

依頼稿 (報告)

平成 23 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へのブレークスルー

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・大腿骨頭壊死・関節リウマチによる股関節症・大腿骨頸部骨折などの股関節疾患の疼痛・歩行困難などの症状を改善し 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、ゆるみや摩耗、脱臼、感染症、インプラントの破損などの原因で再置換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が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きている。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構造をもち、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。さらに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。本稿では我々の取り組んでいるセメントレス人工股関節開発につき報告する。

[開発への取り組み]

文部科学省は平成 19 年度から「橋渡し研究 (Translational Research) 支援推進プログラム」を実施し、同省が同プログラムを実施するために採択した 6 つの橋渡し研究支援推進プログラムのひとつが札幌医科大学・北海道大学大学院医学研究科・旭川医科大学の 3 医育大学が含まれる「オール北海道先進医学・医療拠点形成プロジェクト」であり、我々のグループが従来から行ってきた人工関節の研究¹⁾を発展させた「ゆるむ事のない人工関節開発へのブレークスルーの橋渡し研究」というシーズが採択され平成 19 年 8 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日の期間に新材料の開発と治験の入り口までのデータ蓄積を北海道臨床開発機構、旭川医科大学研究支援室などの支援のもと行ってきた²⁾。またこのシーズは我々が共同研究者として参加する経済産業省のスーパー特区「生体融合を可能とする人工関節の患者別受注生産モデルの構築」の一部でもある。この開発を経て文部科学省・旭川医科大学・北海道臨床開発機構の支援のもと平成 23 年 3 月に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) にて PMDA 相談を行い平成 23 年 7 月に「股関節機能不全患者に対する新規人工股関節の有効性および安全性の検討」(治験責任者; 伊藤浩教授) という治験計画届書が受付され平成 23 年 11 月から旭川医科大学病院とえにわ病院で医

*旭川医科大学 整形外科・人工関節講座

師主導型治験がはじまった。

[新しい人工関節]

橋渡し研究支援推進プログラムで開発された新しい人工関節を図1に示す。この人工関節は先に述べた問題点を解決するため3つの新しい技術が導入されている。

1. GRAPE Technology の導入；純チタン・チタン合金表面に適切な溝・多孔質がある場合に熱酸化するだけで金属表面にルチル型 TiO_2 が形成され、Ti-OH 基の存在、局所のイオン濃度変化などにより擬似体液中に浸漬しておくで金属表面にアパタイトが形成されるという新しい技術である^{3,4)}。我々の最近行ったウサギを用いた動物実験においてもその有用性が示されている⁵⁾。このことによって術後早期からインプラントが骨に固着される。この技術は従来用いられた溶射法などによるハイドロキシアパタイトコーティングなどの方法と異なり、母材に何かを接合させ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がなく、さらにこの技術は非常に簡便でありながら強固な改質表面であるという特徴をもつ。
2. 積層造形法の導入；従来の多孔質表面は金属母材にメッシュ、ビーズなどを接合させ作製されていたため剥離の危険があった。積層造形は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ていくので3次元 CAD で設計した複雑な形状を精密に製造することができる。本製造方法はその特徴から製品の試作品・鋳型など少量生産に特化した技術

として優れる。人工関節の場合は患者それぞれに製造するカスタムメイド人工関節の製造に適する可能性があり我々の参加するスーパー特区ではその研究も行っている。また本製造方法では金属母材と多孔質表面を一体ものとしてつくることができ我々の人工関節では多孔質剥離の問題点を解決した。従って安全性の向上に寄与する。

3. 新しいチタン合金 (Ti-15Zr-4Nb-4Ta) の導入；従来使われてきた Ti-6Al-4V は V の細胞毒性が指摘され、Al はチタン合金の耐食性を低下させるな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る。Zr (ジルコニウム)、Nb (ニオブ)、Ta (タンタル) は生体為害性が低く、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。従って Ti-15Zr-4Nb-4Ta は生体に優しい金属であると言える。

[治 験]

