

【公開版】

令和元年度
戦略的基盤技術高度化・連携支援事業
戦略的基盤技術高度化支援事業

「転移性骨腫瘍患者向けカスタムメイド人工骨幹製造技術の確立」

研究開発成果等報告書

令和2年5月

担当局 近畿経済産業局
補助事業者 公益財団法人ふくい産業支援センター

目 次

第1章 研究開発の概要	1
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	2
1-2 研究体制 (研究組織・実施体制、研究者氏名、協力者)	5
1-3 成果概要	6
1-4 当該研究開発の連絡窓口	7
第2章 本論	8
【1】カスタムメイド人工骨幹の造形	9
【2】人工骨幹精度向上	10
【2-1】ロッキングプレートと骨幹部分のかみ合わせの精度向上	10
【2-2】ロッキングプレート形態の生物模倣精度向上ならびに挿入容易化	11
【2-3】髄内釘一体型人工骨幹の回旋防止ならびに挿入容易化	11
【3】患者および医師の負担軽減ならびに QOL 向上	11
【3-1】納期短縮	11
【3-2】手術時間の短縮	11
【3-3】再手術防止	12
最終章 全体総括	13
【複数年の研究開発成果】	14
【研究開発後の事業化展開】	14

第 1 章

研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

【研究概要】

がん治療技術の進歩により患者の生存期間が延長する一方、骨転移に苦しむ患者が増加している。現状の治療法は、骨セメントと金属メッシュおよび髄内釘による固定などが主で、患者の社会復帰を実現する根治治療となっていない。そこで 3次元積層造形と切削を合わせた加工技術の高度化により、患者の病状と骨格に完全にマッチするカスタムメイド人工骨幹の製造技術を確立し、がん患者や家族の苦痛軽減と治療後の QOL 向上を目指す。

【研究背景】

がんは 30 年以上も日本人の死因の第 1 位となっており、がん患者数はこの 30 年で 2.5 倍に膨れ上がっている。がん患者の増加に伴い、がんの骨転移が高頻度（全がん患者の 13-23%に生じる）にみられ、転移性骨腫瘍が発生した部位の骨折や麻痺などの合併症に苦しむ患者が増えている。

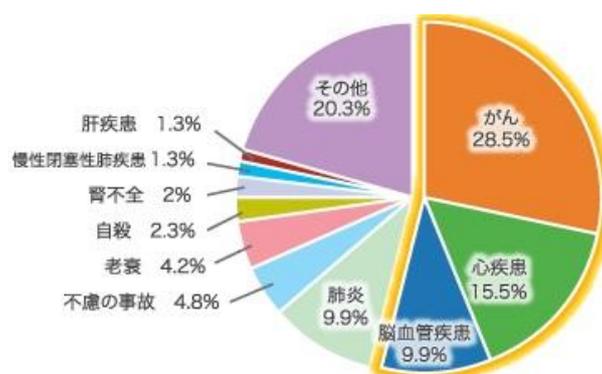


図1 死因別死亡割合 出展:政府広報

骨転移の合併症によって、日常生活すら困難となり、患者の生活の質（QOL）が大きく低下してしまう現状は患者が望む治療とは言えず、新規の根治治療法が早急に必要である。

【研究目的及び目標】

現在、日本国内において症例数の多い長管骨に対する骨転移に対して、大腿骨のごく一部を除き、転移性骨腫瘍の根治治療が可能な医療機器が存在せず、医療現場から強い開発ニーズがある。

そこで、3次元積層造形技術と切削加工技術を合わせた立体造形技術の高度化により、

【公開版】

個々の患者に最適なカスタムメイド人工骨幹製造技術を確立し、カスタムメイド人工骨幹を医療現場に提供することで患者および医師のニーズに応え、全てのがん患者の苦痛軽減と治療後の生活の質の向上を目指すことが目的である。

