

の抗酸化機能により、酸化反応が抑制されたものと思われた。

図3に試料ごとの照射量と TVI の関係を示す。TVI の値はガンマ線や電子線の吸収線量に比例するとされる[30]。TVI の値は計画された照射線量にほぼ比例して上昇しており、予定していた線量の照射ができていたことが確認された。

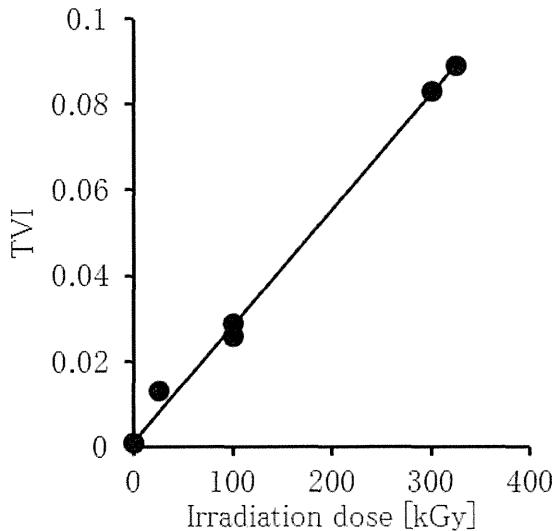


図3 照射線量と TVI 値の関係

図4に ΔK で整理した疲労き裂進展速度 (da/dN) の結果を示す。各材料とも3個ずつのデータを合わせて表示しているが、すべてのデータがほぼ重なっており、試験の再現性の高さが示唆された。

Virgin と Virgin-AA、VE と VE-CA および VEXL と VEXL-CA はそれぞれほぼ重なってプロットされており、AA や CA による疲労き裂進展特性による疲労き裂進展特性への影響は見られなかった。このことと、表3に示す FT-IR の測定結果において OI や結晶化度の上昇がみられなかったことから、一部の試料で測定がまだ終了していないものの、Virgin、VE および VEXL では、AA や CA により酸化劣化が進行せず、そのため疲労き裂進展特性にも変化がないと考えられた。

また、Virgin と Virgin-AA が図中もっとも右側に位置しており、今回試験した材料の中で最も高い疲労き裂進展特性を有していることがわ

かった。その左側には VE および VE-CA が位置しており、Virgin とほぼ同等の高い疲労き裂進展特性を持つことが示された。これらの材料のさらに左側に G100A、G100R、VEXL-CA が順にプロットされており、疲労き裂進展特性の低下が示された。

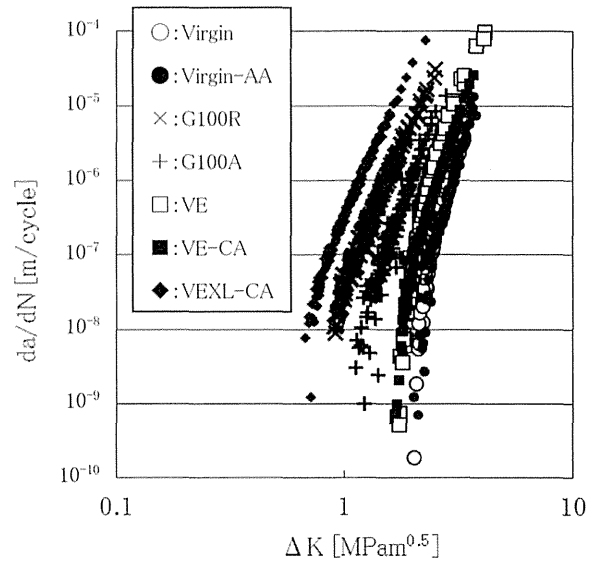


図4 本研究で得られた各種材料の疲労き裂進展特性

表4に疲労き裂進展試験で得られた各種パラメータを、図5に ΔK_{th} の値を示す。ここでも Virgin と Virgin-AA および VE と VE-CA の間に有意な差は見られなかった。また、Virgin-AA を除く、G100R、G100A、VE、VE-CA および VEXL-CA の ΔK_{th} は、いずれも Virgin に比べ有意に低下していた。特に、G100R と VEXL-CA の ΔK_{th} はそれぞれ、 0.88 ± 0.01 [MPam^{0.5}]、 0.70 ± 0.02 [MPam^{0.5}]であり、Virgin の ΔK_{th} (2.14 ± 0.05 [MPam^{0.5}]) の半分以下であった。

(2) 摩耗試験による潤滑液による影響評価

図6に摩耗試験結果を示す。血清 A-E の比摩耗量はそれぞれ、 6.93 ± 2.07 、 3.09 ± 2.57 、 5.69 ± 1.39 、 3.86 、 3.08 [mm³/Nm]であった。ただし、試験を完了した試料数はそれぞれ 10、11、2、1、1であった。t-test の結果、ロット A とロット B の間に統計学的に有意な差が認め

