

『整形インプラントの力学的適合性評価  
～医療機器開発・審査迅速化を目指したISO 17025への  
取り組み』

岡崎義光

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 健康工学研究部門

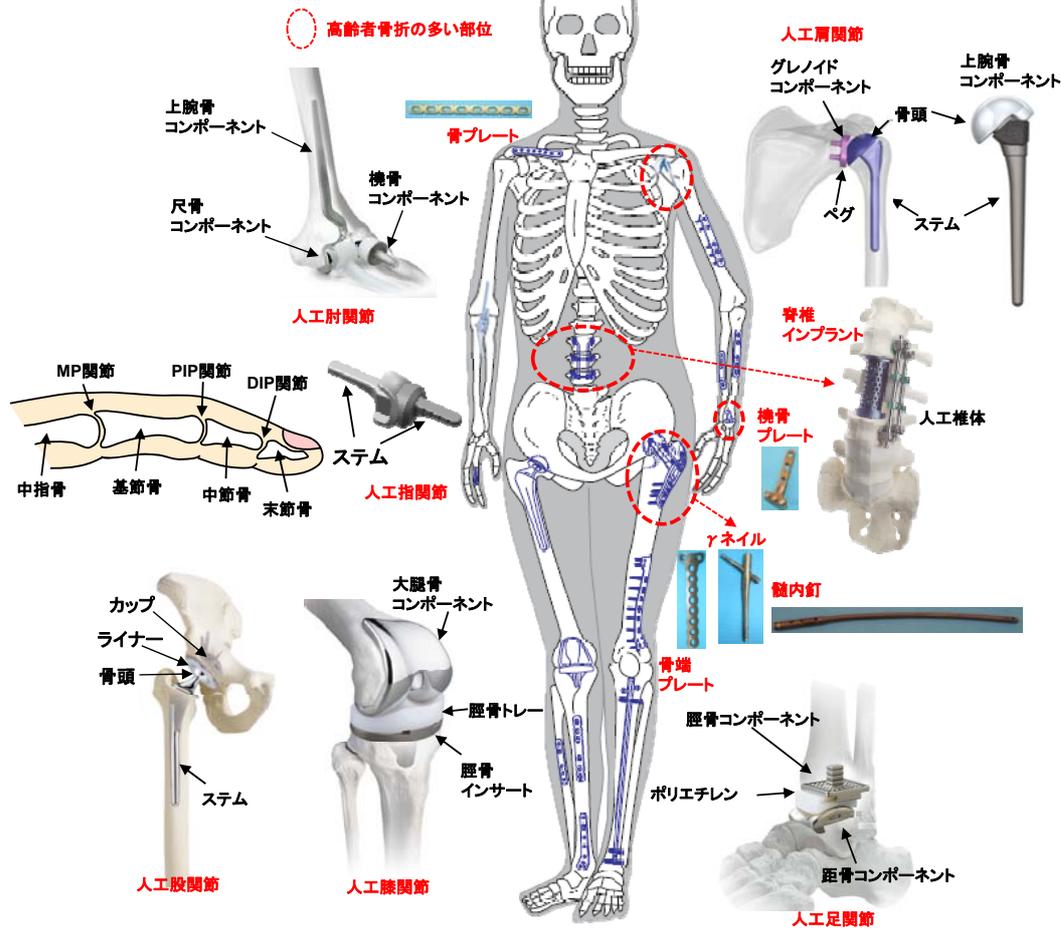
生体材料研究グループ 上級主任研究員

E-mail : y-okazaki@aist.go.jp

Tel : 029-861-7179

高生体親和性チタン材料の設計・製造、高生体適合性インプラントの製品開発に従事、特に、**インプラント産業の活性化**を目指した基盤的研究を実施し、整形インプラント分野を中心に**ガイドラインの制定等に貢献**しております、レギュラトリーサイエンス学会、日本整形外科学会、日本臨床バイオメカニクス学会、日本人工関節学会、日本股関節学会、日本バイオマテリアル学会などを中心に連携しつつ、優れた製品の早期実用化を目指して活動しております。

