

A-W 結晶化ガラス製人工骨の開発

日本電気硝子株式会社

渋谷 武宏

Development of Artificial Bones made of A-W Glass Ceramic

Takehiro Shibuya

Nippon Electric Glass Co. Ltd.

1. 開発の背景

我が社が A-W 結晶化ガラス製人工骨の開発に着手したのは、早いもので約 16 年も前のこととなります。1982 年、当時京都大学化学研究所窯業化学教室の助教授でした小久保先生から、動物実験用に A-W 結晶化ガラス製人工骨のサンプル作製依頼を受けたのが切っ掛けでした。我が社は結晶化ガラス製品の開発に力をいれており、これまで京都大学化学研究所教授でした田代先生御指導のもと、超耐熱・低膨張結晶化ガラス“ネオセラム”や弊社オリジナル製品の建材用結晶化ガラス“ネオパリエ”を実用化してまいり、結晶化ガラスがとりもつ御縁の共同試験開始でした。

当時のセラミック業界に於ける研究開発動向は、ニューセラミック、ニューガラスの新素材や新製品の開発がブームで、その将来性に大きな期待が寄せられていました。セラミック製人工骨の開発もメイン開発テーマの 1 つに挙げられ、産官学が単独又は共同で活発に研究開発を進めていました。人工骨用セラミック材料と

しては、アルミナ及び骨や歯の構成成分であるハイドロキシアパタイト $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ が中心で、一部の製品は既に実用に供されはじめていました。しかしながらいずれの材料にも一長一短があり、医学界からは人工骨用材料として理想とする「機械的強度が高く荷重下で使用可能、しかも自然骨と直接結合する生体活性な人工骨材料」の開発を強く望まれていました。

2. 京都大学における A-W 結晶化ガラスの創製

ガラスを生体内に埋入し、直接骨と結合することを初めて明らかにしたのは、1971 年アメリカフロリダ大学のヘンチ教授で、この種のガラスを Bioglass と名付けました。Bioglass は生体内で短期間に骨と結合するが、結合界面にシリカゲル層が出来てしまい骨との結合強度が低く、又ガラス自体の強度も低く人工骨として広く実用化するには至りませんでした。

京都大学医学部整形外科教授でした山室先生は、生涯研究テーマの 1 つに“新しい人工骨の開発”を選定し、開発すべき人工骨材料として Bioglass に着目なさいました。そして Bio-

Table 1 Physical Properties of Some Ceramics Suitable for Artificial Bones

	A-W結晶化ガラス	アパタイト	アルミナ多結晶	自然骨
曲げ強度 (MPa)	215	110~150	300~400	30~190
圧縮強度 (MPa)	1080	500~900	2500~3000	90~230
弾性率 (GPa)	118	35~120	350~380	3.8~17
密度 (g/cm ³)	3.07	3.15	3.90	—
破壊靱性 (MPa·m ^{1/2})	2.0	0.9	3.5	—
骨との結合強度	◎*	◎	×	—

*◎: 骨と密着に機械結合する
 ×: 骨と結合しない

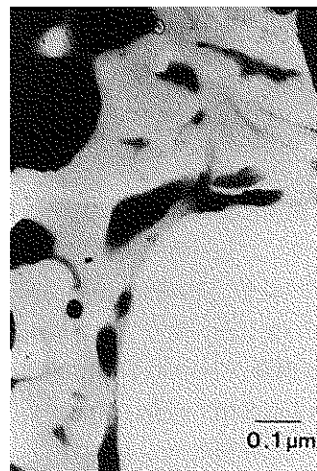
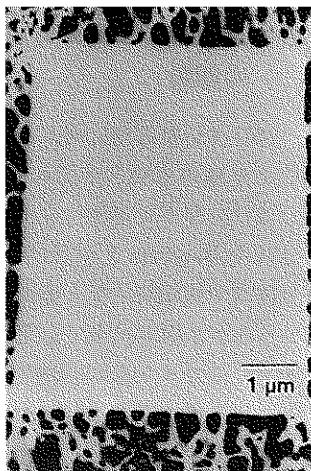
glass よりも優れた特性の新しいガラス材料を何とか開発出来ないものだろうかと京都大学化学研究所を訪ね、そこで小久保先生と出逢い、

