

平成25年度  
次世代医療機器評価指標作成事業

三次元積層インプラント分野  
審査WG報告書

平成26年3月

審査WG座長 吉川 秀樹  
大阪大学大学院医学系研究科  
器官制御外科学

## 目 次

I. 次世代医療機器評価指標作成事業三次元積層インプラント分野審査 WG 委員等名簿	1
II. 平成 25 年度 WG 委員会議事概要	3
III. 三次元積層技術に関する評価指標案	2 3
IV. 委員報告	3 1
1 : はじめに (吉川 秀樹 座長)	
2 : 生体置換性セラミックス材料を用いた積層インプラント(鄭 雄一 委員)	
3 : レーザー積層(京極 秀樹 委員)	
4 : 電子ビーム積層- (内部) 組織を中心にして - (千葉 晶彦 委員)	
5 : 電子ビーム積層造形について- 形状設計を中心にして - (中野 貴由 委員)	
6 : 大きな骨欠損に対する補填インプラント(土屋 弘行 委員)	
7 : 脊椎用インプラント(松田 秀一 委員)	
8 : カスタムガイド編(村瀬 剛 委員)	
9 : 人工股関節(坂井 孝司 委員)	
V. 調査事項	9 7
Task Force からの調査報告	
VI. 参考情報	1 8 1
これまでに公表されたカスタムメイドインプラント関連 医療機器審査管理室長通知	
1 : 平成 2 2 年 1 2 月 1 5 日付薬食機発 1 2 1 5 第 1 号	
2 : 平成 2 3 年 1 2 月 7 日付薬食機発 1 2 0 7 第 1 号	
3 : 平成 2 4 年 1 1 月 2 0 日付薬食機発 1 1 2 0 第 5 号	

## I. 次世代医療機器評価指標作成事業

三次元積層インプラント審査 WG 委員等名簿

## I. 次世代医療機器評価指標作成事業三次元積層インプラント 審査WG委員等名簿（敬称略）

### 座長

吉川 秀樹 大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学 教授

### 委員（五十音順）

京極 秀樹 近畿大学工学部 ロボティクス学科 工学部長（教授）  
坂井 孝司 大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学 助教  
千葉 晶彦 東北大学金属材料研究所 加工プロセス工学研究部門 教授  
土屋 弘行 金沢大学大学院 医学系研究科 機能再建学 教授  
鄭 雄一 東京大学大学院 工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 教授  
中野 貴由 大阪大学大学院 工学系研究科 マテリアル生産科学専攻 教授  
松田 秀一 京都大学大学院 医学系研究科 感覚運動系外科学講座整形外科 教授  
村瀬 剛 大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学 講師

### 「人工骨開発の現状」調査タスクフォース（五十音順）

大槻 主税 名古屋大学大学院 工学研究科 結晶材料工学専攻 教授  
鄭 雄一 東京大学大学院 工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 教授  
中島 武彦 HOYA Technosurgical 株式会社 開発部長  
名井 陽 大阪大学医学部付属病院未来医療開発部未来医療センター 准教授  
(リーダー)

### 厚生労働省 医薬食品局

古元 重和 審査管理課 医療機器審査管理室 室長  
近藤 英幸 審査管理課 医療機器審査管理室 新医療材料専門官  
境 啓満 審査管理課 医療機器審査管理室 企画調整専門官  
藤田 倫寛 審査管理課 医療機器審査管理室 先進医療機器審査調整官  
津田 亮 審査管理課 医療機器審査管理室 主査  
山下 雄大 審査管理課 医療機器審査管理室 係員

### 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

鈴木 由香 医療機器審査第二部 部長  
岡本 吉弘 医療機器審査第二部 審査専門員  
金田 悠拓 医療機器審査第二部 審査専門員  
岡田 潔 医療機器審査第二部 特任職員



鹿野 真弓 規格基準部 部長  
井出 勝久 規格基準部 医療機器基準課 主任専門員

国立医薬品食品衛生研究所 (事務局)

新見 伸吾 医療機器部 部長  
中岡 竜介 医療機器部 室長  
加藤 玲子 医療機器部 主任研究官

## II. 平成 25 年度 WG 委員会議事概要

## II. 平成 25 年度 WG 委員会議事概要

次世代医療機器評価指標作成事業  
三次元積層インプラント分野 審査 WG  
平成 25 年度第 1 回会議議事概要

1. 開催日時： 2012 年 9 月 26 日（木） 10 時～12 時
2. 開催場所： TKP 品川カンファレンスセンターANNEX カンファレンスルーム 6
3. 出席者（座長以下五十音順・敬称略）  
座長：吉川 秀樹（大阪大学）  
委員：京極 秀樹（近畿大学）、千葉 晶彦（東北大学）、土屋 弘行（金沢大学）、  
中野 貴由（大阪大学）、松田 秀一（京都大学）  
厚生労働省：藤田 倫寛、津田 亮、山下 雄大  
医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、岡田 潔、井出 勝久  
オブザーバー：村瀬 剛（大阪大学）、坂井 孝司（大阪大学）、岡崎 義光（産業技術  
総合研究所）  
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子
4. 配布資料
  1. 第 1 回審査 WG 会議議事次第案
  2. 委員名簿
  3. 次世代医療機器評価指標作成事業について
  4. 次世代医療機器評価指標作成事業の主な成果について
  5. 次世代医療機器評価指標に関する通知例
  6. 次世代医療機器評価指標報告書の目次例
  7. 当審査 WG における対象医療機器、会議の流れ（案）、評価項目案
  8. 研究紹介用資料
  9. メーリングリストについて
5. 議事内容
  - (1) 開催挨拶および委員紹介
  - (2) 次世代事業の説明・および活動の方向性について  
次世代医療機器評価指標作成事業は医療機器の開発を促進する国の政策の一環として、平

成 17 年度より経済産業省と厚生労働省（以下審査 WG）の連携事業として開始された事業であり、審査 WG では、次世代医療機器の審査時に考慮すべき評価項目を記載した「評価指標」を作成することを目的としており、作成された評価指標は厚生労働省医療機器審査管理室長通知となり、実際の承認審査に活用される。現在までに 16 の評価指標が通知として発出されている旨の説明があった。

本 WG の活動として、1：三次元積層インプラントとしての討議対象医療機器を明確化し、評価指標素案を作成する。2：人工骨の開発現状調査を行う。以上、2 点についてとりまとめ、報告書を作成することが説明された。

### (3) 各委員による研究紹介

- 1：インクジェットプリンターで作製したカスタムメイド人工骨（鄭先生、代理：事務局）
- 2：レーザー積層造形技術に関する研究、金属粉末射出形成技術に関する研究、粉末冶金法による形状記憶合金開発に技術に関する研究（京極先生）
- 3：電子ビーム積層造形による人工関節用コバルトクロム合金の造形とその力学特性（千葉先生）
- 4：骨配向性を付与した人工関節用材料に関する研究（中野先生）
- 5：骨腫瘍、重度骨欠損、小児におけるカスタムメイドインプラントの開発（土屋先生）
- 6：カスタムメイドインプラントの骨関節疾患への臨床応用（松田先生）
- 7：電子ビーム金属粉末積層造形法によるチタン合金製人工股関節の作製（坂井先生）
- 8：3 次元積層造形技術を用いた上肢変形矯正手術支援システムの開発（村瀬先生）

### (4) 当審査 WG における対象医療機器について

整形外科用インプラントを中心に歯科用インプラント（人工歯根）までを対象とするかが議論されたが、使用環境・方法が大きく異なることから作成すべき評価指標が多岐に渡ることが予想され、4 回という限られた時間内で討議するのは困難であるという結論になり、今年度は整形外科用インプラントに特化することになった。

作成手段については 1. レーザー積層化、2. 電子ビーム、3. 三次元プリンター（樹脂、セラミックも含む）を検討することになった。

### (5) 役割分担について

事務局で準備したたたき台をベースに、各委員の専門についてそれぞれご担当頂き、今後の委員会にて最終案へとブラッシュアップしていくことになった。

<当審査 WG で討議対象となりうる評価指標項目候補（たたき台）>

1. 総論
2. 国内外における開発及び許認可状況（調査のみ）
3. 適用可能な疾患

4. インプラントを作製する機器について
  - a) 機器及び開発企業の状況（調査のみ）
  - b) 設計手法（患者データの取り込み方、3次元構築のアルゴリズム等）
  - c) 作製時に求められる精度、再現性（有効性）
  - d) 特に評価すべき安全性項目の有無
5. 原材料に関して考慮すべき項目
  - a) 純度、混合比等
  - b) 作製前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響
6. 作製されたインプラントについて考慮すべき項目
  - a) 設計通りのものが作製されているか（構造、デザイン、強度等）
  - b) 安全性
  - c) 有効性
7. 臨床試験時に評価すべき項目
  - a) 安全性
  - b) 有効性

（下線部分は、従来のインプラントと同様の規格、手法が適用可能だと考えられるもの）

#### 分担の割振り

- 1：セラミックス積層（鄭先生）
- 2：レーザー積層（京極先生）
- 3-1：電子ビーム積層：現状について（千葉先生）
- 3-2：電子ビーム積層：パウダー処理（中野先生）
- 4：三次元造形大型骨欠損部の補填インプラント（土屋先生）
- 5：三次元造形脊椎インプラント（松田先生）
- 6：三次元造形人工股関節（村瀬先生、坂井先生）

なお、表面処理や薬とのコンビネーションについては、議論が複雑になることから、今回は三次元積層に限定して策定することになった。

また、インプラントには相当しないが、三次元積層で作成した手術補助に用いられる手術ガイド器械の薬事申請が既に進んでいることが話題となった。短期ではあるが人体と接触することから基本的には三次元積層インプラントと同じ評価指標が必要ではないかということが議論された結果、当該機器も評価指標作成対象とすることになり、その作成担当を村瀬先生にお願いすることになった。

人工骨の現状調査に関しては、人工骨を長年研究なさっている名井陽先生（大阪大学未来医療センター）および企業の方を含め 3~4 名から成るタスクフォースを別途立ち上げ調査報告頂くことになった。

(6) 作業委員であった村瀬先生、坂井先生が委員になることが提案され承諾された。

(7) 今後の会議日程について

三次元積層インプラント審査 WG 平成 25 年度第二回委員会

日時: 平成 25 年 11 月 1 日 (金) 10 時 ~ 12 時

場所: TKP 品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4A (京急第 10 ビル  
内)

次世代医療機器評価指標作成事業  
三次元積層インプラント分野 審査 WG  
平成 25 年度第 2 回会議議事概要

1. 開催日時： 2013 年 11 月 1 日（金） 10 時～12 時
2. 開催場所： TKP 品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4A
3. 出席者（座長以下五十音順・敬称略）  
座長：吉川 秀樹（大阪大学）  
委員：京極 秀樹（近畿大学）、坂井 孝司（大阪大学）、千葉 晶彦（東北大学）、  
土屋 弘行（金沢大学）、鄭 雄一（東京大学）、中野 貴由（大阪大学）、  
松田 秀一（京都大学）、村瀬 剛（大阪大学）  
厚生労働省：近藤 英幸、藤田 倫寛、津田 亮、  
医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、金田 悠拓、井出 勝久  
オブザーバー：岡崎 義光（産業技術総合研究所）  
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子
4. 配布資料
  1. 第 2 回審査 WG 会議議事次第案
  2. 第 1 回審査 WG 会議議事概要案
  3. 委員名簿（修正版）
  4. 評価指標項目たたき台
  5. 次世代医療機器評価指標に関する通知例
  6. 平成 21 年度次世代医療機器評価指標作成事業「カスタムメイド分野」審査 WG 報告書
5. 議事内容
  - (1) 開催挨拶および初参加者挨拶
  - (2) 第 1 回会議議事概要案確認  
事務局より第 1 回会議議事内容についての確認がなされた。  
2-1: 対象医療機器について、再確認が行われ、整形外科用インプラント（歯科用インプラント、人工歯根を除く）に特化するということで同意が得られた。  
2-2: 作成手段については、1：レーザー、2：電子ビーム、3：三次元プリンター（樹

脂、セラミックなどを含む) ということで同意が得られた。

(3) 人工骨の現状調査に関わるタスクフォースについて

吉川座長からタスクフォースの活動についてのご説明があった。

・メンバーは以下の方々に依頼予定である

アカデミア：名井 陽先生（大阪大学）、鄭 雄一委員（東京大学）、大槻主税先生（名古屋大学）

企業：オリンパス、HOYA

本 WG 第三回委員会前までにタスクフォース第一回委員会を開催し、その討議内容は次回委員会にて吉川座長が報告する。

(4) 評価指標項目たたき台の説明および討議

事務局で準備したたたき台をベースに、各委員より作成頂いたご担当部分についての説明と討議が行われた。

1：セラミックス材料を用いた積層インプラント 鄭 委員

○ 適応部位：高い強度がなくても十分適応可能と思われる非荷重部の骨変形及び骨欠損、具体的には顎顔面への適用に限定している。（非荷重部：母骨があり、それを補強するようなケースを定義）

○ データ処理：CT 画像データ→モデリングデータ→DICOM→3D CAD→スライスデータ→STL データ→（FEM 解析→）プリンター出力

○ 安全性：積層の方向性の定義をして、最大負荷がかかる方向に対して、できるだけ強度が保たれる方向に積層するなどの考え方を導入した方が良く考えている。強度は有限要素法でのシミュレーションで最低限の強度を担保している。

○ 顎顔面適応の場合、最大負荷に対して積層方向を考慮するだけで十分か？：最低限の力学的特性は担保した上で、最大荷重部分に対して、なるべく積層面を垂直にするという配慮をする程度であると考えている。

○ 最終製品の精度：x, y, z 軸での誤差は各々0.5mm 程度であれば許容可能と考えている

○ 原材料としての特性は三次元積層とは違う観点からも確認が必要になるのでは？：今回の原材料は生体吸収性材料になるので、その観点も盛り込んで修正する。

○ 強度がまだ十分でない積層造形体の評価指標を今作成する必要はあるのか？：特徴的な形状を忠実に再現できることから、顔面といった強度が然程必要でなくかつ高い形状精度を求められる部位に適用を限局すれば有用と思われる。

2：レーザー積層 京極 委員

○ 適用可能な疾患：従来の人工関節や金属インプラントが使用される場所



- レーザーの種類：200 から 400W のファイバーレーザーで、密度も 100%近くになってきているが、完全に 100%とすることは難しい。造形速度は 20 cm<sup>3</sup>/h。
- データ処理：画像データ (CT、MRI) →モデリング (IGES) → (FEM 解析→) 3D CAD→STL データ→積層造形
- 積層造形法は引っ張りや耐力について良好である一方脆さが出てしまうとの報告を聞いたことがあるが、レーザー積層ではそういった懸念はないのか？：現在の積層装置は高密度になっており、十分な延性をもっていると考えている。
- 現在の積層造形品においては、後加工で機械加工する工程が必要になると思われる。その際の精度は、従来の鍛造品や鋳造品に準ずるものとなるのか？：精度のバラつきについては、工程能力に従っておさえてもらっているのが現状。全てにおいて上と下を調べてもらっている訳ではないが、その対応はしっかり決まっていないので、今回、その辺りを考慮した提言が入ってくると、審査がやりやすくなる。
- 臨床における精度：例えば人工股関節においては、寛骨臼カップに関しては 0.5 mm 違うと合わなくなる場合もあるので、それくらいの精度は求められるべき。
- 一般的に積層造形のみではきれいな関節面を作製するのは困難なので、積層造形を使う部分は骨と固着する部分とし、今回、関節面は対象から外したほうが良いのではないか？

### 3：電子ビーム積層（現状）千葉 委員

- 適用可能な疾患：今回の報告は電子ビーム造形の医療応用に関する現状のみ。
- 利用状況：国内ではナカシマメディカルによる人工関節作製への応用が進んでおり、京セラメディカルがヨーロッパのメーカーに委託して人工股関節の臼蓋カップ製造を行っている。米国では既に三次元積層カップの認可がおりているとのこと。
- 調製条件：加速電圧 60 kV、余熱温度 750 から 850°C、ヘリウムガス内で行う。2000°C を超える高融点材料でも使用可能で、レーザー積層より高密度に積層可能。
- データ処理：画像データの 3D データへの変換は、現在、市販ソフトを用いて行っている (Volume Extractor (株式会社 i-Plants Systems)) 。
- 安全性：インプラント内に造形中に形成されうるポア、ピンホールなどの内部欠陥が力学的強度延性の低下の原因となり、安全上問題となる。非破壊的に内部欠陥の有無を検出する方法を確立することが重要。
- 原材料：従来の ASTM 規格の Co-Cr-Mo 合金粉末を用いて造形を行ったが、強度特性は従来の鍛造材と同等程度であった。一方、現在は材料規格として金属粉末がないため、造形用の粉末規格が必要である。

### 4：電子ビーム積層造形について 中野 委員

- 適用可能な疾患：人工関節、骨接合材（特に既製品では対応・適用不可能なケー

ス)

○ 開発状況：大阪大学整形外科で、人工股関節システムを中心とした研究が進んでいる。成形技術に関しては、積層後も残るパウダーを抜き出さずに封じ込め力学特性を変化させようという試みも進んでいる。現在、国内外で許認可がおりている、または申請中であるものは5つほど存在。

○ データ処理：画像データに基づいて 3D 骨モデルを作製し、術前計画を行った後、インプラントの設置位置、形状を設計。製造は、3D CAD データを使用。

○ 精度：原材料となる粉末粒径に依存。現在、 $\pm 0.4 \text{ mm}$  程度は確保できている。

○ 安全性：ワーストケースに関して、最終形状のインプラントで力学特性等を評価する必要。粉末の利用回数も重要になる。

#### 5：大きな骨欠損に対する補填インプラント 土屋 委員

○ 開発及び許認可状況：国内ではナカシマメディカル、京セラメディカル、佐川印刷、ネクスト 21 が製品化を目指して開発中。海外では欧米数カ国で製造販売が行われている。

○ 新しい製品を開発している会社では、比較出来る既存品がない場合が多く、申請時の悩みになっている。自社で様々な規格の製品を作製し、「強度の最も小さい、弱い規格」品を上回っていることで安全性を示すという苦肉の策をとられていることが多い。

○ 形状そのものが1個1個全く違う場合の評価をどのように行うか？：部分部分でその部位における既存インプラントの基準をクリアすれば「良し」とするのが妥当ではないか。

○ 骨腫瘍の場合は、現在もカスタムメイドとして許認可がおりているものがあるようだが、それとの差別化はどのようにするのか？：まず、現状を厚労省及び PMDA で調査することとなった。

#### 6：脊椎用インプラント 松田 委員

○ 開発及び許認可状況：国内では京セラメディカル、佐川印刷の共同研究が進行中。海外では、同様の研究開発は行われていない。

○ 髄腔内の形状を決定する際、CT のデータをどこまでが髄腔でどこまでが皮質骨か界面をどのように引くかという指針が必要なのではないか？：症例によって異なるが、どういう閾値で分けていくかの基準はあった方がいいと思われる。

○ データから作製した設計図がどれだけ正しいかの議論が少ない。実際、現行の申請においても、そこがしっかり説明できていないケースがあるため、こういう確認をして、それをクリアしたものから作製しましょうというガイドがあれば助かる。

○ 使用 CT の精度調査確認が行われていれば、(精度が上がっているであろうと思わ

れる) 最新バージョンの CT では、最低限その精度が担保されていると考えていいのではないか? : 専門家の間で公認されていればいいと思われる。しかし現在のところ、CT が変わったらどうなのか、詳しい撮影条件が決められていない、軟骨部分の処理はどうするかなど、正確な設計図が作製されているという説得力のある説明がないことが多い。画像取得条件は決めた方がいいと思われる。

○ MRI と CT は同列には扱えない。MRI についても申請者が精度調査をするべきである。

○ 画像データをどのような考え方に基づいて処理していくかが、鍵になると思われる。三次元積層全般に適用できるようにするには、この委員会において、どのような考え方を基にデータを処理すべきかに関してのコンセンサスを得、それを評価指標に反映していただければよいと思っている。

#### 7 : カスタムガイド編 村瀬 委員

○ 現状 : 海外が先行しており、主要なインプラントメーカーは既に実用化。適用症例は人工膝関節置換術がほとんど。

○ 手術ガイドはインプラントではないが、患者に接触するため生物学的安全性は必要なのでは? : 必要である。

○ 治験は必要か? : 現在、認可されているのものでは治験を要求しなかった。

○ 屍体骨による有効性評価に模擬骨を代用できないか? : 模擬骨で代用できれば良いが、実際は軟部組織などがかぶさっているので、一度は屍体骨で安全性・有効性を示す必要はあると思われる。軽微変更の場合は、模擬骨で安全性・有効性を示すことができれば、その方が現実的と思われる。

#### 8 : 人工股関節 坂井 委員

○ 対象 : 基本的には大腿骨用インプラントと骨盤に設置するカップ

○ 現状 : 国内では電子ビーム積層造形による Lima 社のカップのみが許認可を受けている。

○ まず、カスタムメイドではないシステムを想定して、その最小サイズに対する安全性、力学特性等を担保するといったことから始めて、その後カスタムメイドを考えて行くべき。

○ 人工関節で骨頭は摺動しすり減るとの理由から除外するとあったが、千葉委員から積層造形で作製したものの方が鍛造で作製したものと比較して対摩耗性が良くなる場合もあるので、摺動場所に積層造形が適さないとは考えないで欲しいとのご意見があった。

これらの議論を受けて、評価指標対象が多岐にわたっているので、総論的な何か 1 つま

とまったベースになるものを作ることが提案された。また、評価指標案作成にあたり、PMDA から以下の項目を加筆していただきたいとのコメントがあった。

- ・ 治験の必要性の考え方について
- ・ 設計要素や製造条件について評価する必要があるか否かの整理。例えば、多孔体構造のものは、基本的に気孔径や気孔率といった設計要素は必要ではないかと思われる。

今回討議されたことを基に次回委員会までに各委員には担当部分の加筆修正をしていただき、次回の委員会でさらにブラッシュアップしていくことになった。

(5) 今後の会議日程について

三次元積層インプラント審査 WG 平成 25 年度第三回委員会

日時：平成 25 年 12 月 19 日（木）14 時 ～ 16 時

場所：TKP 品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4A（京急第 10 ビル内）

次世代医療機器評価指標作成事業  
三次元積層インプラント分野 審査 WG  
平成 25 年度第 3 回会議議事概要

1. 開催日時： 2013 年 12 月 19 日（木） 14 時～16 時
2. 開催場所： TKP 品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4A
3. 出席者（座長以下五十音順・敬称略）  
座長：吉川 秀樹（大阪大学）  
委員：京極 秀樹（近畿大学）、坂井 孝司（大阪大学）、鄭 雄一（東京大学）、  
中野 貴由（大阪大学）、松田 秀一（京都大学）、村瀬 剛（大阪大学）  
厚生労働省：近藤 英幸、境 啓満、津田 亮、  
医薬品医療機器総合機構：鈴木 由香、岡本 吉弘、金田 悠拓、井出 勝久  
オブザーバー：岡崎 義光（産業技術総合研究所）  
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子
4. 配布資料
  1. 第 3 回審査 WG 会議議事次第案
  2. 第 2 回審査 WG 会議議事概要案
  3. 3D インプラント WG の進め方（案）
  4. 評価指標項目たたき台
  5. これまでに公表されたカスタムメイドインプラント関連 医療機器審査管理室室長通知  
平成 22 年 12 月 15 日付薬食機発 1215 第 1 号  
平成 23 年 12 月 7 日付薬食機発 1207 第 1 号  
平成 24 年 11 月 20 日付薬食機発 1120 第 5 号
5. 議事内容
  - (1) 開催挨拶および初参加者挨拶
  - (2) 第 2 回会議議事概要案確認  
事務局より第 2 回会議議事内容についての確認がなされた。
  - (3) 本 WG の今後の進め方について厚労省より説明がなされた。  
本 WG に課せられている成果物（2 点）

I：報告書

II：評価指標案（報告書よりエッセンスを抽出し、さらにブラッシュアップ）

評価指標は段階を踏んで作成する。

（第三回委員会資料3の1~3のステップを踏んで評価指標作成を作成する。）

1：3D積層技術により作製されたインプラントが、従来の技術と比較して特別に留意しなければならない点があれば、評価する必要項目を整理して評価指標として示す。

2：3D積層技術を使用して既存品を少しカスタマイズした製品

3D積層技術 + カスタマイズということで、これまでのカスタマイズの評価指標に加えて評価すべき項目があるか、先生方からご意見を頂いて整理していく。

3：大きな欠損部分や、予め形を規定できないものに対応したカスタマイズが必要なインプラントについてご議論して頂きたい。この議論を整理するのは困難で、現在のところ明確な着地点が見えている訳ではないが、このようなインプラントの評価項目に関して、先生方からご意見を頂き整理していく。

