

医 薬 審 第 5 2 6 号  
平成 1 2 年 3 月 2 8 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

### 整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて

医療用具の製造又は輸入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は、順次見直しを行っており、人工関節、人工骨及び関連用品（以下、「整形インプラント製品」という。）のうちセラミックス製のもの等については平成 1 1 年 7 月 9 日医薬審第 1 0 4 3 号審査管理課長通知「医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について」の別紙 1「クラス に該当する医療用具のうち、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要な医療用具の例」中に例示され、新医療用具に該当する整形インプラント製品のうちセラミックス製等の製品は、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要な医療用具とされているところである。今般、整形インプラント製品の臨床試験の試験成績に関する資料は、下記により取扱うこととしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し、周知徹底方御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを財団法人医療機器センター理事長、日本医療機器関係団体協議会会長、在日米国商工会議所医療機器小委員会委員長及び欧州ビジネス協議会医療機器委員会委員長あて送付することとしている。

### 記

下記の各場合に該当し、既に承認を得ている医療用具との同等性を証明することができるものについては、平成 1 1 年 7 月 9 日医薬発第 8 2 7 号「医療用具の承認申請について」の別紙 3 の「（ 5 ）その他の医療用具」とみなし、臨床試験の試験成績の添付を要しないものとする。

なお、同等性の証明が十分でないと考えた場合には、臨床試験の試験成績の添付が必要とされるものであることに留意すること。

また、各項で要求されている資料についても合理的理由が説明されれば省略可能な場合もあること。

・ 吸収性材料を用いた整形インプラント製品

## 1. 材料

次のいずれかの成分のみを構成モノマーとするホモポリマー。

(1) L 乳酸

(2) デイオキサノン

なお、上記成分より構成されるコポリマーについては、本取扱いの対象には含まれない。

また、本項において、同等性を証するために対象とする製品についても上記モノマーから構成されるホモポリマーとする。

## 2. 臨床試験成績に関する資料の取扱い

1. に示す材料を用い、次のいずれかの場合に該当し、3. に示す資料により既承認医療用具との同等性が認められる場合は、臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しない。

(1) 申請品目が1. に示した吸収性材料からなり、申請品目と同等の材料からなる既承認の製品と同等の形状であり、かつ同じ使用目的の場合

(2) 申請品目が1. に示した吸収性材料からなり、申請品目の形状が表に示した範囲内であり、使用目的が1. に示した吸収性材料からなる既承認のいずれかの製品と同じ使用目的の場合。ただし、

申請品目の形状及び使用目的の組合せが表の範囲内である場合は、その形状及び使用目的の組合せが同じ製品と形状及び性能に関する同等性を証明すること。

形状、使用目的の組合せが表の範囲内でない場合は、使用目的が同一の製品と性能に関する同等性を証明すること。

表（形状及び使用目的の組合せ）

形 状	使 用 目 的
ピン	骨接合用、顎顔面補綴用
プレート	骨接合用、顎顔面補綴用
ロッド	骨接合用
スクリュー	骨接合用、靭帯・軟部組織固定用
アンカー	靭帯・軟部組織固定用
ボタン	靭帯・軟部組織固定用
ワッシャー	骨接合用

## 3. 既承認医療用具との同等性を示す資料

既に承認を受けている医療用具との同等性は、次の(1)から(3)の資料によりその同等性を示すこと。

なお、次の(1)及び(3)については、別紙1を参考に当該申請品目において必要と考えられる試験項目を十分に検討すると共に、その試験の設定、選択根拠等を述べること。また、別紙1に示された試験方法についてはあくまでも例示であり、必要な試験項目及び試験方法はこれに限定されるものではない。

