

人工関節・インプラント

開発ハードルは高いが、技術革新で大きな可能性を秘めた成長分野

人工関節・インプラントとは

人工関節は、人工材料に置き換えた関節。また、人工関節を含む体内に埋め込まれる器具を総称して「インプラント」と呼ぶ。骨折などの外傷や関節疾患によって機能を失った関節を再建するために用いられる。



人工関節・インプラントの市場

- 国内では、素材メーカーの大手企業が取り組んできたが、市場シェアの大半を占めるのはアメリカを中心とする海外の専門メーカー。
- 国内人口の高齢化に伴い、20年を超えるような超長期耐久性や交換手術の安全性、予後経過の良好性などさまざまなニーズが生まれ、市場が拡大している分野でもある。
- 材料の革新や3Dプリンター技術の登場により、新機能の付加やセミカスタムメイド製品の登場など、新たな動きも盛んになっている。

開発上の問題点・課題

- 人工関節・インプラントは、開発が非常に難しい分野といえる。新素材を扱う場合の耐久性や生体安全性などを長期にわたって担保することを求められるのが、その理由の一つ。加えて薬機法上のクラス分類も高い。(クラスIV)
- 新素材の安全性を証明するには、評価方法なども新たに確立していく必要があり、カスタムメイドの製品ならば、カスタマイズの医学的妥当性も含めて評価される。
- 人工関節は単体で販売するものではなく、インプラントの選択や手術プランのカスタマイズ、手術のナビゲーションシステムを併せて提供しなければならない。
- 体内に長期埋め込む器具であるこの分野では、既存製品を医師が選ぶ傾向が強い。新たに市場へ割って入るためには「既存製品に対する圧倒的な優位性」をつくり出し、ユーザーの心をしっかりとつかむことが求められる。

CASE A

新素材(カーボンナノチューブ)を用いた人工関節

● **人工関節の耐久性を上げるCNT技術**
軽量で高強度、熱伝導性と電気伝導性に優れた革新的な素材、カーボンナノチューブ(CNT)。この新素材の活用は世界的にも注目されている。CNT技術を有する素材メーカー・A社は、その耐久性をインプラントに活用することを考えた。人工関節の摺動部材表面にCNTコーティングを施すことで、人工関節が長寿命化することを狙った。人工関節メーカーと提携し、承認済みの人工関節の一部にCNTコーティングを施すという方針を採り、開発をスタートさせた。

CASE B

新しい機能(抗菌性)を付与した人工関節の開発

● **感染リスクを軽減する抗菌性人工関節**
人工関節手術の課題の一つは、術後の感染症対策である。人工関節手術には、細菌感染により感染症が引き起こされるリスクがあり、その予防が非常に重要な点だ。感染症が起こると人工関節がしっかりと固定されるまでに時間がかかり、緩みが生じることもある。さらに深刻な場合は、人工関節の抜去が必要となる場合も出てくる。そのため、今までも抗菌性を付与した人工関節の開発が多く試みられている。

CASE C

3Dプリンター技術を用いたカスタムメイドインプラントの製品化

● **最新技術を活用し侵襲を軽減**
ものづくりの現場ですでに重要な役割を担っている3Dプリンター技術。C社は、この3Dプリンターで製造するカスタムメイドインプラントの製品化を目指した。製品化を目指すインプラントは、骨の固定に用いるもの。従来の骨にスクリュー(ネジ)などでインプラントを固定する方式では侵襲が大きく血管や神経を損傷するリスクが存在した。しかし、C社は骨に嵌めるギプスをカスタム製造して装着する方式を採用し、侵襲とリスクの軽減が期待される。

● 新素材の安全性試験の難しさ

人工関節メーカーと提携をしたことで、新たに開発する部分はCNTコーティング部のみになる。そのため、早期の実用化が期待されていた。しかし、CNTが新素材であることから数多くの安全性試験の実施が必要になり、想定以上の時間を要する結果となった。まずは、CNTが摩耗することで生じると考えられるナノサイズのカーボン粒子の生体安全性について、基礎研究から始めている状況だ。

● 抗菌剤の薬事承認適用範囲が課題に

B社は人工関節メーカーと提携し、人工関節の製品開発を目指した。消毒薬を抗菌剤とし、人工関節をコーティングする方法で、抗菌性を高めるのが、開発テーマである。しかし、PMDAとの面談の結果、その抗菌剤の持つ承認上の適用範囲の解釈が問題になり、開発は中断。最悪の場合は新医薬品として安全性試験や有効性試験をほぼやり直す必要があることが予想される事態になった。同じようなケースに、承認済みの抗生物質を抗菌剤としてコーティングする例もあるが、候補の抗生物質がなかなか見つからない場合や、見つかった相手企業との提携交渉が長引くといった場合も想定される。