1978年両先生による結晶化ガラス製人工骨の共同研究が始まった訳です。

小久保先生は、全く異分野の医療材料の開発と医学部とのコミュニケーションに大変御苦労を重ねられましたが、1981年ついに高強度と生体活性の両特性を兼備する酸素・フッ素アパタイト [Ca₁₀(PO₄)₆(O,F₂)] とβ-ウォラストナイト (β-CaO·SiO₂) を析出したA-W結晶化ガラスを創製なさいました。Table 1に数種のセラミック人工骨材料の物理特性を示しました。A-W結晶化ガラスの曲げ強度と破壊靱性は焼結ハイドロキシアパタイトの約2倍あることが分かります。さらに医学部の動物実験よ



(a) Radiograph (X-ray)



(b) Contact Microradiograph (CMR)

Fig. 1 X-ray and CMR of A-W Glass Ceramic Substituted for Vertebrae of Sheep for 2 years after Implantation and Bonded to the Surrounding Cancellous Bone

り、A-W 結晶化ガラスは生体内でハイドロキシアパタイトより早くしかも強固に骨と結合することが確かめられました。Fig. 1 は医学部で実施された動物実験の1例で、A-W 結晶化ガラス製人工椎体を羊の椎体と置換し、2年後の骨との結合状態を示したものです。A-W 結晶化ガラス製人工椎体は、周囲の海面骨と強固に直接結合している様子が良く分かります。

ここに人工骨用材料として理想的な A-W 結晶化ガラスが誕生しました。

3. A-W 結晶化ガラスによる人工骨の開発受託

A-W 結晶化ガラスの基本特許は、発明者小久保先生他、出願人京都大学総長名で出願されました。A-W 結晶化ガラスのオリジナリティーと、京都大学から公表されたその優れた機能と特性に注目した科学技術庁所管の財団法人、当時の名称で新技術開発事業団、現在の名称、科学技術振興事業団が本特許の実用化を1984年度の委託開発テーマとして選定し、弊社に開発受託の打診をしてこられました。弊社はブラウン管用ガラス、ディスプレイ用板ガラス、ガラス繊維をはじめとする各種工業用ガラス製品を製造販売する特殊ガラスメーカーです。これまで医学界、医療業界とは無縁の企業で、わずかに放射線遮蔽用ガラス、アンプル管や注射筒用ガラス元管が医療分野との接点です。人工骨は医薬品と同列に扱われる医療用具という製品分類に属し、製造販売するためには厚生省の認可を取得する必要があります。このような医療用具の開発は手掛けたことはありませんし、また手掛けられるとも思っておりませんでした。京都大学への動物実験用サンプル提供ということで対応してまいりましたが、弊社での人工骨実用化はとても無理と当時の会社幹部は固辞していたそうです。

ところが弊社のライバル企業が開発受託に名乗りを挙げるに至り、急遽「結晶化ガラスによ

る人工骨の製造技術」という開発課題で開発受託することとなりました。前年に結晶化ガラスの開発担当になったばかりの私が、急遽人工骨用結晶化ガラスも含めた結晶化ガラス全般の開発担当ということで、1985年4月京都大学山室先生及び小久保先生御指導のもとに、結晶化ガラス製人工骨の実用化に向けた共同開発がスタートしました。

