ 線架橋ポリエチレンカップを凌駕する形で、ナノカーบอนを添加した複合材料により解決を図る。しかし、本開発製品は新規材料である為に、その安全性に関して解決を行わなくてはならない。

① ナノカーボン複合材料の人工関節に関する有効性、安全性確認試験

変更前	・計画記載の GLP 試験（摩耗粉に係るものを含む）を終了すること。 ・治験・承認申請に必要な試験を終了すること
変更後	同上

課題に変更点はない。

② 臨床試験準備

変更前	・薬事相談の実施として、PMDA 審査部に対して開発前相談、医療機器安全確認相談を実施し治験に向けた道筋をつけること。 ・新規素材の生物学的安全性試験のプロトコルを策定すること。
変更後	同上

課題に変更点はない。

(b) 機器スペック・ビジネスモデル

① 人工股関節

変更前	人工股関節向けライナー材料 耐摩耗性：従来品と同等 耐衝撃性：非架橋ポリエチレンと同等 破壊靱性値：アルミナに対して優位に高い事 (K1C=6)
変更後	同上

ヘッド、カップをメタル製としているメタルオンメタルタイプの人工股関節は海外でその仕様（金属製及び大径骨頭）から偽腫瘍の発生や血中金属イオン濃度が優位に上昇する問題が表面化しており、本研究の必要性が高まっていると言える。また厚生労働省の医療機器不具合調査等でもライナーの破損事例が報告されており、同様に本開発の実用化が急がれる。

機器の形状としては第一段階としてナノカーボン複合ポリエチレンをライナーとし、その他は既存品にて対応する。大径骨頭デザインを中心に耐衝撃性、可動域の高さを優位性として販売を行う。

② ビジネスモデル

変更前	ナノカーボン複合ポリエチレン、アルミナセラミックスを中心とした CNT-SN システムとして販売
変更後	第一段階としてナノカーボン複合ポリエチレンを使用した CNT-SN システムとして販売 第二段階としてナノカーボン複合アルミナを加えた CNT-SN システム II (仮称)として販売

PMDA での議論の集中を図る為、また投資に対して回収期間を短縮する目的で、今後製品化を早期に進めるために部材として製造技術が確立しているナノカーボン/ポリエチレン材料を先行して薬事承認を進める。

(c) 事業化体制

① ナカシマメディカル株式会社

変更前	ナカシマメディカル株式会社、国立大学法人信州大学医学部、国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科、 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
変更後	変更なし

特に変更点はない。

ただし今後の事業化への体制に関しては、製造プロセスの種々の規制に対応する形で、製造プロセスの 1 部を提携先の企業に対して外注の形で行う可能性がある。

(d) 事業化計画（開発・薬事・上市スケジュール）

① 開発・薬事

薬事においては本年度実施中の医療機器安全性確認相談の対応を考慮して、実施機関と協議を進めながら順次進めてゆく。治験に関しては医師主導型治験により信州大学を中心に行う。

製品開発においては既製造設備を中心に行うために設備投資に関して極力圧縮を行う。また CNT を利用した製造に関しては様々な公的な規制がある為に積極的に対応可能な連携先（既にポリエチレン等に関しては対応可能企業を選定済み）を調査し、医療材料以外のテーマに関しても設定する事で材料取扱・生産量を増加させ、固定費、変動費の圧縮（コストダウン）を図る。

② 上市スケジュール

上市としては 2019 年度を目標に上市を行う予定である。上市後は治験施設を中心とした短中期臨床生成期を幅広く PR し、また市販後調査による臨床調査を早期に行う。