

平成 30 年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託事業

平成 30 年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)

体内埋め込み型材料
三次元積層造形医療機器
開発 WG 報告書

平成 31 年 3 月

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

体内埋め込み型材料 三次元積層造形医療機器 開発 WG 委員名簿

(敬称略、※座長、五十音順)

井口 普敬	名古屋市立大学 大学院医学研究科 寄附講座教授
石井 大輔	JFE テクノリサーチ株式会社 インプラント材料評価センター 主査
稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 准教授
上野 勝	京セラ株式会社 メディカル事業部 品質保証部 責任者
大内 誠悟	ヤマザキマザック株式会社 技術本部ソリューション事業部 HMT 開発部 1グループ グループリーダー
楫野 良知	金沢大学附属病院 医療安全管理部 特任准教授
坂井 孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授
※勝呂 徹	一般社団法人日本人工関節研究所 リウマチ治療研究所 所長
高関 二三男	株式会社 J・3D 代表取締役
高橋 広幸	帝人ナカシマメディカル株式会社 マーケティング部 課長
田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科外科学専攻 教授
富田 哲也	大阪大学大学院医学系研究科 運動器バイオマテリアル学 准教授
長嶺 隆二	福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター センター長
中村 順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科学 講師
新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 付加製造科学研究室 教授
橋本 淳	(独)国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長
松田 秀一	京都大学 大学院医学研究科 整形外科学 教授
森 重雄	大阪冶金興業株式会社 粉末加工部 造形・メディカル推進室 課長
山内 隆嗣	ヤマウチマテックス株式会社 代表取締役
山野井 康和	株式会社 NTT データエンジニアリングシステムズ 営業兼品管部長
山本 謙吾	東京医科大学 医学部医学科臨床医学系整形外科学分野 主任教授

開発 WG 事務局

岡崎 義光 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門

体内埋め込み型材料 三次元積層造形医療機器 開発 WG 委員会 開催日程

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 30 年 7 月 10 日(火)

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 30 年 10 月 2 日(火)

第 3 回開発 WG 委員会

開催日 平成 30 年 12 月 7 日(金)

第 4 回開発 WG 委員会

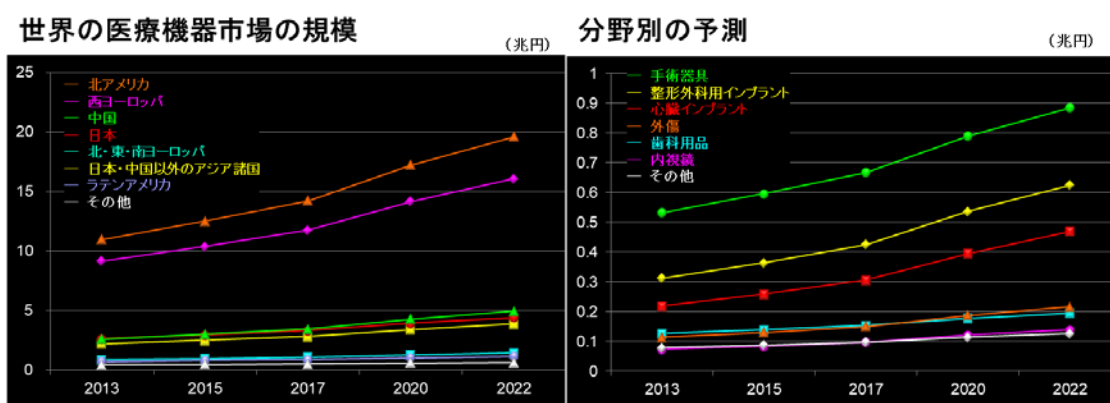
開催日 平成 31 年 2 月 1 日(金)

目 次

1. 当該技術分野の概要.....	1
2. 開発ガイドライン策定の意義.....	1
3. 開発ガイドラインの検討概要.....	2
4. 開発ガイドラインの検討過程.....	2
4.1 第1回開発WG委員会 概要.....	2
4.2 第2回開発WG委員会 概要.....	4
4.3 第3回開発WG委員会 概要.....	4
4.4 第4回開発WG委員会 概要.....	5
5. 開発ガイドラインの検討結果.....	6
5.1 積層造形医療機器の開発ガイドライン策定に向けた検討.....	6
開発ガイドライン（手引き）(案).....	8

1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入する手術が急速に増加する傾向にある（図 1）。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などから個人の情報に基づく個別化医療の実現がされつつある。人工関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、三次元積層造形技術等の活用により、患者の骨格構造および症状等に可能な限り適合化した製品の開発が新たな治療技術開発の方向の一つとして期待されている。これらの製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



出展：2014年版「Global Biomedical Metal Market」Market Report
1\$ = 100円 換算

図 1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン策定の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、患者参加型の個別化医療の実現を目指すことで、医療自給率の向上および国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10年以上の長期臨床成績が必要なものを短期臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実および体系的な整理が重要となる。

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが求められている。

3. 開発ガイドラインの検討概要

4 回の開発 WG 委員会を開催し、三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスを中心に検討することとした。主な検討内容は、以下の通りである。

- (1) レーザー積層造形技術等の応用例として、精密積層造形技術を用いた人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発ガイドライン(手引き)(案)策定に向け検討することとした。
- (2) 安全性確認のための実証試験としては、ミクロ組織の観察、析出物の解析、溶出試験、鍛造材及び積層造形材の力学特性の比較、異方性評価、積層造形品と比較のため人工股関節ステムの型鍛造試験等を行った。
- (3) 試験環境を維持するための油圧源作動油、荷重校正、フィルター類の交換、チャック歯等の交換、耐久性等の力学試験機用消耗品の交換、ステム固定治具の作製、力学試験機のメンテナンス等を実施した。

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時:平成 30 年 7 月 10 日(火) 16:00 ~ 18:00

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 901 会議室(9 階)

(3) 出席者

委員:勝呂徹、井口普敬、石井大輔、稲葉裕、上野勝、大内誠悟、楫野良知、坂井孝司、高関二三男、高橋広幸、田中栄、富田哲也、長嶺隆二、中村順一、橋本淳、森重雄、山野井康和、杉山美弥子(代理)

オブザーバー:

経済産業省:竹下大輔

国立医薬品食品衛生研究所:中岡竜介、加藤 玲子

医薬品医療機器総合機構:宮本大誠、遠藤健

事務局:岡崎 義光

(4) 議事概要

平成 30 年度第 1 回 WG 会議開催にあたり、座長選出、座長挨拶、委員の自己紹介を行った。その後、ガイドライン策定事業及びこれまでの経緯についての説明、昨年度のまとめ(親委員会への報告内容等)および昨年度のガイドライン案のポイントの紹介、三次元積層造形技術の開発ガイドラインの今年度の方向性に関して検討、実証試験の内容の検討、次回委員会に向けての役割分担、ガイドライン活用セミナーの内容について及び本日のまと

めと今後についての確認をして終了した。

主なポイントを以下に示す。

(1) 革新的三次元積層造形技術のポイント

- ・チタン材料(Ti)を用いた三次元積層造形技術へ
- ・鍛造材上への三次元積層造形する技術を意識して
- ・アジア人(東洋人)の関節構造の再認識と骨格構造の標準化
- ・三次元積層造形材の力学的安全性データの構築

