

平成26年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)

体内埋め込み型材料
積層造形医療機器
開発WG報告書

平成27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 積層造形医療機器 開発 WG 委員名簿

(敬称略、※座長、五十音順)

天谷 浩一	株式会社松浦機械製作所 取締役 技術本部長
石坂 春彦	ナカシマメディカル株式会社 薬事品証部 部長
稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学附属病院 整形外科 准教授
上野 勝	京セラメディカル株式会社 品質保証統括部 部長
大河内 均	福田金属箔粉工業株式会社 技術本部 研究開発部 新商品開発室 室長
大塚 昌助	日本歯研工業株式会社 代表取締役社長
大橋 善久	株式会社大阪チタニウムテクノロジーズ 高機能材料開発部 部長
小川 厚	JFEテクノリサーチ株式会社 インプラント材料評価センター長
小川 哲朗	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
小田 豊	東京歯科大学 名誉教授
楫野 良知	金沢大学 整形外科
佐々木 清幸	佐川印刷株式会社 新規事業・技術開発室 次長
※勝呂 徹	一般社団法人 日本人工関節研究所 リウマチ治療研究所 所長
高岸 憲二	群馬大学大学院 医学系研究科 整形外科学 教授
鄭 雄一	東京大学大学院 工学系研究科 教授
中村 卓司	東邦大学 整形外科 准教授 人工関節センター長
中村 英文	エプソンアトミックス株式会社 MIM開発技術部 部長
新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 教授
橋本 淳	独立行政法人 国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター 部長
樋口 鎮央	和田精密歯研株式会社 常務取締役 生産本部長
藤林 俊介	京都大学大学院 医学研究科 整形外科 講師
古川 治男	株式会社NTTデータエンジニアリングシステムズ 執行役員 営業本部 MS ビジネスユニット長 兼 AM ビジネスユニット長
眞島 任史	国際医療福祉大学病院 教授 整形外科部長
宮崎 美季	株式会社 JSOL (ジェイソル) エンジニアリング本部 アプリケーション ンスペシャリスト
村瀬 剛	大阪大学大学院 医学系研究科 整形外科 准教授
山本 謙吾	東京医科大学 医学部医学科臨床医学系整形外科学分野 主任教授

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 積層造形医療機器 開発 WG 委員会 開催日程

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 26 年 7 月 22 日 (火)

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 26 年 10 月 7 日 (火)

第 3 回開発 WG 委員会

開催日 平成 27 年 1 月 9 日 (金)

第 4 回開発 WG 委員会

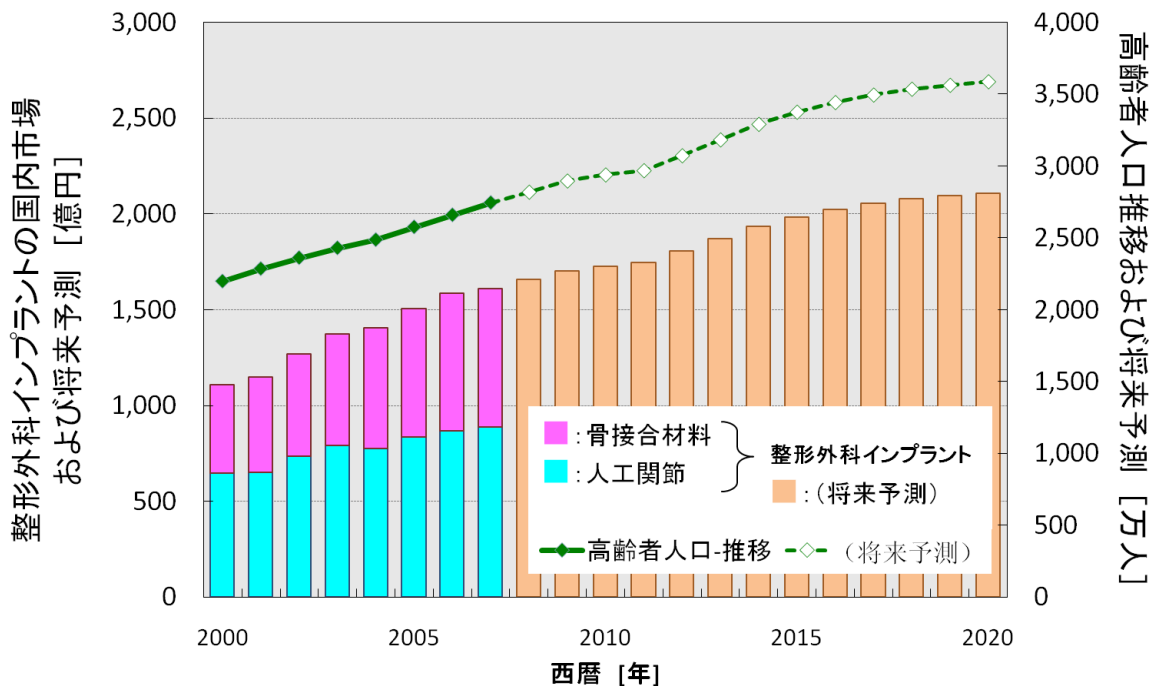
開催日 平成 27 年 2 月 3 日 (火)

