

平成18年度
医療機器開発ガイドライン策定事業

平成18年度戦略的技術開発委託費
医療機器開発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
開発WG報告書

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19年3月

独立行政法人
産業技術総合研究所

平成19年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

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、※座長、五十音順)

飯田 寛和	関西医科大学 整形外科学講座主任教授	日本整形外科学会推薦
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) メディカル事業部部長	MITES推薦
高取 吉雄	東京大学 医学部整形外科学助教授	日本人工関節学会推薦
※中村 孝志	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	日本バイオマテリアル学会推薦
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	日本臨床バイオメカニクス学会推薦
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	日本整形外科学会推薦
龍 順之助	日本大学 医学部整形外科学講座主任教授	日本人工関節学会推薦

開発WG事務局

岡崎 義光 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

目 次

1. 当該技術分野の概要	1
2. 開発ガイドライン作成の意義	2
3. 平成18年度の検討概要	3
4. 平成18年度の検討結果「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」	4
4.1 背景	4
4.2 意義	4
4.3 開発ガイドラインの適応範囲	4
4.4 開発ガイドラインの対象分野	4
4.5 想定される高性能人工股関節	5
4.6 前臨床試験項目	5
4.7 臨床試験	11
4.8 関連通知	11
5. ガイドラインの検討過程	18
6. 今後の課題	20
7. 参考文献	21
参考資料	
1. 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	27
2. 人工股関節関連論文抽出リスト	30
3. 議論に使用したパワーポイント及び資料	41

1. 当該技術分野の概要

社会の超高齢化が進行し、加齢変性に伴う股関節に障害を持つ患者数、及び骨粗しょう症に伴う大腿骨近位部骨折の受傷者数は、急速に増加している。これらの患者の治療には、体内埋め込み材料である人工股関節(人工大腿骨頭を含む)が使用され、2001年度には6万件の手術が行われ、さらに、年率約8%で増加している。このように、人工股関節を体内に埋入して日常的に生活している国民の数は急速に増加している。こうした「生活の質」は、人工股関節の性能によって規定される部分が多い。しかしながら、現在使用されている人工股関節には、なお問題点が多く、より性能の優れた人工股関節の開発が待望されている。

一方、人工股関節を経済面からみた場合、ISO ビジネスプランによると、人工股関節を含む整形インプラント分野は、年率5%以上の持続的成長分野である。ISO/ TC150(外科用インプラント)でも、最重点分野に位置づけられている。

このように高性能人工股関節の開発は、医療福祉面、経済面の両面で重要性が高い事業である。しかし、欧米と比較した場合、我が国での高性能人工股関節の開発は、活発とは言い難いのが現状である。

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)



2. 開発ガイドライン作成の意義

整形インプラント分野は、輸入依存傾向が強く、国際競争に勝つためには、優れた先端技術を導入した新製品を開発するとともに早期の臨床使用が必要となる。また、10年以上の長期臨床成績を予測するためには、臨床試験に頼るよりも、耐久性試験をはじめとする前臨床試験の理論構築と体系化が重要である。

下記の「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」は、有効性と安全性を担保しながら高性能人工股関節を開発するための指標を取りまとめたものである。これを参照することで、性能の優れた人工股関節が、より迅速に国民に供給されることを期待する。

3. 平成 18 年度の検討概要

開発ガイドラインの適応範囲、対象分野、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価に関して、事務局が中心となり実施してきた実証試験及び調査結果、今年度取りまとめた「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」に基づき、詳細な論議が行われた。短期臨床試験で評価できないような部分を前臨床試験で評価できるような開発ガイドラインを目指して、各部品の評価項目及び推奨事項、ステム等の強度評価、耐久性評価、臨床での摩耗量とシミュレータでの摩耗量の関係、サイズが異なる場合の取り扱い等について議論が行われた。

医師の立場としては、粗悪な製品が出ないようにすべき側面が重要となり、開発側の立場としては、ベンチャー企業でも参加できるような側面が重要となり、これらの両面に対してできるだけ配慮した。十分に前臨床試験をされた高性能な人工股関節が、1 年の臨床試験が必要になるのか議論が行われ、市販後のフォローアップの充実が、より重要となるのではとの意見がだされた。

平成 18 年度の成果として、「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」をとりまとめたが、骨温存タイプである表面置換型人工股関節の工学的評価項目、新しいタイプである摺動部から生成する超微細粒子の評価方法及び広範囲な臨床調査等に関しては、次年度への検討課題とした。最初に高性能人工股関節を中心に検討し、高性能人工膝関節等、他の関節へ適応可能にする必要性が議論され、また、標準化に向けた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行われた。

部品毎に必要な評価項目の抽出及び実証試験

ガイドライン作成の基礎として、高性能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、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・収集及び解析を実施し、約 130 件の論文を抽出した。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。これらの広範囲な検討結果を総合的に判断して、構成部品毎に高性能人工股関節の開発に必要な評価項目、試験方法、推奨事項に関して検討し、高性能人工股関節を開発する際に必要な工学的な評価項目を抽出した。また、実証試験として、国際的な人気製品 4 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、ボーンイングロース部の密着性に関して強度評価、摺動部の耐久性評価及び室温強度特性評価を実施した。

4. 平成 18 年度の検討結果「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」

4.1 背景

社会の超高齢化が進行し、加齢変性に伴う股関節に障害を持つ患者数、及び骨粗しょう症に伴う大腿骨近位部骨折の受傷者数は、急速に増加している。これらの患者の治療には、体内埋め込み材料である人工股関節(人工大腿骨頭を含む)が使用され、2001 年度には 6 万件の手術が行われ、さらに、年率約 8%で増加している。このように、人工股関節を体内に埋入して日常的に生活している国民の数は急速に増加している。こうした「生活の質」は、人工股関節の性能によって左右される部分が多い。しかしながら、現在使用されている人工股関節には、なお問題点が多く、より性能の優れた人工股関節の開発が待望されている。

一方、人工股関節を経済面からみた場合、ISO ビジネスプランによると、人工股関節を含む整形インプラント分野は、年率 5%以上の持続的成長分野である。ISO/ TC150(外科用インプラント)でも、最重点分野に位置づけられている。

このように高性能人工股関節の開発は、医療福祉面、経済面の両面で重要性が高い事業である。しかし、欧米と比較した場合、我が国での高性能人工股関節の開発は、活発とは言い難いのが現状である。

4.2 意義

整形インプラント分野は、輸入依存傾向が強く、国際競争に勝つためには、優れた先端技術を導入した新製品を開発するとともに早期の臨床使用が必要となる。また、10 年以上の長期臨床成績を予測するためには、臨床試験に頼るよりも、耐久性試験をはじめとする前臨床試験の理論構築と体系化が重要である。

この「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」は、有効性と安全性を担保しながら高性能人工股関節を開発するための指標を取りまとめたものである。これを参照することで、性能の優れた人工股関節が、より迅速に国民に供給されることを期待する。

4.3 開発ガイドラインの適応範囲

このガイドラインは、各製品の開発コンセプトに基づき、製品の品質、性能、有効性、安全性、既承認品との同等性等を検証する方法の明確化を目的としている。前臨床試験による評価方法の体系的な整理を行い、開発の各段階において推奨する評価項目を例示した。

4.4 開発ガイドラインの対象分野

このガイドラインは、新材料技術と新設計・製造技術を融合させた高性能人工股関節を開発することを想定している。開発のコンセプトとしては、摺動部の摩耗粉の低減、脱臼しにくい構造、応力遮蔽(ストレスシールドイング)等によるゆるみの減少、骨進入(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、オーダメイド化技術及び東洋人の骨格構造に最適な新製品開発等が挙げられる。

4.5 想定される高性能人工股関節

高性能人工股関節の開発イメージを以下に例示する。

4.5.1 高潤滑・低摩耗人工股関節

既存の超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)と Co-Cr-Mo 合金で得られる性能以上を目指した技術を、以下に例示する。

- (1) 高潤滑機構を有する新材料(ジルコニウム合金等の高耐摩耗性金属材料、高耐久性・低摩耗ポリマー材料、高強度・高靱性セラミックス等)の採用。
- (2) 新表面処理(表面性状の改善、MPC 処理、次世代クロスリンク処理等)の採用。
- (3) 骨頭とカップの組み合わせ機構(金属-超高分子量ポリエチレン、セラミックス-ポリエチレン、金属-金属、セラミックス-セラミックス等)の改善。
- (4) 高潤滑構造を有するデザインの採用等。

4.5.2 骨との固定を長期間維持するタイプの人工股関節

ポーラス構造+HA コーティング技術等で得られる性能以上を目指した技術を、以下に例示する。

- (1) インプラント用に成分設計された新材料の採用。例えば、高生体適合性金属元素を使用したチタン合金等及び複合材料(CFRP/ PEEK ステム等)等の使用。
- (2) 骨との固定力の高い技術の採用、骨形成促進因子を付与する技術の採用、ストレスシールドを低減する構造及びデザインの採用等。
- (3) 東洋人の骨格構造(髓腔の形状)に最適なステムデザインの採用等。
- (4) 骨切除量の少ない表面置換型等の新デザインの採用等。

4.5.3 生体親和性に優れた骨セメント、及び骨誘導能に優れた骨補填材の採用等。

4.6 前臨床試験項目

人工股関節は、主として寛骨臼部品(超高分子量ポリエチレンライナー、金属カップ或いはメタルシェル、スクリュー等)及び大腿骨部品(骨頭及びステム等)から構成され、以下を満足していることが望ましい。ただし、特殊用途の場合においては、下記を満足しない場合もある。

人工股関節の基本的な事項及び一般的要求事項に関しては、ISO 21534 及び ISO 21535 を参考にすることとする。JIS、ISO 及び ASTM 規格の順に例示しているが、開発コンセプトに応じて、JIS、ISO 及び ASTM 規格等の中から最適な試験方法を適宜選択して試験を実施することとし、類似規格が存在する場合には、その中から最適なものを選択し同様に用いてもよい。

4.6.1 素材自身の評価

新規部材を含む各部材に関して、下記を参考に素材評価を実施することが望ましい。

- (1) 原材料の記載に関しては、事務連絡 医療機器審査 No. 19「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」を参考に記載することが望ましい。
- (2) 生物学的安全性試験に関しては、JIS T 0993-1 (ISO 10993-1) に準じることが望ましい。

溶出物試験等により、既承認の材料に比べ生体適合性が優れていることが十分に立証できる場合には、生物学的試験を一部省略できる場合がある。金属材料の表面仕上げに関しては、JIS T 0301 が参考となる。

- (3) 素材の工学的評価試験に関しては、表 1 に例示した素材規格及び表 2 に例示した評価項目を参考に、必要となる試験を適宜選択して行う。人工股関節を構成する各部材に対して、表 1 に例示した素材規格値以上であることが望ましい。
- (4) UHMWPE 等のポリマー素材では、分子量、密度、組織写真、不純物の量、酸化指数、溶出物試験、機械的性質(降伏強度、引張強さ、伸び)を評価することが望ましい。類似な素材規格としては、ASTM F648 がある。

酸化指数の測定は、ISO 5834-4 に準じることとし、類似規格として ASTM F 2102 がある。酸化による化学的及び機械的安定性は、ISO 5834-3 或いは類似規格である ASTM F2003 に準じた加速劣化試験により評価することができる。

- (5) セラミックス素材では、かさ密度、化学組成、組織(結晶構造、析出物、平均結晶粒径等)、不純物の量、硬度、曲げ強度に加え、破壊靱性(或いは衝撃値)を評価することが望ましい。セラミックス素材の類似規格として、ASTM F603 及び ASTM F1873 がある。破壊靱性の評価方法としては、JIS R 1607、ISO 15732、ISO 18756 及び ISO 24370 が参考となる。セラミックスの硬度は、ISO 6507 及び ASTM E384 に準じて測定するとよい。
- (6) 金属材料素材では、化学組成、不純物の量、金属組織(相の状態、析出物及び介在物の存在形態及び平均結晶粒径等)、機械的性質(0.2%耐力、引張強さ、破断伸び、絞り)、耐食性(例えば、溶出量等)及び必要に応じて、弾性率、硬さを測定することが望ましい。金属材料の耐食性評価用の腐食溶液及び加速試験溶液の選定には、ISO 16428 及び ISO 16429 が参考となる。
- (7) 骨頭用素材としては、表 1 に示した Co-Cr-Mo 合金鍛造材、ジルコニウム合金或いはセラミックス材料以上の特性が望ましい。
- (8) 金属カップには、人工大腿骨頭用のバイポーラカップ及び全置換型人工股関節用のメタルシェルがある。バイポーラカップ用素材では、表 1 に示した Co-Cr-Mo 合金鑄造材以上の特性が、メタルシェルでは、例えば、表 1 に示した Ti 合金等の特性以上が望まれる。
- (9) 人工関節ステム用素材等で、疲労特性の優れた金属材料を用いる場合には、金属組織、機械的性質及び疲労特性の関係を把握することが重要となる。素材の疲労試験においては、例えば、応力(最小/最大)比=0.1 で、周波数を 10 Hz まで加速でき、

10⁷回以上での疲労強度を目安に比較することが望ましい。

- (10) 人工股関節ステムには、セメントタイプ及びセメントレスタイプがあり、セメントステム用素材では、ASTM F799 及び ASTM F1586 等に規定された特性以上の高強度・高剛性な材料の使用が多く、セメントレスステム用素材では、表 1 に例示した Ti 合金等の特性以上を有することが望ましい。

セメントレスステム用 Ti 合金素材では、等軸の α (hcp) 相と粒間 β (bcc) 相または針状の α 相と β 相から成る 2 相構造を有する合金が多く、10⁷ 回の疲労強度としては、450 MPa 以上が目安となる。

- (11) リン酸カルシウム系骨補填材では、ハイドロキシアパタイトの素材規格 (化学組成、不純物の量、結晶構造、圧縮強度) に関しては、ISO 13779-1 があり、ハイドロキシアパタイト及び β -TCP の化学組成及び結晶学的要求事項に関しては、ASTM F1185 及び ASTM F1088 が参考となる。

- (12) 骨セメントに関しては、ISO 5833 或いは類似規格である ASTM F451 が参考となる。

4.6.2 構造及び形状・寸法等のデザイン情報

人工股関節寸法の分類及び名称に関しては、ISO 7206-1 を参考に行い、各構成部品のデザイン情報に関して、以下を参考にすることが望ましい。

- (1) ポリエチレンカップに関しては、骨セメントを使用して固定するタイプと外側に金属製のカップを用いる場合がある。カップの形状、寸法及び寸法公差、カップ径 (内径及び外径等)、球形度、表面性状 (表面粗度)、ポリエチレンの最小厚み、固定方法及び骨頭がスムーズに動くクリアランス等が重要となる。

最小厚みに関しては、ISO 21535 が、球形度の測定方法及び寸法の許容誤差、表面仕上げ (表面粗度) 等に関しては、ISO 7206-2 及び類似規格である ASTM F2033 のいずれかが参考となる。金属製カップと併用する場合には、寸法差及び固定方法が重要となる。

金属-金属及びセラミックス-セラミックスでは、骨頭とのクリアランスが重要となる。

- (2) 金属カップには、人工大腿骨頭用のバイポーラカップ及び全置換型人工股関節用のメタルシェルがあり、形状及び構造、厚み、ポリエチレンライナーとのクリアランス、ポリエチレンライナーの固定方法、ポリエチレンライナーとメタルシェル境界との適合性 (表面粗さ) 等が重要となる。

メタルシェルにおいて、表面改質層 (特殊表面処理を含む) を有する場合には、説明図及び顕微鏡写真等による表面改質層の構造 (改質材の化学成分、形状及びサイズ、表面近傍の平均細孔径及び細孔分布、空隙率、体積層の数及び厚さ等)、表面粗度が重要となる。

- (3) 骨頭に関しては、骨頭形状、骨頭径、真円度、骨頭の表面性状 (表面粗度)、硬度、嵌合部の大きさ (径、深さ及びテーパ角) 等が重要となり、骨頭径の測定方法、寸

法の許容誤差及び表面性状(表面粗度)に関しては、ISO 7206-2 及び類似規格である ASTM F2033 が参考となる。

- (4) ステムに関しては、ステム形状、ネック部の形状及び寸法、近位部及び遠位部の断面形状及び寸法、表面加工方法、表面仕上げ(表面粗度)、傾斜角度、ステム長(外側及び内側ステム長)、ネック長、オフセット長、ネック高さ、ステム径(近位径、遠位径)等が重要となる。

セメントステムでは、強度及び剛性が重要となり表面粗度が注目されている。セメントレスステムでは、説明図及び顕微鏡写真等による表面改質層(特殊表面処理を含む)の位置、範囲、深さ、表面改質層の構造(改質材の化学成分、形状及びサイズ、体積層の数及び厚さ、表面近傍の平均細孔径及び細孔分布、空隙率等)及び表面粗度等が重要となる。

- (5) スクリューに関しては、山径、谷径、ピッチ等が重要となり、ISO 5835、ISO 5836、ISO 9268、及び ISO 9269 が参考となる。
- (6) 参考として、人工股関節の寸法等を図 1、図 2、表 3 及び表 4 に示す。
- (7) ISO 7206-2 以外の股関節寸法の許容誤差に関しては、JIS B0405 による公差等級とする。
- (8) 骨補填材では、形状、質量、体積、密度、気孔率、多孔径、連通度等が重要となる。
- (9) 必要時に骨をできるだけ破損することなく特定の部品を取り出して交換できることへの配慮及び部品交換等への保証が考慮されることが望ましい。

4.6.3 製品の性能評価

以下を参考に、性能評価を行うことが望ましい。

- (1) モジュラ部品の性能評価に関しては、骨頭孔とステムネックテーパ一部の嵌合力、金属カップ接合面とポリエチレンライナーの適合性(マイクロモーションの可能性)、金属カップとポリエチレンライナーの噛み合わせ力、ステムネック部のポリエチレンライナーとのインピンジメントの可能性等が重要となる。