られた ($p < 0.01$)。

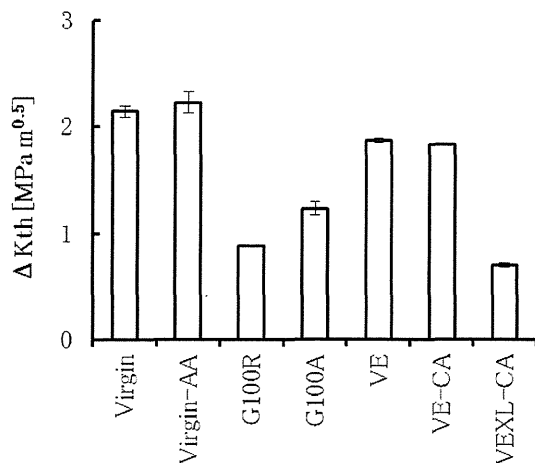


図5 本研究で得られた各種材料の ΔK_{th}

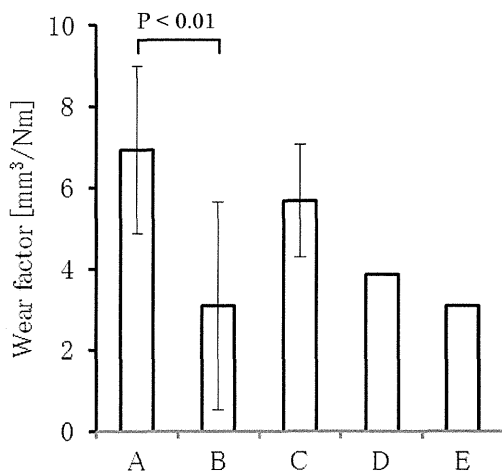


図6 摩耗試験結果

D. 考察

(1) 疲労き裂進展特性評価

本研究では、ビタミンE添加UHMWPEおよび高度架橋UHMWPEの疲労き裂進展試験およびFT-IRによる測定を行った。Virgin-AAのFT-IR測定およびVEXLの疲労き裂進展特性はまだ完了していないが、AAやCAの前後で疲労き裂進展特性やFT-IRによるOIや結晶化度の測定結果に変化が認められた試料はなく、Virgin、VEおよびVEXLでは、酸化劣化が生じ、疲労き裂進展特性が低下する可能性は低いと考えられた。

一方、高度架橋UHMWPEの疲労き裂進展特性はVirginより低下していることがわかった。特にVEXL、G100Rで大きく低下することがわかった。なお、VEXLの疲労き裂進展特性はまだ試験を終了していないが、FT-IR測定の結果、酸化劣化が生じていないことから、VEXLの疲労き裂進展特性もVEXL-AAと同様と推定した。再熔融した高度架橋UHMWPEの疲労き裂進展特性については、類似した材料を用いた過去の報告[31, 32]があり、これとも一致した。

一方、人工股関節等のリムや人工膝関節の摺動部に発生するデラミネーション破壊を再現可能な評価法を我々は構築し、UHMWPEの酸化劣化によりデラミネーション特性が大幅に低下すること、高度架橋UHMWPEのデラミネーション特性はVirginに比べ向上していることを報告している[33, 34]。つまり、本研究における疲労き裂進展試験と、デラミネーション試験では、同一の材料を用いているにもかかわらず、異なる結果が得られた。その理由として、疲労き裂進展試験はモードIの破壊（開口型）であるのに対し、デラミネーション破壊はモードII/IIIの破壊（面内せん断/面外せん断）であるため[35]と考えられた。

臨床におけるライナーの破損報告は多くあるが、その傾向は大きく分けて2種類に分類できる。我々は、15例の股関節インプラント（人工股関節およびハイポア型人工骨頭）を調査し、うち7例で、リム部のデラミネーション破壊が観察されたことを報告した[22]。FT-IR測定の結果、これらのライナーは高度架橋UHMWPEではなく、多くの場合酸化劣化が進行していることがわかった。また、Currierら[21]は、高度架橋UHMWPEの一つであるCrossfireのライナーで、リム部のデラミネーション破壊を報告している。なお、Crossfireはアニーリング処理を施した高度架橋UHMWPEで、酸化劣化を生じていたと報告されている。

一方、ライナー外周のノッチ底からのき裂進展により破損が生じた例も多く報告されている[16-20]。このような報告は、Longevity、Reflection、Durasul、Marathonといった各社の製品で報告があるが、これらはいずれも高度架橋UHMWPEの再溶融材であった。また、酸化劣

化との関連性を指摘する報告はなかった。これは、再溶融することによりフリーラジカルが完全に除去されたため、酸化劣化が進行しなかったものと考えられる。

以上のように、近年報告されたライナーの破壊例でも、2つの破壊モードが存在すると思われる。すなわち、疲労き裂進展特性が低下した再溶融材におけるノッチ底からのき裂進展と、酸化劣化を生じた UHMWPE で発生するリム部におけるデラミネーション破壊である。前者は、疲労き裂進展試験において高度架橋 UHMWPE、特に再溶融材で疲労き裂進展特性の低下が大きかったこととよく一致しており、後者は、デラミネーション試験において酸化劣化した材料のデラミネーション特性が大幅に低下していたこととよく一致していた。つまり、臨床におけるライナー破損は、二つの異なるメカニズムで発生しており、疲労き裂進展試験とデラミネーション試験により、それぞれを評価できると言える。

以上より、高度架橋 UHMWPE では、リム付近におけるデラミネーション発生のリスクは低いものの、ライナー外周から発生するき裂進展のリスクが virgin に相当する従来の UHMWPE より高く、注意が必要であることがわかった。ただし、疲労き裂進展試験は、あくまでも材料試験であることが本研究の限界である。実際の製品における破壊は、ライナー厚やノッチ形状など、設計に要因にも大きく影響される。

人工股関節では、脱臼リスクの低減や ROM の拡大が得られることから、より大きな骨頭の使用が増加している[15]。一方で、カップサイズは骨格により決まることから、必然的にライナーの厚さが減少してしまうことになる。特に欧米人に比べ体格が小さい日本人では、欧米人に比べカップサイズも小さくなる傾向がある。大きな骨頭の使用と、破損しない十分なライナー厚の確保という、相反する要求に対し、最適な解を求める必要がある。コンポーネントの破壊リスクを評価するためには、材料の疲労特性に加え、ライナーの厚さや、ライナーをカップに固定するためのロッキングメカニズムに伴う凹凸の影響なども加味する必要がある。

