

高生体適合性（カスタムメイド）骨接合材料の 開発ガイダンス

令和 8 年 **3 月**

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
経済産業省

目 次

序 文	1
1 適用範囲	1
2 関連する評価指標及びガイダンス	1
3 引用規格	2
4 用語及び定義	3
5 カスタムメイド骨接合材料の臨床的な効果	4
6 カスタムメイド設計・製造プロセス	4
6.1 骨接合材料のカスタム化項目	4
6.2 CAD/CAM システム	5
6.3 カスタムメイド骨接合材料の原材料	5
6.4 カスタムメイドインプラント設計・製造プロセス	5
6.5 三次元積層造形技術を用いた設計・製造プロセス	5
6.6 切削加工技術を用いた設計・製造プロセス	7
6.7 カスタムメイド骨接合材料の製造販売業者及び医師の役割分担	8
7 物理・化学的特性評価	8
7.1 積層造形材及び切削加工材の化学成分	8
7.2 焼鈍熱処理及び HIP 処理	9
7.3 室温引張特性及び疲労強度	9
7.4 異方性評価	10
7.5 骨接合材料の耐久限と静的強度の関係	10
7.6 耐食性評価	10
7.7 力学試験用模擬骨の活用	10
8 バリデーション方法	11
8.1 積層造形技術	11
8.2 切削加工技術	11
附属書 A IMDRF 等における用語の定義	12
附属書 B カスタムメイド骨接合材料の臨床的な効果	14
附属書 C IMDRF 及び FDA ガイダンスにおける設計・製造プロセスの要点	16
附属書 D カスタムメイド製品の設計・製造プロセスのイメージ	19
附属書 E 積層造形の溶融メカニズム	21
附属書 F ASTM におけるチタン材の化学成分及び微量分析結果	24
附属書 G 粉末の繰り返し造形による力学特性及び酸素濃度の変化	26
附属書 H Ti 合金の力学特性に及ぼす焼鈍熱処理の影響	27
附属書 I 生体骨の引張強度と疲労強度の関係	30
附属書 J 骨接合材料の曲げ強度と耐久限の関係	31
ガイダンスの解説	32
1 改定の経緯・審議経過	32
2 改訂で考慮した内容	33
3 カスタムメイドインプラントの開発動向（海外調査）	34

3.1	北米調査.....	34
3.2	欧州調査.....	35
4	ISO, ASTM 等の策定動向.....	36
5	パブリックコメント等の内容.....	37
6	改訂WG委員.....	39

高生体適合性（カスタムメイド）骨接合材料の開発ガイダンス（案） R&D guidance for custom-made osteosynthesis devices

序 文

骨接合材料を必要とする骨折患者の増加に伴い、骨格及び骨形状には個体差がある一方、適切なインプラントのサイズバリエーションが少なく、患者個々の骨格構造及び症状等に可能な限り適合したカスタムメイド製品の開発が求められている。

「カスタムメイド骨接合材料の開発ガイドライン 2009」は、上肢変形矯正カスタムメイド治療法の実用化、積層造形による顎顔面骨用カスタムメイド骨プレート等の製品開発に貢献してきた。一方、世界市場における 3D プリンティングインプラント製品は、急成長が見込まれている。CT 等の画像データから DX（Digital Transformation）技術を活用した製造技術及び適用部位を拡大することが求められており、積層造形の新技术を加え、力学特性の最新データを追加し、DX 製造技術導入の遅れを解消するため、開発ガイドライン 2009 を改訂することになった。

本開発ガイダンスでは、カスタムメイド製品の臨床的な効果、積層造形技術或いは切削加工技術を用いたカスタムメイドの設計・製造プロセス、積層造形用金属粉末動向、内部応力解放のための熱処理条件、力学的安全性評価（化学成分、室温引張特性、疲労強度）等に関して推奨される条件及び測定例等を製品開発の迅速化・効率化の観点から記述する。病院側の負担軽減、地球環境問題への配慮、働き方改革等を含めた新製造技術・新製品開発の促進及び薬事審査の国際調和等にも役立つことを願っている。

1 適用範囲

このガイダンスは、患者の解剖学的形状に基づき設計される、積層造形或いは切削加工による金属製カスタムメイド骨接合材料を開発する際に有用となる開発指針を示す。

2 関連する評価指標及びガイダンス

以下の最新版を適用する。

- (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 日薬食機発 1215 第 1 号 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 日薬食機参発 0912 第 2 号 別紙 3
- (3) 患者の画像データを用いた三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラントに関する評価指標、平成 27 年 9 月 25 日薬食機参発 0925 第 1 号 別紙 3
- (4) IMDRF PMD WG/N:49, Definitions for Personalized Medical Devices
- (5) IMDRF PMD WG/N:58, Personalized Medical Devices – Regulatory Pathways
- (6) IMDRF PMD WG/N:74, Personalized Medical Devices – Production Validation and Verification
- (7) Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices, Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff
- (8) Patient-Matched Guides to Orthopedic Implants, Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

- (9) Understanding personalized medical devices rules (including 3D-printed devices). Australian Government Department of Health and Aged Care Therapeutic Goods Administration
- (10) MDCG 2021-3 Questions and Answers on Custom-Made Devices. MDCG 2021-3 ; EU 医療機器規則 MDR

3 引用規格

この引用規格は、その最新版を適用する。

- (1) ISO/ASTM 52900 Additive manufacturing-General principles-Fundamentals and vocabulary
- (2) ASTM F2792 Standard terminology for additive manufacturing technologies
- (3) ISO 5832-1 Implants for surgery-Metallic materials Part 1: Wrought stainless steel
- (4) ISO 5832-2 Implants for surgery-Metallic materials Part 2: Unalloyed titanium
- (5) ISO 5832-3 Implants for surgery-Metallic materials Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy
- (6) ASTM B348 Standard specification for titanium and titanium alloy bars and billets
- (7) ASTM B214 Standard test method for sieve analysis of metal powders
- (8) ASTM F136 Standard specification for wrought Titanium-6Aluminum-4vanadium ELI (extra low interstitial) alloy for surgical applications
- (9) ASTM F1472 Standard specification for wrought Titanium-6Aluminum-4vanadium alloy for surgical applications
- (10) ASTM F2924 Standard specification for additive manufacturing Titanium-6Aluminum-4vanadium with powder bed fusion
- (11) ASTM F3001 Standard specification for additive manufacturing Titanium-6Aluminum-4 vanadium ELI (extra low interstitial) with powder bed fusion
- (12) ASTM F3302 Standard specification for additive manufacturing-Finished part properties-standard specification for titanium alloys via powder bed fusion
- (13) ASM (Aerospace Material Specification) 7015 Titanium 6-aluminum 4-vanadium powder for additive manufacturing
- (14) ASTM E2371 Standard test method for analysis of titanium and titanium alloys by direct current plasma and inductively coupled plasma atomic emission spectrometry
- (15) ASTM D1623 Standard test method for tensile and tensile adhesion properties of rigid cellular plastics
- (16) ASTM D638 Standard test method for tensile properties of plastics
- (17) JIS H 4650 チタン及びチタン合金一棒
- (18) JIS T 7401-4 外科インプラント用チタン材料ー第4部：チタン 15-ジルコニウム 4-ニオブ合金展伸材
- (19) JIS Z 8825 粒子径解析ーレーザ回折・散乱法
- (20) JIS Z8815 ふるい分け試験方法通則
- (21) JIS T 0312 金属製骨接合用品の曲げ試験方法
- (22) JIS T 0313 金属製骨接合用品の圧縮曲げ試験方法
- (23) JIS T 0311 金属製骨ねじの機械的試験方法
- (24) JIS T 0309 金属系生体材料の疲労試験方法
- (25) JIS T 0304 金属系生体材料の溶出試験方法

- (26) JIS T 0302 金属系生体材料のアノード分極曲線による耐食性の評価方法
- (27) 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
- (28) ISO 16428 Implants for surgery - Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
- (29) DIN 50100 Load controlled fatigue testing - Execution and evaluation of cyclic tests at constant load amplitudes on metallic specimens and components, English translation of DIN 50100

4 用語及び定義

(1) CAD/CAM システム

CAD (Computer-Aided Design) とは、**コンピュータを利用して設計を行うこと**を意味し、**CAM** (Computer-Aided Manufacturing) とは、**コンピュータを利用して製造を行うこと**を意味する。CAM システムには、積層造形システムと切削加工システムがある。特に、**積層造形の CAD では、CT 等の画像データの取り込みから製品の三次元 (3D) データの作製まで、CAM では、積層造形用 3D データ作製～スライシングまでを想定している。**

(2) カスタムメイド骨接合材料

CT データ等の画像データに基づき、患者個々の骨格構造等に最適になるように設計・製造された骨接合材料。 個別化医療機器 (Personalized medical device) に関する**国際医療機器規制当局フォーラム** (International Medical Device Regulators Forum ; **IMDRF**) における**用語の定義を附属書 A** に示す。**本カスタムメイド骨接合材料**は、IMDRF の定義によるとカスタムメイド医療機器 (**Custom-made medical device : CMD**) と **Patient Matched Medical Devices (PMD)** の両面を含んでいる。

(3) 三次元積層造形技術

ASTM F2792 によると、三次元データから高付加価値を有する複雑形状を自動的に直接製造する**付加製造技術 (Additive Manufacturing)** に位置づけられ、金属粉末を用いた三次元積層造形技術は、7 つの分類の 1 つ粉末床溶融結合法に該当する。積層造形技術に関する用語の定義が ISO/ASTM 52900 に示されている。代表的な三次元積層造形技術としては、**レーザ積層造形技術 (Selective Laser Melting : SLM)** 及び**電子ビーム積層造形技術 (Electron Beam Melting : EBM)** などがある。

(4) 積層造形用金属粉末

アトマイズ処理等によって製造された金属粉末を、**積層造形に最適な粒度分布になるように篩を使い分級された金属粉末。** **レーザ積層造形用粉末**或いは**電子ビーム積層造形用粉末**等がある。積層造形用 Ti-6Al-4V 合金粉末の標準仕様としては、ASTM F3001 及び ASTM F2924 がある。航空宇宙材料仕様の Ti-6Al-4V 合金粉末には、AMS 7015 がある。

(5) 金属粉末の粒子サイズ

アトマイズ処理等によって製造された金属粉末は、必要以上に小さい粉末と必要以上に大きい粉末を除去するため**メッシュサイズの小さい篩 (下限) と大きい篩 (上限) を用いて分級される** (ふるい分け法)。篩の**メッシュサイズ (篩目開き)** は、**ASTM B214 等に準じ、積層造形に最適な粒度分布となるようにふるい分けられる。** **ふるい分けにより分級した粒子サイズが一般的な粒子サイズの表記**である (例えば、**15~53 μm** , 又は **+15/-53 μm** 等と表記)。ASM 7015 では、**15~45 μm**

m, 15~53 μm , 15~63 μm の粒子サイズのレーザ積層造形用 Ti-6Al-4V 合金粉末が規定されている。代表的な電子ビーム積層造形用 Ti-6Al-4V 合金粉末の粒子サイズは、45~105 μm である。

JIS Z 8825 に規定されているように、付着凝集性が高い金属粉末では、**レーザ回折・散乱法により測定された粒子サイズとは異なる点には留意する必要がある。**

(6) 単位体積当たりのエネルギー密度

積層造形材の**力学特性等の品質を左右する造形パラメータ**で、次式により計算できる。

単位体積当たりのエネルギー密度 E (J/mm^3) = レーザ出力(W) / [スキャン速度(mm/s) × X-Y 方向の走査間隔(mm) × Z 軸方向の積層間隔(mm)]

レーザ積層造形の単位体積当たりのエネルギー密度の例を附属書表 D.1 に示す。積層造形技術及び粉末製造技術等の進歩により単位体積当たりのエネルギー密度は変化する点に留意する必要がある。

電子ビーム積層造形での単位体積当たりのエネルギー密度 E (J/mm^3) = ビーム出力 [加速電圧 (kV) × ビーム電流 (mA), W] / [スキャン速度 (mm/s) × X-Y 方向の走査間隔 (ハッチ間隔, mm) × Z 軸方向の積層間隔 (積層厚, mm)] となる。

(7) 切削加工技術

切削加工機を用いて素材から不要な部分を除去することで、**高精度かつ複雑形状の製品を加工する技術**。CAD/CAM システムと組合せることで、**CAD データに基づいた製品の加工手順の最適化及びシミュレーション等を行うことができ、効率的に製品を製造できる。**

5 カスタムメイド骨接合材料の臨床的な効果

カスタムメイド骨接合材料の**臨床的な効果を附属書 B**に示す。患者だけでなく病院の利点としては、**手術時間の短縮**、人手不足対策等の低減が期待できる。

6 カスタムメイド設計・製造プロセス

6.1 骨接合材料のカスタム化項目

骨接合材料のカスタム化項目、力学的安全性評価の項目に関しては、「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**」に**準拠することとする。**

開発の効率化のためには、**基礎となる製品に対して力学的に安全側への変更とすることが開発のポイント**となる。

例えば、骨プレート、骨端プレート、ショートフェモラルネイル、髄内釘等の骨接合材料がある。骨プレートと骨端プレートでは、幅の増加、厚さの増加、長さの変更、穴数の減少、穴位置の変更等がカスタム化の項目となる。ショートフェモラルネイル、髄内釘では、長さの減少、直径の増加、曲率の減少、回旋防止横止めスクリュー穴の減少などがある。

FDA 及び **IMDRF ガイダンス**に記載されている**カスタムメイド設計・製造プロセスに関連する留意事項及び推奨事項を附属書 C**に示す。

なお、寸法の記載に関しては、附属書表 C.1(c)の**設計範囲 (design envelope)**に示されているよう

に**最小と最大寸法の範囲記載が必要**となる。

6.2 CAD/CAM システム

骨接合材料の設計・製造プロセスでは、設計プロセスを担う CAD システムと製造プロセスを担う CAM システムが用いられる。 CAM システムには、積層造形システムと切削加工システム等がある。積層造形システムでは、積層造形用金属粉末の造形を目的に構築され、切削加工システムは、鍛錬材の加工を目的に構築される。

