平成２５年度
次世代医療機器評価指標作成事業

三次元積層インプラント分野
審査ＷＧ報告書

平成２６年３月

審査ＷＧ座長　吉川　秀樹
大阪大学大学院医学系研究科
器官制御外科学

目　次

Ⅰ．次世代医療機器評価指標作成事業三次元積層インプラント分野審査 WG 委員等名簿　1

Ⅱ．平成 25 年度 WG 委員会議事概要　3

Ⅲ．三次元積層技術に関する評価指標案　２３

Ⅳ．委員報告　３１
１：はじめに（吉川　秀樹　座長）
２：生体置換性セラミックス材料を用いた積層インプラント(鄭　雄一　委員)
３：レーザー積層(京極　秀樹　委員)
４：電子ビーム積層−（内部）組織を中心にして −（千葉　晶彦　委員）
５：電子ビーム積層造形について− 形状設計を中心にして −（中野　貴由　委員）
６：大きな骨欠損に対する補填インプラント(土屋 弘行 委員)
７：脊椎用インプラント(松田　秀一　委員)
８：カスタムガイド編(村瀬　剛　委員)
９：人工股関節(坂井 孝司　委員)

Ⅴ．調査事項　９７
Task Force からの調査報告

Ⅵ．参考情報　１８１
これまでに公表されたカスタムメイドインプラント関連　医療機器審査管理室長通知
１：平成２２年１２月１５日付薬食機発１２１５第１号
２：平成２３年１２月７日付薬食機発１２０７第１号
３：平成２４年１１月２０日付薬食機発１１２０第５号

Ⅰ．次世代医療機器評価指標作成事業

三次元積層インプラント審査 WG 委員等名簿

Ⅰ．次世代医療機器評価指標作成事業三次元積層インプラント
審査 WG 委員等名簿（敬称略）

座長

吉川　秀樹　　大阪大学大学院　医学系研究科　器官制御外科学　教授

委員（五十音順）

京極　秀樹　　近畿大学工学部　ロボティクス学科　工学部長（教授）
坂井　孝司　　大阪大学大学院　医学系研究科　器官制御外科学　助教
千葉　晶彦　　東北大学金属材料研究所　加工プロセス工学研究部門　教授
土屋　弘行　　金沢大学大学院　医学系研究科　機能再建学　教授
鄭　雄一　　東京大学大学院　工学系研究科　バイオエンジニアリング専攻　教授
中野　貴由　　大阪大学大学院　工学系研究科　マテリアル生産科学専攻　教授
松田　秀一　　京都大学大学院　医学系研究科　感覚運動系外科学講座整形外科　教授
村瀬　剛　　大阪大学大学院　医学系研究科　器官制御外科学　講師

「人工骨開発の現状」調査タスクフォース（五十音順）

大槻　主税　　名古屋大学大学院　工学研究科　結晶材料工学専攻　教授
鄭　雄一　　東京大学大学院　工学系研究科　バイオエンジニアリング専攻　教授
中島　武彦　　HOYA Technosurgical 株式会社　開発部長
名井　陽　　大阪大学医学部付属病院未来医療開発部未来医療センター　准教授
（リーダー）

厚生労働省　医薬食品局

古元　重和　　審査管理課　医療機器審査管理室　室長
近藤　英幸　　審査管理課　医療機器審査管理室　新医療材料専門官
境　啓満　　審査管理課　医療機器審査管理室　企画調整専門官
藤田　倫寛　　審査管理課　医療機器審査管理室　先進医療機器審査調整官
津田　亮　　審査管理課　医療機器審査管理室　主査
山下　雄大　　審査管理課　医療機器審査管理室　係員

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構（PMDA）

鈴木　由香　　医療機器審査第二部　部長
岡本　吉弘　　医療機器審査第二部　審査専門員
金田　悠拓　　医療機器審査第二部　審査専門員
岡田　潔　　医療機器審査第二部　特任職員

鹿野　真弓　　規格基準部　部長

井出　勝久　　規格基準部　医療機器基準課　主任専門員

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

新見　伸吾　　医療機器部　部長

中岡　竜介　　医療機器部　室長

加藤　玲子　　医療機器部　主任研究官

II. 平成 25 年度 WG 委員会議事概要

II. 平成 25 年度 WG 委員会議事概要

次世代医療機器評価指標作成事業
三次元積層インプラント分野 審査 WG
平成 25 年度第 1 回会議議事概要

1. 開催日時： 2012 年 9 月 26 日（木） 10 時～12 時

2. 開催場所： TKP 品川カンファレンスセンターANNEX カンファレンスルーム 6

3. 出席者（座長以下五十音順・敬称略）
座長：吉川 秀樹（大阪大学）
委員：京極 秀樹（近畿大学）、千葉 晶彦（東北大学）、土屋 弘行（金沢大学）、
中野 貴由（大阪大学）、松田 秀一（京都大学）
厚生労働省：藤田 倫寛、津田 亮、山下 雄大
医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、岡田 潔、井出 勝久
オブザーバー: 村瀬 剛（大阪大学）、坂井 孝司（大阪大学）、岡崎 義光（産業技術総合研究所）
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）: 新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子

4. 配布資料
1. 第 1 回審査 WG 会議議事次第案
2. 委員名簿
3. 次世代医療機器評価指標作成事業について
4. 次世代医療機器評価指標作成事業の主な成果について
5. 次世代医療機器評価指標に関する通知例
6. 次世代医療機器評価指標報告書の目次例
7. 当審査 WG における対象医療機器、会議の流れ（案）、評価項目案
8. 研究紹介用資料
9. メーリングリストについて

5. 議事内容
(1) 開催挨拶および委員紹介

(2) 次世代事業の説明・および活動の方向性について
次世代医療機器評価指標作成事業は医療機器の開発を促進する国の政策の一環として、平

成 17 年度より経済産業省と厚生労働省（以下審査 WG）の連携事業として開始された事業であり、審査 WG では、次世代医療機器の審査時に考慮すべき評価項目を記載した「評価指標」を作成することを目的としており、作成された評価指標は厚生労働省医療機器審査管理室長通知となり、実際の承認審査に活用される。現在までに 16 の評価指標が通知として発出されている旨の説明があった。

本 WG の活動として、1：三次元積層インプラントとしての討議対象医療機器を明確化し、評価指標素案を作成する。２：人工骨の開発現状調査を行う。以上、2 点についてとりまとめ、報告書を作成することが説明された。

(3) 各委員による研究紹介

１：インクジェットプリンターで作製したカスタムメイド人工骨（鄭先生、代理：事務局）

２：レーザー積層造形技術に関する研究、金属粉末射出形成技術に関する研究、粉末治金法による形状記憶合金開発に技術に関する研究（京極先生）

３：電子ビーム積層造形による人工関節用コバルトクロム合金の造形とその力学特性（千葉先生）

４：骨配向性を付与した人工関節用材料に関する研究（中野先生）

５：骨腫瘍、重度骨欠損、小児におけるカスタムメイドインプラントの開発（土屋先生）

６：カスタムメイドインプラントの骨関節疾患への臨床応用（松田先生）

７：電子ビーム金属粉末積層造形法によるチタン合金製人工股関節の作製（坂井先生）

８：3 次元積層造形技術を用いた上肢変形矯正手術支援システムの開発（村瀬先生）

(4) 当審査 WG における対象医療機器について

整形外科用インプラントを中心に歯科用インプラント（人工歯根）までを対象とするかが議論されたが、使用環境・方法が大きく異なることから作成すべき評価指標が多岐に渡ることが予想され、４回という限られた時間内で討議するのは困難であるという結論になり、今年度は整形外科用インプラントに特化することになった。

作成手段については 1. レーザー積層化、2. 電子ビーム、3. 三次元プリンター（樹脂、セラミックスも含む）を検討することになった。

(5) 役割分担について

事務局で準備したたたき台をベースに、各委員の専門についてそれぞれご担当頂き、今後の委員会にて最終案へとブラッシュアップしていくことになった。

＜当審査 WG で討議対象となりうる評価指標項目候補（たたき台）＞

1. 総論
2. 国内外における開発及び許認可状況（調査のみ）
3. 適用可能な疾患

4. インプラントを作製する機器について
   a) 機器及び開発企業の状況（調査のみ）
   b) 設計手法（患者データの取り込み方、３次元構築のアルゴリズム等）
   c) 作製時に求められる精度、再現性（有効性）
   d) 特に評価すべき安全性項目の有無
5. 原材料に関して考慮すべき項目
   a) 純度、混合比等
   b) 作製前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響
6. 作製されたインプラントについて考慮すべき項目
   a) 設計通りのものが作製されているか（構造、デザイン、強度等）
   b) 安全性
   c) 有効性
7. 臨床試験時に評価すべき項目
   a) 安全性
   b) 有効性

（下線部分は、従来のインプラントと同様の規格、手法が適用可能だと考えられるもの）

分担の割振り

１：セラミックス積層（鄭先生）

２：レーザー積層（京極先生）

３－１：電子ビーム積層：現状について（千葉先生）

３－２：電子ビーム積層：パウダー処理（中野先生）

４：三次元造形大型骨欠損部の補填インプラント（土屋先生）

５：三次元造形脊椎インプラント（松田先生）

６：三次元造形人工股関節（村瀬先生、坂井先生）

なお、表面処理や薬とのコンビネーションについては、議論が複雑になることから、今回は三次元積層に限定して策定することになった。

また、インプラントには相当しないが、三次元積層で作成した手術補助に用いられる手術ガイド器械の薬事申請が既に進んでいることが話題となった。短期ではあるが人体と接触することから基本的には三次元積層インプラントと同じ評価指標が必要ではないかということが議論された結果、当該機器も評価指標作成対象とすることになり、その作成担当を村瀬先生にお願いすることになった。

人工骨の現状調査に関しては、人工骨を長年研究なさっている名井陽先生（大阪大学未来医療センター）および企業の方を含め 3~4 名から成るタスクフォースを別途立ち上げ調査報告頂くことになった。

(6) 作業委員であった村瀬先生、坂井先生が委員になることが提案され承諾された。

(7) 今後の会議日程について

三次元積層インプラント審査 WG 平成 25 年度第二回委員会

日時: 平成 25 年 11 月 1 日（金）10 時 ～ 12 時

場所: TKP 品川カンファレンスセンター　カンファレンスルーム 4A（京急第１０ビル内）

次世代医療機器評価指標作成事業
三次元積層インプラント分野 審査 WG
平成 25 年度第 2 回会議議事概要

1. 開催日時： 2013 年 11 月 1 日（金） 10 時～12 時

2. 開催場所： TKP 品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4A

3. 出席者（座長以下五十音順・敬称略）
座長：吉川 秀樹（大阪大学）
委員：京極 秀樹（近畿大学）、坂井 孝司（大阪大学）、千葉 晶彦（東北大学）、
土屋 弘行（金沢大学）、鄭 雄一（東京大学）、中野 貴由（大阪大学）、
松田 秀一（京都大学）、村瀬 剛（大阪大学）
厚生労働省：近藤 英幸、藤田 倫寛、津田 亮、
医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、金田 悠拓、井出 勝久
オブザーバー:岡崎 義光（産業技術総合研究所）
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子

4. 配布資料
1. 第 2 回審査 WG 会議議事次第案
2. 第 1 回審査 WG 会議議事概要案
3. 委員名簿（修正版）
4. 評価指標項目たたき台
5. 次世代医療機器評価指標に関する通知例
6. 平成２１年度次世代医療機器評価指標作成事業「カスタムメイド分野」審査 WG 報告書

5. 議事内容
(1) 開催挨拶および初参加者挨拶

(2) 第 1 回会議議事概要案確認
事務局より第 1 回会議議事内容についての確認がなされた。
2-1: 対象医療機器について、再確認が行われ、整形外科用インプラント（歯科用インプラント、人工歯根を除く）に特化するということで同意が得られた。
2-2: 作成手段については、１：レーザー，２：電子ビーム、３：三次元プリンター（樹

脂、セラミックなどを含む）ということで同意が得られた。

(3) 人工骨の現状調査に関わるタスクフォースについて

吉川座長からタスクフォースの活動についてのご説明があった。

・メンバーは以下の方々に依頼予定である

アカデミア：名井　陽先生（大阪大学）、鄭　雄一委員（東京大学）、大槻主税先生（名古屋大学）

企業：オリンパス、HOYA

本 WG 第三回委員会前までにタスクフォース第一回委員会を開催し、その討議内容は次回委員会にて吉川座長が報告する。

(4) 評価指標項目たたき台の説明および討議

事務局で準備したたたき台をベースに、各委員より作成頂いたご担当部分についての説明と討議が行われた。

１：セラミックス材料を用いた積層インプラント　鄭　委員

○　適応部位：高い強度がなくても十分適応可能と思われる非荷重部の骨変形及び骨欠損、具体的には顎顔面への適用に限定している。（非荷重部：母骨があり、それを補強するようなケースを定義）

○　データ処理：CT 画像データ→モデリングデータ→DICOM→3D CAD→スライスデータ→STL データ→（FEM 解析→）プリンター出力

○　安全性：積層の方向性の定義をして、最大負荷がかかる方向に対して、できるだけ強度が保たれる方向に積層するなどの考え方を導入した方が良いと考えている。強度は有限要素法でのシミュレーションで最低限の強度を担保している。

○　顎顔面適応の場合、最大負荷に対して積層方向を考慮するだけで十分か？：最低限の力学的特性は担保した上で、最大荷重部分に対して、なるべく積層面を垂直にするという配慮をする程度であると考えている。

○　最終製品の精度： x, y, z 軸での誤差は各々0.5mm 程度であれば許容可能と考えている

○　原材料としての特性は三次元積層とは違う観点からも確認が必要になるのでは？：今回の原材料は生体吸収性材料になるので、その観点も盛り込んで修正する。

○　強度がまだ十分でない積層造形体の評価指標を今作成する必要はあるのか？：特徴的な形状を忠実に再現できることから、顔面といった強度が然程必要でなくかつ高い形状精度を求められる部位に適用を限局すれば有用と思われる。

２：レーザー積層　京極 委員

○　適用可能な疾患：従来の人工関節や金属インプラントが使用される場所

○　レーザーの種類：200 から 400W のファイバーレーザーで、密度も 100%近くになってきているが、完全に 100%とすることは難しい。造形速度は 20 cm^3/h。
○　データ処理：画像データ（CT、MRI）→モデリング（IGES）→（FEM 解析→）3D CAD→STL データ→積層造形
○　積層造形法は引っ張りや耐力について良好である一方脆さが出てしまうとの報告を聞いたことがあるが、レーザー積層ではそういった懸念はないのか？：現在の積層装置は深密度になっており、充分な延性をもっていると考えている。
○　現在の積層造形品においては、後加工で機械加工する工程が必要になると思われる。その際の精度は、従来の鍛造品や鋳造品に準ずるものとなるのか？：精度のバラつきについては、工程能力に従っておさえてもらっているのが現状。全てにおいて上と下を調べてもらっている訳ではないが、その対応はしっかり決まっていないので、今回、その辺りを考慮した提言が入ってくると、審査がやりやすくなる。
○　臨床における精度：例えば人工股関節においては、寛骨臼カップに関しては 0.5 mm 違うと合わなくなる場合もあるので、それくらいの精度は求められるべき。
○　一般的に積層造形のみではきれいな関節面を作製するのは困難なので、積層造形を使う部分は骨と固着する部分とし、今回、関節面は対象から外したほうが良いのではないか？

３：電子ビーム積層（現状）千葉　委員
○　適用可能な疾患：今回の報告は電子ビーム造形の医療応用に関する現状のみ。
○　利用状況：国内ではナカシマメディカルによる人工関節作製への応用が進んでおり、京セラメディカルがヨーロッパのメーカーに委託して人工股関節の臼蓋カップ製造を行っている。米国では既に三次元積層カップの認可がおりているとのこと。
○　調製条件：加速電圧　60 kV、余熱温度 750 から 850°C、ヘリウムガス内で行う。2000°C を超える高融点材料でも使用可能で、レーザー積層より高密度に積層可能。
○　データ処理：画像データの 3D データへの変換は、現在、市販ソフトを用いて行っている（Volume Extractor（株式会社 i-Plants Systems））。
○　安全性：インプラント内に造形中に形成されうるポア、ピンホールなどの内部欠陥が力学的強度延性の低下の原因となり、安全上問題となる。非破壊的に内部欠陥の有無を検出する方法を確立することが重要。
○　原材料：従来の ASTM 規格の Co–Cr–Mo 合金粉末を用いて造形を行ったが、強度特性は従来の鍛造材と同等程度であった。一方、現在は材料規格として金属粉末がないため、造形用の粉末規格が必要である。

