

平成17年度戦略的技術開発委託費
医療機器ガイドライン策定事業
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)

医療機器評価指標ガイドライン
体内埋め込み型材料分野(生体親和性インプラント)
開発WG報告書

平成18年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

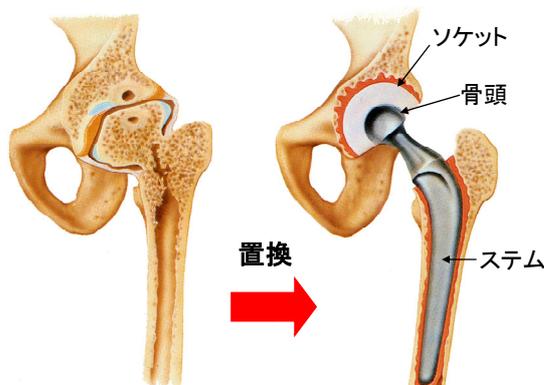
目 次

1. 当該技術分野の概要	1
2. ガイドライン作成の意義	2
3. ガイドラインの検討過程	3
4. 平成 17 年度の検討結果	4
4.1 ガイドラインの位置づけ	4
4.2 開発ガイドラインの内容及び製品ターゲット	4
4.3 臨床試験が省略可能な場合の取扱いについて	5
4.4 製品毎に必要な評価項目の抽出	6
4.5 関連する規格・基準の抽出リスト	9
4.6 今後の実施内容と役割分担	14
参考資料	
・体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)WG 委員名簿	15
・体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント) 開発 WG 議事概要	16
・整形インプラント関連通知等抽出リスト	20
・人工股関節関連論文抽出リスト	22
・議論に使用したパワーポイント図表集	29
・整形インプラント関連の通知等	43
・Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis (Nature Materials より)	85
・整形インプラントの安全のための評価と標準化 (リウマチ科より)	93
・我が国の産業に寄与する技術標準作成方策－医療機器の産業の活性化に貢献する JIS の作成－ (標準化と品質管理より)	100

1. 当該技術分野の概要

高齢化社会の進行と治療技術の進歩により、インプラント製品(体内埋入治療機器)の使用量が年々増加しているが、インプラント産業全体の特徴として、海外依存度が高く、国産メーカーの育成、国内医療機器産業の振興などの国家施策・戦略が求められる分野でもある。革新的な材料技術と設計製造技術を融合させた整形インプラント製品で、生体との親和性に優れ、長期間体内に埋入して使用されるインプラントを「生体親和性インプラント」と位置づけて、検討を行うこととする。特に、高齢者に多い大腿骨近位部骨折は、今後20年間で患者数が2.5倍に増加することが予測されており、東洋人に合った新規人工関節の開発が急務である。ISO ビジネスプランによると、整形インプラント分野の世界的な市場規模は、9000億円、年率5%以上の持続的成長分野で、ISO/ TC150(外科用インプラント)においては、最重点分野に位置づけられている。人工股関節の世界市場規模は、85万件/年の手術件数で、2000億円となっている。当該技術分野の代表である人工股関節置換術の概要及び人工股関節製品のイメージを以下に例示する。

人工股関節置換術(失われた股関節機能を再生)



・変形性関節症
・大腿骨骨折等

・人工股関節

人工関節の魅力

- ・寝たきりの解消
- ・関節の疼痛の消滅(無痛性の獲得)



人工股関節製品のイメージ

2. ガイドライン作成の意義

整形インプラント製品では、生物学的安全性以外に力学(構造)的安全性が長期の臨床成績に影響を与えることが多いため、製品のデザインの変更及び使用される材料の材質の改良が、欧米では積極的に行われている。それに対して、我が国では、承認前例のない新製品では、薬事承認申請を出してから製造承認が認可されるまでには、2年程度を要しているため、新製品が認可された時点では、既に時代遅れになってしまうことが懸念されている。また、その間収入も得られないため、企業として積極的に取り組めない面がある。米国において短期間で効率的に製品が実用化できる要因の一つが、膨大な規格・基準、ガイドライン等の蓄積とその効率的な運用によりもたらされていることは確かである。日本の企業が、国際的な生存競争に勝つためには、現在、標準化されている技術を活用して、さらに、それに世界に誇れる先端技術を、いち早く付加した新製品を開発することが重要となる。

リスクの最小化とベネフィットの最大化の概念に基づき、新製品の研究開発から前臨床段階までで必要となる評価の概念及び性能評価試験並びに臨床試験に関する「開発ガイドライン」を作成することは、革新的整形インプラント製品の早期導入及び患者のQOLの向上、製造業者の新製品開発意欲の向上及び開発投資の削減、薬事審査の透明化・効率化、医療機器産業の活性化並びに国際競争力強化の観点から急務である。新規整形インプラント製品の薬事審査の円滑化を目的として、工学的評価基準を中心に体系化し、最終的には、日本整形外科学会等の関連学会からの科学的根拠に基づいた技術ガイドライン案としてまとめることが重要となる。

3. ガイドラインの検討過程

第1回開発WG会議

ガイドライン案の検討を開始する基礎として、改正薬事法のポイント、薬事申請、人工股関節の臨床的な不具合、新材料開発の動向に関して事務局から説明がなされた。インプラント製品の産業動向、売れ筋製品にみる開発コンセプト、ガイドラインの位置づけ、ガイドラインの製品ターゲット、臨床試験が省略可能な場合の考え方、並びに本年度の進め方に関して、座長の進行のもと議論が行われた。

第2回開発WG会議

1回WG会議での議論を受け、現状の通知の内容について確認した。その後、ガイドラインの位置づけ及びガイドラインの内容、臨床試験のあり方、臨床試験が省略可能な場合の考え方等について議論した。また、人工関節等の整形インプラントに関連する規格・基準(120件)の整理及び関連論文(100件)を抽出した結果について検討した。

今年度の主な検討内容は、以下の通りである。

国外も含め、国内からの新規製品の申請が非常に少ないことに関して、議論が行われた。新材料に関するアイデアを頂いても、治験や審査にかかる経費を見積ると、患者に対しては役に立つと感じるが、後で見込めるメリットと対比すると採算が合わないため、取り組む気にならない現状がある、との意見が出された。

摺動部の摩耗粉の低減、摩耗粉による骨溶解の減少、脱臼しにくい構造、ストレスシールドリングの減少、長期固定力の増加、及び東洋人の骨格構造に最適な製品開発等が、新技術と考えられ、20年～30年以上(現状の2倍)の長期臨床成績が出てくる製品に対応できるガイドライン案を検討することが確認された。

臨床試験に関しては、例えば2機関、30例で、2年間で見る基準があるが、どのような場合に臨床試験を省略可能にできるのかを含め、新製品に対する臨床試験はどうあるべきかについて議論が行われた。その際には、過去の臨床経験で問題がないかどうか、文献的な検索を徹底して行う必要性が指摘された。最初に人工股関節を中心に検討し、人工膝関節、脊椎固定具等、他の関節へ適応可能にする必要性が議論され、また、全国の病院(1500施設を目標)等へのアンケート調査、国際動向調査、日本整形外科学会等での議論を加え、より良い内容にブラッシュアップする必要性に関して議論がなされた。

4. 平成 17 年度の検討結果

4.1 ガイドラインの位置づけ

審査側では、安全性・有用性に対して不十分な面が多いとの指摘が多い反面、申請者側からは、細部からの指摘が多く、製品開発のコンセプトが伝わっていないのではとの指摘がある。開発側と審査側のやり取りがスムーズに進む内容とするとともに臨床使用上の視点(患者への負担の軽減を目指す)に重点を置き、新材料・新技術を用いた製品を開発・申請する整形インプラント製品の品質の保証、有用性・安全性を判断する内容の位置づけとする。具体的には、前臨床試験に重点を置きつつ、臨床試験を含めて検討し、国内企業の開発意欲が急速に低下する懸念(海外企業との格差の増大)を打開し、開発意欲の向上を目指した内容とする。さらに、ガイドラインの策定に際しては、輸入業者にも利用されることを考慮し、これまでの臨床使用における不具合報告の解析と十分な対策、専門家の意見を反映させ、妥当性を十分に検証する必要がある。

4.2 開発ガイドラインの内容及び製品ターゲット

人工股関節の解決すべき点としては、摺動部の摩耗粉の低減、摩耗粉による骨溶解の減少、脱臼しにくい構造、ストレスシールドの減少、ボーンイングロース等による長期生物学的固定力の増加、及び東洋人の骨格構造に最適な新製品開発等がある。新材料+新技術で、20年~30年以上(現状の2倍)の長期臨床使用を目指し、今後の5年間を目安に製造承認申請可能な技術開発イメージを以下に例示する。

(1) 高潤滑・低摩耗人工股関節

クロスリンクポリエチレンと Co-Cr-Mo 合金で得られる性能以上を目指す。

- ・高潤滑機構を有する表面処理(表面性状、MPC 処理等)
- ・高耐久性ポリエチレンの製造技術
- ・潤滑機能を有するデザイン等
- ・傾斜機能材料の応用等

(2) 長期固定を維持するタイプの人工股関節

ポーラス構造+HA 等コーティング技術で得られる性能以上を目指す。

- ・インプラント用に成分設計された材料の適用
- ・東洋人の骨格構造(髓腔の形状)に最適で、回旋力に対して抵抗力を持つデザイン
- ・表面ポーラス化手法に関して、一部の脱落が生じない機構の採用
- ・新しい界面構造技術の採用
- ・より優れた骨セメントの適応、骨補強材、骨補填材の採用等

人工関節の歴史においては、良いと思った新製品において長期臨床成績が悪かったという歴史を繰り返している面がある。それらを1年、2年である程度判断できるガイドラインが有用となる。20年以上の長期成績が出てくる製品に関して、新規人工関節を開発・申請する際の評

価項目を示し、従来品より非劣性であることを立証できるような推奨項目を記載する。

クロスリンクに関しては、第1世代から第2世代の製品が出てくる可能性がある。表面処理に関しては、さらに進化することが考えられ、界面だけではなく、デザインそのものが変わった製品が出てくる可能性がある。感染のことを考えると、抗生剤入りや生体活性化型の骨セメント、骨セメントの物理的性質、有機成分の溶解性を調査に加えることは意義深い。骨形成因子(BMP)を人工関節表面にコーティングする技術は、後1、2年が出てくる可能性がある。さらに、再置換を考慮すると補強材及び充填材を含めて検討することとする。

臨床試験に関しては、例えば2機関、30例で、2年間で見る基準がある。どのような場合に臨床不要にできるのかを含め、意味のある内容の治験とし、臨床治験がどうあるべきか詳細に検討する。その際には、過去の臨床経験で問題がないかどうか、文献的な検索を徹底しておかなければならない。Ti-6Al-4V合金と同じ製造プロセスで同じマイクロ組織を持つチタン合金では、臨床不要で問題はないが、Co-Cr合金の臨床経験では影響する場合もある。例えば、工学的には、カーボン量を少なくすると伸びが向上するため、カーボン量を少なくしたが臨床的には不具合を経験している。

4.3 臨床試験が省略可能な場合の取り扱いについて

安全性を十分に確保しつつ、臨床試験が省略可能な場合について、部品毎に詳細に検討する。

(1) 寸法とデザインに関する項目

(a) モデューラー部品のサイズ変更

- ・ 骨頭径
- ・ ネック長
- ・ オフセット長
- ・ ステムサイズ

(b) モデューラー部品の細部デザインの変更

- ・ 寛骨臼コンポーネントの表面加工範囲

(2) ポリエチレン

新しい製造プロセスの場合には、密度、強度、耐久性が同等以上。

(3) インプラント用に成分設計された材料の適応

- (a) 高生体適合性元素(例えば、Ti、Zr、Nb、Ta等)で成分設計。
- (b) 既承認合金と同様な製造(溶解、鍛造、熱処理プロセス等)。

なお、特殊技術がある場合には、製品の品質に対して十分な保障を立証すること。

- (c) 既承認合金より、高耐食性(溶出量が少なく、アノード分極特性が優れる)
- (d) 細胞適合性評価試験及びラット等の埋植試験で既承認合金と同等以上で、感作性が無く、遺伝毒性が陰性。
- (e) 既承認合金の材料規格値を全て満足。
- (f) 素材の 10^8 回疲労強度が既承認合金より高い。

例えば、これらの(a)～(f)の全てを満足し、長期インプラント用チタン合金として開

発され、JIS T 7401-4に規格化されているTi-15Zr-4Nb-4Ta合金がある。

(4) 新規セラミックス

基本的には臨床試験が必要

4.4 部品毎に必要な評価項目の抽出

ガイドライン作成の基礎として、整形インプラントに関連する通知の詳細に関して内容を確認し、革新的な人工股関節を開発する際に必要となる評価項目を検討した。また、新規人工関節の評価に有用な規格基準に関して調査を実施し、摺動部とステム部に関して、合計100件の規格・基準を抽出し、体系的に整理した。さらに、関連深い臨床論文に関して調査を実施し、約100件の論文を抽出した。摺動部とステム部に分かれ、関連する規格・基準及び文献等から、新規人工股関節の開発において必要となる評価項目、試験方法、推奨事項、特記事項に関して構成部品毎に詳細に検討した。100件の規格・基準の内容に関して詳細な検討を行い、新製品に適応する場合の問題点を明確化しつつ、新製品開発に有用な評価方法を抽出・整理した。さらに、EU指令、ヨーロッパ及び米国の薬局方に関する情報から、インプラントに関連する記述を抽出した。これらの検討結果を総合的に判断して、構成部品毎に新規人工股関節の開発に必要な評価項目、試験方法、推奨事項、特記事項に関して検討し、体系的に整理するとともに革新的な人工関節を開発する際に必要な試験項目のフローチャートを今後作成する。また、実証試験として、国際的な人気製品3社の人工股関節に関して、実製品を用いた評価法を検討し、人工股関節ステムボーンイングロース部の密着性に関して強度評価を実施した。得られた結果と臨床成績で報告されている結果を総合的に判断し、密着強度等の推奨値について検討している。部品毎の評価項目の詳細な検討結果及びフローチャートに基づき、革新的な人工股関節を開発する際に必要な開発ガイドラインの文章化を行う予定である。

人工股関節の評価項目と推奨項目のイメージ

1. 摺動部

評価項目	評価方法	推奨項目	特記事項
<p>1.1 カップ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原材料 ・ サイズ・設計情報（カップ径, 粗さ等） ・ 強度 ・ 耐久性 ・ 表面処理 ・ ・ ・ <p>1.2 骨頭</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 材料（Co-Cr-Mo 合金, セラミックス, 傾斜機能材料等） ・ サイズ・設計情報(穴の大きさ, 長さ, 穴の表面粗度) ・ 耐久性 ・ 衝撃特性(セラミックス) ・ 破壊靱性(セラミックス) ・ ・ ・ <p>1.3 摺動部摩耗量の評価</p> <p>1.4 摺動部耐久性評価</p> <p>1.5 メタルシェル</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 材料 ・ サイズ・設計情報 ・ 強度 ・ 表面処理 ・ 耐久性 ・ ・ <p>1.6 スクリュー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 材料 ・ サイズ・設計情報 ・ 強度 ・ 耐久性 ・ <p>1.7 臨床試験での評価項目</p>			

2. ステム部

評価項目	評価方法	推奨項目	特記事項
<p>2.1 ステム</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 材料 ・ ミクロ組織と決定する加工法 ・ 寸法・設計情報 ・ 表面性状 ・ 耐久性 ・ 表面改質の位置 ・ ノッチ感受性 ・ ・ ・ <p>2.2 表面改質</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ コーティング層の範囲（大きさ, 位置, 厚さ） ・ 結晶学的解析 ・ 多孔性(平均細孔径)分析 ・ 引張強度 ・ 剪断強度 ・ 耐久性 ・ 剥離性, 溶解性 ・ 動物試験(生物学的固定力) ・ ・ ・ <p>2.3 骨セメント</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 材料 ・ 強度 ・ ・ <p>2.4 プレート</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 材料 ・ 強度・剛性 ・ 耐久性 <p>2.5 応力分布解析</p> <p>2.6 臨床試験での評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ・ ・ 			

4.5 関連する規格・基準の抽出リスト

1. インプラント関連 JIS

- (1) JIS T 0301:2000 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法
- (2) JIS T 0302:2000 金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法
- (3) JIS T 0303:2000 人工関節用材料のピンオンディスク法による摩耗試験方法
- (4) JIS T 0304:2002 金属系生体材料の溶出試験方法
- (5) JIS T 0305:2002 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法
- (6) JIS T 0306:2002 金属系生体材料の不動態皮膜のX線光電子分光法(XPS)による状態分析
- (7) JIS T 7401-1:2002 外科インプラント用チタン材料-第1部:チタン
- (8) JIS T 7401-2:2002 外科インプラント用チタン材料-第2部:Ti-6Al-4V 合金展伸材
- (9) JIS T 7401-3:2002 外科インプラント用チタン材料-第3部:Ti-6Al-2Nb-1Ta 合金展伸材
- (10) JIS T 7401-4:2002 外科インプラント用チタン材料-第4部:Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金展伸材
- (11) JIS T 7401-5:2002 外科インプラント用チタン材料-第5部:Ti-6Al-7Nb 合金展伸材
- (12) JIS T 7401-6:2002 外科インプラント用チタン材料-第6部:Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金展伸材
- (13) JIS T 7402-1:2005 外科インプラント用コバルト基合金-第1部:コバルト-クロム-モリブデン鑄造合金
- (14) JIS T 7402-2:2005 外科インプラント用コバルト基合金-第2部:コバルト-クロム-モリブデン合金展伸材
- (15) JIS T 7402-3:2005 外科インプラント用コバルト基合金-第3部:コバルト-クロム-タンゲステン-ニッケル合金展伸材
- (16) JIS T 7402-4:2005 外科インプラント用コバルト基合金-第4部:コバルト-クロム-ニッケル-モリブデン-鉄合金展伸材
- (17) JIS T 7403-1:2005 外科インプラント用鉄基合金-第1部:ステンレス鋼
- (18) JIS T 7403-2:2005 外科インプラント用鉄基合金-第2部:高窒素ステンレス鋼

2. 人工股関節全般

- (1) ISO/TR 16142 Medical devices--Guidance on the selection of standards in support of recognized essential principles of safety and performance of medical devices
- (2) ISO TR 14283 Implants for surgery--Fundamental principles
- (3) ISO 16061 instrumentation for use in association with non-active surgical implants--General requirements
- (4) ISO 14630 Non-active surgical implants--General requirements
- (5) ISO 21534 Non-active surgical implants--Joint replacement implants--Particular requirements
- (6) ISO 21535 Non-active surgical implants--Joint replacement implants--Specific requirements for hip-joint replacement implants
- (7) ISO 7206-1 Implants for surgery--Partial and total hip joint prostheses--Part1 : Classification and

- designation of dimensions
- (8) ISO 7206-2 Implants for surgery--Partial and total hip joint prostheses--Part2 : Articulating surfaces made of metallic, ceramic and plastics materials
 - (9) ISO 7206-3 Implants for surgery--Partial and total hip joint prostheses--Part3 : Classification and designation of dimensions
 - (10) ISO 7206-4 Implants for surgery--Partial and total hip joint prostheses--Part4 : Determination of endurance properties of stemmed femoral components without application of torsion
 - (11) ISO 7206-6 Implants for surgery--Partial and total hip joint prostheses--Part6 : Determination of endurance properties of head and neck region of stemmed femoral components
 - (12) ISO 7206-8 Implants for surgery--Partial and total hip joint prostheses--Part8 : Endurance performance of stemmed femoral components with application of torsion
 - (13) ISO 7206-10 Implants for surgery--Partial and total hip joint prostheses--Part10: Determination of resistance to static load of modular femoral heads
 - (14) ISO 5834—4 Implants for surgery--Ultra-high-molecular-weight polyethylene--Part 4:Oxidation index measurement method
 - (15) ISO 5834 — 5 Implants for surgery--Ultra-high-molecular-weight polyethylene--Part 5:Morphology assessment method
 - (16) ASTM F1440-92 Standard Practice for Cyclic Fatigue Testing of Metallic Stemmed Hip Arthroplasty Femoral Components Without Torsion (Reap proved 1997)
 - (17) ASTM F2003-00 Standard Guide for Accelerated Aging of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene
 - (18) ASTM F2003-02 Standard Practice for Accelerated Aging of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene after Gamma Irradiation in Air
 - (19) ASTM F2009-00 Standard Test Method for Determining the Axial Disassembly Force of Taper Connections of Modular Prostheses
 - (20) ASTM F1612-95 Standard Practice for Cyclic Fatigue Testing of Metallic Stemmed Hip Arthroplasty Femoral Components with Torsion
 - (21) ASTM F1820-97 Standard Test Method for Determining the Axial Disassembly Force of a Modular Acetabular Device (Reap proved 2003)
 - (22) ASTM F2009-00 Standard Test Method for Determining the Axial Disassembly Force of Taper Connections of Modular Prostheses
 - (23) ASTM F2028-00 Standard Test Methods for the Dynamic Evaluation of Glenoid Loosening or Disassociation
 - (24) ASTM F2033-00a Standard Specification for Total Hip Joint Prosthesis and Hip Endoprosthesis Bearing Surfaces Made of Metallic, Ceramic, and Polymeric Materials
 - (25) ASTM F2102-01 Standard Guide for Evaluating the Extent of Oxidation in Ultra-High-Molecular- Weight Polyethylene Fabricated Forms Intended for Surgical Implants

3. 摩耗関連

- (1) ISO TR9325 Implants for surgery--Partial and total hip joint prostheses--Recommendations for simulators for evaluation of hip joint prostheses
- (2) ISO TR9326 Implants for surgery--Partial and total hip joint prostheses--Guidance for laboratory evaluation of change of form of bearing surfaces
- (3) ISO 14242-1 Implants for surgery--Wear of total hip-joint prostheses--Part 1 : Loading and displacement parameters for wear-testing machines and corresponding environmental conditions for test
- (4) ISO 14242-2 Implants for surgery--Wear of total hip-joint prostheses--Part 2 : Methods of measurement
- (5) ISO 14243-1 Implants for surgery -- Wear of total knee-joint prostheses -- Part 1: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with load control and corresponding environmental conditions for test
- (6) ISO 17853 Wear of implants materials--Polymer and metal wear particles--Isolation, characterization and quantification
- (7) ASTM F732-00 Standard Test Method for Wear Testing of Polymeric Materials for Use in Total Joint Prostheses
- (8) ASTM F2025-00 Standard Practice for Gravimetric Measurement of Polymeric Components for Wear Assessment

4. コーティング処理等

- (1) ISO 13779-2 Implants for surgery--Hydroxyapatite--Part 2 : Coatings for hydroxyapatite
- (2) ISO 13779-4 Implants for surgery--Hydroxyapatite--Part 4 : Determination of coating adhesion strength
- (3) ASTM C 633-01 Standard Test Method for Adhesion or Cohesion Strength of Thermal Spray Coatings
- (4) ASTM F1044-99 Standard Test Method for Shear Testing of Calcium Phosphate Coatings and Metallic Coatings
- (5) ASTM F1659-95 Standard Test Method for Bending and Shear Fatigue Testing of Calcium Phosphate Coatings on Solid Metallic Substrates
- (6) ASTM F1854-01 Standard Test Method for Stereological Evaluation of Porous Coatings on Medical Implants
- (7) ASTM F1875-98 Standard Practice for Fretting Corrosion Testing of Modular Implant Interfaces: Hip Femoral Head-Bore and Cone Taper Interface
- (8) ASTM F1926-99 Standard Test Method for Evaluation of the Environmental Stability of Calcium Phosphate Coatings

- (9) ASTM F1047 Standard Test Method for Tension Testing of Calcium Phosphate and Metallic Coatings'
- (10) ASTM F1147-99 Standard Test Method for Tension Testing of Calcium Phosphate and Metal Coatings
- (11) ASTM F1160-00 Standard Test Method for Shear and Bending Fatigue Testing of Calcium Phosphate and Metallic Medical and Composite Calcium Phosphate/Metallic Coatings
- (12) ASTM F1714-96 Standard Guide for Gravimetric Wear Assessment of Prosthetic Hip-Designs in Simulator Devices
- (13) JIS H 8666 「セラミック溶射皮膜試験法」
- (14) ASTM C633 ドイツ規格 (DIN 50 160-A) フランス規格 (AFNOR NF A91-202) の調査

5. 素材関連及び素材レベルでの評価方法関連

- (1) ISO 5834-1 Implants for surgery--Ultra-high-molecular-weight polyethylene--Part 1:Powder form
- (2) ISO 15374 Implants for surgery--Requirements for production of forgings
- (3) ISO 16428 Implants for surgery--Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
- (4) ISO 16429 Implants for surgery--Measurements of open-circuit potential to assess corrosion behavior of metallic implantable materials and medical devices over extended time periods
- (5) ISO 17475 Corrosion of metals and alloys--Electrochemical test methods--Guidelines for conducting potentiostatic and potentiodynamic polarization measurements
- (6) ASTM F746-87 (1999) Standard Test Method for Pitting or Crevice Corrosion of Metallic Surgical Implant Materials
- (7) ASTM F1659-95 Standard Test Method for Bending and Shear Fatigue Testing of Calcium Phosphate Coatings on Solid Metallic Substrates
- (8) ASTM F1854-01 Standard Test Method for Stereological Evaluation of Porous Coatings on Medical Implants
- (9) ASTM F1854-98 Standard Test Method for Stereological Evaluation of Porous Coatings on Medical Implants
- (10) ASTM F1875-98 Standard Practice for Fretting Corrosion Testing of Modular Implant Interfaces: Hip Femoral Head-Bore and Cone Taper Interface
- (11) ASTM F1926-99 Standard Test Method for Evaluation of the Environmental Stability of Calcium Phosphate Coatings
- (12) ASTM F2003-00 Standard Guide for Accelerated Aging of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene
- (13) ASTM F2024-00 Standard Practice for X-ray Diffraction Determination of Phase Content of Plasma-Sprayed Hydroxyapatite Coatings
- (14) ASTM G3-89 Standard Practice for Conventions Applicable to Electrochemical Measurements in

Corrosion Testing (Reap proved 1999)

- (15) ASTM G5-94 Standard Reference Test Method for Making Potentiostatic and Potentiodynamic Anodic Polarization Measurements (Reap proved 1999)
- (16) ASTM G82-98 Standard Guide for Development and Use of a Galvanic Series for Predicting Galvanic Corrosion Performance (Reap proved 2003)
- (17) ASTM G99-04 Standard Test Methods for Wear Testing with a Pin-on-Disk Apparatus

6. FDA 510k 関連

- (1) Draft Guidance Document for The Preparation of Premarket Notification [511K] Applications for Orthopedic Devices
- (2) Requirements for Ultrahigh Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE) Used in Orthopedic Devices
- (3) Class II Special Controls Guidance Document: Hip Joint Metal/Polymer Constrained Cemented or Uncemented Prosthesis; Guidance for Industry and FDA
- (4) Guidance Document for The Preparation of Premarket Notifications for Ceramic Ball Hip Systems
- (5) Guidance Document for Testing Acetabular Cup Prostheses
- (6) Guidance Document for Femoral Stem Prostheses
- (7) Calcium Phosphate (Ca-P) Coating Draft Guidance for Preparation of FDA Submissions for Orthopedic and Dental End osseous Implants
- (8) 510 (K) Information Needed for Hydroxyapatite Coated Orthopedic Implants
- (9) Guidance for Industry on the Testing of Metallic Plasma Sprayed Coatings on Orthopedic Implants to Support Reconsideration of Post market Surveillance Requirements

7. 摩耗関連文献

- [1] Wang A.: 'A unified theory of wear for ultra-high molecular weight polyethylene in multi-directional sliding', Wear 248, 38-47, 2001
- [2] Turell M., et al : 'Quantification of the effect of cross-path motion on the wear rate of ultra-high molecular weight polyethylene', Wear 255, 1034-1039,2003
- [3] Kaddick C., et al.: 'Hip simulator wear testing according to the newly introduced standard ISO 14242', Proc Instn Mech Engrs, Vol. 215, part H, 429-442, 2001

4.6 今後の実施内容と役割分担

最初に人工股関節を例とし、人工膝関節、脊椎固定具等の他の関節へ適応できるようにする必要性が要望された。臨床報告の徹底した検索を行い、過去の失敗例を含め、情報を収集する。臨床報告から教訓を引き出し、推奨する前臨床試験項目を下記のグループに分けて検討する要望が出された。また、手術し易さ及び正確に手術ができる器具も、手術機械も臨床成績を出す上で大事な要素となるため、調査対象に含めることが要望された。日本整形外科学会等での議論を加え、さらにより良い内容に改良すること、また、ガイドラインのまとめ方を検討している人で、文献検索等に熟知し社会学に精通する方を委員に加え、さらに、全国大学医学部や市中大病院の関係部所にアンケートを送り、広く意見を求めることなどが課題として挙げられた。

(1) 摺動部グループ

- ・臨床での摩耗量についての調査

臨床成績での平均線摩耗量の調査→体積摩耗率への換算→シミュレータでの摩耗量の評価との相関性に関する調査

- ・デザインに関する調査

(2) ステム部グループ

- ・固定性に関する有用な評価方法に関する調査

- ・デザインに関する調査

- ・チタン合金のノッチ感受性評価及び骨との長期固定性の評価

以上を踏まえて、推奨項目及び特記事項を検討し、関連する通知、規格・基準を参考し、ガイドライン案を取りまとめる。

参考資料

体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)開発WG委員名簿

(敬称略、五十音順)

飯田 寛和 (副座長)	関西医科大学整形外科学講座主任教授
上野 勝	日本メディカルマテリアル(株) 研究開発統括部研究部長
藏本 孝一	ナカシマプロペラ(株)ナカシマメディカル事業部部長
高取 吉雄	東京大学医学部整形外科学助教授
中村 孝志 (座長)	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学講座 整形外科学教授
松下 富春	中部大学生命健康科学研究所教授
村上 輝夫	九州大学大学院工学研究院知能機械システム部門 材料・生体機能学講座教授
安永 裕司	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 人工関節・生体材料学講座教授
龍 順之助	日本大学医学部整形外科学講座主任教授

開発WG事務局

多屋 秀人、岡崎 義光 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント) 開発 WG 議事概要

(1) 第1回開発WG会議

1. 開催日時 : 平成18年2月17日(金)

2. 配付資料

- 資料 1 関係者名簿
- 資料 2 医療機器開発ガイドライン策定事業の概略
- 資料 3 ガイドラインの進め方に関する資料
- 資料 4 人工股関節の市場規模及び開発の必要性
- 資料 5 改正薬事法のポイント, 薬事申請, 人工関節の不具合, 新材料開発動向等に関する資料
- 資料 6 人工股関節の評価項目と推奨事項のイメージ
- 資料 7 調査する本のリスト
- 資料 8 整形インプラント関連通知等の調査リスト
- 資料 9 人工股関節関連等の規格調査リスト
- 資料 10 Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis, nature materials 3 (2004), 829-836.
- 資料 11 整形インプラントの安全のための評価と標準化, リウマチ科, 34(2005), 686-692.
- 資料 12 我が国の産業に寄与する技術標準作成方策—医療機器の産業の活性化に貢献するJISの作成—, 標準化と品質管理, 59(2006), 20-29.

3. 議事概要

第1回会議の開催にあたり, 産業技術総合研究所人間福祉医工学研究部門赤松幹之研究部門長から挨拶があった。各委員から自己紹介が行われた後, 京都大学医学研究科整形外科中村孝志教授が本WG座長に選出された。座長からの挨拶後, 配布資料に基づき審議が行われた。

最初に, 経済産業省医療・福祉機器産業室近藤裕之室長補佐から医療機器開発ガイドライン検討事業の概略及び対象ガイドライン5分野が制定された経緯について説明が行われた。厚生労働省側では, 審査の迅速化の観点から, 経済産業省側では開発の迅速化の観点から合同事業で進められている。次世代の医療機器で, 今までの延長線上では予測ができない医療機器を対象にガイドライン策定を進めることになっている。

ガイドライン案作成を開始する基礎として, 改正薬事法のポイント, 薬事申請, 人工股関節の不具合, 新材料開発動向に関して事務局から説明がなされた。

インプラントの産業動向, 国内での売れ筋製品にみる開発コンセプト, ガイドラインの位置

づけ、ガイドラインのターゲット、臨床不要な場合の考え方の例、本年度の進め方、調査内容及び役割分担について、座長の進行のもと議論が行われた。

人工股関節の市場規模及び開発の必要性に関して説明があった。高齢者に多い大腿骨近位部骨折は、今後20年間で患者数が2.5倍に増加することが予測されており、東洋人に合った新規人工関節の開発が急務となる。ISO ビジネスプランによると、整形インプラント分野の市場規模は、9000億、年率5%以上の成長分野で、非常に積極的に議論がなされている。例えば、人工股関節の世界市場規模は、85万件/年の手術件数で、2000億円となっている。

我が国のインプラント分野の特徴として、新しい材料及び新しい製造技術に関する研究開発は行われているが、製品化の前で断念するケースが非常に多い。例えば、動物試験等では、材料の適合性が良くなるにつれて従来材料との差が出にくくなるにもかかわらず、治験を含め多くのデータが求められる。良くなっているのに負担が大きくなるため、開発意欲が削がれ、開発を断念する結果となっている。また、国内での使用実績がないため、ISOでの発言力も弱くなっていることを改善するためにもガイドラインが重要となる。

国外も含め、国内からの新規製品の申請が非常に少ないことに関して、製造業者の立場を含めて、議論が行われた。例えば、新材料に関するアイデアを頂いても、治験や審査にかかる経費を見積ると、患者に対しては役に立つと感じるが、後で見込めるメリットと対比すると採算が合わないため、取り組む気にならない現状がある。ちょっとした改良でも審査の時間がかかるし、なかなか通らないので、その先に取り組めない現実もある。臨床の立場としては、安全で性能が良いものは使いたいが、気になる点として、せっかく優れた製品を出しても、今の保険制度の中では十分に評価されていない面がある。

人工股関節の解決すべき点としては、摺動部の摩耗粉の低減、摩耗粉による骨溶解の減少、脱臼しにくい構造、ストレスシールドの減少、ボーンイングロース等による長期生物学的固定力の増加、及び東洋人の骨格構造に最適な製品開発等、今後、5年を見わたしたときに出てくる新技術と考えられる。また、デザインの変更に関して判断基準がないため、日本人に合わせたデザイン開発する場合でも、使用実績の多いTi-6Al-4V合金であれば、一部変更でできる範囲と考え、新材料使用等の新規性を入れるかどうか、企業としては非常に悩むところである。デザイン変更だけでよい場合の判断基準が明確化できれば、審査側でも自信をもって審査できることが可能となる。ただし、同じデザインでも表面処理が異なれば、かなり臨床成績が違う場合があるので、ハードルを下げすぎないように注意する必要がある。人工関節の歴史において、良いと思って出した新製品の長期臨床成績が悪かったという歴史を繰り返している面がある。それらを1年、2年である程度判断できるガイドラインが必要となる。今回の人工股関節は、20年～30年以上の臨床成績を目標としている。1年、2年では、ほとんど変化が出てこないが、10年経ち、あるいは15年、20年以上の長期成績が出てくると、良いものは非常に良い成績が出てくる。20年以上の長期成績が出てくるようなものに関して対応できるようなガイドラインを作ることが重要となる。

ガイドラインのターゲットに関しては、表面処理に関しては、さらに進むことが考えられ、クロスリンクに関しては、第1世代から第2世代との言い方をし、まだ違った製品が出てくる

可能性がある。界面だけではなく、デザインそのものが変わった製品が出てくる可能性がある。材料に対する強度、デザインの上で、少なくとも FEM 解析上でストレスが何キロ以上にならないような形状のデザインにしておくといったようなことは出てくる可能性がある。手術し易さ及び正確に手術ができる器具も、手術機械も臨床成績を出す上で大事な要素となるため、調査対象に含めることが重要となる。感染のある患者のことを考えると、抗生剤入りの骨セメント、骨セメントの物理的性質、有機成分の溶解性を調査に加えることは意義深い。骨形成因子 (BMP) を人工関節表面にコーティングする技術は、後 1, 2 年で出てくる可能性がある。ビタミンを添加してポリエチレンの劣化を抑える技術も可能性がある。

臨床治験に関しては、例えば 2 機関、30 例で、2 年間で見る基準があるが、どのような場合に臨床不要にできるのかを含め、臨床治験はどうあるべきかについて議論する必要がある。その際には、過去の臨床経験で問題がないかどうか、文献的な検索を徹底しておかなければならない。Ti-6Al-4V 合金と同じ製造プロセスで同じマイクロ組織を持つチタン合金では、臨床不要で問題はないが、Co-Cr 合金の臨床経験では影響する場合もある。例えば、工学的にはカーボン量を少なくすると伸びが向上するため、カーボン量を少なくしたが不具合を経験している。工学的に行ってよいことと悪いことに関して基準を出したらよいと考える。

