

令和元年度国立研究開発法人日本医療研究開発機構委託事業

令和元年度 先進的医療機器・システム等技術開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)

体内埋め込み型材料
チタン精密積層造形インプラント
開発 WG 報告書

令和2年3月

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

体内埋め込み型材料（チタン精密積層造形インプラント） 開発WG 委員名簿

（敬称略、※座長、五十音順）

井口 普敬	名古屋市立大学大学院 医学研究科 社会復帰医学講座 関節再建医学分野 寄附講座教授
石井 大輔	JFEテクノリサーチ株式会社 構造材料ソリューション本部 インプラント材料評価センター 主査
稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部整形外科 教授
植野 高章	大阪医科大学 感覚器機能形態医学講座 口腔外科学教室 教授
上野 勝	京セラ株式会社 メディカル事業部 副事業部長
大内 誠悟	ヤマザキマザック株式会社 技術本部 ソリューション事業部 HMT開発部 1グループ グループリーダー
楯野 良知	金沢大学附属病院 医療安全管理部 特任准教授
坂井 孝司	山口大学大学院 医学系研究科 整形外科学 教授
※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
高関 二三男	株式会社J・3D 代表取締役
高橋 広幸	帝人ナカシマメディカル株式会社 R&Dセンター 研究部 研究1G グループ長 課長
田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科外科学専攻 感覚運動機能医学講座整形外科学 教授
富田 哲也	大阪大学大学院 医学系研究科 運動器バイオマテリアル学 准教授
長嶺 隆二	福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター センター長
中村 順一	千葉大学大学院 医学研究院 整形外科学 講師
新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 機械・生体系部門（第2部）付加製造科学研究室 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 統括診療部長
松田 秀一	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
森 重雄	大阪冶金興業株式会社 粉末加工部 造形・メディカル推進室 課長
山内 隆嗣	ヤマウチマテックス株式会社 代表取締役
山野井 康和	株式会社NTTデータエンジニアリングシステムズ カスタマー&サービス事業本部 アディティブ・マニファクチャリング事業部 営業部長 兼 品質管理部長
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 東京医科大学病院 整形外科主任教授

開発WG事務局

岡崎 義光 産業技術総合研究所 生命工学領域 健康工学研究部門

体内埋め込み型材料 チタン精密積層造形インプラント 開発 WG 委員会 開催日程

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 2019 年 9 月 6 日(金)

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 2019 年 12 月 13 日(金)

第 3 回開発 WG 委員会

開催日 2020 年 2 月 28 日(金)

概要：

体内埋め込み型材料（チタン精密積層造形インプラント）開発 WG は、2020 年度からチタン材料の積層造形技術に重点化し、3 回の WG 委員会を開催し、「三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの開発ガイドライン（手引き）(案) をとりまとめた。日本整形外科学会、日本人工関節学会、顎顔面インプラント学会との連携に加え、国として積層造形技術に関する力学的安全性評価データを取得し、ガイドライン案に反映させた。

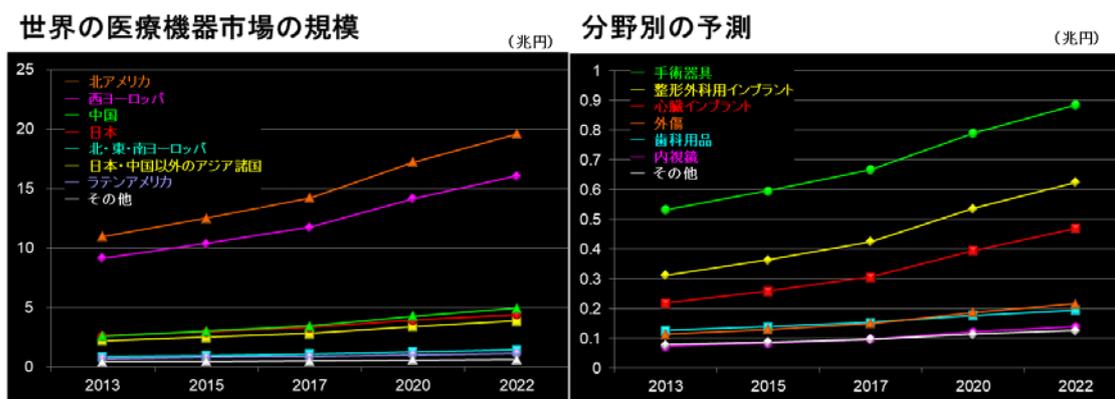
目次

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.....	5

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、三次元積層造形技術等の活用により、患者の骨格構造および症状等に可能な限り適合化した製品の開発が新たな治療技術開発の方向の一つとして期待されている。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。

三次元積層造形技術は、製造技術の急速な進展に伴い、純チタンでは、鍛練(鍛造)材と同等な力学特性を有することが明らかとなり、新たな付加製造技術として期待されている。本ガイドラインは、力学的安全性データの取得方法を一例として示しつつ、患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラントの開発・製造の迅速化・効率化に役立つことを目的として作成した。



出展: 2014年版「Global Biomedical Metal Market」Market Report
1 \$ = 100円 換算

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

上顎骨、前頭骨、頬骨、下顎骨は、顔面を形成する顎顔面骨であり、咀嚼・嚥下・発音機能等を有している。腫瘍や外傷、先天奇形などにより顎顔面骨の連続性が失われた場合には、顎顔面骨の再建術が必要となる。患者の年齢や全身の状態により腓骨や肩甲骨などを用いた血管柄付遊離骨移植や金属プレート等を用いた再建が行われる。金属プレートを用いた再建では、直線的なプレートを患者の顎顔面骨形態に適合するように曲げ加工する

が、顎顔面骨は三次元的に複雑な形態を有しているため、術中の曲げ加工による過屈曲や応力の集中に伴うプレートの破損が生じる場合がある。

このため患者個々のCT画像データから顎顔面形態に適合する再建プレート（高生体適合性インプラント）の開発が求められる。特に、近年の積層造形技術の急速な進歩に伴い、チタン積層造形技術を用いた高生体適合性インプラントの開発が期待されている。

3. 開発ガイドラインの検討概要

3回の開発WG委員会を開催し、患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラントを中心に検討することとした。三次元積層造形技術は、製造技術の急速な進展に伴い、純チタンでは、鍛練(鍛造)材と同等な力学特性を有することが明らかとなり、新たな付加製造技術として期待されている。主な検討内容は、以下の通りである。

- (1) 精密積層造形技術を用いた患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラントの開発ガイドライン（手引き）(案)策定に向け検討することとした。
- (2) 安全性確認のための実証試験としては、チタン積層造形材の積層造形、ミクロ組織の観察、析出物の解析、耐久性試験、鍛造材及び積層造形材の力学特性の比較、積層造形品と比較のため人工股関節ステムの型鍛造試験等を行った。
- (3) 試験環境を維持するための油圧源作動油、荷重校正、フィルター類の交換、チャック歯等の交換、耐久性等の力学試験機用消耗品の交換、ステム固定治具の作製、力学試験機のメンテナンス等を実施した。

4. 開発ガイドラインの検討過程

第1回開発WG委員会 概要

(1) 2019年9月6日(金) 16:00~17:40

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 901会議室(9階)

(3) 出席者

委員:勝呂 徹(座長)、石井 大輔、稲葉 裕、植野 高章、上野 勝、大内 誠悟、
坂井 孝司、高関 二三男、高橋 広幸、富田 哲也、中村 順一、森 重雄、
山内 隆嗣、山野井 康和

オブザーバー:

日本医療研究開発機構:仲山 賢一、矢野 貴久、交久瀬 善隆

医薬品医療機器総合機構:遠藤 健

事務局:岡崎 義光

(4) 議事概要

本年度初回なので座長選出・座長挨拶、委員自己紹介、事務局紹介を行い、昨年度のまとめ(親委員会への報告内容等)および昨年度のガイドライン案のポイントの紹介し、三次元積層造形技術の開発ガイドラインの今年度の方向性を検討した。

次回委員会に向けての役割分担及び、実証試験等の内容について検討した。

本日のまとめおよび今後について検討し次回以降の委員会開催日の程調整し終了した。

第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時:2019年12月13日(金) 16:00~18:00

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 9階 901会議室

(3) 出席者

委員:勝呂 徹(座長)、石井 大輔、稲葉 裕、植野 高章、大内 誠悟、楯野 良知、坂井 孝司、高関 二三男、高橋 広幸、富田 哲也、長嶺 隆二、中村 順一、新野 俊樹、橋本 淳、森 重雄、山野井 康和、山本 謙吾

オブザーバー:

日本医療研究開発機構:仲山 賢一

事務局:岡崎 義光

(4) 議事概要

以下の内容に関して検討した。

(1) 積層造形人工股関節ステムの臨床的なメリット、欧米人と日本人の骨格構造の差を解剖学的特徴等の報告(坂井先生、稲葉先生等)

(2) カスタムメイド顎顔面インプラントの臨床的なメリット、フルカスタム化をイメージしての報告(植野先生等)