平成25年度は

I：報告書：既に作成して頂いている文書をブラッシュアップしてもらったものを掲載する。（\*将来の展望や先生個人のご意見も入れ込んで頂く。）

II：評価指標：上記（資料3）の1にカテゴリーに絞って、作成する。

なお、2、3は次年度以降の検討を予定。

(4) 人工骨の現状調査に関わるタスクフォースについて

吉川座長から、人選は完了したので年内にタスクフォース第一回委員会を開催し、その討議内容は次回委員会にて報告するとのこと説明があった。

(5) 評価指標項目たたき台の説明および討議

前回委員会での議論を基に、各委員より修正頂いたご担当部分についての説明と討議が行われた。

1：生体置換性セラミックス材料を用いた積層インプラント：鄭 委員

○ 主に想定しているのはリン酸カルシウムだが、非金属の無機物であることからセラミックスと言っている。

○ 一般的には積層造形工程だけでは十分な力学的強度は担保できず、造形工程後、焼結している。焼結なしに手術に耐えられるだけの強度を積層造形において確保する

ことが、製品開発におけるキーテクノロジーの1つになると思われる。

- 現在までに、国内外でインプラントとして製造承認まで達した例はない。
- 適応可能な疾患：非荷重部の骨変形および骨欠損。
- 専門の作成機器を製造しているメーカーは存在しない。
- CTのスライス幅や術者の手術精度を考慮すれば、作製時に求められる精度、再現性は誤差が0.5 mmまでが現実的だと思われる。
- 非臨床における安全性については、基本的には他の人工骨材料と同じ配慮でよいと思われる。有効性については、病変部に適合する形状と、手術操作に耐える最低限の強度が必要である。（JIS規格を利用する。）
- 臨床試験：安全性は破損、炎症所見の有無、有効性は、骨癒合、自家骨との置換、操作性、QOLなどの項目について、既存の材料に対する非劣勢・同等性を示せばよいと思われる。既存の材料に対する優位性に対しては、動物実験などの組織学解析を参照して示すことも有用と考えている。
- サイズの大きなインプラントの場合は、分割することで破損を回避できる。非荷重部に適応する場合は、パーツを組み合わせて最終形が出来れば良い。

## 2：レーザー積層 京極 委員

- 人体に有害な元素について、参考資料を追加した。
- 製品の再現性：粉末の粒度分布、再利用粉末の割合や不純物の混入、チャンバー内の温度や酸素量などの環境、レーザー出力状況などについて十分に管理しておく必要がある。
- 力学的評価：引張特性、曲げ特性、疲労特性について評価することは重要。引張特性、曲げ特性はASTMやISOにおいて規格化されようとしているが、疲労特性については十分なデータが示されているわけではなく、試験方法も含めて今後の課題である。強度や耐久性は、JIS等の試験法を利用すれば良い。
- インプラント造形体の形状精度：他のガイドラインに準ずるということで、いいのではないか。

## 3：電子ビーム積層（現状）千葉 委員（ご欠席：事務局より内容について紹介）

- コバルトクロム合金粉末に加えて、Ti-6Al-4Vについての情報が追加された。

## 4：電子ビーム積層造形について 中野 委員

- 原材料（粉末）に関しては、従来のインプラントと同様の規格で評価する。粉末の再利用に関しては、定期的に検証する必要があると思われる。
- 対象となるインプラント：特に既承認品では対応不可能な疾患及び既承認品が適用不可能な骨形態を持つ患者や、インプラントに付与された新機能が対象となる疾患

にとって有用である（大きな治療効果が得られる）と判断された場合に適用される（例えば、正常な骨微細構造を付与可能な表面形状）。但し、インプラントは部位毎に評価が異なる。

○ 安全性は、従来のインプラントと同様のもの（生物学的安全性、力学的安全性など）を担保する。ただし、積層造形法による構造および新機能付加等、明らかに規格外と予想されるインプラントに関しては、既に許可されたものを基礎として、それに準じた形での力学的な安全性評価が必要になる。

○ 臨床試験：従来のインプラントと同様の規格で評価する。

○ 今回作成する評価指標（案）は、金属の種類が違ってても対応できるような書きぶりにする。

5：大きな骨欠損に対する補填インプラント 土屋 委員（ご欠席：事務局より内容について紹介）

○ Biomet 社のカスタムメイドインプラントについて追加事項あり。

○ 人工膝関節置換術の領域では、複数のメーカーにより承認を受け販売されていることから、これらの設計におけるアルゴリズムが参考になると考える。

○ フルカスタムメイドの場合は、一つ一つが異なる形状をしていることから、部分部分でその適用部位における既存インプラントの基準をクリアしていれば「良い」とするのが妥当と考えられるが、既存インプラントがない部位に関しては検討が必要である。

○ 「臨床試験時に評価すべき項目」に大きな骨欠損を生じた患者において考慮すべき点が追記された。

6：脊椎用インプラント 松田 委員

○ ミニマムカスタマイズにおける設計手法について、画像データ取得条件、骨形状データ抽出手順、インプラントデザイン・設計手順、力学的評価手法等の具体的な説明があった。

○ 臨床試験：既製品として市販されている適応部位（椎体間固定用）のインプラントに関しては、既製品が満たす材料条件、力学的強度、生物学的安全性基準が満たされれば治験の必要はないと思われる。ただし、市販後初期の症例については、安全性を個別に評価することが必要であろう。安全性評価としてはインプラントに起因する有害事象が起こらないということを確認する。

○ 人工椎体は日本では未承認の為、既製品との比較は、現時点では困難だと思われる。



#### 7：カスタムガイド編 村瀬 委員

- カスタムインプラントと同様の評価項目に着目することになる。
- 他の機器と同様、医療画像に基づいて骨モデルを構築するので、如何に正確な骨モデルを作製するかが重要となる。そのため、模擬骨等を用いて画像に実際と同様の処理を施した上で骨モデルを作製し、その精度を証明する必要はないか。
- 原材料の安全性に関しては、従来の指標が使えると考えられる
- 国内では既に、ナカシマ製の上肢の上腕骨沿囲と橈骨沿囲における、カッティングガイドが既に承認済みである。ただし、一時的に使用する製品であった。審査側でも、非常に悩みながら審査した経緯があるので、次年度以降、フルカスタムメイドインプラント製品も含めて、設計したものが正確に形にできるだけでなく、強度やその他勘案すべき事項について検討して欲しいとの要望があった。
- 新鮮屍体を用いたキャダバー試験で得られたデータは信頼性が高いと言える。一方、乾燥屍体骨や模擬骨を用いた実験では、軟部組織の影響がない条件で行われたことを考慮する必要がある。軽微変更の場合は、模擬骨で安全性・有効性を示すことができれば、その方が現実的と思われる。

#### 8：人工股関節 坂井 委員

- 人工股関節インプラントは、寛骨臼用インプラントと摺動部を含めた大腿骨用インプラントからなる。摺動部に関してはシミュレーター試験、摩耗テストみたいなものが必要になってくると想定される。
- 海外では、人工股関節全置換術を対象に、Mobelife (Belgium)：レーザー、Ossis (New Zealand)：電子ビーム、Adler Ortho (Italy)：電子ビーム、Exactech (USA)：電子ビームといった製品をカスタムデザインインプラントとして製造・販売している。
- 国内では、寛骨臼用インプラントとして、電子ビーム積層造形による Lima 社の「DELTA TT cup」が承認・販売されており、同じ製品を京セラ社から「Scrum TT cup」として販売予定である。さらに、Adler 社からも、積層造形の cup が出ており、日本国内でも販売・承認されている。一方、大腿骨用インプラントについては、積層造形法によるインプラントは承認・販売されていない。
- 適応可能疾患について、骨欠損を生じ通常の初回用人工股関節インプラントでは対応困難な例を追加した。
- 画像データは CT で取得したもののみで、MRI によるものは現時点では皆無。
- CT 撮像時のスライス厚や FOV、骨皮質の閾値等を一律に特定することは難しく、適用患者に応じた範囲設定が現実的。

全体に共通する議論としては、以下のようなものがあった。

- 積層造形体の設計段階での応力解析に FEA を用いるとあるが、その審査の際は、

必要な性能を担保するための条件が適切かを確認することになる。そのため、FEA時に注意すべき点や着目する必要がある事項を示してもらえると、確認しやすくなる。

(これに関しては、中野委員が次回までに追記することとなった。)

○ 気孔率については、評価指標で数値を明言化するのではなく、申請する側で気孔率を規定することが必要であることを示す。

○ 臨床評価が必要であるか否かについては、センシティブな問題である。審査側でも、既存の製品とほぼ同等であれば、臨床試験を新たに要求するつもりはない。しかしながら、積層造形の場合は、既存の製造法とは違った工夫や、意図的な機能付加がなされる場合も想定される。開発の意図や新規性に応じて、臨床試験が要るか要らないかの判断が必要である。必要な場合、治験の組み方や臨床評価の仕方、既存の論文からどこまで評価可能かは、個別判断になる。その辺りを包含して、臨床試験の必要性について表現してもらいたい。

○ 生物学的安全性についても、基本的には製造方法が違うというところで、不純物の混入リスクなどを考えると全く同じとは見られないという考え方から審査を開始するが、溶出物の同等性とか元の規格物よりも少ないというような証明ができるのであれば省略できる可能性はある。

以上の討議を受けて、次回の委員会までに、下記の2つの成果物を作成して頂き、次回委員会にて、最終討議することとなった。

#### I：報告書

今回討議されたことを基に、担当部分の加筆修正をして頂く。さらに、将来の展望や、先生方のお考えを盛り込んで頂き、報告書に掲載することになった。

#### II：評価指標（案）

先に説明のあった今後の進め方と、これらの議論を受けて、PMDA および厚生労働省のご協力の下、事務局で3D 積層技術評価項目の抽出を行い、評価指標項目のたたき台を作成する。たたき台は、年内か年明け早々にメーリングリストにてお送りし、それを各先生に修正・追記して頂き、可能であれば、メーリングリストでやりとりすることになった。

#### (5) 今後の会議日程について

三次元積層インプラント審査WG平成25年度第4回委員会

日時：平成26年1月27日（月）12時～14時

場所：TKP品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム4A（京急第10ビル内）

次世代医療機器評価指標作成事業  
三次元積層インプラント分野 審査 WG  
平成 25 年度第 4 回会議議事概要

1. 開催日時： 2014 年 1 月 27 日（月）12 時 ～ 14 時
2. 開催場所： TKP 品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4A
3. 出席者（座長以下五十音順・敬称略）  
座長：吉川 秀樹（大阪大学）  
委員：京極 秀樹（近畿大学）、坂井 孝司（大阪大学）、千葉 晶彦（東北大学）、  
土屋 弘行（金沢大学）、鄭 雄一（東京大学）、中野 貴由（大阪大学）、  
松田 秀一（京都大学）、村瀬 剛（大阪大学）  
厚生労働省：近藤 英幸、津田 亮、  
医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、金田 悠拓、岡田 潔、井出 勝久  
オブザーバー：岡崎 義光（産業技術総合研究所）  
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子
4. 配布資料
  1. 第 4 回審査 WG 会議議事次第案
  2. 第 3 回審査 WG 会議議事概要案
  3. 三次元積層技術評価指標素案
  4. 参考資料（チタン粉末）
  5. 報告書目次案IV. 委員報告原案  
当日配布資料. タスクフォース報告書「人工骨開発の現状」
5. 議事内容
  - (1) 開催挨拶および初参加者挨拶
  - (2) 第 3 回会議議事概要案確認  
事務局より第 3 回会議議事内容についての確認がなされた。
  - (3) 人工骨の現状調査に関わるタスクフォースについて  
吉川座長からタスクフォースより提出された報告書「人工骨開発の現状」について、  
紹介があった。今回は、その抜粋バージョンを資料としていたため、後日、事務局よ

り全委員へ完全版をお送りして、ご意見を頂くこととなった。

#### (4) 三次元積層技術評価指標素案の説明及び討議

各項に関して討議を行い、得られた結果を以下に記す。

##### 1. はじめに

・吉川先生に作成して頂いた報告書用原稿の「はじめに」の部分を元に、厚生労働省、PMDA、事務局で相談の上、文章の体裁を整えることになった。

##### 2. 本評価指標の対象

・本指標を今後、カスタムメイドにも利用できることを考慮し、「カスタムメイドインプラントは、対象には含まない。」から「三次元積層技術によって製造する場合を主な対象とする。」に変更する。

##### 4. 三次元積層技術全般において評価・留意すべき点について

・三次元積層技術の対象は、構造物全体を作成する場合と表面構造を付与する場合の両方とすることが確認された。

##### 1) 品質管理上の留意点

・「混合比」を「組成比」に変更する。  
・「従来のインプラントと同様の規格で評価する。」の項は、2)「最終製品の非臨床評価における留意点」の〈物理的・化学的特性〉部分に転記する。  
・現在、チタン粉末の規格が存在しないことから、「純度、混合比等チタン粉末については、既に存在する規格を使用する」の記述は削除する。  
・具体的な数字は削除する。  
・造形パラメーターの項については、厚労省・事務局で表現を考える。「造形雰囲気」については、脚注をつけて解説することとなったので、その内容について委員から意見を募る。

##### 2) 「最終製品の非臨床評価における留意点」

・「積層方向による異方性」の項は、以下の文に修正する。  
『サンプルによる強度試験を行い、強度異方性についてのデータを採取する。メーカーは積層方向による強度異方性が存在することを考慮したデバイス設計や操作条件決定を行っていることを申請書に示す必要がある。  
積層方向の異方性を特徴とするインプラントについては、機械的安全性を臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306001 号）等に従い

ワーストケースの力学試験を行う必要がある。』

- ・「表面粗さ」の項は以下の文に修正する。

『骨と接触する部位については、表面粗さが骨親和性に与える影響は大きいいため、表面粗さについての評価を行う必要がある。その際、造形後の加熱処理・化学処理等を行う場合にはそれらの処理によって表面粗さ、モロロジー等が異なることにも注意を要す。』

- ・「既存の鋳造品原材料との同等性評価」を「既存品との同等性評価」に変更する。
- ・「従来のインプラントと同様の規格で評価する」に続くパラグラフ中の「絞り」を「破壊靱性値」に変更する。(事務局注：その後、メールベースでの議論を経て金属以外にも当てはまるよう「強度と延性」に変更された)
- ・「機械的安全性」の3つめに以下の文を追加する。

『造形後に機械加工を行う場合、造形時の残留応力が部分的に開放されて、形状が変化する可能性がある。また、疲労強度への影響も予想されるので、形状及び強度評価は追加加工後も行う必要がある。』

- ・「機械的安全性」に以下の文を追加する。

『汎用品については既製品の力学的強度の評価指標に基づいて強度試験を行う。デバイス内部の多孔構造における変形や応力集中の評価には FEA を用いる。FEA に際しては、後述するような造形方法に応じた個別の配慮が必要となる。』

- ・最終製品中に粉末が残留する可能性が考えられることから、「十分除去することが要求される」を追加する。

### 3) 「最終製品の臨床評価における留意点」

- ・「動物試験」に関する文章の重複をなくし、まずは動物試験をし、それでも新規性が高いもので評価出来ない場合は、臨床試験が必要になるという、順を追った体裁にするため、2) 項も含めて修正する。

## 5. 個別の三次元積層技術において評価・留意すべき点について

- ・それぞれの造形法にて特に注意する点が討議され、以下の点を考慮・追記することになった。

1) インクジェットプリンターによる積層：形状付与の後の処理でセラミックスを焼結したものは、その焼結条件次第で、母骨との癒合・同化・置換が低下する。また、焼結時の収縮を考慮する必要がある。

2) レーザー積層：粉末は大気にさらされる場合があるので、再利用粉末の酸素量については、十分に管理しておく必要があるため、粉末の管理方法についても、何らかの記述が必要ではないかと思われる。

3) 電子ビーム積層：電子ビーム積層造形技術は、予備加熱(700℃から1000℃程度)

を行ってから溶融するため、Z軸方向（電子ビーム方向）に組織が異なったものになりうる。そのため、造形後に組織均一化のための熱処理（材料により異なる）が必要となるので、力学的な評価などは、造形後に熱処理を施してから実施することが必要と思われる。

・樹脂積層造形法については、光造形法、インクジェットプリンターによる積層、レーザー積層など様々な造形法があることから、「樹脂造形」として別立てとし、村瀬委員にその作成をお願いする。

なお、評価指標案全体の文章構成は、今回の議論を反映した最終版を PMDA 及び事務局が作成してから再検討することとなった。

(5) 報告書構成案について、事務局から基本的に以下に示す構成を考えているとの説明があった。

- I. 次世代医療機器評価指標作成事業三次元積層インプラント分野審査 WG 委員名簿
- II. 平成 25 年度 WG 委員会議事概要
- III. 評価指標案
- IV. 委員報告
- V. 調査事項
- VI. 参考情報

(6) 今後の流れについて

今回の委員会での議論を反映した評価指標修正案を事務局及び PMDA で至急作成し、メーリングリストにて回覧する。各委員に修正案を確認していただき、修正、コメントがある場合は、メーリングリストに流していただく。その修正、コメントを取り込んだ最終版を事務局で作成後、改めてメーリングリストにて回覧し、確認していただく。評価指標案最終版と各委員に執筆いただいた個別原稿は事務局が報告書の体裁に整え、再度確認していただいた後、三月末までに製本する。

### III. 三次元積層技術に関する評価指標案

### III. 三次元積層技術に関する評価指標案

#### 1. はじめに

今後の骨関節疾患治療は、高齢化社会と密接に関わっている。総務省統計局は、2013年9月15日、我が国の高齢者動向を報告し、65歳以上(高齢者)の人口が、3186万人、総人口に対する割合が25.0%を初めて超えたことが明らかとなった(総務省統計局、統計トピックス No.72)。現在、我が国は、平均寿命、高齢者数、高齢化のスピードという三点において、世界一の超高齢社会となっている。これに伴い、整形外科の日常診療においても、運動器障害を伴う変形性関節症や骨粗鬆症が増加しており、大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折も急増している。関節障害や骨折手術・変形矯正手術の治療に用いられる人工関節・骨接合用材料などの骨・関節インプラントの高機能化を図り、治療技術を向上させることは、今後高齢化社会を迎えるに当たり重要と考えられる。

従来の人工股関節、人工膝関節など、生体内埋め込み型の整形外科用インプラントは、その安全性、有効性が認められ、術後10～20年間の耐久性が示され、整形外科医療および国民の生活の質向上に貢献してきた。しかし、現在のインプラントの問題点のひとつに、平均骨格形状に基づいた設計による画一的なサイズのみを提供となっているため、形状不一致による骨格形状への不適合が存在することが挙げられている。また、骨腫瘍症例における広範切除術後に生じる骨欠損や、インプラント再置換術の際の骨欠損に対する再建術が困難な症例も存在する。これらを解決する一つ的手段として、形状のカスタムメイド化が考えられている。

従来の薬事認可を受けている整形外科用インプラントの一般的な製造方法は、製品形状のデザイン・設計、鋳造・鍛造用の金型作製、精密鋳造・鍛造、表面加工などの過程を経ている。一方、インクジェットプリンター造形、電子ビーム積層造形、レーザー積層造形、光造形などの革新的な諸技術の開発により、少量(単品)かつ短期間にカスタムメイドインプラントを作成することが可能となってきた。しかしながら、これらの三次元積層技術により作製された整形外科用インプラントの安全性と有効性を、適切かつ迅速に評価を行うためには、新しい審査基準の策定が必要である。そこで、今後開発されることが予想される三次元積層技術による新規整形外科用インプラント(骨関節インプラントならびに手術支援ガイド)に対して迅速な審査を可能とするため、当該技術に関する新たな評価指標を作成した。

#### 2. 本評価指標の対象

本評価指標は、あくまでも整形外科用インプラントを作製する際の「三次元積層技術」全般を対象とするものであるが、他の医療機器を作製する際に同じ技術を用いた場合にも、その技術に対して本評価指標を適用することを妨げるものではない。ただし、本評価指標は、既存品と類似のインプラントを三次元積層技術によって製造する場合を主な対象とす



る。

### 3. 本評価指標の位置付け

本評価指標は、技術革新の著しい分野であり近年とみにその医療機器製造への応用について着目されてきている「三次元積層技術（付加製造（AM：Additive Manufacturing）技術）」を対象とすることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂するものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

実際に「三次元積層技術」を用いて作製された整形外科用インプラントの評価に関しては、個別の製造方法及び製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を持って、柔軟に対応することが必要であり、また、本評価指標以外に現存する国内外の関連ガイドライン等を参考にすることも必要である。なお、製品個別の特性が、現存するガイドライン等で評価できるか否か、十分に検討することに留意されたい。

### 4. 三次元積層技術全般において評価・留意すべき点について

#### 1) 品質管理上の留意点

##### ①原材料

ア) 原材料の種類（材質、形状等。粉体であれば、その粒径と粒度分布等）

イ) 純度、化学成分、組成比等

特に、インプラント材料として頻繁に利用されるチタンおよびチタン合金粉末については、酸素量の問題は材質に与える影響が大きく、ミルシート等で確認しておく必要がある。また、粉末を混合して合金化する場合にも、それぞれの粉末の純度、化学成分を確認することが必要である。

なお、チタン粉末の成分については、最終製品の品質が保証される粉末の化学成分や粒度などの具体的な値を申請書に記載する。

ウ) 生物学的安全性評価（承認前例のない場合）

承認前例のない場合には、薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」を参考に評価する。溶出試験は必須となる。一時的接触を対象とした機器の場合であっても、その一部が体内に残存するリスクが有る場合には長期的接触を考慮した評価も必要となることも留意する。

##### ②原材料の再利用回数

未熔融の粉末や未反応の原材料は、再利用を繰り返すことで劣化するため、粉末品質に関してバリデーションを実施する必要がある。

### ③製造時に生じうる組成変動や内包欠陥

ア) 造形中に形成されうるポア、ピンホール等

X線等で評価する等のバリデーションが必要となる。

イ) 造形ロット毎の化学的・物理的性質変化に関するバリデーション

サイズが大きく異なるものを混合して同時に作製した造形体は、その形状、サイズ、数量等により、金属粉末を熔融・凝固する熱履歴が多少変動するため、造形ロット毎に化学成分、金属組織、機械的性質を評価するなどのバリデーションが必要となる。

ウ) 不純物の混合の有無

エ) 造形後に残留する原材料

特に、粉末を原材料とする場合には、造形後、その粉末を十分に除去することが求められる。

### ④造形パラメータ

造形パラメータは使用する機器、作製方法、造形体の形状やサイズに応じて、装置メーカー独自のアルゴリズム（ブラックボックス）により変化するため規定することは出来ないが、以下の項目のうち、製品性能に影響を及ぼすと考えられる条件については、申請資料に記載して、規定すること。

i) 作製方法（機器、型番）

ii) 出力、あるいは電流／電圧

iii) 予備加熱温度域

iv) スポット径

v) 走査速度（造形速度）

vi) 積層間隔

vii) 走査間隔

viii) 造形雰囲気\*

\* 造形時の周囲雰囲気は製品性能に影響を及ぼす場合がある。影響を及ぼすと考えられる場合には、酸素濃度や雰囲気（真空、アルゴンガス、ヘリウムガス、窒素ガスもしくは混合ガス等）、さらに大気圧に比べて減圧もしくは加圧等について等を記載すること。

### ⑤製造装置の仕様（積層原理、ビームの種類及び出力、造形部のサイズ等）

使用する機器に応じて異なるため規定することは出来ないが、申請資料に仕様を記載する必要がある。

## ⑥形状の再現性

- ・製造後の製品形状が設計段階の形状と一定の誤差範囲以内で一致することが求められるため、精度を証明する必要がある。
- ・基になるデータの精度、手術に求められる精度を勘案して、現実的な誤差の値を設定する。
- ・造形後、マシニング等で追加工を行うことが多いため、最終製品を評価する必要がある。
- ・特に、骨との接合部の精度は、最終製品の寿命に直結するため、高い精度が要求される。

