

【公開版】

平成30年度  
戦略的基盤技術高度化・連携支援事業  
戦略的基盤技術高度化支援事業

「骨格構造に最適な大腿骨骨折治療用BHA人工股関節システムの開発  
および実用化」

研究開発成果等報告書

平成31年3月

担当局 近畿経済産業局  
補助事業者 公益財団法人滋賀県産業支援プラザ

目 次

第1章 研究開発の概要	1
1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標	1
1-1-1 研究開発の背景	1
1-1-2 研究目的及び目標	1
1-1-3 当初の目的及び目標に対しての実施結果	3
1-2 研究体制 (研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者)	4
1-3 成果概要	6
1-4 当該研究開発の連絡窓口	10
第2章 本論	11
1. 人工骨頭アウターカップの一次型成形・加工・研磨技術の開発	11
【1-1】アウターカップの一次型成形・加工・研磨の確立	11
2. 摺動部の加工・表面研磨技術の開発	12
【2-1】骨頭の表面研磨技術の確立、表面性状及び真円度等の評価技術の確立	12
【2-2】摺動部の摩耗量低減技術の開発と摩耗試験	13
【2-3】嵌合強度測定技術の開発	14
3. 人工骨頭ステムの一次型成型・加工・表面処理技術の開発	14
【3-1】東洋人の骨格構造に最適なステムデザインの設計開発	15
【3-2】ステムの高温型鍛造技術の確立と耐久性試験	15
【3-3】ブラスト処理技術の確立と既承認品同等性評価	16
【3-4】ブラスト処理剤の生物学的安全性評価とウサギ大腿骨埋植試験	17
最終章 全体統括	18
3-1 研究開発成果のまとめ	18
3-2 研究開発後の展開について	20

## 第1章 研究開発の概要

### 1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

#### 1-1-1 研究開発の背景

超高齢化社会を迎え、高齢者の骨折は、患者のQOL(Quality Of Life)の向上等の観点から対策が必要となるが、その中で最も多いのが大腿骨近位部骨折である。国内での骨折患者数は、2010年で約11万人、2020年には約22万人、2030年には約26万人と、今後急増すると予測されている。この高齢者の骨折は、脳卒中、認知症と同様に要介護の原因の1位或いは2位とも言われている。一方、政府成長戦略医療機器産業重点5分野の「2.人工組織・臓器」に「世界最先端技術を生かし、ものづくり力を結集した機器開発」のひとつとして人工関節が挙げられ、オールジャパンでの開発が重点産業課題となっている。

#### 1-1-2 研究目的および目標

超高齢化社会を迎え、高齢者の骨折は急増しており、代表的な大腿骨近位部骨折の治療方法に人工骨頭置換術(Bipolar Hip Arthroplasty : BHA、以下、BHA)があるが、次の2点の課題がある。

- ① 約90%が米国・欧州からの輸入品に依存している。これら輸入品は、欧米人の平均的な骨格を基準として開発されており、日本人(東洋人)にとって最適な人工股関節の開発が強く求められている。
- ② 人工関節ステム等に使用されるチタン合金では、細胞毒性元素であるアルミニウム(Al)とバナジウム(V)を含んでいる。そのため、生体内へ長期間埋植しても安全性・信頼性の高い、高生体適合性チタン合金素材を用いた製品開発が川下の(臨床的な)課題となっている。

これらの課題を解決するための新技術として、細胞毒性元素を含まない生体適合性に優れた高生体適合性チタン合金素材、コバルトクロム合金および超高分子量製ポリエチレンライナー等の難加工材を用いて、以下の3つの技術を開発する。

具体的には、生体適合性に優れたチタン合金新素材を用いて、骨折治療を目的とした患者の骨格構造(大腿骨髄腔形状、頸体角、可動域等)に最適なBHA人工股関節システムを臨床医と連携して設計する。ステムおよびアウターカップに関しては、高温型鍛造

## 【公開版】

成形技術を一次加工として用い、また、加工が困難な超高分子量ポリエチレン材およびコバルトクロム合金部材の加工精度および研磨精度の向上を目指し、既に使用されている製品(既承認品)との同等性(比劣性)の評価を行う。

そして、これらの技術開発により、日本人(東洋人)の骨格構造に最適な大腿骨骨折治療用 BHA 人工股関節システムを開発し、早期に実用化することで、治療機器分野の課題および川下のニーズの解決を目指す。