(2)3年間を目安にチタン材料の三次元積層造形技術を活用した人工関節等のガイドライン化に向けた検討

・具体的な開発イメージ:

人工股関節寛骨臼コンポーネント、人工股関節ステム、人工膝関節（摺動部への適応を含む）、その他の関節、顎顔面インプラント

(3)具体的な検討内容

・三次元積層造形技術の動向調査：積層造形条件の最適化、積層構造のトポロジー最適化技術、プロセスウィンドウ制御、残留応力緩和等

・三次元積層造形試料の提供

・純チタン製及びTi合金製丸棒試料（縦置きおよび横置き：直径9mm、長さ：50mm）の作製およびチタン合金製人工股関節ステム等の試作のお願い

・アジア人(東洋人)の関節構造の再認識（勝呂座長および臨床の先生中心）

股関節：名古屋市立大学 井口先生、山口大学 坂井先生、千葉大学 中村先生等

膝関節：京都大学松田先生(膝関節の Kinnematics と関節負荷)

大阪大学富田先生(アジア基準認証プロジェクトでの成果の活用)等

・人工関節の評価方法（JFE テクノリサーチおよび事務局等）

・繰返し溶融による熱応力集中の緩和方法及び応力集中および積層欠陥の評価方法（JFE テクノリサーチおよび事務局等）

・積層造形材の最終表面仕上げ(表面酸化層の除去)処理方法の検討（積層造形機を有する企業および事務局）

・力学的安全性データの構築(事務局での実証試験中心)

積層造形材及び鍛造材の力学試験片加工、治具等の作製、耐久性試験装置のメンテナンス、耐久性試験、積層欠陥等マイクロ組織の解析、溶出試験、ステム型鍛造試験、

積層造形材で人工股関節ステムの STL 図面化(ジンマー製アロクラシック最小ステム)および提供

積層造形材表面の骨組織適合性評価（ウサギ等への埋植条件の検討、比較材：ジンマー製アロクラシックプラスト処理材）

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時:平成30年10月2日(火) 16:00 ~ 18:00

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 9階 901会議室

(3) 出席者

委員:勝呂徹、井口普敬、石井大輔、上野勝、大内誠悟、楫野良知、坂井孝司、
高橋広幸、富田哲也、長嶺隆二、中村順一、新野俊樹、橋本淳、松田秀一、
森重雄、山内隆嗣、竹内典子(山野井委員代理)、山本 謙吾

オブザーバー:

日本医療研究開発機構:仲山賢一、浅沼直樹

事務局:岡崎 義光

(4) 議事概要

本年度のガイドラインの内容及び10月23日のガイドラインセミナーの内容を検討するため、東洋人の骨格構造の特徴を踏まえつつ、臨床的な観点を中心に下記の議論を行った。

また、人工股関節寛骨臼コンポーネントのガイドライン化の内容を検討した。

アジア人(東洋人)の関節構造の再認識について

人工股関節:井口先生、坂井先生、中村先生

人工膝関節:松田先生、富田先生(アジア基準認証プロジェクトでの成果報告の紹介)

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時:平成30年12月7日(金)16:00-18:05

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 議室 9階 901会議室

(3) 出席者

委員:勝呂徹、石井大輔、稲葉裕、上野勝、大内誠悟、楫野良知、坂井孝司、高橋広幸、
田中栄、富田哲也、長嶺隆二、新野俊樹、橋本淳、森重雄、山内隆嗣、山野井康和、
山本謙吾

オブザーバー:

日本医療研究開発機構:堀切陽介

事務局:岡崎 義光

(4) 議事概要

10月23日に開催されたガイドラインセミナーについて、大変、盛況であった旨が事務局より報告された。人工股関節寛骨臼コンポーネントのカスタム化の臨床的必要性、積層造形技術の開発動向、人工股関節の評価方法について、各委員より報告した。人工股関節寛骨臼コンポーネントのガイドライン化に向けた内容について、事務局案に基づき議論した。

4.4 第4回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時:平成31年2月1日(金)16:00-18:00

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 議室 9階 901会議室

(3) 出席者

委員:勝呂徹、井口普敬、石井大輔、稲葉裕、上野勝、大内誠悟、楫野良知、坂井孝司、高関二三男、高橋広幸、田中栄、富田哲也、新野俊樹、橋本淳、森重雄、山内隆嗣、山野井康和

オブザーバー:

国立研究開発法人日本医療研究開発機構:堀切陽介

独立行政法人医薬品医療機器総合機構:宮本大誠

事務局:岡崎 義光

(4) 議事概要

前回の内容の確認後、チタンの積層造形技術の動向に関して、高関委員(株式会社J・3D)から報告頂いた。人工股関節ステムの型鍛造成形技術動向に関して、事務局岡崎より報告した。

人工股関節寛骨臼コンポーネントのガイドライン案の検討を行い、最終案の修正・今後の取り扱いに関しては、座長と事務局に一任することとなった。

第2回合同検討会に関しては、チタン材料の積層造形に関して、本委員会の初回で決定した通りの内容で継続をお願いすることとした。

5. 開発ガイドラインの検討結果

積層造形医療機器を開発する際の基本的な考え方を以下の通りとりまとめた。

5.1 積層造形医療機器の開発ガイドライン策定に向けた検討

4回の開発WG委員会を開催し、以下を検討し取りまとめた。特に、精密積層造形技術を用いた人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発ガイドライン(手引き)(案)についてとりまとめた。

次世代医療機器・再生医療等製品評価指針検討会/医療機器開発ガイドライン/評価検討委員会合同検討会 体内埋め込み型材料(三次元積層造形医療機器)開発WG 平成30年度報告			
WGメンバー: 21名(敬称略・順不同) ※ 座長			
※ 梶呂 徹	一般社団法人日本人工関節研究所/リウマチ治療研究所 所長	井口 晋敬	名古屋市立大学 大学院医学研究科 寄附講座教授
稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 准教授	福野 良知	金沢大学附属病院 医療安全管理部 特任准教授
坂井 幸司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学 教授	田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科外科学 教授
富田 哲也	大阪大学大学院医学系研究科 運動器/バイオマテリアル学 准教授	長瀬 隆二	福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター センター長
中村 順一	千葉大学大学院医学研究科 整形外科学 講師	新野 俊樹	東京大学生産技術研究所 付加製造科学研究室 教授
橋本 洋	(社)国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長	松田 秀一	京都大学 大学院医学研究科 整形外科学 教授
山本 謙吾	東京医科大学 医学部医学科臨床医学系整形外科分野 主任教授	石井 大輔	JFEテクノリサーチ株式会社 インプラント材料評価センター 主査
上野 穂	京セラメディカル(株) メディカル事業部 品質保証部 責任者	大内 誠悟	ヤマザキマザック株式会社 技術本部 ソリューション事業部 GL
高関 二三男	株式会社J・O・O 代表取締役	高橋 広幸	帝人ナカニメディカル株式会社 マーケティング部 課長
森 重雄	大阪冶金興業(株) 粉末加工部 造形・メディカル推進室 課長	山内 隆嗣	ヤマウチマテックス株式会社 代表取締役
山野井 康和	(株)NTTデータエンジニアリングシステムズ 営業兼品管部長		