４：電子ビーム積層造形について　中野 委員
○　適用可能な疾患：人工関節、骨接合材（特に既製品では対応・適用不可能なケー

ス）
○　開発状況：大阪大学整形外科で、人工股関節ステムを中心とした研究が進んでいる。成形技術に関しては、積層後も残るパウダーを抜き出さずに封じ込め力学特性を変化させようという試みも進んでいる。現在、国内外で許認可がおりている、または申請中であるものは５つほど存在。
○　データ処理：画像データに基づいて 3D 骨モデルを作製し、術前計画を行った後、インプラントの設置位置、形状を設計。製造は、3D CAD データを使用。
○　精度：原材料となる粉末粒径に依存。現在、± 0.4 mm 程度は確保できている。
○　安全性：ワーストケースに関して、最終形状のインプラントで力学特性等を評価する必要。粉末の利用回数も重要になる。

５：大きな骨欠損に対する補填インプラント　土屋　委員
○　開発及び許認可状況：国内ではナカシマメディカル、京セラメディカル、佐川印刷、ネクスト 21 が製品化を目指して開発中。海外では欧米数カ国で製造販売が行われている。
○　新しい製品を開発している会社では、比較出来る既存品がない場合が多く、申請時の悩みになっている。自社で様々な規格の製品を作製し、「強度の最も小さい、弱い規格」品を上回っていることで安全性を示すという苦肉の策をとられていることが多い。
○　形状そのものが１個１個全く違う場合の評価をどのように行うか？：部分部分でその部位における既存インプラントの基準をクリアすれば「良し」とするのが妥当ではないか。
○　骨腫瘍の場合は、現在もカスタムメイドとして許認可がおりているものがあるようだが、それとの差別化はどうするのか？：まず、現状を厚労省及び PMDA で調査することとなった。

６：脊椎用インプラント　松田　委員
○　開発及び許認可状況：国内では京セラメディカル、佐川印刷の共同研究が進行中。海外では、同様の研究開発は行われていない。
○　髄腔内の形状を決定する際、CT のデータをどこまでが髄腔でどこまでが皮質骨か界面をどのように引くかという指針が必要なのではないか？：症例によって異なるが、どういう閾値で分けていくかの基準はあった方がいいと思われる。
○　データから作製した設計図がどれだけ正しいかの議論が少ない。実際、現行の申請においても、そこがしっかり説明できていないケースがあるため、こういう確認をして、それをクリアしたものから作製しましょうというガイドがあれば助かる。
○　使用 CT の精度調査確認が行われていれば、（精度が上がっているであろうと思わ

れる）最新バージョンの CT では、最低限その精度が担保されていると考えていいのではないか？：専門家の間で公認されていればいいと思われる。しかし現在のところ、CT が変わったらどうなのか、詳しい撮影条件が決められていない、軟骨部分の処理はどうするかなど、正確な設計図が作製されているという説得力のある説明がないことが多い。画像取得条件は決めた方がいいと思われる。

○　MRI と CT は同列には扱えない。MRI についても申請者が精度調査をするべきである。

○　画像データをどのような考え方に基づいて処理していくかが、鍵になると思われる。三次元積層全般に適用できるようにするには、この委員会において、どのような考え方を基にデータを処理すべきかに関してのコンセンサスを得、それを評価指標に反映していただければよいと思っている。

７：カスタムガイド編　村瀬　委員

○　現状：海外が先行しており、主要なインプラントメーカーは既に実用化。適用症例は人工膝関節置換術がほとんど。

○　手術ガイドはインプラントではないが、患者に接触するため生物学的安全性は必要なのでは？：必要である。

○　治験は必要か？：現在、認可されているものでは治験を要求しなかった。

○　屍体骨による有効性評価に模擬骨を代用できないか？：模擬骨で代用できれば良いが、実際は軟部組織などがかぶさっているので、一度は屍体骨で安全性・有効性を示す必要はあると思われる。軽微変更の場合は、模擬骨で安全性・有効性を示すことができれば、その方が現実的と思われる。

８：人工股関節　坂井　委員

○　対象：基本的には大腿骨用インプラントと骨盤に設置するカップ

○　現状:国内では電子ビーム積層造形による Lima 社のカップのみが許認可を受けている。

○　まず、カスタムメイドではないシステムを想定して、その最小サイズに対する安全性、力学特性等を担保するといったことから始めて、その後カスタムメイドを考えて行くべき。

○　人工関節で骨頭は摺動しすり減るとの理由から除外するとあったが、千葉委員から積層造形で作製したものの方が鍛造で作製したものと比較して対摩耗性が良くなる場合もあるので、摺動場所に積層造形が適さないとは考えないで欲しいとのご意見があった。

これらの議論を受けて、評価指標対象が多岐にわたっているので、総論的な何か１つま

とまったベースになるものを作ることが提案された。また、評価指標案作成にあたり、PMDA から以下の項目を加筆していただきたいとのコメントがあった。

・治験の必要性の考え方について

・設計要素や製造条件について評価する必要があるか否かの整理。例えば、多孔体構造のものは、基本的に気孔径や気孔率といった設計要素は必要ではないかと思われる。

今回討議されたことを基に次回委員会までに各委員には担当部分の加筆修正をしていただき、次回の委員会でさらにブラッシュアップしていくことになった。

(5) 今後の会議日程について

三次元積層インプラント審査 WG 平成 25 年度第三回委員会

日時： 平成 25 年 12 月 19 日（木）14 時 ～ 16 時

場所： TKP 品川カンファレンスセンター　カンファレンスルーム 4A（京急第１０ビル内）

次世代医療機器評価指標作成事業
三次元積層インプラント分野 審査 WG
平成 25 年度第 3 回会議議事概要

1. 開催日時： 2013 年 12 月 19 日（木） 14 時～16 時

2. 開催場所： TKP 品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4A

3. 出席者（座長以下五十音順・敬称略）
座長：吉川 秀樹（大阪大学）
委員：京極 秀樹（近畿大学）、坂井 孝司（大阪大学）、鄭 雄一（東京大学）、
中野 貴由（大阪大学）、松田 秀一（京都大学）、村瀬 剛（大阪大学）
厚生労働省：近藤 英幸、境 啓満、津田 亮、
医薬品医療機器総合機構：鈴木 由香、岡本 吉弘、金田 悠拓、井出 勝久
オブザーバー:岡崎 義光（産業技術総合研究所）
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子

4. 配布資料
1. 第 3 回審査 WG 会議議事次第案
2. 第 2 回審査 WG 会議議事概要案
3. 3D インプラント WG の進め方（案）
4. 評価指標項目たたき台
5. これまでに公表されたカスタムメイドインプラント関連 医療機器審査管理室室長通知
平成２２年１２月１５日付薬食機発１２１５第１号
平成２３年１２月７日付薬食機発１２０７第１号
平成２４年１１月２０日付薬食機発１１２０第５号

5. 議事内容
(1) 開催挨拶および初参加者挨拶

(2) 第 2 回会議議事概要案確認
事務局より第 2 回会議議事内容についての確認がなされた。

(3) 本 WG の今後の進め方について厚労省より説明がなされた。
本 WG に課せられている成果物（2 点）

I：報告書
II：評価指標案（報告書よりエッセンスを抽出し、さらにブラッシュアップ）
評価指標は段階を踏んで作成する。
（第三回委員会資料３の 1~3 のステップを踏んで評価指標作成を作成する。）

１： 3D 積層技術により作製されたインプラントが、従来の技術と比較して特別に留意しなければならない点があれば、評価する必要項目を整理して評価指標として示す。

２：3D 積層技術を使用して既存品を少しカスタマイズした製品
3D 積層技術 + カスタマイズということで、これまでのカスタマイズの評価指標に加えて評価すべき項目があるか、先生方からご意見を頂いて整理していく。

３：大きな欠損部分や、予め形を規定できないものに対応したカスタマイズが必要なインプラントについてご議論して頂きたい。この議論を整理するのは困難で、現在のところ明確な着地点が見えている訳ではないが、このようなインプラントの評価項目に関して、先生方からご意見を頂き整理していく。

平成２５年度は
I：報告書：既に作成して頂いている文書をブラッシュアップしてもらったものを掲載する。（＊将来の展望や先生個人のご意見も入れ込んで頂く。）

II：評価指標：上記（資料３）の１にカテゴリーに絞って、作成する。
なお、２、３は次年度以降の検討を予定。

(4) 人工骨の現状調査に関わるタスクフォースについて
吉川座長から、人選は完了したので年内にタスクフォース第一回委員会を開催し、その討議内容は次回委員会にて報告するとのご説明があった。

(5) 評価指標項目たたき台の説明および討議
前回委員会での議論を基に、各委員より修正頂いたご担当部分についての説明と討議が行われた。
１：生体置換性セラミックス材料を用いた積層インプラント：鄭　委員
○　主に想定しているのはリン酸カルシウムだが、非金属の無機物であることからセラミックスと言っている。
○　一般的には積層造形工程だけでは十分な力学的強度は担保できず、造形工程後、焼結している。焼結なしに手術に耐えられるだけの強度を積層造形において確保する

ことが、製品開発におけるキーテクノロジーの１つになると思われる。
○　現在までに、国内外でインプラントとして製造承認まで達した例はない。
○　適応可能な疾患：非荷重部の骨変形および骨欠損。
○　専門の作成機器を製造しているメーカーは存在しない。
○　CT のスライス幅や術者の手術精度を考慮すれば、作製時に求められる精度、再現性は誤差が 0.5 mm までが現実的だと思われる。
○　非臨床における安全性については、基本的には他の人工骨材料と同じ配慮でよいと思われる。有効性については、病変部に適合する形状と、手術操作に耐える最低限の強度が必要である。（JIS 規格を利用する。）
○　臨床試験：安全性は破損、炎症所見の有無、有効性は、骨癒合、自家骨との置換、操作性、QOL などの項目について、既存の材料に対する非劣勢・同等性を示せばよいと思われる。既存の材料に対する優位性に対しては、動物実験などの組織学解析を参照して示すことも有用と考えている。
○　サイズの大きなインプラントの場合は、分割することで破損を回避できる。非荷重部に適応する場合は、パーツを組み合わせて最終形が出来れば良い。

２：レーザー積層　京極 委員
○　人体に有害な元素について、参考資料を追加した。
○　製品の再現性：粉末の粒度分布、再利用粉末の割合や不純物の混入、チャンバー内の温度や酸素量などの環境、レーザー出力状況などについて十分に管理しておく必要がある。
○　力学的評価：引張特性、曲げ特性、疲労特性について評価することは重要。引張特性、曲げ特性は ASTM や ISO において規格化されようとしているが、疲労特性については十分なデータが示されているわけではなく、試験方法も含めて今後の課題である。強度や耐久性は、JIS 等の試験法を利用すれば良い。
○　インプラント造形体の形状精度：他のガイドラインに準ずるということで、いいのではないか。

３：電子ビーム積層（現状）千葉　委員（ご欠席：事務局より内容について紹介）
○　コバルトクロム合金粉末に加えて、Ti-6Al-4V についての情報が追加された。

４：電子ビーム積層造形について　中野 委員
○　原材料（粉末）に関しては、従来のインプラントと同様の規格で評価する。粉末の再利用に関しては、定期的に検証する必要があると思われる。
○　対象となるインプラント：特に既承認品では対応不可能な疾患及び既承認品が適用不可能な骨形態を持つ患者や、インプラントに付与された新機能が対象となる疾患

にとって有用である（大きな治療効果が得られる）と判断された場合に適用される（例えば、正常な骨微細構造を付与可能な表面形状）。但し、インプラントは部位毎に評価が異なる。
○　安全性は、従来のインプラントと同様のもの（生物学的安全性、力学的安全性など）を担保する。ただし、積層造形法による構造および新機能付加等、明らかに規格外と予想されるインプラントに関しては、既に許可されたものを基礎として、それに準じた形での力学的な安全性評価が必要になる。
○　臨床試験：従来のインプラントと同様の規格で評価する。
○　今回作成する評価指標（案）は、金属の種類が違っても対応できるような書きぶりにする。

５：大きな骨欠損に対する補填インプラント　土屋　委員（ご欠席：事務局より内容について紹介）
○　Biomet 社のカスタムメイドインプラントについて追加事項あり。
○　人工膝関節置換術の領域では、複数のメーカーにより承認を受け販売されていることから、これらの設計におけるアルゴリズムが参考になると考える。
○　フルカスタムメイドの場合は、一つ一つが異なる形状をしていることから、部分部分でその適用部位における既存インプラントの基準をクリアしていれば「良い」とするのが妥当と考えられるが、既存インプラントがない部位に関しては検討が必要である。
○　「臨床試験時に評価すべき項目」に大きな骨欠損を生じた患者において考慮すべき点が追記された。

６：脊椎用インプラント　松田　委員
○　ミニマムカスタマイズにおける設計手法について、画像データ取得条件、骨形状データ抽出手順、インプラントデザイン・設計手順、力学的評価手法等の具体的な説明があった。
○　臨床試験：既製品として市販されている適応部位（椎体間固定用）のインプラントに関しては、既製品が満たす材料条件、力学的強度、生物学的安全性基準が満たされれば治験の必要はないと思われる。ただし、市販後初期の症例については、安全性を個別に評価することが必要であろう。安全性評価としてはインプラントに起因する有害事象が起こらないということを確認する。
○　人工椎体は日本では未承認の為、既製品との比較は、現時点では困難だと思われる。

７：カスタムガイド編　村瀬　委員

○　カスタムインプラントと同様の評価項目に着目することになる。

○　他の機器と同様、医療画像に基づいて骨モデルを構築するので、如何に正確な骨モデルを作製するかが重要となる。そのため、模擬骨等を用いて画像に実際と同様の処理を施した上で骨モデルを作製し，その精度を証明する必要はないか。

○　原材料の安全性に関しては、従来の指標が使えると考えられる

○　国内では既に、ナカシマ製の上肢の上腕骨沿囲と橈骨沿囲における、カッティングガイドが既に承認済みである。ただし、一時的に使用する製品であった。審査側でも、非常に悩みながら審査した経緯があるので、次年度以降、フルカスタムメイドインプラント製品も含めて、設計したものが正確に形にできるだけでなく、強度やその他勘案すべき事項について検討して欲しいとの要望があった。

○　新鮮屍体を用いたキャダバー試験で得られたデータは信頼性が高いと言える。一方、乾燥屍体骨や模擬骨を用いた実験では、軟部組織の影響がない条件で行われたことを考慮する必要がある。軽微変更の場合は、模擬骨で安全性・有効性を示すことができれば、その方が現実的と思われる。

８：人工股関節　坂井　委員

○　人工股関節インプラントは、寛骨臼用インプラントと摺動部を含めた大腿骨用インプラントからなる。摺動部に関してはシミュレーター試験、摩耗テストみたいなものが必要になってくると想定される。

○　海外では、人工股関節全置換術を対象に、Mobelife (Belgium)：レーザー 、Ossis (New Zealand)：電子ビーム、Adler Ortho (Italy) ：電子ビーム 、Exactech (USA)：電子ビームといった製品をカスタムデザインインプラントとして製造・販売している。

○　国内では、寛骨臼用インプラントとして、電子ビーム積層造形による Lima 社の「DELTA TT cup」が承認・販売されており、同じ製品を京セラ社から「Scrum TT cup」として販売予定である。さらに、Adler 社からも、積層造形の cup が出ており、日本国内でも販売・承認されている。一方、大腿骨用インプラントについては、積層造形法によるインプラントは承認・販売されていない。

○　適応可能疾患について、骨欠損を生じ通常の初回用人工股関節インプラントでは対応困難な例を追加した。

○　画像データは CT で取得したもののみで、MRI によるものは現時点では皆無。

○　CT 撮像時のスライス厚や FOV、骨皮質の閾値等を一様に特定することは難しく、適用患者に応じた範囲設定が現実的。

全体に共通する議論としては、以下のようなものがあった。

○　積層造形体の設計段階での応力解析に FEA を用いるとあるが、その審査の際は、

必要な性能を担保するための条件が適切かを確認することになる。そのため、FEA 時に注意すべき点や着目する必要がある事項を示してもらえると、確認しやすくなる。（これに関しては、中野委員が次回までに追記することとなった。）

○　気孔率については、評価指標で数値を明言化するのではなく、申請する側で気孔率を規定することが必要であることを示す。

○　臨床評価が必要であるか否かについては、センシティブな問題である。審査側でも、既存の製品とほぼ同等であれば、臨床試験を新たに要求するつもりはない。しかしながら、積層造形の場合は、既存の製造法とは違った工夫や、意図的な機能付加がなされる場合も想定される。開発の意図や新規性に応じて、臨床試験が要るか要らないかの判断が必要である。必要な場合、治験の組み方や臨床評価の仕方、既存の論文からどこまで評価可能かは、個別判断になる。その辺りを包含して、臨床試験の必要性について表現してもらいたい。

○　生物学的安全性についても、基本的には製造方法が違うというところで、不純物の混入リスクなどを考えると全く同じとは見られないという考え方から審査を開始するが、溶出物の同等性とか元の規格物よりも少ないというような証明ができるのであれば省略できる可能性はある。