4. A-W 結晶化ガラス製人工骨の実用化

最初に立ちちはだかった難問は、医療分野に関する正確な情報をいかに入手するかということです。例えば、基本的な医療用原材料の選定基準やその管理方法、製造環境の無塵・無菌レベルや製品の保管方法、品質管理基準や安全性の評価項目に関する情報などです。さらには開発遂行に必要な指針というべき医療用具を実用化するための開発手順や、厚生省へ製造承認申請の手続きの仕方など、社内にはこの知識、経験、情報をもっている人が皆無であり、またこの誰に聞きに行ったら良いという情報すら無い状態でした。新技術開発事業団からの委託開発であり、また事業団はこれまで何件か医療用具の委託開発を進めてこられましたので、事業団から適切な助言や御指導が頂けると思っておりましたが、残念ながらありませんでした。京都大学医学部の先生方ならきっとお詳しいのではないかと期待して多くの先生方にあたりましたが、どなたも医療用具を実用化した御経験がなく、それこそ企業側の本業でしようかと云われる始末でした。その時の心境を例えて云えば、未だ舵取り方法さえも修得してない新米の船長が、航海士のサポートや地図と羅針盤も持たずに大海の真只中に小舟一艘でほうり出され、目的地があるかどうか分からないのに、さあ目的地に向かって出航せよといわれたようなものでした。

また何分にも医学界の偉い先生方と直接対応するのも初めてで、ようやく知り合った医療関

係者の方からそれこそ口の利き方から身の処し方まで気を付けるよう助言されましたから、これは大変な世界に入り込んできたと少々複雑な思いでした。しかしながら戸惑っていても開発方針や方向が定まるわけではありませんから、腹をくくって歩むことにしました。幸い新技術開発事業団との委託開発期間は4年間で、1年目の課題はいかに品位の高い製品を安定して作るかという製造プロセスの開発、2年目の課題は、特性評価と試験方法の確立、信頼性・長期安定性評価並びに動物実験による性能確認試験・安全性試験を行うことでした。そして開発が順調に進行すれば、開発3年目で臨床治験に入るという開発計画でしたので、最初の2年間で開発を進めながら出来る限り情報を集め、不明な点を次第に明らかにし開発の枠組みを構築出来たら良いと思いました。

1年目の品位の高い製品を安定生産するという開発課題は、通常の工業用ガラスの新製品を開発するのと何ら変わる事はありませんから、商品コンセプトを定めそれを達成すべく原料選定から各製造工程をstep by stepで構築し、順調に進みました。しかしながら人工骨材料として評価すべき安全性試験項目については、伝手を頼って当時の厚生省業務局医療用具審査課をお訪ねし、審査官に助言を仰ぎました。返って来た答は「それは申請する企業が検討し、必要だと判断した試験項目を実施することです」とにべもありませんでした。会社で検討するようにと云われても、あいにく社内には判断基準を持ち合わせていませんから、情報をもっていそうな機関や企業を片っ端に当たりました。そうした甲斐あって、『セラミック人工骨は全くの医療用新製品でガイドラインや試験基準はなく、先発のセラミック人工骨のメーカーは、日本薬局法の一般試験法49輸液用プラスチック容器試験法に規定されている安全性試験項目を試験方法も含めて準用し、製造承認を取得した』という情報がキャッチ出来ました。また『この安全性試験は自社で行った試験では原則とし

て採用されず、厚生省認定の安全性試験を実施する専門機関に依頼する』ということも分かりました。幾つかの試験機関に当たりますと、先発メーカーが実際に試験した機関にも巡り合い、厚生省の判断基準は前例に準じた試験結果を提出するのが最も望ましいとのお話も伺って、ようやく安全性試験の枠組みが決定出来ました。