(3) コバルトクロム合金積層造形の到達点の検討(事務局)

(4) 積層造形技術の開発ガイドラインの今年度のまとめ方に関して検討した。

第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時:2020年2月28日(金) 16:00 ~ 17:10

(2) 開催場所:東京八重洲ホール 議室 9階 901会議室

(3) 出席者

委員:勝呂 徹(座長)、井口 普敬、石井 大輔、植野 高章、楫野 良知、
坂井 孝司、高関 二三男、高橋 広幸、富田 哲也、長嶺 隆二、新野 俊樹、
橋本 淳、森 重雄、山内 隆嗣、山野井 康和

オブザーバー:

日本医療研究開発機構:矢野 貴久、交久瀬 善隆、栗原 宏之

大阪医科大学附属病院:井上 和也

事務局:岡崎 義光、鎮西 清行

(4) 議事概要

患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラント案の検討及び本年度のまとめおよび今後について検討し、本年度の委員会は終了とした。今後の取り扱いは、事務局に一任することとした。

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。

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

3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、精密積層造形技術を用いた三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの開発ガイドライン(手引き)(案)についてとりまとめた。

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会合同検討会 体内埋め込み型材料(チタン精密積層造形インプラント)開発WG 令和元年度報告

資料2-2

WGメンバー:22名(敬称略・順不同) ※ 座長

※ 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	井口 晋敬	名古屋市立大学 大学院医学研究科 寄附講座教授
稲葉 裕	公立大学法人 横浜市立大学医学部 整形外科 教授	植野 高章	大阪医科大学 感覚器機能形態医学講座 口腔外科学教室 教授
楯野 良知	金沢大学附属病院 医療安全管理部 特任准教授	坂井 孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科 教授
田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科 外科学 教授	雷田 哲也	大阪大学大学院医学系研究科 運動器バイオマテリアル学 准教授
長嶺 隆二	福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター センター長	中村 順一	千葉大学大学院医学研究院 整形外科 講師
新野 俊樹	東京大学 生産技術研究所 付加製造科学研究室 教授	橋本 淳	(独)国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長
松田 秀一	京都大学 大学院医学研究科 整形外科 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
石井 大輔	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 主査	上野 勝	京セラメディカル(株) メディカル事業部 副事業部長
大内 誠悟	ヤマザキマザック株式会社 技術本部 ソリューション事業部 GL	高関 二三男	株式会社J・GD 代表取締役
高橋 広幸	帝人ナカシマメディカル(株)R&Dセンター 研究部 研究1G長 課長	森 重雄	大阪冶金興業(株) 粉末加工部 造形・メディカル推進室 課長
山内 隆嗣	ヤマウチマテックス株式会社 代表取締役	山野井 康和	(株)NTTデータエンジニアリングシステムズ 営業兼品質部長

1. 本年度の実施内容

- ・ 3回の委員会の開催：9月6日、12月13日、2月28日
- ・ 従来から技術的に困難とされてきた、チタン材料の精密積層造形技術の検討
- ・ チタン材料の要望の多い人工関節ステム、顎顔面インプラントの臨床的必要性の検討
- ・ チタン精密積層造形技術の開発動向調査：積層造形条件の最適化、積層構造のトポロジー最適化技術等の検討
- ・ 純チタンの積層造形材は、鍛錬材と同等の素材特性であるため、顎顔面インプラントの開発ガイドライン案を検討

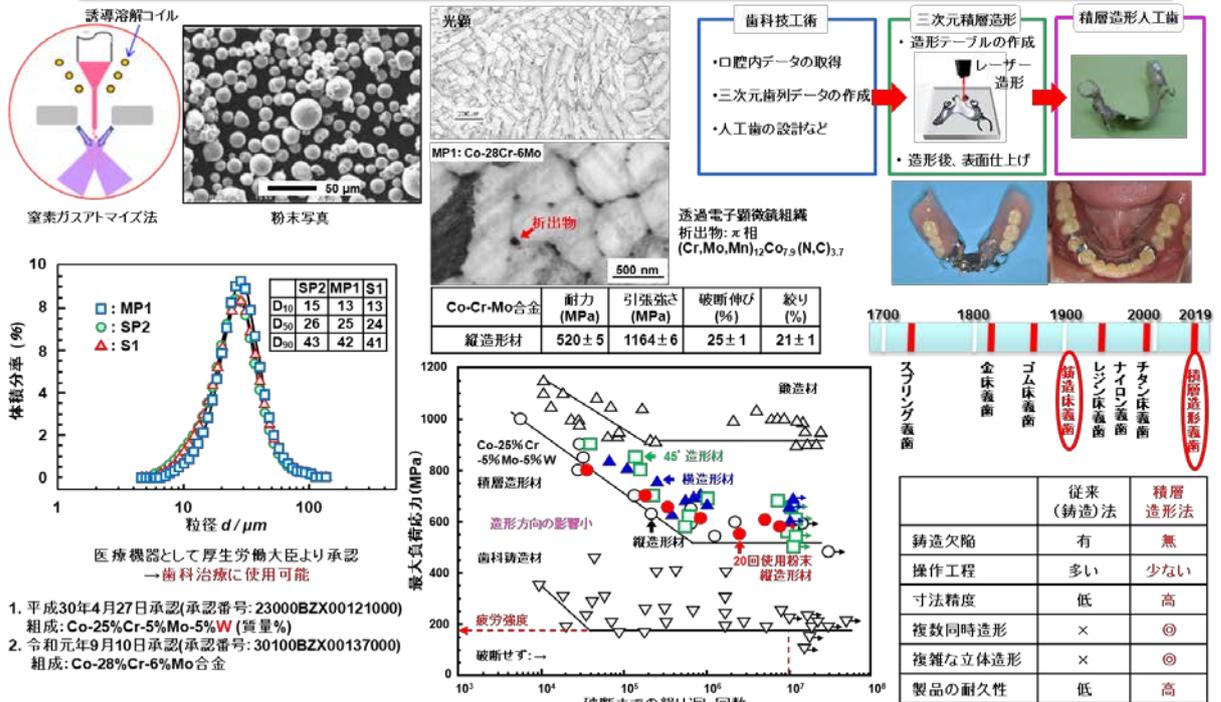
2. 次年度以降へのお願い

チタン合金の積層造形技術の荷重部である人工関節ステムへの適応を目指して、開発ガイドラインを検討し、終了としたい。



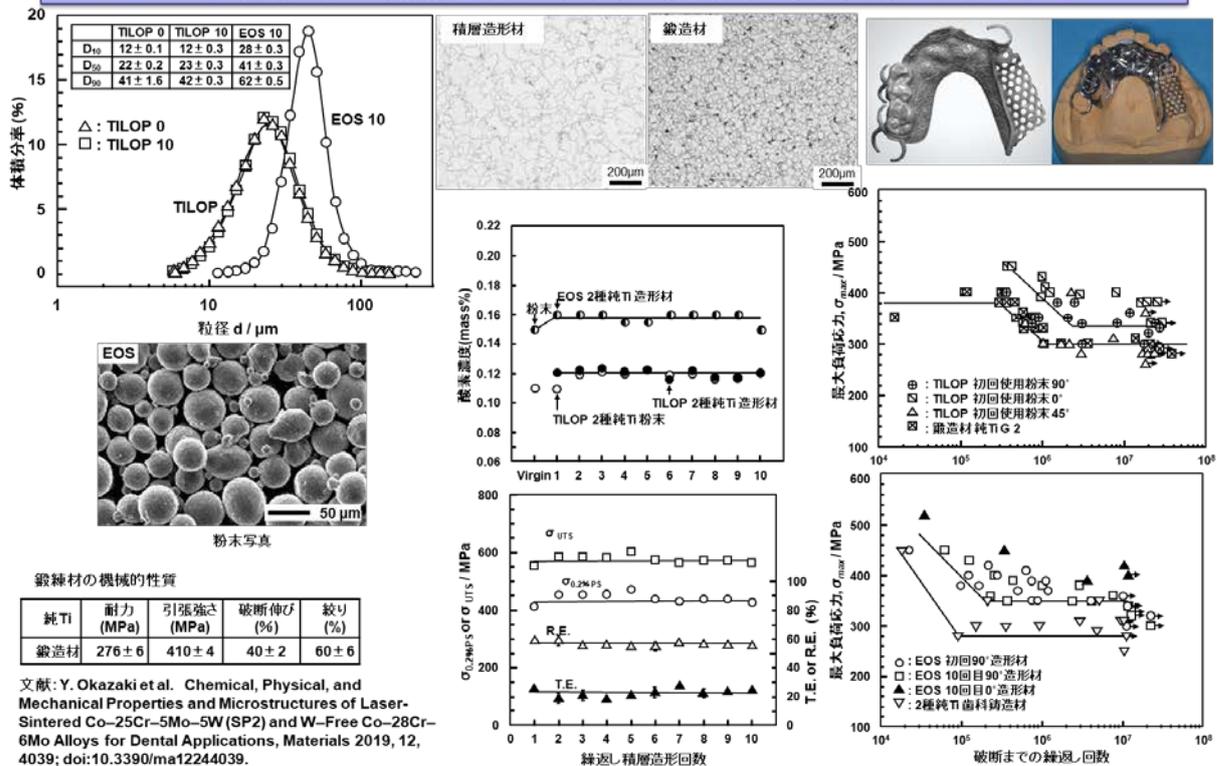
積層造形顎顔面インプラント

Co-Cr-Mo合金積層造形技術：鑄造技術の代替



文献: Y. Okazaki et al. Chemical, Physical, and Mechanical Properties and Microstructures of Laser-Sintered Co-25Cr-5Mo-5W (SP2) and W-Free Co-28Cr-6Mo Alloys for Dental Applications, Materials 2019, 12, 4039; doi:10.3390/ma12244039.