Oral ら[36]は、3種類の試料についてリムに荷重を加え、耐久性試験を行った。しかし残念

ながら、試験したいずれの試料でも、破損は生じなかった。試験した試料には、ライナー破壊のリスクが高いと思われるものが含まれていなかったためと思われる。せつかく試験を行っても、臨床で報告されたような破壊形態が再現できなければ、臨床における力学環境が再現されていたかどうかを検証できず、試験方法の妥当性を示すことができない。したがって、このような試験を行って破壊が見られなかったとしても、その試料の臨床における破壊リスクが低いとは断定できないと考えられる。つまり、臨床において報告された破壊形態が再現できる試験法により試験したときに、同様の破壊が発生しないことを示すことで初めて、その試料の臨床における破壊リスクが評価できると思われる。

また、臨床における破壊形態を再現するには、破壊のメカニズムを明らかにし、必要な要素を抽出する必要がある。なぜなら、生体内の環境（力学的、運動学的、生物学的、化学的など）をすべて再現することは不可能であるからである。また、もしすべての生体内環境を再現することができたとしても、臨床において破壊が発生するのと同じ時間を試験に必要となることから、耐久性評価の場合は実用的ではない。

本研究の結果、現在臨床で報告されているライナー破壊のメカニズムが明らかになった。今後、ライナーの厚さやロッキングメカニズムなどの設計要素も含めた疲労特性評価法の確立につながるものと思われる。

(2) 摩耗試験による潤滑液による影響評価

人工関節用 UHMWPE の摩耗試験において、生理食塩水などタンパク成分を含まない潤滑液を使用すると、相手面に移着膜が形成される。このような現象は、臨床において見られないことから、タンパク成分を含まない潤滑液を使用することは不適當であると考えられている。また、デラミネーション試験の初期検討においても、移着膜の形成が見られたことから、ウシ血清潤滑液を使用している[33, 34]。摩耗試験の規格[23, 24]では潤滑液について、総タンパク量のみが規定されている。本研究では、総タンパク量を 20 g/L に調整し、摩耗試験を行ったが、摩耗量に差が出る可能性が示された。ただし、ま

だ試料数が少なく、今後さらなる検討が必要である。また、もし血清の違いにより差がある場合は、タンパク成分の違いなど、影響を与える因子について検討する必要があると思われる。

E. 結論

(1) 疲労き裂進展特性評価

臨床におけるライナーの破損には、リム外側から発生したき裂進展と、リム付近でのデラミネーション破壊の発生の二種類がある。前者は高度架橋 UHMWPE の再溶融材での報告が多く、この材料では疲労き裂進展特性が低下していたことから、モード I の破壊 (開口型) と思われた。一方、後者は酸化劣化が疑われる材料での報告が多く、デラミネーション試験の結果とよく一致することから、モード II/III の破壊 (面内せん断/面外せん断) により生じると思われた。

高度架橋 UHMWPE の疲労き裂進展特性は Virgin の UHMWPE より低下しており、特に、ビタミン E 含有高度架橋 UHMWPE (VEXL) や再溶融材 (G100R) で大きく低下していた。疲労き裂進展特性によりライナー外側におけるき裂発生リスクを評価できると考えられることから、高度架橋 UHMWPE を採用する場合は、ライナー外側からのき裂発生が生じないよう、設計において十分な検討が必要と考えられた。本研究の成果を応用することにより、コンポーネントの設計の要素も含めた、耐久性試験法の確立が可能になるものと思われた。

(2) 摩耗試験による潤滑液による影響評価

現状ではまだ予備検討段階であるが、総タンパク量を調整しても、血清の成分の違いにより摩耗試験の結果に影響がある可能性が示され、さらなる検討が必要と思われた。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 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

2) 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, 2014. 9. 25

3) 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

4) 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

5) 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. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

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)

なし

J. 参考文献

1) 日本再興戦略 -JAPAN is BACK- 平成25年6月14日, p59

2) 厚生労働省 平成25年 国民生活基礎調査の概況, p31

3) Ulrich SD, Seyler TM, Bennett D, Delanois

- RE, Saleh KJ, Thongtrangan I, Kuskowski M, Cheng EY, Sharkey PF and Parvizi J. Total hip arthroplasties: What are the reasons for revision? *International Orthopaedics*, 2008, 32, 597-604
- 4) Amstutz HC, Campbell P, Kossovsky N and Clarke IC. Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1992, 276, 7-18
 - 5) Kurtz SM, Muratoglu OK, Evans M and Edidin AA. Advances in the processing, sterilization, and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty. *Biomaterials*, 1999, 20, 1659-1688
 - 6) Costa L, Luda MP, Trossarelli L, Brach del Praver EM, Crova M and Gallinaro P. Oxidation in orthopaedic UHMWPE sterilized by gamma-radiation and ethylene oxide. *Biomaterials*, 1998, 19, 659-668
 - 7) Sutula LC, Collier JP, Saum KA, Currier BH, Currier JH, Sanford WM, Mayor MB, Wooding RE, Sperling DK and Williams IR. Impact of gamma sterilization on clinical performance of polyethylene in the hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1995, 319, 28-40
 - 8) Baker DA, Hastings RS and Pruitt L. Study of fatigue resistance of chemical and radiation crosslinked medical grade ultrahigh molecular weight polyethylene. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1999, 46, 573-581
 - 9) Oral E and Muratoglu OK. Vitamin E diffused, highly crosslinked UHMWPE: a review. *International Orthopaedics*, 2011, 35, 215-223
 - 10) 2013年版メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析 株式会社矢野経済研究所, p325
 - 11) Bragdon CR, Doerner M, Martell J, Jarrett B, Palm H and Malchau H. Clinical multicenter studies of the wear performance of highly crosslinked remelted polyethylene in THA. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2013, 471, 393-402
 - 12) Johanson PE, Digas G, Herberts P, Thanner J and Karrholm J. Highly crosslinked polyethylene does not reduce aseptic loosening in cemented THA 10-year findings of a randomized study. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2012, 470, 3083-3093
 - 13) Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 2009, 91, 128-133
 - 14) Charnley J. The nine and ten year results of low friction arthroplasty of the hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1973, 95, 9-25
 - 15) 2013年版メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析 株式会社矢野経済研究所, p327
 - 16) Furmanski J, Kraay MJ and Rimnac CM. Crack initiation in retrieved cross-linked highly cross-linked ultrahigh-molecular-weight polyethylene acetabular liners: an investigation of 9 cases. *J Arthroplasty*, 2011, 26, 796-801
 - 17) Halley D, Glassman A and Crowninshield RD. Recurrent dislocation after revision total hip replacement with a large prosthetic femoral head. A case report. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 2004, 86, 827-830
 - 18) Schroder DT1, Kelly NH, Wright TM and Parks ML. Retrieved highly crosslinked UHMWPE acetabular liners have similar wear damage as conventional UHMWPE. *Clinical Orthopaedics and Related*