以上の討議を受けて、次回の委員会までに、下記の２つの成果物を作成して頂き、次回委員会にて、最終討議することとなった。

I：報告書

今回討議されたことを基に、担当部分の加筆修正をして頂く。さらに、将来の展望や、先生方のお考えを盛り込んで頂き、報告書に掲載することになった。

II：評価指標（案）

先に説明のあった今後の進め方と、これらの議論を受けて、PMDA および厚生労働省のご協力の下、事務局で３D 積層技術評価項目の抽出を行い、評価指標項目のたたき台を作成する。たたき台は、年内か年明け早々にメーリングリストにてお送りし、それを各先生に修正・追記して頂き、可能であれば、メーリングリストでやりとりすることになった。

(5) 今後の会議日程について

三次元積層インプラント審査 WG 平成 25 年度第 4 回委員会

日時： 平成 26 年 1 月 27 日（月）12 時 ～ 14 時

場所： TKP 品川カンファレンスセンター　カンファレンスルーム 4A（京急第１０ビル内）

次世代医療機器評価指標作成事業
三次元積層インプラント分野 審査 WG
平成 25 年度第 4 回会議議事概要

1. 開催日時： 2014 年 1 月 27 日（月）12 時 ～ 14 時

2. 開催場所： TKP 品川カンファレンスセンター カンファレンスルーム 4A

3. 出席者（座長以下五十音順・敬称略）
座長：吉川 秀樹（大阪大学）
委員：京極 秀樹（近畿大学）、坂井 孝司（大阪大学）、千葉 晶彦（東北大学）、
土屋 弘行（金沢大学）、鄭 雄一（東京大学）、中野 貴由（大阪大学）、
松田 秀一（京都大学）、村瀬 剛（大阪大学）
厚生労働省：近藤 英幸、津田 亮、
医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、金田 悠拓、岡田 潔、井出 勝久
オブザーバー:岡崎 義光（産業技術総合研究所）
事務局（国立医薬品食品衛生研究所）：新見 伸吾、中岡 竜介、加藤 玲子

4. 配布資料
1. 第 4 回審査 WG 会議議事次第案
2. 第 3 回審査 WG 会議議事概要案
3. 三次元積層技術評価指標素案
4. 参考資料（チタン粉末）
5. 報告書目次案
IV. 委員報告原案
当日配布資料. タスクフォース報告書「人工骨開発の現状」

5. 議事内容
(1) 開催挨拶および初参加者挨拶

(2) 第 3 回会議議事概要案確認
事務局より第 3 回会議議事内容についての確認がなされた。
(3) 人工骨の現状調査に関わるタスクフォースについて
吉川座長からタスクフォースより提出された報告書「人工骨開発の現状」について、紹介があった。今回は、その抜粋バージョンを資料としていたため、後日、事務局よ

り全委員へ完全版をお送りして、ご意見を頂くこととなった。

(4) 三次元積層技術評価指標素案の説明及び討議

各項に関して討議を行い、得られた結果を以下に記す。

1. はじめに

・吉川先生に作成して頂いた報告書用原稿の「はじめに」の部分を元に、厚生労働省、PMDA、事務局で相談の上、文章の体裁を整えることになった。

2. 本評価指標の対象

・本指標を今後、カスタムメイドにも利用できることを考慮し、「カスタムメイドインプラントは、対象には含まない。」から「三次元積層技術によって製造する場合を主な対象とする。」に変更する。

4. 三次元積層技術全般において評価・留意すべき点について

・三次元積層技術の対象は、構造物全体を作成する場合と表面構造を付与する場合の両方とすることが確認された。

1）品質管理上の留意点

・「混合比」を「組成比」に変更する。

・「従来のインプラントと同様の規格で評価する。」の項は、2）「最終製品の非臨床評価における留意点」の＜物理的・化学的特性＞部分に転記する。

・現在、チタン粉末の規格が存在しないことから、「純度、混合比等チタン粉末については、既に存在する規格を使用する」の記述は削除する。

・具体的な数字は削除する。

・造形パラメーターの項については、厚労省・事務局で表現を考える。「造形雰囲気」については、脚注をつけて解説することとなったので、その内容について委員から意見を募る。

2）「最終製品の非臨床評価における留意点」

・「積層方向による異方性」の項は、以下の文に修正する。

『サンプルによる強度試験を行い、強度異方性についてのデータを採取する。メーカーは積層方向による強度異方性が存在することを考慮したデバイス設計や操作条件決定を行っていることを申請書に示す必要がある。

積層方向の異方性を特徴とするインプラントについては、機械的安全性を臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306001 号）等に従い

ワーストケースの力学試験を行う必要がある。』

・「表面粗さ」の項は以下の文に修正する。

『骨と接触する部位については、表面粗さが骨親和性に与える影響は大きいため、表面粗さについての評価を行う必要がある。その際、造形後の加熱処理・化学処理等を行う場合にはそれらの処理によって表面粗さ、モホロジー等が異なることにも注意を要す。』

・「既存の鋳造品原材料との同等性評価」を「既存品との同等性評価」に変更する。

・「従来のインプラントと同様の規格で評価する」に続くパラグラフ中の「絞り」を「破壊靭性値」に変更する。（事務局注：その後、メールベースでの議論を経て金属以外にも当てはまるよう「強度と延性」に変更された）

・「機械的安全性」の３つめに以下の文を追加する。

『造形後に機械加工を行う場合、造形時の残留応力が部分的に開放されて、形状が変化する可能性がある。また、疲労強度への影響も予想されるので、形状及び強度評価は追加工後も行う必要がある。』

・「機械的安全性」に以下の文を追加する。

『汎用品については既製品の力学的強度の評価指標に基づいて強度試験を行う。デバイス内部の多孔構造における変形や応力集中の評価には FEA を用いる。FEA に際しては、後述するような造形方法に応じた個別の配慮が必要となる。』

・最終製品中に粉末が残留する可能性が考えられることから、「十分除去することが要求される」を追加する。

３）「最終製品の臨床評価における留意点」

・「動物試験」に関する文章の重複をなくし、まずは動物試験をし、それでも新規性が高いもので評価出来ない場合は、臨床試験が必要になるという、順を追った体裁にするため、２）項も含めて修正する。

5. 個別の三次元積層技術において評価・留意すべき点について

・それぞれの造形法にて特に注意する点が討議され、以下の点を考慮・追記することになった。

１）インクジェットプリンターによる積層：形状付与の後の処理でセラミックスを焼結したものは、その焼結条件次第で、母骨との癒合・同化・置換が低下する。また、焼結時の収縮を考慮する必要がある。

２）レーザー積層：粉末は大気にさらされる場合があるので、再利用粉末の酸素量については、十分に管理しておく必要があるため、粉末の管理方法についても、何らかの記述が必要ではないかと思われる。

３）電子ビーム積層：電子ビーム積層造形技術は、予備加熱（700℃から 1000℃程度）

を行ってから溶融するため、Z 軸方向（電子ビーム方向）に組織が異なったものになりうる。そのため、造形後に組織均一化のための熱処理（材料により異なる）が必要となるので、力学的な評価などは、造形後に熱処理を施してから実施することが必要と思われる。

・樹脂積層造形法については、光造形法、インクジェットプリンターによる積層、レーザー積層など様々な造形法があることから、「樹脂造形」として別立てとし、村瀬委員にその作成をお願いする。

なお、評価指標案全体の文章構成は、今回の議論を反映した最終版を PMDA 及び事務局が作成してから再検討することとなった。

(5) 報告書構成案について、事務局から基本的に以下に示す構成を考えているとの説明があった。

Ⅰ．次世代医療機器評価指標作成事業三次元積層インプラント分野審査 WG 委員名簿
Ⅱ．平成 25 年度 WG 委員会議事概要
Ⅲ．評価指標案
IV．委員報告
V．調査事項
VI．参考情報

(6) 今後の流れについて

今回の委員会での議論を反映した評価指標修正案を事務局及び PMDA で至急作成し、メーリングリストにて回覧する。各委員に修正案を確認していただき、修正、コメントがある場合は、メーリングリストに流していただく。その修正、コメントを取り込んだ最終版を事務局で作成後、改めてメーリングリストにて回覧し、確認していただく。評価指標案最終版と各委員に執筆いただいた個別原稿は事務局が報告書の体裁に整え、再度確認していただいた後、三月末までに製本する。

III. 三次元積層技術に関する評価指標案

III. 三次元積層技術に関する評価指標案

1. はじめに

今後の骨関節疾患治療は、高齢化社会と密接に関わっている。総務省統計局は、2013 年 9 月 15 日、我が国の高齢者動向を報告し、65 歳以上(高齢者)の人口が、3186 万人、総人口に対する割合が 25.0%を初めて超えたことが明らかとなった（総務省統計局、統計トピックス No.72)。現在、我が国は、平均寿命、高齢者数、高齢化のスピードという三点において、世界一の超高齢社会となっている。これに伴い、整形外科の日常診療においても、運動器障害を伴う変形性関節症や骨粗鬆症が増加しており、大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折も急増している。関節障害や骨折手術・変形矯正手術の治療に用いられる人工関節・骨接合用材料などの骨・関節インプラントの高機能化を図り、治療技術を向上させることは、今後高齢化社会を迎えるに当たり重要と考えられる。

従来の人工股関節、人工膝関節など、生体内埋め込み型の整形外科用インプラントは、その安全性、有効性が認められ、術後１０～２０年間の耐久性が示され、整形外科医療および国民の生活の質向上に貢献してきた。しかし、現在のインプラントの問題点のひとつに、平均骨格形状に基づいた設計による画一的なサイズのみの提供となっているため、形状不一致による骨格形状への不適合が存在することが挙げられている。また、骨腫瘍症例における広範切除術後に生じる骨欠損や、インプラント再置換術の際の骨欠損に対する再建術が困難な症例も存在する。これらを解決する一つの手段として、形状のカスタムメイド化が考えられている。

従来の薬事認可を受けている整形外科用インプラントの一般的な製造方法は、製品形状のデザイン・設計、鋳造・鍛造用の金型作製、精密鋳造・鍛造、表面加工などの過程を経ている。一方、インクジェットプリンター造形、電子ビーム積層造形、レーザー積層造形、光造形などの革新的な諸技術の開発により、少量（単品）かつ短期間にカスタムメイドインプラントを作成することが可能となってきた。しかしながら、これらの三次元積層技術により作製された整形外科用インプラントの安全性と有効性を、適切かつ迅速に評価を行うためには、新しい審査基準の策定が必要である。そこで、今後開発されることが予想される三次元積層技術による新規整形外科用インプラント（骨関節インプラントならびに手術支援ガイド）に対して迅速な審査を可能とするため、当該技術に関する新たな評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、あくまでも整形外科用インプラントを作製する際の「三次元積層技術」全般を対象とするものであるが、他の医療機器を作製する際に同じ技術を用いた場合にも、その技術に対して本評価指標を適用することを妨げるものではない。ただし、本評価指標は、既存品と類似のインプラントを三次元積層技術によって製造する場合を主な対象とす

る。

3. 本評価指標の位置付け

本評価指標は、技術革新の著しい分野であり近年とみにその医療機器製造への応用について着目されてきている「三次元積層技術（付加製造（AM：Additive Manufacturing）技術)」を対象とすることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂するものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

実際に「三次元積層技術」を用いて作製された整形外科用インプラントの評価に関しては、個別の製造方法及び製品特性を十分に理解した上で、科学的な合理性を持って、柔軟に対応することが必要であり、また、本評価指標以外に現存する国内外の関連ガイドライン等を参考にすることも必要である。なお、製品個別の特性が、現存するガイドライン等で評価できるか否か、十分に検討することに留意されたい。

4. 三次元積層技術全般において評価・留意すべき点について

1） 品質管理上の留意点

①原材料

ア）原材料の種類（材質、形状等。粉体であれば、その粒径と粒度分布等）

イ）純度、化学成分、組成比等

特に、インプラント材料として頻繁に利用されるチタンおよびチタン合金粉末については、酸素量の問題は材質に与える影響が大きく、ミルシート等で確認しておく必要がある。また、粉末を混合して合金化する場合にも、それぞれの粉末の純度、化学成分を確認することが必要である。

なお、チタン粉末の成分については、最終製品の品質が保証される粉末の化学成分や粒度などの具体的な値を申請書に記載する。

ウ）生物学的安全性評価（承認前例のない場合）

承認前例のない場合には、薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」を参考に評価する。溶出試験は必須となる。一時的接触を対象とした機器の場合であっても、その一部が体内に残存するリスクが有る場合には長期的接触を考慮した評価も必要となることも留意する。

②原材料の再利用回数

未溶融の粉末や未反応の原材料は、再利用を繰り返すことで劣化するため、粉末品質に関してバリデーションを実施する必要がある。

③製造時に生じうる組成変動や内包欠陥

ア）造形中に形成されうるポア、ピンホール等

X 線等で評価する等のバリデーションが必要となる。

イ）造形ロット毎の化学的・物理的性質変化に関するバリデーション

サイズが大きく異なるものを混合して同時に作製した造形体は、その形状、サイズ、数量等により、金属粉末を溶融・凝固する熱履歴が多少変動するため、造形ロット毎に化学成分、金属組織、機械的性質を評価するなどのバリデーションが必要となる。

ウ）不純物の混合の有無

エ）造形後に残留する原材料

特に、粉末を原材料とする場合には、造形後、その粉末を十分に除去することが求められる。

④造形パラメータ

造形パラメータは使用する機器、作製方法、造形体の形状やサイズに応じて、装置メーカー独自のアルゴリズム（ブラックボックス）により変化するため規定することは出来ないが、以下の項目のうち、製品性能に影響を及ぼすと考えられる条件については、申請資料に記載して、規定すること。

ⅰ）作製方法（機器、型番）

ⅱ）出力、あるいは電流／電圧

ⅲ）予備加熱温度域

ⅳ）スポット径

ⅴ）走査速度（造形速度）

ⅵ）積層間隔

ⅶ）走査間隔

ⅷ）造形雰囲気*

* 造形時の周囲雰囲気は製品性能に影響を及ぼす場合がある。影響を及ぼすと考えられる場合には、酸素濃度や雰囲気（真空、アルゴンガス、ヘリウムガス、窒素ガスもしくは混合ガス等）、さらに大気圧に比べて減圧もしくは加圧等について等を記載すること。

⑤製造装置の仕様（積層原理、ビームの種類及び出力、造形部のサイズ等）

使用する機器に応じて異なるため規定することはできないが、申請資料に仕様を記載する必要がある。

⑥形状の再現性

・製造後の製品形状が設計段階の形状と一定の誤差範囲以内で一致することが求められるため、精度を証明する必要がある。

・基になるデータの精度、手術に求められる精度を勘案して、現実的な誤差の値を設定する。

・造形後、マシニング等で追加工を行うことが多いため、最終製品を評価する必要がある。

・特に、骨との接合部の精度は、最終製品の寿命に直結するため、高い精度が要求される。

2） 最終製品の非臨床評価における留意点

①物理的・化学的特性

最終製品の特性を考慮した上で、以下に示した項目に関して必要な評価を行うこと。

ア）積層方向による異方性

サンプルによる強度試験を行い、強度異方性についてのデータを採取する。製造販売業者は積層方向による強度異方性が存在することを考慮したデバイス設計や操作条件決定を行っていることを申請書に示す必要がある。

積層方向の異方性を特徴とするインプラントについては、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306001 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う必要がある。

イ）表面粗さ

骨と接触する部位については、表面粗さが骨親和性に与える影響は大きいため、表面粗さについての評価を行う必要がある。その際、造形後の加熱処理、化学処理等を行う場合にはそれらの処理によって表面粗さ、モホロジー等が異なることにも注意を要す。

ウ）既存品との同等性評価（化学成分、機械的性質、疲労特性、耐食性、溶出特性）

粉末の積層造形法では酸素、窒素、水素などのガス成分が変化しやすいというプロセス特有の成分変化、物性変化があることに留意し、従来のインプラントと同様の規格で評価する。公的規格または承認前例のない純度や化学組成比の原材料を使用する場合は、従来同様、物理的特性（化学組成、金属組織、機械的性質（降伏応力、引張強さ、破断伸び、強度と延性）、疲労特性、耐食性、溶出特性等）について評価する。また、物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合は、その工程を経た後の材料について評価する。

エ）物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合は、その工程を経た後の材料についての評価

オ）形状精度

②生物学的安全性

・基本的には、従来の医療機器と同様に、平成 24 年 3 月 1 日付薬食機発 0301 第 20 号通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」に基づき、評価を行う。

・既承認品との製造工程の差分を踏まえた評価が必要である。（残存原材料（粉末等）、不純物や化学変化の影響を考慮）。

③機械的安全性

・審査ガイドラインがあるインプラントについては、ガイドラインを参考に評価を行う。

・積層方向を考慮し、最も強度的に弱いと考えられる検体、負荷方向で試験を行う。

・造形後の残留応力、追加工に伴う形状及び力学的強度への影響を評価する。三次元積層技術により作製された造形物には残留応力が生じるため、その点に留意が必要である。特に、造形後に機械加工を行う場合、造形時の残留応力が部分的に開放されて、形状が変化する可能性がある。また、疲労強度への影響も予想されるので、形状及び強度評価は追加工後も行う必要がある。