そこで本研究開発では、富山大学整形外科、福井大学および福井県工業技術センターと協力し、医療現場からのニーズを満足する高機能化カスタムメイド人工骨幹を開発する。

【医療現場から求められる転移性骨腫瘍の治療用デバイス】

- 人工骨幹を正常な部分の骨と一体化させるための個々の患者に適合した人工骨幹
- 手術後に介護等を必要としなくなる高強度かつ高生体適合性のチタン合金製人工骨幹
- 低侵襲での手術を可能にして患者と医師の負担を軽減できる人工骨幹



患者のQOL向上ならびに医師の負担軽減に資する
患者の症状と骨格に完全にマッチする**高機能化カスタムメイドチタン合金製人工骨幹**

サブテーマならびに目標

サブテーマ【1】 カスタムメイド人工骨幹の造形

カスタムメイド人工骨幹の試作ならびにワーストケースの抽出により非臨床試験の実施とデータ構築により目標を達成する。

- 富山大学附属病院整形外科での第Ⅱ相試験（臨床試験）実施 ※1年以内
- 非臨床試験データ構築完了、改良医療機器としての承認 ※本研究開発期間内

サブテーマ【2】 人工骨幹精度向上

【2-1】 ロッキングプレートと骨幹部分のかみ合わせの精度向上

- 要求公差目標値 ※ $\pm 0.05\text{mm}$ 以下
- 摩擦による3次元造形用パウダーの剥離状況の把握

【2-2】 ロッキングプレート形態の生物模倣精度向上ならびに挿入の容易化

- 強度試験、残留応力試験を実施し基礎データの蓄積と整備

【公開版】

【2-3】 髄内釘一体型人工骨幹の回旋防止ならびに挿入の容易化・ロッキングプレート挿入の容易化に向けた形態最適化の実現

- ・回旋防止フィンならびに CT スキャンデータから抽出した患者の髄腔径に対する要求公差目標値 ※ $\pm 0.05\text{mm}$ 以下

サブテーマ【3】 患者および医師の負担軽減ならびに QOL 向上

【3-1】 納期の短縮

- ・カスタムメイド人工骨幹作製の時間短縮 ※納期 1 週間以内

【3-2】 手術時間の短縮

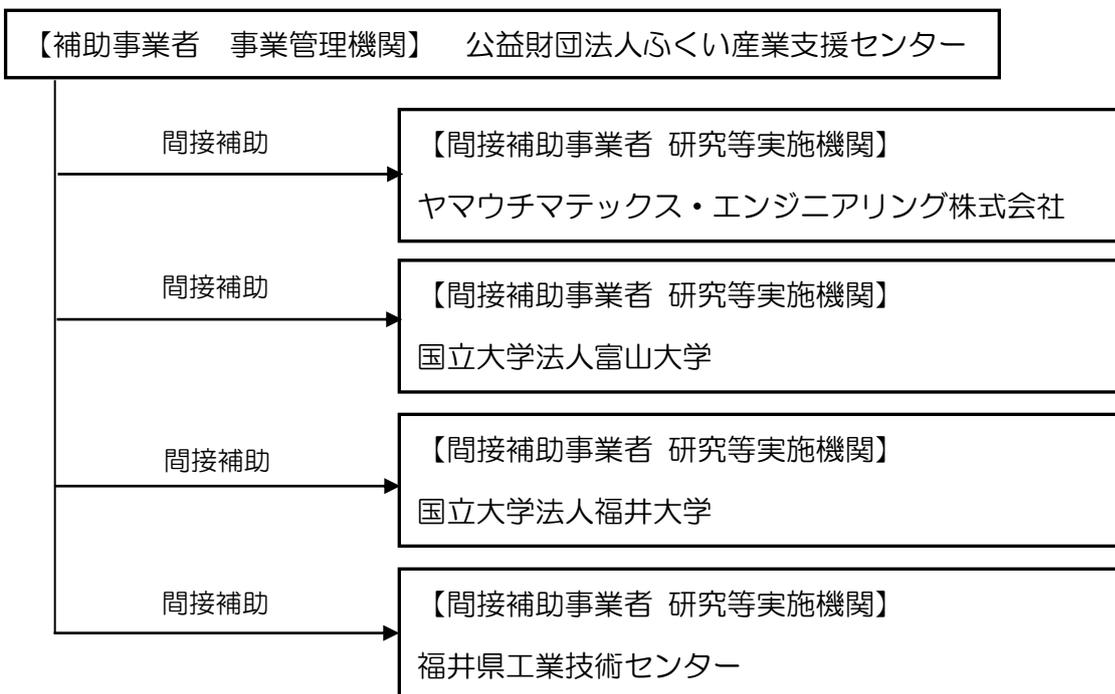
- ・手術時間 ※2 時間以内

【3-3】 再手術防止

- ・生菌評価による無菌状態の確認、滅菌医療機器の規格満足

1-2 研究体制

(1) 研究組織・実施体制



【総括研究代表者】 PL
ヤマウチマテックス・エンジニアリング株式会社
代表取締役 山内 隆嗣