ガイドラインの進め方に関しては、最初に人工股関節をターゲットとし、次に人工膝関節、生体親和性インプラント材料となると脊椎固定具も重要となるため、他の関節を含め、今回のメンバーで意見を出しまとめていければ、臨床の問題点は大体議論することができる。カスタムデバイスを含め、人工股関節の摺動部と骨との固定部 (デザインを含む) であるステム部に分けて調査・議論を進めることとする。また、社会学、ガイドラインのまとめ方を検討している人で、文献検索に熟知し、社会学に精通する方を委員に加えることとする。開発ガイドライン案をまとめ、日本整形外科学会等で議論頂くことにより、さらに有用な内容となる。

(2) 第2回開発WG会議

1. 開催日時 : 平成18年3月7日(火)

2. 配付資料

- 資料 2-1 第1回体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)議事録(案)
- 資料 2-2 医薬審第526 厚生省医薬安全局審査管理課長通知
- 資料 2-3 事務連絡 医療機器審査 No. 29
- 資料 2-4 医薬審第1043号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知
- 資料 2-5 第一次評価のためのガイドライン抜粋
- 資料 2-6 人工骨, 人工関節及び関連製品
- 資料 2-7 人工股関節の評価項目と推奨事項のイメージ
- 資料 2-8 ボーイングロース及びインプラント用チタン合金の特性
- 資料 2-9 関連規格リスト
- 資料 2-10 人工股関節関連論文リスト
- 資料 2-11 整形インプラント関連通知等.
- 資料 2-12 平成17年度報告書案
- 資料 2-13 3/16 親委員会報告概要
- 資料 2-14 3/16 親委員会報告 PP

3. 議事内容

第2回の開催にあたり, 前回の議事録の確認を行った。前回の議論を踏まえ, 通知について新製品開発をする際の問題点に関して議論を行った。同等性の解釈及び同等性の立証の困難さに関して議論がなされた。特に, 通知状では新製品開発がかなり困難となる状況を打開し, 今回のガイドラインが同等性の立証に役立つ内容にすることが重要となる。特殊な例に縛られることなく, 国際水準と比較して審査しなくても良い項目に関して明確化する必要がある。現状, 困っている事例を集め, 解析することにより, より具体化できると考えられる。

ガイドラインの位置づけ及び内容, 部品毎の評価項目の検討, 臨床試験のあり方, 臨床試験が省略可能な場合の考え方に関して, 配布資料に基づき議論を行った。さらに, 今後, 実施する内容に関して確認した。

整形インプラント関連通知等抽出リスト

● 関連の深い通知

- (1) 整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて(平成12年3月28日医薬審第526号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
- (2) 整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関するQ&A(平成12年12月28日事務連絡：医療機器審査No.29)
- (3) 医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について(平成11年7月9日医薬審第1043号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)
- (4) 医療用具製造申請の手引 第十版 4.14 人工骨，人工関節及び関連製品の抜粋
- (5) 第一次評価のためのガイドライン抜粋
- (6) 新医療用具承認申請書添付資料概要作成の手引きについて(平成11年1月28日医薬審第85号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

● 関連のある通知等

1. 医療用具関係法令通知集 2000
 - ・人工股関節等整形用インプラント製品の承認申請書の作成上の留意事項について(平成10年10月26日事務連絡No.98-3)
 - ・医療用具製造の承認申請について(平成11年7月9日医薬発第827号)
2. 医療用具関係法令通知集 2000 追補版
 - ・整形インプラント製品における承認書の記載について(平成12年10月6日医療機器審査No.23)
3. 医療用具製造申請の手引 第十版
 - ・表 2-8 クラスⅢに該当する医療用具のうち，原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要な医療用具の例
 - ・5.2.1 医療用具の承認事項の一部変更承認申請，新規承認申請が必要な変更の範囲の事例(平成12年3月31日医薬審第549号)
4. 医療用具の規格基準 2001
 - ・医療用具の臨床試験の実施に関する基準(平成4年7月1日薬発第615号)
 - ・医療用具の臨床試験の実施に関する基準適用臨床試験成績に添付すべき資料(平成4年7月1日薬機第152号)
 - ・医療用具の臨床試験の実施に関する基準(医療用具GCP)マニュアル(平成5年3月1日事務連絡)
 - ・医療用具の臨床試験の実施に関する基準(医療用具GCP)に係るQ&A(平成5年9月28日

事務連絡：審査実務連絡 93-4)

- ・器具器械に係る治験の計画の届出等に関する取扱い(平成 12 年 4 月 7 日医薬審第 555 号)
- ・滅菌バリデーション基準(平成 9 年 7 月 1 日医薬監第 1 号)

5. その他

- ・医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について(平成 16 年 11 月 15 日事務連絡：医療機器審査 No.19)
- ・整形外科インプラント製品の承認申請における治験不要条件としての同等性(バイオマテリアルー生体材料 20-3, 2002)

人工股関節関連論文抽出リスト

- (1) Davies Jp, Harris WH. Tensile bonding strength of the cement-prosthesis interface. *Orthopedics*. 1994; 17; 2: 171-173.
- (2) Harris WH. Is it advantageous to strengthen the cement-metal interface and use a collar for cemented femoral components of total hip replacements? *Clin Orthop*. 1992; 285.
- (3) Hanson PB, Walker RH. Total hip arthroplasty cemented femoral component distal stem centralizer effect on stem centralization and cement mantle. *J Arthroplasty*. 1995; 10; 5: 683-688.
- (4) Harris WH, Mulroy Jr. RD, Barrack RL. Improved cementing techniques and femoral component loosening in young patients with hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 1992; 75-B: 385-389.
- (5) Wang A.: 'A unified theory of wear for ultra-high molecular weight polyethylene in multi-directional sliding', *Wear* 248, 38-47, 2001
- (6) Turell M., et al : 'Quantification of the effect of cross-path motion on the wear rate of ultra-high molecular weight polyethylene', *Wear* 255, 1034-1039,2003
- (7) Kaddick C., et al,: 'Hip simulator wear testing according to the newly introduced standard ISO 14242', *Proc Instn Mech Engrs*, Vol. 215, part H, 429-442, 2001
- (8) Davies JP, Harris WH. Fatigue strength of cement-metal interface: comparison of metal, metal with precoating, and metal with rough surface and precoating. *Trans 16th Soc For Biomaterials*. 1990: 35.
- (9) E. Keating M, Meding J, Faris P, Ritter M. Polyethylene Wear in Cemented Total Hip Arthroplasty. *Semin Arthroplasty*. 1994; 5(1): 17-19
- (10) Kelley S, Lachiewicz P, Hickman J, Paterno S. Relationship of Femoral Head and Acetabular Size to the Prevalence of Dislocation. *Clin Orthop*. 1998; 355: 163-70.
- (11) Livermore J, Listrup D, Morrey B. Analysis of Cemented Total Hip Repolyethylene Acetabular Component. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1990; 72: 518-28.
- (12) Ritter M, Keating E, Faris P. Survival Analysis of Cemented Total Hip Replacements. *Semin Arthroplasty*. 1990; 1: 7-11.
- (13) Charnley J. Low Friction Arthroplasty of the Hip. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 1979. New York, N.Y.
- (14) Muratoglu OK, Bragdon CR, O'Connor D, Perinchieff RS, Estok DM, Jasty M, Harris WH. Larger Diameter Femoral Heads used in Conjunction with a Highly Cross-linked Ultra-high Molecular Weight Polyethylene. *J Arthroplasty*. 2001; 16 (8) Suppl 1: 24-30.
- (15) Sahni iK, Noble PC, Bartz R, Alexander J, Paravic V, Kadakia N. Biomechanical Mechanism of Posterior Hip Dislocation in THA. *44th Annual Meeteing, ORS 1998*. New Orleans, LA.
- (16) Bartz R, Noble P, Sahni I, Paravic V, Kadakia N. The Effect of Head Size on Posterior Dislocation of the Artificial Hip Joint. *44th Annual Meeting, ORG 1998*. New Orleans, LA.
- (17) Giliberty R. Hemiarthroplasty of the Hip Using a Low-Friction Bipolar Endoprosthesis. *Clin Orthop*. 175: 86-92.

- (18) Blewitt N, Mortimore S. Outcome of Dislocation after Hemiarthroplasty for Fractured Neck of the Femur. *Lnjury*. 1992; 23 (5): 320-2.
- (19) Bloebaum R, Mihalopoulos N, Jensen J, Dorr L. Postmortem Analysis of Bone Growth into Porous-Coated Acetabulum Components. *J Bone Joint Surg*. 1997, 79A: 1013-22.
- (20) Kranlonic BJ, Bailey AM. Performance Characteristics of the Converge Porous Acetabular System. On file with Centerpulse Orthopedics, Document Number 1001-45-041, 2002.
- (21) Roaner B, Pstak P, Greenwald S. Cup Liner Conformity of Modular Acetabulum Designs. *Scientific Exhibit, 62nd AAOS, published in Orthopedic Transaction*. 1995; 19 (2): 469-470.
- (22) Bartz RL Noble PC, Kadakia NR, Tullos HS. The Effect of Femoral Component Head Size on Posterior Dislocation of the Artificial Hip Joint. *J Bone Surg (AM)*. 2000; 82(9): 1300-7.
- (23) Nadzadi ME, Pederson DR, Callaghan JJ, Brown TD. A Mode of Dislocation Occurring without Impingement / Lever-Out. *47th Annual Meeting, ORS 2001*. San Francisco, CA.
- (24) Burroughs BR, Hallstrom BR, Golladay GJ, Harris WH. Dislocation without Impingement. Department of Continuing Education. *31st Annual Course, A New Era in Total Hip Arthroplasty*, Oct 3-6, 2001. Boston, MA.
- (25) Burroughs BR, Hallstrom BR, Golladay GJ, Harris WH. Dislocation without Impingement. Department of Continuing Education. *31st Annual Course, A New Era in Total Hip Arthroplasty*, Oct 3-6, 2001. Boston, MA.
- (26) The problem is osteolysis, *CORR*, 311, 1995, p46
- (27) Granular histiocytosis of pelvis lymph nodes following total hip arthroplasty, D.G.Hicks et al., *JBJS* 78-A, 1996, p.482
- (28) Cytokine production in human macrophages containing wear debris, P.A.Campbell et al., 5th World Biomaterials Congress, Toronto, 1996, paper 547
- (29) PE wear particle morphology in capsule vs osteolytic lesions, P.A.Campbell et al., 43rd ORS, San Francisco, 1997, paper 67
- (30) Quantification of the number of polyethylene wear particles in total joint replacements, A.Kobayashi et al., 5th World Biomaterials Congress, Toronto, 1996, paper 658
- (31) Quantitative analysis of polyethylene wear particles in osteolytic regions around failed total joint prostheses Kobayashi et al., 43rd ORS, San Francisco, 1997, paper 68
- (32) Measurement of polyethylene wear in metal-backed acetabular cups, P.A.Devane et al., *CORR*, 319, 1995, P.317
- (33) Polyethylene sockets and alumina heads in cemented total hip arthroplasty, N.Sugano et al., *JBJS*, 77-B, 1995, p.548
- (34) Pathology of metal on metal hip prostheses, P.F.Doorm et al., 5th World Biomaterials Congress, Toronto, 1996, paper 180
- (35) Characterization of metal wear particles from metal on metal THR, P.F.Doorm et al., 8th EORS, Amsterdam, 1998, paper 061

- (36) Characterization of metal wear in the periprosthetic tissues of failed metal-on-metal THA prostheses, D.W. Howie et al., AOA, Canberra, 1997
- (37) PE particles of a «critical» size are necessary for the induction of IL-6 by macrophages in vitro, T.Green et al., 43rd ORS, San Francisco, 1997, paper 733
- (38) Have the PE-particles and metal-particles the same behaviour?, Personnel communication, Dr.E.Ingham, Department of Microbiology, University of Leeds, April 1997
- (39) Twenty-year wear analysis of retrieved metal-metal hip prostheses, H.Mckellop et al., 5th World Biomaterials Congress, Toronto, 1996, paper 854
- (40) Twenty-year retrieval analysis of metal-metal hip prostheses, H.Mckellop et al., 42nd ORS, Atlanta, 1996, paper 456
- (41) Total-metal prosthesis of the hip joint : back into the future, B.G.Weber, Z.Orthop.130, 1992, p.306, 18. Survival beyond 15 years of metal-metal Mac-Kee Farrar hip prosthesis, A.Ray, Revue de Chirurgie orthopédique, 92,1996, p.85
- (42) 20-Year results of MKF versus Charnley prosthesis, S.-A.Jacobsson et al., CORR, 329S, 1996, p.560
- (43) Elevated serum cobalt with metal-on-metal articulating surfaces, W.Brodner et al., JBJS 79-B, 1997, p.316
- (44) Cobalt and chromium concentrations in patients with metal-on-metal total hip replacements, J.J.Jacobs et al., 5th World Biomaterials Congress, Toronto, 1996, paper 918
- (45) Systemic release of cobalt and chromium after uncemented total hip replacement, D.K.Kreibich et al., JBJS 78-B, 1996, p.18
- (46) The effects of particulate Co,cr and Co-Cr alloy on human osteoblast-like cells in vitro, M.J.Allen et al., JBJS 79-B, 1997, p.475
- (47) Wear and histopathology of all metal hip endoprostheses, H.G.Willert et al., CORR, 1996, 329S, p.160
- (48) Tumors around implants, V.G.Langkamer et al., J.Arthroplasty, 12, 1997, p.812
- (49) Cancer risk after total hip arthroplasty, T.Visuri et al., CORR, 1996, 329S, p.280
- (50) Total Hip Arthroplasty-A Review of Three Hundred and Thirty-Three Cases with Long Follow-up R.D.Beckenbaugh and D.M.Ilstrup, *Journal of Bone and Joint Surgery*, pp 306-313, Volume 60-A, No.3, 1978.
- (51) Total Hip Replacement with the Charnley Prosthesis P.M. Evanski, T.R. Waugh and C.F. Orofino, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, pp 69-72, No.95, 1973.
- (52) Interim Results of Charnley-Muller Total Hip Arthroplasty, C.M. Evarts, K.E. DeHaven, C.L. Nelson, H.R.Collins and A.H. Wilde, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, pp 193-200, No.95. 1973.
- (53) Clinical Results using the Muller-Charnley Total Hip Prosthesis, W.H. Harris, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, pp 95-101, No.86, 1972.

- (54) The UCLA Charnley Experience: A Long-term Follow-up Study Using Survival Analysis, R.H. Jinnah, B. Chir, H.C. Amstutz, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, pp 164-172, No.211, 1986.
- (55) Manley PA, Vanderby R Jr, Kohles S, Markel MD, Heiner JP. Alterations in Femoral Strain, Micromotion, Cortical Geometry, Cortical Porosity and Bony Ingrowth in Uncemented Collared and Collarless Prostheses in the Dog. *J Arthrop*, 10(1), 1995.
- (56) Keaveny TM, Bartel DL. Effects of Porous Coating, With and Without Collar Support, on Early Relative Motion for a Cementless Hip Prosthesis. *J Biomech*, 26(12), 1993.
- (57) Sugiyama H, Whieside LA, Engh CA. Torsional Fixation of the Femoral Component in Total Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop*, 275, 1992.
- (58) Fuku H. Cementless Hip Prosthesis Design: A Basic Study and Analysis of the Proximal Femur in Normal Japanese People. *J Jpn Orthop Assoc*, 68, 1994.
- (59) Hagiwara M. Morphological Analysis of the Proximal Femur by Computed Tomography in Japanese Subjects. *J Jpn Orthop Assoc*, 69, 1995.
- (60) Okumura Y, Imura S, Takedani H, Bou A. Design of Cementless Femoral Prostheses Adaptive to Secondary Osteoarthritis of the Hip Joint. *J Jpn Orthop Assoc*, 67, 1993.
- (61) Robertson, D.D., Walker, P.S., Granholm, J.W., Nelson, P.c., Weiss, P.J., Fishman, E.K., Magid, D., Design of custom Hip Stem Prostheses Using Three-Dimensional CT Modeling: *Journal of Computer Assisted Tomography* 11(5): 804-809, September / October 1987 Reven Press, Ltd., New York
- (62) Poss, R., Walker, p.s., Robertson, D.D., Reiley, DY., Ewald, F.C., Thomas, W.H., Sledge, C.B.: Anatomic Stem design for press-fit and cemented application in cemented application in cementless total hip arthroplasty. In Fitzgerald, R.H., Jr(ed): *Noncemented Total Hip Arthroplasty*. Hoenix, Raven Press, 1988.
- (63) Walker, P.S., Robertson, D.D.: Design and Fabrication of Cementless Hip Stems: *Clinical Orthopaedics and Related Research* Number 235 October, 1998.
- (64) Lampert, C., Mehlhoff, M., Reily, D.t., Bergman, T., Ross, R.: Four Year Experience with Cementless ASpplication of the Profile Total Hip System January 1986-December 31, 1989: Data on File.
- (65) Owen, T.D., Moran, C.G., mith, S.R., Pinder, I.M.: Results of uncemented porous-coated anatomic total hip replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 76-B(2): 258-262, 1994.
- (66) Engh C.A.,: Hooten, J.P. et al.: Porous-Coated Total Hip Replacement, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, No.298, pp. 89-96, 1994.
- (67) Kilgus, D.J.;Shimaoka, E.E. ; Seeger, L. et al.: Femoral Bone Remodeling After Total Hip Arthroplasty, *Seminars in Arthroplasty*, Vol.4:4, pp. 277-287, 1993.
- (68) Show, J.A.; The Importance of fit, fill and stem size to radiographic and Clinical Results with the Anatomic Medullary Locking Femoral Component:A Review, *Seminars in Arthroplasty*, Vol. 4:3,

- pp. 172-182, 1993.
- (69) Kilgus, D.J.; Paprosky, W.G. et al.: Fixation and Durability: A Comparison of 2, 011 Extensively and 654 Proximally Porous-Coated Femoral Hip Implants of One Design with 2-15 Year Follow-Up, AAOS 1996, Paper No.478.
 - (70) Bobyn, J.P.; Pilliar, R.M.; Cameron, H.V. et al.: The Optimum Pore Size for the Fixation of Porous Surfaced metal Implants by the Ingrowth of Bone, *Ortopaedics and Related Research*, No.150, pp 263-270, July / August 1980.
 - (71) Owen, T.D.; Moram, C.G. et al.: Results of Uncemented Porous-Coated Anatomic Total Hip Replacement, *The Journal of Bone and Surgery*, 76B(82): 258-262 1994.
 - (72) Kabo MJ, Gebhard J, Loren G, Amstutz H. In Vivo Wear of Polyethylene Acetabular Components. *J Bone Joint Surg*, 75-B, 1993.
 - (73) Kesteris U, Ilchman T, Wingstrand H, Önnarfält R. Polyethylene Wear in Scanhip Arthroplasty with a 22mm or 32mm Head. *Acta Orthop Scand*, 67(2), 1996.
 - (74) Kumar P, et al. Low Wear Rate of UHMWPe Against Zirconia Ceramic (9Y-P52) in Comparison to Alumina Ceramic and SUS 316L Alloy. *J of Biomed Mat Res*, 25, 1991.
 - (75) Wroblewski BM, McCullagh PJ, Siney PD. Quality of the Surface Finish of the Head of the Femoral Component and the Wear Rate of the Socket in Long Term Results of the Charnley Low Friction Arthroplasty. *J of Engineering in Medicine*, ImechE, 1992.
 - (76) Ebramzadeh E, Sarmiento A, McKellop H, Llinaf A, Gogan W. The Cement Mantle in Total Hip Arthroplasty - Analysis of long term radiographic results. *J Bone Joint Surg*, 76-A, 1994.
 - (77) Maloney WJ, Jasty M, Rosenberg A, Harris WH. Bone Lysis in Well Fixed Cemented Femoral Components. *J Bone Joint Surg*, 72-B, No, 1990.
 - (78) Kwak BM, Lim OK, Kim YY, Rim K. An Investigation of the Effect of Cement Thickness on an Implant by Finite Stress Analysis. *Int Orthop*, 1979.
 - (79) Kesteris U, Ilchman T, Wingstrand H, Önnarfält R. Polyethylene Wear in Scanhip Arthroplasty With a 22mm or 32mm head. *Acta Orthop Scand*, 67(2) 1996.
 - (80) Kabo JM, Gebhard JS, Loren G, Amstutz Hc. In Vivo Wear of Polyethylene Acetabular Components. *J Bone Joint Surg (Br)*, 75-3, 1993.
 - (81) 飯田寛和ほか アルミナ製骨頭はポリエチレンソケットの摩耗の減少に役立つか
整形外科 VoL48 1003~1008, 1997
 - (82) Friedman RJ, Black J, Galante JO, Jacobs JJ, Skinner HB. Current concepts in orthopaedic biomaterials and implant fixation. *Instr Course Lect*. 1994; 43: 233-55. Review.
 - (83) Chen, PC, mead, EH Pinto, JG, Colwell, CW. Polyethylene wear debris in modular acetabular prostheses. *Clin Orthop*. 1995 Aug; (317) 44-56.
 - (84) Lieberman, JR, Kay, RM, Hamlet, WP, Park, SH, Kabo, JM. Wear of the polyethylene liner-metallic shell interface in modular acetabular components. An in-vitro analysis. *J Arthroplasty*. 1996 Aug; 11 (5): 602-8.

- (85) Fehring, TK, Smith, SE, Braun, ER, Mobley, C, Wang, PL, Griffin, WL. Motion at the modular acetabular shell and liner interface, A comparative study. Clin Orthop. 1999 Oct; (367): 306-14.
- (86) Rosner BI, Postak PD, Greenwald AS. Cup/liner conformity of modular acetabular designs. Scientific Exhibit. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Orlando, FL, February 16-21, 1995.
- (87) Kroeber, MW, Ries, MD, Ashford, F, Lotz, J. Impact biomechanics and pelvic deformation during insertion of press-fit acetabular cups. Scientific Exhibit. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Anaheim, CA, February 4-8, 1999.
- (88) Huk, OL, Bansal, M, Betts, F, Rinnac, CM, Lieberman, JR, Huo, MH, Salvati, EA. Polyethylene and metal debris generated by non-articulating surfaces of modular acetabular components. J Bone Joint Surg Br. 1994 Jul; 76 (4): 568-74.
- (89) Ries MD, Harbaugh M. Acetabular strains produced by oversized press fit cups. Clin Orthop. 1997 Jan; (334): 276-81.
- (90) Rise MD, Scott ML, and Jani S. Relationship between Gravimetric wear and particle Generation in hip simulators: Conventional compared with cross-linked polyethylene. J Bone Joint Surg. Am., Nov 2001; 83: S116-22.

議論に使用したパワーポイント図表集

次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省) /
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)
合同検討会について

厚生労働省: 審査の迅速化の観点
経済産業省: 開発の迅速化の観点

平成17年8月4日: 第一回合同検討会

- ・各検討会の設置趣旨について
- ・評価指標ガイドラインについて
- ・評価ガイドライン設定の対象候補について

平成17年9月13日: 第二回合同検討会

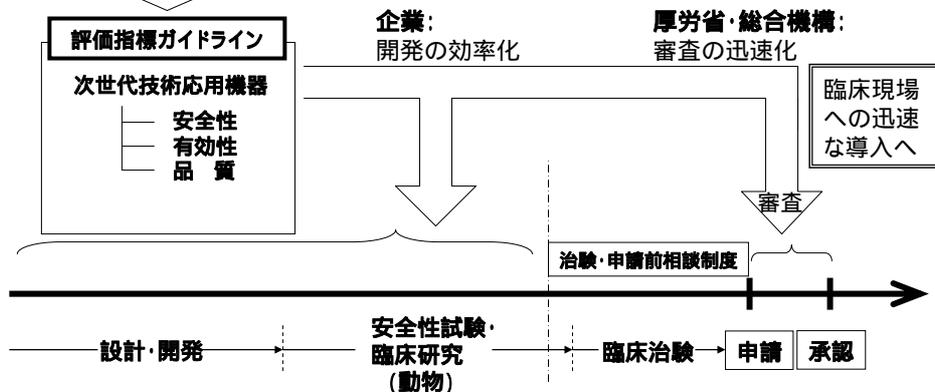
- ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
- ・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について

次世代医療機器評価指標ガイドラインの整備

次世代に発展する技術分野(例)

- | | | |
|-------------|---------------|------------|
| ・人工心臓 | ・再生医療に資する医療機器 | ・カプセル内視鏡 |
| ・ロボット手術システム | ・培養血管 | ・同軸性人工骨 |
| ・心疾患治療システム | ・培養角膜 | ・薬剤局所投与治療器 |
| ・人工視覚システム | ・人骨格筋芽細胞心筋修復 | |

技術可能性・ニーズにより5分野を選定



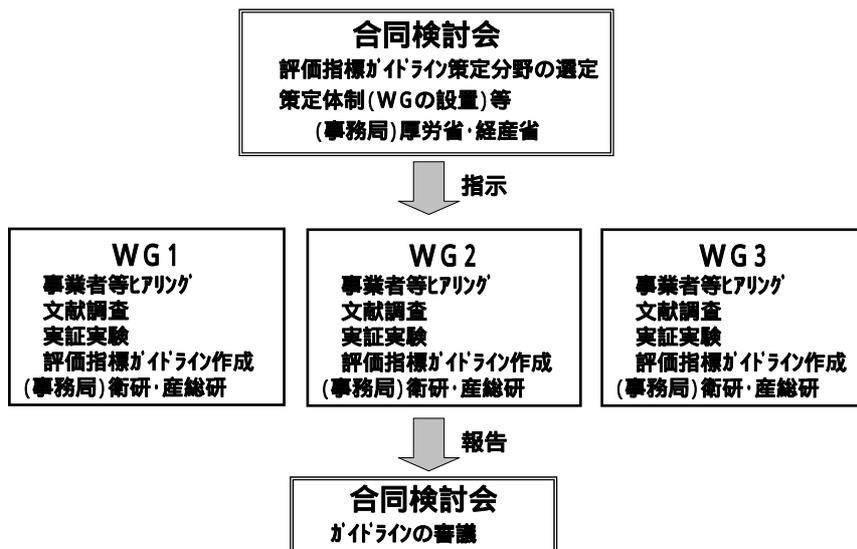
(注) 総合機構: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医療機器評価指標ガイドラインの策定対象5分野

平成17年9月13日に開催された第2回次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省) / 医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会において決定

METIS 7分野	ガイドライン策定対象分野	検討が予定されている具体例
	ナビゲーション医療	手術ロボット
	リボソーム等のデリバリーシステム	
	体内埋め込み型材料	生体親和性インプラント
	体内埋め込み型能動型機器	高機能人工心臓システム
	再生医療	心筋シート

評価指標ガイドラインの検討体制



医療機器のクラス分類と薬事申請での分類

クラス	分類	例	薬事申請での分類	
	不具合が生じた場合でも、 人体へのリスクが極めて低いもの。	血液分析装置等体外診断装置， X線フィルム，メス・ハサミ等， 歯科技工用用品等	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">一般医療機器</div> 承認不要	
	不具合が生じた場合でも、 人体へのリスクが比較的低いもの。	MRI等画像診断機器，電子内視鏡，消化器用カテーテル， 超音波診断装置，歯科用合金等	厚生労働大臣が基準を定めた品目 ↓ 第三者認証機関による認証	JIS等基準のない承認対象品目 ↓ 厚生労働大臣による承認
	不具合が生じた場合、 人体へのリスクが比較的高いもの。	整形インプラント，透析器， バルーンカテーテル，コンタクトレンズ等	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">高度管理医療機器</div> ↓	
	不具合が生じた場合、 生命の危険に直結する恐れがあるもの。	人工心臓弁，ペースメーカー，ステント等	厚生労働大臣による承認 (医薬品医療機器総合機構での審査)	

薬事法：安全性重視で**産業化の視点が弱い**

承認申請書，STED(添付資料概要)，添付資料により審査

添付書類

- イ．起源又は発見の経緯および外国の使用状況
- ロ．仕様の設定に関する資料
- ハ．安定性及び耐久性に関する資料**
- ニ．基本要件基準への適合性を説明する資料**
- ホ．性能に関する資料**
- ヘ．リスク分析に関する資料**
- ト．製造方法の管理に関する資料
- チ．臨床試験の試験成績に関する資料

信頼性調査

信頼性基準，GLP及びGCPへの適合性調査

新薬事法による承認・審査の手続きについて

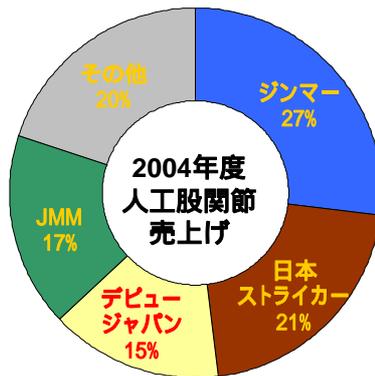
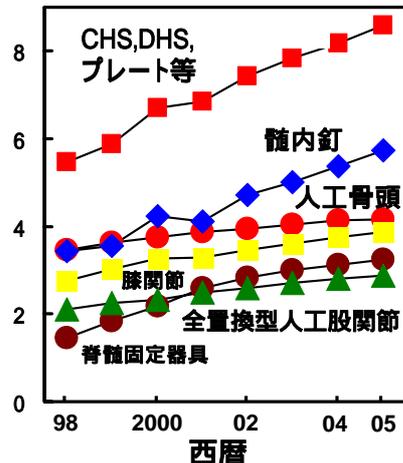
インプラントの市場：整形外科系

ISOビジネスプラン：重点分野
 整形インプラント世界市場 9000億, 5%以上の成長



総数
(万個)

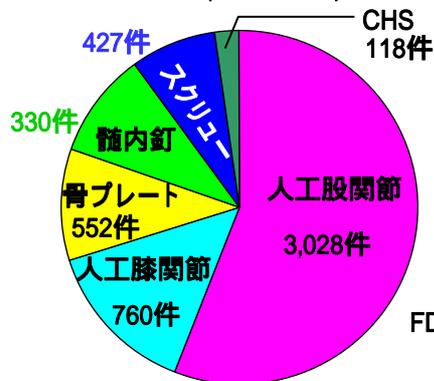
85%以上輸入に依存



大腿骨骨折 20年間で患者数 2.5倍

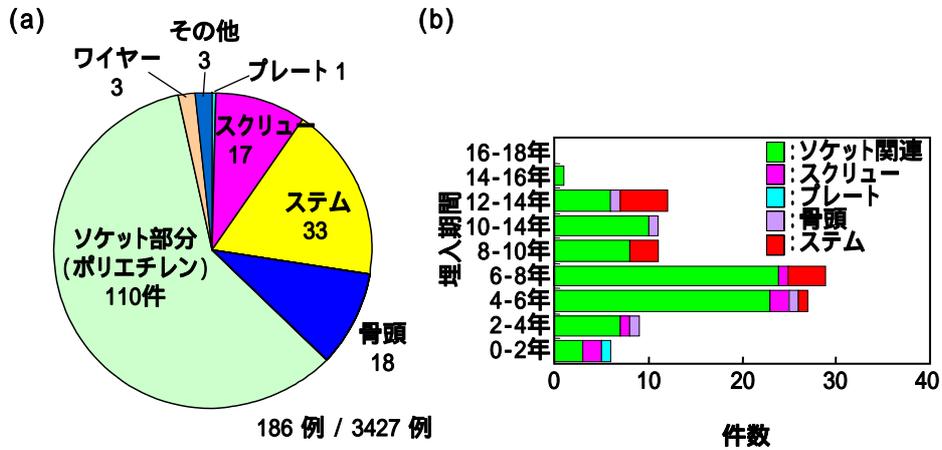
不具合例の抽出

- 調査対象：医学中央雑誌DB及びMEDLINE DB
 (国内臨床雑誌)
 抽出件数(1992-2001): 56,555件 ➡ 破損等件数: 666件
- 調査対象：FDA不具合データベース
 抽出件数(1992-2001): 15,927件 ➡ 破損件数: 5,488件

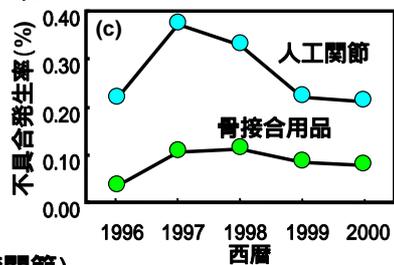
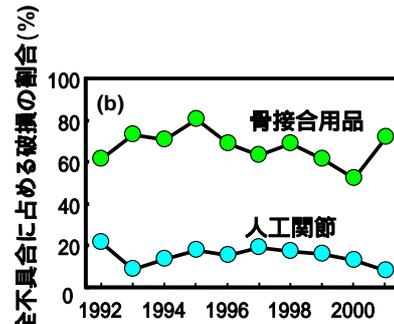
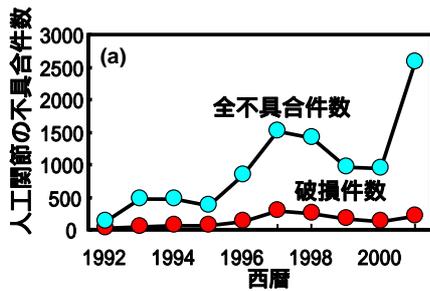


FDA-DB: Manufacturer and User Facility Device Experience Database

国内誌での破損報告



(a) 人工骨頭・股関節の破損箇所, (b) 人工骨頭・股関節の破損時期

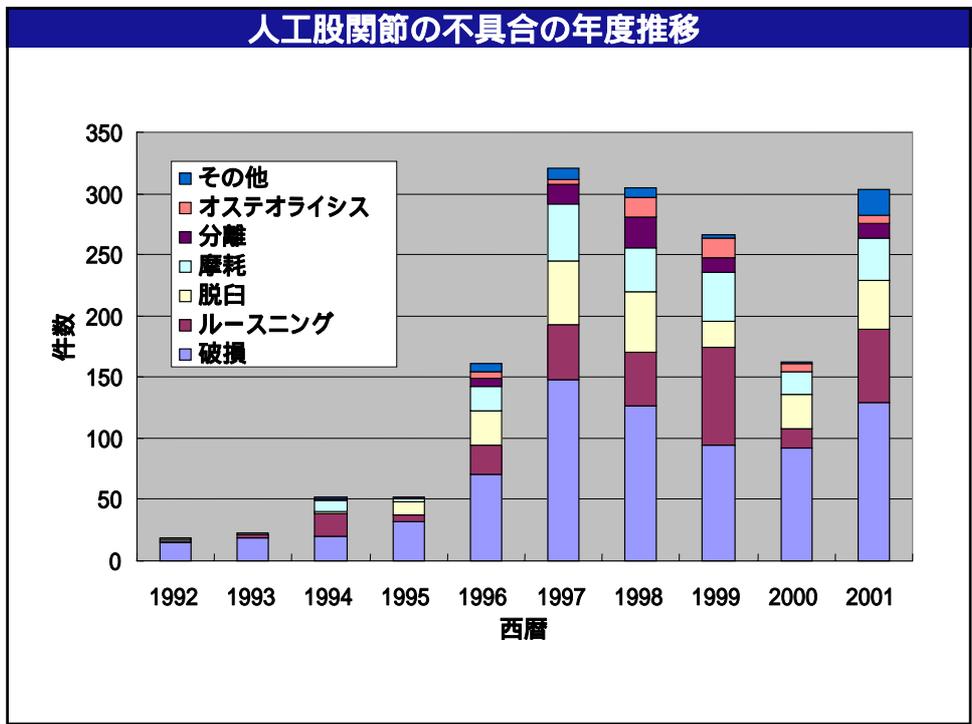
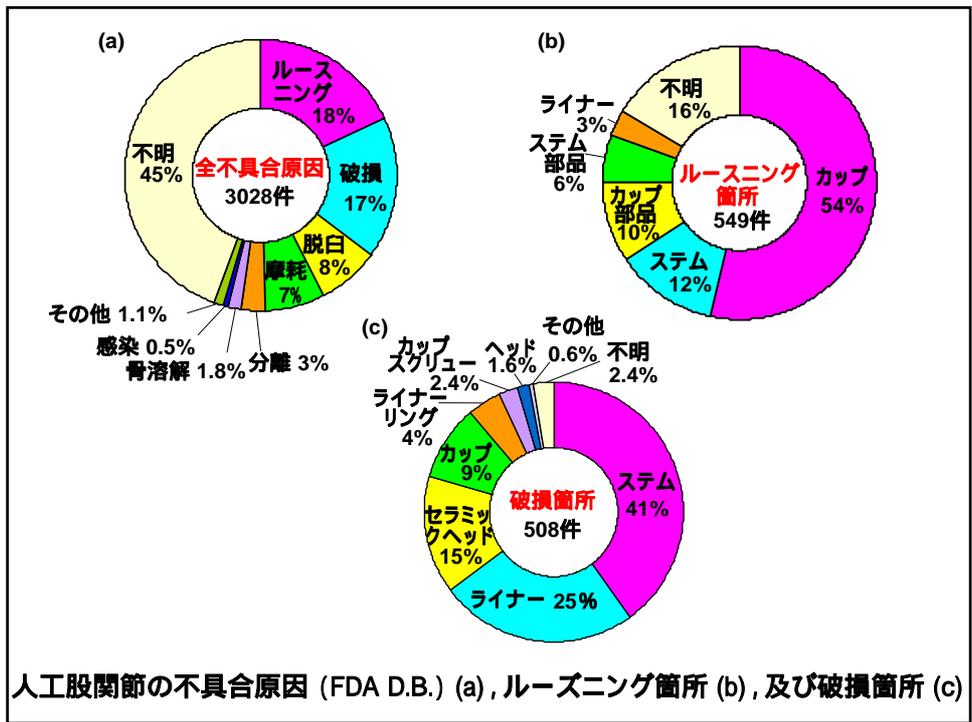