6.3 カスタムメイド骨接合材料の原材料

カスタムメイド骨接合材料の**原材料**としては、**ステンレス鋼**（ISO 5832-1 等）、**チタン材料**〔工業用純チタン（ISO 5832-2 等）、チタン合金（ISO 5832-3, ASTM F136, ASTM F1472, JIS T 7401-4, ASTM F2924, ASTM F3001, ASTM F3302）など〕が用いられることが多い。

6.4 カスタムメイドインプラント設計・製造プロセス

積層造形技術或いは切削加工技術を用いた**カスタムメイドインプラントの設計・製造プロセスの例を附属書 D** に示す。設計・製造プロセスの効率化・低コスト化の観点からは、カスタムメイド製品の**受注から製造・出荷までを一元管理するシステムの開発と導入がポイント**となる。解説にカスタムメイド製品の受注から製造・出荷までを一元管理するシステムの開発例を示した。

医師・歯科医師（以下：医師）と連携した設計製造プロセスの手順は次による。 医師とのやり取りの記録・承認に関しては、Web 等の DX 技術の活用が効率的となる。

- ① 医師が、製造に必要となる骨格構造などの画像データを採取する。
- ② 医師及び製造販売業者が連携して、骨格との適合性及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及び製造方法案などを作成する。
- ③ 製造販売業者が、製品デザイン、製造方法及び力学的安全性の検証方法などを検討し、その結果について医師の了承を得る。
- ④ 製造販売業者が、インプラント製品を製造する。
- ⑤ 製造販売業者が、製造された製品と設計デザインの整合性（一致性）を確認するとともに 確認データを保管する。
- ⑥ 臨床前に医師の確認後、臨床使用する。

6.5 三次元積層造形技術を用いた設計・製造プロセス

(1) 三次元積層造形技術全般

- ・患者の画像データの取得から三次元骨形状データの構築等に関しては、「患者の画像データを用いた三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラントに関する評価指標」に準拠することとする。
- ・三次元積層造形技術全般に関しては、「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**」に準拠することとする。

(2) 積層造形用**金属粉末の製造動向**

金属粉末の製造方法には、**ガスアトマイズ法**（Gas Atomization : **GA**）、電極誘導溶解ガスアトマイズ法（Electrode Induction Melting Gas Atomization : EIGA）及び**プラズマアトマイズ法**（Plasma Atomization : **PA**）などがある。GA では、アルゴンガスまたは窒素ガスを用いて溶湯を噴霧することで球状粉末を製造する。EIGA では、合金ロッドを回転させながら円錐型の誘導コイル内で連続的に溶融させ、ガスノズル内に直接流し込むことで、高度に球状化された粉末粒子を生成する。PA では、合金ワイヤーを原料とする製造プロセスであり、合金ワイヤーをプラズマトーチで加熱し、より高い温度で液滴化させることで GA 等に比べて真球度の高い粉末が製造できる。**GA では、表面に微細粒子が付きやすい。PA では、ワイヤーを用いるため生産コストが高くなる。**

製造された金属粉末は、レーザ積層造形或いは電子ビーム積層造形に最適な粒度分布になるように分級される。**電子ビーム積層造形用粉末は、レーザ積層造形用粉末に比べて**以下の理由により粉末の価格が**安くなる傾向**にある。

金属粉末は、粒子径の幅が広い粉末の方が生産上の収率を上げられるため、粒子径分布の幅が狭くなれば価格が高くなり、粒子径分布の幅が広くなれば価格が安くなる傾向にある。例えば、レーザ積層造形用粉末が $15\sim45\mu\text{m}$ （＝粒子径分布の幅が約 $30\mu\text{m}$ ）に対して、電子ビーム積層造形用粉末は $45\sim105\mu\text{m}$ （＝粒子径分布の幅が約 $60\mu\text{m}$ ）とレーザ積層造形用粉末の 2 倍ほど広がる。ガスアトマイズ法では一回あたりに $0\sim500\mu\text{m}$ の粉末が製造でき、プラズマアトマイズ法では $0\sim200\mu\text{m}$ の粉末が製造できると言われている。粒子径の幅が広がるほど使用できる粉末が増え、値段が安くなる。

(3) 金属粉末の粒度分布等について

JIS Z8815 4. ふるい分け試験方法の選定基準に規定された通り、チタン粉末など密度が小さく付着凝集性が高い細かな粉末（ $45\mu\text{m}$ 以下）では、 $20\mu\text{m}$ 以下の篩での分級が困難となるため上限のみで分級する場合もある。 $20\mu\text{m}$ 以下の微細な粉末は、アトマイズ処理等のガス回収時にフィルター等により回収されるため積層造形には影響を与えない。

また、**篩の上限の値は、積層造形機のパワー、積層条件の進歩及び造形物の形状によっても変化するため、**ASTM F2924, ASTM F3001 及び ASTM F3302 では、**粒度分布の数値等は要求していない。**同様に**歯科補綴分野においても** ISO 22674 Dentistry—Metallic materials for fixed and removable restorations and appliances でも**粒度分布の規定は求めている。**

レーザ回折・散乱法を用いて測定された粒子分布は、JIS Z8825 の適応範囲に規定されており、大きな粒子に小さい粒子が付着した付着凝集性の高い非球形粒子を球形粒子と仮定して計算しているため、**篩の粒子サイズ結果とは異なる。**JIS Z8825 の附属書 C「試料の分散における留意点」に規定されているように、粉体分散器により、粉末を機械的に分散させた後に測定するため、篩の下限値より微細な粒子が計測される。また、付着凝集した非球形粒子を球形粒子と仮定しているため、**篩での分級に比べて大きな粒子サイズが測定される。**レーザ回折・散乱法を用いた非球形粒子の測定では、篩のメッシュサイズに比べて、細かな粒子と大きな粒子が計測されるが、粉末の特性に応じて適切な積層条件が積層造形機に準備されているため積層造形上問題は生じない。

積層造形用金属粉末の粒度分布等に関しては、積層造形用粉末を供給する製造業者のミルシート等での確認が有用となる。

(4) 積層造形プロセス

力学特性等の**積層造形材**の品質を左右する**溶融メカニズム**を**附属書 E**に示す。**プロセスウィンドウの把握が重要**となり、積層造形パラメータとしては、**単位体積当たりのエネルギー密度が最も重要なパラメータ**となる。一般的には、造形機に搭載されたソフトウェアにより最適な造形パラメータになるように自動補正され、プロセス監視ソフトウェアを通じて各パラメータの管理を行う。

(5) 積層造形の**前処理**及び**後処理**

積層造形技術では、積層造形工程に加えて、**積層造形物の設計と配置を行う前処理**と**サポート及び積層痕の除去、表面仕上げを行う後処理が必須**となる。

前処理では、CAD システムによるデザイン、CAM システムによる造形品のレイアウト及びサポートの設計・配置が必要となる。インプラント製品の形状を最適化するための設計ソフトウェアがある。サポートの自動配置に対しては、**全自動でサポートを自動付与・自動配置するソフトウェアが供給されている**。自動付与・自動配置することで、**前処理時間が短縮**できる。実際には、後処理工程の負担を考慮した設計が必要となるため、自動配置後にサポートの配置と本数を自由に調整できるソフトウェアの導入が有用となる。

後処理では、サポートの除去、積層痕の除去、酸化皮膜の除去、鏡面仕上げ研磨技術の確立が必須となる。積層造形後の表面は粗いため、これらの工程を円滑に行い所望の表面を得るプロセスチェーンの確立が不可欠である。複雑形状の造形品の仕上げ処理には、**ブラスト処理などが効率的**となる。さらに、ブラスト処理後の**鏡面研磨処理には、乾式電解研磨処理等が有用**となる。積層造形後の切削加工等による表面仕上げ加工が必要となる場合もある。

(6) 金属粉末の交換について

金属粉末を交換する際には、フィルター・パッキンなどの消耗品は、適宜交換して付属の掃除機等で庫内をくまなく清掃することが必要となる。

6.6 切削加工技術を用いた設計・製造プロセス

(1) 切削加工技術

切削加工技術を用いた設計・製造プロセスは、附属書図 D.2 に示したように積層造形技術を用いた設計・製造プロセスとほぼ同様なプロセスとなるが、**製造装置が切削加工装置**となる。それに伴い CAM システムには切削加工システムを用いる。切削加工技術は、積層造形技術と比較して、製品寸法を正確に製造することができる。一方で、素材および製品の形状により加工に時間を要する場合がある。最適な加工計画を実現するために、積層造形技術によるニアネットシェイプと切削加工技術を組み合わせた設計・製造プロセスが構築されることがある。設計から製造までの一貫プロセスにより、高精度で複雑形状の製品が製造できる。

近年、5 軸マシニングセンタや複合加工機を用いた工程集約が進められており、より高精度な製品製造が可能となっている。また、ロボット等を用いた**自動化システムによる省人化**の取り組みが盛んに進められている。

(2) 切削加工の前処理および後処理

前処理は、積層造形技術と同様で、ミルシートによる素材特性の確認、CAD システムによるデザイン、CAM システムによる切削計画の作成が必要となる。適切な加工を行うためには、適切な工具、切削液、加工条件の選定が必須となる。また、切削加工では、バリ等が生じることがある。これらは、製品の機能上有害となることが多いため、後加工として適切な除去処理が必要となる。また、

切削加工では、**積層造形技術と比較して平滑な仕上げ面が得られる**が、より平滑な表面を求める場合には、必要に応じて研磨等の後処理を行う。

6.7 カスタムメイド骨接合材料の製造販売業者及び医師の役割分担

カスタムメイド骨接合材料を設計・製造・販売する医療機器製造販売業者は、**多くのステークホルダー（stakeholder：技術的に関わる利害関係者）と連携しながら**、関係者の自らの責任で各種バリデーションを行い、**カスタムメイド設計・製造プロセスを構築・運用する**。以下に、金属粉末積層造形技術或いは切削加工技術を用いた**カスタムメイド骨接合材料における製造販売業者と医師等の役割分担の基本的考え方**を示す。

- ・ 個々の患者に対応したカスタムメイド骨接合材料は、**患者の画像データなどに基づいた医師の指示を受けて、製造販売業者がバリデーションを行ったカスタムメイド設計・製造プロセスにより、医師と連携・調整しながら製造され、最終的な医師の承認を経て、製造販売業者の責任において臨床的に使用される**。医師の承認プロセスは、担当する医師の責任において行う。
- ・ カスタムメイド骨接合材料製造販売業者は、**積層造形機又は切削加工機に搭載されたプロセス監視ソフトウェアを通じて各パラメータの管理を自らの責任において行うことで品質を管理する**。バリデーションは、積層造形機或いは切削加工機製造企業等と連携し、カスタムメイド骨接合材料製造販売業者の責任において実施する。
- ・ 積層造形に用いる**金属粉末の仕様は、カスタムメイド骨接合材料製造販売業者の責任において、積層造形用粉末製造企業との受け渡し当事者間の契約により定める**。特に粒子サイズに関して、D₁₀、D₅₀、D₉₀等の数値を用いて粒度分布を規定すると、技術革新の早い積層造形機及び積層造形条件に対応しにくくなるため配慮が必要となる。
- ・ 物理・化学的特性は、カスタムメイド骨接合材料製造販売業者の責任により、公知の規格等に準じて評価する。

7 物理・化学的特性評価

積層造形技術に対しては、「三次元積層造形技術を活用した**整形外科用インプラントに関する評価指標**」に示された**三次元積層造形全般で評価・留意すべき点を参考に最新の試験結果を示す**。切削加工技術に対しては、関連する素材規格を参考に試験結果を示す。附属書表 D.1 (a)の FDA ガイダンスでの⑤性能試験での考慮事項及び附属書表 D.1 (c) PMD(Patient-matched medical device)の検証・バリデーション方法等にも対応する。

7.1 積層造形材及び切削加工材の化学成分

(1) 積層造形材の化学組成

ISO 5832-3, ASTM F136, ASTM F1472 に規定された**鍛錬材**と ASTM F2924, ASTM F3001, ASTM F3302 に規定された**積層造形材に関する化学成分に関して、分析する微量元素に差分が見られるため、積層造形材の微量元素の化学分析を行った**。ASTM F2924 等々に示されている微量元素の化学成分及び**微量元素の分析結果を附属書 F** に示す。**スポンジチタンの原材料に由来し**、ISO 5832-3, ASTM F136 及び ASTM F1472 の**インプラント用鍛錬材の化学成分に規定されていない元素 (Ni, Cr, Si 等) がごく微量に測定されたが、積層造形過程においてこれらの微量元素が増加するものではないため、積層造形材においてもインプラント用鍛錬材に準じた化学組成の記載で十分**と考えら

れる。工業用純チタンの化学組成でも同様となる。

このように、インプラント用鍛錬材の化学成分で規定していない微量元素の記載に関しては、カスタムメイド骨接合材料製造販売業者と粉末製造企業間の受け渡し当事者間の契約によることとし、ミルシート等での確認が有用となる。

(2) 繰返し積層造形による酸素濃度の影響

積層造形の繰返し造形に及ぼす酸素濃度の変化を附属書 G に示す。繰返し造形による室温引張特性の変化は認められない。また、レーザ積層造形等においても積層条件の進歩により、繰返し造形により酸素濃度の増加は認められない。

(3) 切削加工材の化学組成

切削加工材の化学組成は、鍛錬材の素材規格を満足することを基本とし、附属書 F の化学成分等が参考となる。

7.2 焼鈍熱処理及び HIP 処理

(1) 積層造形材

積層造形技術においては、繰返しの積層造形によって造形材の内部に蓄積された内部応力を緩和するための焼鈍熱処理或いは HIP (Hot Isostatic Pressing) 処理等の実施が不可欠となる。力学特性に及ぼす応力緩和のための焼鈍熱処理の影響を附属書 H に示す。工業用純チタン積層造形材では、不活性ガス雰囲気中で、700℃で 2 時間保持後、不活性ガス挿入による冷却が推奨される。Ti 合金では、800℃～900℃の範囲で、1～4 時間保持後不活性ガス挿入による冷却する焼鈍熱処理が推奨される。附属書 H に示したように、840℃で、2～4 時間保持後不活性ガス挿入による冷却する焼鈍熱処理により高い疲労強度となる。