人工股関節置換術はその有効性と適応の拡大からその症例数は年々増加しており現在国内で年間約 10 万例行われている。人工関節は股関節だけでなく膝関節でも多くの症例で行われており、その医療産業としての規模は国内だけでも年間 1000 億円に達している。しかし国内で使用されている人工関節の 8 割以上が欧米からの輸入品であり、人工股関節の国内技術に基づく治験は今まで数件しか行われていない。本治験は橋渡し研究支援推進プログラムに採択されたゆゑの事のない人工関節開発へのブレークスルーの橋渡し研究というシーズで開発された新技術・新規人工股関節の臨床評価とその後の臨床導入を目指すものである。治験プロトコルの詳細は別紙^{6,7)}にゆずり本稿では主に治験の準備・実施状況につき報告する。平成 22 年 5 月に北海道臨床開発機構、ナカシマメディカル、旭川医科大学の 3 者で医師主導型治験を実施することに同意が得られ契約書を交わした。北海道臨床開発機構、旭川医科大学研究協力係を中心に各種手順書の策定や本医師主導型治験の治験実施体制を整備した (図 2)。同時に物理的・化学的な特性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性および耐久性、性能の確認、骨内埋植試験といった非臨床試験を実施した (表 1)。数回の事前相談、PMDA 相談を経て非臨床試験終了後に治験実施計画書、治験機器概要書、症例報告書、

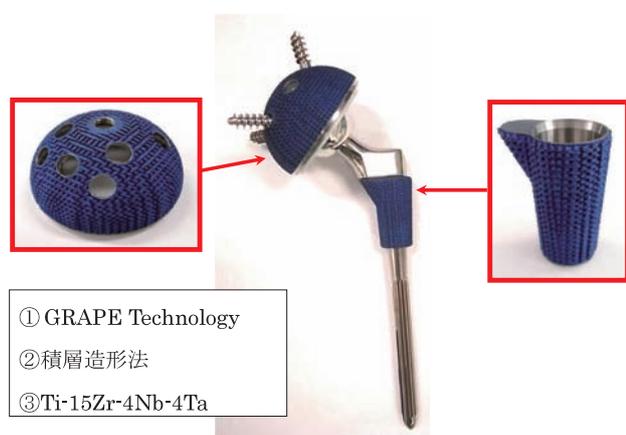


図 1 開発された新しい人工股関節

説明文書および同意文書などを含む治験計画届書をPMDAに申請し平成23年7月に受付され治験を開始した。治験は旭川医科大学病院とえにわ病院の2施設でそれぞれ15例、計30例の手術が行われ主要評価項目として術前の日本整形外科学会股関節スコア（JOAスコア）と術後1年のJOAスコアの改善をヒストリカルデータと比較し臨床的に劣っていないことを実証する。副次項目としてX線学的評価、有害事象、不具合、臨床検査値を検討する。平成23年11月に旭川医大病院で第1例目の手術が行われ旭川医科大学病院では平成24年8月に15例目の手術が終了している。

えにわ病院では8例目の手術まで終了しており（平成24年10月初め現在）平成25年1月までに15例の手術が終了する予定である。術前、術後3か月、6か月、12か月で主要評価項目であるJOAスコアを評価することになっている。比較対象とする過去の報告では術前JOAスコアが平均47.9点で術後12か月で平均86.6点であることから⁸⁾、本治験では術前JOAスコアと比べ術後12か月のJOAスコアが40点以上改善した場合はJOAスコアについて劣っていないと統計上考えられる。現在までの途中経過を図3に示す。JOAスコアは術前平均39.1点であったのが術後3か