骨頭孔とステムネックテーパ一部の嵌合力及び金属カップとポリエチレンライナーの噛み合わせ力の測定に関しては、ISO 7206-10、類似規格である ASTM F2009 或いは ASTM F1820 を参考に評価するとよい。金属-金属及びセラミックス-セラミックスでは、骨頭とのクリアランスが特に重要となる。

- (2) バイポーラカップと骨頭の噛み合わせ力の測定に関しては、引抜き試験(或いはカンチレバーを用いた脱転試験)により評価することが望ましい。引抜き荷重が 1 kN 以上であることが望ましい。
- (3) バイポーラメタルカップの強度評価は、静的圧縮強度試験により評価することが望ましく、製品の横断面の硬度測定により比較してもよい。
- (4) ネック部を含めてステムの耐久性試験は、ISO 7206-4 を参考に実施することとする。類似規格である ASTM F1612 に準じて行ってもよい。試験周波数は、ISO 7206-4 で

は最大 30 Hz まで可能であるが、3 Hz~5 Hz 程度が望ましく、応力比(最小/最大荷重)=0.1、最大荷重は、体重の 3 倍以上を目安とし、ISO 7206-8 を参考に 5×10^6 回を目安に試験することが望ましい。

5×10^6 回での破断荷重(最大荷重)に関しては、ISO 7206-8 が目安となるが、再置換用のロングステム或いは小型の特殊用途のステムに関しては、ISO 7206-8 は適応できないので、使用状態を考慮して最適な条件で試験を行うこととする。

- (5) 複数のステムサイズを製造・販売する場合には、破壊のリスクが最も高いと考えられる 2 つのサイズ以上について、それぞれ 2 本以上の試験を行うことが望ましい。リスク評価に際しては、有限要素解析等を用いた荷重分布解析等を併用するとよい。
- (6) セラミックス製骨頭の圧縮試験等に関しては、ISO 7206-10 を参考に行うことが望ましい。5 個以上の骨頭の平均破壊強度は、46 kN を越え、20 kN 未満で破壊しないことが望ましい。また、最低 3 個以上の骨頭を用い、14 kN で 10^7 回の疲労試験において、すべてにおいてひびや亀裂がみられず、疲労試験後の静的圧縮試験において、20 kN 以下で圧縮破壊しないことが望ましい。その際、溶液の影響を調べるため、37°C で 4 週間、生体内模擬試験溶液 (0.9%NaCl 或いはリンゲル液等) に保持し、試験中、湿度を保持することが重要となる。
- (7) 股関節の可動域及びステムの回旋の安定性を考慮することが重要となる。
- (8) 摺動部の耐久性の評価は、ISO 14242-1 を参考に行うことが望ましい。骨頭とポリエチレンライナーのクリアランスが製品と同じになるように、試験機に設置して試験することが望ましい。摩耗量の計測は、ISO 14242-2 を参考に行うとよい。類似な規格として、ASTM F1714 が参考となる。

線摩耗量が、0.1 mm/年以下であることが望ましいことなどを考慮すると 1 年の使用に相当する 100 万回当りの体積摩耗量は、40 mm³ 以下であることが目安となる。高いクロスリンク処理、金属-金属、セラミックス-セラミックス等では、摩耗粉の粒子サイズ及びその量の影響が検討されている。

- (9) 人工骨頭の摩耗試験では、内側の骨頭摺動面と外側のバイポーラメタルカップ摺動面に動きが分散するため、全置換型人工股関節に比べ摩耗量が少なくなる。また、バイポーラカップを動かした状態での摩耗試験は、困難なため、同じ組み合わせである全置換型人工股関節での結果を用いてよい。
- (10) コーティング等の特殊表面処理(母材に異種材料を接合する技術等、事務連絡 医療機器審査 No. 29 を参照)を有する場合には、説明図及び顕微鏡写真等による特殊表面処理層の構造(特殊表面処理材の種類、形状及びサイズ、体積層の数及び厚さ、表面近傍の平均細孔径及び細孔分布、空隙率等)、特殊表面処理層の厚さ、溶解性、特殊表面処理材の生物学的安全性(JIS T 0993-1 に準拠)を評価することが望ましい。

なお、材料表面への皮膜を生成する技術は、特殊表面処理には含まれない。また、ビーズコート、ファイバーメッシュコート及びアパタイト溶射等は、使用実績が豊富な処理である。

- (11) 特殊表面処理部の母材との接合強度(密着強度及びせん断強度)は、ISO 13779-4、類似な ASTM F1147 及び ASTM F1044(せん断強度試験)を参考に行うこととする。引張強度及びせん断強度は、20 MPa 以上であることが望ましい。ただし、密着強度を十分に測定可能な接着剤の開発が期待される。可能な限り、特殊表面処理の疲労特性を ASTM F1659 を参考に評価することが望ましい。
- (12) 骨との密着強度の評価は、ウサギ以上の動物でのプッシュアウト試験(引抜き試験)及び骨形成の観察により行う。ウサギでの埋植部位としては、大腿骨髓腔内、脛骨等が考えられる。
- (13) スクリューの耐久性は、ASTM F1264 A4 に準じた 4 点曲げ疲労試験等により行うことが望ましい。
- (14) 骨補填材の工学的評価に関しては、形状(ブロック、ペースト状及び顆粒状)、多孔度(気孔度)、連通度、溶解性、形状の安定性試験、曲げ強度或いは圧縮強度等が重要となる。生物学的安全性は、JIS T 0993-1 に準じて評価することが望ましい。動物での吸収性試験及び注入可能な骨補填材では、注入試験(圧力試験等)を行うことが望ましい。
- (15) ポリエチレンライナーの滅菌による安定性は、ISO 5834-3、ISO 5834-4 が参考となるが、滅菌は、金属材料の劣化には殆んど影響を与えない。
- (16) 骨セメントに関しては、JIS T 10993-1 に準じた生物学的試験、材料の化学成分、不純物等が重要となる。
- (17) 補強用骨プレートの剛性、強度及び耐久性の評価に関しては、4 点曲げ試験による評価が望ましい。ASTM F382 及び ISO 9585 が参考となる。

4.6.4 その他の基礎的な事項

医薬審第 526 号通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取り扱いについて」、事務連絡 医療機器審査 No. 29「整形インプラント製品の承認申請に係る取り扱いに関する Q&A について」、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」、医食機発第 0216003 号「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」、薬食発第 0331038 号「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」、医薬審発第 0213001 号「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」、及び事務連絡 医療機器審査 No. 36「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」等を参考に行うこととする。

さらに、例示した関連規格(JIS、ISO、ASTM)及び米国 FDA510k ガイダンスが参考となるが、複数の類似規格が存在する場合には、最適な規格を選択して行うこととする。

4.7 臨床試験

臨床試験に関しては、下記を参考に行う。

- (1) 前臨床試験において評価しきれない項目が存在する場合、或いは同等性が立証できない場合には、臨床試験による評価が必要となる。医薬審第 1043 号通知によると、原則臨床試験が必要な新規医療機器として、骨頭以外のセラミックス製用品(医薬審第 526 号通知参照)、生体適合性の向上を目指した特殊表面処理を施した製品、骨補填材、生体骨、骨セメント等がある。
- (2) 臨床試験の実施に際しては、医療機器の GCP を遵守する必要がある。
- (3) 臨床試験の成績に関しては、有効性と安全性の評価が必要である。有効性については、ゆるみの有無、再置換や抜去の有無、股関節機能評価(JOA スコア等)、X 線所見等によって評価できる。また、安全性については、有害事象、臨床・X 線評価、臨床検査等によって評価できる。
- (4) メタルオンメタルでは、尿中及び血液中への金属イオンの溶出量を検討することが望ましい。

4.8 関連通知

- (1) 事務連絡 医療機器審査 No. 19「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」
- (2) 医薬審第 526 号通知「整形インプラント製品の承認申請に係る取り扱いについて」
- (3) 事務連絡 医療機器審査 No. 29「整形インプラント製品の承認申請に係る取り扱いに関する Q&A について」
- (4) 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」
- (5) 医食機発第 0216003 号「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
- (6) 薬食発第 0331038 号「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
- (7) 医薬審発第 0213001 号「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
- (8) 事務連絡 医療機器審査 No. 36「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」

表 1 人工股関節用素材規格

評価項目	参考規格	推奨事項
<ul style="list-style-type: none"> ・ UHMW-PE (粉体及び成形体) ・ Co-Cr-Mo 合金 (カップ、骨頭、ステム) ・ Co-Cr-Mo 合金 (カップ、骨頭、ステム) ・ ステンレス鋼 (カップ、骨頭、ステム) ・ ステンレス鋼 (カップ、骨頭、ステム) ・ アルミナセラミックス (骨頭) ・ ジルコニアセラミックス (骨頭) ・ Zr 合金 (骨頭) ・ 工業用純 Ti (メタルシェル、スクリュー) ・ Ti 合金 (メタルシェル、ステム、スクリュー) ・ Ta 合金 (メタルシェル) ・ 骨セメント ・ リン酸カルシウム系素材 <ul style="list-style-type: none"> β-TCP (骨補填材) ハイドロキシアパタイト (骨補填材) 	<ul style="list-style-type: none"> ISO 5834-1, ISO 5834-2 ASTM F648 JIS T 7402-1~7402-4 等 ASTM F799 JIS T 7403-1~7403-2 等 ASTM F1586 ISO 6474 等 ISO 13356 等 ASTM F2384 JIS T 7401-1 等 JIS T 7401-2~7401-6 等 ISO ISO 5833 ASTM F 1088 ISO 13779-1, ASTM F1185 	

JIS 或いは ISO を優先的に示しているが、類似な ASTM 規格を用いてもよい。

表 2 素材の評価法

評価項目	参考規格	推奨事項
<ul style="list-style-type: none"> ・ 生物学的安全性試験 ・ 超高分子量ポリエチレンの加速劣化試験 ・ 破壊靱性(セラミックス) ・ 溶出試験(金属材料) ・ 不動態皮膜の安定性(金属材料) ・ 不動態皮膜の構造解析(金属材料) ・ 異種金属間接触腐食(金属材料) ・ 孔食電位測定(金属材料) ・ 摩耗特性(ピンオンディスクタイプ) 	<ul style="list-style-type: none"> JIS T 0993-1 ISO 5834-4 JIS R 1607 等 JIS T 0304 JIS T 0302 JIS T 0306 JIS T 0305 JIS G 0577 JIS T 0303 	<p>推奨腐食液：ISO 16428 及び ISO 16429</p> <p>多方向滑り機構の推奨</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・ 骨セメントの疲労強度 ・ 疲労特性(金属材料) ・ 切り欠き感受性 ・ 密着強度 ・ せん断強度 ・ 引張試験 ・ 硬さ測定 	<ul style="list-style-type: none"> ASTM F2118 ASTM F1801 ISO 13779 等 ASTM F1044 等 JIS Z 2241, JIS K 7113 JIS Z 2244 	

JIS 或いは ISO を優先的に示しているが、類似な ASTM 規格を用いてもよい。

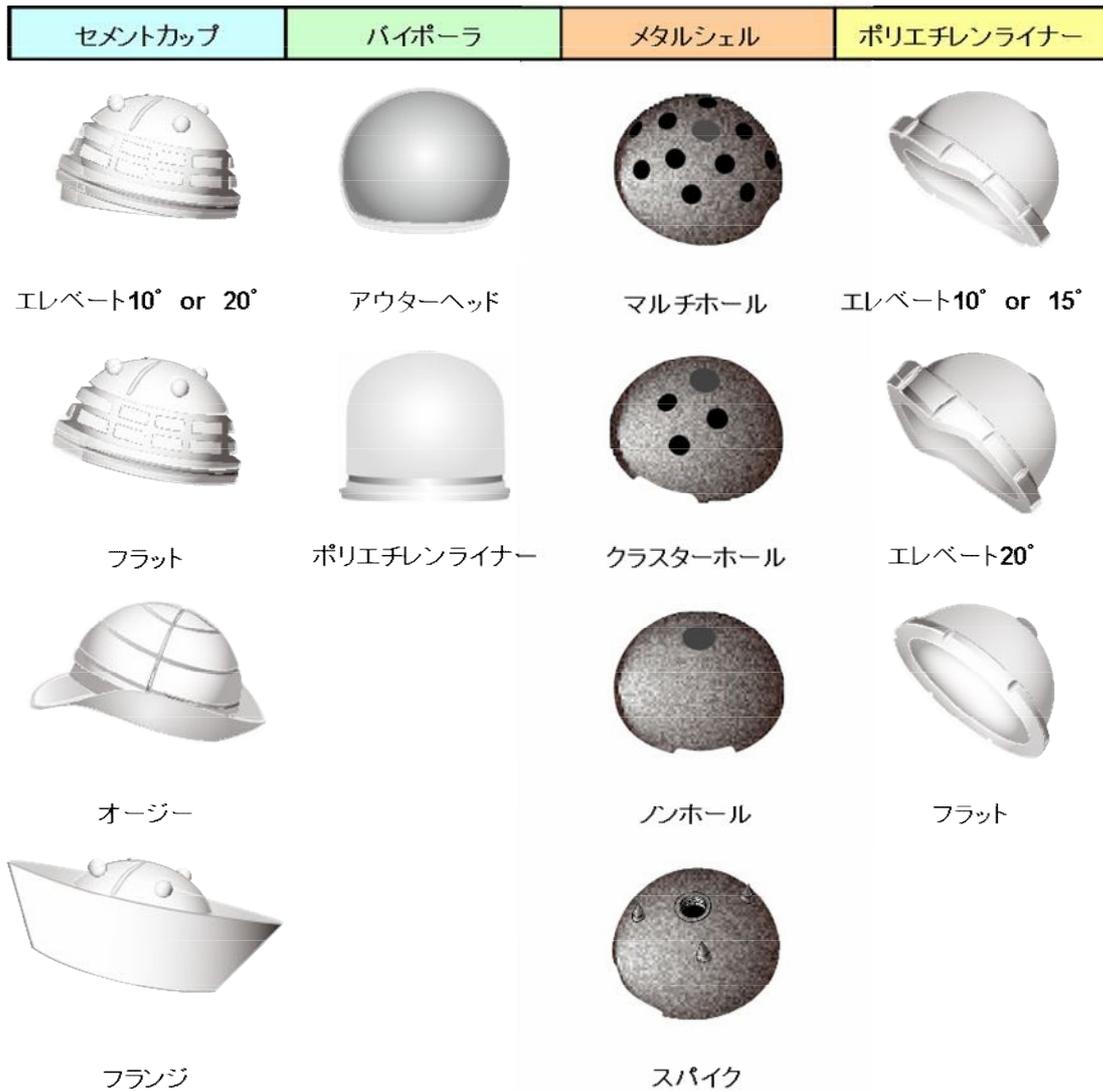


図1 人工股関節のカップデザインの例

1. セメントカップ：骨セメントで固定。エレベート10° が最も多く使用され、オージーやフランジの使用量は減少傾向にある。
2. バイポーラ：人工骨頭に分類され、外側のメタルカップと内側のポリエチレンライナーからなる。
3. メタルシェル：全置換型人工股関節に分類されポリエチレンライナーと組み合わせて使用される。マルチホールの使用量が多く、ノンホールやスパイクの使用量は減少傾向にある。
4. ポリエチレンライナー：全置換型人工股関節に分類されメタルシェルと組み合わせて使用される。エレベート10° が最も多く使用されている。

表3 カップデザイン情報の例

		サイズ
セメントカップの 外径 2~3 mm間隔	エレベート 10°	内径 22 mm 外径 38~61 mm 内径 26 mm 外径 42~61 mm 内径 28 mm 外径 40~61 mm
	エレベート 20°	内径 22 mm 外径 40~61 mm 内径 28 mm 外径 46~61 mm
	フラット	内径 22 mm 外径 40~61 mm 内径 26 mm 外径 45~61 mm 内径 28 mm 外径 47~61 mm
	オージー	内径 22・26・28 mm 外径 40~53 mm
	フランジ	内径 22 mm 外径 40~61 mm 内径 26 mm 外径 45~61 mm 内径 28 mm 外径 40~61 mm
金属シェルの外径 2 mm間隔	マルチホール (8~12 ホール)	外径 36~70 mm
	クラスターホール (3~9 ホール)	外径 40~70 mm
	ノンホール	外径 40~70 mm
	スパイク	外径 38~70 mm
ポリエチレン ライナーの外径 2 mm間隔	エレベート 10°	内径 22 mm 外径 36~70 mm 内径 26 mm 外径 42~70 mm 内径 28 mm 外径 44~70 mm 内径 32 mm 外径 48~70 mm
	エレベート 15°	内径 22 mm 外径 46~66 mm 内径 26 mm 外径 46~66 mm 内径 28 mm 外径 46~66 mm
	エレベート 20°	内径 22 mm 外径 36~70 mm 内径 26 mm 外径 42~70 mm 内径 28 mm 外径 44~70 mm 内径 32 mm 外径 48~70 mm
	フラット	内径 22 mm 外径 36~70 mm 内径 26 mm 外径 42~70 mm 内径 28 mm 外径 44~70 mm 内径 32 mm 外径 48~70 mm
バイポーラカップ の外径 1 mm間隔		内径 22 mm 外径 38~60 mm 内径 26 mm 外径 38~55、57、58、59、60、62、64、66、 68、70、72 mm 内径 28 mm 外径 42~58、60、62、64、66、68、70、72 mm 内径 32 mm 外径 47~55、57、58、60、62、64、66、68、 70、72 mm
スクリーンの長さ 5 mm間隔		外径 3.5 mm 長さ 25~45 mm 外径 4.5 mm 長さ 15~40、50、60 mm 外径 5.0 mm 長さ 25~55 mm 外径 6.5 mm 長さ 15~60 mm