FDA不具合件数の年度推移

(a) 人工関節(人工股関節及び人工膝関節),

(b) 全不具合に占める破損の割合,

(c) 骨接合用品及び人工関節の不具合発生率(調査対象: 50万件/年)



ポリエチレンの破損例



関西医科大学付属枚方病院 飯田寛和教授提供

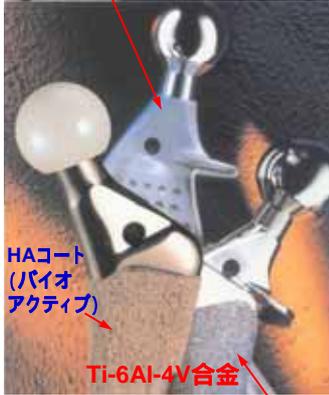
セラミックス対セラミックスの破損例



関西医科大学付属枚方病院 飯田寛和教授提供

ボーイングロース(セメントレスシステム)

鍛造 Co-Cr-Moセメントステム
PMMAプレコーティング+
マクロテクスチャー処理
(セメント/金属界面の疲労強度3倍)



HAコート
(バイオ
アクティブ)

Ti-6Al-4V合金

ステム形状: 台形
Ti-Nidium処理

純Tiファイバー
メタルコーティング
(拡散結合)



アパタイトコーティング グリッドプラストHAステム



ピースポラスコート
(疲労強度の低下を防止)



鏡面仕上げ:
インピンジによる
摩耗を防止

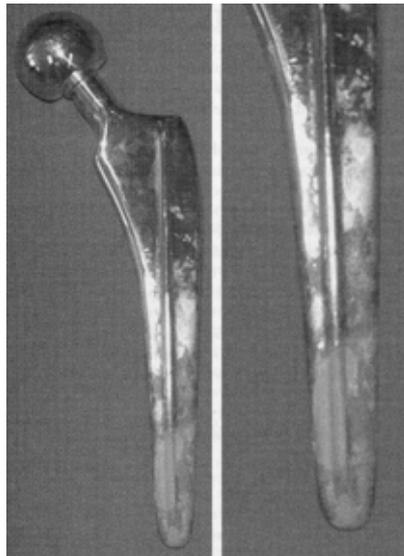
キャンセラス
構造チタン
ポラスコーティング



ノッチ感受性の
高いTi合金の
疲労強度の
低下を防止

セメントステム: 高強度Co-Cr-Mo
高強度ステンレス鋼
(オルトロン引張強度: 1050MPa)

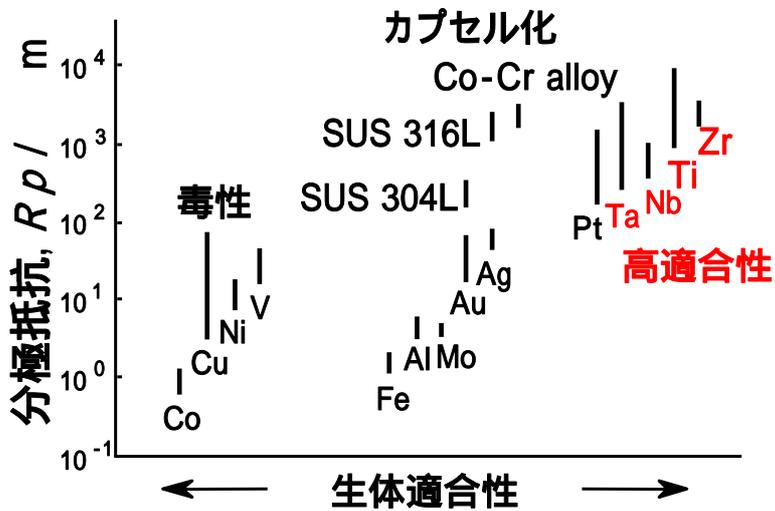
人工股関節ステムの腐食



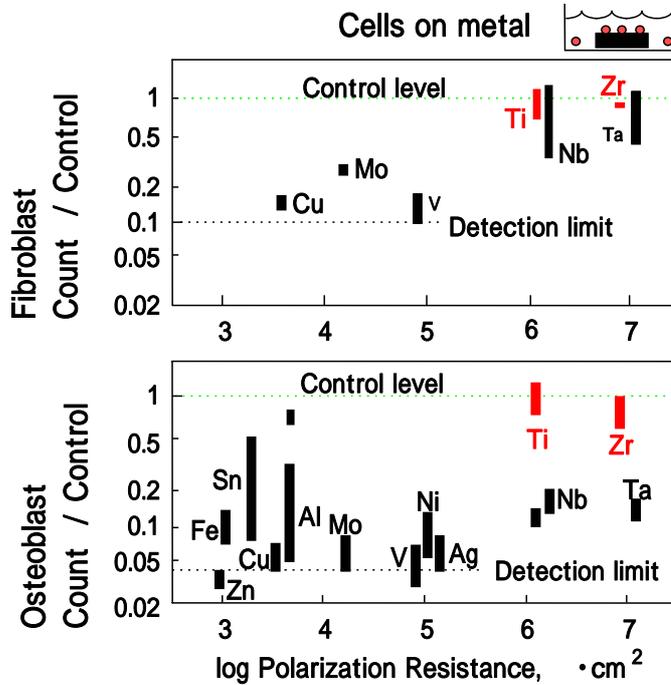
Ti-6Al-4V合金ステム (セメントタイプ) の腐食

S.R.Thomas et al, J Bone Joint Surg[Br]2004;86-B:974-8

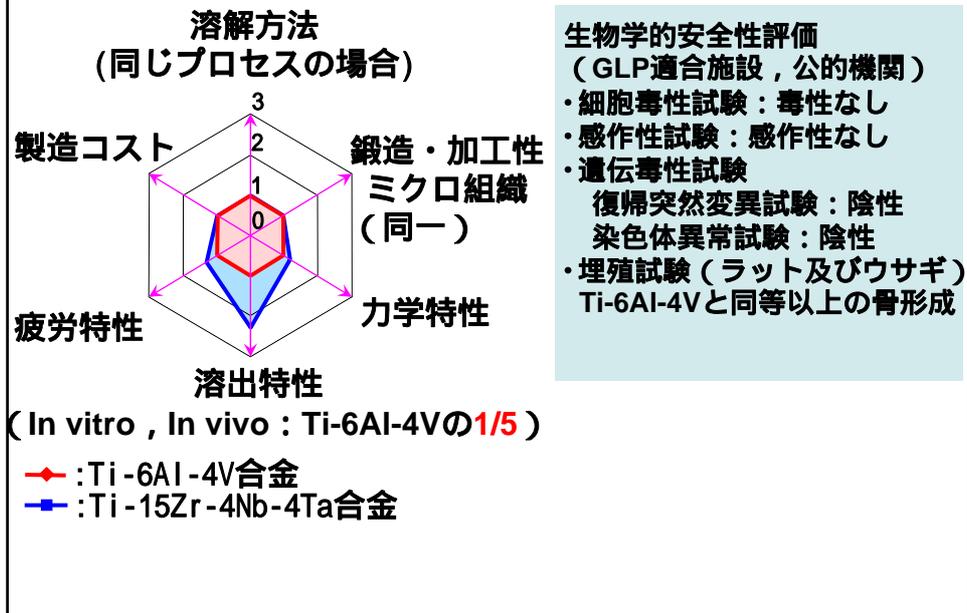
Steinmannによる金属の生体適合性



Ti-15Zr-4Nb-4Ta合金: 溶出量がTi-6Al-4V合金の1/5

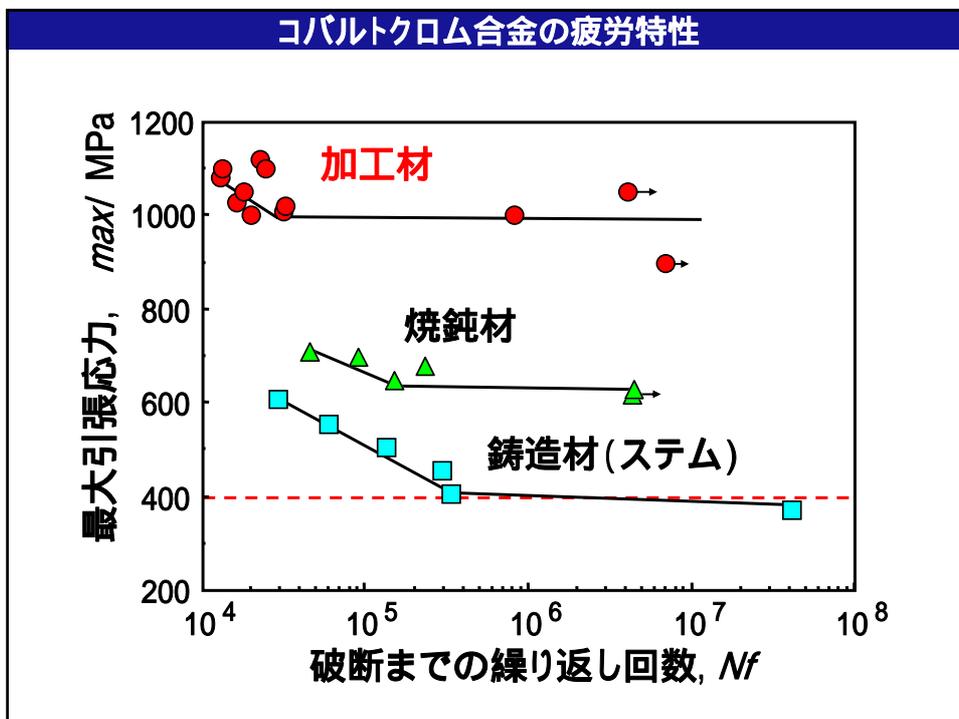
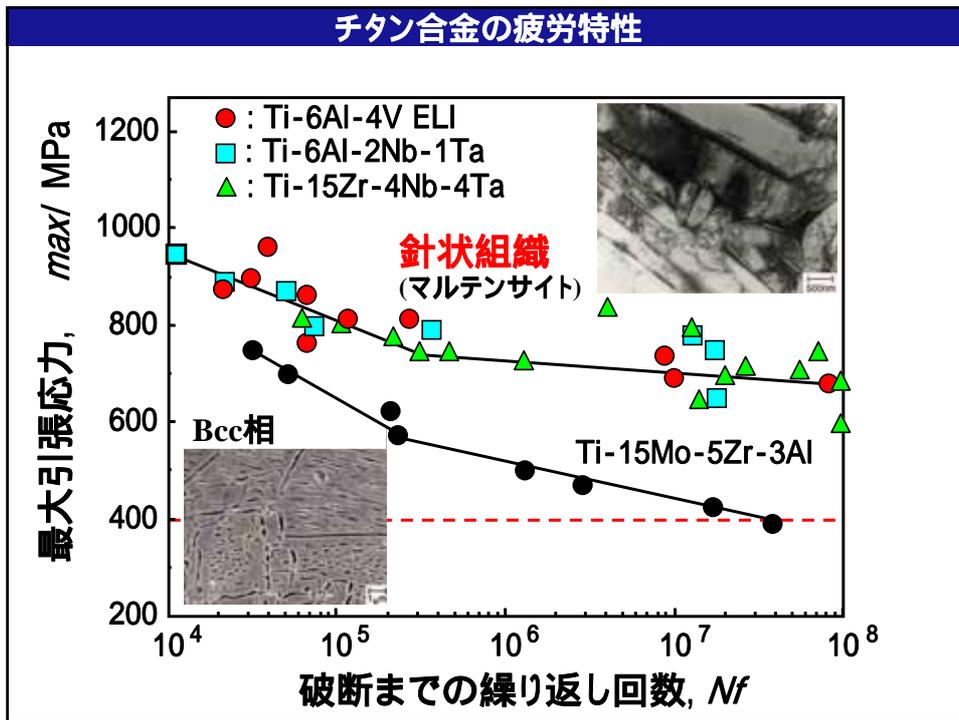


インプラント用チタン合金の特性

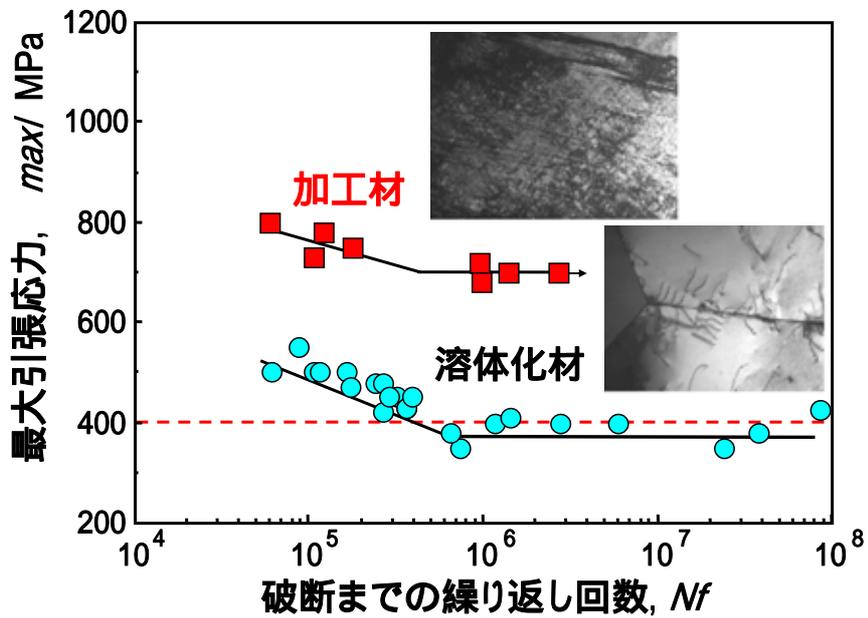


規格化されているチタン及びチタン合金の分類

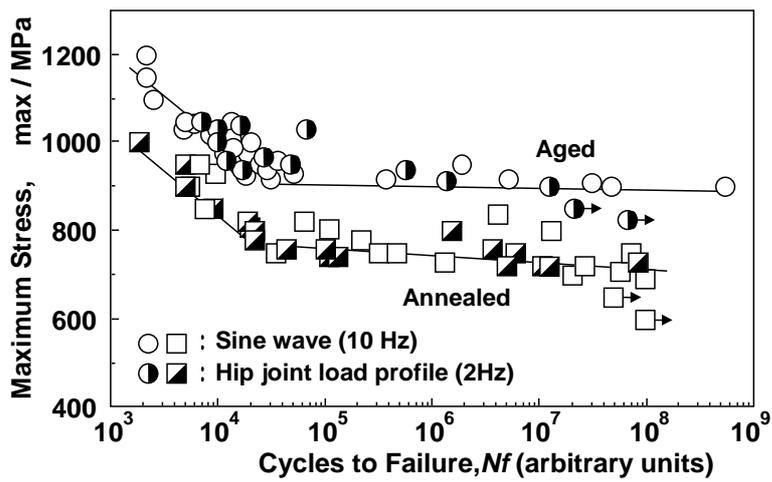
構造(hcp)	- 構造	構造(bcc)
大 ← 安定化元素 [Al, O, (Zr) 等]		安定化元素 → 大 (Mo, Fe, Nb, Ta 等)
	大 ← 疲労特性	加工性 → 大
工業用純Ti (ISO 5832-2)	Ti-6Al-4V(ISO 5832-3) Ti-5Al-2.5Fe(ISO 5832-10) Ti-6Al-7Nb(ISO 5832-11) Ti-6Al-2Nb-1Ta(JIS T 7401-3) Ti-15Zr-4Nb-4Ta(JIS T 7401-4) Ti-13Zr-13Nb(Near) (ASTM F 1713) 合金の溶体化・時効材	Ti-15Mo(ASTM F 2066) Ti-15Mo-5Zr-3Al(JIS T 7401-6) Ti-12Mo-6Zr-3Fe(ASTM F 1813)



ステンレス鋼の疲労特性



チタン合金の疲労特性の改善



平成17年度体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)開発WG開催

(1) 第1回WG会議：平成18年2月17日(金)

- ・事業の概略と対象分野の説明，改正薬事法のポイント，薬事申請，人工股関節の不具合，新材料開発動向に関して討議．
- ・インプラントの産業動向，売れ筋製品にみる開発コンセプト
ガイドラインの位置づけおよび製品ターゲット，臨床試験の省略可能な場合の取り扱い等について議論．

(2) 第2回WG会議：平成18年3月7日(火)

- ・現状の通知について確認．ガイドラインの位置づけおよび内容，部品毎の評価項目の検討，臨床試験のあり方，臨床試験の省略可能な場合について討議，今後の実施内容，役割分担，及びスケジュールについて決定．関係する規格・基準（120件），関連論文(100件)の抽出を終了．

整形インプラント関連の通知等

□ 整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて

(平成12年3月28日 医薬審第526号
各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

医療用具の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについては、順次見直しを行っており、人工関節、人工骨及び関連用品(以下、「整形インプラント製品」という。)のうちセラミックス製のもの等については平成11年7月9日医薬審第1043号審査管理課長通知「医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について」の別紙1「クラスⅢに該当する医療用具のうち、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要な医療用具の例」中に例示され、新医療用具に該当する整形インプラント製品のうちセラミックス製の製品は、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要な医療用具とされているところである。今般、整形インプラント製品の臨床試験の試験成績に関する資料は、下記により取扱うこととしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し、周知徹底方御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを財団法人医療機器センター理事長、日本医療機器関係団体協議会会長、在日米商工会議所医療機器小委員会委員長及び欧州ビジネス協議会医療機器委員会委員長あて送付することとしている。

記

下記の各場合に該当し、既に承認を得ている医療用具との同等性を証明することができるものについては、平成11年7月9日医薬発第827号「医療用具の承認申請について」の別紙3の「(5)その他の医療用具」とみなし、臨床試験の試験成績の添付を要しないものとする。

なお、同等性の証明が十分でないときれた場合には、臨床試験の試験成績の添付が必要とされるものであることに留意すること。

また、各項で要求されている資料についても合理的理由が説明されれば省略可能な場合もあること。

I. 吸収性材料を用いた整形インプラント製品

1. 材料

次のいずれかの成分のみを構成モノマーとするホモポリマー。

- (1) L 乳酸
- (2) デイオキサノン

なお、上記成分より構成されるコポリマーについては、本取扱いの対象には含まれない。

また、本項において、同等性を証するために対象とする製品についても上記モノマーから構成されるホモポリマーとする。

2. 臨床試験成績に関する資料の取扱い

1. に示す材料を用い、次のいずれかの場合に該当し、3. に示す資料により既承認医療用具との同等性が認められる場合は、臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しない。

- (1) 申請品目が1. に示した吸収性材料からなり、申請品目と同等の材料からなる既承認の製品と同等の形状であり、かつ同じ使用目的の場合
- (2) 申請品目が1. に示した吸収性材料からなり、申請品目の形状が表に示した範囲内であり、使用目的が1. に示した吸収性材料からなる既承認のいずれかの製品と同じ使用目的の場合。ただし、
 - ① 申請品目の形状及び使用目的の組合せが表の範囲内である場合は、その形状及び使用目的の組合せが同じ製品と形状及び性能に関する同等性を証明すること。
 - ② 形状、使用目的の組合せが表の範囲内でない場合は、使用目的が同一の製品と性能に関する同等性を証明すること。

表 (形状及び使用目的の組合せ)

形 状	使 用 目 的
ピン	骨接合用、顎顔面補綴用
プレート	骨接合用、顎顔面補綴用
ロッド	骨接合用
スクリュー	骨接合用、靭帯・軟部組織固定用
アンカー	靭帯・軟部組織固定用
ボタン	靭帯・軟部組織固定用
ワッシャー	骨接合用

3. 既承認医療用具との同等性を示す資料

既に承認を受けている医療用具との同等性は、次の(1)から(3)の資料によりその同等性を示すこと。

なお、次の(1)及び(3)については、別紙1を参考に当該申請品目において必要と考えられる試験項目を十分に検討すると共に、その試験の設定、選択根拠等を述べること。また、別紙1に示された試験方法についてはあくまでも例示であり、必要な試験項目及び試験方法はこれに限定されるものではない。

(1) 原材料に関する次の1)又は2)の資料

- ① 材料が既承認品目と同一であることが確認できる資料
- ② 材料が既承認品目と同等であることが確認できる物理化学的試験等の試験成績及び生物学的安全性試験のガイドラインに従って実施された試験成績

(2) 形状に関する既承認品目との同等性に関する資料

(3) 性能に関する既承認品目との機械的試験、分解試験等の同等性に関する資料

II. 金属製整形インプラント医療用具

1. 材料

次のいずれかを成分とする金属製整形インプラント製品

- A. チタン合金
- B. コバルトクロム合金
- C. ステンレス鋼

2. 臨床試験成績に関する資料の取扱い

1. の範囲内の材料で、次のいずれかの場合に該当し、3. に示す資料により既承認医療用具との同等性が認められる場合は、臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しない。

- (1) 申請品目が既承認の金属材料と同一の材料で、他の既承認金属製製品と同等の形状、同じ使用部位の場合
- (2) 申請品目が既承認の金属製品と同等の形状、同じ使用部位であり、製造工程一部変更もしくは材料の組成が一部異なる場合。ただし、この場合の製造工程の一部変更には、鑄造合金から鍛造合金への変更、鍛造合金から鑄造合金への変更は該当しない。

3. 既承認医療用具との同等性を示す資料

既に承認を受けている医療用具との同等性は、次の(1)から(3)の資料によりその同等性を示すこと。

なお、次の(1)及び(3)については、別紙2を参考に当該申請品目において必要と考えられる試験項目を十分に検討すると共に、その試験の設定、選択根拠等を述べること。また、別紙2に示された試験方法についてはあくまでも例示であり、必要な試験項目及び試験方法はこれに限定されるものではないこと。

(1) 原材料に関する次の1)又は2)の資料

- ① 材料が既承認品目と同一であることが確認できる資料
- ② 材料が既承認品目と同等であることが確認できる物理化学的試験の試験成績及び生物学的安全性試験のガイドラインに従って実施された試験成績

(2) 既承認品目との形状の同等性に関する資料

(3) 既承認品目との機械的試験等、性能の同等性に関する資料

III. セラミックス製整形インプラント製品

1. 材料

次のいずれかを成分とするセラミックス製整形インプラント製品

- A. アルミナセラミックス
- B. ジルコニアセラミックス

2. 臨床試験成績に関する資料の取扱い

1. の範囲内の材料で、次のいずれかの場合に該当し、3. に示す資料により既承認医療用具との

同等性が認められる場合は、臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しない。

なお、いずれの場合も白蓋カップは本取扱いの対象に含まない。

- (1) 申請品目が既承認のアルミナセラミックスまたはジルコニアセラミックス製人工股関節ステム用ヘッドと同一材料であり、他の既承認のアルミナセラミックスまたはジルコニアセラミックス製人工関節と使用部位が同一であり、同等の形状である場合
- (2) 材料規格(アルミナセラミックス：ISO 6474または ASTM F603-83、ジルコニアセラミックス：ISO 13356または ASTM F1873-98) に適合する人工股関節骨頭
- (3) 既承認のアルミナセラミックス又はジルコニアセラミックス製人工関節の「材料の成分割合」もしくは「製造方法」を変更した場合。ただし、変更前後で使用部位は同一、形状は同等であること。なお、「材料の成分割合の変更」とは微量配合成分の若干の割合変更等を示し、主要成分の大幅な割合変更等は含まない。

3. 既承認医療用具との同等性を示す資料

既に承認を受けている医療用具との同等性は、次の(1)から(3)の資料によりその同等性を示すこと。

なお、次の(1)及び(3)については、別紙3を参考に当該申請品目において必要と考えられる試験項目を十分に検討すると共に、その試験の設定、選択根拠等を述べること。また、別紙3に示された試験方法についてはあくまでも例示であり、必要な試験項目及び試験方法はこれに限定されるものではない。

- (1) 原材料に関する次の1)から3)のいずれかの資料
 - ① 材料が既承認品目と同一であることが確認できる資料
 - ② 材料規格が ISO 又は ASTM に該当することが確認できる資料 (アルミナセラミックスの場合は ISO 6474又は ASTM F603-83、ジルコニアセラミックスの場合は ISO 13356又は ASTM F1873-98) 及び生物学的安全性試験のガイドラインに従って実施された試験成績
 - ③ 既承認品目と同等であることが確認できる物理化学試験の試験成績及び生物学的安全性試験のガイドラインに従って実施された試験成績
- (2) 既承認品目との形状の同等性に関する資料
- (3) 既承認品目との強度試験等、性能の同等性に関する資料

別紙1

試験項目		試験方法	参考試験規格		
			JIS	ISO ¹⁾	ASTM ²⁾
物理化学的試験	分子構造	IR、NMR、DSC、X線回折			
	Mn、MW	GPC、内部粘度			D3593
	純度	AA、ICP			
その他の試験	機械的試験	曲げ特性	K7171	178	D790
		衝撃強さ	K7110	180	D1822
		引張特性	K7161、K7162	527-1、527-2	D638
		圧縮特性	K7181	604	D695
		剪断応力	K7214	ASTM D4475	D4475
		振り破壊トルク	B1055	2702	
分解	in vitro 実時間分解試験	機械的特性、MW、重量	ISO ¹⁾ を参考に、上記の物理化学的・機械的試験より選択する。		

	試験		観察期間は、ISO ¹⁾ 、FDA ガイダンス ³⁾ を参考に少なくともインプラントの90%が吸収され骨に置換されるまでの期間とすること。
--	----	--	---

上記の表より、適切と思われる試験を選択し、最終製品または試験片を用いて実施する。ただし、上記の表に限定されるものではなく、申請品の特性に応じ必要と考えられる試験項目を検討すること。なお、すべての試験において、製品と同一の方法で滅菌を行ったサンプルを用いること。

- 1) ISO13781：外科用インプラントとしてのポリ L 乳酸樹脂および形成物—in vitro 分解試験
- 2) ASTM1635-95：外科用インプラントとしてのポリ L 乳酸樹脂および形成物—in vitro 分解試験（試験方法等は ISO とほぼ同じ。）
- 3) FDA ガイダンス：Guidance Document for Testing Biodegradable Polymer Fracture Fixation Devices.

別紙 2

下記の表の規格等を参考に、必要な項目の試験を実施する。

物理化学的試験、機械的試験

用 途	試験項目	参考試験規格	
人工関節	荷重、腐食、疲労特性、繰り返し摩耗、繰り返し疲労破壊試験等	1)～3)、5)	
骨 接 合 材	ピン、ワイヤー	引張強度	6)
	バー、ワイヤー	引張強度、伸び率、硬さ	7)
	ピン、ワイヤー	曲げ強度、疲労強度、ねじれ特性	8)
	ワイヤー	引張強度、伸び率	9)、10)
	スクリュー	破壊トルク	11)
	スクリュー	ねじれ特性	12)
	スクリュー	破壊トルク	13)
	スクリュー	引抜き強度	14)
	ステープル	引張強度	15)
	ステープル	曲げ強度、ねじれ特性	16)
	ステープル	曲げ弾性	17)
	ステープル	曲げ疲労破壊	18)
	ステープル	引抜き強度	19)、20)
	プレート	曲げ強度	21)
	プレート	曲げ強度	22)、23)
プレート	曲げ強度、ねじれ特性	24)	
ロッド	曲げ強度、ねじれ特性	25)	
脊椎固定用材料	曲げ強度、疲労強度、ねじれ特性	4)	

素 材	試験項目	参考試験規格
ステンレス系、 CoCr 系、Ti 系	材料規格	26)～34)
	引張強度	35)～37)
	曲げ強度	38)～42)
	硬さ	43)～50)

当該申請品の形状、使用部位に応じて上表より必要な試験を選択し実施する。たとえば、人工関節は長期にわたって生体内に埋入されるため、腐食、疲労特性、繰り返し摩耗などの長期埋入による影響を見るための試験を実施し、抜去を前提とする骨接合材や脊椎固定材料については、比較的短期間の強度と製品特性を確認する試験を実施すべきである。ただし、必要な試験項目および試験方法はこれに限定されるものではない。

参考試験規格

- 1) Guidance Document for Femoral Stem Prostheses.
- 2) Guidance Document for Testing Acetabular Cup
- 3) Guidance Document for Testing Non-Articulating, “Mechanically Locked, Modular Implant Components”.
- 4) Draft Guidance for Reviewing Spinal Fixation Device System
- 5) ISO7206-8: Implants for surgery-Partial and total hip joint prostheses, Part 8: Endurance performance of stemmed femoral components with application of torsion
- 6) ISO5838-1: Implants for surgery-Skeletal pins and wires-Part1: Material and mechanical requirements
- 7) ASTM F138-92: Standard Specification for Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants
- 8) ASTM F366-82: Standard Specification for Fixation Pins and Wires
- 9) ASTM F1091-91: Standard Specification for Wrought Cobalt-Chromium Alloy Surgical Fixation Wire
- 10) ASTM F1350-91: Standard Specification for Stenless Steel Surgical Fixation Wire
- 11) ISO6475: Implants for surgery-Metal bone screws with asymmetrical thread and spherical under-surface-Mechanical requirements and test methods
- 12) ASTM F1622-95: Standard Test Method for Measuring the Torsional Properties of Metallic Bone Screws
- 13) ASTM F117-95: Standard Test Method for Driving Torque of Medical Bone Screws
- 14) ASTM F1691-96: Standard Test Method for Determining Axial Pull-Out Strength of Medical Bone Screws
- 15) ISO8827: Implants for surgery-Staples with parallel legs for orthopaedic use-General requirements
- 16) ASTM F564-85: Standard Specification for Bone Staples
- 17) ASTM F1660-95: Standard Test Method for Elastic Bending of Metallic Bone Staples
- 18) ASTM F1539-95: Standard Test Method for Constant Amplitude Bending Fatigue Tests of Metallic Bone Staples
- 19) ASTM F1540-95: Standard Test Method for Pull-Out Fixation Strength of Metallic Bone Staples
- 20) ASTM F1610-95: Standard Test Method for Soft Tissue Fixation Strength of Metallic Bone

Staples

- 21) ISO9585: Implants for surgery-Determination of bending strength and stiffness of bone plates
- 22) ASTM F382-95: Standard Test Method for Static Bending Properties of Metallic Bone Plates
- 23) ASTM F384-73: Standard Practice for Static Bending Testing of Nail Plates
- 24) ASTM F786-82: Standard Specification for Metallic Bone Plates
- 25) ASTM F383-73: Standard Practice for Static Bend and Torsion Testing of Intramedullary Rods
- 26) ISO5832-1~12: Implants for surgery - 1~12まで各種金属(合金)の規格が設定されている。Ti系は、曲げ強度の設定があるものと設定していないものが混在している。
- 27) ASTM F67-95: Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications
- 28) ASTM F136-92: Standard Specification for Wrought Titanium 6Al-4V ELI Alloy for Surgical Implant Applications
- 29) ASTM F75-92: Standard Specification for Cast Cobalt-Chromium-Molybdenum Alloy for Surgical Implant Applications
- 30) ASTM F90-92: Standard Specification for Wrought Cobalt-Chromium-Tungsten-Nickel Alloy for Surgical Implant Applications
- 31) ASTM F799-95: Standard Specification for Cobalt-28 Chromium-6 Molybdenum Alloy Forgings for Surgical Implants
- 32) ASTM F1537-94: Standard Specification for Wrought Cobalt-Chromium-Molybdenum Alloy for Surgical Implants
- 33) ASTM F138-92: Standard Specification for Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implant (Special Quality)
- 34) ASTM F1314-95: Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened-22 Chromium-12.5 Nickel-5 Manganese-2.5-Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants
- 35) ISO6892: Metallic materials-Tensile testing
- 36) JIS Z 2241: 金属材料引張試験方法
- 37) ASTM E 8M-98: Test Methods Tension Testing of Metallic Materials
- 38) ISO7438: Metallic materials-Bend test
- 39) JIS Z 2248: 金属材料曲げ試験方法
- 40) ASTM E190-92: Test Method for Guided Bend Test for Ductility of Welds
- 41) ASTM E290-97: Test Method for Bend Testing of Material for Ductility
- 42) ASTM E855-90: Test Methods for Bend Testing of Metallic Flat Materials for Spring Applications Involving Static Loading
- 43) ISO6507-1~3: Hardness test-Vickers test
- 44) JIS Z 2244: ビッカース硬さ試験-試験方法
- 45) ASTM E92-82: Test Method for Vickers Hardness of Metallic Materials
- 46) ISO1024: Metallic materials-Hardness test-Rockwell superficial test
- 47) ISO6508: Metallic materials-Hardness test-Rockwell test
- 48) JIS Z 2245: ロックウェル硬さ試験方法
- 49) ASTM E18-97: Test Method for Rockwell Hardness and Rockwell Superficial Hardness of Metallic Materials
- 50) ASTM E10-96: Test Method for Brinell Hardness of Metallic Materials

別紙 3

セラミックス製インプラント製品は、素材、製法の違いによりその強度に大きな差ができるので、強度についての同等性試験については、十分その点を勘案すること。

1) アルミナセラミックス

試験項目	単位	規格値			参考試験規格
		ISO 6474	ASTM F603-83	FDA guidance	
適用範囲		高負荷用途のインプラント (例えば人工関節の摺動面)	外科用インプラント	人工骨頭	-
かさ密度	g/cm ³	≥ 3.94	≥ 3.90	> 3.94	ASTM C20 ISO 5017
化学組成： 主材料、Al ₂ O ₃ 焼結助剤、MgO 不純物限度： ・ SiO ₂ +CaO+アルカリ金属酸化物の総量 ・ SiO ₂ +アルカリ金属酸化物の総量 ・ MgO、SiO ₂ 、CaO、Na ₂ O、Fe ₂ O ₃ 、TiO ₂	% % %	≥ 99.5 ≤ 0.3 ≤ 0.1	≥ 99.5 ≤ 0.1	> 99.7 MgO ≤ 0.2 SiO ₂ ≤ 0.01 CaO ≤ 0.03 Na ₂ O ≤ 0.02 Fe ₂ O ₃ ≤ 0.03 TiO ₂ ≤ 0.01	ASTM C573
微細構造： 平均結晶粒径 標準偏差	μm μm	≤ 4.5 ≤ 2.6	≤ 7	< 5.0	ASTM E112
平均二軸曲げ強度	MPa	≥ 250	-	-	ISO 6474 ISO 3611
曲げ強度	MPa	-	≥ 400	-	ASTM C674
弾性係数	MPa	-	≥ 380000	-	ASTM C674
静荷重圧縮強度	kN	-	-	> 46	ISO 7206-5
耐摩耗性 ¹⁾ 摩耗容積	mm ³	≤ 0.1	-	-	ISO 5436
1) 本試験はセラミックオンセラミックの関節についての規格値である。					

2) ジルコニアセラミックス

試験項目	単位	規格値			参考試験規格
		ISO 13356	ASTM Draft	FDA guidance	
適用範囲		人工骨材料	外科用インプラント材料	人工骨頭	—
かさ密度	g/cm ³	≥ 6.00	≥ 6.00	—	ISO 5017 ASTM C373 ASTM E112
化学組成： ZrO ₂ + HfO ₂ + Y ₂ O ₃ Y ₂ O ₃ Hf ₂ O ₃ Al ₂ O ₃ その他の酸化物	重量%	>99.0 4.5-5.4 ≤ 5 <0.5 <0.5	>99.0 4.5-5.4 ≤ 5 ≤ 0.5 ≤ 0.5	—	ASTM C323 ASTM C573
微細構造： 平均結晶粒径	μm	≤ 0.6	≤ 0.6	—	ASTM E112
強度 ¹⁾ ： 二軸曲げ強度 または 4点曲げ試験	MPa	≥ 500 ≥ 800	— ≥ 800	— —	ISO 3611、 ISO 13356 ASTM C1161、 EN 843- 1
弾性係数	GPa	—	≥ 200	—	ASTM C1198、 ASTM C1259- 94
ビッカース硬度	HV	—	≥ 1200	—	ASTM C1327- 96
静荷重圧縮強度	kN	—	—	> 46	ISO 7206- 5
耐摩耗性 ²⁾		—	—	—	—
1) 最低10試料について測定を行う。					
2) 本試験はアルミナセラミックスを参照する。					