目 次

1. 当該技術分野の概要	1
2. 開発ガイドライン策定の意義.....	1
3. 開発ガイドラインの検討概要.....	2
4. 開発ガイドラインの検討過程.....	2
5. 開発ガイドラインの検討結果.....	6
6. 今後について.....	14

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個人の情報に基づく個別化医療の実現がされつつある。人工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量化した製品の開発が求められている。これらの製品の活用により、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. 開発ガイドライン策定の意義

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、患者参加型の個別化医療の実現を目指すことで、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。

3. 開発ガイドラインの検討概要

4 回の開発 WG 委員会を開催し（7 月 22 日、10 月 7 日、1 月 9 日、2 月 3 日）、積層造形技術の利点と新技術であるため考慮すべき点を検討することとした。

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 概要

(1) 開催日：平成 26 年 7 月 22 日（火）

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 201 会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、楯野良知、高岸憲二、鄭雄一、中村卓司、新野俊樹、橋本淳、藤林俊介、村瀬剛、山本謙吾、天谷浩一、石坂春彦、上野勝、大河内均、大塚昌助、小川厚、佐々木清幸、中村英文、樋口鎮央、古川治男、宮崎美季、重松貴（小川哲朗代理）

経済産業省：中川琢磨

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

新エネルギー・産業技術総合開発機構：古郷哲哉

事務局：岡崎義光、鎮西清行、玉野上佳明

(4) 配布資料

- ◆ 議事次第
- ◆ 本年度の進め方（案）
- ◆ 第 1 回委員会説明用 PPT 資料
- ◆ Open DATA METI 説明 PPT 資料

(5) 議事概要

開催にあたり、第 1 回 WG 会議開催の挨拶（経済産業省）、事務局より昨年度のまとめ（親委員会への報告内容等）及びガイドライン事業報告書の Open DATA METI 対応についてなどが説明された。本年度の進め方および役割分担について議論を行った。積層造形技術の定義、分類および国際動向、開発可能な応用分野、市場および政策動向、積層造形技術の原理と特徴、設計技術、粉末原料の製造技術の原理と特徴、積層造形材の特性評価、欠陥等の評価方法、臨床的必要分野に関して方向性と役割分担を行った。特に、積層造形材の特性評価（鍛造材との特性比較試験）に関しては、公正中立の視点から、事務局で実証試験により対応することとした。具体的には、金属組織調査、ミクロ組織解析（応力集中を含む、Ti 材料と Co-Cr 合金、型鍛造ステム等）、融点および高温物性等の評価（Ti 材料と Co-Cr 合金）、強度解析試験（Ti 材料と Co-Cr 合金、型鍛造ステム等）、高温強度解析、耐久性試験（Ti 材料と Co-Cr 合金、型鍛造ステム等）、破面解析などに関して可能な範囲で行うこととした。力学試験条件および力学試験機の環境は、厚生労働省の通知に従い、ISO17025 に準拠して実施

することとした。

4.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成26年10月7日（火）

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 201 会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、小田豊、稲葉裕、眞島任史、楫野良知、中村卓司、新野俊樹、橋本淳、
藤林俊介、村瀬剛、天谷浩一、石坂春彦、小川厚、大橋善久、佐々木清幸、
樋口鎮央、古川治男、横山靖治（小川哲朗代理）

経済産業省：山田祐介、遠藤充

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

事務局：岡崎義光、玉野上佳明

(4) 配布資料

- ◆ 議事次第
- ◆ 第1回委員会議事録
- ◆ 本年度の進め方2（案）
- ◆ 第2回委員会説明用PPT資料
- ◆ 積層造形の利点と考慮点のまとめ
- ◆ 参考文献
- ◆ 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標：別添3