動物実験によるA-W結晶化ガラスの性能確認試験は、全て京都大学医学部にて実施いただきました。多数の先生方に、家兎、ラット、マウスを何百匹も使用して、それは根気のいる実験を実施いただき、素晴らしい研究成果を御発表いただきました。弊社の開発担当若手技術者は皆工学部出身で、概して生物系に弱く、弊社に入社してまさか医療に関わる開発に従事するとは夢にも思っていなかった者ばかりです。彼等は必要に応じて京都大学医学部の動物実験に立ち会い、アシスタントを務めたり、場合によってはサンプルの取り出し、標本作製、顕微鏡観察を先生方と御一緒に行い、心身共に慣れるまで相当の苦勞をしたようです。かくいう私も医学部の立ち会い実験で、マウスの毛を電動バリカンで50匹程刈るお手伝いをした際は、麻酔してあるマウスが突然目覚め指を噛み付かれたり、びっくりして手を離したら動物実験室中を走り廻られて捕まえるのに往生したことがありました。またある時は、医学部の大動物を用いた埋入試験で、人工骨を骨ごと取り出したサンプルを社に持ち帰り、接着強度試験や、標本作製、顕微鏡観察を女性アシスタント陣に依頼したら、全員から完全拒否され途方に暮れたこともありました。

かように右往左往しながらも、何んとか若い研究者達と製造条件を整え、京都大学化学研究所及び医学部の先生方の御尽力を頂き、厚生省に提出する治験届けに必要な全てのデータが整い、開発3年目の後半1987年12月なんとか事業団との開発計画通り、人工骨を患者さんに適用する臨床治験を始めることが出来まし

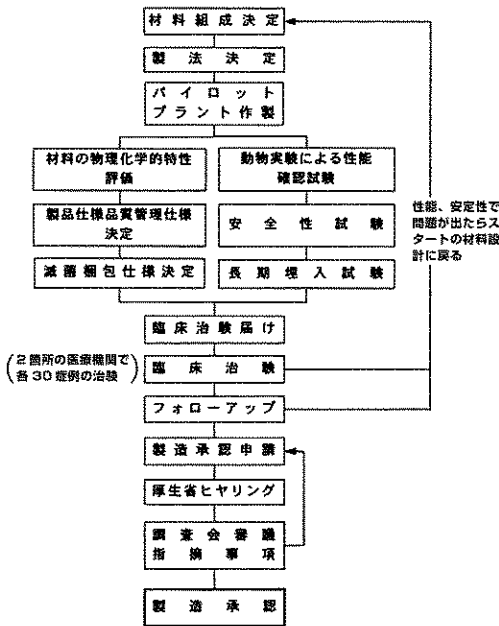


Fig. 2 Flow Chart for Obtaining Certificate of Medical Devices Approved by Ministry of Health and Welfare

た。

厚生省から医療用具の製造承認を取得する手順は、Fig. 2 に示した通りです。材料決定から製造承認まで医薬品の開発と似たような手順を踏み、少なくとも10年の歳月を要します。材料の開発期間を含めると、それは気の遠くなるような人的資金的資源と期間がかかる開発です。従って最終コーナーの臨床治験で万が一にも問題が発生したら悲劇的状况に落ち入ります。それまで払った努力や資源並びにかけた歳月、集めたデータ、資料等は全て水泡と帰し、総てスタートの材料設計からやり直さなければなりません。幸い A-W 結晶化ガラスは臨床治験においても優れた性能を発揮し、フォローアップも含め全く問題点の発生も無く、有効性と安全性を実証しつつありました。

しかしながらある日全く突然、とてつもない難題が、まさに天から降ってきました。従来の既に製造承認されたセラミック人工骨は、粒状の骨充填材も使用部位の異なる成形体の骨補填

材も、一括して同一組成の材料を同一用途の骨補填材として治験し、製造承認申請が出来ました。ところが我々が臨床治験進行中のさ中に、使用部位毎の個別認定に承認ルールが変更になり、我々も一括して提出しておりました治験届けを、使用目的部位毎の3つの治験届けに分割して提出し直さなければならないことになったのです。これは一大事で、つまり1つの治験を3つの治験に分割するという事は、治験を実施いただく医療機関も、臨床を実施する症例数も初めの子定の3倍必要になるということです。我々に取っては何んの益もありませんが、ルール変更ということで受けざるを得ず、大幅な治験計画並びに開発計画の変更を余儀無くされました。その後何とか体制を建て直し、臨床実施機関の先生方の御支援、御尽力を得て再び臨床治験も軌道に乗り、最初の A-W 結晶化ガラス製人工骨「腸骨スぺーサー」の製造承認申請を1989年5月に滋賀県県庁経由厚生省に提出することが出来ました。