電子ビーム積層造形材では、ASTM F2924 等で推奨されている 920℃の温度で、100 MPa の圧力で 2 時間の HIP 処理等が推奨される。特に、高い疲労強度を求める場合めには、840℃の温度で、200 MPa の圧力で 4 時間の HIP 処理が推奨される。

(2) 切削加工用素材

切削加工技術においては、素材となる鍛錬材の製造プロセスにおいて、焼鈍熱処理等が行われる。例えば、チタン材料（工業用純チタン及び Ti 合金）では、700℃で 2 時間保持後、冷却する焼鈍熱処理が行われ、ステンレス鋼では、溶体化処理が行われる。

積層造形材及び切削加工用素材の焼鈍熱処理等により、力学特性、化学成分、金属組織等を均質化することができる。熱処理等によりもたらされた均一・微細な金属組織により、積層造形技術或いは切削加工技術を用いて力学的安全性の高い製品が製造できる。

7.3 室温引張特性及び疲労強度

室温引張特性及び疲労強度に及ぼす焼鈍熱処理の影響が附属書 H に示されている。力学特性に関しては、附属書 H に示した試験片及び試験条件での試験が推奨できる。疲労試験では、サイン波、25 Hz の周波数で、繰返し回数 500 万回以上での疲労強度の測定が推奨される。積層造形材の疲労強度は、鍛錬材の疲労強度に近く、工業用純チタンでは、鍛錬材の疲労強度と同じレベルである。金属材料では、疲労強度比を測定することで、室温引張強度の値に疲労強度比を掛けることで疲労強度が推定できる。附属書 I に示したように、生体骨においても疲労強度比が測定されていた点が非常に興味深い。

生体骨に装着するインプラントでは、室温引張強度と疲労強度の把握が有用となることがわかる。また、**積層造形材の疲労強度は、鍛錬材の疲労強度に近く、積層造形技術は、鍛錬品の代替技術であることがわかる。**

7.4 異方性評価

積層造形材における積層造形方向の異方性は、**(90°方向造形材の0.2%耐力)/(0°方向造形材の0.2%耐力)の値で評価**できる。附属書 H に示したように、90°方向造形材の0.2%耐力と0°方向造形材の0.2%耐力の比は、1に近く、**積層造形方向による異方性は無視できるレベル**にある。

切削加工材においても焼鈍熱処理により鍛錬方向の異方性の影響は無視できる。

7.5 骨接合材料の耐久限と静的強度の関係

骨接合材料（鍛錬材或いは高温型鍛造成型材）の**耐久限と静的強度の関係を附属書 J に示す。骨接合材料の耐久限は**、曲げの強度の増加に伴い増加し、**曲げ強度の約 67%に相当する**。ステンレス鋼 SUS316L 溶体化処理材、工業用純チタン (Ti) 4 種焼鈍材、コバルトクロムモリブデン (Co-28Cr-6Mo) 合金焼鈍熱処理材及び Ti-6Al-4V 合金焼鈍材の疲労強度比 (10^7 回疲労強度/室温引張強度、つまり σ_{FS}/σ_{UTS}) の値が、それぞれ 0.67, 0.69, 0.75 及び 0.73 で、これらの値が耐久限と曲げの強度の回帰式の傾き 0.67 に近い値である。**表 H.1 に示した積層造形材の疲労強度比の値 (0.73) に変えることで積層造形骨接合材料の耐久限と曲げ強度の関係が推定できる。附属書 H に示した Ti 合金の力学特性に及ぼす焼鈍熱処理の影響は、カスタムメイド製品の力学的安全性の評価に有用**となることがわかる。

7.6 耐食性評価

金属材料では、**生体内で材料表面に生成する酸化（不動態）皮膜の強固さ**（化学的な安定性、強さ及び損傷した場合の再生能力など）により、**生物学的安全性等が左右される**。この酸化（不動態）皮膜の安定性は、JIS T 0302 によるアノード分極試験、インピーダンス試験或いは JIS T 0304 による溶出試験などのいずれかより評価できる。測定溶液としては、**苛酷試験溶液としては、ISO 16428 に準じた 0.9%NaCl に HCl を添加し、pH を 2 に調製した溶液（希塩酸生理食塩液）を用いることが推奨される**。材料表面に生成する酸化皮膜の結合状態は、JIS T 0306 により分析できる。**積層造形材と鍛錬材の溶出量は、ほぼ同じ値**である。

7.7 力学試験用模擬骨の活用

力学試験用模擬骨を活用した骨端プレート等の力学的安全性評価等においては、JIS T 0311 に規定された**力学試験用模擬骨の活用が有用**となる。特に、CT データ等により設計・製造したカスタムメイド模擬骨の使用が期待できる。骨接合材料の材料力学解析等においては、引張試験データが必要となる。**力学試験用模擬骨**（硬質緻密ポリウレタンフォーム、solid rigid polyurethane foam : SRPF）の**グレード（密度）と室温引張特性を表 1 に示す**。この表のグレードは、密度の単位を pcf (pound per cubic feet) で示した値で、例えば、グレード 5 は、5 pcf を意味する。1 pcf=16.02 kg/m³ で換算できる。模擬骨の引張試験は、ASTM D1623 或いは ASTM D638 のいずれかで測定できる。表 1 は、ASTM D1623 に準じた丸棒試験片での結果を示し、標準偏差 (±) は、試料数 5 で測定した試験結果のばらつきを示している。表 1 には、硬質発砲ポリウレタンフォーム (cellular rigid polyurethane foam : CRPF) グレード 20 (20 pcf, 密度 : 0.32 g/cm³) の引張試験結果が比較されている。ASTM D638 の平板試験片 (Type 1) でも同じ結果となる。**グレード 35 でも大腿骨の引張強度の 1/10**である。

表 1 力学試験用模擬骨の室温引張り特性

グレード (pcf)	引張強さ MPa	ヤング率 MPa
5	0.8±0.04	20±1
10	2.1±0.05	61±4
15	3.7±0.1	123±12
20	5.7±0.1	203±5
25	8.0±0.2	284±14
30	11.0±0.3	405±17
35	13.9±0.4	538±43
40	18.8±0.2	735±28
CRPF 20	4.3±0.4	197±14

8 バリデーション方法

8.1 積層造形技術

製品の造形時に引張試験片を造形し、室温引張試験の実施が推奨される。最適な積層条件等の確立のための検証では、附属書 H に示した疲労試験の実施が有用となる。疲労試験では、直径 9mm、長さ 50 mm の丸棒試料から加工した疲労試験片（附属書図 H.1）を用いた疲労試験の実施が推奨される。

室温引張試験で延性にばらつきが見られた場合、或いは強度低下が見られた場合等には、附属書 E に示した単位体積当たりのエネルギー不足が考えられる。次の優先順位で、(1) レーザパワーの増加、(2) Z 軸方向の積層間隔（厚さ）の減少、(3) スキャン速度を減少、(4) X-Y 方向の走査間隔を減少することで改善できる。また、粉末を再利用するためのフィルターの清掃や交換も改善要因となる。

8.2 切削加工技術

材料特性に関しては、素材のミルシートを用いることが効率的である。また、切削加工後の形状確認に関しては、加工後の製品の寸法及び外観検査が推奨される。

積層造形技術及び切削加工技術のいずれでも複雑形状を持つ製品の場合には、三次元測定器を用いた形状の照合が求められることがある。

附属書 A IMDRF 等における用語の定義

IMDRF（国際医療機器規制当局フォーラム：International Medical Device Regulators Forum）では、**患者個別化医療機器（Personalized medical device）**として、**Custom-made medical device（CMD）**、**Patient-matched medical device（患者適合型医療機器：PMD）**、Adaptable medical device（AMD）に対して定義している。

(1) 患者個別化医療機器（**Personalized medical device**）

患者個別化医療機器とは、特定の患者の解剖学的特徴や医療的ニーズに合わせて設計・製造される医療機器である。**患者個別化医療機器の規制を各国で共通化（国際調和）するため**、IMDRFにおいてガイダンスを策定し、**患者個別化をコンセプトに持つ医療機器の総称**と位置づけている。次に示す**CMD**、**PMD**、**AMD**の定義がある。

(2) **カスタムメイド医療機器**（Custom Made Medical Devices；**CMD**）

CMDとは、特定の個人（患者または医療従事者）の特定の解剖学的特徴又は病状に対応することを目的とし、その**個人が専用利用するために製造される医療機器**である。CMDは認定された医療従事者からの書面による依頼に基づき、医師の責任の元で設計仕様が作成され製造される。つまり、**特定の個人・疾患に合わせた専用利用の医療機器**である。特定の疾患等に合わせた医療機器と定義され、PMDと異なる位置づけとなっている。**通常の市販品が適合しない患者に合わせて製造される人工椎間板**、或いは**歯科補綴修復物等が例**である。

(3) **患者適合型医療機器**（Patient Matched Medical Devices；**PMD**）

PMDとは、**患者画像から得られる解剖学的特徴に基づき**、**指定された設計範囲内（design envelope；寸法範囲、使用範囲等）で患者の解剖学に適合させて製作する医療機器**である。**CMDとの違いは、設計範囲内で特定の個人に適合するように製作されるもので**、設計範囲は製造業者により安全性及び性能が検証済みである。設計及び製造の責任は製造業者にある。つまり、患者の解剖学的形状がデザイン決定の要因となる医療機器で、例えば、**患者のCT画像や術前計画に基づき設計・製造される骨接合用プレートや患者手術用ガイド等が該当する**。

(4) 患者適応型医療機器 患者調整型医療機器（Adaptable Medical Device；AMD）

AMDとは、使用時に製造業者の指示に従い、患者個々の解剖生理学的特徴に適合するように、医療現場（Point of care）で調整、組立て、又は成形される医療機器である。例えば、医療現場で曲げ加工を行う骨接合用プレート、脊椎固定のためのロッド等である。

EUのMedical Device Coordination Group（MDCG）は、CMDに関するQ&Aを発行し、**CMDの例としては、歯科医師の書面により患者の口腔内環境に適合するように指示された歯科補綴装置（クラウン）を、PMDの例として、患者のCTやMRI画像に基づいて積層造形で製造された骨接合用プレートを例示**している。指定された設計範囲内で、つまり、検証された寸法の範囲内で製造する。

オーストラリアのTherapeutic Goods Administration（TGA）では、個別化医療機器に関するガイドラインを発行し、**カスタムメイド製品の多くはPMDに該当する**としている。

米国のFDAでは、患者適合型手術ガイドのガイダンスを発行し、特定の整形外科用インプラントに併用して使用することを示している。

本ガイダンスの適用範囲は、IMDRFにより定義された **CMD と PMD** の両方を含んでいる。

附属書 B カスタムメイド骨接合材料の臨床的な効果

顎顔面骨、肩甲骨、上腕骨、前腕骨、脊椎、大腿骨、脛骨、骨盤、足部など、**日本人に多い小柄骨格や高齢者における骨脆弱化により、既存のインプラントでは対応できない症例が報告**されている。三次元積層造形技術の導入により、患者の症例に最適なカスタムメイド骨接合材料の作製が可能で、術前シミュレーションが正確に行え、かつ術中のプレート調整（ベンディングなど）が不要で、解剖学的にフィットすることで固定が安定しやすくなるなどのメリットがある。

カスタムメイド骨接合材料の項目ごとの臨床的メリットは、以下のように整理できる。

① 個別化医療の実現と術前計画の精度向上：

三次元積層造形技術により、患者個々の骨形状に適合した骨接合材料の作製が可能となる。これにより、骨折形状の再現精度が高まり、術前シミュレーションの精度が向上する。また、術前情報が増えることで、複雑な骨折症例に対する計画の精度が向上する。

② 正確な術前モデルによる手術支援：

精度の高い三次元骨モデルの構築により、骨折の正確な評価が可能となり、術中の判断が迅速かつ正確に行えるようになる。特に、若手外科医にとっては、視覚的に理解しやすく、教育的効果も期待できる。

③ 解剖学的適合性の向上と整復精度の確保：

個々の患者に最適化されたカスタムメイド骨プレートは、**骨の解剖学的形状に一致**しやすく、整復精度が高まる。**術中での骨プレートの加工や再調整の必要性が減少**し、インプラントの強度低下を防止できる。

④ 固定力と安定性の向上：

骨形状との適合性が向上することで固定力が高まり、術後の再転位やインプラントのゆるみが減少する。結果として、再手術のリスクが低下し、良好な術後経過が期待できる。

⑤ 術後の機能回復の促進：

高い適合性により、周囲組織への刺激症状が軽減し、痛みが軽減し関節可動域訓練も行いやすくなる。これにより、早期の荷重開始が可能となり、リハビリテーションの進行も円滑となる。患者の生活の質の向上にも寄与する。

⑥ 術中リスクの軽減：

プレート加工や整復操作が簡素化されることで、手術時間が短縮され、術中出血量の減少が期待できる。また、術中に必要な透視の回数が減ることで、医療従事者の放射線被ばく量も軽減できる。

⑦ 合併症や再手術の軽減：

整復精度や固定安定性の向上により、感染率や再手術率が低下する。骨癒合率の上昇も報告されており、全体として安全性が高まる。

⑧ 医療経済的な利点：

材料起因の合併症等の減少による入院期間の短縮や医療コストの削減にも貢献する。保険制度や病院経営への負担軽減が期待できる。

参考となる文献を下記に示す.