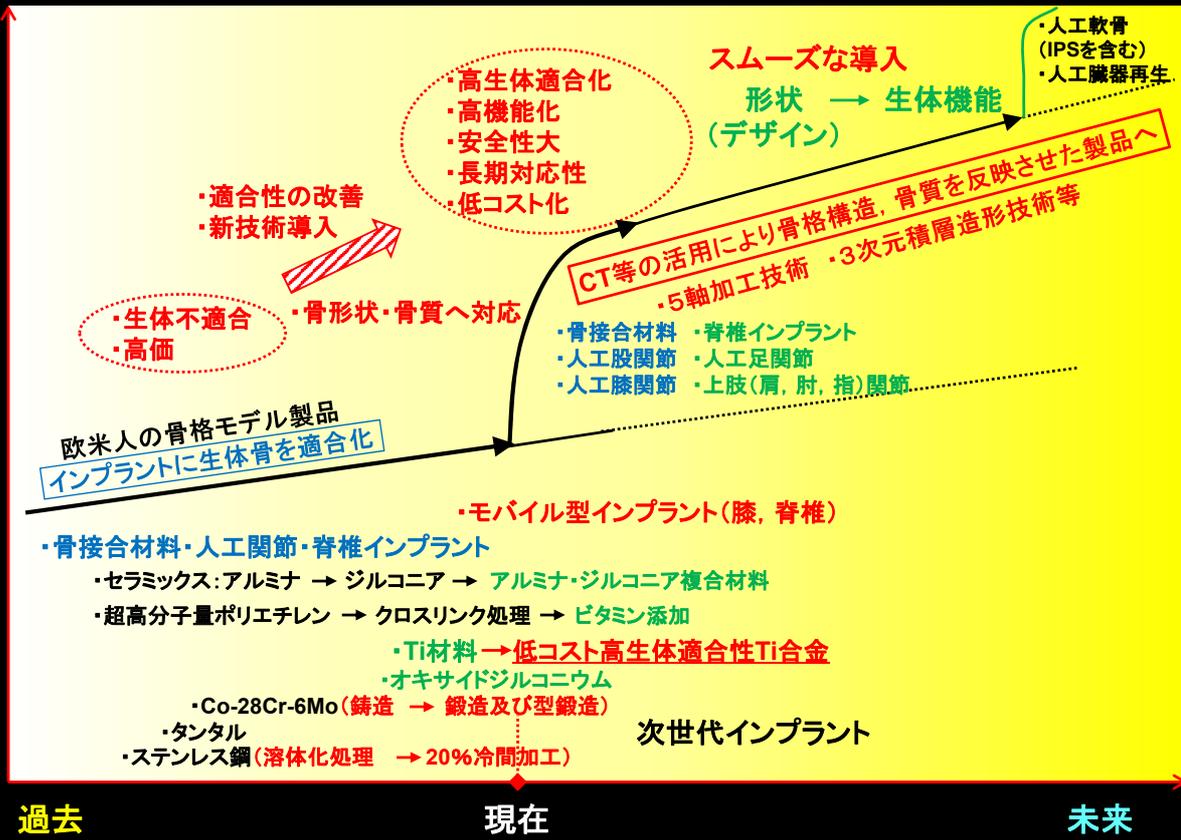
# 高齢化社会に伴い必要となる人工骨関節



# インプラント分野の技術革新と社会的ニーズの変化

患者満足度の向上→小柄な東洋人に対応することが重要

↑  
高機能化



製造技術・診断技術・解析技術等の進歩 →

# 医薬品医療機器等法の目的

# 医療機器のクラス分類と薬事申請での分類

## 第1条

保健衛生の向上を図ること

目的



① **医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行う**

安全性、有効性  
(効能・効果)

## 第2条 第4項

医療機器とは

① **人若しくは動物の疾病の診断、治療若しくは予防に使用されるもの**

これらのことが**目的**とされている機械器具であって、**政令で定めるもの**

クラス	分類	例
I	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いもの。	血液分析装置等体外診断装置、X線フィルム、メス・ハサミ等、 <b>歯科技工用用品等</b>
II	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いもの。	MRI等画像診断機器、電子内視鏡、消化器用カテーテル、超音波診断装置、 <b>歯科用合金等</b>
III	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いもの。	<b>整形インプラント、透析器、</b> バルーンカテーテル、コンタクトレンズ等
IV	不具合が生じた場合、 <b>生命の危険に直結する恐れがあるもの。</b>	人工心臓弁、ペースメーカー、ステント、ステントグラフ、 <b>生体吸収性材料等</b>

薬事申請での分類	
一般医療機器 承認不要	
管理医療機器	
厚生労働大臣が基準を定めた品目	JIS等基準のない承認対象品目
↓ ↓	
高度管理医療機器	
↓	
厚生労働大臣による承認 (医薬品医療機器総合機構での審査)	

- ・ 治療機器分野: 中小企業の優れたものづくり技術の活用
- ・ 開発から認可までの費用の削減および効率化が重要

## 薬事製造承認申請

### I 医療機器の審査(ガイドライン等の整備)

承認申請書, STED(添付資料概要), 添付資料により審査

#### 試験項目

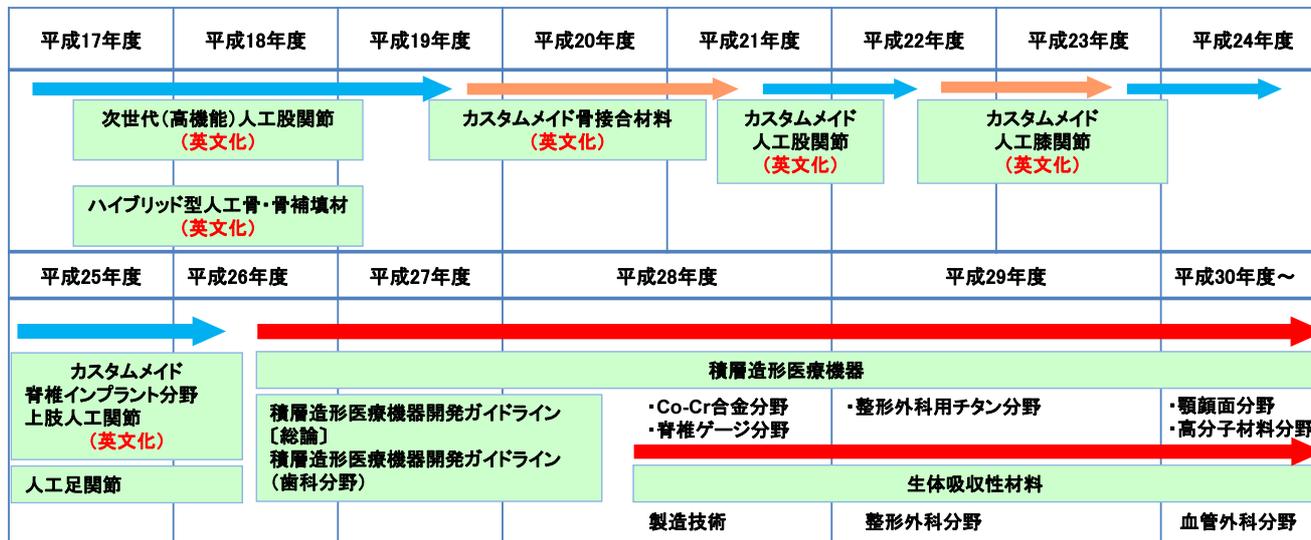
- (1) 生物学的安全性( GLP 試験が義務化)
- (2) 力学的安全性(長期臨床成績を左右)