工業用純Ti積層造形材：鍛練材と同等な特性



三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの開発ガイドライン(手引き)(案)

1. 序文

三次元積層造形技術は、製造技術の急速な進展に伴い、純チタンでは、鍛練(鍛造)材と同等な力学特性を有することが明らかとなり、新たな付加製造技術として期待されている。

本ガイドラインは、力学的安全性データの取得方法を一例として示しつつ、患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラントの開発・製造の迅速化・効率化に役立つことを目的として作成した。

2. 適用範囲

顎顔面インプラント向けの三次元積層造形用材料としては、強度と延性のバランスに優れた純チタン材料が期待されている。顎顔面インプラントの臨床的な必要性を図1に示す。図2に高生体適合性インプラントの必要性を示す。三次元積層造形技術を用いて、患者の顎顔面の構造に最適な高生体適合性インプラントの開発・製造の迅速化・効率化を目的として、力学的安全性評価等を中心に例示する。

なお、本開発ガイドラインは、製品開発の迅速化・効率化を目的としており、本ガイドラインを基に実施予定の試験方法等について、医療機器製造販売承認申請に利用する場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言等を通じて、その妥当性を確認することが推奨される。

3. 三次元積層造形プロセス

4. 力学的安全性等の評価の一例

5. 関連する次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等

6. 三次元積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの開発ガイドライン(手引き)(案)

R&D guidelines for maxillofacial implants fabricated using 3-dimensional (3D) layer manufacturing technologies

1. 序 文

上顎骨、前頭骨、頬骨、下顎骨は、顔面を形成する顎顔面骨であり、咀嚼・嚥下・発音機能等を有している。腫瘍や外傷、先天奇形などにより顎顔面骨の連続性が失われた場合には、顎顔面骨の再建術が必要となる。患者の年齢や全身の状態により腓骨や肩甲骨などを用いた血管柄付遊離骨移植や金属プレート等を用いた再建が行われる。金属プレートを用いた再建では、直線的なプレートを患者の顎顔面骨形態に適合するように曲げ加工するが、顎顔面骨は三次元的に複雑な形態を有しているため、術中の曲げ加工による過屈曲や応力の集中に伴うプレートの破損が生じる場合がある。

このため患者個々のCT画像データから顎顔面形態に適合する再建プレート(高生体適合性インプラント)の開発が求められる。近年の積層造形技術の急速な進歩に伴い、チタン積層造形技術を用いた高生体適合性インプラントの開発が期待されている。

三次元積層造形技術は、製造技術の急速な進展に伴い、純チタンでは、鍛練(鍛造)材と同等な力学特性を有することが明らかとなり、新たな付加製造技術として期待されている。本ガイドラインは、力学的安全性データの取得方法等を一例として示しつつ、患者の顎顔面の構造等に最適な高生体適合性顎顔面インプラントの開発・製造の迅速化・効率化に役立つことを目的として作成した。

2. 適用範囲

顎顔面インプラント向けの三次元積層造形用材料としては、強度と延性のバランスに優れた純チタン材料が期待されている。顎顔面インプラントの臨床的な必要性(顎顔面区域切除術)を図1に示す。腫瘍や外傷、先天奇形などにより顎顔面の連続性が失われた場合、直線的な再建プレートを患者の顎顔面形態に適合するように曲げ加工し再建を行う。しかし、過屈曲によるプレートの破損及び下顎下縁形態の再現が困難であることから整容面での改善が困難となることが臨床的な課題としてあげられる。このことからチタン精密積層造形技術を活用した患者適合型再建プレート術が臨床的な解決策として期待されている。患者の顎顔面の構造に最適な高生体適合性インプラントの開発・製造の迅速化・効率化を目的として、力学的安全性評価等を中心に例示する。

なお、本開発ガイドラインは、製品開発の迅速化・効率化を目的としており、本ガイドラインを基に実施予定の試験方法等について、医療機器製造販売承認申請に利用する場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言等を通じて、その妥当性を確認することが推奨される。



図 1 顎顔面インプラントの臨床的必要性(顎顔面区域切除術)

3. 三次元積層造形プロセス

3.1 顎顔面再建の臨床的問題点に対する解決策

例えば、顎顔面再建後にプレートが破損する症例が散見される(図 2)。これはプレートを複数回曲げ加工すること起因する応力集中と金属疲労による。



図 2 顎顔面骨再建後のプレートの破損

3.2 積層造形技術を用いた顎顔面インプラントの製造

積層造形技術により、患者の CT 画像データから顎顔面インプラントを設計することで患者の顎顔面の構造に最適な形態を付与することが可能となる。具体的には患者の骨欠損に適合するように CT 画像データから顎顔面インプラントを作製し、臨床使用する。

上顎高生体適合性顎顔面インプラントの製造プロセスを図 3 に示す。患者 CT 画像データより骨欠損の状態を確認し、CAD ソフトを使用し手術シミュレーションを行い顎顔面インプラントのデザインを行う。設計された顎顔面インプラント形状データを CAM ソフトで読み込み、積層造形の為のサポートの設定および造形テーブルのレイアウトを設定する。積層造形機にて造形を行い表面研磨等の仕上げ処理後に滅菌処理を施す。

顎顔面での使用例を図 4 に示す。腫瘍の切除を目的に顎顔面区域切除術を行うと、顎顔面の連続性が喪失する。同骨欠損に対し患者の顎欠損に適合するように CT 画像データより患者の顎顔面形状に適合する顎顔面再建高生体適合性顎顔面インプラントを設計・作製し臨床使用する。

