

平成 23 年度戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発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(高生体適合性[カスタムメイド]インプラント)
開発WG 報告書

平成 24 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分野 高生体適合性（カスタムメイド）インプラント開発 WG 委員名簿
 （敬称略、※座長、五十音順）

石坂 春彦	ナカシマメディカル株式会社 営業部 課長
伊藤 泰之	東海部品工業株式会社 専務取締役
伊藤 由美	日本ストライカー株式会社 マーケットディベロップメント薬事開発部 部長
上野 勝	日本メディカルマテリアル株式会社 品質保証統括部長
齋藤 知行	横浜市立大学大学院 医学研究科運動器病態学 教授
佐藤 徹	株式会社オーミック 取締役副社長
※勝呂 徹	東邦大学 医学部 整形外科学 主任教授
鈴木 昌彦	千葉大学 大学院医学部研究院 整形外科学 教授
住谷 健二	瑞穂医科工業株式会社 開発部 部長
中川 晃一	東邦大学医療センター 佐倉病院 整形外科 准教授
久森 紀之	上智大学 理工学部 機能創造理工学科 准教授
松下 隆	帝京大学 医学部 整形外科 主任教授
龍 順之助	日本大学 総合科学研究所 教授（龍東京国際クリニック院長）
若林 尚伸	バイオメット・ジャパン株式会社 研究開発部 部長

開発 WG 事務局

岡崎 義光 産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門

体内埋め込み型材料分野 高生体適合性（カスタムメイド）インプラント開発 WG 委員会
開催日程

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 23 年 10 月 17 日（月）

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 23 年 11 月 9 日（水）

第 3 回開発 WG 委員会

開催日 平成 23 年 12 月 14 日（水）

第 4 回開発 WG 委員会

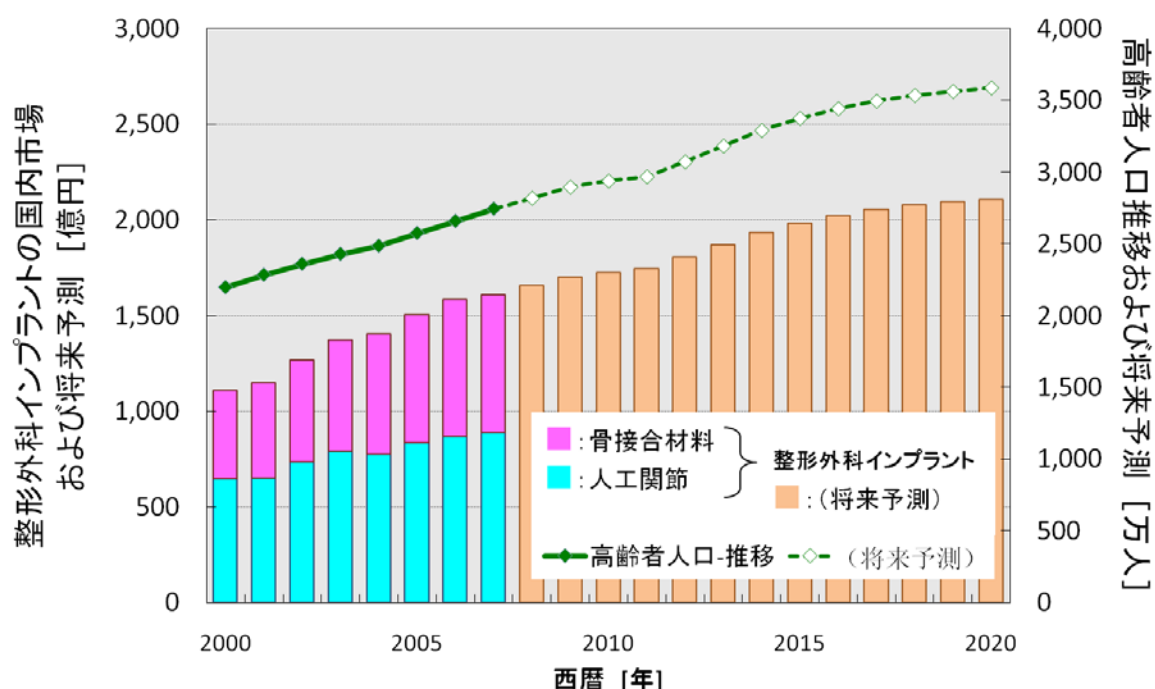
開催日 平成 24 年 1 月 18 日（水）

目 次

1. 当該技術分野の概要.....	1
2. ガイドライン作成の意義.....	1
3. ガイドラインの検討概要.....	2
4. ガイドラインの検討過程.....	4
5. ガイドラインの検討結果.....	8
高生体適合性(カスタムメイド)人工膝関節の開発ガイドライン 2011 (案)	
6. 英文版ガイドライン.....	53

1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入する手術が急速に増加する傾向にある（図1）。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などからカスタム化が可能となりつつある。人工膝関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合理化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



日本の将来推計人口(2006年12月推計)／国立保障・人口問題研究所 および
 メディカルバイオニクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析(2008年版)／矢野経済研究所

図1 インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン作成の意義

本開発ガイドラインの目的は、我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および体系的な整理が重要となる。

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが求められている。高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの活用により、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現、インプラントの長寿命化(耐用年数の増加)、再置換手術の減少、再手術のしやすさおよび成績向上等数々の患者に対するメリットが増加する。

3. 開発ガイドラインの検討概要

4回の開発WG委員会を開催（23年10月17日、11月9日、12月14日、24年1月18日）し、カスタムメイド人工膝関節に関する開発ガイドラインを議論した。また、カスタムメイド製品の開発動向調査、文献動向調査および耐久性を中心に実証試験を実施した。

主な検討内容としては、患者個々の求める性能と骨格構造に最適化されたカスタムメイド人工膝関節に関する開発ガイドラインの取りまとめ、カスタムメイド人工関節を開発する際に有用となる考え方、技術動向、および力学試験項目などに関して検討した。

3.1 平成23年度における検討内容

(1) 開発ガイドラインの適応範囲

高生体適合性(カスタムメイド)インプラントとは、基本となるインプラント（例えば、既存の承認済みインプラント）を、さらに個々の患者に適合する性能および骨格構造となるように最適化されたインプラントである。このガイドラインは、カスタムメイド人工膝関節を開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタムメイド製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な機械的試験方法などに関して記述する。

(2) 必要な技術イメージ

- ① 基本となるインプラントの承認・製造販売の実績を有する。
- ② 医師との密接な連携により、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、カスタムメイド製品を製造できる技術を有する。
- ③ カスタムメイド製品の力学的安全性（機械的性質）の検証（確認）および品質を検査できる技術を有する。
- ④ 必要とする期間内にカスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

(3) 必要とする症例のイメージ

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例においては、特に、高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが必要となる。

I. 先天異常

- ①骨・関節の先天異常
- ②骨・関節の発育異常
- ③先天性骨系統疾患
- ④代謝性骨疾患等

II. 外傷

- ①骨折（変形治癒等）
- ②関節内骨折

III. 疾病 — 関節疾患

- ①感染症（重度骨欠損等）
- ②関節リウマチ（ムチランス型等）

- ③変形性関節症
- ④骨粗しょう症等
- ⑤その他

IV. 再手術

- ①先行する骨切り手術後の再手術
- ②人工関節再置換

これらの疾患に基づくインプラント置換手術は、2015年までには20万件に急増するとも言われている。これらの一定割合の症例においては、骨形態の異常により、高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが必要と考えられる。特に、長寿命化の影響で再置換手術が増加傾向にあり、高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの必要性が増加している。

(4) 力学的性能試験

図2に例示したように高生体適合性(カスタムメイド)インプラントは、必要最小限の変更により高い適合性を得ることを目的とする。製品形状の改善により骨格構造との適合性が向上するため、最適化による耐久性の低下はないものと考えられる。耐久性への影響が懸念される場合には、力学試験および耐久性試験などによる強度評価を行う。

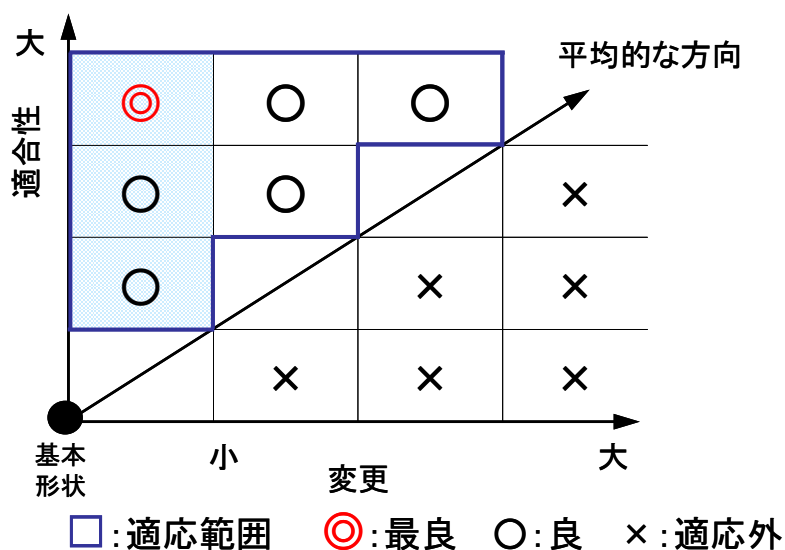


図2 高生体適合性インプラントの範囲

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第1回開発WG委員会

(1) 開催日：平成22年10月17日(月)

(2) 開催場所：オフィス東京 4階 L会議室

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、齋藤 知行、松下 隆、久森 紀之、鈴木 昌彦、中川 晃一、伊藤 泰之
石坂 春彦、佐藤 徹、上野 勝、住谷 健二、伊藤 由美、若林 尚伸

バイオメット・ジャパン株式会社：松本 政浩

経済産業省：村上一徳

医薬品医療機器総合機構：藤井 道子

国立医薬品食品衛生研究所：迫田 秀行、石川 格

産業技術総合研究所：山根 隆志、榎田 洋二

事務局：岡崎 義光、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1：(PPT資料)

- ①次世代医療機器評価指標・ガイドラインの整備事業
- ②提案した医療機器ガイドライン（平成17年度～平成21年度）
- ③整形インプラント製品のイメージ
- ④医療機器に対する国民の意識調査
- ⑤制定JIS一覧
- ⑥カスタムメイドインプラントの考え方
- ⑦人工関節のカスタム化の臨床的必要性（アンケート調査）：2010年
- ⑧カスタムメイドインプラントのイメージ
- ⑨人工股関節：審査WG委員名簿 開発WG委員名簿
- ⑩人工股関節のカスタム化項目（評価指標）
- ⑪平成22年度の開発WG委員会での成果
- ⑫大腿骨ステムのカスタム化について
- ⑬平成23年度カスタムメイドインプラント開発WG
- ⑭カスタムメイド製品の開発動向（米国）

資料2：人工膝関節のカスタム化の項目のイメージ

(5) 議事概要

初年度の開催にあたり、自己紹介後、座長として、東邦大学医学部整形外科勝呂徹先生が選出された。また、ガイドライン事業に関して今までの経緯及び今後の方針などが事務局より説明された。

- ・本年度の開発 WG 委員会に関しては、4 回開催(11 月 9 日、12 月 14 日、1 月 18 日) : 全て 16 : 00～18 : 00、 オフィス東京 4 階 L 会議室で行うこととした。
- ・人工膝関節のカスタム化の必要性に関して、勝呂先生より説明頂いた。
- ・今年度は、カスタムメイド人工膝関節に関して、実際に製品としてカスタム化可能な項目を開発 WG 委員会として検討することとした。
- ・臨床上の必要性を把握するため、臨床例、文献報告等の調査から必要性を把握することとした。
- ・実証試験(耐久性等の開発に有用な基礎データの取得など)を可能な限り実施し、ガイドラインの評価試験に反映させることとした。

4.2 第 2 回開発 WG 委員会

(1) 開催日 : 平成 23 年 11 月 9 日 (水)

(2) 開催場所 : オフィス東京 4 階 L 会議室

(3) 出席者

委員 : 勝呂 徹、龍 順之助、齋藤 知行、松下 隆、鈴木 昌彦、中川 晃一、
伊藤 泰之、石坂 春彦、佐藤 徹、上野 勝、住谷 健二、伊藤 由美、若林 尚伸
バイオメット・ジャパン株式会社 : 松本 政浩
経済産業省 : 村上 一徳
医薬品医療機器総合機構 : 藤井 道子
国立医薬品食品衛生研究所 : 迫田 秀行、石川 格
産業技術総合研究所 : 槇田 洋二
事務局 : 岡崎義光、本間一弘 (独立行政法人産業技術総合研究所)

(4) 配布資料

資料 1 : 第 1 回議事録 (案)
資料 2 : カスタム化の項目
資料 3 : 文献等

(5) 議事概要

- ・ カスタム化項目について詳細な検討を行った。
- ・ 臨床例、文献報告等の調査と製造技術動向を検討し、次回まとめをすることとした。
- ・ 次回以降の開催日を確認し、第 4 回を 1 月 18 日に開催することとした。

4.3 第 3 回開発 WG 委員会

(1) 開催日 : 平成 23 年 12 月 14 日 (水)

(2) 開催場所: オフィス東京 4階 L会議室

(3) 出席者

委員: 勝呂 徹、龍 順之助、齋藤 知行、松下 隆、久森 紀之、鈴木 昌彦、
中川 晃一、伊藤 泰之、石坂 春彦、上野 勝、住谷 健二、伊藤 由美、若林 尚伸
バイオメット・ジャパン株式会社: 松本政浩
経済産業省: 村上 一徳
医薬品医療機器総合機構: 藤井 道子
国立医薬品食品衛生研究所: 迫田秀行、石川格
産業技術総合研究所: 榎田洋二
事務局: 岡崎義光 (産業技術総合研究所)

(4) 配布資料

資料1: 第2回議事録(案)
資料2: カスタム化文献の要約

(5) 議事概要

- ・ 人工膝関節の適応症例、文献概要報告、カスタム化項目について詳細な検討を行った。
- ・ 実証試験の内容に関して、治具(大腿骨コンポーネント、脛骨トレイ等)の作成、表面分析(難削材の表面加工)方法の検討、強度特性データの取得、油圧源作動油、装置検定費用等の使用に関して了承を得た。
- ・ 学会等参加: 第38回日本股関節学会、第38回日本臨床バイオメカニクス学会、第33回日本バイオマテリアル学会、第42回日本人工関節学会参加の了承を得た。
- ・ 次回の最終委員会でのガイドライン策定に向けた検討を行うこととした。

4.4 第4回開発WG委員会

(1) 開催日: 平成24年1月18日(水)

(2) 開催場所: オフィス東京 4階 L会議室

(3) 出席者

委員: 勝呂 徹、龍 順之助、齋藤 知行、鈴木 昌彦、中川 晃一
伊藤 泰之、石坂 春彦、上野 勝、伊藤 由美、若林 尚伸
バイオメット・ジャパン株式会社: 松本政浩
経済産業省: 村上 一徳
医薬品医療機器総合機構: 藤井 道子
国立医薬品食品衛生研究所: 迫田 秀行、石川 格
産業技術総合研究所: 榎田 洋二

事務局：岡崎 義光（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：第 3 回議事録（案）

資料 2：人工膝関節開発ガイドライン案

資料 3：PPT 資料

(5) 議事概要

- ・ カスタムメイド人工膝関節開発ガイドライン案として同意を得た。
- ・ 次年度に向けた検討
- ・ 脊椎インプラントのカスタム化及びその他の関節（肘関節、足関節等）の検討を今後継続してお願いすることを委員会の総意として決定した。
- ・ 成果報告会への対応
- ・ 今回の委員会で本年度の委員会は終了とし、報告書の作成、また経済産業省と厚生労働省の合同検討会への報告は、座長および事務局に一任することとなった。

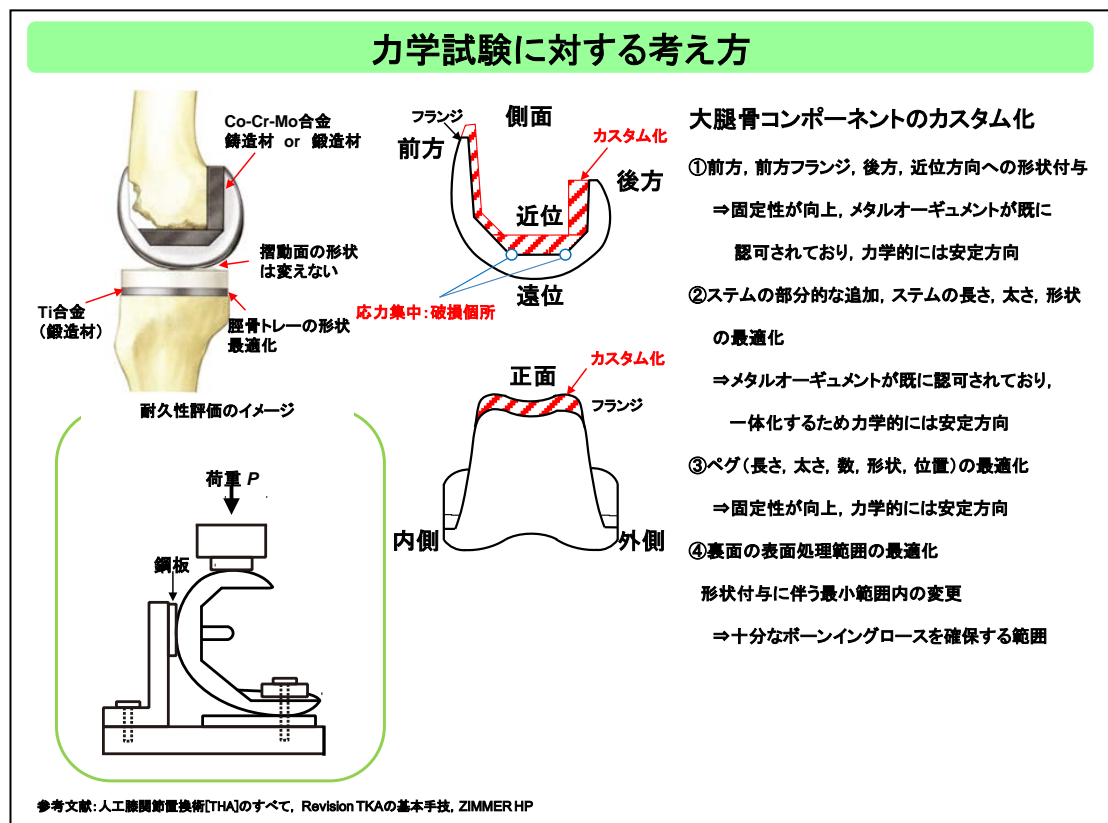
5.開発ガイドラインの検討結果

高生体適合性(カスタムメイド)インプラントを開発する際の基本的な考え方を、以下のとおりとりまとめた。

5.1 高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの開発に関するまとめ

4回の開発WG委員会を開催し、カスタムメイド人工膝関節の開発ガイドライン案をまとめた。また、カスタムメイド人工膝関節の力学的適合性を評価するための基礎的な試験方法をまとめるため、可能な限り実証試験を実施した。

カスタムメイド人工膝関節を開発するためのガイドラインに関して、適応範囲、引用規格、用語および定義、製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、機械的試験、付属書A：人工膝関節の適応症例および人工膝関節の種類、付属書B：カスタムメイドの考え方、付属書C：カスタムメイド人工関節を必要とする症例、付属書D：人工膝関節のカスタム化のイメージ、付属書E：人工膝関節摺動部の耐久性および摺動特性、付属書F：製造プロセスの高度化の例、付属書G：カスタム化に関する力学的安全性の考え方、付属書H：金属材料素材と素材の疲労特性の関係、付属書I：酸化被膜の解析方法、付属書J：カスタムメイド製品の価格に対する考え方などを検討した。

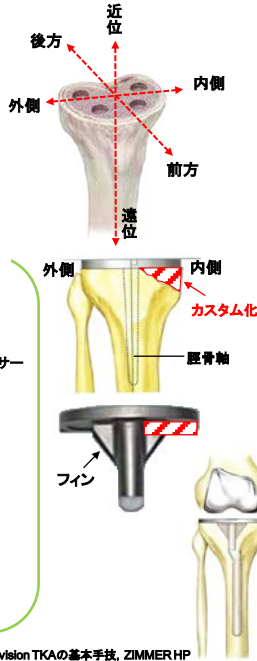
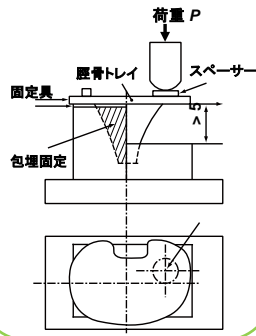


力学試験に対する考え方

破損例



耐久性評価のイメージ



脛骨コンポーネントのカスタム化

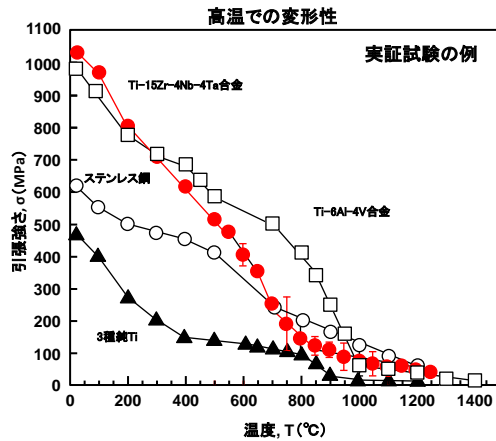
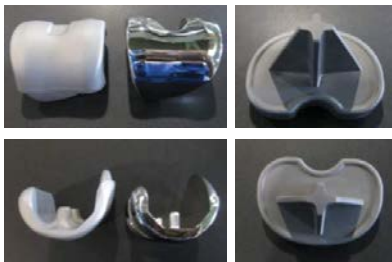
- ①前方、後方、内側、外側、遠位方向への形状付与
⇒固定性が向上、メタルオーギュメントが既に認可されており、力学的には安定方向
- ②ステムの長さ、太さ、形状の最適化
⇒メタルオーギュメントが既に認可されており、一体化するため力学的には安定方向
- ③ベグ・フィン(長さ、太さ、数、形状、位置)の最適化
⇒固定性が向上、力学的には安定方向
- ④スクリーホール(位置、数)の最適化
⇒固定性が向上、臨床的には不具合が低減
- ⑤裏面の表面処理範囲の最適化
形状付与に伴う最小範囲内の変更
⇒十分なボーンイングロースを確保する範囲