(1) 原材料に関する次の 又は の資料

材料が既承認品目と同一であることが確認できる資料

材料が既承認品目と同等であることが確認できる物理化学的試験等の試験成績及び生物学的安

全性試験のガイドラインに従って実施された試験成績

- ( 2 ) 形状に関する既承認品目との同等性に関する資料
- ( 3 ) 性能に関する既承認品目との機械的試験、分解試験等の同等性に関する資料

・金属製整形インプラント医療用具

1 . 材料

次のいずれかを成分とする金属製整形インプラント製品

- A . チタン合金
- B . コバルトクロム合金
- C . ステンレス鋼

2 . 臨床試験成績に関する資料の取扱い

1 . の範囲内の材料で、次のいずれかの場合に該当し、3 . に示す資料により既承認医療用具との同等性が認められる場合は、臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しない。

- ( 1 ) 申請品目が既承認の金属材料と同一の材料で、他の既承認金属製製品と同等の形状、同じ使用部位の場合
- ( 2 ) 申請品目が既承認の金属製品と同等の形状、同じ使用部位であり、製造工程一部変更もしくは材料の組成が一部異なる場合。ただし、この場合の製造工程の一部変更には、鑄造合金から鍛造合金への変更、鍛造合金から鑄造合金への変更は該当しない。

3 . 既承認医療用具との同等性を示す資料

既に承認を受けている医療用具との同等性は、次の( 1 ) から( 3 ) の資料によりその同等性を示すこと。

なお、次の( 1 ) 及び( 3 ) については、別紙2を参考に当該申請品目において必要と考えられる試験項目を十分に検討すると共に、その試験の設定、選択根拠等を述べること。また、別紙2に示された試験方法についてはあくまでも例示であり、必要な試験項目及び試験方法はこれに限定されるものではないこと。

( 1 ) 原材料に関する次の 又は の資料

材料が既承認品目と同一であることが確認できる資料

材料が既承認品目と同等であることが確認できる物理化学的試験の試験成績及び生物学的安全性試験のガイドラインに従って実施された試験成績

- ( 2 ) 既承認品目との形状の同等性に関する資料
- ( 3 ) 既承認品目との機械的試験等、性能の同等性に関する資料

・セラミックス製整形インプラント製品

1 . 材料

次のいずれかを成分とするセラミックス製整形インプラント製品

- A . アルミナセラミックス

## B．ジルコニアセラミックス

### 2．臨床試験成績に関する資料の取扱い

1．の範囲内の材料で、次のいずれかの場合に該当し、3．に示す資料により既承認医療用具との同等性が認められる場合は、臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しない。

なお、いずれの場合も臼蓋カップは本取扱いの対象に含まない。

- (1) 申請品目が既承認のアルミナセラミックスまたはジルコニアセラミックス製人工股関節ステム用ヘッドと同一材料であり、他の既承認のアルミナセラミックスまたはジルコニアセラミックス製人工関節と使用部位が同一であり、同等の形状である場合
- (2) 材料規格(アルミナセラミックス:ISO 6474 または ASTM F603-83、ジルコニアセラミックス:ISO 13356 または ASTM F1873-98)に適合する人工股関節骨頭
- (3) 既承認のアルミナセラミックス又はジルコニアセラミックス製人工関節の「材料の成分割合」もしくは「製造方法」を変更した場合。ただし、変更前後で使用部位は同一、形状は同等であること。なお、「材料の成分割合の変更」とは微量配合成分の若干の割合変更等を示し、主要成分の大幅な割合変更等は含まない。

### 3．既承認医療用具との同等性を示す資料

既に承認を受けている医療用具との同等性は、次の(1)から(3)の資料によりその同等性を示すこと。

なお、次の(1)及び(3)については、別紙3を参考に当該申請品目において必要と考えられる試験項目を十分に検討すると共に、その試験の設定、選択根拠等を述べること。また、別紙3に示された試験方法についてはあくまでも例示であり、必要な試験項目及び試験方法はこれに限定されるものではない。

- (1) 原材料に関する次の から のいずれかの資料

材料が既承認品目と同一であることが確認できる資料

材料規格がISO又はASTMに該当することが確認できる資料(アルミナセラミックスの場合はISO 6474 又は ASTM F603-83、ジルコニアセラミックスの場合はISO 13356 又は ASTM F1873-98)及び生物学的安全性試験のガイドラインに従って実施された試験成績