【副総括研究代表者】 SL
国立大学法人富山大学
杉谷キャンパス整形外科
講師 安田 剛敏

1-3 成果概要

本研究開発では以下の3つのサブテーマを挙げ、各々の研究開発を進めた。

サブテーマ【1】カスタムメイド人工骨幹の造形

患者個々のデータに基づきチタン合金パウダーを使用した電子ビーム方式3次元積層造形にて、強度・生体適合性を高めた高機能化カスタムメイド人工骨幹を試作開発することを目標とし、製造工程を確立した。

サブテーマ【2】人工骨幹精度向上

患者への更なる適合性向上と手術容易化実現のため、5軸マシニングセンターと複合旋盤を用いた切削加工により、電子ビーム方式3次元積層造形品の精度向上を目指した。

【2-1】ロッキングプレートと骨幹部分のかみ合わせの精度向上

3次元積層造形の仕上がり公差の限界以上に、プレートと骨幹部分の結合部のかみ合わせの精度向上が求められていたことと、骨幹連結部の精度の向上を図る必要があった。そこで造形後の切削条件の選定、治具製作等により切削公差 $\pm 0.05\text{mm}$ を達成した。

【2-2】ロッキングプレート形態の生物模倣精度向上ならびに挿入の容易化

ロッキングプレートの固定箇所に応じて、デザインや強度に配慮したプレート形態の最適化を図ることを目標に試作検討を行うとともに、模擬手術ならびに臨床試験によりプレート形態の仕様を決定した。

【2-3】髄内釘一体型人工骨幹の回旋防止ならびに挿入の容易化

髄内釘一体型人工骨幹を挿入し骨セメント固定した場合、体内で回旋してしまう恐れがあるため、正しく固定されるよう最適な回旋防止構造の検討と、患者の髄腔径に合わせた形状に切削することで挿入容易化を行った。

サブテーマ【3】患者および医師の負担軽減ならびにQOL向上

サブテーマ1,2で作られたカスタムメイド人工骨幹の納期短縮ならびに使用による手術時

【公開版】

間短縮、患者のカスタムメイド人工骨幹補填後の QOL 向上について、臨床試験を実施し検証を行った。

【3-1】納期の短縮

全国の医療現場からのデータ提供方法の検討ならびに骨切除の部位ごとの人工骨幹モデルの標準化を図ることで納期短縮を目指し、目標を達成した。

【3-2】手術時間の短縮

患者個々の CT スキャンデータを基に正確に再現した人工骨幹を用いることで、既存の治療法と比較し手術時間の短縮を臨床試験にて検証し、2 時間以内の手術完了という目標値を達成した。