13 ■ 整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関する Q & A について

発信日	平成 12 年 12 月 28 日
発信番号	事務連絡 医療機器審査 No. 29
発信者名	厚生省医薬安全局審査管理課
宛先	各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課

平成 12 年 3 月 28 日医薬審第 526 号審査管理課長通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて」により一部の人工関節、人工骨及び関連用品の承認申請に係る取扱いを示したところですが、今般、同通知に係る質疑応答について、別添のとおり取りまとめたので参考とされたい。

なお、本事務連絡の写しを財団法人医療機器センター、日本医療機器関係団体協議会、在日米国商工会議所医療機器小委員会及び欧州ビジネス協議会医療機器委員会あて送付することとしている。

別添

Q 1. 既承認との同等性を示す場合、材料、形状、性能それぞれの試験項目ごとに「異なる既承認品」を対象として用いることは可能か。

A. 不可。

Q 2. 通知において「同一」と「同等」は使い分けられているが、どのような場合に「同等」というのか。

A. 試験結果等により客観的に同じレベルのものと見なしうる場合を「同等」という。

(原材料)

Q 3. 既承認医療用具との同等性を示す資料に、原材料に関する資料として「材料が既承認品目と同一であることが確認できる資料」とあるが、材料が既承認品目と同一とはどういうことか。

A. 各構成成分それぞれの原材料規格及び組成比が、既承認品目の原材料規格及び組成比と同一の場合をいう。

Q 4. 既承認医療用具との同等性を示す資料に、原材料に関する資料として「物理化学的試験の試験成績」とあるが、どのように同等性を証明すればよいか。

A. 当該医療用具の材質を考慮して必要な物理化学的試験項目を別紙を参考に設定し、各試験項目について既承認医療用具と試験結果を比較し、同等性を証明すること。

Q 5. 既承認医療用具との同等性を示す資料に、原材料に関する資料として「生物学的安全性試験のガイドライン等に従って実施された試験成績」とあるが、同等性を示す資料としては、どのような資料が要求されるのか。

A. 申請品目について当該ガイドラインに従って試験を実施し、生物学的に安全であることを示す資料を提出すること。

(形状)

Q 6. 既承認品目との形状の同等性は、どのように証明すればよいか。

A. 製品の使用目的を考慮し、全体及び主要部分を図、写真等で比較し、その形状の同等性を証明する。なお、形状は、性能と密接に関係しているため、その性能試験に関する十分な評価が必要である。

(性能)

Q 7. 既承認医療用具との同等性を示す資料に「既承認品目との機械的試験等、性能の同等性に関する資料」とあるが、既承認品目に関する文献、カタログ等各種資料より数値などを引用して考察することは可能か。

A. 文献資料に十分な信頼性があり、かつその項目で十分な評価が可能であれば同等性の評価に利用することは可能である。

Q 8. 既承認品目との強度試験等、性能の同等性に関する資料とはどのような資料か。

A. 各申請品目の特性を考慮し、別紙に示した試験項目を基本とし、別紙に記載された試験項目以外でも当該品目の性能を比較する上で必要と考えられる試験項目について検討した資料をいう。

Q 9. 性能の同等性の評価は全て最終製品での評価が必要か。

A. 原則として、最終製品の試験結果により評価する。

(試験の実施)

Q 10. 既承認医療用具との同等性を示す資料は、市販されている他社製品を購入し、自社試験規格（公的規格のあるものはそれによる）で比較試験を実施して申請資料とすることでよいか。

A. 十分な設備のある施設において適正に実施された内容であれば申請資料として提出して差し支えない。試験方法の妥当性も含めて説明すること。

Q 11. 試験を実施する施設に制限はあるのか。

A. 生物学的安全性試験については、昭和 57 年 3 月 31 日薬発第 315 号薬務局長通知「医薬品等の製造（輸入）承認申請に際して提出すべき試験資料のうち、外国で実施された試験データの取扱いについて」及び平成 10 年 3 月 31 日医薬審第 349 号審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に際し提出すべき資料のうち、公的機関等以外の試験施設で実施された生物学的試験データの取扱いについて」に基づき、自社の試験施設、公的機関若しくはこれに準ずる機関、GLP 適合確認施設において実施される必要がある。

Q 12. 海外の製造元が作成した試験成績をもって試験成績を代用することができるか。

A. 性能に関する試験等は、十分な信頼性があり、かつ当該試験項目で必要かつ十分な評価ができるものである場合、製造元が作成した試験データを添付することができる。

(吸収性材料)

Q 13. 既承認医療用具との同等性を示す試験として、in vitro 実時間分解試験の実施期間は、試験可能な期間まででよいか。

A. 別紙 1 に記載のとおり、少なくともインプラントの 90 % 以上が吸収され、骨に置換されるまでの期間とする。

(金属製材料)

Q 14. IIの1. 材料で、チタン合金、コバルトクロム合金、ステンレス鋼のいずれかを成分とする金属製整形インプラント製品とあるが、各々の主成分の分量に規定はあるのか。

A. 分量による規定はない。

Q 15. IIの2.(2)に「材料の組成が一部異なる場合」とあるが、どの程度の範囲であれば、この通知が適用されるのか。

A. 金属合金の分類(チタン合金、コバルトクロム合金、ステンレス鋼)が変わらず、かつ、合金の特性を変えない範囲での組成変更の際に適用される。

(セラミックス製材料)

Q 16. II 1 Iの2の(2)において、材料がISO又はASTMの材料規格に適合するセラミックス製品を申請する場合、平成12年3月28日医薬審第526号審査管理課長通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて」(以下「本通知」という。)以降当該規格が改定されたときは、改定前後のどちらの規格を参照すればよいか。

A. 本通知の取扱いは、本通知が発出された時点での規格を想定しているため、当該規格が改定され、改定後の規格で本通知の適応を受けたい場合には個別に相談されたい。

Q 17. IIIの2に「いずれの場合も臼蓋カップは本取扱いの対象に含まない。」とあるが、臼蓋カップについては、IIIの3. に示す資料により既承認品との同等性を説明しても臨床試験を要求するということか。

A. 本通知による取扱いの対象とならないということである。一般的に、合理的理由があれば、臨床試験の試験成績に関する資料の添付を省略できるが、臼蓋カップ(インレーを含む。)については、既承認品目と全く同一でない限り本通知に示す同等性の資料だけでは、臨床上的有効性、安全性を確実に把握することは困難であると考えられる。

Q 18. IIIの2(2)に「材料規格に適合する人工股関節骨頭」とあるが、材料規格に適合しているものであれば、臨床試験の試験成績の添付は必要ないか。

A. 材料規格への適合のみでは、臨床試験の試験成績の添付の要、不要の判断はできない。3に示された同等性の資料を収集し、検討した上で臨床試験の要、不要を判断すること。

(その他)

Q 19. 本通知に示されている参考試験規格等は、どのようにしたら入手できるか。

A. 財団法人日本規格協会等に直接問い合わせ願いたい。

Q 20. 本通知に該当する申請品目は、後発医療用具となるのか、あるいは改良医療用具となるのか。

A. 一般的には改良医療用具に該当すると考えられるが、詳細については個別に判断されたい。

Q 21. 平成11年7月9日医薬審第1043号通知の別紙1に例示されていない金属製整形インプラントについては、臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要とされている品目に例示されていないが、今回の通知により臨床試験の試験成績の取扱いはどうなるのか。

A. 本通知に示されているように、医薬審第1043号通知に例示されていない整形インプラント製品であっても既存品との同等性が十分に示されず、合理的な理由がないものについては、臨床試験を要求されることとなる。

Q 22. 特殊表面処理を施した金属製整形インプラントについては、「II. 金属製整形インプラント医療用具」により取扱うこととなるのか。

A. 特殊表面処理（プラズマスプレー等によりチタン粉やハイドロキシアパタイトなどをコーティングさせたもの、ビーズ等をインプラント表面に焼結させたもの、金属表面に窒素やカルシウム等のイオンを注入させたもの等）を施したものは、本通知の取扱いには含まれない。平成11年7月9日医薬審第1043号審査管理課長通知「医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について」の別紙1の5により、原則、臨床試験の試験成績の添付を要する。

□ 医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について

(平成11年7月9日 医薬審第1043号
各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

改正 平11・12・28・医薬審第1841号

医療用具の製造又は輸入の承認申請の取扱いについては、平成11年7月9日医薬発第827号医薬安全局長通知「医療用具の承認申請について」(以下「局長通知」という。)により通知されたところであるが、その細部の取扱い等については下記によることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを財団法人医療機器センター理事長、日本医療機器関係団体協議会会長、在日米商工会議所医療機器小委員会委員長及び欧州ビジネス協議会医療機器委員会委員長あて送付することとしている。

記

第1 承認申請書に添付すべき資料の取扱い及び作成上の留意点

1 承認申請書に添付すべき資料(以下「添付資料」という。)については局長通知別表2及び3に示したとおりであるが、その細部の取扱い及び作成上の留意点は以下のとおりとする。

(1) 起源又は発見の経緯及び外国での使用状況等に関する資料

ア 起源又は発見の経緯に関する資料として、当該医療用具の開発の発想から臨床利用に至るまでの経緯をその技術の歴史と発展が理解できるように時系列的に簡潔に示し、当該医療用具の開発の経緯をこれとの関連に言及しながら示すこと。

イ 海外における使用状況に関する資料として、海外(輸入に係る医療用具の場合は輸入先国を含む。)での使用状況(使用国名、国別使用開始年、認可制度のある国にあっては認可年、国別年間使用概数等)を記載すること。

また、クラスIVに該当するすべての医療用具並びにクラスIIIに該当する医療用具のうち埋込み又は留置を行うもの及び不具合を生じた場合生命の危険に直結する蓋然性が相対的に大きいと考えられるものについては、以下を添付又は記載すること。

① 主たる使用国での使用上の注意の内容が確認できる添付文書又は取扱説明書等の当該部分の写し及び当該部分の邦訳

② 外国の使用においてこれまでに報告されている不具合の発現状況(不具合の種類、発生頻度等)

ウ 原理、特性及び他の類似医療用具との比較検討等に関する資料として、当該医療用具の新規な点、改良点、既存類似医療用具との優劣又は同等性の比較、医療上の位置づけ及び他の治療選択肢がある場合にはそれとの比較等を表等を使って分かりやすく示すこと。

エ 新医療用具以外の医療用具においては、既承認医療用具との同一性に関する資料として、既承認医療用具との詳細な比較表を作成し、既承認医療用具との同一性を主張するための根拠を明らかにすること。

(2) 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

ア 当該申請品目の性能(有用性、有効性、機能)、安全性に関係のある物理的(機械的・力学的を含む)・化学的特性等の仕様を裏付ける資料を作成すること。

イ 歯科材料又は高分子材料等を応用した医療用具であって、その原材料又は配合成分が医療用具の性能や安全性に係わる場合は、原材料又は配合成分の化学構造等の物理的・化学的性質を裏付ける資料を作成すること。

なお、歯科材料の物理的・化学的性質に関する資料の取扱いについては、平成8年10月28日薬機第419号医療機器開発課長通知「歯科材料の製造(輸入)承認申請に必要な物理的・化学的及び生物学的試験のガイドラインについて」を参考とすること。

ウ 器具器械等の場合には、機械的及び電気的特性、あるいは性能等の仕様の裏付けとなる資料を作成すること。また、構造及び作動原理に関する資料を添付すること。

エ 規格及び試験方法については、規格項目の設定理由、試験方法の選択理由、試験条件の設定理由、規格値の設定根拠に関する資料を作成するとともに、1検体以上について設定された規格及び試験方法に基づいて行われた実測値に関する資料を作成すること。

なお、ロットを構成するものにおいて、ロット間のバラツキが品質、有効性及び安全性に大きく影響を与える項目については3ロット以上の結果を記載すること。

また、国内外の適切な規格を採用する場合においては、原則としてその規格全文を添付し、それを採用することの妥当性について述べること。

(3) 安定性に関する資料

既にその安定性が十分確認されているもの以外のものであっては、実際に貯蔵される状態及び苛酷条件での保存における経時変化等安定性に関する試験を行い、その結果に基づき適切な貯蔵方法及び有効期間を設定すること。

なお、滅菌済み医療用具においては、申請に係る滅菌条件で滅菌したもの及び放射線滅菌の場合にはその2倍の効果を持つ滅菌条件（例えば、線量、時間）又は製造方法欄に記載する最大照射線量で滅菌したものについて、滅菌直後及び6ヶ月以上経過後の性状、強度試験等材質劣化に関する資料を添付すること。ただし、既に材質の劣化に関する知見が知られている場合にはこの限りでないこと。

(4) 電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性に関する資料

ア 電気的安全性に関する資料は、最大出力に関する試験、耐電圧、絶縁抵抗、漏えい電流の試験等に関する資料とすること。これらの試験成績は公的又はこれに準じた機関の試験成績であること。また、電気的安全性に関する試験に際しては、JIS T1001(医用電気機器の安全通則)、JIS T1002(医用電気機器の安全性試験方法通則)等を参考とすること。

なお、家庭用の電気治療器のうち電気用品取締法(昭和36年法律第234号)上の甲種電気用品に該当するものにおいては、公的又はこれに準じた機関の試験成績に代えて電気用品取締法に基づく型式認可証の写しを提出しても差し支えないこと。

イ 生物学的安全性に関する資料は、原則として生体に対する移植、挿入、接触等により使用される医療用具に必要とされるもので、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験、発熱性物質試験、埋植試験、血液適合性試験、慢性毒性試験、発がん性試験等に関する資料とすること。なお、生物学的安全性に関する資料の取扱いについては、平成7年6月27日薬機第99号医療機器開発課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」及び平成8年10月28日薬機第419号医療機器開発課長通知「歯科材料の製造(輸入)承認申請に必要な物理的・化学的及び生物学的試験のガイドラインについて」を参照すること。

また、昭和57年3月31日薬発第315号薬務局長通知「医薬品等の製造(輸入)承認申請に際して提出すべき試験資料のうち、外国で実施された試験データの取扱いについて」及び平成10年3月31日医薬審第349号審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に際して提出すべき資料のうち、公的機関以外の試験施設で実施された生物学的試験データの取扱いについて」に基づき必要な資料を提出すること。

ウ 放射線に関する安全性の資料は、原則として放射線を利用して診断、治療等に使用される医療用具に必要とされるもので、照射線量又は放射能に関する試験、最大出力に関する試験、機器のしゃへい能力、漏えい、照射野に関する試験等の資料とすること。

エ その他の安全性に関する資料としては、機械的安全性に関するものとして耐圧、耐振動、耐衝撃、懸垂保持強度、耐熱、耐寒、防水、防湿等の試験に関する資料、また、滅菌済み医療用具においては、滅菌条件の設定の根拠となる資料とすること。

(5) 性能に関する資料

臨床面等で実際に使用された場合を想定して試験を行い、期待している効能、使用方法、性能

を裏付ける資料を添付すること。

また、検査、診断等に使用される計測用医療用具については、計測の感度、特異性、再現性等性能に関する資料を添付すること。

(6) 臨床試験の試験成績に関する資料

ア 臨床試験成績は、医療用具の臨床試験の実施に関する基準（医療用具GCP）を遵守し、精密かつ客観的な考察がなされたものであること。

症例数は、申請する医療用具の種類、性能等に応じ決められるものであるが、原則として、一適応症につき2ヶ所以上の医療機関において集められた一医療機関当たり少なくとも30例以上とすること。

また、希少疾病用医療用具等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には実施可能な例数でよいものとする。

イ 局長通知別表1のクラスIVに該当する医療用具については、原則として品目ごとに臨床試験の試験成績に関する資料の提出が求められるが、合理的理由があつて当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によって評価できる場合にあつてはこの限りでないこと。

ウ 局長通知別表1のクラスIIIに該当する医療用具については、臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要とされるものと必要とされないものがあるが、現時点において原則として提出が求められるものは別紙1のとおりであること。

また、別紙1に掲げられた医療用具であっても、合理的理由があつて、当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によって評価できる場合にあつてはこの限りではないこと。

さらに、別紙1に掲げられていない医療用具であっても、当該医療用具の有効性、安全性を評価するには臨床試験の試験成績に関する資料が必要とされる場合があるので、申請に当たっては、事前に医薬品医療機器審査センター第四部医療用具審査担当あて相談することが望ましいこと。

エ 局長通知別表1のクラスIIに該当する医療用具のうち新医療用具に該当するものについて、新規性が高いもの等、臨床試験の試験成績に関する資料により有効性、安全性を評価することが必要とされる場合があること。

オ 局長通知別表3中(5)その他の医療用具については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しないが、安全性等の評価のため、例外的に一部の医療用具について必要とされる場合があること。

カ 新医療用具にあつては、平成7年7月26日薬機第133号医療機器開発課長、安全課長連名通知「新医療用具の使用成績等に関する調査について」を参照して新医療用具の使用成績等に関する調査実施計画書（案）を作成し、添付すること。

2 1の(2)~(5)資料の内容には、試験実施場所、試験担当責任者氏名、試験実施年月日、試験条件を必ず記載しなければならない。

第2 試験の指針等

局長通知記の第2の3に規定する試験の指針や取扱いは別紙2のとおりとする。なお、学問の進歩を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもこれらの指針等に示された方法を固守する必要はない。また、今後、必要に応じこれらの指針等の見直し又は新たな指針等の制定を行う。

第3 共同開発における添付資料等の取扱い

1 新医療用具の開発を複数の者が共同して行う場合において、以下の(1)及び(2)に掲げる条件が満たされる場合には、当該複数の者のグループ（以下「共同開発グループ」という。）の構成員の全て又は一部の者が当該新医療用具の承認申請を行う際に、他の構成員が作成した資料を用いることができるものとする。

- (1) 共同開発グループの各構成員が当該構成員以外の構成員が作成した資料の一切（当該資料の根拠となった資料を含む。）を利用できること及びその保管責任者の履行につき当該構成員以外の構成員の協力が確保されていることをその内容に含む契約が当事者間で締結されていること。
- (2) 承認申請に際し、(1)に規定する契約書の写しが提出されること。
- 2 共同開発グループの複数の者が共同開発に係る新医療用具の承認申請を行う場合の添付資料を各申請者が作成しなければならないか否か等の取扱いについては、共同開発の内容、製品の同一性の程度に応じ判断されるものであり、添付資料の種類ごとに個別に審査センターと相談されたいこと。
- 3 共同開発グループの一部の者が共同開発に係る新医療用具の承認申請を行わなかった場合でも、当該未申請者は局長通知の別添1の「医療用具の信頼性基準」の対象となる。

第4 承認申請書の記載事項

承認申請書の各欄の記載事項は、別に定めるものの他、次によることとする。

1 類別欄

類別は、薬事法施行令（昭和36年政令第11号）別表第1において定められているので、この分類に従って記載すること。なお、各類別の具体的内容については平成7年11月1日薬発第1008号薬務局長通知「医療用具の一般的名称と分類について」（以下「薬発第1008号通知」という。）の別添に基づき判断すること。また、複合機器の場合は主たる性能から判断した類別を記載すること。

2 名称欄

- (1) 一般的名称は、薬発第1008号通知の別添に基づき記載すること。また、適合する一般的名称がなく「その他の○○」、「○○の付属品」、「他に分類されない○○」等に該当する場合は、これらの後ろに括弧書きで適切と判断される名称を付記すること。
- (2) 販売名は、当該医療用具の性能等に誤解を与え保健衛生上の危害を発生する恐れがないものであり、かつ、医療用具としての品位を保つものであること。

3 形状、構造及び寸法欄

本欄の最初には、申請品目がどのようなものであるかを簡潔にまとめた当該医療用具の概要を必ず記載すること。次に形状、構造及び寸法について具体的、かつ、詳細に記載する必要がある。

なお、形状が粉状又は液状の医療用具については形状としてその区別を記載すること。

4 原材料又は成分及び分量欄

形状、構造及び寸法欄において記載した内容との対応関係が明確となるように原材料・成分及び分量を正確に記載し、その規格を明らかにすること。

ヒトや動物の組織又はこれら組織由来の製品に関しては、病原体による感染の可能性を考慮し、必要な原材料規格の設定を行うこと。特に、ドナーや動物の選定方法、ウイルス等の検査等に関して規定すること。

5 性能、使用目的、効能又は効果欄

申請品目の性能、使用目的、効能又は効果に関し、適切に記載すること。

6 操作方法又は使用方法欄

操作方法又は使用方法を順を追って、必要に応じ図解する等により、分かりやすく記載すること。未滅菌製品で使用に際して必ず滅菌したうえで使用すべき製品にあっては、その旨及び滅菌方法、滅菌条件（薬剤、ガス等を含む。）を記載すること。

7 製造方法欄

申請者が自ら行う工程（受託工程を含む。）について、検査工程も含め、フローチャート等により簡潔に分かりやすく記載すること。なお、セラミックス製品等製造条件によって製品の品質、物性等が異なる品目にあっては詳細な製造条件、ヒト又は動物の組織及びこれら組織由来の製品にあっては不活化工程を含む詳細な処理条件、膜製品、生体材料等にあっては溶媒等の処理条件など、申請医療用具の品質、安全性に大きな影響を与える工程については詳細にその条件の記載を行うこと。また、輸入品の場合であっても同様に記載すること。

滅菌して出荷される医療用具にあっては、平成10年3月31日医薬審第347号審査管理課長通知「滅

菌医療用具の製造（輸入）承認申請における滅菌に関する取扱いについて」（以下「平成10年3月31日医薬審第347号通知」という。）の記の1の事項を記載すること。

8 貯蔵方法又は有効期間欄

特定の貯蔵方法によらなければその品質を確保することが困難であるか、又は経時的に品質の低下をきたし有効期間を定める必要がある製品について記載すること。貯蔵方法については、冷暗所等一定の条件の下に貯蔵しなければ、変質、劣化等が起こり使用に耐えないものとなるような製品については、その貯蔵方法、条件を記載すること。

9 規格及び試験方法欄

最終製品の性能及び安全性に係る物理的（機械的・力学的を含む。）、化学的、生物学的規格、その他必要な規格及びその規格の判定に用いる試験方法を記載すること。

記載に際しては、局長通知記の第2の3に基づき定められた指針や取扱い及び平成9年12月26日医薬審第555号審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請書における「規格及び試験方法」欄の設定について」等を参考に必要な項目を設定すること。

また、滅菌して出荷される医療用具にあっては、平成10年3月31日医薬審第347号通知の記の2の事項を記載すること。

10 備考欄

- (1) 局長通知別表1によるクラス分類を記載すること。
- (2) 当該医療用具の外観写真を原則として添付すること。
- (3) 「医家向け」又は「家庭向け」のいずれかを必ず記載すること。
- (4) 新規原材料を含有し、局長通知別表2のニの2の資料を添付して申請する場合には、「新規原材料」と記載すること。
- (5) 昭和61年3月12日薬審2第98号審査第一課長、審査第二課長、生物製剤課長連名通知「注射剤に溶解液等を組み合わせたキット製品等の取扱いについて」のキット製品又は平成5年10月1日薬新薬第92号新医薬品課長、医療機器開発課長、安全課長連名通知「薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について」の優先審査対象品目を申請する場合にはその旨を、また、共同開発により複数の者が申請する場合にはその旨及び他の共同申請者名を記載すること。
- (6) 薬事法第14条第6項（第19条の2第4項及び第23条において準用する場合を含む。）に基づく承認事項一部変更承認申請にあっては、変更理由及び変更内容の具体的内容を比較表の形式により記載すること。
- (7) やむを得ず複数の販売名を必要とする場合は、その理由を記載すること。
- (8) 許可申請書提出予定都道府県名を記載すること。
- (9) 平成10年10月20日医薬審第912号審査管理課長通知「医療用具の承認申請書等の信頼性の確保について」に基づき、承認申請書等の作成に係る業務を統括管理する責任者の所属及び氏名を記載すること。
- (10) 昭和62年2月19日薬発第156号・保発第9号薬務局長・保険局長連名通知「医療用具及び体外診断薬に係る保険導入ルールの取扱いについて」に基づき、保険適用希望の有無及び保険適用を希望する場合にあっては、当該申請品目の保険適用上の区分を記載すること。

第5 審査用資料の編集方法

1 局長通知別表3の(1)から(4)に該当するものにあつては審査用資料の提出を求める場合があるので、その場合の資料の編集は原則として以下の要領でまとめること。

- ① 概説表（別紙様式参照）
- ② 承認申請書（写）
- ③ 使用上の注意（案）
- ④ 証明書類（GCP関連資料、共同開発に係る契約書（写）等）
- ⑤ 平成11年1月28日医薬審第85号審査管理課長通知「新医療用具承認申請書添付資料概要作成の

手引きについて」に記載の承認申請書添付資料の「資料概要」

- ⑥ 添付資料一覧表
 - ⑦ 添付資料（局長通知別表3に規定する資料）
 - ⑧ その他参考となる資料
- 2 資料編集時は、以下の点に留意すること。
- (1) 規格及び試験方法に関する資料等における写真、生物学的安定性に関する資料等における組織写真等が不鮮明な場合には、当該写真をアルバムで別途提出すること。
 - (2) 臨床試験の試験成績に関する資料として提出される治験の総括報告書には、付録文書のうち治験実施計画書及び症例記録用紙の見本を添付すること。その他の付録文書については、通常、組み込む必要はないが、審査当局から要請があった場合には速やかに提出できるようにしておくこと。
 - (3) その他参考となる資料として、既承認医療用具の効能追加、使用方法の変更等に係る申請の場合には承認時の資料（承認書の写し、承認時の調査報告書、資料概要、添付資料一覧表等）を添付すること。

第6 その他

- 1 承認事項一部変更承認申請書には、従来どおり当該申請品目に係る承認書（一部変更承認書を含む。）の写しを1部添付すること。
- 2 医療用具の製造又は輸入の承認申請に当たり、新規品目として申請すべきか承認事項の一部変更承認申請すべきかについては、その変更により当該品目の同一性が失われるか否かにつき総合的に判断して決めるべきものである。その具体的な範囲を例示すれば別紙3のとおりであるので参考とされたい。

第7 通知の改正等

- 1 次に掲げる通知を廃止する。
昭和60年6月29日薬審2第155号「医療用具の製造（輸入）承認申請の取扱いについて」平成7年6月27日薬機100号「医療用具の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について」
平成10年3月31日医薬審第355号「医療用具のクラス分類及び医療用具の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について」
- 2 平成10年12月11日医薬審第1172号「滅菌済み輸血セット等の製造（輸入）承認申請に際しての留意事項について」中、記の7「平成7年6月27日薬機第100号医療機器開発課長通知「医療用具の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について」によること。」を「平成11年7月9日医薬審第1043号「医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について」によること。」に改める。
- 3 平成11年1月28日医薬審第85号「新医療用具承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」中、Iの2、「平成7年6月27日薬機第100号医療機器開発課長通知「医療用具の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について」（平成10年3月31日付け一部改正を含む。）の別表1」を「平成11年7月9日医薬発第827号医薬安全局長通知「医療用具の承認申請について」の別表3」に改める。

概 説 表

販 売 名		
類 別		
一 般 的 名 称		
申 請 者 名		
申 請 年 月 日	平成 年 月 日	
添 付 資 料 の 内 容		提出した資料 (○印)
イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起源又は発見の経緯 2. 外国における使用状況 3. 原理、特性及び他の類似医療用具との比較検討等 4. 既承認医療用具との同一性	
ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1. 物理的、化学的性質及び構造・原理 2. 規格及び試験方法の設定の根拠 3. 規格及び試験方法を裏付ける実測値	
ハ. 安定性に関する資料	1. 安定性	
ニ. 電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性に関する資料	1. 最大出力、漏えい電流試験、絶縁抵抗試験、耐電圧試験等電気的安全性（その他の試験） 2. 細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験、発熱性物質試験、埋植試験、血液適合性試験、慢性毒性試験、発がん性試験等生物学的安全性（その他の試験） 3. 照射線量又は最大出力に関する試験、遮へい能力試験、照射野等に関する試験等放射線に対する安全性（その他の試験） 4. 耐圧試験、耐熱試験、懸垂保持強度試験等機械的安全性（その他の試験） 5. 滅菌	
ホ. 性能に関する資料	1. 効能を裏付ける試験 2. 使用方法を裏付ける試験 3. 性能を裏付ける試験	
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料	1. 臨床試験の試験成績に関する資料 2. 新医療用具の使用成績等に関する調査実施計画書(案)	
その他		

注) 「ニ. 電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性に関する資料」については、提出した試験成績の該当する試験名を○印で囲むこと。該当する試験名がない場合は、「(その他の試験)」を○印で囲むこと。

別紙1

クラスⅢに該当する医療用具のうち、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要な医療用具の例

以下に掲げるものであって、新医療用具に該当するもの

1. 吸収性縫合糸
2. 創傷被覆・保護材
3. 吸収性局所止血材
4. 外科用接着剤
5. 人工関節、人工骨及び関連用品のうち、以下に掲げるもの
 - ・セラミックス製
 - ・生体適合性を向上させる目的で特殊表面処理を施したもの
 - ・生体骨
 - ・骨充填材料
 - ・吸収性材料を用いたもの
 - ・骨セメント
6. 感覚機能補助器（人工鼓膜、人工内耳、人工中耳、人工声帯等）
7. 歯科用インプラント材（平成9年3月31日薬機第59号医療機器開発課通知「眼内レンズ及び歯科材料の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料等の取扱いについて」参照）
8. 子宮内避妊用具
9. 人工血管のうち、以下に掲げるもの
 - ・コーティング（ゼラチン、コラーゲン等）を施したもの
 - ・ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）製又はポリエチレンテレフタレート（PET）製のものであって径が4 mmを超えるもの以外のもの
10. 血管修復材料等組織修復材料
11. ステントのうち、以下に掲げるもの
 - ・動脈に留置するもの
 - ・静脈狭窄開通の目的で静脈に留置するもの
 - ・尿道に長期間留置するもの
 - ・大腸又は直腸に留置するもの
12. 透析器
13. 血液浄化器
14. 腹水濾過濃縮器
15. 放射性医薬品合成設備
16. 脳・脊髄電気刺激装置
17. 骨電気刺激融合促進装置
18. ヘリウム・ネオンレーザ治療器
19. 半導体レーザ治療器
20. マイクロ波ハイパーサーミア装置
21. 短波ハイパーサーミア装置
22. 体内式結石破碎装置
23. 体外式衝撃波結石破碎装置（平成8年10月28日薬機第418号医療機器開発課長通知「体外衝撃波結石破碎装置の承認申請に係る臨床試験の取扱いについて」参照）
24. 生体磁気計測装置
25. 吸収性縫合用クリップ又はクレンメ
26. レーザ手術装置及びレーザコアグレータ（平成3年8月6日審査事務連絡91-7医療機器開発課

事務連絡「レーザー手術装置の治験データの添付免除について」参照)

27. 冷凍手術器

28. 眼内レンズ (平成9年3月31日薬機第59号医療機器開発課長通知「眼内レンズ及び歯科材料の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料等の取扱いについて」参照)

29. コンタクトレンズ (平成9年3月31日薬機第58号医療機器開発課長通知「コンタクトレンズの製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料等の取扱いについて」参照)

30. 植込み型医薬品注入器のうち、能動型のもの

31. 義歯床材料 (平成9年3月31日薬機第59号医療機器開発課長通知「眼内レンズ及び歯科材料の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき臨床試験成績に関する資料等の取扱いについて」参照)

32. 義歯床安定用糊材

33. その他の医療用具であって、以下に掲げるもの

- ・抗菌性材料を用いたチューブ、カテーテル
- ・アブレーションカテーテルシステム
- ・アテレクトミーカテーテルシステム
- ・弁形成を目的としたカテーテル
- ・血栓除去用フィルター
- ・塞栓物質除去用カテーテル
- ・歯周組織再生誘導材料
- ・陰茎補綴物
- ・人工尿道括約筋
- ・人工靭帯
- ・生体由来材料又は吸収性材料を用いた人工補綴物
- ・皮膚欠損用グラフト
- ・人工乳房
- ・排尿補助機能を有する尿道スパイラルカテーテル
- ・頭蓋内電極
- ・磁気刺激装置
- ・血管内超音波診断装置 (プローブを含む。)
- ・睡眠導入器
- ・アクアジェットメス
- ・針なし注射器
- ・塞栓材料
- ・皮膚拡張器
- ・ガンマユニット
- ・角膜シールド

別紙2

試験の指針等

「薬事法第42条基準」

昭和36年厚生省告示第414号「ラテックス製コンドーム基準」

昭和45年厚生省告示第298号「人工血管基準」

(昭和45年10月6日薬発第863号「人工血管基準等の制定及び採血びん入り血液保存液基準等の一部改正について」及び平成元年1月17日薬発第37号「人工血管基準の一部改正について」参照)

昭和45年厚生省告示第299号「医療用接着剤基準」

(昭和45年10月6日薬発第863号「人工血管基準等の制定及び採血びん入り血液保存液基準等の一部改正について」参照)

昭和45年厚生省告示第302号「視力補正用コンタクトレンズ基準」

(昭和45年10月6日薬発第863号「人工血管基準等の制定及び採血びん入り血液保存液基準等の一部改正について」参照)

昭和51年厚生省告示第238号「医療用エックス線装置基準」

昭和55年厚生省告示第195号「プラスチック製視力補正用単焦点眼鏡レンズ基準」

「通知」

昭和49年8月14日薬審第1288号「子宮内避妊器具の規格及び試験方法について」

昭和58年6月20日薬発第494号「透析型人工腎臓装置承認基準について」

昭和58年6月20日薬審第401号「透析型人工腎臓装置の製造（輸入）承認申請に際しての留意事項について」

昭和60年5月10日薬発第489号「眼内レンズ承認基準について」

昭和61年12月11日薬審1第62号「組換えDNA技術応用医薬品等に係る治験届並びに製造承認及び許可申請等の取扱いについて」

平成3年3月28日事務連絡・審査実務連絡（91-1）「核磁気共鳴CT装置の承認申請に係る臨床試験の取扱いについて」

平成3年8月6日事務連絡・審査実務連絡（91-7）「レーザー手術装置の治験データの添付免除について」

平成4年4月14日事務連絡・審査実務連絡（92-8）「天然由来物質」を利用する創傷保護材の取扱いについて」

平成4年6月18日薬機第149号「医療用エックス線装置の製造（輸入）承認申請の取扱いについて」

平成4年7月1日薬発第615号「医療用具の臨床試験の実施に関する基準について」

平成4年7月1日薬機第152号「医療用具の臨床試験の実施に関する基準適用臨床試験成績に添付すべき資料について」

平成5年1月29日事務連絡・審査実務連絡（93-2）「医療用エックス線装置承認基準に基づく標準試験法及び試験成績書様式について」

平成7年3月30日事務連絡・審査実務連絡（95-1）「第12改正日本薬局方第2追補の制定による一般試験法中無菌試験法の改正に伴う医療用具に関する薬事法第42条に基づく基準等の取扱いについて」

平成7年3月30日事務連絡・審査実務連絡（95-2）「第12改正日本薬局方一般試験法中無菌試験法の改正に伴う医療用具製造（輸入）承認申請等の取扱いについて」

平成7年6月27日薬機第99号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」

平成7年9月19日薬機第198号「陰圧式陰茎勃起補助具の取扱いについて」

平成7年10月23日薬機第246号「電気用品取締法が適用される家庭用医療用具の取扱いについて」

平成7年12月20日薬機第327号「注射針及び注射筒等に潤滑剤として用いるシリコン油の基準について」

平成8年10月28日薬機第418号「体外衝撃波結石破碎装置の承認申請に係る臨床試験の取扱いについて」

平成8年10月28日薬機第419号「歯科材料の製造（輸入）承認申請に必要な物理的・化学的及び生物学的試験のガイドラインについて」

平成8年10月28日事務連絡「医療用非電動式吸引器の規格化について」

平成9年3月31日薬発第479号「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」

平成9年3月31日薬機第58号「コンタクトレンズの製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき臨床

試験の試験成績に関する資料等の取扱いについて」

平成9年3月31日薬機第59号「眼内レンズ及び歯科材料の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料等の取扱いについて」

平成9年3月31日薬機第60号「医療用具の放射線滅菌の滅菌線量設定の根拠に関する基準について」

平成10年3月31日医薬審第351号「非観血電子血圧計に関する臨床試験の取扱いについて」

平成10年12月11日医薬発第1079号「滅菌済み輸液セット基準等について」

平成11年3月30日医薬発第399号「塩化ビニル樹脂製血液セット基準等について」

平成11年3月31日医薬審第645号「ソフトコンタクトレンズ及びソフトコンタクトレンズ用消毒剤の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について」