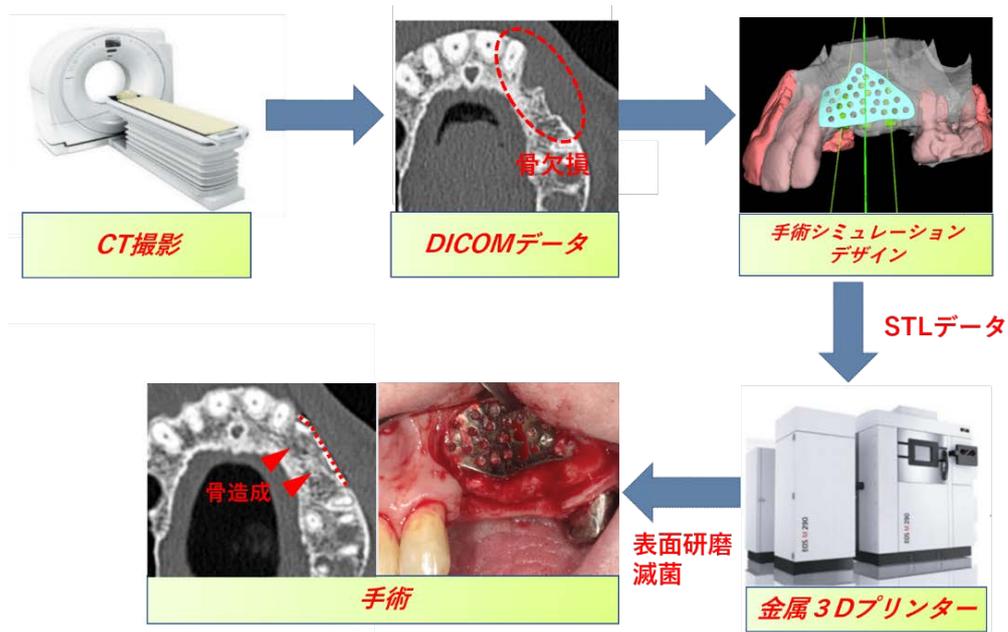


図3 高生体適合性顎顔面インプラントの製造プロセス

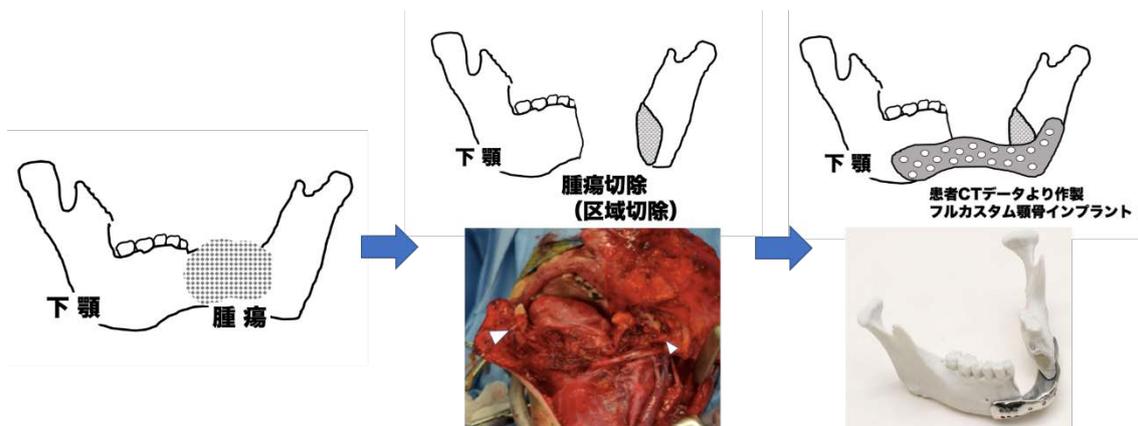


図4 顎顔面への高生体適合性顎顔面インプラントの使用イメージ

3.3 患者データの取得から積層造形プロセスにおいて考慮すべき項目

患者の画像データを用いた三次元積層技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標(平成27年9月25日付け薬食機参発0925第1号厚生労働省大臣官房参事官通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙3)、及び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(平成26年9月12日付け薬食機参発0912第2号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙3等を参考とした場合の、患者データの取得から積層造形プロセスまでにおいて、考慮すべき項目を表1に示す。

表 1 患者データの取得から積層造形までの造形プロセスにおいて考慮すべき項目

考慮すべき項目											
1)患者画像データの取得											
<ul style="list-style-type: none"> ・CT, MRI 等を用いた撮影 ア)CT の場合 <ul style="list-style-type: none"> ・撮影機器 ・管電圧 ・管電流 ・スキャンスライス厚 ・ビームピッチ ・スキャン時間 ・撮像視野(SFOV: Scan field of view) ・再構成スライス厚 ・再構成スライス間隔 ・再構成関数 ・アーチファクト対策 イ)MRI の場合 <ul style="list-style-type: none"> ・撮影機器 ・使用コイル ・シーケンス脂肪抑制の有無、有であればその種類 ・スキャン断面エコー時間繰り返し時間(もしあれば)反転時間 ・(gradient echo 法の場合)フリップ角 ・スキャンスライス厚 ・マトリックス撮像視野(FOV: Field of view) ・繰り返し回数(Number of excitation) ・バンド幅 ・センスファクター あるいは類似パラメーター ・撮影時間 ・再構成スライス厚 ・再構成スライス間隔 ・再構成方向 ・アーチファクト対策 ・骨モデルの作製 ・術前計画 ・STL ファイル形式に変換 											
2)三次元データを積層造形に最適な形状に設計											
<ul style="list-style-type: none"> ・CAD ソフトを使用し、患者データに適合したコンポーネントの形状データを作製 ・形状及び構造の最適化 ・パラメーターの設定 											
3)CAM データの作製											
<ul style="list-style-type: none"> ・CAD の STL データを CAM ソフトで読み込み、積層造形のためのサポートの設定及び造形テーブルのレイアウト 											
4)積層造形機にて造形											
<ul style="list-style-type: none"> ・造形パラメーター <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">a)製造方法(機器、型番)</td> <td style="width: 33%;">b)出力又は電流/電圧</td> <td style="width: 33%;">c)スポット径</td> </tr> <tr> <td>d)走査速度(造形速度)</td> <td>e)積層間隔</td> <td>f)走査間隔</td> </tr> <tr> <td>g)造形雰囲気</td> <td>h)エネルギー密度</td> <td></td> </tr> </table> 			a)製造方法(機器、型番)	b)出力又は電流/電圧	c)スポット径	d)走査速度(造形速度)	e)積層間隔	f)走査間隔	g)造形雰囲気	h)エネルギー密度	
a)製造方法(機器、型番)	b)出力又は電流/電圧	c)スポット径									
d)走査速度(造形速度)	e)積層間隔	f)走査間隔									
g)造形雰囲気	h)エネルギー密度										
5)表面研磨等の仕上げ処理											
<ul style="list-style-type: none"> ・ショットピーニング等により残留粉末の除去 ・サポートの除去 ・必要に応じて熱処理等の実施 ・適合性の確認及び最終仕上げ加工 											

3.4 積層造形材の安全性評価のポイント

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(平成 26 年 9 月 12 日付け薬食機参発 0912 第 2 号 厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙 3)を参考とした場合の顎顔面インプラントに対する安全性評価のポイントを表 2 に示す。具体的な試験項目を表 2 のポイント(A+B)に示す。

表 2 顎顔面インプラントの安全性評価のポイント

A: 薬食機発 0912 第 2 号 別紙 3 の項目	B: JIS 等での 項目	ポイント(A+B)
1)原材料 ・ 粒径と粒度分布 ・ 粉末の化学成分 ・ 造形材の組成変動 ・ 再利用回数(バリデーシ ョンの実施)		原材料 ・ 粒径と粒度分布(JIS Z 8825 等) ・ 粉末の化学成分 ・ 粉末の融点(示差熱分析: JIS K 0129 等) ・ 造形材の組成変動 ・ 再利用回数(バリデーシ ョンの実施)
2)不純物の混合の有無		不純物の混合の有無
3)残留粉末除去		残留粉末除去の方法
4)物理的・化学的特性 ・ 化学成分 ・ 金属組織 ・ 機械的性質 ・ 疲労特性 ・ 溶出特性(耐食性) ・ 表面粗さ ・ 適合性(設計と造形品の 寸法誤差の範囲)	・ チタン:JIS T 7401-1 等	・ 化学成分 JIS T 7401-1 等 ・ 金属組織 ・ 密度 (JIS Z 8807 等) ・ 機械的性質 JIS T 7401-1 等 ・ 疲労特性(1000 万回) ・ 一週間当たりの溶出量 ・ 表面粗さ ・ 適合性(設計と造形品の寸法誤 差の範囲)
5)生物学的安全性	JIS T 0993-1	JIS T 0993-1
6)機械的安全性 ・ 残留応力の力学的強度 への影響の評価 ・ 最も弱い最終製品での 評価		力学的安全性評価 ・ 残留応力の力学的強度への影 響の評価 ・ 最も弱い最終製品での評価 (JIS T 0312 等に準じた評価)

4. 力学的安全性等の評価の一例

製品開発等の促進のため、力学的安全性評価等に関する考え方を中心に示す。現状の技術水準での結果を例示したもので、積層造形技術の急速な進歩により特性は向上する。特性が向上するメカニズムの詳細は、文献(1)が参考となる。

(1) 積層造形用粉末

チタン材料等の金属粉末粒子は、造形装置等によって異なるが、レーザー積層造形の場合の球形粉末粒子径では、100 μm 以下が主に用いられている。レーザー積層造形用チタン粉末粒度分布の測定例を図5に示す。d10, d50, d90の代表値表記が基本となる。ある粒子径よりも小さい粒子径の存在割合の分布を示したものが累積分布量で、累積分布量が50%の粒子径を平均粒子径と呼びd50で表記される。d10, d90は同様に累積分布量が10%、90%の粒子径である。プラズマアトマイズ法によって製造したEOS製2種チタン(C.P. Ti G 2)粉末、アルゴンアトマイズ法により製造したTILLOP 2種チタン粉末の粒度分布は、異なっているが、どちらの粉末を用いても同等な力学特性を持つ純チタン積層造形材となる。

積層造形技術及び粉末製造技術の進歩により、平均粒度を増加させ、微細部の粉末をカットした粒度分布の粉末を使用する傾向にある。図6に示したように、新しい粉末を加えないで、同じ粉末を10回まで繰り返し造形した場合でも酸素濃度の増加はほとんどみられない。同様にd10, d50, d90の変化も、ほとんど見られない。