## 2) 最終製品の非臨床評価における留意点

### ①物理的・化学的特性

最終製品の特性を考慮した上で、以下に示した項目に関して必要な評価を行うこと。

#### ア) 積層方向による異方性

サンプルによる強度試験を行い、強度異方性についてのデータを採取する。製造販売業者は積層方向による強度異方性が存在することを考慮したデバイス設計や操作条件決定を行っていることを申請書に示す必要がある。

積層方向の異方性を特徴とするインプラントについては、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306001 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う必要がある。

#### イ) 表面粗さ

骨と接触する部位については、表面粗さが骨親和性に与える影響は大きいいため、表面粗さについての評価を行う必要がある。その際、造形後の加熱処理、化学処理等を行う場合にはそれらの処理によって表面粗さ、モロロジー等が異なることにも注意を要す。

#### ウ) 既存品との同等性評価（化学成分、機械的性質、疲労特性、耐食性、溶出特性）

粉末の積層造形法では酸素、窒素、水素などのガス成分が変化しやすいというプロセス特有の成分変化、物性変化があることに留意し、従来のインプラントと同様の規格で評価する。公的規格または承認前例のない純度や化学組成比の原材料を使用する場合は、従来同様、物理的特性（化学組成、金属組織、機械的性質（降伏応力、引張強さ、破断伸び、強度と延性）、疲労特性、耐食性、溶出特性等）について評価する。また、物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合は、その工程を経た後の材料について評価する。

エ) 物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合は、その工程を経た後の材料についての評価

オ) 形状精度

## ②生物学的安全性

・基本的には、従来の医療機器と同様に、平成 24 年 3 月 1 日付薬食機発 0301 第 20 号通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」に基づき、評価を行う。

・既承認品との製造工程の差分を踏まえた評価が必要である。（残存原材料（粉末等）、不純物や化学変化の影響を考慮）。

## ③機械的安全性

・審査ガイドラインがあるインプラントについては、ガイドラインを参考に評価を行う。

・積層方向を考慮し、最も強度的に弱いと考えられる検体、負荷方向で試験を行う。

・造形後の残留応力、追加工に伴う形状及び力学的強度への影響を評価する。三次元積層技術により作製された造形物には残留応力が生じるため、その点に留意が必要である。特に、造形後に機械加工を行う場合、造形時の残留応力が部分的に開放されて、形状が変化する可能性がある。また、疲労強度への影響も予想されるので、形状及び強度評価は追加工後も行う必要がある。

・最終製品の力学的強度評価、あるいは妥当性を示せば FEA による力学強度評価を行う。特に、特殊内部構造、あるいは特殊表面構造をもつものに関しては、必ずこの評価を行う。

・汎用品については既製品の力学的強度の評価指標に基づいて強度試験を行う。デバイス内部の多孔構造における変形や応力集中の評価には FEA を用いる。FEA に際しては、後述するような造形方法に応じた個別の配慮が必要となる。なお、500 ミクロン以下の微細な壁や柱などの造形を行うケースでは、造形用の STL データと実際に造形される壁や柱などのサイズが異なることがある（造形機の仕様による）。この寸法差異は設計三次元データを造形用 STL データへ変換する過程で調整されるため実用上の問題となることはない。しかし、デバイスデザインや FEA を行う際には、これらの点に配慮する必要がある。また、支柱サイズが小さくなると、表面の凹凸の影響が大きくなり力学的強度も変化することにも留意する。以上の問題から基本的な多孔構造についての FEA は実体の強度評価結果によるバリデーションは必要となる。

#### ④安定性及び耐久性

最終製品の特性及び用途を考慮した上で、以下に示した項目に関して必要な評価を行うこと。

##### ア) 安定性

本品の有効期間（製造してから使用されるまで）において、性能が維持できること。経年劣化しないこと。無菌状態が保たれること。

イ) 滅菌耐久性（放射線滅菌等により最終製品の物理的、化学的特性が変化しないこと）

#### ⑤積層技術由来の内部構造・表面構造を付与した場合

・インプラント本体に対して特殊表面処理を施した場合には、本体－表面処理間の境界面の機械的安全性を評価する。

・特殊表面処理の新規性によっては、既承認品との表面特性の同等性を示すことができない場合には、動物試験による評価を行う。

#### ⑥動物試験

積層技術由来の特殊表面処理について、既承認品との表面特性の同等性を示すことができない場合には、動物試験による評価を行う。評価項目としては、骨固定性能及び周囲の組織に異常が認められないことの確認、組織学的評価等が挙げられる。

#### 3) 最終製品の臨床評価における留意点

非臨床試験（動物試験を含む）により、特殊表面処理の有効性及び安全性を評価できない場合には、臨床試験が必要となる。

### 5. 個別の三次元積層技術において評価・留意すべき点について

#### 1) インクジェットプリンターによる積層

・形状付与の後の処理でセラミックスを焼結したものは、その焼結条件次第で、母骨との癒合・同化・置換が低下する。また、焼結時の収縮を考慮する必要がある。

#### 2) レーザー積層

・造形物中の金属酸化度を評価する必要がある。

・粉末の積層造形法では酸素、窒素、水素などのガス成分が変化しやすいというプロセス特有の成分変化、物性変化があるため、既存品の成分をベースに修正した規定となる。

・電子ビーム積層と異なり、粉末は高温で大気にさらされる場合があるので、再利

用粉末の酸素量については、十分に管理しておく必要がある。なお、粉末の管理方法についても、保管状況、再利用状況等について記述する。

### 3) 電子ビーム積層

- ・電子ビーム積層造形技術は、予備加熱（700℃から 1000℃程度）を行ってから溶解するため、Z軸方向（電子ビーム方向）に組織が異なる。そのため、造形後に組織均一化のための熱処理(材料により異なる)が必要となるので、力学的な評価などは、造形後に熱処理を施してから実施することが必要と思われる。

### 4) 樹脂積層

樹脂積層造形法には、光硬化性樹脂を用いた造形方法（光造形法、インクジェット式など）、粉末樹脂材料を用いた方法（レーザー焼結方式など）、ワイヤー状樹脂を用いた熱溶解積層法、などが存在し、それぞれの特性に応じて評価する必要がある。

また、各造形方法に関する留意点としては以下の項目が挙げられる。

- ・光造形に用いられる触媒には発がん性などの細胞毒性を持つものが多く、これらの溶出を見る必要がある。発がん性、遺伝毒性に関する慎重な試験が必要である。
- ・光硬化系樹脂の材料特性として耐衝撃性と耐光性が弱いことが挙げられるため、強度の担保と製品の保管方法に留意する。
- ・インクジェット式などサポート材を使用する方法では、サポート材が残留する可能性がある。サポート材の除去手順を決定し十分除去できていることを確認する。



## IV. 委員報告



## IV. 委員報告

1 : はじめに

吉川 秀樹 座長

2 : 生体置換性セラミックス材料を用いた積層インプラント

鄭 雄一 委員

3 : レーザー積層

京極 秀樹 委員

4 : 電子ビーム積層 — (内部) 組織を中心にして —

千葉 晶彦 委員

5 : 電子ビーム積層 — 形状設計を中心にして —

中野 貴由 委員

6 : 大きな骨欠損に対する補填インプラント

土屋 弘行 委員

7 : 脊椎用インプラント

松田 秀一 委員

8 : カスタムガイド編

村瀬 剛 委員

9 : 人工股関節

坂井 孝司 委員

## 1 : はじめに

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学

吉川 秀樹

今後の骨関節疾患治療は、高齢化社会と密接に関わっている。総務省統計局は、2013年9月15日、我が国の高齢者動向を報告し、65歳以上(高齢者)の人口が、3186万人、総人口に対する割合が25.0%を初めて超えたことが明らかとなった(総務省統計局、統計トピックス No.72)。現在、我が国は、平均寿命、高齢者数、高齢化のスピードという三点において、世界一の超高齢社会となっている。これに伴い、整形外科の日常診療においても、運動器障害を伴う変形性関節症や骨粗鬆症が増加しており、大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折も急増している。関節障害や骨折手術・変形矯正手術の治療に用いられる人工関節・骨接合用材料などの骨・関節インプラントの高機能化を図り、治療技術を向上させることは、今後高齢化社会を迎えるに当たり重要と考えられる。

従来の人工股関節、人工膝関節など、生体内埋め込み型の整形外科用インプラントは、その安全性、有効性が認められ、術後10～20年間の耐久性が示され、整形外科医療および国民の生活の質向上に貢献してきた。しかし、現在のインプラントの問題点は、平均骨格形状に基づいた設計による画一的なサイズのみ提供となっているため、形状不一致による骨格形状への不適合が存在する点が挙げられる。このため、骨折や人工関節のゆるみ・折損などの合併症をきたし、再置換術を必要とする症例が存在する。また、骨腫瘍症例における広範切除術後に生じる骨欠損や、インプラント再置換術の際の骨欠損に対する再建術が困難な症例も存在する。

近年、高齢者就業の増加や高齢者スポーツの普及に伴い、より活動性の高い生活動作を長期間維持する必要がある。国民のさらなる健康寿命の延伸、QOLの向上を目指すには、30年以上の耐久性を有する超超寿命型インプラントの開発が強く望まれる。これを解決する一つの手段として、形状のカスタムメイド化が考えられている。今後のカスタムメイドインプラントの社会的ニーズを見越した議論が厚生労働省・経済産業省を中心に行われ(次世代医療機器評価指標検討会、医療機器開発ガイドライン評価検討委員会)、平成22年末に「整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標(薬食機発1215第1号)」、平成23年末に「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(薬食機発1207第1号)」、平成24年末に「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(薬食機発1120第5号)」が通知された。カスタムメイドインプラントが基礎となる既製品より、力学的に安全側への変更であることが明らかである場合は、力学的安全性に関する資料は省略できるとされ、比較的柔軟な認可基準となっている。

従来の薬事認可を受けている整形外科用インプラントの一般的な製造方法は、製品形状のデザイン・設計、鋳造・鍛造用の金型作製、精密鋳造・鍛造、表面加工などの過程を経て

いる。一方、インクジェットプリンター造形、電子ビーム積層造形、レーザー積層造形、光造形などの革新的な諸技術の開発により、少量（単品）かつ短期間にカスタムメイドインプラントを作成することが可能となってきた。しかしながら、これらの三次元積層技術により作製された整形外科用インプラントの安全性と有効性を、適切かつ迅速に評価を行うためには、新しい審査基準の策定が必要である。本ワーキングでは、今後開発されることが予想される三次元積層技術による新規整形外科用インプラント（骨関節インプラントならびに手術支援ガイド）に対して、迅速な審査を可能とするための新たな評価指標の作成を目指す。

## 2：生体置換性セラミックス材料を用いた積層インプラント

東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻

鄭 雄一

### 1. 総論

骨の成分の 7 割は無機物であり、そのほとんどはセラミックスの一種であるリン酸カルシウムである。リン酸カルシウムにはさまざまな種類があるが、生体条件下においては全てハイドロキシアパタイトへと変化していく。リン酸カルシウムは人体において最も多い無機物であり、体重 60 キログラムの成人において約 2 キログラムにもなる。そのため生体適合性、安全性に優れ、代謝されるため生体分解性にも優れている。このような優れた生体材料であるリン酸カルシウムに代表されるセラミックス材料を利用して、これを積層造形する試みが近年されてきている。しかし、一般には積層造形工程だけでは十分に力学的強度を担保できず、造形後に焼結処理することが一般的である。焼結は、生体置換性を損ない、収縮を招く。焼結処理することなくインプラントできる製品については、いまだ市場に出た製品がないのが現状である。焼結なしに手術に耐えるだけの強度を積層造形において確保することが製品開発におけるキーテクノロジーの一つと考えられる。

### 2. 国内外における開発及び許認可状況

現在のところインプラントとして製造承認まで達した例はなく、臨床治験に至ったものが国内で一例である。米国 MIT とそこからのスピアウト企業が、一時開発において先行していたが、焼結工程の入った製造方法であったため移植後に十分な骨置換を得ることができない等の理由で、途中で開発を断念している。

### 3. 適用可能な疾患

非荷重部の骨変形および骨欠損。金属プレートなどを使用して免荷する場合も含む。

### 4. インプラントを作製する機器について

#### A) 機器及び開発企業の状況

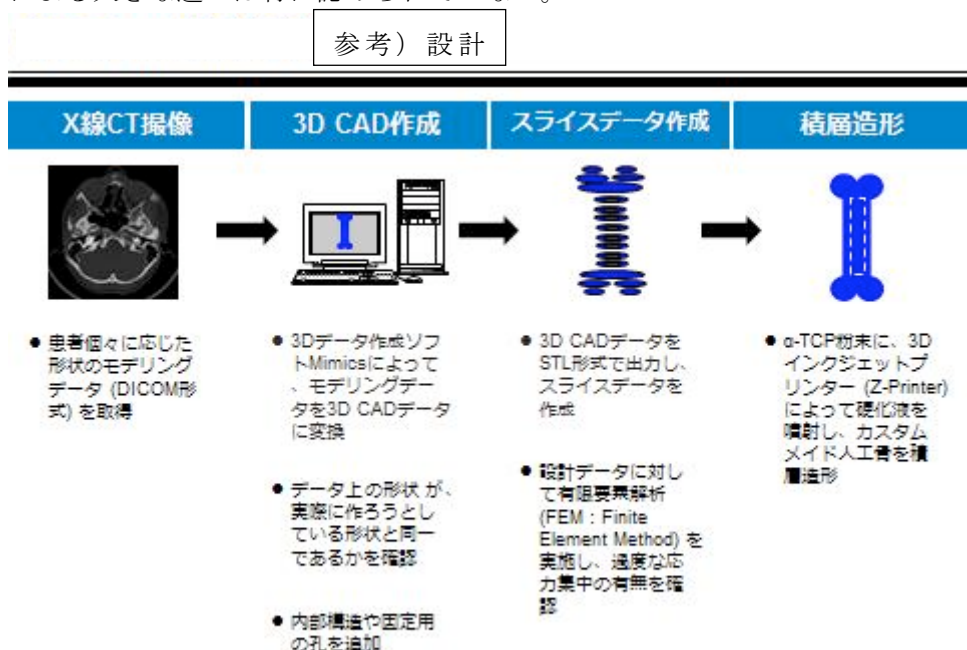
専門の作製機器を製造している企業は今のところない。

参考) 臨床治験に至っているグループでは、Zprinter (3D systems 社)の装置を自社設計による改造をして使用している。

#### B) 設計手法

CT データ ⇒ モデリングデータ (DICOM) ⇒ 3D CAD データ (Mimics など)  
⇒ スライスデータ (STL)・FEM での解析 ⇒ プリンターに出力 (参考図参照)

CT 画像に関しては、スライス厚 0.5 mm、スムージングは不要である。CT 機器の機種による大きな違いは特に認められていない。



C) 作製時に求められる精度、再現性 (有効性)

x、y、z 軸で 0.5 mm 以下程度の誤差。CT のスライス厚を通常 0.5 mm としていること、および術者の手術精度は 0.5 mm 程度であることから、これ以上の精度を求めることは、実用的にはあまり意味がないと考えられる。いずれにせよ、基になる画像データの精度、手術に求められる精度を勘案して、現実的な値を設定する。

D) 特に評価すべき安全性の項目

積層の面を、最大負荷のかかる方向と垂直になるように配置する。インプラントのサイズがある基準よりも大きいときには、分割することでゆがみや破損などのリスクを未然に防ぐなどの措置を取る。

5. 原材料に関して考慮すべき項目

A) 純度、混合比等

用いる材料に依存する。

参考) 臨床治験に至っているグループでは、高純度  $\alpha$  リン酸三カルシウムを用いている。

B) 作製前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響

接着剤をインクとして用いない場合は、硬化処理をする。このような場合、硬化する前後の物質ともに安全性を確認する必要がある。

参考) 臨床治験に至っているグループでは、人工骨、あるいは生体材料として実績が

ある物質を使用しており、安全性には大きな問題はないと考えられる。硬化処理後は、手術操作に耐える力学的強度が必要である（後述）。

#### 6. 作製されたインプラントについて考慮すべき項目

##### A) 設計通りのものが作成されているか（構造、デザイン、強度等）

x、y、z 軸で設定した誤差範囲以内であることを確認

強度は FEA でシミュレーションを行う。物性値としては、当該の造形法で作製した試験片の値を用いる。

##### B) 安全性

基本的に、他の人工骨材料と同じ配慮でよいと考えられる。

無菌性・化学的特性（蒸発残留物、重金属、エンドトキシン、元素組成など）・生物学的安全性（細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、遺伝毒性、発熱性、埋植など）について確認する。

##### C) 有効性

病変部に適合する形状と、手術操作に耐える最低限の強度が必要である。

開気孔率（JIS R 1634）50-75%程度・曲げ強度（JIS R 1601）3MPa 程度以上・圧縮強度（JIS R 1608）5MPa 程度以上

#### 7. 臨床試験時に評価すべき項目

##### A) 安全性

破損、炎症所見の有無

##### B) 有効性

骨癒合、自家骨との置換、操作性、QOL

##### C) 考え方

ヒトでの臨床試験においては、組織学的解析が困難なため、安全性と、類似する既存の製品に対する非劣性・同等性を示す。既存の製品に対する優位性に関しては、動物実験での組織学的解析を用いて示すことで十分な場合もある。

#### 7. 将来展望

今後、患者からのデータの取得方法、データの処理方法、造形装置の技術革新が進むと、手術室でデータを取得・処理して、人工骨を造形し、再建にそのまま用いることなども可能になると思われる。また、救急においても、遅滞なく人工骨を作製し、治療に用いることも可能になると考えられる。

材料に関しても、セラミックのみならず、高分子材料の利用も可能になる可能性があり、そうなるセラミックとの複合材料を作製することで、強度を飛躍的に向上させることができる可能性がある。

セラミックスのみでできた人工骨であっても、大多数の骨欠損の患者に有効であると考えられるが、再生能力の低下したがん患者（放射線や化学療法による）や高齢者などに対しては、インプラントに生理活性物質や細胞を搭載することで、治癒を補助・加速することができると考えている。このような場合、コンビネーションデバイスとなることから、開発当初から規制当局を含めた十分な検討が必要になると考えられる。

#### 参考通知

- ・平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号「整形インプラント製品の承認申請に係わる取扱いについて」
- ・平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方」
- ・JIS T 0993-1
- ・平成 20 年 6 月 経済産業省「体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材料）開発ガイドライン 2008」

### 3. レーザー積層

近畿大学工学部ロボティクス学科

京極 秀樹

#### 1. 総論<sup>1)-4)</sup>

積層造形技術は、小玉氏の積層造形技術に始まるとされており、その後、Hull氏により光造形法として技術が確立され、1986年に3D Systems社を設立して以来、普及してきた。我が国でもシーメット社が光造形装置を開発するなど、初期には種々の方式の積層造形装置が開発された。同時期に樹脂を利用した溶融物堆積法が開発され、Stratasys社をはじめ多くの企業から装置が販売され、現在の3Dプリンティングと呼ばれる所以にもなっている。

また、金属粉末積層造形に関しては、テキサス大学オースティン校のBeaman教授を中心に金属粉末を用いた選択的レーザー焼結法と呼ばれる積層造形技術が開発され、1987年に当大学のベンチャー育成事業によりDTM社が設立され、装置開発が行われた。その後、1989年にドイツ・EOS社が設立され、金属粉末を直接レーザー焼結する装置が開発された。テキサス大学の方式は、金属粉末に樹脂を混ぜるか、あるいは樹脂をコーティングした金属粉末が用いられ、焼結後に溶浸という後加工を必要とした。これに対して、EOS社の方式は、初期にはブロンズやステンレス鋼粉末に低融点金属粉末を混合して液相焼結を行っていたが、2000年代に入りファイバーレーザーの高出力化や粉末の製造技術の発展に伴い、合金粉末を利用するようになった。EOS社をはじめ、各社の装置のハードウェアおよびソフトウェアとも高性能化が進み、2008年頃以降の装置では、ほぼ密度100%の造形物が作製できるようになってきた。レーザー光を光源とした装置に対して、スウェーデン・ARCAM社が開発した電子ビームを利用した積層造形装置は真空での造形となるため、酸化が問題となるチタンを中心としたインプラントの製造などに利用され、急速に普及してきている。

このように、最近のレーザー積層造形装置では、インプラントはもちろん、航空宇宙部品、自動車用試作品など実用に供する製品製造が可能となってきており、幅広い分野で利用されるようになってきた。以下、インプラント作製に関するレーザー積層造形の状況について述べる。

#### 2. インプラントを作製する機器の状況

##### a) 開発企業の状況

インプラント製造可能な金属レーザー積層造形装置については、海外メーカーでEOS社(ドイツ)、Concept Laser社(ドイツ)、SLM Solutions社(ドイツ)、Renishaw社(英国)、Phoenix社(フランス)(2013年、3D Systems社(アメリカ



カ) が買収) などがある。我が国では、松浦機械製作所(株)の装置があり、切削機能を有している。これらの代表的な装置の仕様を表 1 に示す。現在利用されている装置の標準的な仕様は、次のとおりである。

- ・レーザー及び出力：ファイバーレーザー、200 W～400 W
- ・造形速度：～20 cm<sup>3</sup>/h
- ・造形精度：50～100 μm
- ・造形サイズ：□250×300 mm 程度

表 1 代表的な金属レーザー積層造形装置の仕様(各社カタログより)

メーカー	EOS	SLM	Concept Laser	Phenix Systems
装置	M280	SLM500HL	M2	PXL
レーザー	Yb-ファイバー	ファイバー	ファイバー	ファイバー
レーザー出力(W)	200/400	2×400	200/400	500
スポット径(μm)	100～	80～150	50～200	—
走査速度(mm/s)	～7000	～1500	～7000	—
積層ピッチ(μm)	20	20～200	20～80	—
積層速度(cm <sup>3</sup> /h)	20	70	2～20	—
造形サイズ(mm)	250×250×325	500×280×325	250×250×280	250×250×300

現在、積層造形に利用されている材料は、チタンおよびチタン合金、コバルトクロム合金、ステンレス鋼、ニッケル基合金、工具鋼など鉄基合金、アルミニウム合金など非常に幅広くなっているが、インプラント用としては、表 2 に示すように、チタンおよびチタン合金、コバルトクロム合金およびステンレス鋼がある。これらの合金の機械的性質および表面粗さのカタログ値を纏めて示しておく。これからわかるように、従来の装置による材料では、密度が不十分なため、伸びが十分に出ていないことが報告されていたが、最近の装置では、条件設定を的確に行うことにより、ほぼ真密度に近い造形体が得られるため、延性・強度とも溶製材に匹敵している。

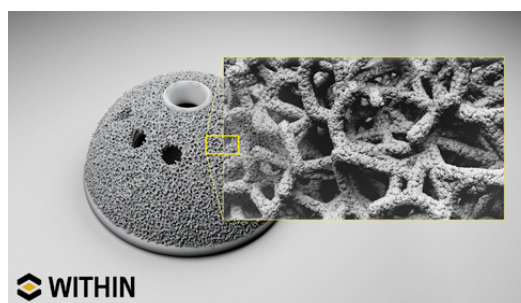
表2 代表的なインプラント材料の機械的性質および表面粗さ（SLM Solutions社のカタログより）

材料	引張強さ (MPa)	0.2%耐力 (MPa)	伸び (%)	硬さ	表面粗さ Rz(μm)
Ti	>290	>180	>20	-	-
Ti6Al4V	>972	>865	>10	37.3HRC	36±6
Ti6Al7Nb	>1020	>905	>10	39.4HRC	36±6
CoCrMo(ASTM F75)	>1050	>835	-	35HRC	29±4
15-5PH Stainless steel	1100±50	1025±30	16±4	32HRC±3	14±2
316L Stainless steel	625±30	525±30	-	237HV±4	38±4

インプラントの代表的な例としては、人工股関節（骨頭およびステム）インプラント、人工膝関節用インプラント、脊椎用インプラント（Ti64）、歯科用クラウン・ブリッジ（CoCrMo）などがある。これらの例を、図1に示しておく。