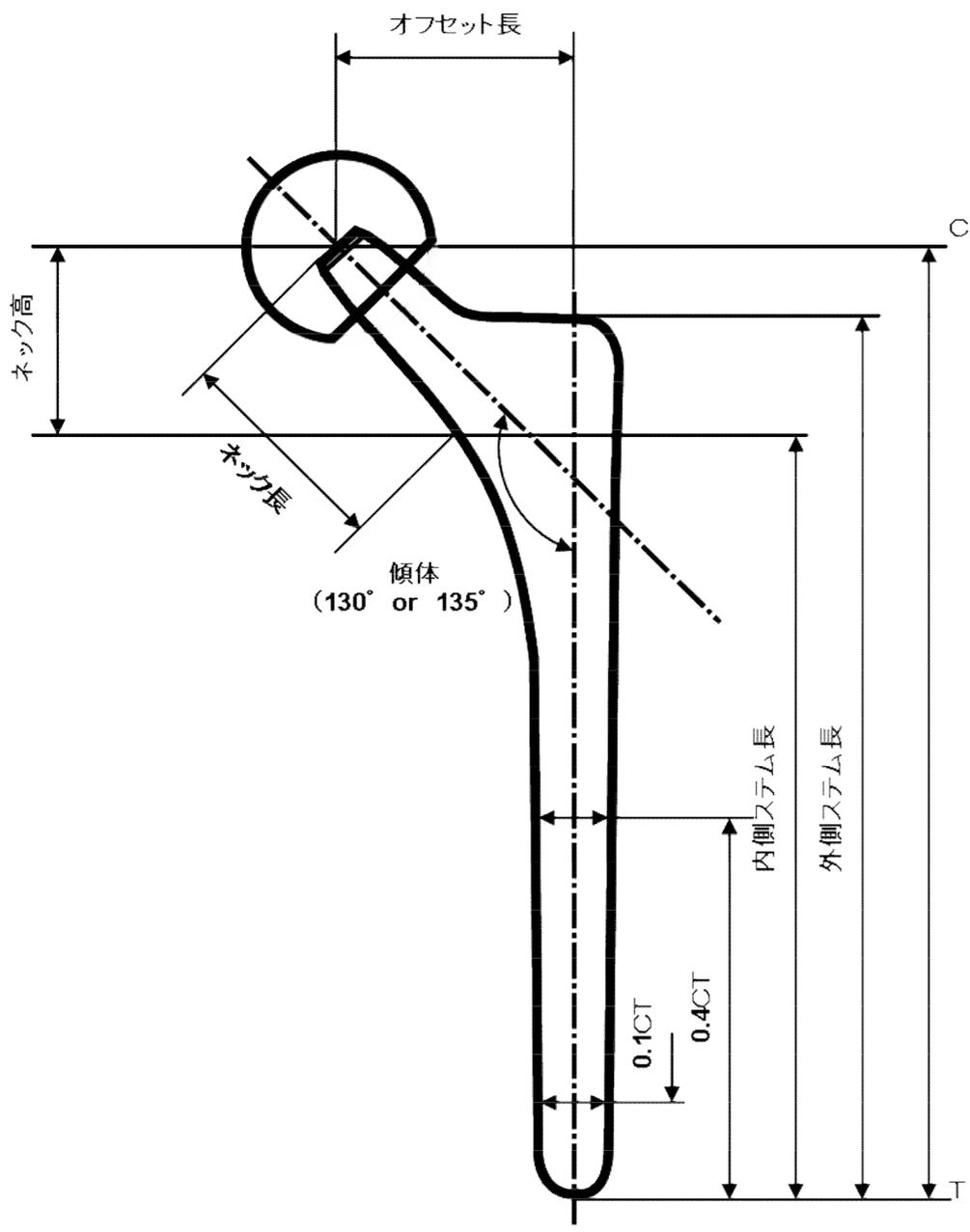


図2 人工股関節のステムデザインの例
 ネック長、ネック高、内側ステム長は、製品の種類により異なる。

表4 ステムデザイン情報の例

	サイズ	
ヘッド (ネック長)	外径 22 mm (-3、-2、0、+0.5、+1.5、+2、+2.7、+3、+3.5、+4、+5.7、+6、+7、+8、+11) 外径 26 mm (-5、-3.5、-3、0、+3、+3.5、+4、+5、+7、+8、+10.5、+12) 外径 28 mm (-5、-3.5、-3、0、+3、+3.5、+4、+5、+6、+7、+8、+10.5) 外径 32 mm (-3.5、0、+3.5、+7、+10.5)	
	セメントレスタイプ	セメントタイプ
ステム長	内側 100~160 mm 5 mm、10 mm間隔 外側 123、132、140、147、154、162、169、180 mm	内側 100~145 mm 5 mm、10 mm間隔
オフセット長	-3 (38) +0 (25、28、30、31、33、36、39、40、42) +3 (42) +3.5 (27、30、33、36、39、42、45) +6 (44) +7 (30、33、35、36、38、41、44、47) +10.5 (32、35、38、41、44、47、50) 29、33、35、39、41、45	-3.5 (30、33、36、39) +0 (31、33、34、36、39、42) +3.5 (33、35、36、38、39、41、42、44、45) +7 (36、38、39、41、44、47) +10.5 (38、40、41、43、44、46、47、49、50) 29、33、35、39、41、45、46、51
ステム径	近位径 12~22 mm 遠位径 6~17 mm	遠位径 8~14 mm

5. ガイドラインの検討過程

(1) 第1回体内埋め込み型材料開発 WG 会議

昨年度の成果の概要を確認した後、ヨーロッパ及びUS 薬局方の調査、デザイン調査、ISO 及び ASTM 規格からの評価項目の抽出結果に基づき、人工股関節の力学的評価試験項目及び推奨事項に関しての議論が行われた。優れた製品がきちっと評価され、臨床的に使用されてゆくために、どのような開発側のガイドラインが必要となるのかを中心に論議が行われた。特に、新しい製品が開発し易くなる環境を整備することが重要であるとの意見が出された。

ポリエチレンライナーの酸化度及び結晶化度の取り扱いをどうするのか、議論が必要との意見が出された。クロスリンクの摩耗特性が優れるから厚さの薄いポリエチレンライナーにした際に、製品全体で見たときに悪い成績が出た経験もあるので、そのような製品が出ないような基準をまとめることは、臨床サイドから見ると重要となる。

1年間の臨床治験では、長期成績を予測するのは難しく、シミュレータのようなもので不具合等を見る基準があれば非常に有用となる。

医師の立場としては、粗悪な製品が出ないようにすべきとの側面、一方開発側の立場としては、ベンチャー企業でも参加できるような側面が必要となることへの配慮が重要となる、との意見があった。

十分に前臨床試験をされた高性能人工股関節が、1年の短期臨床試験が必要になるのか議論する必要があり、市販後のフォローアップの充実がより重要となるのでは、との意見があった。

(2) 第2回体内埋め込み型材料開発 WG 会議

前回の議事の概要を確認した後、高性能人工股関節の力学的評価試験項目及び推奨事項に関しての詳細な検討が行われた。ISO、ASTM 規格調査に基づき、社会的背景、開発ガイドラインの意義、開発ガイドラインの適応範囲、開発ガイドラインの対象分野、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価に関して、事務局から提示したガイドライン案に基づいて論議が行われた。同等性の解釈、患者が自己責任で優れた製品を選択できる仕組みの必要性、短期臨床試験で評価できないような部分を前臨床試験で評価できるようなガイドラインが有用であること、サイズが異なる場合の取り扱い等について詳細な議論が行われた。

(3) 第3回体内埋め込み型材料開発 WG 会議

高性能人工股関節を開発する際に必要となる工学的評価試験項目及び推奨事項に関して詳細な検討が行われた。前回までの議論に加え、今年度行った実証試験結果、文献調査、ヒアリング調査、FDA 510k 調査結果を新たに加え、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価試験等を中心に、事務局が提示した開発ガイドライン案に基づいて詳細な論議が行われた。特に、各部品の評価項目及び推奨事項、ステム等の強度評価及び耐久性評価、臨床での摩耗量とシミュレータでの摩耗量の関係、サイズが異なる場合の取り扱い、部品の交換可能な設計、部品交換に対する保障等について議論が行われ、平成18年度の成果として、「高性能人

「人工股関節開発ガイドラインの考え方」をとりまとめた。

骨温存タイプである表面置換型人工股関節の工学的評価項目、新しいタイプである摺動部から生成する微細粒子の評価方法及び広範囲な臨床調査等に関しては、次年度への検討課題とした。最初に高性能人工股関節を中心に検討し、高性能人工膝関節、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、また標準化に向け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。

6. 今後の課題

開発ガイドラインの適応範囲、対象分野、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価に関して、実証試験及び調査結果、事務局が中心となり取りまとめた開発ガイドライン案に基づき詳細な論議が行われ、「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」をとりまとめた。

しかし、骨温存タイプである表面置換型人工股関節の工学的評価項目、デザイン、新しいタイプである摺動部から生成する超微細粒子の評価方法及び広範囲な臨床調査等に関しては、今後の検討課題とした。最初に高性能人工股関節を中心に検討したが、高性能人工膝関節等他の関節へ適応可能にする議論を行い、また、標準化に向けたより良い内容にブラッシュアップすることが、今後の課題である。

7. 参考文献

1. 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 0993-1:2005 医療機器の生物学的評価—第 1 部：評価及び試験
- (8) 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
- (9) 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
- (10) 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
- (11) 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
- (12) 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
- (13) 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
- (14) 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
- (15) 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
- (16) 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
- (17) 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
- (18) 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
- (19) 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
- (20) JIS G 0577:2005 ステンレス鋼の孔食電位測定方法
- (21) JIS R 1607:1995 ファインセラミックスの破壊靱性試験方法
- (22) JIS Z 2241:1998 金属材料引張試験方法
- (23) JIS Z 2244:2003 ビッカース硬さ試験-試験方法
- (24) JIS K 7113 プラスチックの引張試験法
- (25) JIS B 0405:1991 普通公差—第 1 部：個々に公差の表示がない長さ寸法及び角度寸法に対する公差

2. 関連 ISO 及び ASTM

- (1) ISO 5833 Implants for surgery -- Acrylic resin cements
- (2) ISO 5834-1 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 1: Powder form
- (3) ISO 5834-2 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 2: Moulded forms
- (4) ISO 5834-3 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 3: Accelerated ageing methods
- (5) ISO 5834-4 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 4: Oxidation index measurement method
- (6) ISO 5835 Implants for surgery -- Metal bone screws with hexagonal drive connection, spherical under-surface of head, asymmetrical thread -- Dimensions
- (7) ISO 5836 Implants for surgery -- Metal bone plates -- Holes corresponding to screws with asymmetrical thread and spherical under-surface
- (8) ISO 6474 Implants for surgery -- Ceramic materials based on high purity alumina
- (9) ISO 6475 Implants for surgery -- Metal bone screws with asymmetrical thread and spherical under-surface -- Mechanical requirements and test methods
- (10) ISO 7206-1 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 1: Classification and designation of dimensions
- (11) ISO 7206-2 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 2: Articulating surfaces made of metallic, ceramic and plastics materials
- (12) ISO 7206-4 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 4: Determination of endurance properties of stemmed femoral components
- (13) ISO 7206-6 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 6: Determination of endurance properties of head and neck region of stemmed femoral components
- (14) ISO 7206-8 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 8: Endurance performance of stemmed femoral components with application of torsion
- (15) ISO 7206-10 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 10: Determination of resistance to static load of modular femoral heads
- (16) ISO 9268 Implants for surgery -- Metal bone screws with conical under-surface of head -- Dimensions
- (17) ISO 9269 Implants for surgery -- Metal bone plates -- Holes and slots corresponding to screws with conical under-surface
- (18) ISO 9585 Implants for surgery -- Determination of bending strength and

- stiffness of bone plates
- (19) ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing
 - (20) ISO 13356 Implants for surgery -- Ceramic materials based on yttria-stabilized tetragonal zirconia (Y-TZP)
 - (21) ISO 13779-1 Implants for surgery -- Hydroxyapatite -- Part 1: Ceramic hydroxyapatite
 - (22) ISO 13779-4 Implants for surgery -- Hydroxyapatite--Part 4: Determination of coating adhesion strength
 - (23) 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
 - (24) ISO 14242-2 Implants for surgery -- Wear of total hip-joint prostheses -- Part 2: Methods of measurement
 - (25) ISO 15732 Fine ceramics (Advanced ceramics, advanced technical ceramics) -- Test method for fracture toughness of monolithic ceramics at room temperature by single edge precracked beam (SEPB) method
 - (26) ISO 16428 Implants for surgery -- Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
 - (27) 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
 - (28) ISO 18756 Fine ceramics (Advanced ceramics, advanced technical ceramics) -- determination of fracture toughness of monolithic ceramics at room temperature by the surface crack in flexure (SCF) method
 - (29) ISO 21534 Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Particular requirements
 - (30) ISO 21535 Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Specific requirements for hip-joint replacement implants
 - (31) ISO 24370 Fine ceramics (Advanced ceramics, advanced technical ceramics) -- Test method for fracture toughness of monolithic ceramics at room temperature by chevron notched beam (CNB) method
 - (32) ASTM F382-99 Standard specification and test method for metallic bone plates
 - (33) ASTM F451-99a Standard specification for acrylic bone cement
 - (34) ASTM F543-02 Standard specification and test methods for metallic medical bone screws

- (35) ASTM F603-00 Standard specification for high-purity dense aluminum oxide for medical application
- (36) ASTM F648-04 Standard specification for ultra-high-molecular weight polyethylene powder and fabricated form for surgical implants
- (37) ASTM F748-04 Standard practice for selecting generic biological test methods for materials and devices
- (38) ASTM F799-02 Standard specification for cobalt-28chromium-6molybdenum alloy forgings for surgical implants (UNS R31537, R31538, R31539)
- (39) ASTM F981-04 Standard practice for assessment of compatibility of biomaterials for surgical implants with respect to effect of materials on muscle and bone
- (40) ASTM F1044-05 Standard test method for shear testing of calcium phosphate coatings and metallic coatings
- (41) ASTM F1088-04a Standard Specification for Beta-Tricalcium Phosphate for Surgical Implantation
- (42) ASTM F1147-05 Standard test method for tension testing of calcium phosphate and metallic coatings
- (43) ASTM F1185-03 Standard specification for composition of hydroxylapatite for surgical implants
- (44) ASTM F1264-03 Standard specification and test methods for intramedullary fixation devices
- (45) ASTM F 1586-02 Standard specification for wrought nitrogen strengthened 21 chromium-10 nickel-3 manganese-2.5 molybdenum stainless steel alloy bar for surgical implants (UNS S 31675)
- (46) ASTM F1609-03 Standard specification for calcium phosphate coatings for implantable materials
- (47) ASTM F1612-95 Standard practice for cyclic fatigue testing of metallic stemmed hip arthroplasty femoral components with torsion
- (48) ASTM F1714-96 Standard guide for gravimetric wear assessment of prosthetic hip-designs in simulator devices
- (49) ASTM F1801-97 Standard practice for corrosion fatigue testing of metallic implant materials
- (50) ASTM F1820-97 Standard test method for determining the axial disassembly force of a modular acetabular device (reapproved 2003)
- (51) ASTM F1873-98 Standard specification for high-purity dense yttria tetragonal zirconium oxide polycrystal (Y-TZP) for surgical implant applications
- (52) ASTM F1978-00 Standard test method for measuring abrasion resistance of metallic thermal spray coatings by using the taber abraser

- (53) ASTM F2003-02 Standard practice for accelerated aging of ultra-high molecular weight polyethylene after gamma irradiation in air
- (54) ASTM F2009-00 Standard test method for determining the axial disassembly force of taper connections of modular prostheses
- (55) ASTM F2033-05 Standard specification for total hip joint prosthesis and hip endoprosthesis bearing surfaces made of metallic, ceramic, and polymeric materials
- (56) ASTM F2102-06 Standard guide for evaluating the extent of oxidation in ultra-high-molecular-weight polyethylene fabricated forms intended for surgical implants
- (57) ASTM F2131-02 Standard test method for *In vitro* biological activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) using the w-20 mouse stromal cell line
- (58) ASTM F2384-05 Standard specification for wrought zirconium-2.5niobium alloy for surgical implant applications (UNS R 60901)

3. FDA 510k ガイダンス関連

- (1) Class II Special Controls Guidance Document: Hip Joint Metal/Polymer Constrained Cemented or Uncemented Prosthesis; Guidance for Industry and FDA
- (2) Guidance Document for the Preparation of Premarket Notifications for Ceramic Ball Hip Systems
- (3) Guidance for Industry on the Testing of Metallic Plasma Sprayed Coatings on Orthopedic Implants to Support Reconsideration of Postmarket Surveillance Requirements
- (4) Guidance Document for Testing Non-Articulating, “Mechanically Locked” , Modular Implant Components
- (5) Guidance Document for Testing Orthopedic Implants with Modified Metallic Surfaces Apposing Bone or Bone Cement
- (6) Class II Special Controls Guidance Document: Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone Cement; Guidance for Industry and FDA
- (7) Updated 510(k) Sterility Review Guidance K90-1; Guidance for Industry and FDA

參考資料

1. 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

1.1 第1回開発 WG 会議

(1) 開催日時 : 平成 18 年 6 月 6 日 (火)

(2) 配付資料

資料 1-1 平成 17 年度の検討内容のポイント(ガイドラインの内容及び案の進め方)

資料 1-2 次世代医療機器合同委員会の議事概要

資料 1-3 人工股関節の評価項目と推奨項目案

資料 1-4 今後の実施スケジュール

(3) 議事概要

昨年度の成果の概要を確認した後、人工股関節の力学的評価試験項目及び推奨事項に関する検討が行われた。優れた製品がきちっと評価され臨床的に使用されてゆくため、どのような開発側のガイドラインが必要となるのかを中心に論議が行われた。特に、新しい製品が開発し易くなる環境を整備することが重要であるとの意見があった。

ポリエチレンライナーの酸化度及び結晶化度の取扱いはどうするのか、少し議論が必要との意見がだされた。クロスリンクの摩耗特性が優れるから厚さの薄いポリエチレンライナーにした際に、製品全体で見たときに悪い成績が出た経験もあるので、そのような製品が出ないような基準をまとめることは、臨床サイドから見ると重要となる。タンタル製メタルシェルが出た場合に対応できるようにする必要があるとの意見があった。