資料2-2


1. 平成30年度の実施内容

- 4回の委員会の開催：7月10日、10月2日、12月7日、2月1日
- 従来のコバルトクロム材料を中心とした三次元積層造形医療機器は、国内初の業事承認を持って終了
- 従来まで技術的に困難とされてきた、チタン材料の精密積層造形技術の対象分野の検討
- 鍛造チタン上への積層造形する革新的な製造技術の検討(TRAFAMの活用)
- 骨腫瘍による大規模欠損、チタンの要望の強い人工関節ステム、顎顔面インプラントの臨床的必要性の検討(関連学会の要望が多い)
- 精密積層造形技術の動向調査: 積層造形条件の最適化、積層構造のトポロジー最適化技術、プロセスウィンドウ制御、残留応力緩和方法、埋植試験等の検討
- 臨床的必要性が高い、寛骨臼形成不全症に関する開発ガイドライン案の検討(従来のガイドラインでは不十分との指摘により検討)


2. 次年度以降へのお願い

- チタン精密積層造形技術の要望の強い人工関節ステム、顎顔面インプラントの開発ガイドライン化に向けた継続のお願い(日本整形外科学会、日本人工関節学会、日本顎顔面インプラント学会等からの依頼)

臼蓋形成不全症の指標

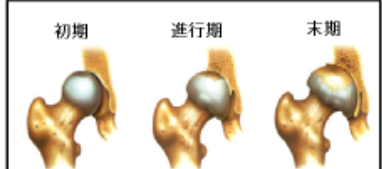


正常な骨盤の被覆(白線)



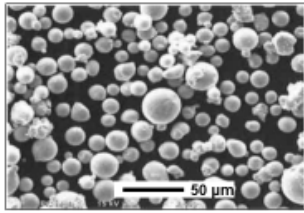
臼蓋被覆率(AHI)
A: 被覆臼蓋幅
H: 骨頭幅
 $AHI = A/H \times 100$
左: 65%
右: 75%

寛骨臼形成不全症の経過



初期 進行期 末期

三次元積層造形用コバルトクロム合金粉末



平成30年4月 医療機器として厚生労働大臣より承認(国内初)
 →デジタルものづくりの実現→教育ツールとして活用、臨床使用、業界の標準化が加速

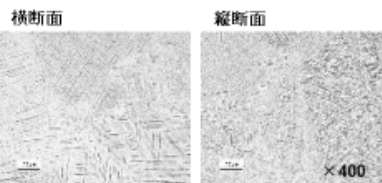
13件の新聞及び19件のWebページに掲載

- ◆ 日経産業新聞 2018年07月25日 朝刊 8面
3Dプリンター使い入れ歯 期間3分の1コストは半減
- ◆ 鉄鋼新聞 2018年07月27日 5面
産総研など 3Dプリンターで人工歯 コバルトクロム合金粉末使用
- ◆ 日経MJ[流通新聞] 2018年07月27日 9面
3Dプリンターで入れ歯 産総研など
- ◆ 朝日新聞 2018年07月27日 夕刊 2面
入れ歯作製3Dプリンターで 産総研など開発
期間・コスト大幅に減少 3Dプリンタ技術で違和感の少ない義歯
- ◆ 東京新聞 2018年9月3日 18面
3Dプリンターで入歯 耐久性アップ 製造期間短縮
- ◆ 中日新聞 2018年9月3日 夕刊 3面
3Dプリンターで入れ歯 精密で丈夫 安価へ期待
- ◆ 日刊産業新聞 2018年07月20日 朝刊 12面
産総研など 3D技術で入れ歯実用化 コバルトクロム粉末
- ◆ 日本経済新聞 2018年07月20日 朝刊 29面
3Dプリンターで入れ歯 産総研など コスト半分以下に
- ◆ 化学工業日報 2018年07月23日 朝刊 5面
人工歯の金属3D印刷実用化 産総研-アイディエス 2日で作成 コスト半減
- ◆ 読売新聞 2018年07月22日 朝刊 27面
入れ歯、3Dプリンターで 短期間で安価製作 可能に 産総研 国内初の実用化
- ◆ 日刊工業新聞 2018年07月24日 朝刊 34面
産総研が審事承認取得 3Dプリンター向けコバルトクロム 歯科治療可能に
- ◆ 茨城新聞 2018年8月30日(木) 8面
3Dプリンターで入れ歯 アイディエスと製造技術開発 短時間、低コスト

精密積層造形技術を用いた人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発ガイドライン(手引き)(案)

- 序文
寛骨臼蓋形成不全症の患者が増加している。人工関節の再置換例が増加している。特に、巨大欠損例では、従来のインプラントでは対応が困難な場合が多い。
本ガイドラインは、精密積層造形技術に関する基礎データが不足していることを考慮して、新規性の高い製品開発に参考となる力学的安全性データの取得方法等を示し、患者の大腿骨の構造等に最適な高生体適合性人工股関節寛骨臼コンポーネントの開発・製造の迅速化・効率化に役立つことを目的として作成した。
- 適用範囲
人工股関節寛骨臼コンポーネント向けの精密積層造形用材料としては、チタン材料(チタン及びTi合金)等が期待されている。人工股関節寛骨臼コンポーネントの製品イメージを示す。患者の大腿骨の構造に最適な高生体適合性寛骨臼コンポーネントの開発・製造の迅速化・効率化を目的として、力学的安全性評価等を中心に例示する。
- 白蓋形成不全症の臨床的な特徴
- 人工股関節寛骨臼コンポーネントの製品設計
- 製造プロセスのイメージ
- 力学的安全性評価のポイント
- 関連する開発ガイドライン等
 附属書A 患者データの取得方法
 附属書B インプラント用チタン材料の化学組成および力学特性

実証試験データ



室温引張試験結果

	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %	ヤング率 GPa
チタンレーザー積層造 形材	445±2	578±3	27±4.9	36±10.1	118±3

精密積層造形技術を用いた人工股関節寛骨臼コンポーネントの 開発ガイドライン（手引き）（案）

R&D guidelines for artificial hip joint acetabular components fabricated using 3-dimensional
(3D) layer manufacturing technologies

1. 序 文

近年のチタン材料の積層造形技術の急速な進歩に伴い、従来技術では対応が困難な寛骨臼形成不全症の患者、及び骨腫瘍等による大規模骨欠損等に対応可能な寛骨臼コンポーネント開発への臨床的必要性が増加している。

本ガイドラインは、寛骨臼形成不全症の臨床的特徴、必要となる製品イメージ及び力学的安全性評価方法等を一例として示し、骨盤の構造等に最適な寛骨臼コンポーネントの開発・製造の迅速化・効率化に役立つことを目的として作成した。

2. 適用範囲

人工股関節置換術を図 1 に示す。人工股関節は、骨盤側のくぼみに入る寛骨臼コンポーネントと大腿骨側に入る大腿骨ステムから構成される。日本人の特徴として、骨盤が欧米人に比べて狭く、寛骨臼形成不全の患者の割合が欧米に比べて高い割合となっている。これらの患者への対応は、必ずしも十分ではなかった。また、再置換術及び骨腫瘍等による巨大骨欠損を有する症例では、従来のインプラントでは対応が困難な場合が増加している。