【3-3】再手術防止

陽極酸化処理を施し人工骨幹に酸化チタン膜を生成したのち生菌評価による無菌状態の確認、および滅菌医療機器の規格満足を当初の目標としたが、医療現場からの要求による仕様変更に伴い陽極酸化処理を用いた、識別の容易化による医療現場のユーザビリティの向上を目指した。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

ヤマウチマテックス・エンジニアリング株式会社

総括代表研究者 (PL) : 山内 隆嗣

電話 : 0776-25-5600 FAX : 0776-25-2528

E-mail : y_med@matex.co.jp

第2章

本論

【公開版】

本研究開発では、立体造形に係る技術の高度化を図り、患者の QOL 向上ならびに医師の負担軽減に資する患者の症状と骨格に完全にマッチする高機能化カスタムメイドチタン合金製人工骨幹の開発を進めた。

【1】カスタムメイド人工骨幹の造形

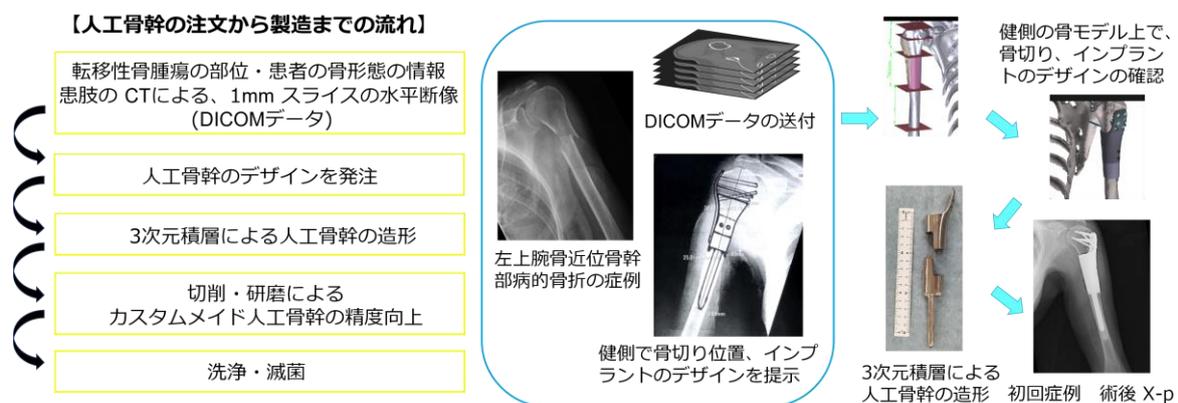
医療現場から提供を受けた患者個々の健肢の CT スキャンデータならびに患肢の骨切除範囲情報をもとに医師と相談の上、生体親和性があり、MRI や CT の画像検査に影響を与えない、チタン合金による最適デザインのカスタムメイド人工骨幹を、電子ビーム方式 3 次元積層造形により工程を確立した。

まずはチタン合金 3 次元積層造形による強度試験片を用いた強度試験を実施。カスタムメイド人工骨幹の造形方向と同等の縦方向造形で造形条件を変えたサンプルを用いて JIS 規格（JIS Z 2241）に準拠した引張試験法より引張強度と伸び率を測定。ASTM F1108-外科用インプラント用チタン 6Al4V 合金鋳物の標準仕様書に規定されている機械的特性と比較し、いずれの条件でも同等以上の強度が得られていることを確認した。（表 1）

	ASTM F1108	造形条件①	造形条件②	造形条件③
引張強度(MPa)	min 860	1042	1038	995
伸び(%)	min 8	15.7	13.5	16.2

また、福井県工業技術センターにおいて、製品の曲げ疲労試験の予備実験も実施し、最大荷重 10Kn で実施したが破損などの現象は発生せず、疲労強度に関しても十分な結果を得られた。

さらに、初年度には、富山大学附属病院整形外科において、臨床研究法に準じ、富山大学臨床研究審査委員会の承認の元、臨床研究ならびに特定臨床研究として、1 年以内に臨床試験を実施することで目標を達成した。