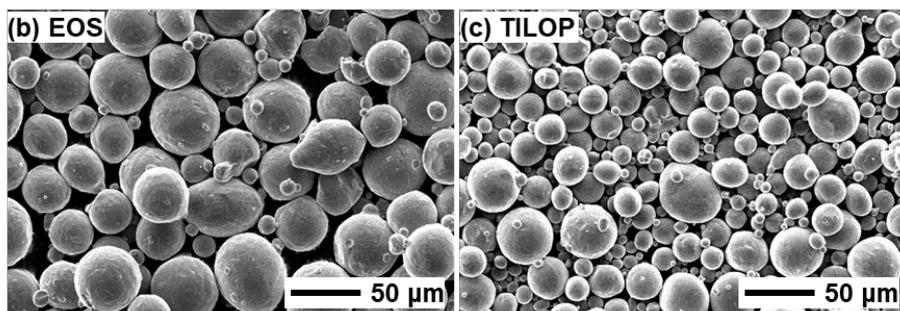
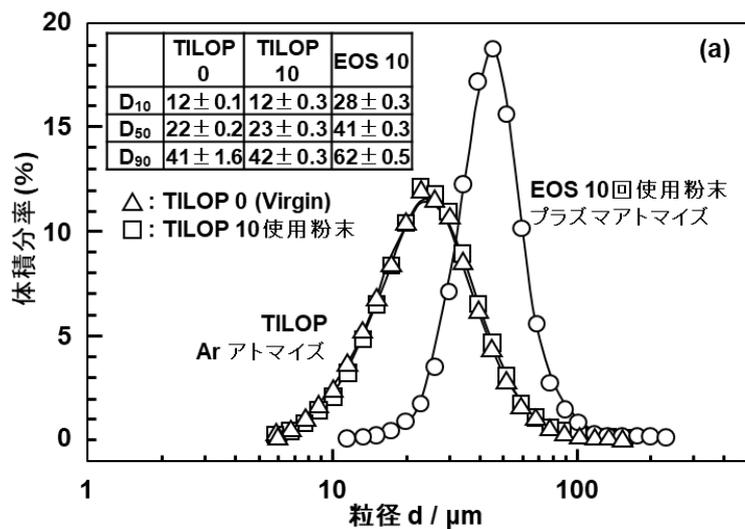


図5 レーザー積層造形用純チタン粉末の粒度分布及び走査電子顕微鏡(scanning electron microscopy, SEM)組織

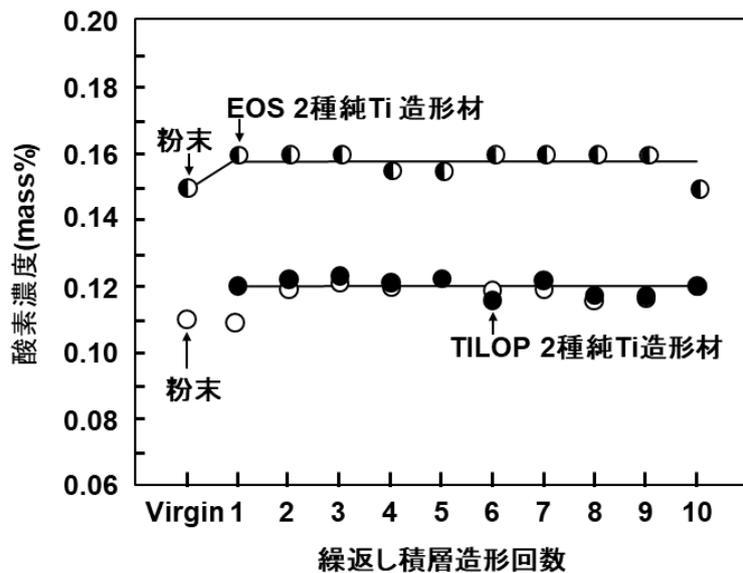


図6 繰返し積層造形した2種純チタン材中の酸素濃度の変化

(2) 純チタン材料の化学成分

JIS T 7401-1 では、鍛錬材の純チタンの化学組成が示され、積層造形材でも同等の化学成分であることが期待される。表 3 に JIS T 7401-1 に規定された純チタンの化学成分を示す。純チタンでは、酸素及び鉄濃度の増加により、力学特性(室温引張り特性及び疲労特性)が向上するため、1 種[グレード(G) 1]から 4 種(G 4)まで酸素と鉄濃度の高い純チタンが規格化されている。純チタンの鍛錬過程でのビレットの割れを考慮して、鍛錬チタン材の酸素(O)の上限値は、0.4%以下となっている。積層造形材では、ビレット角(冷却部)からの鍛造割れの懸念は生じないため、0.4%以上の酸素濃度の含有が可能となる。

ここで、チタン合金に用いられる Al 等量= $[\%Al]+10[\%O]$ を用いて、積層造形チタン材料で許容できる酸素濃度の上限を検討する。Ti-6Al-4V 合金では、酸素濃度の上限が 0.2%と規定されており、Al 等量は、8 となる。純チタンでは、アルミニウム(Al)を含まないため、この Al 等量と等しくなる O 濃度は、0.8%と算出され、この値の半分の 0.4%までの酸素を含む純チタン粉末を用いることで、力学特性の向上が期待される。

表 3 純チタンの化学成分

種類	化学成分 質量%					
	H	O	N	Fe	C	Ti
1 種 ELI	0.0125 以下	0.10 以下	0.012 以下	0.10 以下	0.03 以下	残部
1 種		0.18 以下	0.03 以下	0.20 以下	0.10 以下	
2 種		0.25 以下	0.03 以下	0.30 以下		
3 種		0.35 以下	0.05 以下	0.30 以下		
4 種		0.40 以下	0.05 以下	0.50 以下		

ELI は、Extra low interstitial の略を表す。

(3) ミクロ構造

積層造形材の金属組織は、造形後の状態(as-built)では急冷凝固組織で溶接と類似した組織となる。チタン材料では、鍛造後、鍛造による鍛造歪みの影響を除去するため、焼鈍熱処理が一般的に行われる。積層造形後、700℃で 2 時間保持後、空冷した焼鈍熱処理材では、鍛錬後同じ温度で焼鈍した組織と同等な金属組織となる。造形方向の影響(異方性)は、鍛錬材と同じく許容範囲にあり、積層造形方向の影響は無視できるレベルである。ベースプレートに対して 90°(縦)方向に造形した材料が基本となる。

横断面及び縦断面では、同等な金属組織となるため鍛錬材同じ横断面での金属組織が基本となる。純チタン積層造形後の焼鈍材の光学顕微鏡組織(400 倍)を図 7 に一例として示す。図 7 には、横断面と縦断面が比較して示されているが、類似の組織であり横断面の組織が基本となる。

純チタン積層造形材の透過電子顕微鏡観察(transmission electron microscopy, TEM)を図 8

に示す。純チタン積層造形材では、体心立方構造(body-centered-cubic structure, bcc)を有する β 相が結晶粒界に析出し、母相は稠密六方構造(hexagonal closed-packed structure, hcp)で、この β 相が微細分散した組織は、鍛錬組織では見られない金属組織で、力学特性の向上に寄与している。

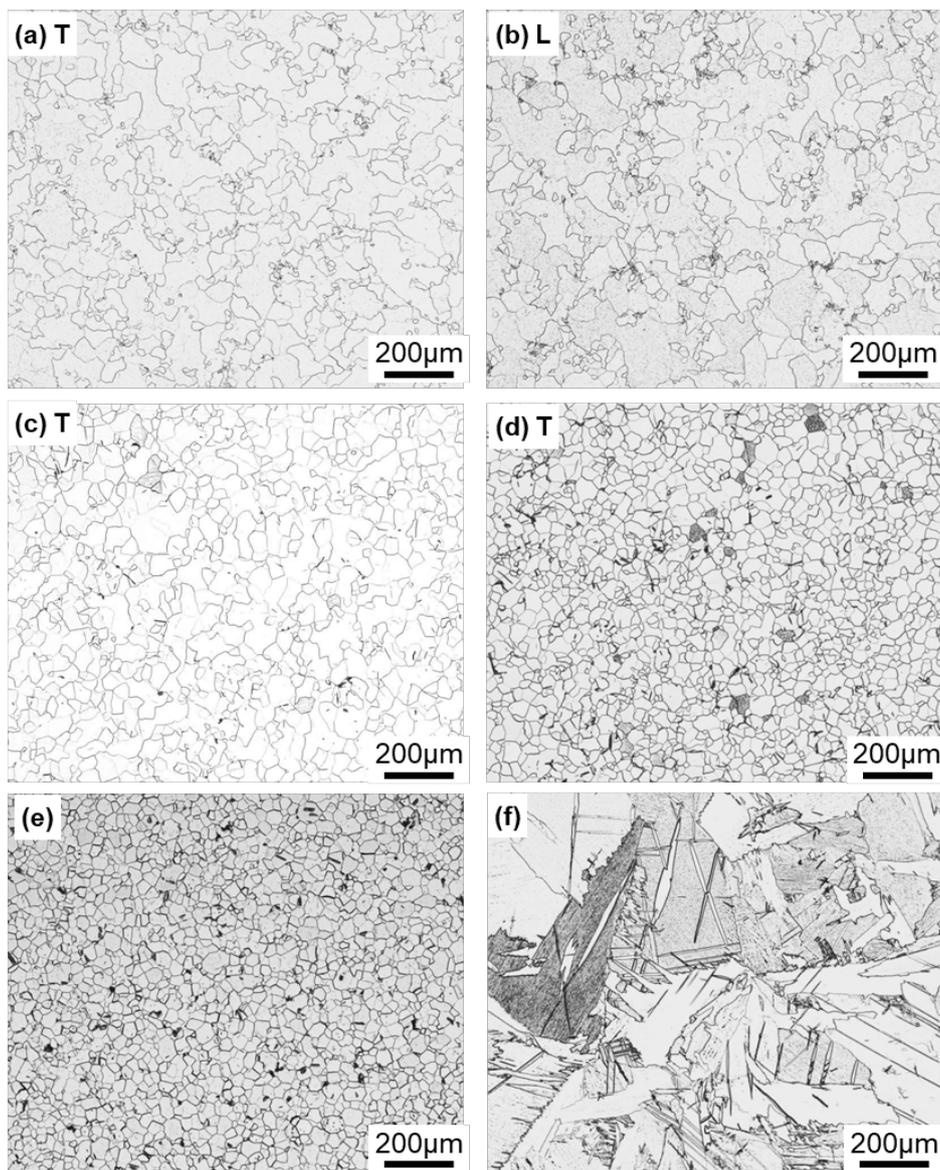


図7 積層造形材(a)~(d)、鍛錬材(e)及び歯科鑄造材(f)の光学顕微鏡組織
(a,b): EOS10 回目 90°造形材の横断面(T)及び縦断面(L), (c): TILOP 初回 90°造形材の横断面(T) 及び TILOP 初回 0°造形材の横断面(T)、(e): 鍛錬材の横断面、(f): 歯科鑄造材の横断面の組織