チタン精密積層造形技術を活用したカスタム寛骨臼置換術が新たな臨床的な解決策として期待されている。そのため、本ガイドラインでは、寛骨臼形成不全症の臨床的特徴、必要となるカスタムメイド寛骨臼コンポーネント及びそれらの力学的安全性評価方法を示す。

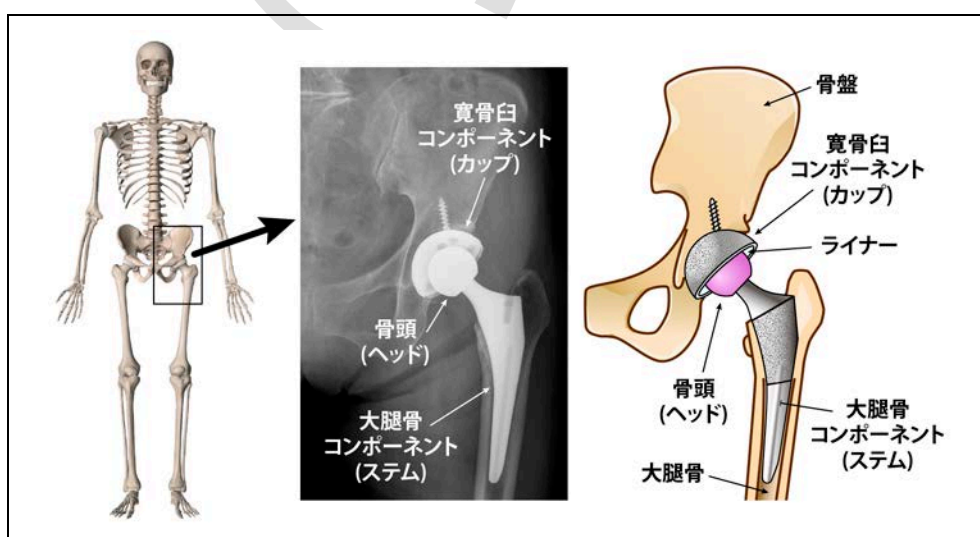


図 1 人工股関節置換術

3. 寛骨臼形成不全症の特徴及び対策

3.1 寛骨臼形成不全症の特徴

寛骨臼形成不全症の特徴を図 2 に示す。日本人の骨盤構造の特徴として、欧米人に比べて骨盤が狭く、骨頭の被覆率が低いという特徴がある(寛骨臼形成不全症)。図 2 に示したように大腿骨の骨頭(球体の部分)を覆う骨盤部(寛骨臼)の割合が欧米人に比べて低いため、狭い面積に荷重が集中し大きな応力が加わるため、関節症性変化が起こりやすくなる臨床的特徴がある。

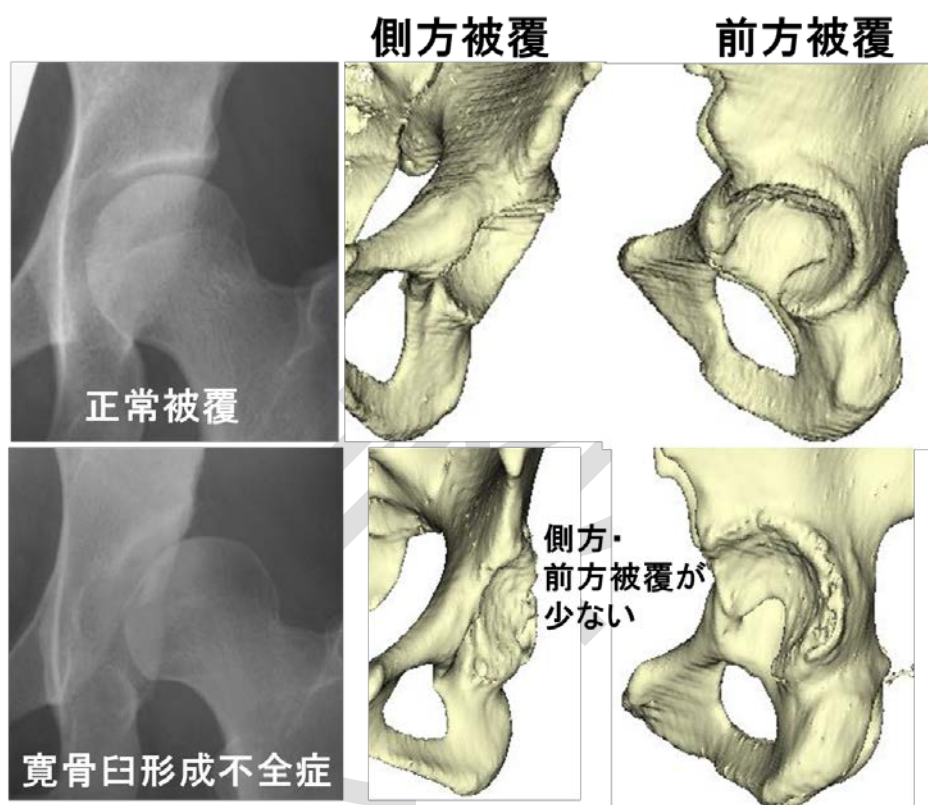


図 2 寛骨臼形成不全症の特徴

寛骨臼形成不全症は、寛骨臼被覆率(AHI)= $A/H \times 100$ (%)の指標で表される。ここで、A は、被覆された臼蓋幅を示し、H は、大腿骨の骨頭幅を表している。AHI が左大腿骨で 65%、右大腿骨で 75%と臼蓋形成不全症が多い。