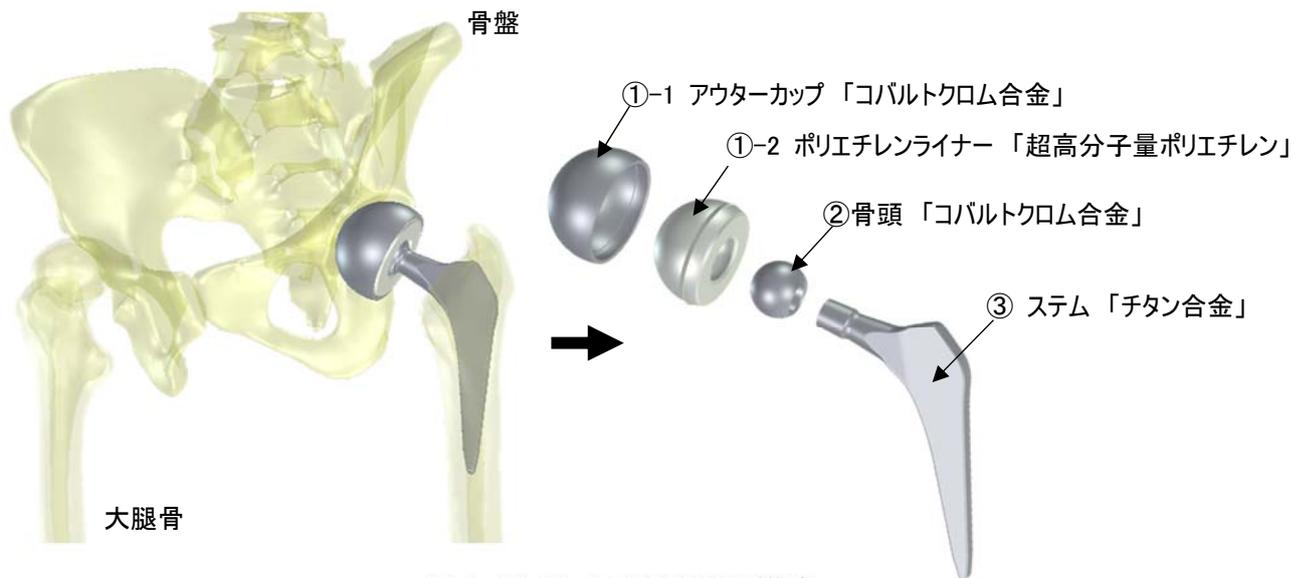


図 1. BHA 人工股関節の構造

### 1) 人工骨頭アウターカップの一次型成形・加工・研磨技術の開発

骨盤側に使用される人工骨頭アウターカップを製造するため、インプラント用コバルトクロム合金を用いて、金型を作製し半球形状に高温型鍛造成型する。高温型鍛造成形後、治具に固定し、バリ取り、酸化層等を除去するための研削加工を行う。その後、ポリエチレンライナーとの一体化を図るため、切削加工にて形状加工を施し、最終的に骨盤との接合面を鏡面性状に仕上げ研磨する技術を開発する。

### 2) 摺動部の加工・表面研磨技術の開発

摺動部には、超高分子量ポリエチレン材とコバルトクロム合金を用い、加工精度を向上させることで、摩耗量を低減させる。摺動部の加工・表面研磨を行った後、真円度等の測定技術、ポリエチレンライナーとアウターカップの嵌合強度を測定する治具等を開発する。さらに、摺動部の摩耗試験を行い、摩耗量を評価する。

### 3) 人工骨頭ステムの一次型成形・加工・表面処理技術の開発

## 【公開版】

臨床医との連携により、患者の骨格構造(大腿骨髄腔形状、頸体角、可動域等)に最適なステム形状を設計する。また、生体適合性の高いチタン合金新素材を溶解し、高温鍛造し、設計した形状のステムに最適な高温型鍛造成形する。

一次型鍛造成形後、治具に固定し、骨頭との接合性を確保するための加工等を行う。その後、骨組織との適合性を向上させるため、表面処理を行い、骨組織との適合性を向上させる。

### 1-1-3 当初の目的及び目標に対しての実施結果

#### 1) 人工骨頭アウターカップの一次型成形・加工・研磨技術の開発

平成28年度に高温型鍛造で製造したアウターカップに対し、平成29年度において、研削等の仕上げ加工の精度向上、研磨技術の高度化および表面性状の最適化を実施し、コバルトクロム合金製アウターカップの表面粗さにかかる計画目標値（既承認品と同等レベル）を達成した。

#### 2) 摺動部の加工・表面研磨技術の開発

平成29年度は、平成28年度に導入した3D表面性状測定装置を活用し、ステム骨頭表面研磨技術の開発、表面性状および真円度評価技術の開発、摩耗量を低減させる技術開発を実施し、骨頭の表面粗さ及び超高分子量ポリエチレン材の表面粗さについて、どちらも計画目標値（既承認品と同等レベル）を大幅に達成した。

平成30年度は、嵌合強度測定技術の開発について、試験治具および試験検体を作製しレバーアウト試験を実施するとともに、摺動面の摩耗特性を評価する試験を実施し、既承認品と同等レベルであることを確認した。

#### 3) 人工骨頭ステムの一次型成形・加工・表面処理技術の開発

平成28年度に、臨床医と連携し、患者の骨格構造(大腿骨髄腔形状、頸体角、可動域等)に最適なステム形状を設計するとともにサイズバリエーションを確立した。

生体適合性の高いチタン合金新素材を用いた高温型鍛造技術の開発については、平成28年度から着手し、平成29年度には、均一微細な金属組織で強度・延性のバランスに優れた高温型鍛造技術を確立できた。