### II 試験データの信頼性の審査

H17.2.16付薬食機発第 0216001 号通知 第3より  
試験成績書については、ISO17025若しくはJISQ17025「試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項」を満たしていることを推奨。

**・ISO17025の取得機関での試験の実施:試験データの国際整合化等の観点から重要**

## 開発ガイドラインの策定の経緯



1. 次世代(高機能)人工股関節
2. ハイブリッド型人工骨・骨補填材
3. カスタムメイド骨接合材料
4. カスタムメイド人工股関節
5. カスタムメイド人工膝関節
6. 高生体適合性(カスタムメイド)人工足関節の開発ガイドライン2015(手引き)
7. 高生体適合性(カスタムメイド)上肢人工関節開発ガイドライン2015(手引き)
8. 高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの開発ガイドライン2015(手引き)
9. 積層造形医療機器開発ガイドライン2015(手引き)〔総論〕

[開発ガイドライン掲載HP](#)

経済産業省

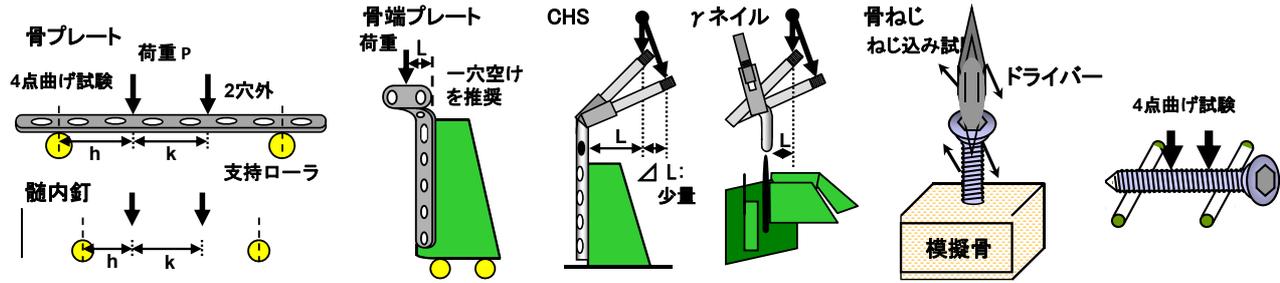
[http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/healthcare/report\\_iryoku\\_fukushi.html](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/healthcare/report_iryoku_fukushi.html)

(独)産業技術総合研究所

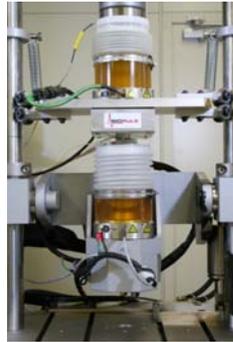
[http://www.aist.go.jp/aist\\_j/aistinfo/report/entrust/index.html](http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/index.html)

# インプラントの力学的安全性評価試験のイメージ

## 骨折治療材料の評価法のイメージ



人工股関節



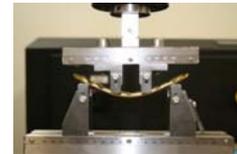
人工膝関節



骨プレート



脊椎ロッド



関節の動きをシミュレート

耐久性を評価

# 規格・審査基準の策定動向

## ①制定JIS一覧

JIS T 7401-1:2002 外科インプラント用チタン材料-第1部:チタン  
JIS T 7401-2:2002 外科インプラント用チタン材料-第2部: Ti-6Al-4V合金展伸材  
JIS T 7401-3:2002 外科インプラント用チタン材料-第3部: Ti-6Al-2Nb-1Ta合金展伸材  
JIS T 7401-4:2009 外科インプラント用チタン材料-第4部: Ti-15Zr-4Nb-4Ta合金展伸材  
JIS T 7401-5:2002 外科インプラント用チタン材料-第5部: Ti-6Al-7Nb合金展伸材  
JIS T 7401-6:2002 外科インプラント用チタン材料-第6部: Ti-15Mo-5Zr-3Al合金展伸材  
JIS T 7402-1:2005 外科インプラント用コバルト基金合金  
-第1部: コバルト-クロム-モリブデン鑄造合金  
JIS T 7402-2:2005 外科インプラント用コバルト基金合金  
-第2部: コバルト-クロム-モリブデン合金展伸材  
JIS T 7402-3:2005 外科インプラント用コバルト基金合金  
-第3部: コバルト-クロム-タングステン-ニッケル合金展伸材  
JIS T 7402-4:2005 外科インプラント用コバルト基金合金  
-第4部: コバルト-クロム-ニッケル-モリブデン-鉄合金展伸材  
JIS T 7403-1:2005 外科インプラント用鉄基金合金-第1部: ステンレス鋼  
JIS T 7403-2:2005 外科インプラント用鉄基金合金-第2部: 高窒素ステンレス鋼  
JIS T 7404:2013 インプラント用チタン-ニッケル(Ti-Ni)合金