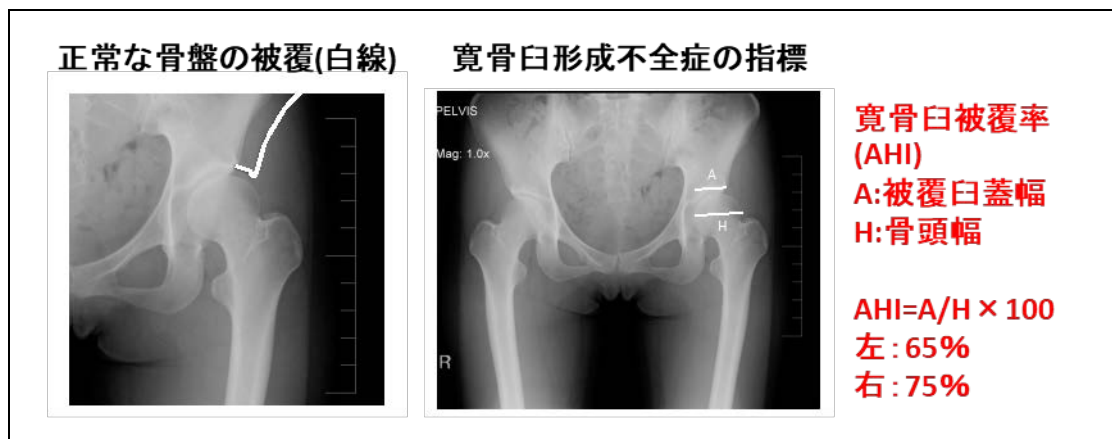
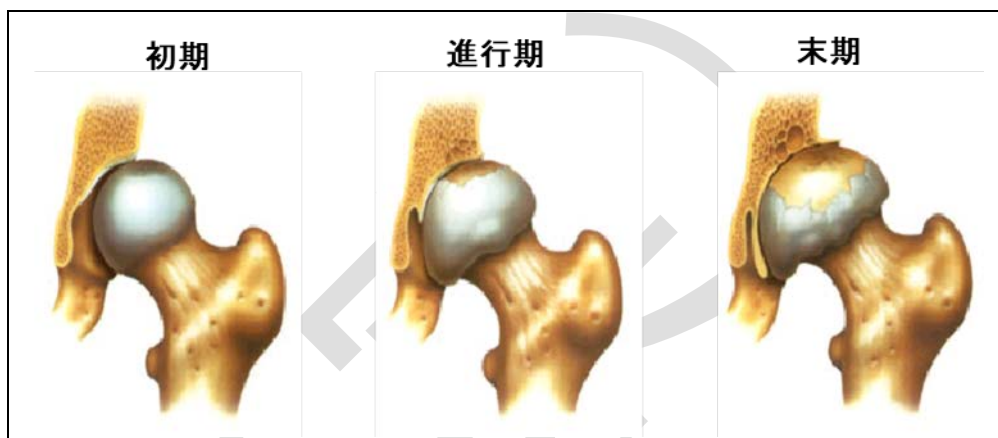


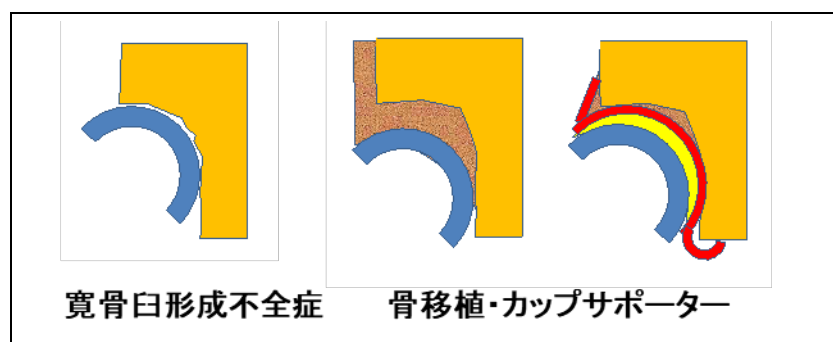
図3 寛骨臼形成不全症の指標

寛骨臼形成不全症は、被覆率が少なくなるように進行し、関節症性変化が生じる。



3.2 寛骨臼形成不全症に対する臨床的対応

寛骨臼形成不全では、骨頭の縁が骨盤はみ出すため、寛骨臼に骨移植やカップサポーターなどを用いて不足部分の補填が行われる。



3.3 カスタムメイド寛骨臼コンポーネント置換術の利点

チタンの積層造形技術の進歩により、寛骨臼形成不全症の患者の治療には、カスタムメイド寛骨臼コンポーネントが有用となる。寛骨臼形成不全症に対応可能な寛骨臼コンポーネントのカスタム化を図 4 に示す。不足部分を補填した臼蓋コンポーネントを設計し、積層造形機を用いて作製する。

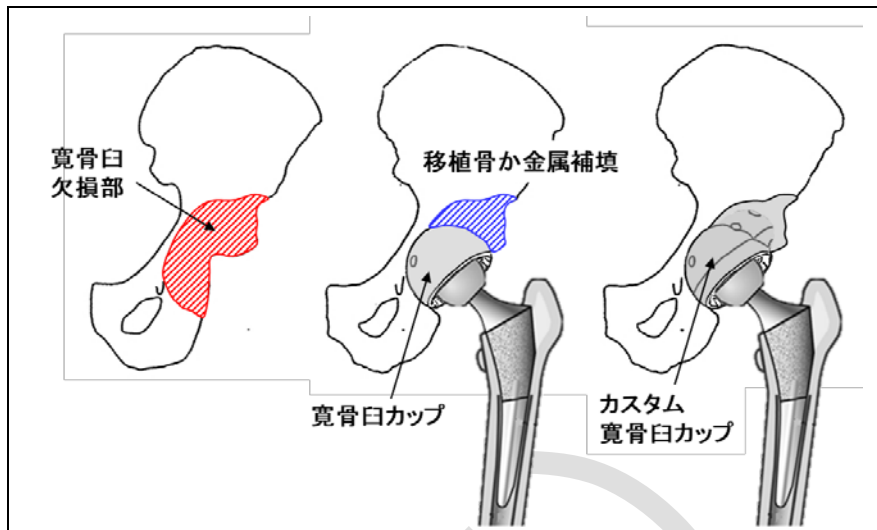
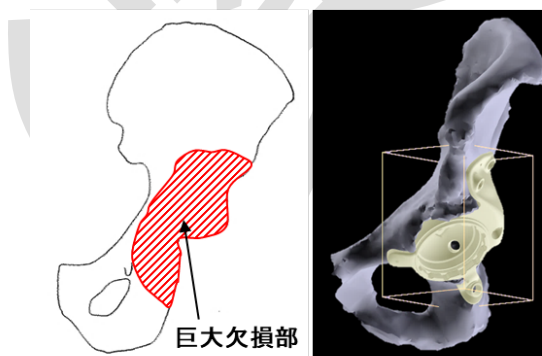


