

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2019（手引き）

令和元年12月

経済産業省／国立研究開発法人日本医療研究開発機構

目次

1. 序 文.....	1
2. 適用範囲.....	2
3. 寛骨臼形成不全症の特徴及び対策.....	2
3.1 寛骨臼形成不全症の特徴.....	2
3.2 寛骨臼形成不全症に対する臨床的対応.....	4
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.....	5
4. 三次元積層造形プロセス.....	6
4.1 三次元積層造形プロセス.....	6
4.2 積層造形材の安全性評価のポイント.....	7
4.3 力学的安全性等の評価の一例.....	8
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.....	13
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.....	15
附属書 B 生物学的安全性評価.....	17

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2019（手引き）

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。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。これらの患者への従来製品での臨床的な対応は、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。

本ガイドラインは、寛骨臼形成不全症の治療を目的としたカスタムメイド寛骨臼コンポーネントの開発を目指して、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。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に使用するカスタムメイド寛骨臼コンポーネントの開発に役立つことを目的としている。

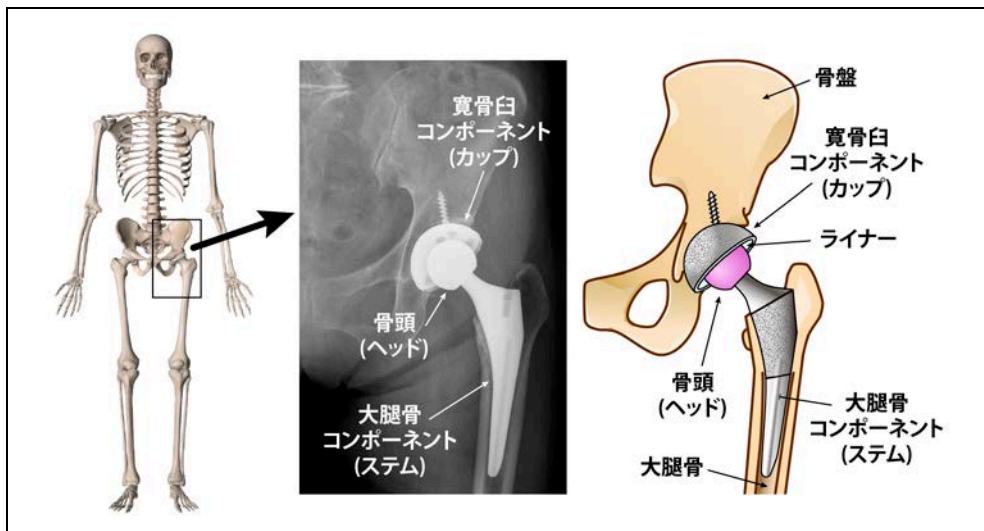


図 1 人工股関節置換術

2. 適用範囲

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。具体的には、寛骨臼形成不全症の治療を目的としたカスタムメイド寛骨臼コンポーネント、再置換術及び骨腫瘍等による巨大骨欠損を有する症例に対するカスタムメイド寛骨臼コンポーネントを適応範囲としている

なお、本開発ガイドラインは、製品開発の迅速化・効率化を目的としており、本ガイドラインを基に実施予定の試験方法等について、医療機器製造販売承認申請に利用する場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言等を通じて、その妥当性を確認することが推奨される。

