

依頼稿 (報告)

平成 22 年度「独創性のある生命科学研究」プロジェクト型研究課題 ゆるむ事のない人工関節開発のブレークスルー

松野 丈夫* 伊藤 浩* 谷野 弘昌*

[背景・目的]

人工股関節置換術は、変形性股関節症や股関節疾患疼痛、歩行困難等の症状を改善し QOL を向上させるのに有効な治療法として確立している。その一方、弛みや摩耗、感染症、インプラントの破損、脱臼などの原因で再置換手術が必要となる問題があり、若年患者への適用が増え平均寿命も伸びていることから、長期成績の更なる改善が望まれている。

人工股関節はその骨への固定方法によって骨セメントを使用するタイプと骨セメントを使用しないタイプ（セメントレス人工股関節）に分けられ、近年はセメントレス人工股関節が主流を占めるようになっていく。近年のセメントレス人工股関節はインプラント金属表面に多孔質表面をもち、多孔質表面に骨が入り込むことによって人工股関節が骨に固着される。通常の人工股関節では多孔質表面に骨が入り込むのに約 8 ~ 12 週要し、骨が入り込むのは多孔質表面の一部分である。従って、人工股関節の長期成績を改善するには、より早期にかつより強固に骨を多孔質表面に誘導するような多孔質表面の改良が望まれる。また、現状の製造方法では、多孔質表面は通常金属母材に接合されているため、多孔質表面自体が剥離するというリスクがあり、仮に骨が多孔質表面に十分入り込んだとしても、必ずしも骨との固着を保証できないという問題を抱えている。

人工関節の金属材料として主に使われているのは Co-Cr-Mo 合金とチタン合金であり、チタン合金のほとんどは Ti-6Al-4V 合金である。Ti-6Al-4V 合金は良

好な生体親和性を示してきたが V (バナジウム) と Al (アルミニウム) の生体への影響が懸念されている。

1. 新しい多孔質表面

この新しい多孔質表面は上記の問題点を解決するために、以下の 3 点において特徴を有している。

- (1) 原材料として Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金を用いることで材料の生体為害性を低減した。
- (2) 多孔質表面の GRAPE Technology によって、多孔質表面へ早期に強固な骨誘導を促すことを可能にした。これは製造工程を簡素化しつつ表面処理の剥離をなくした技術である。
- (3) 積層造形法によって成形することで多孔質部と金属母材の一体成形を可能にした。

2. 原材料について (Ti-15Zr-4Nb-4Ta)

生体に埋入されるインプラント材料には、生物学的安全性（細胞毒性、感作性、遺伝毒性、骨組織との適合性等）、耐食性（不動態皮膜が強固かつ安定で、金属イオンの溶出量が少ないこと）、高強度・高延性、高疲労強度特性が求められている。Ti-6Al-4V 合金は人工関節の金属材料として広く使われているが、この材料は、耐熱用等の一般工業用材料として開発されたもので、耐熱特性の向上の観点から V と Al が合金元素として Ti (チタン) に添加されている。その後、この材料は人工関節の金属材料として広く使われ、優れた臨床成績を示している。しかしながら、V 単体は細胞毒性が指摘され、Al の添加は工業用純チタン以下にチタン合金の耐食性を低下させる場合があるな

*整形外科学講座・人工関節講座

ど、体内で長期間使用される人工関節等の材料として、生体への影響が懸念されている。そこで、可能な限り生体為害性の低い元素で構成され、耐食性、機械的性質、疲労強度の点で、Ti-6Al-4V 合金よりも優れたインプラント用材料の開発が望まれていた。

そこで、生体用合金として Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金が開発された。この合金の主要成分である、Zr (ジルコニウム)、Nb (ニオブ)、Ta (タンタル) は、V や Al よりも生体為害性が低く、しかも分極抵抗が高いため耐食性を向上させる金属元素であることが多くの研究から明らかとなっている。

当該材料を用いた医療機器として、世界で初めてナカシマメディカル株式会社が平成 20 年 2 月 25 日に承認を取得した「THA プレート」(医療機器製造販売承認番号：22000BZX00130000)。承認取得に際し、ナカシマメディカル株式会社では、物理的・化学的な特性として金属組織観察、化学成分分析、結晶相の同定、不動態皮膜の安定性、溶出特性、引張試験、疲労特性を実施し、Ti-6Al-4V 合金と比較して同等以上であることを確認している。