- Research, 2011, 469, 387-394
- 19) Tower SS, Currier JH, Currier BH, Lyford KA, Van Citters DW and Mayor MB. Rim cracking of the cross-linked longevity polyethylene acetabular liner after total hip arthroplasty. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 2007, 89, 2212-2217
- 20) Furmanski J, Anderson M, Bal S, Greenwald AS, Halley D, Penenberg B, Ries M, Pruitt L. Clinical fracture of cross-linked UHMWPE acetabular liners. Biomaterials. 2009, 30, 5572-82
- 21) Currier BH, Currier JH, Mayor MB, Lyford KA, Collier JP and Van Citters DW. Evaluation of oxidation and fatigue damage of retrieved crossfire polyethylene acetabular cups. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 2007, 89, 2023-2029
- 22) 迫田秀行, 鄭徳泳, 佐藤道夫, 土屋利江, 脇谷滋之, 天正恵治 人工関節の不具合要因分析 第二報 人工股関節. 臨床バイオメカニクス, 2009, 30, 319-323
- 23) ISO 14242-1 Implants for surgery - Wear of total hip-joint prostheses - Part 1: Loading and displacement parameters for wear-testing machines and corresponding environmental conditions for test
- 24) 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
- 25) ASTM F2003-00 Standard guide for accelerated aging of ultra-high molecular weight polyethylene. 2000
- 26) ASTM E647-00 Standard test method for measurement of fatigue crack growth rates. 2000
- 27) 材料力学ハンドブック<応用編>, p152, 日本機会学会, 2008
- 28) ASTM F2102-01 Standard guide for evaluating the extent of oxidation in ultra-high-molecular-weight polyethylene fabricated forms intended for surgical implants. 2001
- 29) Costa L, Jacobson K, Brunella V and Bracco P. Effects of microtomy on the material properties of ultra high molecular weight polyethylene. Polymer Testing, 2001, 20, 649-659
- 30) ASTM F2381-04 Standard test method for evaluating trans-vinylene yield in irradiated ultra-high-molecular-weight polyethylene fabricated forms intended for surgical implants by infrared spectroscopy. 2004
- 31) Baker DA, Hastings RS and Pruitt L. Study of fatigue resistance of chemical and radiation crosslinked medical grade ultrahigh molecular weight polyethylene. Journal of Biomedical Materials Research, 1999, 46, 573-581
- 32) Gencur SJ, Rimnac CM and Kurtz SM. Fatigue crack propagation resistance of virgin and highly crosslinked thermally treated ultra-high molecular weight polyethylene. Biomaterials, 2006, 27, 1550-1557
- 33) Sakoda H, Uetsuki K and Niimi S. Effects of irradiation-crosslinking, vitamin E blending and accelerated ageing on the delamination resistance of ultra-high molecular weight polyethylenes. Orthopaedic Research Society, 60th Annual Meeting, 2014, 60, 1871
- 34) 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, 2014, 53, PD2-01-4
- 35) 材料力学ハンドブック<応用編>, p28, 日本機会学会, 2008
- 36) Oral E, Christensen SD, Malhi AS, Wannomae KK and Muratoglu OK. Wear resistance and mechanical properties of highly cross-linked,

ultrahigh-molecular weight polyethylene
doped with vitamin E. J Arthroplasty.,
2006, 21, 580-591.

表1 疲労き裂進展試験に使用した材料と、その作製方法

Material	Resin	Additives	Molding method	Irradiation (in inert)	Heat treatment (in vacuum)
Virgin	GUR1020	-	Sheet compression molding	-	-
G100R				100 kGy	150°C, 2 hours
G100A				Gamma	110°C, 168 hours
VE	GUR1050	0.3 %	DCM	-	-
VEXL	GUR1020	Vitamin E		300 kGy Electron beam	110°C, 72 hours

表2 本研究で使用したウシ血清とその成分

記号	ブランド	名称	型番	ロット	総蛋白量 [g/L]
A	CCT	Calf Serum	CC3017-502	03111172	73
B	GIBCO	Bovine Serum	16170-078	1438645	74
C	GIBCO	Bovine Serum	16170-078	1610982	72
D	GIBCO	Newborn Calf Serum	16010-159	1517917	65
E	SAFC	Bovine Calf Serum	12133C	14G464	69