平成11年12月28日医薬発第1439号「人工肺および人工心肺用血液回路基準等について」

別紙3

薬事法第14条に規定する医療用具の承認及び承認事項の一部変更承認についての範囲（薬事法施行令別表第1の記載順）

器具器械7. 内臓機能代用器

透析型人工腎臓

- (1) 型式（積層型、コイル型、フォローファイバー型等）又は透析膜の原材料が異なる毎に1品目
- (2) 膜面積の変更は一部変更

人工血管

- (1) 原材料、製造方法（織り方を含む。）が異なる毎に1品目
- (2) 長さ、径の変更は一部変更

器具器械8. 保育器

種類（強制換気式、自然換気式、運搬用等）が異なる毎に1品目

器具器械9. 医療用エックス線装置

型式の異なる毎に1品目

器具器械16. 体温計

型式（1分計、平型、棒状等）の異なる毎に1品目

器具器械18. 血圧計

型式の異なる毎に1品目

器具器械47. 注射針

皮下用、静脈用、輸血用、筋肉用、麻酔用、歯科伝達麻酔用、歯科局所用はそれぞれ1品目。ただし、静脈用と筋肉用を兼ねる場合は同一品目

器具器械48. 注射筒

一般医療用、微量用、歯科用はそれぞれ1品目

器具器械60. 歯科用エンジン

- (1) 歯科用空気回転駆動装置、歯科用電気回転駆動装置はそれぞれ1品目
- (2) 最大回転数が異なる毎に1品目

器具器械72. 視力補正用レンズ

原材料が異なる毎に1品目

医療用品2. 縫合糸

原材料（哺乳動物の小腸、絹、木綿、スチール、ナイロン、テフロン等）が異なる毎に1品目

医療用品4. 整形用品

人工関節 原材料、成分又は分量が異なる毎に1品目

人工骨 原材料、成分又は分量が異なる毎に1品目

歯科材料1. 歯科用金属

原材料、成分又は分量が異なる毎に1品目

歯科材料 2. 歯冠用材料

原材料、成分又は分量（色材料を除く。）が異なる毎に 1 品目。この場合、色調のみが異なるものは、多色調を同一品目として申請できる。

歯科材料 3. 義歯床材料

原材料、成分又は分量（色材料を除く。）が異なる毎に 1 品目。この場合、色調のみが異なるものは、多色調を同一品目として申請できる。

歯科材料 4. 歯科用根管充填材料

原材料、成分又は分量（色材料を除く。）が異なる毎に 1 品目。この場合、色調のみが異なるものは、多色調を同一品目として申請できる。

歯科材料 5. 歯科用接着充填材料

原材料、成分又は分量（色材料を除く。）が異なる毎に 1 品目。この場合、色調のみが異なるものは、多色調を同一品目として申請できる。

歯科材料 6. 歯科用印象材料

原材料、成分又は分量（色材料を除く。）が異なる毎に 1 品目。この場合、色調のみが異なるものは、多色調を同一品目として申請できる。

衛生用品 3. 避妊用品

子宮内避妊用具 (IUD)

構造が異なる毎に 1 品目

表1 第一次評価のためのガイドライン

医療用具の分類		接触期間	生物学的試験								
接触部位 (2-1参照)	A: 一時的接触 (24時間以内) B: 短・中期的接触 (1~29日) C: 長期的接触 (30日以上)		細胞 毒性	感 作 性	刺 激 性 / 皮 内 反 応	急 性 全 身 毒 性	亜 急 性 毒 性	遺 伝 毒 性	発 熱 性	埋 植 試 験	血 液 適 合 性
非接触用具											
表面接触用具	皮膚	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○						
	粘膜	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○		○	○			
	損傷表面	A	○	○	○						
		B	○	○	○						
		C	○	○	○		○	○			
体内と体外を 連結する用具	血液流路 間接的	A	○	○	○	○			○		○
		B	○	○	○	○			○		○
		C	○	○		○	○	○	○		○
	組織/骨	A	○	○	○						
		B	○	○				○		○	
		C	○	○				○		○	
	循環血液	A	○	○	○	○			○		○
		B	○	○	○	○			○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○		○
体内植込み用具	組織/骨	A	○	○	○						
		B	○	○				○		○	
		C	○	○				○		○	
	血液	A	○	○	○	○			○	○	○
		B	○	○	○	○			○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○	○

表2 補足的な評価のためのガイドライン

医療用具の分類	接触期間	生物学的試験			
		慢性毒性	発がん性	生殖／発生毒性	生分解性
接触部位 (2-1)参照)	A：一時的接触 (24時間以内) B：短・中期的接触 (1～29日) C：長期的接触 (30日以上)				
非接触用具					
表面接触用具	皮膚	A			
		B			
		C			
	粘膜	A			
		B			
		C			
	損傷表面	A			
		B			
		C			
体内と体外を 連結する用具	血液流路	A			
		B			
	間接的	C	○	○	
	組織／骨	A			
		B			
		C		○	
	循環血液	A			
		B			
		C	○	○	
体内植込み用具	組織／骨	A			
		B			
		C	○	○	
	血液	A			
		B			
		C	○	○	

4.14 人工骨，人工関節及び関連製品

4.14.1 全般的注意事項

人工関節等の整形用品は，薬事法施行令別表第1において医療用品とされており，人工関節等を埋め込む際に用いるインスツルメント類（手術野において用いるものに限る。）の整形用器具機械は同別表第1において器具器械に分類されていることからしても，原則としてこれらは別品目である。また，人工関節等のインプラント製品は原材料が異なるごとに別品目となるので注意すること。

さらに，抗生物質を含有するものは医薬品の該当性（薬理作用の有無）についても検討すること。

4.14.2 承認申請書の記載に当たっての留意事項

(1) 形状、構造及び寸法欄

申請品目の概要、形状（性状・色調を含む）、寸法を記載すること。その際、3方向以上から図示することにより、立体的構造を把握しやすいように配慮すること。（インプラントの場合、幅記載せず、寸法許容範囲も一律に±10%等とするのではなく、使用上問題が生じない範囲とすること。）

なお、特殊表面処理（プラズマスプレー等によりチタン粉やハイドロキシアパタイトなどをコーティングさせたもの、ビーズ等をインプラント表面に焼結させたもの、金属表面に窒素やカルシウム等のイオンを注入させたものなどをいう。）を施している場合、その表面性状やコーティング厚等についての記載も行うこと。また、色分けのために陽極酸化皮膜処理などを施している場合は、色調ごとの皮膜層の表面性状や厚み等についても記載を行うこと。

(2) 原材料又は成分及び分量欄

構成品ごと、各部分ごとに形状・構造及び寸法欄において記載した番号に基づき、次表のように区分して一覧表にまとめること。

番 号	名 称	原 材 料	規 格	摘 要

なお、原材料・成分の名称は、必ず一般名又は化学名で省略せず正確に記載し、その規格を記載するとともに規格に定められている成分とその配合比についても記載すること。

(3) 操作方法又は使用方法欄

人工骨、人工関節等においては使用方法を順を追って、必要に応じて図解する等により具体的に記載すること。特に人工股関節については、骨セメント使用の有無も含めて記載すること。

(4) 製造方法欄

製造条件によって製品の品質、物性等が異なる品目（例えば、セラミック製人工骨）にあっては詳細に製造条件を記載すること。また、特殊表面処理（プラズマスプレー等によりチタン粉やハイドロキシアパタイトなどをコーティングさせたもの、ビーズ等をインプラント表面に焼結させたもの、金属表面に窒素やカルシウム等のイオンを注入させたものなど。）や色分けのために陽極酸化皮膜処理などを施している場合は、製造条件の詳細を記載すること。

(5) 規格及び試験方法欄

本章2.2.9を参照とすること。また、強度に関する規格を設定すること。(硬さのみではなく、曲げ強さ、引張り強さなど使用部位や荷重のかかる方向等についても十分考慮すること。)

また、粗面加工などを施している場合、配合されている金属元素の溶出に影響を及ぼす場合もあるので、最終製品としての規格設定に反映させること。

なお、化学試験や生物学的試験については、原材料が同一であり、製造工程も含め、最終製品の化学的、生物学的同一性が証明されている場合には同一材料での試験成績書を添付しても差し支えない。ただし、そのようにした理由及びその妥当性の根拠を明記しておくこと。

4.14.3 使用上の注意について

上記(3)において、骨セメントを使用する人工股関節については、当該人工股関節の使用上の注意事項として「骨セメントを使用する場合には、その使用説明書を熟読し、使用上の注意を十分に遵守したうえで使用する」旨の記載を設けること。

4.14.4 添付資料

平成11年7月9日医薬審第1043号審査管理課長通知「医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について」の記の第1の1(1)エに該当する医療用具については、同項の規定により、主たる使用国での使用上の注意の内容が確認できる添付文書等の当該部分の写し等を添付又は記載し、使用上の注意の充実を図る必要があるが、その他の医療用具についても、主たる使用国での当該品の又は国内外の類似製品の使用上の注意の内容及び不具合の発生状況を勘案して、同様に使用上の注意の記載内容の充実を図ること。

新規物質を原材料として用いたものは、製品自身の安定性はもちろんであるが、海外での使用実績等も含め、可能な限り長期的使用での資料を添付すること。

人工関節、人工骨及び関連用品の臨床試験の試験成績に関する資料等に関しては、平成12年3月26日医薬審第526号審査管理課長通知「整形インプラントの承認申請に係る取り扱い等について」により、セラミックス製及び吸収性材料を用いたもの及び金属製インプラント用具については、既に承認を得ている医療用具との同等性を証明できる場合、臨床試験の試験成績の添付を要しないことが示されている。同等性の証明には原材料に関する物理化学的評価、形状の評価(形状は性能と密接に関係しているため性能試験に関する十分な評価と共に、全体及び主要部分を図や写真等で比較)、機械的評価(各品目の特性を考慮し必要と考えられる試験項目を検討のこと)等について比較検討すること。

しかしながら、以上のもので同等性の証明が十分でないと考えられる場合には、臨床試験の試験成績の添付が必要とされるものであることに留意すること。また、セラミックス製の白蓋カップについては同通知の対象には含まれていないことにも留意すること。なお、ポー

ルと臼蓋カップはシステムとしての評価を要するので留意されたい。

さらに、平成11年7月9日医薬審第1043号通知の別紙1（表2-8参照）に例示されていない金属製インプラント製品であっても、既存品との同等性が十分に示されず、合理的な理由がないものについては、臨床試験を要求されることとなる。

臨床試験の試験成績を添付する場合は、原則として1適応症につき2カ所以上の医療機関において集められた1医療機関当たり少なくとも30症例以上によるものであること。

□ 新医療用具承認申請書添付資料概要作成の手引きについて

(平成11年1月28日 医薬審第85号
各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

改正 平成11年7月9日 医薬審第1043号

新医療用具の製造(輸入)承認申請に当たって提出すべき書類として、従来より、添付資料を簡潔にまとめた「資料概要」の作成を申請者をお願いしているところであるが、今般、この「資料概要」の記載内容の標準化を図り、一層の承認審査の迅速化、適正化を図るため、「新医療用具承認申請書添付資料概要作成の手引き」を別添のとおり作成したので、御了知のうえ、今後の新医療用具の製造(輸入)承認申請に当たっては、これにより「資料概要」の作成を行うよう、貴管下関係業者に対し、周知方御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを財団法人医療機器センター理事長、日本医療機器関係団体協議会会長、在日米商工会議所医療機器小委員会委員長及び欧州ビジネス協会協議会医療機器委員会会長に送付することとしている。

新医療用具承認申請書添付資料概要作成の手引き

はじめに

資料概要は、製造(輸入)承認申請した新医療用具の全体像について、申請書に添付した資料を基

に申請者がまとめるものであり、開発過程における申請者側の考え方や判断根拠などの開発の流れ、品質、有効性及び安全性に関する要点について、臨床上的有用性に関する申請者側の評価も織り込んで、的確かつ簡潔に要約するものである。このように作成された資料概要は、審査に当たる評価者にとって、申請医療用具の全体像を把握するに当たり極めて重要な資料となるものである。

この作成の手引きは、この資料概要の記載様式、記載内容の標準化を図るものであり、これにより、申請者にとっては資料概要作成業務の合理化の一助となり、一方、審査する評価者にとっては資料概要の記載内容の理解を助け、審査の迅速化が図られるとともに、類似の新医療用具間の比較も容易となって評価の適正化にも寄与するものと考えられる。

なお、今回の作成の手引きは特定の種類の医療用具を想定して作成したものではなく、新医療用具の申請に当たって添付が求められる資料全般を網羅して作成したものであるため、実際の個別の医療用具の資料概要の作成に当たっては、この作成の手引きを参考とし、当該医療用具に必要な範囲の項目について当該医療用具に適した資料概要を作成することが必要である。

I 一般的留意事項

1. 用紙の大きさは日本工業規格 A4とし、両面印刷とすること。
2. 記載内容の構成は、平成11年7月9日医薬発第827号医薬安全局長通知「医療用具の承認申請について」の別表3の資料区分（以下「区分」という。）の順序に従ってまとめるものとし、したがって、全体の構成は別紙1のとおりとすること。

なお、別紙1は、同通知別表1の資料全部を概ね網羅しているが、申請した新医療用具の特性に応じ、申請書に添付すべき資料とされる範囲の項目について作成すること。

3. 全体として概ね100頁程度とすること。また、頁は通しでつけること。
なお、IIの「各区分の留意事項」において、各区分毎に目安となる頁を記載した。
4. 表紙の次に、別紙2の様式により品目の概要を記載するとともに、外観・寸法が確認できるカラー写真又は鮮明なカラー印刷物を添付すること。続いて資料概要全体の目次を記載すること。
5. 各区分ごとに原則としてまず「総括」の頁を設け、当該区分に係る試験全体を通してのまとめ及び申請者の考察（1～2頁程度）を記載すること。ただし、区分イの資料については、「総括」は要しないこと。
6. 「総括」に続いて、当該区分に係る試験ごとにその試験方法、試験結果の概要を記載し、さらに必要な考察を記載すること。この場合、表又は図をできるだけ用いること。
7. 記載に当たっては、資料に基づく事実関係と申請者側の考察ないし解釈とを明確に区別し、さらに資料に基づくものは、正式な添付資料と参考資料との区別を明確にすること。
8. 記載に当たっては、資料概要の内容と各添付資料との関連を明らかにし、添付資料の該当箇所に迅速かつ確実に到達できるように工夫すること。

このため、資料番号を肩に明記し、さらに添付資料の頁数が多い場合、引用頁等を記載することが望ましい。

9. 重複の記載はできるだけ避け、参照すべき事項の記載箇所を明記するなどの方法を講ずること。
10. 厚生省の制定した承認基準、ガイドライン等のあるものは、それに基づいて実施した試験か否かを明記し、これらと相違している場合には、その部分及び理由並びに妥当性について明記すること。
11. 略号一覧表は、資料概要の表紙の裏面に掲載すること。
12. 上記の他、次の点に留意すること。
 - (1) できるだけ見出しを用い、また記述はなるべく箇条書きにすること。その際、見出し記号、番号の付け方にも留意すること。
 - (2) 活字は見やすい大きさのもの（12ポイント程度）を使用し、ゴシック体を適切に用いること。
 - (3) 適切な箇所において改行、改頁を行うこと。
 - (4) 折り込みは特に必要な場合に限り使用すること。
 - (5) 測定値等の数値には必ず単位を明記すること。
 - (6) 正しい学術用語を使用すること。特に翻訳の場合には注意すること。専門家の校閲を受けること。

とが望ましい。

- (7) 図表のタイトルは、その内容が明確に判断できるようにすること。
- (8) 図表を原著からそのまま引用する場合、原著の資料番号及び掲載頁数を記載すること。
- (9) 図表を原著からそのまま引用せず修飾する場合には、その旨を記載すること。
- (10) 資料概要の他の部分を引用する場合には、その部分を明確にすること。
- (11) 文献を引用して記載した場合、その頁の下欄又は各区分の末尾に引用文献名をまとめて記載すること。
- (12) 統計解析の結果を示す場合には、解析方法を明示し、サンプルサイズ、平均値、標準偏差等の基本的な統計量及び検定統計量、p 値等の検定結果を記載すること。また、必要に応じて点推定値とともに区間推定値も示すこと。解析結果を図示できる場合はできるだけ図を用いること。
- (13) 検定を行った場合は、検定方法を示し、有意な場合には適切な記号で有意水準を表示すること。複雑になるもの場合には、説明を加えるなど適切な処置をとること。
- (14) 初期値は必要に応じて記載すること。

II 各区分の留意事項

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等 (概ね10頁程度)

1. 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

- (1) 「いつ、どこで、誰が、如何なる発想のもとに開発したか、開発のきっかけとなったものは何であるか、その後こういう目的で製品開発し、このように検討し、こういうものができた。そして最終的にはこういうデータから十分に有効性、安全性が確認され、このように有用なものである。」という基調で説明すること。
- (2) 特に「医療用具の製造管理及び品質管理規則第三条第三項の規定に基づき医療用具を定める件」(平成7年厚生省告示第130号)に掲げられている医療用具については、平成7年6月26日薬発第600号薬務局長通知「薬事法の一部を改正する法律の施行について」(一部改正を含む。)の記の第4の2の(2)のイの(ウ)の2)のC以降に示されている各過程(設計要求事項の確定、設計結果に関する文書の作成、設計結果の審査、設計の検証、妥当性の確認、開発過程における設計の変更)において、如何に検討を進めてきたものであるのか、要領よく説明すること。
その際、開発の対象となった医療用具の品質、耐久性、信頼性、安全性、効能又は効果、性能、使用価値等を評価する上で必要となるすべての項目について記載すること。
- (3) 非臨床試験及び臨床試験を開始した時期並びに非臨床試験から臨床試験に移行した判断根拠を記述すること。また、類似の医療用具における通常の進め方と異なる場合には、相違点及びその妥当性を説明すること。
- (4) 開発過程において問題になったこと及び計画を変更した場合には、その内容・理由と対応の妥当性について説明すること(例:導入品で導入先国の規格及び試験方法と著しく異なる場合)。
- (5) 次のような各試験について開始及び終了の年月日を年表形式に記載した開発の経緯図を記載すること。
 - ア. 物理的・化学的性質の試験
 - イ. 規格及び試験方法の試験
 - ウ. 安定性試験
 - エ. 電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性に関する試験(試験の種類別)
 - オ. 性能に関する試験
 - カ. 臨床試験

- (6) 共同開発の場合には、作業分担表（参加・参画会社、承認申請形態、作業分担）を作成すること。
なお、作業分担については(5)の開発の経緯図中に入れても差し支えない。
- (7) 申請医療用具と構造・原理は同一で型式、エネルギー出力、適用部位、使用目的等の異なる医療用具を開発している場合には、その概略を付記すること。

2. 外国における使用状況

- (1) 外国での認可及び使用状況等について、認可/使用国数及び主要な認可/使用国の国名、販売名(原語)、認可年月、使用開始年月、年間使用概数、効能・効果、使用方法等に関して、できるだけ最新の情報を国別に一覧表として記載すること。なお、現在認可申請中のときも同様に記載すること。
- (2) 平成10年3月31日医薬審第355号医薬安全局審査管理課長通知「医療用具のクラス分類及び医療用具の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料の取扱い等について」におけるクラスIV（以下、本通知における「クラス」は、同通知による。）に分類されるすべての医療用具並びにクラスIIIに分類される医療用具のうち埋込み又は留置を行うもの及び不具合が生じた場合生命の危険に直結する蓋然性が相対的に大きいと考えられるものについては、外国の使用においてこれまでに報告されている不具合の発現状況について、不具合の種類、発生頻度等の概略を一覧表として記載すること。
- (3) 輸入先国で使用されていない場合には、その理由を記載すること。
- (4) クラスIVに分類されるすべての医療用具並びにクラスIIIに分類される医療用具のうち埋込み又は留置を行うもの及び不具合が生じた場合生命の危険に直結する蓋然性が相対的に大きいと考えられるものについては、主たる使用国での使用上の注意の内容が確認できる添付文書又は取扱い説明書等の当該部分の写し及び当該部分の邦訳を添付すること。
- (5) 記載に当たっては、必ず調査年月を明らかにすること。
- (6) 資料概要作成後に(1)から(4)までの記載事項に変更のあった場合には、適宜報告すること。特に、申請中の主要国で認可又は不認可の決定があった場合、重要な不具合の発生があった場合については、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターの医療用具審査担当にすみやかに文書により報告すること。

3. 原理、特性及び他の類似医療用具での比較検討等

- (1) 人体との接触部位、接触時間、不具合が生じた場合の危険性の大きさ等より、医療用具のクラス分類におけるいずれのクラスに該当するかについての考え方を記載すること。
- (2) 有効性、安全性、使用上の特長、製品の特長等について、構造・原理的、臨床的に類似の既承認医療用具と比較した際の位置づけについても織り込みながら記載すること。さらに医療上の有用性についても記載すること。この際、関連する資料概要の該当頁を記載しておくこと。
- (3) (2)の記載に当たっては、非臨床試験と臨床試験に分けて記載すること。
なお、非臨床試験については、臨床での効能・効果、性能等を裏付ける事項について記載すること。
- (4) 類似の既承認医療用具との比較については、原理、効能・効果、性能、使用方法等からみて類似しているものを選択し、これらについてできるだけ最新の添付文書等を用い、一般的名称、販売名、会社名、承認年月日、原理、原材料、効能・効果、性能、使用方法、参照した添付文書の作成年月日等について一覧表を作成すること。比較する項目は、当該医療用具の特性に応じて適切な項目を選択すること。特に性能については項目の設定に十分留意すること。
- (5) (4)の一覧表の作成に当たっては、以下の事項に留意すること。
 - 1) 類似医療用具が複数の場合には、承認年月日の新しいものから順に記載すること。
 - 2) 再審査・再評価の終了しているものについては再審査・再評価年月日も記載すること。
 - 3) 対照用具を用いた比較臨床試験（盲検試験を含む。）を実施した場合にあっては、一覧表の作成に当たり、対照用具として使用した医療用具を原則として申請する医療用具の次に記載し、備考

欄には二重盲検試験等の比較臨床試験の種類とその試験における対照用具である旨を記載すること。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等 (概ね15頁程度)

1. 物理的・化学的性質

(1) 「総括」として、物理的・化学的性質について、設定項目とその試験結果の概略を一覧表とすること。項目の設定に当たっては、以下を参考とし、当該医療用具の特性を十分考慮して適切な項目を設定すること。

ア. 歯科材料又は高分子材料等を応用した医療用具

配合成分の特性が医療用具としての本質に係るものであるため、当該材料の特性に応じ、化学構造、赤外吸収、紫外吸収、原子吸光、融点、沸点、耐久性、硬度、色調、溶出物、表面特性等について記載すること。

なお、歯科材料の物理的・化学的性質に関する項目の設定については、平成8年10月28日薬機第419号医療機器開発課長通知「歯科材料の製造（輸入）承認申請に必要な物理的・化学的及び生物学的試験のガイドラインについて」の別添「歯科材料の物理的・化学的及び生物学的試験のガイドライン」（以下「歯科材料ガイドライン」という。）を参考とすること。

イ. ア以外の器具器械等に該当する医療用具

機械的及び電気的特性等の仕様を裏付ける項目について、記載すること。

(2) 続いて、各項目ごとに順にそれを裏付ける根拠となる試験方法及び試験結果の要約並びに必要な考察を記載すること。

2. 構造・原理

構造・原理について、それを裏付ける根拠となる試験項目、試験方法及び試験結果の要約並びに必要な考察を記載すること。

3. 規格及び試験方法

(1) 「総括」として、規格項目、規格及び試験方法並びに試験結果の概略を一覧表とすること。

また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、設定した試験項目で必要かつ十分であると判断した根拠を併せて記載すること。

(2) 各規格項目について、原材料の受け入れから最終製品の出荷の可否の判定までのどの段階で適合性を確認するののかについての考え方も「総括」に記載すること。なお、適宜フローチャート等を用いて簡潔にわかりやすくまとめること。

(3) 類似医療用具で通常設定対象となる項目を設定しない場合、その理由と根拠について、実測値を踏まえて「総括」に記載すること。

(4) 続いて、各規格項目ごとに順に規格本文（規格項目、規格及び試験方法）を枠囲みで示し、規格項目の設定理由、試験方法の選択理由、試験条件の設定理由、規格値の設定根拠及び試験結果について記載すること。

試験結果の記載に当たっては、一覧表とし、使用した検体（サンプル）の製造番号（ロット番号）又は製造記号を記載すること。

なお、3に満たない検体数で試験を実施している場合には、その理由を記載すること。

ハ. 安定性

(概ね10頁程度)

- (1) 「総括」として、実施した安定性又は耐久性（滅菌済み医療用具にあっては、滅菌による材質劣化に関する事項を含む。）に関する試験結果の概略及び貯蔵方法、使用期限の設定の要否を含めた考察を記載すること。
また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で安定性に関する評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠を併せて記載すること。
- (2) 続いて、各試験（長期保存試験、加速試験、苛酷試験等）ごとに、試験条件、測定項目、保存期間の概略を一覧表とし、試験方法、試験結果について要約するとともに必要な考察を記載すること。
- (3) 試験方法の設定の根拠も記載すること。
- (4) 長期保存試験の途中で申請した場合は、その旨を記載すること。

ニ. 電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性

(各資料概ね15頁程度)

1. 電気的安全性

- (1) 「総括」として、実施した電気的安全性に関する試験について、試験項目、試験方法、試験条件、基準値、試験結果、実施施設、資料番号等を簡潔な一覧表とし、試験ごとに概略を記載すること。
また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で電気的安全性に関する評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠を併せて記載すること。
- (2) 類似医療用具で通常実施する試験を行わなかった場合には、その理由を「総括」に記載すること。
- (3) 続いて、各試験ごとに試験方法及び試験結果を一覧表とし、要約するとともに必要な考察を記載すること。なお、各試験ごとに一覧すべき項目については別紙3を参考とすること。
- (4) 各試験の記載に当たっては、以下の事項に留意すること。
 - 1) 開発過程において追加試験を行った場合には、その理由及び背景を記載すること。
 - 2) JIS T1001（医用電気機器の安全通則）、JIS T1002（医用電気機器の安全性試験方法通則）に規定する試験方法に合致しない試験については、合致しない箇所及び合致しない理由並びに当該試験の妥当性について記載すること。

2. 生物学的安全性

- (1) 「総括」として、実施した生物学的安全性に関する試験について、試験項目、試験方法、試験結果（陽性、陰性、IC50値、病理組織学的検査結果等）、実施施設、資料番号等を簡潔な一覧表とし、試験ごとに概略を記載すること。
また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で生物学的安全性の評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠を併せて記載すること。
- (2) 類似医療用具で通常実施する試験を行わなかった場合には、その理由を「総括」に記載すること。
- (3) 続いて、各試験ごとに試験方法及び試験結果を一覧表とし、要約するとともに必要な考察を記載すること。なお、各試験ごとに一覧すべき項目及び記載に当たって特に留意すべき事項については別紙4を参考とすること。
- (4) 各試験の記載に当たっては、以下の事項に留意すること。
 - 1) 試験ごとに必要な所見や評価等を記載すること。
 - 2) ヒトでの臨床使用に関連して動物実験モデルの妥当性について考察すること。
 - 3) 開発過程において追加試験を行った場合には、その理由及び背景を記載すること。

- 4) 平成7年6月27日薬機第99号医療機器開発課長通知「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」の別添「医療用具及び医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン」（以下「生物学的試験ガイドライン」という。）又は歯科材料ガイドラインに合致しない試験については、合致しない箇所及び合致しない理由並びに当該試験の妥当性について記載すること。

3. 放射線に関する安全性

- (1) 「総括」として、実施した放射線に関する安全性の試験について、試験目、試験方法、試験条件、基準値、試験結果、実施施設、資料番号等を簡潔な一覧表とし、試験ごとに概略を記載すること。
また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で放射線に関する安全性の評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠を併せて記載すること。
- (2) 類似医療用具で通常実施する試験を行わなかった場合には、その理由を「総括」に記載すること。
- (3) 続いて、各試験ごとに試験方法（検体、測定方法、許容値又は許容偏差等）及び試験結果を一覧表とし、要約するとともに必要な考察を記載すること。
- (4) 各試験の記載に当たっては、以下の事項に留意すること。
- 1) 医療法施行規則（昭和23年厚生省令第50号）第4章第2節等、医療用具関係法令に対する適合性についても示すこと。
 - 2) 開発過程において追加試験を行った場合には、その理由及び背景を記載すること。
 - 3) 平成4年6月18日薬機第149号医療機器開発課長通知「医療用エックス線装置の製造（輸入）承認申請の取扱いについて」の別添「医療用エックス線装置承認基準」に合致しない試験については、合致しない箇所及び合致しない理由並びに当該試験の妥当性について記載すること。

4. 機械的安全性

- (1) 「総括」として、実施した機械的安全性に関する試験について、試験項目、試験方法、試験条件、基準値、試験結果、実施施設、資料番号等を一覧表とし、試験ごとに概略を記載すること。
また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で機械的安全性の評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠を併せて記載すること。
- (2) 類似医療用具で通常実施する試験を行わなかった場合には、その理由を「総括」に記載すること。
- (3) 続いて、各試験ごとに試験方法（検体、測定方法、許容値又は許容偏差等）及び試験結果を一覧表とし、要約するとともに必要な考察を記載すること。
- (4) 各試験の記載に当たっては、以下の事項に留意すること。
- 1) 開発過程において追加試験を行った場合には、その理由及び背景を記載すること。
 - 2) 医用電気機器の場合、JIST1001（医用電気機器の安全通則）、JIST1002（医用電気機器の安全性試験方法通則）に規定する試験方法に合致しない試験については、合致しない箇所及び合致しない理由並びに当該試験の妥当性について記載すること。

5. 滅菌

- (1) 「総括」として、滅菌条件の設定の根拠となる各種試験の概略を記載すること。
また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で滅菌に関する評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠を併せて記載すること。
- (2) 続いて、滅菌条件の設定の根拠となる各試験ごとに試験方法及び試験結果を一覧表とし、要約するとともに必要な考察を記載すること。
- (3) 我が国の滅菌バリデーション基準（平成9年7月1日医薬監第1号監視指導課長通知「滅菌バリデーション基準について」）、滅菌バリデーションに関するガイドライン等（平成9年3月31日薬機

第60号医療機器開発課長通知「医療用具の放射線滅菌の滅菌線量設定の根拠に関する基準について」、平成10年5月1日医薬監第69号監視指導課長通知「医療用具の滅菌バリデーションに関するガイドラインについて」等に合致しない試験については、合致しない箇所及び合致しない理由並びに当該試験の妥当性について記載すること。

なお、動物（ヒトを含む。）由来材料については、その起源（ドナーを含む。）の妥当性を明らかにすることを含め、ウイルスその他の病原体の製造工程中での除去又は不活化方法のバリデーションに関する試験についても記載すること。

ホ. 性能

(概ね10頁程度)

1. 効能を裏付ける試験

- (1) 当該医療用具が、既に製造又は輸入の承認を受けている医療用具の効能と明らかに異なる新しい効能を有する医療用具である場合に記載すること。
- (2) 「総括」として、効能を裏付ける試験及び作用機序に関する試験について、試験項目、試験方法、使用方法（用法・用量）、使用期間、対照用具、試験結果、実施施設、資料番号等を一覧表とし、試験ごとに概略を記載すること。
また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で効能に関する評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠を併せて記載すること。
- (3) 「総括」には、作用機序に関する検討経過についても記載するとともに、効能を裏付ける試験の結果及び作用機序に関する試験の結果と申請の効能・効果との関連について考察すること。
また、類似医療用具との比較による当該医療用具の臨床上の位置付け及び特徴についても記載すること。
- (4) 続いて、各試験ごとに試験方法及び試験結果を一覧表とし、要約するとともに必要な考察を記載すること。
- (5) 試験結果はできる限り図表化して説明すること。

2. 使用方法を裏付ける試験

- (1) 当該医療用具が、既に製造又は輸入の承認を受けている医療用具の使用方法和明らかに異なる新しい使用方を有する医療用具である場合に記載すること。
- (2) 「総括」として、使用方法の設定の根拠となる試験について、試験項目、試験方法、使用方法（用法・用量）、試験結果、実施施設、資料番号等を一覧表とし、試験ごとに概略を記載し、使用方法、使用量等の設定の根拠を記載すること。
また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で使用方法に関する評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠も併せて記載すること。
なお、必要に応じて当該医療用具の不具合との関連についても考察すること。
- (3) 続いて、各試験ごとに試験方法及び試験結果を一覧表とし、要約するとともに必要な考察を記載すること。
- (4) 試験結果はできる限り図表化して説明すること。

3. 性能を裏付ける試験

- (1) 当該医療用具が、既に製造又は輸入の承認を受けている医療用具の性能と明らかに異なる新しい性能を有する医療用具である場合に記載すること。
- (2) 「総括」として、性能を裏付ける試験について、試験項目、試験方法、試験結果、実施施設、資料

番号等を一覧表とし、試験ごとに概略を記載すること。

また、現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施した試験項目で性能に関する評価が必要かつ十分なものであると判断した根拠を併せて記載すること。

- (3) 「総括」には、性能を裏付ける試験の結果と申請の性能・使用目的との関連についても考察すること。

さらに、類似医療用具との比較による当該医療用具の臨床上の位置付け及び特徴についても記載すること。

- (4) 続いて、各試験ごとに試験方法及び試験結果を一覧表とし、要約するとともに必要な考察を記載すること。

- (5) 試験結果はできる限り図表化して説明すること。

へ. 臨床試験の試験成績

(概ね25頁以内)

- (1) 「総括」として、実施した臨床試験について、試験の種類（比較臨床、一般臨床等）、対象、症例数、使用方法（用法・用量）、検査・観察項目、使用期間、治験期間、代表施設名、資料番号等を一覧表とし、試験ごとに概略を記載するとともに、必要な考察を行うこと。

- (2) 類似医療用具で通常実施する試験方法により試験を行わなかった場合には、その理由を記載し、実施した臨床試験のみで、当該医療用具の品質、有効性及び安全性を適切に評価できると判断した根拠を併せて記載すること。

(1) 臨床試験成績

- (1) 各試験ごとに試験方法（試験目的、試験の種類、対象選択基準、除外基準、症例数、使用方法、使用期間、観察期間、併用療法、検査・観察項目及び時期、評価方法・評価基準、治験総括医師、代表施設名及び施設数、試験期間等）及び試験成績の概略を一覧表としてまとめ、対象選択基準、除外基準、使用方法（用法・用量）等の設定の根拠、症例構成の内訳（安全性評価対象症例数、有効性評価対象症例数等）、中止・脱落・プロトコル逸脱等の症例の理由と内訳、患者背景（性別、年齢、入院・外来、原疾患、使用前重症度、罹病期間、合併症、使用期間、使用量等）、層別解析（必要に応じて）、試験成績、結論を記載すること。これらの記載に当たっては、可能な限り表を活用すること。
- (2) 比較試験を行った場合には、(1)の記載に当たって、対照用具の選択理由も記載すること。
- (3) 症例一覧表を添付すること。

(2) 臨床試験成績のまとめ

1) 有効性のまとめ

試験別・背景因子別有効性一覧表等を作成し、結論を記載すること。

2) 安全性のまとめ

- (1) 不具合については、試験別・不具合の種類別発現頻度一覧表、背景因子別・不具合の種類別発現頻度一覧表、不具合（症例）一覧表（症状の詳細、経過、担当医師等のコメントを記載する。）等を作成し、不具合の発現状況と処置、経過等について要約を記載すること。
- (2) 臨床検査成績については、試験別臨床検査値異常変動一覧表、臨床検査値異常変動症例一覧表及び変動を示す適切な臨床検査値変動図を作成し、要約を記載すること。

- (3) 重篤な不具合・死亡例等があれば、経過等を含めた症例表を作成し、治験用具との関連について、医師の判断も含め、考察すること。

(3) その他

必要に応じて、参考として外国での臨床試験成績の要約を記載すること。

◎ 性能・使用目的・効能又は効果、操作方法又は使用方法、使用上の注意（案）及びその設定根拠

- (1) 申請書に記載した「性能、使用目的、効能又は効果」を枠囲みで記載し、効能を裏付ける試験結果、性能を裏付ける試験結果、臨床試験成績のまとめ等に基づき、設定根拠を記載すること。
- (2) 申請書に記載した「操作方法又は使用方法」を枠囲みで記載し、使用方法を裏付ける試験結果、性能を裏付ける試験結果、臨床試験成績のまとめ等に基づき、設定根拠を記載すること。
- (3) 提出した「使用上の注意（案）」を枠囲みで記載し、各事項ごとに、非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき、設定根拠を記載すること。また、クラスIVに分類されるすべての医療用具並びにクラスIIIに分類される医療用具のうち埋込み又は留置を行うもの及び不具合が生じた場合生命の危険に直結する蓋然性が相対的に大きいと考えられるものについては、主たる使用国での使用上の注意の内容も踏まえて設定根拠を説明すること。

別紙 1

資料概要の構成

- イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等
1. 起源又は発見の経緯及び開発の経緯
 2. 外国における使用状況
 3. 原理、特性及び他の類似医療用具との比較検討等
- ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等
1. 物理的・化学的性質
総括
 2. 構造・原理
総括
 3. 規格及び試験方法
総括
- ハ. 安定性
総括
- (1) 長期安定性試験
 - (2) 加速試験
 - (3) 過酷試験
 - (4) 材質劣化試験
 - (5) その他
- ニ. 電気的安全性、生物学的安全性、放射線に関する安全性その他の安全性
1. 電気的安全性
総括
 - (1) 最大出力に関する試験
 - (2) 漏えい電流試験
 - (3) 絶縁抵抗試験

Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis

TORU MORO¹, YOSHIO TAKATORI¹, KAZUHIKO ISHIHARA², TOMOHIRO KONNO², YORINOBU TAKIGAWA³, TOMIHARU MATSUSHITA⁴, UNG-IL CHUNG¹, KOZO NAKAMURA¹ AND HIROSHI KAWAGUCHI^{1*}

¹Department of Sensory & Motor System Medicine, Faculty of Medicine, ²Department of Materials Engineering, School of Engineering, The University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo, Tokyo 113-0033, Japan

³Materials Research and Development Laboratory, Japan Fine Ceramics Center, Atsuta, Nagoya 456-8587, Japan

⁴Japan Medical Materials Corporation, Yodogawa, Osaka 532-0003 Japan

*e-mail: kawaguchi-ort@h.u-tokyo.ac.jp

Published online: 24 October 2004; doi:10.1038/nmat1233

Periprosthetic osteolysis—bone loss in the vicinity of a prosthesis—is the most serious problem limiting the longevity of artificial joints. It is caused by bone-resorptive responses to wear particles originating from the articulating surface. This study investigated the effects of graft polymerization of our original biocompatible phospholipid polymer 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) onto the polyethylene surface. Mechanical studies using a hip-joint simulator revealed that the MPC grafting markedly decreased the friction and the amount of wear. Osteoclastic bone resorption induced by subperiosteal injection of particles onto mouse calvariae was abolished by the MPC grafting on particles. MPC-grafted particles were shown to be biologically inert by culture systems with respect to phagocytosis and resorptive cytokine secretion by macrophages, subsequent expression of receptor activator of NF- κ B ligand in osteoblasts, and osteoclastogenesis from bone marrow cells. From the mechanical and biological advantages, we believe that our approach will make a major improvement in artificial joints by preventing periprosthetic osteolysis.