(5) 議事概要

積層造形技術の定義、分類、応用分野に関する検討し、積層造形技術の原理と特徴、
設計技術、実証試験の内容、特性評価、欠陥等の評価方法等を議論した。

積層造形技術の臨床的必要分野に関して方向性について各委員より意見をいただき、今
後検討していくこととした。

今回の委員会では積層造形技術の総論の項目についての検討もすることとし、各委員に
役割分担をした。次回の開催に加え、第4回委員会を開催することとした。

4.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成27年1月9日（金）

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 201 会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、小田豊、稲葉裕、眞島任史、楫野良知、高岸憲二、鄭雄一、中村卓司、
新野俊樹、橋本淳、藤林俊介、村瀬剛、山本謙吾、上野勝、石坂春彦、大河内均、
大塚昌助、大橋善久、小川厚、小川哲朗、佐々木清幸、宮崎美季、
三輪匠（樋口鎮央代理）

経済産業省：山田裕介、中川琢磨

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介

医薬品医療機器総合機構：井出勝久

新エネルギー・産業技術総合開発機構：山下克宏

事務局：岡崎義光、鎮西清行、玉野上佳明

(4) 配布資料

- ◆ 議事次第
- ◆ 第2回委員会議事録
- ◆ 積層造形医療機器開発ガイドライン（総論）素案
- ◆ 3次元積層造形技術を用いた歯科補綴修復物の開発ガイドライン素案

(5) 議事概要

積層造形技術の総論の項目についての検討を行った。分担して総論の記載内容を確認し、
修正意見を事務局へ送付することとした。また、歯科分野への応用についての可能性を検討
するため、ガイドラインとしての素案の検討を試みた。文章化に関しては、記載方法に工夫
することとした。

4.4 第4回開発WG委員会 概要

(1) 開催日：平成27年2月3日（火）

(2) 開催場所：東京八重洲ホール 201会議室

(3) 出席者

委員：勝呂徹、稲葉裕、眞島任史、楫野良知、高岸憲二、鄭雄一、新野俊樹、橋本淳、
藤林俊介、村瀬剛、山本謙吾、天谷浩一、石坂春彦、大河内均、大塚昌助、
大橋善久、小川厚、佐々木清幸、樋口鎮央、古川治男、宮崎美季、
重松貴（小川哲朗代理）

経済産業省：遠藤充

国立医薬品食品衛生研究所：中岡竜介、加藤玲子

事務局：岡崎義光

(4) 配布資料

- ◆ 議事次第
- ◆ 第3回委員会議事録

- ◆ 積層造形医療機器開発ガイドライン（総論）素案
- ◆ 実証試験の例 PPT 資料

(5) 議事概要

積層造形医療機器開発ガイドライン（総論）および歯科分野の内容の検討について詳細な検討を行った。本委員会の議論を基に事務局で修正し、積層造形医療機器開発ガイドライン（総論）（案）とすることとした。次年度に向けた検討としては、評価方法を中心に継続し検討することを本開発 WG 委員会から合同検討への要望として決議した。

本年度は今回の委員会で終了とし、積層造形医療機器開発ガイドライン総論(案)の取り扱いおよび報告書の作成、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になった。

5. 開発ガイドラインの検討結果

積層造形医療機器を開発する際の基本的な考え方を以下の通りとりまとめた。

5.1 積層造形医療機器の開発ガイドライン策定に向けた検討

4回の開発WG委員会を開催し、以下を検討し取りまとめた。特に、積層造形技術の社会的なニーズ、米国を中心とした学術的な位置づけ、積層造形技術の現状についてとりまとめた。