- [1] Ling K, Wang W, Liu J. Current developments in 3D printing technology for orthopedic trauma: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(12): e41946.
- [2] Policicchio T J, Konar K, Brameier D T, Sadoghi P, Suneja N, Stenquist D, Weaver M J, von Keudell A. The use of three-dimensional printing and virtual reality technologies in orthopaedics-with a focus on orthopaedic trauma. *J Clin Orthop Trauma*. 2025; 63: 102930.
- [3] McAnena A P, McClennen T, Zheng H. Patient-specific 3-Dimensional-printed orthopedic implants and surgical devices are potential alternatives to conventional technology but require additional characterization. *Clin Orthop Surg*. 2025; 17(1): 1-15.
- [4] Xiao L, Tang P, Yang S, Su J, Ma W, Tan H, Zhu Y, Xiao W, Wen T, Li Y, Liu S, Deng Z. Comparing the efficacy of 3D-printing-assisted surgery with traditional surgical treatment of fracture: an umbrella review. *J Orthop Traumatol*. 2025; 26(1): 3.
- [5] Liang H, Chen B, Duan S, Yang L, Xu R, Zhang H, Sun M, Zhou X, Liu H, Wen H, Cai Z. Treatment of complex limb fractures with 3D printing technology combined with personalized plates: a retrospective study of case series and literature review. *Front Surg*. 2024; 11: 1383401.
- [6] Papotto G, Testa G, Mobilia G, Perez S, Dimartino S, Giardina S M C, Sessa G, Pavone V. Use of 3D printing and pre-contouring plate in the surgical planning of acetabular fractures: A systematic review. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2022; 108(2): 103111.
- [7] Assink N, Reininga I H F, Ten Duis K, Doornberg J N, Hoekstra H, Kraeima J, Witjes M J H, de Vries J P M, IJpma F F A. Does 3D-assisted surgery of tibial plateau fractures improve surgical and patient outcome? A systematic review of 1074 patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022; 48(3): 1737-1749.
- [8] Omori S, Murase T, Kataoka T, Kawanishi Y, Oura K, Miyake J, Tanaka H, Yoshikawa H. Three-dimensional corrective osteotomy using a patient-specific osteotomy guide and bone plate based on a computer simulation system: accuracy analysis in a cadaver study. *Int J Med Robot*. 2014; 10(2): 196-202.
- [9] Oka K, Tanaka H, Okada K, Sahara W, Myoui A, Yamada T, Yamamoto M, Kurimoto S, Hirata H, Murase T. Three-dimensional corrective osteotomy for malunited fractures of the upper extremity using patient-matched instruments: A prospective, multicenter, open-label, single-arm trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2019; 101(8): 710-721.

附属書 C **IMDRF 及び FDA ガイダンス**における設計・製造プロセスの要点

積層造形（AM）に関する FDA ガイダンス及び IMDRF ガイダンスで記載されている項目を表 C.1 に示す。 米国では、FDA ガイダンスを、欧州では、IMDRF（N58 及び N74）等を活用し臨床使用（産業化）が進んでいる。これらの考え方は、積層造形技術だけでなく切削加工技術にも適用できる。

表 C.1 (a) FDA での考慮項目

考慮事項	AM 製造医療機器に関する FDA ガイダンス
① 患者画像データを用いた製品設計の考慮事項	・ 画像の解像度、画像処理アルゴリズム ・ 画像化される解剖構造の剛性/柔らかさ ・ 経時的に変化する可能性のある解剖学的特徴
② 製品設計における考慮事項	・ ファイルの互換性、標準化された形式で管理・保管 ・ 事前に検証済みの設計範囲内を超えないように設計すること ・ 製品の寸法範囲を明記した製品の技術図面の作成
③ 製品製造における考慮事項	製品の均一性、製造の再現性と信頼性を重要視 ・ 造形物の配置、環境条件、サポート材、積層厚さ ・ 使用する材料の一貫性、名称、規格、供給元 ・ 粉末の再利用プロトコルの検証、製造機器の保守点検
④ 後処理における考慮事項	・ 造形残渣（サポート材等）の徹底的な除去 ・ 除去困難な製造残渣による生体、最終製品へ与える影響 ・ 熱処理、表面仕上げなどの後処理が最終製品に与える影響
⑤ 性能試験での考慮事項	従来法で製造された場合と同様に実施 ・ 材料特性試験（弾性率、降伏強度、破断強度、粘弾性、疲労、摩耗など） ・ 後処理を含めた最終仕上げ後の製品、ワーストケースで実施 ・ 試験片で性能評価を行う場合には、試験片が最終製品を代表するものであることを十分に説明。

表 C.1 (b) IMDRF/PMD WG/N58 : CMD での推奨事項

項目	CMD
① 全般	・ 品質管理システムの導入 ・ インプラントの場合、監視機関或は規制当局の監視 ・ 製造業者は、その地域の規制当局に登録または届出を行う。
② 製造における重要事項	・ 製造環境及びインフラ ・ 物理的、化学的、生物学的性質への影響 ・ 感染等の管理、滅菌方法 ・ 技術文書及び製造記録の維持 ・ ラベル及び使用説明書などの提供
③ 機器とともに提供すべき声明	・ 機器の識別情報 ・ 特定の個人専用である旨と個人の識別情報 ・ 機器を依頼した医療従事者情報 ・ 機器の特徴と依頼書に基づく特定内容

	・安全・性能要件への適合性, 又は適合しない場合の理由と安全性の根拠 ・製造業者の名称と住所
④ 記録の保管・提供の義務	・規制当局の要求に応じて技術文書や声明を提供可能とすること. ・CMD の設計, 製造, 使用目的に関する情報, 規制要件との適合性を評価できる内容を含めること. ・インプラント機器の文書は, 製造日から 15 年以上又は想定使用期間いずれかの長い方の期間, 保存. ・インプラント以外の機器の文書は, 5 年以上又は想定使用期間のいずれかの長い方の期間, 保存.

表 C.1 (c) IMDRF/PMD WG/N58 : PMD での推奨事項

項目	PMD
① 全般	・特定の設計範囲 (design envelope) の検証済みパラメータ内で設計製造すること. 設計範囲の変数は, 製造業者によって事前に決定する.
② 設計範囲に含まれる要素	・幾何学的特性 ・材料特性 ・エネルギー出力範囲 ・製造変数
③ 検証・バリデーション方法	・ワーストケースを想定したサンプル試験 ・有限要素解析などのシミュレーション
④ 必要な規制要件	・安全性, 臨床性能基準への適合 ・製造基準の遵守 ・医療機器登録 ・ラベルや使用説明書などの情報提供
⑤ 記録の保管・提供の義務	・規制当局の要求に応じて技術文書や声明を提供可能とすること. ・技術文書に設計範囲の特定及び検証プロセスに関する記録を含めること. ・インプラント機器の文書は, 製造日から 15 年以上又は想定使用期間いずれかの長い方の期間, 保存. ・インプラント以外の機器の文書は, 5 年以上又は想定使用期間のいずれかの長い方の期間, 保存.

表 C.3 IMDRFPMW WG/N74 ガイダンスでの推奨事項

項目	
① Design envelope の検証とバリデーション	Design envelope とは、PMD の設計と製造範囲を明確に定める枠組で、これに基づいて製造された医療機器の安全性と性能要件を満たすことを保証するもの。
② Design envelope の考慮事項	以下について、明確な範囲を設定する。 ・機器の構造：寸法、面積、体積、形状、角度、相対位置、ねじ穴の大きさ・数、ねじ穴の許容距離、内部構造などの幾何学的パラメータ ・材料：使用する全ての原材料とその特性、再利用可能なリサイクルプロトコル ・製造変数：生産、後処理、組立て、清掃、滅菌、包装などの製造過程で変動する可能性のある全てのパラメータ ・臨床環境：機器が使用される臨床環境に関する全てのパラメータ（例：大腿骨プレートと橈骨プレートでは求められる力学特性が異なる） ・性能：性能に関する全てのパラメータ（例：骨質の異なる患者向けに異なる力学特性を持ったインプラントを製造する場合）
③ 画像データの利用に関する考慮事項	・データ取得や処理方法の信頼性を確保（解像度、ピクセルサイズ、画像処理アルゴリズム、スライスの厚さや間隔など） ・生物学的成熟及び臨床状況の変化に応じて、画像取得からデバイス使用までの期限を設定（短い方が望ましい）
④ 技術文書の要件	・機器の説明 ・ユーザニーズや意図する使用方法の範囲 ・設計・製造プロセスの概要（フローチャートの推奨） ・ワーストケースの設計に関する検証データ
⑤ 臨床エビデンスと市販後監視	・臨床試験はリスクに応じて実施し、インプラントなどの高リスク製品では、直接的な臨床証拠が望ましい。 ・市販後監視計画と臨床データを通じて製品の安全性と性能を継続的に評価。
⑥ ラベリング要件	・ユニークデバイス識別子（Unique Device Identification ; UDI） ・使用期限及び構造的許容範囲 ・患者の解剖学的変化の評価に関する注意喚起（インプラントの場合） ・手術手順（埋め込み時、抜去時） ・特定の器具、付属品、外科用ガイドの詳細 ・特定の外科的治療計画ソフトウェアの使用の有無

附属書 D カスタムメイド製品の設計・製造プロセスのイメージ

D1 積層造形技術

三次元積層造形（3D プリンティング）により、カスタマイズされたインプラントの製造が可能になり、手術の複雑さが軽減され、患者に快適さを提供できる。腫瘍手術や頭蓋顎顔面手術などの複雑な再建のための高度な手術を実現できる。カスタムメイドインプラントの普及のためには、患者の CT 画像を 3D データ化する作業などのコストの削減及び納期の短縮が大きな課題である。restor3d 社（米国）では、図 D.1 に示したカスタムメイドインプラントの設計製造プロセスを開発することで製造コストの削減と納期の短縮を実現している。医師とのやり取りには、Web 等を活用して効率化している。人工知能（AI）と機械学習を組合せた AI Driven Auto Segmentation 機能を活用し、作業の 90%を AI が、残りの 10%を専門家が行うことで、大幅なコストの削減と納期を短縮している。

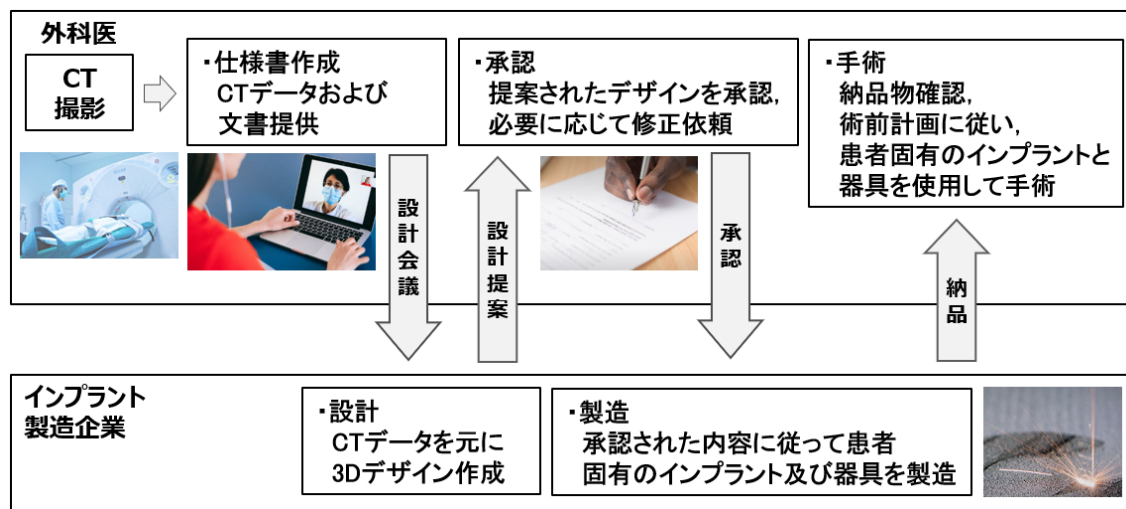


図 D.1 積層造形によるカスタムメイド製品の製造プロセスのイメージ

カスタム製品の受注から製造・出荷までを一元管理するシステムとしては、例えば、Mimics Flow Case Management などが世界的に普及している。

D2 切削加工技術

切削加工技術を用いたカスタムメイド骨接合材料の設計・製造プロセスは、積層造形によるカスタムメイドインプラント設計・製造プロセスと同様なプロセスとなるが、**製造装置が5軸加工機などの切削加工装置となる**。それに伴いCAMシステムが切削加工システムとなる。

CAD/CAM 切削加工技術では、複雑形状の加工や設計変更への迅速対応、多品種少量生産への対応など設計デザインの柔軟性、生産性・品質の向上、コストの削減が主なメリットとなる。設計から製造までの一貫プロセスにより、複雑な形状でも高精度の加工を実現し、シミュレーション機能の活用することで加工前に加工誤差等のリスクを回避でき、**人件費、材料費、加工時間短縮などの製造コストの削減**がもたらされる。