既承認品目と同等であることが確認できる物理化学試験の試験成績及び生物学的安全性試験のガイドラインに従って実施された試験成績

- (2) 既承認品目との形状の同等性に関する資料

- (3) 既承認品目との強度試験等、性能の同等性に関する資料

別紙 1

試験項目		試験方法	参考試験規格		
			JIS	ISO <sup>1)</sup>	ASTM <sup>2)</sup>
物理化学的試験	分子構造	IR、NMR、DSC、X線回折			
	Mn, MW	GPC、内部粘度			D3593
	純度	AA、ICP			
その他の試験	機械的試験	曲げ特性	K7171	178	D790
		衝撃強さ	K7110	180	D1822
		引張特性	K7161, K7162	527-1, 527-2	D638
		圧縮特性	K7181	604	D695
		剪断応力	K7214	ASTM D4475	D4475
		捻り破壊トルク	B1055	2702	
分解試験	in vitro 実時間分解試験	機械的特性、MW、重量	ISO <sup>1)</sup> を参考に、上記の物理化学的・機械的試験より選択する。 観察期間は、ISO <sup>1)</sup> 、FDA ガイダンス <sup>3)</sup> を参考に少なくともインプラントの90%が吸収され骨に置換されるまでの期間とすること。		

上記の表より、適切と思われる試験を選択し、最終製品または試験片を用いて実施する。ただし、上記の表に限定されるものではなく、申請品の特性に応じ必要と考えられる試験項目を検討すること。なお、すべての試験において、製品と同一の方法で滅菌を行ったサンプルを用いること。

1) ISO13781:

外科用インプラントとしてのポリ L 乳酸樹脂および形成物 - in vitro 分解試験

2) ASTM1635-95: 外科用インプラントとしてのポリ L 乳酸樹脂および形成物

— in vitro 分解試験 (試験方法等は ISO とほぼ同じ。)

3) FDA ガイダンス: Guidance Document for Testing Biodegradable Polymer Fracture Fixation Devices.

下記の表の規格等を参考に、必要な項目の試験を実施する。

## 物理化学的試験、機械的試験

用途	試験項目	参考試験規格	
人工関節	荷重、腐食、疲労特性、繰り返し摩耗、繰り返し疲労破壊試験等	1)～3),5)	
骨接合材	ピン、ワイヤー	引張強度	6)
	バー、ワイヤー	引張強度、伸び率、硬さ	7)
	ピン、ワイヤー	曲げ強度、疲労強度、ねじれ特性	8)
	ワイヤー	引張強度、伸び率	9),10)
	スクリュー	破壊トルク	11)
	スクリュー	ねじれ特性	12)
	スクリュー	破壊トルク	13)
	スクリュー	引抜き強度	14)
	ステーブル	引張強度	15)
	ステーブル	曲げ強度、ねじれ特性	16)
	ステーブル	曲げ弾性	17)
	ステーブル	曲げ疲労破壊	18)
	ステーブル	引抜き強度	19),20)
	プレート	曲げ強度	21)
	プレート	曲げ強度	22),23)
	プレート	曲げ強度、ねじれ特性	24)
ロッド	曲げ強度、ねじれ特性	25)	
脊椎固定用材料	曲げ強度、疲労強度、ねじれ特性	4)	

素材	試験項目	参考試験規格
ステンレス系、 CoCr 系、Ti 系	材料規格	26)～34)
	引張強度	35)～37)
	曲げ強度	38)～42)
	硬さ	43)～50)

当該申請品の形状、使用部位に応じて上表より必要な試験を選択し実施する。たとえば、人工関節は長期にわたって生体内に埋入されるため、腐食、疲労特性、繰り返し摩耗などの長期埋入による影響を見るための試験を実施し、抜去を前提とする骨接合材や脊椎固定材料については、比較的短期間の強度と製品特性を確認する試験を実施すべきである。ただし、必要な試験項目および試験方法はこれに限定されるものではない。

## 参考試験規格

- 1)Guidance Document for Femoral Stem Prostheses.
- 2)Guidance Document for Testing Acetabular Cup
- 3)Guidance Document for Testing Non-Articulating, “Mechanically Locked, Modular Implant Components”.
- 4) Draft Guidance for Reviewing Spinal Fixation Device System