よくぞここまで来たと心地ほっとしたのもつかの間、難題というのはまあ次々と襲ってくるものだと逆に感心してしまいました。再び重大な問題が、これまた突然発生しました。さきにお話ししましたように、弊社は工業用途のガラス製品のメーカーで、当然医療用具の販売は全く経験がありませんし、ルートも持ち合わせておりません。いろいろ調べてみますと医薬品や医療用具の販売方法、販売ルートは複雑で、とても素人の企業のお手におえるものではないということが分かりました。従いまして臨床治験に入り、ある程度治験が進行して A-W 結晶化ガラス製人工骨の製造承認申請並びに製品化の見通しが立った時点で、販売はこの分野の専門企業にお願いしたいと思い、いくつかの企業に打診しました。その中で国際的にも医薬・医療分野で著名な優良企業の T 社にお引き受けいただけることとなり、弊社にとっても願ったりかなったりと喜んでいた次第です。臨床治験検討会にも御同席いただき症例検討、資料の

まとめ方等アドバイス頂くと共に、今後の進め方や販売準備など分担して進めていました。最初の製造承認申請も無事済み、他の製品の臨床治験も順調で、あとは次々と製造承認申請を行って製品群を増やすだけ、本当にやれやれと思っておりました矢先き、今度はT社さんの社業の根幹にかかわる事業方針の大変換がお行われたのです。T社はこれまで医薬品と医療用具の二本柱で事業を進められてこられました。が、医薬品分野の一本に特化するという会社方針です。従って医療用具分野は、開発途上の製品はもとより現在扱っておられる製品群、診断機械全て中止という大方針でした。私共も晴天の霹靂でしたが、T社における医療用具関係の方々の驚愕、困惑、御苦労は大変なものだったと拝察します。後日多くの方々が転職なさったとうかがい、我々の苦労など微々たるものと後では思いました。しかしながら、当時の心境は再び新米の船長に例えて云えば、穏やかな日和で進路も方向も定まり、まがりなりにも地図や羅針盤も整い、有能な航海士の案内のもと希望に胸を膨らまして今や出航というときに、突然暴風雨に巻き込まれ、航海士は下船、再度地図も羅針盤も吹き飛ばされてしまった思いで、茫然自失といった感じでした。

しかし恨んだり悩んでいても何も進展しませんし、厚生省からの製造承認を近いうちやっとの思いで取得しても、新製品の人工骨を一本も販売出来ないようでは、これまで頑張ってここまで来た若手研究者や関係者に申し訳がありません。何とかしなければと気持ちだけがあせりました。

世の中は本当によくしたもので、“楽あれば苦あり、苦あれば楽あり”と今度は幸運が向こうからやって来ました。ある日の新聞記事がふっと偶然に目に止りました。T社の関連会社である外資系医薬品会社のR社に関する記事で、今後業務拡張をめざし医療用具の分野に力を入れる、特に整形外科分野を重点的に増強するという内容でした。これは幸い早速コンタ

クトを取ってみようと思いましたが、あいにく知り合いもおらずどうやって連絡をとろうかと思案しておりました。そうしたらこれまた幸運にも、我が開発担当者の一人K君の兄弟がR社の営業マンで、それも身近の京都営業所に勤務しているというではありませんか。早速K君を通じて状況説明をし、兄弟営業マンの方にR社本社の意向を確認して頂きました。幸運は重なるもので、R社のマーケティング担当幹部の方は、A-W結晶化ガラスに強い関心を持っておられ、この2~3年間の動向に精通し、機会があればその製品を扱ってみたいと思っていたとおっしゃるではありませんか。話はとんとん拍子で進みA-W結晶化ガラス製人工骨の販売は、R社にお引き受けいただくこととなりました。こうして波瀾万丈の開発経過をたどりましたが、ついに1990年7月にA-W結晶化ガラス製人工骨の最初の製品が厚生省より製造承認され、実用化の第一歩を踏み出すことが出来ました。