● 妥当性評価と治験が必要に

3D技術を持つC社は、インプラントを製造している企業、およびカスタマイズのプランニングソフトを研究する大学と提携し、開発を始める。しかし、医学的に今までなかった方法だったこともあり、カスタマイズの妥当性評価のために長期の基礎研究を要することに。さらにPMDAへ相談したところ、「新構造・新使用方法であるため、治験が必要」との判断が示された。

ポイント

- 新素材や新たな手術技法など、最新の技術を導入する場合には長期評価と医学的評価を行う必要があり、長期戦になるケースが多い。
- 従来の国内人工関節メーカーが持っていない、手術プランニングなどのノウハウの重要性が高まっている。
- 新しい製品の開発に医薬品などの情報が必要になり、これまでにないサプライチェーンの構築も課題となってきた。

CASE ミズホ株式会社 高機能チタン合金を活用した 新たな人工股関節ステムの開発



は、強度と弾性率を製造工程によって容易にコントロールできること。そのため、単一材料の人工股関節ステムにおいて大腿骨へ埋入される部位は低い弾性率に、もう一端のネック部は高強度と弾性率を設定し、最適化できるのだ。これまで、ステム全体を低弾性率化した製品は存在したが、チタン合金に傾斜機能化特性を持たせた製品は世界初だという。しかし、この未知なる挑戦には大きな壁が立ちはだかっていた。



「一番はやはり資金の問題。そこで医工連携事業に申請を出すことに。委託事業にすることでコストを大幅に抑え、開発を続けることができたのです」

しかし、治験の開始まではさらに時間を要することになる。治験プロトコルの確定やPMDAとの相談、治験患者の確保など、乗り越えるべき壁は数多くあった。「弊社が治験に不慣れだったこともあり、一つひとつの問題を解決するのに膨大な時間がかかってしまいました。治験開始までの準備期間は、十分な余裕を持って計画する必要があったと感じています。もし、開発当初の自分にメッセージを送れるとしたら、『長丁場になるぞ。覚悟をしておけ』と伝えたいですね」

と、落合氏は話す。医療機器は開発に進展が見られ、さらに製品化を実現したとしても、すぐに市場に並ぶものではない。ミズホ株式会社や多くの企業、大学、病院が、共に長い年月をかけて開発を進めてきた新しい人工股関節ステムは2018年9月に治験の経過観察を終え、これから次のステージへと進んでいく予定だ。

臨床サイドからあげられた 既存製品の課題

人工股関節ステムは、変形股関節症や関節リウマチ、骨折などが原因で起こる激しい痛みや歩行障害を改善するために用いられるインプラントである。現在、多くがチタン合金で作られているが、医療現場からある課題の解決を求められていた。

チタン合金は、高強度で弾性率が高く、しなりにくい、材料である。一方で、人間の骨は柔軟性があり、よくなる。この差によって、骨萎縮(力がインプラントに集中してしまい、骨側に力が加からず委縮してしまいうこと)や大腿部痛などの術後症状が現れていたのだ。以上の課題に立ち向かったのが、1969年から人工股関節を製品化し、長きにわたって研究開発に取り組んでいる「ミズホ株式会社」だった。

「弊社では2004年ごろから、東北大学金属材料研究所で開発された高機能チタン合金(Ti-Nb-Sn合金)に着目し、共同研究を進めていました。その中で、新しい特徴を持ったチタン合金がインプラントに応用できるのではないかと考えたのです」
こう語るのは、ミズホ五泉工場技術部の落合清秀氏。新しいチタン合金を用いる大きなメリット

企業として初めて行う「治験」が 大きな壁になる

新しい人工股関節の開発を進めていく上で、落合氏には一つの懸念があったと語る。それは「治験が必要かどうかだ。」「過去の例から見ても、今回のケースは治験を必要とされない可能性があります」

ただ、PMDA(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)との面談で伝えられたのは、「まったく新しい合金を使用するため、治験を行うように」という判断だった。当時、ミズホでは現行法での治験の経験がなく、「これ以上、踏み込んでいいのか」といった企業としての決断が迫られたのだ。