

金属積層造形法を用いた医療機器の 製品開発から承認まで

石坂 春彦* 植月 啓太**

1. はじめに

整形外科領域で用いられるインプラント材料には、人工関節、内固定材、脊椎固定材などがあり、その国内市場規模は約2,100億円といわれている。そのうち、人工関節は約48%の約1,015億を占めている。超高齢社会を迎えた現代社会において、医療の目的が寿命の延長から、活動性を求めた「健康寿命」の延長へとシフトしてきている中、人工関節の需要は今後ますます高まってくると考えらる。

人工関節は長期間にわたり生体内で使用されるものであるため、生体に対して安全であることは必須条件である。加えて、生体内で関節として機能するためには、その運動や荷重条件に耐えうる材料強度を有していること、適切に稼働する構造をしていることが求められる。さらに、人工関節が一般工業製品と異なることとしては、使用される環境が患者の体内であることから、患者固有の条件が全く異なることにある。つまり身長、体重といった条件から、骨形状、骨質、さらには生活様式や活動性などが異なるため、製品が使用される環境が唯一無二であるという点がある。

一方で近年、積層造形技術(Additive manufacturing)いわゆる3Dプリンターの技術革新が進み、様々な分野で応用が進んでいる。人工関節を代表とする整形外科用インプラントにおいても3Dプリンターの革新によって新たな製品が実現されてきた。本稿では、これまでに著者らが開発にかかわった事例を中心に、医療機器としての製品開発から実用化までについて概説する。(図1)

2. 人工関節に使用される材料と規格

人工関節に用いられる材料は、金属材料、高分子材料、セラミックス材料とあらゆる種類の素材が用いられる。金属材料としては主に、チタン系合金とコバルトクロム系合金が使用されることが多い。チタン系の材料は生体親和性の観点か

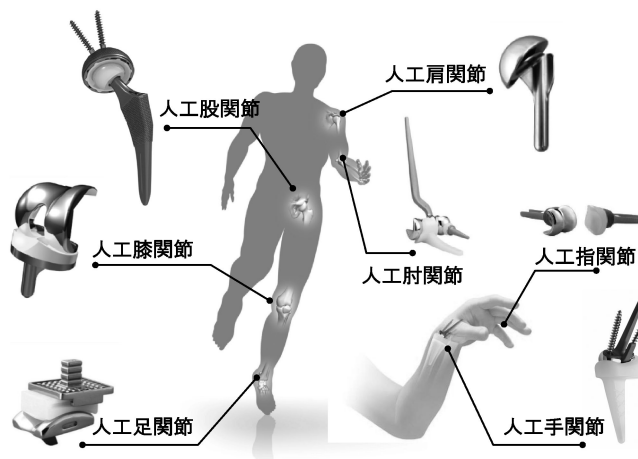


図1 帝人ナカシマメディカル社で製品化している様々な部位の人工関節の例。

ら、骨と材料の結合を目指す部分に使用され、コバルトクロム系の合金は機械的強度の観点から、摺動部材に使用される。また高分子材料としてはUHMWPE(超高分子量ポリエチレン: Ultra High Molecular Weight Poly-Ethylene)が摺動部材に、セラミックス材料としては、アルミナやジルコニアが主には摺動部材に、アパタイトに代表されるリン酸カルシウム系材料が骨結合材料として用いられ、場合によってはこれら材料の複合材料が使用されることもある。

このように様々な素材が使用されるのだが、基本的にこれらの材料は、ISOやASTMなどの国際規格やJISなどの国内規格でその仕様が定められていることが多い。(表1)これらの材料を用いた製品においては、承認実績があり、製造工程において化学的、生物学的に影響を及ぼさないことが示されれば、既承認品目との同等性を示すことで生物学的安全性評価や物理的・化学的評価試験を個別にすることは求められないこともある。金属積層造形技術を用いたインプラント製品についても同様の考え方を展開することで、承認に必要と

* 帝人ナカシマメディカル株式会社; 執行役員 研究部長兼品質保証部長(〒709-0625 岡山市東区上道北方688-1)

** 帝人ナカシマメディカル株式会社; マーケティング部 関節・外傷マーケティング課 課長

The Strategy of R&D and Regulatory Science for Putting the Additive-manufactured Medical Device into Clinical Use; Haruhiko Ishizaka, Keita Uetsuki(Teijin Nakashima Medical CO., LTD., Okayama)

Keywords: additive manufacturing, orthopedics implant, artificial joint, regulatory science, insurance redemption price

2018年11月30日受理[doi:10.2320/materia.58.201]