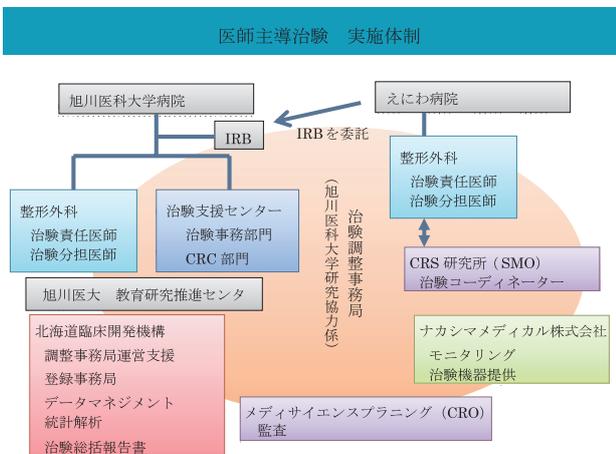


図2 治験実施体制

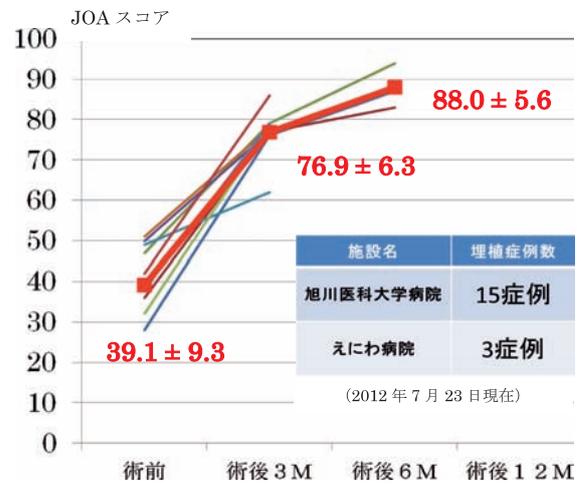


図3 JOAスコア経時変化

表1 非臨床試験

■物理的・化学的特性

試験項目	試験結果
金属組織観察	鍛造材と比較し、造形材ではα相が針状となっていた
化学成分分析	JIS 7401-4を満足していた
結晶相の同定	鍛造材と同様な回折ピーブが認められた
不動態皮膜の安定性 (アノード分極試験)	明確な活性溶解ピークは認められず、不動態域に入っていた
溶出特性	鍛造材と同等以上の溶出特性であった
引張試験	JIS T 7401-4を満足していた
疲労特性	既承認で用いられている原材料規格の範囲内であった

■性能の試験

試験項目	試験結果
外観試験 寸法試験	設計仕様通りである
表面形態観察	設計仕様通りである
骨内埋植試験(ビーグル犬)	既存技術と同等以上の固定力が得られた

■生物学的安全性

試験項目	試験結果
細胞毒性試験	直接法:細胞毒性は認められなかった 抽出法:細胞毒性は認められなかった
感作性試験	感作性は認められなかった
遺伝毒性試験 (染色体異常試験)	染色体異常誘発性は確認されなかった
遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験)	突然変異誘起性は認められなかった
骨内埋植試験	4週時点で起炎性は確認されなかった (一部試験継続実施中)

■機械的安全性

試験項目	試験結果
ステムの疲労強度試験	検体に損傷等は見られなかった。
ステムネック部の疲労強度試験	検体に損傷等は見られなかった。
シェルライナのプッシュアウト試験	既承認品と同程度の接続強さを持つ

■安全性および耐久性

試験項目	試験結果
疲労特性、 ステムの疲労強度試験、 ステムネック部の疲労強度試験	同上

月で平均 76.9 点、術後 6 か月で 88.0 点に改善しており順調に JOA スコアが改善している。また本人工股関節に関連する不具合は現在まで発生していない。

今後の予定としては平成 25 年 1 月までにえにわ病院を含む全例の手術を終了し、平成 26 年 3 月までに臨床評価を終了、平成 26 年 11 月までに総括報告書を PMDA に申請し平成 27 年 1 月までに製品としての承認申請の提出を目標としている。北海道臨床開発機構、旭川医科大学研究協力係・治験支援センター、ナカシマメディカルなどの協力のもと上記予定を達成できるよう本治験を今後とも継続していく。

[References]

- 1) 松野丈夫、谷野弘昌、大水信幸ほか 人工股関節置換術 — 弛むことのない人工関節への夢 — 旭川医科大学研究フォーラム 2(1), 30-35, 2001
- 2) 谷野弘昌 オール北海道先進医学・医療拠点形成での役割 旭川医科大学医学部医学科同窓会誌 26, 20-21, 2008
- 3) Sugino A, Ohtsuki C, Tsuru K et al., Effects of spatial design and thermal oxidation on apatite formation on Ti-15Zr-4Ta-4Nb alloy. Acta Biomater 5, 298-304, 2009
- 4) Sugino A, Uetsuki K, Tsuru K et al., Surface topography designed to provide osteoconductivity to titanium after thermal oxidation. Mat Trans 49(3), 428-434, 2008
- 5) 谷野弘昌、西田恭博 早期の骨誘導効果のある新しい技術の比較；GRAPE Technology とアルカリ加熱処理の骨誘導能の評価 日本股関節研究振興財団研究成果報告書 2012
- 6) 松野丈夫、伊藤浩、谷野弘昌 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へのブレークスルー 旭川医科大学研究フォーラム 12, 96-99, 2011
- 7) 林宏至、伊藤浩、谷野弘昌ほか 股関節機能不全患者に対する新規人工股関節 (AMU001) の有効性および安全性の検討 臨床評価 39(2), 233-237, 2011
- 8) 中村孝志、川那辺圭一、田村治郎ほか 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 新しい医療機器研究 9, 59-67, 2004