5. おわりに

その後も幾多の困難に出逢いながらもA-W結晶化ガラス製人工骨は、創製者小久保先生と山室先生及び北海道大学医学部整形外科教授金田先生はじめ多くの先生方の御指導御尽力をいただき、また弊社若手研究者や開発者の頑張り

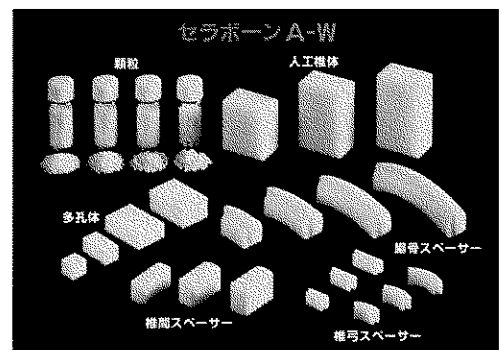
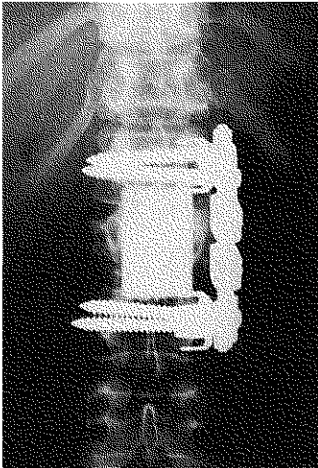
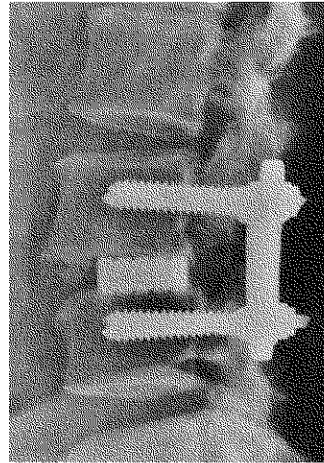


Fig. 3 Various Artificial Bones of A-W Glass Ceramic "Cerabone A-W"



(a) Patient with Artificial Vertebra
Burst Fracture of Lumbar Vertebra(L3)
1 year after Implantation



(b) Patient with Intervertebral Spacer
Lumbar Spondylolisthesis (L3-L4)
1 year after Implantation

Fig. 4 Radiographs of Patient with Cerabone A-W Artificial Vertebra and Intervertebral Spacer

でA-W結晶化ガラス製人工骨“セラボーンA-W”はFig. 3に示しましたように製品群も整い、医学会に好評をもって迎えていただきました。販売も後発ながらR社の総力あげた販売活動のお陰でセラミック人工骨メーカー6社の中の2番手グループを形成するところまで伸ばしていただきました。ここまでこられたのも、本当に多くの先生方の御指導、R社はじめ関係各位の御尽力、社内関係者の御支援の賜物と誌面をお借りして心より御礼申し上げます。

最後にセラボーンA-Wの臨床例のレントゲン写真をFig. 4に示しますと共に、生体材料並びに医療用具の開発を遂行する使命感という

か、心の糧をいただきました患者さんと先生との対話を贈ります。

患者さん：「病院のベッドで寝たまの生活を今後一生送るのかと、これから先を案じて暗澹としておりましたのに、自分の足で歩いて帰れるまで回復できるますとは、まるで夢の様です。先生本当にありがとうございました。」

先生：「我々も治療する方法が出来て、これに優る喜びはありません。患者さんが回復し、喜ぶ姿こそ医者にとって最大の喜びです。」