

平成19年度経済産業省委託事業

平成19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)

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20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
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
高取 吉雄	東京大学医学部整形外科学准教授
※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
水野 均	オリンパステルモバイオマテリアル(株) 代表取締役社長
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

TF1(人工骨・骨補填材関連)委員名簿

(敬称略、五十音順)

井村 浩一	コバレントマテリアル(株) 秦野事業所 事業開発本部バイオ事業推進部 技術担当課長
大槻 主税	名古屋大学大学院工学研究科結晶材料工学専攻 教授
杉野 篤史	ナカシマプロペラ(株) ナカシマメディカル事業部開発グループ
中島 武彦	ペンタックス(株) ライフケア事業本部 ニューセラミックス事業部第二開発部兼企画管理部室長
服部 昌晃	日本特殊陶業(株) 総合研究所 主査
渡辺 一博	オリンパス(株) 研究開発センター研究開発統括室 研究開発企画部企画グループ課長代理

TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)委員名簿

(敬称略、五十音順)

大森 健一	小林製薬(株) 医療機器事業統括本部小林メディカルカンパニー 技術 顧問
住谷 健二	瑞穂医科工業(株) 整形外科・外科製品開発グループ マネージャー
土居 憲司	ナカシマプロペラ(株) ナカシマメディカル事業部 開発担当部長
松下 富春	中部大学生命健康科学研究所 教授

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

## 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)開発WG会議開催日程

### 第1回開発WG会議

開催日 平成20年1月31日(木)

### 第2回開発WG会議

開催日 平成20年3月14日(金)

## 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19年度ガイドラインの検討概要	3
3.1 平成19年度における検討内容	3
3.2 ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン案の主な検討内容	3
3.3 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案の主な検討内容	4
3.4 カスタムメイドインプラントの開発に関する基本的な考え方についての 主な検討内容	5
4. 平成19年度ガイドラインの検討過程	6
5. 平成19年度の検討結果	9
5.1 力学的試験項目の抽出及び実証試験	9
5.2 今後の実施内容	9
ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン	10
次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン	15
カスタムメイドインプラントの開発に関する基本的な考え方	26

### 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	29
2. 関連論文抽出リスト	32
3. 議論に使用したパワーポイント及び資料	43

## 1. 当該技術分野の概要

社会の超高齢化が進行し、加齢変性によって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骨・骨補填材及び人工股関節(人工大腿骨頭を含む)が使用され、2001年度には7万件以上の手術が行われている。人工股関節においては、その使用量が年率約8%で増加しており、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。

人工骨・骨補填材及び次世代人工股関節の開発においては、前臨床試験の役割は大きく、安全性・有効性に関する材料学的な評価基準の策定が不可欠となる。わが国では、先進的な材料技術を保有しており、様々な機能を付与した人工骨・骨補填材及び人工関節等を開発する技術的ポテンシャルは、世界のトップレベルにある。

現在、臨床に使用されている人工骨・骨補填材の多くは、生体活性・生体適合性・骨伝導性を有する。また、ヒト由来成分を含まない合成材料であるため、感染のリスクがなく、供給量に制限がない。しかし、自家骨に比べて骨誘導性に欠ける特徴がある。このため、構造体としての人工骨とBMP(Bone Morphogenetic Protein)等の成長因子或いは薬理作用のある物質(抗生物質等)とを組み合わせたハイブリッド人工骨・骨補填材は、次世代型人工骨として開発の推進が望まれている。

また、低侵襲性で骨を可能な限り温存しつつ部分的に置換し、20年以上の長期にわたり使用できるタイプの人工関節は、次世代型人工関節として開発が切望されている。

このように、ハイブリッド型人工骨・骨補填材及び次世代(高機能)人工股関節の開発は、医療福祉、経済の両面で重要性が高い事業であり、前臨床試験項目を体系化することが重要となる。

当該技術分野の代表である、人工骨・骨補填材及び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。



## 2. 開発ガイドライン作成の意義

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、承認を得るまでにかかる時間の短縮が必要となる。本開発ガイドライン策定の目的は、わが国におけるこの分野の研究開発を活性化し、早期に多品目の製品を実用化することで、国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10年以上の長期臨床成績が必要なものを短期臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実及び体系的な整理が重要となる。

ハイブリッド人工骨・骨補填材の例として、BMP、ペプチド、b-FGF(塩基性線維芽細胞増殖因子; basic-Fibroblast Growth Factor)及び VEGF(血管内皮細胞増殖因子; Vascular Endothelial Growth Factor)などの骨形成促進作用が期待できる物質と組み合わせたもの、或いは抗生物質と組み合わせたものなどが想定される。人工骨・骨補填材そのものの機能を発揮すると同時に、組み合わせた物質による補助作用によって種々の機能が促進されるハイブリッド人工骨・骨補填材を開発するための評価項目を示すことが、ガイドラインの目的である。

次世代(高機能)人工股関節の例として、新材料技術と新設計・製造技術を融合させ、低侵襲性で骨を可能な限り温存し、より部分的に置換するタイプの製品イメージを以下に示す。

### (1) 高潤滑・低摩耗タイプ

高潤滑機構を有する新材料(高強度・高靱性セラミックス等)及び形状、新表面処理(MPC処理等)及び新摺動機構(金属-金属、セラミックス-セラミックス、金属-セラミックス等の材料及び形状)の採用。

### (2) 骨を温存し、骨と早期に固定し長期間維持するタイプ

骨と早期に固定し、高い固定力を長期間維持する表面処理技術、骨形成促進因子を付与する新技術の採用等及び骨切除量の小さい新デザインの採用等。

本「開発ガイドライン報告書」は、有効性と安全性を担保しながら、ハイブリッド型人工骨・骨補填材及び次世代(高機能)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。これらを参照することで、性能の優れた人工骨・骨補填材及び人工股関節が、より迅速に国民に供給されることを期待する。

### 3. 平成 19 年度ガイドラインの検討概要

#### 3.1 平成 19 年度における検討内容

タスクフォース(TF)制を導入し、TF1(人工骨・骨補填材関連)及び TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)の2つのTFで検討した内容に基づき、開発WG委員会を2回開催し(1月31日、3月14日)、詳細に検討した。TFでの技術的な検討結果に基づき、現状の試験方法の問題点及び推奨試験項目を検討し、さらに、推奨値を検討するため耐久性試験などを実施し、ハイブリッド型人工骨・骨補填材(人工骨+骨形成促進物質等の補助作用の組み合わせ)の開発ガイドライン案及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案を取りまとめた。

TF1に関しては、検討委員会を4回開催し、欧米での人工骨・骨補填材の開発動向を調査し、ガイドラインの序文、適応範囲、母材を含めた力学的試験項目を検討した。

TF2に関しては、3回の検討委員会を開催し、低侵襲性で骨を温存しつつ部分的に置換し、20年以上の長期にわたり使用できるタイプの次世代(高機能)人工股関節の力学的試験項目に関して、各構成品の素材の試験項目及び製品での性能試験項目、デザインの記述等について検討した。カスタムメイドインプラントのガイドラインに関しては、実現可能な技術の内容、実際に臨床で要求される内容、製造可能な施設等の条件等について、人工股関節を例に、考え方を検討した。また、技術的には十分に実現可能であるが、実際に使用される製品毎に試験項目をまとめることが必要となるため、継続審議をお願いすることとした。

#### 3.2 ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン案の主な検討内容

##### (1) 序文

構造体としての人工骨とBMP(Bone Morphogenetic Protein)等の成長因子或いは薬理作用のある物質(抗生物質等)を組み合わせたハイブリッド人工骨・骨補填材は、次世代型人工骨として開発の推進が望まれている。

##### (2) 開発ガイドライン策定の目的

人工骨・骨補填材そのものの機能を発揮すると同時に、BMP、ペプチド、b-FGF(basic-Fibroblast Growth Factor)及びVEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)などの骨形成促進作用が期待できる物質と組み合わせたもの、或いは抗生物質との組み合わせなどの補助作用によって、種々の機能が促進されるハイブリッド人工骨・骨補填材を開発するための前臨床試験項目を示すことが、本ガイドラインの目的である。

##### (3) 人工骨・骨補填材の位置付け

人工骨・骨補填材は、骨の欠損部・空隙部や骨の連続性のない部分を補填する用途で用いられる。

##### (4) 人工骨・骨補填材の分類

使用目的からの分類、使用部位による分類、形状からの分類、生体活性からの分類にした。

##### (5) 前臨床試験項目

###### ① 原材料

- ② 原材料の生物学的安全性試験
- ③ 母材の性能評価試験：最終構成成分、気孔率・細孔径分布、組織又は形態観察、曲げ強度評価試験又は圧縮強度評価試験、硬化特性の評価、動物試験等
- (6) ハイブリッド人工骨・骨補填材の前臨床試験項目
  - ① ハイブリッドによる化学的な評価：第3成分の生成がないことの確認、放出性の評価
  - ② ハイブリッドによる物理的な評価
  - ③ ハイブリッドによる有効性の評価
- (7) その他の基礎的な事項
- (8) 関連通知

### 3.3 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案の主な検討内容

わが国では、先進的な材料技術を保有しており、様々な機能を付与した高機能人工股関節を開発する技術的ポテンシャルは、世界のトップレベルにある。低侵襲性で、骨を可能な限り温存しつつ部分的に置換し、20年以上の長期にわたり使用できるタイプの人工股関節は、次世代型人工股関節として開発の推進が望まれている。本開発ガイドラインは、製品の品質、性能等を検証するための前臨床試験方法の明確化を目的として取りまとめたものである。

#### (1) 開発ガイドラインの適応範囲

新材料技術と新設計・製造技術を融合させ、(a)高潤滑・低摩耗タイプ、(b)骨を温存し骨と早期に固定し長期間維持するタイプ等の次世代(高機能)製品をイメージ。

#### (2) 前臨床試験(力学試験)項目

##### ① 素材自身の評価

原材料の記載、原材料の生物学的安全性試験、素材の工学的試験項目、新規ポリマー素材の試験項目、セラミックス新素材の試験項目、金属材料新素材の試験項目、骨頭、カップ及びステム用素材の特性評価項目等

##### ② 構造及び形状・寸法等のデザイン情報の記載に関する考え方

ポリエチレンカップ、金属カップ、骨頭、ステム等の寸法情報等

##### ③ 製品の性能評価

組み合わせ部の評価、ステムの耐久性試験、複数のステムサイズに関する試験、セラミックス製骨頭の圧縮試験、股関節の可動域、摺動部の耐久性試験、表面改質層の評価、表面処理部の母材との接合強度、骨との密着強度評価、滅菌による安定性等

#### (3) その他の基礎的な事項

#### (4) 関連通知



### 3.4 カスタムメイドインプラントの開発に関する基本的な考え方についての主な検討内容

- (1) 背景
- (2) カスタムメイドの分類
  - ① 適応症例による具体例
  - ② 製品化のプロセス
- (3) 実施可能な条件等
- (4) 人工股関節を例にした製品のイメージ
- (5) 実現可能な技術等

#### 4. 平成 19 年度ガイドラインの検討過程

##### 第 1 回体内埋め込み型材料開発 WG 会議

開催日時：平成 20 年 1 月 31 日（木）

今年度の経緯に関して、事務局から説明がなされた。TF1(人工骨・骨補填材関連)及び TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)で作成したハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン素案及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案に関して審議した。欧米の開発動向の調査、ISO 及び ASTM 規格からの試験項目の抽出結果に基づき、力学的試験項目及び推奨事項に関して、議論が行われた。優れた製品が正しく評価され、臨床で使用されるためには、どのようなガイドラインが必要となるかを中心に論議が行われた。特に、新しい製品を開発しやすい環境を整備することが重要であるとの意見が出された。

##### 第 2 回体内埋め込み型材料開発 WG 会議

開催日時：平成 20 年 3 月 14 日（木）

ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン案、次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案及びカスタムメイドインプラントの開発に関する基本的考え方等に関して、タスクフォースでの審議経過の説明、ガイドライン案の全体内容に関して、詳細に審議した。

ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン案の審議では、生体活性の分類に、複合材料を加えることとした。硬化特性の評価は、硬度の時間変化曲線により測定することが明確になるような記述に修正し、大気中か水中測定か等の測定雰囲気に記載することとした。

次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案に関しては、モジュラー部品を組み合わせ部に修正することとした。新規摺動部の組み合わせでは、摩耗粉の形態観察を走査電子顕微鏡で行うことを加えることとした。

カスタムメイドインプラントの開発に関しては、コスト及び時間的にも製造を可能とする技術があり、ガイドラインとしては、今後更なる検討が必要なテーマである。

本日の WG 委員会で議論した点を踏まえ、ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドラインの 2 件を、体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)開発 WG 委員会の総意として、合同検討会へ提出することが了承された。

次年度の検討テーマとして、カスタムメイドインプラントの開発ガイドラインは、必要性が高いテーマであるとの意見が出され、継続審議をお願いすることとした。ナノ表面構造を有するインプラントは、人工骨、人工関節でも製品化の可能性が十分あり、ナノ表面構造の効果の臨床調査を含めて検討することが重要である。人工骨・骨補填材、次世代(高機能)人工股関節は、今後多くのタイプが製品化される可能性があるが、同様に、次世代人工膝関節が開発段階にあるため、次世代(高機能)人工膝関節の開発ガイドラインを検討することが重要であるとの意見が出され、今後検討する方向で提案することとした。

最後に、報告書の内容及び合同検討会への報告内容については、事務局から説明された方

向で進めることが了承された。

#### TF1(人工骨・骨補填材関連)会議開催状況

##### 第1回 TF1 会議

開催日 平成19年12月11日(火)

検討概要 人工骨・骨補填材の欧米市場動向及び試験項目の検討

##### 第2回 TF1 会議

開催日 平成20年1月11日(金)

検討概要 背景、適応範囲、性能評価試験項目の検討

##### 第3回 TF1 会議

開催日 平成20年1月24日(木)

検討概要 ガイドライン素案の内容の検討

##### 第4回 TF1 会議

開催日 平成20年3月5日(水)

検討概要 ガイドライン素案の内容の検討

## TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)会議開催状況

### 第1回 TF2 会議

開催日 平成19年12月21日(金)

検討概要 素材及び製品での試験内容の検討、カスタムメイドインプラント動向調査結果の検討

### 第2回 TF2 会議

開催日 平成20年1月16日(水)

検討概要 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案の検討及びカスタムメイドインプラントの試験項目及び症例の検討

### 第3回 TF2 会議

開催日 平成20年2月8日(金)

検討概要 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案の検討及びカスタムメイドインプラントの考え方の検討

## 5. 平成 19 年度の検討結果

TF1 及び TF2 で取りまとめた開発ガイドライン案、調査結果及び実証試験に基づき、詳細な論議が行われた。

平成 19 年度の成果として、ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドラインの 2 件の案をとりまとめた。

### 5.1 力学的試験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、人工骨・骨補填材及び人工股関節の評価に有用な規格・基準に関して調査を実施し、体系的に整理した。さらに、関連する臨床論文について調査、収集及び解析を実施し、約 140 件の論文を抽出した。これらの広範囲な調査結果を総合的に判断して、人工骨・骨補填材の試験項目、構成部品毎に、次世代(高機能)人工股関節の開発に必要な試験項目、試験方法、推奨事項を検討した。また、実証試験として、国際的に評価の高い製品(2社)の人工股関節で、実製品を用いた種々の強度試験及び摺動部の耐久性試験を行い、その結果を試験項目及び推奨項目に反映させた。特に、ハード/ハードの組み合わせでは、骨頭径及びカップ径の大きさにより、摩耗特性が著しく変化することが見出された。