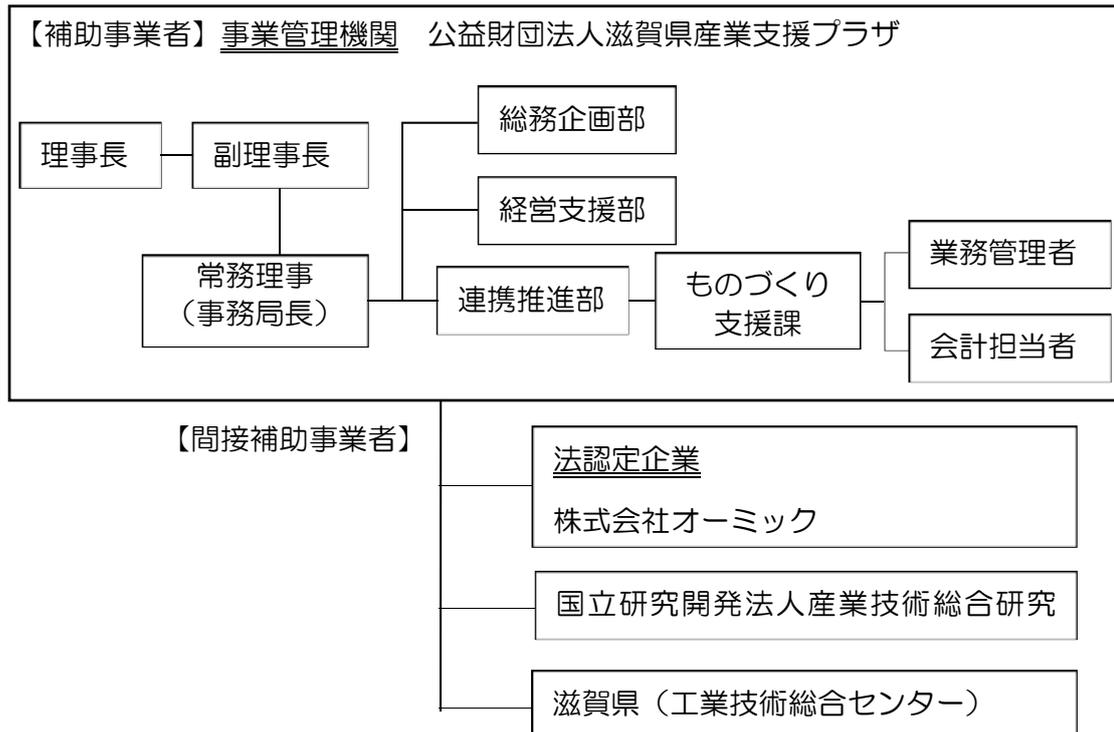
骨組織との適合性を向上させることについては、平成29年度に、表面処理技術を開発・確立するとともに、埋植試験の実施により骨結合強度において既承認品との有意差

は認められなかった。

## 1-2 研究体制

(研究目標・管理体制、研究者氏名、協力者)

### 1-2-1 研究組織・管理体制



総括研究代表者 (PL)  
氏名：佐藤 徹  
所属組織：株式会社オーミック  
所属役職：取締役社長

副総括研究代表者 (SL)  
氏名：岡崎 義光  
所属組織：国立研究開発法人産業技術総合研究所 上級主任研究員

## 1-2-2 研究者・協力者

## ① 研究者氏名

## 【間接補助事業者】株式会社オーミック

氏名	所属部署・役職	実施内容（担当テーマ）
佐藤 徹	取締役社長	【1】 【2】 【3】
森山 文彦	執行役員（マーケティング担当）	【1】 【2】 【3】
井元 幸司	開発部長	【1】 【2】 【3】
菰田 恵子	開発部 薬事スペシャリスト	【1】 【2】 【3】
塗井 賢二	生産技術部部員	【1】 【2】 【3】
井原 隆	品質保証部部員	【1】 【2】 【3】
草野 由則	品質保証部部长	【1】 【2】 【3】
北田 良三	取締役 社長室長	プロジェクトの進捗把握・管理

## 【間接補助事業者】国立研究開発法人産業技術総合研究所

氏名	所属部署・役職	実施内容（担当テーマ）
岡崎 義光	健康工学研究部門 上級主任研究員	【1-1】 【3-2】 【3-3】

## 【間接補助事業者】滋賀県（工業技術総合センター）

氏名	所属部署・役職	実施内容（担当テーマ）
今道 高志	電子システム係 主任専門員 (29・30年度)	【2-1】 【2-2】 【3-3】
柳澤 研太	機械システム係 技師 (29・30年度)	【2-1】 【2-2】 【3-3】
岡田 太郎	工業技術総合センター 主査 (28年度)	【2-1】 【3-3】

## ② 事業管理機関

【間接補助事業者】公益財団法人滋賀県産業支援プラザ

氏名	所属部署・役職	実施内容
田中 勝晴	連携推進部 部長	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務
篠原 弘美	連携推進部 副部長	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務
福井 浩成	連携推進部 ものづくり支援課 課長	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務
山本 博之	連携推進部 ものづくり支援課 参与	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務
西村 泰典	連携推進部 ものづくり支援課 サポイン事業推進 コーディネートスタッフ	プロジェクトの進捗把握・管理、指導業務、間接補助事業先との連絡調整業務

## ③ 協力者

氏名	所属部署・役職	実施内容
中村 順一	国立大学法人千葉大学大学院 医学研究院整形外科学 講師	患者の骨格構造に最適なシステムの設計開発に関するアドバイス
勝呂 徹	一般社団法人 日本人工関節研究所 理事長	患者の骨格構造に最適なシステムの設計開発に関するアドバイス

## 1-3 成果概要

## 1. 人工骨頭アウターカップの一次型成形・加工・研磨技術の開発への対応

## 【1-1】アウターカップの一次型成形・加工・研磨の確立

(株)オーミック(以降、オーミック)では、平成28年度に高温型鍛造で製造したアウターカップに対し、研削等の仕上げ加工の精度向上、研磨技術の高度化および表面性状の最適化を国立研究開発法人産業技術総合研究所(以降、産総研)と共同で実施した。結果としてコバルトクロム合金製アウターカップの表面粗さは、計画目標値を達成した。