図 4 寛骨臼コンポーネントのカスタム化

また、脆弱な骨盤への長期間の設置により緩みと骨吸収を生じた症例に対しては、図 5 に示すような大規模な骨欠損部を補う必要がある。



カスタム化のイメージ

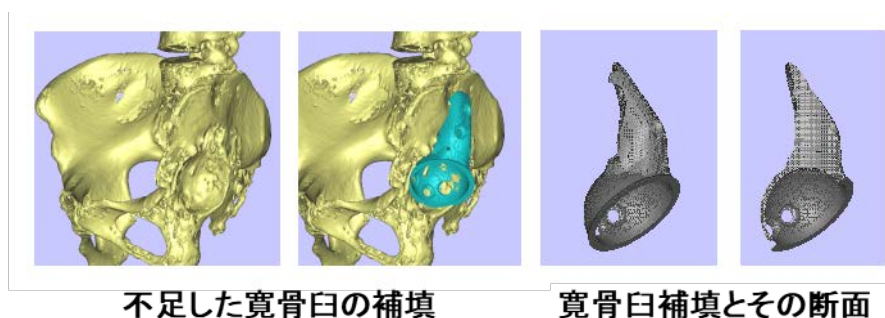


図 5 再置換等による大規模骨欠損に対応するカスタム化

4. 三次元積層造形プロセス

4.1 三次元積層造形プロセス

三次元積層造形技術を用いてカスタムメイド寛骨臼形コンポーネントを製造する場合のプロセスの例を図 6 に示す。

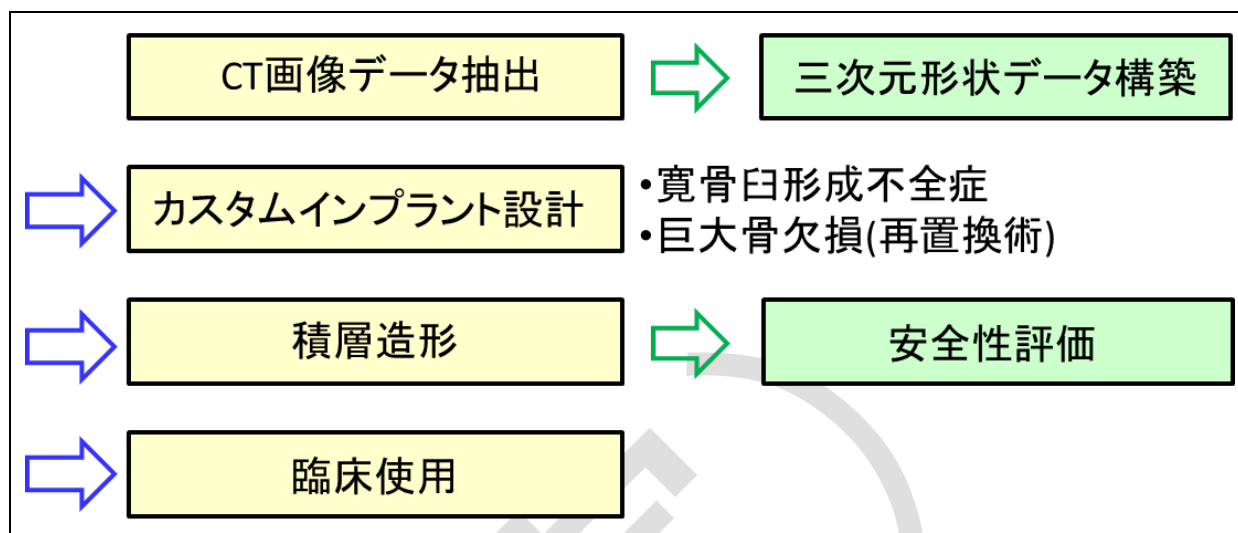


図 6 カスタムメイド寛骨臼コンポーネントの製造プロセス

4.2 積層造形材の安全性評価のポイント

寛骨臼コンポーネントの安全性評価のポイントを表 1 に示す。

表 1 カスタムメイド寛骨臼コンポーネントの安全性評価のポイント

1)原材料	
・ 粉末の粒径と粒度分布 (JIS Z 8825 等)、	・ 粉末の化学成分
・ 粉末の融点 (示差熱分析: JIS K 0129 等)	・ 積層造形欠陥の有無
・ 造形材の組成変動	・ 再利用回数 (バリデーションの実施)
2)不純物の混合の有無	
3)残留粉末除去の方法	
4)物理的・化学的特性	
・ 化学成分 (JIS T 7401 シリーズ等)	・ 金属組織 (異方性を含む)
・ 密度 (JIS Z 8807, ISO 1183 等)	
・ 機械的性質 (JIS T 7401 シリーズ等)	・ 疲労特性 (1000 万回)
・ 溶出特性:一週間当たりの溶出量	
・ 表面粗さ (JIS B 0601 等に準じて測定)	
・ 適合性 (設計と造形品の寸法誤差の範囲)	
5)生物学的安全性: JIS T 0993-1	
6)機械的安全性	
・ 圧縮試験等	
・ 最も弱い最終製品での評価	

なお、評価項目は、薬食機発 0912 第 2 号 別紙 3 の項目を参考にしている。

4.3 力学的安全性等の評価の一例

製品開発等の促進のため、力学的安全性評価等に関する基本的な考え方を以下に示す。具体的な測定例は、三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン 2018 (手引き)が参考となる。

(1) 積層造形用粉末

レーザー積層造形用チタンの粉末粒子径では、60 μm 以下が主に用いられている。チタン粉末粒度径分布の測定例を図 7 に示す。金属粉末の粒度分布の表記に関しては、d10、d50、d90 の代表値表記が推奨される。

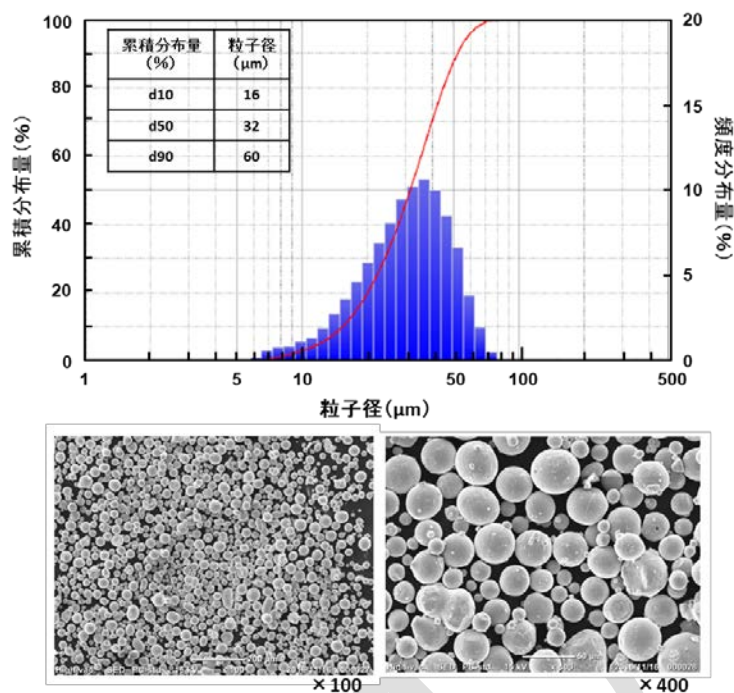


図7 レーザー積層造形用チタン合金粉末の粒子径分布の例

(2) チタン材料の化学成分

JIS T 7401 シリーズでは、チタン材料(チタン及び Ti 合金)の化学組成が示され、積層造形材でもインプラント用規格と同等の化学成分であることが推奨される。表 2 に JIS T 7401-1 に規定されたチタンの化学成分を示す。チタン積層造形材での酸素の上限値は、0.4%以下が目安となる。

表 2 チタンの化学成分

種類	化学成分 質量%					
	H	O	N	Fe	C	Ti
1 種 ELI	0.0125 以下	0.10 以下	0.012 以下	0.10 以下	0.03 以下	残部
1 種		0.18 以下	0.03 以下	0.20 以下	0.10 以下	
2 種		0.25 以下	0.03 以下	0.30 以下		
3 種		0.35 以下	0.05 以下	0.30 以下		
4 種		0.40 以下	0.05 以下	0.50 以下		

ELI は、Extra low interstitial の略を表す。

(3) ミクロ構造

光学顕微鏡を用いた横断面での組織観察が推奨される。

(4) チタン材料等の耐食性

苛酷試験溶液を用いた評価が推奨される。

(a) 金属材料の溶出(静的浸漬)試験

溶出(静的浸漬)試験は、JIS T 0304 等により規格化されている。苛酷抽出条件の一例を以下に示す。

- ・試験溶液 : 1 mol/L 塩酸+0.9%塩化ナトリウム (pH=2.0)
- ・試験の数 : 3 枚以上
- ・環境及び期間 : 37±1 °C等、7 日間±1h
- ・浸漬溶液量:例えば、試験片(幅:2 cm、長さ:2 cm、厚さ:0.1 cm)1 枚当た 50 mL
- ・元素分析: 化学組成が 1 質量%以上の元素の定量分析
- ・溶出イオン量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/7\text{d}$)の測定

(5) 積層造形材の機械的性質

(a)チタン材料の機械的性質

チタン材料では、JIS T 7402 シリーズ或いは他のインプラント用規格に適合することが推奨される。力学試験片を図 8 に示す。積層造形方向は、縦方向が基本となる。焼鈍処理を行った後の積層造形材の室温引張り試験結果の目安として、JIS T 7402 シリーズの規格値を表 3 に示す。

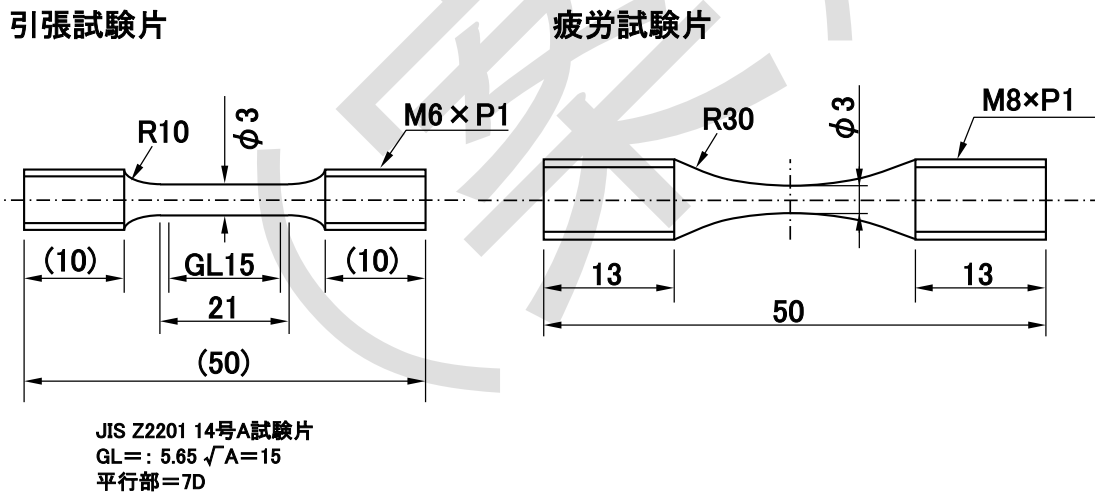


図 8 力学試験片の形状

試験速度: 0.2%耐力測定まで、評点間距離の 0.5 %/min (ひずみ制御)

0.2%耐力以降破断まで、3 mm/min (ストローク制御)

表 3 チタン積層造形材の室温引張り試験の目安

チタン材料	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %	ヤング率 GPa
JIS T 7401-1 2 種焼鈍材	275 以上	345 以上	20 以上	—	—

—: 規定なし

(6) 異方性

金属術語辞典によると、異方性とは、縦方向と横方向で機械的性質等が異なることと定義されている。異方性評価の模式図を図9に示す。積層造形材の異方性は、(縦方向造形材の0.2%耐力)/(横方向造形材の0.2%耐力)の値で評価できる。

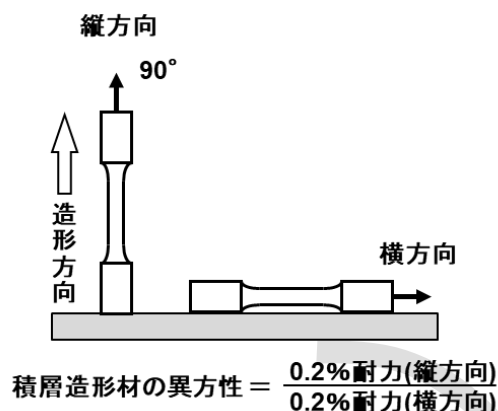


図9 異方性評価の模式図

(7) 積層造形材の疲労特性

(a) チタン材料

局所的な応力集中や微細な内部欠陥等が含まれる場合があるため、疲労特性の把握が推奨される。

例えば、直径9 mm、長さ50 mmの丸棒試料を縦方向に積層造形し、図8に示した疲労試験片を作製する。疲労試験の条件としては、JIS T 0309に準じ、大気雰囲気中、サイン波を用いて、負荷応力(最小/最大)比=0.1、周波数10 Hzの条件が推奨される。

(8) 寛骨臼コンポーネントの力学的安全性評価

寛骨臼コンポーネントに対する力学的安全性試験として、ISO 7206-12が2016年に策定されている。図10に示したように1.0 kNの力で挟み込み、その時のシェル内径Dの変化を計測する。計測はシェルを120°ずつ回転させ、3方向の変形データを測定し、平均値を算出する。

寛骨臼コンポーネントの耐久性試験としては、例えば、圧縮試験と同様な治具を用いて、サイン波、繰り返し周波数:3 Hz程度、応力比(最小応力/最大応力)=0.1の条件で、繰り返し負荷をかけることで試験を行うことができる。

一定の繰り返し荷重で500万サイクルでの繰り返し負荷試験後、破断の有無を比較材の結果と比較する。或いは、縦軸に最大負荷荷重、横軸に破断までの繰り返し数を対数表示したL-N曲線を測定し、500万サイクルで破断しない最大荷重を耐久限として、積層造形された寛骨臼コンポーネントの耐久限を求める。

比較材としては、セメントタイプ超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)、金属製寛骨臼コンポーネント等が考えられる。三次元ポラス構造の評価に関しては、FDA ガイダンスが参考となる。

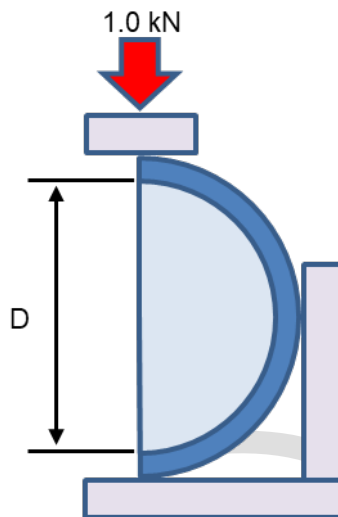


図 10 寛骨臼コンポーネントの圧縮試験

参考文献

- (1) FDA Guidance for Industry on the Testing of Metallic Plasma Sprayed Coatings on Orthopedic Implants to Support Reconsideration of Postmarket Surveillance Requirement

5. 関連する次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等

参考となる次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等を下記に示す。

- (1) 整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標(平成 23 年 12 月 7 日付け薬食機発 1207 第 1 号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)別添 2
- (2) 整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標(平成 24 年 11 月 20 日付け薬食機発 1120 第 5 号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)別添 1
- (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(平成 26 年 9 月 12 日付け薬食機参発 0912 第 2 号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
- (4) 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(平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号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
- (5) 人工股関節の審査ガイドライン(平成 21 年 3 月 6 日)薬食機発第 0306001 号(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)
- (6) 積層造形医療機器開発ガイドライン 2015(総論)(手引き)平成 27 年 12 月公表
- (7) 高生体適合性(カスタムメイド)人工股関節の開発ガイドライン 2012 平成 24 年 8 月公表
- (8) 三次元積層造形技術を用いたコバルトクロム合金製人工関節用部材の開発ガイドライン 2017(手引き) 平成 29 年 10 月公表
- (9) 三次元積層造形技術を用いた椎体間固定デバイスの開発ガイドライン 2018(手引き)平成 30 年 10 月公表
- (10) FDA Guidance for Industry on the Testing of Metallic Plasma Sprayed Coatings on Orthopedic Implants to Support Reconsideration of Postmarket Surveillance Requirement

参考規格

- (1) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料―第 1 部：チタン
- (2) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料―第 2 部：チタン 6-アルミニウム 4-バナジウム合金展伸材
- (3) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料―第 4 部：チタン 15-ジルコニウム 4-ニオブ 4-タンタル合金展伸材
- (4) JIS T 0304 金属系生体材料の溶出試験方法
- (5) JIS T 0309 金属系生体材料の疲労試験方法
- (6) JIS Z 8825 粒子径解析-レーザ回折・散乱法
- (7) JIS K 0129 熱分析通則
- (8) JIS Z 8807 固体の密度及び比重の測定方法

- (9) JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価-第 1 部 : リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験
- (10) ISO 16428 Implants for surgery -- Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
- (11) ISO 5832-2 Implants for surgery - Metallic materials - Part 2: Unalloyed titanium
- (12) ISO 7206-12 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 12: Deformation test method for acetabular shells



附属書 A 患者データの取得から積層造形までの造形プロセスにおいて考慮すべき項目

患者データの取得から積層造形プロセスまでの造形プロセスにおいて、考慮すべき項目を表 A-1 に示す。CT, MRI 等を用いた撮影条件の例は、三次元積層造形技術を用いたコバルトクロム合金製人工関節部材の開発ガイドライン 2017(手引き)附属書 B が参考となる。

表 A-1 患者データの取得から積層造形までの造形プロセスにおいて考慮すべき項目

考慮すべき項目									
1)患者画像データの取得									
<ul style="list-style-type: none"> ・CT, MRI 等を用いた撮影 <ul style="list-style-type: none"> ア)CT の場合 <ul style="list-style-type: none"> ・撮影機器 ・管電圧 ・管電流 ・スキャンスライス厚 ・ビームピッチ ・スキャン時間 ・撮像視野(SFOV: Scan field of view) ・再構成スライス厚 ・再構成スライス間隔 ・再構成関数 ・アーチファクト対策 イ)MRI の場合 <ul style="list-style-type: none"> ・撮影機器 ・使用コイル ・シーケンス脂肪抑制の有無、有であればその種類 ・スキャン断面エコー時間繰り返し時間(もしあれば)反転時間 ・(gradient echo 法の場合)フリップ角 ・スキャンスライス厚 ・マトリックス撮像視野(FOV: Field of view) ・繰り返し回数(Number of excitation) ・バンド幅 ・センスファクター あるいは類似パラメーター ・撮影時間 ・再構成スライス厚 ・再構成スライス間隔 ・再構成方向 ・アーチファクト対策 ・骨モデルの作製 ・術前計画 ・STL ファイル形式に変換 									
2)三次元データを積層造形に最適な形状に設計									
<ul style="list-style-type: none"> ・CAD ソフトを使用し、患者データに適合したコンポーネントの形状データを作製 ・形状及び構造の最適化 ・パラメーターの設定 									
3)CAM データの作製									
CAD の STL データを CAM ソフトで読み込み、積層造形のためのサポートの設定及び造形テーブルのレイアウト									
4)積層造形機にて造形									
<ul style="list-style-type: none"> ・造形パラメーター <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">a)製造方法(機器、型番)</td> <td style="width: 33%;">b)出力又は電流/電圧</td> <td style="width: 33%;">c)スポット径</td> </tr> <tr> <td>d)走査速度(造形速度)</td> <td>e)積層間隔</td> <td>f)走査間隔</td> </tr> <tr> <td>g)造形雰囲気</td> <td>h)エネルギー密度</td> <td></td> </tr> </table> 	a)製造方法(機器、型番)	b)出力又は電流/電圧	c)スポット径	d)走査速度(造形速度)	e)積層間隔	f)走査間隔	g)造形雰囲気	h)エネルギー密度	
a)製造方法(機器、型番)	b)出力又は電流/電圧	c)スポット径							
d)走査速度(造形速度)	e)積層間隔	f)走査間隔							
g)造形雰囲気	h)エネルギー密度								
5)表面研磨等の仕上げ処理									

- ・ショットピーニング等により残留粉末の除去
- ・サポートの除去 ・必要に応じて熱処理等の実施
- ・適合性の確認及び最終仕上げ加工

単位体積当たりのエネルギー密度 $E(\text{J}/\text{mm}^3) = \text{出力}(W) / \{\text{スキャン速度}(\text{mm}/\text{s}) \times \text{X-Y 方向の走査間隔}(\text{mm}) \times \text{Z 軸方向の積層間隔}(\text{mm})\}$

表 A-1 は、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(平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号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)、及び 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(平成 26 年 9 月 12 日付け薬食機参発 0912 第 2 号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 等を参考としている。

JIS T 0993-1 に準じた生物学的安全性の評価において考慮すべき項目を表 B-1 に示す。

表 B-1 生物学的安全性の評価項目

医療機器の分類	接触期間		生物学的試験								
			細胞毒性	感作性	刺激性 皮内反応	急性全身毒性	亜急性毒性	遺伝毒性	発熱性	埋植	血液適合性
接触部位	A:一時的接触 (24 時間以内) B:短・中期的接触 (24 時間を超え 30 日以内) C:長期的接触 (30 日を超える)										
非接触機器											
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○						
	粘膜	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○		○	○			
損傷表面	A	○	○	○							
	B	○	○	○							
	C	○	○	○		○	○				
体内と体外を 連結する機器	血液流路 間接的	A	○	○	○	○			○		○
		B	○	○	○	○			○		○
		C	○	○		○	○	○	○		○
	組織/骨/歯質	A	○	○	○						
		B	○	○	○	○	○	○		○	
		C	○	○	○	○	○	○		○	
	循環血液	A	○	○	○	○			○		○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体内埋込み機器	組織/骨	A	○	○	○						
		B	○	○	○	○	○	○		○	
		C	○	○	○	○	○	○		○	
	血液	A	○	○	○	○	○		○	○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○:考慮すべき評価項目

この報告書は、平成 30 年度に国立研究開発法人産業技術総合研究所が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成 30 年度 未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)
体内埋め込み型材料
三次元積層造形医療機器
開発 WG 報告書

連絡先

〒100-0004
東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 23 階
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
医療・福祉機器産業室
TEL : 03-6870-2213
FAX : 03-6870-2242
URL : <http://www.amed.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市並木 1-2-1
国立研究開発法人 産業技術総合研究所 健康工学研究部門
医療機器開発ガイドライン事業実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : md-guidelines@aist.go.jp