体内埋め込み型材料(積層造形医療機器)開発WG

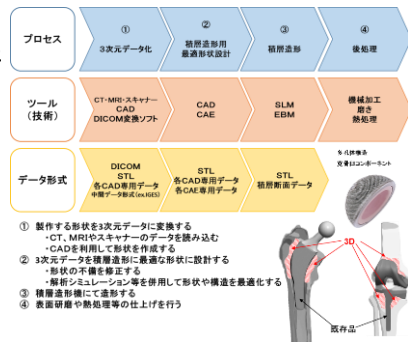
WGメンバー: 26名 ※ 座長

※ 氏名	所属	役職	所属	役職
勝目 徹	一般社団法人日本人工関節研究所リウマチ治療研究所	所長	福業 裕	公立大学法人 横浜市立大学附属病院 整形外科 准教授
小田 豊	東京歯科大学	名誉教授	横野 良知	金沢大学 整形外科 先進運動器医療創生講座 特任助教授
新野 俊樹	東京大学生産技術研究所	教授	高岸 憲二	群馬大学大学院 医学系研究科 整形外科 教授
鄭 雄一	東京大学大学院 工学系研究科	教授	中村 卓司	東邦大学 整形外科 准教授 人工関節センター長
橋本 淳	(独)国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター	部長	藤林 俊介	京都大学大学院 医学研究科 整形外科 講師
真島 任史	国際医療福祉大学病院	教授 整形外科部長	村瀬 剛	大阪大学大学院 医学系研究科 整形外科 准教授
山本 謙吾	東京医科大学 医学部医学科臨床医学系整形外科学分野	主任教授	天谷 浩一	(株)松浦機械製作所 取締役技術本部長
石坂 春彦	ナカシマメディカル(株)	薬事品証部 部長	上野 勝	京セラメディカル(株) 品質保証統括部長
大河内 均	福田金属粉工業(株)	技術本部 研究開発部 新商品開発室 室長	大塚 昌助	日本歯研工業(株) 代表取締役社長
大橋 善久	(株)大阪テクノウムテクノロジーズ	高機能材料開発部 部長	小川 厚	JFEテクノリサーチ(株) インプラント材料評価センター長
小川 智朗	オリンパステルモバイオマテリアル(株)	代表取締役社長	佐々木 清幸	佐川印刷(株) 新規事業・技術開発室 次長
中村 美文	エプソンアトミック(株)	MIM開発技術部 部長	樋口 鏡央	和田精密歯研(株) 常務取締役 生産本部長
古川 治男	(株)NTTData	執行役員 営業本部 副本部長兼MSビジネスユニット長	宮崎 美季	(株)JSOL エンジニアリング本部 アプリケーションスペシャリスト

敬称略・順不同

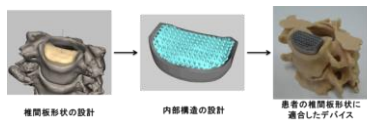
1. 平成26年度の実施内容

- 4回開催 7月22日、10月7日、1月9日、2月3日
 - 積層造形医療機器等の開発ガイドライン(総論)策定に向けた検討、方向性の検討: カスタムメイド製品、多孔質形状の製造および今後、開発が期待される既存(鍛造)品とのコンビネーション製品のイメージ
 - 開発可能な分野の検討: 手術器具分野、整形外科分野(上肢および下肢インプラント、脊椎インプラント)、脳外科分野、口腔外科分野、歯科分野、形成外科等
 - 積層造形技術の利点と新技術であるため考慮すべき点のまとめ
 - 安全性に確認のための実証試験: 融点、線膨張係数等の物性の把握、共通の試験片を作製し、型鍛造材および積層造形材の力学試験を実施
- #### 2. 次年度へのお願い
- 共通試験片を積層造形技術で作製して、鍛造製品との比較等現状の性能を把握するための力学試験等の実施および加速試験環境を考慮した評価技術を中心とした開発ガイドライン案作成に向けた検討

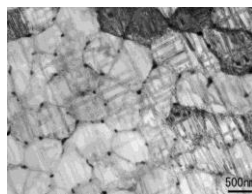
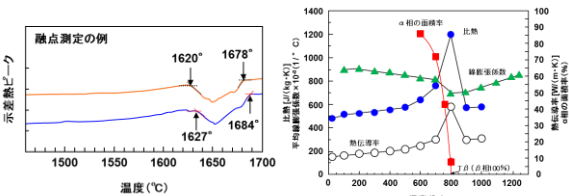


積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)案

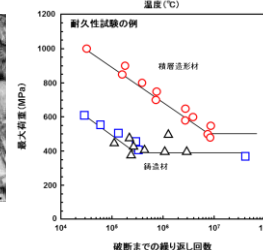
- 序文
 - 治療機器産業の活性化および医療自給率の向上を目指して、積層造形技術の積極的な活用を目指している。
 - 適用範囲
この開発ガイドラインは、積層造形技術を活用し、解剖学的モデル作製、欠損修復物、患者に最適な高生体適合性インプラント等を開発する際に有用となる指針を参考として示すことを目的とする。
 - 積層造形技術の適応分野 4. 積層造形技術の動向
 - 今後、開発が期待される製品開発のイメージ
 - 積層造形技術を用いた製品化のプロセスのイメージ
 - 積層造形技術を用いた製品開発イメージ
- 附属書A 技術革新と社会的ニーズの変化
 附属書B 積層造形技術の位置づけ
 附属書C 粉末原料の製造技術の原理と特徴
 附属書D 電子ビーム溶解技術およびレーザー積層造形技術の原理と特徴
 附属書E 疲労試験片および疲労特性
 附属書F 鍛造技術の特徴
 附属書G カスタム化の臨床的必要性
 附属書H 歯科補綴装置開発の考え方