3. 表面処理について (GRAPE Technology)

セメントレス人工股関節は骨との早期固着、強固な固定性を期待して様々な表面処理が用いられてきた。例えば、チタン合金に減圧プラズマ溶射法によるチタン粒子を吹き付けて表面処理を多孔質化したもの、チタンファイバーメッシュやチタンビーズを拡散熱処理法によって接合したもの、ブラスト処理による表面粗化したものやハイドロキシアパタイトを母材にコーティングしたもの等がある。またアルカリ加熱処理などを施し金属表面にアパタイト形成能を付加するための処理を行う場合もある。

これらの技術は母材と異なる材質の構成品を接合するため、多孔質部の剥離が問題となる。

そこでナカシマメディカル株式会社では、GRAPE Technology という新たな技術を開発した。本技術は Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金に適切な空間 (溝の深さ、間隔) と適切な熱処理による酸化膜形成によって、擬似体液中で材料表面にアパタイト形成能を付与することができるものである。本技術は母材に何かを接合したりコーティングさせる事がないため表面処理部は剥離を生じることもない。この技術を用いることによって骨

の成長が促進され、既存の表面処理技術よりも術後早期にインプラントが骨に固着されることが期待されている。

4. 製造工程について (積層造形法)

セメントレス人工関節の表面処理は異種材料を接合させることが多いため、接合部の剥離が発生するという問題が起きている。

接合部の剥離の解決法として積層造形法によるインプラントの成形が挙げられる。積層造形法とは 3 次元 Computer Aided Design (CAD) モデルのデータを基に金属粉末に電子ビームを照射し、層を積み上げ格子状に品物を造形することで母材と多孔質構造を一体物で造形することができる技術である。本製造方法は 3 次元 CAD で作製した複雑な形状の品物を一度の工程で成形できるため、製品の試作品、金型、鋳型などの生産に利用されている少量生産に特化した技術として様々な産業への応用が研究されている。

ナカシマメディカル株式会社で本技術を人工関節の製造に応用することで多孔質形状をもったインプラントを設計し、母材と表面多孔質が一体で成形されているため、剥離の不具合の発生の可能性を排除した。

[方法] 平成 22 年度は①金属造形で作製した新しい多孔質表面に GRAPE Technology による表面処理有り、②従来臨床で用いられているメッシュ型多孔質表面、の試料を作製して犬大腿骨に挿入した動物実験を行った。

- ① 母体の材料が Ti-15Zr-4Nb-4Ta であり表面加工を金属造形で作製した新しい多孔質表面に GRAPE Technology による表面加工を加えた円柱を作製した。これは実際に治験に用いる材料と同じ条件である。
- ② コントロールとして、母体が従来の Ti-6Al-4V であり表面が純チタンメッシュである円柱を作製した。これは実際に市場で販売されている製品と同じ加工である。ビーグル犬 8 頭の大腿骨に 4 本ずつの円柱を埋入し、埋入期間を 2, 4, 8, 12 週間としてその後円柱を骨ごと取り出し、引抜き試験を行い、骨と円柱との固着力を評価した。

[結果] ①の金属造形で作製した新しい多孔質表面+GRAPE Technology にやや不利な実験条件であった

たにも関わらず、各々の埋入期間において②のメッシュ型多孔質表面に比べ①の引き抜き強度がやや高い結果であった。また、トルイジンブルー染色を用いた硬組織研磨標本の病理学的検査において、①では埋入期間が2週および4週で幼若な骨の侵入が観察された。定量的な評価ではないものの、②よりも若干早く骨侵入が生じている印象であった。

[考察] この実験より、金属造形で作製した新しい多孔質表面に GRAPE Technology による表面処理を行うことによって、従来使われてきた多孔質表面よりも、より早期に強固に骨と結合できる可能性が示唆された。従って①は非常に簡易な方法で作製でき強固な表面である特徴を持ちながら、従来の表面処理材料と同程度かやや優れた骨誘導能力がある可能性が示唆されている。