(a) 人工股関節ステム



(b) 人工股関節骨頭



(c) 人工膝関節インプラント



(d) 脊椎用インプラント



(e) 頭蓋骨インプラント



(f) 歯科用クラウン

図1 インプラントの例 (<http://www.eos.info/en>)

b) 設計手法（患者データの取り込み方、3次元構築のアルゴリズム等）<sup>5)</sup>

図 2 に、インプラント設計・製造プロセスを示す。この図に示すように、CT、MRI あるいはスキャナから画像データを取り込み、3D モデリングを行い、このデータから CAD による最終的なシミュレーションを行った後、造形装置によりインプラントを作製する。また、図 3 に骨構造データの構築の流れについて示す。カスタムインプラントにおけるデータの取り込みは、基本的には患者の CT あるいは MRI 画像の DICOM データから行う。この画像データから必要部分のみを STL データあるいは IGES(Initial Graphics Exchange Specification)データとして分離して、インプラントの 3D モデリングを行う。その後、Solid Works、I-DEAS 等の 3DCAD 上で外表面の形状のスムージング等を行い、3DCAD データを作成する。マテリアライズ社によれば、この IGES データの精度は±0.03 mm と報告されている。さらに、骨内部を CT あるいは MRI 画像データと照らし合せながら、骨構造に近い 3DCAD データを作成する。このデータにより形状及び構造解析等のシミュレーションを行い、最終的な 3DCAD データを STL データに変換して、これにより金属レーザー積層造形装置あるいは電子ビーム装置でインプラントの造形を行う。マテリアライズ社では、この流れの中で、手術方法のシミュレーションも行いながらインプラント形状の最適化を図るソフトウェアを開発している。



図 2 インプラント設計・製造プロセス

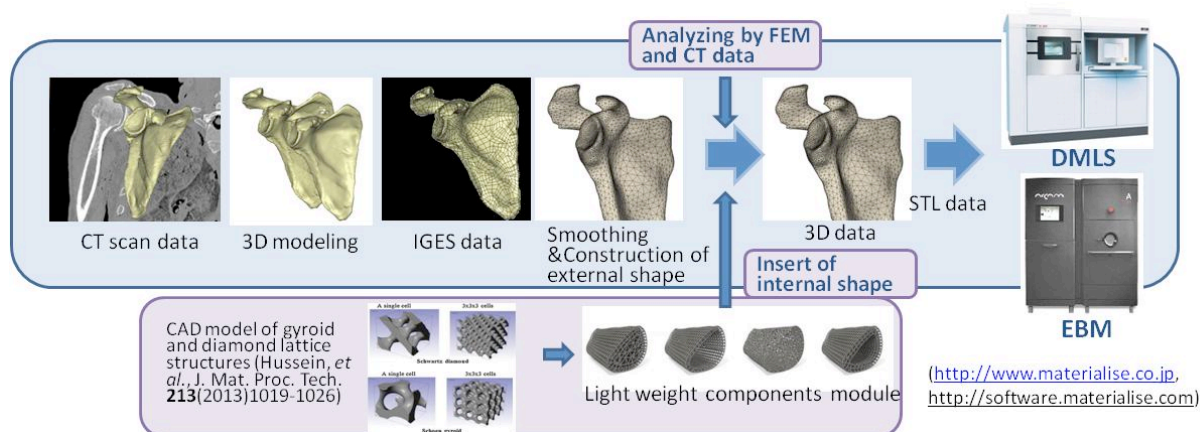


図 3 骨構造データ構築の流れ

c) 作製時に求められる精度、再現性（有効性）

現在の金属レーザー積層造形装置では、一般的に製品精度は、形状にもよるが 50～100  $\mu\text{m}$  程度といわれている。EOS 社のカタログでは、歯科インプラントでは最小 $\pm 20\mu\text{m}$  程度の精度で製品が製造できると述べられている。インプラントにおいては、表面性状も重要となり、表 2 に示す SLM Solutions 社のデータから見れば、表面粗さ  $R_z$  はほとんどの材料で 40  $\mu\text{m}$  程度であるが、15-5 ステンレス鋼では最小 15  $\mu\text{m}$  程度で、材料によっても変化する。

製品の再現性については、

- ・粉末の粒度分布
- ・再利用粉末の割合や不純物の混入
- ・チャンバー内の温度や酸素量等の環境
- ・レーザー出力状況

などにより変化するため、これらについて十分に管理しておく必要がある。

d) 特に評価すべき安全性項目の有無

特に評価すべき安全性項目については、次の 2 点が重要である。

① 人体に有害な元素が含まれた粉末が利用されていないかどうか

人体に対する元素の有害性については多くの報告<sup>(1),(2)</sup>があり、粉末の元素分析については、確実に実施する必要があるとともに、有害元素の混入がないように管理を行っておくことが重要である。参考として、報告例を示しておく。

② 耐食性

積層造形体についても、上記有害元素の溶出の有無について、評価しておくことは重要である。

③ 力学的評価

インプラントにおいては、埋入後に破損しないように、引張特性、曲げ特性、疲労特性について評価しておくことは重要である。インプラント材料として一般的に利用されているチタンおよびチタン合金、ステンレス鋼、コバルトクロム合金の積層造形体の引張強度については、表 2 に示したようにカタログなどで示されており、ほぼ溶製材に匹敵する値が得られている。現在、これらの材料についても ASTM や ISO において規格化されようとしている。疲労特性については、十分なデータが示されているわけではなく、試験方法も含めて今後の課題である。現状では、強度評価については、JIS 規格等と比較評価する。

【参考】

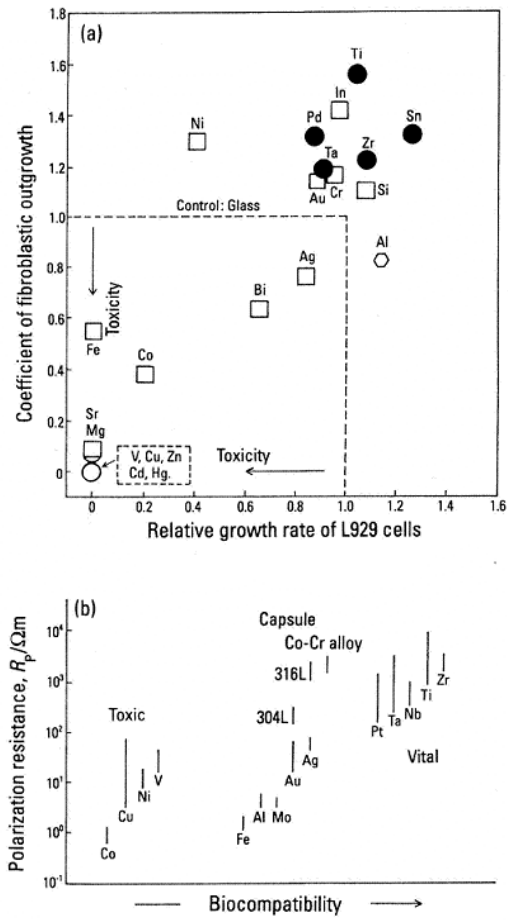


Fig.4 Biological safety of metals. (a) cytotoxicity of pure metals, (b) relation between polarization resistance and biocompatibility of pure metals, Co-Cr alloy and stainless steels<sup>(1)</sup>

Table 3 Biological impact: Red indicates a serious concern; Yellow indicates a moderate concern; Green indicates minimal/no concern<sup>(2)</sup>

Periodic position	Element	Biocompatible	Carcinogenic	Genotoxic	Mutagenic	Cytotoxic	Allergenic	Prone to corrosion	Other*	
3d	Ti	Yes	No	No	No	Med	No	No	No	
	V	No	Yes	Yes	Yes	High	Disputed	No	No	
	Cr	No	Disputed	Yes	Yes	High	Yes	No	No	
	Mn	No	No	Yes	No	High	No	Yes	No	
	Fe	No	No	Yes	Disputed	Med	No	Yes	No	
	Co	No	Yes	Yes	Yes	High	Yes	Yes	Yes	
	Ni	No	Yes	Yes	Yes	High	Yes	Yes	Yes	
	Cu	No	No	Yes	Yes	High	Yes	Yes	Yes	
4d	Zr	Yes	No	No	No	Low	No	No	No	
	Nb	Yes	No	No	No	Low	No	No	No	
	Mo	No	Disputed	Yes	Yes	Low	Yes	Yes	Yes	
	Tc	No - Radioactive -								
	Ru	Yes	No	No	No	Med	No	No	Yes	
	Rh	No	Yes	Yes	Yes	High	Unknown	No	No	
	Pd	No	Yes	No	Disputed	Med	Yes	No	No	
	Ag	No	No	No	No	High	Yes	No	Yes	
5d	Hf	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Med	No	No	Unknown	
	Ta	Yes	No	No	No	Low	No	No	No	
	W	No	Yes	Yes	No	Med	No	Yes	No	
	Re	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	No	No	Unknown	
	Os	No	Unknown	Yes	Yes	High	No	Yes	No	
	Ir	No	No	No	Yes	High	No	No	Yes	
	Pt	No	Yes	Yes	Yes	High	Yes	No	No	
	Au	Yes	No	No	No	High	No	No	No	
Other	Al	No	No	Yes	No	Low	No	No	Yes	
	Zn	No	No	No	No	High	No	No	Yes	
	Sn	Yes	No	No	No	Low	No	No	Yes	

(1) Y. Okazaki, Y. Ito, A. Ito and T. Tateishi, “Effect of Alloying Elements on Mechanical Properties of Titanium Alloys for Medical Implants”, *Materials Transactions, JIM*, **34**(1993), pp.1217-1222.

(2) A. Biesiekierski, J. Wang, M. Abdel-Hady Gepreel, C. Wena, “Review, A new look at biomedical Ti-based shape memory alloys”, *Acta Biomaterialia*, **8** (2012), pp. 1661–1669.

3. 原材料に関して考慮すべき項目

a) 純度、化学成分、混合比等

インプラント材料として頻りに利用されるチタンおよびチタン合金粉末については、酸素量の問題は材質に与える影響が大きく、ミルシート等で確認しておく必要がある。なお、チタンおよびチタン粉末においては、酸素量を 0.1mass%以下にすることは難しく、上限についての検討も必要である。また、粉末を混合して合金化する場合にも、それぞれの粉末の純度、化学成分を確認することが必要である。

b) 作製前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響

レーザー積層造形の場合には、電子ビーム積層と異なり、不活性ガス中での造形が行われるが、真空ではないため、製品の酸素量の増加が起こる。このため、粉末と製品の酸素量の検討は必要で、併せて製品の強度等についても検討しておくことが重要である。

#### 4. 作製されたインプラントについて考慮すべき項目

##### a) 設計通りのものが作製されているか（構造、デザイン、強度等）

###### ①形状評価

インプラント造形体の形状精度については、他のガイドラインに準ずる。

###### ②力学的評価

インプラントの強度および耐久性を考える場合には、対応する材料の造形体の引張強度および曲げ強度については、それぞれ JIS Z 2241 および JIS Z 2248 試験方法、疲労強度については、金属系生体材料の疲労試験方法 JIS T 0309 に基づいて実施する。評価については、外科用インプラント材料の規格 JIS T 7401~7403 との比較評価を行う。これらの材料以外については、その材料に対応した JIS 規格を準用して、比較評価を行う。しかし、本法では、上述したようにテクスチャの付与や種々の内部構造の付与が可能であるため、インプラント自体の強度評価も併せて行う必要がある。これについては、これまで規定されている「体内埋め込み型材料分野 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」などの試験方法を適用して実施する。

##### b) 安全性

力学的安全性については、従来のインプラントと同様の規格で評価することが望ましいが、従来法と比べて、表面構造あるいは内部構造を変化させることができるため、別途、試験データを付与して、安全性を担保する必要がある。

##### c) 有効性

本法によるインプラントは、鋳造など従来法と比べて、表面構造及び内部構造を変化させることが可能であり、高生体適合性を付与できるだけでなく、カスタムメイドのインプラント製造ができるなど有効な製法であるといえる。

#### 5. 臨床試験時に評価すべき項目

##### a) 安全性

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

##### b) 有効性

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

#### 8. 将来展望

レーザー積層造形技術は、レーザー性能の向上、ソフトウェアの開発などによる装置

の高機能化が進んできているとともに、粉末製造技術の向上により、ますます装置の高精度・高速化が進むものと予測される。また、ソフトウェアや粉末の性能向上により、従来法では不可能な表面や内部構造を有するインプラントの製造も可能となっけてきている。これに伴って、これまで以上の高精度・高品質のインプラントの製造が可能となり、さらに使用量の増加により粉末の低コスト化も進み、今後ますますインプラント製造への本技術の導入が進むものと予測される。

#### 参考文献

- 1) 京極秀樹, 近畿大学次世代基盤技術研究所報告, **1**, (2010), pp.69-76 .
- 2) J.J. Beaman, *et al.*, Solid Freeform Fabrication: A New Direction in Manufacturing , (Kluwer Academic Publishers, Boston, 1997), p. 47.
- 3) 新野俊樹, 型技術, **25**,(2010), pp.18-22.
- 4) 京極秀樹, 型技術, **25**,(2010), pp.23-27.
- 5) E. Dhoole, Advanced Manufacturing Technology for Medical Applications edited by I. Gibson, (John Wiley & Sons, 2005), pp.79-104.



## 4：電子ビーム積層 —（内部）組織を中心にして—

東北大学金属材料研究所加工プロセス工学研究部門

千葉 晶彦

### 1. 総論

電子ビーム積層（EBM）造形法は、3次元CADデータに基づく電子ビーム（EB）走査により、金属粉末を選択的に熔融・凝固させた層を繰り返し積層させて3次元構造体を製作する新たなネットシェイプ加工技術として期待されている。レーザービーム（LB）積層造形法と比較して、EBM造形法では高出力のEBを高速で走査することができるため、より高速な造形が可能である。また、LBに比べEBは照射深さ方向にビーム幅をほとんど変えずに侵入する傾向が強いため、敷き詰めた粉末床を深さ方向に効率良く熔融させることができ、 $2000^{\circ}\text{C}$ を超える高融点材料でも高密度に造形が可能となる。さらに、高真空中で造形するため、酸化および窒化の影響がなく、高品質な金属製品の造形に適している。他に言及すべきEBM造形プロセス上の特徴として、熔融前に行う予備加熱が挙げられる。このプロセスは、熔融前に金属粉末床を使用金属粉末の融点（ $T_m$  [K]）の $0.5\sim 0.8T_m$ の温度域で加熱するものである。これにより、熔融・凝固後に生じる造形物内部の残留応力を消失させる効果が得られ、造形物の形状安定制御が容易に行える。このようなEBM造形法の特徴は、本法がモールドレスの金属部品加工技術としての実用可能性の他にも、新規な金属系構造部材の開発および加工プロセス技術としての可能性を示唆するものである。

### 2. 国内外における開発および許認可状況

#### 2. 1 電子ビーム積層造形装置

スウェーデンのヨーテボリにある Arcam AB が唯一装置の製造企業であり、国内では HTL 社がその販売会社である。現在国内ではナカシマメディカル株式会社2台、金属技研株式会社、株式会社コイワイに各1台、東北大学1台、計5台が設置されている。国外では、アメリカ・ヨーロッパを中心として100台程度の設置台数である。

#### 2. 2 電子ビーム積層造形装置による医療用インプラントの開発状況

国内では、ナカシマメディカル株式会社が電子ビーム積層造形技術による人工関節の開発を実施している [1]。

国外では、アメリカの医療器機メーカーがインプラント製造に Arcam 社の EBM 造形装置を使用して製造することが FDA の認可を受けたことを 2012 年 2 月に発表した [2]。

### 3. 適用可能な疾患

人工関節、頭蓋骨再生 [3]、歯科インプラント、など（図 1）。



図1 EBM造形を用いて作製したインプラントの例

#### 4. インプラントを作製する機器について

##### a) 器機及び開発企業の状況

電子ビーム積層造形装置を製作している企業は、世界的にもスウェーデンのヨーテボリにある ArcamAB 社があるのみである。

図2に(a) EBM装置外観写真および(b)造形チャンバー内部の概略図を示す。本装置は、制御塔と造形チャンバーから構成され(図1(a))、次のような手順で造形が進行する[4]。以下に示す括弧内の数値は図2(b)に対応している。

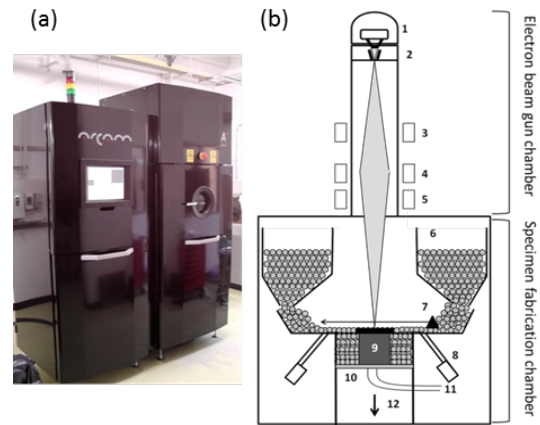


図2 (a) EBM装置外観写真と(b)造形チャンバー内部の概略図。

1. 2500°Cに加熱されたタングステンフィラメント(1)から放出された電子はアノード(2)を通過して光速の半分まで加速される。
2. 加速された電子はフォーカルコイル(4)により焦点が合わされ、ディフラクションコイル(5)により走査される。
3. 電子が金属粉末に照射された時の運動エネルギーが熱に変換され、この熱によって金属粉末が加熱あるいは溶融される。このとき、目的とする造形物の3次元CADデータのスライス2次元データ分のみを選択的に溶融する。
4. 2Dスライスデータ分の選択溶融終了後、ステージ(12)が1レイヤー分のみ降下し、パウダーホッパー(6)からレーキアーム(7)を用いて新たに金属粉末が供給される。供給される粉末の量は、パレスセンサー(8)を用いて一定量になるようにレーキアームの位置を随時調整する。
5. 以上の過程を繰り返し行い、2次元スライスデータ分の溶融レイヤーを積層していき、製品(9)形状に成形する。

本研究で行った EBM 造形条件は、加速電圧が 60 kV、予備加熱温度域が 750–850℃である。またビームスキャン方向は、ステージ x 軸, y 軸に平行なビームが 1 レイヤーごと交互にスキャンされる。また、造形完了後は He ガス雰囲気中で冷却した。

#### b) 設計手法

近年、コンピュータの急速な性能の向上によって、かつては高性能ワークステーションでしか処理できなかった 3 次元画像が身近なものとなってきている。医用分野においてはコンピュータ断層撮影 (CT) や核磁気共鳴画像法 (MRI) などを中心に 3 次元画像の重要性が広く認識され、医療現場でも積極的に利用されている [5]。CT/MRI では大量の断層画像 (2 次元) が得られるが、これらを 3 次元データに再構成する必要がある。このような処理は従来高価なワークステーションと専用ソフトウェアが不可欠であったが、今日では市販の Windows パソコンでも比較的簡単に行えるようになってきた。例えば、Volume Extractor (株式会社 i-Plants Systems) では原画像の入力から 3 次元画像再構成、画像処理・編集、STL、DXF、VRML 等の EBM 造形や 3D プリンティングに適した形状データのフォーマットでの出力にも対応している。

#### c) 作製時に求められる精度、再現性 (有効性)

EBM 造形では基本的に CAD データと同じ形状の造形物が得られる。ただし、造形物の表面性状については造形物の形状、造形条件、粉末粒径・分布等に依存すると考えられる。例えば、Safdar らの Ti-6Al-4V 合金に関する研究 [6] では、EBM 造形物の表面粗度  $Ra$  は 1–20  $\mu\text{m}$  程度であり、サンプル厚さ ( $A$ )、ビーム電流値 ( $B$ )、スキャン速度 ( $C$ )、焦点オフセット ( $D$ ) に対して次式の関係が報告されている。

$$Ra = 4.85 + 7.8A + 4.2B - 10.5C - 0.5D$$

#### d) 特に評価すべき安全性項目の有無

インプラント内に造形中に形成されうるポア、ピンホールなどの内部欠陥が力学的強度延性の低下の原因となり、安全上問題となる。既存の電子ビーム積層造形技術では、造形条件 (電子ビーム強さ、走査速度、粉末積層厚、粉末粒径及び粒径分布) などを最適化することで、内部欠陥をほとんどゼロにすることが可能であるが、その場合でも非破壊的に内部欠陥の有無を検出する方法を確立することが重要である。X 線 CT 等による検査、あるいは中性子を用いた非破壊検査手法の確立が急務である。

## 5. 原材料

### a) 純度、混合比等

#### 1) 生体用 Co–Cr–Mo 合金粉末

Arcam EBM A2X 装置を用いて試験片を作製した。造形に用いた生体用 Co–Cr–Mo 合金粉末は、Arcam AB より購入したもので、積層厚さを 1 層あたり 70  $\mu\text{m}$  とし造形を行った。表 1 に用いた生体用 Co–Cr–Mo 合金粉末の化学組成を示す。0.20 mass% の窒素 (N) および 0.23 mass% の炭素 (C) が複合添加されているタイプの Co–28Cr–6Mo 合金であり、ASTM F75 に準拠したものであることがわかる。図 3 に Co–Cr–Mo 合金粉末 (未使用) の (a) SEM 像、(b) (a) の拡大図、および (c) X 線回折パターンを示す。図 3 (a) および (b) より、粉末外観はいくつかの小さなサテライトを伴っているものの、真球度が高い粉末であることがわかる。粉末粒径の範囲は 40–125  $\mu\text{m}$  であり、平均粉末粒径は 63.7  $\mu\text{m}$  である。また X 線回折パターン (図 3 (c)) より、構成相は  $\gamma$ -fcc 相と  $\text{M}_{23}\text{C}_6$  炭化物から構成されていることがわかる。

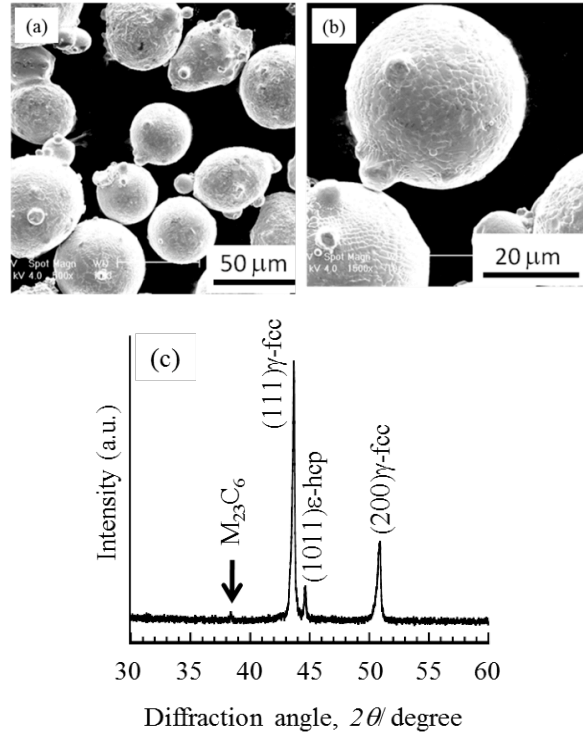


図 3 Co–Cr–Mo 合金粉末 (未使用) の (a) SEM 像、(b) 拡大図、および (c) X 線回折パターン。

表 1 生体用 Co–Cr–Mo 合金粉末の化学組成 [mass%]

	Co	Cr	Mo	Ni	Si	Mn	C	N	O
Powder	Bal.	28.4	6.66	0.18	0.45	0.69	0.23	0.20	0.023
As-built (EBM)	Bal.	28.2	6.67	0.18	0.44	0.55	0.23	0.17	0.009
ASTM F75	Bal.	27-30	5-7	0.5 max	1.0 max	1.0 max	0.35 max	0.25 max	–

#### 2) 生体用 Ti–6Al–4V 合金粉末

表 2 に生体用 Ti–6Al–4V 合金粉末の化学組成を示す。ガスアトマイズ粉末であり、粒度範囲は 44–161  $\mu\text{m}$  である。

表 2 生体用 Ti-6Al-4V 合金粉末の化学組成 [mass%]

	Al	V	Fe	O	N	C	H	Ti
Ti-6Al-4V	5.25	4.06	0.144	0.18	0.0079	0.006	0.0007	90.6

b) 電子ビーム造形前後での特性変化の有無と強度

1) 生体用 Co-Cr-Mo 合金

表 1 に EBM 法により作製した Co-Cr-Mo 合金試験片の化学組成を示す。出発粉末と EBM 試験片の化学組成の間では、大きな組成の変化は認められなかった。これより、EBM 法では出発粉末とほとんど変わらない化学組成の造形物を提供できることが証明された。