1 年間の臨床治験では、長期成績を予測するのは難しく、シミュレータのようなもので不具合等を見る基準があればよいと思われる。デザインがよくて厚いものは問題とならないが、どのあたりから薄くなると不具合になるのか、何らかの試験で明らかにすることは重要との意見があった。

医師の立場としては粗悪な製品が出ないようにすべきとの側面と開発側の立場としては、ベンチャー企業でも参加できるような条件が必要となるとの両面があるとの意見があった。そんな試験をするよりは、臨床試験が必要との指摘を受けない内容にすることも重要との意見があった。

十分に前臨床試験をされた人工股関節が、1 年の臨床試験が必要になるのか議論する必要があり、市販後のフォローアップの充実がより重要となるのではとの意見があった。

1.2 第2回開発WG会議

(1) 開催日時 : 平成18年10月24日(火)

(2) 配付資料

資料1-1 平成18年度第1回体内埋め込み型材料議事概要

資料1-2 開発ガイドライン素案

(3) 議事概要

前回の議事の概要を確認した後、高性能人工股関節の力学的評価試験項目及び推奨事項に関する詳細な検討が行われた。ISO、ASTM規格調査に基づき、社会的背景、開発ガイドラインの意義、開発ガイドラインの適応範囲、開発ガイドラインの対象分野、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価に関して、事務局から提示したガイドライン案に基づき論議が行われた。同等性の解釈、患者が自己責任で優れた製品を選択できる仕組みの必要性、短期臨床試験で評価できないような部分を前臨床試験で評価できるようなガイドラインが有用であること、サイズが異なる場合の取り扱い等について詳細な議論が行われた。

1.3 第3回開発WG会議

(1) 開催日時 : 平成18年2月26日(月)

(2) 配付資料

資料1-1 平成18年度第2回体内埋め込み型材料議事概要

資料1-2 開発ガイドライン素案

資料1-3 報告書のための資料

(3) 議事概要

前回までの議論に加え、今年度行った実証試験結果、文献調査、ヒアリング調査、FDA 510k調査結果を新たに加え、素材自身の評価、寸法等のデザイン情報、製品の性能評価試験等を中心に、事務局が提示した開発ガイドライン素案に基づき詳細な論議が行われた。特に、各部位の評価項目及び推奨事項、ステム等の強度評価及び耐久性評価、臨床での摩耗量とシミュレータでの摩耗量の関係、サイズが異なる場合の取り扱い、部品の交換可能な設計、部品交換に対する保障等について議論が行われ、平成18年度の成果として、「高性能人工股関節開発ガイドラインの考え方」をとりまとめた。

骨温存タイプである表面置換型人工股関節の工学的評価項目、新しいタイプである摺動部

から生成する微細粒子の評価方法及び広範囲な臨床調査等に関しては、次年度への検討課題とした。最初に高性能人工股関節を中心に検討し、高性能人工膝関節、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、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。

2. 人工股関節関連論文抽出リスト

- (1) Dowd JE, Sychterz CJ, Young AM, Engh CA: Characterization of Long-Term Femoral-Head-Penetration Rates: Association with and Prediction of Osteolysis. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2000 Aug ; 82-A(8): 1102-7
- (2) Revell PA, al-Saffar N, Kobayashi A: Biological reaction to debris in relation to joint prostheses. *Proc Inst Mech Eng [H]*. 1997; 211(2):187-97
- (3) Tipper JL, Ingham E, Hailey JL, Besong AA, Fisher J, Wroblewski BM, Stone MH: Quantitative analysis of polyethylene wear debris, wear rate and head damage in retrieved Charnley hip prostheses. *J Mater Sci Mater Med*. 2000 Feb; 11(2):117-24
- (4) Goldsmith AA, Dowson D: Development of a ten-station, multi-axis hip joint simulator. *Proc Inst Mech Eng [H]*. 1999; 213(4):311-6
- (5) Barbour PS, Stone MH, Fisher J: A hip joint simulator study using simplified loading and motion cycles generating physiological wear paths and rates. *Proc Inst Mech Eng [H]*. 1999; 213(6):455-67
- (6) Schmalzried TP, Callaghan JJ: Current concepts review-wear in total hip and knee replacements. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1999 Jan; 81: 115 - 136
- (7) Schmalzried TP, Dorey FJ, McKellop H: The multifactorial nature of polyethylene wear in Vivo. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1998 Aug; 80(8): 1234 - 42
- (8) Burke WV, Orishimo KF, McAuley JP, Engh CA: Midterm radiographic comparison of cementless acetabular shells containing lateralized and nonlateralized liners. *J Arthroplasty*. 2006 Dec; 21 (8):1099-104
- (9) Limit Wear - Not Options. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2003 Aug; 85
- (10) McCombe P, Williams SA: A comparison of polyethylene wear rates between cemented and cementless cups: A prospective, randomised trial. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Apr; 86(3):344-9
- (11) Wroblewski BM, Siney PD, Fleming PA: Wear of the cup in the Charnley LFA in the young patient. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 May; 86 (4):498-503
- (12) Daley B, Doherty AT, Fairman B, Case CP: Wear debris from hip or knee replacements causes chromosomal damage in human cells in tissue culture. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 May; 86 (4):598-606
- (13) Daniel J, Ziaee H, Salama A, Pradhan C, McMinn DJ: The effect of the diameter of metal-on-metal bearings on systemic exposure to cobalt and chromium. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Apr; 88(4):443-8
- (14) Hart AJ, Hester T, Sinclair K, Powell JJ, Goodship AE, Pele L, Fersht NL, Skinner J: The association between metal ions from hip resurfacing and reduced T-cell counts. *J Bone Joint Surg Br*. 2006Apr; 88 (4):449-54

- (15) Savarino L, Greco M, Cenni E, Cavasinni L, Rotini R, Baldini N, Giunti A: Differences in ion release after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Apr; 88 (4):472-6
- (16) Grubl A, Weissinger M, Brodner W, Gleiss A, Giurea A, Gruber M, Poll G, Meisinger V, Gottsauner-Wolf F, Kotz R: Serum aluminium and cobalt levels after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Aug; 88(8):1003-5.
- (17) Roberts CS, Pape HC, Jones AL, Malkani AL, Rodriguez JL, Giannoudis PV: [Table I Cytokines That Are Important Inflammatory Mediators]: Damage control orthopaedics: evolving concepts in the treatment of patients who have sustained orthopaedic trauma. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Feb; 87(2):.437-9
- (18) Heisel C, Silva M, Skipor AK, Jacobs JJ, Schmalzried TP: The relationship between activity and ions in patients with metal-on-metal bearing hip prostheses. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Apr; 87 (4):781-7
- (19) Simpson AH, Mills L, Noble B: The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.* Jun 2006; 88(6):701-5
- (20) Korovessis P, Petsinis G, Repanti M, Repantis T: Metallosis After Contemporary Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* Jun 2006; 88(6):1183-91
- (21) Barrack RL, Folgueras A, Munn B, Tvetden D, Sharkey P: Pelvic lysis and polyethylene wear at 5-8 years in an uncemented Total Hip. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Feb; (335):211-7
- (22) Sudmann E, Havelin LI, Lunde OD, Rait M: The Charnley versus the christiansen total hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand.* 1983 Aug;54 (4):545-52
- (23) Charnley J: Low friction Principle. Low friction arthroplasty of the hip 1979; (1):6
- (24) Martell JM, Verner JJ, Incavo SJ: Clinical Performance of a highly cross-linked polyethylene at two years in total hip arthroplasty: A randomized prospective trial. *J Arthroplasty.* 2003 Oct;18 (7 Suppl 1):55-9
- (25) Rohrl S, Nivbrant B, Mingguo L, Hewitt B: In vivo wear and migration of highly gross-linked polyethylene cups. *J Arthroplasty.* 2005 Jun;20 (4):409-13
- (26) Kurtz SM, Muratoglu OK, Evans M, Edidin AA: Advances in the processing, sterilization, and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty. *Biomaterials.* 1999 Sep; 20:1659-88
- (27) Kurtz SM, Hozack W, Turner J, Purtill J, MacDonald D, Sharkey P, Parvizi J, Manley M, Rothman R: Mechanical properties of retrieved highly cross-linked crossfire liners after short-term implantation. *J Arthroplasty.* 2005 Oct; 20(7):840-9

- (28) D'Antonio JA, Manley MT, Capello WN, Bierbaum BE, Ramakrishnan R, Naughton M, Sutton K: Five-year experience with crossfire highly cross-linked polyethylene. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Dec;441:143-50
- (29) Harris WH, Muratoglu OK: A review of current cross-linked polyethylenes used in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Jan;(430):46-52
- (30) Akabayashi, M. A. R Freeman, W Bonfield, Y Kadoya, T Yamac, N Al-Saffer, G Scott, PA Revell: Number of polyethylene particles and osteolysis in total joint replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 1997 Sep; 79 (5):844-848
- (31) Fisher J, Bell J, Barbour PSM, Tipper JL, Matthews JB, Besong AA, Stone MH, Ingham E: A novel method for the prediction of functional biological activity of polyethylene wear debris. *Proc Inst Mech Eng [H]* 2001 Vol.215 No.2: 127-132
- (32) Vesa O Saikko: Wear of Polyethylene acetabular cups against alumina femoral heads. *Acta Orthop Scand.* 1993 64(5): 507-512
- (33) J Allain, S Le Mouel, D Goutallier, MC Voisin: Poor eight-year survival of cemented zirconia-polyethylene total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br.* Vol.81-B No.5 Sep. 1999 835-842
- (34) P Hernigou, T Bahrami: Zirconia and alumina ceramics in comparison with stainless-steel heads. *J Bone Joint Surg Br* Vol.85-B No.4 May 2003 504-509
- (35) K Tanaka, J Tamura, K Kawanabe, M Shimizu, T Nakamura: Effect of alumina femoral heads on polyethylene wear in cemented total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* Vol.85-B No.5 Jul 2003 655-660
- (36) APD Elfick, SL Smith, A Unsworth: Variation in the wear rate during the life of a total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* Vol.15 No.7 2000 901-908
- (37) AGD Valle, S Doty, G Gradl, A Labissiere, BJ Nestor: Wear of a highly cross-linked polyethylene liner associated with metallic deposition on a ceramic femoral head. *J Arthroplasty* Vol.19 No.4 2004 532-536
- (38) PC Lee, CH Shin, WJ Chen, YK Tu, CL Tai: Early polyethylene wear and osteolysis in cementless total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* Vol.14 No.8 1999 976-981
- (39) MJ Archibeck, JJ Jacobs, KA Roebuck, TT Glant: The basic science of periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg* Vol. 82-A No.10 Oct 2000 1478-1489
- (40) K Kamikawa, Y Harada, K Nagata H Moriya: Differential effects of oxidised and non-oxidised polyethylene particles on human monocyte/macrophages in vitro. *J Bone Joint Surg Br* Vol.83-B No.4 May 2001 593-597
- (41) Y Nakashima, WJ Maloney, SB Goodman, RL Smith, Y Iwamoto: Cellular Responses to orthopaedic wear debris. *Stanford Univ. and Kyushu Univ.*

- (42) K Yamauchi, Y Hasegawa, S Iwasada, S Sakano, S Kitamura, H Warashina, H Iwata: Head penetration into hylamer acetabular liner sterilized by gamma irradiation in air and in a nitrogen atmosphere. *J Arthroplasty* Vol.16 No. 4 2001 463–470
- (43) L Kang, AL Galvin, ZM Jin, J fisher: A simple fully integrated contact-coupled wear prediction for ultra-high molecular weight polyethylene hip implants. *Proc IMEechE H J. Engineering in Medicine* Vol.220 2006 33–46
- (44) Tina A, Maxian MS, Thomas DB, Douglas RP, John JC: The frank stinchfield award. *Clin Orthop Relat Res* No.333 Dec 1996 41–50
- (45) Davies Jp, Harris WH. Tensile bonding strength of the cement-prosthesis interface. *Orthopedics*. 1994; 17; 2: 171–173
- (46) 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
- (47) 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
- (48) 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
- (49) Wang A. : ‘A unified theory of wear for ultra-high molecular weight polyethylene in multi-directional sliding’ , *Wear* 248, 38–47, 2001
- (50) 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
- (51) 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
- (52) 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
- (53) E. Keating M, Meding J, Faris P, Ritter M. Polyethylene Wear in Cemented Total Hip Arthroplasty. *Semin Arthroplasty*. 1994; 5(1): 17–19
- (54) Kelley S, Lachiewicz P, Hickman J, Paterno S. Relationship of Feemoral Head and Acetabular Size to the Prevalence of Dislocation. *Clin Orthop*. 1998; 355: 163–70
- (55) Livermore J, Listrup D, Morrey B. Analysis of Cementes Total Hip Replyethylene Acetabular Component. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1990; 72: 518–28
- (56) Ritter M, Keatting E, Faris P. Survival Analysis of Cemented Total Hip Replacements. *Semin Arthroplasty*. 1990; 1: 7–11

- (57) Charnley J. Low Friction Arthroplasty of the Hip. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 1979. New York, N. Y.
- (58) Muratoglu OK, Bragdon CR, O' Connor D, Perinchief 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
- (59) 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 Orleanws, LA.
- (60) 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.
- (61) Giliberty R. Hemiarthroplasty of the Hip Using a Low-Friction Bipolar Endoprosthesis. *Clin Orthop*. 175: 86-92
- (62) Blewitt N, Mortimore S. Outcome of Dislocation after Hemiarthroplasty for Fractured Neck of the Femur. *Lnjury*. 1992; 23 (5): 320-2
- (63) 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
- (64) Kranlonic BJ, Bailey AM. Performance Characterristics of the Converge Porous Acetabular System. On file with Centerpulse Orthopedics, Document Number 1001-45-041, 2002
- (65) Roaner B, Pstak P, Greenwald S. Cup Liner Conformity of Moduler Acetabulum Designs. *Scientific Exhibit, 62nd AAOS, published in Orthopedic Transaction*. 1995; 19 (2): 469-470
- (66) 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
- (67) 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.
- (68) 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
- (69) 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
- (70) The problem is osteolysis, CORR, 311, 1995, p46

- (71) Granular histiocytosis of pelvis lymph nodes following total hip arthroplasty, D.G.Hicks et al., JBJS 78-A, 1996, p. 482
- (72) Cytokine production in human macrophages containing wear debris, P.A.Campbell et al., 5th World Biomaterials Congress, Toronto, 1996, paper 547
- (73) PE wear particle morphology in capsule vs osteolytic lesions, P.A.Campbell et al., 43rd ORS, San Francisco, 1997, paper 67
- (74) Quantification of the number of polyethylene wear particles in total joint replacements, A.Kobayashi et al., 5th World Biomaterials Congress, Toronto, 1996, paper 658
- (75) Quantitative analysis of polyethylene wear particles in osteolytic regions around failed total joint prostheses Kobayashi et al., 43rd ORS, San Francisco, 1997, paper 68
- (76) Measurement of polyethylene wear in metal-backed acetabular cups, P.A.Devane et al., CORR, 319, 1995, P.317
- (77) Polyethylene sockets and alumina heads in cemented total hip arthroplasty, N.Sugano et al., JBJS, 77-B, 1995, p.548
- (78) Pathology of metal on metal hip prostheses, P.F.Doorm et al., 5th World Biomaterials Congress, Toronto, 1996, paper 180
- (79) Characterization of metal wear particles from metal on metal THR, P.F.Doorm et al., 8th EORS, Amsterdam, 1998, paper 061
- (80) Characterization of metal wear in the periprosthetic tissues of failed metal-on-metal THA prostheses, D.W.Howie et al., AOA, Canberra, 1997
- (81) 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
- (82) Have the PE-particles and metal-particles the same behaviour?, Personnel communication, Dr.E.Ingham, Department of Microbiology, University of Leeds, April 1997
- (83) Twenty-year wear analysis of retrieved metal-metal hip prostheses, H.Mckellop et al., 5th World Biomaterials Congress, Toronto, 1996, paper 854
- (84) Twenty-year retrieval analysis of metal-metal hip prostheses, H.Mckellop et al., 42nd ORS, Atlanta, 1996, paper 456
- (85) 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
- (86) 20-Year results of MKF versus Charnley prosthesis, S.-A.Jacobsson et al., CORR, 329S, 1996, p.560

- (87) Elevated serum cobalt with metal-on-metal articulating surfaces, W. Brodner et al., *JBJS* 79-B, 1997, p. 316
- (88) 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
- (89) Systemic release of cobalt and chromium after uncemented total hip replacement, D. K. Kreibich et al., *JBJS* 78-B, 1996, p. 18
- (90) 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
- (91) Wear and histopathology of all metal hip endoprostheses, H. G. Willert et al., *CORR*, 1996, 329S, p. 160
- (92) Tumors around implants, V. G. Langkamer et al., *J. Arthroplasty*, 12, 1997, p. 812
- (93) Cancer risk after total hip arthroplasty, T. Visuri et al., *CORR*, 1996, 329S, p. 280
- (94) 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.
- (95) 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.
- (96) Intermittent Results of Charnley-Muller Total Hip Arthroplasty, C. M. Everts, K. E. DeHaven, C. L. Nelson, H. R. Collins and A. H. Wilde, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, pp 193-200, No. 95, 1973.
- (97) Clinical Results using the Muller-Charnley Total Hip Prosthesis, W. H. Harris, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, pp 95-101, No. 86, 1972.
- (98) 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.
- (99) 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.
- (100) 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.
- (101) Sugiyama H, Whieside LA, Engh CA. Torsional Fixation of the Femoral Component in Total Hip Arthroplasty. *Clin. Orthop*, 275, 1992.
- (102) 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.
- (103) Hagiwara M. Morphological Analysis of the Proximal Femur by Computed Tomography in Japanese Subjects. *J Jpn Orthop Assoc*, 69, 1995.