表 1 人工関節への使用が確認されている代表的な原材料とその規格。

種類	材料	ISO	ASTM	JIS
ステンレス鋼系合金	各種ステンレス系合金	5832-1	F138	G 4303
		5832-2		G 4305
		5832-9		G 4308
Ti系合金	CP-Ti	5832-2	F67, F1341	H 4670, H4650
	Ti-6Al-4V	5832-3	F1108, F1472, F136	
	Ti-6Al-4V ELI		F136	
	Ti-6Al-2Nb-1Ta			T7401-3
	Ti-15Mo-5Zr-3Al			T7401-6
	Ti-12Mo-6Zr-3Fe		F1813	
	Ti-15Zr-4Nb-4Ta			T7401-4
	各種a+b型 チタン合金		F620	
Co-Cr系合金	Co-Cr-Mo	5832-4, -6, -12	F75, F799, F1357	
	Co-Cr-W-Ni	5832-5	F90	
その他金属	Ta	13782	F560	
セラミックス	Hydroxy-apatite composite	13779	F1185, F1185	
	アルミナ	6474	F603	
	Y-TZP	13356	F1873	
	b-TCP		F1088	
高分子	UHMWPE	5834-1, -2	F648	
	UHMWPE add Vitamin E		F2695	
	PEEK	5833	F2026	
	アクリルセメント		F451	

表 2 積層造形を利用した医療機器開発で考慮すべき点(文献⁽⁵⁾から改変)。

品質管理上	原材料	原材料の種類(材質、形状、粒度、粒度分布)
		純度、化学成分、組成比、不純物
	原材料の再利用回数	再利用回数のバリエーション
	造形物	内包欠陥の発生頻度
		造形ロット毎の化学的・物理的変動。金属組織変化を含む
		不純物、構造内に残留する粉末
		形状の再現性、追加工、後工程の有無
最終製品の非臨床評価上	造形パラメータ	造形機種、出力、予備加熱、スポット径、走査速度、積層間隔、造形雰囲気
	物理的・化学的特性	積層方向による異方性
		表面粗さ
		滅菌を含む全製造工程後の評価
	生物学的安全性	GLP基準に則る
	機会的安全性	各製品のガイドラインに従う。FEAも必要に応じ利用可能。
最終製品の臨床評価	安定性、耐久性	最終製品の用途に応じた製品安定性
	非臨床で評価できない項目は臨床試験が必要となる。	

なる試験を判断する必要がある。つまり、積層造形に使用する粉末(原材料)、造形品(最終製品)の既承認品との同等性を論じることが重要になる。場合によってはHIP処理(Hot Isostatic Pressing)を施すことも考えられるし、滅菌、洗浄といった製造過程によって、材料にどのような影響があるか、または無いかを論じること承認申請に必要な試験を判断する必要がある。(表2)⁽¹⁰⁾

3. 積層造形法を用いた医療機器の承認申請

医療機器を実用化するためには、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(いわゆる薬機法、改正薬事法)に基づいた許認可を受ける必要がある。医療機器はその製品が人体に与えるリスクの程度によっ

て、一般医療機器(クラスⅠ)から管理医療機器(クラスⅡ)、高度管理医療機器(クラスⅢ、Ⅳ)と分類されているが、人工関節はクラスⅢに分類される。医療機器の許認可を得るためには、先述の材料特性評価を含む、それぞれのクラス分類に応じた評価項目が要求されるが、基本的には「効果・効能」が「予想されるリスク」を上回ること、いわゆる“リスクベネフィットバランス”が証明される必要がある。この評価項目および評価方法は申請者が独自に設定し実施することでもよいが、医療機器によっては審査の公平性・透明性を保つために審査基準が制定されているものもある。人工関節においては適合性が客観的に判断できる統一的な要件を定めることが困難であるため、審査ガイドラインが定められている。例えば、人工股関節審査ガイドライン(平成21年3月6日付け、薬食機発第0306001号)⁽⁴⁾や人工膝関節審査ガイドライ

ン(平成21年3月6日付け、薬食機発第0306004号)⁽²⁾がそれにあたる。これらが整備されたことにより、過去言われていた海外よりも承認までの時間がかかるというデバイスラグの問題は解消されつつある。