- 5)ISO7206-8: Implants for surgery - Partial and total hip joint prostheses, Part 8 : Endurance performance of stemmed femoral components with application of torsion
- 6)ISO5838-1: Implants for surgery - Skeletal pins and wires - Part1: Material and mechanical requirements
- 7) ASTM F138-92 : Standard Specification for Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants
- 8) ASTM F366-82 : Standard Specification for Fixation Pins and Wires
- 9) ASTM F1091-91 : Standard Specification for Wrought Cobalt-Chromium Alloy Surgical Fixation Wire
- 10) ASTM F1350-91 : Standard Specification for Stenless Steel Surgical Fixation Wire
- 11)ISO6475: Implants for surgery - Metal bone screws with asymmetrical thread and spherical under-surface - Mechanical requirements and test methods
- 12)ASTM F1622-95 :Standard Test Method for Measuring the Torsional Properties of Metallic Bone Screws
- 13)ASTM F117-95 : Standard Test Method for Driving Torque of Medical Bone Screws
- 14)ASTM F1691-96 : Standard Test Method for Determining Axial Pull-Out Strength of Medical Bone Screws
- 15)ISO8827: Implants for surgery - Staples with parallel legs for orthopaedic use - General requirements
- 16) ASTM F564-85:Standard Specification for Bone Staples
- 17) ASTM F1660-95 : Standard Test Method for Elastic Bending of Metallic Bone Staples
- 18) ASTM F1539-95 : Standard Test Method for Constant Amplitude Bending Fatigue Tests of Metallic Bone Staples
- 19) ASTM F1540-95 : Standard Test Method for Pull-Out Fixation Strength of Metallic Bone Staples
- 20) ASTM F1610-95 : Standard Test Method for Soft Tissue Fixation Strength of Metallic Bone Staples
- 21)ISO9585: Implants for surgery - Determination of bending strength and stiffness of bone plates
- 22) ASTM F382-95 : Standard Test Method for Static Bending Properties of Metallic Bone Plates
- 23) ASTM F384-73 : Standard Practice for Static Bending Testing of Nail Plates
- 24) ASTM F786-82:Standard Specification for Metallic Bone Plates
- 25) ASTM F383-73 : Standard Practice for Static Bend and Torsion Testing of Intramedullary Rods
- 26)ISO5832-1 ~ 12: Implants for surgery - 1 ~ 12 まで各種金属（合金）の規格が設定されている。  
Ti 系は、曲げ強度の設定があるものと設定していないものが混在している。
- 27) ASTM F67-95 : Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications
- 28) ASTM F136-92 : Standard Specification for Wrought Titanium 6Al-4V ELI Alloy for Surgical Implant Applications
- 29) ASTM F75-92 : Standard Specification for Cast Cobalt-Chromium-Molybdenum Alloy for Surgical Implant Applications
- 30) ASTM F90-92 : Standard Specification for Wrought Cobalt-Chromium-Tungsten-Nickel Alloy for Surgical Implant Applications
- 31) ASTM F799-95 : Standard Specification for Cobalt-28 Chromium-6 Molybdenum Alloy Forgings for Surgical Implants
- 32) ASTM F1537-94 :Standard Specification for Wrought Cobalt-Chromium-Molybdenum Alloy for Surgical Implants
- 33) ASTM F138-92 : Standard Specification for Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implant

(Special Quality)

- 34) ASTM F1314-95 :Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened-22 Chromium-12.5 Nickel-5 Manganese-2.5-Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants
- 35) ISO6892: Metallic materials – Tensile testing
- 36)JIS Z 2241: 金属材料引張試験方法
- 37)ASTM E 8M-98:Test Methods Tension Testing of Metallic Materials
- 38)ISO7438: Metallic materials – Bend test
- 39)JIS Z 2248: 金属材料曲げ試験方法
- 40)ASTM E190-92:Test Method for Guided Bend Test for Ductility of Welds
- 41)ASTM E290-97:Test Method for Bend Testing of Material for Ductility
- 42)ASTM E855-90:Test Methods for Bend Testing of Metallic Flat Materials for Spring Applications Involving Static Loading
- 43)ISO6507-1 ~ 3: Hardness test – Vickers test
- 44)JIS Z 2244: ビッカース硬さ試験 - 試験方法
- 45)ASTM E92-82:Test Method for Vickers Hardness of Metallic Materials
- 46)ISO1024: Metallic materials – Hardness test – Rockwell superficial test
- 47)ISO6508: Metallic materials – Hardness test – Rockwell test
- 48)JIS Z 2245: ロックウェル硬さ試験方法
- 49)ASTM E18-97:Test Method for Rockwell Hardness and Rockwell Superficial Hardness of Metallic Materials
- 50)ASTM E10-96:Test Method for Brinell Hardness of Metallic Materials

別紙 3

セラミックス製インプラント製品は、素材、製法の違いによりその強度に大きな差ができるので、強度についての同等性試験については、十分その点を勘案すること。

1) アルミナセラミックス

試験項目	単位	規格値			参考試験規格
		ISO 6474	ASTM F603-83	FDA guidance	
適用範囲		高負荷用途のインプラント（例えば人工関節の摺動面）	外科用インプラント	人工骨頭	-
かさ密度	g/cm <sup>3</sup>	3.94	3.90	>3.94	ASTM C20 ISO 5017
化学組成： 主材料、Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 焼結助剤、MgO 不純物限度： ・ SiO <sub>2</sub> + CaO + アルカリ金属酸化物の総量 ・ SiO <sub>2</sub> + アルカリ金属酸化物の総量 ・ MgO, SiO <sub>2</sub> , CaO, Na <sub>2</sub> O, Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , TiO <sub>2</sub>	% % %	99.5 0.3 0.1	99.5  0.1	> 99.7  MgO 0.2 SiO <sub>2</sub> 0.01 CaO 0.03 Na <sub>2</sub> O 0.02 Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 0.03 TiO <sub>2</sub> 0.01	ASTM C573
微細構造： 平均結晶粒径 標準偏差	μm μm	4.5 2.6	7	< 5.0	ASTM E112
平均二軸曲げ強度	MPa	250	-	-	ISO 6474 ISO 3611
曲げ強度	MPa	-	400	-	ASTM C674
弾性係数	MPa	-	380000	-	ASTM C674
静荷重圧縮強度	kN	-	-	>46	ISO 7206-5
耐摩耗性 <sup>1)</sup> 摩耗容積	mm <sup>3</sup>	0.1	-	-	ISO 5436
1) 本試験はセラミックオンセラミックの関節についての規格値である。					

2) ジルコニアセラミックス

試験項目	単位	規格値			参考試験規格
		ISO 13356	ASTM Draft	FDA guidance	
適用範囲		人工骨材料	外科用インプラント材料	人工骨頭	-
かさ密度	g/cm <sup>3</sup>	6.00	6.00	-	ISO 5017 ASTM C373 ASTM E112
化学組成： ZrO <sub>2</sub> +HfO <sub>2</sub> +Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Y <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Hf <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> その他の酸化物	重量%	> 99.0 4.5 - 5.4 5 < 0.5 < 0.5	> 99.0 4.5-5.4 5 0.5 0.5	-	ASTM C323 ASTM C573
微細構造： 平均結晶粒径	μm	0.6	0.6	-	ASTM E112
強度 <sup>1)</sup> ： 二軸曲げ強度 または 4点曲げ試験	MPa	500 800	- 800	- -	ISO 3611, ISO 13356 ASTM C1161, EN 843-1
弾性係数	GPa	-	200	-	ASTM C1198 ASTM C1259-94
ビッカース硬度	HV	-	1200	-	ASTM C1327-96
静荷重圧縮強度	kN	-	-	> 46	ISO 7206-5
耐摩耗性 <sup>2)</sup>		-	-	-	-
1) 最低10試料について測定を行う。					
2) 本試験はアルミナセラミックスを参照する。					