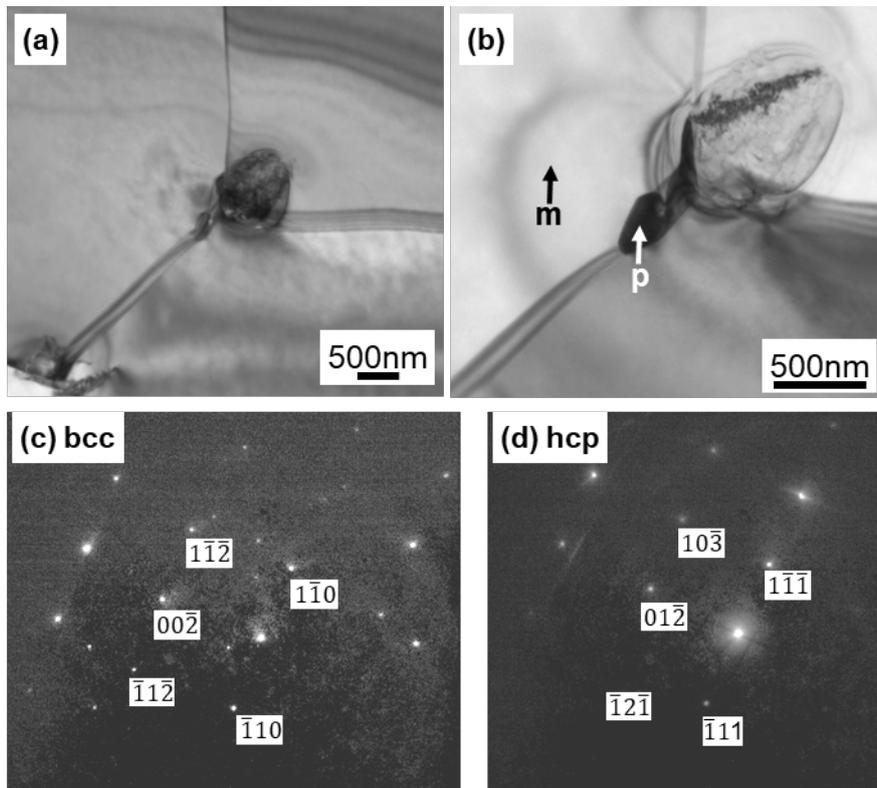


図8 TILOP 2 種純チタン 90°造形材横断面の透過電子顕微鏡(TEM)組織
(c): (b)に示した析出物 p の電子線回折結果(bcc)、(d): 母相 m の電子線回折結果(hcp)

(4) 積層造形チタン材料の融点及び密度

チタン積層造形材の融点は、示差熱分析(differential thermal analysis, DTA)による測定が一般的となるが、チタン材料の融点は高く、示差熱分析装置の上限に近くなる。固相線温度での評価が、一般的で、積層造形 2 種純チタンでは、 $1661 \pm 2^\circ\text{C}$ となり、2 種純チタン鍛造材で、 $1663 \pm 1^\circ\text{C}$ 、4 種純チタン鍛造材で、 $1665 \pm 3^\circ\text{C}$ となり、鍛錬材と積層造形材で同じ温度になる。チタン材料の文献(2)が参考となる。

積層造形チタン材の密度は、 4.5 g/cm^3 と鍛錬材の密度と同等となる。

(5) チタン材料等の耐食性

加速試験溶液を用いた評価が推奨され、下記に示した金属材料の溶出(静的浸漬)試験が推奨される。

溶出(静的浸漬)試験は、JIS T 0304 等により規格化され、生体内の模擬環境下で、金属材料から溶出する金属イオンの定量的なデータを提供することを目的とした試験である。苛酷抽出条件の一例を以下に示す。

- ・ 試験溶液 : 1 mol/L 塩酸+0.9%塩化ナトリウム(pH=2.0)
- ・ 試料の数 : 3枚以上
- ・ 環境及び期間 : 37±1 °C等、7日間±1h
- ・ 浸漬溶液量:例えば、試験片(幅:2 cm、長さ:4 cm、厚さ:0.1 cm)1枚当たり 50 mL
- ・ 元素分析 : 化学組成が1質量%以上の元素の定量分析
- ・ 溶出イオン量($\mu\text{g}/\text{cm}^2/7\text{d}$)の測定

(6) 積層造形材の機械的性質

チタン材料では、JIS T 7402-1 に適合することが推奨される。図 9 に示した形状の力学試験片が推奨され、積層造形方向は、縦方向が基本となる(図 10 参照)。造形方向を変化させた積層造形後の焼鈍材での室温引張り試験結果及び JIS T 7402-1 の規格値を表 4 に示す。機械的性質に及ぼす積層造形の繰り返し回数の影響を図 11 に示す。同じ粉末を用いて、10 回までの繰り返し造形の影響は、ほとんど見られない。

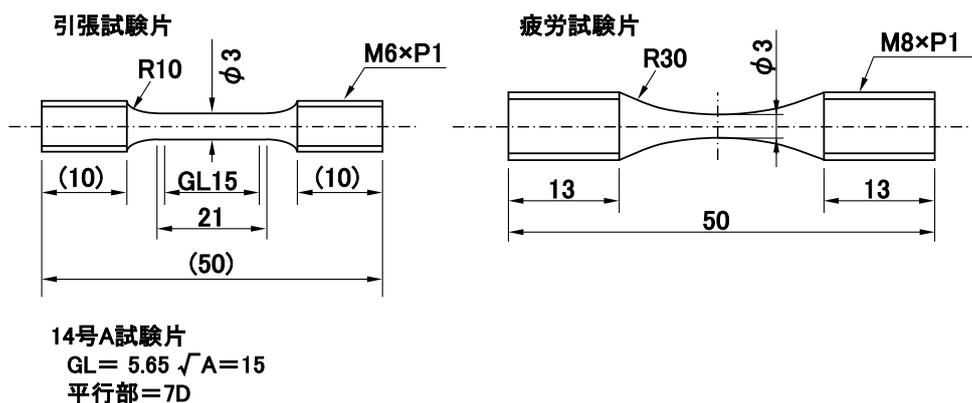


図 9 力学試験片の形状

試験速度 : 0.2%耐力測定まで、0.5%/min (ひずみ制御)

以降破損まで、3 mm/min (ストローク制御)

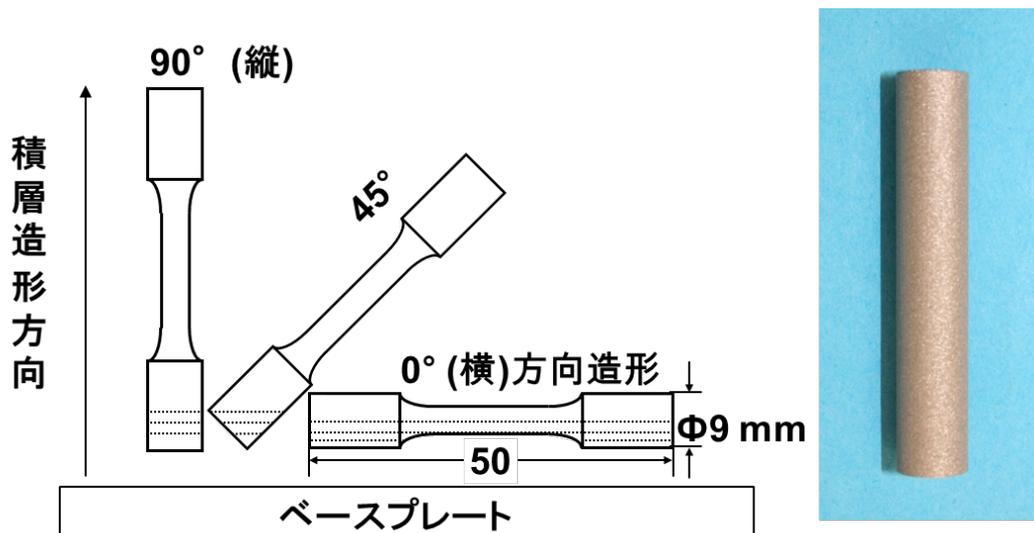


図 10 積層造形の方向

表 4 室温引張試験結果(n=3~5)