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。

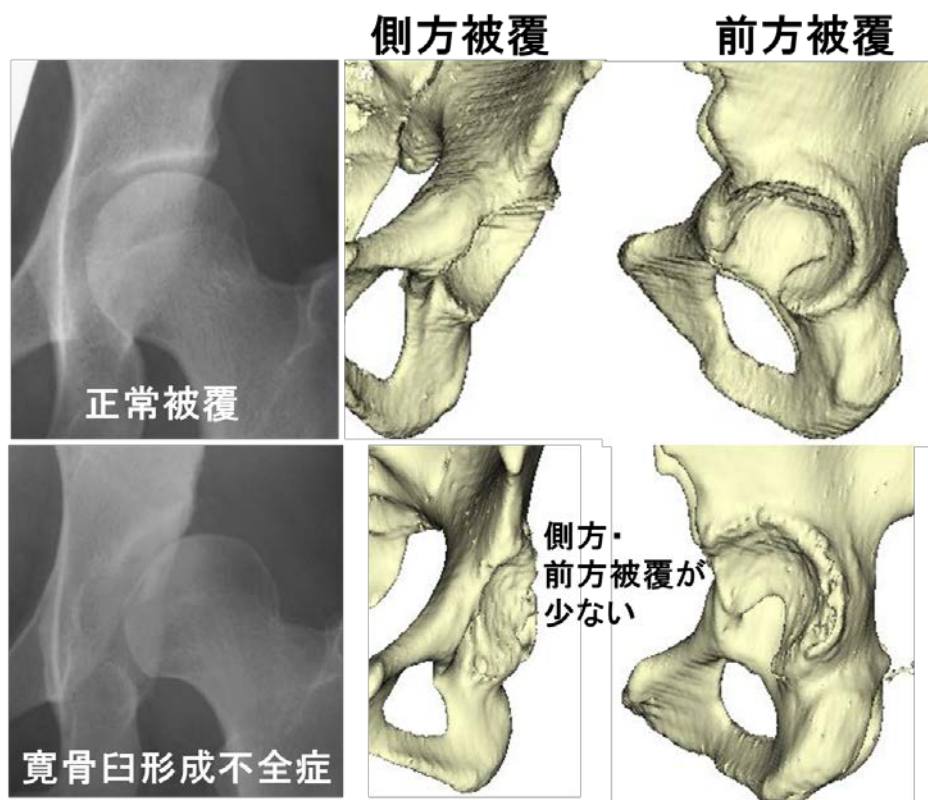


図 2 寛骨臼形成不全症の特徴

寛骨臼形成不全症は、寛骨臼被覆率(AHI)=A/H×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。日本人のAHIは70%前後で、欧米人と比べて小さく臼蓋形成不全症が多い。

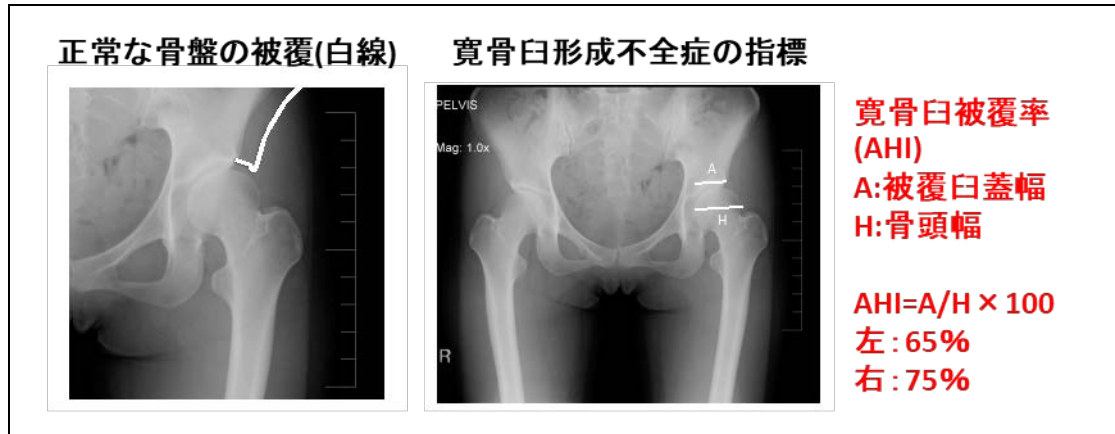
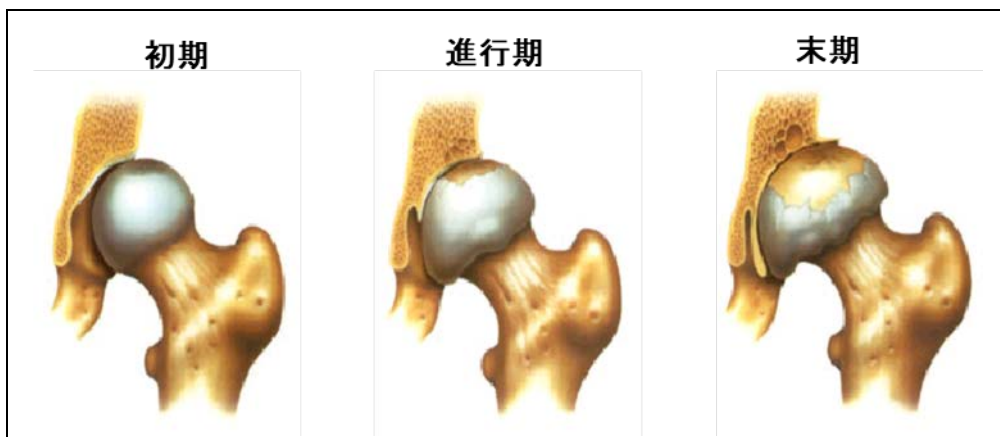