表3 FT-IR 測定の結果

Material	OI (Maximum)	Crystallinity (Average) [%]	TVI (Average)
Virgin	0.07	65.3	0.001
Virgin-AA			
G100R	0.55	66.2	0.026
G100A	0.74	71.2	0.029
VE	0.02	68.1	-0.002
VE-CA	0.07	64.6	0.013
VEXL	0.60	70.5	0.083
VEXL-CA	0.37	71.0	0.089

Virgin-AA: not tested yet

表4 疲労き裂進展試験の結果

Material	Ageing	ΔK_{th} [MPa m ^{0.5}]	log (C)	m
Virgin	-	2.14 ± 0.05	-10.50 ± 0.25	9.87 ± 0.50
	AA	2.23 ± 0.10	-11.14 ± 0.84	10.85 ± 1.55
G100R	-	0.88 ± 0.01	-7.22 ± 0.07	6.66 ± 0.15
G100A	-	1.23 ± 0.06	-8.32 ± 0.40	8.03 ± 1.03
VE	-	1.87 ± 0.02	-9.16 ± 0.10	8.56 ± 0.27
	CA	1.83 ± 0.01	-9.96 ± 0.03	9.54 ± 0.10
VEXL	-			
	CA	0.70 ± 0.02	-6.44 ± 0.05	6.53 ± 0.17

AA: Accelerated ageing, CA: Compulsory ageing, Average ± standard deviation

VEXL: not tested yet

生物学的安全性の担保
必要となる生物学的安全性試験の確認に関する研究

担当責任者 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）

研究要旨

機械加工により作製したステム本体と、三次元積層造形法にて作製した近位表面加工部を、拡散接合にて接合した大腿骨ステムを想定し、承認審査に必要な試験項目について検討を行った。それをもとに、平成26年12月25日にPMDA 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。

A. 研究目的

薬事申請承認を見据えて、三次元積層造形法にて作製した大腿骨コンポーネントについて、承認申請の際に必要な、生物学的安全性試験をはじめとした評価項目を検討した。今回は、機械加工により作製したステム本体と、三次元積層造形法にて作製した近位表面加工部を、拡散接合にて接合した大腿骨ステムを想定した。

B. 研究方法

まず、三次元積層造形法にて作製する大腿骨ステムについて明確化を行った。今回は、機械加工により作製したステム本体と、三次元積層造形法にて作製した近位表面加工部を、拡散接合にて接合したテーパウェッジ型大腿骨ステムとした。

次に、厚生労働省から発出されている通知などを参考に、必要とされる評価項目について検討した。

検討した評価項目をもとに、平成26年12月25日にPMDA 対面助言に臨み、必要となる生物学的安全性試験をはじめとする評価項目について確認した。

C. 研究結果

大腿骨ステムについて、まず「人工股関節の

審査ガイドラインについて」[1]を参照した。同通知の「別紙1 人工股関節 技術評価ガイドライン」のうち、4.1の物理的、化学的特性および4.2の生物学的安全性について、原材料はいずれも既存品で使用されていることから、それらとの同等性を示すことにより、評価が可能であると思われた。ただし、HIP 処理の有無、拡散接合処理の有無という点で差分があり、それによる影響について考察が必要であると思われた。4.3の機械的安全性のうち、4.3.2項、4.3.5項、4.3.6項、4.3.7項、4.3.10項は、開発品に含まれないため、不要と判断された。4.3.1項の可動域評価、4.3.3項の大腿骨コンポーネントの耐久特性、4.3.4項の大腿骨コンポーネントの骨頭及び頸部の耐久特性については、新規のデザインのため、骨頭の評価を除き新たな試験による評価が必要と判断された。これらの評価は、今回の開発品に特有なものではなく、既存製品の評価の際に行った評価法により評価が可能であると思われた。骨との接合を目的とした近位表面加工部が、4.3.8項の直接固定用のコーティングに該当するのか、4.3.9項の非コーティングの直接固定型に該当するのかは、明確にならなかった。また、どちらに該当しても評価方法についての具体的な記載はないため、後述の通り、その他通知などを参照することと

した。その他、4.4の安定性およびそれ以降については、既存品と同様の方法で評価可能と判断した。

近位表面加工部の評価について、「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」[2]を参照した。「II-2-1. 金属コーティング」では、チタン合金の母材に対しチタン合金を拡散接合した場合は、別紙3表9の試験項目により既存品との同等性が示される場合は臨床試験不要とされている。表9における評価項目は、大きく分けて表面特性、機械的安全性、固定に係る性能からなる。表面特性については、気孔径、気孔率などであり、評価に困難はないと思われる。固定に係る性能とは、骨内埋植であり、機械的安全性としては、せん断疲労強度、静的せん断強度、静的引張強度、耐摩耗性が挙げられており、参考規格として、2件のFDAガイダンス[3, 4]が記載されている。

三次元積層造形法にて作製された本邦既承認品である寛骨臼インプラントとの差分を考慮したところ、既承認品では熱間等方圧加圧法(HIP)処理が行われているのに対し、大腿骨インプラントでは拡散接合処理が施される点が異なり、また、適用部位も異なっている。PMDAの対面助言では、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との見解が示され、あらかじめ通知等より得られた検討結果が確認された。

D. 考察

本事業で開発を予定している大腿骨インプラントの薬事審査において必要な評価項目について、厚生労働省から発出された通知等を参考に検討を行った。

本事業での開発品と同じ原材料や製造方法を用いて製造された製品がすでに実用化されており、これらとの同等性を示すことで安全性が担保できると考えられた。しかし、HIP処理の有無、拡散接合処理の有無、適用部位の違いなど、差分があることから、それらの影響について検討する必要があると思われた。