### 5.2 今後の実施内容

カスタムメイドインプラントの開発ガイドラインは、必要性が高いテーマであるとの意見が多く出され、継続審議をお願いすることとした。ナノ表面構造を有するインプラントは、人工骨、人工関節でも製品化の可能性が十分にあり、ナノ表面構造の効果の臨床調査を含めて検討することが重要であり、次年度への継続課題候補として提案することとした。

さらに、次世代人工膝関節が開発段階であるため、高機能人工膝関節の開発ガイドラインを検討することが重要であるとの意見が、各委員からあった。

## ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン

### 1. 序文

人工骨・骨補填材の開発において、前臨床試験の役割は大きく、安全性・有効性に関する材料学的な評価基準の策定が不可欠となる。わが国では、先進的な材料技術を保有しており、様々な機能を付与した人工骨・骨補填材を開発する技術的ポテンシャルは、世界のトップレベルにある。現在、臨床に使用されている人工骨・骨補填材の多くは、生体活性・生体適合性・骨伝導性を有する。また、ヒト由来成分を含まない合成材料であるため、感染のリスクがなく、供給量に制限がない。しかし、自家骨に比べて骨誘導性等に欠ける特徴がある。このため、構造体としての人工骨と BMP (Bone Morphogenetic Protein) 等の成長因子或いは薬理作用のある物質 (抗生物質等) とを組み合わせたハイブリッド人工骨・骨補填材は、次世代型人工骨として開発の推進が望まれている。

### 2. 開発ガイドライン策定の目的

本開発ガイドライン策定の目的は、わが国におけるこの分野の研究開発を活性化し、早期に多品目の製品を実用化することで、国民に高度な医療を提供することにある。

ハイブリッド人工骨・骨補填材の応用例として、BMP、ペプチド、b-FGF (塩基性線維芽細胞増殖因子; basic-Fibroblast Growth Factor) 及び VEGF (血管内皮細胞増殖因子; Vascular Endothelial Growth Factor) などの骨形成促進作用が期待できる物質と組み合わせたもの、或いは抗生物質と組み合わせたものなどが想定される。人工骨・骨補填材そのものの機能を発揮すると同時に、組み合わせた物質による補助作用によって、種々の機能が促進されるハイブリッド人工骨・骨補填材を開発するための評価項目を示すことが、本ガイドラインの目的である。

### 3. 人工骨・骨補填材の位置付け

骨関節領域における生体材料の用途別の分類は、以下のとおりである。

(1) 人工骨・骨補填材: 骨の空隙部の補填又は骨の増量に用いる。

金属、バイオイナートセラミックス、バイオアクティブセラミックス、複合材料、骨セメントなど

(2) 骨折治療材料: 骨折部の骨接合に使用する。

髄内釘、プレート、ねじなど

(3) 人工関節: 関節の再建に使用する。

(4) 関節治療材: 関節疾患の治療に使用する材料で、人工関節以外のもの。

人工靭帯、人工椎間板など

#### 4. 人工骨・骨補填材の分類

人工骨・骨補填材は、骨の欠損部・空隙部や骨の連続性のない部分を補填する用途で用いられる。これらに求められる性能は、使用場所によって異なり、使用目的に応じた評価が重要となる。

##### 4.1 使用目的からの分類

- (1) 骨内の骨欠損部の補填：良性骨腫瘍の治療等
- (2) 外形が骨形状を持つ骨欠損部の補填：広範囲の切除を要する腫瘍の治療等
- (3) 人工骨による骨同士の連結：椎体間補填、椎弓形成等
- (4) 自家骨や同種骨移植の際に不足する骨量の補助(主に顆粒の場合)
- (5) 内固定材により荷重を支えた状態で、骨折部もしくは骨折部に生じた欠損部の補填
- (6) 人工骨による骨の造成：上顎洞挙上等

##### 4.2 使用部位による分類

- (1) 荷重がほとんど加わらない部分：大腿骨海綿骨の補填、脊椎椎体内海綿骨の補填、腸骨に生じた骨欠損（自家骨採骨部を含む）の補填、頭蓋骨に生じた骨欠損部の補填、手指骨内部の海綿骨の補填等
- (2) 荷重が加わる部分：椎体間、長管状骨の皮質骨の欠損補填等

##### 4.3 形状からの分類

- (1) 緻密体ブロック
- (2) 多孔体ブロック
- (3) 顆粒状
- (4) ペースト状

##### 4.4 生体活性からの分類

- (1) 骨と化学的に結合しない材料：金属、アルミナ、ジルコニアセラミックス等
- (2) 骨と化学的に結合する材料：ハイドロキシアパタイト、生体活性ガラス等
- (3) 骨と置換される材料： $\beta$ 型リン酸三カルシウム( $\beta$ -TCP)等
- (4) 生体に吸収される材料：ポリ乳酸、コラーゲン等
- (5) 複合化材料：(1)～(4)を組み合わせた複合材料
- (6) 薬理物質(骨形成因子、抗生物質等)を含有する材料：人工骨+Bone Morphogenetic Protein(BMP)、人工骨+生理活性ペプチド、人工骨+抗生物質等

#### 5. 前臨床試験項目

人工骨・骨補填材の分類に応じて、表1の項目に関して評価することが推奨される。ただし、荷重部と非荷重部によって力学特性が異なる。

##### 5.1 原材料

原材料の記載に関しては、平成16年11月15日付け医療機器審査No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「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」を参考とする。

##### 5.2 原材料の生物学的安全性試験

JIS T 0993-1 に準拠することとする。

### 5.3 母材の性能評価試験

表1 母材の性能評価試験項目

	構成成分 (最終)	気孔率 ・細孔径 分布	組織又は 形態観察	圧縮又は 曲げ強度	硬化特性	動物試験 骨との適合性 又は吸収性評価
緻密体ブロック	○	○	○	○		○
多孔体ブロック	○	○	○	○		○
顆粒状	○		○			○
ペースト状	○				○	○

これらは、ハイブリッド型に限らず人工骨・骨補填材単体でも行える試験項目である。

- (1) 構成成分：最終製品で構成元素の量と不純物量を同定  
不純物量の例：Pb $\leq$ 30 ppm Hg $\leq$ 5 ppm Cd $\leq$ 5 ppm As $\leq$ 3 ppm  
(ASTM F 1185 及び ASTM F 1088 に準拠)
- (2) 気孔率：体積、重量と密度測定等により計測  
細孔径分布：水銀圧入法等により計測  
緻密体の場合は、気孔率の代わりに、相対密度をアルキメデス法等で計測する。
- (3) 組織又は形態観察：走査電子顕微鏡等を用いて観察  
気孔の連通性を求める材料では、走査電子顕微鏡等で観察する。
- (4) 圧縮強度評価試験  
多孔体での寸法の例：10 mm $\times$ 10 mm $\times$ 10 mm
- (5) 曲げ強度評価試験  
3点曲げ試験を基本とし、適切な寸法の試験片を用い、荷重-変位曲線から曲げ強度を計測する。  
緻密体セラミックスの寸法例：3 mm $\times$ 3 mm、支点間距離：30 mm  
例：3 mm $\times$ 4 mm、支点間距離：30 mm  
例： $\phi$ 5 mm、支点間距離：25 mm  
多孔体セラミックスの寸法例：8 mm $\times$ 8 mm、支点間距離：20 mm  
例：10 mm $\times$ 10 mm、支点間距離：25 mm  
例：7 mm $\times$ 6 mm、支点間距離：30 mm  
クロスヘッドスピードは、0.5 mm/minを基本とする。  
試料数：3以上
- (6) 硬化特性は、硬化曲線(硬度の時間変化)及び硬化後の圧縮強度特性を基本に測定する。  
その際、測定雰囲気は、適切に選択する。
- (7) 動物実験
  - ・主にラット及びウサギを用いる。
  - ・試験片形状及び埋植場所に関しては、期待される性能に応じて適切に選択する。



- ・ 試料の数：埋植期間当り 3 以上
- ・ 観察期間は、4 週、12 週、24 週を目安とする。
- ・ 観察項目：インプラント材料と骨界面の形態観察、線維性組織の有無の観察。

## 6. ハイブリッド人工骨の前臨床試験項目

人工骨の構造体としての機能に加え、ハイブリッド物質(薬理物質等)の補助作用によって、機能が促進される。

なお、感染に対する徐放作用等のハイブリッド材料自身に対する評価項目は、適宜選択することとする。

### (1) ハイブリッドによる化学的な評価

- ・ 第 3 成分の生成がないことを確認：X 線回折、IR 吸収、液体クロマトグラフなどを用いて確認する。ただし、骨組織内または肝臓での通常の代謝過程で生成する薬理物質等の代謝中間物は、当該第 3 成分には含まれない。

判定基準：〈例えば〉それぞれ単体で測定したスペクトルで帰属が分かっているピーク以外のピークがないことを確認する。

- ・ 放出性の評価：0.9%NaCl 中に浸漬して、液体クロマトグラフ等で液中の放出濃度を計測する。

### (2) ハイブリッドによる物理的な評価

ハイブリッドによって、5.3 項 表 1 に示した評価項目に照らして実用上問題がないことを確認する。

### (3) ハイブリッドによる有効性の評価

有効性の評価は、5.3 項 表 1 に示した動物試験項目に対して、比較評価を行うこととする。

## 7. その他の基礎的な事項

平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「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」、平成 12 年 12 月 28 日付け医療機器審査 No. 29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「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」、平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」、平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「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」、平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「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」、平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」、及び平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「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。

## 8. 関連通知

- (1) 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No. 19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「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) 平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「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」
- (3) 平成 12 年 12 月 28 日付け医療機器審査 No. 29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「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」
- (4) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
- (5) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「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) 平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「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) 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
- (8) 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「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」

## 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン

### 1. 序文

わが国では、先進的な材料技術を保有しており、様々な機能を付与した高機能人工股関節を開発する技術的ポテンシャルは、世界のトップレベルにある。例えば、低侵襲性で骨を可能な限り温存しつつ部分的に置換し、20年以上の長期にわたり使用できるタイプの人工股関節は、次世代型人工股関節として開発の推進が望まれている。次世代(高機能)人工股関節の開発は、医療福祉、経済の両面で重要性が高い事業であり、その長期臨床成績を予測するためには、耐久性試験をはじめとする前臨床試験項目を体系化することが重要となる。

本「次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン」は、製品の品質、性能、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、取りまとめたものである。

### 2. 開発ガイドラインの適応範囲

新材料技術と新設計・製造技術を融合させ、低侵襲性で骨を可能な限り温存し、より部分的に置換する製品の開発のイメージを以下に示す。

#### (1) 高潤滑・低摩耗タイプ

高潤滑機構を有する新材料(高強度・高靱性セラミックス等)及び形状、新表面処理(MPC処理等)及び新摺動機構(金属-金属、セラミックス-セラミックス、金属-セラミックス等の材料及び形状)の採用。

#### (2) 骨を温存し、骨と早期に固定し長期間維持するタイプ

骨と早期に固定し、高い固定力を長期間維持する表面処理技術、骨形成促進因子を付与する新技術の採用等及び骨切除量の小さい新デザインの採用等。

### 3. 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及び金属ライナー等、金属カップ或いはメタルシェル、ねじ等)及び大腿骨部品(骨頭及びステム等)で構成される。

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ることとする。

#### 3.1 素材自身の評価

新規部材を含む各部材に関して、以下を参考に素材評価を実施することとする。

- (1) 原材料の記載に関しては、平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No. 19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「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)に準拠することが望ましい。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 に示す素材規格及び表 2 に示す評価項目を参

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に示す素材規格値以上であることが望ましい。

- (4) UHMW-PE等の新規ポリマー素材では、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。
- (5) セラミックス新素材では、かさ密度、化学組成、組織(結晶構造、析出物等)、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。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。
- (6) 金属材料新素材では、化学組成、金属組織、機械的性質(0.2%耐力、引張強さ、破断伸び、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が参考となる。

人工股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、 $10^7$ 回以上での疲労強度を目安に比較することが望ましい。Ti合金素材では、等軸の $\alpha$  (hcp)相と粒間 $\beta$  (bcc)相或いは針状の $\alpha$ 相と $\beta$ 相から成る2相構造を有する合金が多く、丸棒を用いた $10^7$ 回の疲労強度としては、400 MPa以上が目安となる。

- (7) 骨頭用素材としては、表1に示すCo-Cr-Mo合金材、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に示す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に示すTi合金等の特性以上が望まれる。
- (9) 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、いずれも表1に示すTi合金等の特性以上を有することが望ましい。

### 3.2 構造及び形状・寸法等のデザイン情報

各構成部品のデザイン情報に関して、以下を参考に記載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タイプとがある。カップの形状、寸法、真円度、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、真円度の測定方法及び表面仕上げ等に関しては、ISO 7206-2が参考となる。セメントレスの場合には、固定方法が重要となる。

金属-金属、金属-セラミックス及びセラミックス-セラミックスでは、真球度、骨頭とのクリアランス(半径差)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等が重要となる。

メタルシェルで表面改質層を有する場合には、表面改質層の構造(改質材の化学成分、形状及びサイズ、表面近傍の組織写真、堆積層の厚さ等)が重要となる。

- (3) 骨頭に関しては、骨頭形状、骨頭径、真円度、骨頭の表面粗度、嵌合部の大きさ(径、深さ及びテーパ角)等が重要となり、骨頭径の測定方法及び表面粗度に関しては、ISO 7206-2 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寸法、表面処理方法、頸体角、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。

セメントレスステムでは、表面処理方法、表面改質層を有する場合には、表面改質層の構造(改質材の化学成分、形状及びサイズ、表面近傍の組織写真、堆積層の厚さ等)が重要となる。

- (5) ねじに関しては、全長、山径、谷径、ピッチ等が重要となる。
- (6) ISO 7206-2 以外の股関節寸法の許容誤差に関しては、JIS B 0405 による公差等級とする。
- (7) 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。

### 3.3 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) 組み合わせ部の性能評価に関しては、嵌合部分及び組み立て部に対して結合力を評価する。例えば、骨頭孔とステムネックテーパ部の嵌合力、金属カップ接合面とポリエチレンライナーの適合性、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を説明する。
- (2) バイポーラカップと骨頭との噛み合わせを説明する。
- (3) 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。試験周波数は、3 Hz~5 Hz 程度が望ましく、応力比(最小/最大荷重)=0.1、 $5 \times 10^6$  回を目安に試験することが望ましい。ただし、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、使用状態を考慮した条件で試験を行うこととする。
- (4) 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サイズについて、2 本以上の試験を行うことが望ましい。
- (5) 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、そのすべてに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、試験中、湿度を保持しながら生体内模擬試験溶液(0.9%NaCl 或いはリンゲル液等)に浸漬することが重要となる。