・最終製品の力学的強度評価、あるいは妥当性を示せれば FEA による力学強度評価を行う。特に、特殊内部構造、あるいは特殊表面構造をもつものに関しては、必ずこの評価を行う。

・汎用品については既製品の力学的強度の評価指標に基づいて強度試験を行う。デバイス内部の多孔構造における変形や応力集中の評価には FEA を用いる。FEA に際しては、後述するような造形方法に応じた個別の配慮が必要となる。なお、500 ミクロン以下の微細な壁や柱などの造形を行うケースでは、造形用の STL データと実際に造形される壁や柱などのサイズが異なることがある（造形機の仕様による）。この寸法差異は設計三次元データを造形用 STL データへ変換する過程で調整されるため実用上の問題となることはない。しかし、デバイスデザインや FEA を行う際には、これらの点に配慮する必要がある。また、支柱サイズが小さくなると、表面の凹凸の影響が大きくなり力学的強度も変化することにも留意する。以上の問題から基本的な多孔構造についての FEA は実体の強度評価結果によるバリデーションは必要となる。

④安定性及び耐久性

最終製品の特性及び用途を考慮した上で、以下に示した項目に関して必要な評価を行うこと。

ア）安定性

本品の有効期間（製造してから使用されるまで）において、性能が維持できること。経年劣化しないこと。無菌状態が保たれること。

イ）滅菌耐久性（放射線滅菌等により最終製品の物理的、化学的特性が変化しないこと）

⑤積層技術由来の内部構造・表面構造を付与した場合

・インプラント本体に対して特殊表面処理を施した場合には、本体－表面処理間の境界面の機械的安全性を評価する。

・特殊表面処理の新規性によっては、既承認品との表面特性の同等性を示すことができない場合には、動物試験による評価を行う。

⑥動物試験

積層技術由来の特殊表面処理について、既承認品との表面特性の同等性を示すことができない場合には、動物試験による評価を行う。評価項目としては、骨固定性能及び周囲の組織に異常が認められないことの確認、組織学的評価等が挙げられる。

３） 最終製品の臨床評価における留意点

非臨床試験（動物試験を含む）により、特殊表面処理の有効性及び安全性を評価できない場合には、臨床試験が必要となる。

5. 個別の三次元積層技術において評価・留意すべき点について

１）　インクジェットプリンターによる積層

・形状付与の後の処理でセラミックスを焼結したものは、その焼結条件次第で、母骨との癒合・同化・置換が低下する。また、焼結時の収縮を考慮する必要がある。

２）　レーザー積層

・造形物中の金属酸化度を評価する必要がある。

・粉末の積層造形法では酸素、窒素、水素などのガス成分が変化しやすいというプロセス特有の成分変化、物性変化があるため、既存品の成分をベースに修正した規定となる。

・電子ビーム積層と異なり、粉末は高温度で大気にさらされる場合があるので、再利

用粉末の酸素量については、十分に管理しておく必要がある。なお、粉末の管理方法についても、保管状況、再利用状況等について記述する。

3）　電子ビーム積層

・電子ビーム積層造形技術は、予備加熱（700℃から 1000℃程度）を行ってから溶融するため、Z 軸方向（電子ビーム方向）に組織が異なる。そのため、造形後に組織均一化のための熱処理(材料により異なる)が必要となるので､力学的な評価などは、造形後に熱処理を施してから実施することが必要と思われる。

4）　樹脂積層

樹脂積層造形法には、光硬化性樹脂を用いた造形方法（光造形法、インクジェット式など)、粉末樹脂材料を用いた方法（レーザー焼結方式など)、ワイヤー状樹脂を用いた熱溶解積層法、などが存在し、それぞれの特性に応じて評価する必要がある。

また、各造形方法に関する留意点としては以下の項目が挙げられる。

・光造形に用いられる触媒には発がん性などの細胞毒性を持つものが多く、これらの溶出を見る必要がある。発がん性、遺伝毒性に関する慎重な試験が必要である。

・光硬化系樹脂の材料特性として耐衝撃性と耐光性が弱いことが挙げられるため、強度の担保と製品の保管方法に留意する。

・インクジェット式などサポート材を使用する方法では、サポート材が残留する可能性がある。サポート材の除去手順を決定し十分除去できていることを確認する。

IV. 委員報告

IV. 委員報告

１：はじめに

吉川　秀樹　座長

２：生体置換性セラミックス材料を用いた積層インプラント

鄭　雄一　委員

３：レーザー積層

京極　秀樹　委員

４：電子ビーム積層 ―（内部）組織を中心にして ―

千葉　晶彦　委員

５：電子ビーム積層 ― 形状設計を中心にして ―

中野　貴由　委員

６：大きな骨欠損に対する補填インプラント

土屋　弘行　委員

７：脊椎用インプラント

松田　秀一　委員

８：カスタムガイド編

村瀬　剛　委員

９：人工股関節

坂井　孝司　委員

１：はじめに

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
吉川　秀樹

今後の骨関節疾患治療は、高齢化社会と密接に関わっている。総務省統計局は、2013 年 9 月 15 日、我が国の高齢者動向を報告し、65 歳以上(高齢者)の人口が、3186 万人、総人口に対する割合が 25.0%を初めて超えたことが明らかとなった（総務省統計局、統計トピックス No.72)。現在、我が国は、平均寿命、高齢者数、高齢化のスピードという三点において、世界一の超高齢社会となっている。これに伴い、整形外科の日常診療においても、運動器障害を伴う変形性関節症や骨粗鬆症が増加しており、大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折も急増している。関節障害や骨折手術・変形矯正手術の治療に用いられる人工関節・骨接合用材料などの骨・関節インプラントの高機能化を図り、治療技術を向上させることは、今後高齢化社会を迎えるに当たり重要と考えられる。

従来の人工股関節、人工膝関節など、生体内埋め込み型の整形外科用インプラントは、その安全性、有効性が認められ、術後１０～２０年間の耐久性が示され、整形外科医療および国民の生活の質向上に貢献してきた。しかし、現在のインプラントの問題点は、平均骨格形状に基づいた設計による画一的なサイズのみの提供となっているため、形状不一致による骨格形状への不適合が存在する点が挙げられる。このため、骨折や人工関節のゆるみ・折損などの合併症をきたし、再置換術を必要とする症例が存在する。また、骨腫瘍症例における広範切除術後に生じる骨欠損や、インプラント再置換術の際の骨欠損に対する再建術が困難な症例も存在する。

近年、高齢者就業の増加や高齢者スポーツの普及に伴い、より活動性の高い生活動作を長期間維持する必要がある。国民のさらなる健康寿命の延伸、QOL の向上を目指すには、30 年以上の耐久性を有する超超寿命型インプラントの開発が強く望まれる。これを解決する一つの手段として、形状のカスタムメイド化が考えられている。今後のカスタムメイドインプラントの社会的ニーズを見越した議論が厚生労働省・経済産業省を中心に行われ（次世代医療機器評価指標検討会、医療機器開発ガイドライン評価検討委員会)、平成 22 年末に「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 1215 第 1 号」、平成 23 年末に「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 1207 第 1 号)」、平成 24 年末に「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（薬食機発 1120 第 5 号)」が通知された。カスタムメイドインプラントが基礎となる既製品より、力学的に安全側への変更であることが明らかである場合は、力学的安全性に関する資料は省略できるとされ、比較的柔軟な認可基準となっている。

従来の薬事認可を受けている整形外科用インプラントの一般的な製造方法は、製品形状のデザイン・設計、鋳造・鍛造用の金型作製、精密鋳造・鍛造、表面加工などの過程を経て

いる。一方、インクジェットプリンター造形、電子ビーム積層造形、レーザー積層造形、光造形などの革新的な諸技術の開発により、少量（単品）かつ短期間にカスタムメイドインプラントを作成することが可能となってきた。しかしながら、これらの三次元積層技術により作製された整形外科用インプラントの安全性と有効性を、適切かつ迅速に評価を行うためには、新しい審査基準の策定が必要である。本ワーキングでは、今後開発されることが予想される三次元積層技術による新規整形外科用インプラント（骨関節インプラントならびに手術支援ガイド）に対して、迅速な審査を可能とするための新たな評価指標の作成を目指す。

２：生体置換性セラミックス材料を用いた積層インプラント

東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻
鄭　雄一

１．総論

骨の成分の 7 割は無機物であり、そのほとんどはセラミックスの一種であるリン酸カルシウムである。リン酸カルシウムにはさまざまな種類があるが、生体条件下においては全てハイドロキシアパタイトへと変化していく。リン酸カルシウムは人体において最も多い無機物であり、体重 60 キログラムの成人において約 2 キログラムにもなる。そのため生体適合性、安全性に優れ、代謝されるため生体分解性にも優れている。このような優れた生体材料であるリン酸カルシウムに代表されるセラミックス材料を利用して、これを積層造形する試みが近年されてきている。しかし、一般には積層造形工程だけでは十分に力学的強度を担保できず、造形後に焼結処理することが一般的である。焼結は、生体置換性を損ない、収縮を招く。焼結処理することなくインプラントできる製品については、いまだ市場に出た製品がないのが現状である。焼結なしに手術に耐えるだけの強度を積層造形において確保することが製品開発におけるキーテクノロジーの一つと考えらえる。

２．国内外における開発及び許認可状況

現在のところインプラントとして製造承認まで達した例はなく、臨床治験に至ったものが国内で一例である。米国 MIT とそこからのスピンアウト企業が、一時開発において先行していたが、焼結工程の入った製造方法であったため移植後に十分な骨置換を得ることができない等の理由で、途中で開発を断念している。

３．適用可能な疾患

非荷重部の骨変形および骨欠損。金属プレートなどを使用して免荷する場合も含む。

４．インプラントを作製する機器について

A)　機器及び開発企業の状況

専門の作製機器を製造している企業は今のところない。

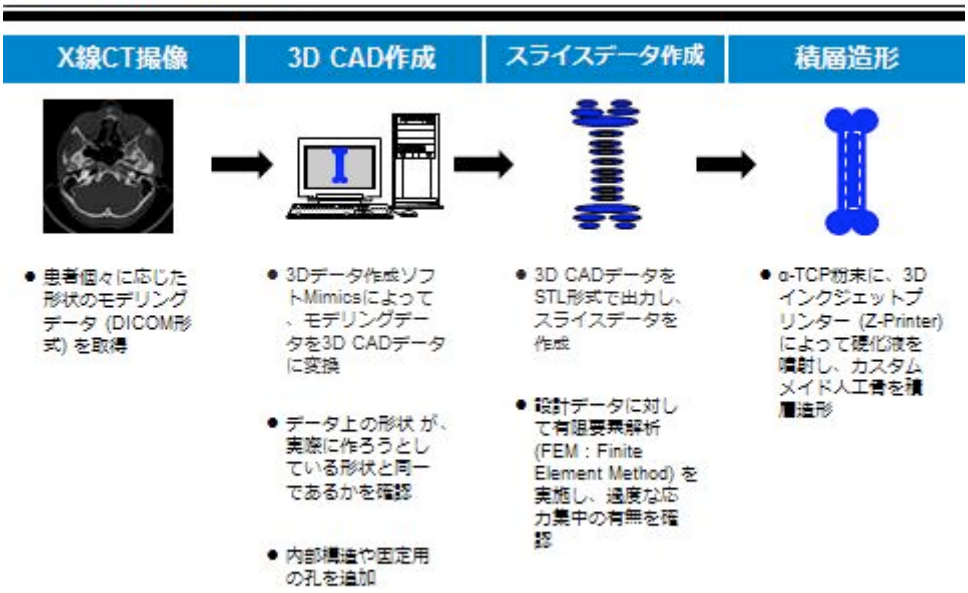
参考）臨床治験に至っているグループでは、Zprinter (3D systems 社)の装置を自社設計による改造をして使用している。

B)　設計手法

CT データ　⇒　モデリングデータ（DICOM）　⇒　３D CAD データ（Mimics など）⇒　スライスデータ（STL）・FEM での解析　⇒　プリンターに出力（参考図参照）

CT 画像に関しては、スライス厚 0.5 ㎜、スムージングは不要である。CT 機器の機種による大きな違いは特に認められていない。

参考）設計



C) 作製時に求められる精度、再現性（有効性）

ｘ、ｙ、ｚ軸で 0.5 ㎜以下程度の誤差。CT のスライス厚を通常 0.5 ㎜としていること、および術者の手術精度は 0.5 ㎜程度であることから、これ以上の精度を求めることは、実用的にはあまり意味がないと考えられる。いずれにせよ、基になる画像データの精度、手術に求められる精度を勘案して、現実的な値を設定する。

D) 特に評価すべき安全性の項目

積層の面を、最大負荷のかかる方向と垂直になるように配置する。インプラントのサイズがある基準よりも大きいときには、分割することでゆがみや破損などのリスクを未然に防ぐなどの措置を取る。

５．原材料に関して考慮すべき項目

A) 純度、混合比等

用いる材料に依存する。

参考）臨床治験に至っているグループでは、高純度αリン酸三カルシウムを用いている。

B) 作製前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響

接着剤をインクとして用いない場合は、硬化処理をする。このような場合、硬化する前後の物質ともに安全性を確認する必要がある。

参考）臨床治験に至っているグループでは、人工骨、あるいは生体材料として実績が

ある物質を使用しており、安全性には大きな問題はないと考えられる。硬化処理後は、手術操作に耐える力学的強度が必要である（後述）。

６．作製されたインプラントについて考慮すべき項目

A) 設計通りのものが作成されているか（構造、デザイン、強度等）

ｘ、ｙ、ｚ軸で設定した誤差範囲以内であることを確認

強度は FEA でシミュレーションを行う。物性値としては、当該の造形法で作製した試験片の値を用いる。

B) 安全性

基本的に、他の人工骨材料と同じ配慮でよいと考えられる。

無菌性・化学的特性（蒸発残留物、重金属、エンドトキシン、元素組成など）・生物学的安全性（細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、遺伝毒性、発熱性、埋植など）について確認する。

C) 有効性

病変部に適合する形状と、手術操作に耐える最低限の強度が必要である。

開気孔率（JIS R 1634）50-75%程度・曲げ強度（JIS R 1601）3MPa 程度以上・圧縮強度（JIS R 1608）5MPa 程度以上

７．臨床試験時に評価すべき項目

A) 安全性

破損、炎症所見の有無

B) 有効性

骨癒合、自家骨との置換、操作性、QOL

C) 考え方

ヒトでの臨床試験においては、組織学的解析が困難なため、安全性と、類似する既存の製品に対する非劣性・同等性を示す。既存の製品に対する優位性に関しては、動物実験での組織学的解析を用いて示すことで十分な場合もある。

７．将来展望

今後、患者からのデータの取得方法、データの処理方法、造形装置の技術革新が進むと、手術室でデータを取得・処理して、人工骨を造形し、再建にそのまま用いることなども可能になると思われる。また、救急においても、遅滞なく人工骨を作製し、治療に用いることも可能になると考えられる。

材料に関しても、セラミックのみならず、高分子材料の利用も可能になる可能性があり、そうなるとセラミックとの複合材料を作製することで、強度を飛躍的に向上させることができる可能性がある。

セラミックスのみでできた人工骨であっても、大多数の骨欠損の患者に有効であると考えられるが、再生能力の低下したがん患者（放射線や化学療法による）や高齢者などに対しては、インプラントに生理活性物質や細胞を搭載することで、治癒を補助・加速することができると考えている。このような場合、コンビネーションデバイスとなることから、開発当初から規制当局を含めた十分な検討が必要になると考えられる。

参考通知

・平成 12 年 3 月 28 日付け医薬審第 526 号「整形インプラント製品の承認申請に係わる取扱いについて」

・平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方」

・JIS T 0993-1

・平成 20 年 6 月　経済産業省「体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材料）開発ガイドライン 2008」

３．レーザー積層

近畿大学工学部ロボティクス学科
京極　秀樹

1.　総論 [1)-4)]

積層造形技術は、小玉氏の積層造形技術に始まるとされており、その後、Hull 氏により光造形法として技術が確立され、1986 年に 3D Systems 社を設立して以来、普及してきた。我が国でもシーメット社が光造形装置を開発するなど、初期には種々の方式の積層造形装置が開発された。同時期に樹脂を利用した溶融物堆積法が開発され、Stratasys 社をはじめ多くの企業から装置が販売され、現在の 3D プリンティングと呼ばれる所以にもなっている。

また、金属粉末積層造形に関しては、テキサス大学オースティン校の Beaman 教授を中心に金属粉末を用いた選択的レーザー焼結法と呼ばれる積層造形技術が開発され、1987 年に当大学のベンチャー育成事業により DTM 社が設立され、装置開発が行われた。その後、1989 年にドイツ・EOS 社が設立され、金属粉末を直接レーザー焼結する装置が開発された。テキサス大学の方式は、金属粉末に樹脂を混ぜるか、あるいは樹脂をコーティングした金属粉末が用いられ、焼結後に溶浸という後加工を必要とした。これに対して、EOS 社の方式は、初期にはブロンズやステンレス鋼粉末に低融点金属粉末を混合して液相焼結を行っていたが、2000 年代に入りファイバーレーザーの高出力化や粉末の製造技術の発展に伴い、合金粉末を利用するようになった。EOS 社をはじめ、各社の装置のハードウェアおよびソフトウェアとも高性能化が進み、2008 年頃以降の装置では、ほぼ密度 100%の造形物が作製できるようになってきた。レーザー光を光源とした装置に対して、スウェーデン・ARCAM 社が開発した電子ビームを利用した積層造形装置は真空での造形となるため、酸化が問題となるチタンを中心としたインプラントの製造などに利用され、急速に普及してきている。