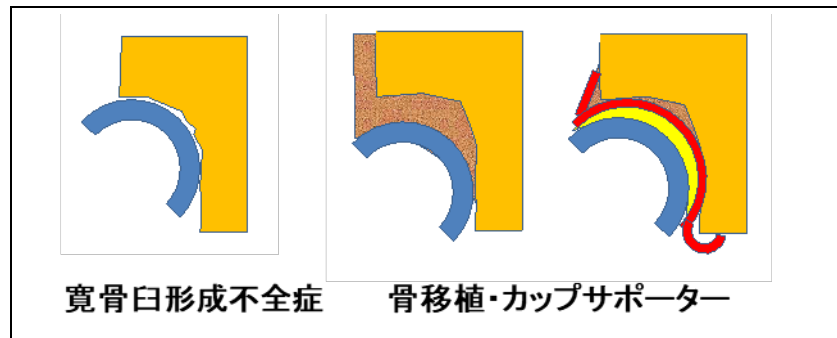
図3 寛骨臼形成不全症の指標

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、骨頭の縁が骨盤からはみ出すため、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。

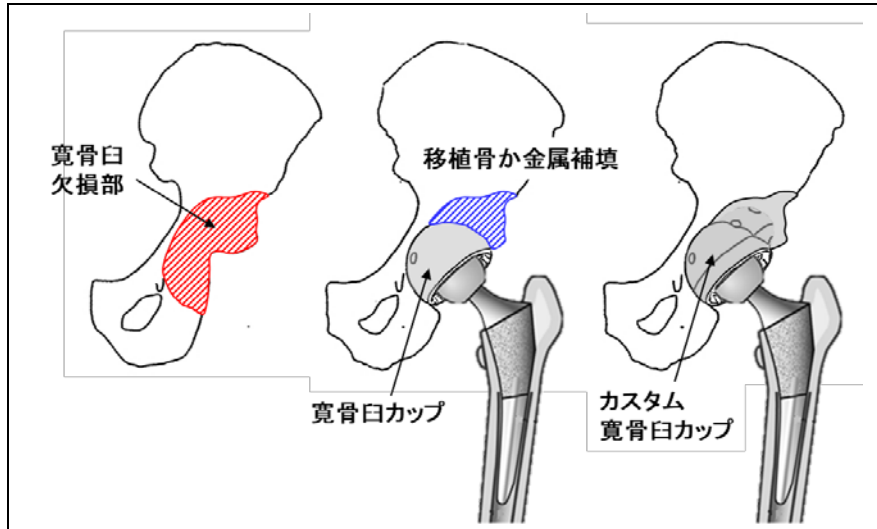


図4 寛骨臼コンポーネントのカスタム化

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。

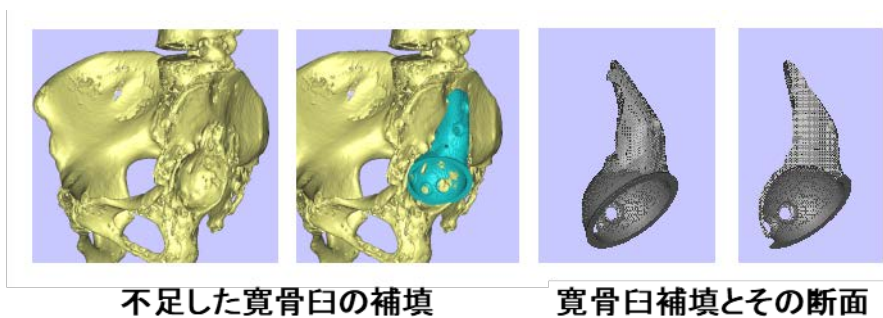
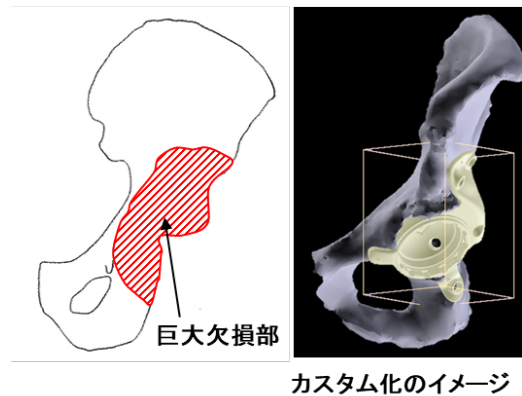