また、産総研と共に、鍛造後のアウターカップについて、治具に固定し、表面仕上げ加工・研磨技術等の開発についても実施、達成した。

## 2. 摺動部の加工・表面研磨技術の開発

### 【2-1】 骨頭の表面研磨技術の確立、表面性状及び真円度等の評価技術の確立

オーミックにおいて、平成28年度に導入した3D表面性状測定装置を活用し、ステム骨頭表面研磨技術の開発、表面性状及び真円度評価技術の開発をし、骨頭の表面粗さRa 0.05  $\mu\text{m}$  以下を目指した結果、目標値を達成した。

滋賀県工業技術総合センター(以降、滋賀県)は表面性状及び真円度評価技術についてオーミックに技術支援を行った。

### 【2-2】 摺動部の摩耗量低減技術の開発と摩耗試験

オーミックで摺動部に、超高分子量ポリエチレン材とコバルトクロム材を用い、加工精度の向上と、摩耗量を低減させる技術開発を実施、摩耗試験の検討を行った。結果、表面粗さは目標値を達成した。

さらに、オーミックは薬事承認、上市・量産化に向け摺動部の摩耗量を低減させる技術の開発、確立を図るために、摩耗試験を実施した。摩耗試験については、摺動部の摩耗試験を実施した。試験の概要は、股関節の動きをシミュレートした状態で摺動面の摩耗特性を評価するため、骨頭とカップに荷重を負荷しながら、屈曲・伸展、内転外転、内旋・外旋の直交三軸方向の回転運動を牛血清水溶液中で行い、摩耗重量の変化を評価した。この結果、目標値を達成できた。

また、今回実施した摩耗試験のほかに、上市・量産化に向け摺動部の摩耗量を低減させる技術の開発、確立を図るためピンオンディスクタイプの摩耗試験機を導入し、摺動部の摩耗特性を観察した。

### 【2-3】 嵌合強度測定技術の開発

嵌合強度測定技術の開発に関しては、ASTM F 1820 に準じたポリエチレンライナーとアウターカップの嵌合強度を測定する方法を検討した。ポリエチレンライナーのレバーアウト試験を、滋賀県の試験機と技術支援を受けて実施し、ポリエチレンライナーとアウターカップの嵌合強度を測定し、既存承認品と同等以上の嵌合強度を達成した。

### 3. 人工骨頭ステムの一次型成型・加工・表面処理技術の開発

#### 【3-1】東洋人の骨格構造に最適なステムデザインの設計開発

臨床医との連携により、東洋人の骨格構造（大腿骨髄腔形状、頸体角、可動域等）に最適な形状設計を行うとともに、サイズバリエーションを確立した。

#### 【3-2】ステムの高温型鍛造技術の確立と耐久性試験

最小商用規模で溶解され、均質化処理後、高温鍛造された高生体適合性チタン合金ビレットを購入し、そのチタン合金ビレット(105 mm角、長さ 1 m)を産総研において、丸棒全体が均質な金属組織となるような丸棒圧延条件を検討し、設計したステム形状に高温型鍛造成形する条件を確立した。特にステム小で顕著に生成するホワイトバンドの影響を少なくするため、型鍛造試験に投入する試験片の形状を検討し、小、中、大の3種類のステム形状に成型できた。また、これを用い、組織観察、機械的性質、疲労試験も実施した。

また、共同でISO7206-4及びISO7206-8に準拠した「大腿骨コンポーネントの耐久性試験」を実施、条件としては、最大荷重 2300N、6 検体において 500 万回達成を目指した。結果としては、6 検体すべてにおいて最大荷重 2300N、500 万回達成の目標を満足する結果が確認され、最終年度には、産総研において高生体適合性チタン合金をブラスト処理後の高温型鍛造ステムを用いて、耐久性試験を実施し、耐久限 3000 N(目標 1200 N の 2.5 倍)を達成した。また、ステムから切り出した力学試験片を用いて、JIS T 0309 に準じた 1000 万回(10 年使用に相当)以上までの疲労試験等を実施し、疲労強度 750 MPa(目標 500 N の 1.5 倍)を達成した。

#### 【3-3】ブラスト処理技術の確立と既承認品同等性評価

本開発のブラスト処理技術の既承認品でのブラスト処理技術との同等性を検討するため、ブラスト処理材を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、溶出試験を過酷抽出条件下で実施するための試験条件を検討した。滋賀県においては、チタン合金製ステムから指定のサイズに切り出す技術について検討を行った。

ステム表面へのブラスト処理技術の開発及びブラスト処理の同等性を評価する技術を開発することについては、オーミックにおいてブラスト処理の情報収集・検討の期間、

## 【公開版】

時期を短縮してブラスト機の導入を 1 年前倒しして実施し、ステムのブラスト処理技術の開発および、ブラスト処理の同等性を評価する技術を開発した。

また、新たに開発するブラスト処理結果については、既承認品と本研究材料の面粗度を測定したところ、今年度の目標であった既承認品と同等もしくはそれ以上であることが確認され目標を達成した。

産総研はブラスト処理条件の確立を目指して、既承認品との同等性評価に関して、動物埋植試験方法、引き抜き試験方法、埋植試験片の作成方法等中心に、オーミックへの技術支援を行い、滋賀県は金属組織、形状解析方法の検討を行い、オーミックを支援した。