図 4 に EBM 法により作製した Co-28Cr-6Mo-0.23C-0.17N 合金試験片における Top 部の (a, d) 水平断面 (半径方向の切断面)、(b, e) 垂直断面 (ビーム照射方向に平行な切断面) の光学顕微鏡組織および SEM 像を示す。また、比較として、(c, f) 従来法である casting 法で作製した同組成合金の光学顕微鏡組織および SEM 像も併せて示す。図 4 の上段が光学顕微鏡組織、下段が SEM 像である。図 4 (c) および (f) より、 casting 組織は dendritic cell 界面に多くの析出物が確認された。析出物の大きさは数 10  $\mu\text{m}$  オーダーであり、いずれもネットワーク状に形成していた。一方、 EBM 試験片の組織はそれと全く異なる組織形態を示した。本研究における 1 層のレイヤー厚さは 70  $\mu\text{m}$  であるが、図 4 (b) および (e)

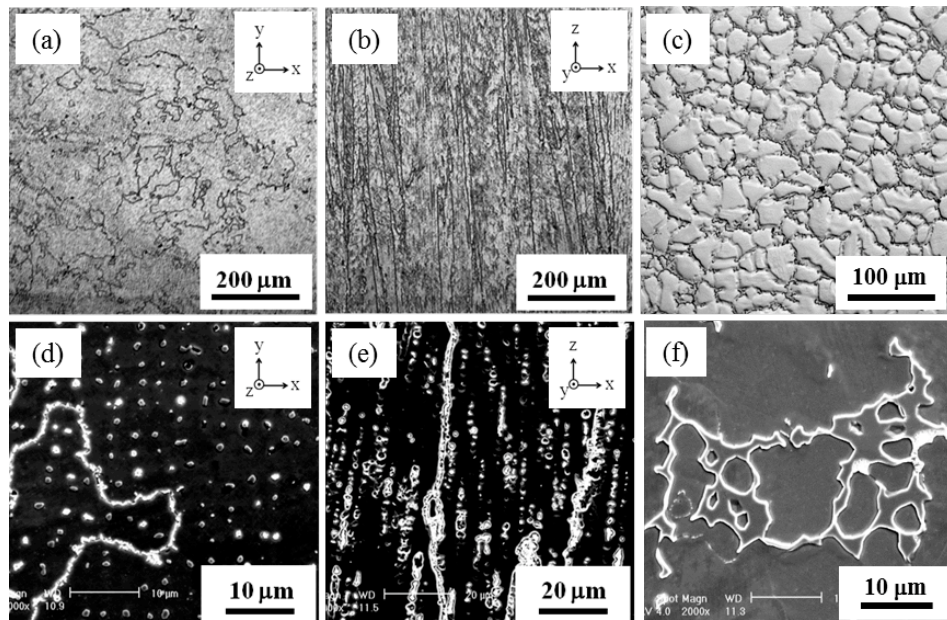


図 4 EBM 法により作製した Co-28Cr-6Mo-0.23C-0.17N 合金試験片における Top 部の (a, d) 水平断面 (半径方向の切断面)、(b, e) 垂直断面 (ビーム照射方向に平行な切断面) の光学顕微鏡組織および SEM 像を示す。また、比較として、(c, f) 従来法である casting 法で作製した同組成合金の光学顕微鏡組織および SEM 像も併せて示す。図 4 の上段が光学顕微鏡組織、下段が SEM 像である。



より、レイヤー境界が確認されず、デンドライトセル組織がビーム照射方向に沿って一方向に成長した組織を呈していた。この組織形態は、一方向凝固により得られる組織に酷似している。また、図 3 (a) および (d) から、多くの晶出物はデンドライトセル界面およびデンドライトコロニー（同方向に成長したデンドライトセルの集まり）界面に存在していた。しかも、この晶出物は等間隔に規則正しく組織全体に均一分散していた。

図 5 に EBM 法により作製した Co-28Cr-6Mo-0.23C-0.17N 合金試験片 (Top 部) における水平断面の TEM 顕微鏡組織写真を示す。(a) は明視野像、(b) は晶出物の制限視野回折パターン、(c) は図 4 (b) のキーダイアグラムである。図 5 (b) から、晶出物は  $M_{23}C_6$  炭化物 ( $M = Cr, Co, Mo, fcc, a = 1.066 \text{ nm}$ ) であると同定された。また、 $M_{23}C_6$  炭化物のサイズはおよそ  $500 \text{ nm}$  と非常に微細であった。

従来法である鋳物法により得られる組織は、 $10 \mu\text{m}$  オーダーの炭化物がデンドライトセル界面に不均一に分散されているのに対し、EBM 造形で得られる組織はサブミクロンオーダーの微細炭化物が組織全域に均一分散した組織を呈している。これは、EBM 法が layer-by-layer で且つ急速溶融・急速冷却していることにより実現した組織であると推察される。これより、EBM 法は、従来法では実現不可能な晶出物を微細および均一分散した組織形態を実現できる手法として位置づけられ、今後インプラント製品応用だけではなく一般工業製品への適応に関しても高いポテンシャルを所持していることを示している。

図 6 に EBM 法により作製した Co-28Cr-6Mo-0.23C-0.17N 合金における (a, b) Top 部および (c, d) Bottom 部の IPF map を示す。(a, c) は水平断面、(b, d) は垂直断面である。また、同図中の右上部には、高角粒界 (HAB,  $\theta > 15^\circ$ ) および低角粒界 (LAB,  $2^\circ < \theta < 15^\circ$ ) の割合を示す。

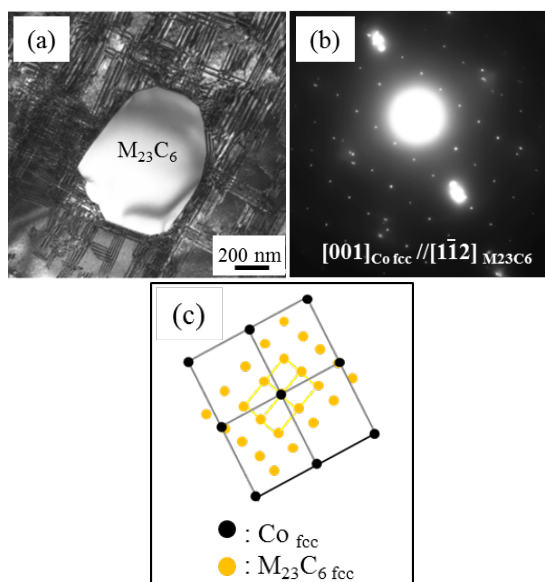


図 5 EBM 法により作製した Co-28Cr-6Mo-0.23 C-0.17N 合金試験片(Top 部)における水平断面の TEM 顕微鏡組織写真を示す。(a)は明視野像、(b)は晶出物の制限視野回折パターン、(c)は図 4(b)のキーダイアグラムである。

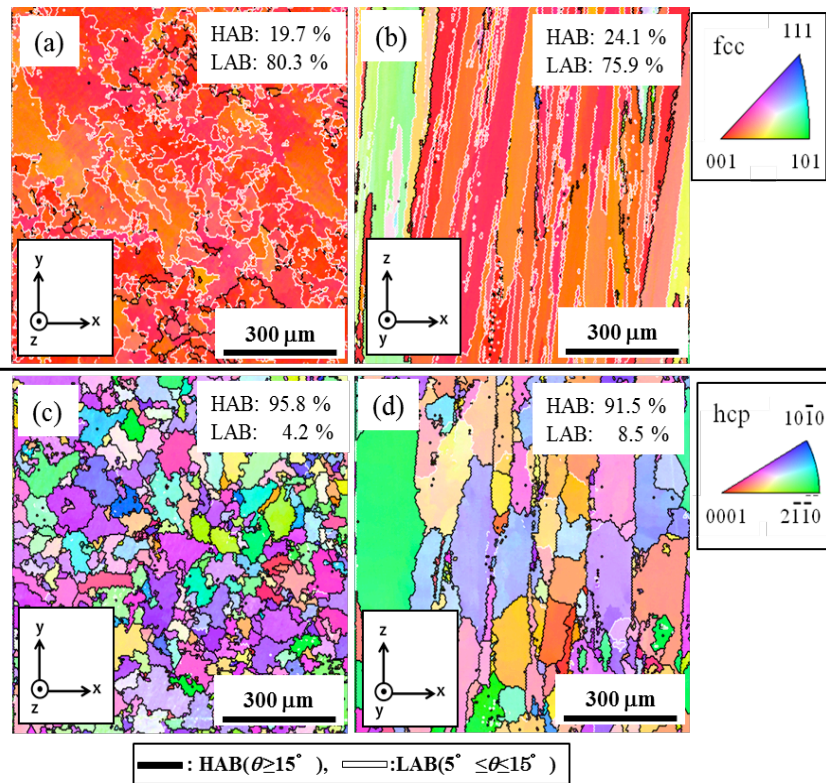


図6 EBM法により作製したCo-28Cr-6Mo-0.23C-0.17N合金の(a, b) Top部および(c, d) Bottom部のIPF mapを示す。(a, c)は水平断面、(b, d)は垂直断面である。

図6(a)および(b)より、Top部の水平断面組織および垂直断面組織ともに $\{001\}_{\gamma\text{-fcc}}$ 面が強く集積していることがわかる。これは、 $\{001\}_{\gamma\text{-fcc}}$ 面がビーム照射方向(z軸)およびビームスキャン方向(y軸)に平行に並んでいることを意味する。さらに結晶粒界の70%以上がLABで構成され、単結晶のようなユニークな組織形態を示す。一方、Bottom部組織は90%以上の高角粒界を備えた $\epsilon\text{-hcp}$ 組織であり、Top部組織で認められた強い結晶方位配向性がキャンセルされ、ランダムな結晶方位を呈していた(図6(c)および(d))。

図7に、EBM法により作製したCo-28Cr-6Mo-0.23C-0.17N合金にお

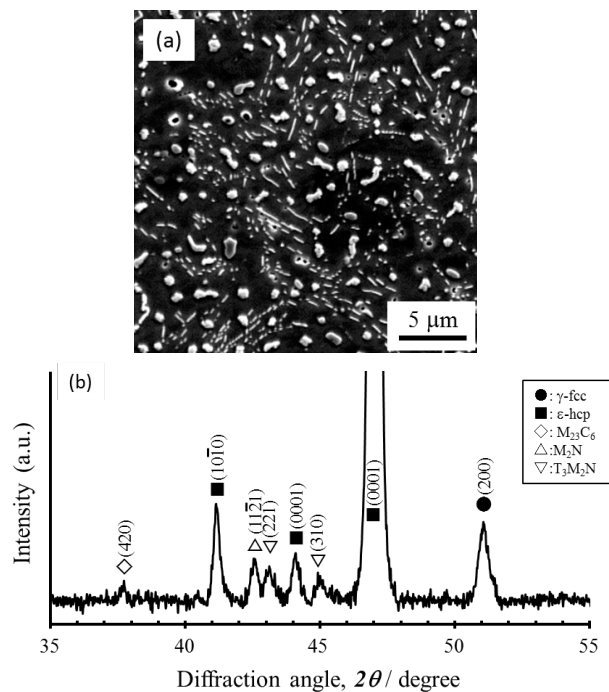


図7 EBM法により作製したCo-28Cr-6Mo-0.23C-0.17N合金におけるBottom部の(a)水平断面SEM像および(b)X線回折パターン。

ける Bottom 部の (a) 水平断面 SEM 像および (b) X 線回折パターンを示している。図 7 (a) および (b) より、Bottom 部組織は、 $\epsilon$ -hcp 組織を主要構成相とし、 $M_{23}C_6$ 、 $M_2N$  および  $M_2T_3N$  から構成され、窒化物はラメラ状に形成していることがわかる。同様な組織形態が Co-Cr-Mo 合金バルク材における  $\gamma$ -fcc  $\rightarrow$   $\epsilon$ -hcp 相変態でも確認されることから、窒化物は  $\gamma$ -fcc  $\rightarrow$   $\epsilon$ -hcp 相変態過程に追隨して形成していることが考えられる。

## 2) 生体用 Ti-6Al-4V 合金

EBM 造形法により作製した Ti-6Al-4V 合金は生体用 Co-Cr-Mo 合金の場合と同様に発粉末と同等な化学成分値を示した。また、相対密度は 99.97% であり、高密度な緻密体が得られたが、切断面を観察するとポアが確認された。これはガスアトマイズによる粉末作製中に巻き込まれた Ar ガス、あるいは造形中に取り込まれた He ガスに起因するものと考えられる。図 8 は EBM 法により作製した Ti-6Al-4V 合金の Top 部および Bottom 部の SEM-BSE (反射電子) 像である。いずれの積層高さにおいても針状の  $\alpha$  相組織が存在しており、積層高さによる組織への影響は小さいことが示唆された。針状の  $\alpha$  相の界面には V が濃化した  $\beta$  相が形成している様子が観察された。このような組織は  $\beta$  単相から冷却した際に形成する典型的な組織であるが、EBM 造形材では針状  $\alpha$  相が比較的微細である。機械的特性は鍛造材と同等程度の値を示し、造形角度による影響は小さく、等方的な引張特性を示した。

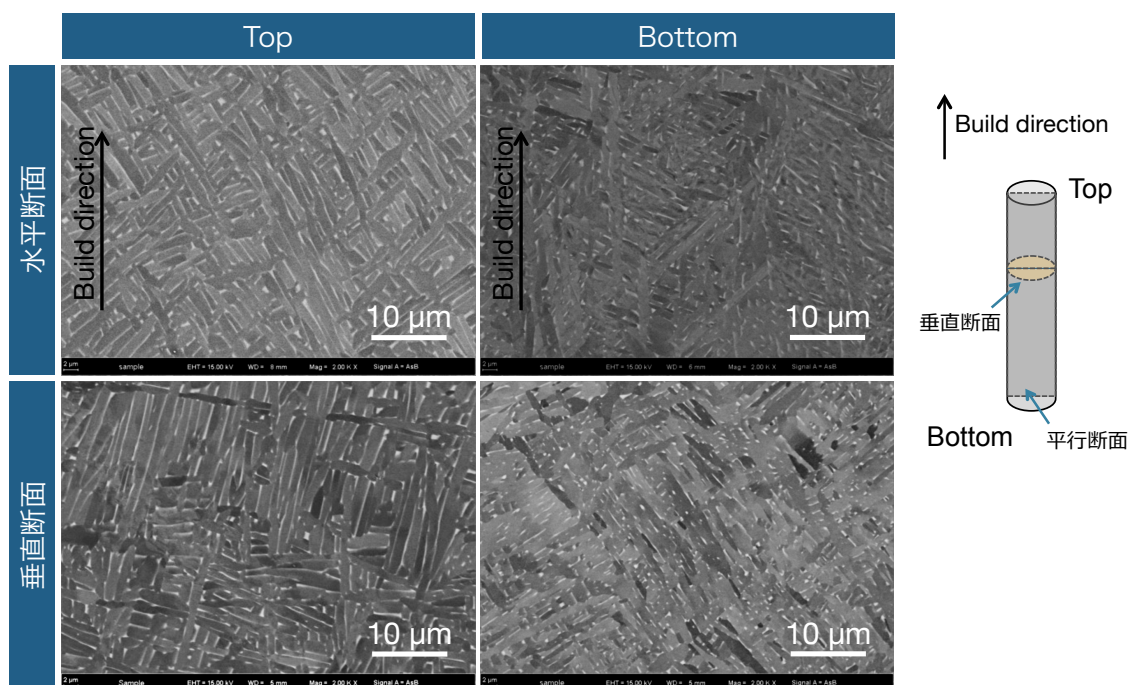


図 8 EBM 法により作製した Ti-6Al-4V 合金の Top 部および Bottom 部の SEM 組織。上は水平断面、下は垂直断面である。



## 6. 作製されたインプラントについて考慮すべき項目

EBM 造形品を作製する際には、予備加熱累積時間の違いより造形高さ方向に組織が変化することを念頭に置いた造形物の配置および造形モデルのデザインを行う必要がある。また、従来の ASTM 規格の Co-Cr-Mo 合金粉末、Ti-6Al-4V 合金粉末を用いて EBM 造形を行ったところ、強度特性は従来の鍛造材と同等程度であることがわかったが、現在は金属粉末の材料規格が存在しないため、EBM 造形用の粉末規格が新たに必要である。

## 7. 今後の展望：

生体用 Co-Cr-Mo 合金、チタン合金 (Ti-6Al-4V) の電子ビーム積層造形を例として、説明してきたが、重要な点を以下にまとめて示す。

- 真空中での電子ビーム溶解のため活性な合金でも酸化しない。熔融ゾーンが深い。造形条件が最適化されることにより、相対密度が 100%の無欠陥の造形が可能である。精密鋳造品よりも高強度・高延性である。
- 予備加熱するため、造形後の残留応力がほとんど発生せず、薄物の造形が可能である。
- 粉末粒径に依存するが、数 100 $\mu\text{m}$  の厚さの粉末層の局所領域を急速熔融・急速凝固させるため、造形物全体に微細な析出物の微細分散が可能であり、一方向凝固組織が得られる。造形条件（電子ビームスキャン法、粉末粒径、予備加熱など）の最適化により単結晶が得られる可能性がある。

このような EBM 積層造形法の特徴は、本法がモールドレスの金属部品加工技術としての実用可能性の他にも、新規な金属系構造部材の開発および加工プロセス技術としての可能性を示唆するものである。しかし、本稿では詳しく述べなかったが、今後の課題として、造形寸法精度（現在： $\pm 200\ \mu\text{m}$ 程度）、や表面粗度（現在： $\text{Ra}=30\ \mu\text{m}$ 程度）、造形速度（現在： $80\ \text{cc/h}$ 程度）、造形物の大型化（現在  $300 \times 300 \times 300\ \text{mm}^3$ 程度）などが挙げられる。現状では、スウェーデンの Arcam 社の 1 社が電子ビーム積層造形装置を製造販売している状況であり、上記の課題の克服にはまだまだ時間がかかりそうである。

近く経済産業省で電子ビーム・レーザービームによる金属積層造形装置の国産化プロジェクトが提案される予定であると聞き及んでいる。近い将来、国産の優れた金属積層造形装置が開発され、上記の課題を克服した優れた電子ビーム積層造形装置が国内企業から製造販売される可能性が高まっており、医療用の EBM 積層造形技術の実用性が一層高まることが期待できる。

## 参考文献

- [1] 福田 英次, 高橋 広幸, 中川 誠治, 中島 義雄, 中野 貴由, 電子ビーム積層造形法による骨類似機能化した人工関節の開発, まてりあ 52 (2013) 74-76.

- [2] <http://www.micromanufacturing.com/content/electron-beam-melting-serves-implants>
- [3] <http://www.arcam.com/solutions/orthopedic-implants/>
- [4] [https://www.academia.edu/4646911/Arcam\\_EBM\\_system](https://www.academia.edu/4646911/Arcam_EBM_system)
- [5] 三次元画像可視化システム Volume Extractor ver. 3.0 操作マニュアル (株式会社 i-Plants Systems)
- [6] A. Safdar, H.Z. He, L-Y Wei, A. Snis, Luis E. Chavez de Paz, Effect of Process Parameters Settings and Thickness on Surface Roughness of EBM Produced Ti-6Al-4V, Rapid Prototype Journal 18 (2012) 401–408.

## 5 : 電子ビーム積層 — 形状設計を中心にして —

大阪大学大学院工学系研究科マテリアル生産科学専攻

中野 貴由

### 1. 総論

電子ビーム積層造形法は、AM (Additive manufacturing)の一種で、3次元CADデータを基に、ニアネットシェイプで金属部品が作製可能な製造方法である。本製造方法は、従来の加工方法（切削加工や鋳造など）では作製困難な複雑な形状の金属部品や多孔質構造体、あるいは傾斜構造体を容易に作製可能である。電子ビームは出発材料粉末を熔融するためのエネルギー効率がレーザーと比較して高いため、迅速に高密度の金属部材を作製できる。さらに、真空環境下で作製するため、酸素や窒素との反応性が高いチタン合金の造形にも有効である。

従来の製造・加工方法とは全く異なる電子ビーム積層造形を活用することで、鑄型を利用することなく構造体を任意形状に造形可能であり、反応性の高いTi合金などにおける界面反応による切削の必要性がない。さらに、患者個々に骨格形状にフィットしたカスタムメイドインプラントや、予めデザインされた3次元連通多孔体構造表面を有するインプラント、複雑な構造設計により弾性率や衝撃吸収性、力学的異方性を制御したインプラント、あるいは全く新しいデザインや機能コンセプトをもつインプラントの開発が期待される。

### 2. 国内外における開発及び許認可状況

開発状況：

電子ビーム積層造形を活用したインプラントの国内外の開発状況は、bone-ingrowthによる機械的アンカー効果を目的としたインプラント表面の多孔質化と、構造制御による力学機能（弾性率、衝撃吸収性、力学的異方性）制御に関する開発が多い。

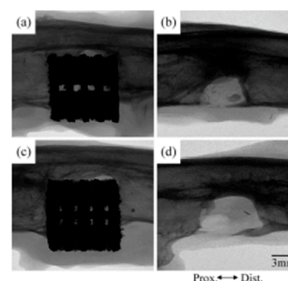
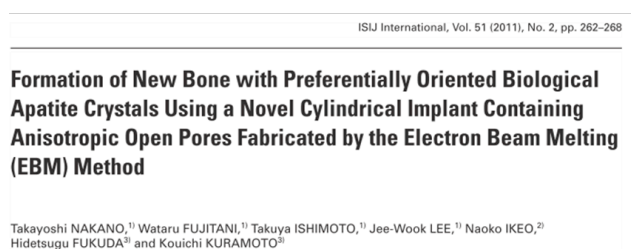


Fig. 2. Radiographs of (a) defecting ulnar portion with the implant at 12 weeks after operation, (b) defecting portion without the implant at 12 weeks, (c) defecting portion with the implant at 24 weeks, and (d) defecting portion without the implant at 24 weeks.

新技術・新製品

## 電子ビーム積層造形法による 骨類似機能化した人工関節の開発

福田英次<sup>1)\*</sup> 高橋広幸<sup>2)\*</sup> 中川誠治<sup>3)\*</sup>  
中島義雄<sup>4)\*</sup> 中野貴由<sup>2)\*</sup>

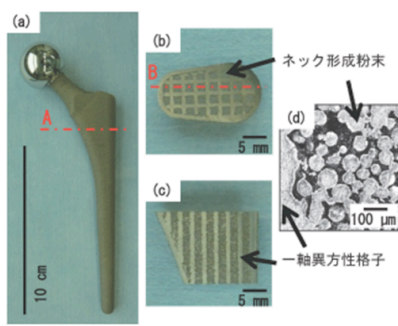


図5 開発した低弾性・高衝撃吸収性を兼備するP/S複合体人工関節。(a) P/S複合体人工関節造形体の外観。(b) A断面。(c) B断面。(d) ネック形成した内包粉末部。

まてりあ, 52 [2], (2013) 74-76.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

Materials Science and Engineering C 28 (2008) 366–373

MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING C

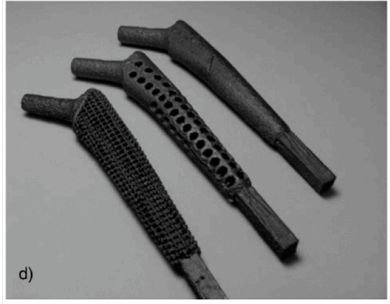
www.elsevier.com/locate/msec

### Direct metal fabrication of titanium implants with tailored materials and mechanical properties using electron beam melting technology

Ola L.A. Harrysson <sup>a,\*</sup>, Omer Cansizoglu <sup>a</sup>, Denis J. Marcellin-Little <sup>b</sup>, Denis R. Cormier <sup>a</sup>, Harvey A. West II <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Edward P. Fitts Department of Industrial and Systems Engineering, USA  
<sup>b</sup> Department of Clinical Sciences, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, 27695, USA

Available online 14 April 2007



Mater. Sci. Eng. C, 28[3] (2008) 366-373.

ADVANCED ENGINEERING MATERIALS

DOI: 10.1002/adem.200700025

## Cellular Titanium by Selective Electron Beam Melting

By Peter Heinl, Andreas Rottmair, Carolin Körner and Robert F. Singer\*

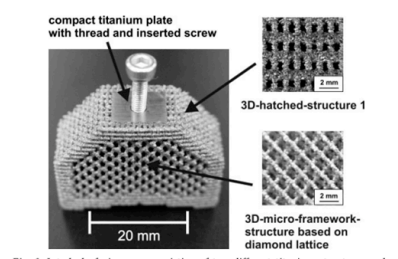


Fig. 6. Interbody fusion cage consisting of two different titanium structures and an integrated compact titanium plate with thread for the fixation of implantation instruments (symbolised by a screw).

Adv. Eng. Mater., 9[5] (2007) 360-364.