- (6) 股関節の可動域を考慮することが重要となる。
- (7) 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。
- 新規摺動機構では、摩耗粉の形態を走査電子顕微鏡等で観察することが望ましい。
- (8) バイポーラカップの摩耗試験は、摺動面の材料が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。
- (9) コーティング等の表面改質層を有する場合には、表面改質層の構造(改質材の化学成分、形状及びサイズ、表面近傍の組織写真、堆積層の厚さ等)を評価することが望ましい。ただし、5年間以上の販売・臨床使用実績が既にある表面処理方法で、それに起因する特段の不具合が報告されていない場合、同じ工程で製造する限り、新規の評価は必要としない。
- なお、材料表面への皮膜を生成する技術及び凹凸処理は、特殊表面処理には含まれない。
- (10) 骨形成促進因子等を表面に付与する場合には、ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドラインが参考となる。
- (11) 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 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、十分に密着強度を測定できる接着剤の開発が期待される。
- (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、大腿骨髄腔内、脛骨等が考えられる。
- (13) ねじの耐久性は、4点曲げ疲労試験等により行うことが望ましい。
- (14) 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。

#### 4. その他の基礎的な事項

平成12年3月28日付け医薬審第526号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「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」、平成12年12月28日付け医療機器審査No.29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「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」、平成17年2月16日付け薬食機発第0216001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」、平成17年2月16日付け薬食機発第0216003号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「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」、平成17年3月31日付け薬食発第0331038号 厚生労働省医薬食品局長通知「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」、平成15年2月13日付け医薬審発第0213001号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」、及び平成15年3月19

日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「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。

## 5. 関連通知

- (1) 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No. 19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「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) 平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「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」
- (3) 平成 12 年 12 月 28 日付け医療機器審査 No. 29 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡「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」
- (4) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
- (5) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「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) 平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「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) 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造(輸入)承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
- (8) 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「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
・ UHMW-PE (粉体及び成形体)	ISO 5834-1、ISO 5834-2 ASTM F648
・ Co-Cr-Mo 合金 (カップ、骨頭、ステム)	JIS T 7402-1~7402-4 等
・ Co-Cr-Mo 合金 (カップ、骨頭、ステム)	ASTM F799
・ ステンレス鋼 (カップ、骨頭、ステム)	JIS T 7403-1~7403-2 等
・ ステンレス鋼 (カップ、骨頭、ステム)	ASTM F1586
・ アルミナセラミックス (骨頭)	ISO 6474 等
・ ジルコニアセラミックス (骨頭)	ISO 13356 等
・ Zr 合金 (骨頭)	ASTM F2384
・ 工業用純 Ti (メタルシェル、ねじ)	JIS T 7401-1 等
・ Ti 合金 (メタルシェル、ステム、ねじ)	JIS T 7401-2~7401-6 等
・ リン酸カルシウム系素材	
β-TCP (骨補填材)	ASTM F 1088
ハイドロキシアパタイト (骨補填材)	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
・ 生物学的安全性試験	JIS T 0993-1	
・ 超高分子量ポリエチレンの加速劣化試験	ISO 5834-4	
・ 破壊靱性(セラミックス)	JIS R 1607 等	
・ 溶出試験(金属材料)	JIS T 0304	
・ 不動態皮膜の安定性(金属材料)	JIS T 0302	推奨腐食液: ISO
・ 不動態皮膜の構造解析(金属材料)	JIS T 0306	16428 及び ISO
・ 異種金属間接触腐食(金属材料)	JIS T 0305	16429
・ 孔食電位測定(金属材料)	JIS G 0577	
・ 摩耗特性(ピンオンディスクタイプ)	JIS T 0303	多方向滑り機構 の推奨
・ 疲労試験方法(金属材料)		JIS 化予定
・ 切欠き効果及び疲労き裂進展特性試験方法		JIS 化予定
・ 密着強度	ISO 13779 等	
・ せん断強度	ASTM F1044 等	
・ 引張試験	JIS Z 2241、JIS K 7113	
・ 硬さ測定	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。

## 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 7113:1995 プラスチックの引張試験法
- (25) JIS B 0405:1991 普通公差—第 1 部:個々に公差の指示がない長さ寸法及び角度寸法に対する公差

## 関連 ISO 及び ASTM

- (1) ISO 5834-1 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 1: Powder form
- (2) ISO 5834-2 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 2: Moulded forms
- (3) ISO 5834-3 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 3: Accelerated ageing methods
- (4) ISO 5834-4 Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 4: Oxidation index measurement method
- (5) ISO 6474 Implants for surgery -- Ceramic materials based on high purity alumina
- (6) ISO 7206-2 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 2: Articulating surfaces made of metallic, ceramic and plastics materials
- (7) ISO 7206-4 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 4: Determination of endurance properties of stemmed femoral components
- (8) ISO 7206-8 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 8: Endurance performance of stemmed femoral components with application of torsion
- (9) ISO 7206-10 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 10: Determination of resistance to static load of modular femoral heads
- (10) ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing
- (11) ISO 13356 Implants for surgery -- Ceramic materials based on yttria-stabilized tetragonal zirconia (Y-TZP)
- (12) ISO 13779-1 Implants for surgery -- Hydroxyapatite -- Part 1: Ceramic hydroxyapatite
- (13) ISO 13779-4 Implants for surgery -- Hydroxyapatite—Part 4: Determination of coating adhesion strength
- (14) 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
- (15) ISO 14242-2 Implants for surgery -- Wear of total hip-joint prostheses -- Part 2: Methods of measurement
- (16) 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
- (17) ISO 16428 Implants for surgery -- Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices

- (18) 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
- (19) 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
- (20) ISO 21535 Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Specific requirements for hip-joint replacement implants
- (21) 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
- (22) ASTM F603-00 Standard specification for high-purity dense aluminum oxide for medical application
- (23) ASTM F648-07 Standard specification for ultra-high-molecular weight polyethylene powder and fabricated form for surgical implants
- (24) ASTM F799-06 Standard specification for cobalt-28chromium-6molybdenum alloy forgings for surgical implants (UNS R31537, R31538, R31539)
- (25) ASTM F981-04 Standard practice for assessment of compatibility of biomaterials for surgical implants with respect to effect of materials on muscle and bone
- (26) ASTM F1044-05 Standard test method for shear testing of calcium phosphate coatings and metallic coatings
- (27) ASTM F1088-04a Standard specification for beta-tricalcium phosphate for surgical implantation
- (28) ASTM F1147-05 Standard test method for tension testing of calcium phosphate and metallic coatings
- (29) ASTM F1185-03 Standard specification for composition of hydroxylapatite for surgical implants
- (30) ASTM F1586-02 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)
- (31) ASTM F1609-03 Standard specification for calcium phosphate coatings for implantable materials
- (32) ASTM F1612-95 Standard practice for cyclic fatigue testing of metallic stemmed hip arthroplasty femoral components with torsion
- (33) ASTM F1714-96 Standard guide for gravimetric wear assessment of prosthetic hip-designs in simulator devices
- (34) ASTM F1801-97 Standard practice for corrosion fatigue testing of metallic implant materials

- (35) ASTM F1820-97 Standard test method for determining the axial disassembly force of a modular acetabular device (reapproved 2003)
- (36) ASTM F1978-00 Standard test method for measuring abrasion resistance of metallic thermal spray coatings by using the taber abraser
- (37) ASTM F2003-02 Standard practice for accelerated aging of ultra-high molecular weight polyethylene after gamma irradiation in air
- (38) ASTM F2009-00 Standard test method for determining the axial disassembly force of taper connections of modular prostheses
- (39) ASTM F2033-05 Standard specification for total hip joint prosthesis and hip endoprosthesis bearing surfaces made of metallic, ceramic, and polymeric materials
- (40) ASTM F2102-06 Standard guide for evaluating the extent of oxidation in ultra-high-molecular-weight polyethylene fabricated forms intended for surgical implants
- (41) 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
- (42) ASTM F2384-05 Standard specification for wrought zirconium-2.5niobium alloy for surgical implant applications (UNS R 60901)

#### 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

## カスタムメイドインプラントの開発に関する基本的な考え方

### (1) 背景

インプラント製品の用途の多様化、開発コンセプトの複合化により、製品の構造、表面処理等は、今後一層複雑化することが予想される。特に、症例に応じて個別の要求を満足する製品を提供するためには、通常の既製タイプの製品では対応できない場合が多く、カスタムメイド製品の開発が望まれている。

### (2) カスタムメイドの分類の例

例えば、感染や骨腫瘍等の疾病に苦しむ患者がインプラントを必要とする場合には、以下のような点で臨機応変に対応することが重要となる。

- ① 関節以外に用いる骨プレート等
- ② 荷重が負荷される関節等
- ③ 指などの非関節等

#### a) 適応症例による具体例

カスタムメイド人工関節が必要な例を、以下のようにイメージする。

- ① 骨腫瘍、感染、リウマチ等の疾病により汎用的な人工関節が適用できない場合
- ② 骨形態起因で汎用的な人工関節が適用できない場合
- ③ 骨質不良が原因で汎用的な人工関節が適用できない場合
- ④ 再置換に際し、汎用的な人工関節が適用できない場合

#### b) 製品化のプロセス

- ① CT等による骨格構造の画像情報を採取及びモデル化
- ② 患者に最適なインプラントのデザイン化
- ③ 製品案を医師が確認し、製造業者と医師の密接な連携による最適なインプラントの製造・手術

### (3) 実施可能な条件等

個々の患者に最適なカスタムメイド人工関節を開発するための実現可能な条件として、以下が考えられる。

- ① 関連するインプラントを販売・製造してきた実績を有する。
- ② 患者の体形・骨格構造及び症例に応じて、最適な製品を提供可能にするCTシステムを有する。
- ③ 力学特性の解析及び設計・製造技術等を有する。

### (4) 人工関節を例にした製品のイメージ

### (5) 実現可能な技術

低コスト、短納期の対応が必要なことから、製造法としては、従来使用されている鍛造材の機械加工の他に、一品生産に適した技術の導入が鍵となる。

## 參考資料

## 1. 生体埋め込み型材料(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 20 年 1 月 31 日 (木)

(2) 配布資料

資料 1-1 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)経緯説明資料(PP)

資料 1-2 ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン素案

資料 1-3 カスタムメイドインプラントの開発に関する考え方(イメージ)

資料 1-4 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案

資料 1-5 Summary of typical bone-graft substitutes that are commercially available

資料 1-6 ガイドライン関連文献等調査一覧

(3) 議事概要

今年度の経緯に関して、事務局から説明がなされた。タスクフォース(TF)1(人工骨・骨補填材関連)及び TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)で作成したハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン素案及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案に関して審議した。欧米の開発動向の調査、ISO 及び ASTM 規格からの試験項目の抽出結果に基づき、力学的試験項目及び推奨事項に関して、議論が行われた。優れた製品が正しく評価され、臨床で使用されるためには、どのようなガイドラインが必要となるかを中心に論議が行われた。特に、新しい製品を開発しやすい環境を整備することが重要であるとの意見が出された。

### 1.2 第2回開発 WG 会議

(1) 開催日時: 平成 20 年 3 月 14 日 (金)

(2) 配布資料

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)開発 WG 議事録

資料 2-2 ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン素案

資料 2-3 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案

資料 2-4 カスタムメイドインプラントの開発に関する基本的考え方

資料 2-5 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)次年度説明資料(PP)

資料 2-6 ガイドライン関連文献等調査一覧

(3) 議事概要

ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン案、次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案及びカスタムメイドインプラントの開発に関する基本的考え方等に関して、タスクフォースでの審議経過の説明、ガイドライン案の全体内容に関して、詳細に審議した。

ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン案の審議では、生体活性の分類に、複合材料を加えることとした。硬化特性の評価は、硬度の時間変化曲線により測定することが明確になるような記述に修正し、大気中か水中測定か等の測定雰囲気記載



することとした。

次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン案に関しては、モジュラー部品を組み合わせ部に修正することとした。新規摺動部の組み合わせでは、摩耗粉の形態観察を走査電子顕微鏡で行うことを加えることとした。

カスタムメイドインプラントの開発に関しては、コスト及び時間的にも製造を可能とする技術があり、ガイドラインとしては、今後更なる検討が必要なテーマである。

本日のWG委員会で議論した点を踏まえ、ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン及び次世代(高機能)人工股関節開発ガイドラインの2件を、体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)開発WG委員会の総意として、合同検討会へ提出することが了承された。

次年度の検討テーマとして、カスタムメイドインプラントの開発ガイドラインは必要性が高いテーマであるとの意見が出された。ナノ表面構造を有するインプラントは、人工骨、人工関節でも製品化の可能性が十分あり、ナノ表面構造の効果の臨床調査を含めて検討することが重要である。人工骨・骨補填材、次世代人工股関節は、今後多くのタイプが製品化される可能性があるが、同様に、人工膝関節が開発段階にあるため、次世代(高機能)人工膝関節の開発ガイドラインを検討することが重要であるとの意見が出され、今後検討することとなった。

最後に、報告書の内容及び合同検討会への報告内容については、事務局から説明された方向で進めることが了承された。

### 1.3 第1回 TF1(人工骨・骨補填材関連)会議

- (1) 開催日時: 平成19年12月11日(火)
- (2) 配布資料
  - 資料3-1 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)経緯説明資料(PP)
  - 資料3-2 人工骨・骨補填材の欧米の市場動向調査資料
  - 資料3-3 Summary of typical bone-graft substitutes that are commercially available
- (3) 議事概要 人工骨・骨補填材の欧米の市場動向及び必要となる試験項目の検討

### 1.4 第2回 TF1(人工骨・骨補填材関連)会議

- (1) 開催日時: 平成20年1月11日(金)
- (2) 配布資料
  - 資料4-1 人工骨・骨補填材の欧米の市場動向調査資料
  - 資料4-2 Summary of typical bone-graft substitutes that are commercially available
  - 資料4-3 ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン素案
- (3) 議事概要 背景、適応範囲、性能評価試験項目の検討

### 1.5 第3回 TF1(人工骨・骨補填材関連)会議

- (1) 開催日時: 平成20年1月24日(木)

(2) 配布資料

資料 5-1 ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン素案

1.6 第 4 回 TF1(人工骨・骨補填材関連)会議

(1) 開催日時: 平成 20 年 3 月 5 日 (水)

(2) 配布資料

資料 6-1 ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン素案

(3) 議事概要 ガイドライン素案の内容の検討

1.7 第 1 回 TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)会議

(1) 開催日時: 平成 19 年 12 月 21 日 (金)

(2) 配布資料

資料 7-1 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)経緯説明資料(PP)

資料 7-2 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案

(3) 議事概要 素材及び製品での試験内容の検討、カスタムメイドインプラント動向調査結果の検討

1.8 第 2 回 TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)会議

(1) 開催日時: 平成 20 年 1 月 16 日 (水)

(2) 配布資料

資料 8-1 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案

資料 8-2 カスタムメイドインプラントの開発に関する基本的な考え方

(3) 議事概要 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案の検討及びカスタムメイドインプラントの試験項目及び症例の検討

1.9 第 3 回 TF2(次世代(高機能)人工股関節関連)会議

(1) 開催日時: 平成 20 年 2 月 8 日 (金)

(2) 配布資料

資料 9-1 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案

資料 9-2 カスタムメイドインプラントの開発に関する基本的な考え方

資料 9-3 今後について

(3) 議事概要 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン素案の検討及びカスタムメイドインプラントの考え方の検討