- (104) 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.
- (105) 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
- (106) 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.
- (107) Walker, P. S., Robertson, D. D., : Design and Fabrication of Cementless Hip Stems: *Clinical Orthopaedics and Related Research* Number 235 October, 1998.
- (108) 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.
- (109) 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.
- (110) Engh C. A., : Hooten, J. P. et al. : Porous-Coated Total Hip Replacement, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, No. 298, pp. 89-96, 1994.
- (111) 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.
- (112) 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.
- (113) 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.
- (114) 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.
- (115) Owen, T. D. ; Moram, C. G. et al. : Results of Uncemented Porous-Coated Anatomic Total Hip Replacement, *The Journal of Bone and Surgery*, 76B(2): 258-262 1994.
- (116) Kabo MJ, Gebhard J, Loren G, Amstutz H. In Vivo Wear of Polyethelene Acetabular Components. *J Bone Joint Surg*, 75-B, 1993.
- (117) Kesteris U, Ilchman T, Wingstrand H, Önnarfät R. Polyethelene Wear in Scanhip

- Arthroplasty with a 22mm or 32mm Head. *Acta Orthop Scand*, 67(2), 1996.
- (118) 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.
- (119) 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.
- (120) 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.
- (121) Maloney WJ, Jasty M, Rosenberg A, Harris WH. Bone Lysis in Well Fixed Cemented Femoral Components. *J Bone Joint Surg*, 72-B, No, 1990.
- (122) 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.
- (123) 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.
- (124) Kabo JM, Gebhard JS, Loren G, Amstutz Hc. In Vivo Wear of Polyethylene Acetabular Components. *J Bone Joint Surg (Br)*, 75-3, 1993.
- (125) 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
- (126) 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.
- (127) Chen, PC, mead, EH Pinto, JG, Colwell, CW. Polyethylene wear debris in modular acetabular prostheses. *Clin Orthop*. 1995 Aug; (317) 44-56.
- (128) 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.
- (129) 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.
- (130) 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.
- (131) 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.

- (132) Huk, OL, Bansal, M, Betts, F, Rimnac, 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.
- (133) Ries MD, Harbaugh M. Acetabular strains produced by oversized press fit cups. *Clin Orthop.* 1997 Jan; (334): 276-81.
- (134) 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.

3. 議論に使用したパワーポイント及び資料

体内埋め込み型材料H18年度の実施概要

概要

人工股関節等の整形インプラント製品では、軽微な力学特性の改善であっても長期臨床成績に影響を与えることが多いため、欧米では、材質の改善及び製品デザインの変更等が積極的に行われている。一方、我が国においては、新材料・新技術を用いた製品では、製造認可を得るまでに必要な時間と経費を要することが懸念されるため、製造業者が積極的に取り組みにくい面がある。先端技術を活用した高性能インプラント製品の新規開発の迅速化・効率化を目的として、「開発ガイドライン」をとりまとめる。

開発ガイドラインの内容

新規インプラント製品の早期導入、製造業者の新製品開発意欲の向上及び開発投資の削減、医療機器産業の活性化並びに国際競争力強化を目指して、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、製品の研究開発から前臨床試験段階までに、必要となる工学的評価項目の体系化を主な内容とする。

具体的には、新材料技術と新設計・製造技術を融合させたインプラント製品で、20年～30年以上の長期臨床成績を有する新規高性能人工関節を開発する際に有用な評価項目を例示し、製品の品質、有用性、安全性並びに従来品との同等性を資料化するための評価基準を記述する。

開発ガイドライン(素案)の項目(案)

1. 背景 2. 意義 3. 適応範囲 4. 対象分野 5. 想定される新材料・新製造技術 5-1. 高潤滑・低摩耗人工股関節
- 5-2. 長期間骨との固定を維持するタイプの人工股関節
- 5-3. 生体親和性に優れた骨セメント、骨補強材及び骨誘導能に優れた骨補強材の採用等
6. 人工股関節の前臨床試験項目 6-1. 素材自身の評価 6-2. 寸法等のデザイン情報 6-3. 製品の性能評価等

今年度の活動

- ・開催状況 第一回(6/6):前臨床試験での評価項目の検討、第二回(10/24):開発ガイドライン素案の検討、第三回(2/26):開発ガイドライン素案のとりまとめ

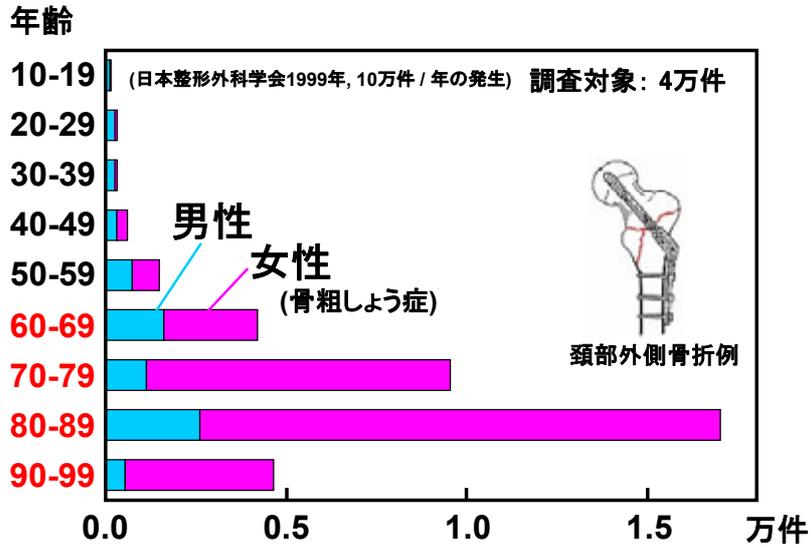
1

平成18年度実施スケジュール

年	2006											2007		
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
			第1回 ○ 6/6					第2回 ○ 10/24					第3回 ○ 2/26	
素案の骨子の検討	→													
規格項目の作成				→										
ガイドライン素案の作成							→							
	ヨーロッパ及び US薬局方の調査 デザイン調査、 評価項目の抽出			ISO, ASTM調査・収集、 評価項目の抽出				実証試験、文献調査、 ヒアリング調査、 FDA 510K調査収集 推奨項目の抽出						

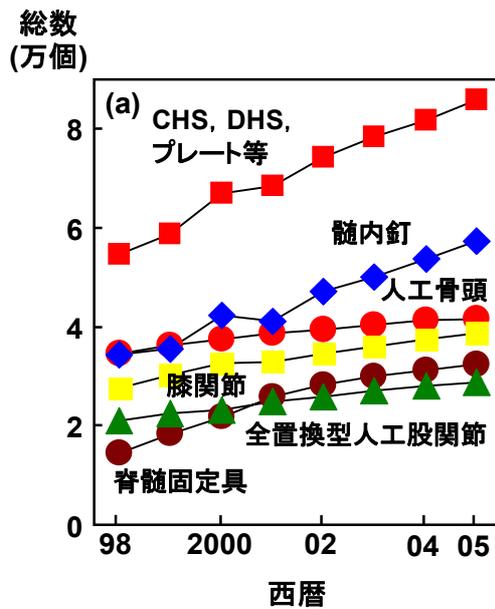
2

大腿骨 頸部骨折の例



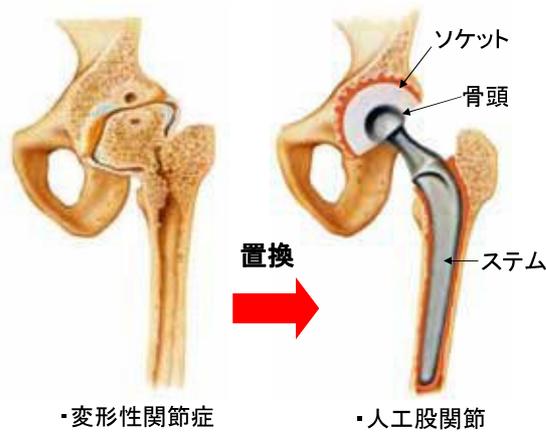
3

整形インプラントの使用数の変化



4

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

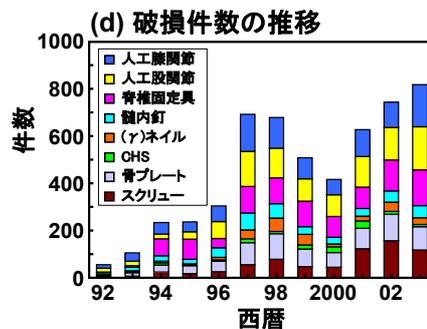
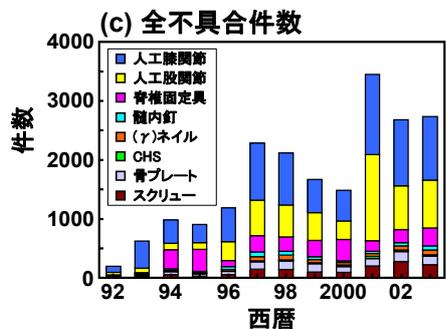
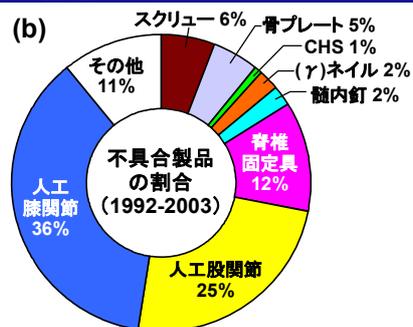
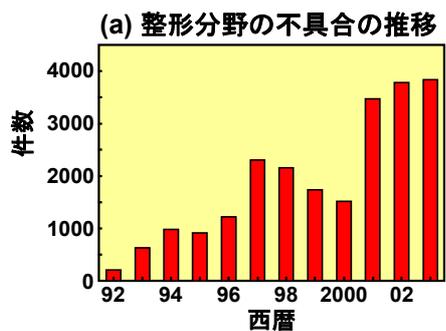
- ・寝たきりの解消
- ・関節の疼痛の消滅（無痛性の獲得）



人工股関節製品のイメージ

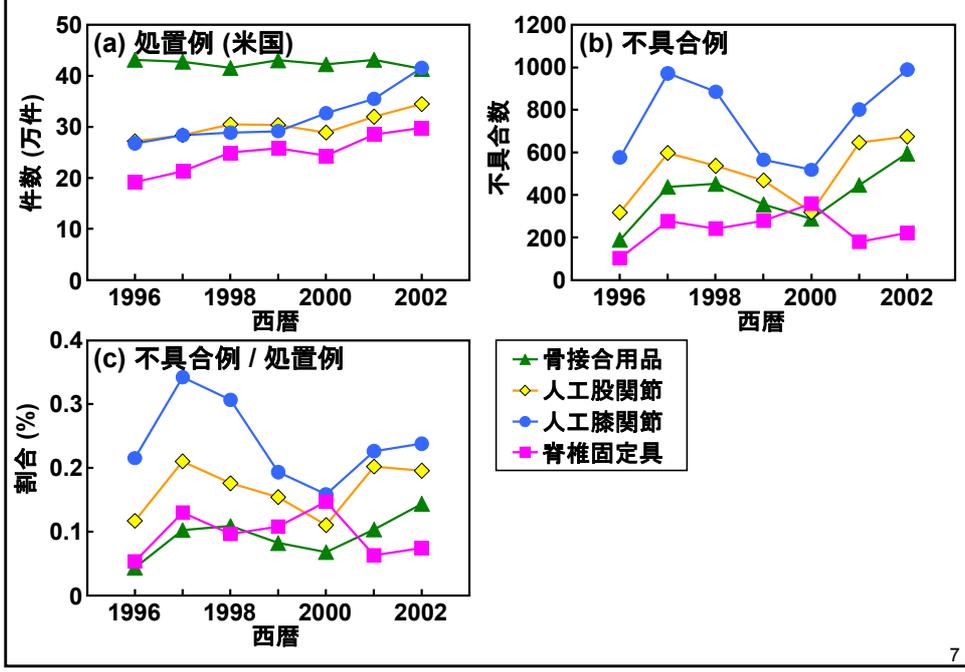
5

FDA不具合件数の推移



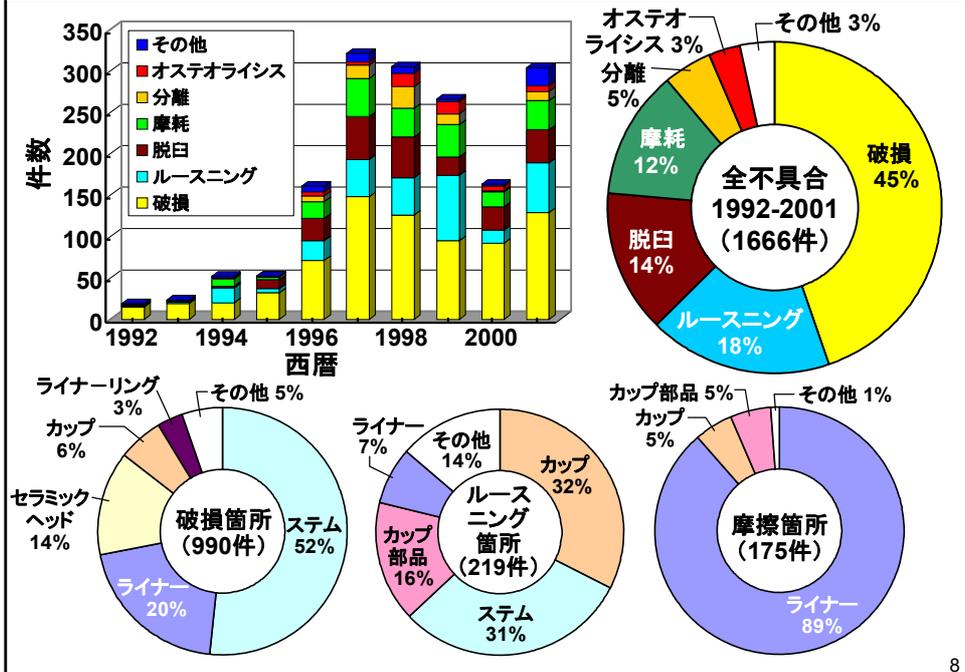
6

不具合発生率の予測



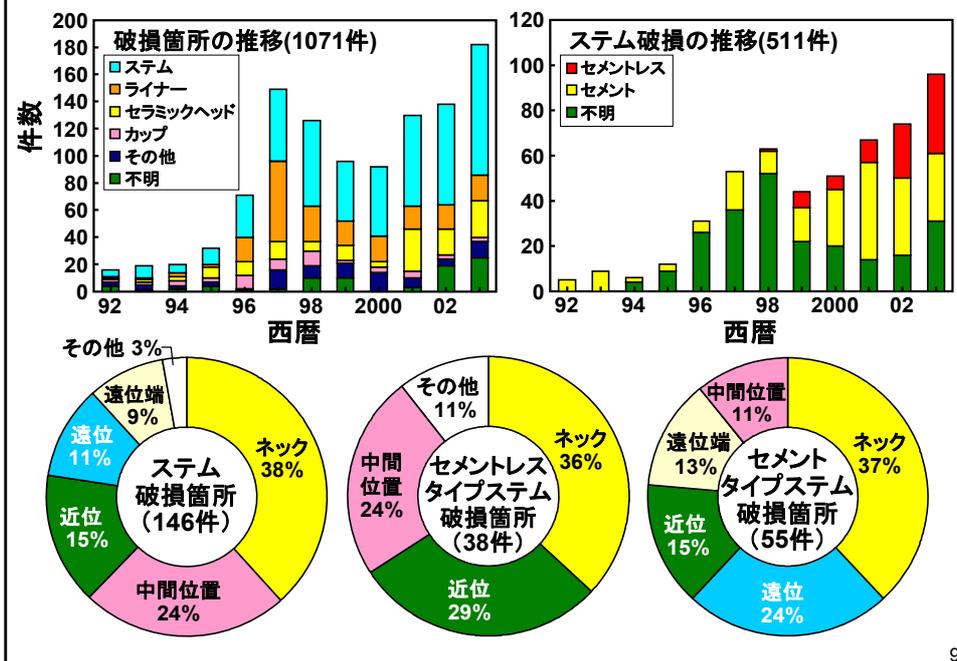
7

人工股関節の不具合



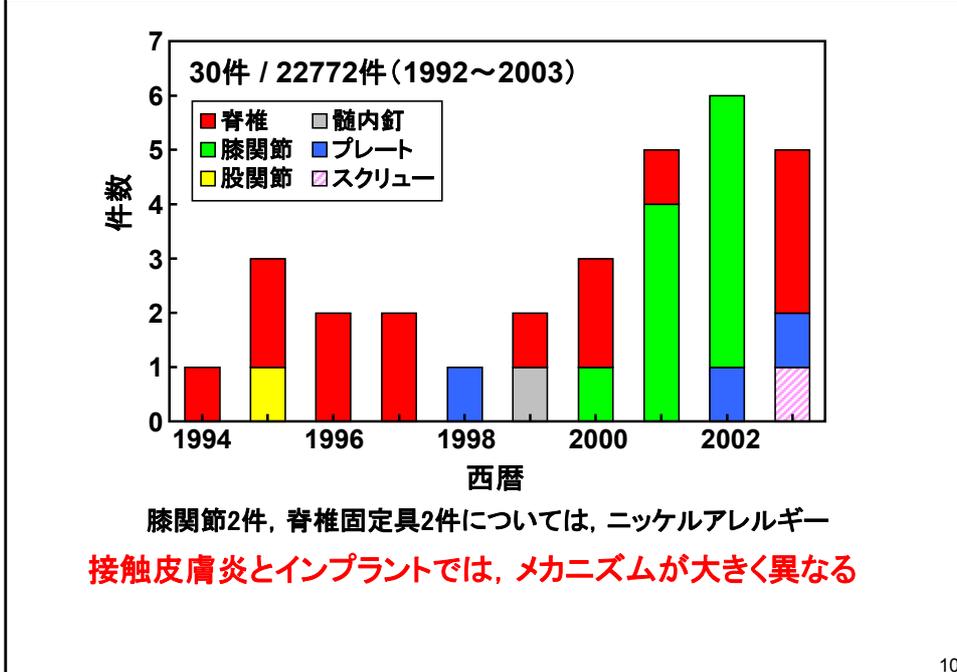
8

人工股関節の破損箇所



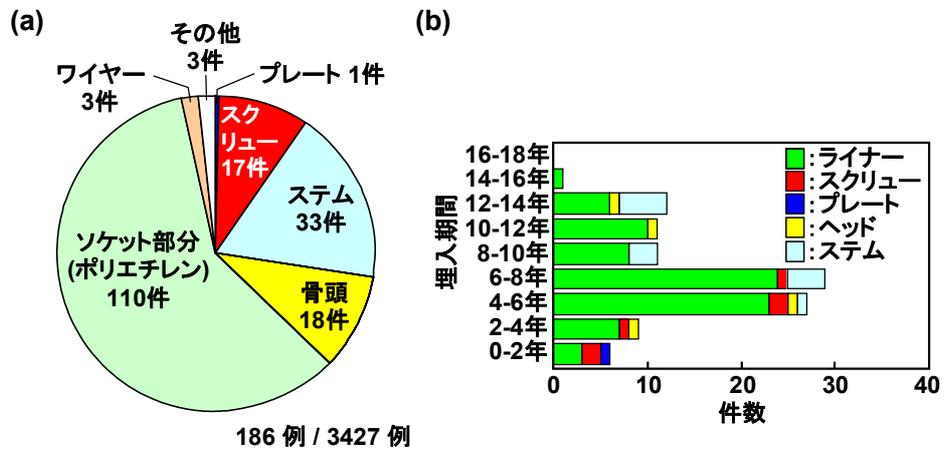
9

金属過敏症の件数の推移



10

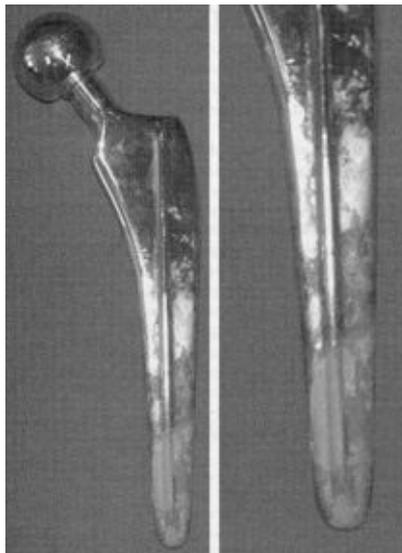
国内誌での破損報告のまとめ



(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

11

人工股関節セメントタイプステムの腐食



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 12

ボーイングロース(セメントレスシステム)