### 【3-4】ブラスト処理剤の生物学的安全性評価とウサギ大腿骨埋植試験

平成28年には、生物学的安全評価（細胞毒性、感作性試験等）について試験を完了し、妥当な評価結果を得ることができた。

ウサギ大腿骨埋植試験については、比較対照品として既承認品を追加してそれらの切削方法等について検討を行い、ブラスト処理材、機械加工品、及び既承認品の検体により埋植試験を実施した。

結果については、ブラスト処理により引き抜き強度が大幅にアップし、埋植 12 週後には既承認品相当の引き抜き強度を得る事ができた。

1-4 当該研究開発の連絡窓口

【事業管理機関】

公益財団法人滋賀県産業支援プラザ

連携推進部 ものづくり支援課 参与 山本 博之

〒 520-0806 滋賀県大津市打出浜2番1号 コラボしが21内

電話 077-511-1414 FAX 077-511-1418

E-mail : h-yamamoto@shigaplaza.or.jp

【法認定管理機関】

株式会社オーミック

取締役社長室長 北田 良三

〒 520-3042 滋賀県栗東市辻 600 番地 1

電話 077-552-2035 FAX 077-551-1691

E-mail : kitada@omic-corp.co.jp

## 第2章 本論

### 1. 人工骨頭アウターカップの一次型成形・加工・研磨技術の開発への対応

(技術的目標)

骨盤側に使用されるアウターカップを製造するため、インプラント用コバルトクロム合金を用いて、金型を作製し、半球形に高温型鍛造成型する。最適な成形条件で半球形状に高温型鍛造成形後、治具に固定し、バリ取り、酸化層等の除去を目的とした研削等の仕上げ加工を行う。その後、鏡面性状に仕上げ研磨する技術を高度化する。また、鏡面研磨後の表面粗さ等の表面性状の最適化を図る。

#### 【1-1】アウターカップの一次型成形・加工・研磨の確立

##### (a) 技術的目標値

1-1: コバルトクロム合金製アウターカップの鏡面研磨後の表面性状を評価する。

コバルトクロム合金製アウターカップの表面粗さ Ra  $0.5\mu\text{m}$  以下とする。

##### (b) 成果及びその効果

平成28年度は、大腿骨骨折治療用人工股関節システムとして、骨盤側に使用されるアウターカップをコバルトクロム合金を用いて製作するため、金型の製作・高温型鍛造を実施し、鍛造後の3種類（大・中・小）のアウターカップに対し、切削加工を開始した。高温型鍛造成型に関しては、型の寿命、製品の酸化劣化、高温変形挙動等を考慮しつつ型鍛造成型条件を検討し、実施した。



図2. 人工骨頭アウターカップ用金型及びアウターカップ

平成29年度は、平成28年度に高温型鍛造で製造したアウターカップに対し、研削

等の仕上げ加工の精度向上、研磨技術の高度化および表面性状の最適化を図った。

ポリエチレンライナーとの一体化を図るため、治具に固定し、バリ取り、酸化層等の除去を目的とした研削等の仕上げ加工を行った結果、コバルトクロム合金製アウターカップの表面粗さ Ra  $0.5\mu\text{m}$  以下を目指し達成した。

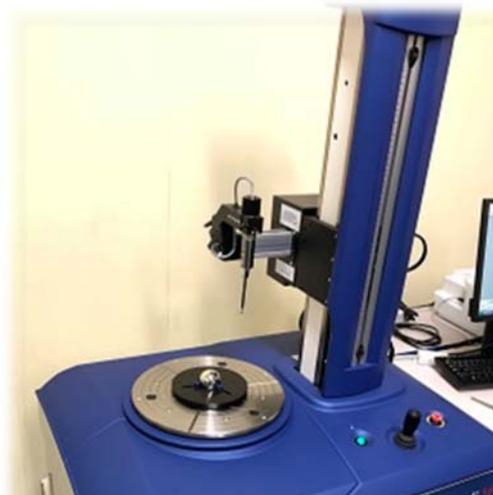


図3. 3D 表面形状測定装置

## 2. 摺動部の加工・表面研磨技術の開発

(技術的目標)

摺動部には、超高分子量ポリエチレン材とコバルトクロム合金を用い、加工精度を向上させることで、摩耗量を低減させる。摺動部の加工・表面研磨を行った後、真球度の測定技術、ポリエチレンライナーとカップの嵌合強度を測定する治具等を開発する。さらに、摺動部の摩耗試験を行い、摩耗量を評価する。

### 【2-1】骨頭の表面研磨技術の確立、表面性状及び真円度等の評価技術の確立

#### (a) 技術的目標値

2-1: 骨頭の表面研磨技術の開発、表面性状および真円度等の評価技術を開発する。

骨頭の鏡面研磨処理技術および研磨後の表面粗さ、真円度等の表面性状を評価する技術を開発する。骨頭の表面粗さ Ra  $0.5\mu\text{m}$  以下とする。

#### (b) 成果及びその効果

平成28年度は、真円度や表面粗さを測定する3D表面形状測定装置を購入して、真円度および表面粗さをアウターカップ・骨頭の既承認品を中心に試験的に測定し、加工技術の検討をした。

平成29年度は、平成28年度に導入した3D表面性状測定装置を活用し、ステム骨頭の表面研磨技術の開発、表面性状および真円度等の評価技術を開発した。すなわち、アウターカップ・骨頭の鏡面研磨処理技術および研磨後の表面粗さ、真円度等の表面性状を評価する技術を開発し、骨頭の表面粗さ Ra  $0.5\mu\text{m}$  以下を目標値とし達成した。