多孔質部および本体との接合部の機械的安全

性について評価が必要と考えられるが、具体的な試験方法についてはいくつか参考文献があることがわかった。どのような試験方法が最適であるか、さらなる検討が必要であると考えられた。

E. 結論

三次元積層造形法による大腿骨インプラントの承認申請にあたって必要な評価項目について検討した。評価項目については明確になったが、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べきかについて、さらなる検討が必要と思われた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

I. 参考文献

- 1) 平成21年3月6日付 薬食機発第0306001号 医療機器審査管理室長通知 人工股関節の審査ガイドラインについて
- 2) 平成20年10月8日付 薬食機発第1008001号 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
- 3) FDA ガイダンス Guidance document for testing orthopedic implants with modified metallic surfaces apposing bone or bone cement

- 4) FDA ガイダンス Guidance for industry on the testing of metallic plasma sprayed coatings on orthopedic implants to support reconsideration of post market surveillance requirements

III. 学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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」

機関名 大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
Validation of patient specific surgical guide for pelvic osteotomy ポスター発表	Sakai T, Hanada T, Murase T, Takao M, Nishii T, Yoshikawa H, Sugano N.	第 14 回 Computer Assisted Orthopaedic Surgery (CAOS) International・Milano	2014. 6. 18-21	国外
寛骨臼回転骨切り術における patient specific surgical guideの精度検証 ポスター発表	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	第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島市	2014. 10. 10	国内
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 口頭発表	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	第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会. 鹿児島市	2014. 10. 9	国内
骨盤骨切り術における Patient specific surgical guideの精度検証 口頭発表	坂井孝司 高尾正樹 西井孝 吉川秀樹 菅野伸彦	第 41 回日本股関節学会. 東京都	2014. 11. 1	国内
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 口頭発表	坂井孝司 高尾正樹 西井孝 吉川秀樹 菅野伸彦	第 41 回日本股関節学会. 東京都	2014. 11. 1	国内
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 ポスター発表	坂井孝司 福田英次 村瀬剛 高橋広幸 吉川秀樹	第 45 回日本人工関節病学会. 福岡市	2015. 2. 27	国内
寛骨臼回転骨切り術における patient specific surgical guideの精度検証 口頭発表	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	第 9 回日本CAOS研究会. 倉敷市	2015. 3. 13	国内
Are ceramic heads	Nishii T,	Annual meeting of	2015. 3. 24-28.	国外

effective in preventing adverse local reaction around large-diameter HXLPE bearings? ポスター発表	Sakai T, Takao M, Hamada H, Kim J, Ogawa T, Uemura K, Sugano N	American Academy Oerhopaedic Surgeons, Las Vegas		
--	--	--	--	--

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外 の別
Validation of patient specific surgical guide of total hip arthroplasty	Sakai T, Hanada T, Murase T, Kitada M, Hamada H, Yoshikawa H, Sugano N	Int J Med Robot. 10: 113-120	2014	国外
電子ビーム積層造形法による患者特異的インプラント	坂井孝司	整形・災害外科 57:75-79	2014	国内
THAにおけるナビゲーション類似技術	坂井孝司	整形・災害外科 57:1259-1265	2014	国内
寛骨臼回転骨切り術における patient specific surgical guideの設置精度	坂井孝司 高尾正樹 西井孝 菅野伸彦	Hip Joint 40:792-794	2014	国内
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	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	セラミックス 49 :402-405	2014	国内
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	野山義裕, 坂井孝司, 福田英次, 吉川秀樹, 中野貴由, 中島義雄	臨床バイオメカニクス, 35: 201-206	2014	国内

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所 （学会等名）	発表した時期	国内・外 の別
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 口頭発表	迫田秀行	第53回 日本生体医工学会大会、仙台市	2014. 6. 25	国内
Development of methods for evaluating mechanical properties of retrieved ultra-high molecular weight polyethylene	Sakoda H Niimi S	ISTA 2014 京都市	2014. 9. 25	国内

components of artificial joints. ポスター発表				
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 口頭発表	迫田秀行, 新見伸吾	第41回 日本臨床バイオメカニクス学会、奈良市	2014. 11. 22	国内
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 口頭発表	迫田秀行, 新見伸吾	第27回 バイオエンジニアリング講演会、新潟市	2015. 1. 9	国内
Effects of absorbed lipids on fatigue crack growth rates of ultra-high molecular weight polyethylene ポスター発表	Sakoda H Niimi S	Orthopaedic Research Society, 61st Annual Meeting, Las Vegas	2015. 3. 30	国外

IV. 研究成果の刊行物・別刷



Validation of patient specific surgical guides in total hip arthroplasty

Takashi Sakai^{1*†}
Toshihisa Hanada^{2†}
Tsuyoshi Murase^{1†}
Makoto Kitada^{3†}
Hidetoshi Hamada^{4†}
Hideki Yoshikawa^{1†}
Nobuhiko Sugano^{4†}

¹Department of Orthopaedic Surgery,
Osaka University Graduate School of
Medicine, Suita, Japan

²Nakashima Medical Ltd, Okayama,
Japan

³Department of Orthopaedic Surgery,
Osaka Koseinenkin Hospital, Osaka,
Japan

⁴Department of Orthopaedic Medical
Engineering, Osaka University
Graduate School of Medicine, Suita,
Japan

*Correspondence to:
Takashi Sakai, MD, Department of
Orthopedic Surgery, Osaka University
Graduate School of Medicine, 2-2,
Yamadaoka, 565-0871, Suita, Japan.
E-mail: tsakai-osk@umin.ac.jp

†Each author certifies that his or her
institution has approved the human
protocol for this investigation and that
all investigations were conducted in
conformity with ethical principles of
research.

Accepted: 24 September 2013

Abstract

Background The validation of patient-specific surgical guides (PSGs) by their design and the comparison of planned and actual PSG setting in total hip arthroplasty (THA) have not previously been reported.

Methods The errors between preoperative planning and computed tomography (CT)-based PSG setting (E1), and between preoperative planning and implantation (E2) were evaluated using CT in 16 fresh cadaveric hips.

Results E2 was significantly smaller with the wide-base-contact resurfacing-THA PSG than with the narrow-base-contact type ($P < 0.05$). E1/E2 of the wide-base-contact neck-cut PSG was $1.6 \pm 0.7^\circ/2.4 \pm 1.1^\circ$ for the coronal plane and $1.2 \pm 0.8 \text{ mm}/0.7 \pm 0.5 \text{ mm}$ for the medial neck-cut height. E1/E2 of the wide-base-contact cup-impaction PSG was $1.0 \pm 0.9^\circ/3.4 \pm 1.9^\circ$ for inclination and $1.7 \pm 1.1^\circ/6.6 \pm 4.4^\circ$ for anteversion.

Conclusions The wide-base-contact PSG in resurfacing-THA and the PSG for neck-cut in THA could be applied clinically. Although cup-impaction PSG setting was acceptable, errors were made due to the impaction process during cup implantation. Copyright © 2013 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords patient specific surgical guide; total hip arthroplasty; resurfacing; accuracy; computed tomography

Introduction

Patient-specific surgical guides (PSGs) have been introduced as convenient surgical instruments for osteotomy (1,2) and arthroplasty (3–10). A PSG is designed and made to match the surface of bone models based on either computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging data. A PSG for implantation in total knee arthroplasty has been increasingly used (3), but the usefulness of PSGs in total hip arthroplasty (THA) has been only sporadically reported (4–10), including a PSG for guidewire insertion in resurfacing THA (RHA) (4–7) and a cup implantation guide (8–10). The absolute error of the RHA femoral guidewire when comparing preoperative planning and the postoperative implantation using CT was 0.6° – 4.2° for the stem-shaft angle and 0.4° – 8.2° for anteversion in clinical situations (4,5). The absolute error of the cup implantation guide was 0.7° – 5.5° for the inclination angle and 0.8° – 6.4° for anteversion in clinical situations (8–10). However, there have been no reports on validations of PSGs with respect to their design, comparison between preoperative planning and PSG setting, and comparisons with other types of PSG which are not the parallel guidewire insertion type, such as neck-cut guide or the cup-impaction guide in THA.

The purpose of this experimental study was both to elucidate the accuracy of the neck-cut PSG and cup implantation PSG setting comparing the preoperative planning and actual PSG setting, and to elucidate the accuracy of different designs of PSGs for the femoral guidewire in RHA, neck-cut PSG in THA, and cup-impaction PSG in THA, comparing the preoperative planning and the final implantation.

Materials and methods

Sixteen hips in eight fresh Caucasian cadaveric samples, including whole pelvis and bilateral lower limbs, were used. With an anticipated effect size of 0.95, a statistical power of 0.6, and an allocation rate of 1.0, the minimum sample size was estimated to be 16 hips. The accompanying medical records confirmed that no hip disease was or had been present in any of the hips. The cadavers included two males and six females (mean age, 69 years; age range, 48–95 years; mean height, 159 cm; height range, 150–170 cm; mean weight, 58 kg; weight range, 47–61 kg).

All 16 fresh cadaveric hips were imaged from the whole pelvis to the femoral condyles using helical CT (Aquilion, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan). The legs were fully extended, and the feet were stabilized in a neutral position. Helical 1 mm CT sections were obtained at a pitch of 1.5 using the following parameters: 120 kV; 150 mA; and field of view 380–480 mm. The helical CT data were reconstructed at 1 mm intervals and transferred to a workstation in STL format.

The femoral coordinate system was based on the retrocondylar plane (10). The XZ plane was the retrocondylar plane. The YZ plane included the proximal femur axis. The acetabular coordinate system was based on the anterior pelvic plane (11). Pelvis and femur models

were made using 200 HU for model detection. The inter-operator error of producing bone models was 0.048 ± 0.25 mm.

A PSG for the femoral guidewire in RHA, a PSG for the femoral neck, and a cup-impaction PSG in THA were designed based on the preoperative (first-time) CT data using image-processing software (Mimics ver. 14.11, Materialise, Leuven, Belgium) (Space-E, NTT Data Engineering Systems, Osaka, Japan). All PSGs were made from resins (Nylon 12, Evonik Industries, Essen, Germany) and produced by a machine (FORMIGA, EOS GmbH, Krailling, Germany) using a rapid prototyping method. The neck-shaft angle was designed as the stem parallel to the calcar, and anteversion was adjusted for the femoral neck axis to create the PSG for the femoral guidewire in RHA (Figure 1). The neck-cut guide in THA was designed as follows: the neck cut level was 1.5 cm above the tip of the lesser trochanter, and the neck cut angle for the femoral shaft was 30° . A metal sleeve was put on the cutting slit of the neck cut PSG when the neck cut was complete (Figure 2). Two different types of PSG base contact areas were designed for the RHA guide and the neck-cut guide. These two types consisted of a narrow-base-contact type and a wide-base-contact type. The base contact area of the wide-base-contact type of neck cut PSG was 56% larger than the narrow-base-contact type, while that of the wide-base-contact type of RHA guide was 25% larger than the narrow-base-contact type. Radiographic inclination was 40° , and radiographic anteversion was 15° or 20° adjusted for each individual acetabular anatomy based on the anterior pelvic plane (Figure 3) for the cup-impaction guide. The radiographic inclination was the angle between the projected perpendicular axis of the cup opening plane and the longitudinal axis. The radiographic anteversion was the angle between the projected perpendicular axis of the cup opening plane and the anterior pelvic plane. The cup-impaction PSG consisted

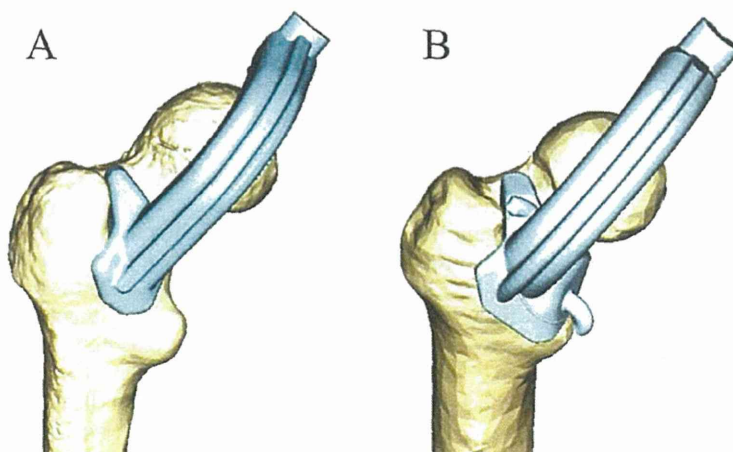


Figure 1. Patient-specific surgical guide for the guidewire in resurfacing hip arthroplasty (RHA). The base contact area of the wide-base-contact type of RHA guide is 25% larger than that of the narrow-base-contact type. (A) narrow-base-contact type; (B) wide-base-contact type

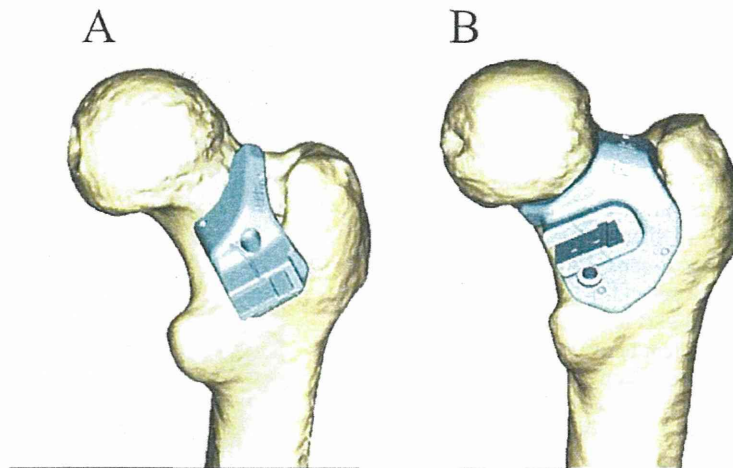


Figure 2. Patient-specific surgical guide for the neck cut in total hip arthroplasty (THA). The base contact area of the wide-base-contact type of neck-cut PSG is 56% larger than the narrow-base-contact type. (A) Narrow-base-contact type; (B) wide-base-contact type

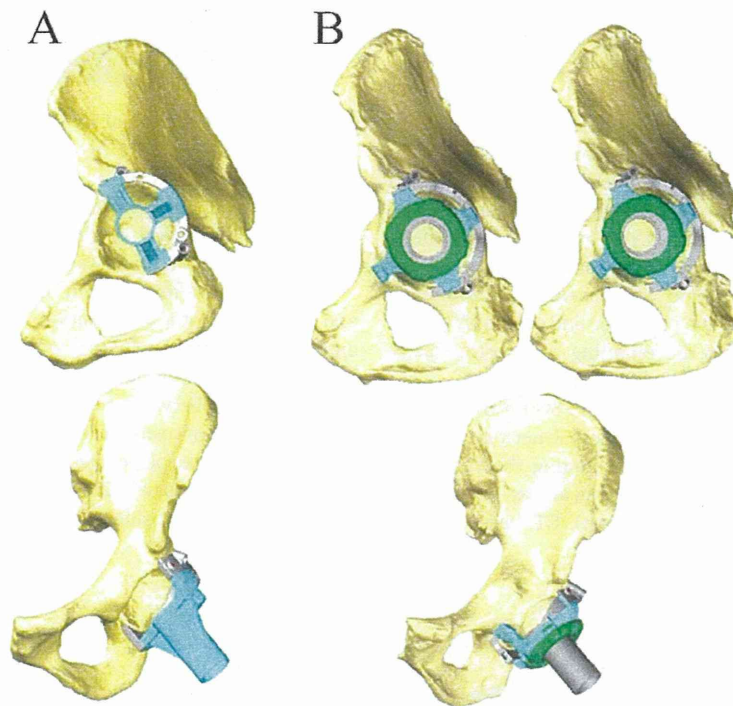


Figure 3. Patient-specific surgical guide for cup implantation in total hip arthroplasty (THA). (A) Non-anterior rim contact type and acetabular center is fixed. (B) Anterior rim contact type and acetabular center is allowed to move parallel to the planned inclination and anteversion

of the setting part for the posterior acetabular rim, a reaming guide part, and a final cup impaction guide part. This cup implantation guide aimed to set not only the inclination and anteversion angles, but also the cup center using the reaming guide part and cup impaction guide part. Two different types of contact area cup-impaction guides (with or without anterior rim fitting) and cup center tolerance of PSG were designed (non-

anterior contact type and anterior contact type, Figure 3). A changeable position of the cup center maintaining the same planned inclination and anteversion angle was allowed to avoid harmful stress to the fixed rim part of the acetabular rim in the anterior contact type.

The neck-cut guide and cup-impaction guide had four metal sphere markers 2 mm in diameter for the evaluation