図5 再置換等による大規模骨欠損に対応するカスタム化

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。

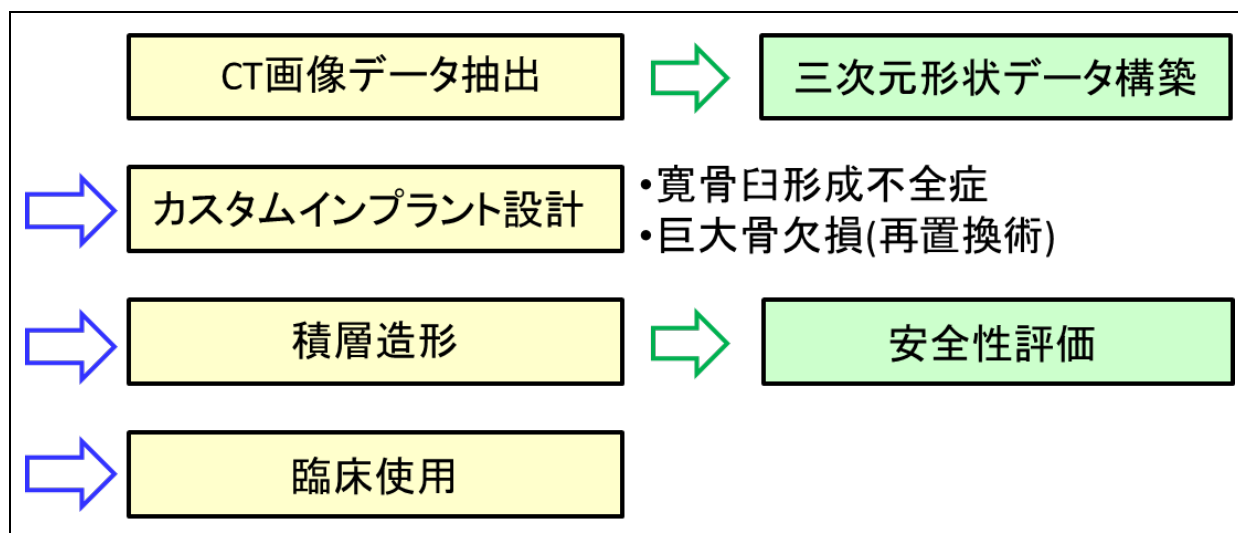


図6 カスタムメイド寛骨臼コンポーネントの製造プロセス

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。

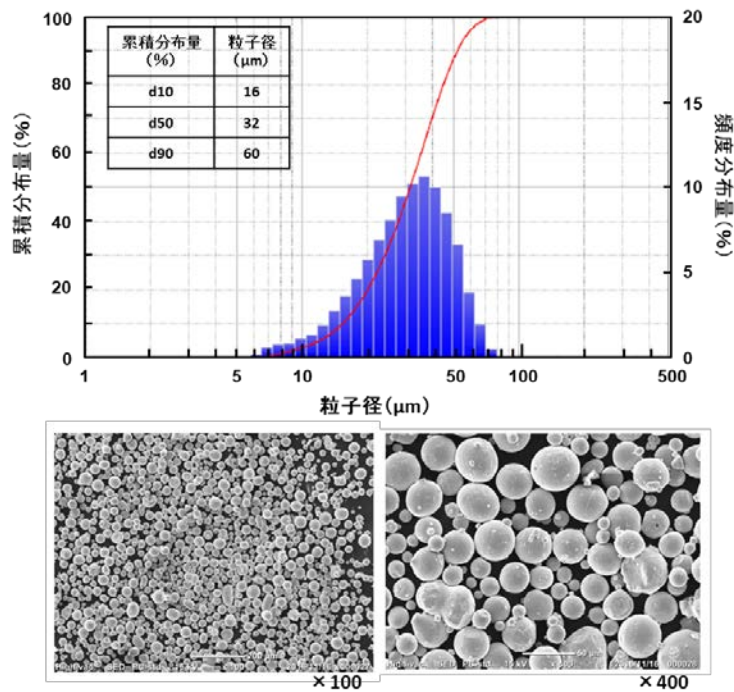


図 7 レーザ積層造形用チタン合金粉末の粒子径分布の例

(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)
- ・試料の数 : 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枚当たり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 (µg/cm²/7d)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。