(図2)カスタムメイド人工骨幹の基礎工程ならびに臨床試験一例目の流れ

【公開版】

この第一例人工骨幹は上腕骨の転移性骨腫瘍の治療に供され、カスタムメイド人工骨幹の受注から納品に至る工程の基礎となった。(図 2)

2 年目にも臨床試験を予定し、第一例目には搭載していなかった骨親和性を高めた構造を搭載した人工骨幹を設計し納品したが、術中の検査により患者の状態が人工骨幹の臨床試験適応外となった。そこで、導入した FDM 方式（熱溶解積層方式）樹脂三次元造形装置(図 3)にて実際の患者の CT データより患肢骨を造形し、模擬手術を実施した。(図 4)骨親和性の評価はできなかったものの、人工骨幹の形状が患者の骨と適合していることが確認できた。また、開発中のスクリューガイドの試行により改良点の洗い出しができた。



(図3) FDM方式樹脂三次元造形装置



(図4)人工骨幹を挿入した模擬骨

最終年度には、富山大学附属病院整形外科において、第二例の臨床試験を実施することができた。開発中の手術用デバイスの検討もできたため、今後さらに研究開発を進め事業化を目指す。

【2】人工骨幹精度向上

【2-1】 ロッキングプレートと骨幹部分のかみ合わせの精度向上

人工骨幹の形状において、富山大学整形外科と協議の上、当初のデザインの発展型を採用し近位側プレート一体型カスタムメイド人工骨幹・遠位側髓内釘一体型カスタムメイド人工骨幹もしくは近位側髓内釘一体型カスタムメイド人工骨幹・遠位側髓内釘一体型カスタムメイド人工骨幹の2パターンの研究を進めることとした。サブテーマ【2-1】では近位側骨幹と遠位側骨幹の連結部分の精度向上を目標とし、FDM方式樹脂三次元造形装置を用いた試

【公開版】

作モデルにて連結部の改良ならびに導入した小型マシニングセンターを用いて技術的目標値である切削公差 $\pm 0.05\text{mm}$ を達成することで、連結部分の緩み等の防止を実現できた。

【2-2】 ロッキングプレート形態の生物模倣精度向上ならびに挿入容易化

富山大学整形外科より既存の骨固定用プレートの提供を受け、形状データを解析し、開発品であるプレート一体型カスタムメイド人工骨幹に反映することができた。第一例ならびに第二例の臨床試験ではいずれも近位側プレート一体型カスタムメイド人工骨幹を使用して試験を実施。患者の骨形状に適した設置が容易なプレートを実現できた。

【2-3】 髄内釘一体型人工骨幹の回旋防止ならびに挿入容易化

遠位側髄内釘一体型カスタムメイド人工骨幹は富山大学整形外科の要望により骨セメント固定に適した形状とすることとし、既存医療機器を参考に回旋防止フィンを造形し切削加工を施した。また、患者の髄腔径に最適な髄内釘一体型人工骨幹を提供できるよう切削精度向上を図り、技術的目標値である公差 $\pm 0.05\text{mm}$ を達成し、骨セメントによる固定を考慮した形状を実現し、臨床試験にて容易な挿入が可能であることと、患者の骨への適合を確認できた。

【3】 患者および医師の負担軽減ならびに QOL 向上

【3-1】 納期短縮

第一例目の臨床試験では、実際患者に使用するカスタムメイド人工骨幹 1 セットの納品について技術的目標値である 1 週間以内を達成したが、術前シミュレーションに使用する人工骨幹や術中トライアル用の人工骨幹の製造には至らなかった。しかし、小型マシニングセンターの導入により、第二例目の臨床試験では、術前シミュレーション用を含めたカスタムメイド人工骨幹 2 セット、ならびに、術前シミュレーション用の患者の CT データから造形した樹脂製模擬骨を実働 9 日で納品することができた。今後治具の改良、工程の見直しを行い、術中のトライアル含めた 3 セットの受注 1 週間での納品を目指していく。

【3-2】 手術時間の短縮

富山大学附属病院整形外科では、臨床研究法に準じ、富山大学臨床研究審査委員会の承認の元、臨床研究ならびに特定臨床研究として、実際の症例に関して手術を行った。(図 5)。その結果、既存の手術と比較し、手術の低侵襲化と良好な術後の患肢機能の再獲得を確認した。また、他の術式と比較し、手術時間や出血量は半分以下であり、手術の低侵襲化が達成

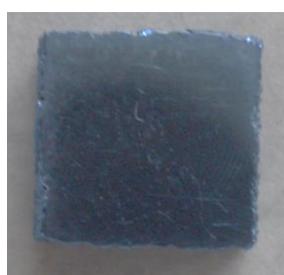
されている。さらに術後の合併症も発生せず、本開発品の優位性が確認できた。

術後X線像 手術関連	人工骨頭 (5例)	処理骨 (2例)	セメント (3例)	本術式 (2例)
				
手術時間 (分)	260	258	246	103
出血量 (ml)	512	280	328	118
合併症	輸血: 1例 垂脱臼: 4例	骨吸収: 2例 (再手術)	なし	なし

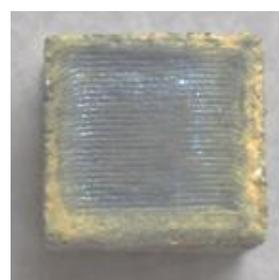
(図5)既存の手術と上腕骨カスタムメイド人工骨幹を用いた手術の比較

【3-3】再手術防止

開発品の仕様変更に伴い、陽極酸化膜生成による滅菌効果の付与を目的とした陽極酸化ではなく、手術現場における識別の容易性向上のため三次元積層造形品に対する陽極酸化膜生成の条件出しを実施し、膜厚や分布について福井大学で解析を行った。造形のままの表面状態では酸化膜は均一に生成されていないが、表面研磨後の試料では、ムラはあるものの全体に同色と判断できる陽極酸化膜が生成されており識別に使用可能と言える。(図 6)今後、カスタムメイド人工骨幹形状での陽極酸化実験を実施し、酸化膜生成の条件を確定させていく。



(a) 表面研磨試料(電解2時間)



(b) 表面未研磨試料(電解6時間以上)

(図6)陽極酸化実験試料

最終章
全体総括

【公開版】

【複数年の研究開発成果】

本研究開発活動において、平成29年度から31年度までの三年間をかけて計画当初に設定した課題ならびに研究途中で新たに生じた課題に取り組んだ。その成果として、転移性骨腫瘍患者向けのチタン合金製カスタムメイド人工骨幹の試作ならびに仕様決定、さらには臨床試験における評価を完遂することができた。また、PMDA(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)への事前相談と対面助言の実施により、医療機器承認申請に向けた更なるデータ構築やバリデーション実施の重要性が明確になった。

滅菌方法についての検討は、短納期実現とコストの面から未滅菌品として承認申請するという仕様変更により断念することとなったが、三次元積層造形品への陽極酸化膜の生成は識別の観点から、医師や看護師のユーザビリティ向上に寄与する研究として有用であると考えられる。

【研究開発後の事業化展開】

本事業における研究開発成果であるカスタムメイド人工骨幹を使用し、患者2名に対し上腕骨の転移性骨腫瘍の根治治療を実施することができ、その有用性が確認されていることから、上腕骨のみならず、他の長管骨(大腿骨や脛骨など)のカスタムメイド人工骨幹を用いた手術への展開が期待できる。また、厚生労働省医政局経済課との面談実施の結果、カスタムメイド人工骨幹の保険収載は可能であるとの意見を得られているため、今後は、PMDAの助言に基づき、承認申請に向けた非臨床試験、生物学的安全性試験等の規格に則った試験を実施し、薬事承認ならびに保険収載を目指す。