実証試験の例



マイクロ組織の例



適応分野					
領域	歯科	口腔外科	脳外科	整形外科	形成外科
①解剖学的モデル	○	◎	○	◎	○
②手術器具 (インストルメント、患者適合型ガイド等)	○	○	○	◎	
③欠損修復物	非荷重部	◎	○	○	人工耳 ○
	荷重部	◎		○	
④インプラント	非荷重部	○	◎	◎	○
	荷重部	○	◎		
⑤外装具	矯正具等	○	○	○	

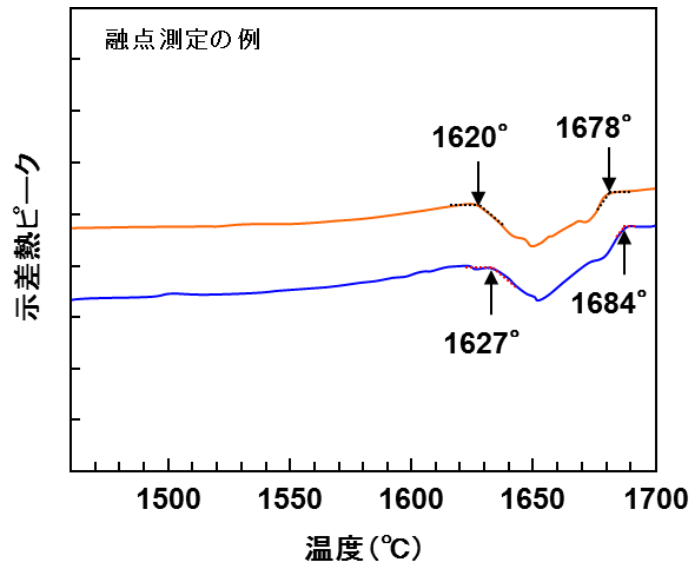
実証試験としては、公正中立の視点から、事務局で実証試験により対応することとした。融点および高温物性等の物性評価試験 (Ti 材料)、ミクロ組織解析試験 (Ti 材料、型鍛造ステム等)、強度解析試験 (Ti 材料、型鍛造ステム等)、耐久性試験 (鍛造 Ti 材料、型鍛造ステム等)、 α 相の面積率の画像解析、型鍛造試験、室温引張り試験後の破面解析などに関して可能な範囲で行うこととした。具体的には、積層造形材の力学的安全性を検討するため、積層粉末が溶解する温度を推定するための示差熱分析による融点測定、積層造形材に生じやすい応力集中の原因を明らかにするため、チタン合金を用いて線膨張係数測定、比熱や熱伝導率等の測定を実施した。チタン合金の融点を示差熱分析により成功し、Co-Cr-Mo 合金の 1450°C に比べて、200°C 以上高いことがわかった。線膨張係数測定、比熱や熱伝導率の変化と組織変化が関係し、体心立方構造を有する β 相 100% になる温度を境に変化し、これらの変化がチタン材料の積層造形材で観察される転位密度等の内部欠陥が多く、内部応力が高くなることと関連することが示唆された。これらの記述は、積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)に反映した。

積層造形材の力学的安全性を評価するため、既存品に多い鍛造材および積層造形材のミクロ組織を光学顕微鏡および透過電子顕微鏡等を用いて観察した。鍛造材のミクロ組織では、加工歪による影響が観察された。一方、Co-Cr-Mo 合金の積層造形材のミクロ組織では、鍛造材の組織に比べて析出相の状態が大きく異なっていた。また、室温引張り試験および引張り試験後の破面観察を走査電子顕微鏡を用いた。引張り試験後の鍛造材の破面では、良好な延性破面が観察された。電子ビーム溶解により製造したチタン合金鍛造材の 10 年使用に相当する 1000 万回の疲労強度は、600 MPa 以上であった。力学特性の変化に関する組織変化を把握するため、および型鍛造条件を設定するため、4 試料の α 相の面積率を画像解析により測定した。850°C で β 相 100% になることがわかった。