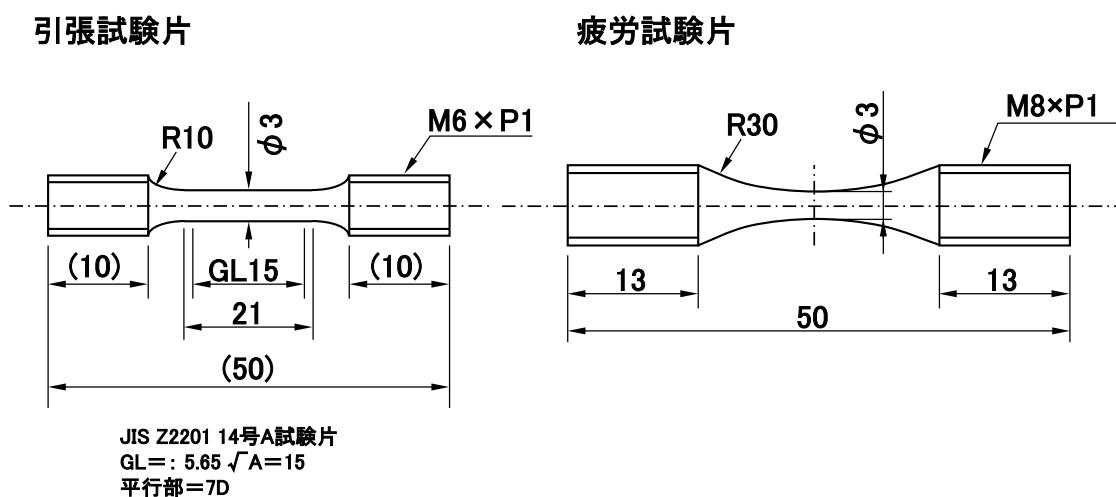


図 8 力学試験片の形状

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。

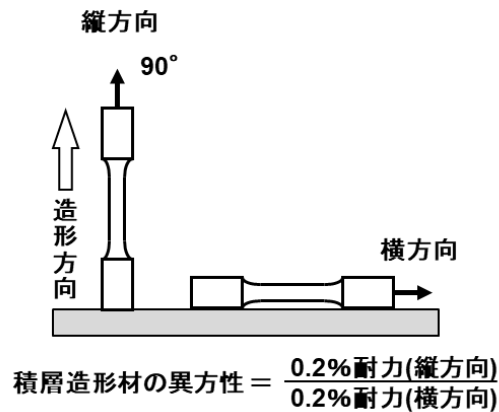


図9 異方性評価の模式図

(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。セメントタイプ超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)の場合には、超高分子量ポリエチレン表面に臨床使用状態を模擬した骨セメントを被覆することが望ましい。

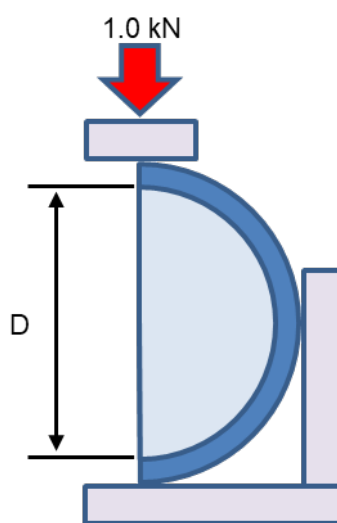


図 10 寛骨臼コンポーネントの圧縮試験

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 and Food and Drug Administration Staff, Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices, 2017.

参考規格

- (1) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料ー第 1 部：チタン
- (2) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料ー第 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ー第 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									
<ul style="list-style-type: none"> ・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 $E(\text{J}/\text{mm}^3) = \text{出力}(W) / \{\text{スキャン速度}(\text{mm}/\text{s}) \times X\text{-}Y \text{ 方向の走査間隔}(\text{mm}) \times Z \text{ 軸方向の積層間隔}(\text{mm})\}$

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。

附属書 B 生物学的安全性評価

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。考慮すべき項目＝試験すべき項目ではないが、開発段階から検討することが有用となる。

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	感受性	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

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

座長	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
	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
	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