## 2. 関連論文抽出リスト

- (1) In FUSE Bone Graft/LT-CAGE tm Lumber Tapered Fusion Device. FDA, P000058: 1-40
- (2) In FUSE Bone Graft/LT-CAGE tm Lumber Tapered Fusion Device: Important Medical Information. FDA, 2002: 1-16
- (3) St John KR, Poggie RA, Zardiackas LD, Affilitto RM: Comparison of Two Cobalt-Based Alloys for Use in Metal-on-Metal Hip Prostheses: Evaluation of the Wear Properties in a Simulator. Cobalt-Base Alloys for Biomedical Applications, ASTM STP 1365: 145-155
- (4) Cambell P, Mckellop H, Alim R, Mirra J, Nutt S, Dorr L, Amstutz HC: Metal-On-Metal Hip Replacements: Wear Performance and Cellular Response to Wear Particles. Cobalt-Base Alloys for Biomedical Applications, ASTM STP 1365: 193-209
- (5) 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. Am., 2006 Apr; 88-B(4): 449-454
- (6) 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. Am., 2006 Apr; 88-B(4): 472-476
- (7) Gröbl A, Weissinger M, Brodner W, Gleiss A, Giurea A, Gruber M, Pöll 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. Am., 2006 Aug; 88-B(8): 1003-1005
- (8) Roberts CS, Pape HC, Jones AL., Malkani AL., Rodriguez JL., Giannoudis PV: Table I Cytokines That Are Important Inflammatory Mediators. J. Bone Joint Surg. Am., 2005 Feb; 87-A(2): 437-439
- (9) 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-A(4): 781-787
- (10) Simpson AHRW, Mills L, Noble B: The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. J. Bone Joint Surg. Am., 2006 June; 88-B(6): 701-705
- (11) Korovessis P, Petsinis G, Repanti M, Repantis T: Metallosis after Contemporary Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty. J. Bone Joint Surg. Am., 2006 June; 88-A(6): 1183-1191
- (12) 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; 335: 211-217
- (13) Sudmann E, Havelin LI, Lunde OD, Rait M: The Charnley versus the Christiansen total hip arthroplasty. Acta Orthop. Scand., 1983; 54: 545-552
- (14) Charnley J: Low friction Principle. Low friction arthroplasty of the hip 1979; (1): 6

- (15) 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 18(7) Suppl.1: 55-59
- (16) Röhrl S, Nivbrant B, Mingguo L, Hewitt B: In vivo wear and migration of highly cross-linked polyethylene cups. *J. Arthroplasty*, 2005; 20(4): 409-413
- (17) 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; 20: 1659-1688
- (18) 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; 20(7): 840-849
- (19) D's Antonio JA, Manley M, Capello WN, Bierbaum BE, Ramakrishnan R, Naughton MB, Sutton K: Five-year experience with crossfire highly cross-linked polyethylene. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2005; 441: 143-150
- (20) Harris WH, Muratoglu OK: A review of current cross-linked polyethylenes used in total joint arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2005; 430: 46-52
- (21) Kobayashi A, Freeman MAR, Bonfield W, Kadoya Y, Yamac T, Al-Saffar N, Scott G, Revell PA: Number of polyethylene particles and osteolysis in total joint replacements. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1997 Sep;79-B(5): 844-848
- (22) 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. Engrs.*, 2001; 215(2): 127-132
- (23) Saikko VS: Wear of Polyethylene acetabular cups against alumina femoral heads. *Acta Orthop. Scand.*, 1993; 64(5): 507-512
- (24) Allain J, Le Mouel S, Goutallier D, Voisin MC: Poor eight-year survival of cemented zirconia-polyethylene total hip replacements. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1999 Sep; 81-B(5): 835-842
- (25) Hernigou P, Bahrami T: Zirconia and alumina ceramics in comparison with stainless-steel heads. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2003 May;85-B(4): 504-509
- (26) Tanaka K, Tamura J, kawanabe K, Shimizu M, Nakamura T: Effect of alumina femoral heads on polyethylene wear in cemented total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2003 July; 85-B(5): 655-660
- (27) Elfick APD, Smith SL: Variation in the wear rate during the life of a total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 2000; 15(7): 901-908
- (28) Della Valle AG, Doty S, Gradl G, Labissiere A, Nestor BJ: Wear of a highly cross-linked polyethylene liner associated with metallic deposition on a ceramic femoral head. *J. Arthroplasty*, 2004; 19(4): 532-536

- (29) Lee PC, Shih CH, Chen WJ, Tu YK Tai CL: Early polyethylene wear and osteolysis in cementless total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 1999; 14(8): 976-981
- (30) Archibeck MJ, Jacobs JJ, Roebuck KA, Glant TT: The basic science of periprosthetic osteolysis. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2000; 82-A(10): 1478-1489
- (31) Kamikawa K, Harada Y, Nagata K, Moriya H: Differential effects of oxidized and non-oxidized polyethylene particles on human monocyte/macrophages in vitro. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2001 May; 83-B(4): 593-597
- (32) Nakashima Y, Maloney WJ, Goodman SB, Smith RL, Iwamoto Y: Cellular Responses to Orthopaedic Wear Debris. *Stanford Univ& Kyushu Univ*, 2000; 21: 15-16
- (33) Yamauchi K, Hasegawa Y, Iwasada S, Sakano S, Kitamura S, Warashina H, Iwata H: Head Penetration into hylamer Acetabular Liner Sterilized by Gamma Irradiation in Air and in a Nitrogen Atmosphere. *J. Arthroplasty*, 2001; 16(4): 463-470
- (34) Kang L, Galvin AL, Jin ZM, Fisher J: A simple fully integrated contact-coupled wear prediction for ultra-high molecular weight polyethylene hip implants. *Proc. Instn. Mech. Engrs.*, 2006; 220, Part H: 33-46
- (35) Maxian TA, Brown TD, Pedersen DR, Callaghan JJ: The frank stinchfield award. *Clin. Orthop. Relat. Res*, 333: 41-50
- (36) Corin Group PLC: Cormet hip resurfacing technical information and clinical results. *Cormet hip resurfacing technical information and clinical results*, 2006 Oct: 2-28
- (37) Williams S, Isaac GH, Hardaker C, Ingham E, Fisher J: Ceramic-on-metal hip replacements: a novel bearing combination. 53rd annual meeting of the Orthopedic Research Society, etc., Poster NO. 1672, 1777
- (38) Piechocki M: Alternative bearing materials seek improved function, longer survivorship. *Orthopedics today*, 2006 Jul.
- (39) Grubl A, Marker M, Brodner W, Giurea A, Heinze G, Meisinger V, Zehetgruber H, Kotz R: Long-Term Follow-Up of Metal-on-Metal Total Hip Replacement. *J. Orthop. Res.*, 2007 Jul.: 841-848
- (40) Khan M, Takahashi T, Kuiper JH, Sieniawska CE, Takagi K Richardson JB: Current In Vivo Wear of Metal-on-Metal Bearings Assessed by Exercise-Related Rise in Plasma Cobalt Level. *J. Orthop. Res.*, 2006 Nov: 2029-2035
- (41) Smith SL, Dowson D, Goldsmith AAJ: The effect of femoral head diameter upon lubrication and wear of metal-on-metal total hip replacements. *Proc. Instn. Mech. Engrs. Part H*, 2000 Nov: 161-170
- (42) Goldsmith AAJ, Dowson D, Isaac GH, Lancaster JG: A comparative joint simulator study of the wear of metal-on-metal and alternative material combinations in hip replacements. *Proc. Instn. Mech. Engrs. Part H*, 214: 39-47

- (43) Isaac GH, Thompson J, Williams S, Fisher J: Metal-on-metal bearings surfaces: materials, manufacture, design, optimization, and alternatives. *Proc IMechE Part H: J. Engineering in Medicine*, 220: 119-133
- (44) Witzleb WC, Ziegler J, Krummenauer F, Neumeister V, Guenther KP: Exposure to chromium, cobalt and molybdenum from metal-on-metal total hip replacement and hip resurfacing arthroplasty. *Acta Orthopaedica*, 2006; 77(5): 697-705
- (45) Amstutz HC, Le Duff MJ: Background of metal-on-metal resurfacing. *Proc. IMechE.*, 220: 85-94
- (46) 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
- (47) 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
- (48) 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
- (49) Goldsmith AA, Dowson D: Development of a ten-station, multi-axis hip joint simulator. *Proc. Inst. Mech. Eng [H]*. 1999; 213(4):311-6
- (50) 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
- (51) Schmalzried TP, Callaghan JJ: Current concepts review-wear in total hip and knee replacements. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1999 Jan; 81: 115 - 136
- (52) 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
- (53) 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
- (54) Limit Wear - Not Options. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2003 Aug; 85
- (55) McCombe P, Williams SA: A comparison of polyethylene wear rates between cemented and cementless cups: A prospective, randomized trial. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2004 Apr.; 86(3):344-9
- (56) 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
- (57) 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

- (58) 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
- (59) 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
- (60) Davies JP, Harris WH. Tensile bonding strength of the cement-prosthesis interface. *Orthopedics.* 1994; 17; 2: 171-173
- (61) 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
- (62) 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
- (63) 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
- (64) Wang A: A unified theory of wear for ultra-high molecular weight polyethylene in multi-directional sliding. *Wear,* 2001; 248: 38-47
- (65) Turell M, et al: Quantification of the effect of cross-path motion on the wear rate of ultra-high molecular weight polyethylene. *Wear,* 2003; 255: 1034-1039
- (66) Kaddick C, et al: Hip simulator wear testing according to the newly introduced standard ISO 14242. *Proc. Instn. Mech. Engrs.,* 2001; 215, part H: 429-442
- (67) Davies JP, Harris WH. Fatigue strength of cement-metal interface: comparison of metal, metal with precoating, and metal with rough surface and precoating. *Trans 16<sup>th</sup> Soc. for Biomaterials.* 1990: 35
- (68) E. Keating M, Meding J, Faris P, Ritter M. Polyethylene Wear in Cemented Total Hip Arthroplasty. *Semin Arthroplasty.* 1994; 5(1): 17-19
- (69) 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
- (70) Livermore J, Listrup D, Morrey B. Analysis of Cemented Total Hip Repolyethylene Acetabular Component. *J Bone Joint Surg (Am).* 1990; 72: 518-28
- (71) Ritter M, Keating E, Faris P. Survival Analysis of Cemented Total Hip Replacements. *Semin. Arthroplasty.,* 1990; 1: 7-11
- (72) Charnley J. *Low Friction Arthroplasty of the Hip.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1979. New York, N.Y.
- (73) 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

- (74) Sahni iK, Noble PC, Bartz R, Alexander J, Paravic V, Kadakia N. Biomechanical Mechanism of Posterior Hip Dislocation in THA. 44<sup>th</sup> Annual Meeting, ORS 1998. New Orleans, LA.
- (75) Bartz R, Noble P, Sahni I, Paravic V, Kadakia N. The Effect of Head Size on Posterior Dislocation of the Artificial Hip Joint. 44<sup>th</sup> Annual Meeting, ORG 1998. New Orleans, LA.
- (76) Giliberty R. Hemiarthroplasty of the Hip Using a Low-Friction Bipolar Endoprosthesis. *Clin. Orthop.*, 175: 86-92
- (77) Blewitt N, Mortimore S. Outcome of Dislocation after Hemiarthroplasty for Fractured Neck of the Femur. *Injury*. 1992; 23 (5): 320-2
- (78) 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
- (79) Kranlonic BJ, Bailey AM. Performance Characteristics of the Converge Porous Acetabular System. On file with Centerpulse Orthopedics, 2002 ; 1001-45-041
- (80) Roaner B, Pstak P, Greenwald S. Cup Liner Conformity of Modular Acetabulum Designs. Scientific Exhibit, 62<sup>nd</sup> AAOS, published in *Orthopedic Transaction*. 1995; 19 (2): 469-470
- (81) 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
- (82) Nadzadi ME, Pederson DR, Callaghan JJ, Brown TD. A Mode of Dislocation Occurring without Impingement / Lever-Out. 47<sup>th</sup> Annual Meeting, ORS 2001. San Francisco, CA.
- (83) Burroughs BR, Hallstrom BR, Golladay GJ, Harris WH. Dislocation without Impingement. Department of Continuing Education. 31<sup>st</sup> Annual Course, A New Era in Total Hip Arthroplasty, Oct 3-6, 2001. Boston, MA
- (84) The problem is osteolysis, 1995; *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 311, 46
- (85) Hicks DG et al. Granular histiocytosis of pelvis lymph nodes following total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 1996; 78-A: 482
- (86) Campbell PA et al. Cytokine production in human macrophages containing wear debris, 5<sup>th</sup> World Biomaterials Congress, 1996; Toronto, paper 547
- (87) Campbell PA et al. PE wear particle morphology in capsule vs osteolytic lesions, 43<sup>rd</sup> ORS, 1997; San Francisco, paper 67
- (88) Kobayashi A et al: Quantification of the number of polyethylene wear particles in total joint replacements. 5<sup>th</sup> World Biomaterials Congress, 1996; Toronto, paper 658
- (89) Kobayashi et al., Quantitative analysis of polyethylene wear particles in osteolytic regions around failed total joint prostheses. 43<sup>rd</sup> ORS, 1997; San Francisco, paper 68
- (90) Devane PA et al. Measurement of polyethylene wear in metal-backed acetabular cups, *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1995; 319: 317
- (91) Sugano N et al. Polyethylene sockets and alumina heads in cemented total hip arthroplasty, *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1995; 77-B: 548
- (92) P.F.Doorm et al. Pathology of metal on metal hip prostheses. 5<sup>th</sup> World Biomaterials Congress, 1996; Toronto, paper 180



- (93) P.F.Doorm et al. Characterization of metal wear particles from metal on metal THR. 8<sup>th</sup> EORS, 1998; Amsterdam, paper 061
- (94) D.W.Howie et al. Characterization of metal wear in the periprosthetic tissues of failed metal-on-metal THA prostheses. AOA, 1997; Canberra
- (95) T.Green et al. PE particles of a «critical» size are necessary for the induction of IL-6 by macrophages in vitro, 43<sup>rd</sup> ORS, 1997; San Francisco, paper 733
- (96) Ingham E. Have the PE-particles and metal-particles the same behavior? Personnel communication, Department of Microbiology, University of Leeds, 1997 Apr.
- (97) Mckellop H et al. Twenty-year wear analysis of retrieved metal-metal hip prostheses. 5<sup>th</sup> World Biomaterials Congress, 1996; Toronto, paper 854
- (98) Mckellop H et al. Twenty-year retrieval analysis of metal-metal hip prostheses, 42<sup>nd</sup> ORS, 1996, Atlanta, paper 456
- (99) Weber BG. Total-metal prosthesis of the hip joint: back into the future. J. Orthop. 1992; 130: 306-318. Survuval beyond 15 years of metal-metal Mac-Kee Farrar hip prosthesis, A.Ray, Revue de Chirurgie orthopédique, 1996; 92: 85
- (100) Jacobsson J-A et al. 20-Year results of MKF versus Charnley prosthesis. Clin. Orthop. Relat. Res., 1996; 329S: 560
- (101) Brodner W et al. Elevated serum cobalt with metal-on-metal articulating surfaces. 1997; 79-B: 316
- (102) Jacobs JJ et al. Cobalt and chromium concentrations in patients with metal-on-metal total hip replacements. 5<sup>th</sup> World Biomaterials Congress, 1996; Toronto, paper 918
- (103) Kreibich DK et al. Systemic release of cobalt and chromium after uncemented total hip replacement, J. Bone Joint Surg., 1996; 78-B: 18
- (104) Allen MJ et al. The effects of particulate Co, Cr and Co-Cr alloy on human osteoblast-like cells in vitro. J. Bone Joint Surg., 1997; 79-B: 475
- (105) Willert HG et al. Wear and histopathology of all metal hip endoprostheses, Clin. Orthop. Relat. Res., 1996; 329S: 160
- (106) Langkamer VG et al. Tumors around implants. J.Arthroplasty, 1997; 12: 812
- (107) Visuri T et al. Cancer risk after total hip arthroplasty. Clin. Orthop. Relat. Res., 1996; 329S: 280
- (108) Beckenbaugh RD, Ilstrup DM. Total Hip Arthroplasty-A Review of Three Hundred and Thirty-Three Cases with Long Follow-up. J. Bone Joint Surg., 1978; 60-A(3): 306-313
- (109) Evanski PM, Waugh TR, Orofino CF. Total Hip Replacement with the Charnley Prosthesis Clin. Orthop. Relat. Res., 1973; 95: 69-72
- (110) Evarts CM, DeHaven KE, Nelson CL, Collins HR, Wilde AH. Interim Results of Charnley-Muller Total Hip Arthroplasty. Clin. Orthop. Relat. Res., 1973; 95: 193-200
- (111) Harris WH. Clinical Results using the Muller-Charnley Total Hip Prosthesis. Clin. Orthop. Relat. Res., 1972; 86: 95-101

- (112) Jinnah TRH, Chir B, Amstutz HC. The UCLA Charnley Experience: A Long-term Follow-up Study Using Survival Analysis. Clin. Orthop. Relat. Res., 1986; 211: 164-172
- (113) 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. Arthroplasty, 1995; 10(1)
- (114) Keaveny TM, Bartel DL. Effects of Porous Coating, with and without Collar Support, on Early Relative Motion for a Cementless Hip Prosthesis. J Biomech, 1993; 26(12)
- (115) Sugiyama H, Whieside LA, Engh CA. Torsional Fixation of the Femoral Component in Total Hip Arthroplasty. Clin. Orthop, 1992; 275
- (116) Fuku H. Cementless Hip Prosthesis Design: A Basic Study and Analysis of the Proximal Femur in Normal Japanese People. J. Jpn. Orthop. Assoc., 1994; 68
- (117) Hagiwara M. Morphological Analysis of the Proximal Femur by Computed Tomography in Japanese Subjects. J Jpn Orthop Assoc, 1995; 69
- (118) Okumura Y, Imura S, Takedani H, Bou A. A Design of Cementless Femoral Prostheses Adaptive to Secondary Osteoarthritis of the Hip Joint. J Jpn Orthop Assoc, 1993; 67
- (119) 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, 1987 September / October; 11(5): 804-809
- (120) 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.
- (121) Walker, P.S., Robertson, D.D.: Design and Fabrication of Cementless Hip Stems: Clin. Orthop. Relat. Res., 1998 Oct.;235
- (122) Lampert, C., Mehlhoff, M., Reily, D.t., Bergman, T., Ross, R.: Four Year Experience with Cementless Application of the Profile Total Hip System January. 1989 Dec.; Data on File.
- (123) Owen, T.D., Moran, C.G., mith, S.R., Pinder, I.M.: Results of uncemented porous-coated anatomic total hip replacement. J. Bone Joint Surg., 1994; 76-B(2): 258-262
- (124) Engh C.A.: Hooten, J.P. et al.: Porous-Coated Total Hip Replacement. Clin. Orthop. Relat. Res., 1994; 298: 89-96
- (125) Kilgus DJ, Shimaoka, EE Seeger L et al.: Femoral Bone Remodeling After Total Hip Arthroplasty. Seminars in Arthroplasty, 1993; 4(4): 277-287
- (126) Show JA. 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, 1993; 4(3): 172-182
- (127) Kilgus DJ, Paprosky WG 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, 478

- (128) Bobyn, JP, Pilliar RM, Cameron HV et al.: The Optimum Pore Size for the Fixation of Porous Surfaced metal Implants by the Ingrowth of Bone. *Ortopaedics and Related Research*, 1980 July / August; 150: 263-270
- (129) Owen TD, Moram, CG et al.: Results of Uncemented Porous-Coated Anatomic Total Hip Replacement, *J. Bone Surg.*, 1994; 76B(82): 258-262
- (130) Kesteris U, Ilchman T, Wingstrand H, Önerfät R. Polyethylene Wear in Scanhip Arthroplasty with a 22mm or 32mm Head. *Acta Orthop. Scand.*, 1996; 67(2)
- (131) Kumar P et al. Low Wear Rate of UHMWPe Against Zirconia Ceramic (9Y-P52) in Comparison to Alumina Ceramic and SUS 316L Alloy. *J. Biomed. Mat. Res.*, 1991; 25
- (132) 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.
- (133) 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.*, 1994; 76-A
- (134) Maloney WJ, Jasty M, Rosenberg A, Harris WH. Bone Lysis in Well Fixed Cemented Femoral Components. *J. Bone Joint Surg.*, 1990; 72-B
- (135) 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
- (136) Kabo JM, Gebhard JS, Loren G, Amstutz Hc. In Vivo Wear of Polyethylene Acetabular Components. *J Bone Joint Surg. Br.*, 1993; 75-3
- (137) 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* 1997; 48: 1003~1008
- (138) 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.
- (139) Chen, PC, mead, EH Pinto, JG, Colwell, CW. Polyethylene wear debris in modular acetabular prostheses. *Clin Orthop.* 1995 Aug; (317): 44-56.
- (140) 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
- (141) 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.
- (142) Rosner BI, Postak PD, Greenwald AS. Cup/liner conformity of modular acetabular designs. Scientific Exhibit. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Orlando, FL, 1995 February 16-21
- (143) 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, 1999 February 4-8
- (144) 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

(145) Ries MD, Harbaugh M. Acetabular strains produced by oversized press fit cups. *Clin Orthop.* 1997 Jan; (334): 276-81

(146) 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.*, 2001 Nov; 83: S116-22

### 3. 議論に使用したパワーポイント及び資料

## 医療機器評価指標ガイドラインの策定分野

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	検討されている具体例
II	ナビゲーション医療	ナビゲーション医療(手術ロボット)
VI	体内埋め込み型材料	生体親和性インプラント(人工骨・人工関節)
VII	再生医療	細胞シート

事務局 審査WG: 国立医薬品食品衛生研究所  
開発WG: 産業技術総合研究所

## 生体親和性インプラント開発WG委員

◎ は座長

飯田 寛和	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式会社 研究開発統括部研究部 部長
藏本 孝一	ナカシマプロペラ株式会社 ナカシマメディカル事業部 部長
高取 吉雄	東京大学大学院 医学系研究科 整形外科学 准教授
◎ 中村 孝志	京都大学大学院 医学研究科 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
水野 均	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社 代表取締役社長
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 教授
安永 裕司	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 教授
龍 順之助	日本大学 医学部 整形外科学講座 主任教授

(事務局)

岡崎 義光	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 高機能生体材料グループ主任研究員
本間 一弘	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 副研究部門長

## 開発ガイドラインの検討体制

### 体内埋め込み型材料開発WG

#### TF1 人工骨関連

大槻主税(名古屋大学) 井村浩一(コハレントマテリアル(株))  
 中島武彦(ペンタックス(株)) 渡辺一博(オリンパス(株))  
 服部昌晃(日本特殊陶業(株)) 杉野篤史(ナカシマプロペラ(株))

#### TF2 骨温存型人工関節

松下富春(中部大学)  
 土居憲司(ナカシマプロペラ(株))  
 住谷健二(瑞穂医科工業(株))  
 大森健一(小林製薬(株))

#### TF1

#### TFにおける活動内容

#### TF2

ハイブリッド人工骨・骨補填材の開発動向、人工骨の分類および分類に応じた力学的な前臨床試験項目の現状と問題点を中心に素案を検討する。

次世代(高機能)人工関節を開発する際にどのような考え方、評価方法が重要となるのか耐久性等の工学的評価方法を中心に有用な試験方法の検討及び素案を検討する。

#### TF1

#### 会議 開催日

#### TF2

- ・第1回 12月11日(火)
- ・第2回 1月11日(金)
- ・第3回 1月24日(木)
- ・第4回 3月5日(水)

- ・第1回 12月21日(金)
- ・第2回 1月16日(水)
- ・第3回 2月8日(金)

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

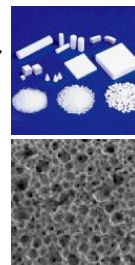
### 体内埋め込み型材料(生体親和性インプラント)開発WG

WGメンバー：10名

飯田 寛和 関西医科大学 整形外科 主任教授	上野 勝 日本メディカル(株) 研究開発統括部 研究部長	※座長
藏本 孝一 ナカシマプロペラ(株) ナカシマプロペラ事業部 部長	高取 吉雄 東京大学大学院 医学系研究科整形外科 准教授	
※中村 孝志 京都大学大学院 医学研究科 整形外科 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 材料・生体機能学 教授	安永 裕司 広島大学大学院 人工関節・生体材料学 教授	
龍 順之助 日本大学 医学部 整形外科 主任教授	水野 均 オリジンパステルモバイオマテリアル(株) 社長	

#### 平成19年度の活動

- ・開発WG: 2回開催(1月31日, 3月14日), タスクフォース(TF)の導入
- ・TF1: ハイブリッド人工骨・骨補填材(人工骨+骨形成促進物質等の補助作用の組み合わせ)に関して力学的試験項目を検討, 4回開催
- ・TF2: 低侵襲性で骨温存しつつ部分的に置換し, 20年以上の長期間使用できるタイプの次世代(高機能)人工関節の力学的試験項目を検討, 3回開催
- ・現状の試験方法の問題点、推奨試験項目の検討
- ・推奨値を検討するため耐久性試験などを実施



・骨補填材



・変形性関節症 ・人工股関節  
 ・大腿骨骨折等

#### 平成19年度における検討内容

- ・TF1(人工骨関連)及びTF2(次世代人工関節関連)で検討した内容に基づき、ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン案および次世代(高機能)人工関節開発ガイドライン案の2件を中心に検討した。
- ・カスタムメイドインプラントのガイドラインに関しては、人工股関節を例に考え方を検討したが、技術的に可能であり、継続審議をお願いすることとした。また、ナノ表面技術等を活用した人工骨・高機能人工膝関節の開発ガイドラインに関して検討することは、新製品の国際的な開発動向から今後重要となるとの要望が出された。

## 平成19年度の開発WG成果(1)

### ハイブリッド型人工骨・骨補填材の開発ガイドライン(案)の骨子

#### (1)序文

構造体としての人工骨とBMP(Bone Morphogenetic Protein)等の成長因子或いは薬理作用のある物質(抗生物質等)を組み合わせたハイブリッド人工骨・骨補填材は、次世代型人工骨として開発の推進が望まれている。

#### (2)開発ガイドライン策定の目的

人工骨・骨補填材そのものの機能を発揮すると同時に、BMP、ペプチドやb-FGF(basic-Fibroblast Growth Factor)及びVEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)などの骨形成促進作用が期待できる物質と組み合わせたもの、或いは抗生物質との組み合わせなどの補助作用によって、種々の機能が促進されるハイブリッド人工骨・骨補填材を開発するための前臨床試験項目を示すことが、本ガイドラインの目的である。

#### (3)人工骨・骨補填材の位置づけ

人工骨・骨補填材は、骨の欠損部・空隙部や骨の連続性のない部分を補填する用途で用いられる。

#### (4)人工骨・骨補填材の分類

・使用目的からの分類 ・使用部位による分類 ・形状からの分類 ・生体活性からの分類について記載。

#### (5)前臨床試験(力学試験)項目

##### 5-1. 原材料

##### 5-2. 原材料の生物学的安全性試験

##### 5-3. 母材の性能評価試験: 構成成分、気孔率、組織又は形態観察、曲げ強度試験、圧縮強度試験、硬化特性評価、動物試験

#### (6)ハイブリッド人工骨・骨補填材の前臨床試験項目

##### 6-1. ハイブリッドによる化学的試験: 第3成分の生成がないことの確認、放出性の評価

##### 6-2. ハイブリッドによる物理的試験

##### 6-3. ハイブリッドによる有効性の評価

#### (7)その他の基礎的な事項

#### (8)関連通知

## 平成19年度開発WG成果(2)

### 次世代(高機能)人工股関節開発ガイドライン(案)の骨子

#### (1)序文

わが国は、先進的な材料技術を保有しており、様々な機能を付与した高機能人工股関節を開発する技術的ポテンシャルは、世界のトップレベルにある。低侵襲性で骨を可能な限り温存しつつ部分的に置換し、20年以上の長期間使用できるタイプの人工関節は、次世代型人工関節として開発の推進が望まれている。本開発ガイドラインは、製品の品質、性能等を検証するための前臨床試験方法の明確化を目的として取りまとめたものである。

#### (2)開発ガイドラインの適応範囲

新材料技術と新設計・製造技術を融合させ、(1)高潤滑・低摩耗タイプ、(2)骨を温存し骨と早期に固定し長期間維持するタイプ:骨との早期固定及び長期間固定力の高い表面処理技術、骨形成促進因子を付与する新技術の採用等、及び骨切除量の小さい新デザインの採用等が開発ガイドラインの適応範囲としてイメージできる。

#### (3)前臨床試験(力学試験)項目

##### 3-1. 素材自身の評価: 原材料の記載、原材料の生物学的安全性試験、素材の工学的試験項目、新規ポリマー素材の試験項目、セラミックス新素材の試験項目、金属材料新素材の試験項目、骨頭、カップ及びステム用素材の特性評価項目

##### 3-2. 構造及び形状・寸法等のデザイン情報の記載に関する考え方

ポリエチレンカップ、金属カップ、骨頭、ステム等の寸法情報

##### 3-3. 製品の力学的性能評価: 組み合わせ部の評価、ステムの耐久性試験、複数サイズに関する試験、セラミックス製骨頭の圧縮試験、股関節の可動域、摺動部の耐久性試験、表面改質層の評価、表面処理部の母材との接合強度、骨との密着強度評価、滅菌による安定性

#### (4)その他の基礎的な事項

#### (5)関連通知



## 医療機器のクラス分類と薬事申請での分類

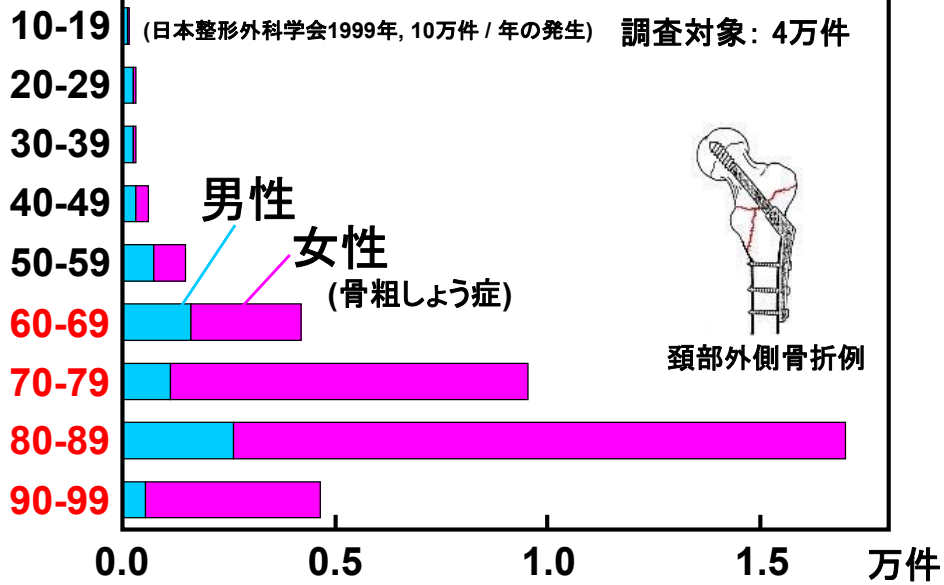
クラス	分類	例	薬事申請での分類						
I	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いもの。	血液分析装置等体外診断装置、X線フィルム、メス・ハサミ等、歯科技工用用品等	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">一般医療機器</div> <p style="text-align: center; color: red; font-weight: bold;">承認不要</p>						
II	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いもの。	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; width: fit-content; margin: 0 auto;">管理医療機器</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-right: 1px solid black; padding: 5px;">厚生労働大臣が基準を定めた品目</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">JIS等基準のない承認対象品目</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; border-right: 1px solid black;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 5px;">第三者認証機関による認証</td> <td style="padding: 5px;">厚生労働大臣による承認</td> </tr> </table>	厚生労働大臣が基準を定めた品目	JIS等基準のない承認対象品目	↓	↓	第三者認証機関による認証	厚生労働大臣による承認
厚生労働大臣が基準を定めた品目	JIS等基準のない承認対象品目								
↓	↓								
第三者認証機関による認証	厚生労働大臣による承認								
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; width: fit-content; margin: 0 auto;">高度管理医療機器</div> <p style="text-align: center;">↓</p>						
IV	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	<p style="color: red; font-weight: bold;">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)</p>						

## 外科インプラント用関連JIS規格一覧

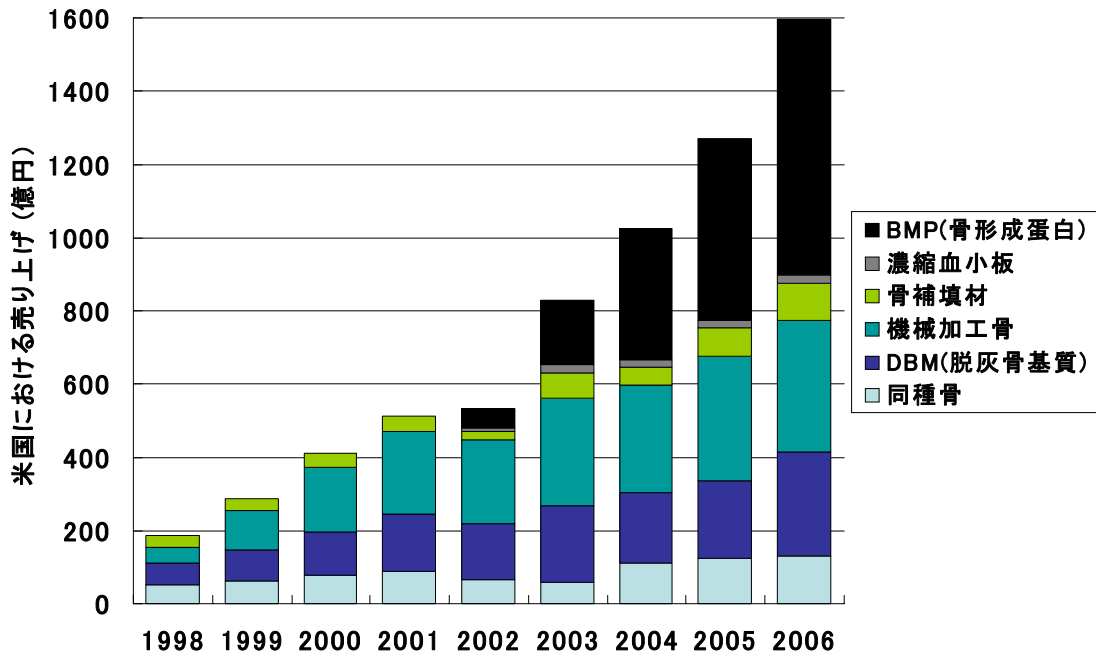
- JIS T 0993-1:2004 医療機器の生物学的評価-第1部: 評価および試験方法
- JIS T 0301:2000 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法
- JIS T 0302:2000 金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法
- JIS T 0303:2000 人工関節用材料のピンオンディスク法による摩耗試験方法
- JIS T 0304:2002 金属系生体材料の溶出試験方法
- JIS T 0305:2002 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法
- JIS T 0306:2002 金属系生体材料の不動態皮膜のX線光電子分光法(XPS)による状態分析
- 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-モリブデン鑄造合金
- 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

## 高齢者の大腿骨頸部骨折の増加の例

年齢



## 米国での人工骨・骨補填材の推移の例



出典: Bone-graft Substitutes: Facts, Fictions & Applications, 74<sup>th</sup> Annual Meeting, February 14-17, 2007, American Academy of Orthopaedic Surgeons

## 骨補填材・人工骨の分類の例

### I. 使用目的

- A 骨内の骨欠損部の補填: 良性骨腫瘍の治療等
- B 外形が骨形状を持つ骨欠損部の補填: 広範囲の切除を要する悪性腫瘍の治療等
- C 骨と骨の連結を行う人工骨: 椎体間固定等

### II. 使用部位

- A 荷重がほとんど加わらない部分: 長管骨内部の海綿骨の欠損補填等
- B 主に海綿骨で荷重を支えている部分: 脊椎椎体内海綿骨および大腿骨海綿骨の補填
- C 大きな荷重を支える人工骨: 椎体間固定および長管骨の皮質骨の欠損補填等

### III. 形状からの分類

- A 顆粒状
- B ペースト状
- C ブロック状
- D 生体骨の形状を持つもの

### IV. 生体活性からの分類

- A 生体とまったく反応しない材料: 金属, ジルコニアセラミックス等
- B 生体内で骨伝導能を有し骨と化学的に結合する材料: 水酸アパタイト等
- C 生体に吸収されて消失する材料: ポリ乳酸等
- D 生体に吸収されつつ置換される材料: リン酸三カルシウム(TCP)等
- E 薬理作用(骨形成因子等)のある材料

## 生体材料の骨組織に対する適合性による分類の例

### 1. Biotolerant material

(生体内で実質細胞からは皮膜によって隔離される材料)\*  
ステンレス鋼, Co-Cr-Mo, ポリエチレン, シリコーンゴム等

### 2. Bioinert material

(生体内で材料周囲に極めて薄い皮膜しか形成しない材料)\*  
チタン合金, アルミナ, ジルコニア, カーボン等

### 3. Bioactive material

(生体内で材料表面が活性となり、骨と反応する材料)\*  
水酸アパタイト, Cerabone A-W®, Bioglass®, Si含有水酸アパタイト, 炭酸カルシウム等

### 4. Bioresorbable material

(生体内において分解・吸収される材料)\*  
β型リン酸三カルシウム, ポリ乳酸, ポリグリコール酸, フィブリン等

### 5. Combination material

(2種以上の材料あるいは、材料と生理活性物質を組み合わせる新しい機能を付与した材料)\*\*  
セラミックス製人工骨+抗生物質, Bone Morphogenetic Protein, 生理活性ペプチド等

### 6. Cell- and Gene-activating material

(生体内において分子レベルで特定の細胞反応を示す材料)\*\*\*  
次世代材料

\*山室隆夫, 大西啓靖, “整形外科 医用材料マニュアル”, 金原出版株式会社, pp. 81-88, 1992., \*\*有識者の意見を参照, \*\*\*Hench LL, Polak JM, “Third-Generation Biomedical Materials”, Science 2002, 295, pp.1014-1017.

## 骨補填材の種類および関連素材規格のまとめ

1. 脊椎等の**荷重部** : Ti材料等
2. 顎骨や頭蓋骨等の**非荷重部** : バイオセラミックス, Tiメッシュ等

### バイオセラミックス

生体不活性 : 人工関節摺動部材等

**生体活性** : 水酸アパタイト;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  焼結体等

**生体吸収性** :  $\beta$ -リン酸三カルシウム( $\beta$ -TCP);  $3\text{CaOP}_2\text{O}_5$ 等

### 素材規格

水酸アパタイト ISO 13779-1, ASTM F 1185

$\beta$ -TCP ASTM F 1088

不純物の量  $\text{Pb} \leq 30 \text{ ppm}$   $\text{Hg} \leq 5 \text{ ppm}$   $\text{Cd} \leq 5 \text{ ppm}$   $\text{As} \leq 3 \text{ ppm}$

事務連絡 医療機器審査 No.19

「医療用具の製造承認申請書における原材料記載について」

骨補填材の写真, 組織, 化学組成, 熱処理・加工の履歴,

かさ密度, **圧縮強度**, **気孔率**, 結晶粒径, 結晶化度, 純度等

## 骨補填剤の前臨床試験の例

新製品開発の目標: **気孔率**, **気孔径**, **連通孔**の制御

### 1. 物理的性質(制御因子)

- ・化学組成, 相(結晶構造), 粒子サイズ
- ・**気孔の形状**, **量および直径**, **連通性**
- ・薬剤等を導入する空間

### 2. 生物学的試験→生物学的試験のガイドライン

GLP試験: 細胞毒性, 感作性, 遺伝毒性,  
埋植試験

### 3. 化学的試験

**溶解速度**, 溶出試験

### 4. 力学試験

**圧縮強度**, 曲げ強度, (注入試験)

### 5. 動物試験

生体骨との結合性, **吸収性**, 引抜き試験

### 気孔率の測定方法

ISO 15901-1: 2005

Pore size distribution and porosity of solid materials by mercury porosimetry and gas adsorption

—Part 1: Mercury porosimetry

ISO 15901-2: 2006

—Part 2: Analysis of mesopores and macropores by gas adsorption

ISO 15901-3: 2007

—Part 3: Analysis of micropores by gas adsorption

ISO 18754: 2003

Fine ceramics (advanced ceramics, advanced technical ceramics) –Determination of density and apparent porosity

FDA Guidance: Resorbable Calcium Salt Bone Void Filter Device; for Industry and FDA

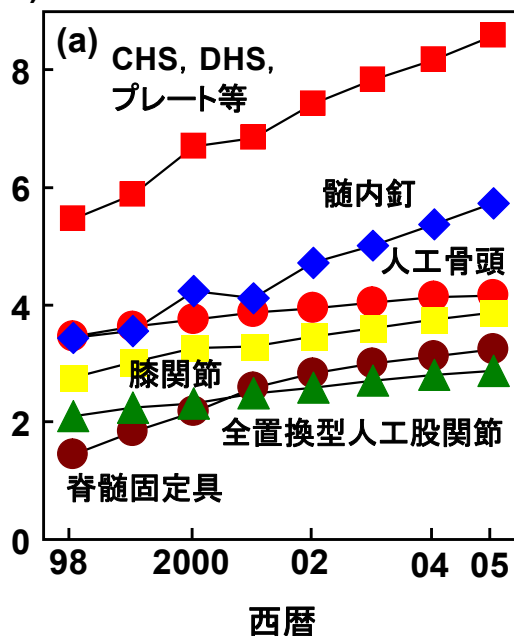
## 生体活性セラミックス人工骨・補填材の例(国内)

販売	商品名	製造元	組成 <sup>(*)</sup>	形状	形態
1985	アバセラム	旭光学工業(現ペンタックス)	HAp	顆粒, 成形体	緻密体, 多孔体
1987	ポーンセラムP	住友セメント(現リッパースタイル(株)イマテリアル)	HAp	顆粒, 成形体	多孔体
1987	ボンフィル	三菱鉱業セメント(現ペンタックス)	HAp	顆粒, 成形体	多孔体
1989	オステオグラフト-S	京セラ(現日本碍子(株)イマテリアル)	HAp	顆粒, 成形体	多孔体
1990	セラタイト	日本特殊陶業	HAp+ $\beta$ TCP	顆粒, 成形体	緻密体, 多孔体
1990	セラポーン	日本電気硝子	AWGC	顆粒, 成形体	緻密体, 多孔体
1994	ポーンセラムK	住友大阪セメント(現リッパースタイル(株)イマテリアル)	HAp	成形体	緻密体
1999	オスフェリオン	オリンパス(現リッパースタイル(株)イマテリアル)	$\beta$ TCP	顆粒, 成形体	多孔体
2000	バイオベックス	三菱マテリアル(現ペンタックス)	$\alpha$ TCP+TeCP+DCPA	セメント	ペースト
2002	バイオベックス-R	三菱マテリアル(現ペンタックス)	$\alpha$ TCP+TeCP+DCPA	セメント	ペースト
2003	ネオポーン	東芝セラミックス(現コバルト(株)イマテリアル)	HAp	顆粒, 成形体	多孔体
2005	セラベスト/リマフィクス	日本特殊陶業	TeCP+DCPA	セメント	ペースト
2006	アバセラム-AX	ペンタックス	HAp	顆粒, 成形体	多孔体
2006	オスフェリオン60	リッパースタイル(株)イマテリアル(現リッパースタイル(株)イマテリアル)	$\beta$ TCP	顆粒	多孔体

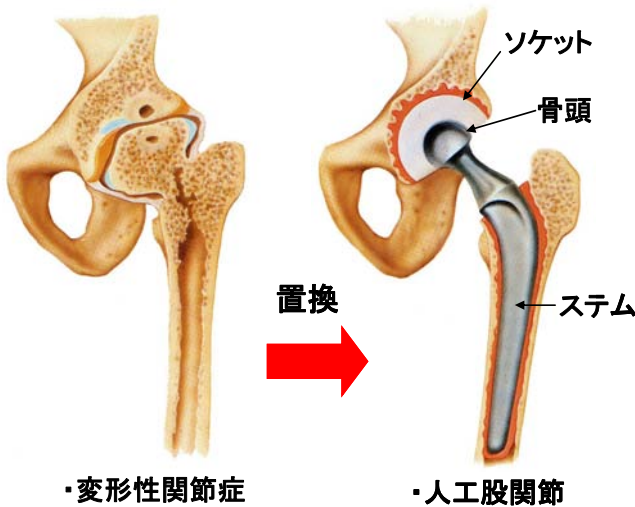
(\*) HAp: ハイドロキシアパタイト、TCP: リン酸三カルシウム、AWGC: アパタイト-ウォラストナイト分散結晶化ガラス  
TeCP: リン酸四カルシウム、DCPA: リン酸水素カルシウム無水和物

## 整形インプラントの使用数の変化

総数  
(万个)



## 人工股関節置換術の例(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

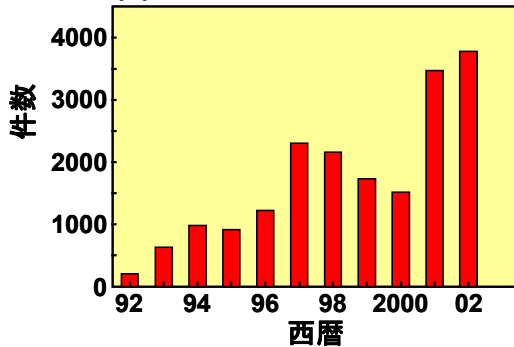
- ・寝たきりの解消
- ・関節の疼痛の消滅(無痛性の獲得)



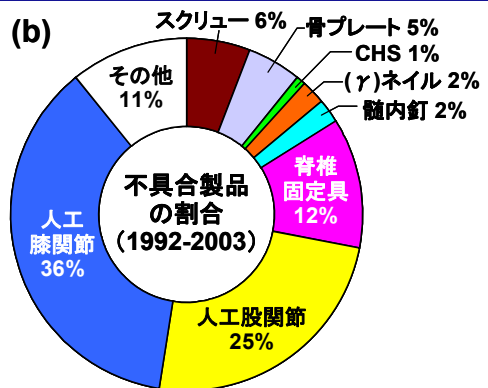
人工股関節製品のイメージ

## 米国FDA DB不具合件数の推移

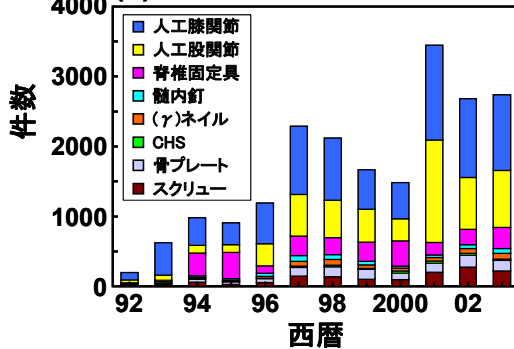
(a) 整形分野の不具合の推移



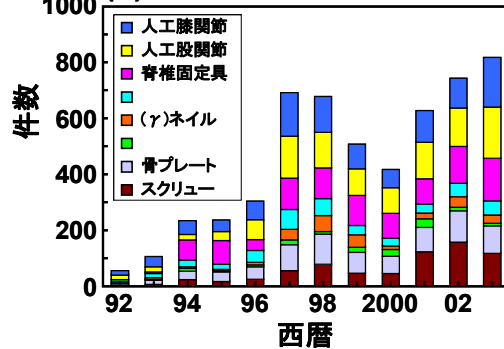
(b)