JIS T 0301:2000 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法  
JIS T 0302:2000 金属系生体材料のアンロード分極試験による耐食性の評価方法  
JIS T 0303:2000 人工関節用材料のピンオンディスク法による摩耗試験方法  
JIS T 0304:2002 金属系生体材料の溶出試験方法  
JIS T 0305:2002 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法  
JIS T 0306:2002 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  
JIS T 0309:2009 金属系生体材料の疲労試験方法  
JIS T 0310:2009 金属系生体材料の切欠き効果及び疲労き裂進展特性の試験方法  
JIS T 0311:2009 金属製骨ねじの試験方法  
JIS T 0312:2009 金属製骨接合用品の曲げ試験方法  
JIS T 0313:2009 金属製骨接合用品の圧縮曲げ試験方法  
TS T 0011:2008 骨組織の薄切標本の作成方法  
JIS T 0401:2013 ステントグラフトの機械的試験方法

## ②医療機器審査基準(厚生労働省)

薬食機発第0306001号 人工股関節の審査ガイドラインについて  
薬食機発第0306004号 人工膝関節の審査ガイドラインについて  
薬食機発第0306007号 脊椎内固定器具の審査ガイドラインについて  
薬食機発第1203第1号 体内固定用髄内釘審査ガイドラインについて  
薬食機発第0730第7号 体内固定用ピン審査ガイドラインについて  
薬食機発第0730第4号 体内固定用ケーブル審査ガイドラインについて  
薬食機発第0730第1号 体内固定用コンプレッションヒッププレート審査ガイドラインについて  
薬食機発第0730第10号 体内固定用ネジ及び体内固定用プレート審査ガイドラインについて  
薬食機発第0301第20号 医療機器の製造販売承認申請に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について  
薬食機発第1215第1号 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  
薬食機発第1207第1号 次世代医療機器評価指標の公表について(別添2) 整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標  
薬食機発第1120第5号 次世代医療機器評価指標の公表について(別添1) 整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標  
薬食機参発0912第2号 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)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  
薬食機参発0925第1号 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)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等に関する評価指標

## ③医療機器開発ガイドライン(経済産業省)

・次世代(高機能)人工股関節・ハイブリッド型人工骨・骨補填材  
・カスタムメイド骨接合材料・カスタムメイド人工関節(股関節、膝関節)  
・高生体適合性(カスタムメイド)人工足関節の開発ガイドライン2015(手引き)  
・高生体適合性(カスタムメイド)上肢人工関節開発ガイドライン2015(手引き)  
・高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラントの開発ガイドライン2015(手引き)  
・積層造形医療機器開発ガイドライン2015(手引き)[総論]

## 評価指標・開発ガイドラインの策定状況

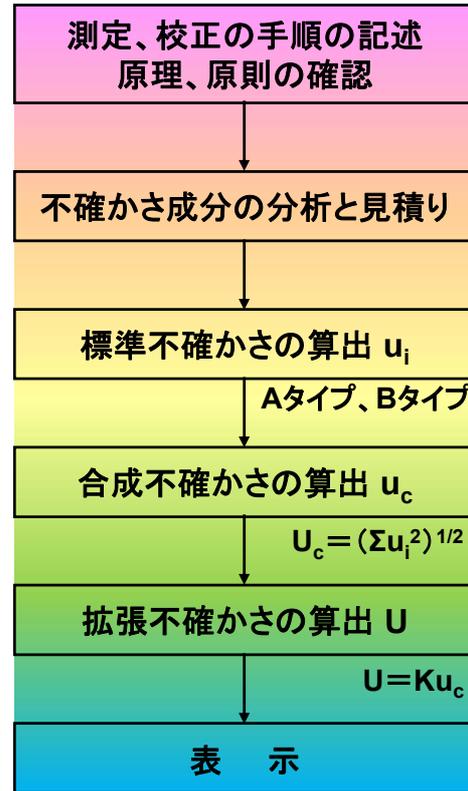
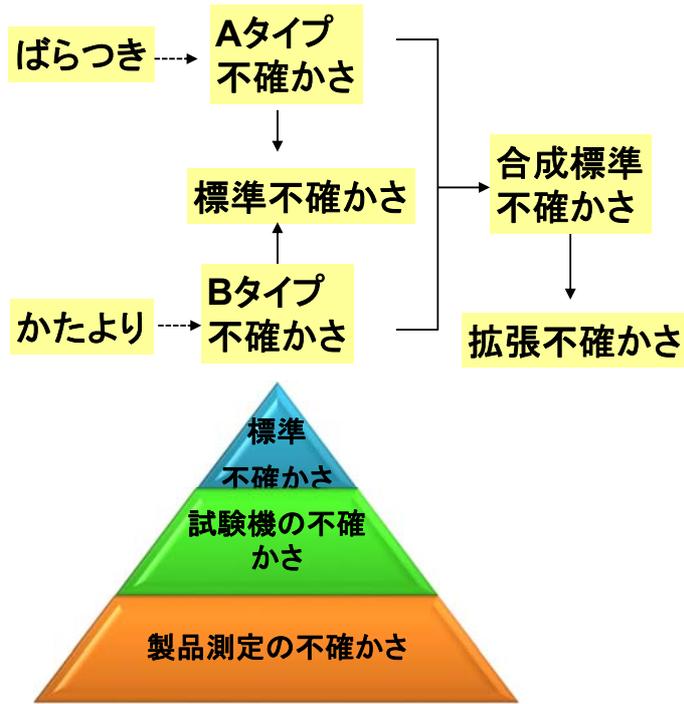
医療機器開発ガイドライン(手引き)  
開発の際に考慮すべき工学的評価基準等を作成