鍛造 Co-Cr-Moセメントシステム
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)



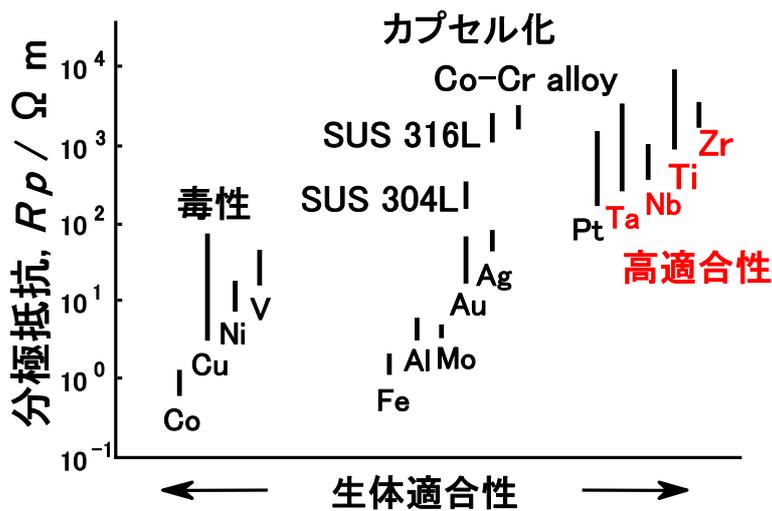
ステム形状: 台形
Ti-Nidium処理

純Tiファイバー
メタルコーティング
(拡散結合)

セメントシステム: 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)

13

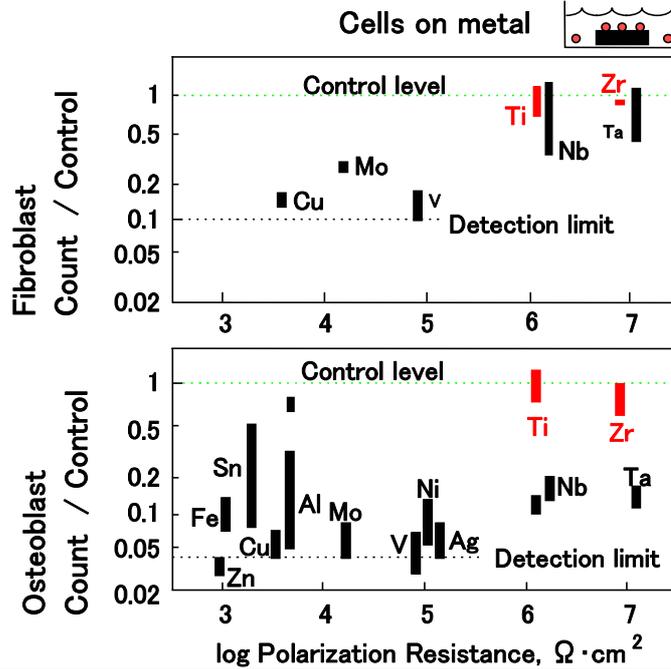
Steinemannによる金属の生体適合性



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

14

Steinemannによる金属の生体適合性



15

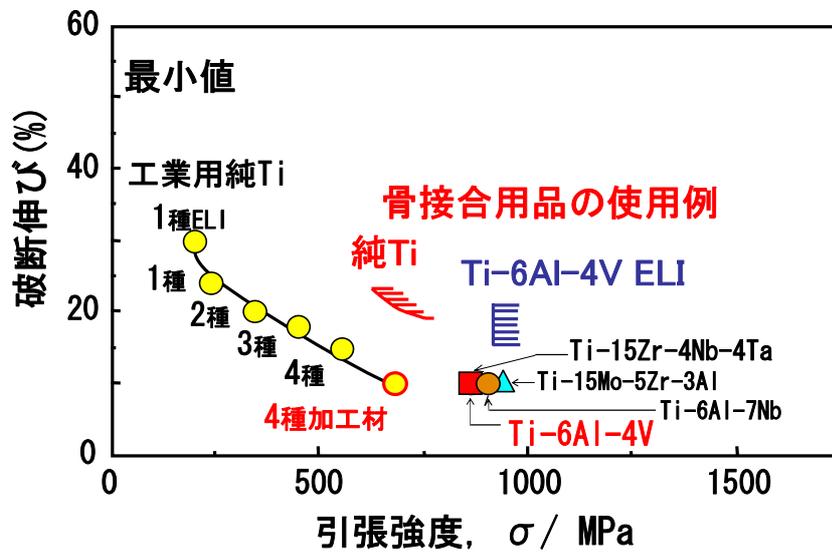
規格化されているチタンおよびチタン合金の分類

α 構造(hcp)	α - β 構造	β 構造(bcc)
大 ← α 安定化元素 [Al, O, (Zr)等]		β 安定化元素 → 大 (Mo, Fe, Nb, Ta 等)
	大 ← 疲労特性 冷間加工性 → 大	
工業用純Ti (JIS T 7401-1)	Ti-6Al-4V (JIS T 7401-2) Ti-6Al-2Nb-1Ta (JIS T 7401-3) Ti-6Al-7Nb (JIS T 7401-5) Ti-15Mo-5Zr-3Al (JIS T 7401-6) Ti-13Zr-13Nb (ASTM F 1713) Ti-15Zr-4Nb-4Ta (JIS T 7401-4)	Ti-15Mo (ASTM F 2066) Ti-12Mo-6Zr-3Fe (ASTM F 1813)

**Ti-15Zr-4Nb-4Ta合金：高生体適合性元素からなり、高耐食性
高疲労特性**

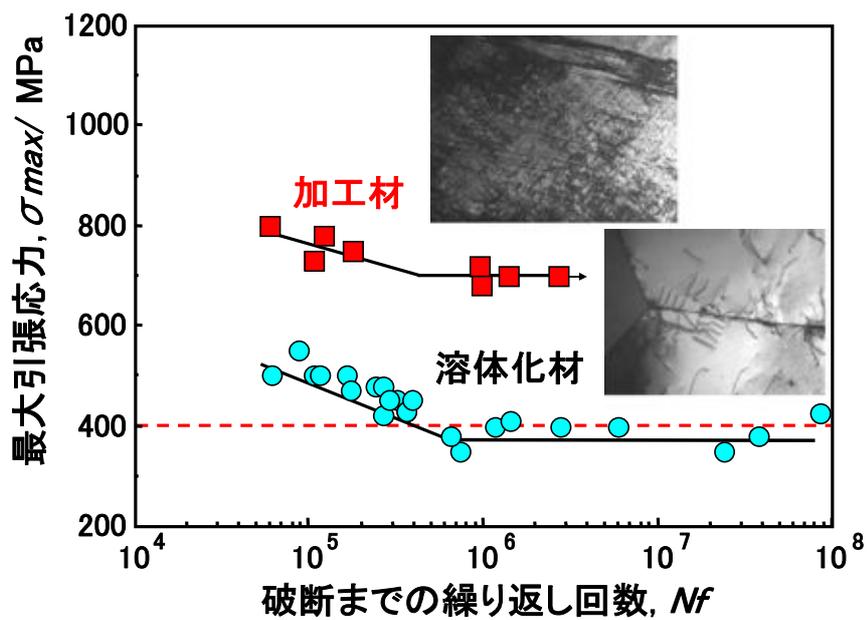
16

チタンの強度と伸び



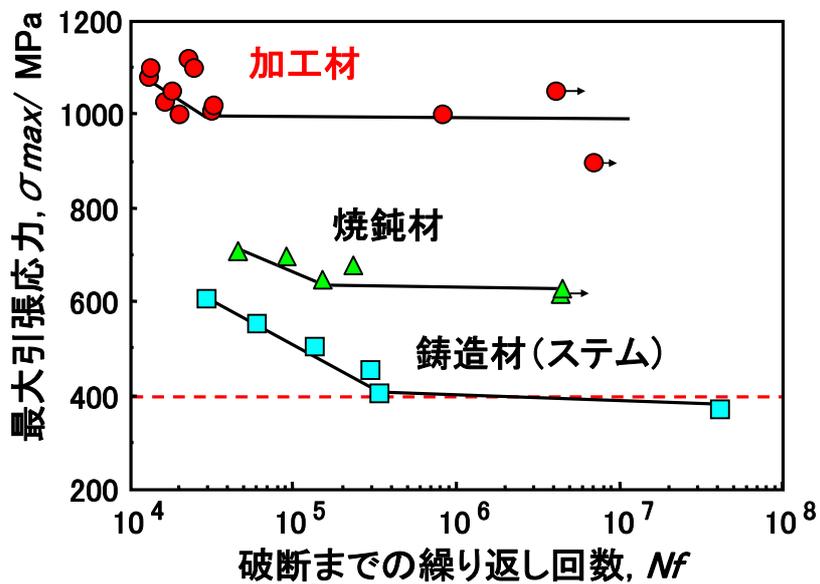
17

ステンレス鋼の疲労特性



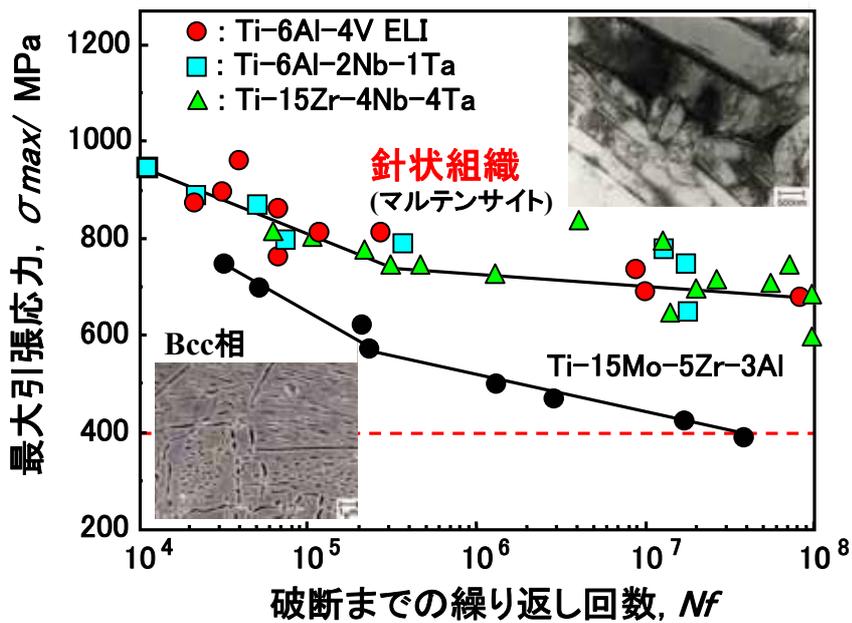
18

コバルトクロム合金の疲労特性



19

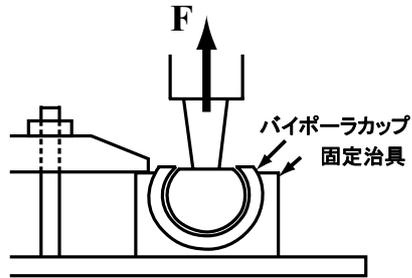
チタン合金の疲労特性



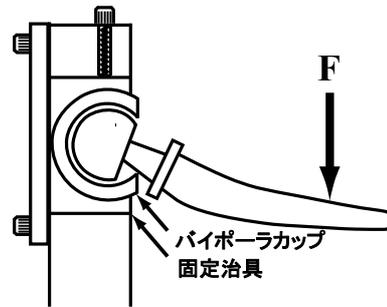
20

人工骨頭の力学的評価方法

引抜き強度



カンチレバーテスト (脱転強度)