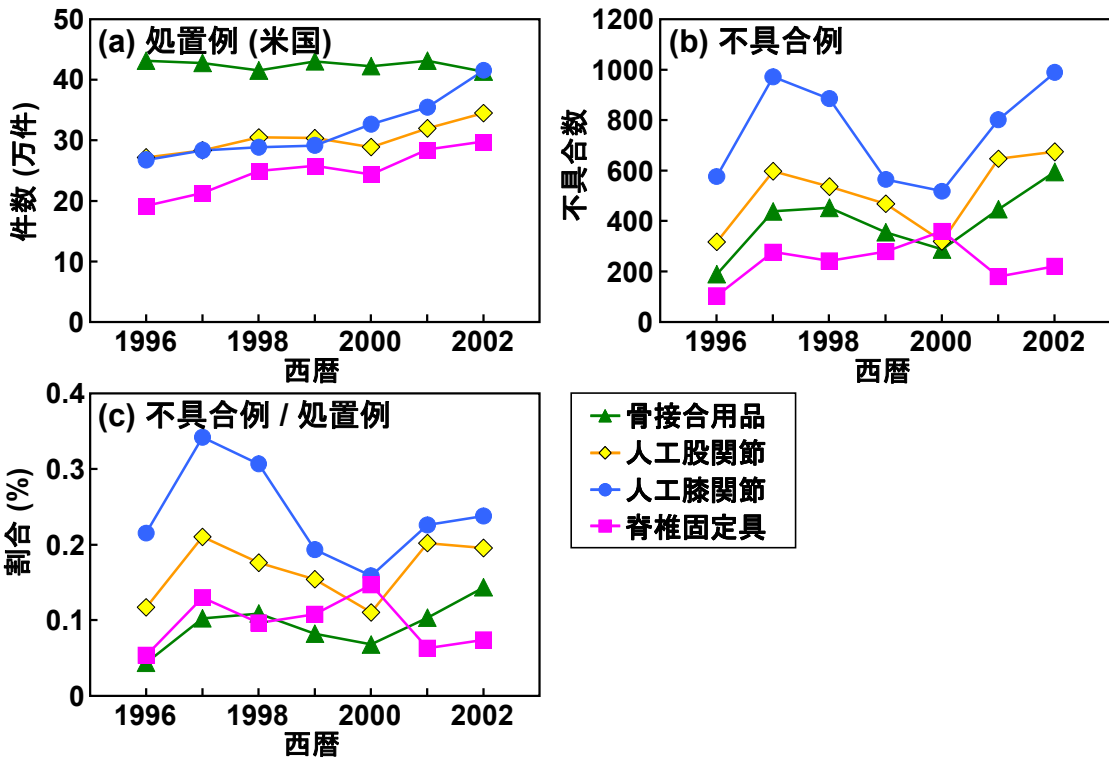
(c) 全不具合件数



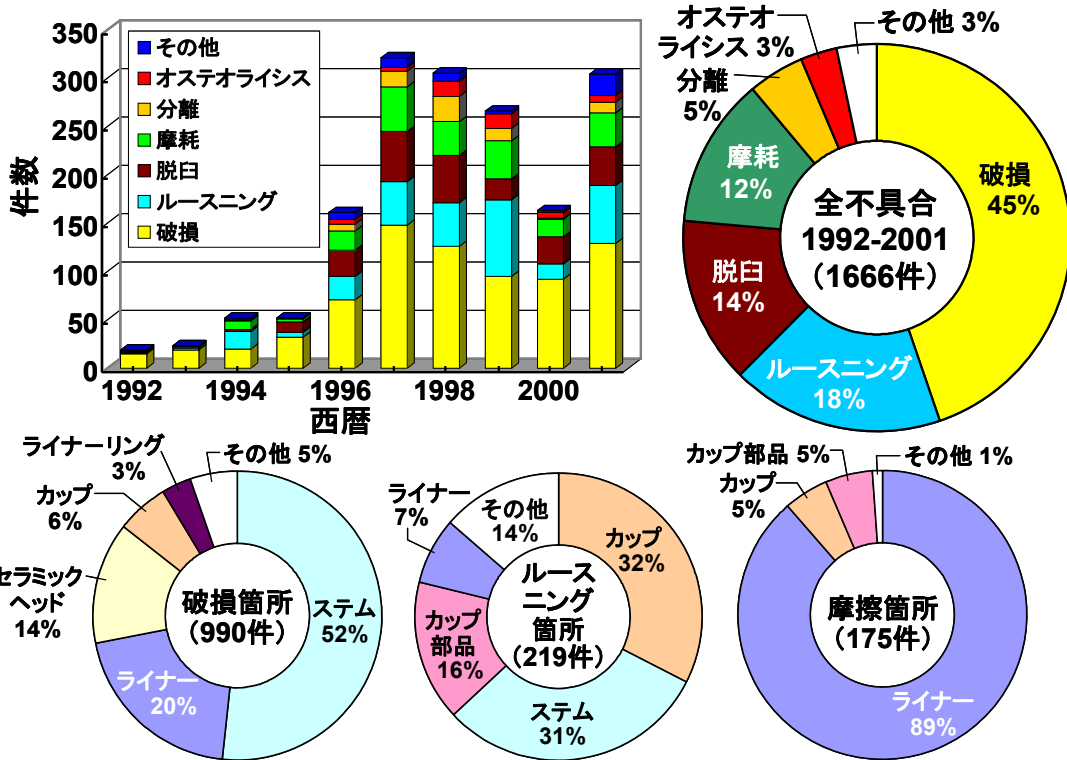
(d) 破損件数の推移



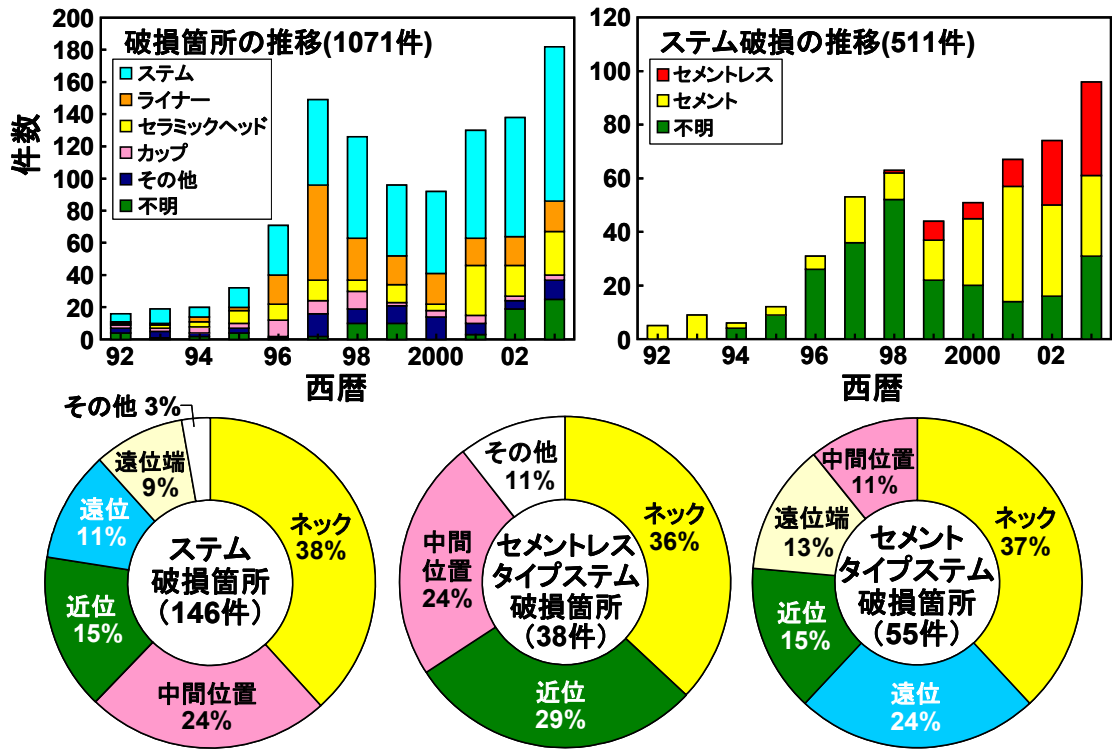
## 米国での不具合発生率の推定



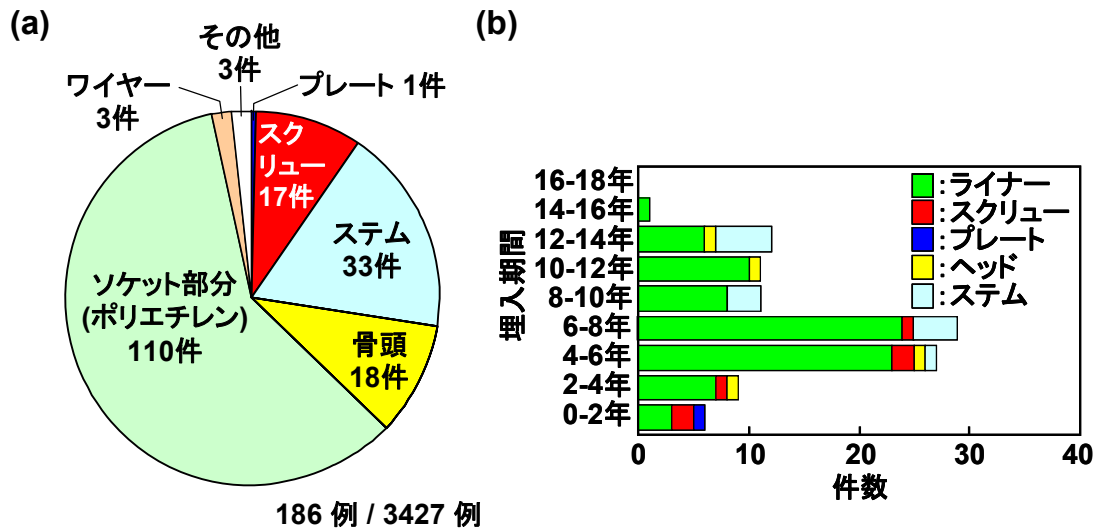
## 米国での人工股関節の不具合箇所のまとめ



## 米国での人工股関節の破損箇所の変化



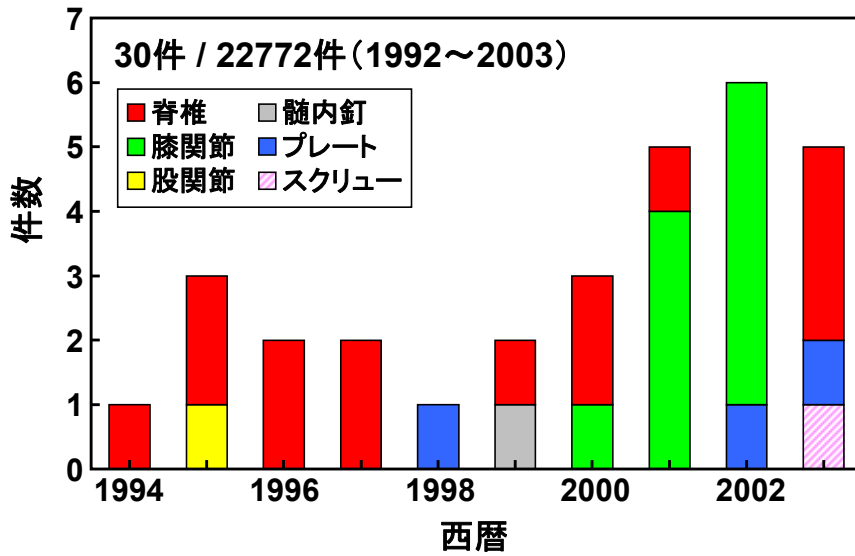
## 国内誌での破損報告のまとめ



(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

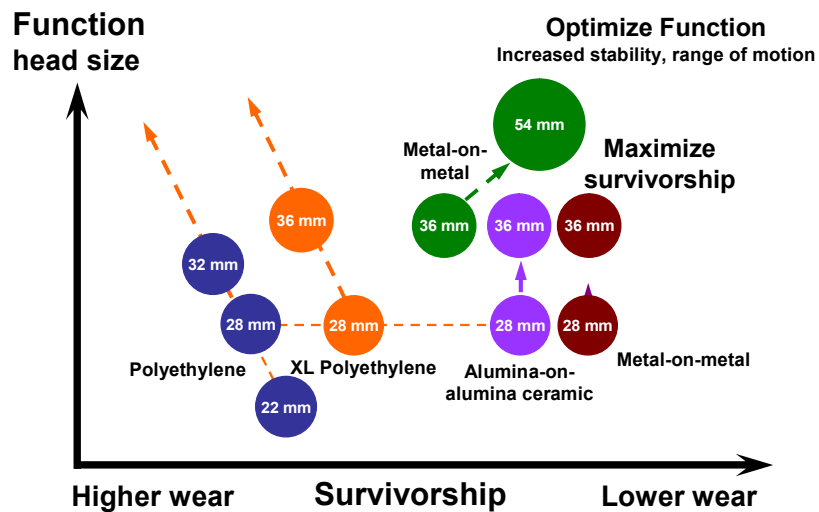


## 米国での金属過敏症の件数の推移のまとめ

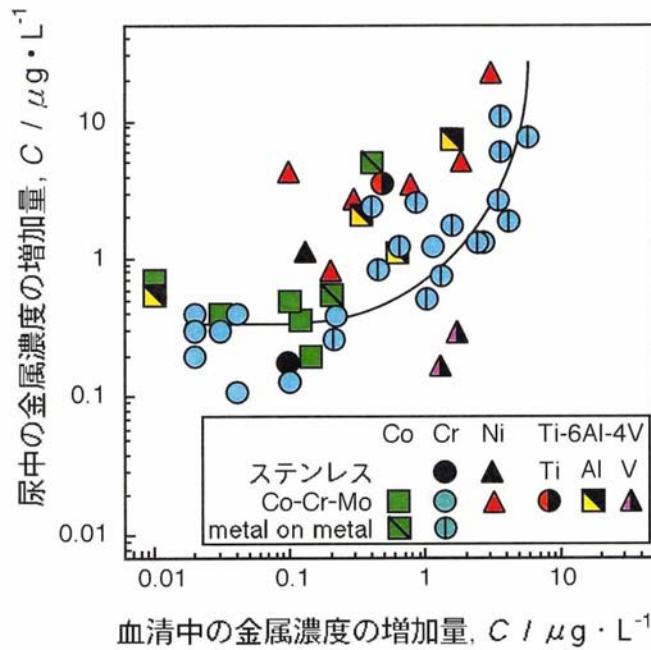


膝関節2件, 脊椎固定具2件については, ニッケルアレルギー  
 接触皮膚炎とインプラントでは, メカニズムが大きく異なる

## 人工股関節の骨頭サイズの変化の推移



## 人工関節からの金属イオンの溶出(症例報告のまとめ)

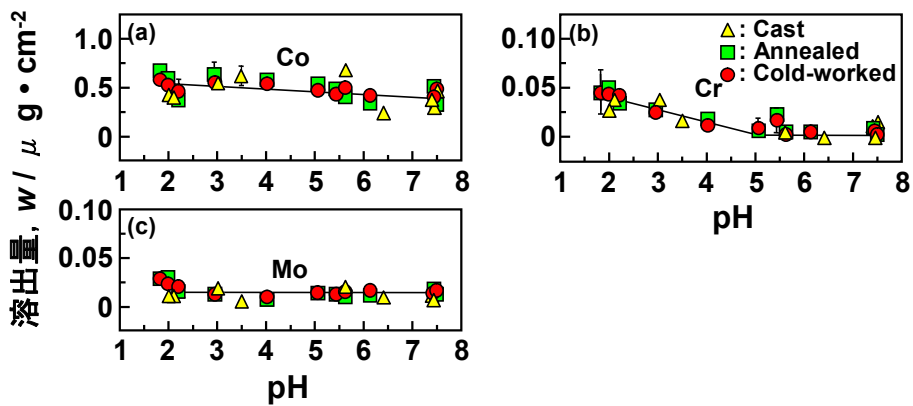


ステンレス製 Hip	20
Co-Cr-Mo(ASTM F 75)	160
うち <b>Metal on metal</b>	92
コントロール	68
Ti-6Al-4V Hip	42
Knee	42
コントロール	21

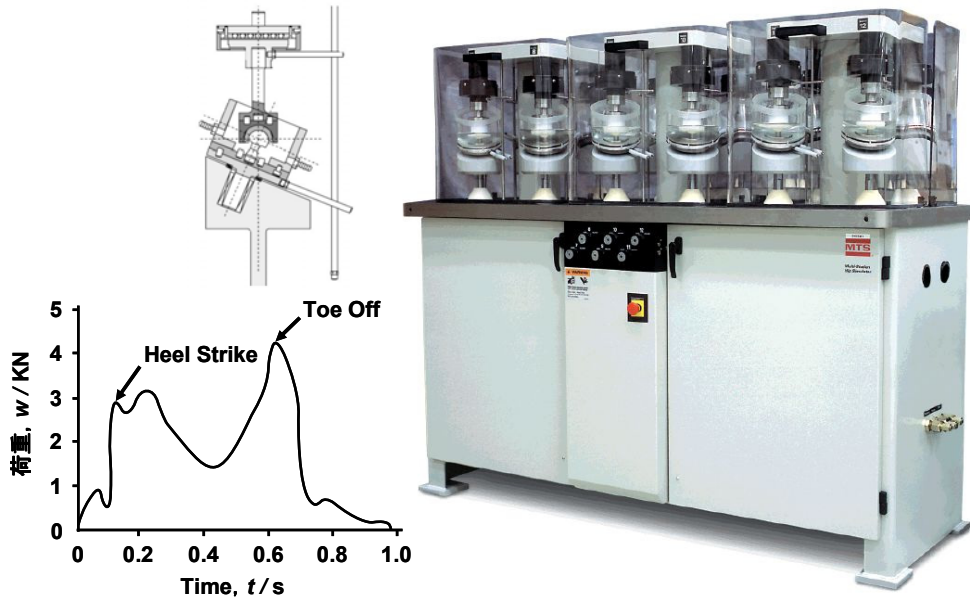
計 284 例

ステンレスからの**Ni**の溶出：極小  
Ti-6Al-4Vからの**V**の溶出：極小

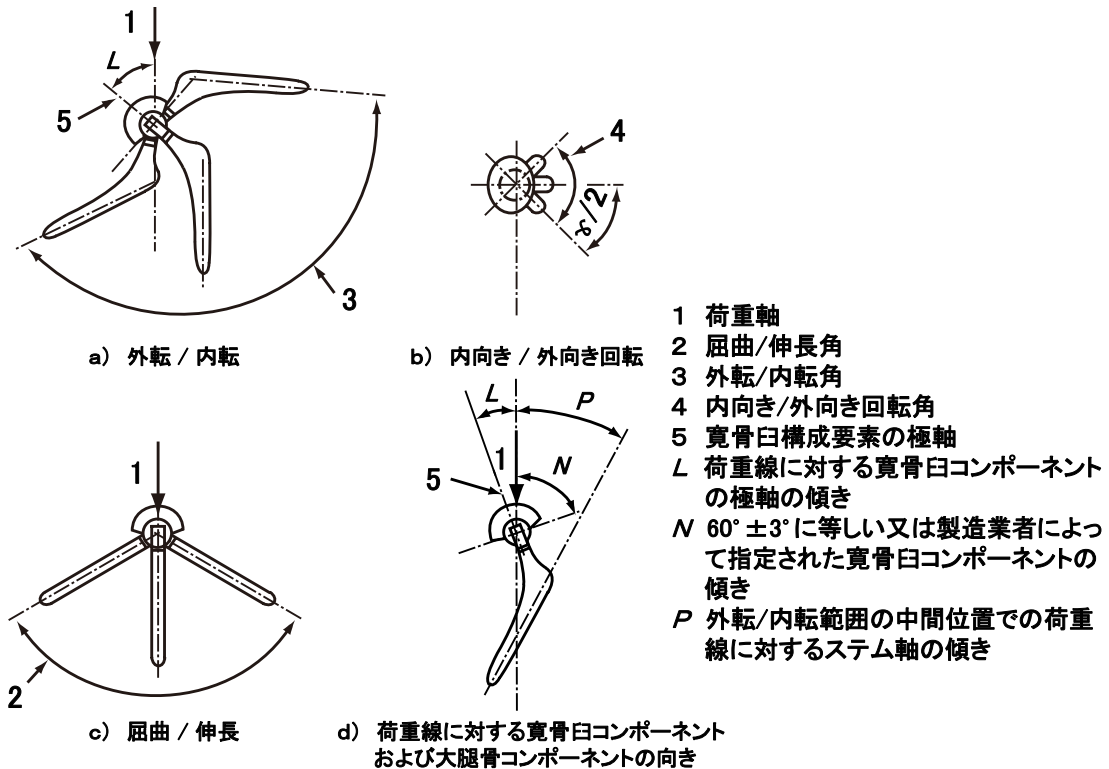
## Co-Cr-Mo合金の溶出量に及ぼすpHの影響



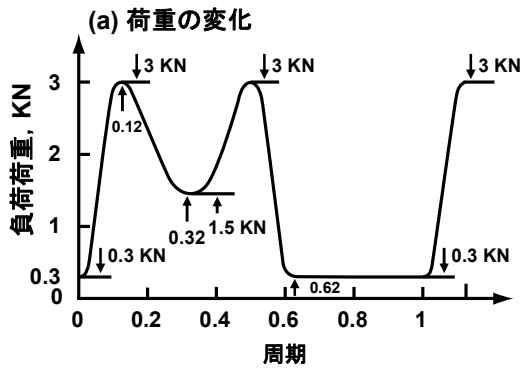
## 人工股関節摺動部の耐久性試験機の例



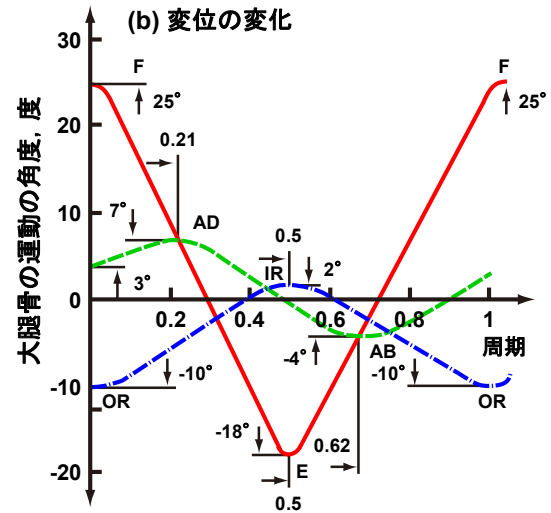
## 人工股関節の力学的動きのまとめ



## 股関節の動きをシミュレートする波形および負荷条件：4軸制御

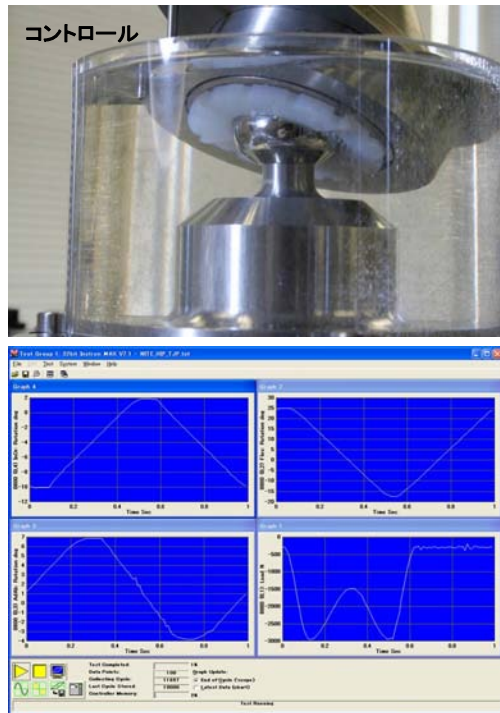
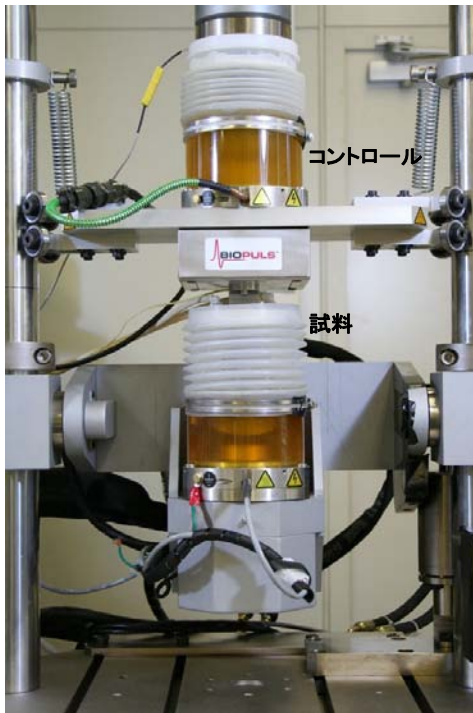


- ・周波数：1 Hz
- ・固定方法の検討
- ・制御パラメーターの制御条件の検討
- ・測定サイクル：100万回毎  
→  $5 \times 10^6$ 回まで



- AB — 外転
- AD — 内転
- E — 伸長
- F — 屈曲
- IR — 内向き回転
- OR — 外向き回転

## 摺動部の耐久性試験



摩耗量：数mg/100万サイクル

## 人工股関節の耐久性試験の手順

### 【摩耗試験】

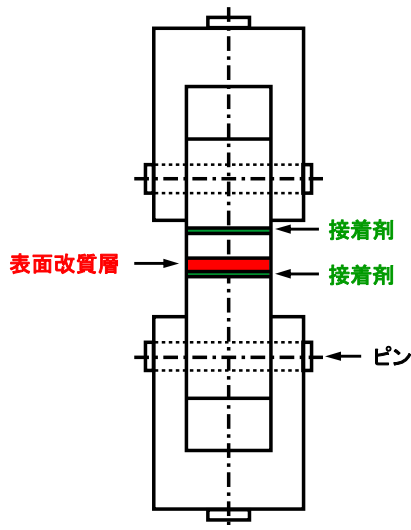
1.  $1 \pm 0.1$  Hzの周波数。
2. 超純水を加えることで、蒸発によって失われた水分を補充。  
少なくとも $5 \times 10^5$ サイクルごとに潤滑液を交換。
3.  $5 \times 10^5$ サイクルと $1 \times 10^6$ サイクルで、その後は $1 \times 10^6$ サイクルごとに試験を停止して摩耗量を計測。
4. 摩耗量の計測後、試験試料とコントロールを洗浄し、試験機に取り付け直す。
5.  $5 \times 10^6$ サイクルで試験終了。

### 【試験試料の準備】

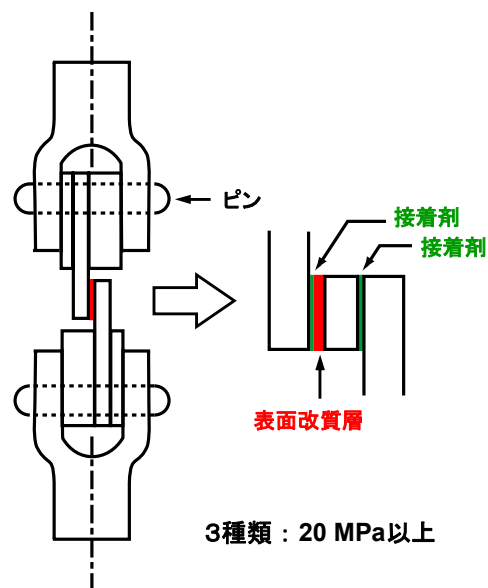
1. 試験試料およびコントロールを潤滑液中に $48 \pm 4$ 時間浸漬。
2. 超音波洗浄機で洗浄。
3. 超純水中で10分間振動。
4. 超純水で濯ぐ。
5. 洗剤中で10分間超音波洗浄。
6. 超純水で濯ぐ。
7. 超純水中で10分間振動。
8. 超純水で濯ぐ。
9. 超純水中で3分間振動。
10. 超純水で濯ぐ。
11. 真空乾燥チャンバーで乾燥(真空度: 13.33 Pa以下)。
12.  $N_2$ ジェットで乾燥。
13. イソプロパノールに5分間浸漬。
14.  $N_2$ ジェットで乾燥後,  $13.3 \pm 0.13$  Pa以下の真空で少なくとも30分間乾燥。
15. 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。

## 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



この報告書は、平成19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19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@aist.go.jp](mailto:human-ws@aist.go.jp)