次世代医療機器・再生医療等評価指標  
審査時に用いる評価指標をレギュラトリーサイエンスに基づいて作成

医療機器開発ガイドライン(手引き) 【経済産業省】 31件	次世代医療機器・再生医療等製品評価指標 【厚生労働省】 25件
<ul style="list-style-type: none"><li>・ハイブリッド型人工骨・骨補填材(H20.6)</li><li>・カスタムメイド骨接合材料(H22.11)</li><li>・高生体適合性(カスタムメイド)人工股関節(H24.8)</li><li>・高生体適合性(カスタムメイド)人工膝関節(H25.3)</li><li>・高生体適合性(カスタムメイド)人工足関節(H27.3)</li><li>・高生体適合性(カスタムメイド)上肢人工関節(H27.12)</li><li>・高生体適合性(カスタムメイド)脊椎インプラント(H27.12)</li><li>・積層造形医療機器(総論)(H27.12)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント(H22.12.15)</li><li>・整形外科用カスタムメイド人工股関節(H23.12.7)</li><li>・整形外科用カスタムメイド人工膝関節(H24.11.20)</li><li>・可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント(H26.9.12)</li><li>・三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント(H26.9.12)</li><li>・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等(H27.9.25)</li></ul>

# 不確かさ評価の考え方



## 不確かさの概念(GUM)の理解

「Guide to the expression of Uncertainty in Measurement(GUM)」により、誤差の概念でなく、**不確かさという概念によって測定の信頼性の定量化が可能**  
「測定値の真の値からの差」という定義では、真の値が分からなければ誤差を見積もれなかったが、**不確かさの導入によって真の値を想定せずに定量化が可能**

**1. ISO 17025取得には試験所間比較(Inter-Laboratory Comparison,ILC)試験の実施が効率的**

**・ISO 10743の要求事項への適合が効果的**

**2. ISO 10743(適合性評価－技能試験に対する一般要求事項)では、以下が必須**

**a. 試験所間比較試験の実施**

**b. プロトコール**

**c. 報告書作成のための記録**

**d. 報告書**

**3. 技能評価試験 ISO 17043 付属書Bで $E_n$ 値を算出： $E_n \leq 1$ で合格**

$$E_n = \frac{X_1 - X_2}{\sqrt{U_1^2 + U_2^2}}$$

$X_1$ : A機関による測定対象の結果

$X_2$ : B機関による測定対象の結果

$U_1$ : A機関による測定結果の拡張不確かさ( $k = 2$ )

$U_2$ : B機関による測定結果の拡張不確かさ( $k = 2$ )

## 不確かさ評価の種類および求め方 I

★ISO/IEC 17025: 技術力向上を目的に不確かさを推定する手順を持つことを要求 (要求事項5.4.6.2)

★不確かさ評価の原則 GUM (Guide to the expression of Uncertainty in Measurement) :

不確かさ(uncertainty) : 2タイプに分類

Aタイプ: 統計的方法によって(ばらつき)を求めるもの

Bタイプ: 統計的方法以外の手段によって求めるもの

★不確かさの種類:

- ・合成標準不確かさ: 個々の成分の標準不確かさの二乗和の平方根
- ・拡張不確かさ: 合成標準不確かさの  $k$  倍

$k$ は、包含係数、 $k=2$ で約95%の信頼水準

★不確かさの求め方:

- 1) Aタイプの不確かさ: 標準偏差を用いて標準不確かさを求めるもの  
測定値( $q_1, q_2, \dots, q_n$ )から、実験標準偏差( $\sigma$ )を算出

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^n (q_k - \bar{q})^2}{n-1}}, \quad \bar{q} = \frac{\sum_{k=1}^n q_k}{n} \quad \text{自由度} = n-1$$

$n$ 回測定した平均値の不確かさ: 平均の実験標準偏差  $\sigma/\sqrt{n}$  で算出 (標準誤差)

## 不確かさ評価の求め方Ⅱ

2) **Bタイプの不確かさ**: 基準値あるいは校正証明書などから不確かさを求めるもの  
一様分布を適用し、分布の限界が $\pm \alpha$ のとき、不確かさ $u = \alpha/\sqrt{3}$   
(等しい確率で発生するとするが多い。)

★合成標準不確かさの求め方:

$n$ 個の測定値 $x_1, \dots, x_n$ の関数である測定値 $y = f(x_1, \dots, x_n)$ の合成標準不確かさ $u_c(y)$ :  
各成分の不確かさ $u(x_i)$ を用い、

$$u_c(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n c_i^2 u^2(x_i)}$$

$c_i = \partial f / \partial x_i$  (感度係数)