Total joint replacement is the most significant advance in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and other arthritic diseases affecting major joints of the upper and lower extremities¹. Despite improvements in implant design and surgical techniques, periprosthetic osteolysis causing aseptic loosening of artificial joints remains the most serious problem limiting their survival and clinical success².

Pathogenesis of the periprosthetic osteolysis is known to be a consequence of the host inflammatory response to wear particles originating from the prosthetic devices^{1,2}. Many clinical and animal studies have shown that the most abundant and bone-resorptive particle within the periprosthetic tissues is polyethylene (PE) generated from the interface between the PE and metal components^{3–5}. A key role has generally been attributed to the phagocytosis of the PE particles by macrophages, followed by secretion of prostaglandin E₂ (PGE₂) and the cytokines tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1) and IL-6 (ref. 6). These bone-resorptive factors induce the expression of a receptor activator of NF- κ B ligand, the key member-associated molecule for osteoclastogenesis, in osteoblasts, consequently resulting in osteoclastic bone resorption^{2,7,8}. Hence, reducing the production of wear particles and bone-resorptive responses may lead to the elimination of periprosthetic osteolysis. Based on this hypothesis, we prepared a novel hip PE component grafted with MPC onto its surface. The MPC polymer is our original biocompatible polymer whose side chain is composed of phosphorylcholine resembling phospholipids of biomembranes (Fig. 1a)⁹. The MPC grafting onto the surface of medical devices has already been shown to suppress biological reactions even when they are in contact with living organisms^{10,11}, and is now clinically used on the surfaces of intravascular stents, intravascular guide wires, soft contact lenses and the oxygenator (artificial lung) under the authorization of the Food and Drug Administration of the United States^{12–14}. The present study investigated the mechanical and biological effects of the MPC grafting onto the surface of the PE component of artificial joints.

Grafting of the MPC onto the PE surface of hip acetabular liners was performed by a photoinduced polymerization technique, producing a covalent bond between the MPC and PE polymers (Fig. 1a)¹⁵. The stable grafting of MPC on the PE was confirmed using highly sensitive X-ray photoelectron spectroscopy (XPS; PHI5400MC, Perkin Elmer, USA) (Fig. 1b). The peaks in the carbon atom region (C_{1s}) at 286.5 eV and 289 eV, indicating the ether

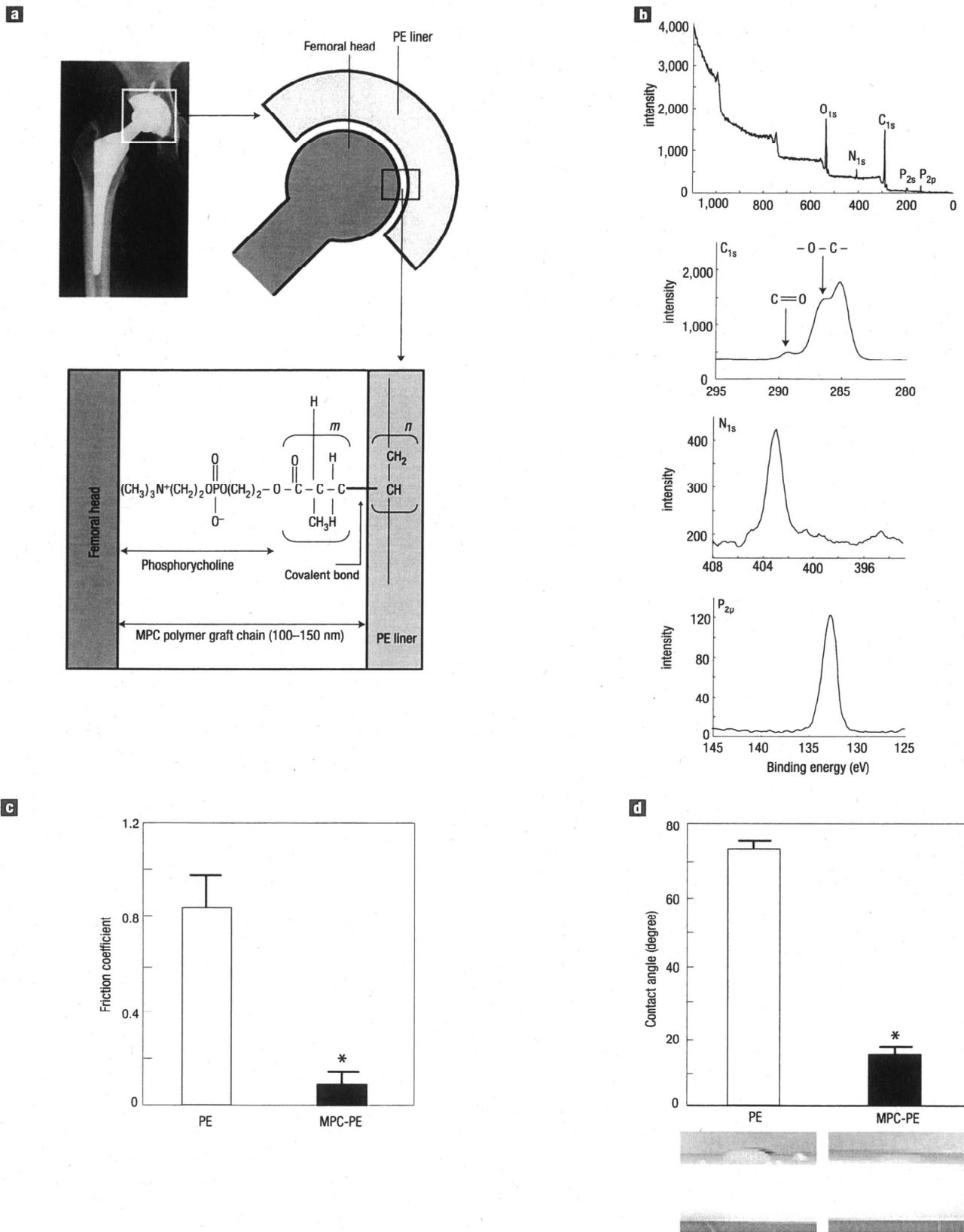


Figure 1 Surface analyses of the MPC grafted PE. **a**, Upper left shows an X-ray of a replaced hip joint in which the relationship between the femoral head and the PE liner is indicated at upper right. MPC is bound to the PE liner by the covalent bond with a photoinduced graft polymerization technique. **b**, XPS charts of the PE liner surface with the MPC grafting. The peaks in the carbon (C_{1s}), nitrogen (N_{1s}) and phosphorus (P_{2p}) atom regions are specific to the MPC, indicating successful grafting. **c**, Lubricity determined by the friction coefficient of PE plates with and without the MPC grafting (MPC-PE and PE, respectively). **d**, Hydrophilicity determined by the contact angle of a water drop with PE and MPC-PE plates. Representative pictures are shown below. Data are expressed as means (bars) \pm s.e.m. (error bars) for 12 plates per group. * significant difference from PE; $P < 0.01$.

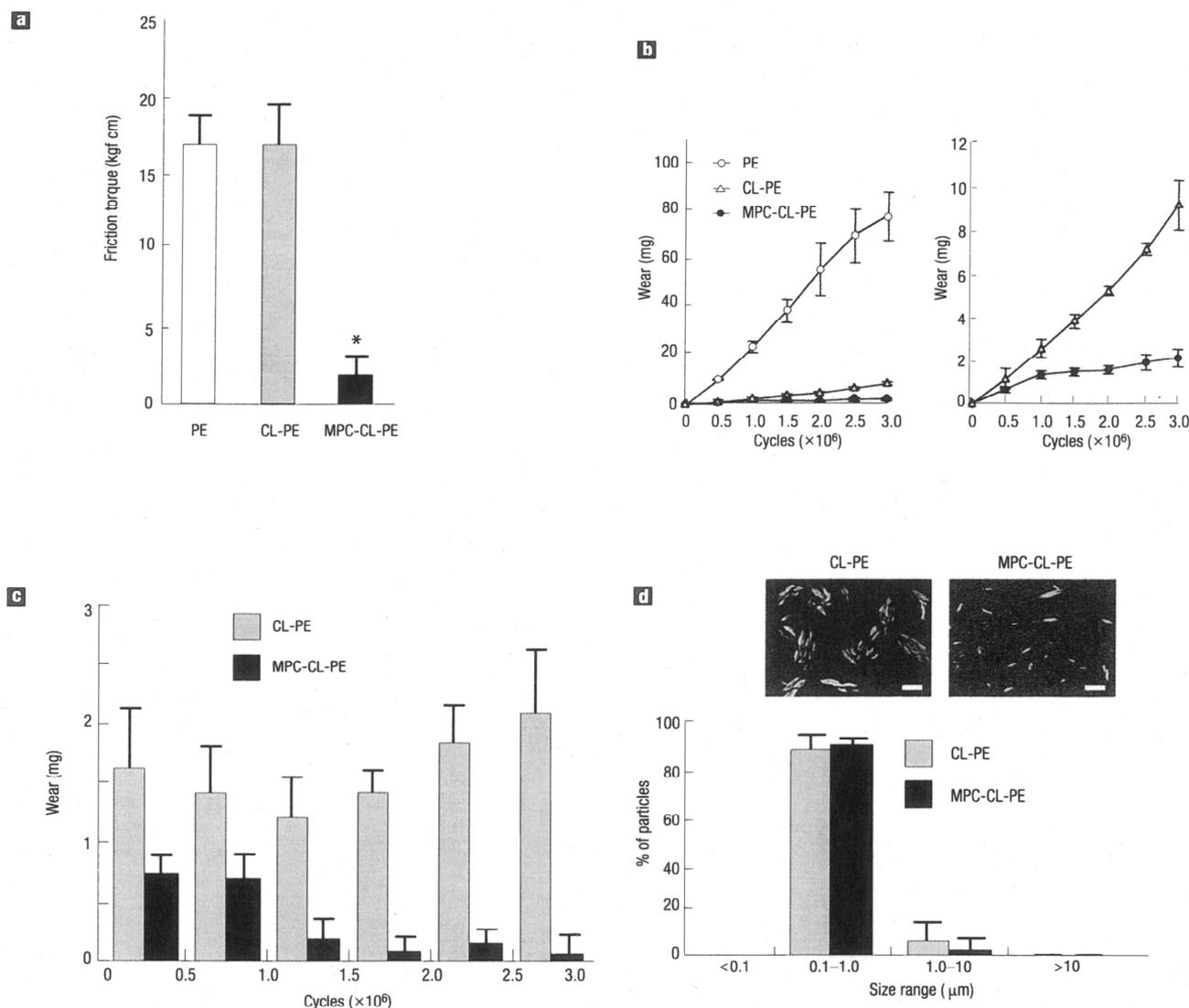


Figure 2 The friction torque and the wear amount in the hip-joint simulator with three kinds of PE liners. **a**, Friction torque of the three liners against the femoral heads measured before the loading test. **b**, Time course of the wear amount produced from the three liners during 3×10^6 cycles of loading. The CL-PE and MPC-CL-PE data are shown in an expanded scale on the right. **c**, The wear amount from the CL-PE and MPC-CL-PE liners for every 5×10^5 cycle intervals. **d**, Representative SEM images of the wear particles isolated from lubricants of the simulators with CL-PE and MPC-CL-PE liners. The graph below shows the distribution of particles in each size range. Data are expressed as means (symbols and bars) \pm s.e.m. (error bars) for 10 liners per group. * significant difference from PE; $P < 0.01$.

bond and the ester bond, respectively, and those in the nitrogen atom at 403 eV (N_{1s}) and phosphorus atom at 133 eV (P_{2p}) were specific to the phosphorylcholine group in the MPC unit.

To assess the lubricity and hydrophilicity, the MPC was grafted onto the PE plate (MPC-PE plate). The friction coefficient measured using a tensile test device and the contact angle of a water drop measured using the sessile drop method with a goniometer on the MPC-PE plate were about 1/7 and 1/5, respectively, of those on the non-grafted PE plate (Fig. 1c,d). These results indicate that the MPC grafting on PE greatly increases both lubricity and hydrophilicity.

Mechanical effects of the MPC grafting on the hip prosthesis were examined using a hip-joint wear simulator¹⁶ under the conditions recommended by the International Organization for Standardization (ISO). We prepared crosslinked acetabular PE liners with photoinduced grafting of MPC onto their surface

(MPC-CL-PE liner), and compared them with crosslinked PE liners without the MPC grafting (CL-PE liner) and non-crosslinked PE liners without the MPC grafting (PE liner). The friction torques of the three liners against the femoral head were compared before the loading test. There was no difference between PE and CL-PE liners; however, the MPC-CL-PE liner showed 80–90% lower torque than these two (Fig. 2a). Throughout the 3×10^6 cycles of gravimetric loading by the hip-joint simulator, the wear amount of the MPC-CL-PE liner was about 4 and 40 times less than those of the CL-PE and the PE liners, respectively (Fig. 2b). Clinically, the wear rate at the initial stage after a total hip replacement is thought to be well correlated with the incidence of periprosthetic osteolysis, because the wear particles may gain access to the articulation and accelerate the additional wear by a three-body mechanism¹⁷. In fact, the time-course analysis of the wear amount for every 5×10^5 cycle intervals

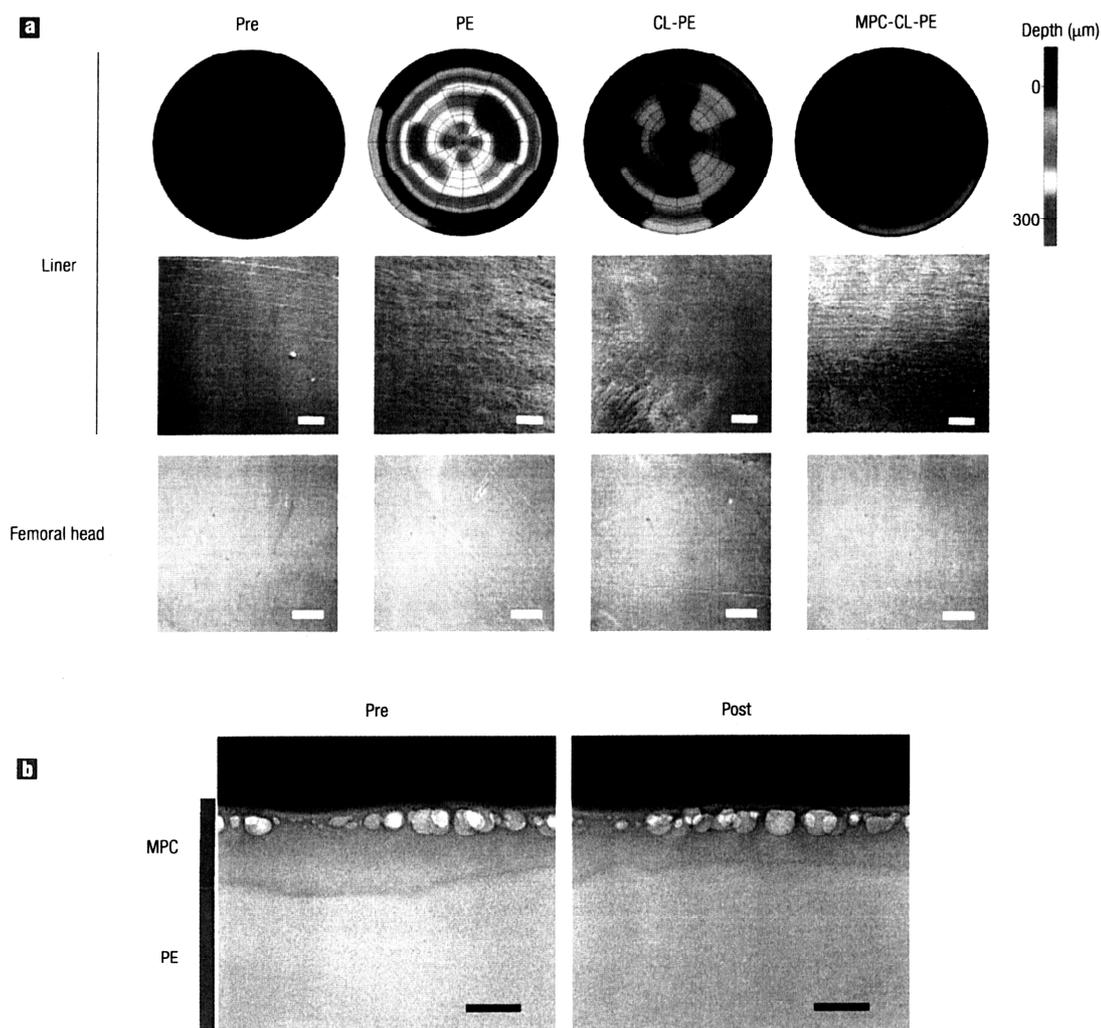


Figure 3 Optical findings of the surfaces of liners and corresponding femoral heads. **a**, Three-dimensional morphometric and SEM analyses of the liner surfaces (top and middle, respectively) and SEM analyses of the femoral head surfaces (bottom) before (Pre) and after 3×10^6 cycles of loading. Scale bars, 500 μm and 20 μm in middle and bottom, respectively. **b**, FE-TEM images of the thickness of MPC layer before (Pre) and after (Post) the loading. The bubbles on the surface were produced in the process of preparing the specimen. Scale bars, 100 nm.

revealed that the amount from the CL-PE liner was about twice as large as that from the MPC-CL-PE in the initial cycles, and somewhat increased in the later cycles (Fig. 2c). Contrarily, about 70% of the total wear amount was produced from the MPC-CL-PE liner in the initial 1×10^6 cycles, and decreased thereafter. In the last 5×10^5 cycles, the wear amount of MPC-CL-PE was less than 1/20 that of CL-PE. Although the present 3×10^6 cycles of 280 kgf (kilogram force) load is assumed equivalent to 3–10 years of physical walking, this result suggests that the mechanical effect of the MPC grafting will be maintained or somewhat more pronounced even after loading beyond 3×10^6 cycles. In fact, our preliminary simulator experiment with 1×10^7 cycles of loading revealed much stronger wear resistance by this grafting (data not shown). Scanning electron microscopy (SEM; JSM-5800LV, JEOL, Tokyo, Japan) analysis of the wear particles isolated from the lubricants revealed no significant difference of the particle size distribution between CL-PE and MPC-CL-PE liners, the great majority of which was 0.1–1.0 μm (Fig. 2d).

Optical examination of the liner surface using a three-dimensional morphometric analysis after 3×10^6 cycles of loading revealed that

there was little or no wear in the MPC-CL-PE liner, whereas substantial wear was detected in the PE and CL-PE liners (Fig. 3a, top). The SEM analysis of the liner surface revealed that the original machine marks by the manufacturer's processing still remained on the MPC-CL-PE liner surface, which were completely obliterated in the two control liners (Fig. 3a, middle). Furthermore, the field emission transmission electron microscopy (FE-TEM) analysis showed that most of the liner surface was covered by the MPC polymer layer even after 3×10^6 cycles of loading (Fig. 3b). The XPS analysis also confirmed the remainder of the specific spectra of C_{1s} , P_{2p} and N_{1s} on the MPC-PE liner surface just as in Fig. 1b after the loading (data not shown). Contrarily, the SEM analysis of the femoral head showed no difference among the three groups (Fig. 3a, bottom). The femoral heads were free of visible scratches and the surface roughness expressed by the R_a values was not different before or after the loading in all groups ($R_a = 0.05\text{--}0.06 \mu\text{m}$), suggesting there was no abrasive contamination with metal particles from the heads in the hip-joint simulator.

With respect to the reduction of wear by the MPC grafting, we should consider the lubrication mechanism between the liners and

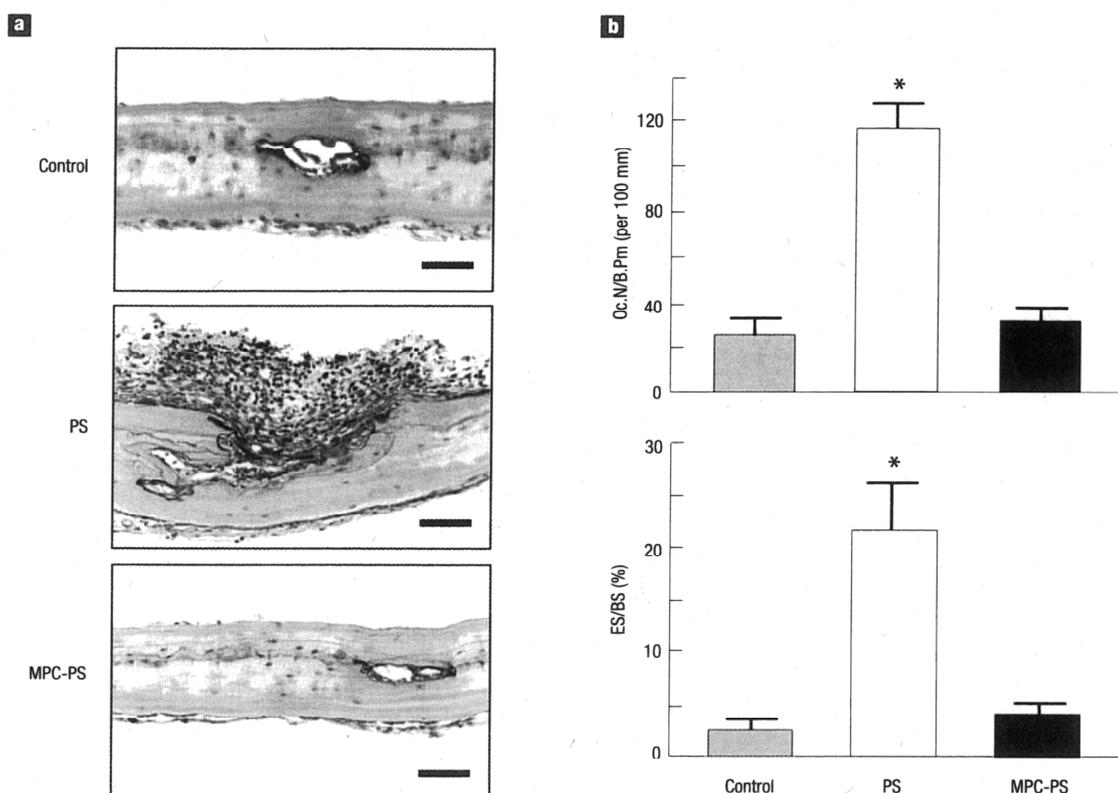


Figure 4 *In vivo* bone resorption in mouse calvariae. Resorption induced by a subperiosteal injection of an aliquot of PS particles with and without the MPC grafting (MPC-PS and PS, respectively) or an equal volume of solvent alone (control). **a**, Representative histological findings of the injected sites where osteoclasts were stained red with TRAP. Scale bars, 100 μ m. **b**, Histomorphometric analyses of the injected sites: number of mature osteoclasts in 100 mm of bone perimeter (Oc.N/B.Pm; top) and percentage of eroded surfaces (ES) / bone surfaces (BS) (bottom). Data are expressed as means (bars) \pm s.e.m. (error bars) for 8 calvariae per group. * significant difference from control; $P < 0.01$.

metal heads of the hip-joint simulator. Although phospholipids themselves are known to work as effective boundary lubricants^{18,19}, recent studies of natural synovial joints have shown that fluid film lubrication by the intermediate hydrated layer is the predominant mechanism under physiological walking conditions²⁰. Because the present study revealed that the MPC grafting onto the PE plate increased the hydrophilicity (Fig. 1d) and our previous study showed that the free-water fraction on the MPC polymer surface is kept at a higher level²¹, the reduction of wear is likely to arise from the hydrated lubricating layer that is formed by the MPC grafting.

As PE particles are known to be most abundant and catabolic among wear particles in the periprosthetic tissues³⁻⁵, alternative bearing surfaces have been proposed such as ceramic-on-ceramic and metal-on-metal articulations; however, these have their own potential disadvantages^{22,23}. The long history and popularity of PE as a bearing surface has led to research in the development of tougher and more wear-resistant PE materials: the incorporation of short chopped carbon fibres in PE matrix (Poly II)^{3,24}, the extension of chain crystallite morphology with thicker lamellae and higher crystallinity (Hylamer)²⁵, and the creation of a three-dimensional molecular network by the crosslinking. Among them, only the crosslinking successfully improved the wear resistance and suppressed the periprosthetic osteolysis in the clinical setting^{26,27}. It is therefore noteworthy that the MPC grafting onto the crosslinked PE surface further increased the wear resistance over the conventional crosslinked PE.

Considering that MPC is a biocompatible polymer, we next examined biological responses to particles using *in vivo* and *in vitro* models. The MPC polymer was grafted using a solvent-evaporation technique onto the surface of polystyrene (PS) particles whose size was approximately 500 nm in diameter, based on the result above (Fig. 2d) and previous findings^{5,28} that the mean particle size from clinically failed prostheses is around 500 nm with >90% of particles less than 1 μ m. The XPS spectra of C_{1s}, P_{2p} and N_{1s} on the surface of the PS particles grafted with MPC were quite similar to that of the MPC-PE liner surface as shown in Fig. 1b (data not shown). Although the surface electrical potential (ζ -potential) of the surface of non-grafted PS particles determined using electrophoretic light scattering was around -66.0 mV, the MPC grafting neutralized the potential to -2.5 mV, as we reported previously²⁹. These results indicate that the MPC polymer was stably immobilized on the surface of the particles.

We first compared the *in vivo* bone resorption induced by PS particles with and without the MPC grafting using an established *in vivo* murine calvarial model^{7,30}. When non-treated PS particles were injected beneath the calvarial periosteum, notable stimulations of tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)-positive osteoclast formation and bone resorption with inflammatory reaction were observed (Fig. 4a). However, subperiosteal injection of the MPC-grafted particles did not induce bone resorption. This effect was confirmed by histomorphometric analysis: the osteoclast number and the eroded surface of the calvarial bone that were increased

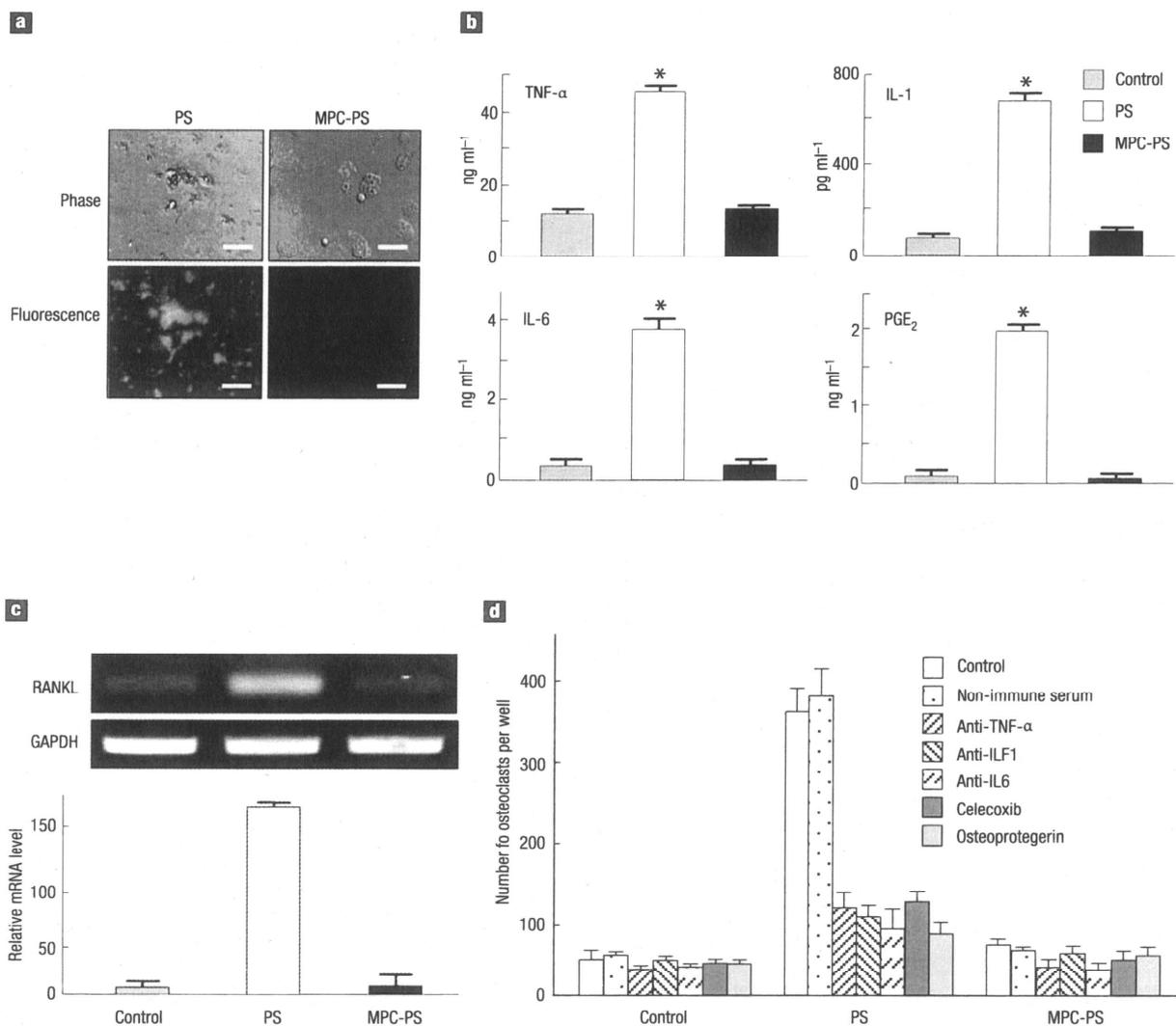


Figure 5 Bone-resorptive responses in cultures exposed to PS particles with and without the MPC grafting (MPC-PS and PS, respectively). **a**, Phagocytosis of fluorescence-labelled particles by cultured mouse intraperitoneal macrophages. Phase: phase contrast microscopic image. Fluorescence: fluorescence microscopic image. Scale bars, 100 μ m. **b**, Concentrations of bone-resorptive factors TNF- α , IL-1, IL-6 and PGE₂ in the supernatants of the mouse macrophage-like cell line J774 culture with or without exposure to particles. **c**, RANKL expression by mouse primary osteoblasts isolated from neonatal mouse calvariae and cultured in the three kinds of conditioned media of the J774 cell cultures above. RANKL mRNA levels were determined by semiquantitative RT-PCR (top) and real-time RT-PCR (bottom). GAPDH is glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase. **d**, Osteoclastogenesis in the coculture of mouse bone marrow cells and osteoblasts by the three kinds of conditioned media of J774 cells above, and inhibition by antagonists to cytokines, PGs and RANKL. Osteoclastogenesis was determined by the number of TRAP-positive multinucleated cells. Data are expressed as means (bars) \pm s.e.m. (error bars) for 8–12 cultures per group. * significant difference from control; $P < 0.01$.

four- to sixfold by the implantation of non-treated PS particles, as compared with those by the solvent alone, but were little affected by the MPC-grafted particles, indicating that MPC grafting is biologically inert (Fig. 4b).

To further investigate the cellular and molecular mechanisms underlying the prevention of osteoclastic bone resorption by the MPC grafting, we first compared the phagocytosis of fluorescence-labelled PS particles with and without the MPC grafting by cultured mouse intraperitoneal macrophages. Although large amounts of non-treated particles were phagocytosed by macrophages, the MPC-grafted particles were not taken into the cells, probably because biocompatible MPC polymer prevented macrophages from recognizing the particles as foreign bodies (Fig. 5a). We next examined the secretion of bone-resorptive factors by macrophages

exposed to the particles. Concentrations of TNF- α , IL-1, IL-6 and PGE₂ in the culture medium of mouse macrophage-like cell line J774 cells were 4–20 times more stimulated by the exposure to non-treated PS particles than those without the exposure; however, the exposure to the MPC-grafted particles affected none of them (Fig. 5b). When the conditioned media of J774 cells were added to a mouse osteoblast culture, the receptor of NF- κ B ligand (RANKL) was strongly expressed by the medium exposed to non-treated particles, but not by that exposed to the MPC-grafted particles (Fig. 5c). These results indicate that the MPC grafting prevented the secretion of resorptive factors by macrophages and the subsequent RANKL expression by osteoblasts. Finally, osteoclastogenesis in the coculture of mouse bone marrow cells and osteoblasts was increased about sevenfold by the conditioned medium of J774 cells exposed

to non-treated PS particles as compared with the control, and this stimulation was significantly inhibited by addition of anti-TNF- α , anti-IL-1 or anti-IL-6 antibody, a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor celecoxib, and a RANKL inhibitor osteoprotegerin; this confirmed the involvement of some network systems of these factors in the osteoclastogenesis by wear particles. Contrarily, the conditioned medium of J774 cells exposed to the MPC-grafted particles did not increase osteoclastogenesis (Fig. 5d). These biological findings indicate that the MPC grafting can successfully inhibit the bone-resorptive response to wear particles to levels similar to those of recently developed pharmacological therapies such as cytokine antagonists, COX-2 inhibitors and osteoprotegerin^{7,8}. Because the lack of side effects of the MPC grafting has already been confirmed clinically by several medical devices^{12–14}, this surface grafting will surpass the pharmacologic therapies that possibly cause serious side effects during a long period of administration after surgery.

For these biological studies, we initially tried to use the PE wear particles isolated from the hip-simulator experiment above; however, it turned out to be impossible because the PE particles could not be isolated from the lubricants without damaging the MPC polymer layer. The lubricants after loading contain abundant and adhesive proteins that were degraded and precipitated by the heat generated by the head-liner friction. For the isolation of PE particles, it is essential to digest the proteins using strong hydroxide^{28,31,32}, which cannot avoid breaking the chemical structure such as the esteratic bond of the MPC unit. In fact, the XPS analysis of the surface of isolated particles revealed the lack of the MPC polymer layer. In addition, even if we could isolate the PE particles with MPC grafting properly, the amount from the MPC-CL-PE liner was too small to be used for the biological experiments. We therefore attempted to graft MPC onto the surface of new PE particles or the wear particles from the simulator experiment; however, the floating nature of PE on the liquid surface due to the low specific gravity made the photoinduced polymerization of MPC impossible, because the grafting procedure requires that the particles be agitated in the liquid²⁹. Hence, for the biological experiments we used PS particles that have conventionally been used for the *in vivo* and *in vitro* analyses of particle-induced osteolysis as a substitute for PE^{6,33,34}. PS is a hydrocarbon polymer just like PE, but has a higher specific gravity than PE. Because these two polymers share similar physical and chemical properties—electrically neutral and little chemical sensitivity—we believe that biological responses to these particles are also similar.