このように、最近のレーザー積層造形装置では、インプラントはもちろん、航空宇宙部品、自動車用試作品など実用に供する製品製造が可能となってきており、幅広い分野で利用されるようになってきた。以下、インプラント作製に関するレーザー積層造形の状況について述べる。

2.　インプラントを作製する機器の状況

a) 開発企業の状況

インプラント製造可能な金属レーザー積層造形装置については、海外メーカーで EOS 社（ドイツ）、Concept Laser 社（ドイツ）、SLM Solutions 社（ドイツ）、Renishaw 社（英国）、Phoenix 社（フランス）（2013 年、3D Systems 社（アメリ

カ）が買収）などがある。我が国では、松浦機械製作所（株）の装置があり、切削機能を有している。これらの代表的な装置の仕様を表 1 に示す。現在利用されている装置の標準的な仕様は、次のとおりである。

・レーザー及び出力：ファイバーレーザー、200 W～400 W
・造形速度：～20 cm^3/h
・造形精度：50～100 μm
・造形サイズ：□250×300 mm 程度

表１　代表的な金属レーザー積層造形装置の仕様（各社カタログより）

メーカ	EOS	SLM	Concept Laser	Phenix Systems
装置	M280	SLM500HL	M2	PXL
レーザ	Yb-ファイバー	ファイバー	ファイバー	ファイバー
レーザ出力(W)	200/400	2x400	200/400	500
スポット径(μm)	100～	80～150	50～200	ー
走査速度(mm/s)	～7000	～1500	～7000	ー
積層ピッチ(μm)	20	20～200	20～80	ー
積層速度(cm^3/h)	20	70	2～20	ー
造形サイズ(mm)	250x250x325	500x280x325	250x250x280	250x250x300

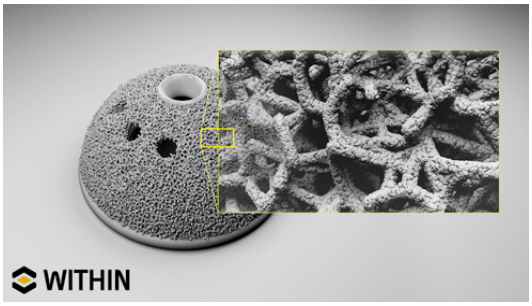
現在、積層造形に利用されている材料は、チタンおよびチタン合金、コバルトクロム合金、ステンレス鋼、ニッケル基合金、工具鋼など鉄基合金、アルミニウム合金など非常に幅広くなっているが、インプラント用としては、表 2 に示すように、チタンおよびチタン合金、コバルトクロム合金およびステンレス鋼がある。これらの合金の機械的性質および表面粗さのカタログ値を纏めて示しておく。これからわかるように、従来の装置による材料では、密度が不十分なため、伸びが十分に出ていないことが報告されていたが、最近の装置では、条件設定を的確に行うことにより、ほぼ真密度に近い造形体が得られるため、延性・強度とも溶製材に匹敵している。

表２　代表的なインプラント材料の機械的性質および表面粗さ（SLM Solutions 社のカタログより）

材料	引張強さ (MPa)	0.2%耐力 (MPa)	伸び (%)	硬さ	表面粗さ Rz(μm)
Ti	＞290	＞180	＞20	–	–
Ti6Al4V	＞972	＞865	＞10	37.3HRC	36±6
Ti6Al7Nb	＞1020	＞905	＞10	39.4HRC	36±6
CoCrMo(ASTM F75)	＞1050	＞835	–	35HRC	29±4
15-5PH Stainless steel	1100±50	1025±30	16±4	32HRC±3	14±2
316L Stailess steel	625±30	525±30	–	237HV±4	38±4

インプラントの代表的な例としては、人工股関節（骨頭およびステム）インプラント、人工膝関節用インプラント、脊椎用インプラント（Ti64）、歯科用クラウン・ブリッジ（CoCrMo）などがある。これらの例を、図１に示しておく。

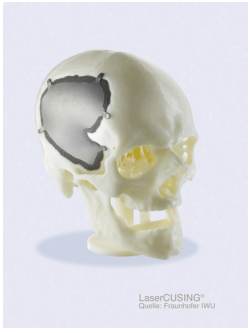
(a)　人工股関節ステム



(b)　人工股関節骨頭

(c)　人工膝関節インプラント

(d)　脊椎用インプラント



(e)　頭蓋骨インプラント

(f) 歯科用クラウン

図１　インプラントの例（http://www.eos.info/en）

b) 設計手法（患者データの取り込み方、３次元構築のアルゴリズム等）[5)]

図 2 に、インプラント設計・製造プロセスを示す。この図に示すように、CT、MRI あるいはスキャナから画像データを取り込み、3D モデリングを行い、このデータから CAD による最終的なシミュレーションを行った後、造形装置によりインプラントを作製する。また、図 3 に骨構造データの構築の流れについて示す。カスタムインプラントにおけるデータの取り込みは、基本的には患者の CT あるいは MRI 画像の DICOM データから行う。この画像データから必要部分のみを STL データあるいは IGES(Initial Graphics Exchange Specification)データとして分離して、インプラントの 3D モデリングを行う。その後、Solid Works、I-DEAS 等の 3DCAD 上で外表面の形状のスムージング等を行い、3DCAD データを作成する。マテリアライズ社によれば、この IGES データの精度は±0.03 mm と報告されている。さらに、骨内部を CT あるいは MRI 画像データと照らし合せながら、骨構造に近い 3DCAD データを作成する。このデータにより形状及び構造解析等のシミュレーションを行い、最終的な 3DCAD データを STL データに変換して、これにより金属レーザー積層造形装置あるいは電子ビーム装置でインプラントの造形を行う。マテリアライズ社では、この流れの中で、手術方法のシミュレーションも行いながらインプラント形状の最適化を図るソフトウェアを開発している。

図２　インプラント設計・製造プロセス

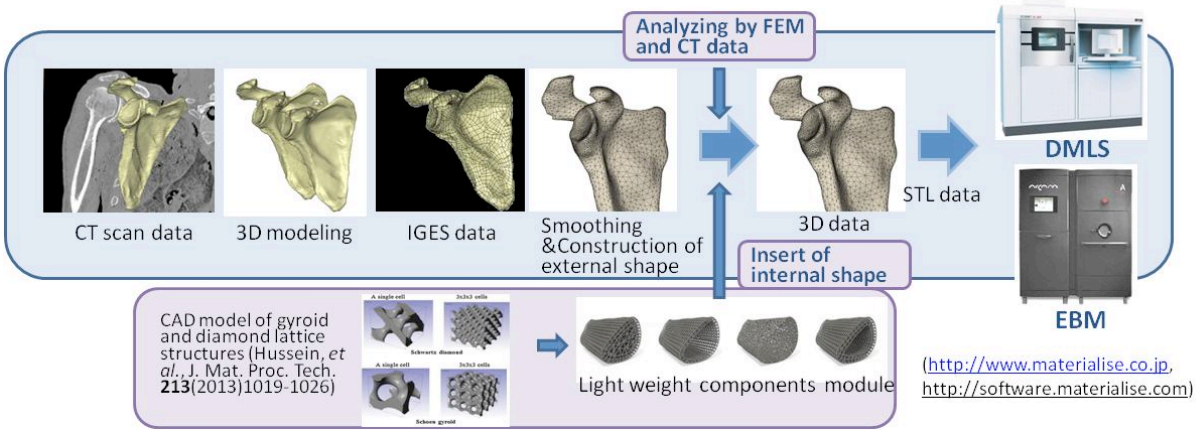


図３　骨構造データ構築の流れ

c) 作製時に求められる精度、再現性（有効性）

現在の金属レーザー積層造形装置では、一般的に製品精度は、形状にもよるが 50～100 μm 程度といわれている。EOS 社のカタログでは、歯科インプラントでは最小±20μm 程度の精度で製品が製造できると述べられている。インプラントにおいては、表面性状も重要となり、表 2 に示す SLM Solutions 社のデータから見れば、表面粗さ R_z はほとんどの材料で 40 μm 程度であるが、15-5 ステンレス鋼では最小 15 μm 程度で、材料によっても変化する。

製品の再現性については、

・粉末の粒度分布

・再利用粉末の割合や不純物の混入

・チャンバー内の温度や酸素量等の環境

・レーザー出力状況

などにより変化するため、これらについて十分に管理しておく必要がある。

d) 特に評価すべき安全性項目の有無

特に評価すべき安全性項目については、次の 2 点が重要である。

①人体に有害な元素が含まれた粉末が利用されていないかどうか

人体に対する元素の有害性については多くの報告[(1),(2)]があり、粉末の元素分析については、確実に実施する必要があるとともに、有害元素の混入がないように管理を行っておくことが重要である。参考として、報告例を示しておく。

②耐食性

積層造形体についても、上記有害元素の溶出の有無について、評価しておくことは重要である。

③力学的評価

インプラントにおいては、埋入後に破損しないように、引張特性、曲げ特性、疲労特性について評価しておくことは重要である。インプラント材料として一般的に利用されているチタンおよびチタン合金、ステンレス鋼、コバルトクロム合金の積層造形体の引張強度については、表 2 に示したようにカタログなどで示されており、ほぼ溶製材に匹敵する値が得られている。現在、これらの材料についても ASTM や ISO において規格化されようとしている。疲労特性については、十分なデータが示されているわけでなく、試験方法も含めて今後の課題である。現状では、強度評価については、JIS 規格等と比較評価する。

【参考】

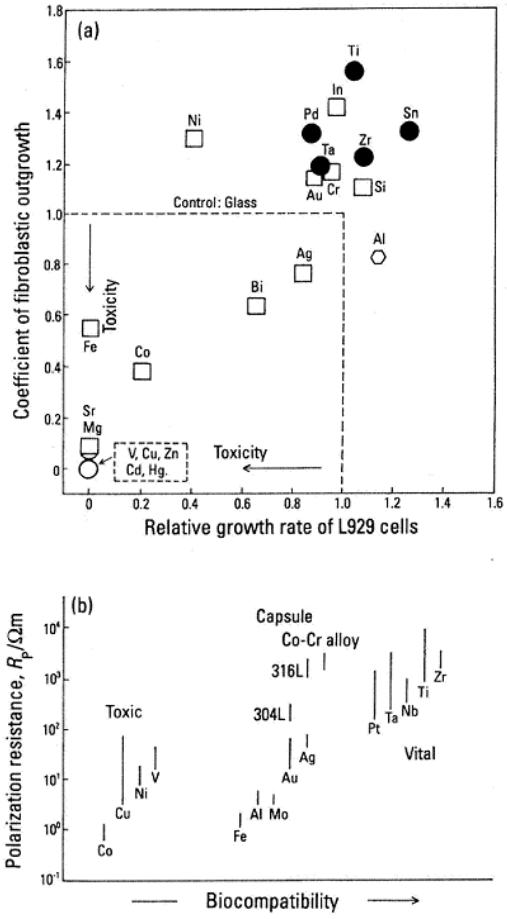


Fig.4 Biological safety of metals. (a) cytotoxicity of pure metals, (b) relation between polarization resistance and biocompatibility of pure metals, Co-Cr alloy and stainless steels(1)

Table 3 Biological impact: Red indicates a serious concern; Yellow indicates a moderate concern; Green indicates minimal/no concern[2]

Periodic position	Element	Biocompatible	Carcinogenic	Genotoxic	Mutagenic	Cytotoxic	Allergenic	Prone to corrosion	Other*
3d	Ti	Yes	No	No	No	Med	No	No	No
	V	No	Yes	Yes	Yes	High	Disputed	No	No
	Cr	No	Disputed	Yes	Yes	High	Yes	No	No
	Mn	No	No	Yes	No	High	No	Yes	No
	Fe	No	No	Yes	Disputed	Med	No	Yes	No
	Co	No	Yes	Yes	Yes	High	Yes	Yes	Yes
	Ni	No	Yes	Yes	Yes	High	Yes	Yes	Yes
	Cu	No	No	Yes	Yes	High	Yes	Yes	Yes
4d	Zr	Yes	No	No	No	Low	No	No	No
	Nb	Yes	No	No	No	Low	No	No	No
	Mo	No	Disputed	Yes	Yes	Low	Yes	Yes	Yes
	Tc	No	- Radioactive -						
	Ru	Yes	No	No	No	Med	No	No	Yes
	Rh	No	Yes	Yes	Yes	High	Unknown	No	No
	Pd	No	Yes	No	Disputed	Med	Yes	No	No
	Ag	No	No	No	No	High	Yes	No	Yes
5d	Hf	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Med	No	No	Unknown
	Ta	Yes	No	No	No	Low	No	No	No
	W	No	Yes	Yes	No	Med	No	Yes	No
	Re	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	No	No	Unknown
	Os	No	Unknown	Yes	Yes	High	No	Yes	No
	Ir	No	No	No	Yes	High	No	No	Yes
	Pt	No	Yes	Yes	Yes	High	Yes	No	No
	Au	Yes	No	No	No	High	No	No	No
Other	Al	No	No	Yes	No	Low	No	No	Yes
	Zn	No	No	No	No	High	No	No	Yes
	Sn	Yes	No	No	No	Low	No	No	Yes

(1) Y. Okazaki, Y. Ito, A. Ito and T. Tateishi, “Effect of Alloying Elements on Mechanical Properties of Titanium Alloys for Medical Implants”, Materials Transactions, JIM, **34**(1993), pp.1217-1222.

(2) A. Biesiekierski, J. Wang, M. Abdel-Hady Gepreel, C. Wena, “Review, A new look at biomedical Ti-based shape memory alloys”, Acta Biomaterialia, **8** (2012), pp. 1661–1669.

3. 原材料に関して考慮すべき項目

a) 純度、化学成分、混合比等

インプラント材料として頻繁に利用されるチタンおよびチタン合金粉末については、酸素量の問題は材質に与える影響が大きく、ミルシート等で確認しておく必要がある。なお、チタンおよびチタン粉末においては、酸素量を 0.1mass%以下にすることは難しく、上限についての検討も必要である。また、粉末を混合して合金化する場合にも、それぞれの粉末の純度、化学成分を確認することが必要である。

b) 作製前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響

レーザー積層造形の場合には、電子ビーム積層と異なり、不活性ガス中での造形が行われるが、真空ではないため、製品の酸素量の増加が起こる。このため、粉末と製品の酸素量の検討は必要で、併せて製品の強度等についても検討しておくことが重要である。

4. 作製されたインプラントについて考慮すべき項目

a) 設計通りのものが作製されているか（構造、デザイン、強度等）

①形状評価

インプラント造形体の形状精度については、他のガイドラインに準ずる。

②力学的評価

インプラントの強度および耐久性を考える場合には、対応する材料の造形体の引張強度および曲げ強度については、それぞれ JIS Z 2241 および JIS Z 2248 試験方法、疲労強度については、金属系生体材料の疲労試験方法 JIS T 0309 に基づいて実施する。評価については、外科用インプラント材料の規格 JIS T 7401~7403 との比較評価を行う。これらの材料以外については、その材料に対応した JIS 規格を準用して、比較評価を行う。しかし、本法では、上述したようにテクスチャの付与や種々の内部構造の付与が可能であるため、インプラント自体の強度評価も併せて行う必要がある。これについては、これまで規定されている「体内埋め込み型材料分野　高生体適合性（カスタムメイド）人工股関節の開発ガイドライン」などの試験方法を適用して実施する。

b) 安全性

力学的安全性については、従来のインプラントと同様の規格で評価することが望ましいが、従来法と比べて、表面構造あるいは内部構造を変化させることができるため、別途、試験データを付与して、安全性を担保する必要がある。

c) 有効性

本法によるインプラントは、鋳造など従来法と比べて、表面構造及び内部構造を変化させることが可能であり、高生体適合性を付与できるだけでなく、カスタムメイドのインプラント製造ができるなど有効な製法であるといえる。

5. 臨床試験時に評価すべき項目

a) 安全性

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

b) 有効性

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

８．将来展望

レーザー積層造形技術は、レーザー性能の向上、ソフトウェアの開発などによる装置

の高機能化が進んできているとともに、粉末製造技術の向上により、ますます装置の高精度・高速化が進むものと予測される。また、ソフトウェアや粉末の性能向上により、従来法では不可能な表面や内部構造を有するインプラントの製造も可能となってきている。これに伴って、これまで以上の高精度・高品質のインプラントの製造が可能となり、さらに使用量の増加により粉末の低コスト化も進み、今後ますますインプラント製造への本技術の導入が進むものと予測される。

参考文献

1) 京極秀樹，近畿大学次世代基盤技術研究所報告, **1**, (2010), pp.69-76 .
2) J.J. Beaman, *et al.*, Solid Freeform Fabrication: A New Direction in Manufacturing , (Kluwer Academic Publishers, Boston, 1997), p. 47.
3) 新野俊樹，型技術，**25**,(2010), pp.18-22.
4) 京極秀樹，型技術，**25**,(2010), pp.23-27.
5) E. Dhoole, Advanced Manufacturing Technology for Medical Applications edited by I. Gibson, (John Wiley & Sons, 2005), pp.79-104.