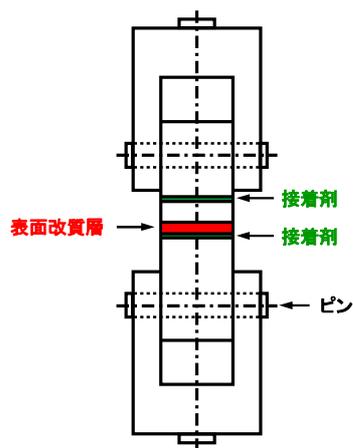


ハイポラカップ

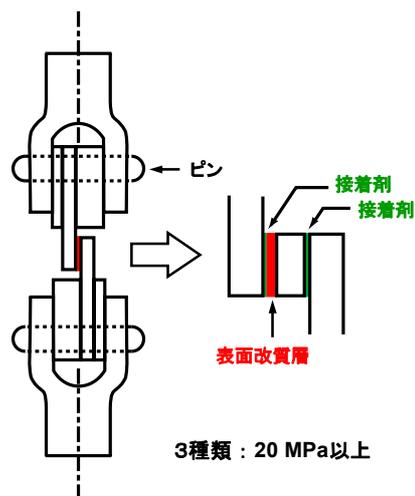
21

実証試験1: 表面改質層の密着強度及びせん断強度評価

引張強度試験

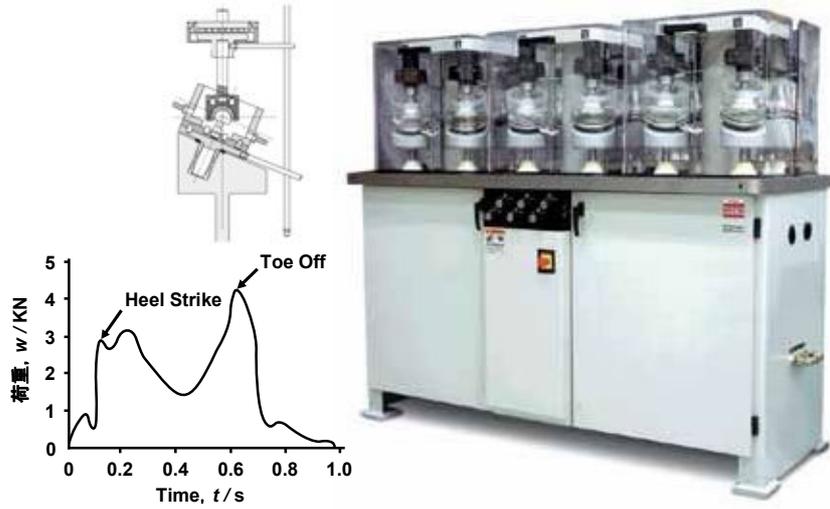


せん断強度試験



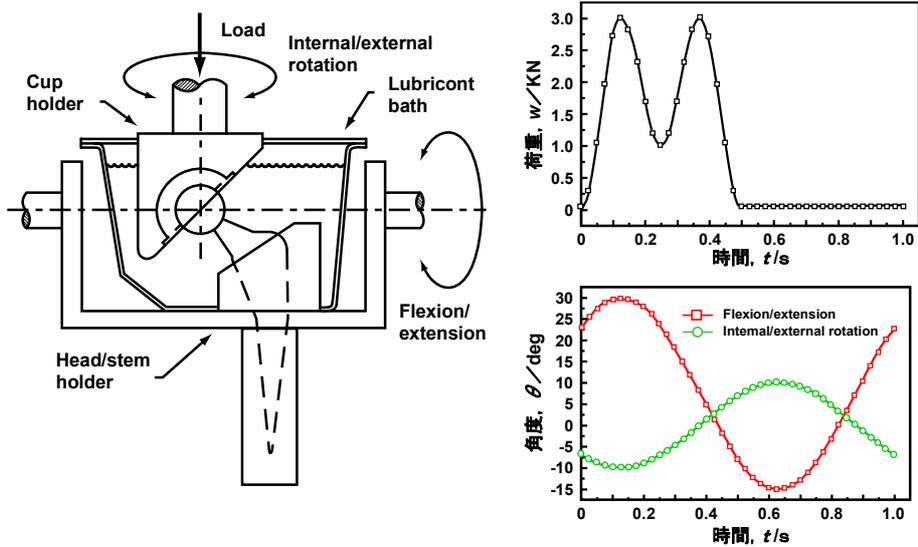
22

ポリエチレンライナーの耐久性試験機



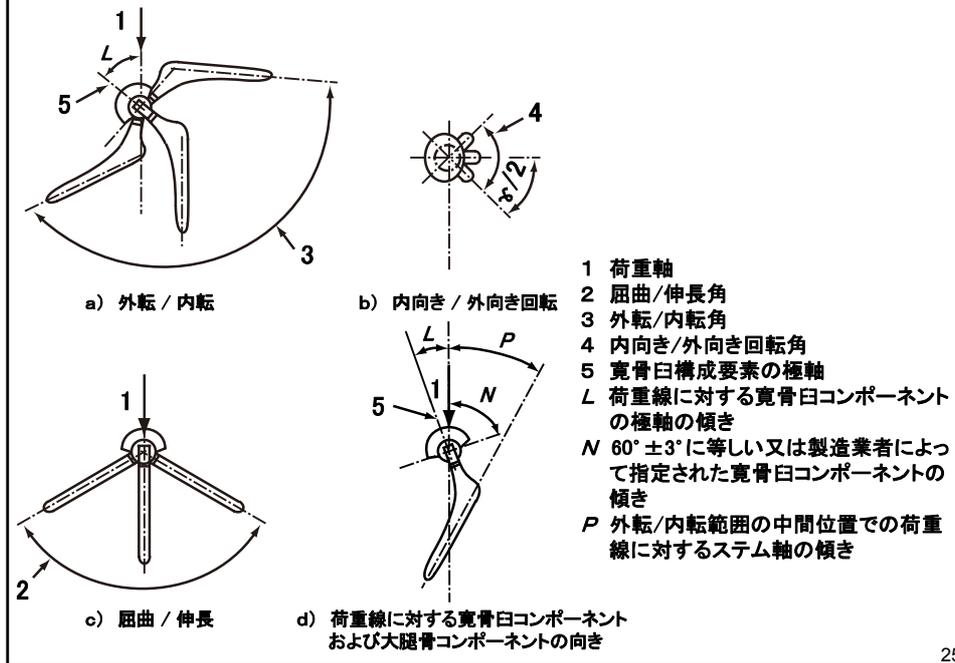
23

人工股関節 ポリエチレンライナーの耐久性評価



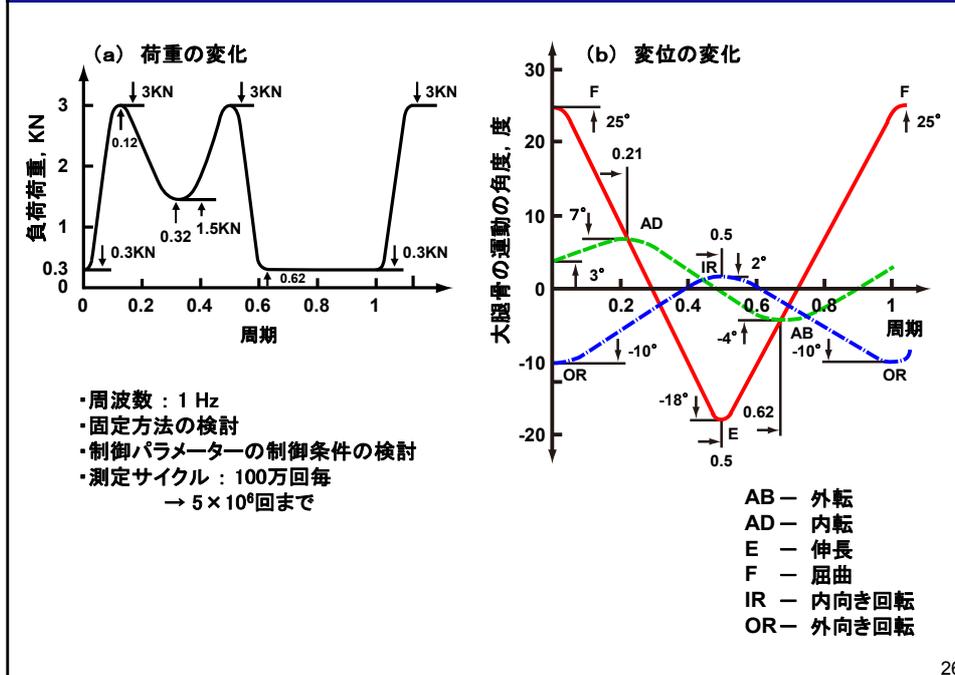
24

実証試験2:人工股関節の力学的評価技術の検討



25

実証試験2:摺動部の耐久性評価:波形及び負荷方法:4軸制御



26

実証試験2:人工股関節の耐久性評価手順

【摩耗試験】

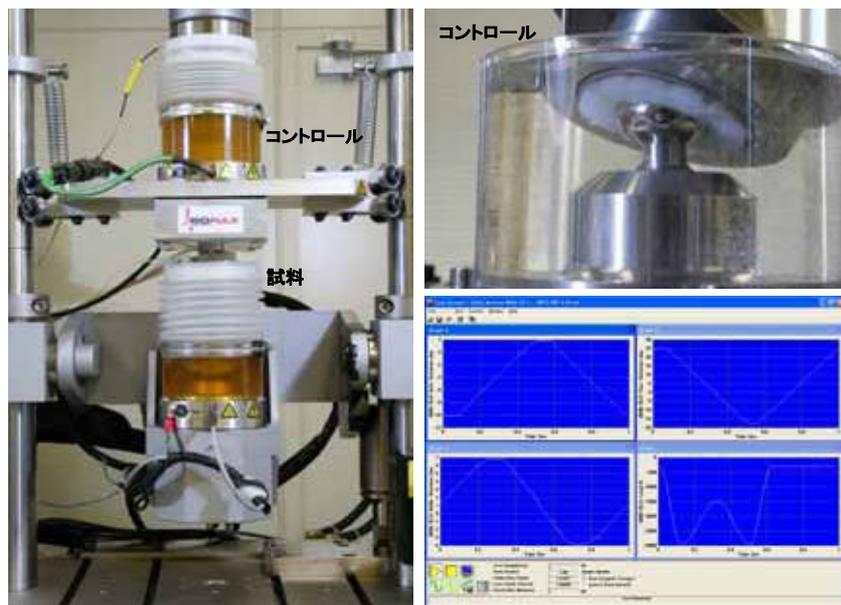
1. 1 ± 0.1 Hzの周波数。
2. 超純水を加えることで、蒸発によって失われた水分を補充。
少なくとも 5×10^5 サイクルごとに潤滑液を交換。
3. 5×10^5 サイクルと 1×10^6 サイクルで、その後は 1×10^6 サイクルごとに試験を停止して摩耗量を計測。
4. 摩耗量の計測後、試験試料とコントロールを洗浄し、試験機に取り付け直す。
5. 5×10^6 サイクルで試験終了。

【試験試料の準備】

1. 試験試料およびコントロールを潤滑液中に 48 ± 4 時間浸漬。
2. 超音波洗浄機で洗浄。
3. 超純水中で10分間振動。
4. 超純水で濯ぐ。
5. 洗剤中で10分間超音波洗浄。
6. 超純水で濯ぐ。
7. 超純水中で10分間振動。
8. 超純水で濯ぐ。
9. 超純水中で3分間振動。
10. 超純水で濯ぐ。
11. 真空乾燥チャンパーで乾燥(真空度: 13.33 Pa以下)。
12. N_2 ジェットで乾燥。
13. イソプロパノールに5分間浸漬。
14. N_2 ジェットで乾燥後、 13.3 ± 0.13 Pa以下の真空で少なくとも30分間乾燥。
15. 90分以内に試験試料およびコントロールを交互に2回ずつ秤重量測定。

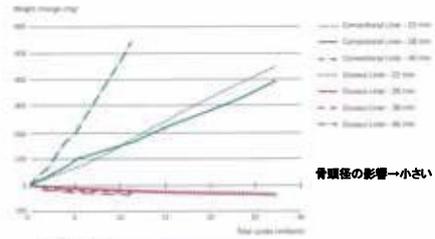
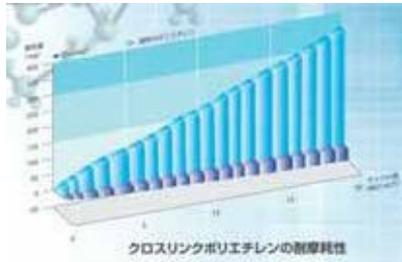
27

実証試験結果: ポリエチレンライナーの耐久性評価

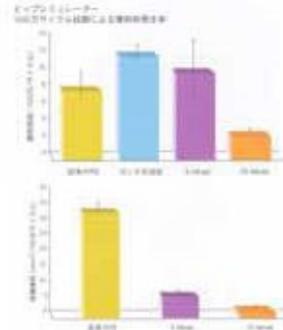
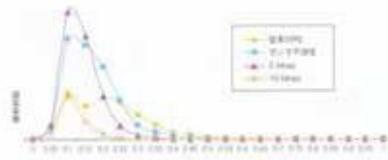


28

ポリエチレンの摩耗量の比較

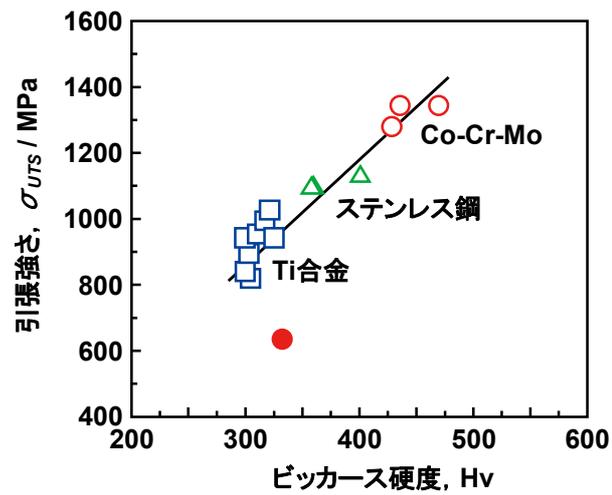


摩耗粉のサイズ分布



29

実証試験3の結果：引張強度と硬度の関係

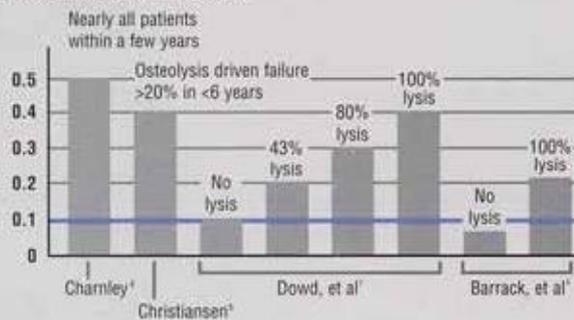


30

The true measure of wear

Wear must be evaluated in terms of its clinical relevance. Several important studies¹⁻³ have suggested a threshold level for the body's reaction to particulate wear debris.¹ The threshold level was measured as a function of linear wear per year, measured in millimeters. In a review of over 2,400 acetabular cups, Dumbleton, et al, concluded that osteolysis was more common when linear wear exceeded 0.1mm/year and rare when it was below that threshold.¹

Linear wear relative to osteolysis occurrence (mm/year)



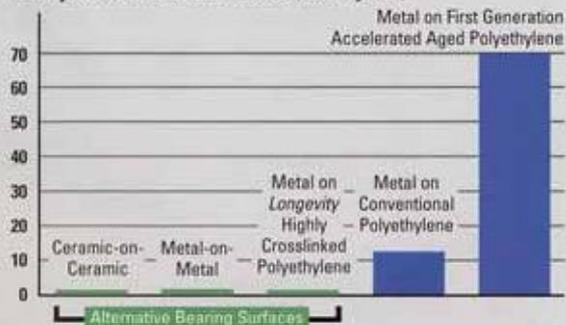
There are no new bearing materials

Several individual brands of alternative bearing surface materials have recently been introduced with fanfare. In reality, there are no brand new bearing materials. However, significant gains have been made over 20 years in the evolution of metal, ceramic, and polyethylene materials and their respective manufacturing processes. The surgeon now has several bearing surface materials to choose from as alternatives to conventional polyethylene.

Comparison of wear rates

Due to improved materials and processes, wear rates were reduced by 50-60 times in laboratory testing,^{4,5,7} when alternative bearings were compared to first generation polyethylene.*

Comparison of wear rates (mm³/year)



The Journal OF Bone & Joint Surgery August 2003 Vol.85-A No. 8
Zimmer

Table 3 | Hip Simulator Wear of Various Bearing Combinations*

Bearing Combination	Wear Rate (mm ³ /million cycles)
Cobalt-chromium/polyethylene gamma sterilized in nitrogen	46.0
Cobalt-chromium/UHMWPE sequentially irradiated and annealed	1.3
Cobalt-chromium/cobalt-chromium	2.0
Alumina/alumina	0.1

*All wear measurements were made on hip joint simulator with crossing path motion. A physiologic loading pattern (Paul curve) with a maximum load of 2,450 N and minimum load of 150 N was applied. The arrangement of components was anatomic with the cup placed superior to the articulating femoral component. Frequency was 1 Hz. Alpha fraction bovine calf serum was used as the joint fluid. Weight loss measurements were made for the polyethylene components and dimensional changes determined for the hard-on-hard bearings.

→ 0.2mm /年の摩耗量

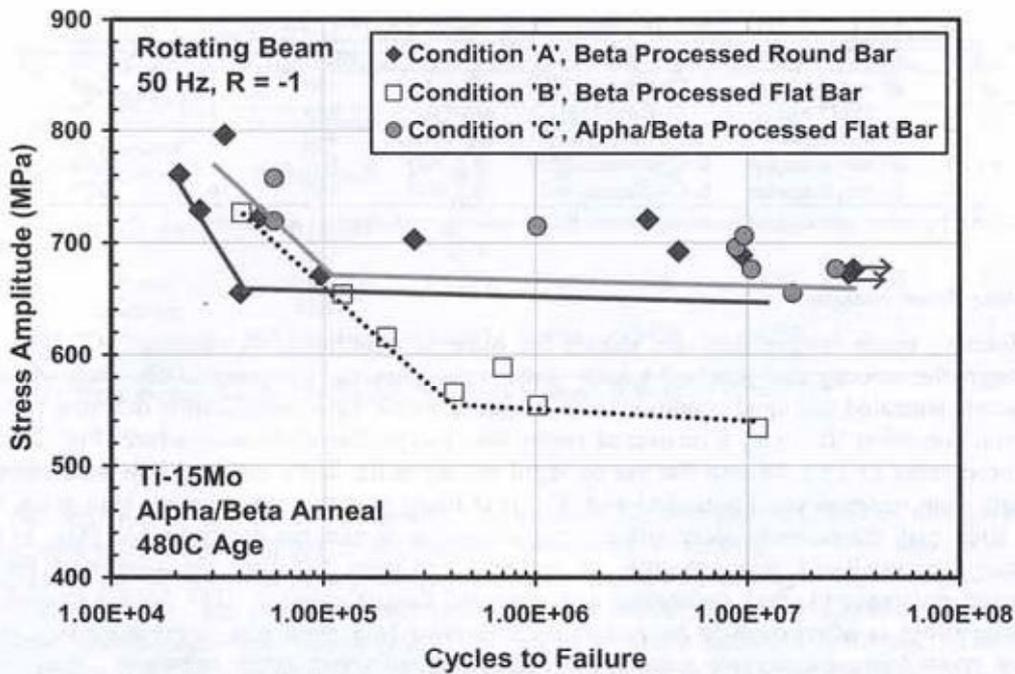


FIG. 6—Rotating beam fatigue results for three material conditions of Ti-15Mo. The microstructures associated with the test results are shown in Figs. 1–3.

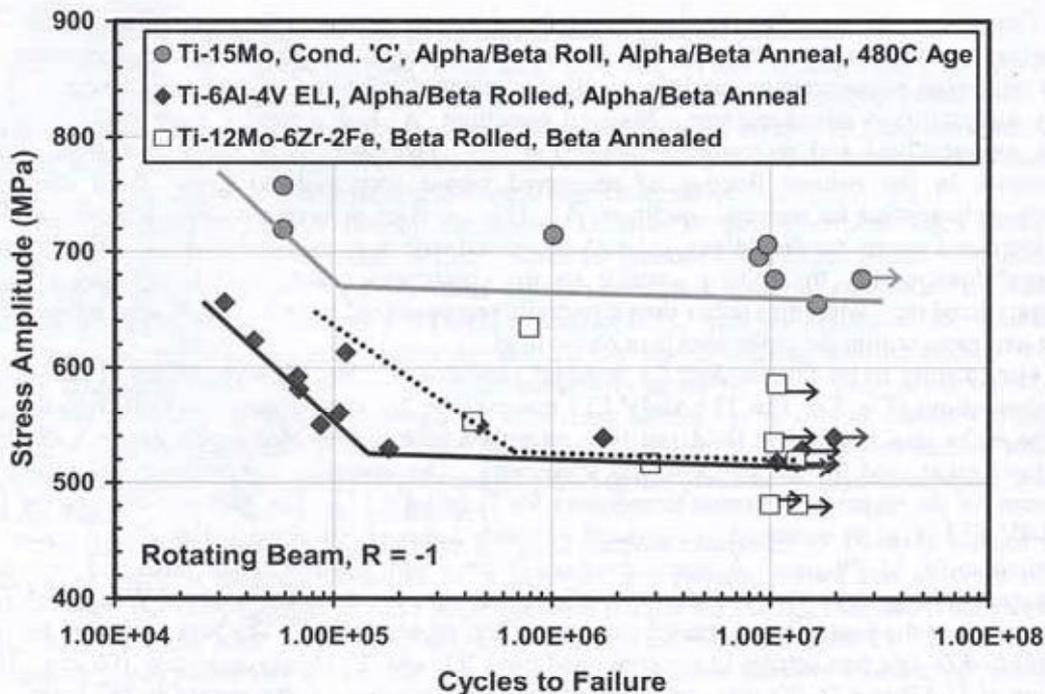


FIG. 7—Rotating beam fatigue results for three titanium alloys.