## 【2-2】 摺動部の摩耗量低減技術の開発と摩耗試験

### (a) 技術的目標値

2-2: 摺動部の加工精度を向上させることで、摩耗量を低減させる技術を開発するとともに摩耗試験を実施する。表面性状に関しては、鏡面研磨技術、真円度の測定技術を検討する。

摩耗量の測定に関しては、ISO 14242-1 に準じた 500 万回までの摩耗量測定を実施し、骨吸収が生じない臨床的な線摩耗量(0.1 mm/年)以下の摩耗量或いは文献値で報告されている摩耗量以下とする。さらに、骨頭の表面粗さ Ra 0.05  $\mu\text{m}$  以下、既存承認品との同等以上の真円度、超高分子量ポリエチレン材の表面粗さ Ra 2  $\mu\text{m}$  以下とする。

### (b) 成果及びその効果

平成28年度は、摺動部のポリエチレンライナーの素材として超高分子量ポリエチレンを購入し、骨頭部分の素材にはコバルトクロム合金を購入し、それぞれ切削加工を施し、ポリエチレンライナーを試作した。

平成29年度は、摺動部の加工精度を向上させることで、摩耗量を低減させる技術を開発した。表面性状に関しては、鏡面研磨技術、真円度および表面粗さ測定技術を開発し、骨頭の表面粗さ Ra 0.05  $\mu\text{m}$  以下、既存承認品と同等以上の真円度、超高分子量ポリエチレン材の表面粗さ Ra 2  $\mu\text{m}$  以下をクリアーした。

平成30年度は、薬事承認を得る際の人工股関節審査ガイドラインの「技術評価ガイドライン」で要求されている評価項目の一つである「全人工股関節の摺動面の摩耗特性」を評価するため、股関節の摺動面の摩耗特性を評価する試験を実施した。試験においては、ISO 14242-1 に準じた 500 万回までの摩耗量測定を実施し、目標としていた文献で報告されている摩耗量以下を達成した。

また、今回実施した摩耗試験のほかに、上市・量産化に向け摺動部の摩耗量を低減させる技術の開発、確立を図るためピンオンディスクタイプの摩耗試験機を導入し、摺動部の摩耗特性を観察した。

### 【2-3】 嵌合強度測定技術の開発

#### (a) 技術的目標値

2-3: ポリエチレンライナーとアウターカップとの嵌合強度を測定する技術を開発する。

ASTM F 1820 に準じたポリエチレンライナーとアウターカップの嵌合強度を測定する方法を検討する。ポリエチレンライナーのプッシュアウト試験およびポリエチレンライナーのレバーアウト試験により、ポリエチレンライナーとアウターカップの嵌合強度を測定する。既存承認品との同等以上の嵌合強度とする。

#### (b) 成果及びその効果

平成30年度に、ASTM F1820 に準じたポリエチレンライナーとアウターカップの嵌合強度を測定する方法を検討した。ポリエチレンライナーのレバーアウト試験を、滋賀県の試験機と技術支援を受けて平成31年2月に実施し、ポリエチレンライナーとアウターカップの嵌合強度を測定し、既存承認品と同等以上の嵌合強度を目指し、達成した。



図4. 環豪強度測定試験風景

### 3. 人工骨頭ステムの一次型成型・加工・表面処理技術の開発

#### (技術的目標)

臨床医との連携により、患者の骨格構造(大腿骨髄腔形状、頸体角、可動域等)に最適なステムの形状を設計する。また、生体適合性の高いチタン合金新素材を溶解し、チタン合金製インゴットを均質化处理し、その後ピレットへ高温鍛造し、そのピレットを用いて、ステムの高温型鍛造に最適な形状の丸棒に圧延する。さらに、この丸棒を用いて、設計したステム形状に高温型鍛造成形する。型鍛造成形後、治具に固定し、バリ取り、酸化層の除去等の研削を行う。最終的に、骨組織との適合性の向上のため、ステムの表面にブラスト処理を行い、骨組織との適合性を向上させたステムとする。

【3-1】東洋人の骨格構造に最適なステムデザインの設計開発

(a) 技術的目標値

3-1: 骨折治療を目的とし患者の骨格構造に最適なステムを設計する。

患者の骨格構造(大腿骨髄腔形状、頸体角、可動域等)に最適なデザインとする。サイズは、ステム、アウターカップともに、大、中、小の3種類以上とする。可動域の評価は、ISO 21535 に準じて行い、臨床的に必要な最小角度および最大角度を満足するかどうかを確認する。

(b) 成果及びその効果

平成28年度に、骨折治療を目的とし患者の骨格構造に最適(大腿骨髄腔形状、頸体角、可動域等)なデザインを行うため、アドバイザーである臨床医(東邦大学名誉教授勝呂徹先生、千葉大学中村順一先生)とのミーティングを実施し、ステム大中小のデザインを設定し、中間サイズを持たせてサイズバリエーション化を行う事を決定した。アウターカップにおいても同様とした。

【3-2】ステムの高温型鍛造技術の確立と耐久性試験

(a) 技術的目標値

3-2: ステムの使用されるワーストケースを想定した耐久性試験、室温引張り試験、疲労試験を実施する。

ISO7206-4、ISO7206-8 及びISO7206-6 に準じた100万サイクル以上の耐久性試験を実施し、100万回で、日本人の平均体重60kgの2倍以上の1200N以上の耐久限或いは小柄なステムに関しては使用体重の2倍以上を有するステムとする。