４：電子ビーム積層 —（内部）組織を中心にして —

東北大学金属材料研究所加工プロセス工学研究部門
千葉　晶彦

１．総論

電子ビーム積層（EBM）造形法は、3 次元 CAD データに基づく電子ビーム（EB）走査により、金属粉末を選択的に溶融・凝固させた層を繰り返し積層させて 3 次元構造体を製作する新たなネットシェイプ加工技術として期待されている。レーザービーム（LB）積層造形法と比較して、EBM 造形法では高出力の EB を高速で走査することができるため、より高速な造形が可能である。また、LB に比べ EB は照射深さ方向にビーム幅をほとんど変えずに侵入する傾向が強いため、敷き詰めた粉末床を深さ方向に効率良く溶融させることができ、2000°C を超える高融点材料でも高密度に造形が可能となる。さらに、高真空中で造形するため、酸化および窒化の影響がなく、高品質な金属製品の造形に適している。他に言及すべき EBM 造形プロセス上の特徴として、溶融前に行う予備加熱が挙げられる。このプロセスは、溶融前に金属粉末床を使用金属粉末の融点（T_m [K]）の 0.5〜0.8T_mの温度域で加熱するものである。これにより、溶融・凝固後に生じる造形物内部の残留応力を消失させる効果が得られ、造形物の形状安定制御が容易に行える。このような EBM 造形法の特徴は、本法がモールドレスの金属部品加工技術としての実用可能性の他にも、新規な金属系構造部材の開発および加工プロセス技術としての可能性を示唆するものである。

２．国内外における開発および許認可状況

２．１　電子ビーム積層造形装置

スウェーデンのヨーテボリにある Arcam AB が唯一装置の製造企業であり、国内では HTL 社がその販売会社である。現在国内ではナカシマメディカル株式会社２台、金属技研株式会社、株式会社コイワイに各１台、東北大学１台、計５台が設置されている。国外では、アメリカ・ヨーロッパを中心として１００台程度の設置台数である。

２．２　電子ビーム積層造形装置による医療用インプラントの開発状況

国内では、ナカシマメディカル株式会社が電子ビーム積層造形技術による人工関節の開発を実施している [1]。

国外では、アメリカの医療器機メーカーがインプラント製造に Arcam 社の EBM 造形装置を使用して製造することが FDA の認可を受けたことを 2012 年 2 月に発表した [2]。

３．適用可能な疾患

人工関節、頭蓋骨再生 [3]、歯科インプラント、など（図 1）。

図１　EBM 造形を用いて作製したインプラントの例

４．インプラントを作製する機器について

a）器機及び開発企業の状況

電子ビーム積層造形装置を製作している企業は、世界的にもスウェーデンのヨーテボリにある ArcamAB 社があるのみである。

図 2 に（a）EBM 装置外観写真および（b）造形チャンバー内部の概略図を示す。本装置は、制御塔と造形チャンバーから構成され（図１（a））、次のような手順で造形が進行する [4]。以下に示す括弧内の数値は図 2（b）に対応している。

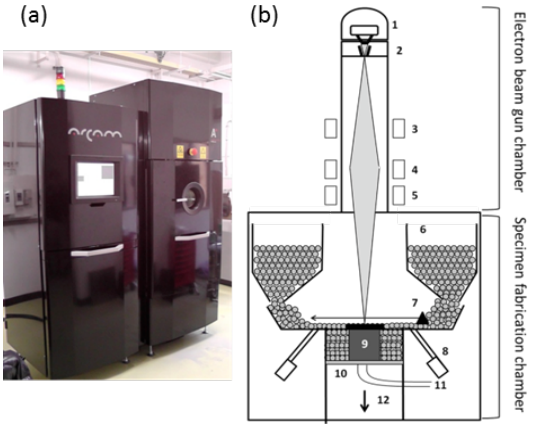


図２　（a）EBM 装置外観写真と（b）造形チャンバー内部の概略図。

1. 2500°C に加熱されたタングステンフィラメント(1)から放出された電子はアノード(2)を通って光速の半分まで加速される。
2. 加速された電子はフォーカルコイル（4）により焦点が合わされ、ディフラクションコイル（5）により走査される。
3. 電子が金属粉末に照射された時の運動エネルギーが熱に変換され、この熱によって金属粉末が加熱あるいは溶融される。このとき、目的とする造形物の 3 次元 CAD データのスライス 2 次元データ分のみを選択的に溶融する。
4. 2D スライスデータ分の選択溶融終了後、ステージ（12）が 1 レイヤー分のみ降下し、パウダーホッパー（6）からレーキアーム（7）を用いて新たに金属粉末が供給される。供給される粉末の量は、パレスセンサー（8）を用いて一定量になるようにレーキアームの位置を随時調整する。
5. 以上の過程を繰り返し行い、2 次元スライスデータ分の溶融レイヤーを積層していき、製品（9）形状に成形する。

本研究で行った EBM 造形条件は、加速電圧が 60 kV、予備加熱温度域が 750–850℃である。またビームスキャン方向は、ステージ x 軸, y 軸に平行なビームが 1 レイヤーごと交互にスキャンされる。また、造形完了後は He ガス雰囲気で冷却した。

b）設計手法

近年、コンピュータの急速な性の向上によって、かつては高性能ワークステーションでしか処理できなかった 3 次元画像が身近なものとなってきている。医用分野においてはコンピュータ断層撮影（CT）や核磁気共鳴画像法（MRI）などを中心に 3 次元画像の重要性が広く認識され、医療現場でも積極的に利用されている [5]。CT/MRI では大量の断層画像（2 次元）が得られるが、これらを 3 次元データに再構成する必要がある。このような処理は従来高価なワークステーションと専用ソフトウェアが不可欠であったが、今日では市販の Windows パソコンでも比較的簡単に行えるようになってきた。例えば、Volume Extractor（株式会社 i-Plants Systems）では原画像の入力から 3 次元画像再構成、画像処理・編集、STL、DXF、VRML 等の EBM 造形や 3D プリンティングに適した形状データのフォーマットでの出力にも対応している。

c）作製時に求められる精度、再現性（有効性）

EBM 造形では基本的に CAD データと同じ形状の造形物が得られる。ただし、造形物の表面性状については造形物の形状、造形条件、粉末粒径・分布等に依存すると考えられる。例えば、Safdar らの Ti–6Al–4V 合金に関する研究 [6] では、EBM 造形物の表面粗度 Ra は 1–20 μm 程度であり、サンプル厚さ（A）、ビーム電流値（B）、スキャン速度（C）、焦点オフセット（D）に対して次式の関係が報告されている。

$$Ra = 4.85 + 7.8A + 4.2B - 10.5C - 0.5D$$

d）特に評価すべき安全性項目の有無

インプラント内に造形中に形成されうるポア、ピンホールなどの内部欠陥が力学的強度延性の低下の原因となり、安全上問題となる。既存の電子ビーム積層造形技術では、造形条件（電子ビーム強さ、走査速度、粉末積層厚、粉末粒径及び粒径分布）などを最適化することで、内部欠陥をほとんどゼロにすることが可能であるが、その場合でも非破壊的に内部欠陥の有無を検出する方法を確立することが重要である。X 線 CT 等による検査、あるいは中性子を用いた非破壊検査手法の確立が急務である。

５．原材料

a) 純度、混合比等

1) 生体用 Co–Cr–Mo 合金粉末

Arcam EBM A2X 装置を用いて試験片を作製した。造形に用いた生体用 Co–Cr–Mo 合金粉末は、Arcam AB より購入したもので、積層厚さを 1 層あたり 70 μm とし造形を行った。表 1 に用いた生体用 Co–Cr–Mo 合金粉末の化学組成を示す。0.20 mass%の窒素(N)および 0.23 mass%の炭素（C）が複合添加されているタイプの Co–28Cr–6Mo 合金であり、ASTM F75 に準拠したものであることがわかる。図 3 に Co–Cr–Mo 合金粉末（未使用）の（a）SEM 像、(b)（a）の拡大図、および（c）X 線回折パターンを示す。図 3（a）および（b）より、粉末外観はいくつかの小さなサテライトを伴っているものの、真球度が高い粉末であることがわかる。粉末粒径の範囲は 40–125 μm であり、平均粉末粒径は 63.7 μm である。また X 線回折パターン（図 3（c））より、構成相は γ-fcc 相と $M_{23}C_6$ 炭化物から構成されていることがわかる。

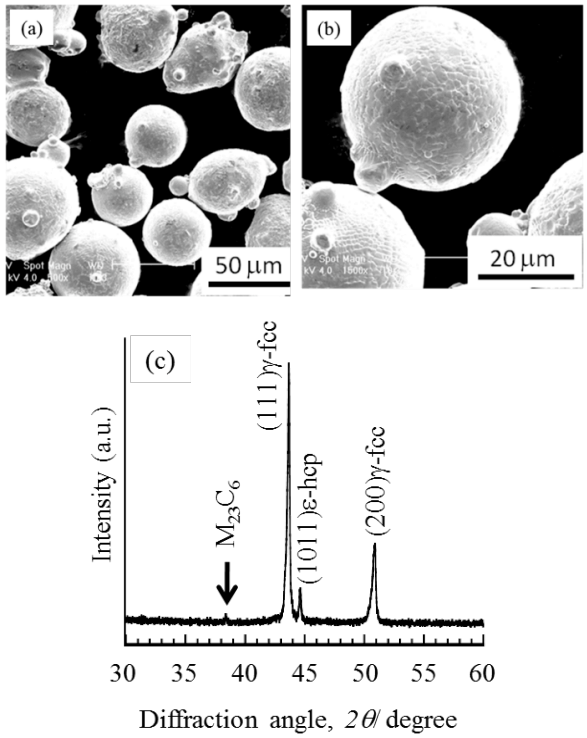


図 3　Co–Cr–Mo 合金粉末（未使用）の（a）SEM 像、(b）拡大図、および（c）X 線回折パターン。

表 1　生体用 Co-Cr-Mo 合金粉末の化学組成 [mass%]

	Co	Cr	Mo	Ni	Si	Mn	C	N	O
Powder	Bal.	28.4	6.66	0.18	0.45	0.69	0.23	0.20	0.023
As-built (EBM)	Bal.	28.2	6.67	0.18	0.44	0.55	0.23	0.17	0.009
ASTM F75	Bal.	27- 30	5-7	0.5 max	1.0 max	1.0 max	0.35 max	0.25 max	–

2)生体用 Ti-6Al-4V 合金粉末

表 2 に生体用 Ti-6Al-4V 合金粉末の化学組成を示す。ガスアトマイズ粉末であり、粒度範囲は 44-161μm である。

表 2　生体用 Ti-6Al-4V 合金粉末の化学組成 [mass%]

	Al	V	Fe	O	N	C	H	Ti
Ti-6Al-4V	5.25	4.06	0.144	0.18	0.0079	0.006	0.0007	90.6

b）電子ビーム造形前後での特性変化の有無と強度

1）生体用 Co-Cr-Mo 合金

表 1 に EBM 法により作製した Co–Cr–Mo 合金試験片の化学組成を示す。出発粉末と EBM 試験片の化学組成の間では、大きな組成の変化は認められなかった。これより、EBM 法では出発粉末とほとんど変わらない化学組成の造形物を提供できることが証明された。

図 4 に EBM 法により作製した Co–28Cr–6Mo–0.23C–0.17N 合金試験片における Top 部の（a, d）水平断面（半径方向の切断面）、（b, e）垂直断面（ビーム照射方向に平行な切断面）の光学顕微鏡組織および SEM 像を示す。また、比較として、（c, f）従来法である鋳造法で作製した同組成合金の光学顕微鏡組織および SEM 像も併せて示す。図 4 の上段が光学顕微鏡組織、下段が SEM 像である。 図 4（c）および（f）より、鋳造組織はデンドライドセル界面に多くの晶出物が確認された。晶出物の大きさは数 10 μm オーダーであり、いずれもネットワーク状に形成していた。一方、EBM 試験片の組織はそれと全く異なる組織形態を示した。本研究における 1 層のレイヤー厚さは 70 μm であるが、図 4 (b) および (e)

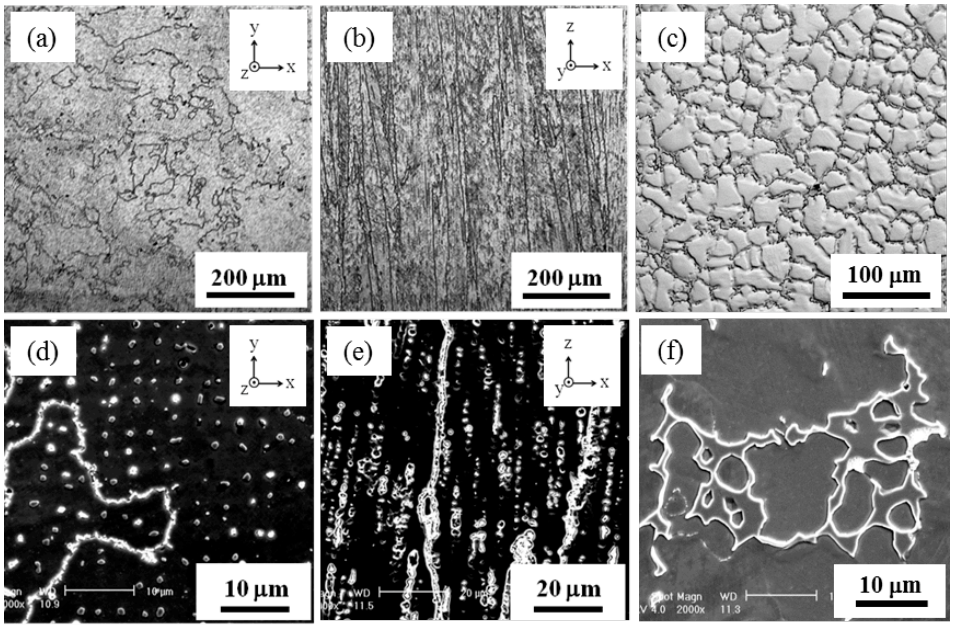


図 4　EBM 法により作製した Co–28Cr–6Mo–0.23C–0.17N 合金試験片における Top 部の（a, d）水平断面（半径方向の切断面）、（b, e）垂直断面（ビーム照射方向に平行な切断面）の光学顕微鏡組織および SEM 像を示す。また、比較として、（c, f）従来法である鋳造法で作製した同組成合金の光学顕微鏡組織および SEM 像も併せて示す。図 4 の上段が光学顕微鏡組織、下段が SEM 像である。

より、レイヤー境界が確認されず、デンドライトセル組織がビーム照射方向に沿って一方向に成長した組織を呈していた。この組織形態は、一方向凝固により得られる組織に酷似している。また、図 3（a）および（d）から、多くの晶出物はデンドライセル界面およびデンドライトコロニー（同方向に成長したデンドライトセルの集まり）界面に存在していた。しかも、この晶出物は等間隔に規則正しく組織全体に均一分散していた。

図 5 に EBM 法により作製した Co–28Cr–6Mo–0.23C–0.17N 合金試験片（Top 部）における水平断面の TEM 顕微鏡組織写真を示す。（a）は明視野像、（b）は晶出物の制限視野回折パターン、（c）は図 4（b）のキーダイアグラムである。図 5（b）から、晶出物は $M_{23}C_6$ 炭化物（M = Cr，Co，Mo，fcc，a = 1.066 nm）であると同定された。また、$M_{23}C_6$ 炭化物のサイズはおよそ 500 nm と非常に微細であった。

従来法である鋳物法により得られる組織は、10 μm オーダーの炭化物がデンドライトセル界面に不均一に分散されているのに対し、EBM 造形で得られる組織はサブミクロンオーダーの微細炭化物が組織全域に均一分散した組織を呈している。これは、EBM 法が layer-by-layer で且つ急速溶融・急速冷却していることにより実現した組織であると推察される。これより、EBM 法は、従来法では実現不可能な晶出物を微細および均一分散した組織形態を実現できる手法として位置づけられ、今後インプラント製品応用だけではなく一般工業製品への適応に関しても高いポテンシャルを所持していることを示している。