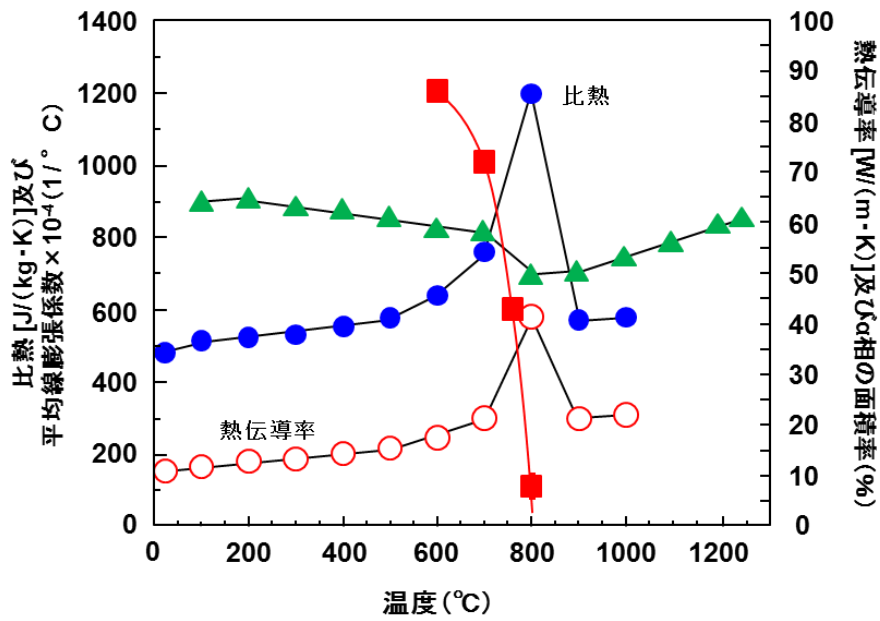
積層造形材と鍛造材の力学的安全性を比較するため、直径 25mm、長さ 2m のチタン合金製丸棒 10 本を作製し、人工関節ステムをモデルとして型鍛造試験を実施した。体心立方構造を有する β 相 100% になる温度から 50°C 低めの温度で割れの発生もなく良好に鍛造できた。これらの型鍛造ステムから引張り試験片および疲労試験片を作製し、耐久性評価試験、室温引張り試験および引張り試験後の破面観察を走査電子顕微鏡を用いて行った。人工関節ステムから採取した試験片での疲労強度は、750 MPa 以上であった。また、室温強度と延性のバランスは、良好であった。丸棒の強度が高い材料で型鍛造したステムの室温強度は、低い材料に比べて向上する結果となった。これらの試験結果は、積層造形医療機器開発ガイドライン(総論)附属書 E 及び、附属書 F に反映した。

これら一連の耐久性評価試験を行う際の力学試験機の環境は、厚生労働省の通知に従い ISO17025 に準拠し、試験機の荷重検定および作動油の交換等を行い、最適な試験条件で実施することとした。