参考文献:人工関節置換術[THA]のすべて, Revision TKAの基本手技, ZIMMER HP

製造プロセスの高度化の例(鍛造技術)

CTデータ → 3次元モデル化 → 形状設計 → CAD 処理 → 鍛造 → 5軸加工機

型鍛造による製造例(鍛造のまま)



5.2 今後について

高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの開発ガイドラインは、各委員より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。今後、脊椎インプラント及びその他の関節のカスタム化に関して詳細な検討を行うことが、本開発 WG 委員会からの要望として決議された。

高生体適合性(カスタムメイド)人工膝関節の開発ガイドライン 2011(案)

1. 序文

人工膝関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。

人工膝関節の適応症例および代表的な人工膝関節の種類を附属書 A に示す。

2. 適応範囲

このガイドラインは、カスタムメイド人工膝関節を開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタムメイド製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な力学的試験方法などに関して記述する。

3. 引用規格

これらの引用規格は、その最新版を適応する。関連規格として示した類似規格を用いてもよい。

- (1)平成 21 年 3 月 6 日 薬食機発第 0306004 号「人工膝関節の審査ガイドラインについて」
- (2) JIS T 0309 金属系生体材料の疲労試験方法
- (3) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料-第 1 部:チタン
- (4) JIS T 7401-2 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
- (5) JIS T 7401-3 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
- (6) JIS T 7401-4 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
- (7) JIS T 7401-6 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
- (8) JIS T 7402-1 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
- (9) JIS T 7403-2 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
- (10) JIS T 0302 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
- (11) JIS T 0304 金属系生体材料の溶出試験方法
- (12) JIS T 0306 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
- (13) ISO 16428 Implants for surgery - Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
- (14) 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

4. 用語および定義

本開発ガイドラインで用いる主な用語および定義は、人工膝関節の審査ガイドラインなどに基づく。また、次のように定義する。

4.1 カスタムメイド人工膝関節 (custom-made artificial knee joint prostheses)

臨床的にカスタム化が必要な場合に医師との連携により、基本性能を維持しつつ既製品を基礎として、患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要な最小限の改善(ミニマリーモディファイド)を加え、生体適合性、固定性などを向上させた人工膝関節(附属書 B 参照)。

特に、附属書 C に示す症例において効果的となる。類義語として、テーラーメイド (tailor-made) およびオーダーメイド (order-made) がある。

5. カスタムメイド人工膝関節の種類

表 1 に開発可能なカスタムメイド製品の例を示す。また、附属書 D にカスタム化のイメージを図示する。表 1 は、患者個々の骨形状に最適化するための 3 次元方向のカスタム化を示しており、摺動部の組合せに関しては、基本製品と同一の組合せを基本とする。附属書 E に基本製品の摺動部の摩耗特性を示す。また、Fixed CR 型と PS 型でセメントレスタイプ(直接固定型)とセメントタイプ(間接固定型)に適応する。なお、モバイル(Mobile)型人工膝関節は、本ガイドラインには含まれない。

表 1 カスタム化の項目

カスタム化の項目
<p>1. 大腿骨コンポーネント</p> <p>大腿骨コンポーネントの形状付与(骨欠損等に対する付加構造で、骨形状との最適化を得るための部分的な形状付与を目的とし、関節摺動面の形状変更は含まない)</p> <p>骨との接触面形状付与</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 骨形状との接触面形状(前方、前方フランジ、後方、近位形状)の最適化 ② ステム(長さ、太さ、形状)の最適化 ③ ペグ(長さ、太さ、数、形状、位置)の最適化 ④ セメントレスタイプ(直接固定型)における裏面の表面処理範囲の最適化 <p>2. 脛骨コンポーネント</p> <p>骨との接触面形状付与</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 骨形状との接触面形状(前方、後方、内側、外側、遠位)の最適化 ② ステム(長さ、太さ、形状)の最適化 ③ ペグ・フィン(長さ、太さ、数、形状、位置)の最適化 ④ スクリューホール(位置、数)の最適化 ⑤ セメントレスタイプ(直接固定型)における裏面の表面処理範囲の最適化 ⑥ ポリエチレンインサートの最適化 <p>3. 膝蓋骨コンポーネント</p> <p>骨との接触面形状(厚さ、ペグ数、ペグ位置)の最適化</p> <p>ただし、摺動面の形状に変更は加えない。</p> <p>4. 金属補填部品</p> <p>骨欠損部位を金属素材にて補填する形状付与</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 骨との接触面形状の最適化 ② セメントレスタイプ(直接固定型)における裏面の表面処理範囲の最適化

6. 製造可能な条件

製造可能な条件としては、以下を満足する必要がある。

- ① 基本となるインプラント製品の承認・製造販売を有する。
- ② 医師との密接な連携により、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、カスタムメイド製品を製造できる技術を有する。
- ③ カスタムメイド製品の力学的安全性(機械的性質)の検証(確認)および品質を検査できる技術を有する。
- ④ 必要とする期間内にカスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

7. 製品化のプロセス

7.1 製造プロセス

製造は、医師との密接な連携により行い、その手順は次による。

- ① X線写真もしくはCTなどにより、製造に必要となる骨格構造などの画像情報を入手する。
- ② 骨格との適合性、併用する手術器械および手術のしやすさなどを考慮して、患者に最適なインプラントの製品デザイン案および製造方案などを作成する。
- ③ 製品デザイン、製造方案および力学的安全性の検証方法などに関して医師の了承を得る。
- ④ 最適なインプラントを設計および製造する。
- ⑤ 製造された製品と設計デザインの整合性(一致性)および力学的安全性を確認するとともに確認データを保管する。
- ⑥ 手術前に医師の確認を行った後、臨床使用する。

カスタムメイドの基本製品開発に有用となる力学的安全性の考え方、材料の基礎的考え方、製造プロセスに関する考え方および金属材料の生体適合性の支配因子などに関して、附属書F、附属書G、附属書Hおよび附属書Iなどに記述する。カスタム化に有用となる製造技術を附属書Fに参考として示す。

7.2 製品の製造

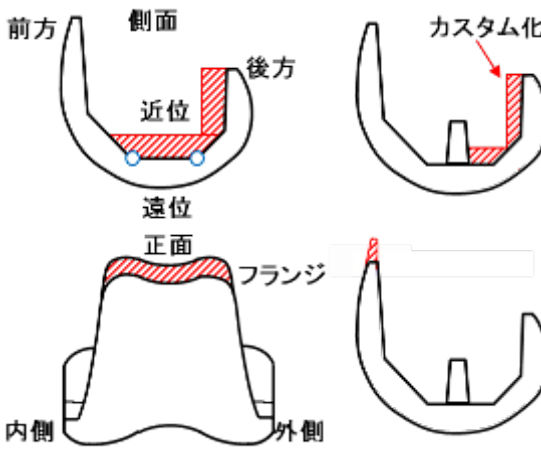
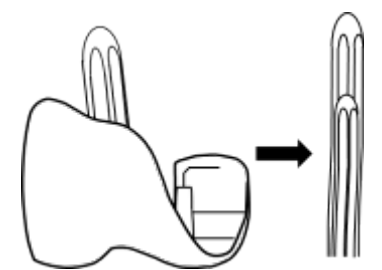
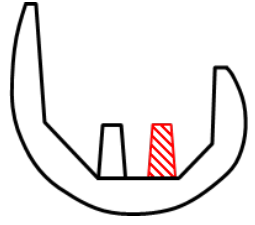
製品の製造に関しては、既製品と同等または自社で確立・承認された製造技術に基づく。

8. 力学的安全性試験

カスタムメイド製品は、骨格構造との適合性が向上するため、一般的には耐久性の低下は少ないと考えられる。基本製品のワーストケースでの力学特性以上となる場合には、機械的試験は省略できる。力学的安全性が複数の項目で関わる場合でも製品化が可能で、その考え方に関しては、表2を参考とする。Fixed CR型とPS型でセメントレスタイプ(直接固定型)とセメントタイプ(間接固定型)に適應する。

なお、モバイル(Mobile)型人工膝関節は、本ガイドラインには含まれない。

表 2 カスタム化の項目および力学的安全性に対する考え方

カスタム化の項目	力学的安全性に関する考え方
<p>1.大腿骨コンポーネント 大腿骨コンポーネントの形状付与(骨欠損等に対する付加構造で、骨形状との最適化を得るための部分的な形状付与を目的とし、関節摺動面の形状変更は含まない。)</p>	
<p>骨との接触面形状付与</p>	
<p>①骨形状との接触面形状(前方、前方フランジ、後方、近位形状)の最適化</p> 	<p>固定性が向上し、メタルオーギュメントが既に認可されており、力学的には安定な方向となる。</p>
<p>②ステム(長さ、太さ、形状)の最適化</p> 	<p>メタルオーギュメントが既に認可されており、一体化するため力学的には安定な方向となる。</p>
<p>③ペグ(長さ、太さ、数、形状、位置)の最適化</p> 	<p>固定性が向上し、力学的には安定な方向となる。</p>
<p>⑤ メントレスタイプ(直接固定型)における裏面の表面処理範囲の最適化</p>	<p>十分なボーンイングロースを確保でき、力学的には安定な方向となる。</p>

2.脛骨コンポーネント 骨との接触面形状付与	
<p>①骨形状との接触面形状(前方、後方、内側、外側、遠位)の最適化</p> 	<p>固定性が向上し、メタルオーギュメントが既に認可されており、力学的には安定な方向となる。</p>
<p>②ステム(長さ、太さ、形状)の最適化</p> 	<p>メタルオーギュメントが既に認可されており、一体化するため力学的には安定な方向となる。</p>
<p>③ペグ・フィン(長さ、太さ、数、形状、位置)の最適化</p> 	<p>固定性が向上し、力学的には安定な方向となる。</p>
<p>④スクリューホール(位置、数)の最適化</p>	<p>固定性が向上し、臨床的には不具合が低減する。</p>
<p>⑤メントレスタイプ(直接固定型)における裏面の表面処理範囲の最適化</p>	<p>十分なボーンイングロースを確保でき、力学的には安定な方向となる。</p>
<p>⑥ポリエチレンインサートの最適化</p> 	<p>ポリエチレンの形状付与(脛骨コンポーネントの形状及び結合方法に合わせ最適化)</p>

<p>3.膝蓋骨コンポーネント 骨との接触面形状(厚さ、ペグ数、ペグ位置)の最適化。</p>	<p>摺動面の形状を変えないため、力学的な問題は生じない。</p>
<p>4.金属補填部品 ①骨との接触面形状の最適化 ②セメントレスタイプ(直接固定型)における裏面の表面処理範囲の最適化</p>	<p>十分なボーンイングロースを確保でき、力学的には安定な方向となる。</p>

注:Hinge 型人工膝関節の大腿骨コンポーネント、脛骨コンポーネント及び膝蓋骨コンポーネントのカスタム化は、前項を参考とする。

附属書 A
人工膝関節の適応症例および人工膝関節の種類

A.1 人工膝関節の適応症例

人工膝関節の適応症例としては、変形性膝関節症(OA)と慢性関節リウマチ(RA)が主である。変形性膝関節症では、関節面がすり減り、大腿骨と脛骨が直接ぶつかり変形するために痛みを生じる病気で、症状としては、疼痛、変形、可動域制限が生じる。慢性関節リウマチは、関節包内の組織が炎症を起こし、関節面の骨が破壊され、痛みや機能障害が起こる病気で、症状としては疼痛、腫脹、滑膜肥厚、関節液の貯留、骨萎縮、変形、可動域制限などが生じる。

A.2 人工膝関節の種類

膝関節の構造を図 A.1 に示す。人工膝関節では、図 A.1 に示した後十字靭帯(PCL)の存続が重要となる。後十字靭帯(PCL)を温存する CR(Cruciate-retaining component)タイプと後十字靭帯を切除する PS(Posterior-stabilized component)タイプが主なタイプである。CR タイプと PS タイプを図 A.2 に比較して示す。また、その他には、使用量は少ないがヒンジタイプ(図 A.3 参照)とモバイルタイプ(図 A.4 参照)がある。さらに、図 A.5 に示すようなメタルオーギュメントなどがある。

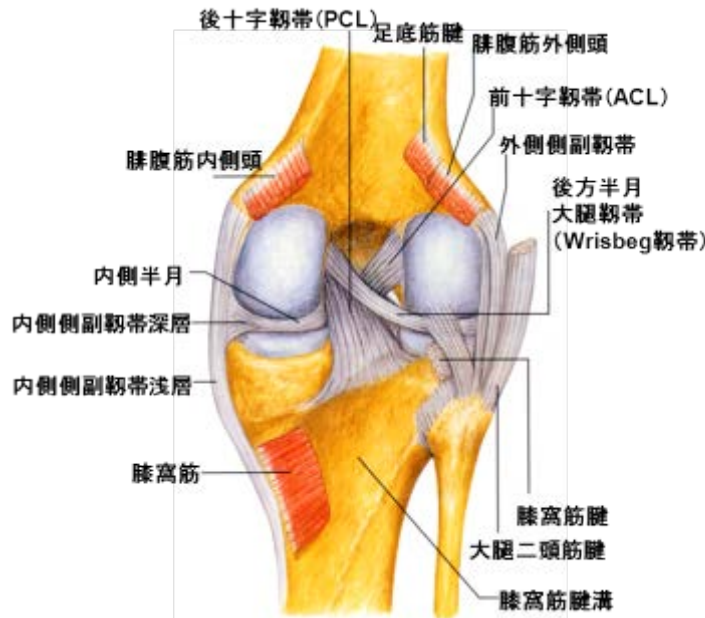


図 A.1 膝関節の構造例

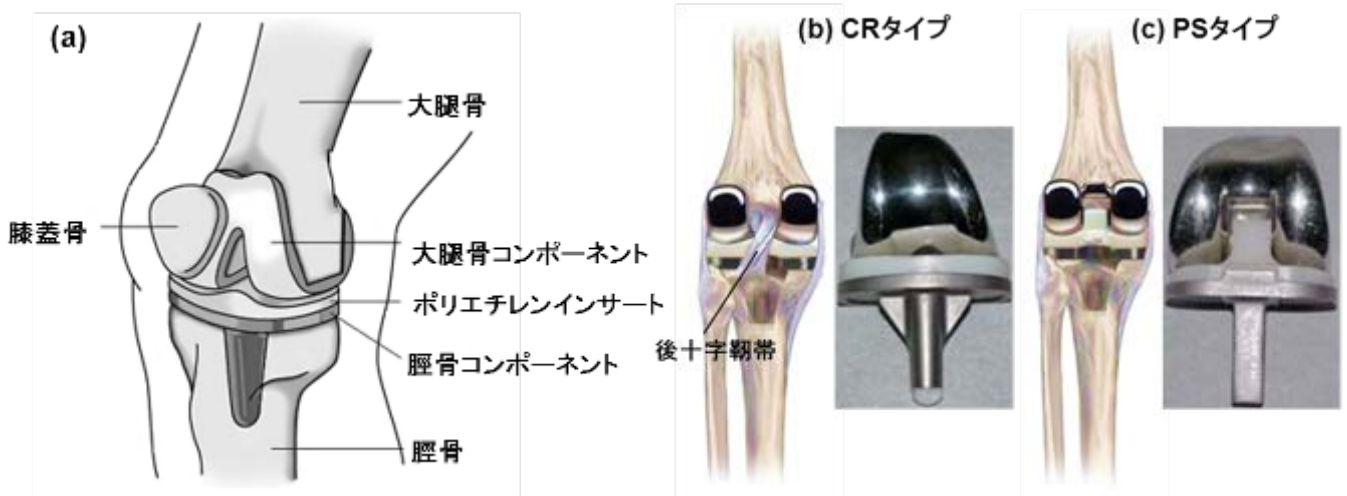


図 A.2 人工膝関節 CR タイプと PS タイプの比較

PS/CR/CSの3種の脛骨インサートがある。



図 A.3 人工膝関節ヒンジタイプ

モバイルタイプ



CR脛骨インサート

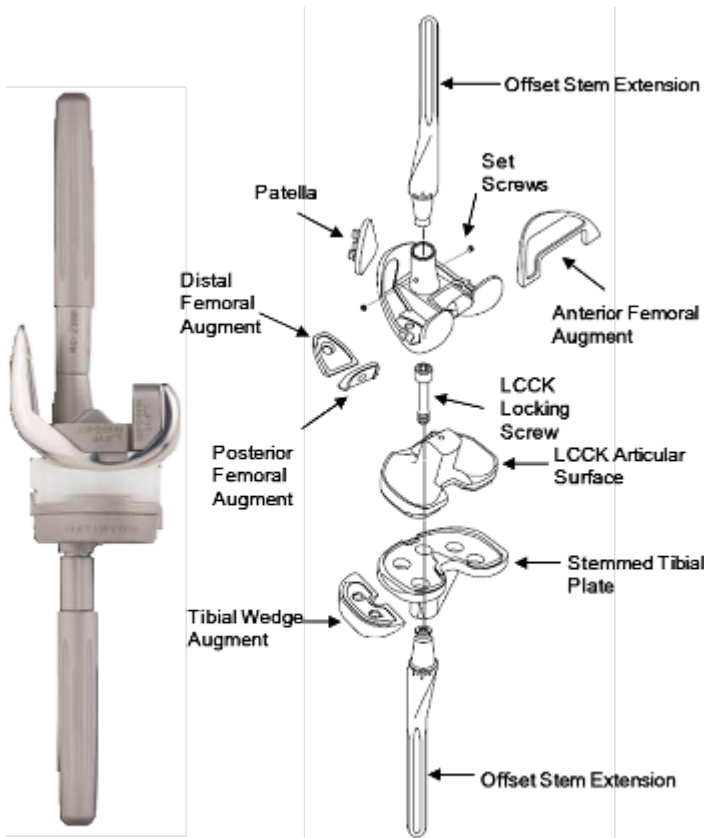


PS脛骨インサート



・5mm前後の可動を許容

図 A.4 人工膝関節モバイルタイプ



MIS Modular



Stemmed Porous



脛骨ステム・エクステンション

図 A.5 メタルオーギュメント

附属書 B
カスタムメイドの考え方

B.1 カスタムメイドの範囲

基本性能を維持しつつ、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、不適合な部分が存在する場合に最小限の改善を加える場合の製品開発の考え方を図 B.1 に示す。カスタムメイドには、患者個々に完全に適合させたフルカスタムメイドとミニマリーカスタムメイドがあるが、患者個々の状態に応じて不適合な部分が存在する場合に最小限の改善(ミニマリーモディファイド)を加えることで、最良の適合性および固定性を示す製品(ミニマリーカスタムメイド)を中心とする。また、図 B.1 に示した平均的な方向は、次形状の製品の基本性能をイメージしており、変更の範囲としては、20%程度が目安の一つと考えられる。特に、人工膝関節においては、今後、特にフルカスタム化が求められる。

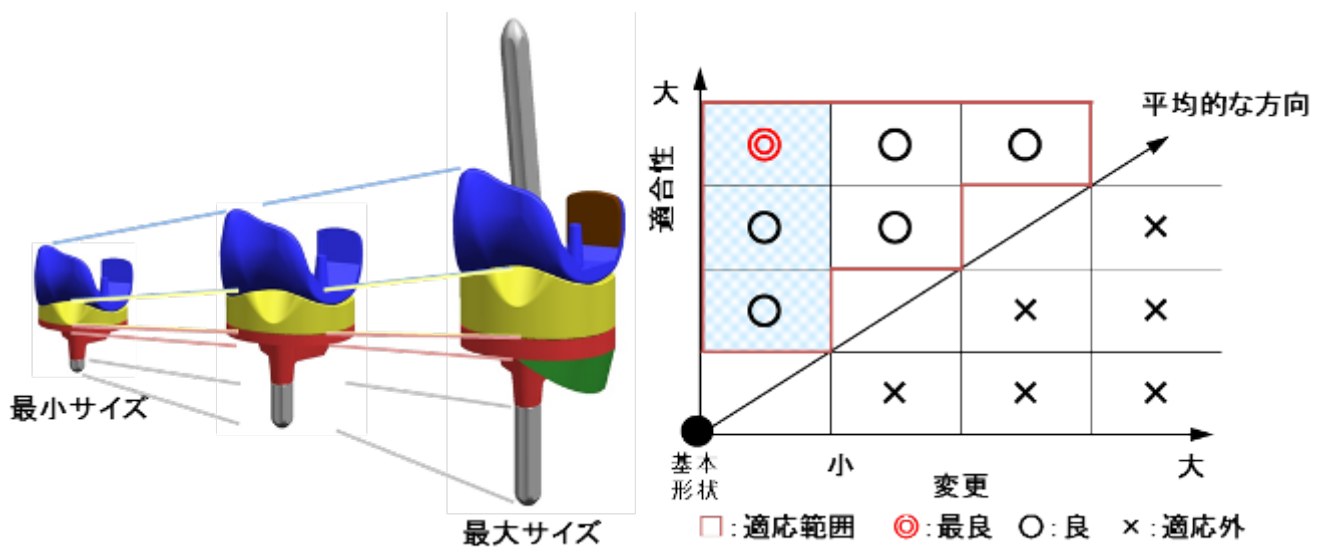


図 B.1 カスタムメイドの考え方

附属書 C
カスタムメイド人工膝関節を必要とする症例

C.1 必要とする症例

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例において、カスタムメイド人工膝関節が必要となる。

- I. 先天異常
 - ①骨・関節の先天異常
 - ②骨・関節の発育異常
 - ③先天性骨系統疾患
 - ④代謝性骨疾患等
- II. 外傷
 - ①骨折(変形治癒等)
 - ②関節内骨折
- III. 疾病
 - 骨・関節疾患
 - ①感染症(重度骨欠損等)
 - ②関節リウマチ(ムチランス型等)
 - ③変形性関節症
 - ④骨粗しょう症
 - ⑤骨腫瘍
 - ⑥その他
- IV. 再手術
 - ①先行する骨切り手術後の再手術
 - ②人工関節再置換