実際の試験系における合成標準不確かさ( $u_c$ ):

$$u_c = \sqrt{u_m^2 + u_p^2 + u_s^2}$$

$u_m$ : 測定系の不確かさ

$u_p$ : 手順に起因する不確かさ

$u_s$ : 試料のばらつきに起因する不確かさ

★拡張不確かさの求め方:

約95%の信頼水準を与える $k=2$ を用いるため、 $U=2 u_c$

Welch-Satterthwaite式(GUMにおいてはG.2a式)を用い、有効自由度を算出

$$\frac{u_c^4(y)}{v_e} = \sum_{i=1} \frac{u_i^4(y)}{v_i}$$

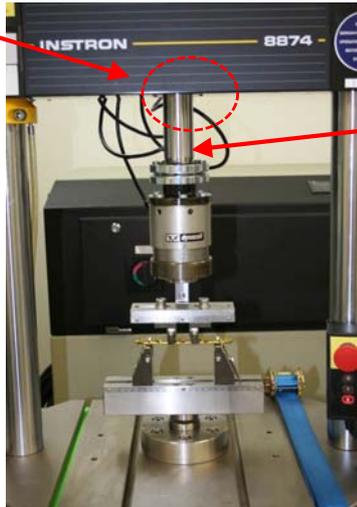
不確かさの評価結果は、不確かさBudget表に記録

## 比較試験の実施

AIST 試験機 インストロン製8874  
2軸油圧駆動タイプ: インプラント用国内初導入機

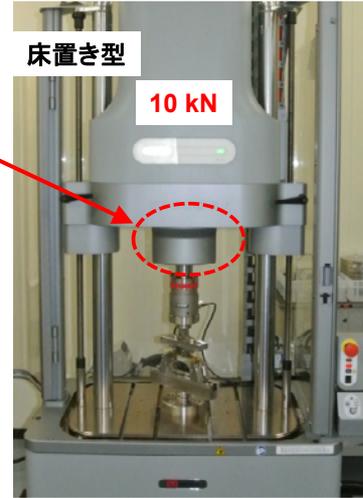
インストロン E10000,30000  
電磁駆動,リニアモータタイプ

すべり機構



アクチュエータ  
上下動の柔軟  
性が異なる

床置き型

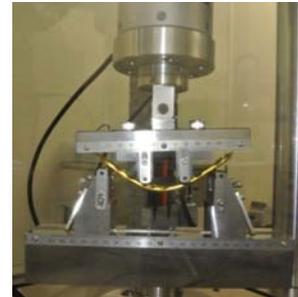
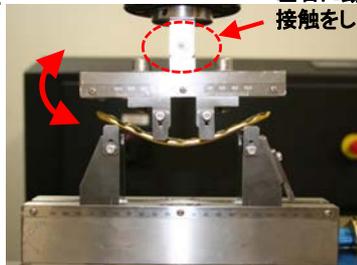


治具

左右に動き4点での  
接触をしやすく工夫

治具

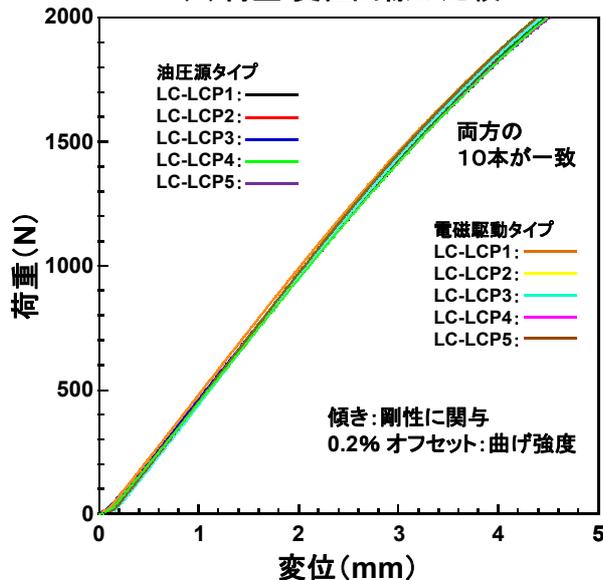
ソフトウェア  
◆強度・剛性:  
Bluehill  
◆疲労試験:  
Max