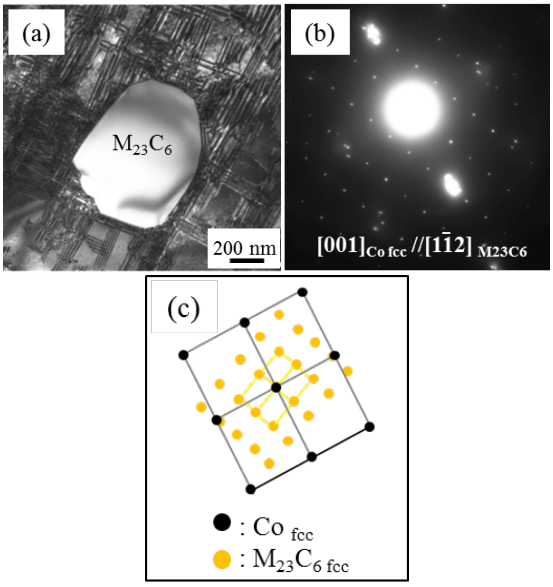


図 5　EBM 法により作製した Co-28Cr-6Mo-0.23C-0.17N 合金試験片(Top 部)における水平断面の TEM 顕微鏡組織写真を示す。(a)は明視野像、(b)は晶出物の制限視野回折パターン、(c)は図 4(b)のキーダイアグラムである。

図 6 に EBM 法により作製した Co–28Cr–6Mo–0.23C–0.17N 合金における（a, b）Top 部および（c, d）Bottom 部の IPF map を示す。（a, c）は水平断面、（b, d）は垂直断面である。また、同図中の右上部には、高角粒界（HAB, $\theta > 15°$）および低角粒界（LAB, $2° < \theta < 15°$）の割合を示す。

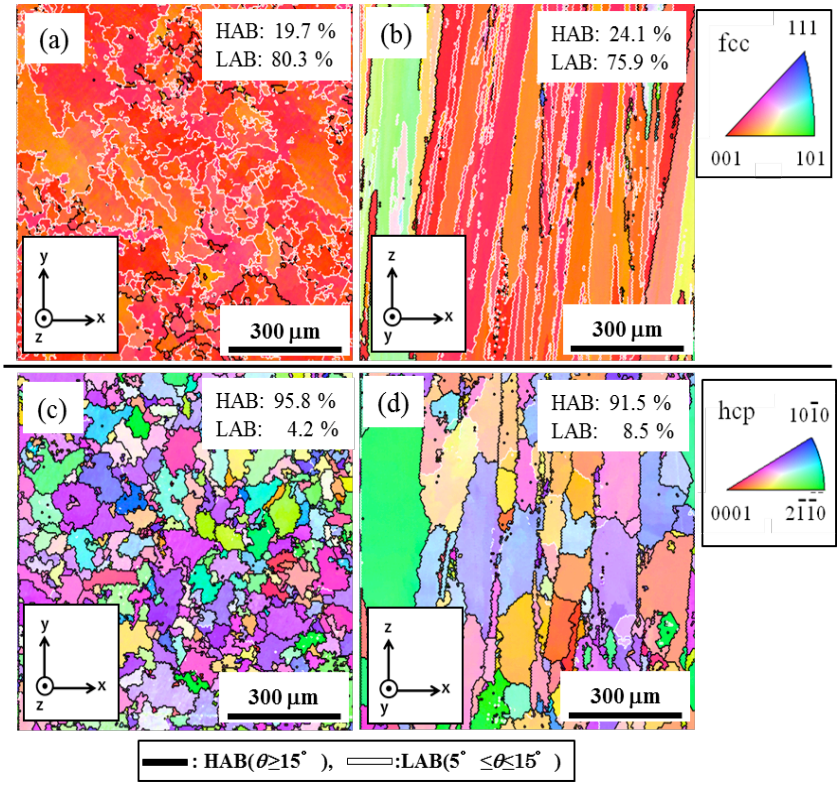


図 6　EBM 法により作製した Co–28Cr–6Mo–0.23C–0.17N 合金の（a, b）Top 部および（c, d）Bottom 部の IPF map を示す。（a, c）は水平断面、（b, d）は垂直断面である。

図 6（a）および（b）より、Top 部の水平断面組織および垂直断面組織ともに $\{001\}_{\gamma\text{-fcc}}$ 面が強く集積していることがわかる。これは、$\{001\}_{\gamma\text{-fcc}}$ 面がビーム照射方向（z 軸）およびビームスキャン方向（y 軸）に平行に並んでいることを意味する。さらに結晶粒界の 70%以上が LAB で構成され、単結晶のようなユニークな組織形態を示す。一方、Bottom 部組織は 90%以上の高角粒界を備えた ε-hcp 組織であり、Top 部組織で認められた強い結晶方位配向性がキャンセルされ、ランダムな結晶方位を呈していた（図 6（c）および（d））。

図 7 に、EBM 法により作製した Co–28Cr–6Mo–0.23C–0.17N 合金にお

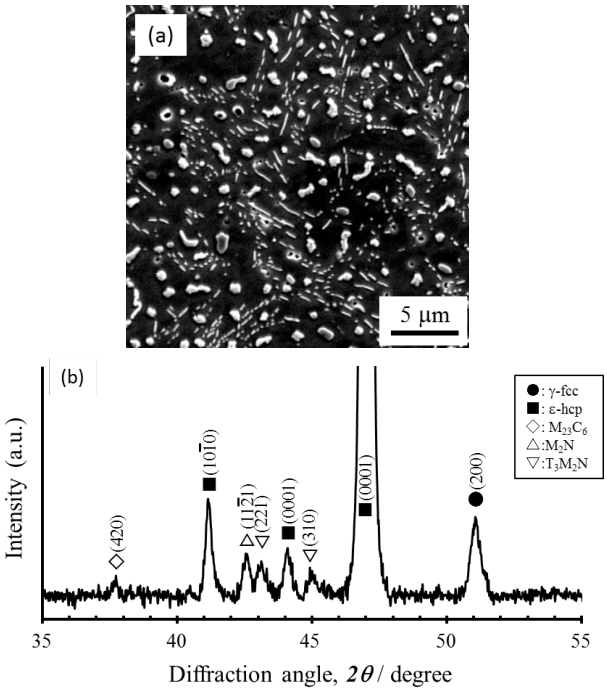


図 7　EBM 法により作製した Co–28Cr–6Mo–0.23C–0.17N 合金における Bottom 部の（a）水平断面 SEM 像および（b）X 線回折パターン。

ける Bottom 部の（a）水平断面 SEM 像および（b）X 線回折パターンを示している。図 7（a）および（b）より、Bottom 部組織は、ε-hcp 組織を主要構成相とし、$M_{23}C_6$, M_2N および M_2T_3N から構成され、窒化物はラメラ状に形成していることがわかる。同様な組織形態が Co-Cr-Mo 合金バルク材における γ-fcc → ε-hcp 相変態でも確認されることから、窒化物は γ-fcc → ε-hcp 相変態過程に追随して形成していることが考えられる。

２）生体用 Ti-6Al-4V 合金

EBM 造形法により作製した Ti–6Al–4V 合金は生体用 Co–Cr–Mo 合金の場合と同様に出発粉末と同等な化学成分値を示した。また、相対密度は 99.97%であり、高密度な緻密体が得られたが、切断面を観察するとポアが確認された。これはガスアトマイズによる粉末作製中に巻き込まれた Ar ガス、あるいは造形中に取り込まれた He ガスに起因するものと考えられる。図 8 は EBM 法により作製した Ti–6Al–4V 合金の Top 部および Bottom 部の SEM-BSE (反射電子)像である。いずれの積層高さにおいても針状の α 相組織が存在しており、積層高さによる組織への影響は小さいことが示唆された。針状の α 相の界面には V が濃化した β 相が形成している様子が観察された。このような組織は β 単相から冷却した際に形成する典型的な組織であるが、EBM 造形材では針状 α 相が比較的微細である。機械的特性は鍛造材と同等程度の値を示し、造形角度による影響は小さく、等方的な引張特性を示した。

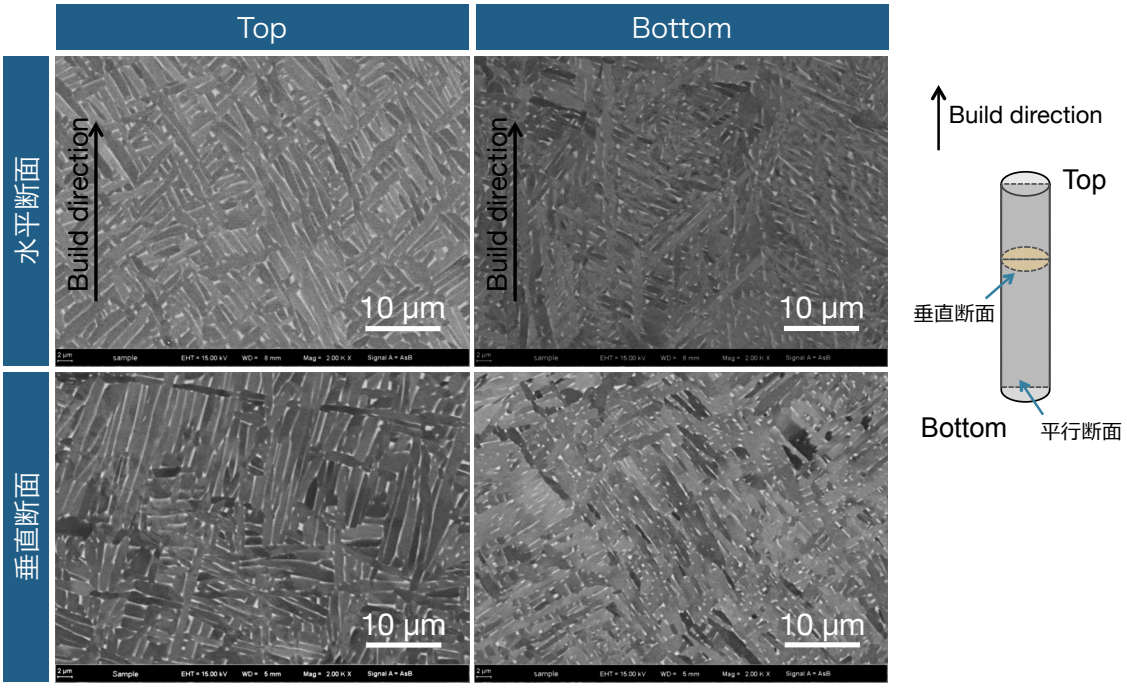


図８　EBM 法により作製した Ti-6Al-4V 合金の Top 部および Bottom 部の SEM 組織。上は水平断面、下は垂直断面である。

６．作製されたインプラントについて考慮すべき項目

EBM 造形品を作製する際には、予備加熱累積時間の違いより造形高さ方向に組織が変化することを念頭に置いた造形物の配置および造形モデルのデザインを行う必要がある。また、従来の ASTM 規格の Co–Cr–Mo 合金粉末、Ti–6Al–4V 合金粉末を用いて EBM 造形を行ったところ、強度特性は従来の鍛造材と同等程度であることがわかったが、現在は金属粉末の材料規格が存在しないため、EBM 造形用の粉末規格が新たに必要である。

７．今後の展望：

生体用 Co-Cr-Mo 合金、チタン合金（Ti-6Al-4V）の電子ビーム積層造形を例として、説明してきたが、重要な点を以下にまとめて示す。

- 真空中での電子ビーム溶解のため活性な合金でも酸化しない。溶融ゾーンが深い。造形条件が最適化されることにより、相対密度が 100%の無欠陥の造形が可能である。精密鋳造品よりも高強度・高延性である。
- 予備加熱するため、造形後の残留応力がほとんど発生せず、薄物の造形が可能である。
- 粉末粒径に依存するが、数 100μm の厚さの粉末層の局所領域を急速溶融･急速凝固させるため、造形物全体に微細な析出物の微細分散が可能であり、一方向凝固組織が得られる。造形条件（電子ビームスキャン法、粉末粒径、予備加熱など）の最適化により単結晶が得られる可能性がある。

このような EBM 積層造形法の特徴は、本法がモールドレスの金属部品加工技術としての実用可能性の他にも、新規な金属系構造部材の開発および加工プロセス技術としての可能性を示唆するものである。しかし、本稿では詳しく述べなかったが、今後の課題として、造形寸法精度（現在：±200 μm程度）、や表面粗度（現在：Ra=30 μm程度）、造形速度（現在：80 cc/h 程度）、造形物の大型化（現在 300 × 300 × 300 mm^3程度）などが挙げられる。現状では、スウェーデンの Arcam 社の 1 社が電子ビーム積層造形装置を製造販売している状況であり、上記の課題の克服にはまだまだ時間がかかりそうである。

近く経済産業省で電子ビーム・レーザービームによる金属積層造形装置の国産化プロジェクトが提案される予定であると聞き及んでいる。近い将来、国産の優れた金属積層造形装置が開発され、上記の課題を克服した優れた電子ビーム積層造形装置が国内企業から製造販売される可能性が高まっており、医療用の EBM 積層造形技術の実用性が一層高まることが期待できる。

参考文献

[1] 福田 英次, 高橋 広幸, 中川 誠治, 中島 義雄, 中野 貴由, 電子ビーム積層造形法による骨類似機能化した人工関節の開発, まてりあ 52 (2013) 74–76.

[2] http://www.micromanufacturing.com/content/electron-beam-melting-serves-implants
[3] http://www.arcam.com/solutions/orthopedic-implants/
[4] https://www.academia.edu/4646911/Arcam_EBM_system
[5] 三次元画像可視化システム Volume Extractor ver. 3.0 操作マニュアル（株式会社 i-Plants Systems）
[6] A. Safdar, H.Z. He, L-Y Wei, A. Snis, Luis E. Chavez de Paz, Effect of Process Parameters Settings and Thickness on Surface Roughness of EBM Produced Ti-6Al-4V, Rapid Prototype Journal 18 (2012) 401–408.

5：電子ビーム積層 ― 形状設計を中心にして ―

大阪大学大学院工学系研究科マテリアル生産科学専攻
中野　貴由

1. 総論

電子ビーム積層造形法は、AM (Additive manufacturing)の一種で、3 次元 CAD データを基に、ニアネットシェイプで金属部品が作製可能な製造方法である。本製造方法は、従来の加工方法（切削加工や鋳造など）では作製困難な複雑な形状の金属部品や多孔質構造体、あるいは傾斜構造体を容易に作製可能である。電子ビームは出発材料粉末を溶融するためのエネルギー効率がレーザーと比較して高いため、迅速に高密度の金属部材を作製できる。さらに、真空環境下で作製するため、酸素や窒素との反応性が高いチタン合金の造形にも有効である。

従来の製造・加工方法とは全く異なる電子ビーム積層造形を活用することで、鋳型を利用することなく構造体を任意形状に造形可能であり、反応性の高い Ti 合金などにおける界面反応による切削の必要性がない。さらに、患者個々に骨格形状にフィットしたカスタムメイドインプラントや、予めデザインされた 3 次元連通多孔体構造表面を有するインプラント、複雑な構造設計により弾性率や衝撃吸収性、力学的異方性を制御したインプラント、あるいは全く新しいデザインや機能コンセプトをもつインプラントの開発が期待される。

2. 国内外における開発及び許認可状況

開発状況：

電子ビーム積層造形を活用したインプラントの国内外の開発状況は、bone-ingrowth による機械的アンカー効果を目的としたインプラント表面の多孔質化と、構造制御による力学機能（弾性率、衝撃吸収性、力学的異方性）制御に関する開発が多い。

ISIJ International, Vol. 51 (2011), No. 2, pp. 262–268

Formation of New Bone with Preferentially Oriented Biological Apatite Crystals Using a Novel Cylindrical Implant Containing Anisotropic Open Pores Fabricated by the Electron Beam Melting (EBM) Method

Takayoshi NAKANO,[1)] Wataru FUJITANI,[1)] Takuya ISHIMOTO,[1)] Jee-Wook LEE,[1)] Naoko IKEO,[2)] Hidetsugu FUKUDA[3)] and Kouichi KURAMOTO[3)]

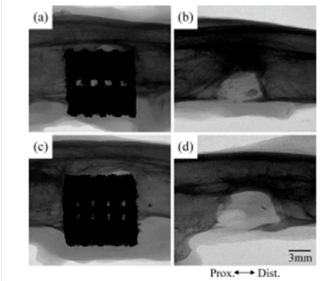


Fig. 2. Radiographs of (a) defected ulnar portion with the implant at 12 weeks after operation, (b) defected portion without the implant at 12 weeks, (c) defected portion with the implant at 24 weeks, and (d) defected portion without the implant at 24 weeks.

ISIJ. Int., 51[2] (2011) 262-268.

新技術・新製品

電子ビーム積層造形法による骨類似機能化した人工関節の開発

福田英次[*,**1)] 高橋広幸[*2)] 中川誠治[*3)]
中島義雄[*4)] 中野貴由[*,**2)]

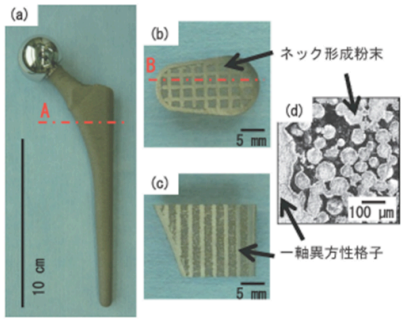


図5 開発した低弾性・高衝撃吸収性を兼備するP/S複合体人工股関節；(a) P/S複合体人工股関節造形体の外観，(b) A断面，(c) B断面，(d) ネック形成した内包粉末部．

まてりあ, 52 [2], (2013) 74-76.