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jmbbm](http://www.elsevier.com/locate/jmbbm)

Research paper

### Microstructure and mechanical properties of open-cellular biomaterials prototypes for total knee replacement implants fabricated by electron beam melting

L.E. Murr<sup>a,b,\*</sup>, K.N. Amato<sup>a,b</sup>, S.J. Li<sup>c</sup>, Y.X. Tian<sup>c</sup>, X.Y. Cheng<sup>c</sup>, S.M. Gaytan<sup>a,b</sup>, E. Martinez<sup>a,b</sup>, P.W. Shindo<sup>a,b</sup>, F. Medina<sup>a</sup>, R.B. Wicker<sup>b,d</sup>

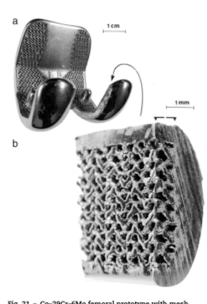


Fig. 21 - Co-29Cr-6Mo femoral prototype with mesh structure fabricated by EBM and HIP-annealed using ASTM-F75 standard, and finish machined and partially polished as shown in (a). (b) Shows a magnified view of mesh structure section.

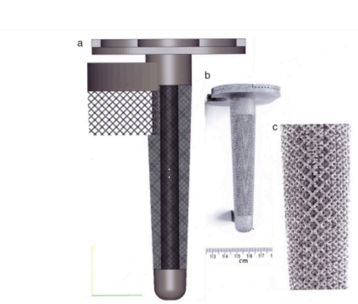


Fig. 23 - Ti-6Al-4V EBM tibial knee stem monolithic prototype. (a) Dodec-thin build element (T) creating a CAD model with a solid rod core surrounded by a mesh. Note the enlarged mesh section insert on the left. (b) EBM prototype product with a mesh density of ~0.93 g/cm³. (c) Magnified section in (b).

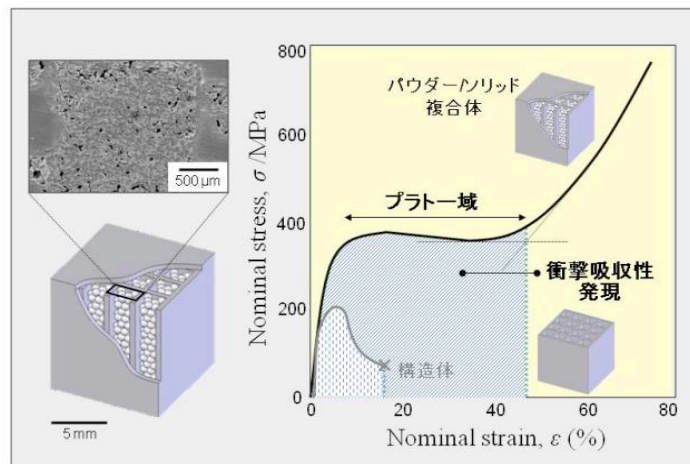
J. Mech. Behav. Biomed. Mater., 4[7] (2011) 1396-1411.

特許：

パウダー／ソリッド複合体（原料粉末を取り除くことなく有効活用するもの）に関するものが、日本とシンガポールで特許化されている。

「衝撃吸収構造体及びその製造方法」(特許第 4802277 号)及び(PCT/JP2010/067146)

ソリッド構造の中にパウダーを残留させ、そのパウダーをネッキングの有無などにより有効活用するもの。パウダーが残留する場合（パウダー同士がネッキングによって一体化したものを含む）の造形体を広く覆う。



「衝撃吸収構造体及びその製造方法」(特許第 4802277 号)より引用  
「未来型人工関節を目指して」日本医学館 (2013) pp.248 より改変

許認可状況：

下記に、国内外の電子ビーム積層造形法(装置)で作製された代表的なインプラントを示す。

① 「DELTA-TT CUP」 Lima 社



- 材料： Ti-6Al-4V
- 認可： 国内 2012, CE 2007

Lima 社ホームページより抜粋 ([http://www.lima.it/product-delta\\_tt-5-9.html](http://www.lima.it/product-delta_tt-5-9.html))

② 「Fixa Ti-Por™ Acetabular Cup」 ADLER ORTHO 社



- 材料： Ti-6Al-4V
- 認可： CE 2007

ADLER ORTHO 社ホームページより抜粋

([http://www.adlerortho.com/adlerortho\\_download/index.php?route=product/category&path=41\\_50\\_72](http://www.adlerortho.com/adlerortho_download/index.php?route=product/category&path=41_50_72))

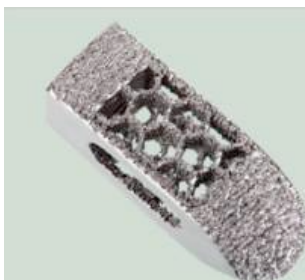
③ 「InteGrip®」 Exactech 社



- 材料： Ti-6Al-4V
- 認可： FDA 2010

Exactech 社ホームページより抜粋 (<http://www.exac.com/products/hip/revision/integrip>)

④ 「FUSE Lumbar PLIF Cage」 Advanced Medical Technologies AG 社



- 材料： Ti Grade 2
- 認可： CE 2009

Advanced Medical Technologies AG 社製品紹介より抜粋

(<http://www.spinesource.net/links/PressRelease072111.pdf>)

⑤ 「SQRUM TT シェル」 京セラメディカル社

- 材料： Ti-6Al-4V 合金
- 認可： 国内 2013

### 3. インプラントの製造技術

#### a) 機器及び開発企業の状況

機器：

電子ビーム積層造形装置

EBM S12(1st) → Arcam A1, ArcamA2 (2nd) → Arcam Q10, Arcam Q20 (3rd)

開発企業：

Arcam AB 社 (スウェーデン)

#### b) 設計手法 (患者データの取り込み方、3次元構築のアルゴリズム等)

##### ■レディーメイドインプラント

3次元CADにて任意形状のインプラント(deformable implant)を作成し、予め設定したインプラントの寸法内で患者に適したインプラントを設計する。医師が確認した後、3次元CADにて造形用サポートを設置し、専用ソフトウェアで加工データに変換後、造形装置に送る。

##### ■カスタムメイドインプラント (今回のガイドラインでは除く)

CT/MRI等の医用画像から専用ソフトウェアを通じて患部の3D骨モデルを作成する。ソフトウェア上にて術前計画を行った後、インプラントの設置位置からインプラント形状を設計する。医師が確認した後、3次元CADにて造形用サポートを設置し、専用ソフトウェアで加工データに変換後、造形装置に送る。

#### c) 作製時に求められる精度、再現性 (有効性)

作製時に求められる精度、再現性は高いほど良いが、造形パラメータは装置メーカー独自のアルゴリズム (ブラックボックス) により変化するため規定が難しい。さらに、造形後マシニング等で追加工を行うことが多いため、精度、再現性については最終製品に求められる測定箇所のみを評価する。造形後の形状精度の目安として、装置 (EBM S12) の仕様では、 $\pm 0.4 \text{ mm}$  である。造形後追加工を行わずに最終製品と使用する場合には、造形品 (最終製品) の寸法が設計寸法公差内に収まることを確認する。

#### d) 特に評価すべき安全性項目の有無

電子ビームによる積層造形インプラントは、レーザーを用いて造形したインプラントと同じ安全性評価で対応可能である。造形物の力学特性や粉末の残留については、バリデーション (作業プロセスなどが適切であるか科学的に検証) を実施する必要がある。但し、造形パラメータのうち積層間隔や走査間隔などは設定可能であるが、ビーム電流/電圧、ビーム走査速度、積層厚み等は造形体の形状やサイズによって、装置メーカー独自のアルゴリズム (ブラックボックス) により最適化を行

うなど、都度変化するため、造形パラメータを規定範囲に幅を持つことから、参考として資料に記載する必要がある。

#### 4. 原材料（粉末）に関して考慮すべき項目

##### a) 純度、混合比等

従来の鋳造インプラントと同様の規格で評価する。

公的原材料規格または承認前例のない純度や化学組成比の原材料を使用する場合は、従来のインプラントと同様、物理的特性(化学組成、金属組織、機械的性質(0.2%耐力、引張強さ、破断伸び)、疲労特性、耐食性、溶出特性等)及び生物学的安全性(細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験、埋植試験等)について評価する。

未溶融の粉末は再利用可能であるが、再利用を繰り返すことにより粉末同士の結合や表面へのガス吸着により粉末は劣化するため、粉末の品質（化学組成や流動性など）に関してはバリデーションを実施する必要がある。

粉末の積層方向に対する依存性（異方性）があるようなインプラントの場合、材料強度が弱くなる方向で試験片を作製して評価する。ただし、積層方向の異方性を特徴とし、利点としたインプラントも考えられ、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントの承認申請にも今後対応する必要がある。

##### b) 作製前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響

作製する造形体の形状、サイズ、数量等により、金属粉末を溶融・凝固する熱履歴が多少変動するため、サイズが大きく異なるものを混合して同時に造形する場合などでは、造形ロット毎に化学組成、金属組織、機械的性質(0.2%耐力、引張強さ、破断伸び)を評価するなどのバリデーションが必要となる。

物理的特性に影響を与える可能性がある製造工程（例えば滅菌処理）を含む場合は、工程後の材料について評価する。

#### 5. 対象となるインプラント

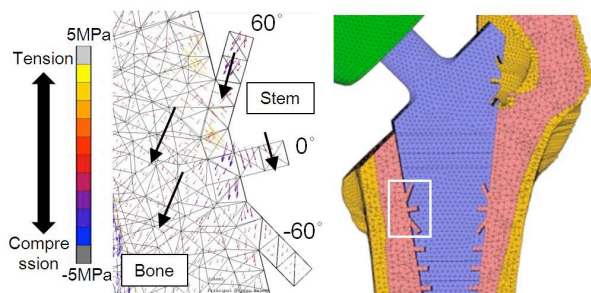
積層造形によるインプラントは、特に既承認品では対応不可能な疾患及び既承認品が適用不可能な骨形態を持つ患者や、インプラントに付与された新機能が対象となる疾患にとって有用である（大きな治療効果が得られる）と医師により判断された場合に適用される。

一例として、インプラント表面への配向溝/孔構造の導入は、インプラント周囲の骨の主応力負荷を積極的に促進し、結果として溝内部へ能動的な骨質の高い新生骨の骨伝導を可能とする（60°方向）（次図，Y. Noyama et al. Bone 52, 2013）。この表面制御技術により、初期から長期にわたってあたかも生体骨と一体化して振る舞うようなインプラントが実現し、高い汎用性が期待される。但し、構造的に負荷がかかる部位



の場合はガイドライン等に従い、最終形状のインプラントを用いて機械的安全性が担保可能なことを部位毎に評価する。

インプラント本体に新規性の高い特殊表面形状を設けた場合は、境界面の機械的安全性を評価し、動物試験により骨固定性能を評価する。これにより既承認品との表面特性の同等性を示すことができる場合は、臨床試験を必ずしも必要としない。



Bone, 52 (2013) 659-667.より改変

## 6. インプラントの評価

### ■人工股関節（人工骨頭を含む）（主に寛骨臼コンポーネント、大腿骨ステム）

#### a) 形状・寸法（構造、デザイン、マーキング等）

形状・寸法は、最終製品について寸法検査を実施し、設計仕様寸法範囲であることを確認する。

一品受注生産が考えられるため、マーキング等により他のインプラントと混在しないように識別する。その際、インプラントの機械的特性等が変化しない、あるいは問題とならない箇所を選択する。

#### b) 安全性（生物学的安全性、機械的安全性等）

従来の既承認品と同様に、必要な素材の基礎的な安全性は、既承認品（鋳造品）と同等以上であることを示す。

生物学的安全性は、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（薬食機発 0301 第 20 号）を参考に、①細胞毒性試験、②感作性試験、③遺伝毒性試験、④埋植試験、⑤刺激性試験、⑥全身毒性試験、⑦発熱性物質試験、⑧血液適合性試験にて評価する。なお、既承認品で使用が確認されている原材料であれば、省略することができる。

機械的安全性は、基礎となる既承認品と劣らないことが望ましいが、積層造形法の導入により、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントは、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306001 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う（自社の既承認品の試験で

ータを用いて科学的根拠を示すことで、機械的安全性に関する資料は省略可能とする)。

機械的安全性の評価方法として、FEA(Finite Element Analysis)等によるコンピュータシミュレーションが有用であり、実験的手法では困難なインプラント全体の応力・歪分布やインプラント内部の状態変化を求めることができる。したがって、インプラントの形状や材質特性の変化に対して既承認品との機械的性能比較が可能となる。ただし、FEA の評価技術レベルにより解析結果が異なる可能性があるため、FEA の妥当性と有効性を説明する必要がある。参考として、国内では JIS TS T0013 が計算プログラムの適合検査および解析者の技術評価として試験的に運用されている。

FEA は、基本的にソリッド形状インプラントに適応可能であり、複雑な表面形状を有するインプラントには不向きである。

#### c) 有用性

インプラントを固定する周囲の骨欠損の補綴または、インプラントと周囲骨との応力遮蔽が低減されることでインプラントの支持性が高められる(カスタムの場合)。

複雑な形状や加工の難しい材料のインプラントにも対応可能であり、インプラント表面上に特殊な表面構造を母材と同時に作り込むことができる。そのため材料の歩留まりを上げることができ、鋳型を利用した場合の鋳造に比べ、反応による生物学的安全性に問題が生じる可能性のある不要相の発生を防止できる。一品受注生産ができる。

#### d) 臨床評価

従来 of インプラントと同様の規格で評価する。

製造販売業者は、医師からの仕様書に基づいて設計したインプラントを臨床使用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得ながら患者の骨形状とインプラントを比較検討し、インプラントの有効性について評価する。

### ■人工膝関節 (主に大腿骨コンポーネント、脛骨トレイ、スペーサー、ウェッジ)

#### a) 形状・寸法 (構造、デザイン、マーキング等)

形状・寸法は、最終製品について寸法検査を実施し、設計仕様寸法範囲であることを確認する。

一品受注生産が考えられるため、マーキング等により他のインプラントと混在しないように識別する。その際、インプラントの機械的特性等が変化しない、あるいは問題とならない箇所を選択する。

#### b) 安全性 (生物学的安全性、機械的安全性等)

従来の既承認品と同様に、必要な素材の基礎的な安全性は、既承認品（鋳造品）と同等以上であることを示す。

生物学的安全性は、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（薬食機発 0301 第 20 号）を参考に、①細胞毒性試験、②感作性試験、③遺伝毒性試験、④埋植試験、⑤刺激性試験、⑥全身毒性試験、⑦発熱性物質試験、⑧血液適合性試験にて評価する。なお、既承認品で使用が確認されている原材料であれば、省略することができる。

機械的安全性は、基礎となる既承認品と劣らないことが望ましいが、積層造形法の導入により、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントは、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306004 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う（自社の既承認品の試験データを用いて科学的根拠を示すことで、機械的安全性に関する資料は省略可能とする）。

機械的安全性の評価方法として、FEA 等によるコンピュータシミュレーションが有用であり、実験的手法では困難なインプラント全体の応力・歪分布やインプラント内部の状態変化を求めることができる。したがって、インプラントの形状や材質特性の変化に対して既承認品との機械的性能比較が可能となる。ただし、FEA の評価技術レベルにより解析結果が異なる可能性があるため、FEA の妥当性と有効性を説明する必要がある。参考として、国内では JIS TS T0013 が計算プログラムの適合検査および解析者の技術評価として試験的に運用されている。

FEA は、基本的にソリッド形状インプラントに適応可能であり、複雑な表面形状を有するインプラントには不向きである。

#### c) 有用性

インプラントを固定する周囲の骨欠損の補綴または、インプラントと周囲骨との応力遮蔽が低減されることでインプラントの支持性が高められる（カスタムの場合）。

複雑な形状や加工の難しい材料のインプラントにも対応可能であり、インプラント表面上に特殊な表面構造を母材と同時に作り込むことができる。そのため材料の歩留まりを上げることができ、鋳型を利用した場合の鋳造に比べ、反応による生物学的安全性に問題が生じる可能性のある不要相の発生を防止できる。一品受注生産ができる。

#### d) 臨床評価

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

製造販売業者は、医師からの仕様書に基づいて設計したインプラントを臨床使用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得ながら患者の骨形状とインプラントを比較検討し、インプラントの有効性について評価する。

## ■脊椎内固定器具（主にケージ、脊椎ロッド）

### a) 形状・寸法（構造、デザイン、マーキング等）

形状・寸法は、最終製品について寸法検査を実施し、設計仕様寸法範囲であることを確認する。

一品受注生産が考えられるため、マーキング等により他のインプラントと混在しないように識別する。その際、インプラントの機械的特性等が変化しない、あるいは問題とならない箇所を選択する。

### b) 安全性（生物学的安全性、機械的安全性等）

従来の既承認品と同様に、必要な素材の基礎的な安全性は、既承認品（鋳造品）と同等以上であることを示す。

生物学的安全性は、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（薬食機発 0301 第 20 号）を参考に、①細胞毒性試験、②感作性試験、③遺伝毒性試験、④埋植試験、⑤刺激性試験、⑥全身毒性試験、⑦発熱性物質試験、⑧血液適合性試験にて評価する。なお、既承認品で使用が確認されている原材料であれば、省略することができる。

機械的安全性は、基礎となる既承認品と劣らないことが望ましいが、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントは、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306007 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う（自社の既承認品の試験データを用いて科学的根拠を示すことで、機械的安全性に関する資料は省略可能とする）。

機械的安全性の評価方法として、FEA 等によるコンピュータシミュレーションが有用であり、実験的手法では困難なインプラント全体の応力・歪分布やインプラント内部の状態変化を求めることができる。したがって、インプラントの形状や材質特性の変化に対して既承認品との機械的性能比較が可能となる。ただし、FEA の評価技術レベルにより解析結果が異なる可能性があるため、FEA の妥当性と有効性を説明する必要がある。参考として、国内では JIS TS T0013 が計算プログラムの適合検査および解析者の技術評価として試験的に運用されている。

FEA は、基本的にソリッド形状インプラントに適応可能であり、複雑な表面形状を有するインプラントには不向きである。

### c) 有用性

インプラントを固定する周囲の骨欠損の補綴または、インプラントと周囲骨との応力遮蔽が低減されることでインプラントの支持性が高められる（カスタムの場合）。

複雑な形状や加工の難しい材料のインプラントにも対応可能であり、インプラント表面上に特殊な表面構造を母材と同時に作り込むことができる。そのため材料の歩留まりを上げることができ、鋳型を利用した場合の鋳造に比べ、反応による生物学的安

全性に問題が生じる可能性のある不要相の発生を防止できる。一品受注生産ができる。

#### d) 臨床評価

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

製造販売業者は、医師からの仕様書に基づいて設計したインプラントを臨床使用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得ながら患者の骨形状とインプラントを比較検討し、インプラントの有効性について評価する。

### ■体内固定用プレート（主にプレート、スペーサー）

#### a) 形状・寸法（構造、デザイン、マーキング等）

形状・寸法は、最終製品について寸法検査を実施し、設計仕様寸法範囲であることを確認する。

一品受注生産が考えられるため、マーキング等により他のインプラントと混在しないように識別する。その際、インプラントの機械的特性等が変化しない、あるいは問題とならない箇所を選択する。

#### b) 安全性（生物学的安全性、機械的安全性等）

従来の既承認品と同様に、必要な素材の基礎的な安全性は、既承認品（鋳造品）と同等以上であることを示す。

生物学的安全性は、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（薬食機発 0301 第 20 号）を参考に、①細胞毒性試験、②感作性試験、③遺伝毒性試験、④埋植試験、⑤刺激性試験、⑥全身毒性試験、⑦発熱性物質試験、⑧血液適合性試験にて評価する。なお、既承認品で使用が確認されている原材料であれば、省略することができる。

機械的安全性は、基礎となる既承認品と劣らないことが望ましいが、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントは、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0730 第 10 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う（自社の既承認品の試験データを用いて科学的根拠を示すことで、力学的安全性に関する資料は省略可能とする）。

機械的安全性の評価方法として、FEA 等によるコンピュータシミュレーションが有用であり、実験的手法では困難なインプラント全体の応力・歪分布やインプラント内部の状態変化を求めることができる。したがって、インプラントの形状や材質特性の変化に対して既承認品との機械的性能比較が可能となる。ただし、FEA の評価技術レベルにより解析結果が異なる可能性があるため、FEA の妥当性と有効性を説明する必要がある。参考として、国内では JIS TS T0013 が計算プログラムの適合検査および解析者の技術評価として試験的に運用されている。

FEA は、基本的にソリッド形状インプラントに適応可能であり、複雑な表面形状

を有するインプラントには不向きである。

c) 有用性

インプラントを固定する周囲の骨欠損の補綴または、インプラントと周囲骨との応力遮蔽が低減されることでインプラントの支持性が高められる(カスタムの場合)。

複雑な形状や加工の難しい材料のインプラントにも対応可能であり、インプラント表面上に特殊な表面構造を母材と同時に作り込むことができる。そのため材料の歩留まりを上げることができ、鋳型を利用した場合の鋳造に比べ、反応による生物学的安全性に問題が生じる可能性のある不要相の発生を防止できる。一品受注生産ができる。

d) 臨床評価

従来 of インプラントと同様の規格で評価する。

製造販売業者は、医師からの仕様書に基づいて設計したインプラントを臨床使用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得ながら患者の骨形状とインプラントを比較検討し、インプラントの有効性について評価する。

7. 患者情報の保護・管理

骨モデルを作成する際に、個人情報の保護のため患者名はイニシャルと数字で表記する。さらに、開発過程における医療機関とインプラントメーカー間で使用した患者情報は、漏洩を防ぐため、医療機関に返却する、もしくは破棄する。

8. 将来の展望

近年のインプラント手術および周辺機器の進歩は目覚ましく、活動性の高い生活動作等に対応するインプラントへの更なる機能化は必須である。こうした中、電子ビーム積層造形法は、マルチスケールで階層的な材料設計(ヒエラルキーデザイン)を実現し、患者が個別に求める新機能を付与することができる。一例として、インプラントの弾性率の違いから発生する周囲骨の応力遮蔽(骨吸収、骨質劣化、インプラントのゆるみ、骨折の原因)を解決する手段として、電子ビーム積層造形による金属製インプラントの多孔体化があり、さらに配向溝を導入することにより正常な応力伝達を促し、インプラントを生体骨として認識させるような試みもなされている。

電子ビーム積層造形法では、任意形状の造形が高精度に可能になっているが、各種安全性の担保のためには、第一段階として、まずは既存のインプラントにミニマリーカスタマイズを行うことにより、インプラント自体の高機能化と周囲骨への骨機能(骨格形状への適合性、低弾性率・衝撃吸収性、骨質の自発的改善能の付与など)の付与を試みるのが現実的である。ただし、こうした研究開発の最終ゴールは、フルカスタムで形状の最適化を図ると同時に、材質の最適化を図ることで、患

者の個人に最大限マッチしたあたかも生体組織として振る舞うようなインプラントの開発・製品化になることが期待される。

本評価基準が策定されることで、加速的な製品の実用化・臨床応用へ向けて着実に進むことを期待している。

## 6：大きな骨欠損に対する補填インプラント

金沢大学大学院医学系研究科機能再建学

土屋 弘行

### 1. 総論

大きな骨欠損を生じる病的な状態としては、骨腫瘍や感染、外傷、先天異常、人工関節置換術後等があげられる。これらに対する治療技術および方法は、近年目覚ましい進歩を遂げているが、骨の欠損に対する治療にはいまだにいくつかの問題点を有している。骨自体が力学的な負荷を担う組織であり、骨の欠損を生じた場合は常に力学的な問題を考慮した再建を行う必要があるからである。たとえば骨の良性・悪性腫瘍の場合、腫瘍切除後の骨欠損量は個々の症例で異なり、それぞれの状況に応じた再建が求められるが、既存の骨補填材料やインプラントでは個々の骨欠損状態に十分対応できない場合が多い。そのため、機能再建を断念している症例が多数存在しているのが現状である。このような個別化された骨の欠損に対する治療こそ、「三次元積層造形技術」の特徴と長所を最も生かせる領域といえる。「三次元積層造形技術」を用いることで、腫瘍用人工関節、人工骨盤、人工骨幹、骨スパーサー等といった複雑な三次元構造をもつ骨盤や大関節などの骨欠損に対する有用な再建部品の作成が可能になると考える。