C.2 人工膝関節のカスタム化の臨床的必要性

人工膝関節のカスタム化の臨床的必要性を把握するために行ったアンケート調査結果を図 C.1 に示す。大腿骨コンポーネントおよび脛骨トレイのカスタム化の要望が強いことがわかる。

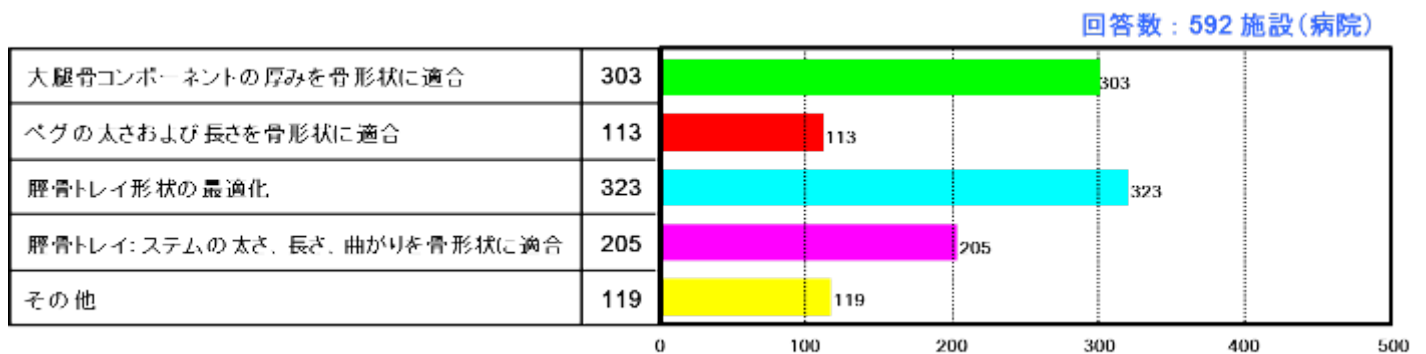


図 C.1 人工膝関節のカスタム化の臨床的必要性(アンケート調査)

附属書 D
人工膝関節のカスタム化のイメージ

D.1 大腿骨コンポーネントのカスタム化のイメージ

図 D.1 に大腿骨コンポーネントのカスタム化のイメージを示す。

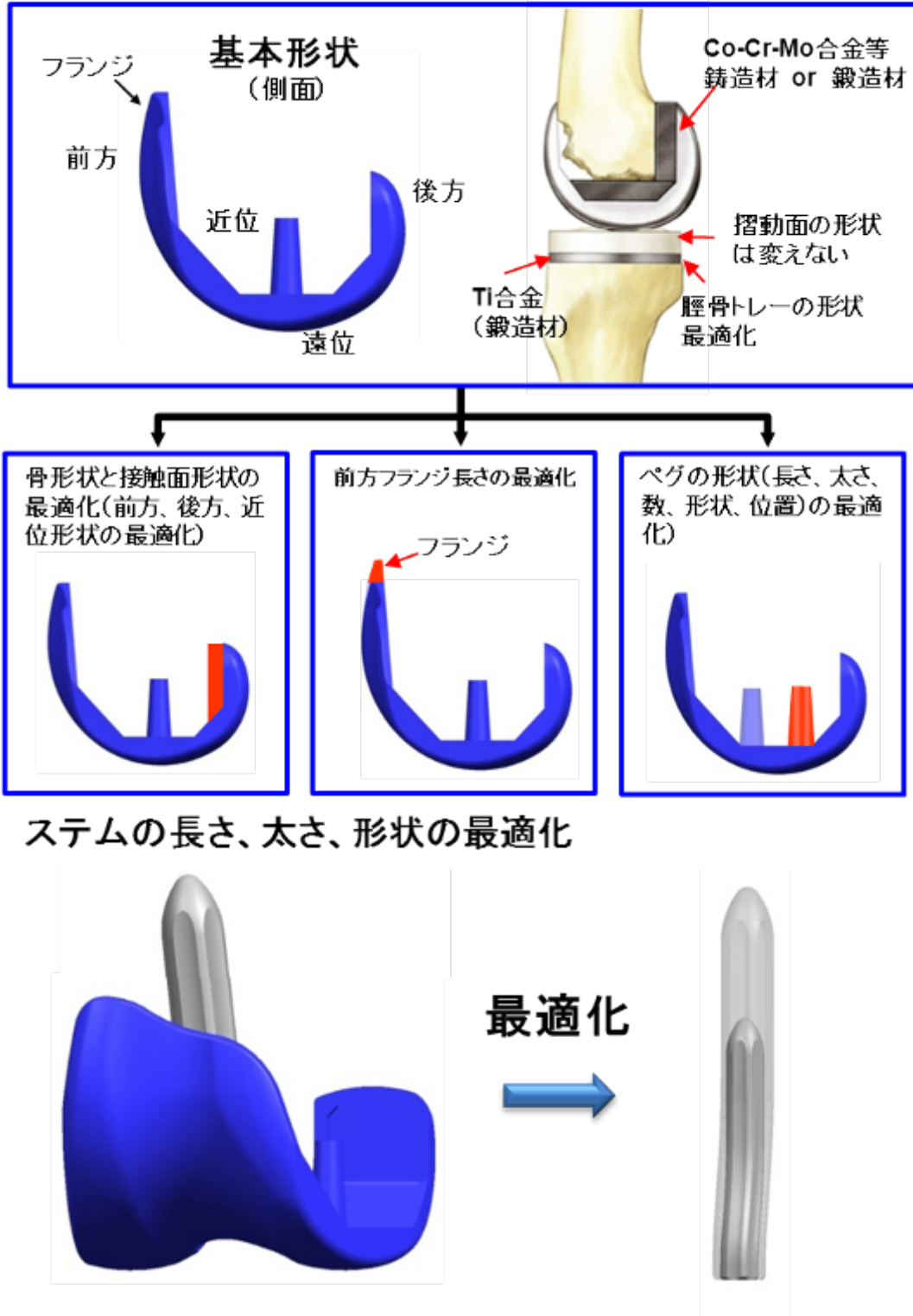


図 D.1 大腿骨コンポーネントのカスタム化のイメージ

D.2 脛骨コンポーネントのカスタム化のイメージ

図 D.2 に脛骨コンポーネントのカスタム化のイメージを示す。

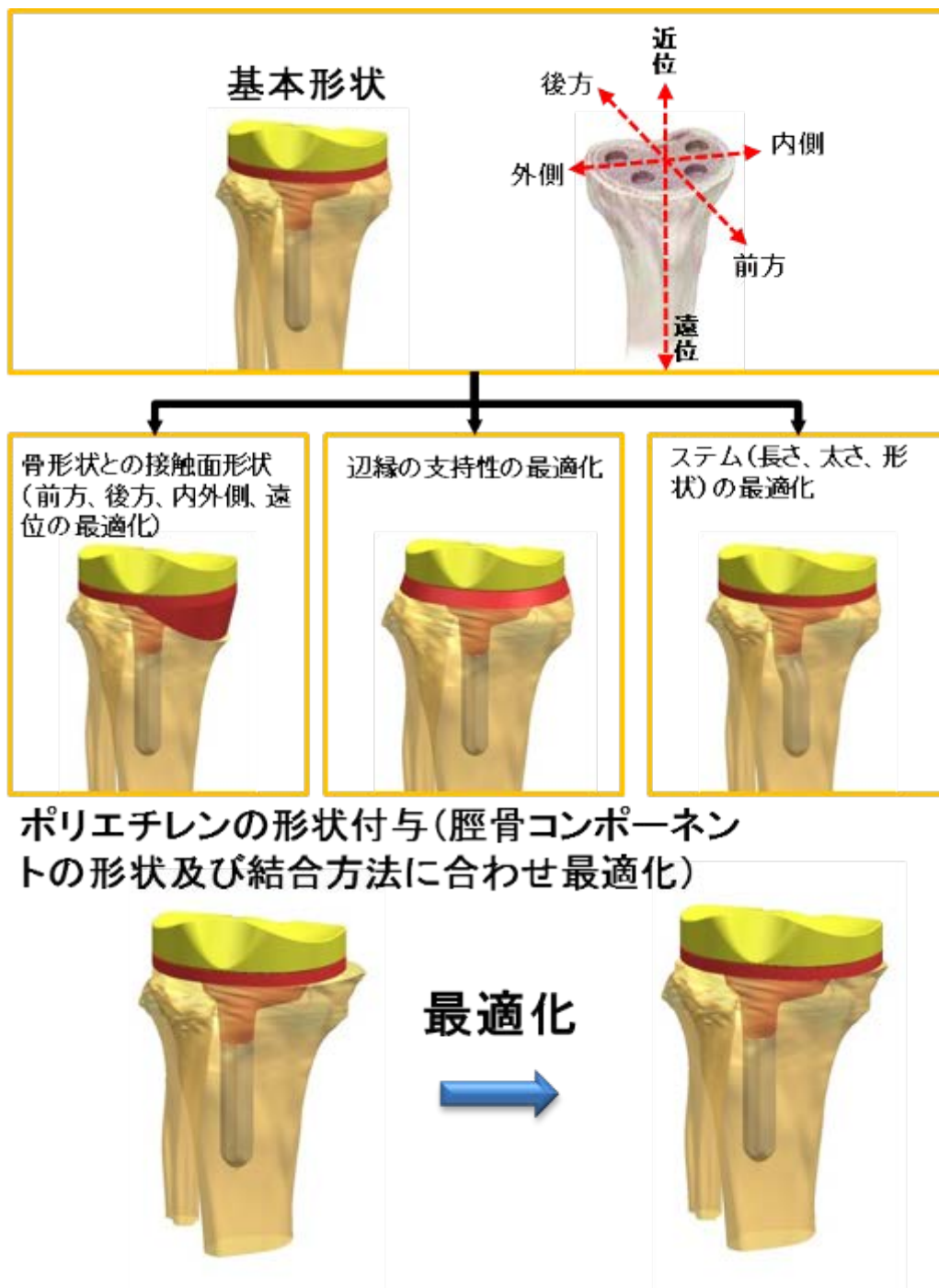


図 D.2 脛骨コンポーネントのカスタム化のイメージ

附属書 E
人工膝関節摺動部の耐久性および摺動特性

E.1 摺動部の耐久性試験

大腿骨コンポーネント、ポリエチレンインサートおよび脛骨コンポーネントで構成された人工膝関節摺動部の耐久性は、ISO 14243-1⁽¹⁾及び ISO 14243-3⁽²⁾ に準じ、摩耗を含んだ摺動部全体として評価できる⁽³⁾。ISO 14243-1 及び ISO 14243-3 において、耐久性試験条件としての荷重変化、屈曲・伸長、回転、筋肉の拘束力(AP 力)等のパラメータが、**図 E.1(a)**に示す荷重制御及び**図 E.1 (b)**に示す変位制御の 2つの制御モードで試験するための波形条件等がそれぞれ規定されている。**図 E.1(a)**および**(b)**に示した 2つの試験条件をそれぞれ満足し、人工膝関節摺動部の摩耗特性を評価するための試験治具を**図 E.1(c)**に示す。摩耗なしで荷重のみが負荷されるコントロールと、屈曲・伸長及び回転運動をする試験試料を上下にセットした。試験試料とコントロールは、25%血清(子牛)水溶液で満たされており、溶液は、37℃になるように溶液層下部に取り付けたヒータにより制御され、循環している。

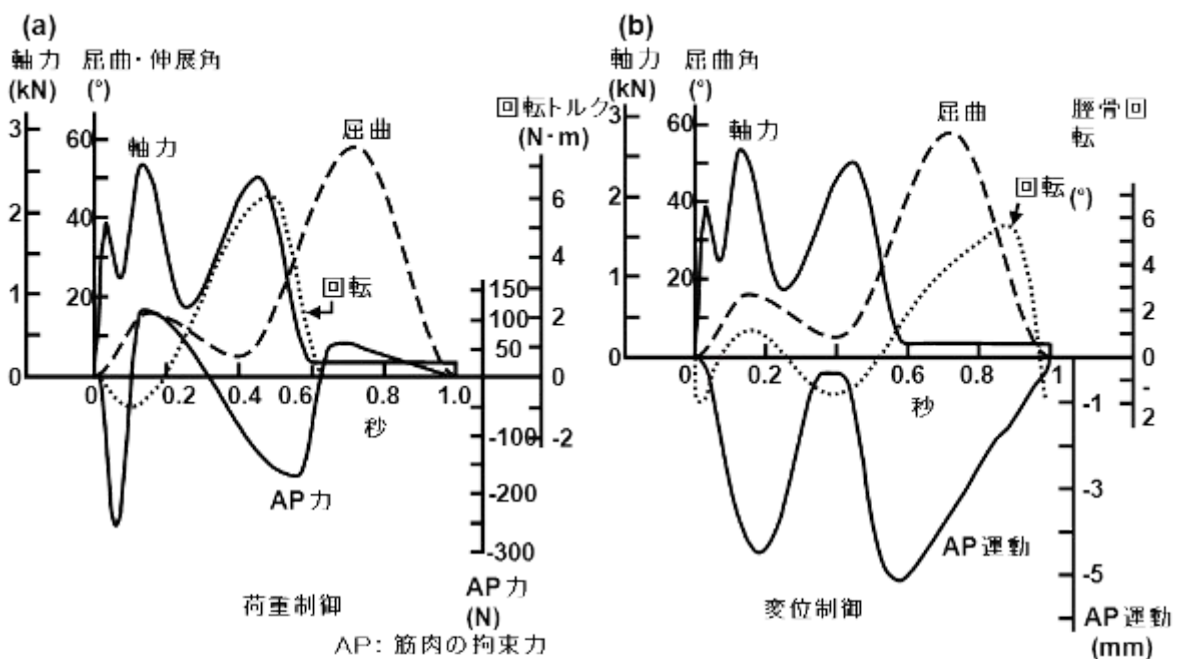


図 E.1 関節の動きをシミュレートする負荷波形(a)、(b) および人工膝関節シミュレーター装置(c)

E.2 摺動部の摺動特性の測定例

試験試料には、4種類の Co-Cr-Mo 合金製大腿骨コンポーネントと超高分子量ポリエチレン (UHMWPE)ライナーの組合せを用いた。さらに、オキサイドジルコニウム製を用いた。1 Hz の周波数で、 1×10^6 サイクルごとに試験を停止して、試験試料とコントロールを洗浄し、摩耗量を計測した。その後、再び試験機に取り付け、新しい血清水溶液に交換して、 5×10^6 サイクルまで試験を行った。摩耗量の計測に際しては中性洗剤中で10分間超音波洗浄を行った。その後、超純水で十分濯いだ後、超純水とエタノール中で10分間超音波洗浄を行い、その後、真空乾燥チャンバー内で十分に乾燥し、精密天秤(0.01 mg の精度)にて重量を測定した。

全ての摺動部の耐久性試験において、大腿骨コンポーネント、脛骨コンポーネントには破損等は見られず、ポリエチレンインサートのみには摩耗による劣化がみられた。製品Aと製品Bを用いて、荷重制御モードと変位制御モードでの摩耗による重量変化の比較を図 E.2 (a)に示す。製品形状により、荷重制御と変位制御モードでの摩耗量が同程度である場合(A)と差がある場合(B)がみられた。いずれの製品においても摩耗による重量変化は、図 E.2 (b)に示したようにいずれも摩耗回数の増加とともに直線的に増加し、100万サイクル当たりの摩耗量は、超高分子量ポリエチレンライナーの形状に応じて5-15 mgであった。また、オキサイドジルコニウム製の方が Co-Cr-Mo 合金製に比べ摩耗量が少なくなる傾向を示した。

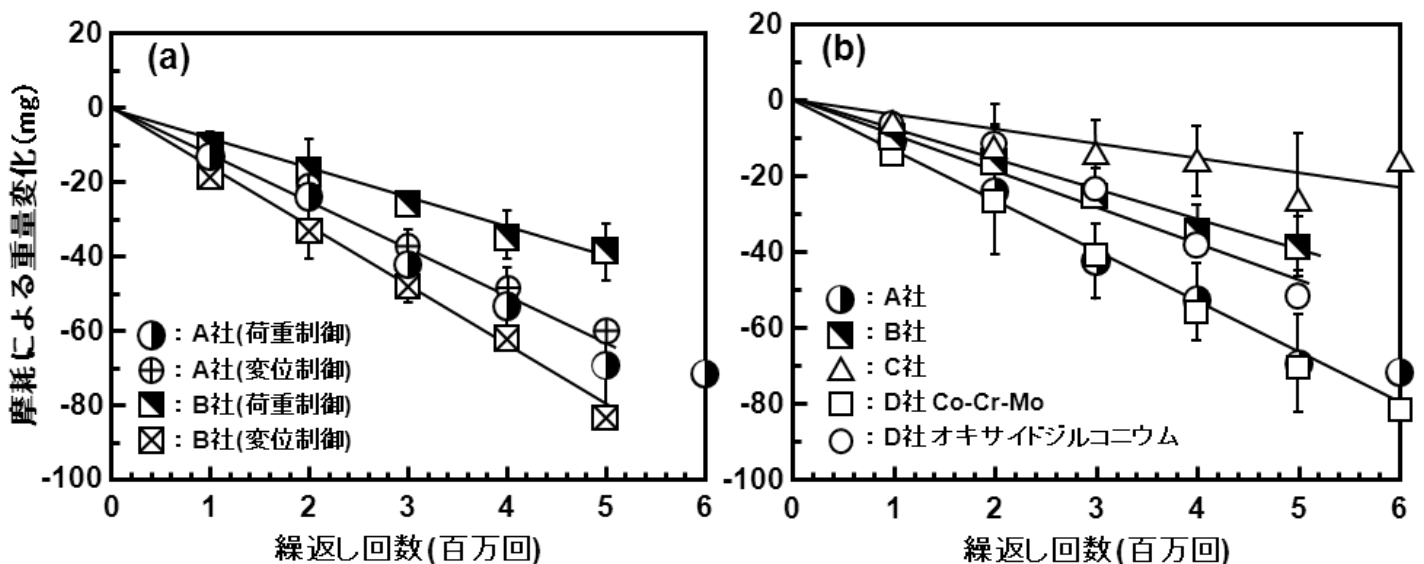


図 E.2 摩耗による重量変化の測定例

【参考文献】

- (1) ISO 14243-1 Implants for surgery - Wear of total knee-joint prostheses - Part 1: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with load control and corresponding environmental conditions for test
- (2) ISO 14243-3 Implants for surgery - Wear of total knee-joint prostheses - Part 3: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with displacement control and corresponding environmental conditions for test

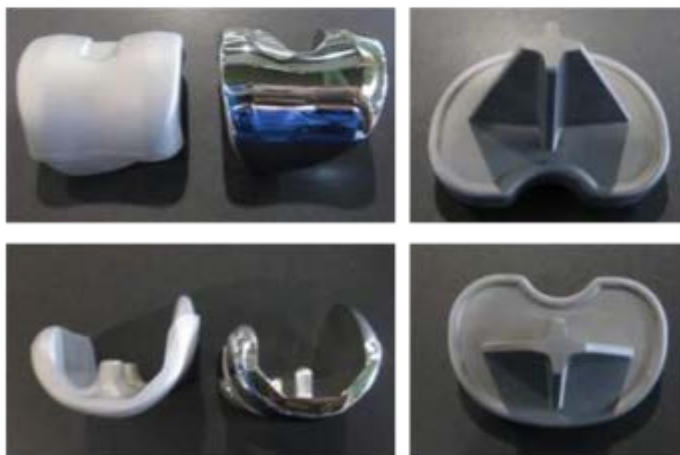
附属書 F 製造プロセスの高度化の例

F.1 型鍛造による高品質化の例

図 F.1 に示したような型鍛造成型技術を用いて、組織制御、高温変形および成形を同時に行うことで、製品の耐久性が鋳造品或いは鍛造材の加工品に比べて向上し、品質と力学的安全性が向上する。この優れた力学特性は、図 F.2 に示したチタン(Ti)材料の優れた高温変形能により得られる。ステンレス鋼に比べて、高温領域では高温強度が低くなるため Ti 材料の方が高温変形性に優れる。この Ti 合金の溶製プロセスの例を図 F.3(a) に示す⁽¹⁾。チタンインゴット(鋳塊)は、合金組成となるように配合された電極を作製し、例えば、2 度の真空アーク溶解或いは浮遊溶解、電子ビーム溶解などによりインゴットを作製する。インゴットは、1200℃近傍の高温で数時間以上保持する均質化処理を行った後、この温度で鍛造を開始(分塊鍛造)し、鋳造組織を破壊する。また、β 鍛造の温度を 1000~1100℃に下げて鍛造することで β 相を微細化する。Ti 合金では、図 F.4 および図 F.5 に示すように金属組織が熱処理温度により連続的に変化する。図 F.4 は、高温での金属組織変化を示す。温度が上昇するにつれて fcc 構造を有する α 相が減少し、bcc 構造を有する β 相が増加し、型鍛造中に α 相と β 相の体積率を変化させることで製品の耐久性が変化する。100 vol%β 相となる温度が β トランザス(T_β)と定義され、最終的には α 相と β 相の 2 相組織を有する $T_\beta - (30 \sim 60)^\circ\text{C}$ の温度域での α-β 鍛造を行い、α 相と β 相の組織を調整することで、強度・延性、疲労特性に優れた α-β 型 Ti 合金となる⁽¹⁾。この際の β 相の体積率は、10~50 vol% で最適な組織となる。現状の真空アーク溶解では、Nb: 9% 以下、Ta: 5% 以下で安定的に溶解でき、高生体適合性 Ti 合金、例えば、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の製造プロセスは、Ti-6Al-4V 合金と同等となる。また、図 F.3 (b) に示した丸棒圧延プロセスなどを用いることで短時間・低コストで Ti 合金丸棒を製造でき、この丸棒材を用い型鍛造成型することで材料の歩留りが向上する。これらの優れた高温変形能は、図 F.2 に示した Ti 合金の高温強度変化から理解できる。Ti 合金では高温になるにつれて引張強度が急激に低下し、この急激な強度低下を利用することで優れた高温変形能が得られる。この高温変形能は、図 F.6(a) に示した T_β を基準にした Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金と Ti-6Al-4V 合金の比較から明らかなように同一の変化を示す。また、この β トランザスを基準にすると図 F.6(b) に示した α 相の体積率は、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金と Ti-6Al-4V 合金で等しくなる。これらのことから Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金と Ti-6Al-4V 合金は、同一の製造プロセスと判断できる。図 F.2(b) に示した高温での絞り率が 60% 以上となる温度では、鍛造による割れを防止でき安心して α-β 鍛造できる。チタン合金の加工性を図 F.7 に示す。α 相と β 相の 2 相組織にすることで加工性が著しく向上する⁽²⁾。



型鍛造による製造例(鍛造のまま)



Co-28Cr-6Mo合金 (JIS T 7402-2)

製造プロセスで素材の疲労強度が向上

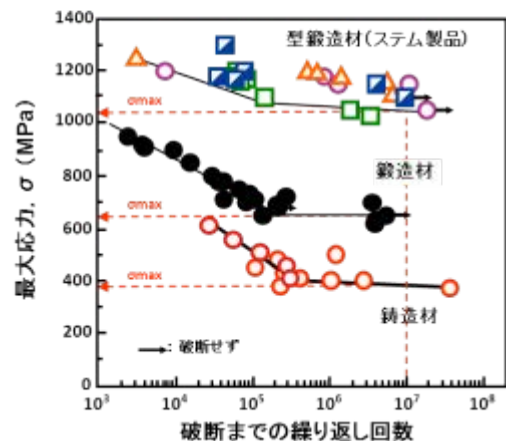


図 F.1 型鍛造による高品質化の例

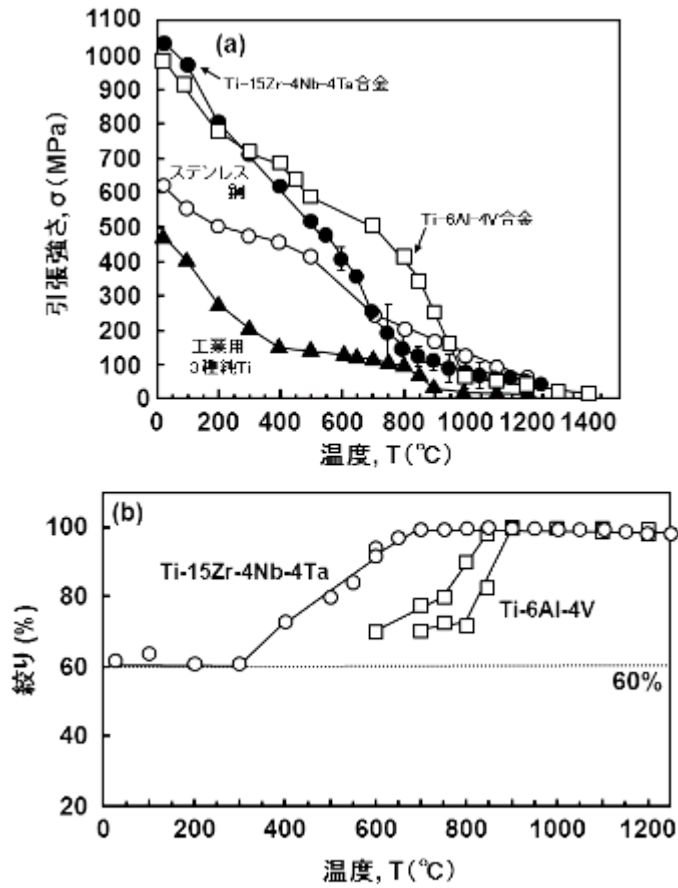
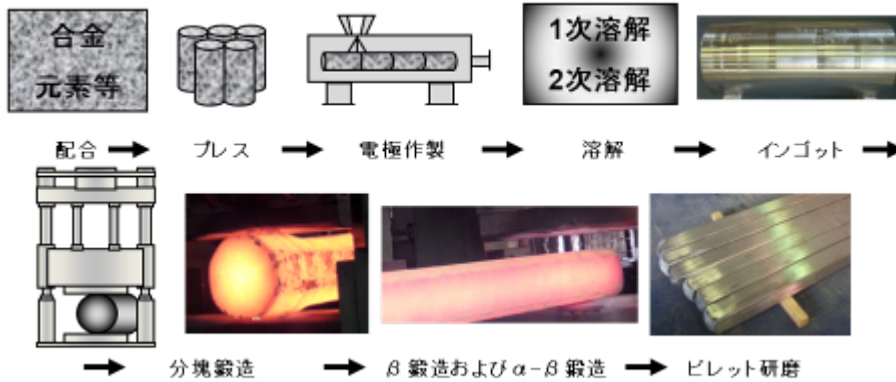


図 F.2 型鍛造による高品質化

(a) 溶解・鍛造プロセス



(b) 丸棒圧延プロセス

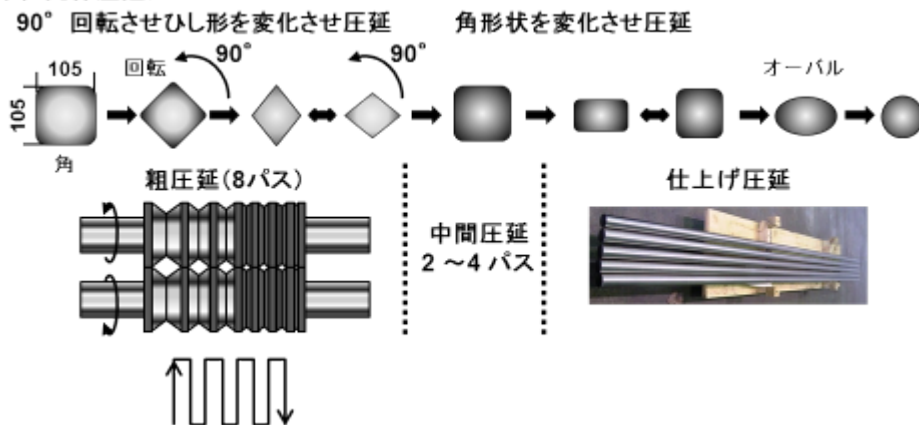


図 F.3 チタン合金の製造プロセス

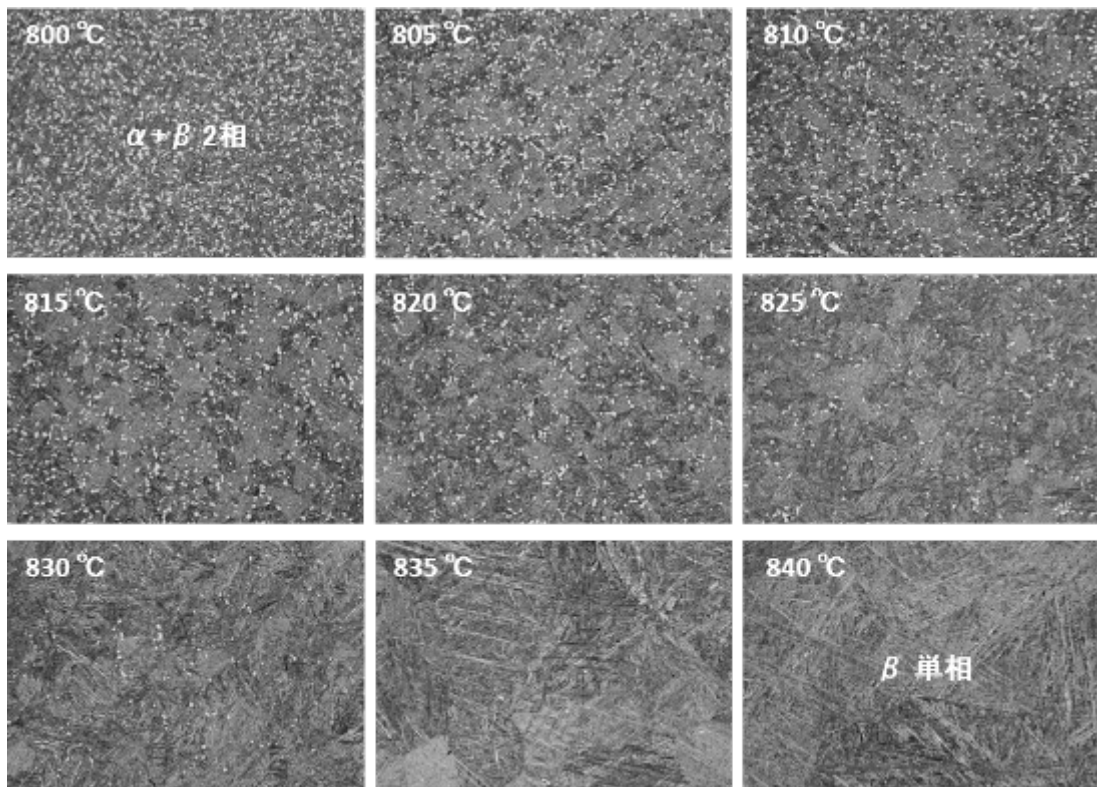


図 F.4 チタン合金の高温での組織変化

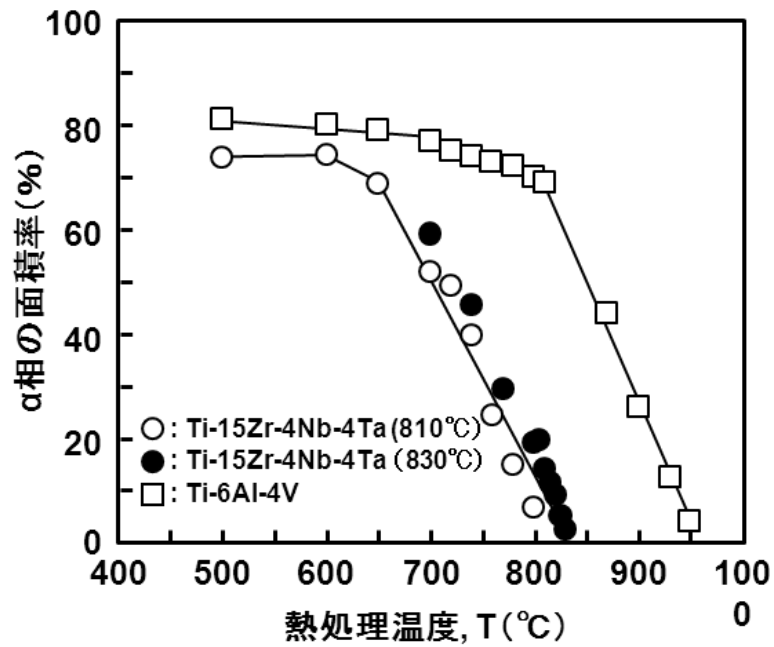


図 F.5 チタン合金の高温での α 相の面積率の変化

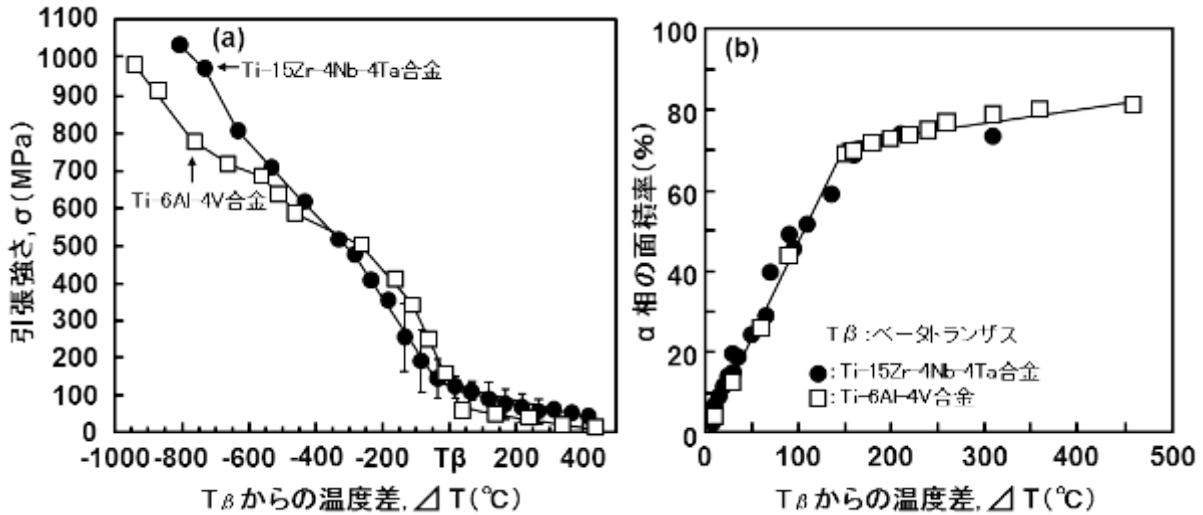


図 F.6 β 相ランズ(T_β)を基準にした Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金と Ti-6Al-4V 合金の高温強度(a)および α 相の体積率(b)の比較 [製造プロセスの同一性(同等性)]

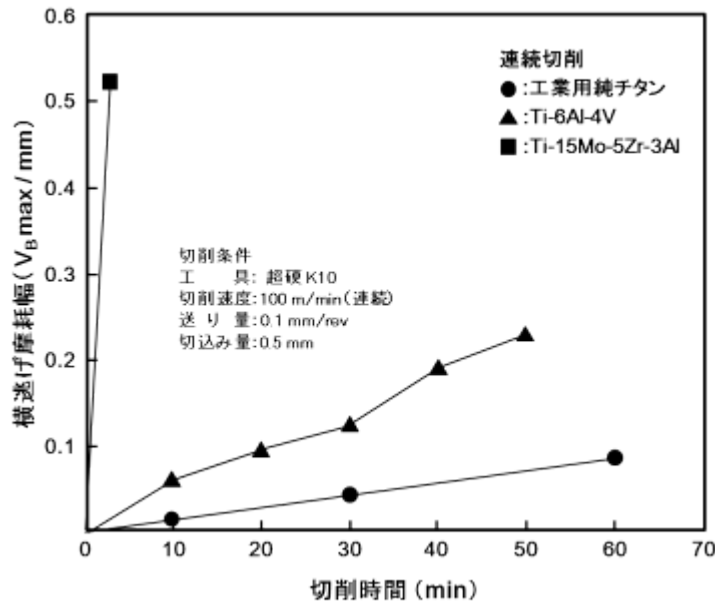


図 F.7 チタン材料の加工性

代表的な Co-Cr-Mo 合金の鋳造組織および鍛造組織、ステンレス鋼、工業用 4 種純 Ti および α - β 型 Ti 合金の金属組織を図 F.8~図 F.12 に示す。図 F.8(a)および(b)には、高カーボン(C)材の鋳造組織を、図 F.8(c)には、低カーボン(C)材の焼鈍組織を、図 F.8(d)および(e)には、低 C 鍛造材の光学顕微鏡組織を、図 F.8(f)には、低 C 鍛造材の透過電子顕微鏡(TEM)組織を示す。図 F.9(a)および(b)には、ステンレス鋼 20% 冷間加工材の光学顕微鏡組織が、F.9(c)および(d)には、20% 冷間加工材の透過電子顕微鏡(TEM) 組織が示されている。また、図 F.10(a)には、工業用 4 種純 Ti の焼鈍組織が、図 F.10(b)には、工業用 4 種純 Ti 20% 冷間加工材の光学顕微鏡組織が示されている。さらに、図 F.11(a)~(e)には、使用量が多い Ti-6Al-4V 合金の焼鈍組織を示す。 α 相と β 相の 2 相組織からなり、組織の形態が異なった状態の製品が広く臨床使用されている。図 F.11 (e)には、ビーズコートおよびプラズマ溶射などを行った製品に見られる α 相の針状組織を示し、図 F.11 (f)には、Ti-6Al-4V 合金焼鈍材の TEM 組織(α 相と β 相の 2 相組織)を示す。さらに、図 F.12(a)~(c)には、高生体適合性 Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の焼鈍組織を示し、図 F.12(d)には、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金焼鈍材の TEM 組織を示す。 α 相と β 相の 2 相の微細組織となっている。規格の成分範囲内で高価でしかも高融点元素である Ta 量を減らした高生体適合性 Ti-15Zr-4Nb-1Ta 合金でも同様となる。

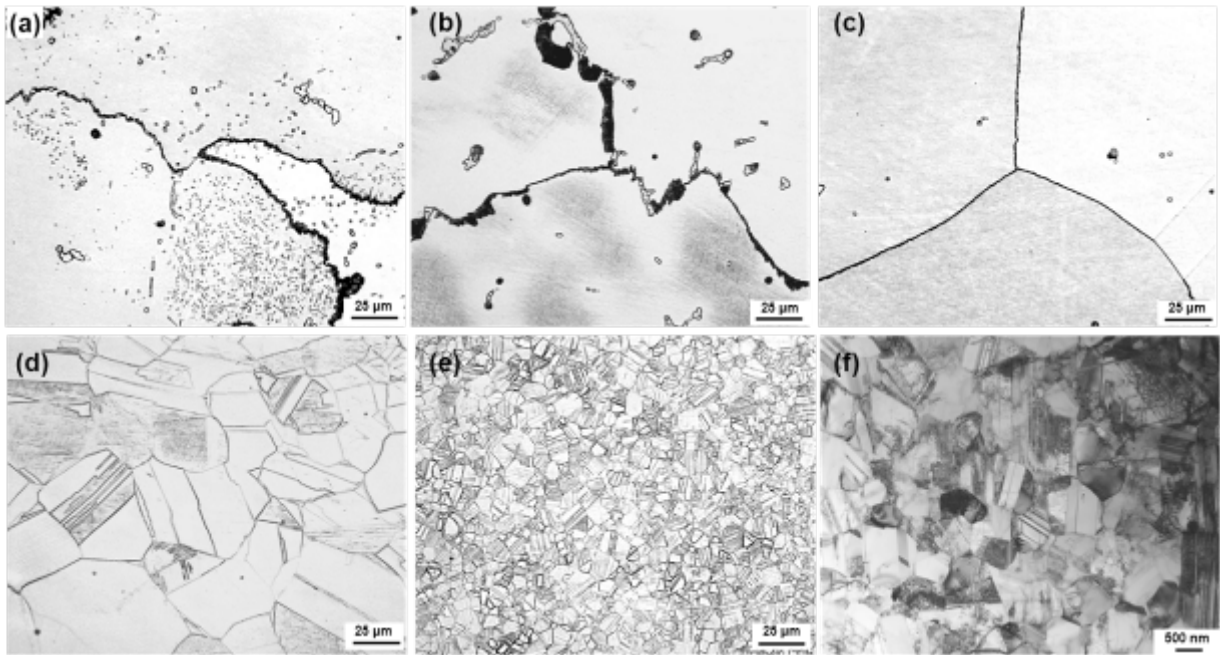


図 F.8 Co-Cr-Mo 合金のマイクロ組織
 (a), (b): 高 C 材の鑄造組織, (c): 低 C 材の焼鈍組織,
 (d), (e): 低 C 鍛造材の光学顕微鏡組織, (f): 低 C 鍛造材の TEM 組織

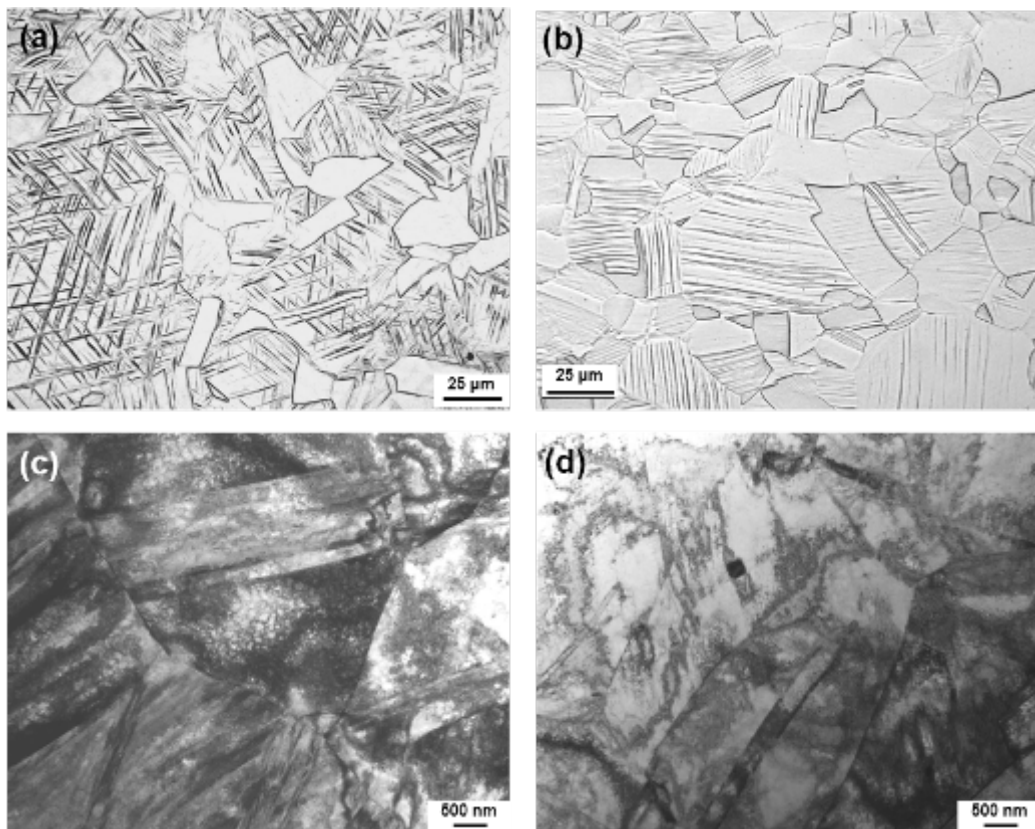


図 F.9 ステンレス鋼 20%冷間加工材のマイクロ組織
 (a), (b): 光学顕微鏡組織, (c), (d): TEM 組織

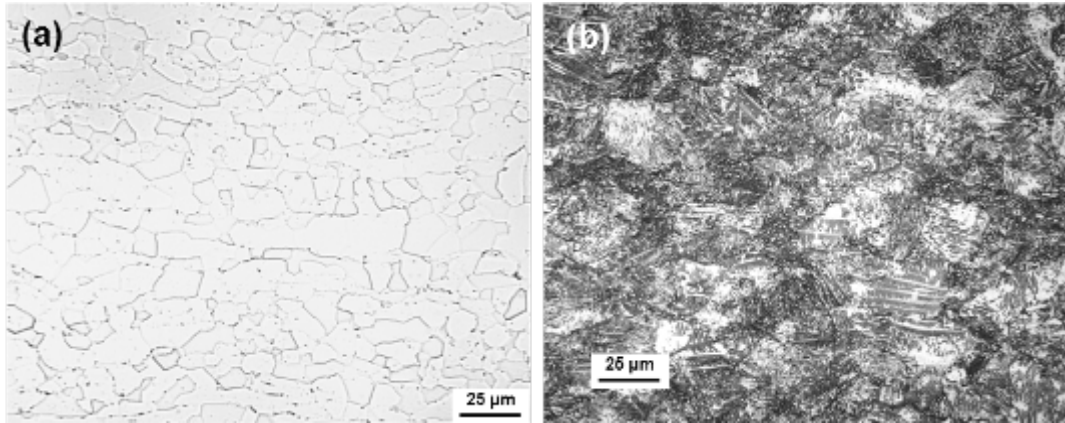


図 F.10 工業用 4 種純 Ti の光学顕微鏡組織
 (a): 焼鈍材, (b): 20% 冷間加工材

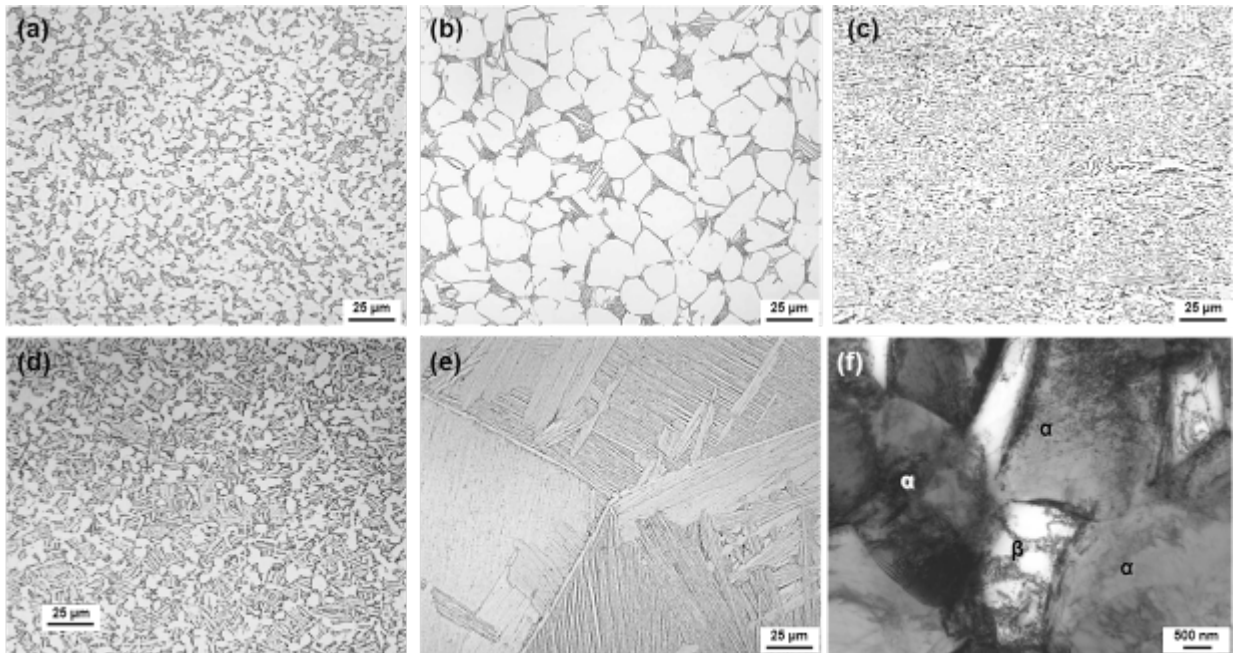


図 F.11 Ti-6Al-4V 合金のミクロ組織
 (a)~(d): 焼鈍組織, (e): α 相の針状組織,
 (f): 焼鈍材の TEM 組織(α 相と β 相の 2 相組織)

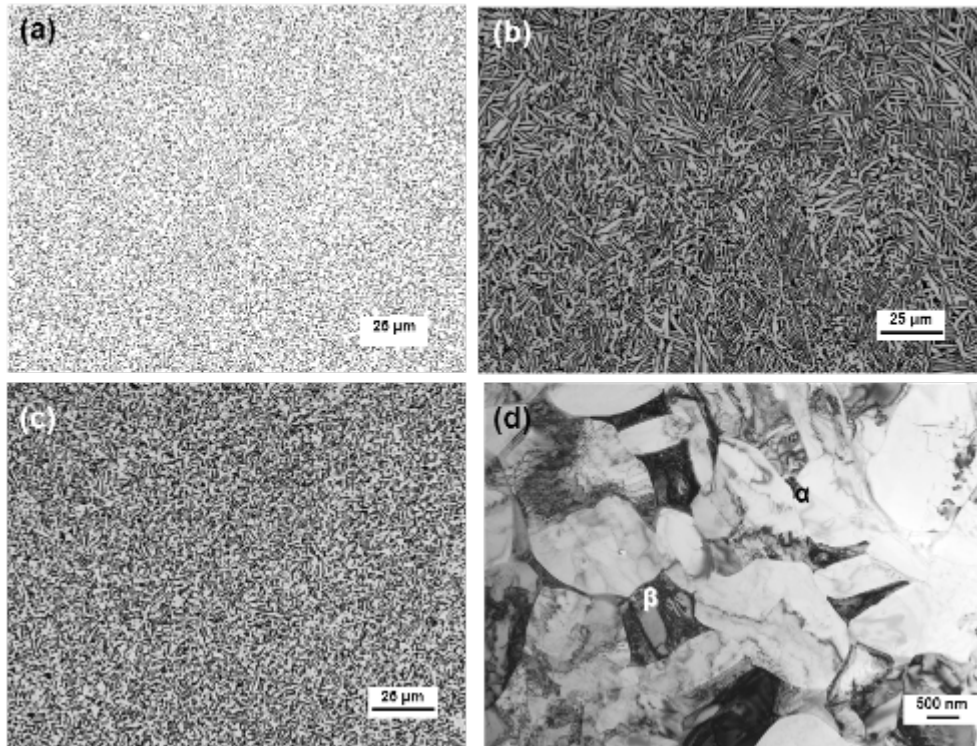
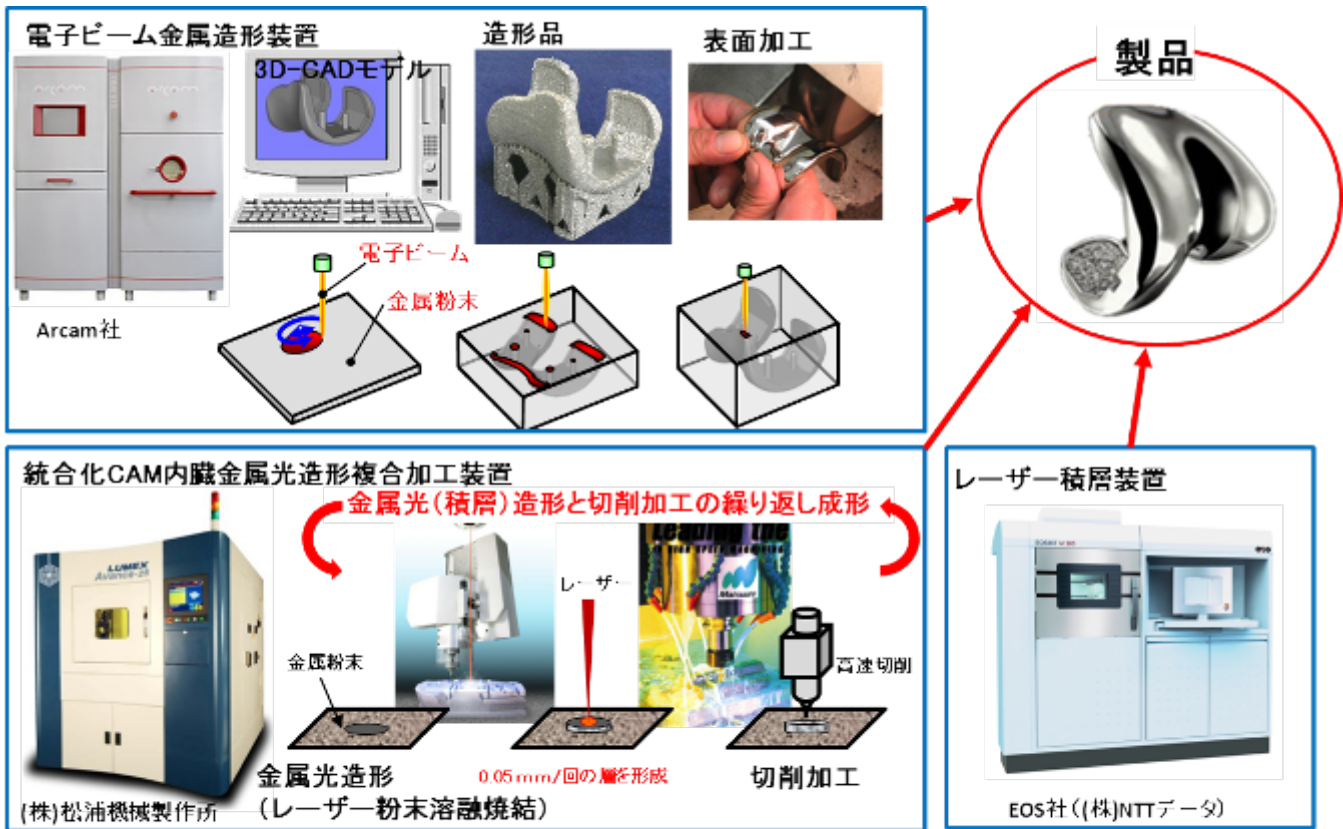


図 F.12 高生体適合性 Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金のマイクロ組織
(a)~(c): 焼鈍組織, (d): 焼鈍材の TEM 組織(α 相と β 相の 2 相組織)

F.2 積層造形技術の活用の例

積層造形技術の活用の例を図 F.13 に示す。積層造形により生成する積層欠陥を可能な限り減少させ、
 鑄造技術或いは F.1 で示した鍛造技術に比べて同等な品質とする必要がある。



溶接(急凝固)と考えると品質保証に対するガイドラインが有用、溶接か急凝固か判断できるデータの構築が重要

図 F.13 積層造形技術の応用例

【参考文献】

- (1) 伊藤喜昌, 金属系バイオマテリアルの基礎と応用、アイピーシー, p.119.
- (2) チタンの加工技術, (社)日本チタン協会編, 日刊工業新聞社, p. 28.

附属書 G
カスタム化に対する力学的安全性の考え方

G.1 大腿骨コンポーネントのカスタム化

大腿骨コンポーネントのカスタム化に対する力学的安全性の考え方を図 G.1 に示す。

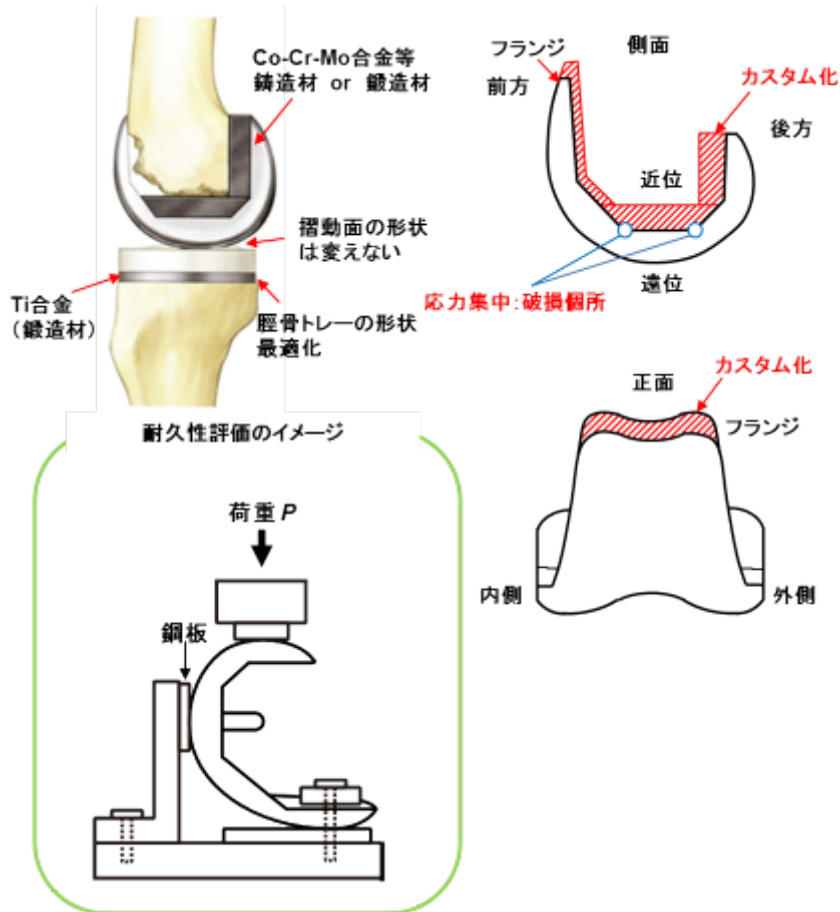


図 G.1 大腿骨コンポーネントのカスタム化に対する力学的安全性の考え方

また、大腿骨コンポーネントの耐久性は、図 G.2 に示した治具により評価できる。

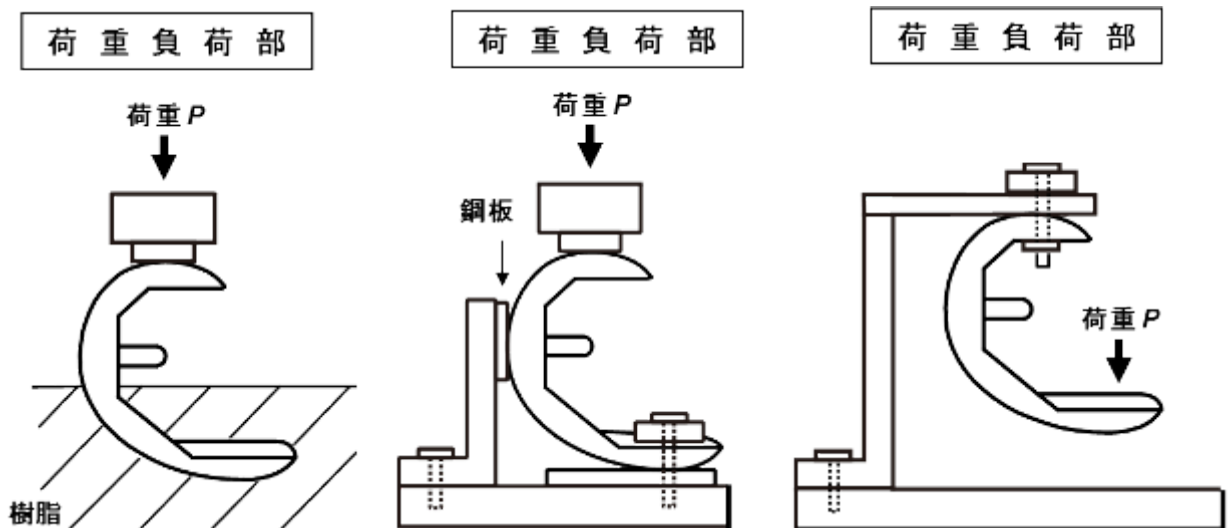
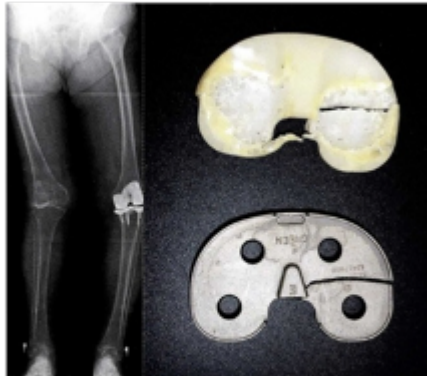


図 G.2 大腿骨コンポーネントの耐久性試験治具の例

G.2 脛骨コンポーネントのカスタム化

脛骨コンポーネントのカスタム化に対する力学的安全性の考え方を図 G.3 に示す。

破損例



耐久性評価のイメージ

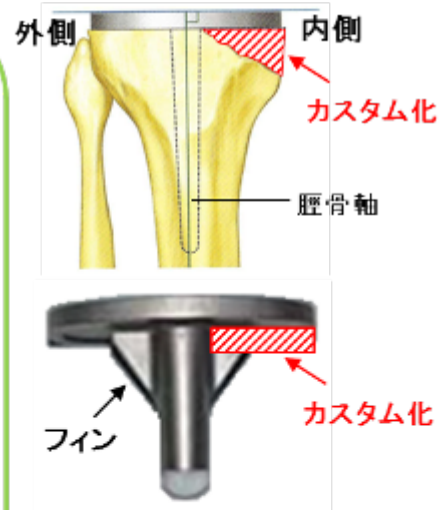
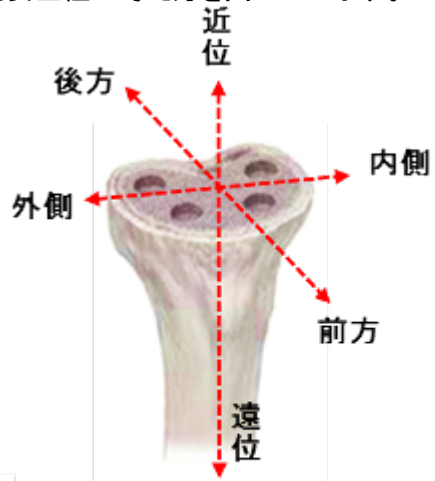
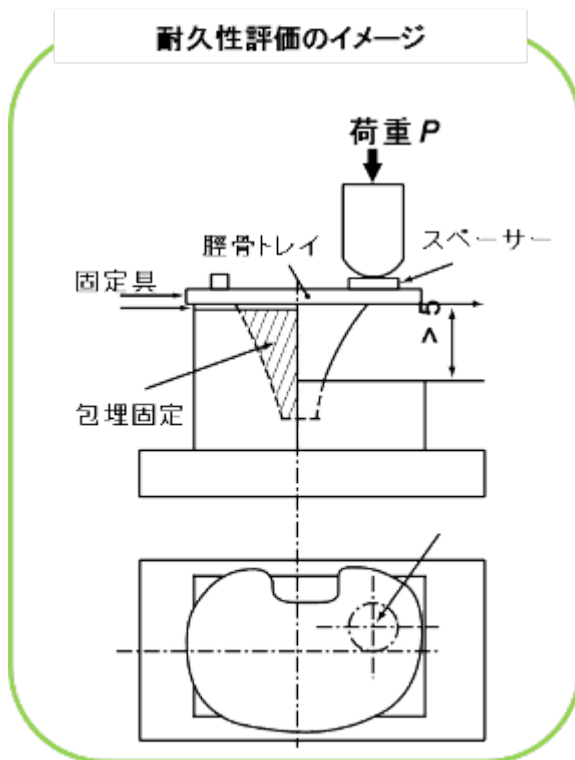


図 G.3 脛骨コンポーネントのカスタム化に対する力学試験の考え方

膝関節の脛骨側に入るトレイの耐久性評価用治具を図 G.4 に示す。スペンサーには、シリコンを用いる。また、脛骨トレイの治具への固定には、骨セメントを用いて固定し、サイン波、応力比 R (最小荷重/最大荷重)=0.1、周波数:3 Hz などでの圧縮曲げ疲労試験により、耐久性が評価できる。

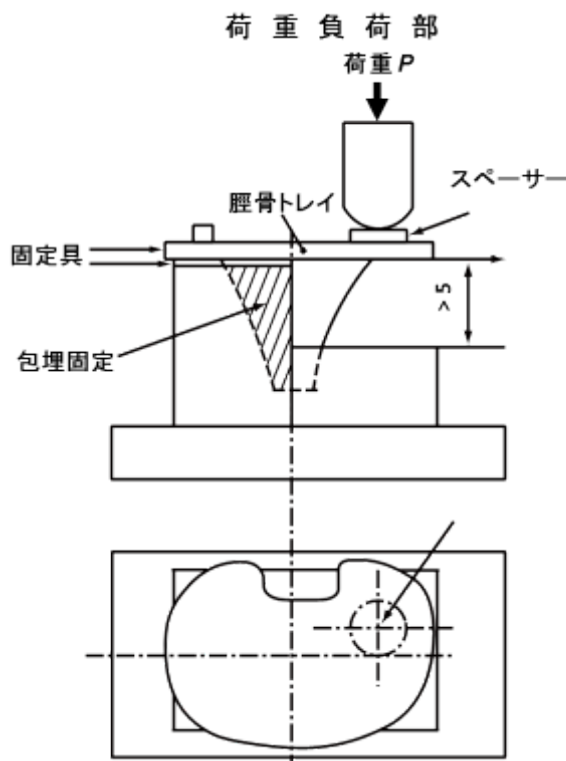


図 G.4 脛骨トレイの耐久性試験治具

G.3 熱弾性応力測定による表面応力の測定

熱弾性応力測定(赤外線応力測定)により、圧縮曲げ耐久性試験中に大腿骨コンポーネントおよび脛骨コンポーネントの表面応力の分布を測定することが、カスタムメイド製品の力学的安全性の評価に有用となる。

熱弾性応力測定(赤外線サーモグラフィ)の原理を次に示す。弾性変形による熱弾性効果においては、Kelven の法則 $\Delta\sigma = -\Delta T / (k \cdot T)$ が成り立ち、 $k = \alpha / (\rho \cdot C_p)$ となる⁽¹⁾。

ここで、 $\Delta\sigma$: 応力変動(Pa)、 ΔT : 温度変動(K)、 k : 熱弾性係数(1/Pa)、 T : 物体の温度(K)、 α : 線膨張係数(1/K)、 ρ : 密度(kg/m³)、 C_p : 定圧比熱(J/(kg・K))となる。繰り返し荷重を負荷した状態で赤外線サーモグラフィにより、温度変動 ΔT を計測し、応力変動 $\Delta\sigma$ を算出する。熱弾性係数としては、ステンレス鋼: 3.99×10^{-12} 、Co-Cr-Mo 合金: 3.13×10^{-12} 、工業用純 Ti: 3.58×10^{-12} 、Ti-6Al-4V 合金: 3.83×10^{-12} 、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金: 3.44×10^{-12} Pa となる。線膨張係数としては、ステンレス鋼: 15.2×10^{-6} 、Co-Cr-Mo 合金: 11.7×10^{-6} 、工業用純 Ti: 8.4×10^{-6} 、Ti-6Al-4V 合金: 8.8×10^{-6} 、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金: 8.0×10^{-6} (1/K)、密度としては、ステンレス鋼: 7.95×10^3 、Co-Cr-Mo 合金: 8.34×10^3 、工業用純チタン Ti: 4.51×10^3 、Ti-6Al-4V 合金: 4.42×10^3 、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金: 5.00×10^3 kg/m³、比熱としては、ステンレス鋼: 0.48×10^3 、Co-Cr-Mo 合金: 0.45×10^3 、工業用純 Ti および Ti-6Al-4V 合金のいずれも 0.52×10^3 、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金: 0.47×10^3 J/(kg・K)となる。

【参考文献】

(1) NDIS 3425 熱弾性応力測定法, 日本非破壊検査協会, 2008

附属書 H
金属材料素材と素材の疲労特性の関係

H.1 金属材料素材と素材の疲労特性の関係

大腿骨コンポーネントおよび脛骨コンポーネントなどを薄くするなどの場合には、素材の疲労強度を向上させることで製品開発が可能となり安全性と信頼性が向上するため、金属材料素材と疲労特性の関係を図 H.1 に示す。ステンレス鋼においては、クロム(Cr)やモリブデン(Mo)などの元素の量を増加することで、耐食性と生体適合性が向上する。また、溶体化(固溶化)処理に比べ、窒素(N)の添加および 20% 冷間加工を加えるとチタン(Ti)合金と同レベルの疲労強度を達成できる。コバルトクロムモリブデン(Co-28Cr-6Mo)合金では、型鍛造技術などにより、素材の疲労強度と製品の耐久性が著しく向上する。

ステンレス鋼と Co-Cr-Mo 合金に比べて、生体適合性が優れる工業用 Ti 材料では、酸素(O)や鉄(Fe)などの微量元素の増加に伴い、疲労強度は増加し、工業用 4 種純 Ti では、20% 冷間加工を加えることで、Ti 合金の疲労強度に近づく。Ti 合金では、モリブデン(Mo)、ジルコニウム(Zr)、ニオブ(Nb)、タンタル(Ta)などを添加することで、工業用純 Ti に比べ、耐食性と生体適合性が高くなる。さらに、熱処理(過時効処理など)や熱間鍛造プロセスの条件を僅かに変化させることで、素材の疲労特性が増加する。

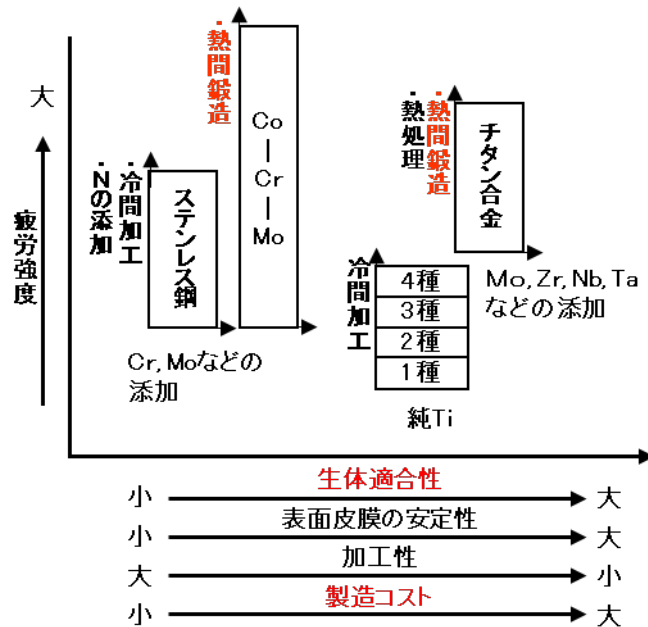


図 H.1 金属素材と素材の疲労特性の関係

H.2 金属材料素材の疲労特性の測定例

最小直径 4.5 mm の砂時計タイプの丸棒試験片を用い、応力比(最小応力/最大応力)=0.1、10 Hz のサイン波を用い、JIS T 0309 に準じて測定した S-N 曲線を図 H.2 に示す。図において 10 年使用に相当する 10^7 回の疲労強度 σ_{max} が疲労強度(疲労限)となる。また、S-N 曲線の横軸は、対数目盛りで示されているため、10 年使用に相当する 10^7 回から 100 年使用分に相当する 10^8 回での疲労強度の予測が可能となる。熱処理(過時効処理など)や熱間鍛造プロセスにより、疲労強度(耐久性)が向上する。このように疲労強度の高い材料を積極的に用いることで信頼性と安全性の高い製品の開発や欧米人に比べて小柄な東洋人骨格構造に最適な製品の開発が十分可能となる。

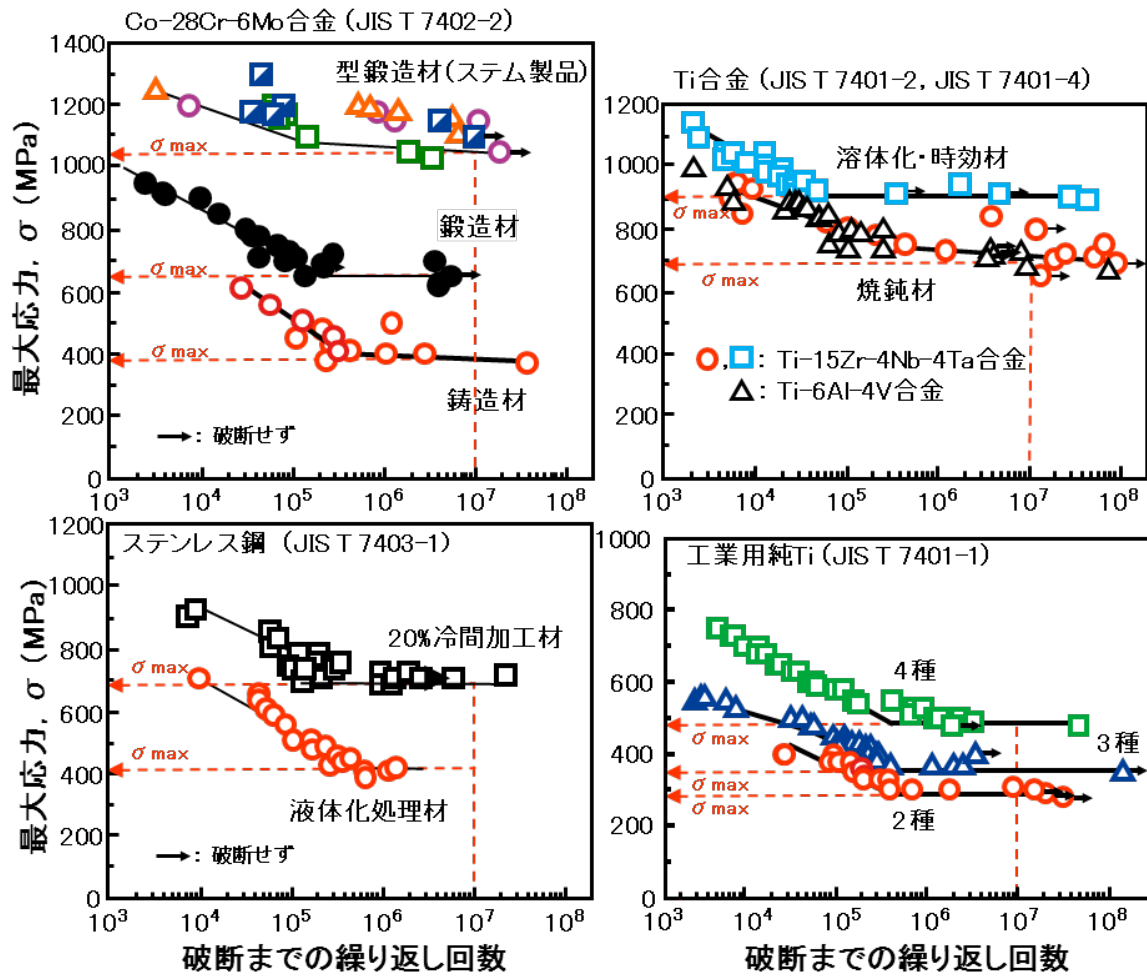


図 H.2 金属素材の疲労特性(耐久性)の測定例

附属書 I 酸化皮膜の解析方法

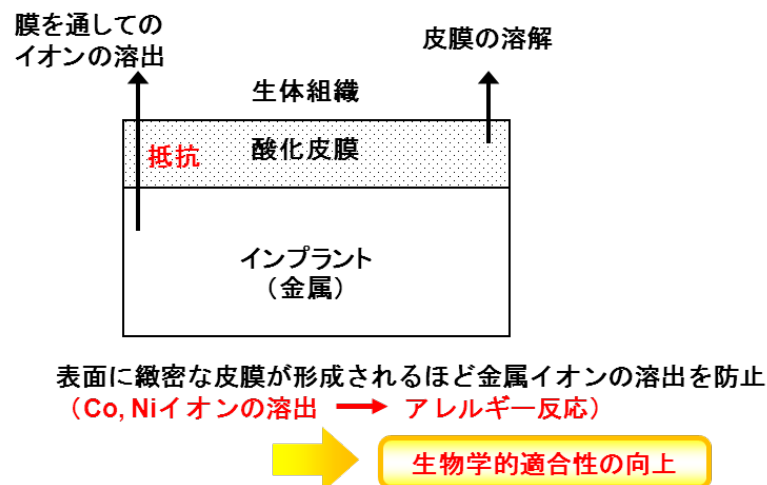
I.1 酸化皮膜の解析方法

生体内では、塩化物(Cl)イオンの存在により金属材料では腐食が進行する。図 I.1 に示すように材料表面に生成する酸化皮膜(厚さ数ナノメートル)が緻密で強固であるほど、皮膜が溶解しにくく、また、皮膜を通過して溶出する金属イオンの量が少なくなるため、生体適合性が向上する⁽¹⁾。この酸化皮膜の強固さと安定性の度合により金属材料の生物学的安全性が変化する。

この酸化皮膜は、電子顕微鏡観察技術の急速な進歩[集束イオンビーム(FIB)加工で調製後の電界放射型透過電子顕微鏡(FE-TEM)など]により直接観察できる。細胞培養液中で0 V vs. SCEまでアノード分極した後の酸化皮膜のFE-TEM組織を図 I.2(a)に示す。図 I.2(b)には、酸化皮膜のEDXを用いた組成分析結果を示す。また、酸化皮膜の状態(組成など)は、JIS T 0306 に準じたX線光電子分光法(XPS)による状態分析により測定できる。最近では、アルゴン(Ar)スパッタの影響が少ない角度分解XPSによる測定(I.2 角度分解 XPS 測定参照)が簡便で推奨される⁽²⁾。

酸化皮膜の強さと安定性の度合いは、一般的にはJIS T 0302に準じたアノード分極試験によって評価ができる。アノード分極試験では、自然浸漬電位からアノード(+)側に電位を付加することで、酸化皮膜を通過する電子の量を把握するため、アノード分極曲線の電流値が低いほど酸化皮膜が強固で安定となる。アノード分極試験において得られるアノード分極曲線で、0 V vs. SCE を示す電流密度および 10 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ を示す電位などを比較することで材料間の比較が可能となる。以下に具体例を示す。

Ti合金(JIS T 7401-2:Ti-6Al-4V および JIS T 7401-4:Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金)、Co-28Cr-6Mo 合金(JIS T 7402-1 および JIS T 7402-2)、Zr-2.5Nb 合金(ASTM F2384⁽³⁾)、ステンレス鋼(JIS T 7403-1)を用い、アノード分極曲線において 10 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ を示す電位(E_{10})の pH による変化を図 I.3 に示す⁽²⁾。ISO 16428 および ISO 16429 に規定された溶液を含め、0.9%NaCl(pH=5.6)、リンゲル液(pH=5.5)、細胞培養液(イーグル MEM、pH=7.5)、PBS(-)(pH=7.5)、1.8%NaCl、2.7%NaCl、3.6%NaCl、4.5%NaCl、0.9%NaCl 溶液に HCl を加え pH を 1、2、3、4、5 および 6 に調製した水溶液、0.01%乳酸(pH=3.5)、0.05%乳酸(pH=3)、1%乳酸水溶液(pH=2)、0.01%HCl(pH=2)、子牛血清(pH=7.4)および人工唾液(pH=6.4)の各種溶液中で測定したアノード分極曲線から、10 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ を示す電位を測定した。Ti合金の 10 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ を示す電位は、ステンレス鋼および Co-28Cr-6Mo 合金に比べ高く、不動態皮膜が強固となる。また、Ti合金間の比較では、Ti-6Al-4Vに比べて、Ti-15Zr-4Nb-(1~4)Ta 合金では、酸化皮膜が強固で長期生体内での生体適合性が優れる。さらに、酸化皮膜の強さは、インピーダンス試験により抵抗値としても評価できる⁽⁴⁾。



- ・金属の生物学的安全性試験の感度：ステンレス鋼の皮膜で良好、
- ・皮膜の強さ；
 ステンレス鋼 < Co-Cr-Mo合金 < Ti材料
 (Cr₂O₃系) (Cr₂O₃系) (TiO₂系)

図 I.1 金属材料表面に生成する酸化皮膜と生物学的安全性の関係

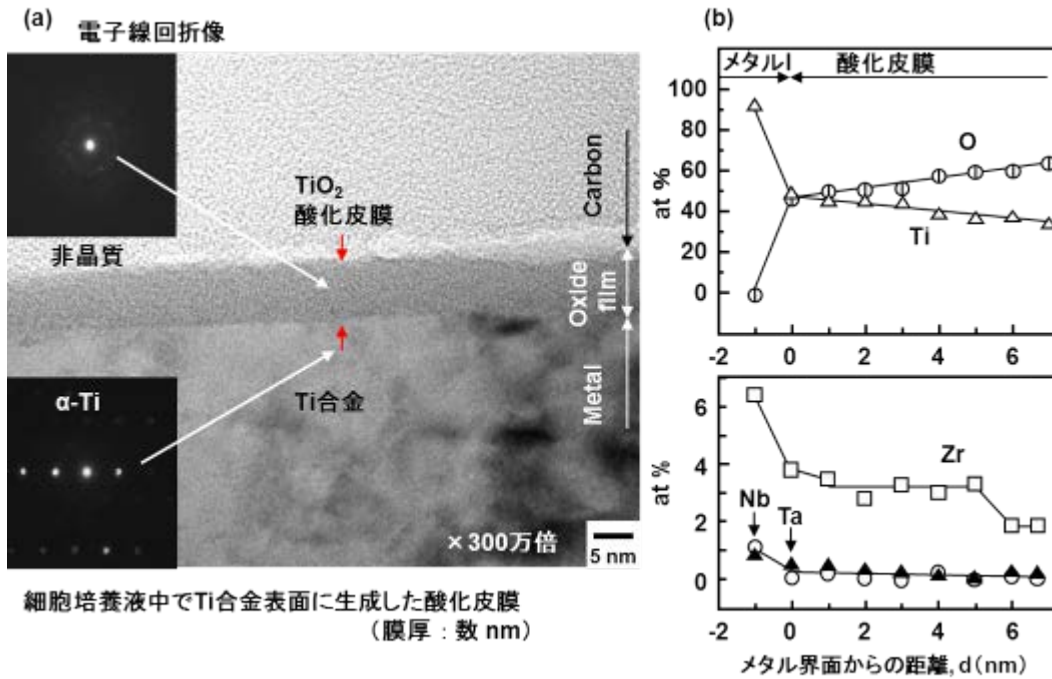


図 I.2 Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金表面の酸化皮膜の FE-TEM 組織および皮膜の組成分析

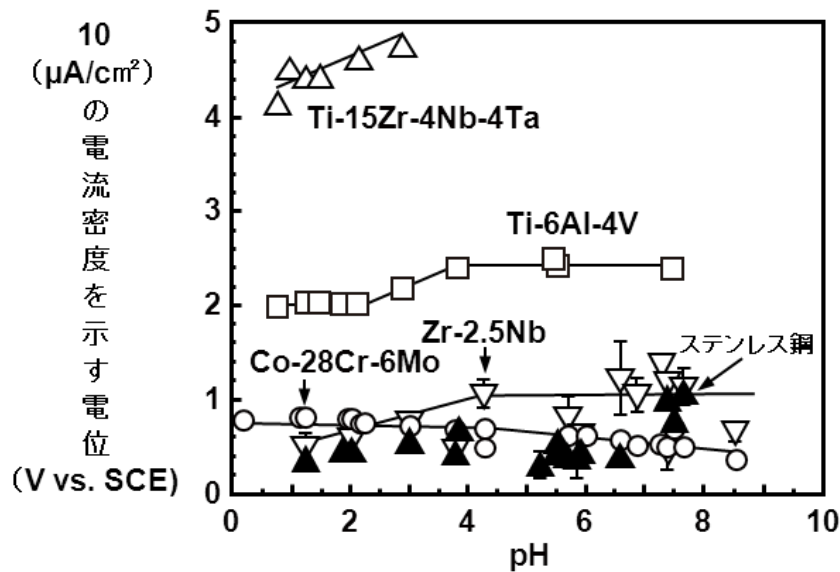


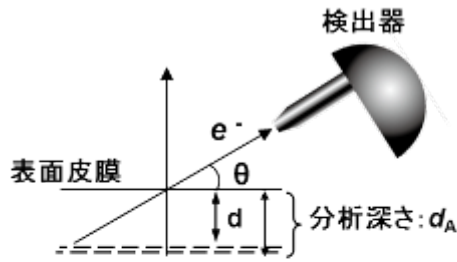
図 I.3 酸化皮膜の安定性に及ぼす pH の影響

I.2 角度分解 XPS 測定

角度分解 XPS の原理を図 I.4 に示す。入射軟 X 線に対して、試料を回転させ光電子の検出角度(θ)を変化させることで、分析深さ d_A を変化させて測定する。次式の関係⁽³⁾により、得られる深さ情報が変化する。

$$d_A = 3\lambda \sin\theta$$

非弾性平均自由行程(IMFP) λ (例えば、TiO₂ の λ : 2 nm)を文献⁽⁵⁾などにより算出することで、酸化皮膜の厚さ d が算出できる。 λ の計算に際しては、例えば、TiO₂の密度: 4.23 g/cm³、TiO₂の価電子数: 16、バンドギャップに関しては、アナターゼで 3 eV、ルチルで 3.2 eV であり、約 3 eV で計算できる。



$$d_A = 3 \lambda \sin \theta$$

- λ : 平均自由行程
- θ : 検出角度
- d_A : 分析深さ
- d : 酸化皮膜

図 I.4 角度分解 XPS の原理

Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金を用いて、イーグル培養液中で 0 V vs. SCE までアノード分極した後の酸化皮膜の角度分解 XPS 結果を図 I.5 に示す。図 I.5 には、各元素の狭領域スキャン(ナローズキャン)を示し、検出角度が 90° の場合には、メタルのピークが僅かにみられるが、40° および 20° の検出角ではみられない。

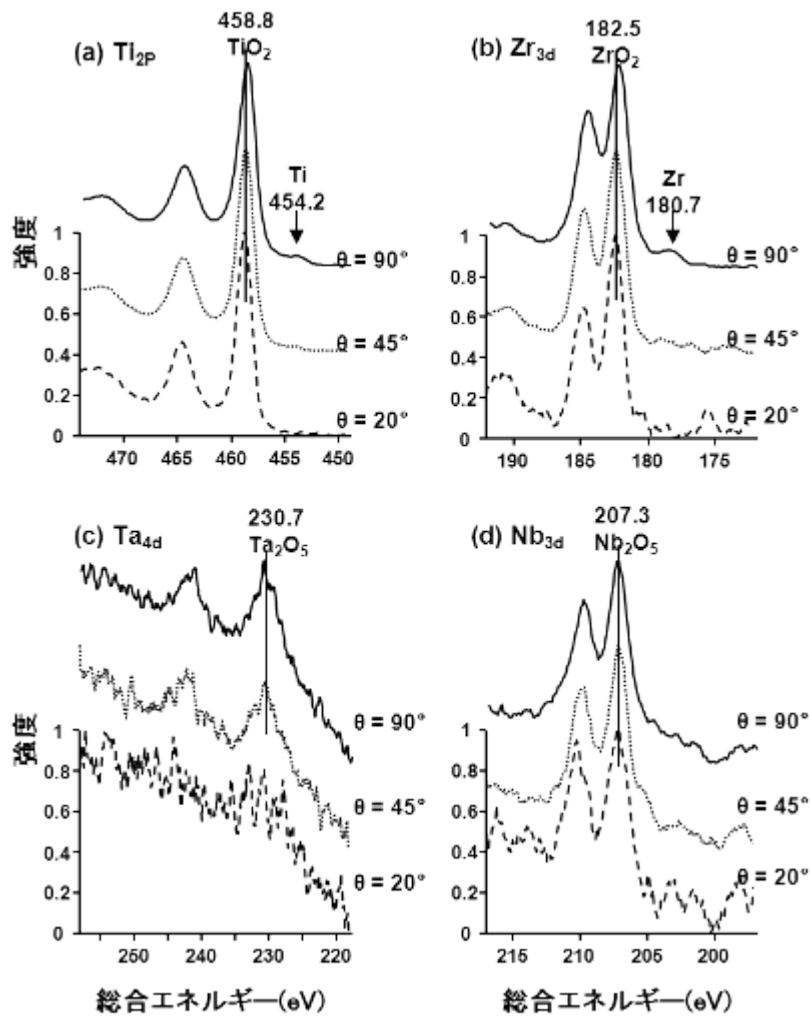


図 I.5 Ti 合金表面の酸化皮膜の角度分解 XPS 測定結果 (各元素のナローズキャン)

I.3 インピーダンス試験方法

インピーダンス測定装置を用い、インピーダンス試験用セルなどは、JIS T 0302 によるアノード分極試験に準じることで測定できる。測定周波数は、0.01 Hz～100 kHzが推奨できる。酸化皮膜の抵抗値を計算するための、酸化皮膜の等価回路は、図 I.6 が基本^{(1) (4)}となる。等価回路を用いて、酸化皮膜の抵抗値および静電容量を測定できる原理を図 I.7 に示す。交流インピーダンス法の基本は、一定の交流電圧或いは交流電流を印加し、電圧と電流の比(抵抗)を複素平面上に表示(複素インピーダンスプロット、コールコールプロット)し、周波数依存性を測定する。高周波域では、交流では電気二重層(キャパシタンス:C)の影響が強くなり、印加した電流に対して測定電流が遅れて(位相差 θ)計測される。低周波域では、電気二重層のキャパシタンス(静電容量:C)影響が弱くなり、膜抵抗(R_p)の影響が強くなるため、皮膜抵抗(R_p)と液抵抗(R_s)の直列回路となる。

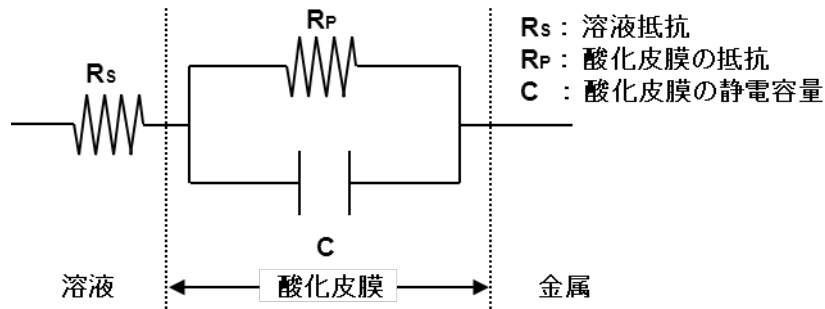
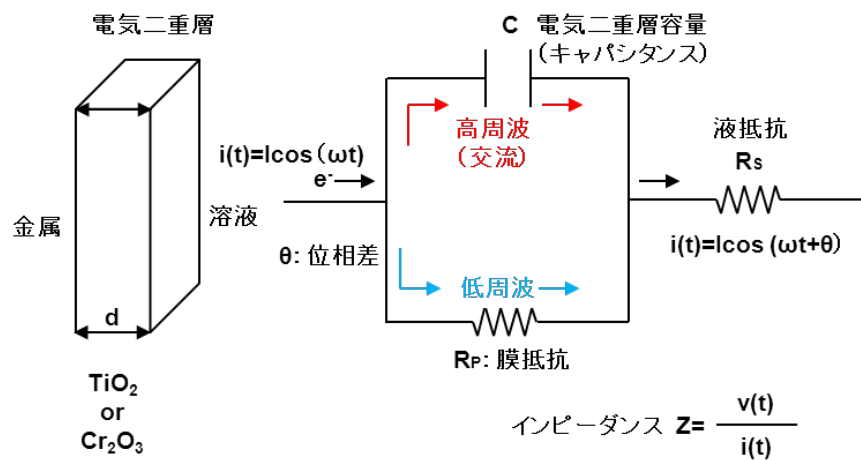


図 I.6 酸化皮膜(電気二重層)の等価回路



R_p : 酸化還元反応が起こる際の電荷(キャパシタンス)や物質の移動によるインピーダンス

図 I.7 交流インピーダンス法の測定原理

このように周波数を変えてインピーダンスを測定することで、酸化皮膜(電気二重層)の抵抗値が測定できる原理を以下に示す。

酸化皮膜内のキャパシタンスのインピーダンス X_{OF} (容量リアクタンス)は、次式となり、

$$X_{OF} = \frac{1}{j\omega C}$$

酸化皮膜の全インピーダンス X_{OF} は、 $\omega = 2\pi f$ (f : 交流信号の周波数)とすると、次式となる。

$$\frac{1}{Z_{OF}} = \frac{1}{R_p} + \frac{1}{X_{OF}} = \frac{1 + j\omega CR_p}{R_p}$$

$$\therefore Z_{OF} = \frac{R_p}{1 + j\omega CR_p}$$

等価回路(図 I.6)の全インピーダンス Z は、複素数 $(x + yj)$ 表示すると次式となる。

$$Z = R_s + \frac{R_p}{1 + j\omega CR_p} = R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} + \frac{-\omega^2 CR_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} j$$

ここで、 Z の絶対値は、 z の共役複素数 \bar{z} を用いると次式となる。

$$|Z| = \sqrt{z\bar{z}} = \sqrt{x^2 + y^2}$$

したがって、等価回路の全インピーダンスの絶対値 $|Z|$ は、次式となる。

$$|Z| = \sqrt{\left\{ R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} + \frac{-\omega CR_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} j \right\} \left\{ R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} - \frac{-\omega CR_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} j \right\}}$$

$$= \sqrt{\left\{ R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} \right\}^2 + \left\{ \frac{-\omega CR_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} \right\}^2}$$

$$= \sqrt{R_s^2 + \frac{2R_s R_p + R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2}}$$

$$|Z| = \sqrt{R_s^2 + \frac{2R_s R_p + R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2}}$$

周波数 f が小さい場合には、 $\omega^2 C^2 R_p^2 \cong 0$ より、次式に単純化できる。

$$|Z| = \sqrt{(R_s + R_p)^2} = R_s + R_p$$

周波数 f が大きい場合には、 $1 + \omega^2 C^2 R_p^2 \cong \infty$ すなわち、 $\frac{2R_s R_p + R_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} \cong 0$ となり、単純な近似式となる。

$$|Z| = \sqrt{R_s^2} = R_s$$

具体的な交流インピーダンス測定装置を図 I.8 に示す。インピーダンス測定装置(北斗電工製 HZ 5000 および Prinston Applied Research 社製 PARSTAT2273 など)を用いて、一定の電流(20 nA 程度)或いは一定の電圧(10 mV)で、付加する交流の周波数を 0.01 Hz~100 kHz の範囲で変化させて、インピーダンス値および位相のずれ($^\circ$)を計測し、これらの測定値からインピーダンス値の実成分(Ω)およびインピーダンス値の虚成分(Ω)を算出し、コールコールプロットを作成する。これらの測定データを図 I.9 に示した等価回路の複素インピーダンスプロット(コールコールプロット或いはナイキスト線図)に解析ソフトウェア(北斗電工製フィッティングソフトおよび Echem Soft Ware 社製 ZsimpWin など)を用いてフィッティングさせることで、酸化皮膜の抵抗、溶液の抵抗および酸化皮膜の静電容量を決定できる。図 I.9 のコールコールプロットについて、次に示す。

$$Z = R_s + \frac{R_p}{1 + j\omega CR_p} \text{ より、}$$

$$Z = R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} - j \frac{\omega CR_p^2}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} = x(\omega) - jy(\omega) \quad (1)$$

$$x(\omega) = R_s + \frac{R_p}{1 + \omega^2 C^2 R_p^2} \text{ より、}$$

$$\omega^2 C^2 R_p^2 = \frac{R_s + R_p - x}{x - R_s}$$

また、 $y^2(\omega) = \frac{\omega^2 C^2 R_p^2 \cdot R_p^2}{(1 + \omega^2 C^2 R_p^2)^2}$ より、 $\omega^2 C^2 R_p^2 = \frac{R_s + R_p - x}{x - R_s}$ を代入すると、

$$y^2 = \frac{\left(\frac{R_p}{x - R_s} - 1\right) R_p^2}{\left\{1 + \left(\frac{R_p}{x - R_s} - 1\right)\right\}^2} = \frac{\left(\frac{R_p}{x - R_s} - 1\right) R_p^2}{\frac{(x - R_s)^2}{R_p^2}} = (x - R_s)(R_s + R_p - x)$$

$$\therefore y^2 = x^2 + (2R_s + R_p)x - R_s(R_s + R_p)$$

$$\therefore \left(x - \frac{2R_s + R_p}{2}\right)^2 + y^2 = \left(\frac{R_p}{2}\right)^2$$

x は、インピーダンスの実部、 y はインピーダンスの虚部であり、 $R_s \geq 0$ 、 $R_p \geq 0$ 、 $C \geq 0$ 、 $0 \leq \omega \leq \infty$ より、 $x \geq 0$ となり、共役複素数であり y を正で表示するため、(1)式を $-j$ とした。

中心 $[(R_s + R_p/2), 0]$ 、半径 $(R_p/2)$ の半円となり、実測データのフィッティングにより液抵抗 R_s および酸化皮膜抵抗 R_p を決定できる。また、最大値(半径)から電気二重層容量(静電容量)を算出できる。電気二重層容量(コンデンサの静電容量) $C = \epsilon_0 \cdot \epsilon \cdot S/d$ (F) となり、ここで、 ϵ_0 : 真空中の誘導率 (8.854×10^{-14} F/cm)、 ϵ : 誘導率(電気的分極率)、 S : 表面積(cm^2)、 d : 酸化皮膜の厚さ(nm, 10^{-7} cm)となる。このように静電容量は、表面積に比例し、単位は MF/cm^2 となる。さらに、誘導率 ϵ の物性値から酸化皮膜がルチル型かアナターゼ型かわかる。実際の測定では、コイルコイルプロットは、潰れた半円となるため、静電容量をCPE(Constance Phase Element)を用いて補正する。 $\text{CPE} = 1/(j\omega)^n Z_{\text{CPE}}$ となり、 $n=1$ のとき $\text{CPE} = C$ となる。また、薄膜では、面抵抗を用い、酸化皮膜のインピーダンスの単位は、 $Z = E/(A/\text{cm}^2) = \Omega \cdot \text{cm}^2$ となる。ここで E は、印加した交流電圧、 A は交流電流となる。同様に R_s の単位も $\Omega \cdot \text{cm}^2$ となる。

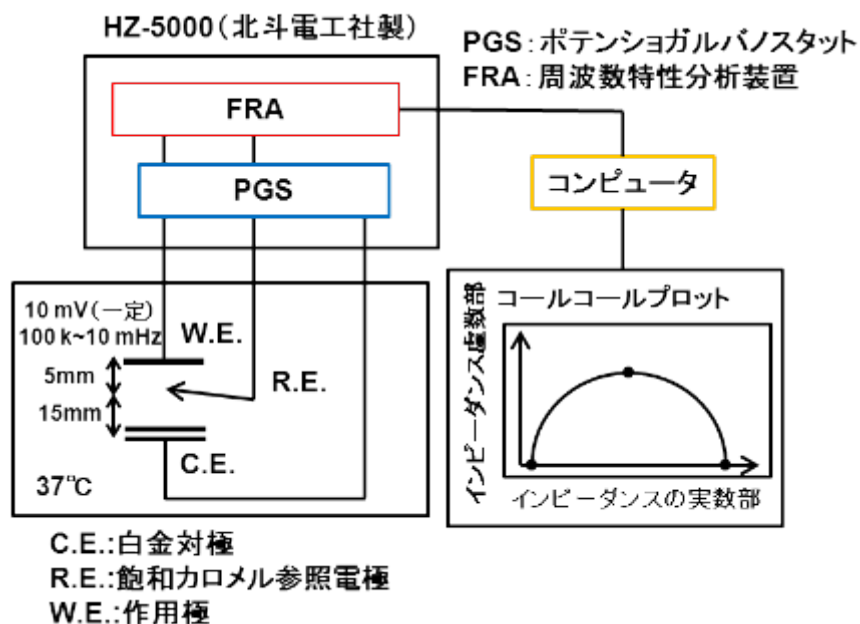
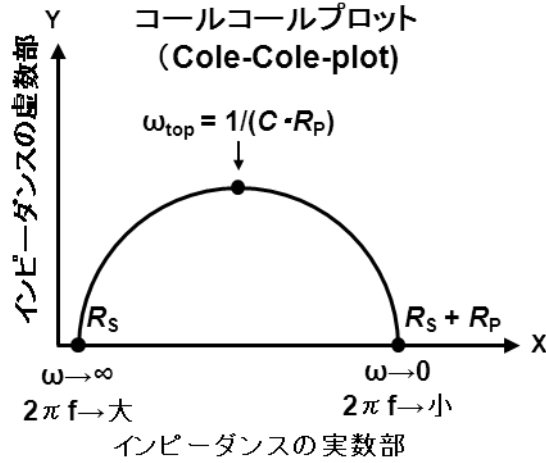


図 1.8 交流インピーダンスの測定装置



$$\left(X - \frac{2R_s + R_p}{2}\right)^2 + y^2 = \left(\frac{R_p}{2}\right)^2$$

図 I.9 等価回路の複素インピーダンスプロット

北斗電工製の測定装置を用いて、10 mV の一定電圧を負荷し、0.01 Hz～100 kHz の周波数範囲で、インピーダンス測定を行い、コールコールプロットへのフィッティングにより、溶液の抵抗(R_s , $\Omega \cdot \text{cm}^2$)、酸化皮膜の抵抗(R_p , $\Omega \cdot \text{cm}^2$)および酸化皮膜の静電容量(CPE, MF/cm^2)を算出できる。0.9% NaCl 溶液中で、自然浸漬電位から 1 V vs. SCE までアノード分極させた Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金を用いて測定した R_s 、 R_p および CPE の表面積による影響を図 I.10 に示す。液抵抗および膜抵抗は、試料表面積に反比例し、静電容量 CPE は、試料表面積に比例する。この結果より、試料表面積としては、面積補正が不要となる 1 cm^2 が推奨できる。

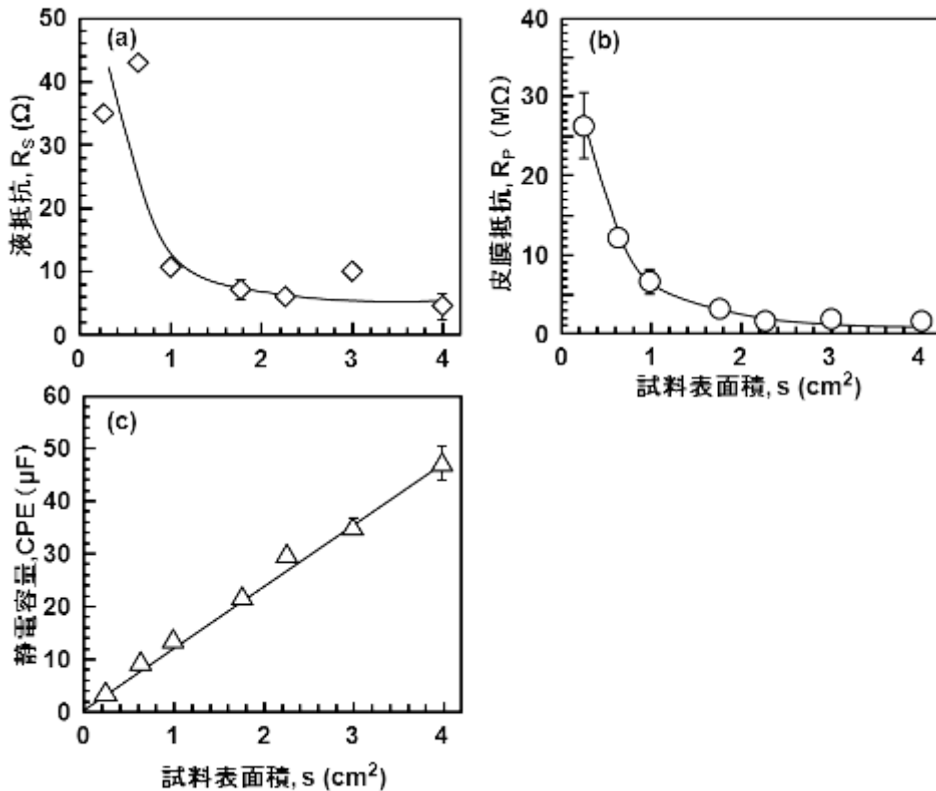


図 I.10 液抵抗、膜抵抗、静電容量の表面積による変化

さらに、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金 (表面積:1 cm²)を用いて、イーグル培地(培養液)中で 20 nA の一定電流を負荷し、0.01 Hz~100 kHz の周波数範囲で、インピーダンス測定を行い、コールコールプロットへのフィッティングにより、溶液の抵抗(R_s)、酸化皮膜の抵抗(R_p)および酸化皮膜の静電容量(CPE)を算出できる。FE-TEM により測定された酸化皮膜厚さ(nm)、皮膜抵抗 (R_p)および静電容量(CPE)のアノード分極電位による変化を図 I.11 に示す。自然浸漬電位からアノード側に分極させるアノード分極電位の増加に伴い、酸化皮膜の抵抗値は直線的に増加するが、静電容量は逆に直線的に減少する傾向がみられる。また、イーグル培地(培養液)中で、自然浸漬電位から 0 V vs. SCE までアノード分極させた場合に生成した酸化皮膜の抵抗値 (R_p)は、イーグル培溶液中で7日間の溶出試験において生成した酸化皮膜の抵抗値と近い値を示す。材料間の酸化皮膜抵抗 (R_p)と静電容量(CPE)の比較を図I.12に示す。酸化皮膜抵抗 (R_p)は、0.9%NaCl に比べて、イーグル培養液中で高くなる傾向がみられる。特に、培養液では、血清等の影響が考えられるため、0.9%NaCl が推奨できる。図 I.13 に 0 V vs. SCE までアノード分極試験後と7日間の溶出試験後の酸化皮膜抵抗 R_p と静電容量 CPE の比較を示す。0.9%NaCl では、0 V vs. SCE までアノード分極試験後と7日間の溶出試験後の R_p と CPE が近い値を示す。これらの結果より、試験期間が短く溶液の劣化の影響が少ない、0 V vs. SCE までのアノード分極試験後での評価が推奨される。イーグル培養液中では、アノード分極試験後の R_p で高くなる傾向がみられる。このように金属材料の生体内での電気化学的評価試験では、0.9 NaCl 溶液での評価が推奨され、ISO16428 および ISO16429 に規定されている。体内で 40 年以上使用経験のあるステンレス鋼でおよそ 0.2 M Ω となり、それ以上の酸化抵抗を有する材料は生体内で使用可能であることがわかる。このように金属系生体材料の生物学的安全性試験の省略のための代替試験法として交流インピーダンス法が有用となる。特に、平成 24 年 3 月 1 日に改正された「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」⁽⁶⁾では、試験項目が 4 種類(細胞毒性, 感作性, 遺伝毒性, 埋植試験)から 7 種類(細胞毒性, 感作性, 刺激性/皮内反応, 急性全身毒性, 亜急性毒性, 遺伝毒性, 埋植試験)に増加している。金属系生体材料では、ステンレス鋼以上の酸化皮膜の強さと安定性を持つ材料の生物学的安全性は、材料間の差が比較できるほどの感度はなく試験結果が全て陰性となる。生体内で 40 年以上臨床使用されている実績からは生体が許容できる範囲の適合性を有している。一方、インピーダンス測定では、Ti-6Al-4V 合金に比べ、Ti-15Zr-4Nb-(1~4)Ta 合金の酸化皮膜が強固で生体内での長期生体適合性に優れることがわかる。また、図 I.14 に示すように、アノード分極電位差と酸化皮膜抵抗 R_p と静電偏差 CPS の変化が、Ti-15Zr-4Nb-1Ta 合金と Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金で同じ傾向を示すことから、酸化皮膜の特性は同等と判断できる。特に、GLP 下での試験費用は高額となり、動物愛護の観点からも、材料間の優劣が比較できる精度の高い代替試験法により、生物学的安全性の試験を必要最小限にすることが不可欠となる。

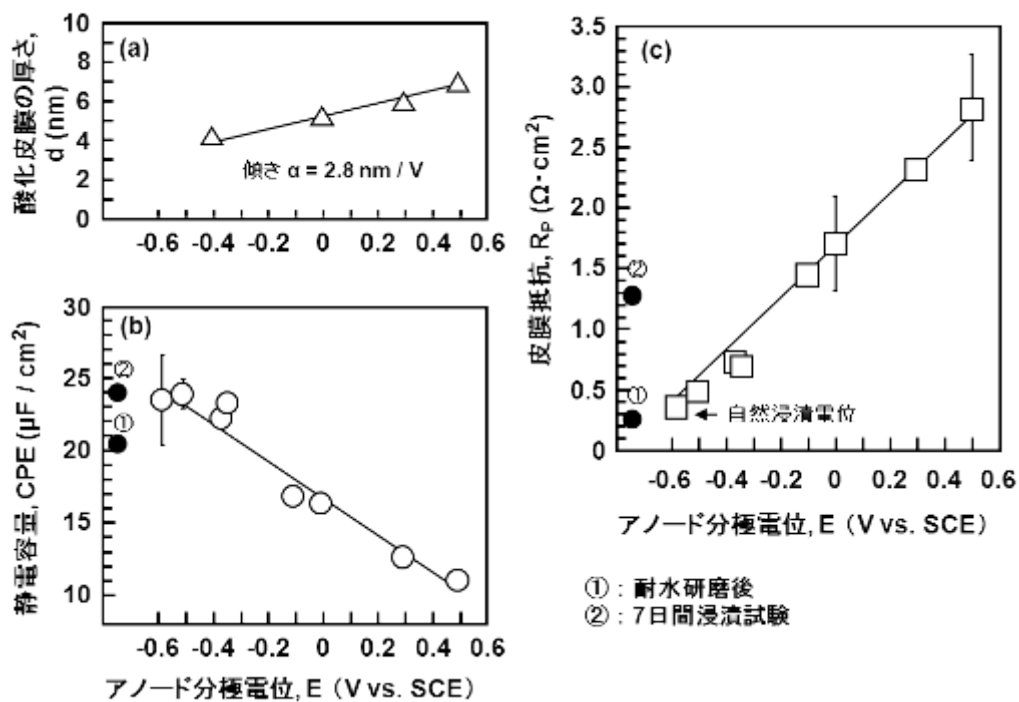


図 I.11 FE-TEM により測定された酸化皮膜厚さ、膜抵抗および静電容量のアノード分極電位による変化

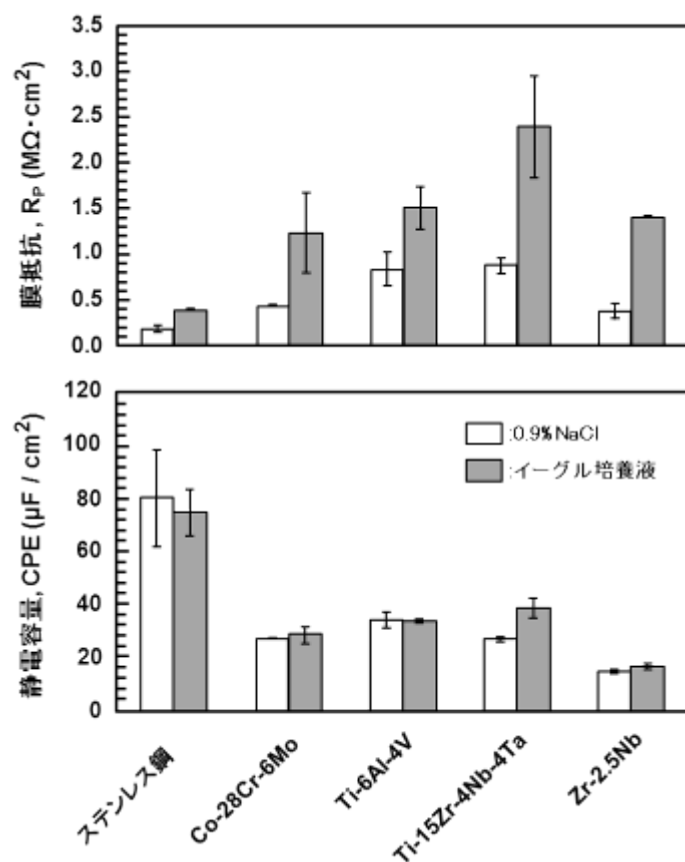


図 I.12 材料間の酸化皮膜抵抗と静電容量 CPE の比較

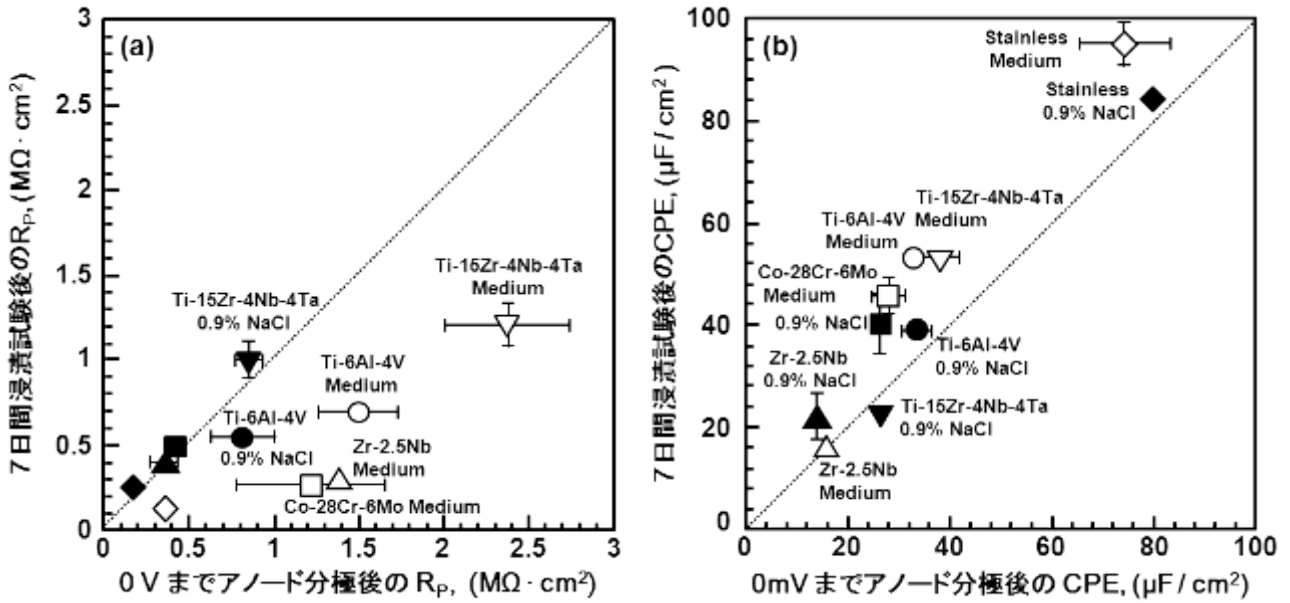


図 I.13 0 V vs. SCE までアノード分極試験後と7日間の溶出試験後の酸化皮膜抵抗 R_p と静電容量 CPE の比較

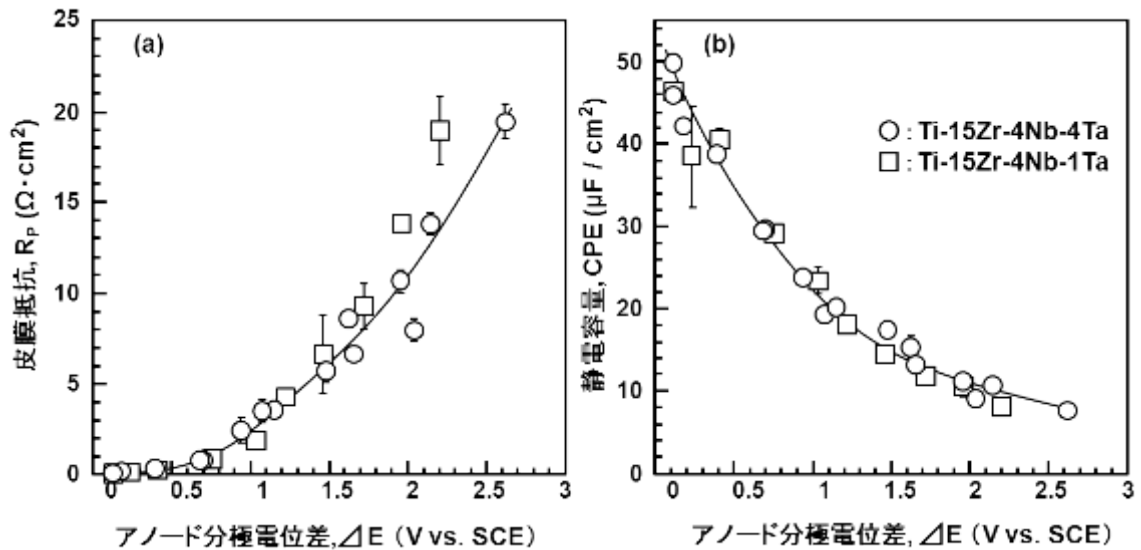


図 I.14 Ti-15Zr-4Nb-1Ta(□)とTi-15Zr-4Nb-4Ta(O)合金の酸化皮膜抵抗及び静電容量 CPE の比較

【参考文献】

- (1) N.T.C. Oliveira, A.C. Guastaldi: Electrochemical stability and corrosion resistance of Ti-Mo alloys for biomedical applications, *Acta Biomaterialia*, Vol. 5, No. 1, 2009, p. 399-405.
- (2) X線光電子分光法, 日本表面科学会編, 丸善株式会社, p. 13.
- (3) ASTM F2384, Specification for Wrought Zirconium-2.5Niobium Alloy for Surgical Implant Applications.

- (4) 板垣昌幸, 電気化学インピーダンス法, 丸善出版株式会社
- (5) *S. Tamura, C.J. Powell*, D.R. Penn: Calculation of electron inelastic mean free paths, *Surf. Interface Anal.*, Vol. 21, 1993, p. 165-171.
- (6) 平成 24 年 3 月 1 日 薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方について」

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 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」
- (3) 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」
- (4) 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」
- (5) 平成 20 年 8 月 4 日 薬食機発第 0804001 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「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」
- (6) 平成 20 年 10 月 8 日 薬食機発第 1008001 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「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについて」
- (7) 平成 22 年 12 月 15 日 薬食機発第 1215 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添 3) 整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標
- (8) 平成 22 年 12 月 24 日 薬食機発第 1224 第 7 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」の一部改正について
- (9) 平成 23 年 12 月 7 日 薬食機発第 1207 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添 2) 整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標
- (10) 平成 24 年 3 月 1 日 薬食機発第 0301 第 20 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等に必要なる生物学的安全性評価の基本的考え方について」

関連する開発ガイドライン

- (1) 体内埋め込み型材料分野(次世代(高機能)人工股関節)開発ガイドライン 2008
- (2) 体内埋め込み型材料分野(ハイブリッド型人工骨・骨補填材)開発ガイドライン 2008
- (3) 体内埋め込み型材料分野(カスタムメイド骨接合材料)開発ガイドライン 2010
- (4) 体内埋め込み型材料分野(カスタムメイド人工股関節)開発ガイドライン 2011

関連規格

- (1) JIS G 4303, ステンレス鋼棒
- (2) JIS G 4305, 冷間圧延ステンレス鋼板および鋼帯
- (3) JIS G 4308, ステンレス鋼線材
- (4) JIS G 4309, ステンレス鋼線
- (5) JIS G 4314, ばね用ステンレス鋼線
- (6) JIS G 4315, 冷間圧造用ステンレス鋼線
- (7) JIS H 4600, チタンおよびチタン合金—板および条
- (8) JIS H 4650, チタンおよびチタン合金—棒
- (9) JIS H 4670, チタンおよびチタン合金—線
- (10) ISO 5832-1, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 1: Wrought stainless steel
- (11) ISO 5832-2, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 2: Unalloyed titanium
- (12) ISO 5832-3, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 3: Wrought titanium6-aluminium 4-vanadium alloy
- (13) ISO 5832-11, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 11: Wrought titanium6-aluminium 7-niobium alloy
- (14) ISO 7153-1, Surgical instruments -- Metallic materials -- Part 1: Stainless steel
- (15) ISO 5832-4, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 4: Cobalt-chromium-molybdenum casting alloy
- (16) ISO 5832-6, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 6: Wrought cobalt-nickel-chromium-molybdenum alloy
- (17) ISO 5832-7, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 7: Forgeable and cold-formed cobalt-chromium-nickel-molybdenum-iron alloy
- (18) ISO 5832-12, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 12: Wrought cobalt-chromium-molybdenum alloy
- (19) ISO 5832-5, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 5: Wrought cobalt-chromium-tungsten-nickel alloy
- (20) ISO 5834-1, Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 1: Powder form
- (21) ISO 5834-2, Implants for surgery -- Ultra-high molecular weight polyethylene -- Part 2 : Moulded forms
- (22) ISO 13782, Implants for surgery -- Metallic materials -- Unalloyed tantalum for surgical implant applications
- (23) ISO 21536, Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Specific requirements for knee-joint replacement implants
- (24) ISO 21534, Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Particular requirements
- (25) ASTM F1185, Standard Specification for Composition of Hydroxylapatite for Surgical Implants
- (26) ASTM F560, Standard Specification for Unalloyed Tantalum for Surgical Implant Applications (UNS R05200, UNS R05400)
- (27) ASTM F1108, Standard Specification for Titanium-6Aluminum-4Vanadium Alloy Castings for Surgical Implants (UNS R56406)
- (28) ASTM A276, Standard Specification for Stainless Steel Bars and Shapes
- (29) ASTM F67, Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications (UNS R50250, UNS R50400, UNS R50550, UNS R50700)
- (30) ASTM F75, Standard Specification for Cobalt-28Chromium-6 Molybdenum Alloy Castings and Casting Alloy for Surgical Implants (UNS R30075)
- (31) ASTM F90, Standard Specification for Wrought for Surgical implant Applications (UNS R30605)
- (32) ASTM F136, Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56401)
- (33) ASTM F138, Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S31673)
- (34) ASTM F139, Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Sheet and Strip for Surgical Implants (UNS S31673)
- (35) ASTM F620, Standard Specification for Alpha Plus Beta Titanium Alloy Forgings for Surgical Implants
- (36) ASTM F621, Standard Specification for Stainless Steel Forgings for Surgical Implants

- (37) ASTM F648, Standard Specification for Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Powder and Fabricated Form for Surgical Implants
- (38) ASTM F799, Standard Specification for Cobalt-28Chromium-6Molybdenum Alloy Forgings for Surgical Implants (UNS R31537, R31538, R31539)
- (39) ASTM F1091, Standard Specification for Wrought Cobalt-20Chromium-15tungsten -10Nickel Alloy Surgical Fixation Wire (UNS R30605)
- (40) ASTM F1314, Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened 22Chromium-13Nickel-5Manganese-2.5Molybdenum Stainless Steel Alloy Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S20910)
- (41) ASTM F1472, Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56400)
- (42) ASTM F1350, Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Surgical Fixation Wire (UNS S31673)
- (43) ASTM F1537, Specification for Wrought Cobalt-28Chromium-6Molybdenum Alloys for Surgical Implants (UNS R31537, UNS R31538, and UNS R31539)
- (44) ASTM F2083, Standard Specification for Total Knee Prosthesis
- (45) JIS Z 2241, 金属材料引張試験方法
- (46) JIS G 0577, ステンレス鋼の孔食電位測定方法
- (47) TS T 0013, 数値シミュレーションによる金属製人工こ(股)関節大たい(腿)骨ステムの疲労強度評価方法
- (48) JIS Z 2244, ビッカーズ硬さ試験－試験方法
- (49) JIS Z 2245, ロックウェル硬さ試験－試験方法
- (50) ISO 6475, Implants for surgery -- Metal bone screws with asymmetrical thread and spherical under-surface -- Mechanical requirements and test methods
- (51) ISO 6892, Metallic materials-Tensile testing at ambient temperature
- (52) ISO 9585, Implants for surgery -- Determination of bending strength and stiffness of bone plates
- (53) ISO 7207-2, Implants for surgery - Components for partial and total knee joint prostheses -- Part 2: Articulating surfaces made of metal, ceramic and plastics materials
- (54) ISO 21535, Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Specific requirements for hip-joint replacement implants
- (55) ISO 7206-1~8, Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses
- (56) ISO 14242-1~7, Implants for surgery -- Wear of total hip-joint prostheses
- (57) ISO 5838-1, Implants for surgery -- Skeletal pins and wires -- Part 1: Material and mechanical requirements
- (58) ISO 8827, Implants for surgery -- Staples with parallel legs for orthopaedic use -- General requirements
- (59) ISO 6507-1~4, Metallic materials -- Vickers hardness test
- (60) ISO 14243-1, Implants for surgery -- Wear of total knee-joint prostheses -- Part 1: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with load control and corresponding environmental conditions for test
- (61) ISO 14243-2, Implants for surgery -- Wear of total knee-joint prostheses Part 2: Methods of measurement
- (62) ISO 14243-3, Implants for surgery -- Wear of total knee-joint prostheses -- Part 3: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with displacement control and corresponding environmental conditions for test
- (63) ISO 14879-1, Implants for surgery -- Total knee-joint prostheses -- Part 1: Determination of endurance properties of knee tibial trays
- (64) ASTM E8 / E8M, Standard Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials
- (65) ASTM F382, Standard Specification and Test Method for Metallic Bone Plates
- (66) ASTM F384, Standard Specifications and Test Methods for Metallic Angled Orthopedic Fracture Fixation Devices
- (67) ASTM F543, Standard Specification and Test Methods for Metallic Medical Bone Screws
- (68) ASTM F2180, Standard Specification for Metallic Implantable Strands and Cables
- (69) ASTM F366, Standard Specification for Fixation Pins and Wires
- (70) ASTM E8/E8M, Standard Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials
- (71) ASTM F1800, Standard Test Method for Cyclic Fatigue Testing of Metal Tibial Tray Components of

Total Knee Joint Replacements

- (72) ASTM F1223, Standard Test Method for Determination of Total Knee Replacement Constraint
- (73) ASTM F1715, Standard Guide for Wear Assessment of Prosthetic Knee Designs in Simulator Devices
- (74) ASTM F2025, Standard Practice for Gravimetric Measurement of Polymeric Components for Wear Assessment
- (75) JIS T 0305, 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法
- (76) JIS T 0993-1, 医療機器の生物学的評価—第 1 部:評価および試験
- (77) JIS T 0301, 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法
- (78) TS T 0011, 骨組織の薄切標本の作製方法
- (79) ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- (80) ISO 10993-2, Biological evaluation of medical devices -- Part 2: Animal welfare requirements
- (81) ISO 10993-3, Biological evaluation of medical devices -- Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- (82) ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood
- (83) ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- (84) ISO 10993-6, Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation
- (85) ISO 10993-7, Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
- (86) ISO 10993-9, Biological evaluation of medical devices -- Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
- (87) ISO 10993-10, Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
- (88) ISO 10993-11, Biological evaluation of medical devices -- Part 11: Tests for systemic toxicity
- (89) ISO 10993-12, Biological evaluation of medical devices -- Part 12: Sample preparation and reference materials
- (90) ISO 10993-13, Biological evaluation of medical devices -- Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- (91) ISO 10993-14, Biological evaluation of medical devices -- Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
- (92) ISO 10993-15, Biological evaluation of medical devices -- Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- (93) ISO 10993-16, Biological evaluation of medical devices -- Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
- (94) ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices -- Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
- (95) ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices -- Part 18: Chemical characterization of materials
- (96) ISO 10993-8, Biological evaluation of medical devices Part 8: Selection of reference materials
- (97) 平成 23 年 3 月 30 日付け薬食監麻発 0330 第 5 号「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」第 4 章 第 4 滅菌バリデーション基準
- (98) 平成 23 年 11 月 9 日付け薬食機発 1109 第 1 号「医療機器のエチレンオキサイド滅菌残留物に関する日本工業規格の制定に伴う薬事法上の取扱いについて」
- (99) 平成 19 年 6 月 12 日薬食機発第 0612005 号「医療機器の放射線滅菌の滅菌線量設定の根拠に関する基準について」
- (100) 平成 19 年 6 月 12 日付け薬食監麻発第 0612008 号「医療機器の放射線滅菌バリデーションガイドラインの取扱いについて」
- (101) ISO 11135, Medical devices -- Validation and routine control of ethylene oxide sterilization
- (102) ISO 11137, Sterilization of health care products - Radiation
- (103) ISO 14160, Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin. Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants
- (104) ISO 11607, Packaging for terminally sterilized medical devices

(105) AAMI/FDS-1 TIR 27, Sterilization of health care products -Radiation sterilization- Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose-Method VD max

6. 英文版ガイドライン

「カスタムメイド骨接合材料の開発ガイドライン 2010」、「カスタムメイド人工股関節の開発ガイドライン（案）」について、国外への情報発信や国外からの問い合わせに対応するために、以下の英語版（暫定版）を作成した。

R&D Guideline for Custom-made Osteosynthesis Devices, 2010

R&D Guideline for development of custom-made artificial hip joint prostheses (Draft)

英語版の詳細については医療機器開発ガイドライン検討実務委員会・事務局までお問い合わせください。

【事務局】 TEL/FAX:029-861-7840 E-Mail:human-ws@m.aist.go.jp

=====

R&D Guideline for Custom-made Osteosynthesis Devices, 2010

R&D Guideline for development of custom-made artificial hip joint prostheses (Draft)

The guideline in English has been prepared for providing information abroad and handling inquiries from foreign countries.

For more information, please contact **The Secretariat of R&D Guideline for Medical Device.**

【Secretariat】 TEL/FAX:029-861-7840 E-Mail:human-ws@m.aist.go.jp

この報告書は、平成23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23年度 戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発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（高生体適合性インプラント）
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 ヘルスケア産業課
TEL：03-3501-1562
FAX：03-3501-0315
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ヒューマンライフテクノロジー研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX：029-861-7840
E-Mail：human-ws@aist.go.jp