Taken together, the present results demonstrate that grafting MPC onto the PE liner surface of the hip prosthesis markedly decreased the friction and the production of wear particles. In addition, even if the particles were produced by friction, they were biologically inert with respect to phagocytosis by macrophages and subsequent bone-resorptive responses: secretion of cytokines and PGE₂, induction of RANKL, and osteoclastogenesis.

Although this study focused on the hip prosthesis, whose loosening is the most frequent and serious among total joint replacements of upper and lower extremities, the MPC grafting can be used for the prevention of periprosthetic osteolysis of other joints, in which PE particles from articular interfaces are also known to initiate the catabolic cascade^{35,36}. From the mechanical and biological advantages shown in this study, we believe that the MPC grafting will make a significant improvement in total joint replacements by preventing periprosthetic osteolysis and aseptic loosening. The development of this technique would improve the quality of care of patients having total joint replacements and have a substantial public health impact. We are now designing a large-scale clinical trial.

METHODS

For mechanical analyses, a 12-station hip-joint wear simulator apparatus (MTS, MTS Systems, Minneapolis, Minnesota) with three kinds of PE liners in 42 mm acetabular cups: non-crosslinked PE

liner (K-MAX, Japan Medical Materials, Osaka), crosslinked PE liner (K-MAX Excellink), and MPC-grafted K-MAX Excellink, coupled to 22 mm cobalt–chromium–molybdenum alloy heads (K-MAX HH-02, Excellink), was mounted on rotating blocks to produce biaxial or orbital motion¹⁶. The simulator experiment was performed according to the international standard of “implants for surgery – wear of total hip joint prosthesis” established by ISO (#14242-1; 2002), which was proved to be closest to the physiological conditions. Briefly, a Paul-type loading profile, which is a physiological walking simulation with continuous cyclic motion and loading, was applied (maximum force = 280 kgf, frequency = 1 Hz)¹⁷ in the lubricant of distilled water containing 25% bovine calf serum. Friction torque between the liner and the femoral head was measured using a torque measuring instrument. The simulator was run up to 3×10^6 cycles, and the change of lubricant and gravimetric measurement of the liners were performed every 5×10^5 cycles. For the isolation of wear particles, the lubricant after the loading was incubated with 5 N NaOH solution in order to digest adhesive proteins that were degraded and precipitated; the particles were then collected and underwent sequential filtrations, as reported previously³². The size of particles was defined as the maximum dimensions by SEM analysis.

For biological analyses, all animal experiments were performed according to the guidelines of the International Association for the Study of Pain³⁸, and were approved by the committee of Tokyo University charged with confirming ethics. The *in vivo* mouse calvaria experiment was performed as reported previously³⁰. Briefly, after exposing the calvaria of mice, a subperiosteal injection of PS particles (average diameter = 468 nm; Polysciences, Warrington, Pennsylvania) with or without the MPC grafting, or an equal volume of solvent (deionized water) alone was performed.

Mice were sacrificed seven days after the surgery, and the calvaria was excised, fixed, and decalcified in EDTA. Osteoclastogenesis in the coronal histological sections was determined by TRAP staining. The sections were subjected to histomorphometric analyses under a light microscope with a micrometer, and parameters for bone resorption were measured as reported previously³⁹. For the phagocytosis experiment, mouse intraperitoneal macrophages were isolated, exposed to fluorescence-labelled particles, cultured for 1 h, and observed with a fluorescence microscope. Mouse macrophage-like cell line J774 cells (Riken Cell Bank, Saitama, Japan) were exposed to particles and cultured for 24 h. The supernatants were subject to cytokine and PGE₂ measurements using the ELISA method, and were used as the conditioned media for the following assays. For the RANKL expression assay, mouse osteoblasts isolated from neonatal calvaria were cultured in the conditioned media for 24 h. RANKL expression in osteoblasts was measured using the semi-quantitative and real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) analyses. The information on the primers is available upon request. For osteoclast formation assay, mouse primary osteoblasts above and bone marrow cells isolated from adult mouse long bones were cocultured in the conditioned media in the presence or absence of anti-TNF- α , anti-IL-1, anti-IL-6 antibody, control non-immune serum, celecoxib or osteoprotegerin. Cells were stained with TRAP, and those positively stained and containing more than three nuclei were counted as osteoclasts. For the statistical analysis, means of groups were compared by ANOVA and the significance of differences was determined by post-hoc testing using Bonferroni's method.

Received 13 April 2004; accepted 9 August 2004; published 24 October 2004.

References

- Harris, W. H. Wear and periprosthetic osteolysis: the problem. *Clin. Orthop.* **393**, 66–70 (2001).
- Jacobs, J. J., Roebuck, K. A., Archibeck, M., Hallab, N. J. & Glant, T. T. Osteolysis: basic science. *Clin. Orthop.* **393**, 71–77 (2001).
- Connelly, G. M., Rinnac, C. M., Wright, T. M., Hertzberg, R. W. & Manson, J. A. Fatigue crack propagation behavior of ultrahigh molecular weight polyethylene. *J. Orthop. Res.* **2**, 119–125 (1984).
- von Knoch, M. *et al.* The effectiveness of polyethylene versus titanium particles in inducing osteolysis in vivo. *J. Orthop. Res.* **22**, 237–243 (2004).
- Maloney, W. J. *et al.* Isolation and characterization of wear particles generated in patients who have had failure of a hip arthroplasty without cement. *J. Bone Joint Surg. Am.* **77**, 1301–1310 (1995).
- Glant, T. T. *et al.* Bone resorption activity of particulate-stimulated macrophages. *J. Bone Miner. Res.* **8**, 1071–1079 (1993).
- Childs, L. M. *et al.* In vivo RANK signaling blockade using the receptor activator of NF- κ B effectively prevents and ameliorates wear debris-induced osteolysis via osteoclast depletion without inhibiting osteogenesis. *J. Bone Miner. Res.* **17**, 192–199 (2002).
- Goater, J. J., O'Keefe, R. J., Rosier, R. N., Puzas, J. E. & Schwarz, E. M. Efficacy of ex vivo OPG gene therapy in preventing wear debris induced osteolysis. *J. Orthop. Res.* **20**, 169–173 (2002).
- Ishihara, K., Ueda, T. & Nakabayashi, N. Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membrane. *Polym. J.* **22**, 355–360 (1990).
- Ishihara, K., Shinozuka, T., Hanazaki, Y., Iwasaki, Y. & Nakabayashi, N. Improvement of blood compatibility on cellulose hemodialysis membrane: IV. Phospholipid polymer bonded to the membrane surface. *J. Biomater. Sci. Polym. Edn* **10**, 271–282 (1999).
- Yoneyama, T., Sugihara, K., Ishihara, K., Iwasaki, Y. & Nakabayashi, N. The vascular prosthesis without pseudointima prepared by antithrombogenic phospholipid polymer. *Biomaterials* **23**, 1455–1459 (2002).
- Kihara, S. *et al.* In vivo evaluation of a MPC polymer coated continuous flow left ventricular assist system. *Artif. Organs* **27**, 188–192 (2003).
- Lewis, A. L. Phosphorylcholine-based polymers and their use in the prevention of biofouling. *Colloids Surf. B* **18**, 261–275 (2000).
- Lewis, A. L., Tolhurst, L. A. & Stratford, P. W. Analysis of a phosphorylcholine-based polymer coating on a coronary stent pre- and post-implantation. *Biomaterials* **23**, 1697–1706 (2002).
- Ishihara, K., Iwasaki, Y., Ebihara, S., Shindo, Y. & Nakabayashi, N. Photoinduced graft polymerization of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine on polyethylene membrane surface for obtaining blood cell adhesion resistance. *Colloids Surf. B* **18**, 325–335 (2000).
- Nakamura, T. *et al.* Clinical and laboratory wear studies of zirconia-on-UHMWPE combination in cementless THA. *Key Eng. Mater.* **240–242**, 823–826 (2003).
- Sochart, D. H. Relationship of acetabular wear to osteolysis and loosening in total hip arthroplasty. *Clin. Orthop.* **363**, 135–150 (1999).
- Williams, P. F. 3rd, Powell, G. L. & LaBerge, M. Sliding friction analysis of phosphatidylcholine as a boundary lubricant for articular cartilage. *Proc. Inst. Mech. Eng. H* **207**, 59–66 (1993).

19. Hills, B. A. Boundary lubrication in vivo. *Proc. Inst. Mech. Eng. H* **214**, 83–94 (2000).
20. Dowson, D. & Jin, Z. M. Micro-elastohydrodynamic lubrication of synovial joints. *Eng. Med.* **15**, 63–65 (1986).
21. Ishihara, K. *et al.* Why do phospholipid polymers reduce protein adsorption? *J. Biomed. Mater. Res.* **39**, 323–330 (1998).
22. Black, J. Metal on metal bearings. A practical alternative to metal on polyethylene total joints? *Clin. Orthop.* **329**, S244–S255 (1996).
23. Callaway, G. H., Flynn, W., Ranawat, C. S. & Sculco, T. P. Fracture of the femoral head after ceramic-on-polyethylene total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty* **10**, 855–859 (1995).
24. Wright, T. M., Rinnac, C. M., Farris, P. M. & Bansal, M. Analysis of surface damage in retrieved carbon fiber-reinforced and plain polyethylene tibial components from posterior stabilized total knee replacements. *J. Bone Joint Surg. Am.* **70**, 1312–1319 (1988).
25. Livingston, B. J., Chmell, M. J., Spector, M. & Poss, R. Complications of total hip arthroplasty associated with the use of an acetabular component with a Hylamer liner. *J. Bone Joint Surg. Am.* **79**, 1529–1538 (1997).
26. Kurtz, S. M., Muratoglu, O. K., Evans, M. & Edidin, A. A. Advances in the processing, sterilization, and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty. *Biomaterials* **20**, 1659–1688 (1999).
27. McKellop, H., Shen, F. W., DiMaio, W. & Lancaster, J. G. Wear of gamma-crosslinked polyethylene acetabular cups against roughened femoral balls. *Clin. Orthop.* **369**, 73–82 (1999).
28. Ingram, J. H., Stone, M., Fisher, J. & Ingham, E. The influence of molecular weight, crosslinking and counterface roughness on TNF-alpha production by macrophages in response to ultra high molecular weight polyethylene particles. *Biomaterials* **25**, 3511–3522 (2004).
29. Konno, T., Kurita, K., Iwasaki, Y., Nakabayashi, N. & Ishihara, K. Preparation of nanoparticles composed with bioinspired 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer. *Biomaterials* **22**, 1883–1889 (2001).
30. Boyce, B. F., Aufdemorte, T. B., Garrett, I. R., Yates, A. J. & Mundy, G. R. Effects of interleukin-1 on bone turnover in normal mice. *Endocrinology* **125**, 1142–1150 (1989).
31. Campbell, P. *et al.* Isolation of predominantly submicron-sized UHMWPE wear particles from periprosthetic tissues. *J. Biomed. Mater. Res.* **29**, 127–131 (1995).
32. Jono, K., Takigawa, Y., Takadama, H., Mizuno, M. & Nakamura, T. A multi-station hip joint simulator study and wear characterization of commercial hip endoprostheses. *Ceram. Eng. Sci. Proc.* **24**, 255–260 (2003).
33. Vermes, C. *et al.* The effects of particulate wear debris, cytokines, and growth factors on the functions of MG-63 osteoblasts. *J. Bone Joint Surg. Am.* **A 83**, 201–211 (2001).
34. Yao, J., Cs-Szabo, G., Jacobs, J. J., Kuettner, K. E. & Glant, T. T. Suppression of osteoblast function by titanium particles. *J. Bone Joint Surg. Am.* **79**, 107–112 (1997).
35. Inagaki, K. *et al.* Importance of a radial head component in Sorbie unlinked total elbow arthroplasty. *Clin. Orthop.* **400**, 123–131 (2002).
36. Shanbhag, A. S. *et al.* Quantitative analysis of ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) wear debris associated with total knee replacements. *J. Biomed. Mater. Res.* **53**, 100–110 (2000).
37. Paul, J. P. Forces transmitted by joints in the human body. *Proc. Inst. Mech. Eng.* **181**, 8–15 (1967).
38. Zimmermann, M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain* **16**, 109–110 (1983).
39. Ogata, N. *et al.* Insulin receptor substrate-1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J. Clin. Invest.* **105**, 935–943 (2000).

Acknowledgements

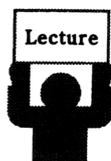
We thank Noboru Yamawaki, Takatoshi Miyashita, Hiroaki Takadama, Kaori Jono, Reiko Yamaguchi, and Mizue Ikeuchi for their excellent technical help. This work was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (#15390449), and Health and Welfare Research Grant for Comprehensive Research on Aging and Health from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

Correspondence and requests for materials should be addressed to H.K.

Supplementary Information accompanies the paper on www.nature.com/naturematerials

Competing financial interests

The authors declare that they have no competing financial interests.



解説

整形インプラントの 安全のための評価と標準化*

岡崎 義光**

Key Words : standardization, testing method, orthopedic implants, metallic materials, mechanical compatibility

はじめに

骨折が寝たきりの原因の3位とも言われ、骨折など骨疾患治療に用いられる整形インプラントの使用増加が予測されている。整形インプラントでは、生物学的安全性以外にも、力学(構造)的安全性が長期臨床成績に影響を与えるため、チタン材料などの強度の高い金属材料が多く使用されている。しかしながら、使用量の増加、体重の増加などによる使用環境の過酷化および使用期間の長期化などの要因により、インプラントの破損などの不具合も増加する傾向がみられる。欧米では、長期臨床成績を左右するインプラントのデザインの変更および材質の改良が積極的に行われている。インプラントの破損原因としては、手術手技を含めた臨床使用上の問題と材料の製造工程を含めたデザイン上の問題に大別されるが、臨床使用上の問題は患者の個人差が影響するため、ここではインプラントが適正に臨床使用されていることを前提とし、材料の製造工程を含めたデザイン上の問題を中心に議論することとしたい。

2005年4月から改正薬事法が施行され、診断機器などクラスⅡの医療機器の製造承認申請においては、JIS(日本工業規格)に基づく第三者認証制度が導入され、整形インプラントなどクラスⅢおよび生命の安全性に直結するクラスⅣの医療機器に対しては、規格・基準に基づく審査が

導入されている。これにより、製造承認の審査過程の透明化・迅速化が可能となり、JISなどの明確な評価基準の早急な策定が必要とされる。

本報告では、最初にインプラントの臨床使用上の問題点を把握するため、また、力学的性能評価のポイントを明確化するために、米国での臨床使用を例にインプラントの破損などの不具合情報を整理した結果について述べる。その後、整形インプラントに不可欠な金属材料を中心に標準化動向、骨接合用品を中心とした力学的性能評価の有効性および今後の方向性について、工学的な視点から述べさせて頂きたい。

米国にみるインプラントの破損箇所

インプラントを埋入した患者の運動状態は、日本人に比べ米国人の方が過酷な環境にあると言われている。わが国でも2005年4月から厚生労働省への不具合報告が義務づけられているが、使用量が日本に比べ4~5倍多く、不具合情報が以前から蓄積されている米国医薬食品局(FDA)DB(Manufacturer and User Facility Device Experience Database)から、整形インプラント製品の破損事例を抽出・解析した。1992~2001年までの整形インプラント分野40万件の不具合情報から、力学的性能評価に関係が深い破損事例に焦点を絞り、約5,500件を抽出した。その内訳としては、スクリュー:427件、骨プレート:552件、CHS(Compression Hip Screw):118件、髓

* Standardization and evaluation for safety of orthopedic implants.

** Yoshimitsu OKAZAKI, M.D.: 独立行政法人産業技術総合研究所(〒305-8564 つくば市並木1-2-1); National Institute of Advanced Industrial Science and Technology(AIST), Tsukuba 305-8564, JAPAN

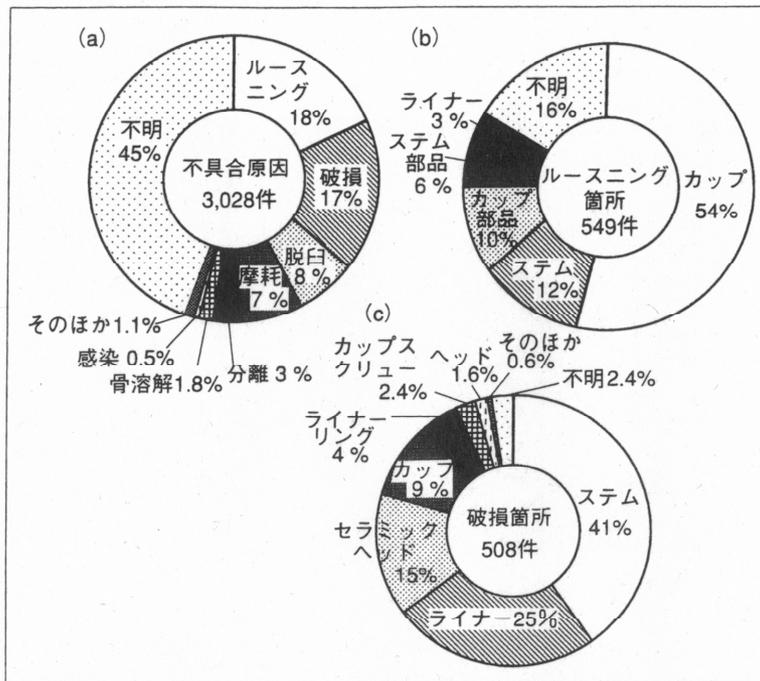


図1 人工股関節の不具合
 a: 不具合原因, b: ルースニング箇所, c: 破損箇所

内釘：330件，ネイル：198件，人工股関節：3,028件(破損を含めた全不具合)，人工膝関節：760件，そのほかである。

スクリュー，骨プレート，CHS，髓内釘，ネイルなどの骨接合用品および人工股関節・膝関節の不具合件数，破損件数および不具合件数に対する破損件数の割合は，いずれも増加する傾向にあった。骨接合用品では，全不具合件数に対する破損件数の割合が約7割と高く，人工股関節・膝関節の破損件数は，全不具合の約2割以下であった。米国での手術件数の総数に関しては，たとえば，2002年度で，骨接合用品：41万件，股関節：32万件，膝関節：41万件，脊椎固定具：26万件であった。不具合の発生率(不具合の症例件数/手術件数の総数)は，骨接合用品：0.1%前後，股関節および膝関節：0.2%前後，脊椎固定具：0.08%前後で推移していた。わが国において破損事例報告でまとまったものは公開されていないが，インプラントを埋入した患者の運動条件が欧米に比べ緩やかなことなどを考慮すると，この1/10程度の不具合発生率と考えられる。

骨プレートの破損部位では，大腿骨が約22%でもっとも多く，次いで脛骨が多かった。CHS(113件)の破損箇所では，サイドプレート(53%)の破損がもっとも多く，ラグスクリュー(15%)，サイドプレートスクリュー(4%)の順であった。髓内釘(94件)の破損は，スクリューよりもロッドの破損がほとんどで，ロッドの破損箇所としては，近位ネジ穴(37%)がもっとも多く，次いで遠位ネジ穴(24%)で多く，合わせると約6割がロッドのネジ穴位置での破損であった。同様にネイルでもネジ穴のあるロッドでの破損が約9割を占め，CHSに比べラグスクリューの破損が少なかった。

人工股関節の不具合3,028件について調査した結果を図1に示す。ルースニング(18%)がもっとも多く，破損(17%)も同程度の割合を占めていた。ルースニング箇所は，カップ(54%)が半数以上を占め，ステム(12%)，カップ部品(10%)の順であった。破損箇所は，ステムが約4割でもっとも多く，次いでライナー(25%)，セラミックヘッド(15%)の順であった。ステムの破損箇所では，ネックおよび中間位置での破損が多かつ

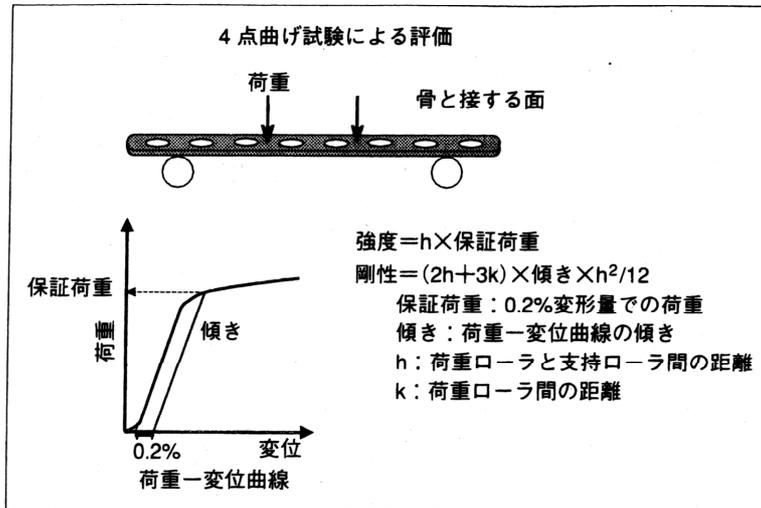


図2 骨プレートの力学的性能評価法

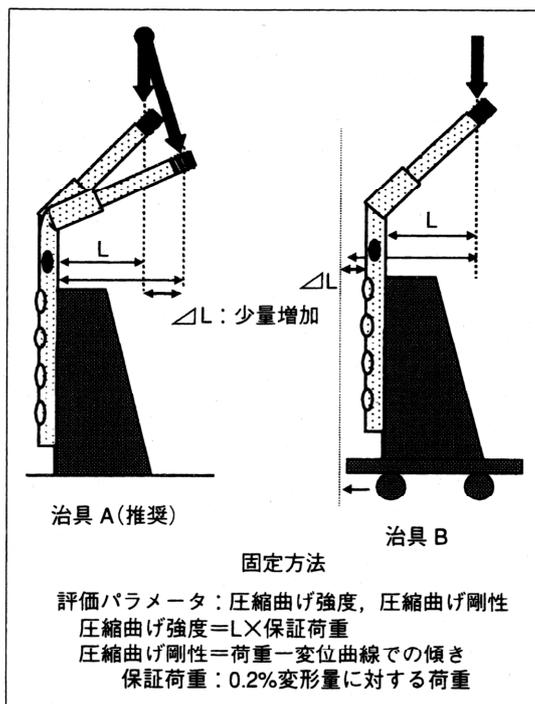


図3 CHSの力学的性能評価法

た。人工膝関節の2,681件について調査した結果、摩耗が41%を占め、次いで、破損(28%)とルーシング(13%)の順であった。破損箇所(738件)に関しては、脛骨インサートが約3分の1でもっとも多く、次いで脛骨ベースプレート(21%)、パテラ(17%)の順であった。

インプラントの破損までの期間

同様にFDA DBによると、スクリューの破損の半数は手術中に起こっており、骨プレート、CHS、髄内釘での破損期間は、1か月～半年がもっとも多く、次に半年～1年が多かった。一方、人工関節の破損までの期間では、2～6年にピークがみられた。MEDLINEを中心とした国内文献調査と比較した結果、米国FDAに比べて国内論文での不具合報告件数は少なかったが、スクリュー、人工股関節・膝関節の破損までの期間について、米国と国内ではほぼ同様の傾向がみられた。

破損した人工関節システムや髄内釘、スクリューの破面観察では、破壊起点部から疲労破壊特有の破面が観察されており、破損原因の多くに疲労が関与している。スクリューの破損に関しては、ねじり強度不足あるいは手術での取り扱い方に原因があることが推察される。

材料の引張強度と延性(破断伸び)のバランスだけでなく疲労強度を考慮して、製品のデザイン設計を行うことにより、構造的信頼性の高い骨接合用品の開発が可能となる。

骨接合用品の力学的性能評価

骨接合用品では、不具合における破損の占める割合が高く、とくに、力学的性能評価が重要となる。製品に必要な力学特性としては、骨癒

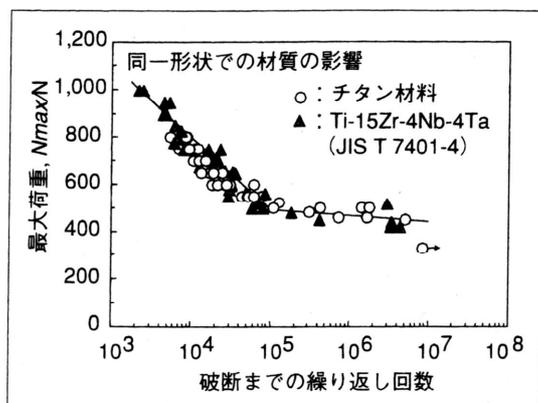


図4 ストレートプレートでの4点曲げ疲労試験結果

合する前の治療初期の加重に耐えうる強度と剛性である。使用されている素材としては、工業用純チタンとチタン合金の使用がほとんどで、ステンレス鋼の使用はわずかである。骨プレートとCHSの力学的性能評価法を図2および図3に例示する。骨プレートの破損は、ほとんど骨折線に近いネジ穴からの破損であるため4点曲げ試験による評価が材料力学的には推奨される。3点曲げ試験は、均一な材料の折り曲げ試験に適用されるもので、ネジ穴周辺に均一な曲げモーメントが作用する4点曲げ試験による評価が、骨プレートの評価には適しており、ISO 9585およびASTMF 382でも4点曲げ試験が規定されている。骨プレートでは、骨と接する面を上にして、圧縮荷重をかけ、荷重-変位曲線を測定し、図2に示された式から曲げ強度と曲げ剛性を算出する。図2には、8穴プレートが例として示されているが、支持ローラと荷重ローラ間の距離はできるだけ広くする(2穴程度)のが望ましい。同一の形状でチタン材料の材質を変化させたストレートプレートでの4点曲げ疲労試験結果を図4に示す。新材料を用いた場合でも従来品とほぼ同程度の疲労強度が得られており、4点曲げ疲労試験は、新しい材料を用いた製品の耐久性評価に有用であることがわかる。図3に示したCHSの力学的性能評価法に関しては、疲労試験のしやすさなどを考慮すると治具Aが推奨される。同様に、スクリュー、ネイルおよび髓内釘に対しても力学的評価を行うことができる。

表1 外科インプラント用素材関連JIS

(1)チタン	
JIS T 7401-1	: 2002 チタン
T 7401-2	: 2002 Ti-6Al-4V合金展伸材
T 7401-3	: 2002 Ti-6Al-2Nb-1Ta合金展伸材
T 7401-4	: 2002 Ti-15Zr-4Nb-4Ta合金展伸材
T 7401-5	: 2002 Ti-6Al-7Nb合金展伸材
T 7401-6	: 2002 Ti-15Mo-5Zr-3Al合金展伸材
(2)ステンレス鋼	
JIS T 7403-1	: 2005 ステンレス鋼
T 7403-2	: 2005 高窒素ステンレス鋼
(3)コバルトクロム合金	
JIS T 7402-1	: 2005 Co-Cr-Mo鑄造合金
T 7402-2	: 2005 Co-Cr-Mo合金展伸材
T 7402-3	: 2005 Co-Cr-W-Ni合金展伸材
T 7402-4	: 2005 Co-Cr-Ni-Mo-Fe合金展伸材

規格化されている金属材料の力学特性

国際標準化機構(ISO)では、外科用インプラントを中心に標準化が進められている。材料、人工骨・関節、骨接合インプラント、ティッシュエンジニアードインプラントなどの分科会(SC)やワーキンググループ(WG)に分かれ議論が進められている。とくに、整形外科分野では、金属材料が多く使用されているため、チタン材料、ステンレス鋼、コバルトクロム合金に関して、化学成分や強度について規格改定が積極的に行われている。表1に示したように、これらの合金に関して同様にJISが制定されている。チタン材料、コバルトクロム合金、ステンレス鋼の中では、生体適合性がもっとも優れたチタン材料の使用量が多く、チタン合金の中では、Ti-6Al-4V合金の使用量が多い。Niを含有する合金でもNiの溶出量は少なく、整形分野ではアレルギーなどの問題はほとんどみられないが、Niを含むステンレス鋼の使用は減少している。高窒素ステンレス鋼は、窒素が冷却過程で窒化物として析出し脆化しやすくなるため、製造コストが通常のスチレンス鋼に比べ高く、ドイツ以外ではあまり使用されていない。Co-Cr-Mo鑄造合金は、人工関節ステムや骨頭および人工膝関節の摺動部を中心に使用されている。NiとFeが添加されたCo-Cr-Ni-Mo-Fe合金は、加工性に優れワイヤー製品への使用が拡大している。これらの金属材料を使用環境に応じて適切に選択することによ

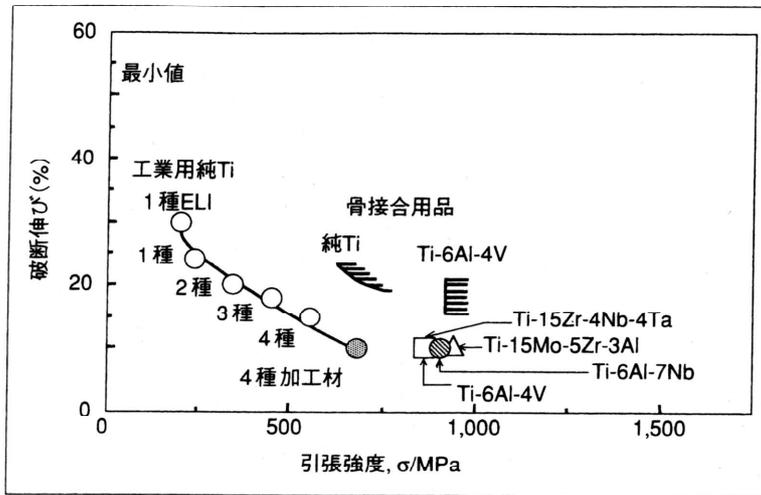


図5 チタン材料の強度と破断伸びの関係

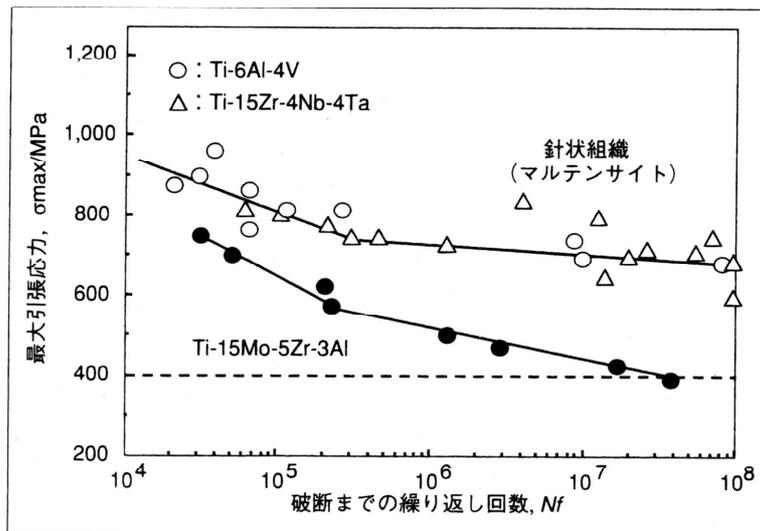


図6 チタン合金の疲労特性

り、耐久性の優れたインプラント製品の開発が可能となる。

チタン材料の動向

チタン材料は、化学組成と金属組織(ミクロ構造)の違いにより、素材の耐食性、機械的性質および疲労特性が変化する。JIS化されているチタン材料の強度と破断伸びの関係を図5に示す。引張強度の最小値と延性(破断伸び)の最小値が規格化されている。工業用純チタンでは、鉄と酸素の量を増加させるにつれて引張強度が増加し、鉄と

酸素の量が多くなる工業用純チタン4種に室温で加工を加えた冷間加工材では、チタン合金とほぼ同レベルの引張強度と破断伸びが実現できる。チタン合金では、引張強度800MPa以上、伸び12%以上の合金がJISとして規格化されている。とくに、骨接合用品では、図5に示したように強度と延性(破断伸び)のバランスの高い工業用純チタン4種冷間加工材およびTi-6Al-4Vなどのチタン合金が多く使用されている。

図6に示したようにTi-6Al-4VおよびTi-15Zr-4Nb-4Ta合金¹⁾²⁾では、単純な焼鈍処理(700℃-2h)

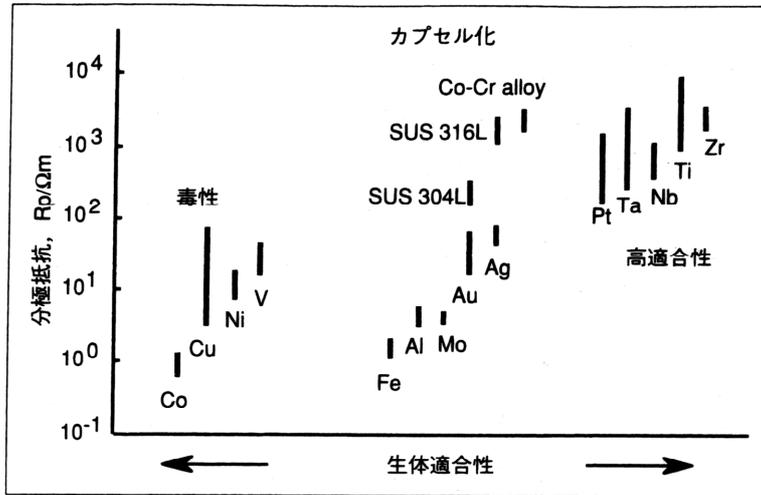


図7 金属単体の生体適合性と耐食性の関係

により、微細な針状(マルテンサイト)組織が得られ、高い疲労強度を示す。図6には、最大応力と破断までの繰り返し回数の関係を示したS-N曲線が比較されているが、 10^8 回での疲労強度は、700MPa以上とTi-15Mo-5Zr-3Al合金の溶体化焼鈍処理材(約400MPa)に比べかなり高い。ステンレス鋼、Co-Cr-Mo合金およびTi-15Mo-5Zr-3Al合金でも冷間加工を加え、ミクロ構造を微細組織にすることで疲労強度が向上する。

金属単体の生体適合性と耐食性の関係³⁾を図7に示す。横軸の右側にあり生体適合性に優れ、しかも縦軸の上側にあり分極抵抗(耐食性)を向上させる元素であるZr, Nb, Taを複合添加したTi-15Zr-4Nb-4Ta合金がインプラント用のチタン合金として日本で開発され、日本オリジナルなチタン合金としてJIS化されている。図8に示すようにこの合金の溶解方法(同一である場合を1とする)、製造プロセス、製造コスト、熱処理および加工条件などは、Ti-6Al-4V合金とほぼ同一であるが、金属イオンの溶出量がかなり少なく⁴⁾⁵⁾、また、骨組織を模擬したアパタイトセラミックスとの摩擦環境下においてもTi-6Al-4V合金に比べ耐食性が優れている⁶⁾。セメントタイプのTi-6Al-4V合金製人工関節ステムにおいて隙間腐食が報告されており⁷⁾、この隙間腐食の改善には、摩擦環境下でも耐食性が優れるこの合金の使用が期待される。これは、TiにZr, Nb, Taが複合添加

されると、不動態皮膜中で ZrO_2 , Nb_2O_5 および Ta_2O_5 系の酸化物を形成し、この ZrO_2 が不動態皮膜をより強固にするためである。さらに、Ti-6Al-4V合金と同様にインプラントの周囲には新生骨が生成するが、インプラントと新生骨界面での類骨の割合が、Ti-6Al-4V合金に比べわずかではあるが少なく、骨組織との適合性が優れている(図9)⁸⁾。また、TiよりもZrの生体適合性が高く、2.5mass%のNbが添加されたZr-2.5Nb合金が、最近、人工関節摺動部に使用され米国で臨床使用されていること⁹⁾からもZrを添加したTi-15Zr-4Nb-4Ta合金の有用性は容易に理解できる。これらの新しい材料の使用が今後期待される。

おわりに

金属材料を例にとり、標準化されている材料の力学特性および製品の力学的性能評価の有用性について示した。標準化を行うことで製造承認申請に必要な基準が明確化するとともに、デザインの変更や優れた材料を使いやすくすることが標準化の真の目的であることが、理解頂けたと思う。国内のインプラント産業を活性化させ、将来的には日本の優れた技術を活かしてアジアを中心に輸出可能な体制が確立されることを是非期待したい。このように、日本のインプラント産業の活性化を早期に実現させるためには、標準化の果たす役割は今後一層増大する。

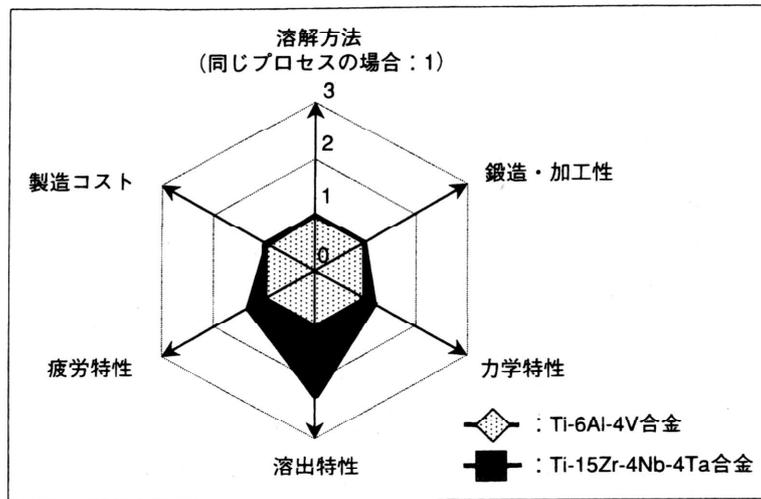


図8 チタン合金の比較

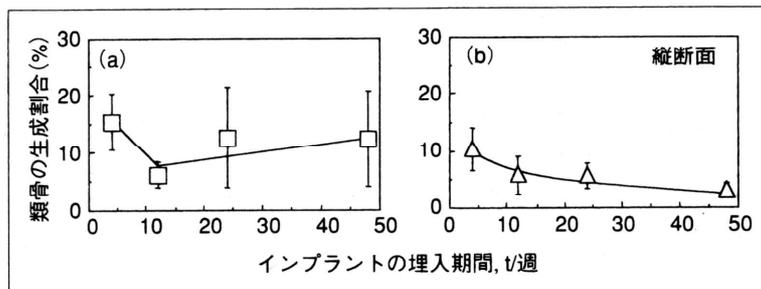


図9 インプラント周囲の類骨の生成割合の比較
a : Ti-6Al-4V合金, b : Ti-15Zr-4Nb-4Ta合金

最後に、標準化に対するより一層のご理解とご協力を関係者に是非お願いしたい。

文 献

- 1) Okazaki Y, Rao S, Ito Y, et al. Corrosion resistance, mechanical properties, corrosion fatigue strength and cytocompatibility of new Ti alloy without Al and V. *Biomaterials* 1998 ; 19 : 1197.
- 2) Okazaki Y, Gotoh E. Corrosion fatigue properties of metallic biomaterials in Eagle's medium. *Materials Transactions* 2002 ; 43 : 2949.
- 3) Steinemann SG. Corrosion of surgical implants-*in vivo* and *in vitro* test. In : Winter GD, Leray JL, de Goot K, editors. *Evaluation of Biomaterials*. Chichester : New York Wiley ; 1980. p. 1.
- 4) Okazaki Y. Effect of friction on anodic polarization properties of metallic biomaterials. *Biomaterials* 2002 ; 23 : 2071.
- 5) Okazaki Y, Gotoh E, Manabe T, et al. Comparison of metal concentrations in rat tibia tissues with various metallic implants. *Biomaterials* 2005 ; 26 : 11.
- 6) Okazaki Y, Gotoh E. Comparison of metal release from various metallic biomaterials *in vitro*. *Biomaterials* 2005 ; 26 : 11.
- 7) Thomas SR, Shukla D, Latham PD. Corrosion of cemented titanium femoral stem. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2004 ; 86-B : 974.
- 8) Okazaki Y, Gotoh E, Nishimori M, et al. Osteocompatibility of stainless steel, Co-Cr-Mo, Ti-6Al-4V and Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy implants in rat bone tissue. *Materials Transactions* 2005 ; 46 : 1610.
- 9) Victoria G, Michael R, Barrack RL, et al. Reduced wear with oxidized zirconium femoral heads. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2003 ; 85-A : 105.