しかしながら、この新しい技術を用いて作成したインプラントを実用化するに当たっては、既存のインプラントとは異なり、それぞれが画一的なデザインや大きさを有していないため、その安全性や有効性を検証するための一定した指標が必要である。欧米の一部の国々では、すでにこの技術を用いて作成したインプラントが実用化されているが、それらがどのような過程を経て検証され認可を受けているかについての詳細は不明である。それらの国々と医療事情や保険制度が異なる我が国においては、我が国の状況や医療制度に適した検証制度を確立する必要がある。

### 2. 国内外における開発及び許認可状況

国内において、現時点で生体内に挿入されるカスタムメイドの三次元積層造形インプラントは、開発途上のものは複数存在しているが、認可され使用されている製品は存在していない。また、三次元積層造形技術を用いて作成された通常型インプラント（カスタムメイドではないもの）に関しては、すでに販売されているものと販売予定のものが存在している。海外においては、カスタムメイドのものがいくつかのメーカーにより製造され、すでに販売されている。以下に、国内外で積層造形法によるインプラント製造・開発を行っているものを挙げる（2013年12月現在）。



●海外	
Adler Ortho (Milano, Italy), <a href="http://www.adlerortho.com">http://www.adlerortho.com</a> THA ステム、カップ、UKA インプラントを三次元積層造形法で製作・販売	
Agilis Ti-Por cup, Fixa Ti-Por cup, Omnia Ti-Por cup Parva stem, Pulchra stem Genus uni	
Exactech (Florida, USA), <a href="http://www.exac.com/">http://www.exac.com/</a> THA カップ、オーギュメントブロックを三次元積層造形法で製作・販売	
InteGrip Shell, InteGrip Augment	
Lima Corporate (Udine, Italia), <a href="http://www.limacorporate.com/">http://www.limacorporate.com/</a> THA カップ、オーギュメントブロックを三次元積層造形法で製作・販売	
Delta TT cup, Delta One TT, Delta Revision TT ⇒一部は本邦ですでに承認・販売	
Mobelife (Leuven, Belgium), <a href="http://www.mobelife.be/">http://www.mobelife.be/</a> 臼蓋カスタムメイドインプラントを三次元積層造形法(レーザー)で製作・販売	
aMace acetabular revision system	

<p>Ossis (Christchurch, New Zealand), <a href="http://www.ossis.co.nz/">http://www.ossis.co.nz/</a>  カスタムメイドインプラント(臼蓋等)を三次元積層造形法(電子ビーム)で製作・販売</p>	
<p>Custom implant</p>	
<p>Lafitt (Valencia, Spain), <a href="http://www.lafitt.es/en/">http://www.lafitt.es/en/</a>  THA ステムを三次元積層造形法で開発中</p>	
	
<p>Surgival (Valencia, Spain), <a href="http://www.surgival.com/">http://www.surgival.com/</a>  骨折用プレートを三次元積層造形法で開発中</p>	
	<p>画像なし</p>
<p>●国内</p>	
<p>ナカシマメディカル (岡山, 日本), <a href="http://www.medical.nakashima.co.jp/">http://www.medical.nakashima.co.jp/</a>  THA カップ、ステムを三次元積層造形法で製作し、開発中。臨床試験済。</p>	
<p>AMU001 (開発時名称)</p>	
<p>京セラメディカル (大阪, 日本), <a href="http://kyocera-md.jp/">http://kyocera-md.jp/</a>  Lima Corporate に THA カップの製造を依頼し、販売。</p>	
<p>Scrum TT cup</p>	

佐川印刷（京都，日本）， <a href="http://www.spcom.co.jp/">http://www.spcom.co.jp/</a> 京都大学、京セラメディカルと共同で脊椎用椎体間スペーサーを開発中。臨床試験済。	
	
ネクスト 21， <a href="http://www.next21.info">http://www.next21.info</a> 東京大学と共同でカスタムメイド人工骨を三次元積層造形法で開発中。治験中。	
CT-Bone	

### 3. 適用可能な疾患（特に臼蓋および膝のカスタムメイドインプラントに関連して）<sup>1,2)</sup>

骨盤周辺や大関節近傍の骨腫瘍や腫瘍類似疾患や、感染、外傷、骨の先天異常、再手術例などにおいて、大きな骨欠損を補填する必要性が求められる。以下に適用可能な疾患を列記する。

- I. 先天異常
  - ① 骨・関節の先天異常
  - ② 骨・関節の発育異常
  - ③ 先天性骨系統疾患
  - ④ 代謝性骨疾患 等
- II. 外傷
  - ① 骨折（変形治癒 等）
  - ② 関節内骨折
  - ③ 重度骨欠損 等
- III. 疾病
  - ① 感染症による重度骨欠損
  - ② 関節リウマチ（ムチランス型 等）
  - ③ 変形性関節症
  - ④ 骨粗鬆症
  - ⑤ 骨腫瘍 等
- IV. 再手術
  - ① 先行する手術（骨切り術など）

## ② 人工関節再置換術 等

### V. その他 (小児例 等)

#### 4. インプラントを作成する機器の状況

##### a) 開発企業の状況

現在、積層造形法によるインプラント製造で実用化されているのは、Arcam AB 社 (Mölndal, Sweden)のみである<sup>3)</sup>。特に Arcam Q10 という機種は、整形外科におけるインプラント製造に特化して製造販売されている。

##### b) 設計手法 (患者データの取り込み方、3次元構築のアルゴリズム等)

Mobelife 社の臼蓋カスタムメイドインプラント作成時の撮影プロトコールは下記の通り<sup>4)</sup>。

- ・撮影範囲は、腸骨～坐骨まで。仰臥位で足をそろえて撮影。
- ・CTの撮影機器は指定なし
- ・スライス厚は、1-2mm。推奨は1.5mm。
- ・DICOM形式で保存

Biomet社のカスタムメイドインプラント (patient matched implants)では、部位によって異なるが、CTのスライス厚の規定は1-3mm<sup>5)</sup>。

すでに、人工膝関節置換術の領域では、患者適合型単回使用関節手術用機器 (Patient Specific Instruments, PSD)が複数のメーカーより承認を受け販売されている<sup>5,6)</sup>。積層造形法によるインプラント製造においても、これらの設計におけるアルゴリズム (スライス幅やFOV等のCT撮影条件、撮影機器)が参考になると考える。

##### c) 作成時に求められる精度、再現性 (有効性)

三次元積層造形技術では、設計段階の3次元CADモデルと、最終的なインプラントの間での再現性の評価が必要になる。また、インプラントと骨との接合部の適合性の精度はインプラントの寿命に直結するため、高い精度が求められる。

- ・最終インプラントの製作プロセスにいくつかのパターンあり。

- ① 患者のCTデータからコンピューター上でインプラントの3次元CADを製作する
- ② 患者のCTデータから骨モデルを作成する。この骨モデルに適合するインプラントを粘土、ロウ等で製作。これを3次元スキャンしてCADモデルを作り、積層造形法で最終インプラントを製作する。

##### d) 特に評価すべき安全性項目の有無

- ・不純物の混合の有無、内部気泡の有無
- ・全体が一体成型なのか、部品を連結したものなのか。
- ・力学的な強度評価 (後述)

## 5. 原材料に関して考慮すべき項目

a) 純度、混合比等

b) 作成前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響

前述の Arcam AB 社が供給している積層造形機用の金属粉末は下記の 4 種類である<sup>3)</sup>。

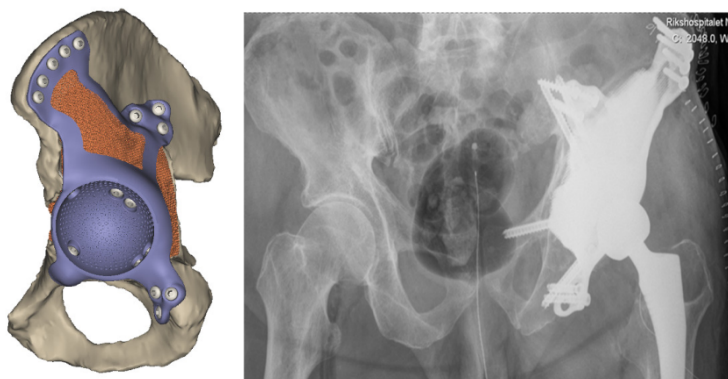
- Titanium Ti6Al4V
- Titanium Ti6Al4V ELI
- Titanium Grade 2
- Cobalt-Chrome, ASTM F75

これ以外の金属粉末を作成することも可能で、インプラントの製作も可能ではあるが、積層造形機メーカーが供給した純正の金属粉末を使用しないことで、保障問題が生じる可能性がある。

## 6. 作成されたインプラントについて考慮すべき項目

インプラントそのものの安全性に関しては過去に策定された下記のカスタムメイドインプラントに関するガイドラインおよび評価指標が参考となる<sup>7-12)</sup>。なお、この中でのカスタムメイドインプラントとは、基本性能を維持しつつ既製品を基礎として、患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要な最小限の改善（ミニマリーモディファイド）を加え、生体適合性、固定性などを向上させたものを指す（ミニマムカスタムメイド）。三次元積層造形技術では、既存インプラントの範疇を超えた完全なカスタムメイドインプラント（フルカスタムメイド）の製作も現実的には可能であるが、これらは 1 点 1 点が異なる形状をしており、その 1 つ 1 つに関して評価をすることは非常に困難である。そのため、部分部分でその部位における既存インプラントの基準をクリアしていれば「よし」とするのが妥当と考える。既存インプラントがない部位に関しては検討が必要である。

例えば、臼蓋部の骨腫瘍患者において、病巣摘出後の臼蓋を補う、①臼蓋カップ+②骨補填スペーサー+③固定に用いるプレートといったカスタムメイドインプラントを想定する。下図は Mobelife 社ホームページ (<http://www.mobelife.be/>)より引用。



この場合、①②③の各部分が、既製品の臼蓋カップ、補填スペーサー、プレートの強度等

のもっとも小さな弱い規格のものの基準を上回ってれば、「安全性あり」と判断すべきである。現実に製作されるカスタムメイドインプラントの完成品の1つ1つに対して力学試験を求めるのは、インプラントの納期が遅れ、またインプラント製造メーカーへの多大な負担となりかねないため、現実的に困難と考える。特に骨腫瘍患者では、他に代替インプラントや代替治療が存在せず、インプラントの納期が遅れることは患者への非常なデメリットである。製造プロセスの中で有限要素解析 (Finite Element Method、FEM)を行い、強度や応力集中の有無の判定を行う程度が限界であろう。

## 7. 臨床試験時に評価すべき項目

大きな骨欠損を生じた患者において、それを補填する積層造形法によるカスタムメイドインプラントは臨床的に非常に有用であるが、個々の症例でそれぞれ適合するインプラントの形状は異なる。それぞれの症例が特殊な条件であり、治験においてまとまった症例数を確保することは不可能である。先進医療等で、臨床例を積み重ね有効性を確認する必要があると考える。

### a) 安全性

- ・インプラントデザインの妥当性

骨との固着方法

固着補強材料（スクリューなど）の位置、デザイン、本数

接合部の固着方法

- ・早期合併症

ゆるみの有無

感染の有無

破損の有無

### b) 有効性

- ・作成されたインプラントの再現性

設計段階の3次元CADモデルと、最終的なインプラントの間での再現性

実際の骨へのフィット具合

- ・作成されたインプラントの有効性

骨との接合部における生物学的固着獲得の有無

短期臨床成績

## 8. 将来への展望

個々人で異なる病態に対して、理想的な治療方法は個別化(カスタムメイド化)である。骨腫瘍や感染、外傷、先天異常、人工関節置換術後等の大きな骨欠損を生じる状態では特にその必要性が高い。「3. 適用可能な疾患」の中で挙げた疾患においては、その希少性のため、

従来の製造行程では、インプラントの製造に開発コスト・時間がかかり、また薬事申請・承認申請も難しいことから、これまで開発が困難であった。金型を必要とせず、3次元データから直接インプラントの製造が可能な3次元積層造形技術の登場によって、多品種・少量生産が可能となり、カスタムメイドインプラントの実用化が現実の物となった。造形品の精度や機械的強度、長期成績など考慮すべき課題もあるが、本評価指標が手助けとなり、より多くの患者に、治療成績の向上、治療の低侵襲化、治療期間の短縮および社会への早期復帰等の恩恵がもたらされることを期待する。

#### 【参考】

- 1) 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 経済産業省  
[http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/service/iryoku\\_fukushi/index.html](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryoku_fukushi/index.html)
- 2) カスタムメイド人工関節開発ガイドラインの策定動向  
岡崎 義光. 日本人工関節学会誌. 42: 479-480, 2012
- 3) Arcam AB 社ホームページ, <http://www.arcam.com/>
- 4) Mobelife 社ホームページ, <http://www.mobelife.be/>
- 5) Biomet 社 PMI ホームページ, <http://www.biomet.com/orthopedics/pmi/>
- 6) Medacta 社ホームページ, <http://www.medacta.com/ja>
- 7) 高生体適合性 (カスタムメイド)骨接合材料の開発ガイドライン 2010  
平成 22 年 11 月 経済産業省
- 8) 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 経済産業省
- 9) 高生体適合性 (カスタムメイド)人工膝関節の開発ガイドライン 2012  
平成 25 年 3 月 経済産業省  
6)-8) [www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/service/iryoku\\_fukushi/index.html](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryoku_fukushi/index.html)
- 10) 整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標  
薬食機発 1215 第 1 号 (平成 22 年 12 月 15 日)
- 11) 整形外科カスタムメイド人工股関節に関する評価指標  
薬食機発 1207 第 1 号 (平成 23 年 12 月 7 日)
- 12) 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  
薬食機発 1120 第 5 号 (平成 24 年 11 月 20 日)

## 7：脊椎用インプラント

京都大学大学院医学系研究科感覚運動系外科学講座整形外科

松田 秀一

### 1. 総論

三次元積層造形法（以下本法）は、三次元画像データを正確に実体化する技術であり、近年では金属を含めた様々な材料でミクロン単位の正確な三次元造形が可能となっている。本法は、CTやMRIに代表される医用三次元画像（3D medical imaging）の技術と組み合わせることで、患者個々の病態に合わせたインプラントを用いた patient-oriented な運動器疾患治療を可能にする。これにより、従来の既製品のインプラントに無理に合わせて手術を行うような治療、つまり device-oriented な治療体系からの脱却が期待される。本法の運動器疾患治療における応用範囲は幅広く、四肢、脊椎及び骨盤をふくめ全身に及ぶ。脊椎分野では、とくに脊椎固定術用インプラントへの応用が期待され、従来の既製品の椎体間ケージ、人工椎体と比較すると、骨切除の最小化、手術時間及び術中出血量の減少、採骨の省略、支持性の向上など、多くの利点を挙げることができる。すでに国内においても、一部の企業や大学により本法により造形された脊椎インプラントの臨床試験が開始され市販に向けての準備が進められているが、承認申請のための評価指標が存在しないという問題がある。以上の状況を鑑みて、本評価指標では、脊椎用三次元積層造形インプラントの品質、有効性及び安全性に関する必要事項及び承認申請に際し留意すべき事項を定めた。

### 2. 国内外における開発及び許認可状況

国外：現時点で、海外該当当局の認可を得た脊椎用三次元積層造形インプラントは存在しない。

国内：京都大学整形外科、中部大学生命健康科学部、佐川印刷株式会社及び京セラメディカル株式会社の共同研究により、患者の病態に合わせた形状及び機能を有する脊椎用三次元積層造形インプラントを用いた脊椎固定術についての臨床試験が進行中である。従って、同グループの積層造形の技術は、手間とコストを無視すれば実用化レベルに到達している。しかし、この臨床試験では、独自に定めた指標に基づいて京都大学医学部医の倫理委員会の承認を受けて進められているものであるため、市販に際しては当局の承認を得る必要がある。

### 3. 適用可能な疾患

脊椎固定術の適応となる脊椎慢性疾患全般が対象となる。とくに、椎体間固定術（従来であれば椎間ケージを使用するもので前方進入、後方進入いずれも対象となる）、椎体置換術（前方侵入、及び後方侵入）さらに、椎弓及び横突起上への骨移植を行うような疾患な



どが当てはまる。脊椎外傷においても、前記の手術を行う病態であれば適応となりうるが、手術までの待機期間による。

#### 4. 設計手法

##### ① 画像データの取得（医療機関）

脊椎用三次元積層造形インプラントを実際に使用する医療機関にて疾患部位の画像データを取得する。脊椎インプラントにおいては、通常スライス厚 1.3mm 以下の CT 画像を使用するが、MRI を使用しても同等の画質の骨画像情報が取得可能であれば代用可能である。FOV(field of view)値については該当部位が収まる最小値とする。例えば、頸椎では FOV110mm(0.21mm/pixel)、変形を伴う胸腰椎疾患においては 160mm(0.31mm/pixel)程度となる。骨盤については大きな病変では FOV300mm(0.59mm/pixel)程度までは許容される。

##### ② インプラントの粗デザイン（担当医師）

インプラントのデザインは、脊椎用三次元積層造形インプラントを実際に使用する医師の依頼のもとに行う。担当医師は患者の CT 画像データをもとに、疾患部位の三方向 MPR(multi-planar reconstruction)像（横断像、矢状断像、冠状断像）上で、想定するインプラント形状の素案をデザインし、企業の設計者にインプラントの三次元形状の設計を依頼する。椎間固定、椎体置換術などでは、インプラント外形状は比較的均一なものとなるため、考え得るすべての形状のテンプレート（マクロ形状）をあらかじめ準備しておき、骨との接触部のみカスタム化するなど、セミカスタム化が可能である。

##### ③ インプラント設計（企業及び担当医師）

###### a. データの取り扱い

医療機関より CT 画像データ（匿名化された DICOM データ形式）の提供をうけ、担当医師によるインプラント形状の素案を元に設計を行う。個人情報保護法に基づき、データの取り扱いには細心の注意を払う。

###### b. 骨形状データの抽出と確認

画像情報の二値化（CT 画像データから三次元骨形状データの抽出する操作）としては、CT 値の濃度勾配に対して適切な閾値を設定して一意的に二値化を行う方法が一般的である。しかし、この方法では部位や骨質などにより骨形状の正確な再現が困難な部位が存在する。そのため、画像データ全体の粗な二値化後に局所の一定範囲内で二値化を追加する方法、スムージング処理を追加する方法など、様々なアルゴリズムによる二値化方法が提案されているが、最終的には目視と手作業による微調整が必要となることもまれでない。二値化後の三次元形状データは、3D プリンターによる造形や、各種 3D-CAD ソフトでの

設計のために STL(STereoLithography)ファイル形式などへの変換が行われるが、その際にも骨形状データの形状再現性が損なわれる可能性がある。従って、最終的にインプラントをデザインする際に使用した骨形状データ (STL ファイルなど) について、インプラントの設置部位の骨形状を正確に反映しているか、CT 画像との重ね合わせを行って目視による確認を行う。特に、二値化の際の再現性が劣る可能性が高い、以下の症例については、担当医師も確認することが望ましい。

- ・ 骨粗鬆症患者（高齢女性やステロイド内服症例）。
- ・ CT 画質の低下の生じやすい、上位胸椎又は仙椎への適応症例。
- ・ すでに埋入されているインプラント（整形外科手術、歯科手術など）によるアーチファクトのため CT 画質の低下が生じている症例。

\*インプラント設置部位の骨形状データの正確な抽出が困難な症例では、本法の適応は禁忌である。

#### c. インプラント設計

各種 3D-CAD ソフト上で、インプラントの設計を行う。あらかじめ、力学的特性、生物学的安全性の担保された基本構造を準備しておき、設計に際しては基本構造を組み合わせてインプラント全体の形状を設計する。準備する基本構造としては、各種多孔構造（骨癒合を目指す部位で、気孔率、気孔径のバリエーションがあつて良い）や緻密（強度が必要な部位）などのマイクロ構造や、前出のセミカスタムインプラントにおけるテンプレート化されたマクロ構造などが想定される。

マイクロ基本構造については、力学的試験用のサンプルを造形し、前もって物性評価を行っておく。設計されたインプラントについて、マイクロ基本構造の力学的物性に基づいた FEA を行い、生体内に埋入後のインプラントに生じる応力を解析することで、破壊試験の代用を認める。

インプラントの最終デザインについて依頼医師の承認を得た後、各造形機による造形のための、造形方向の設定、サポートの追加などを行うが、この工程についても、造形物の形状及び力学的強度に影響を与えることが知られており、プロトコル化されていることが望ましい。

#### d. 造形されたインプラントの造形精度の確認、強度の確認

・ 造形精度の確認については、三次元スキャナー、マイクロ CT などにより造形したインプラントの形状の三次元計測を行い、インプラントデザインデータ (STL ファイル) との形状比較を行う。三次元スキャナーでは、内部の形状評価は不可能であるが、造形精度が特に重要となるのは外形状であり三次元スキャナーのみでの評価も許容される。

・強度評価については、造形されたインプラントごとに治具を作成して破壊試験を行うことは現実的でないと考えられ、完成品の個別の力学的試験については任意とする。造形ロットごとに、前述の基本マイクロ構造を有する破壊試験用のサンプルを造形して強度試験を行うこと、設計時のインプラントデータを用いた FEA を行うこと、により完成品の強度を担保する。

#### e. 評価すべき安全性項目

前述のマイクロ基本構造については、GMP 基準で評価用サンプルを造形し、既製の人工骨や金属製インプラントなどと同等の、物性評価、力学的特性評価、生物学的安全性評価（動物埋植試験、細胞毒性試験等）を行うことを原則とする。以下にその例を示す。

多孔部：物性（気孔率、気孔径、圧縮強度）、生物学的安全性評価

緻密部：物性（緻密度、曲げもしくは引張り強度）、生物学的安全性評価

### 5. その他、考慮すべき項目

#### a) 材料の評価指標について

チタン（純チタン、チタン合金）粉末の成分（純度、組成比、粒度分布等）については、現時点で使用可能な標準規格は存在しない。そのため、現実的に調達可能なチタン粉末メーカーのカatalog規格の代用を認める。チタン粉末の成分の変化に伴い最終製品の特性が変化する可能性があるため、最終製品の特性が規格内となることが確認されたチタン粉末について、化学組成や粒度などの値を申請書に記載する。しかし、最終製品の成分及び強度が保証される限り、原料の粉末成分については強く規制するものではない。

#### b) 有効性及び安全性評価

カスタムデザインとなることによる有効性については、前臨床試験にて明らかにすることは困難であり、理論的検討にとどまるものと考えられる。また、治験もしくは市販後の臨床試験などで有効性を示すには症例数を多くする必要があること、骨盤再建などのまれなケースでは症例数を増やすこと自体が困難であり、従来法と比較しての有効性を示す臨床試験は認可前には不可能と考えられるため、市販後の課題となる。

#### c) 治験の必要性についての指標

すでに同様のコンセプトのインプラントがすでに既製品として市販されている適応部位については、本法を採用することによって新たに生じるリスクは、ほとんど無いと思われる。したがって、既製品と同等の材料条件、力学的強度、生物学的安全性基準が満たされれば、治験の必要性はない。具体的には以下の適応部位となる。これらについては、市販後の初期の症例について、安全性を個別に評価する。安全性評価としては、インプラント

に起因する有害事象（インプラントの破損等）が起こらないということを確認する。

- ・ 椎間固定用インプラント：チタン金属、PEEK
- ・ 人工椎体：チタン金属

一方、既製のインプラントでは対応困難で、本法によって新たな治療法の可能性が広がるような新規の適応部位（脊椎-骨盤再建など）については、治験に近い形での臨床試験をおこなうことが理想的である。しかし、そのよう症例における本法の有益性は非常に高いものの、症例数は限定されてしまう。このような、いわゆる **orphan disease** に対する本法の適応に治験を求めることは、コストの点からも企業負担が大きすぎ、新規治療の開発への道を閉ざすことになりかねない。そのため、以下の条件を満たすことで、新規の適応部位への認可を考慮する。

- ・ 既製品と同様の適応部位などで、すでに本法の市販を行っている実績があること。
- ・ 本法による脊椎インプラントの使用経験を 5 例以上有する医師が使用すること。
- ・ 先進医療の申請を行うこと。

#### d) 将来展望

三次元積層造形法は、複雑な形状の金属製インプラントを比較的安価に製造することができ、デバイスのカスタムメイド造形による **patient-oriented** な運動器疾患治療を実現するという点で大きな将来性を持っている。しかし、現時点では積層造形法で作製した脊椎用デバイスは汎用型ですら存在せず、積層造形法によるカスタムメイドデバイスの市販には超えるべきハードルが非常に多い。そのため、三次元積層造形インプラントの全体評価指標を参考に、まずは積層造形法で作製した汎用型脊椎デバイスの市販を行った後、本脊椎インプラントの指標を参照してカスタムメイドデバイスの市販を目指す事が現実的であろう。