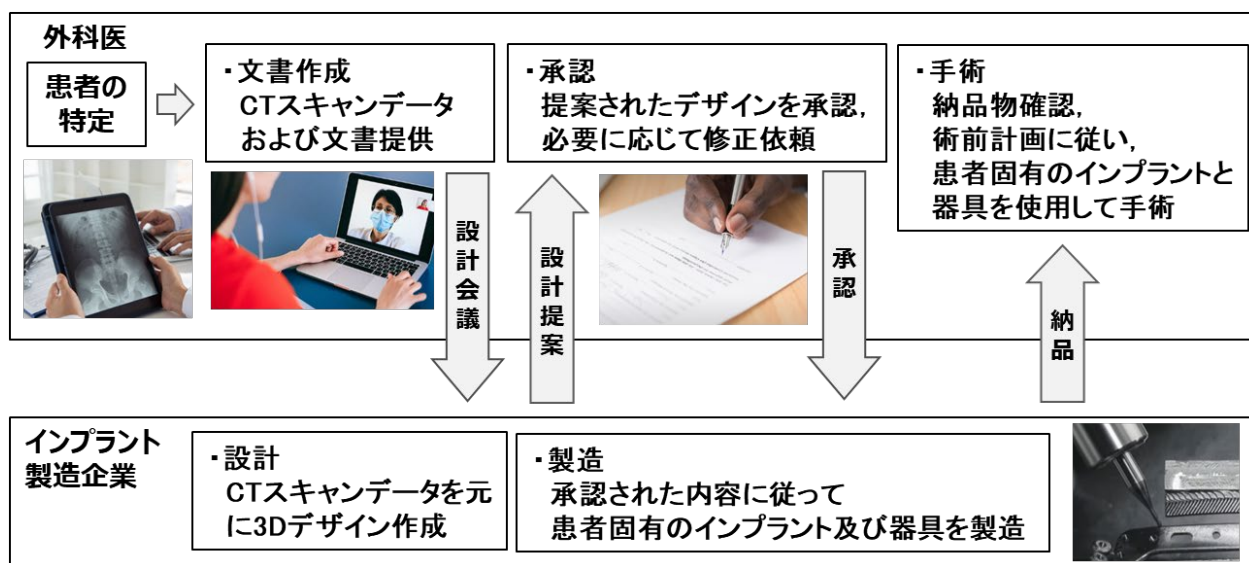
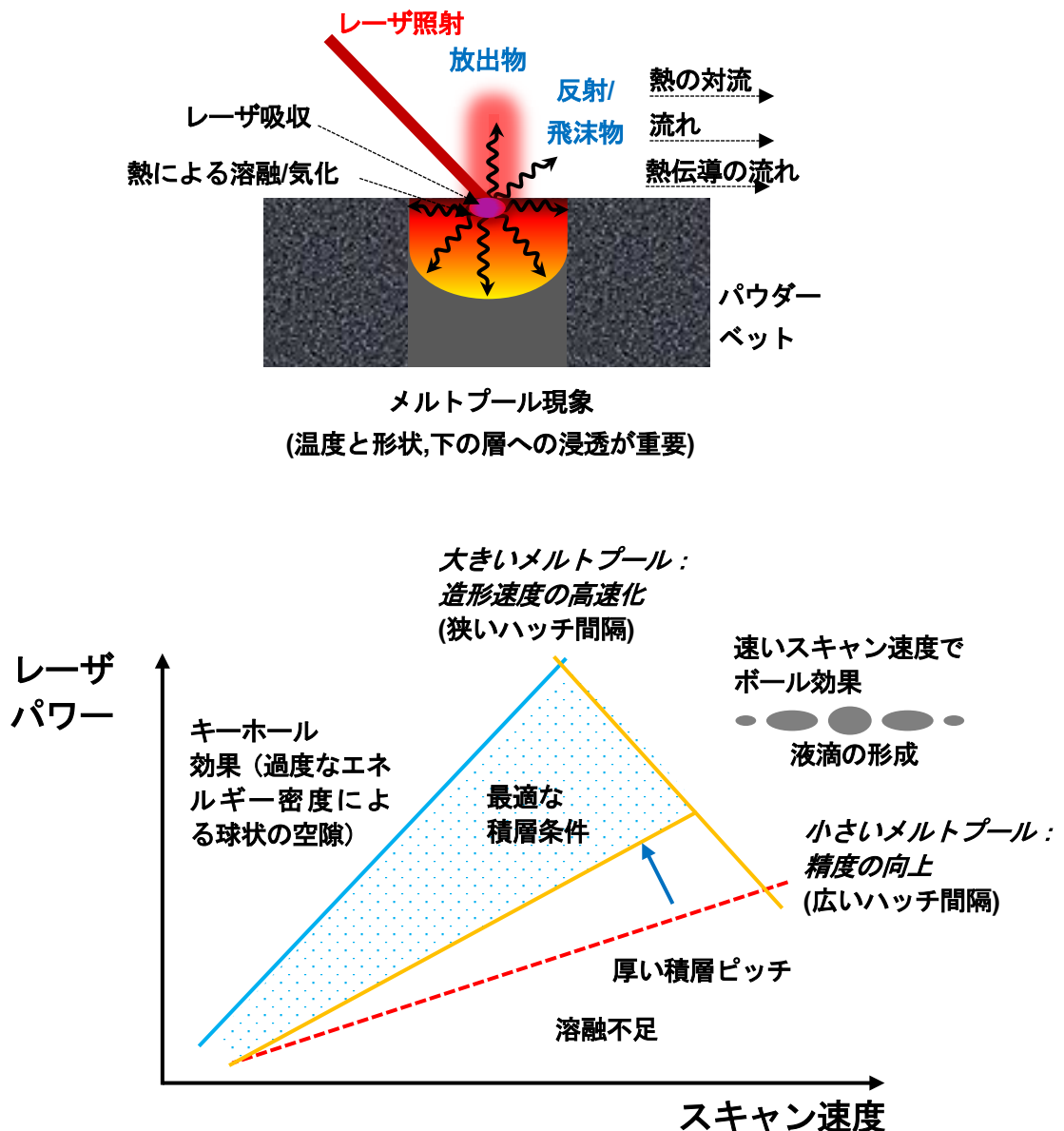


図 D.2 切削加工によるカスタムメイド製品の設計・製造プロセスのイメージ

附属書 E 積層造形の溶融メカニズム

レーザ積層造形の例を図 E.1 に示したが、**三次元積層造形材の品質・特性は**、粉末が溶解する際の**溶解プール（メルtpool）の制御により変化**する。図 E.1 に示したキーホールは、下の層への深い浸透、急速な固化による残留ガスの発生等により生成する。造形機メーカーが推奨するレーザパワー（出力）と縦（Z 軸）方向への積層厚さ、X-Y 方向の走査（ハッチ）間隔を決め、X-Y 方向の走査速度を決定することで最適な積層条件を効率的に見つけることができる。積層造形後のミクロ組織に及ぼす積層条件（レーザパワーと走査速度）の影響を図 E.2 に示す。積層造形のレーザパワーと走査速度などを変えることで黒く見える積層欠陥のない積層造形となる。積層造形技術では、**積層条件が最適となるプロセスウィンドウが存在**し、このプロセスウィンドウの把握がキーとなる。最適な積層条件等は、造形機に搭載された造形ソフトウェアで管理されている。



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 E.1 積層造形に及ぼす溶解プール（メルtpool）の影響

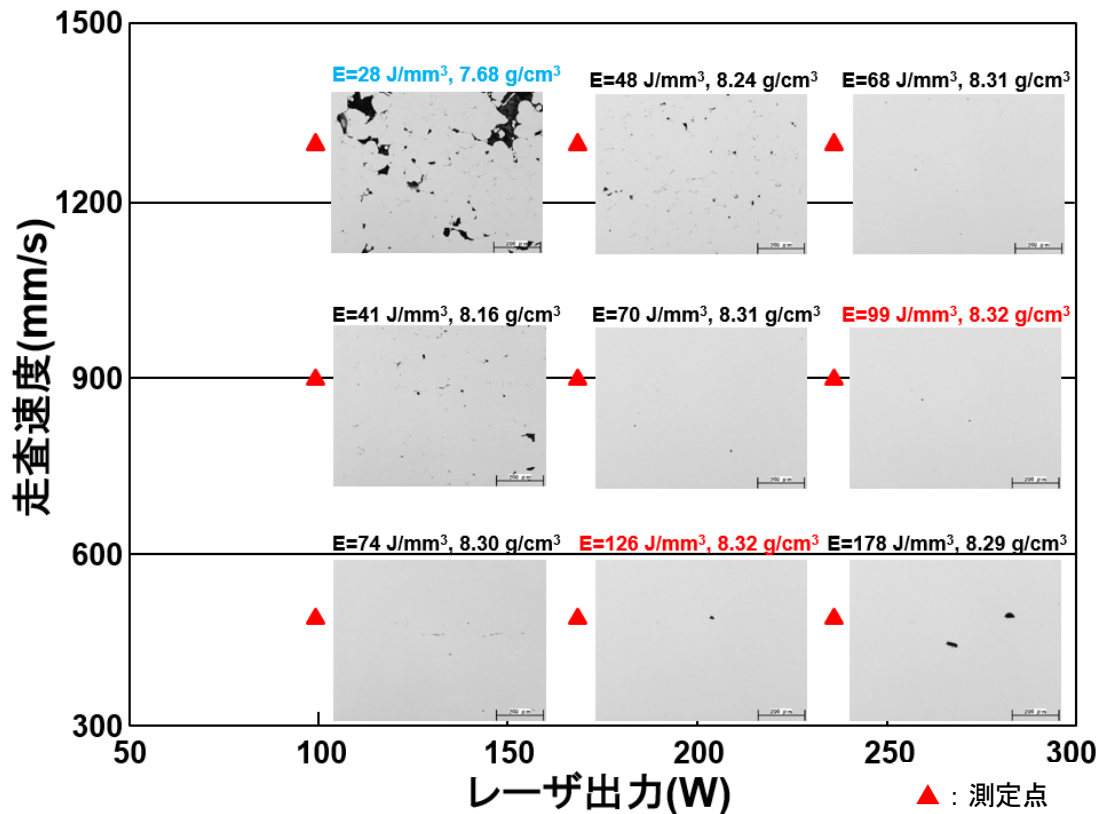


図 E.2 積層造形後のミクロ組織に及ぼす積層条件の影響

単位体積当たりのエネルギー密度は、次式で求められる。

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

溶解プールが適切となるような単位体積当たりのエネルギー密度で積層造形することで積層欠陥のない金属（ミクロ）組織となり、室温引張特性及び疲労強度等が向上する。実際には、使用する粉末毎に最適な積層条件が造形機メーカーにより開発され、最適な積層条件となるように造形ソフトウェアが積層造形機に搭載されている。図 E.2 に示したような積層欠陥の有無の把握には、室温引張試験のみでは把握が難しいため疲労試験が推奨される。

電子ビーム積層造形材でも同様で、Ti-6Al-4V 合金造形材の積層欠陥の体積率 (pore volume fraction) は、 70 J/mm^3 以上のエネルギー密度で 0 になるなどの文献報告がある。レーザ積層造形に比べてパワーと使用する粉末の粒子径が大きくなるため、積層欠陥の影響が大きくなる傾向が見られる。積層欠陥の影響を小さくするための処理には、HIP (Hot Isostatic Pressing) 処理が効果的となる。HIP 処理により耐久性の向上が図られる。具体的な HIP 処理条件としては、ASTM F2924 等によると不活性雰囲気中で、 $895^\circ\text{C} \sim 955^\circ\text{C}$ の温度範囲で、 100 MPa 以上の圧力で $120 \sim 240$ 分間処理し、不活性雰囲気中で 425°C まで冷却する HIP 条件が推奨されている。レーザ積層造形における単位体積当たりのエネルギー密度 (J/mm^3) の例 (目安) を表 E.1 に示す。

表 E.1 レーザ積層造形における単位体積当たりのエネルギー密度 (J/mm^3) の例

工業用純 Ti2 種	Ti-6Al-4V 合金	Co-28Cr-6Mo 合金
60	56	76

文献 : Tammas-Williams S, Zhao H, Léonard F, Derguti F, Todd I, Prangnell P B. XCT analysis of the influence of melt strategies on defect population in Ti-6Al-4V components manufactured by selective electron beam melting. Mater Charact 2015; 102(4): 47-61.

附属書 F ASTM におけるチタン材の化学成分及び微量分析結果

カスタムメイド骨接合材料に用いられるチタン材料（工業用純チタン及び Ti-6Al-4V 合金等）に関して、その標準仕様が ASTM B348, ISO 5832-2, ISO 5832-3 等に規定されている。特に、Ti-6Al-4V 合金には、ELI grade 23 及び grade 5 の 2 種類の規格がある。ASTM B348 及び ISO 5832-3 に規定される grade 5 材では、酸素濃度が<0.20%であるのに対し、ASTM B348 及び ASTM F136 に規定される ELI grade 23 材では、酸素濃度が<0.13%である。切削加工技術を用いたカスタムメイド骨接合材料の製造にあたっては、これらの化学組成の規定に基づき、カスタムメイド骨接合材料製造販売業者と鍛錬材製造業者の受け渡し当事者の契約により鍛錬材の仕様を定める。

積層造形用 Ti-6Al-4V 合金として、ELI grade 23 が ASTM F3001 に規定され、その酸素濃度は ASTM B348 及び ASTM F136 と同様に<0.13%である。Grade 5 は、ASTM F2924 に規定され、ISO 5832-3 と同じ化学成分である。ASTM F3001, ASTM F2924 及び JIS H 4650 (60E 種) には、微量元素分析として、他元素個々 (other elements, each) の値がそれぞれ 0.10 以下、他元素合計 (other elements, total) が 0.40 以下 (質量%) との規定がある。積層造形材での実際のレベルを把握するため、微量元素分析を行った。Other elements (他元素個々) の選定は、ASTM E2371 を参考に行った。他元素個々 (other elements, each) 及び他元素合計 (other elements, total) の取り扱いに関しては、積層造形材においても鍛錬材と同じ化学組成の規定に準じることとし、カスタムメイド骨接合材料製造販売業者と積層造形用粉末製造企業の受け渡し当事者間の契約により定める。

シリコン(Si)は、吸光光度法、ボロン(B)は、ICP-AES、B と Si 以外の各元素の分析は、誘導結合プラズマ質量分析法 (Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry : ICP-MS、分析方法の詳細は、JIS T 0304 参照) により行った。Ti-6Al-4V ELI 合金鍛錬材 (ASTM F136) と比較した。

レーザ積層造形 Ti-6Al-4V 合金材の他元素個々の分析結果 (質量%) は、Ni : 0.013%, Cr : 0.016%, Mn : 0.003%, Si : 0.011%, Y, B, Co, Cu, Mo, Nb, Pd, Ru, Ta, Sn, W, Zr, Hf, Bi の全ての元素<0.001%, 毒性元素 : Cd<0.001%, Be<0.001%, Pb<0.001%であった。電子ビーム積層造形 Ti-6Al-4V 合金材の分析結果は、Al : 5.93%, V : 4.08%, Fe : 0.69%, O : 0.082%, N : 0.012%, C : 0.007%, H : 0.0030, Ni : 0.006%, Cr : 0.009%, Si : 0.016%, Sn : 0.008%, Mo : 0.001%, Y, B, Co, Cu, Nb, Pd, Ru, Ta, , W, Zr, Hf, Mn, Bi の全ての元素<0.001%, 毒性元素 : Cd<0.001%, Be<0.001%, Pb<0.001%であった。いずれの造形材においても他元素個々0.10%以下、他元素合計 0.40%以下に比べるとかなり低い。Ti-6Al-4V ELI 合金鍛錬材 (ASTM F136) の分析では、Ni : 0.018%, Cr : 0.012%, Si : 0.016%, Cu <0.005%, Sn : 0.004%, Nb : 0.004%, Zr : 0.002%, Mo : 0.003%, Co : 0.001%, Y<0.002%, B, Mn, Pd, Ru, Ta, W, Hf, Bi, Cd, Be, Pb の全ての元素<0.001%である。鍛錬材に比べても微量な不純物元素の増加は認められず、鍛錬材規格 ISO 5832-3 及び ASTM F136 に規定される化学成分 (Al, V, Fe, O, C, N, H) で十分である。鍛錬材の規格である ASTM F1472 でも同様な化学成分 (Al, V, Fe, O, C, N, H, Y) となっている。イットリウム (Y) に関しては、インプラント用 ISO の素材規格では規定されず、ASTM のみでの規定である。

工業用純チタンレーザ積層造形材の分析結果 (質量%) は、Ni : 0.006%, Cr : 0.005%, Si<0.005%, Mn, Y, B, Co, Cu, Mo, Nb, Pd, Ru, Ta, Sn, W, Zr, Hf, Bi の全ての元素<0.001%で、工業用純チタン鍛錬材 [松風 : チタン 100] と同様な分析結果 (C : 0.02%, H : 0.01%, N<0.005%, O : 0.10%, Fe : 0.072%, Ni : 0.006%, Cr : 0.007%, Si<0.005%, Mn, Y, B, Co, Cu, Mo, Nb, Pd, Ru, Ta, Sn, W, Zr, Hf, Bi, Cd, Be, Pb の全ての元素<0.001%) となることを確認している。

Ni, Cr, Si 等の微量元素は、積層造形過程により増加したのではなく、原材料のスポンジチタンに由来している。

附属書 G 粉末の繰り返し造形による力学特性及び酸素濃度の変化

積層造形の方法は、縦(90°)方向が基本となる。Ti-6Al-4V (EOS 製 Ti-6-4) 合金粉末を用いた縦 (90°) 方向造形材 (直径 : 9 mm, 長さ: 50 mm の丸棒) の機械的性質 (強度と延性) 及び積層造形材の酸素濃度の変化に及ぼす積層造形の繰り返し回数の影響を図 G.1 (a)及び(b)に示す。図 G.1 には、5 本の引張試験用試験片 [平行部直径 : 3 mm, 標点間距離 : 15 mm, 平行部長さ : 21 mm, 全長: 50 mm] での平均値と標準偏差が示されているが、標準偏差はマーク内になっている。同じ粉末を用いて、10 回までの繰り返し造形の影響は見られない。工業用チタン粉末でも同様に 10 回までの繰り返し造形の影響は見られない。Co-28Cr-6Mo 合金では、20 回まで同じ粉末を用いて繰り返し造形しても力学特性 (室温引張特性、疲労強度) 及び化学成分に変化は見られない。

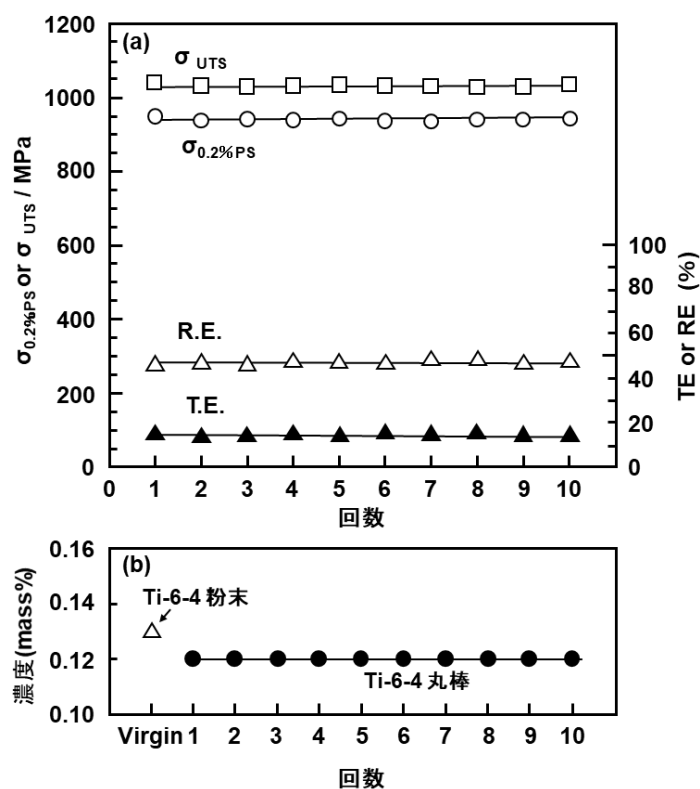


図 G.1 Ti-6Al-4V 合金積層造形材の(a)機械的性質及び(b)酸素濃度の変化に及ぼす繰り返し積層造形回数の影響。

文献 : Okazaki Y, Mori J. Mechanical performance of artificial hip stems manufactured by hot forging and selective laser melting using biocompatible Ti-15Zr-4Nb alloy. Materials (Basel). 2021; 14(4): 732.

附属書 H Ti 合金の力学特性に及ぼす焼鈍熱処理の影響

レーザ積層造形では、EOS 製粉末及び大阪チタニウムテクノロジーズ（OTT）製 Ti-6Al-4V 合金粉末を用いて、直径 9 mm、長さ 50 mm の丸棒試料を縦（90°）方向及び横（0°）方向にそれぞれ造形し、図 H.1 に示した同一形状の引張及び疲労試験片を作製した。応力解放のための焼鈍熱処理条件としては、(1) 840℃で、4 時間保持後、Ar ガスを挿入して冷却（840℃焼鈍材）、及び(2) 900℃で、1 時間保持後、窒素（N₂）ガスを挿入して冷却（900℃焼鈍材）する 2 条件で行った。

室温引張試験の条件としては、0.2%耐力測定までは、標点間距離（Gage length：GL）に対して 0.5%/min のひずみ制御で測定を行い、0.2%耐力測定以後は、破断まで 3 mm/min のストローク制御で測定した。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、繰り返し負荷応力比（最小負荷応力/最大負荷応力）=0.1、繰り返し周波数 20~25Hz の条件とした。低めの最大負荷応力から少しずつ負荷応力を増加させて疲労試験を実施した。疲労強度（ σ_{FS} ）は、10⁷ 回で破断しない繰り返し最大負荷応力（MPa）とした。

電子ビーム積層造形では、AP&C 製粉末を用いて、直径 9 mm、長さ 50 mm の丸棒試料を縦（90°）方向及び横（0°）方向に造形して、それぞれ HIP 処理を行った。HIP 処理条件としては、ASTM F2924 に準じ、不活性雰囲気中で、920℃の温度で、100 MPa の圧力で 2 時間処理し、不活性雰囲気中で 425℃まで冷却した。HIP 処理温度と HIP 処理圧力等の影響を調べるため、840℃の温度で、192 MPa の圧力で 4 時間の HIP 処理を行った。

室温引張特性及び疲労強度に及ぼす熱処理温度の影響を表 H.1 に示す。積層造形材の力学特性は、鍛錬材と比較しても良好な値を示している。特に、レーザ積層造形材の疲労強度は、鍛錬材の疲労強度に近いことがわかる。細かな粉末が多い OTT 製粉末の方が、細かな粉末が少ない EOS 製粉末に比べて疲労強度は低くなる傾向が見られる。レーザ積層造形材では、HIP 処理は不要で焼鈍熱処理で十分である。電子ビーム積層造形後の HIP 処理材においてもレーザ積層造形後の焼鈍熱処理材の疲労強度と同等になることがわかった。特に、疲労強度は、図 E.1 に示したプロセスウィンドウの中心で最大となる。表 H.1 の結果からも積層造形の方向性の影響（異方性）は、無視できることが明らかとなった。疲労試験機の繰り返し周波数は、疲労試験装置の性能により左右される場合がある。また、今回の疲労強度は 10⁷ 回で測定しているが、500 万回或いは 100 万回での疲労強度でも臨床的には問題はない。附属書 I に示したように S-N 曲線（profiles of maximum stress vs. number of cycles：縦軸に繰り返しの最大負荷応力、横軸に破断までの繰り返し回数を対数目盛りで表示した曲線）の回帰式が有用となる。

DIN 50100 に準じて、S-N 曲線の回帰式を計算した結果を次に示す。具体的な計算には、社団法人日本材料学会「金属材料疲労信頼性評価標準—S-N 曲線回帰法—」を用いた。解析には、片対数モデル、近似曲線のタイプには、疲労限度型折れ線モデルを用いた。

- ① 切削加工用 Ti-6Al-4V ELI 合金鍛錬材（焼鈍熱処理材）：

$$\sigma = 1075.4 - 48.668 \times \log(N)$$

- ② レーザ積層造形 Ti-6Al-4V ELI 合金焼鈍熱処理材（840℃で 4 時間保持後、不活性ガス冷却）：

$$\sigma = 1160.8 - 57.826 \times \log(N)$$

- ③ 電子ビーム Ti-6Al-4V ELI 合金 HIP 処理材（920℃、100 MPa、HIP 処理材）

$$\sigma = 1004.8 - 43.551 \times \log(N)$$

ここで、 σ は、S-N 曲線での繰り返しの最大負荷応力(MPa)、 N は、破断までの繰り返し回数を表す。回帰式に $N=10^7$ を 代入することで、 10^7 回での疲労強度 (MPa) を推定できる。表 H.1 に示した疲労強度比 (σ_{FS}/σ_{UTS}) の値を用いることで、室温引張強度の値から疲労強度を推定できる。さらに、室温強度から推定した疲労強度の値を回帰式の σ に代入することで、室温引張強度から破断までの繰り返し回数 (N) を推定できる。

附属書 I に示した生体骨の疲労強度を参考にインプラントに用いられる素材の疲労強度について考察する。例えば、**大腿骨の引張強度：150 MPa、大腿骨の疲労強度比：0.25、安全率：12 と仮定した場合の疲労強度は、450 MPa と計算され**、表 H.1 に示した積層造形材及び切削加工用素材（鍛錬材）の疲労強度は、この値より高い値である。**インプラント用素材の疲労強度としては、450 MPa 以上が目安**となる。

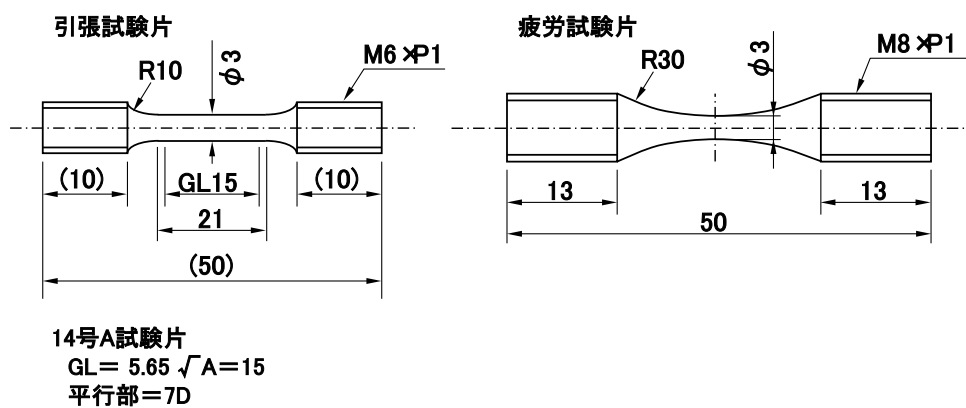


図 H.1 力学試験片の形状

表 H.1 室温引張特性及び疲労強度に及ぼす焼鈍熱処理の影響

Ti-6Al-4V 合金	0.2%耐力 MPa	引張強さ MPa	伸び %	絞り %	σ_{fs} / MPa	σ_{fs} / σ_{UTS}
1 レーザ積層造形						
(a) EOS 製粉末：900℃焼鈍材						
初回 90°方向造形材	838±3	926±2	19±1	46±2	650	0.70
初回 0°方向造形材	830±2	937±2	18±1	43±2		0.69
(b) EOS 製粉末：840℃焼鈍材						
初回 90°方向造形材	907±2	994±2	17	56±1	730	0.73
初回 0°方向造形材	881±5	987±2	17	53±1		0.74
(c) OTT 製粉末：840℃焼鈍材						
初回 90°方向造形材	860±15	954±5	16±1	46±10	610	0.64
初回 0°方向造形材	850±3	961±2	16±1	44±3		
2 電子ビーム積層造形						
(a) AP&C 製粉末：920℃, 100 MPa, HIP 処理材						
初回 90°方向造形材	770±9	893±8	16±1	59±2	685	0.76
初回 0°方向造形材	766±4	893±1	15±1	47±9	600	0.67
(b) AP&C 製粉末：840℃, 192 MPa, HIP 処理材						
初回 90°方向造形材	817±10	929±6	14±3	60±0.04	740	0.80
初回 0°方向造形材	802±8	922±7	14±1	49±3	630	0.68
Ti-6Al-4V ELI 合金鍛 錬材（焼鈍材）	849±1	934±1	16±1	42±3	680	0.73
ASTM F2924	825 以上	895 以上	10 以上	15 以上	—	—
ASTM F3001	795 以上	860 以上	10 以上	25 以上	—	—
ISO 5832-3 （鍛錬材）	780 以上	860 以上	10 以上	—	—	—

—：規定無

附属書Ⅰ 生体骨の引張強度と疲労強度の関係

生体骨での疲労試験は、1976年に大腿骨の緻密骨で行われ、試験温度 T ($^{\circ}\text{C}$)、乾燥した骨密度 (ρ , g/cm^3) と繰り返し負荷荷重の応力振幅 $\Delta\sigma$ [繰り返しの最大負荷応力－繰り返しの最小負荷応力] (MPa) 及び破断までの繰り返し回数 N の間の関係式が、文献 [Carter D R, Hayes W C. Fatigue life of compact bone-- I. Effects of stress amplitude, temperature and density. J. Biomech. 1976; 9 (1): 27-34.] において報告されている。

$$\log N = 12.043 + 4.463\rho - 0.0213T - 7.837\log\Delta\sigma$$

生体の緻密骨の疲労寿命は、測定温度と骨密度に敏感であることがわかる。 $T=21^{\circ}\text{C}$, $\rho=1.85\text{ g}/\text{cm}^3$ を代入すると

$$\log N = 19.852 - 7.837\log\Delta\sigma$$

となる。 $\log\Delta\sigma$ で変形すると、 $\log\Delta\sigma = 2.533 - 0.1276\log N$ が得られる。大腿骨の緻密骨の 10^6 回の疲労強度での応力振幅は、 $\Delta\sigma = 59\text{ MPa}$ となる。大腿骨の緻密骨の引張強さは、 $140\sim 150\text{ MPa}$ 、弾性率は、約 18 GPa である。

脊椎骨の疲労特性に対して、応力振幅 ($\Delta\sigma$) /破壊応力 (σ_u) と破断までの繰り返し回数 N との関係として、 $N = [\Delta\sigma/\sigma_u]^{-9.66}$ の関係式が文献 [Lafferty J F, Winter W G, Gambaro S A. Fatigue characteristics of posterior elements of vertebrae. J Bone Joint Surg Am. 1977; 59(2): 154-158.] に報告されている。

$$N = [\Delta\sigma/\sigma_u]^{-9.66}$$

生体骨の破壊強度 σ_u は、人の脊椎骨の室温引張強度 (σ_{UTS}) の値 162 MPa となる。両辺の対数を取ると

$$\log N = -9.66\log(\Delta\sigma/\sigma_u)$$

この式を変形すると、 $\log(\Delta\sigma/\sigma_{\text{UTS}}) = -0.10352\log N$ となる。この $\log N$ の N に 10^6 回を代入すると、 $\log(\Delta\sigma/\sigma_{\text{UTS}}) = -0.62112$ となり、脊椎骨の疲労強度比 (10^6 回の疲労強度/引張強さ、つまり、 $\Delta\sigma/\sigma_{\text{UTS}}$) を計算すると $\Delta\sigma/\sigma_{\text{UTS}} = 0.24$ となる。

さらに、成人の腰椎の圧縮強度が 3.3 MPa 、骨密度が $0.22\text{ g}/\text{cm}^3$ ($220\text{ kg}/\text{m}^3$) となり、人（小児及び成人）の腰椎の圧縮強度 σ_s (MPa) と骨密度 (ρ) の間には、回帰式 [$\sigma_s = 16.891 \times \rho^{1.1513}$] が報告されている [Rapoff A J, Johnson W M, Handel J, Woo R. Interbody allograft in a skeletally immature spine model. Eur Spine J. 2003, 12(3): 307-313.]。

力学試験用模擬骨は、発泡体で海綿骨を模擬しているため、人の大腿骨及び脊椎骨などの緻密骨の層板構造の引張強さと比較するとかなり小さな値である。グレード35などの模擬骨を用いることで、生体骨の疲労特性を模擬した力学試験用模擬骨での力学試験が可能となる。

附属書 J 骨接合材料の曲げ強度と耐久限の関係

金属製骨接合材料の 4 点曲げ試験による曲げ強度、曲げ剛性、耐久性等の力学特性の評価方法が、JIS T0312「金属製骨接合用品の曲げ試験方法」、及び圧縮曲げ試験による圧縮曲げ強度、曲げ剛性、耐久性等の力学特性の評価方法が、JIS T0313「金属製骨接合用品の圧縮曲げ試験方法」に規定されている。

国内外で非常に多く臨床使用されている骨接合材料を用いて、1 年使用に相当する 100 万回での耐久限と曲げ強度との関係を図 J.1 に示す。耐久限は、曲げの強度の増加に伴い増加し、曲げ強度の約 67%に相当する。ステンレス鋼 SUS316L 溶体化処理材、工業用純チタン (Ti) 4 種焼鈍材、コバルトクロムモリブデン (Co-28Cr-6Mo) 合金焼鈍材及び Ti-6Al-4V 合金の疲労強度比 (10^7 回疲労強度/室温引張強度、つまり σ_{FS}/σ_{UTS}) の値が、それぞれ 0.67, 0.69, 0.75 及び 0.73 で、これらの値が回帰式の傾き 0.67 に近い値となる。表 H.1 に示した積層造形材の疲労強度比の平均値は、 0.73 ± 0.06 で回帰式の傾きに近い。

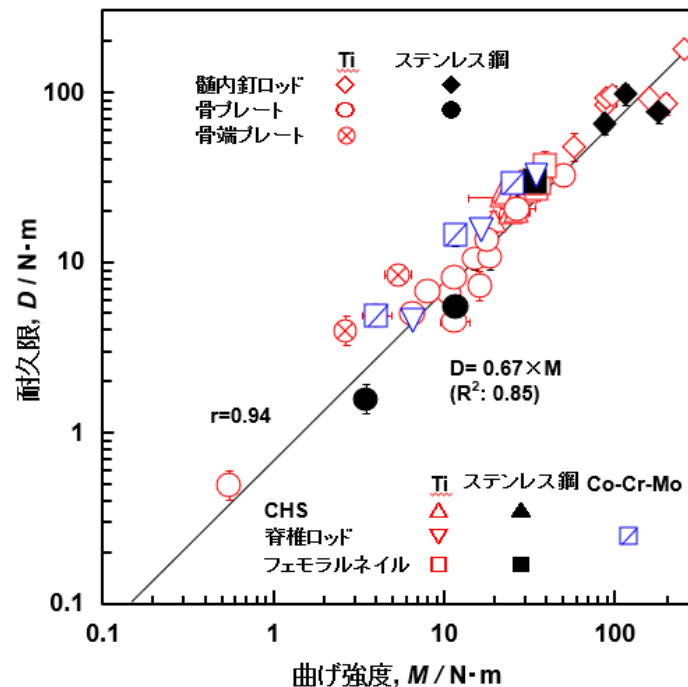


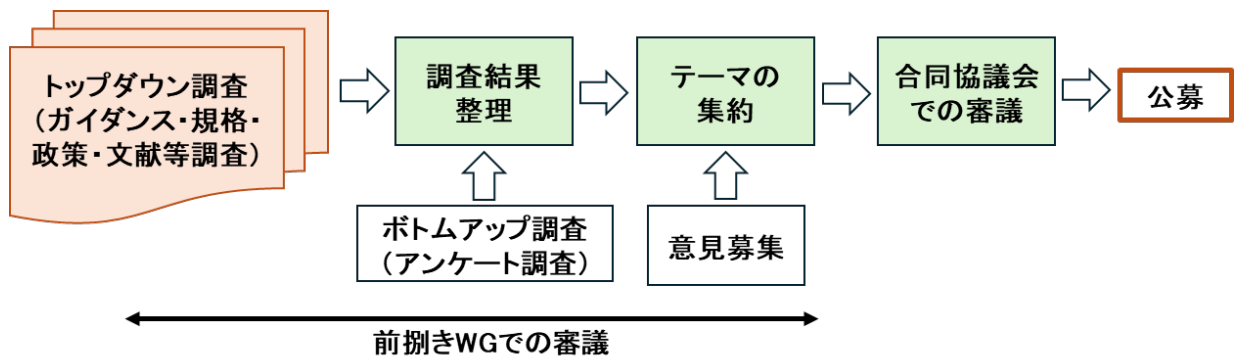
図 J.1 骨接合材料の曲げ強度と耐久限の関係

文献 : Okazaki Y, Gotoh E, Mori J. Strength-durability correlation of osteosynthesis devices made by 3D layer manufacturing. Materials (Basel). 2019; 12(3): 436.

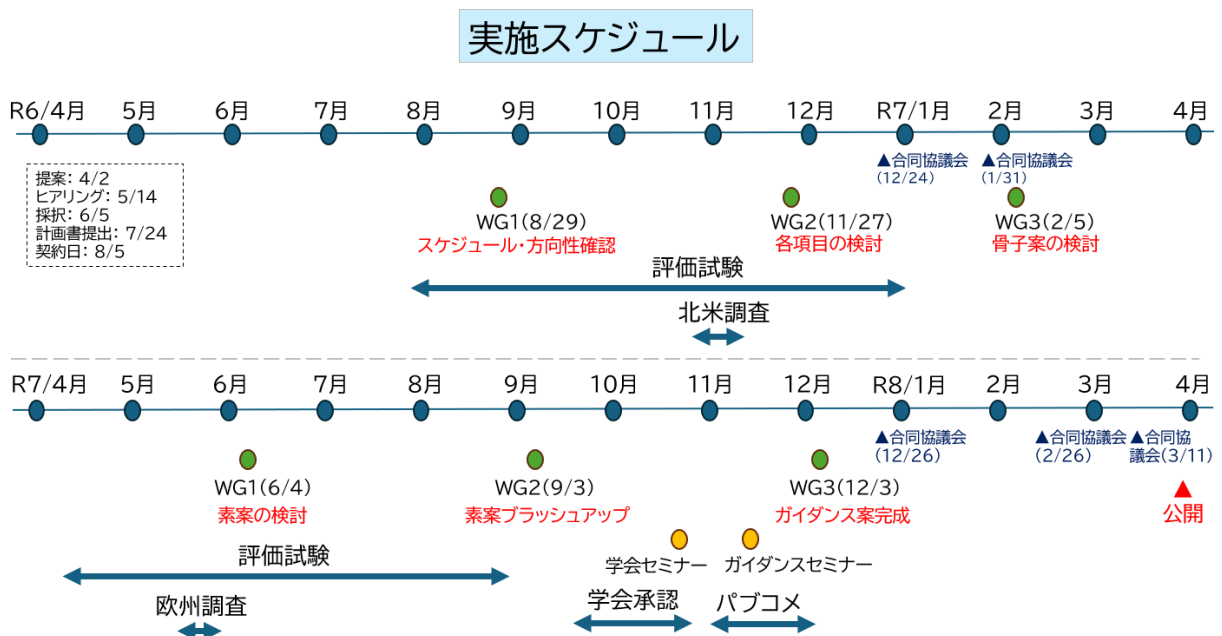
ガイダンスの解説

1 改定の経緯・審議経過

解説図1に示したガイダンステーマの選定プロセスにより、カスタムメイド骨接合材料開発ガイドライン2010の改訂テーマが令和6年6月に採択され、令和7年度末（2026年3月）までの実施期間により改訂が行われた。解説図1に示した合同協議会は、次世代医療機器・再生医療等製品評価指標検討会/医療機器開発ガイダンス検討会である。山口大学医学系研究科坂井孝司教授をプロジェクトリーダーとして、解説図2に示した実施スケジュールにより、国際的な動向を十分に反映し、切削加工技術、三次元積層造形技術及びDX（Digital Transformation）製造技術などを活用した**新たな内容に改定**された。



解説図1 ガイダンステーマ選定プロセス



解説図2 実施スケジュール

2024 年度第 1 回 WG では、金属粉末の製造技術及び積層造形技術の開発動向、カスタムメイドインプラントの製造技術の開発動向等について議論した。第 2 回 WG では、北米調査結果報告、ISO、ASTM、FDA、IMDRF 等関連ガイダンスの策定動向、積層造形材の力学的安全性評価試験結果等についての議論が行われた。第 3 回 WG では、FDA、IMDRF 等関連ガイダンスの内容のまとめ、ガイダンス改訂案の骨子等について議論した。2025 年度第 1 回 WG では、ガイダンス改訂案の内容について、第 2 回 WG では、ガイダンス改訂案の修正の議論が行われ、第 3 回 WG において改訂案を完成した。学会セミナーは、2025 年 10 月 24 日(金)、第 52 回日本股関節学会学術総会シンポジウム 3「カスタムメイドインプラント・PSG」において、カスタムメイド骨接合材料の開発ガイダンスの改定内容等についての紹介・議論が行われた。関連学会の承認は、9 月中旬から 10 月末まで、パブリックコメント（パブコメ）は、一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会（MTJAPAN）と連携し、11 月 13 日（木）開催のガイダンス（パブコメ）セミナーを含め、11 月の 1 ヶ月間とした。

第 3 回 WG で完成した改訂案は、行政レビューを経て、2025 年 2 月及び 3 月に開催された第 2 回及び第 3 回合同協議会で審議・了承された後に公開される予定である。

2 主な改正点

CT 等の画像データ等を活用した患者個別化医療の規制を各国で導入できるようにするため、IMDRF（International Medical Device Regulators Forum：国際医療機器規制当局フォーラム）において、IMDRF/PMD WG/N74 FINAL Personalized Medical Devices-Regulatory Pathways（個別化医療に関する薬事規制の考え方）のガイダンス文書が 2023 年に策定されている。FDA においても、Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices 等のガイダンスを策定している。これらの最新の情報を加えるとともに力学的安全性データを最新のデータに更新した。積層造形材を中心にチタン合金の焼鈍熱処理材及び HIP 処理材を用いて力学試験を新規に実施した。ASTM F2994 などの化学成分の規定において、インプラント用鍛錬材では規定されていない微量元素が規定され差分が見られるため、積層造形材の微量分析を実施し、鍛錬材での化学成分と比較することとした。スポンジチタンの原材料由来であり積層造形による微量元素の増加は確認されないことを示した。附属書 F と附属書 H が今回取得したデータである。従来の開発ガイドラインでは、検討課題であった積層造形チタン合金の応力緩和のための焼鈍熱処理及び HIP 処理に関する推奨条件及び参考値を示せたことの意義は大きいと考えられる。

積層造形用金属粉末の粒度分布の規定を ASTM F2924、ASTM F3001、ISO 22674 等では求めているため、これらの動向と整合化するため、積層造形用金属粉末、粉末粒子サイズ等の用語の定義、積層造形用金属粉末の動向を加えることとした。また、インプラント用鍛錬材の国際規格と積層造形の ASTM において微量成分に差分が見られる。これらに対して薬事審査等において過度な規制強化に繋がらないことを願って示した。

積層造形材の疲労試験では、試験期間の短縮及び試験費用の削減のため、サイン波、繰り返し負荷の周波数を最大 25 Hz まで増加できることを示した。CAD/CAM に関しては、切削加工技術に加えて、積層造形技術などを広く活用して、CT 等の画像データから患者に適合するインプラントが製造できるように改訂され、カスタムメイド製品の寸法の記載に関しては、最小と最大寸法の範囲記載が必要となる。

骨接合材料のカスタム化項目及び力学的安全性評価の考え方に関しては、カスタムメイド骨接合材料の評価指標に準拠することとした。インプラント製品を含めた物理・化学的特性評価の試験方法及び

試験結果の詳細が、参考図書『医療機器の力学的安全性評価の基礎知識 医用材料・高適合化・積層造形技術, 株式会社薬事日報社, 2025 』に体系的に整理されている。

ガイダンス全体の記載に関しては、附属書等を活用しつつ、コンパクトになるように工夫した。記載の様式は、JIS Z 8301 規格票の様式及び作成方法に準じ、「公用文における漢字使用等について」（内閣訓令 1 号）等を参考にした。特に、2009 年度版（Ver. 1）に比べて、**本改訂版（Ver. 2）では、素案の検討から公開までの策定プロセスの透明化に努めた。**

日本整形外科学会等の関連学会による承認（査読）は、関連学会の理事長に改正 WG 委員会の委員に就任頂き、審議に参加頂きながら行うこととした。 関連学会からの意見募集は、2025 年 10 月 24 日（金）に開催された第 52 回日本股関節学会のシンポジウム 3「カスタムメイドインプラント・PSG の現状」等により行った。**関係者からの幅広く意見を求めるため、一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会（MTJAPAN）と連携したガイダンス（パブコメ）セミナーを 2025 年 11 月 13 日（木）、東京で開催し意見を求めた。** 行政側からの意見募集は、WG 委員会へのオブザーバ参加に加えて行政レビューにより実施した。

3 カスタムメイドインプラントの開発動向（海外調査）

カスタムメイド製品の産業化の実態を把握するため、初年度に北米調査、次年度に欧州調査を実施した。 初年度に実施した北米調査では、カスタムメイド製品を製造している 2 施設及び ASTM 国際シンポジウム（ICAM 2024）に参加し、会場で FDA AM 担当者との意見交換を行った。北米調査及び欧州調査での調査内容を以下に示す。特に、関連ガイダンス及び認証制度等を活用し産業化が進んでいることがわかった。整形インプラントの製品毎に積層造形技術を活用した開発ガイドラインを数多く策定してきたが、世界的にはそれらの製品のほとんどが臨床使用の状況下にあることがわかった。表 H.1 に示したように、**600 MPa 以上の疲労強度を有することから、難易度が最も高い積層造形人工股関節ステムの臨床使用が近い**と考えられる。

3.1 北米調査

アメリカでの金属積層造形（AM）インプラントは、骨置換及び骨固定用プレート、椎体間スペーサ等において、レーザ積層造形技術、チタン材料及びコバルトクロム合金材料を主として製品化が進んでいる。 ガイダンスと ASTM などが多く整備され、**restor3D 社等、複数企業が新規参入し、外科医からの受注製造販売を恒常的に行っている。** Mayo Clinic 病院（従業員 8 万人）では、**院内に積層造形技術等の製造施設を設置し、チタン製カスタムメイド製品を開発・実用化を目指している。** 米国では、カスタム化の設計製造に対する価格上昇分は、民間医療保険でカバーできておりカスタムメイド製品の製造コストの問題はほぼ生じていない。製造管理システムのソフトウェアが開発・実用化されており、製造工程の管理に寄与している。

設計製造プロセスにおいて、医師からの発注、CT データ送受信、設計会議、工程承認、記録保存、文書作成を含む製造前工程実行ソフトウェア及び MES（Manufacturing Execution System；製造実行システム）ソフトウェアが実用化され、工数及び時間削減に寄与している。例えば、restor3D 社では、PC 等用製造前工程実行アプリを自社で開発、MES は汎用市販システムを自社でカスタマイズして使用している。Mayo Clinic では、製造前と製造の一貫管理市販ソフトウェアを導入して実用化している。

Mayo Clinic が有用と考える規格番号を次に示す。 ASME Y14.5, ASTM A967, ASTM B214, ASTM B215, ASTM B243, ASTM B600, ASTM E11, ASTM E1409, ASTM E1447, ASTM E1941, ASTM E3, ASTM

E539, ASTM E8/E8M, ASTM E9, ASTM F136, ASTM F2924, ASTM F2971, ASTM F3001, ASTM F3049, ASTM F3122, ASTM F3301, ASTM F3302, ASTM F3304, ASTM F3335, ASTM F3434, ASTM F3456, ASTM F382, ASTM F543, ASTM F620, ASTM F86 (ASTM ICAM2024 発表資料)

カスタムメイドインプラント製造に関する FDA 規則に関しては、全ての医療デバイスメーカーのための規則；「CFR - Code of Federal Regulations Title 21」、年間 5 個以下製造デバイスのための規則；「21 USC 360j: General provisions respecting control of devices intended for human use」、ガイダンスとして、「Custom Device Exemption」がある。これに基づき、製品の製造業者が FDA 長官に年次報告で通知することとなっている。

医師と製造業者のコミュニケーションに関する規則はなく、医師承認の記録書類があればその方法は問われていない。金属 AM インプラントの形状設計、製造品質評価管理、AI 活用に関する研究開発が活発に行われている。

積層造形に関する ASTM 国際シンポジウムが毎年開催され、FDA の積層造形審査官が参加し情報収集に努めている。

3.2 欧州調査

欧州調査では、事前に複数の企業に訪問をお願いしたが、マテリアライズ（Materialise）社以外に許可を得ることができなかった。マテリアライズでの調査内容を以下に示す。

カスタムメイド医療機器は、EU の医療機器規則（MDR）に基づき、CE マーキングの対象外となるが MDR 附属書 XIII に記載された声明を添付する必要がある。設計製造品質管理は、IMDRF ガイドライン（N58 及び N74 等）に準じている。

マテリアライズでは、整形インプラント及び顎顔面分野における金属 AM カスタムメイドインプラント設計製造プロセス、使用装置及びソフトウェア（設計、製造の品質管理・ワークフロー管理）等が十分に整備され常用的に実用化されている。また、クラウドや AI の併用も進んでおり、製造のサービスとソフトウェアは、欧州、米国、アジア太平洋地域に販売され、AM インプラント製造の発展に大きく貢献している。

欧州における製造規格認証、EU でカスタムメイドインプラントを含む医療機器を販売する必須要件の 1 つである MDR、IMDRF ガイドライン等の準拠、ソフトウェアの認証取得が必要である。医師承認署名の電子化などまでは規格化されていない。

- ・ 外科医による設計時のコミュニケーションと形状承認に関しては、CT データのクラウド経由転送及び社内教育済みの設計者が、外科医とオンラインで 3D データを見ながら手術計画、手術ガイド、インプラントの設計を進め、形状承認署名等も電子化されている。時差への対策として、世界 3 か所に設計者を置き、これらにより計画設計工程は数日から数週間に短縮され、更に設計や品質管理の AI による支援を加えることでさらなる短縮化を図っている。
- ・ **金属 AM カスタムインプラント製造コストは**、工期の短縮、手術時間や外科医の負担軽減を含めると、従来法に比べて低いと認識され、国別ではあるが支援もあり、**患者の医療保険制度と費用負担は国により異なるが、AM カスタムメイドインプラントの利用普及の大きな課題とはなっていない。**

カスタムインプランの受注から製造・出荷までのイメージを解説図3に示す。



解説図3 カスタムインプランの受注から製造・出荷までのイメージ

カスタムメイドインプラントの設計製造に有用なソフトウェア（マテリアライズ社製）を参考として示す。

Mimics Core	CT/MRI 画像から関心領域抽出（セグメンテーション）、3D データ作製
3-matic Medical	カスタムメイドガイドやインプラントを設計，有限要素解析モデルの作製
Mimics Flow	クラウドベース，データ保存共有，拡張現実(Extended Reality：XR)，3D ビューア，AI 活用セグメンテーション含む協働ツール
Mimics Viewer	手術計画，デバイス設計 3D モデルをオンラインで閲覧
Mimics Enlight CMF	CMF 用ガイド，インプラント設計
CO-AM	クラウドベース，製造注文・製造実行システム（MES），デジタル著作権管理品質及びプロセス管理（QPC）

4 ISO，ASTM 等の策定動向

三次元積層造形（AM）技術に関しては，米国が 100 以上の非常に多くの ASTM を策定し，世界に先駆けて三次元積層造形技術を活用した研究開発・新産業の育成に貢献できている。ISO においても ASTM と連携して，多くの ISO が策定されてきているので制定動向の把握が必須となる。環境負荷への影響の観点から，アジア諸国の中でも積層造形技術の導入は積極的に行われているが，我が国では新技術に対する薬事規制が厳しことも影響し産業化と積層造形技術の導入が乏しく，JIS 等の規格を策定できる人材育成及び研究開発等に関する積極的な予算支援等が不可欠な状況にある。

ISO/TC150（Implant for Surgery）と TC261（Additive Manufacturing）は，AM による外科用イ

ンプラント造形に対応するため、合同ワーキンググループである TC150 JWG1 がある。ISO/DIS 5092 “Additive manufacturing for medical—General principles—Additive manufacturing of non-active implants” において、外科インプラントが AM 造形法で製造される際の安全性と性能に影響を与える要因に関して検討している。全般的な規格として、(1) ISO 14630 Non-active surgical implants—General requirements, (2) ISO/ASTM 52904 Additive manufacturing—Process characteristics and performance—Practice for metal powder bed fusion process to meet critical applications などがある。

5 パブリックコメント等の内容

関連学会承認（査読）に関しては、**日本整形外科学会、日本整形外傷学会（旧 日本骨折治療学会）、日本手外科学会、日本肘関節学会、日本股関節学会の理事会に依頼し理事会で承認が得られた。**

関連学会から下記の意見があり、意見に従い修正するとともに変更が難しい点に関してはその理由を説明した。

- ・日本整形外科学会からは、附属書 A に関して、(3) Patient Matched Medical Device, (4) Adaptable Medical Device には日本語名称が記載されていない。(3) Patient Matched Medical Device は、「患者適合型医療機器」が妥当と考えられ、(4) Adaptable Medical Device に関しては、「患者調整型医療機器」などの候補を検討すべきである。「患者適応型医療機器」も候補と考えられ、人工関節やコンピュータ支援整形外科分野では「Patient Specific」が用いられているため、日本股関節学会理事長とも相談し、「患者適応型医療機器」にすることとした。また、(2) カスタムメイド医療機器（CMD）と患者適応型医療機器（PMD）の区別が曖昧な点について整理すべきとの意見があり、CMD は、IMDRF の定義では、特定の疾患等に合わせた医療機器と定義され、PMD と異なる位置づけとなっている。通常の市販品が適合しない患者に合わせて製造される人工椎間板、或いは歯科補綴修復物等が例である旨の説明を加えた。附属書 B ⑧「医療経済的な利点」の項目において、カスタムメイド骨接合材料の使用が再手術や合併症を減らすとする記載には、やや論理的飛躍が見られるため、材料起因の合併症減少による入院期間やコスト削減の可能性はある表現として残すことが妥当と考えられる。指摘を反映して修正した。その他の意見として、北米・欧州での調査は計画に沿って実施されており、懸念は特になく、日本においても THA セメントレスカップのかなりの割合が 3D プリンターによる積層構造で製造されており、製造法としての受容性は高い。骨接合材料のカスタム化においては、「幅や厚さの増加による安全側の設計変更」が記載されているが、臨床的には「より薄く・小さい形状で十分な強度を保つ」設計ニーズが存在する。この点も検討に値する。
- ・日本外傷学会・日本肘関節学会から、附属書 B カスタムメイド骨接合材料の臨床的な効果について加筆修正頂いた。
- ・日本股関節学会からは、6.7 カスタムメイド骨接合材料の製造販売業者及び医師の役割分担において、「ステークホルダー」と「自らの責任で各種バリデーションを行い」の意味が不明瞭ではとの意見があり加筆修正した。また、PMD などの略語の説明がないとわかりにくいとの意見があり修正した。8. バリデーションに引張試験と疲労試験の記載のみであるのはなぜかとの意見に関しては、積層造形材の特性で最も重要な特性であるため記載していると説明した。評価指標等の引用個所に少し解説を加えてはとのご意見があったが、解説により誤解を生じることへの懸念を考慮して引用に留めることとした。附属書 B に、設備投資が必要等の考慮すべき点（ディメリット）を加えてはとの指摘があったが、北米調査等においても世界的にはディメリットは解消されつつ

あり臨床的なメリットを重視した傾向にあるため記載しないこととした。

- ・日本手外科学会からは、特にコメントはなく承認された。

2025 年 11 月 13 日に開催されたガイダンス（パブコメ）セミナーでは、100 名程度の参加があり、改定案のパブリックコメントに対する審議及び今後に向けた総合討論等が行われた。

行政レビュー及び合同協議会での審議を経て公開される予定である。

6 改訂WG委員会の構成表

委員長	坂井 孝司	山口大学大学院医学系研究科 整形外科学
副委員長	岡崎 義光	国立研究開発法人産業技術総合研究所
委員	石井 大輔	JFE テクノリサーチ株式会社
	井上 貴之	ナカシマヘルスフォース株式会社
	岩崎 倫政	一般社団法人日本肘関節学会 理事長 北海道大学大学院医学研究院 機能再生医学分野 整形外科
	植野 高章	大阪医科薬科大学医学部 口腔外科学
	上野 勝	京セラメディカル株式会社
	大森 綾子	一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会 (MTJAPAN)
	尾崎 浩明	マテリアライズジャパン株式会社
	角谷 達也	大阪冶金興業株式会社
	包國 幸生	一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会 (MTJAPAN)
	酒井 昭典	一般社団法人日本手外科学会 理事長 産業医科大学医学部整形外科
	勝呂 徹	一般社団法人日本人工関節研究所
	高島 一馬	EOS Electro Optical Systems Japan 株式会社
	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
	棚橋 一将	株式会社タナック
	中島 康晴	公益社団法人日本整形外科学会 前理事長 九州大学大学院医学研究院整形外科
	中室 正晴	森村商事株式会社
	西田 周泰	山口大学医学部附属病院 リハビリテーション部
	野田 知之	一般社団法人日本整形外傷学会 理事長 川崎医科大学運動器外傷・スポーツ整形外科学
	正富 隆	一般社団法人日本肘関節学会 前理事長 社会医療法人行岡医学研究会 行岡病院
	三原 惇史	山口大学大学院医学系研究科整形外科
	村瀬 晃平	大阪大学大学院基礎工学研究科
	村瀬 剛	医療法人生長会ベルランド総合病院
	山内 一慶	ヤマウチマテックス HD 株式会社
	山本 慶太郎	ナカシマヘルスフォース株式会社
オブザーバ	丸岡 浩幸	イントリックス株式会社