我が国の産業に寄与する技術標準作成方策

—医療機器産業の活性化に貢献する JIS の作成—

岡崎 義光 (おかざきよしみつ) (財)産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門 高機能生体材料グループ

後藤恵美子 (ごとうえみこ) (財)製品評価技術基盤機構 生活・福祉技術センター 標準化センター 標準技術課

1. はじめに

高齢化社会の到来に伴い医療機器産業は、市場の急成長が予想されている。平成 17 年 4 月から改正薬事法が施行され、診断機器等クラス II の管理医療機器の薬事審査においては、JIS に基づく第三者認証制度が導入された。また、整形インプラント（骨折治療機器、人工関節）等クラス III 及び生命の危険に直結するクラス IV の高度管理医療機器に対しては、規格・基準に基づく審査が導入された。これらの制度改正により審査過程の透明化及び迅速化が可能となり、JIS 等の評価基準の策定が必要となった。このため、近年の医療機器分野における新規 JIS 制定の動きは、非常に活発な状況にあり、改正薬事法の施行に向けて、新たに制定・改正された JIS は、186 規格にのぼる。

本論文では、体内に埋入して使用する治療機器（インプラント）に焦点を絞り、まず薬事法における JIS の役割の増加、国内産業の市場動向及び国際標準化動向を述べ、JIS 及び欧米との制定状況の比較、医療機器産業の活性化を目的に行われている標準化研究の紹介、最後に、JIS の技術水準の向上に必要な方策及び今後 JIS 制定が必要となる分野等について、医療機器分野の標準化（JIS 作成等）に 15 年以上携わってきた実績を踏まえ、まとめさせていただきたい。

2. 薬事法における JIS の役割

従来、医療用具と呼ばれていた医療機器は、生命に対する危険度により、表 1 の左側に示したように四つのクラスに分類される。生命に対する危険度の少ないクラス I では、製造承認申請が不要

表 1 医療機器のクラス分類と薬事申請での分類の比較

クラス	分類	例	薬事申請での分類	
I	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いもの。	血液分析装置等体外診断装置、X線フィルム、メス・ハサミ等、歯科技工用品等	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">一般医療機器</div> 承認不要	
II	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いもの。	MRI 等画像診断機器、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、歯科用合金等	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">管理医療機器</div> 厚生労働大臣が 基準を定めた品目 ↓ 第三者認証機関による認証 <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 20px;"> JIS 等基準のない 承認対象品目 ↓ 厚生労働大臣による承認 </div>	
III	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いもの。	整形インプラント、透析器、バルーンカテーテル、コンタクトレンズ等	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">高度管理医療機器</div> ↓ 厚生労働大臣による承認 (医薬品医療機器総合機構での審査)	
IV	不具合が生じた場合、生命の危険に直結するおそれがあるもの。	人工心臓弁、ペースメーカー、ステント等		

となるが、クラス II においては、改正薬事法の施行により、主に第三者認証機関による審査・認証が行われる。高度管理医療機器であるクラス III 及び IV に関しては、安全性が十分に保障されるように（創医薬品医療機器総合機構¹⁾（以後、総合機構と呼ぶ）において、審査が行われている（表 1 右側参照）。インプラントに関しては、すべてクラス III 及び IV に分類されることもあり、表 2 に示したように関連 JIS の制定は、まだ少ない。表 2 に示した JIS は、国際整合性を十分考慮しつつ、産業技術総合研究所（以後、産総研と呼ぶ）が中心となり標準基盤研究²⁾を実施後、それらの研究成果である基礎データに基づき、製造業者（生産者）、使用者（臨床医師）、中立者（公的機関等）で構成された委員会で、十分に議論された後、制定されたものである。薬事申請時に JIS を活用することで、審査過程がより一層効率化されるため、審査側及び申請者側双方にとって非常に有効となる。今後、更に多くの JIS の制定が求められている。

表 2 インプラント関連の JIS

JIS T 0301:2000	金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法
JIS T 0302:2000	金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法
JIS T 0303:2000	人工関節用材料のピンオンディスク法による摩耗試験方法
JIS T 0304:2002	金属系生体材料の溶出試験方法
JIS T 0305:2002	擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法
JIS T 0306:2002	金属系生体材料の不動態皮膚膜の X 線光電子分光法 (XPS) による状態分析
JIS T 7401-1:2002	外科インプラント用チタン材料—第 1 部：チタン
JIS T 7401-2:2002	外科インプラント用チタン材料—第 2 部：Ti-6Al-4V 合金展伸材
JIS T 7401-3:2002	外科インプラント用チタン材料—第 3 部：Ti-6Al-2Nb-1Ta 合金展伸材
JIS T 7401-4:2002	外科インプラント用チタン材料—第 4 部：Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金展伸材
JIS T 7401-5:2002	外科インプラント用チタン材料—第 5 部：Ti-6Al-7Nb 合金展伸材
JIS T 7401-6:2002	外科インプラント用チタン材料—第 6 部：Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金展伸材
JIS T 7402-1:2005	外科インプラント用コバルト基合金—第 1 部：コバルト—クロム—モリブデン合金鑄造材
JIS T 7402-2:2005	外科インプラント用コバルト基合金—第 2 部：コバルト—クロム—モリブデン合金展伸材
JIS T 7402-3:2005	外科インプラント用コバルト基合金—第 3 部：コバルト—クロム—タングステン—ニッケル合金展伸材
JIS T 7402-4:2005	外科インプラント用コバルト基合金—第 4 部：コバルト—クロム—ニッケル—モリブデン—鉄合金展伸材
JIS T 7403-1:2005	外科インプラント用鉄基合金—第 1 部：ステンレス鋼
JIS T 7403-2:2005	外科インプラント用鉄基合金—第 2 部：高窒素ステンレス鋼

厚生労働省への薬事申請に際しては、図 1 に示したように製品の申請内容を特定する製造承認申請書、製品の性能及び安全性等を立証するための添付資料概要 (STED)、試験の生データ等の添付資料からなる申請書を提出する。総合機構においては、申請書類に基づき、書類審査、信頼性調査等が行われる。その際に添付する書類として、新規開発製品の安全性、有用性及び開発コンセプトを立証するため、生物学的安全性（細胞毒性、感作性、遺伝毒性、埋植試験等）及び力学的適合性（強度、溶出特性、疲労特性、耐摩耗性、性能評価等）に関する数多くの試験データが必要となる。インプラント分野では、生物学的安全性試験に関しては、多くのガイドライン³⁾が制定・運用されているが、長期の臨床成績を大きく左右する力学的適合性に関しては、標準的な試験方法とその選択基準が明確に示されていないのが現状である。JIS を制定し、開発段階から臨床試験、製品化までの道筋を明確化し、開発期間の短縮化、審査の効率化を図ることにより、患者に最適な製品を供給するまでにかかる期間の短縮及び費用の削減が期待できる。さらに、骨格体型が類似するアジア諸国を中心に輸出が可能となる。

承認申請書, STED (添付資料概要), 添付資料
により審査

添付書類

- イ. 起源又は発見の経緯及び外国の使用状況
- ロ. 仕様の設定に関する資料
- ハ. 安定性及び耐久性に関する資料
- ニ. 基本要件基準への適合性を説明する資料
- ホ. 性能に関する資料
- ヘ. リスク分析に関する資料
- ト. 製造方法の管理に関する資料
- チ. 臨床試験の試験成績に関する資料

信頼性調査

信頼性基準, GLP 及び GCP への適合性調査

図1 新薬事法による承認・審査の手続きについて

3. 医療機器産業の市場動向

2003年の薬事工業生産動態統計によると、医療機器産業の国内市場規模は、約2兆4000億円で、今後かなりの増加が見込まれる。しかしながら、インプラント分野において、国産品のシェアは、10%前後と診断機器分野等に比べ著しく低い。これは、技術開発競争に出遅れ、欧米での開発が先行し、最初に輸入品が導入されたため、現在でも輸入品に依存する傾向が続いているためである。世界では、米国の輸出割合が最も高く全体の45%、欧州が30%を占めている。これに対して、我が国の生体材料等インプラント研究の特徴として、論文となる基礎的研究は多いが、実用化・臨床的に応用されるケースが、欧米に比べ著しく少ない。薬事承認を取得するまでにかかる費用及び時間の不透明さと、臨床応用後に生じる不具合等のリスクを恐れ、国内企業が新製品開発をためらっていることが関係している。骨格など体型差の考慮を必要とするインプラントでは、国内製品が少なく、患者の選択肢が少なくなるケースもある。

一方、超高齢化社会を迎え、骨粗しょう症等による骨折患者の増加により、骨・関節治療用インプラントの使用量が急増している(図2参照)。循環器・血管系インプラントの使用量も同様に増加が見込まれている。

欧米ではメーカーが合併・統合を繰り返し、世界的規模で生産・販売を行う企業がほとんどである反面、国内企業は中小企業がほとんどである。医療機器の価格に関しては、厚生労働省に設置された中央薬事審査会において、特定医療材料として薬価が定められている。欧米に比べ薬価は4～5倍高く、内外価格差の問題が指摘されている。2000年の国民医療費に占める医療機器の割合は、6.6%であるが、年々増大する医療費の圧縮のため、医療機器の薬価の引下げが検討されている。そのため、安全で高品質を維持し、コストを抑えた新製品開発が目指すべき方向性の一つと考えられる。

4. 国際標準化及びJISの動向

ISOでは、現在224の専門委員会(TC)が幅広い観点から積極的な活動を展開しており、日本の積極的な貢献が求められている。インプラント分野の標準化に対するISOの取組みを図3に示

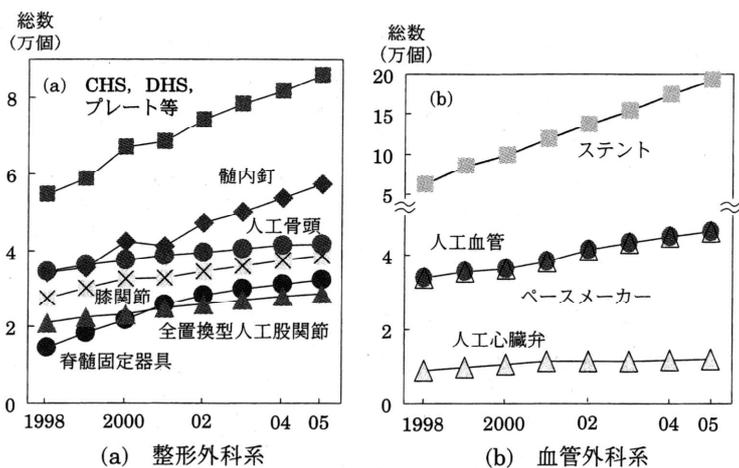


図2 インプラントの市場予測

ISO/TC 150 (外科用インプラント)

- | | |
|------------------|--------------------------|
| SC 1 材料 | SC 6 動力源を要するインプラント |
| SC 2 心臓血管系インプラント | WG 7 基礎的標準事項 |
| SC 3 神経外科系インプラント | WG 8 人工乳房 |
| SC 4 人工骨・人工関節 | WG 10 摘出インプラント |
| SC 5 骨接用インプラント | WG 11 ティッシュエンジニアードインプラント |

ISO/TC 194 (生物学的安全性評価)

- | | |
|-----------------------|-------------------------|
| WG 1 生物学的評価と用語の体系的取扱い | WG 9 血液に対する影響 |
| WG 2 材料劣化に伴う生物学的試験 | WG 10 埋植試験 |
| WG 3 動物保護 | WG 11 エチレンオキサイドや他の殺菌残留物 |
| WG 4 人に対する臨床的調査 | WG 12 試料の準備と標準物質 |
| WG 5 細胞毒性 | WG 13 毒性作用の研究に関する指針 |
| WG 6 変異原性, 発がん性, 生殖毒性 | WG 14 摘出インプラント材料の解析 |
| WG 7 全身毒性 | WG 15 生物学的評価の取扱い |
| WG 8 刺激, 感作性 | |

関連 ISO/TC

TC 61 (プラスチック), TC 76 (輸血装置), TC 84 (注射器及び注射針),
 TC 106 (歯科用材料・器械), TC 170 (外科用器具),
 TC 198 (ヘルスケア製品の滅菌), TC 210 (医療用具の品質管理等の標準化)

図3 国際標準化機構 (ISO) の取組み

す。多くの分科委員会 (SC) を設置し、材料及び製品の評価方法の標準化が進められている。主な標準化作業は、ISO/TC 150 外科用インプラント、TC 194 生物学的安全性評価及び TC 106 歯科用インプラント等で行われている。TC 150 では、材料及び製品ごとに、TC 194 では、製品横断的な分野で規格化が行われている。TC 間では、相互に情報交換し、規格内容に矛盾がないように調整が行われている。

ISO/TC 150 ビジネスプラン (<http://isotc.iso.org/livelink/livelink/fetch/2000/2122/687806/customview.html>) で、述べられている標準化の目的は、以下のとおりである。

- ① 患者の快適性及び安全性の確保

- ② 製品の品質保持に対する医師の信頼性の獲得
- ③ 世界規模での貿易と規制の整合化

ビジネスプランによると整形外科系インプラント分野の市場規模は、約9000億円、年率5%以上の成長分野で最も重要な分野とされている。主な内訳として、人工股関節では、85万件/年の手術件数で2000億円、人工膝関節では、45万件/年の手術件数で1800億円の規模である。ステント、人工血管等の血管外科分野は、6400億円で、ペースメーカー等の電動で機能するインプラントでは、5300億円である。今後、持続的成長が期待される分野は、人工関節、骨折治療機器〔骨プレート、Compression Hip Screw (CHS)、髓内釘、脊椎インプラント及び骨補填材等〕、血管系ステントとされている。また、将来成長が期待される技術分野は、ペースメーカー、ドラッグデリバリーデバイス、再生医療分野である。

医療機器分野のJIS, ISO, ASTMの規格数を図4に比較する。米国では、インプラント関連が非常に多く、インプラント以外の治療・診断機器に関しては、制定数が少ない。一方、インプラント分野のJISは、ISO (IECを含む)とASTM (ANSIを含む)に比較すると著しく少ない。ISO/IEC, ASTM/ANSI共に規格数は、増加傾向にあり、今後、インプラント分野のJIS制定に積極的に取り組む必要がある。

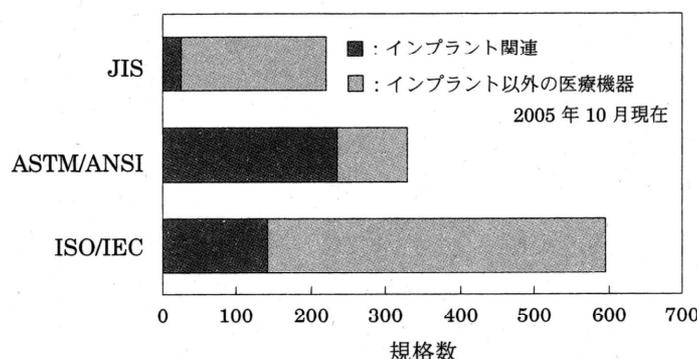


図4 医療機器分野のJIS, ASTM/ANSI, ISO/IECの規格数の比較

医療機器に関するJISは、『JISハンドブック2005医療機器』I及びIIにまとめられている。また、医療機器を薬事承認申請する際に有用となる規格・基準が、『医療機器の規格基準2001』〔財医療機器センター編、株じほう出版〕に体系的にまとめられている。

5. 医療機器分野の標準化戦略

日本工業標準調査会の標準部会が策定した医療機器分野の分野別標準化戦略 (<http://www.meti.go.jp/report/data/g10831aj.html>)⁴⁾では、医用電気機器、歯科器械・材料、インプラント及びその材料、一般医用器械、医用放射線器械及び画像診断機器、関連する材料・器械・システム、医用設備、衛生用品などの幅広い分野で戦略が示されている。医療機器によっては、人体に対するリスクの差が大きく、技術の進歩が著しいもの、生命の安全性に直結するものがあるため、標準化に際しては、細部にわたり厳格に規定すべきものと、柔軟な対応が可能であるものに分けて進めることになっている。

インプラント分野では、図4からも明らかなようにJISはまだ少ないが、産業育成の観点及び再生医療技術の急速な進展から必要性が急増しており、重点的に取り組む必要性が明記されている。

6. 産業技術総合研究所における工業標準の位置付け

インプラント分野の規格は、素材及び製品の性能評価法に大別される。製品の性能評価法に関する規格は、製品の必要最低限の仕様を規格化するものである。薬事申請に活用されるためには、中立的な立場で取得された客観性の高いデータが必要になるため、民間のみでは対応が難しく、産総研等の公的機関が主導的立場に立ち、規格化することが望まれている。また、現状では、国内インプラント企業は、中小企業が多いため、研究開発から薬事承認取得までにかかる費用が高額にならないよう、できるだけ簡便・低コストでかつ精度が高く、効率的な評価方法とすることが重要となる。

JISは、産業技術の基盤であり、時代とともにその役割は変遷するが、その重要性はいささかも揺るがない。産総研では、産官学連携部門工業標準部が中心となり、産業の国際競争力強化を念頭に置き、研究開発と標準化を一体的に推進するため、工業標準化ポリシーを掲げ、研究成果の着実な標準化及び標準化に必要な支援に努めている。また、標準化研究の推進施設及び広報活動の拠点として、「くらしとJISセンター」⁵⁾を設置し、(株)製品評価技術基盤機構（以下、NITEと呼ぶ）と密接に協力して標準基盤研究を実施している。標準化を積極的かつ円滑に実施するためには、『標準化戦略総論編』⁴⁾にも記述されているように、産総研及びNITEの役割が大きく、標準形成に資する研究開発の一層の取組みが期待されている。また、標準化研究で得られた成果を広く学会等で公表しつつ、規格化の過程で使用した試験機器も含め、研究室の一般見学等も行っている。技術相談にも積極的に応じており、制定された規格の広報に努め、規格の利用度向上に貢献している。

図5にインプラントを例に示したが、製品の性能評価法に対する標準化の目的は、製品が備えるべき必要不可欠な特性を把握するとともに、体内で使用可能な範囲を学術的な水準に照らして、明確化するものである。同時に、開発された新製品の付加価値をも明確化できる。このようにJISは、国の技術水準のレベルを示し、産業の国際競争力の強さのパロメータでもあり、実際には、高度な技術の積み重ねで成り立つ先端分野である。単なる研究レベルではなく、産業レベルで高度に確立された技術であることが不可欠となる。

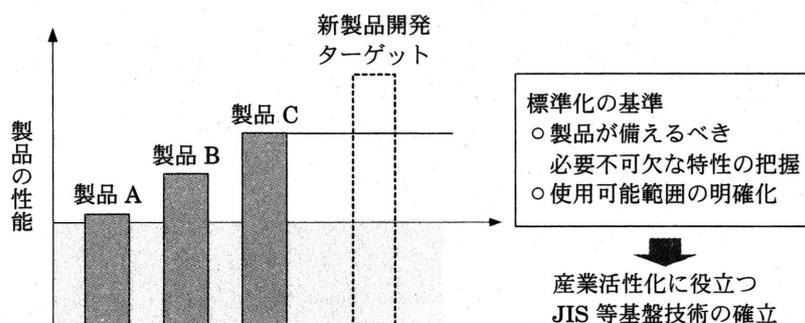


図5 製品の性能評価法に対する標準化の目的

7. JIS 制定を目指した標準化研究の紹介

産総研が中心となりNITEと連携しつつ、平成5年度よりインプラント分野の評価法に関する標準基盤研究²⁾を継続して行い、表2に示したインプラント関連のJIS制定に貢献してきている。現在は、インプラント製品を製造する際に必要な素材自身の評価方法として、「金属材料の切り欠き感受性評価試験方法」に関して検討している。また、インプラント産業の活性化及び標準化に資す

ることを目的として、インプラント製品の力学的性能評価技術に関して、大学・企業と共同で、整形外科系インプラント及び血管系インプラントの耐久性評価を中心に技術開発を行っている。具体的には、経済産業省商務情報政策局サービス産業課医療・福祉機器産業室健康安心プログラム「身体機能代替・修復システムの開発事業」の一つであるNEDO委託研究「生体親和性インプラント材料のテクノロジーアセスメント技術」において、製品の性能の優劣を判断できる性能評価技術の開発を行っている。整形外科インプラントの力学的性能評価のメリットを理解いただくため、骨折治療機器の一つである骨プレートの性能評価法の開発を例として、研究成果の一部を紹介したい。

まず、評価すべき力学的性能評価のポイントを明確化するため、使用量が日本に比べ4～5倍多く、不具合情報が以前から蓄積されている米国医薬食品局（FDA）データベース（Manufacturer and User Facility Device Experience Database）から、整形インプラント製品の破損事例を抽出・解析した。1992～2001年までの整形インプラント分野40万件の不具合情報から、力学的性能評価に関係が深い破損事例に焦点を絞り、約5,500件を抽出した。スクリュー、骨プレート、CHS、髄内釘、ネイルなどの骨接合用品及び人工股関節・膝関節の不具合件数、破損件数及び不具合件数に対する破損件数の割合は、いずれも増加する傾向にあった。⁹⁾

骨接合用品では、全不具合件数に対する破損件数の割合が約7割と高く、人工股関節・膝関節の破損件数は、全不具合の約2割以下であった。米国での手術件数の総数に関しては、例えば、2002年度で、骨接合用品：41万件、股関節：32万件、膝関節：41万件、脊椎インプラント：26万件であった。不具合の発生率（不具合の症例件数/手術件数の総数）は、骨接合用品：0.1%前後、股関節及び膝関節：0.2%前後、脊椎インプラント：0.08%前後で推移していた。

骨接合用品では、不具合における破損の占める割合が高く、特に、臨床使用上、力学的性能評価が重要となる。製品に必要な力学特性としては、骨折部が癒合する前の治療初期にインプラントに体重がかかるため、その荷重に耐え得る強度と剛性が求められる。骨プレートの力学的性能評価法を、図6に例示する。骨折部の固定に用いられる骨プレートの臨床での破損は、ほとんどが骨折線に近いねじ穴からの破損であるため、4点曲げ試験による評価が推奨される。骨と接する面を上にして、圧縮荷重をかけ、荷重-変位曲線を測定し、図6に示された式から、曲げ強度と曲げ剛性を算出する。同一の形状で、チタン材料の材質を変化させた骨プレートの4点曲げ疲労試験結果を図7に示す。新材料を用いた場合でも、従来品と同様な耐久性が得られており、新しい材料を用いた製品の耐久性評価に有用であることがわかる。同様に、CHS、スクリュー、ネイル及び髄内釘に対しても力学的評価を行うことができる。これらの評価技術の開発に関しては、臨床医師を含む委員

4点曲げ試験による評価

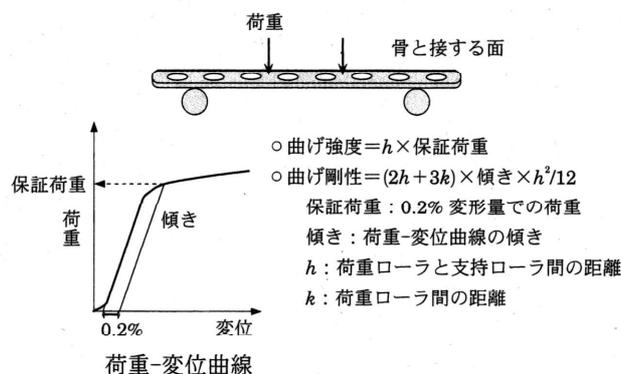


図6 骨プレートの4点曲げ試験による力学的性能評価法

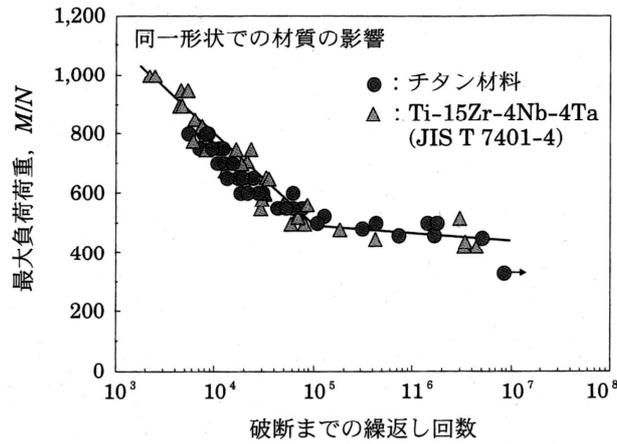


図7 骨プレートでの4点曲げ疲労試験結果

会で、定期的に技術的内容を検討しつつ進めている。これらの性能評価法を確立することで、従来品と新製品との性能の比較が容易になる。また、製品がクリアすべき最低限の性能が明らかになるとともに、場合によっては、製品の弱点箇所が判明し、次の製品開発に対するターゲットが明確化する利点がある。

以上のように、製品の力学的性能評価法の有用性について一例を示したが、標準化を行うことで、薬事申請に必要な判断基準が明確化するとともに、デザインを変更した場合、あるいは優れた材料に材質を変更する場合などに有用となることが、理解いただけたと思う。

8. 産業の活性化に貢献する JIS の作成

新製品開発から薬事承認申請、販売後の改善に至るまでの流れにおける JIS の役割を図 8 に示す。臨床結果を反映した性能評価試験法の JIS 制定により、製品の性能に対する優劣の判断、薬事審査の迅速化、品質管理、従来品より高性能が十分に立証できた場合の臨床試験数の削減、及び次の製品開発などに効力を発揮することがわかる。図 8 に示したサイクルの期間が短く、回転する速度が速いほど、新製品が開発されるまでの期間が短く、医師が手術しやすく、患者に快適で安全な新製品が供給され、産業全体の活性化がもたらされる。例えば、米国での骨接合用品のサイクルは、約

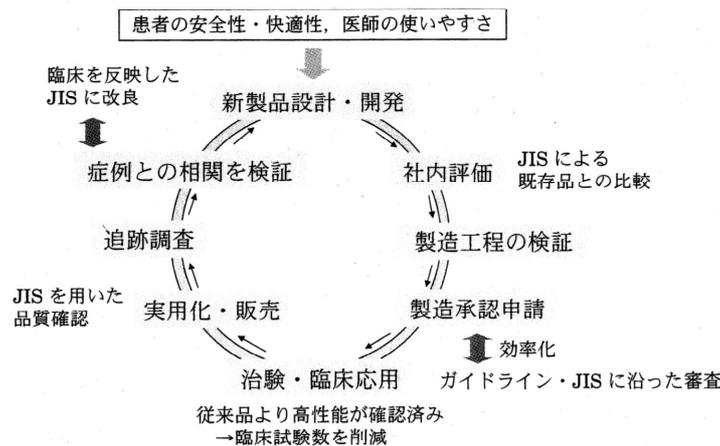


図8 新製品開発及び産業の活性化に貢献する JIS

半年である。ステント等の血管系インプラントでも、このサイクルが短く、半年前は市場を独占していたメーカーが、半年後には最下位に転落しているケースもみられ、世界的規模で生存競争が激化している。この生存競争に勝ち残るために、新製品開発競争、企業の買収・合併が日常的に繰り返されている。近年、新しく米国で開発された人工股関節用材料であるジルコニウム合金は、核燃料施設用に規格化されている材料である。⁷⁾ このように他分野のより優れた規格を積極的に活用していくことで、開発効率が著しく向上することも忘れてはならない。

我が国では、承認前例のない新製品では、薬事承認申請を出してから製造承認が認可されるまでには、2年程度を要しているため、⁸⁾ 新製品が認可された時点では、既に時代遅れになってしまうおそれが懸念される。また、その間収入も得られないため、企業として積極的に取り組めないことが考えられる。米国において短期間で効率的に製品が実用化できる要因の一つが、膨大な規格の蓄積とその効率的な運用によりもたらされていることは確かである。日本の中小企業が、世界的な生存競争に勝つためには、現在、標準化されている技術を活用して、さらに、それに世界に誇れる先端技術を、いち早く付加した新製品を開発することが必要となる。先端技術を活用した医療機器製品の薬事審査を迅速化するため、ガイドラインの策定が検討されている。平成17年度から5年間の計画で、経済産業省商務情報政策局サービス産業課医療・福祉機器産業室及び厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室が連携して、「医療機器開発ガイドライン策定支援事業」が計画されており、大いにその成果が期待される。先端分野の特定の製品にのみ限定してガイドラインを策定するのではなく、横断的ではあるが、JIS等の規格の活用法を含め、薬事審査を効率化するための道筋及び判定基準を明確化するガイドラインの策定が重要となる。

規格のより一層の活用、より良い規格への改正を促進するため、米国の規格作成団体の多くは、規格作成の活動のみならず、教育活動としてトレーニングコース及び技能試験の実施、試験に必要な機器の入手先リストの整備、独自の研究室での規格に沿った試験の実施を行っている。また、規格ハンドブックだけではなく、分野ごとに技術的な出版物としてSTP（論文集）、マニュアル、データ集、参考文献集などが出版されており、規格策定の際の技術的な背景が、容易に理解できるよう工夫されている。標準化を加速し、利用度を高めるためには、規格策定のみならず、制定された規格を使い、効率的に製品化につなげるガイドラインの策定、及び付随する教育活動の推進、規格の有効性が実際に確認できる機会を充実させていくことが必要と考えられる。

9. 今後取り組むべき JIS 作成の分野

ISO/TC 150 ビジネスプランにも同様な記載があるが、今後、標準化が必要とされる分野として、以下の分野が考えられる。

- 市場規模の大きい分野の優先的な標準化
- 再生医療等先端技術分野の標準化
- バイオ技術と融合した革新的インプラント及びオーダーメイドインプラント技術等の標準化
- ナビゲーション等診断・治療の融合分野の標準化

まず、整形外科分野等の市場規模が大きい分野、もしくは今後大きな伸びが予想される分野を、優先的に標準化していくことが必要不可欠である。また、失われた身体機能の修復を目指して、細胞・組織工学による再生医療技術の研究が進んでいる。先端的な医療技術を実用化する場合には、安全性の確保や有効性の評価に関して、関係者が事前に考え方や基準を共有しておくことが重要となる。再生医療のような革新的医療技術の実用化の際に必要な標準化活動を行い、より多面的

な評価手法を検討することで、患者に最適な革新的な治療技術がもたらされる。

10. おわりに

本論文を終わるにあたり、標準化に関する15年以上の研究を通じて、日常的に感じていることをまとめたい。標準化は、地味ではあるが不可欠な技術であるにもかかわらず、先端技術よりも軽視されがちである。国際的に通用する標準化を推進するためにも、標準の重要性に対して、国民的理解の浸透及び正しい業績の評価が必要となる。

標準化の推進により、薬事申請時のコストが圧縮され、国内インプラント産業の新製品開発が盛んになるとともに、安価でより良い製品が多く市場に供給され、患者の負担軽減に大きく役立つことを期待したい。また、国内のインプラント産業を活性化させ、将来的には日本の優れた技術を活かして、アジアを中心に輸出可能な体制が確立されることを期待したい。インプラント産業全体の活性化を早期に実現させるためには、標準化の果たす役割は今後一層増大する。最後に、標準化に対するより一層のご理解とご協力を関係者に是非お願いしたい。

参考文献

- 1) 豊島聰：医薬品医療機器総合機構における医療機器の審査，日本機械学会バイオエンジニアリング部門報，No.34 (2005.9.15)，p.8
- 2) 江口信彦：標準基盤研究の概要，まてりあ（日本金属学会会報），37巻，pp.83-86，1998
- 3) 厚生省薬務局医療機器開発課監修：医療用具および医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン1995解説，薬事日報社，1996
- 4) 日本工業標準調査会標準部会：標準化戦略，平成13年8月31日
- 5) 岩永明男：標準基盤研究の中核施設「くらしとJISセンター」の竣工，工業技術，Vol.36 (1995)，No.9，pp.1-8
- 6) 岡崎義光：整形外科用金属材料にみる標準化のメリット，バイオマテリアル—生体材料—，Vol.22 (2004)，No.5，pp.22-25
- 7) Victoria, G., Michael, R., Barrack, RL. et al.: Reduced wear with oxidized zirconium femoral heads. The Journal of Bone and Joint Surgery; Vol.85-A Supplement 4 2003, pp.105-110
- 8) 石川廣：薬事承認申請に係る事務処理時間（タイムクロック）に関する調査結果報告，医機連ニュース，第50号（2005），8月号，pp.17-39

やさしいシリーズ 12

国際標準化入門

奈良好啓 著

A5判 112頁 定価945円（本体900円）

主要目次

国際標準化入門Q&A / 標準化とは / 規格の種類 / 国際規格と国家規格の相違と一致 / 国際標準化組織 / 標準化の国際会議見学 / 国際標準化の進め方 / 国際標準化の対象 / 国際規格の使い方 / 国際標準化に係わる世界の動き / これからの国際標準化戦略 / 国際標準化への心構え

日本規格協会 発行

この報告書は、平成17年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成17年度 戦略的技術開発委託費
医療機器ガイドライン策定事業
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)
体内埋め込み型材料分野(生体親和性インプラント)
開発WG報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関1-3-1
経済産業省商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室
TEL : 03-3501-1562
FAX : 03-3501-6613
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566
茨城県つくば市東1-1-1
独立行政法人 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL : 029-861-7014
FAX : 029-861-7848
E-Mail : human-ws@m.aist.go.jp