## 8：カスタムガイド編

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学

村瀬 剛

### 1. 総論

カスタムメイドカuttingガイドは、人工関節の設置や種々の骨切り術などの整形外科分野における骨切りが伴う手術において、術前計画通りに骨切りを実行できるように患者個々に設計製造された手術器械である。

術前計画は、CT・MRI データを用いた三次元コンピューターシミュレーションによって立案される。ガイドは、骨の特徴的な表面的な形状に正確に嵌合し、ガイドに設置されたスリットやドリル孔によって計画に基づいた骨切やドリリングが実施できるよう設計される。3D プリンターに代表される三次元成型機によって設計データから作成された樹脂製のガイドが実際の手術に用いられる。光学センサーを用いた手術ナビゲーションシステムが同様の目的で実用化されているが、カスタムメイドカuttingガイドはより簡便で実用的な手術支援技術として普及しつつある。

本技術が正しく使われるためには、手術シミュレーション、ガイドの設計、製造、ガイドの骨表面への設置、ガイドを用いた骨切やドリリングが正確に行われること、製造に用いられる材料の安全性、などを評価する必要がある。

### 2. 国内外における開発及び許認可状況

#### ・海外の開発・許認可状況

海外での開発状況は日本に先行しており、多くの主要インプラントメーカーは自社のカスタムメイドカuttingガイド製品を所有している。製品の適用症例は人工膝関節置換術を対象にしたものがほとんどである。下記に代表的な製品を挙げる。(日本でも承認を取得しているものは後に挙げるので除く。)

#### ①「Patient Specific Instruments」Zimmer 社 (MRI)

(<http://www.zimmer.com/en-GB/hcp/knee/product/patient-specific-instruments.jsp>)



② 「TruMatch」 Depuy Synthes 社 (CT)

(<http://www.depuy.com/healthcare-professionals/product-details/trumatch-personalized-solutions>)



③ 「PROPHECY」 Wright Medical 社 (CT, MRI)

(<http://www.whichmedicaldevice.com/by-manufacturer/133/295/prophecy-knee-guides>)



④ 「iJig」 ConforMIS 社 (CT)

(<http://www.conformis.com/customized-knee-implants/image-to-implant-process/>)

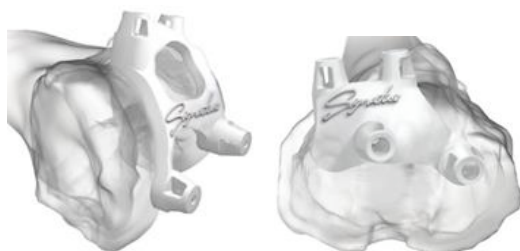


・国内の開発・許認可状況

国内においては、カスタムメイドカッティングガイドに該当するものとして、一般的名称「患者適合型単回使用関節手術用器械」、「患者適合型単回使用骨手術用器械」が薬事上の区分として設立されており、以下の品目が承認を取得している。上肢矯正骨切り術に使用されるナカシマメディカルの「上肢カッティングガイド」を除くと、全て人工膝関節置換術に使用されるものであり、海外でも使用実績がある。バイオメット・ジャパン社の「Signature オックスフォード ガイド」は単顆型人工膝関節置換術への使用を想定した製品である。

① 「Signature ガイド」 バイオメット・ジャパン社 (CT, MRI)

(<http://www.biomet.com/orthopedics/productDetail.cfm?category=2&product=242>)



- ② 「Otismed ShapeMatch カuttingガイド」 日本ストライカー社 (MRI)

(<http://www.whichmedicaldevice.com/by-manufacturer/68/271/shapematch-cutting-guides>)



- ③ 「MyKnee カuttingブロック」 メダクタジャパン社 (CT, MRI)

(<http://www.medacta.com/en/japan/news/news/single?newsid=779&t=myknee-patient-matched-cutting-blocks-there-whole-world-beyond-it>)

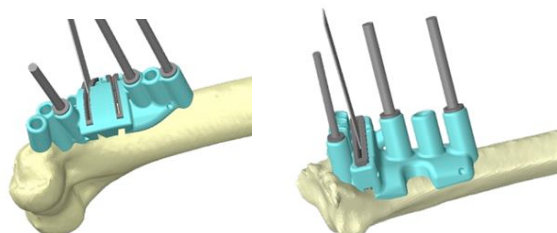


- ④ 「VISIONAIRE PMI システム」 スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス社 (MRI)

(<http://snvisionaire.com/>)



- ⑤ 「上肢カuttingガイド」 ナカシマメディカル社 (CT)



- ⑥ 「Signature オックスフォード ガイド」 バイオメット・ジャパン社

(<http://oxfordknee.com/signature.cfm>)



### 3. 適用可能な疾患

現在は人工膝関節置換術、上肢矯正骨切り術を対象にした製品が国内で承認を取得しているが、理論的には他関節の人工関節置換術等にも応用が可能である。

### 4. インプラントを作製する企業の状況

#### a) 開発企業の状況

国内において承認を取得している企業は、バイオメット・ジャパン社、日本ストライカー社、メダクタジャパン社、スミス・アンド・ネフュー オーソペディックス社、ナカシマメディカル社の 5 社である。海外においてはこれら（ナカシマメディカルは除く）に加えて、Zimmer 社、Depuy Synthes 社、Wright Medical 社、ConforMIS 社等の企業の製品が使用されている。

#### b) 設計製造手法（患者データの取り込み方、三次元構築のアルゴリズム等）

CT や MRI などの三次元的な撮像方法で撮影された医用画像に基づき、専用のソフトウェアにて患部の 3D の骨モデルを構築する。次に、専用ソフトウェアにて術前計画を行い、骨切りやドリリングの位置を決定する。最後に、計画した位置で骨切りやドリリングが実行できるよう、手術器械の骨切りスリットや固定ピンの位置等を設計する。また、構築した骨モデルに嵌合するように嵌合部の形状を設計し、実際の手術時には決められた位置に手術器械を嵌合させることで、骨切除位置を一意に決定することができる。製造には 3D の CAD データから直接実物のモデルを造形できる三次元造形システムを使用する。

#### c) 設計製造時に求められる精度、再現性（有効性）

一品毎に設計したガイドの形状・寸法が製造工程で変化してしまうと、術中にガイドが適切に骨に嵌合しないリスクが考えられる。よって、製造後の製品形状が設計段階の形状と相違ないことが求められる。

また、製品形状は患者の医用画像から構築した 3D 骨モデルの形状を基にしているため、3D 骨モデルが実際の骨形状と相違ないことについても確認が必要である。模擬骨、屍体骨、（動物骨）などを用いて試験でコンピューター骨モデルの精度を証明し、それと同等あるいはそれ以上の撮影条件を用いる（CT 機種については検出器列数、撮影条件ではスライス厚、管電流、管電圧、スライス厚、ピッチ、スピードなど）。ノイズ除去、スムージング技術を用いる場合には、それらの処理を行った上でコンピューター骨モデルの精度を証明する必要がある。

ガイド設計の基礎となるデータ取得方法には、CT と MRI がある。MRI は CT に比べて、軟骨が描出可能である利点を有する一方、空間分解能が劣る。従って以下の点に留意する。  
・関節軟骨が一定上残っている場合には CT ベースのガイドを関節面にガイドを接地させて使用することには正確性の面で限界がある



・関節軟骨が摩耗した変形性関節症では関節面にガイドを接地させて使用することは可能と考えられる。

・MRI は軟骨描出ができるという点で優れているが、空間分解能が劣るために、皮質骨・軟骨面を含めた 3D 骨モデルの精度評価が必要である。

## 5. 原材料に関して考慮すべき項目

### a) 原材料の物理的特性

承認前例のない原材料を使用する場合は、力学試験で当該原材料の物理的特性について評価する。また、物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合には、その工程を経た後の材料について評価する。

### b) 原材料の生物学的安全性

承認前例のない原材料を使用する場合は、薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要となる生物学的安全性評価の基本的考え方について」を参考に、JIS T 0993-1 または ISO10993-1 に準拠して評価する。基本的には一時的接触による評価で十分であるが、製品の摩耗粉が骨切り時の損傷等で体内に残存するリスクがある場合には長期的接触を考慮した評価も必要となることも留意する。

## 6. 作製されたカスタムガイドについて考慮すべき項目

### a) 手術の精確性

製品を使用した場合の骨切やドリリングが、術前計画通りに実行できることを検証する。本評価は実臨床で使用した場合において担保すべきであるが、非臨床試験によって実臨床に使用した場合にも問題なく使用できることを説明できる場合には、非臨床試験データで代用することが出来る。

非臨床試験としては、実際の手術に極めて近い条件で行われる新鮮屍体を用いた模擬手術で得られたデータは信頼性が高いと言える。一方、乾燥屍体骨や模擬骨を用いた実験では、軟部組織の影響がない条件で行われたことを考慮する必要がある。

### b) 形状・寸法の安定性

一品一品設計した形状・寸法が製造後から実際に使用されるまでに変化してしまうと、術中に製品がうまく骨に嵌合しないリスクが考えられる。そのため、原材料の安定性を考慮して製品の使用期限を設定し、製造後から使用期限までに製品の形状・寸法が変化しないことを確認する。既承認品のカスタムガイドと同一の原材料・製造方法を使用する場合には、確認は必ずしも必要ではない。適用対象になる患者の年齢によっては画像撮影時から手術時までには骨成長により骨が変形し、製造した製品が嵌合しないことも考えられるため、製品の使用期限の設定には適用症例となる患者の年齢層にも留意する。

c) 術中の堅牢性

骨切り時のブレードの接触等で製品の形状、構造が損なわれないことを検証する。または、製品の構造や形状等の工夫によりそのようなリスクが起きないことをリスクマネジメントできている場合にはその説明をすることで代替とする。

d) 滅菌の有効性

製品が滅菌済で供給される場合には、以下の事項を満たすものとする。

d-1) 無菌性

既成の手術機器と同等の基準に準ずる。

d-2) 残留エチレンオキサイド

既成の手術機器と同等の基準に準ずる。

7. 臨床試験時に評価すべき項目

5. a) b)、6. a)に述べたように、非臨床の評価にてカスタムガイドに求められる要求事項の評価が十分にできる場合には、必ずしも臨床評価（治験）を要さない。

8. 将来の展望

三次元的に正確な骨切操作やインプラントの設置は、良好な手術成績を安定的に達成するための重要な要素である。カスタムメイドカuttingガイドは、医療機関にとっては導入が容易で、術者にとっては直感的な使用が可能である、という意味において有望な手術支援技術である。急速に発展を続けるコンピューター関連技術や三次元造型技術をタイムラグなく実際の製品に反映するためには、継続的に開発・改良に取り組むとともに明確な評価指標に基づいて薬事承認作業が迅速に行われることが望まれる。

一方、比較的新しい技術であるために、臨床的有用性、費用対効果、手術ナビゲーションなど他の新規技術との使い分け、などに関しては一定期間をおいて再評価されるべきであろう。

いずれにしても、積層造形技術の進歩と普及によりもたらされた本手術支援方法は、骨関節関連手術の治療法や治療成績を変える可能性を持つ新たな選択肢として今後も注目していく必要がある。

## 9：人工股関節

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学

坂井 孝司

### 1. 総論

整形外科領域において、体内埋め込み型のインプラント（薬事法上の医療機器）は、広く臨床応用され、我が国の医療及び国民の生活の質の向上に貢献している。特に、股関節は人の生活の基礎となる体幹の支持、歩行などに欠かせない身体組織であり、人工股関節全置換術・人工骨頭置換術によってこれまで良好な臨床成績が得られてきた。

新たな技術の著しい進歩により、より優れた生体親和性インプラントの製造が可能となってきている。新しい技術の一つである三次元積層造形法により作成された人工股関節インプラントは、より優れた臨床成績が期待でき、患者及び医療関係者を含め医療経済上においても有益と考えられる。なお、人工股関節インプラントは、寛骨臼用インプラントと摺動部を含めた大腿骨用インプラントからなる。

本評価指標においては、臨床的必要性が高い人工股関節について、三次元積層造形法により作成されたインプラントの品質、有効性及び安全性に関する必要事項及び承認申請に際し留意すべき事項を挙げる。

### 2. 国内外における開発及び許認可状況

#### ・海外の開発・許認可状況

海外での開発状況は日本に先行している。製品の適用症例は人工股関節全置換術を対象にしたもので、下記のメーカーではカスタムデザインのインプラントを製造・販売している。

Mobelife (Leuven, Belgium) レーザー (<http://www.mobelife.be>)

Ossis (Christchurch, New Zealand) 電子ビーム (<http://www.ossis.co.nz/index.html>)

Adler Ortho (Milano, Italy) 電子ビーム (<http://www.adlerortho.com>)

Exactech (Florida, USA) 電子ビーム (<http://www.exac.com/>)

【参考】切削法によるカスタムインプラントを製造・販売しているメーカーを列挙する。

Stanmore Implant (Elstree, UK)

(<http://www.stanmoreimplants.com/custom-hip-implants.php>)

Scandinavian Customized Prosthesis (SCP, Trondheim, Norway)

(<http://www.scp.no/Default.asp>)

Biomet (Warsaw, USA)

(<http://www.biomet.com/orthopedics/pmi/>)

Symbios (Yverdon-Les-Bains, Switzerland)

([http://www.symbios.ch/en/p\\_hanche/avantages.htm](http://www.symbios.ch/en/p_hanche/avantages.htm))

Orthodynamics Ltd (Gloucestershire, UK)

(<http://www.orthodynamics.co.uk/custom-services/cannulok/>)

・国内の開発・許認可状況

国内においては、インプラントメーカーの一つである Lima 社 (Udine, Italy, <http://www.limacorporate.com>) が寛骨臼用インプラントを承認され販売している。大腿骨用インプラントについては積層造形法によるインプラントは承認・販売されていない。

- ① 「DELTA TT CUP」 日本 Lima 社 (京セラ社からも Scrum TT cup として販売)
- ② 「DELTA ONE TT CUP」 日本 Lima 社
- ③ 「DELTA REVISION TT CUP」 日本 Lima 社



### 3. 適用可能な疾患

変形性股関節症、特発性大腿骨頭壊死症、急速破壊型股関節症、関節リウマチなどに伴う股関節炎などに対する、人工股関節全置換術、人工骨頭置換術に用いるインプラントである。また人工股関節再置換術にも適応があり、特に骨欠損を生じ通常の初回用人工股関節インプラントでは対応困難な例に有用と考えられる。

### 4. インプラントを作製する機器について

#### a) 機器及び開発企業の状況 (調査のみ)

積層造形機として EBM S12, A1, A2, Q10 (Arcam AB 社、Möln dal, Sweden, <http://www.arcam.com>) が使用されている。EBM Q10 が最新機種で、ビーム間の幅が小さく設計精度の進化が期待されているが、本邦には現時点で存在しない。

#### b) 設計製造手法 (患者データの取り込み方、3次元構築のアルゴリズム等)

患者データは CT 撮像 (helical CT) により得られ、DICOM 形式によるデータとして保存されるのが一般的である。CT データに関しては匿名化し個人情報が出ることがないようにする。人工股関節作成に関して MRI 撮像によるデータを基にしたインプラントは

渉猟する限り現時点では皆無である。

CT 撮像領域は骨盤：腸骨～坐骨、大腿骨：大腿骨頭～大腿骨顆部を含む範囲である。撮像条件として、slice thickness は 1-3 mm の範囲で、slice 間 gap は 2-3 mm の範囲で用いられることが多く、Field of view (FOV)は症例のサイズにもより欧米では 38-44、本邦では女性例が多いこともあり 36 程度である。電圧は 120 kV、電流は骨盤部で 200 mA、膝以遠では 100 mA 程度が一般的である。

DICOM 形式による患者 CT データは STL file に変換され、製作ソフトによって骨の 3 次元モデルが構築されるのが一般的である。また製作した骨モデルに適合した 3 次元 CAD モデルを作成する。制作ソフトとして MIMICS (Materialise, <http://www.materialise.com>) が汎用されているが、その他にも

- ・ Analyse (the Clinique Mayo Amira, <http://amira.zib.de>)
- ・ 3D Doctor (<http://ablesw.com/3d-doctor>)
- ・ BioBuild (Anatomics, <http://www.qmi.asn.au/anatomics>)
- ・ SliceOmatic (TomoVision, <http://www.omovision.com>)

などがある。スムージング処理は報告によって様々で、統一された方法はない。

骨皮質の閾値に関しては部位や症例の大きさによっても異なり、150 HU～600HU と報告により幅がある。

#### 【参考資料】

- 1) ConforMIS, Inc. CT Protocol Reference Guide. pp1-13,2008.
- 2) Biomet Patient matched implants. CT protocols.
- 3) Bagaria V, et al. Chapter 1: Medical applications of rapid prototyping – A new horizon. In Advanced applications of rapid prototyping technology in modern engineering. Eds Hoque M, InTech, pp1-20,2011.
- 4) Sugano N, et al. Accuracy evaluation of surface-based registration methods in a computer navigation system for hip surgery performed through a posterolateral approach. Comp Aid Surg 2001; 6: 195-203.

#### c) 作製時に求められる精度・再現性・有効性

STL データをもとに積層造形機にて人工股関節を作成する際に求められる精度は、少なくとも 400  $\mu\text{m}$  未満は必要と考えられる。EBM S12 仕様では、造形精度は 400  $\mu\text{m}$  程度である。作製されたインプラントモデルに関して、コンピューター上での設置シミュレーションにて適切な設置が得られるか検証する必要がある。

#### 【参考資料】

- 5) 未来型人工関節を目指して -その歴史から将来展望まで- 吉川秀樹・中野貴由・松岡

厚子・中島義雄編 日本医学館 2013.

## 5. 原材料に関して考慮すべき項目

### a) 原材料の物理的特性

化学組成、金属組成、結晶性、内部欠陥の評価、原材料の引っ張り強度、疲労強度試験が重要な項目となる。物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合には、その工程を経た後の材料について評価する。Arcam AB 社が供給している積層造形機用の金属粉末は、Titanium Ti6Al4V, Titanium Ti6Al4V EL1, Titanium Grade2, Cobalt-Chrome, ASTM F75 の 4 種類であるが、Titanium Ti15Zr4Nb4Ta を使用した金属片の報告もある。

### b) 原材料の生物学的安全性

ISO (Ti-6Al-4V:5832-3, Co-Cr-Mo:5832-4, 5832-6, 5834-12 など) , ASTM (Ti-6Al-4V: F-1108-04, F1472-02, F1580-12, Co-Cr-Mo: F75-07, F799-11, F1537-11 など)、JIS 0304(溶出試験)が必須となる。インプラントに残留する金属粉による生物学的影響について留意する必要がある。

### 【参考資料】

5) 未来型人工関節を目指して -その歴史から将来展望まで- 吉川秀樹・中野貴由・松岡厚子・中島義雄編 日本医学館 2013.

## 6. 作製されたインプラントについて考慮すべき項目

### a) 製作時に求められる精度・再現性（構造、デザイン、強度等）

多孔質表面について、骨形成の点からインプラント表面の孔の直径は 50~400  $\mu\text{m}$  が望ましいと報告されている一方、1000  $\mu\text{m}$  以上の多孔質表面を有する大腿骨用インプラントでも良好な骨形成を得たとする報告はある。設計精度は前述のとおり、少なくとも 400~500  $\mu\text{m}$  未満は必要である。

なおカスタムインプラントのデザインについて以下に要件を列挙する。

#### 寛骨臼用インプラント

- ・カップシェルの直径
- ・カップシェルの幅
- ・フランジ・補強部のデザイン
- ・スクリュー孔の位置と数

#### 大腿骨用インプラント

- ・ステムの長さ
- ・ステムの太さ

- ・ステムの弯曲
- ・ステム遠位部の形状（スリットのデザイン）
- ・スクリー孔を有する場合、位置と数
- ・表面処理の種類
- ・表面加工の範囲
- ・ステムネック部の直径
- ・ステムネック部の頸体角
- ・ステムネック部のオフセット
- ・ステムネック部の骨頭接合部形状

【参考資料】

- 6) Albrektsson T, et al. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981; 52 : 155-170.
- 7) Haddad RJ Jr, et al. Biological fixation of porous-coated implants. *J Bone Joint Surg Am.* 69: 1459-1466, 1987.
- 8) Sugano N, et al. Spongy metal Lübeck hip prostheses for osteoarthritis secondary to hip dysplasia. *J Arthroplasty.* 1994; 9 : 253-262.
- 9) Matsui M, et al. The metal cancellous cementless Lbeck total hip arthroplasty. Five-to-nine-year results. *J Bone Joint Surg Br.* 1998; 80 : 404-410.
- 10) 平成 21 年度次世代医療機器評価指標作成事業 カスタムメイド分野審査 WG 報告書 平成 22 年 3 月.
- 11) 整形外科カスタムメイド人工股関節に関する評価指標 薬食機発 1207 第 1 号（平成 23 年 12 月 7 日）

b) 物理的、化学的特性及び生物学的、機械的安全性の評価

気孔率に関しては骨形成の観点から 30~70 %が望ましいとする報告がある。一方で気孔率が高くなると力学的強度が減少するため、力学的安全性を担保するには 30~40 %が適当とする報告がある。

【参考資料】

- 6) Albrektsson T, et al. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981; 52 : 155-170.
- 7) Haddad RJ Jr, et al. Biological fixation of porous-coated implants. *J Bone Joint Surg Am.* 69: 1459-1466, 1987.

#### b-1) インプラントの堅牢性

インプラントが ISO (ISO 7206-4 2010 年版) や ASTM1440 に準じた十分な力学的強度を有することを検証する。または製品の構造や形状等の工夫によりそのようなリスクが起きないことをリスクマネジメントできている場合にはその説明をすることで十分である。

#### b-2) 形状・寸法の安定性

良好な設計精度のもとで、インプラントのマクロデザインに関する形状・寸法の安定性を担保する必要がある。

#### b-3) 滅菌の有効性

多孔質表面では表面積が大きくなり、滅菌過程が重要となる。

#### c) 有効性

### 7. 臨床試験時に評価すべき項目

既存インプラントと同等あるいはそれを上回るインプラントの安全性（物理的・化学的・生物学的）が FEA（応力集中部の数値を算出）や疲労強度試験によって担保されれば、治験の必要は必ずしも必要ではないかもしれない。

#### a) 安全性

生物学的安全性・物理的安全性（ISO 7206-4 や ASTM1440 に準じた疲労強度を有すること）を担保し、既存の人工股関節よりも安全性に劣る点があってはならない。

#### b) 有効性

臨床成績において、既存の人工股関節よりも有効性に劣る点（ゆるみ・破損）があってはならない。

#### 【参考資料】

- 5) 未来型人工関節を目指して -その歴史から将来展望まで- 吉川秀樹・中野貴由・松岡厚子・中島義雄編 日本医学館 2013.
- 11) 整形外科カスタムメイド人工股関節に関する評価指標 薬食機発 1207 第 1 号（平成 23 年 12 月 7 日）

### 8. 将来への展望

三次元積層造形法による金属インプラントが作製可能となり、生物学的・力学的安全性が担保されれば臨床適応は可能な段階となってきた。ただし、安全性を検証する以前の段階である、骨格データを抽出する際の CT 閾値や、モデル作成ソフトに関する諸条件についても今後の整備が必要である。例えば骨皮質輪郭抽出における CT 閾値について、症例の年



年齢・性別・体格により骨皮質・海綿骨の状況は異なり、症例ごとに骨皮質の閾値設定が必要となることも考えられる。こうした検証には、新鮮屍体骨を用いた CT 撮像・CT 値を設定した皮質骨の抽出・骨モデル及びインプラントデザイン・インプラント試作・インプラント設置にいたる一連の過程を検証する必要があるかもしれない。

また、摺動部に関しても三次元積層造形法を用いたインプラントの作製が行われる場合には、wear に関する hip simulator 試験を行い、従来の結果と同等か上回ることを検証する必要がある。

三次元積層造形法によるインプラントとして、まず多様なサイズを有するレディメイドのシステムが作製・認可され、必要に応じてミニマムカスタマイズしたカスタムメイドインプラントを作製していくという流れが、整形外科カスタムメイド人工股関節に関する評価指標でも示されており、現実的と考える。治験の必要性について、生物学的・力学的安全性が十分に担保されれば、必ずしも必要ないと考える。