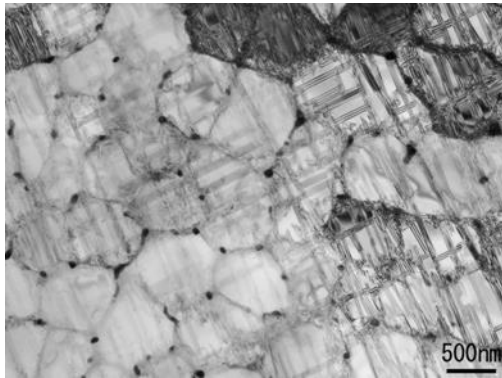
一連の実証試験で得られた結果を下記の図に示す。



融点測定

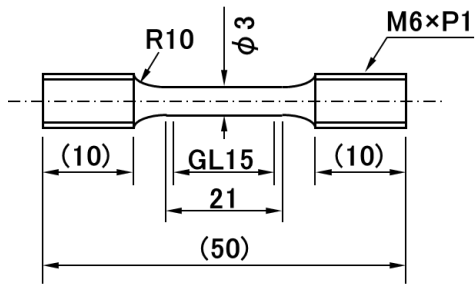


物性評価の例



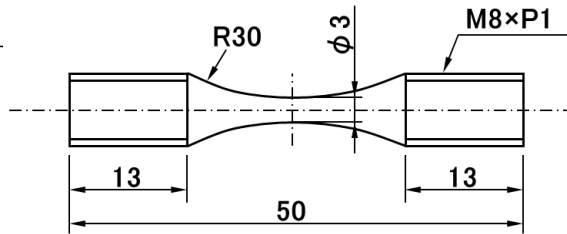
積層造形材のマイクロ組織
透過電子顕微鏡観察の例

引張試験片



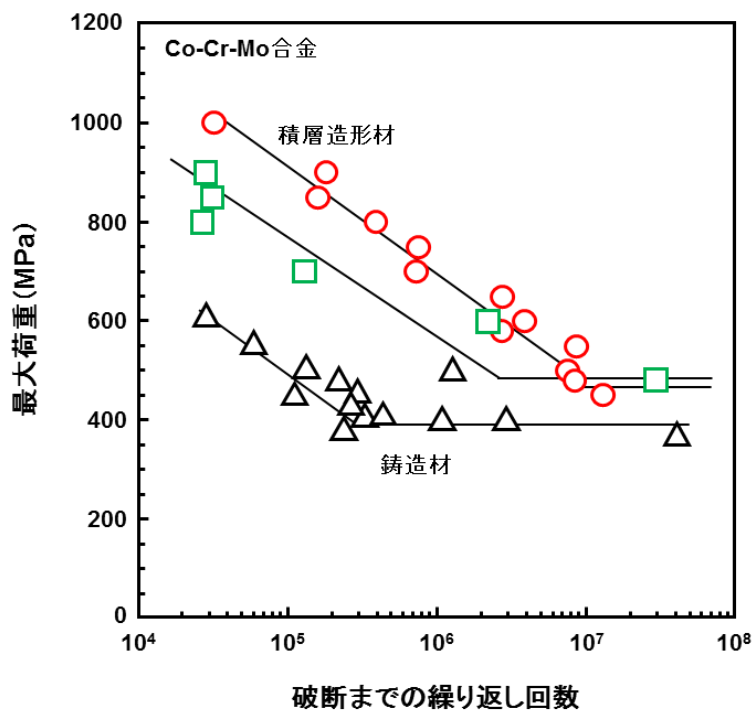
14号A試験片
 $GL = 5.65 \sqrt{A} = 15$
 平行部 = 7D

疲労試験片

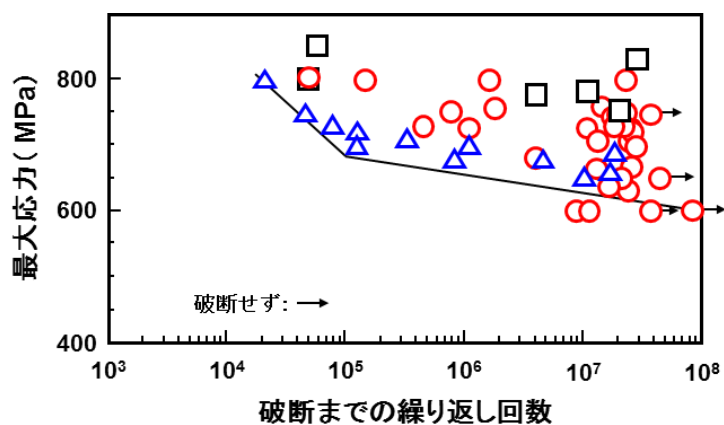


試験片の形状

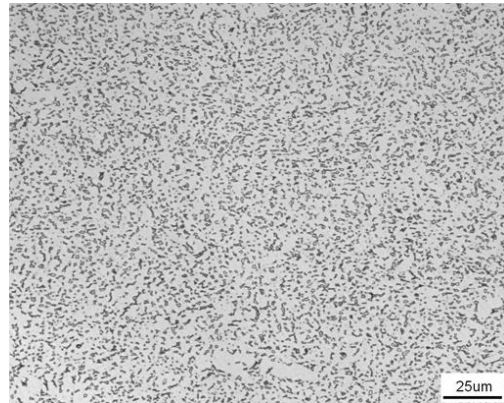
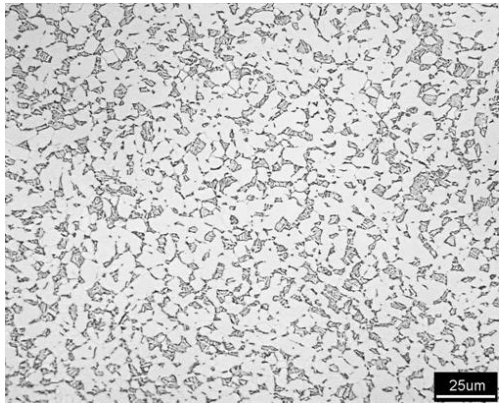
	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %
積層造形 Co-Cr-Mo合金	703±14	1159±6	11.9±1	11.6±1