これらの審査ガイドライン策定の動きは2005年に経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が、厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」が設置されたことに端を発しているが、その後、2007年に内閣府、文部科学省、経済産業省、厚生労働省が「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」をまとめられ、将来の実用化が見込まれる技術に対してはワーキンググループが結成されたが、積層造形を利用した医療機器もその一つであった。それにより2014年に、三次元積層技術を活用した整形外科インプラントに関する評価指標(薬食機参発0912第2号)⁽³⁾や、2015年に、患者の画像データを用いた三次元積層技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標(薬食機参発0925第1号)⁽⁴⁾、積層造形医療機器ガイドライン(総論)⁽⁵⁾が発出されている。これらによって積層造形技術を活用した医療機器の実用化が進みやすい環境が整いつつある。

これらの通知、ガイドラインでは対象材料は金属だけではなく、高分子やセラミックスも含むものであるが、積層造形のメリットが示されている一方で、品質管理の観点、最終製品の非臨床評価の観点、臨床評価の観点で複数の評価すべきことが明示されている。(表2)

当社が積層造形技術を導入し、製品開発に着手したころにはこれらのガイドラインの整備は未整備であったため、医療機器の審査当局である医薬品医療機器総合機構(PMDA)との相談活用や、工学分野、医学分野の専門家からのアドバイス等をいただきながら開発活動を進けるとともに、先述のガイドライン作成などへも参画させていただくことで、承認取得をすることができた⁽¹⁰⁾。

4. 積層造形を用いた医療機器の開発事例

積層造形法の利点は、多孔体/緻密体の一体造形が可能な点、カスタムメイド製品が可能になる点、少量多品種生産、単品生産が容易である点などが挙げられるが、当社ではそれらを利用したいくつかの製品を実用化している。

(1) 人工股関節用寛骨臼コンポーネント GS カップ

人工関節の優れた臨床成績のためには、早期かつ強固に、長期間、骨と人工関節が固定される必要がある。それを実現するためには、素材そのものがもつ生体親和性などの「マテリアル因子」、骨と素材間の物理的な摩擦力や、骨組織が侵入してくることにより固着力を得るなどの「形状因子」、人工関節の設置状態などの「手術因子」があると言われている⁽⁶⁾。3Dプリンターではこれまで機械加工などでは実現不可能であった複雑な3次元多孔構造を実現することが可能なため、先述の「形状因子」を制御することにより、優れた

骨結合能を人工関節表面に構築することができるようになった。そこで、当社では3Dプリンターを応用し「GSカップ」(医療機器製造販売承認番号:22600BZX00463000)という製品を開発し、実用化することに成功している。(図2)

この製品には、次の3つの特徴がある。一つ目は骨組織が侵入しやすいとされる数百 μm の多孔構造を有し、それが複層間を連通した構造を有している点である。これにより生物学的に成長した骨組織を孔内に留め、長期的な固着を得ることを期待している。そして、骨組織が侵入してくるまでの数週から数か月の間は、物理的に固定させることを期待して、最表層には微小突起構造を設けている。そして、3つ目の特徴は多孔質構造と基材が一体で造形されていることである。従来の骨結合面は、メッシュやビーズの拡散接合、アパタイトなどのコーティングが用いられてきたが、これらには界面が存在するため、剥離のリスクが払しょくできなかったが、当該製品には界面が存在しないため剥離のリスクが存在しない。2018年10月末現在、1,100例を超える臨床使用がされており、今後の優れた臨床成績が期待されている。

(2) 患者個別インプラントと手術器械

人工関節は傷んだ部位を切除し埋植をするが、適切な部位を適切な位置・角度で切除することが重要になることは言うまでもない。しかし、患者個々に骨形状や切除すべき部位は様々であり、骨を切除する精度が人工関節を埋植した予後に影響することは想像に難くない。つまり、適切な人工関節の設置のためには適切な骨切除が求められる。一般的な人工関節手術においてはカッティングガイドと呼ばれる骨切除をするための、いわゆる治具のようなものを骨に設置し骨切除を行うが、できるだけ小さな皮切領域から骨全体のアライメントを特定し設置するには、綿密な手術前計画と経験を要する。そこで、手術前に患者のCT画像から適切な骨切除箇所を三次元で設計し、最適な骨切除を可能とする個別の患者用のカッティングガイドを実用化している。これにより、設置精度の高い人工関節置換術が可能になった。そればかりか、手術手技の簡素化により手術時間が短縮される、従来より小さな皮切で手術が可能になるなど、患者・医師の両者にメリットのある手術が可能となった。

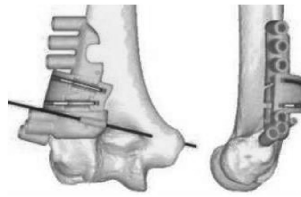


図2 積層造形を利用した寛骨臼コンポーネント GS カップ。

(a) 上肢変形矯正用カスタムメイドプレート



(b) 内反肘矯正骨切りガイド



(c) 大腿骨遠位端/脛骨カッティングガイド



図3 積層造形を利用した(a)患者個別インプラントと(b)(c)各種、カッティングガイド。

この技術は人工関節の設置のみならず、変形矯正骨切り術にも応用され、優れた臨床成績を残している。従来、骨切り術は二次元の単純X線像から術前計画をし、骨切り角度や骨切り量は医師の経験によるところが大きかったが、CTの三次元画像データによる術前計画技術と、積層造形の複雑かつ単一製品の製作技術により可能になったものである。加えて、骨切り術時に使用するカスタムメイドプレートを合わせて使用することが可能になり、手術の精度は格段に向上している。(図3)⁽¹⁰⁾

5. 日本国内の医療産業特有の製品戦略

先にも述べた通り、医療機器として実用化し臨床で使われるようにするためには、薬機法に基づきそれぞれのクラス分類に応じた許認可を得る必要がある。そのためには適切な評価を実施する必要があるが、前例の無い新材料や新しい概念を有する医療機器は治験が求められることがある。治験を実施する場合には「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP 省令)」⁽⁷⁾に則って行う必要があるが、これは製造販売業者にとってはコストの面でも開発期間の面でも非常に覚悟のいるプロセスとなる。積層造形においては先述のようなガイドラインの整備が進み、治験を要せずとも実用化が可能な道筋が見えてきたが、製品化を目指す際には初期段階で薬事戦略をよく検討する必要があると考える。

また、医療機器特有のものとして、償還価格いわゆる薬価に対する戦略も重要である。整形インプラント材料は、医療機器として特定保険医療材料として位置付けされている。これは「特定保険医療材料の定義について(平成30年3月5日保医発0305第13号)」⁽⁸⁾により、分野番号・分野名・機能区分名・定義と償還価格が設定されている。例えば、人工股関節ステムについては、骨セメントを用いない「直接固定型」と骨セメントを用いて固定する「間接固定型」で分けられ、そのうち直接固定型にはその表面処理によって、標準型、特殊型の2種類があり、合計3種類の価格が設定されてい

る。それぞれの定義、価格は表3に示すが、製造原価や技術の詳細には関係なく、機能区分で定義された項目のみで価格が決定されるということである。(表3)

もちろん、新規性が高い医療機器については新たに償還価格を設定されること(C区分申請)もあるが、それをするためには新機能、新技術であることを証明し、その医療機器によって医療経済上の効果が証明される必要があるが、その算定根拠を示すことは非常に難しく、すでに存在する機能区分に包含される(B区分)と判断されることが多い。

加えて、この償還価格は二年毎に改定が行われ、価格の再設定と機能区分の統廃合が行われるため、仮にC区分申請で新たな価格を設定できたとしても、ごく数年のうちに他の製品と同様の価格設定になることも少なくない。さらに、超高齢化社会が進む日本においては医療費の増大が進みすぎないようにする医療費適正化の政策からも、償還価格は下落の一途をたどっている。人工股関節用大腿骨ステム(直接固定・間接固定)および大腿骨頸部型髓内釘の例を図4に示すが、2002年の価格水準を100とした際に2018年には46.5となり、16年間で半額以下の価格になった製品もある。本稿では償還価格の見直し・設定の仕組みについては論じないが、医療機器メーカーは市場流通価格に対する戦略を持つことが非常に重要になってくる。さらに、研究開発に取り組む際にはその時の償還価格ではなく、製品化が見込まれる将来の価格と製品販売期間を想定した償還価格に対する戦略をもち、場合によっては製品化後も絶え間ないコスト削減の戦略をとることが、企業としては重要になってくる。特に、治験を実施するような医療機器の場合、10年以上にもわたる開発期間がかかることも珍しくないため、この償還価格に対する戦略はますます重要な意味を持つことになる。

6. おわりに

現在、日本の医療機器産業は輸入過多の状況であり、整形外科インプラントは約82%が海外製品である。つまり、現

表3 人工股関節用材料大腿骨側材料大腿骨ステムの定義と償還価格.

機能区分名	定義	償還価格
大腿骨側材料・ 大腿骨ステム (直接固定型)・標準型	股関節の機能を代替するために大腿骨に使用する人工物である。本区分は、そのうちで骨セメントを用いる必要が無いものが該当する。母材は、生体用合金(チタン、チタン合金、コバルトクロム合金等)である。ステムヘッド、カップと組み合わせて使用する。	¥305,000-
大腿骨側材料・ 大腿骨ステム (直接固定型)・特殊型	股関節の機能を代替するために大腿骨に使用する人工物であり、ネック部分は含まれない。本区分は、そのうちで骨セメントを用いる必要が無いものが該当する。骨との固定力を強化するための以下の加工等が施されているものであって、その趣旨が薬事承認又は認証事項に明記されている。ボラス状のタンタルによる表面格好。又は感染症を低減させることを目的とした加工が施されていること。	¥490,000-
大腿骨側材料・ 大腿骨ステム (関節固定型)	股関節の機能を代替するために大腿骨に使用する人工物である。本区分は、そのうちで骨セメントを用いる必要のあるものが該当する。母材は、生体用合金(チタン、チタン合金、コバルトクロム合金等)である。ステムヘッド、カップと組み合わせて使用する。	¥179,000-

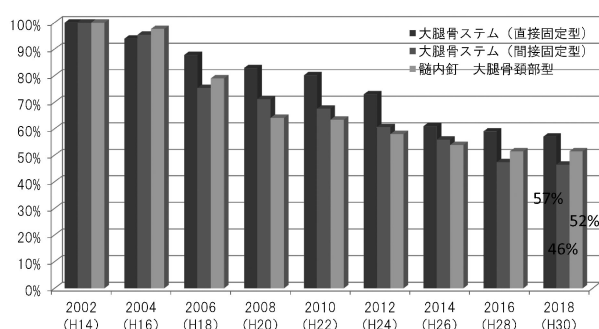


図4 人工股関節用大腿骨ステムと大腿骨頸部用髓内釘の価格の推移(2002年を100とした).

在日本で用いられている人工関節の多くは海外、特に欧米の国々において開発された製品である。欧米の人種と日本人は体格が異なり、骨形態も異なっている⁽⁹⁾。また生活様式も大きく異なる。例えば、机と椅子を基本とした生活と、畳の上での生活では下肢に求められる可動性には違いがある。これらの観点から、当社では、日本人に最適な人工関節の研究を行い、様々な製品開発を行ってきた。さらに、これらの違いを突き詰めていくと、最終的には「患者個別」というところへたどり着く。健康で文化的な生活を送るために求められることが多様化している現代社会において、個々の価値観や生活様式に最適な製品が求められる時代となった。

三次元積層造形法はこれまでの製造方法の概念に変革を起こした革新的な技術である。これまで困難であった製品の実現が大いに期待され、事実多くの産業分野において様々な製品が実用化されてきた。医療機器においても例外ではない。我々はこの技術を応用することで、個々の患者の求める多様性の実現を目指して、さらなる研究開発を続けていく必要があると考えている⁽¹⁰⁾。

文 献

- (1) 薬食機発第0306001号，平成21年3月6日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「人工股関節の審査ガイドラインについて」.
- (2) 薬食機発第0306004号，平成21年3月6日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「人工膝関節の審査ガイドラインについて」.
- (3) 薬食機参発0912第2号，平成26年9月12日付け厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙3 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標.
- (4) 薬食機参発0925第1号，平成27年9月25日付け厚生労働省大臣官房参事官通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙3).
- (5) 積層造形医療機器開発ガイドライン2015(総論)(手引き)経済産業省/国立研究開発法人日本医療研究開発機構.
- (6) 菅野伸彦 他 編：人工股関節全置換術，金芳堂，(2012).
- (7) 厚生労働省令第36号，平成17年3月23日「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」.
- (8) 保医発0305第13号，平成30年5日付け厚生労働省保険局医療課長通知「特定保険医療材料の定義について」.
- (9) 松田芳和：膝関節形状の性差と人種差. MB Orthop., 24-6 (2011), 1-6.
- (10) 吉川秀樹 他 編：未来型人工関節を目指して—その歴史から将来展望まで—，日本医学館，(2013).

★★
石坂春彦

1987年 東京理科大学卒業
2002年6月 ナカシマプロペラ(株)メディカル事業部開発グループ入社(現、
人ナカシマメディカル(株))

2008年～ 経済産業省 次世代医療機器評価指標整備事業 体内埋め込み型
材料分野高生体適合性インプラント開発 WG 委員

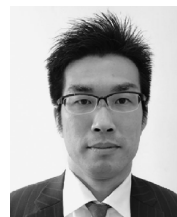
2014年～ 体内埋め込み型材料積層造形医療機器開発ガイドライン WG 委員
2017年4月～ 現職

専門分野：整形外科領域のインプラント他の医療機器の研究開発

★★



石坂春彦



植月啓太