また、ステムから切り出した試験片での室温引張り試験の実施およびJIS T 0309 に準じた1000万回(10年使用に相当)以上までの疲労試験を実施し、室温引張り試験結果:0.2%耐力 780 MPa 以上、引張り強度 860 MPa 以上、破断伸び 10%以上とする。1000万回での疲労強度 500 MPa 以上とする。

(b) 成果及びその効果

平成29年度には、ISO7206-4 及び ISO7206-8 に準拠した「大腿骨コンポーネントの耐久性試験」について10月より開始した。条件としては、最大荷重 2300N、

## 【公開版】

6 検体において 500 万回達成を目指した結果、6 検体すべてにおいて目標値を満足させる結果を得た。

ステムの高温型鍛造技術の確立については、産総研において平成 28 年度に予備試験として高温型鍛造試験を実施し、耐久性低下懸念から鍛造開始温度、鍛造圧力等の課題項目を抽出した。

平成 29 年度には、高生体適合性チタン合金ピレット(105 mm 角、長さ 1 m)を 4 本溶製し、産総研において、丸棒全体が均質な金属組織となるような丸棒圧延条件を検討した。熱処理、ピーリング加工後の丸棒径としては、22 mm と 25 mm で長さ、2 m の 2 種類(各 5 本)とし、この 2 種類を用いて、大腿骨ステムの型鍛造試験を実施するとともに、組織観察、機械的性質、疲労試験を実施した。産総研では、高生体適合性チタン合金ピレット 4 本を用いて、 $\beta$  変態終了温度 ( $T\beta$ ) を基準に  $T\beta - 50^\circ\text{C}$  の温度から圧延を開始し、途中で形状を変化させて連続圧延することで、最終的に直径 22 mm 及び直径 25 mm、長さ 2 m の 2 種類の丸棒 5 本ずつに仕上げることができた。丸棒圧延後のマイクロ組織は、均一微細な金属組織で、強度・延性のバランスに優れ、 $10^7$  回疲労強度は 620 MPa であった。

さらに、型鍛造試験に投入する形状を円筒形状から最適な形状にするため、スエーディング技術を今回導入し、 $T\beta - 50^\circ\text{C}$  の温度から型鍛造することで、小、中、大の 3 種類のステム形状に成型でき、型鍛造のステムにおいて、ISO のステムの基準値である 500 万回での耐久限 2300 N を達成できた。最終年度予定のブラスト処理等の最終仕上げ後のステムでの耐久性試験が期待される結果となった。

平成 30 年度には、高生体適合性チタン合金を高温型鍛造した後ブラスト処理を施したステムを用いて、ISO 7206-4 に準じた 500 万サイクル以上の耐久性試験を実施し、耐久限 1200 N 以上の目標値を達成した。また、ステムから切り出した力学試験片を用いて、JIS T 0309 に準じた 1000 万回(10 年使用に相当)以上までの疲労試験等を実施し、疲労強度目標 500 N 以上を達成できた。

### 【3-3】ブラスト処理技術の確立と既承認品同等性評価

#### (a) 技術的目標値

3-3: ステムのブラスト処理技術の開発およびブラスト処理の同等性を評価する技術を

開発する。

新たに開発するブラスト処理結果については、走査電子顕微鏡観察により、組織、形状解析方法等の検討を行い、市場で流通する既承認品のとの同等性を立証するため、表面粗さ Ra 4  $\mu$ m 付近を目指す。

また、ブラスト処理後に JIS T 0304 に準じた一週間の溶出試験により耐食性評価を行い、既存材料を用いたチタン合金のブラスト処理材との比較で、1週間当たりの溶出量以下とする。

(b) 成果及びその効果

平成28年度は、生物学的安全性用検体の作製にあたり高純度アルミナによるブラスト処理を実施した。産総研では、ブラスト処理技術の既承認品でのブラスト処理技術との同等性を検討するため、ブラスト処理材を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、溶出試験を過酷抽出条件下で実施する試験条件を検討した。また、試験片の作製条件等についても併せて検討した。

平成29年度は、ブラスト処理の情報収集・検討の期間、時期を短縮してブラスト装置の導入を前倒しして実施し、STEMのブラスト処理技術の開発および、ブラスト処理の同等性を評価する技術を開発した。新たに開発したブラスト処理結果については、走査電子顕微鏡観察により、組織、形状解析方法等の検討を行い、市場で流通する既承認品のとの同等性を立証した。

【3-4】ブラスト処理剤の生物学的安全性評価とウサギ大腿骨埋植試験

(a) 技術的目標値

3-4: ブラスト処理材の生物学的安全性評価試験、ウサギ大腿骨埋植試験を実施する。

生物学的安全性試験(細胞毒性、感作性試験等)が陰性を示すこと。また、ウサギ大腿骨埋植試験(4週、8週、12週)後の引き抜き強度が機械加工表面の2倍以上であること。

(b) 成果及びその効果

平成28年度は、ブラスト処理材の生物学的安全性評価のため、細胞培養を用いる細胞毒性試験、モルモットを用いる感作性試験および「金属系生体材料の溶出試験方法」に準じた溶出試験を実施し、妥当な評価結果を得ることができた。