ソフトウェア  
◆静的試験:  
Bluehill  
◆疲労試験:  
Wavematrix

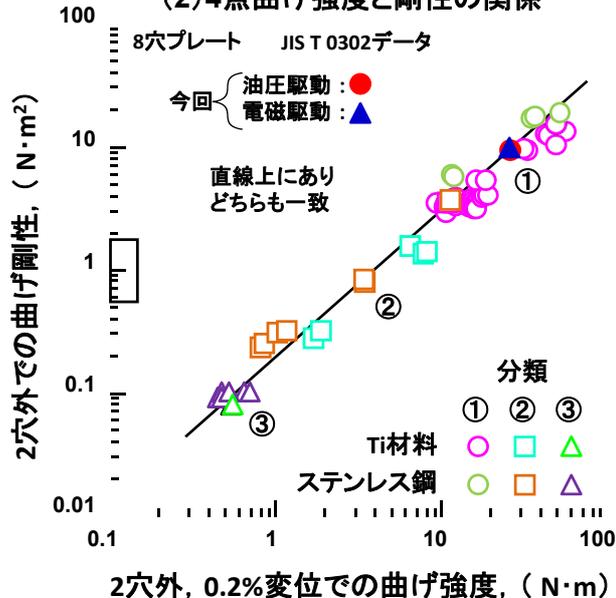
## 比較試験結果：4点曲げ強度と剛性

(1) 荷重-変位曲線の比較



荷重-変位曲線は、油圧源タイプ 5本、リニア駆動タイプ 5本とも良く一致。また、4点曲げ強度と剛性は、JISと良く一致。

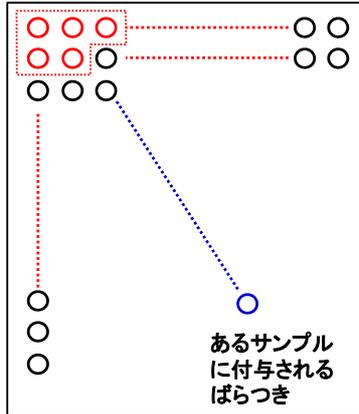
(2) 4点曲げ強度と剛性の関係



- ① 大腿骨, 脛骨, 上腕骨等の骨幹部骨折の固定
- ② 尺骨, 橈骨, 前腕骨等小骨骨折の固定
- ③ 手根骨, 足根骨及び指骨等の骨折固定

# インプラントの4点曲げ試験における不確かさ評価の考え方

## サンプリング



沢山のサンプルから、いくつかサンプリングし、全体の値を推測する場合には、ばらつきの構造が変わってくる。また純粋な意味での繰り返し測定が不可能な測定となる。

分散分析を応用し、測定結果を $x_{ij}$ 、 $i$ は、測定を行うサンプル( $i=1, \dots, m$ )、 $j$ は、各サンプルでの繰返し( $j=1, \dots, n$ )を表す。  
誤差構造のモデルは、

$$x_{ij} = \mu + a_i + \varepsilon_{ij}$$

$\mu$  は、全体の母平均、 $a_i$ は、サンプルの測定値が全平均値からどれくらいずれているかを表す。 $\varepsilon_{ij}$  は、繰返し測定による誤差を表す。

あるサンプルの推定値  $y_i$  は、

$$y_i = \bar{x} + a_i$$

両辺の分散を取ると

$$s^2(y_i) = s^2(\bar{x}) + s^2(a_i)$$

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n x_{ij}}{mn} = \mu + \bar{a} + \bar{\varepsilon} \quad \text{となる。}$$

全平均は、サンプル誤差と繰返し測定の誤差との和となる。

$$V(\bar{x}) = V(\bar{a}) + V(\bar{\varepsilon})$$

$$V(\bar{a}) = \frac{\sigma_A^2}{m}, \quad V(\bar{\varepsilon}) = \frac{\sigma_e^2}{mn}$$

平均値の分散

$$s^2(\bar{x}) = \frac{\partial^2}{m}, \quad V(\bar{\varepsilon}) = \frac{\partial^2 \varepsilon}{mn} \quad \begin{array}{l} \sigma_A: \text{サンプル間の分散} \\ \sigma_e: \text{繰返しの分散} \end{array}$$

$$\therefore s^2(y_i) = s^2(\bar{x}) + s^2(a_i) = \frac{\partial^2}{m} + \frac{\partial^2 \varepsilon}{mn} + \partial^2 A$$

繰返し数  $n = 1$  の時

$$\frac{\partial^2}{m} + \frac{\partial^2 \varepsilon}{m} + \partial^2 A \quad \partial_e^2 \text{ が必ず含まれるが安全性側の評価}$$

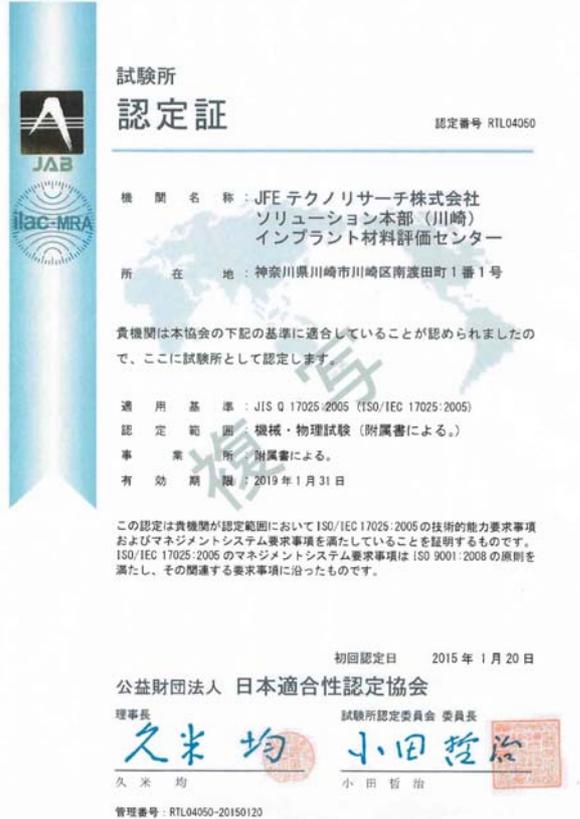
と考え、平均値の分散とサンプル間の分散を  $\sigma^2(x)$  とすると、