疲労特性の測定例



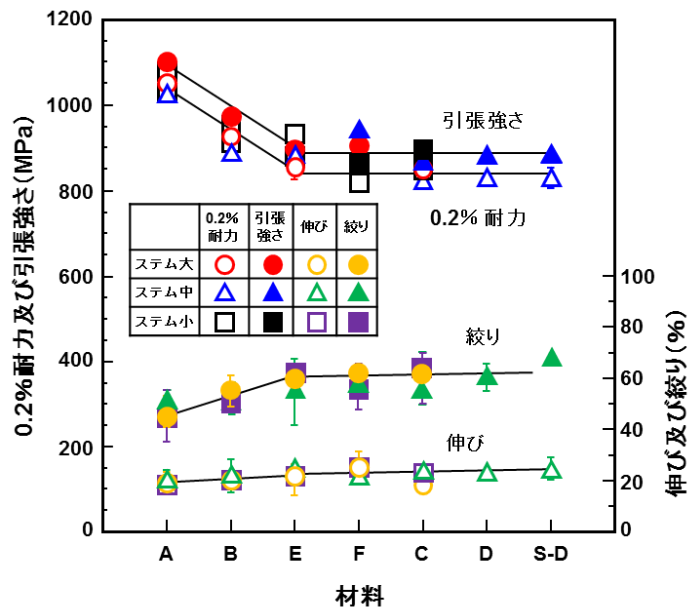
電子ビーム溶製後の鑄造材疲労特性の測定例



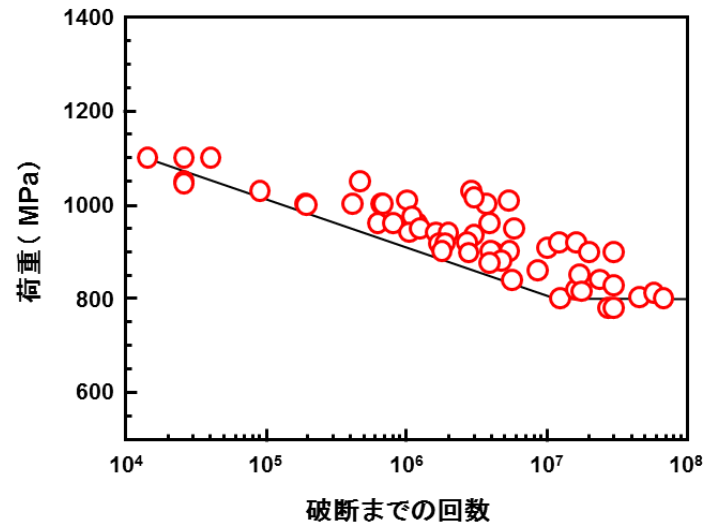
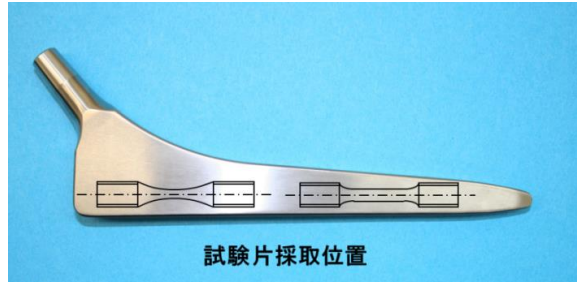
既承認品

型鍛造品

型鍛造材のマイクロ組織



型鍛造材の室温での機械的性質



型鍛造品から試験片を採取した疲労特性の測定例

5.2 積層造形医療機器の開発ガイドライン策定に向けた検討

積層造形医療機器開発ガイドライン（総論）案

本開発ガイドラインは、経済産業省ホームページに公表されております。

下記 URL をご参照ください。

http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryou_fukushi.html

6. 今後について

積層造形医療機器開発ガイドライン（総論）および歯科分野の内容の検討について詳細な検討を行った。本委員会の議論を基に事務局で修正し、積層造形医療機器開発ガイドライン（総論）(案)とすることとした。次年度に向けた検討としては、積層造形材の評価方法を中心に継続し検討することを本開発 WG 委員会から合同検討への要望として決議した。

また、共通の試験片を型鍛造試料および積層造形試料で作製し、鍛造製品との比較等現状の性能を把握するための力学試験の実施を継続してお願いすることとした。

この報告書は、平成26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26年度未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン策定事業)

体内埋め込み型材料

積層造形医療機器

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事業実務委員会

TEL/FAX : 029-861-7840

E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp