

201434001A

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの開発

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 坂井 孝司

平成27(2015)年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託費(医療機器開発推進研究事業)による委託業務として、国立大学法人大阪大学が実施した平成26年度「三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの開発」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託費

医療機器開発推進研究事業

三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの開発

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 坂井 孝司

平成27（2015）年 3月

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの開発	
坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 講師）	-----1
（資料）PMDA対面助言提出資料（一部抜粋）及び相談記録	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
①三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの開発	
a. プロジェクトの総合推進に関する研究	
坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 講師）	-----15
b. 股関節インプラントデザインの決定に関する研究	
坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 講師）	-----17
c. 股関節インプラント・手術支援ガイドの設計・造形精度検証に関する研究	
坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 講師）	-----20
d. 股関節インプラント・手術支援ガイドの設置・手術精度検証に関する研究	
坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 講師）	-----22
②力学的安全性の担保	
a. 股関節インプラントの疲労強度試験に関する研究	
迫田秀行（国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官）	-----28
b. 股関節インプラント摺動部材の耐久性評価に関する研究	
迫田秀行（国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官）	-----31
③生物学的安全性の担保	
a. 必要となる生物学的安全性試験の確認に関する研究	
迫田秀行（国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部 主任研究官）	-----45
III. 学会等発表実績	-----49
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----53

I. 委託業務成果報告（総括）

三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの開発

業務主任者 坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講師）

研究要旨

股関節は下肢荷重関節で、超高齢化社会を迎えるにあたり大腿骨近位部骨折に代表される股関節の外傷が増加し、健康寿命に影響する要因となっている。こうした外傷や変性疾患にはインプラント置換術が施行されることが多いが、画一的なインプラントを用いることにより不要な骨切除がなされたり、骨粗鬆症や骨欠損を有する症例に対してデザインの合致しないインプラント設置を無理に行うことがあり、インプラントのゆるみや応力遮蔽が懸念され、インプラントの長期成績に影響を及ぼす。

三次元積層造形法では、インプラントのマクロデザインのみならず、骨質に応じたインプラントの弾性を調整可能であり、マクロデザインと表面加工とインプラント内部構造を同時に、しかも複数のインプラントを同時に作製しうる。またインプラントのみではなく、インプラント設置や骨切り手術を正確に行えるようにするための下肢・骨盤骨切り手術支援ガイドを作製しうる。

本課題では、股関節インプラントとして大腿骨インプラントのデザインを決定し、Ti-6Al-4V粉末を材料として三次元積層造形法により作製した。非接触性三次元スキャナーにて良好な造形精度を確認した。また新鮮屍体骨標本を対象に模擬手術を行い、大腿骨インプラントの術前計画と同様の設置と手術支援ガイドの有用性を確認した。母材と近位多孔質表面加工部を拡散接合にて作製した大腿骨インプラントの疲労強度試験では、母材の疲労強度は担保されたが、近位表面加工部の剥奪が見られ、強固な拡散接合の必要性を確認した。大腿骨インプラントの摺動部材の評価法を検討し、再溶融を施した高度架橋 UHMWPE に対する疲労き裂進展特性について確認した。さらに大腿骨インプラントの力学的安全性ならびに生物学的安全性を担保するため平成 26 年 12 月 25 日に臨んだ PMDA の対面助言により必要となる試験項目を確認した。研究計画どおりの進捗を得た。

A. 研究目的

三次元積層造形法による股関節インプラントと下肢・骨盤骨切り術に対する手術支援ガイドの臨床応用への橋渡しを念頭に、PMDA で対面助言をうけ開発計画における力学的安全性・生物学的安全性試験項目を検討し、股関節インプラント・手術支援ガイドの設計製造過程における精度・力学的安全性・生物学的安全性を明らかにすることである。

B. 研究の必要性

現在我が国は平均寿命、高齢者数、高齢化のスピードという 3 点において世界一の超高齢者社会となっている。これに伴い股関節の運動器障害を伴う変形性関節症や大腿骨近位部骨折も増加し、健康寿命維持のためには、関節障害や骨折手術に用いられる人工関節の高機能化と正確な骨切り手術を行うことが重要と考えられる。

近年 3D プリンターの進歩と医療機器への応用がなされつつあり、チタン合金粉を使用する電子ビーム積層造形器械（ARCAM）を用いて

人工股関節インプラントを作製することで革新的な治療が可能となっている。またインプラント設置や下肢・骨盤骨切り術の際に正確な手術を遂行するため、手術支援ガイドを樹脂用3Dプリンター（FORMIGA）を使用して作製し、下肢・骨盤へ臨床応用することで、テーラーメイド治療が可能となり個々の症例の高機能化を図ることができる。

C. 研究方法

大腿骨インプラントデザインを決定し、三次元積層造形法により Ti-6Al-4V 粉末を材料として作製した大腿骨インプラントについて、非接触性三次元スキャナーにより造形精度を解析した。また新鮮屍体標本を用いた模擬手術を行い、大腿骨インプラントの設置精度、手術支援ガイドを用いた際の手術精度を単純レントゲン検査、CT 撮像を行って調査した。さらに大腿骨インプラントの力学的安全性を担保するため、疲労強度試験を施行し、摺動部材の評価法、生物学的安全性に必要な試験項目を検討した。

D. 研究結果

研究計画通りの進捗を得た。Ti-6Al-4V 合金製の大腿骨インプラントデザインをテーパーウェッジ型とし、近位表面加工部に金属ビーム三次元積層造形法にて作成した近位表面加工部（多孔質部）を拡散接合にて母材に固着するデザインとした。8～10のサイズバリエーションを有するシステムとした。近位表面加工部をセミカスタマイズするオプションを検討することとした。

非接触性三次元スキャナーによる大腿骨インプラントの造形精度について、三次元比較における平均偏差は 0.027 (0.0196 - 0.0339)、標準偏差は 0.0275 (0.0196 - 0.0339) で、良好な造形精度が確認できた。

新鮮屍体標本における模擬手術における大腿骨インプラントの設置精度及び手術精度について、大腿骨インプラントは術前計画どおりのインプラントサイズが選択され、計画通りの設置であった。大腿骨インプラントのアライメントに関して、3度をこえる内外反設置

はなく、良好な設置が確認された。設置高位は平均 1.4mm (0-3mm) で、予定骨切り高位よりも遠位に設置された例はなかった。ただし大腿骨インプラント設置後、大腿骨髄腔前方に骨欠損を生じる傾向が見られた。

手術支援ガイドは骨盤骨切り術用ガイドと大腿骨頸部骨切り用ガイドを作製した。骨盤骨切り術用手術支援ガイドに関して、ガイド自体の設置精度について、絶対値誤差は内・外転方向で外転平均 $2.5 \pm 2.1^\circ$ 、屈曲・伸展方向で屈曲平均 $4.0 \pm 1.7^\circ$ 、回転中心は平均 $2.3 \pm 0.6\text{mm}$ で、X方向は平均 $1.1 \pm 0.9\text{mm}$ 、Y方向は平均 $1.2 \pm 0.5\text{mm}$ 、Z方向は平均 $1.5 \pm 0.2\text{mm}$ とおおむね良好であった。術前計画と術後の比較ではガイド使用群でガイド非使用群よりも絶対値誤差が小さく、手術支援ガイド使用/非使用の誤差は外転 $4.1 \pm 0.5^\circ/6.0 \pm 6.6^\circ$ 、屈曲 $1.9 \pm 1.7^\circ/2.8 \pm 3.4^\circ$ 、回転中心は $4.1 \pm 0.9\text{mm}/6.1 \pm 2.6\text{mm}$ 、lateral CE 角 $4.2 \pm 3.9^\circ/6.9 \pm 6.1^\circ$ 、anterior CE 角 $3.9 \pm 4.1^\circ/18.7 \pm 11.0^\circ$ ($p < 0.05$) であった。臨床応用が期待される結果であったが、手術支援ガイド設置から、骨切り・骨片回転・骨片固定の間に絶対値誤差は増加しており改良の余地があると考えられた。

人工股関節全置換術の前方アプローチにおける大腿骨頸部骨切り用ガイドに関して、後方アプローチ用ガイドと比較して大腿骨の凹凸が少ない骨表面に設置しなければならず、設置精度が危惧されたが、設置精度に関して、平均誤差は内・外反方向で内反平均 $0.4 \pm 1.6^\circ$ 、屈曲・伸展方向で伸展平均 $1.9 \pm 1.6^\circ$ 、骨切り高位は平均 $1.1 \pm 1.3\text{mm}$ 、絶対値誤差は内・外反方向で平均 $0.9 \pm 1.4^\circ$ 、屈曲・伸展方向で平均 $1.9 \pm 1.6^\circ$ 、骨切り高位は平均 $1.4 \pm 1.0\text{mm}$ と良好であった。また手術精度としての大腿骨コンポーネントのアライメントとも良好であることが確認できた。ガイドの有用性を確認するため、今後ガイドを使用しない場合の手術との比較を検証する必要がある。

三次元積層造形法にて作製した近位表面加工部を、拡散接合にて固着した大腿骨インプラントにおける疲労強度試験に関して、インプラント体部の破損は認められず、染色浸透

探傷剤を用いた探傷調査でも、亀裂・損傷は確認されず、FEM解析でもインプラント体部は安定していた。ただし近位表面加工部の剥離を生じ、剥離を生じた箇所では細かい傷が確認された。

股関節インプラント摺動部材の耐久性に関して、3種の高度架橋 UHMWPE を含む5種の材料について疲労き裂進展試験により評価したところ、再溶融を施した高度架橋 UHMWPE など特に大きな疲労特性の低下が認められた。

大腿骨インプラントにおける生物学的安全性を担保するため、厚生労働省から発出されている通知や FDA ガイダンスなどを参考に、必要とされる評価項目について検討した。平成26年12月25日にPMDAの対面助言に臨み、本邦既承認品との差分を考慮し、溶出試験結果のみでなく、原材料及び製造工程が最終製品の生物学的安全性に影響しないことを十分に説明する必要があることが確認された。

D. 考察

テーパウェッジ型大腿骨インプラントについて、非接触性三次元スキャナーによる造形精度検証及び新鮮屍体骨標本を用いた模擬手術における手術精度は良好であった。電子ビーム積層造形法によるインプラントでは種々の表面加工が可能で動物実験における良好な骨形成評価が報告されており、骨との固着が期待される[1-6]。模擬手術の大腿骨インプラント設置後、大腿骨髓腔前方に骨欠損を生じる傾向が見られ、基本となるインプラントシステムに加えて、セミカスタマイズによる近位デザイン変更によって欠損部を充填するデザインを考慮する必要があると考えられた。

股関節手術における手術支援ガイドについて、良好な手術精度が報告されている[7-14]。今回作製した骨盤骨切り術用手術支援ガイド及び大腿骨骨切り手術支援ガイドについては詳細は精度検証の報告がほとんどなく、新鮮屍体骨標本を用いた模擬手術におけるガイド本体の設置精度は良好であったが、手術精度にはばらつきがみられ、手術支援ガイドデザインの改良などの必要性を検討する必要があると考

えられた。

大腿骨インプラントの疲労強度試験では、母材の疲労強度は良好であったが、近位表面加工部の剥離を認めた。剥離を生じた箇所では表面に細かな傷が観察され、今後より強固な接合状態が必要と考えられた。

股関節インプラント摺動部材の耐久性に関して疲労き裂進展試験により評価した。再溶融を施した高度架橋 UHMWPE で大きな疲労特性の低下が認められ、この傾向は高度架橋 UHMWPE を用いた製品において報告された破損例と一致しており、UHMWPE の破損リスクの評価法として妥当と思われた。

大腿骨インプラントの生物学的安全性について、溶出試験結果のみでなく、既承認品との差分を十分に検討して安全性を説明する必要があると考えられ、試験項目の追加も検討する必要がある。さらに機械的安全性評価の具体的な試験方法や、HIP 処理や拡散接合処理の有無など既存品との差異により影響をどのように評価するべきかについて、さらなる検討が必要と思われた。

E. 結論

Ti-6Al-4V 粉末を材料とし三次元積層造形法により作製する股関節インプラントとして、テーパウェッジ型デザインを決定し、非接触性三次元スキャナーにて良好な造形精度を確認した。また新鮮屍体骨標本を対象に模擬手術を行い、大腿骨インプラントと手術支援ガイドの良好な手術精度を確認した。母材と近位多孔質表面加工部を拡散接合にて作製した大腿骨インプラントの疲労強度試験では、母材の疲労強度は担保されたが、近位表面加工部の剥奪が見られ、強固な拡散接合の必要性を確認した。摺動部材の評価法として高度架橋 UHMWPE に対する疲労亀裂進展試験について確認した。また大腿骨インプラントの力学的安全性ならびに生物学的安全性を担保するため平成26年12月25日に臨んだPMDAの対面助言により必要となる試験項目を確認した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Sakai T**, Hanada T, Murase T, Kitada M, Hamada H, Yoshikawa H, Sugano N. Validation of patient specific surgical guide of total hip arthroplasty. *Int J Med Robot.* 10: 113-120, 2014.
- 2) **坂井孝司** 電子ビーム積層造形法による患者特異的インプラント. *整形・災害外科* 57(1):75-79, 2014.
- 3) **坂井孝司** THAにおけるナビゲーション類似技術. *整形・災害外科* 57(10): 1259-1265, 2014.
- 4) **坂井孝司** 高尾正樹 西井孝 菅野伸彦: 寛骨臼回転骨切り術における patient specific surgical guide の設置精度. *Hip Joint* 40:792-794, 2014.
- 5) 野山義裕, 中野貴由, 石本卓也, 石坂春彦, **坂井孝司**, 吉川秀樹, 中島義雄 骨配向化を制御する配向溝付き人工股関節ステムの開発. *セラミックス*, 49 (2014) pp. 402-405.
- 6) 野山義裕, **坂井孝司**, 福田英次, 吉川秀樹, 中野貴由, 中島義雄 人工股関節周囲の骨力学機能を考慮した指向性溝構造の有効性評価. *臨床バイオメカニクス*, 35 (2014) pp. 201-206.

2. 学会発表

- 1) **Sakai T**, Hanada T, Murase T, Takao M, Nishii T, Yoshikawa H, Sugano N. Validation of patient specific surgical guide for pelvic osteotomy. 第14回 Computer Assisted Orthopaedic Surgery (CAOS) International, Milano, 2014. 6. 18-21
- 2) **坂井孝司** 花田敏久 村瀬剛 高尾正樹 西井孝 吉川秀樹 菅野伸彦: 寛骨臼回転骨切り術における patient specific surgical guide の精度検証. 第29回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島市, 2014. 10. 10
- 3) **坂井孝司** 花田敏久 村瀬剛 高橋広幸

高尾正樹 西井孝 吉川秀樹 菅野伸彦: 人工股関節全置換術の前方アプローチにおける patient specific surgical guide の精度検証. 第29回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島市, 2014. 10. 9

- 4) **坂井孝司** 高尾正樹 西井孝 吉川秀樹 菅野伸彦: 骨盤骨切り術における Patient specific surgical guide の精度検証. 第41回日本股関節学会. 東京都, 2014. 11. 1
- 5) **坂井孝司** 高尾正樹 西井孝 吉川秀樹 菅野伸彦: 前方アプローチによる人工股関節全置換術における大腿骨 neck cut 用 Patient specific surgical guide の精度検証. 第41回日本股関節学会. 東京都, 2014. 11. 1
- 6) **坂井孝司** 福田英次 村瀬剛 高橋広幸 吉川秀樹: 電子ビーム積層造形法によるチタン合金製大腿骨インプラント 造形精度・疲労強度・設置精度について. 第45回日本人工関節病学会. 福岡市, 2015. 2. 27
- 7) **坂井孝司** 花田敏久 村瀬剛 高尾正樹 西井孝 吉川秀樹 菅野伸彦: 寛骨臼回転骨切り術における patient specific surgical guide の精度検証. 第9回日本CAOS研究会. 倉敷市, 2015. 3. 13
- 8) Nishii T, **Sakai T**, Takao M, Hamada H, Kim J, Ogawa T, Uemura K, Sugano N. Are ceramic heads effective in preventing adverse local reaction around large-diameter HXLPE bearings? Annual meeting of American Academy Oerhopaedic Surgeons, Las Vegas, 2015. 3. 24-28.
- 9) **迫田秀行**. 抜去人工関節分析に基づく人工関節材料の耐久性評価法の開発. 第53回 日本生体医工学会大会, 仙台市, 2014. 6. 25
- 10) **Sakoda H** and Niimi S. Development of methods for evaluating mechanical properties of retrieved ultra-high molecular weight polyethylene

components of artificial joints. ISTA 2014, 京都市、2014. 9. 25

- 11) 迫田秀行, 新見伸吾. 疲労き裂進展特性による人工関節用高度架橋超高分子量ポリエチレンの耐久性評価. 第 41 回 日本臨床バイオメカニクス学会, 奈良市、2014. 11. 22
- 12) 迫田秀行, 新見伸吾. 人工関節のイノベーションに対応した次世代医療機器評価指標作成事業での取り組み. 第 27 回 バイオエンジニアリング講演会, 新潟市、2015. 1. 9
- 13) Sakoda H and Niimi S. Effects of absorbed lipids on fatigue crack growth rates of ultra-high molecular weight polyethylene. Orthopaedic Research Society, 61st Annual Meeting, Las Vegas, 2015. 3. 30

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得

申請中 (特願 2014-093098)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 研究課題の実施を通じた政策提言 (寄与した指針またはガイドライン等)

1. 平成 26 年度次世代医療機器評価指標作成事業 三次元積層造形インプラント分野 審査 WG 報告書

J. 参考文献

- 1) Murr LE et al. Characterization of Ti-6Al-4V open cellular foams fabricated by additive manufacturing using electron beam melting. *Mater Sci Eng A* 527: 1861-1868, 2010.
- 2) Thomsen P et al. Electron beam-melted, free-form-fabricated titanium alloy implants: material surface characterization and early bone response in rabbits. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 90: 35-44, 2009.
- 3) Ponader S, et al. In vivo performance of selective electron beam-melted Ti-6Al-4V structures. *J Biomed Mater Res A* 92: 56-62, 2010.
- 4) Palmquist A, et al. Long-term biocompatibility and osseointegration of electron beam melted, free-form-fabricated solid and porous titanium alloy: experimental studies in sheep. *J Biomater Appl* 27: 1003-1016, 2013.
- 5) Bertollo N, et al. Influence of electron beam melting manufactured implants on ingrowth and shear strength in an ovine model. *J Arthroplasty* 27: 1429-1436, 2012.
- 6) Li X, et al. Evaluation of biological properties of electron beam melted Ti6Al4V implant with biomimetic coating in vitro and in vivo. *Plos One* 7: e52049, 2012.
- 7) Radermacher K, Portheine F, Anton M, et al. Computer assisted orthopaedic surgery with image based individual templates. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 354:28-38.
- 8) Kunz M, Rudan JF, Xenoyannis GL, Ellis RE. Computer-assisted hip resurfacing using individualized drill templates. *J Arthroplasty* 2010;25:600-606.
- 9) Raaijmakers, M, Gelaude F, De Smedt K, et al. A custom-made guide-wire positioning device for hip surface replacement Arthroplasty: description and first results. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010;11: 161-167.
- 10) Andenaert E, De Smedt K, Gelaude F, et al. A custom-made guide for femoral component positioning in hip resurfacing arthroplasty: development and validation study. *Comput Aided Surg* 2011;16: 304-309.
- 11) Kitada M, Sakai T, Murase T, et al. Validation of the femoral component

placement during hip resurfacing: a comparison between the conventional jig, patient-specific template, and CT-based navigation. *Int J Med Robot* 2013;9:223-229.

- 12) Hananouchi T, Saito M, Koyama T, et al. Tailor-made surgical guide based on rapid prototyping technique for cup insertion in total hip Arthroplasty. *Int J Med Robot* 2009;5:164-169.
- 13) Hananouchi T, Saito M, Koyama T, et al. Tailor-made surgical guide reduces incidence of outliers of cup placement. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:1088-1095.
- 14) Zhang YZ, Chen B, Lu S, et al. Preliminary application of computer-assisted patient-specific acetabular navigational template for total hip arthroplasty in adult single development dysplasia of the hip. *Int J Med Robotics Comput Assist Surg* 2011;7: 469-474.

資料 PMDA 対面助言相談事項

平成 26 年 9 月 12 日の事前面談の結果を踏まえ、三次元積層造形法による人工股関節大腿骨インプラントの薬事承認申請に際して PMDA の考えを伺いたい。

- ・データパッケージの適切性について
 - ・生物学的安全性に関する資料の充足性
 - ・力学的安全性に関する資料の充足性
 - ・同一技術を用いて製造される積層造形カップについて取得したデータの本製品への外挿性

本開発物は、種々の股関節変性疾患や大腿骨近位部骨折などの股関節外傷に対し、人工股関節全置換術または人工骨頭置換術の際に使用する、セメントレス用テーパーウェッジ型大腿骨インプラントである。近位表面加工部に金属ビーム三次元積層造形法にて作成した多孔質部を拡散接合にて母材に固着する。

1. 対象疾患について

対象疾患は、股関節変性疾患（変形性股関節症・急速破壊型股関節炎・関節リウマチに伴う股関節炎・特発性大腿骨頭壊死症・大腿骨頭軟骨下骨折など）及び股関節外傷（大腿骨近位部骨折など）で、人工股関節全置換術や人工骨頭置換術を行う疾患がすべて対象となる。

2. 本開発物の特徴

人工股関節置換術におけるセメントレス型大腿骨インプラントの割合はセメント型よりも本邦では出荷数が多く、また種々のセメントレス型大腿骨インプラントの中でもテーパーウェッジ型大腿骨インプラントが世界的にも本邦においても多く使用されている。本開発物は、テーパーウェッジ型形状のセメントレス大腿骨インプラントで、原材料はTi-6Al-4V合金である。母材に、電子ビーム三次元積層造形法によって作成した近位置多孔質部を拡散接合にて固着する。

3. 本開発物の新規性

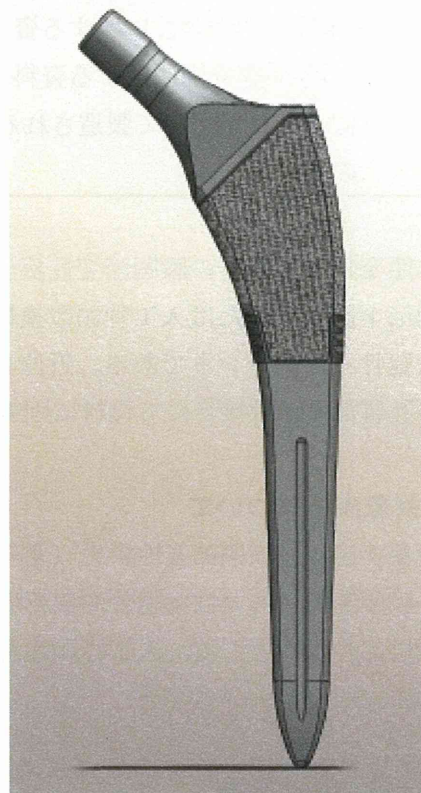
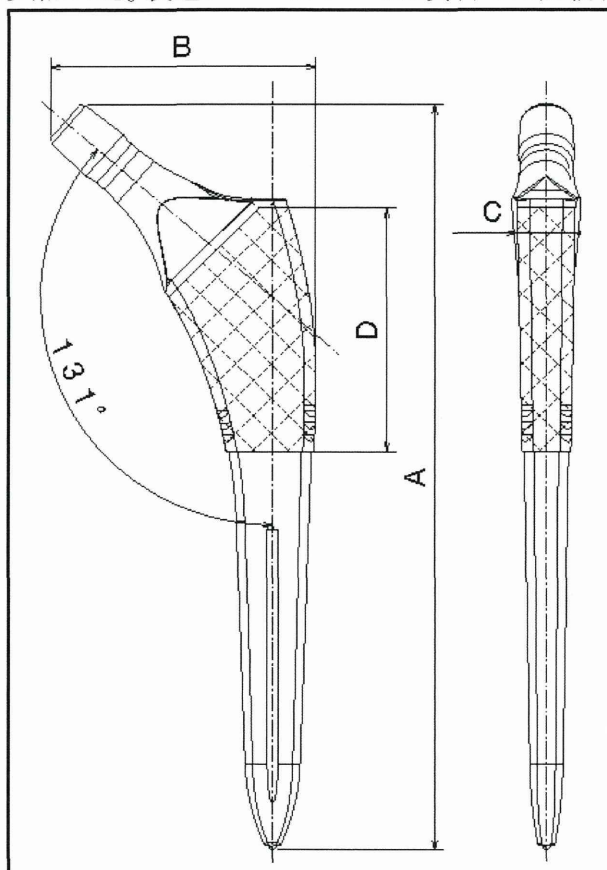
三次元積層造形法によって作成された大腿骨インプラントは本邦ではなく、本開発物では近位置多孔質部を電子ビーム三次元積層造形法によって作成する。

4. 本開発物と既存品との比較

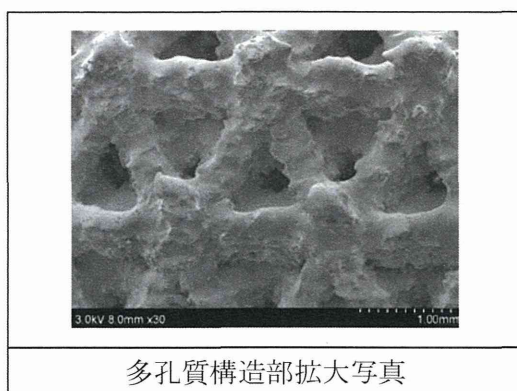
本開発物は国内に類似の既存品がある。既存品との比較表については資料 2 を参照のこと。

5. 本開発物の概要（資料3・資料4）

マクロデザインはテーパウェッジ型で、#1～10のサイズバリエーションを有する。詳細は資料3を参照のこと。製造フローについては資料4に記載する。



※図中の斜線部が表面処理部となる。



多孔質構造部拡大写真

6. 本開発物によって期待される有効性

本開発物によって期待される有効性に、初期固定性の向上が挙げられる。テーパウェッジ型大腿骨インプラントで、近位表面加工部に三次元積層造形法によって作成した多孔質を有するインプラントはこれまでになく、骨との固着が期待できる。

7. 本開発物の品目仕様・類似医療機器との差分（資料 2）

既承認品目の評価項目 (GS カップ)	相談品目との違い	評価項目(申請品目)	A:ステム B:表面処理部
化学組成分析	原材料は同一、製造工程は HIP 処理を施していない点で異なる。	化学組成分析	A
金属組織及び構成相の同定	原材料は同一、製造工程は HIP 処理を施していない点で異なる。	表面処理部の強度はステムの疲労試験及び多孔質部の圧縮強度試験にて評価するため不要。	-
内部欠陥評価	原材料は同一、製造工程は HIP 処理を施していない点で異なる。	表面処理部の強度はステムの疲労試験及び多孔質部の圧縮強度試験にて評価するため不要。	-
溶出試験	原材料について、HIP 処理を施していない点について異なる。	溶出試験	B
寛骨臼コンポーネントの押し出し試験	該当構成成分なし。	ステムの疲労強度試験	A+B
寛骨臼コンポーネントの回旋強度試験	該当構成成分なし。	ステムネック部の疲労強度試験	A+B
多孔質部のせん断接合強度試験	GS カップと多孔質層は同等。母材と表面処理部の拡散接合プロセスのみ異なる。	多孔質部のせん断接合強度試験	B
多孔質部の引張接合強度試験	GS カップと多孔質層は同等。母材と表面処理部の拡散接合プロセスのみ異なる。	多孔質部の引張接合強度試験	B
多孔質部の圧縮強度試験	GS カップと多孔質層は同等。母材と表面処理部の拡散接合プロセスのみ異なる。	多孔質部の圧縮強度試験	B
原材料の引張強度試験	原材料は同一、製造工程は HIP 処理を施していない点で異なる。	表面処理部の強度はステムの疲労試験及び多孔質部の圧縮強度試験にて評価するため不要。	-
不動態皮膜の安定性試験	原材料は同一、製造工程は HIP 処理を施していない点で異なる。	不動態皮膜の安定性試験	B
原材料の安定性試験	原材料は同一、製造工程は HIP 処理を施していない点で異なる。	原材料の安定性試験	B
原材料の再利用評価	原材料・再利用工程は同一。製造工程は HIP 処理を施していない点で異なる。	原材料の再利用評価(安定性評価試験)	B
動物埋植試験	原材料・表面処理形状は同一。生物安全は溶出試験にて評価済。	GS カップデータを外挿。	B
	既存骨頭・シェルライナ等と組み合わせて使用する。	可動域評価	A+B
無菌性保証水準に関する資料	積層造形・拡散接合の工程が既存品と異なる。	滅菌バリデーション	A+B



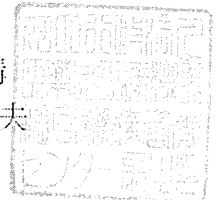
受付日・番号：平成26年10月31日・機戦P64号
被験物の名称：OS Hip-1（案）
相談区分：医療機器戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）

薬機審長発第 0122001 号
平成 27 年 1 月 22 日

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
講師 坂井 孝司 殿

貴殿から平成26年10月31日付けで相談申込のあった「OS Hip-1（案）」の医療機器戦略相談（別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業）については、以下のとおりであったことを確認する。なお、本記録に示された判断等については、提出された資料に基づき、対面助言実施時点における科学水準で行われたものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により、その妥当性についての解釈は変わりうることについて留意されたい。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター長 矢守 隆夫



以下の記録においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の担当者を「機構」と言い、相談申込者である大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 坂井孝司講師側の担当者を「相談者」と言う。

1. 対面助言実施日：平成 26 年 12 月 25 日（木）

2. 出席者（敬称略）

機構：

<医療機器審査第二部>

鈴木由香、十河友、金田悠拓、岡本吉弘、小林陽子、松浦佑介、柴田進和、中山貴子

<審査マネジメント部薬事戦略相談課>

竹内啓泰、石川廣

相談者；

＜大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学＞

坂井孝司

＜国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部＞

迫田秀行

＜ナカシマメディカル株式会社＞

石坂春彦、高橋広幸、赤木雅道

3. 相談品目の概要及び相談事項

(1) 相談品目の概要.

「OS Hip-1 (案)」(以下、「本品」という。)は、種々の股関節変性疾患や大腿骨近位部骨折などの股関節外傷に対し、人工股関節全置換術または人工骨頭置換術の際に使用する、チタン合金 (Ti6Al4V) 製テーパーウェッジ型大腿骨コンポーネントである。本品の近位表面には、電子ビーム三次元積層造形法によって作製した多孔質構造を有する Ti6Al4V 製の表面処理部が拡散接合により設置されている。電子ビーム三次元積層造形法により作製される表面処理部の多孔質構造は本邦既承認品である GS カップ (承認番号：22600BZX00463000) で採用されており、多孔質構造中に骨組織が入り込むことでセメントを使用することなく強固な骨固定を得ることができる。

本品は電子ビーム三次元積層造形法という比較的新規の技術を利用して開発されるため、薬事承認申請に際して参考とすべき前例が少ないことから、今般、申請者が計画している本品評価のデータパッケージ案の妥当性及び充足性に関して機構の意見を問うため、本相談に至った。

(2) 相談事項

三次元積層造形法による人工股関節大腿骨コンポーネントの薬事承認申請に際して機構の考えを伺いたい。

相談事項 1：データパッケージの適切性について

相談事項 2：生物学的安全性に関する資料の充足性について

相談事項 3：機械的安全性に関する資料の充足性について

相談事項 4：同一技術を用いて製造される積層造形カップについて取得したデータの本製品への外挿性について

4. 助言

(1) 相談事項に関する助言

相談事項 1：データパッケージの適切性について

機構の助言は以下のとおりである。

本品が大腿骨コンポーネントであること、及び本邦既承認品であるGSカップで採用している多孔質構造を有することを念頭に置いて評価項目を設定するという方針は概ね受け入れ可能である。

一方で、本品とGSカップの製造工程は異なることが明白であるため、その差分の影響を適切に評価できるよう、評価項目の充足性については十分に検討すること。

本対面助言では評価内容又は省略の妥当性について言及するものではないので、必要であれば別途対面助言にて確認することを推奨する。

相談事項 2：生物学的安全性に関する資料の充足性について

機構の助言は以下のとおりである。

少なくとも本品と本邦既承認品の原材料又は製造工程のいずれかには明白な差分があることから、平成24年3月1日付薬食機発0301第20号通知「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」を根拠に生物学的安全性試験を省略するのであれば、本品の溶出試験結果のみでは不十分で、原材料及び製造工程が最終製品の生物学的安全性に影響しないことを十分に説明する必要がある。

相談事項 3：機械的安全性に関する資料の充足性について

機構の助言は以下のとおりである。

大腿骨コンポーネント自体の機械的安全性試験は提案の評価項目で充足していると考ええる。

一方で、表面処理部は平成20年10月8日付薬食機発第1008001号通知「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」に記載の生体適合性を向上させる目的の特殊表面処理に該当すると考えるため、当該通知で示されている評価が求められる。その際、本品の表面処理部の剪断疲労強度及び耐摩耗性がISO 7206-4及びISO 7206-6を準用した機械的安全性試験の中で適切に評価できるとは考えがたいため、可能な限り臨床を模擬し、表面処理部に荷重が加わることを念頭に置いた試験系での評価を検討すること。

相談事項 4：同一技術を用いて製造される積層造形カップについて取得したデータの本製品への外挿性について

機構の助言は以下のとおりである。

相談事項 1 の助言でも述べたとおり、提出された資料から、本品と GS カップの製造工程は異なることが明白であることから、原材料、構造が類似しているという理由のみで GS カップの評価結果を本品の評価として外挿することは困難と考えざるを得ない。拡散接合後に、表面処理部の多孔質部に変形があれば、性能に影響があると見なされることに留意すること。

実施予定の試験結果に加え、現在持ち合わせている情報の組み合わせによって GS カップについて取得したデータを外挿可能と判断する場合は、その判断が妥当であることを十分に説明する必要がある。一方、対面助言資料に提示のない何らかの補助的な評価を追加実施することで外挿を試みるのであれば、その妥当性については別途対面助言にて確認することを推奨する。

(2)その他の助言

- 1) 三次元積層技術を利用した表面処理部の評価に際しては、平成 26 年 9 月 12 日付薬食機参発 0912 第 3 号通知「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 も参考にすること。
- 2) 薬事承認申請時には、くさび形構造が荷重を支えるために設置されるのではないことを説明すること。
- 3) 表面処理部のカスタムメイドを目的とした本品の次世代品を開発する場合は、追加される評価項目について、改めて医療機器戦略相談により確認することを推奨する。
- 4) 開発段階であるという理由があったとしても、医療機器戦略相談の対象となりえるのは相談申込者のシーズを元に開発される医療機器の proof of concept の部分に限るため、本品に対して今後対面助言を希望する場合には適宜面談により相談区分を確認すること。

以上

II. 委託業務成果報告（業務項目）

三次元積層造形法による股関節インプラント及び手術支援ガイドの開発
プロジェクトの総合推進に関する研究

担当責任者 坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学 講師）

研究要旨

三次元積層造形法による大腿骨インプラント及び股関節手術支援ガイド開発に向けて平成 26 年度は予定通りの進捗であった。大腿骨インプラントに関して、デザイン決定、造形精度及び手術精度検証を行い、疲労強度試験に着手した。大腿骨インプラントの薬事申請に向けた力学的安全性及び生物学的安全性試験の確認として、平成 26 年 12 月 25 日に PMDA の対面助言に臨み必要となる試験項目を確認した。手術支援ガイドに関して、手術精度検証を行った。

A. 研究目的

三次元積層造形法による大腿骨インプラントと下肢・骨盤骨切り術に対する手術支援ガイドの臨床応用への橋渡しを念頭に、平成 26 年度は PMDA で対面助言に臨み、大腿骨インプラントの力学的安全性・生物学的安全性に関し薬事申請に際し必要となる項目を確認し明らかにすることである。

B. 研究方法

三次元積層造形法により作製した大腿骨インプラントについて、デザインを決定し、大腿骨インプラントの造形精度・手術精度検証、さらに手術支援ガイド承認にむけ平成 26 年度中に対面助言に臨む予定とした。組織での進捗報告検討会を適宜開催し、平成 26 年 9 月 12 日 PMDA 事前面談（1 回目）、平成 26 年 11 月 20 日 PMDA 事前面談（2 回目）をへて平成 26 年 12 月 25 日 PMDA 対面助言に臨んだ。

C. 研究結果

大腿骨インプラントの造形精度・手術精度検証、また手術支援ガイドの手術精度検証については新鮮屍体標本を対象とした模擬手術を行い、予定どおり施行した。

PMDA 対面助言に予定通り臨み、データパッ

ケージの適切性、生物学的安全性に関する資料の充足性、機械的安全性に関する資料の充足性、同一技術を用いて作製された既承認品寛骨臼インプラントに関して取得したデータの挿入性について相談した。

D. 考察

今回の PMDA の対面助言では、セミカスタマイズに関する項目はなく、三次元積層造形法により作製した大腿骨インプラントに関する内容であった。大腿骨インプラントの力学的安全性に関する疲労強度試験、生物学的安全性に関する溶出試験に関して助言をいただき、次年度以後の試験予定として検討することを確認した。

E. 結論

三次元積層造形法による大腿骨インプラント及び股関節手術支援ガイド開発に向けて平成 26 年度は予定通りの進捗であった。大腿骨インプラントの薬事申請に向けた力学的安全性及び生物学的安全性試験の確認として、PMDA の対面助言に臨み必要となる試験項目を確認した。

F. 健康危険情報