チタン材料	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %	σ_{FS} / MPa	σ_{FS} / σ_{UTS}
EOS 2 種純 Ti						
初回 90°造形材	412±2	553±3	26±1	59±1	320	0.58
10 回目 0°造形材	437±2	576±1	28±2	55±1	365	0.63
10 回目 90°造形材	426±1	565±1	25±1	56±1	320	0.57
TILOP 2 種 純 Ti						
初回 90°造形材	445±2	578±3	27±5	36±10	330	0.57
初回 0°造形材	432±6	576±5	26±3	50±1	380	0.66
初回 45°造形材	419±4	557±3	22±5	47±6	290	0.52
10 回目 90°造形材	371±4	481±6	22±8	41±14	340	0.71
2 種純 Ti 歯科鑄造材	351±2.2	466±3	30±6	68±5	290	0.62
2 種純 Ti 鍛練材	276±6	410±4	40±2	60±6	280	0.68
JIS T 7401-1 2 種純 Ti	345 以上	275 以上	20 以上	—	—	—
JIS T 7401-1 4 種純 Ti	550 以上	483 以上	15 以上	—	—	—

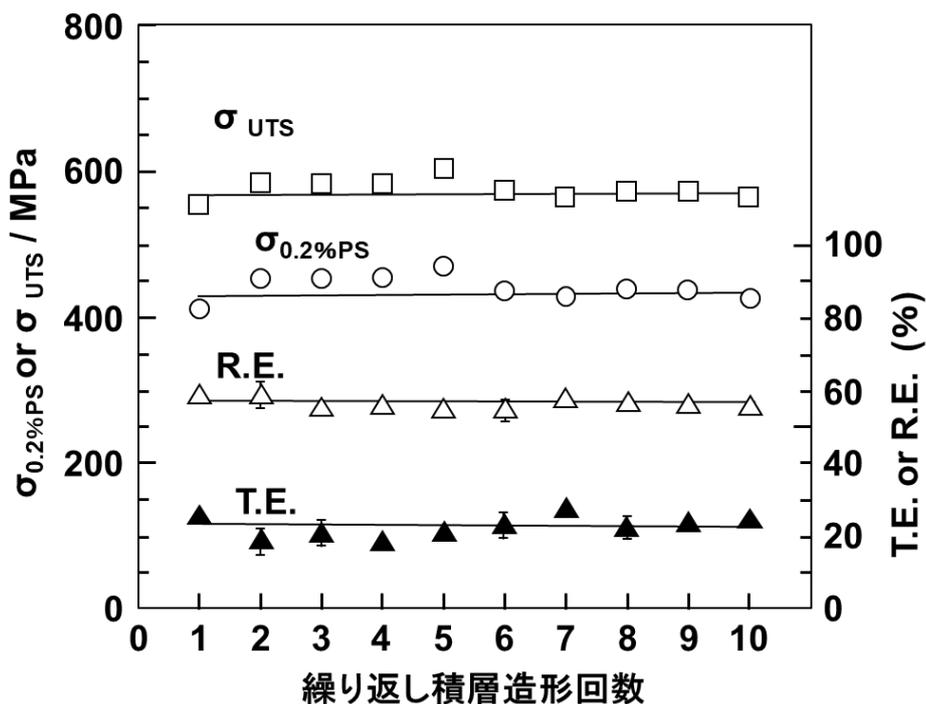


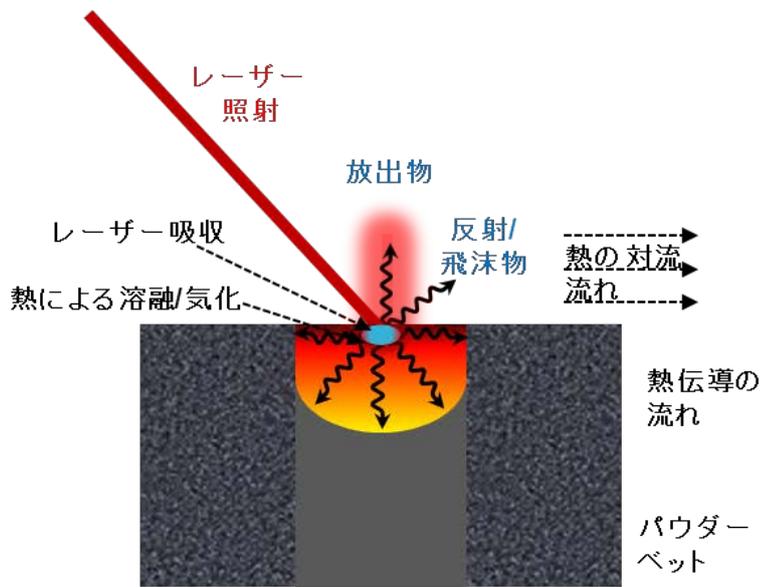
図 11 機械的性質に及ぼす積層造形回数の影響

(7) 積層条件の影響

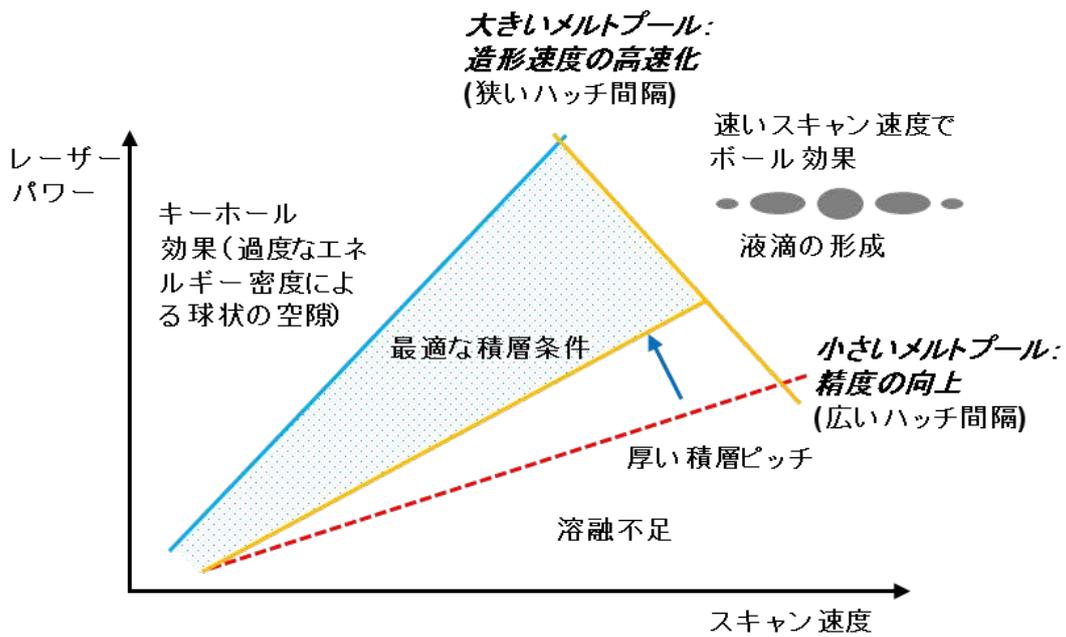
三次元積層造形材の特性は、粉末が溶解する際の溶解プールの制御により変化する。溶解プールの模式図を図 12 に示す溶解プールが適切となるようなエネルギー密度で三次元方向に積層造形することで、機械的性質を向上ができる。三次元積層造形材のエネルギー密度は、次式となる。

$$\text{単位体積当たりのエネルギー密度 } E(\text{J}/\text{mm}^3) = \text{出力}(W) / \{ \text{スキャン速度}(\text{mm}/\text{s}) \times \text{X-Y 方向の走査間隔}(\text{mm}) \times \text{Z 軸方向の積層間隔}(\text{mm}) \}$$

また、積層造形材の異方性は、(縦方向造形材の 0.2%耐力) / (横方向造形材の 0.2%耐力) の値で評価できる。



メルトプール現象
(温度と形状、下の層への浸透が重要)



キーホール: 下の層への深い浸透、急速な固化による残留ガスの生成

図 12 積層造形に及ぼす溶解プールの影響

(8) 積層造形材の疲労特性

内部応力の集中、微細な内部欠陥等が含まれるため、疲労特性の把握が推奨される。大気中での疲労試験により得られた、チタン材料の積層造形材及び鍛造材の S-N 曲線(縦軸に最大負荷応力(S)を等間隔目盛で、横軸に破損までの繰り返し数(N)を対数目盛で表示した曲線)の比較を図 13 に示す。S-N 曲線において、疲労強度は、横軸に水平となる場合の最大負荷応力の値か、或いは 10^7 回の繰り返し数における最大負荷応力となる。JIS T 7401-1 に準じたインプラント用チタン材料鍛錬材の結果を示している。純チタン積層造形材では、鍛錬材の疲労特性より、積層造形材の疲労特性が優れることがわかる。表 4 に 10^7 回の疲労強度(σ_{FS})及び疲労強度／引張り強度の比が示されている。疲労強度／引張り強度の比は、鍛錬材に近い値となっている。

積層造形材は、直径 9 mm、長さ 50 mm の丸棒試料を縦方向に造形し、図 9 に示した形状の引張及び疲労試験片を作製した。疲労試験の条件は、JIS T 0309 に準じ、大気雰囲気中、サイン波を用いて、負荷応力(最小/最大)比=0.1、周波数 10~15 Hz の条件とした。

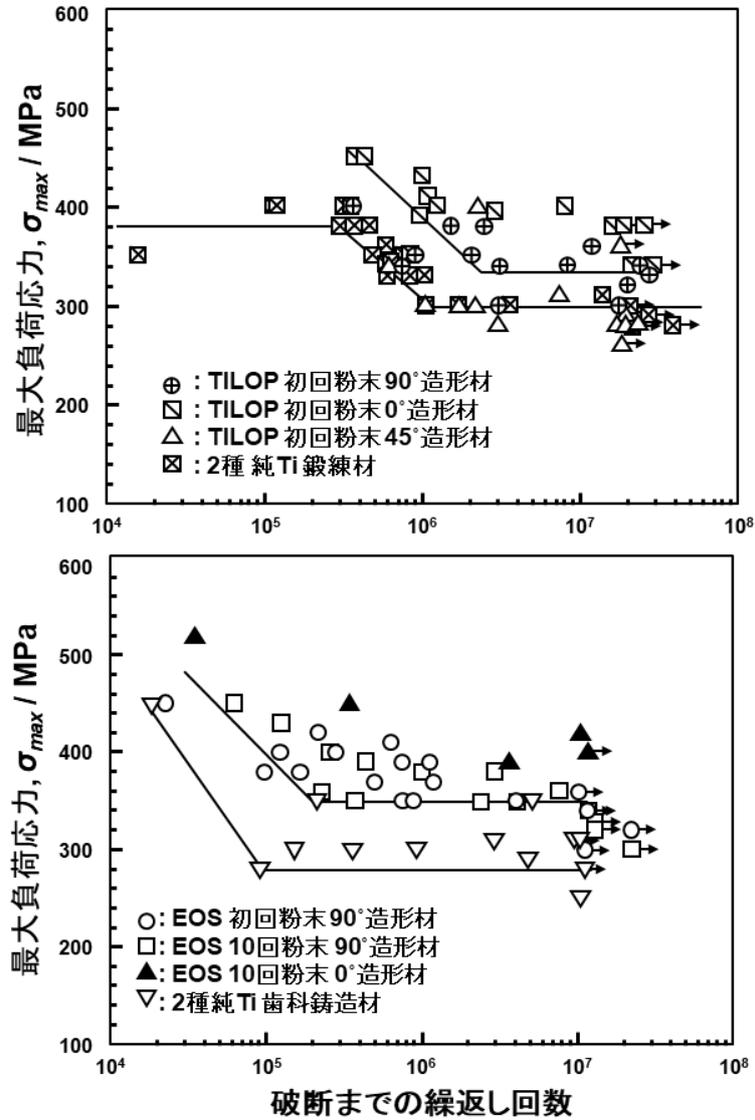


図 13 チタン材料の疲労特性(S-N 曲線)の比較

(9) 表面仕上げ処理

チタン積層造形材の表面仕上げは、樹脂メディアを用いたイオン交換による電解研磨技術 (First dry electropolishing system, DLyte) 等により可能となる。

(10) 顎顔面インプラントの力学的安全性評価

JIS T 0312 に規定されている骨プレートの力学的安全性評価方法に準じ行うことができる。多くの骨接合材料を用いて、製品の 4 点曲げ特性と耐久性をまとめた結果が参考となる。4 点曲げ試

験及び圧縮試験による骨接合材料の耐久性は、骨接合材料の静的強度の 7 割となることが明らかとなっている。文献(3)が参考となる。

(11) 生物学的安全性評価

整形インプラント分野の生物学的安全性の評価試験において、考慮すべき評価項目を表 5 に示す。(5)に示した金属イオンの溶出量(耐食性)の評価等により、既承認品に比べて、溶出量(耐食性)が同等以上で、化学成分が JIS T 7401-1 等の規格値を満足する場合は、既承認品に比べて非劣性を示すことはなく、生物学的安全性は、許容範囲内にあると考えられる。

表 5 生物学的安全性試験において考慮すべき評価項目

医療機器の分類	接触期間	生物学的試験								
接触部位	A:一時的接触 (24時間以内) B:短・中期的接触 (24時間を超え30日以内) C:長期的接触 (30日を超える)	細胞毒性	感作性	刺激性/皮内反応	急性全身毒性	亜急性毒性	遺伝毒性	発熱性	埋植	血液適合性
非接触機器										
表面接触機器	皮膚	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○					
	粘膜	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○		○	○		
	損傷表面	A	○	○	○					
		B	○	○	○					
		C	○	○	○		○	○		
体内と体外を連結する機器	血液流路 間接的	A	○	○	○	○			○	○
		B	○	○	○	○			○	○
		C	○	○		○	○	○	○	○
	組織/骨/歯質	A	○	○	○					
		B	○	○	○	○	○	○		○
		C	○	○	○	○	○	○		○
	循環血液	A	○	○	○	○			○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○
体内埋込み機器	組織/骨	A	○	○	○					
		B	○	○	○	○	○	○		○
		C	○	○	○	○	○	○		○
	血液	A	○	○	○	○	○		○	○
		B	○	○	○	○	○	○	○	○
		C	○	○	○	○	○	○	○	○

○:考慮すべき評価項目

5. 関連する次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等

参考となる次世代評価指標、審査ガイドライン及び開発ガイドライン等を下記に示す。

- (1) 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(平成 22 年 12 月 15 日付け薬食機発 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)別添 3
- (2) 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(平成 26 年 9 月 12 日付け薬食機参発 0912 第 2 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙 3
- (3) 患者の画像データを用いた三次元積層技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等に関する評価指標(平成 27 年 9 月 25 日付け薬食機参発 0925 第 1 号厚生労働省大臣官房参事官(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙 3
- (4) 高生体適合性(カスタムメイド)骨接合材料の開発ガイドライン 2010、平成 22 年 11 月公表

参考規格

- (1) JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料—第 1 部：チタン
- (2) JIS T 0304 金属系生体材料の溶出試験方法
- (3) JIS T 0312 金属製骨接合材料の曲げ試験方法
- (4) JIS T 0309 金属系生体材料の疲労試験方法
- (5) JIS Z 8825 粒子径解析-レーザ回折・散乱法
- (6) JIS K 0129 熱分析通則
- (7) JIS Z 8807 固体の密度及び比重の測定方法
- (8) ISO 16428 Implants for surgery -- Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
- (9) ISO 5832-2 Implants for surgery - Metallic materials - Part 2: Unalloyed titanium
- (10) ISO 1183 Plastics—Methods for determining the density of non-cellular plastics—Part 1: immersion method, liquid pycnometer method and titration method

参考文献

- (1) Y. Okazaki, A. Ishino: Microstructures and Mechanical Properties of Laser-Sintered Commercially Pure Ti and Ti-6Al-4V Alloy for Dental Applications, Materials 2020, 13, 609; doi:10.3390/ma13030609.
- (2) Y. Okazaki, Development of low-cost manufacturing process and effects of adding small amounts of Ta, O, and N on the physical and mechanical properties of highly biocompatible Ti alloys. Mater. Trans. 2019, 60, 1769–1778.

- (3) Y. Okazaki, E. Gotoh, J. Mori, Strength–Durability correlation of osteosynthesis devices made by 3D layer manufacturing, *Materials* 2019, 12(3), 436; doi:10.3390/ma12030436.

この報告書は、令和元年度に国立研究開発法人産業技術総合研究所が、国立研究開発法人日本医療研究開発機構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 —

令和元年度 先進的医療機器・システム等技術開発事業
(医療機器等に関する開発ガイドライン(手引き)策定事業)
体内埋め込み型材料
チタン精密積層造形インプラント
開発 WG 報告書

連絡先

〒100-0004
東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 23 階
国立研究開発法人日本医療研究開発機構
産学連携部 医療機器研究課
TEL : 03-6870-2213
FAX : 03-6870-2242
URL : <https://www.amed.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市並木 1-2-1
国立研究開発法人 産業技術総合研究所 健康工学研究部門
医療機器等開発ガイドライン事業実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : md-guidelines@aist.go.jp