## 【公開版】

平成29年度は、ステムの素材となるチタンを用いて、ウサギ大腿骨埋植試験(4週、8週、12週)を実施し、引き抜き強度が機械加工表面の2倍以上であることが目標となり期待通りの結果が得られた。

### 最終章 全体統括

#### 3-1 研究開発成果のまとめ (複数年の研究開発成果)

前章の本論においても詳述したように、一部の前倒し実施を含め、各サブテーマごとに当初計画通り進捗させることができた。

平成28年度は、[テーマ1]骨盤側に使用されるアウターカップをコバルトクロム合金を用いて製作するため、金型の製作・高温型鍛造を行い、鍛造後の3種類(大・中・小)のアウターカップに対し、切削加工を実施した。[テーマ2]また、摺動部の表面研磨技術の開発、表面性状および真円度等の評価技術を開発するため、真円度や表面粗さを測定する3D表面形状測定装置を購入して、真円度および表面粗さをアウターカップ・骨頭の既承認品を中心に試験的に測定し、加工技術の検討をした。摺動部の政策については、ポリエチレンライナーの素材として超高分子ポリエチレンを購入し、骨頭部分の素材にはコバルトクロム合金を購入し、それぞれ加工を施し、ポリエチレンライナーを試作した。[テーマ3]患者の骨格構造に最適なステムデザインを、アドバイザーである臨床医とのミーティングを重ね、ステム大中小のデザインを設定し、中間サイズを持たせてサイズバリエーション化を行う事を決定した。また、ステムの高温型鍛造技術の確立については、産総研において予備試験として高温型鍛造試験を実施し、耐久性低下懸念から鍛造開始温度、鍛造圧力等の課題項目を抽出した。生物学的安全性評価については、細胞培養を用いる細胞毒性試験、モルモットを用いる感作性試験および「金属系生体材料の溶出試験方法」に準じた溶出試験を実施し、妥当な評価結果を得ることができた。

平成29年度には、[テーマ1]平成28年度に高温型鍛造で製造したアウターカップに対し、研削等の仕上げ加工の精度向上、研磨技術の高度化および表面性状の最適化を図った。研削等の加工を行った結果、コバルトクロム合金製アウターカップの表面粗さRa 0.5 $\mu$ m以下を目指し達成した。[テーマ2]摺動部の摩耗量低減技術の開発について

## 【公開版】

は、摺動部の加工精度を向上させることで、摩耗量を低減させる技術を開発した。表面性状に関しては、平成28年度に導入した3D表面性状測定装置を活用し、鏡面研磨技術、真円度および表面粗さ測定技術を開発し、骨頭の表面粗さ Ra 0.05  $\mu$ m 以下、既存承認品と同等以上の真円度、超高分子量ポリエチレン材の表面粗さ Ra 2  $\mu$ m 以下をクリアした。嵌合強度測定技術について検討した。【テーマ3】ステムの高温型鍛造技術の確立については、平成28年度に実施した予備試験を踏まえ、高生体適合性チタン合金ピレットを用いて直径 22 mm 及び直径 25 mm、長さ 2 m の2種類の丸棒に仕上げ、型鍛造試験に投入する形状を円筒形状から最適な形状を形成できた結果、小、中、大の3種類の型鍛造のステムを製作し、ISO のステムの基準値である 500 万回での耐久限 2300 N を達成できた。ブラスト処理技術については、ブラスト処理の情報収集・検討の期間、時期を短縮してブラスト装置の導入が平成30年度予定であったものを1年前倒しして実施し、ステムのブラスト処理技術の開発および、ブラスト処理の同等性を評価する技術を開発した。新たに開発したブラスト処理結果については、走査電子顕微鏡観察により、組織、形状解析方法等の検討を行い、市場で流通する既承認品のとの同等性を立証した。また、ウサギ大腿骨埋植試験(4週、8週、12週)を実施し、引き抜き強度が2倍以上であることが目標となり、期待通りの結果が得られた。

平成30年度は、【テーマ2】薬事承認を得る際に要求されている評価項目の一つである「全人工股関節の摺動面の摩耗特性」を評価するため、股関節の摺動面の摩耗特性を評価する試験を実施した。委託試験においては、ISO 14242-1 に準じた500万回までの摩耗量測定を実施し、目標としていた文献で報告されている摩耗量以下を達成した。また、今回委託により実施した摩耗試験のほかに、上市・量産化に向け摺動部の摩耗量を低減させる技術の開発、確立を図るためピンオンディスクタイプの摩耗試験機を導入し、摺動部の摩耗特性を観察した。さらに、ASTM F1820 に準じたポリエチレンライナーとアウターカップの嵌合強度を測定するため、レバーアウト試験を実施し、既存承認品と同等以上の嵌合強度を目指し、達成した。【テーマ3】高生体適合性チタン合金を高温型鍛造した後ブラスト処理を施したステムを用いて、ISO7206-4 に準じた500万サイクル以上の耐久性試験を実施し、耐久限目標 1200 N 以上の目標を達成した。また、ステムから切り出した力学試験片を用いて、JIS T 0309 に準じた1000万回(10年使

用に相当)以上までの疲労試験等を実施し、疲労強度目標 500 N 以上を達成できた。

### 3-2 研究開発後の展開について（研究開発後の課題・事業化展開）

今後、各テーマごとに加工、評価技術の精度を高めるとともに、必要な補完調査を実施して大腿骨骨折治療用BHA人工股関節システムの薬事承認の認可を目指す。