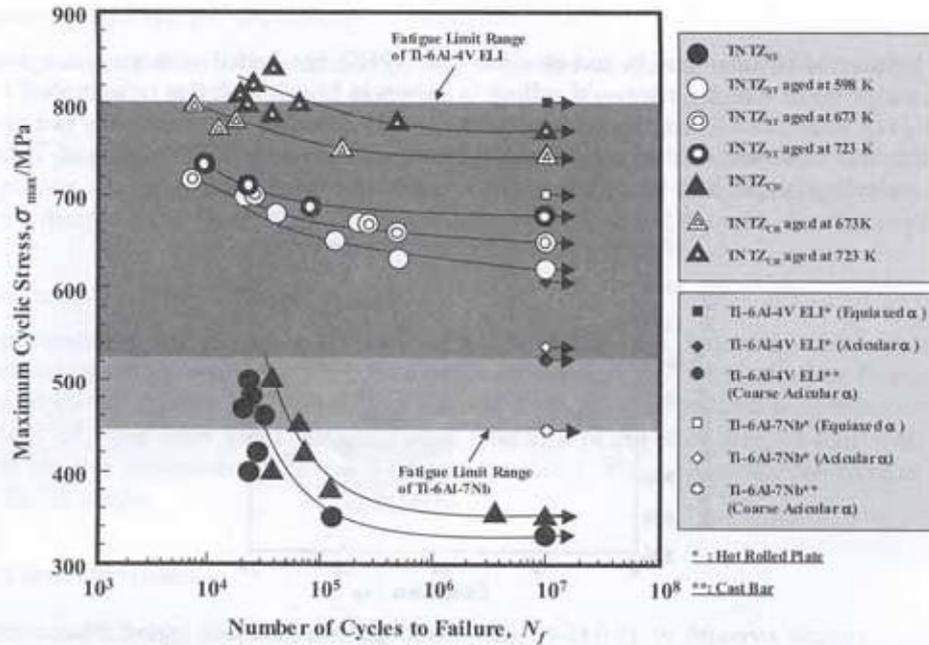


FIG. 3—S-N curves of Ti-29Nb-13Ta-4.6 in as-solutionized conditions (TNTZST) and as-cold rolled conditions (TNTZCR), and TNTZST and TNTZCR conducted with aging at 598 K, 673 K and 723 K for 259.2 ks with fatigue limit ranges of Ti-6Al-4V ELI and Ti-6Al-7Nb.

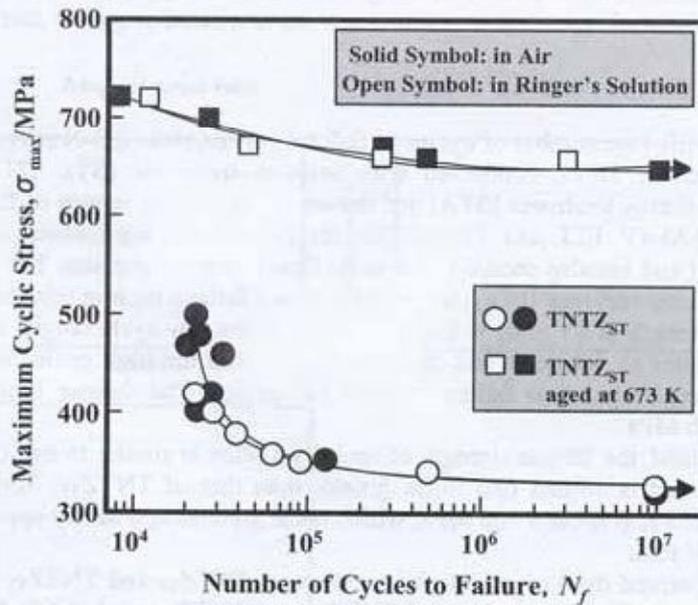
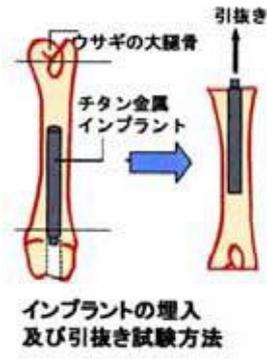


FIG. 4—S-N curves of Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr in as-solutionized conditions (TNTZST) and TNTZST aged at 673 K for 259.2 ks in air and Ringer's solution.

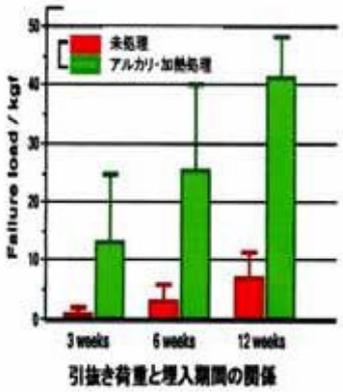
セメントレスステムの結合性を評価する方法

体内埋め込み材料開発 WG、ステム系：蔵本、安永、松下

No	方法と特徴	使用動物	評価期間
1	<p>犬の骨形態に合わせた人工股関節を置換する方法</p> <p>【文献】奥村ほか：Plasma-spray coating Ti-合金製ステム実験、日整会誌、65-7(1991)、S1120.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 評価方法：移植後、経時的に引抜いて固着力を計測。骨とステムのせん断応力を算出して、経時的に比較。また、組織学的検討（骨形成）を評価 ● 問題点：感染や脱臼の不具合 	<p>雑種成犬 (約 16kg)</p> <p>骨頭径： 10～15mm</p>	4～24 週
2	<p>ウサギの大腿骨髓空に処理した試験片を埋植する方法</p> <p>【文献】：京大／中村ら</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 評価方法：ウサギの髓空に円柱試験片を埋植、一定期間ごとに引抜力を測定。また、骨形成を観察。 	ウサギ	3～12 週



ウサギの大腿骨
チタン金属インプラント
インプラントの埋入及び引抜き試験方法

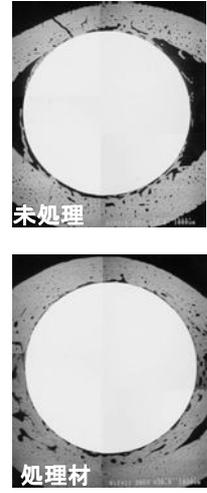


Failure load / kgf

■ 未処理 ■ アルカリ・加熱処理

3 weeks 6 weeks 12 weeks

引抜き荷重と埋入期間の関係



未処理

処理材

骨結合性
(12週埋入後)

3 ウサギ頸骨に板状試験片を埋植する方法

【文献：S.Nishiguchi et al., The effect of heat treatment on bone bonding ability of alkali-treated titanium, *Biomaterials*, 20(1999)491-500.】

- 評価方法：ウサギの頸骨に表面加工を施した板状試験片を埋植し、一定期間ごとに引抜力を測定。また、骨との界面を組織学的に観察。

白色ウサギ
(2.95 - 3.95 k g)

8 ~ 16 週

試験片：
15 x 10
x 2 mm

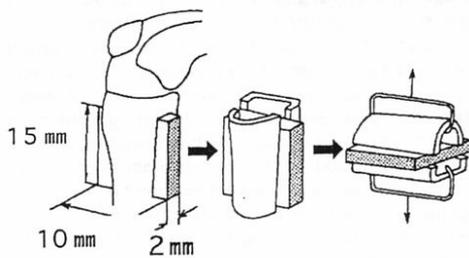


Fig. 2. Schematic drawing of the preparation of rabbit tibial bone for detaching test.

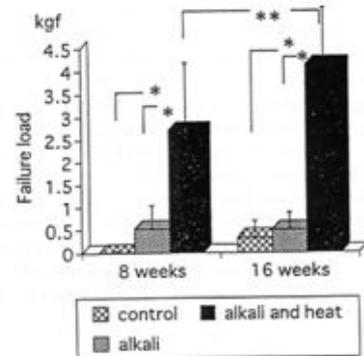


Fig. 3. Results of detaching test. Failure loads (mean \pm standard deviation). Control: control group. Alkali: alkali-treated group. Alkali and heat: alkali- and heat-treated group. (*): $P < 0.001$ (**): $P < 0.05$.

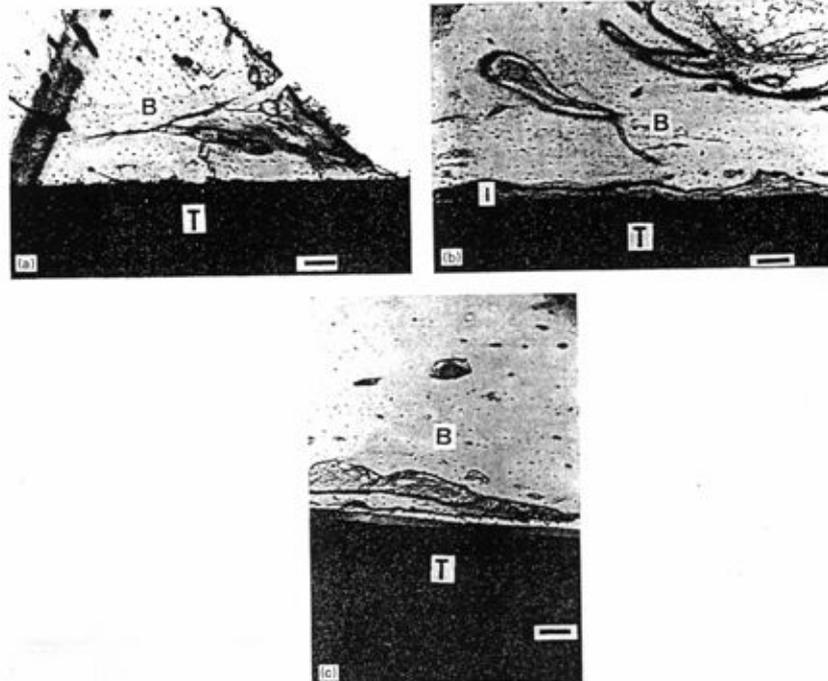


Fig. 6. Giemsa surface staining image at 8 weeks; (a) Alkali- and heat-treated group. Titanium implant has direct contact with bone. (b) Alkali-treated group. (c) Control group. Thin intervening layer exists at the interface between the bone and the titanium in both (b) and (c). T = titanium; B = bone; I = intervening layer; bar = 100 μ m.

4 犬の大腿骨に試験片を埋植する方法

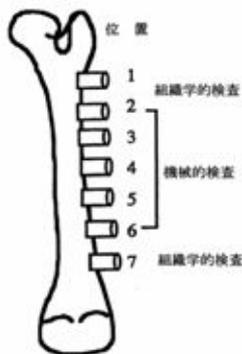
【文献：S.Nishiguchi, et al., Alkali-and heat-treated porous titanium for orthopedic implant, Biomed. Mater. Res. 54(2001)198-208.、林 和生、生体材料、13-2(1995)、27.】

ビーグル犬
(10-12kg)

4~12週

●評価方法：犬の大腿骨皮質骨に表面加工を施した試験片を埋植し、一定期間経過後の押抜き力を測定。また、骨との界面を組織学的に観察。ポーラス体の場合は気孔部への骨の浸入状況を観察。

試験片：
Φ 6mm x
15mm



インプラントに1(近位)から7(遠位)まで番号を割りふった(図1)。抽出した各大腿骨を各小片に1個のインプラントを含むように軸と垂直に分断した。インプラントを含む大腿骨2~6を長軸方向に分断した(図2aおよびb)。インプラントを含む大腿骨1および7は組織学的検査に供した。インプラントを含む骨標本はすべて、機械的検査まで冷凍庫にて-20℃で保存した。検査時には室温まで解凍した。押し出し試験では骨-インプラント界面の1mm以内で骨を支えるための円形の開口部を中央に持つ特殊な金属製プラットフォームにインプラントを含む骨標本を据え付けた。この安定器具は押し出し荷重をインプラントの長軸方向と平行に保つように設計されている(図2c)。AG-10 TB 器具(Shimadzu, Kyoto, Japan)を用いて最大負荷が得られるまで cross-head 速度 0.5 mm/分でインプラント末端に押し出し荷重を適用した。

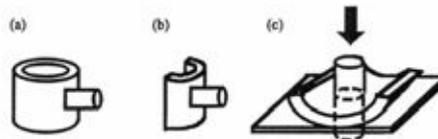


図2. (a, b) 標本の調製：抽出した大腿骨を各小片に1個のインプラントを含むように長軸に垂直に分断した。(c) 押し出し試験：押し出し荷重が各インプラントの末端に垂直に適用されるように安定器具を配置した。

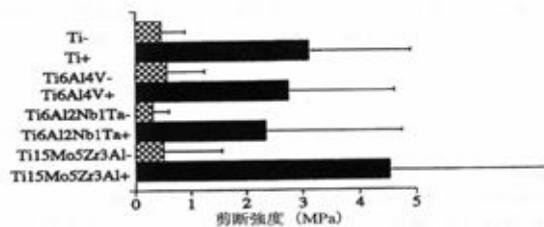


図4. 4週間後の押し出し試験の結果：(-) 未処理；(+) アルカリおよび熱処理。

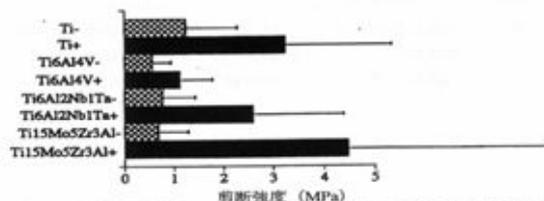
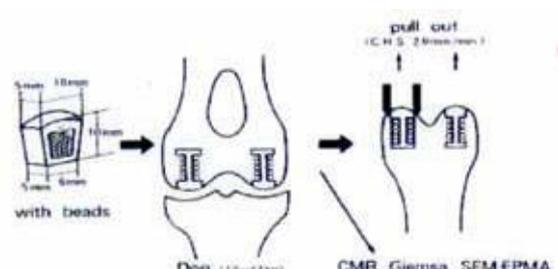
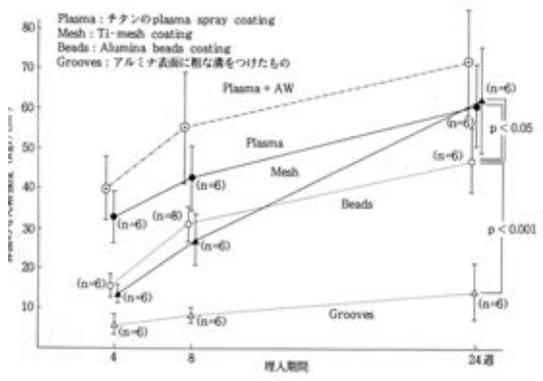


図5. 12週間後の押し出し試験の結果：(-) 未処理；(+) アルカリおよび熱処理。

<p>5</p>	<p>大腿骨の髌骨部に試料を埋植する方法</p> <p>【文献：Z,L,Lie: Bone-bonding behaviour under load bearing conditions of an alumina ceramic implant incorporating beads coated with glass-ceramics containing apatite and wollastonaite, Biomed. Mater. Res. 29(1995)1081-1088.】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 評価方法: 犬の大腿骨髌骨部に厚み 5 mm の台形 5 x 10 x 10 x 6 mm の試料を埋植し、術後 2 週間以後は自由に動かして、膝に荷重が働く条件を保持。一定期間経過後に試料を引抜く力を測定。また、骨との界面を組織学的に観察。ポーラス体の場合は気孔部への骨の浸入状況を観察。 	<p>雑種成犬 (体重：12-17kg)</p> <p>試験片： 10x10x6mm の台形 x 厚み 5mm</p>	<p>4 ~ 24 週</p>																
<p>6</p>	<p>擬似体液中でアパタイトの成り方を調査し、骨との結合性を予測する方法</p> <p>(上述の方法 3 や 4 においては、動物実験に入る前に擬似体液中で評価試料上へのアパタイト析出状態を観察)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 評価方法: 表面処理した試料を 36℃ に保持した擬似体液中に 1 日 ~ 7 日浸漬し、アパタイトの出来方を観察し生体活性の度合いを調べる。 ● 問題点: アパタイトの出来方と骨との結合力の関係が明確でない。 ● 擬似体液の組成: 現在 ISO 規格に申請中 <p>PH: 7.40</p> <p style="text-align: right;">単位: mmol/l</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Na⁺</td> <td style="text-align: center;">K⁺</td> <td style="text-align: center;">Ca₂⁺</td> <td style="text-align: center;">Mg²⁺</td> <td style="text-align: center;">Cl⁻</td> <td style="text-align: center;">HCO₃⁻</td> <td style="text-align: center;">HPO₄²⁺</td> <td style="text-align: center;">SO₄²⁻</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">142.0</td> <td style="text-align: center;">5.0</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">1.5</td> <td style="text-align: center;">147.8</td> <td style="text-align: center;">4.2</td> <td style="text-align: center;">1.0</td> <td style="text-align: center;">0.5</td> </tr> </table>	Na ⁺	K ⁺	Ca ₂ ⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁺	SO ₄ ²⁻	142.0	5.0	2.5	1.5	147.8	4.2	1.0	0.5	  <p>文献: T.Yamamuro & H.Takagi, The bone-biomaterial interface, University Tront Press,1991,p.406.</p>	
Na ⁺	K ⁺	Ca ₂ ⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ²⁺	SO ₄ ²⁻												
142.0	5.0	2.5	1.5	147.8	4.2	1.0	0.5												

この報告書は、平成18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18年度 戦略的技術開発委託費
医療機器開発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

〒305-8564
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