あるサンプルが持つばらつきは

$$\frac{\sigma^2(x)}{m} + \sigma^2(x) \quad m: \text{サンプル数となる。}$$

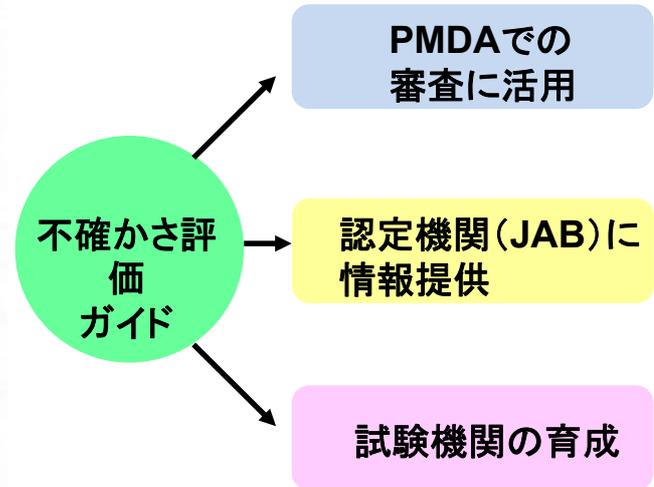
# JABでの審査結果および今後の取り組み

## 1. JABでの審査結果



## 2. 今後の取り組み

- I. ISO17025認定機関の審査での活用方法の検討
- II. 不確かさ評価のメリットの啓蒙・評価例の構築
- III. 不確かさの分かる人材の育成



これらの考え方は、力学試験以外の  
化学分析試験等でも同様

# 試験所間比較プログラムの作成

産総研試験所間比較プログラム  
(AIST ILC 009)  
『金属製骨接合用品の曲げ試験における共同実験』  
-不確かさ評価ガイド-

## 目次

- ◆ 不確かさ評価の原則
- ◆ 不確かさの求め方
- ◆ AタイプおよびBタイプの不確かさの求め方
- ◆ 合成標準不確かさの求め方
- ◆ 拡張不確かさの求め方
- ◆ 不確かさBudgetによる記録
- ◆ 不確かさBudgetへの記載例
- ◆ 金属製骨接合用品の曲げ試験の不確かさ
  - ◆ 4点曲げ強度
  - ◆ 4点曲げ剛性(補足資料参照)
  - ◆ 耐久限の不確かさ(補足資料参照)
- ◆ Appendix 1 直線領域の最小二乗法
- ◆ Appendix 2 オフセット荷重の不確かさ評価法
- ◆ Appendix 3 試験報告の様式(計算プログラム含)

### 試験所間比較調整者

発行日2014年5月7日

ヒューマンライフテクノロジー研究部門

高機能生体材料グループ

署名

岡崎義光

イノベーション推進本部

国際標準推進部

署名

Naoki Kana

### 発行者

独立行政法人産業技術総合研究所

試験所間比較事務局

イノベーション推進本部

国際標準推進部

試験所システム開発支援室長

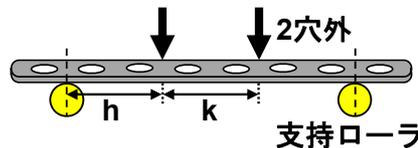
署名

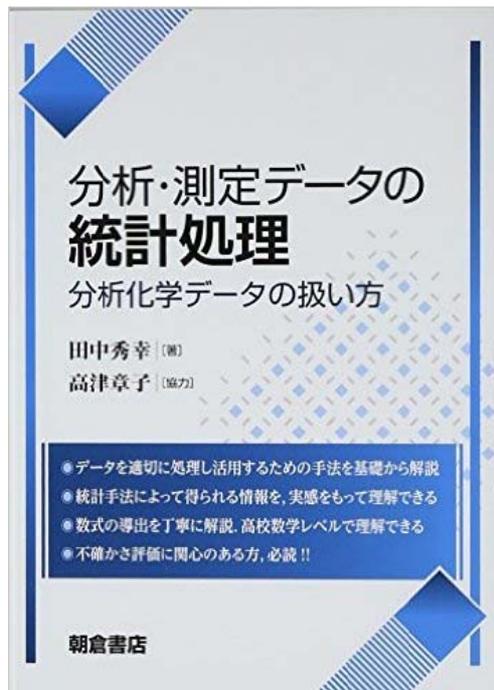
川原尚守

## JIS T 0302 4点曲げ試験法

プレート

荷重 P





### 【著者紹介】

著者: 田中 秀幸

(国研)産業技術総合研究所 計量標準総合センター  
物質計測標準研究部門 計量標準基盤研究グループ

協力: 高津 章子

(国研)産業技術総合研究所 計量標準総合センター  
物質計測標準研究部門 [副研究部門長]

A5/192ページ/2014年09月25日

ISBN978-4-254-12198-8 C3041

定価3,132円(本体2,900円+税)

目次: 1 測定データを扱うにあたって/ 2 統計の基礎について/ 3 正規分布/ 4 分散分析/ 5 回帰分析/ 付録

莫大な量の測定データに対して、どのような統計的手法を用いるべきか、なぜその手法を用いるのか、大学1～2年生および測定従事者を対象に、分析化学におけるデータ処理の基本としての統計をやさしく、数式の導出過程も丁寧に解説する。