[医師主導治験の準備] これらの準備状況、結果を踏まえ、HTR、ナカシマメディカル、旭川医科大学の3者において治験へ向け共同して推進し、上記の有効性試験だけではなく治験実施へ向けた安全性試験も実施している。これら有効性・安全性試験がほぼ終了したので平成22年3月にPMDA（医薬品医療機器総合機構）相談を実施した。今後はPMDA相談の結果に基づき旭川医科大学病院内・3者（旭川医科大学、HTR、ナカシマメディカル）の実施体制を整備し、IRB申請を行い治験実施へ準備を進めている。本治験では、ナカシマメディカル株式会社と旭川医科大学が開発した人工股関節（識別番号AMU001）を国立大学法人北海道大学の「ゆるむ事のない人工股関節の開発と臨床応用」として支援の下、旭川医科大学の医師主導による治験として実施される予定である。本治験は、本治験実施計画書、平成17年3月23日付厚生労働省令第36号「医療機器の臨床試験の実施の基準に

関する省令」（以下、GCP省令という）、ヘルシンキ宣言および適応しうる規制要件に従って実施する。

[治験の計画]

1. **治験の目的** 本治験は、股関節機能不全患者を対象とし、人工股関節 AMU001 を使用した際の JOA スコアの術前と術後 12 ヶ月の差に関して X 線学的評価を考慮した上で、ヒストリカルデータと比較して、臨床的に劣っていないことを実証する。副次的に有効性として X 線学的評価、術後 12 ヶ月の患者満足度、安全性として X 線学的評価、有害事象、不具合、臨床検査値を検討する。

2. **治験デザイン** 本治験は、股関節機能不全患者を対象とした、単群、オープン、多施設共同試験である。股関節機能不全患者 30 例を対象に、AMU001 を埋植し、12 ヶ月間の有効性および安全性を検討する。

[治験デザインの設定根拠] 1990 ~ 2009 年に人工股関節全置換術によって埋植された既存の人工股関節は機種によらず、術前と術後 1 年の JOA スコアの差は 26 ~ 42 でほぼ一定であると報告されている。26 ~ 42 という JOA スコアの差は、臨床的に人工股関節全置換術により除痛され、歩行可能になることを意味している。つまり、人工股関節の機種に依存せず、人工股関節全置換術により、全般的な股関節機能が回復していることを示唆している。そこで、本治験では、AMU001 と同じコンセプトを有するアルカリ加熱処理した中村らの「アルカリ加熱処理を施したチタンセメントレス人工股関節の治験成績」のデータをヒストリカルコントロールとして用いることは妥当と判断し、対照群を設定せず、単群、オープン試験とする。観察期間については、JOA スコアが約 1 年でほぼ定常状態になること、主に観察される重大な有害事象で

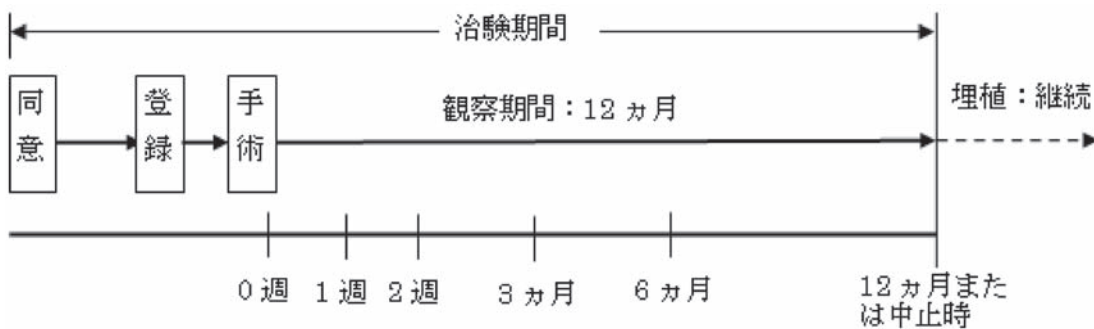


図1 治験計画の概要

ある感染症やアレルギー反応、脱臼などは術後2ヵ月程度で観察できることを考慮し、観察期間を12ヵ月とする。治験結果の一般性を確保するため多施設共同試験とする。

3. 目標症例数・実施施設・治験実施期間

【目標症例数】 目標登録症例数はAMU001を埋植した30例とする。中村らの先行研究によると、術後1

年後のJOAスコアの改善点数の平均値は38.7、標準偏差は10.3である。そこで、AMU001の期待JOAスコア改善度を40、帰無仮説におけるJOAスコア改善度を30とし、標準偏差を15、検出力を90%とした場合の一標本t検定における必要症例数は26例となる。脱落を考慮し、目標症例数を30例とする。

【実施施設】 旭川医科大学病院、およびえにわ病院

【治験実施期間】 2011年10月～2014年3月