ELSEVIER
Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Materials Science and Engineering C 28 (2008) 366–373
MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING C
www.elsevier.com/locate/msec

Direct metal fabrication of titanium implants with tailored materials and mechanical properties using electron beam melting technology

Ola L.A. Harrysson [a,*], Omer Cansizoglu [a], Denis J. Marcellin-Little [b], Denis R. Cormier [a], Harvey A. West II [a]

[a] Edward P. Fitts Department of Industrial and Systems Engineering, USA
[b] Department of Clinical Sciences, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, 27695, USA

Available online 14 April 2007

Mater. Sci. Eng. C, 28[3] (2008) 366-373.

ADVANCED ENGINEERING MATERIALS
DOI: 10.1002/adem.200700025

Cellular Titanium by Selective Electron Beam Melting

By Peter Heinl, Andreas Rottmair, Carolin Körner and Robert F. Singer*

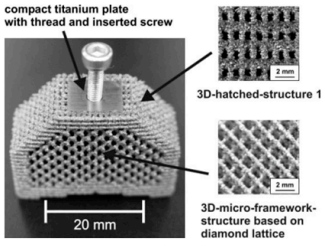


Fig. 6. Interbody fusion cage consisting of two different titanium structures and an integrated compact titanium plate with thread for the fixation of implantation instruments (symbolised by a screw).

Adv. Eng. Mater., 9[5] (2007) 360-364.

ELSEVIER
available at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jmbbm

Research paper

Microstructure and mechanical properties of open-cellular biomaterials prototypes for total knee replacement implants fabricated by electron beam melting

L.E. Murr[a,b,*], K.N. Amato[a,b], S.J. Li[c], Y.X. Tian[c], X.Y. Cheng[c], S.M. Gaytan[a,b], E. Martinez[a,b], P.W. Shindo[a,b], F. Medina[b], R.B. Wicker[b,d]

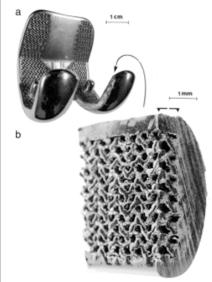


Fig. 21 – Co–29Cr–6Mo femoral prototype with mesh structure fabricated by EBM and HIP-annealed using ASTM-F75 standard, and finish machined and partially polished as shown in (a). (b) Shows a magnified view of mesh structure section.

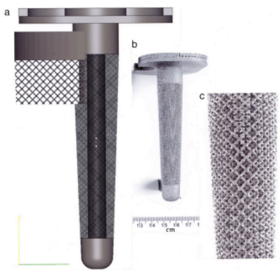


Fig. 23 – Ti–6Al–4V EBM tibial knee stem monolithic prototype. (a) Dode-thin build element (Fig. 3(a)) creating a CAD model with a solid rod core surrounded by a mesh. Note the enlarged mesh section insert on the left. (b) EBM prototype product with a mesh density of ~0.93 g/cm³. (c) Magnified section in (b).

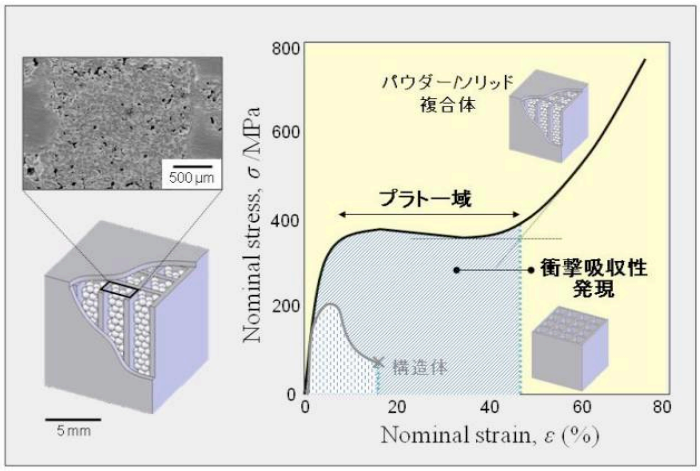
J. Mech. Behav. Biomed. Mater., 4[7] (2011) 1396-1411.

特許：

パウダー／ソリッド複合体（原料粉末を取り除くことなく有効活用するもの）に関するものが、日本とシンガポールで特許化されている。

「衝撃吸収構造体及びその製造方法」(特許第 4802277 号)及び(PCT/JP2010/067146)

ソリッド構造の中にパウダーを残留させ、そのパウダーをネッキングの有無などにより有効活用するもの。パウダーが残留する場合（パウダー同士がネッキングによって一体化したものを含む）の造形体を広く覆う。



「衝撃吸収構造体及びその製造方法」(特許第 4802277 号)より引用

「未来型人工関節を目指して」日本医学館（2013) pp.248 より改変

許認可状況：

下記に、国内外の電子ビーム積層造形法(装置)で作製された代表的なインプラントを示す。

①「DELTA-TT CUP」Lima 社

■ 材料： Ti-6Al-4V

■ 認可： 国内 2012，CE 2007

Lima 社ホームページより抜粋（http://www.lima.it/product-delta_tt-5-9.html)

②「Fixa Ti-Por™ Acetabular Cup」ADLER ORTHO 社

■ 材料： Ti-6Al-4V
■ 認可： CE 2007

ADLER ORTHO 社ホームページより抜粋
(http://www.adlerortho.com/adlerortho_download/index.php?route=product/category&path=41_50_72)

③「InteGrip®」Exactech 社

■ 材料： Ti-6Al-4V
■ 認可： FDA 2010

Exactech 社ホームページより抜粋 (http://www.exac.com/products/hip/revision/integrip)

④「FUSE Lumbar PLIF Cage」Advanced Medical Technologies AG 社

■ 材料： Ti Grade 2
■ 認可： CE 2009

Advanced Medical Technologies AG 社製品紹介より抜粋
(http://www.spinesource.net/links/PressRelease072111.pdf)

⑤「SQRUM TT シェル」京セラメディカル社

■材料：Ti-6Al-4V 合金
■認可：国内 2013

3. インプラントの製造技術

a) 機器及び開発企業の状況

機器：

電子ビーム積層造形装置

EBM S12(1st) → Arcam A1, ArcamA2 (2nd) → Arcam Q10, Arcam Q20 (3rd)

開発企業：

Arcam AB 社（スウェーデン）

b) 設計手法（患者データの取り込み方、3 次元構築のアルゴリズム等）

■レディーメイドインプラント

3 次元 CAD にて任意形状のインプラント(deformable implant)を作成し、予め設定したインプラントの寸法内で患者に適したインプラントを設計する。医師が確認した後、3 次元 CAD にて造形用サポートを設置し、専用ソフトウェアで加工データに変換後、造形装置に送る。

■カスタムメイドインプラント（今回のガイドラインでは除く）

CT/MRI 等の医用画像から専用ソフトウェアを通じて患部の 3D 骨モデルを作成する。ソフトウェア上にて術前計画を行った後、インプラントの設置位置からインプラント形状を設計する。医師が確認した後、3 次元 CAD にて造形用サポートを設置し、専用ソフトウェアで加工データに変換後、造形装置に送る。

c) 作製時に求められる精度、再現性（有効性）

作製時に求められる精度、再現性は高いほど良いが、造形パラメータは装置メーカー独自のアルゴリズム（ブラックボックス）により変化するため規定が難しい。さらに、造形後マシニング等で追加工を行うことが多いため、精度、再現性については最終製品に求められる測定箇所のみを評価する。造形後の形状精度の目安として、装置（EBM S12）の仕様では、±0.4 mm である。造形後追加工を行わずに最終製品と使用する場合には、造形品（最終製品）の寸法が設計寸法公差内に収まることを確認する。

d) 特に評価すべき安全性項目の有無

電子ビームによる積層造形インプラントは、レーザーを用いて造形したインプラントと同じ安全性評価で対応可能である。造形物の力学特性や粉末の残留については、バリデーション（作業プロセスなどが適切であるか科学的に検証）を実施する必要がある。但し、造形パラメータのうち積層間隔や走査間隔などは設定可能であるが、ビーム電流／電圧、ビーム走査速度、積層厚み等は造形体の形状やサイズによって、装置メーカー独自のアルゴリズム（ブラックボックス）により最適化を行

うなど、都度変化するため、造形パラメータを規定範囲に幅を持つことから、参考として資料に記載する必要がある。

4. 原材料（粉末）に関して考慮すべき項目

a) 純度、混合比等

従来の鋳造インプラントと同様の規格で評価する。

公的原材料規格または承認前例のない純度や化学組成比の原材料を使用する場合は、従来のインプラントと同様、物理的特性(化学組成、金属組織、機械的性質(0.2%耐力、引張強さ、破断伸び)、疲労特性、耐食性、溶出特性等)及び生物学的安全性(細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験、埋植試験等)について評価する。

未溶融の粉末は再利用可能であるが、再利用を繰り返すことにより粉末同士の結合や表面へのガス吸着により粉末は劣化するため、粉末の品質（化学組成や流動性など）に関してはバリデーションを実施する必要がある。

粉末の積層方向に対する依存性（異方性）があるようなインプラントの場合、材料強度が弱くなる方向で試験片を作製して評価する。ただし、積層方向の異方性を特徴とし、利点としたインプラントも考えられ、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントの承認申請にも今後対応する必要がある。

b) 作製前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響

作製する造形体の形状、サイズ、数量等により、金属粉末を溶融・凝固する熱履歴が多少変動するため、サイズが大きく異なるものを混合して同時に造形する場合などでは、造形ロット毎に化学組成、金属組織、機械的性質(0.2%耐力、引張強さ、破断伸び)を評価するなどのバリデーションが必要となる。

物理的特性に影響を与える可能性がある製造工程（例えば滅菌処理）を含む場合は、工程後の材料について評価する。

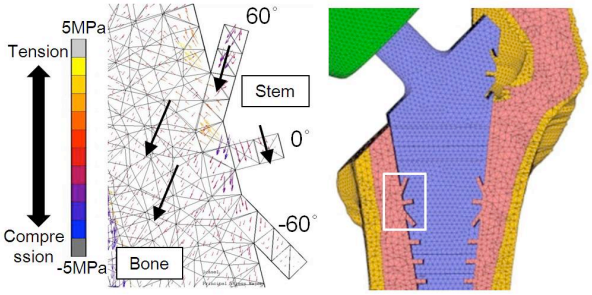
5. 対象となるインプラント

積層造形によるインプラントは、特に既承認品では対応不可能な疾患及び既承認品が適用不可能な骨形態を持つ患者や、インプラントに付与された新機能が対象となる疾患にとって有用である（大きな治療効果が得られる）と医師により判断された場合に適用される。

一例として、インプラント表面への配向溝/孔構造の導入は、インプラント周囲の骨の主応力負荷を積極的に促進し、結果として溝内部へ能動的な骨質の高い新生骨の骨伝導を可能とする（60°方向）（次図，Y. Noyama et al. Bone 52, 2013）。この表面制御技術により、初期から長期にわたってあたかも生体骨と一体化して振る舞うようなインプラントが実現し、高い汎用性が期待される。但し、構造的に負荷がかかる部位

の場合はガイドライン等に従い、最終形状のインプラントを用いて機械的安全性が担保可能なことを部位毎に評価する。

インプラント本体に新規性の高い特殊表面形状を設けた場合は、境界面の機械的安全性を評価し、動物試験により骨固定性能を評価する。これにより既承認品との表面特性の同等性を示すことができる場合は、臨床試験を必ずしも必要としない。



Bone, 52 (2013) 659-667.より改変

6. インプラントの評価

■人工股関節（人工骨頭を含む）（主に寛骨臼コンポーネント、大腿骨ステム）

a) 形状･寸法（構造、デザイン、マーキング等）

形状・寸法は、最終製品について寸法検査を実施し、設計仕様寸法範囲であることを確認する。

一品受注生産が考えられるため、マーキング等により他のインプラントと混在しないように識別する。その際、インプラントの機械的特性等が変化しない、あるいは問題とならない箇所を選択する。

b) 安全性（生物学的安全性、機械的安全性等）

従来の既承認品と同様に、必要な素材の基礎的な安全性は、既承認品（鋳造品）と同等以上であることを示す。

生物学的安全性は、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（薬食機発 0301 第 20 号）を参考に、①細胞毒性試験、②感作性試験、③遺伝毒性試験、④埋植試験、⑤刺激性試験、⑥全身毒性試験、⑦発熱性物質試験、⑧血液適合性試験にて評価する。なお、既承認品で使用が確認されている原材料であれば、省略することができる。

機械的安全性は、基礎となる既承認品と劣らないことが望ましいが、積層造形法の導入により、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントは、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306001 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う（自社の既承認品の試験デ

ータを用いて科学的根拠を示すことで、機械的安全性に関する資料は省略可能とする)。

機械的安全性の評価方法として、FEA(Finite Element Analysis)等によるコンピュータシミュレーションが有用であり、実験的手法では困難なインプラント全体の応力・歪分布やインプラント内部の状態変化を求めることができる。したがって、インプラントの形状や材質特性の変化に対して既承認品との機械的性能比較が可能となる。ただし、FEA の評価技術レベルにより解析結果が異なる可能性があるため、FEA の妥当性と有効性を説明する必要がある。参考として、国内では JIS TS T0013 が計算プログラムの適合検査および解析者の技術評価として試験的に運用されている。

FEA は、基本的にソリッド形状インプラントに適応可能であり、複雑な表面形状を有するインプラントには不向きである。

c) 有用性

インプラントを固定する周囲の骨欠損の補綴または、インプラントと周囲骨との応力遮蔽が低減されることでインプラントの支持性が高められる(カスタムの場合)。

複雑な形状や加工の難しい材料のインプラントにも対応可能であり、インプラント表面上に特殊な表面構造を母材と同時に作り込むことができる。そのため材料の歩留まりを上げることができ、鋳型を利用した場合の鋳造に比べ、反応による生物学的安全性に問題が生じる可能性のある不要相の発生を防止できる。一品受注生産ができる。

d) 臨床評価

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

製造販売業者は、医師からの仕様書に基づいて設計したインプラントを臨床使用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得ながら患者の骨形状とインプラントを比較検討し、インプラントの有効性について評価する。

■人工膝関節（主に大腿骨コンポーネント、脛骨トレイ、スペーサー、ウェッジ）

a) 形状･寸法（構造、デザイン、マーキング等）

形状・寸法は、最終製品について寸法検査を実施し、設計仕様寸法範囲であることを確認する。

一品受注生産が考えられるため、マーキング等により他のインプラントと混在しないように識別する。その際、インプラントの機械的特性等が変化しない、あるいは問題とならない箇所を選択する。

b) 安全性（生物学的安全性、機械的安全性等）

従来の既承認品と同様に、必要な素材の基礎的な安全性は、既承認品（鋳造品）と同等以上であることを示す。

生物学的安全性は、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（薬食機発 0301 第 20 号）を参考に、①細胞毒性試験、②感作性試験、③遺伝毒性試験、④埋植試験、⑤刺激性試験、⑥全身毒性試験、⑦発熱性物質試験、⑧血液適合性試験にて評価する。なお、既承認品で使用が確認されている原材料であれば、省略することができる。

機械的安全性は、基礎となる既承認品と劣らないことが望ましいが、積層造形法の導入により、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントは、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306004 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う（自社の既承認品の試験データを用いて科学的根拠を示すことで、機械的安全性に関する資料は省略可能とする）。

機械的安全性の評価方法として、FEA 等によるコンピュータシミュレーションが有用であり、実験的手法では困難なインプラント全体の応力・歪分布やインプラント内部の状態変化を求めることができる。したがって、インプラントの形状や材質特性の変化に対して既承認品との機械的性能比較が可能となる。ただし、FEA の評価技術レベルにより解析結果が異なる可能性があるため、FEA の妥当性と有効性を説明する必要がある。参考として、国内では JIS TS T0013 が計算プログラムの適合検査および解析者の技術評価として試験的に運用されている。

FEA は、基本的にソリッド形状インプラントに適応可能であり、複雑な表面形状を有するインプラントには不向きである。

c) 有用性

インプラントを固定する周囲の骨欠損の補綴または、インプラントと周囲骨との応力遮蔽が低減されることでインプラントの支持性が高められる（カスタムの場合）。

複雑な形状や加工の難しい材料のインプラントにも対応可能であり、インプラント表面上に特殊な表面構造を母材と同時に作り込むことができる。そのため材料の歩留まりを上げることができ、鋳型を利用した場合の鋳造に比べ、反応による生物学的安全性に問題が生じる可能性のある不要相の発生を防止できる。一品受注生産ができる。

d) 臨床評価

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

製造販売業者は、医師からの仕様書に基づいて設計したインプラントを臨床使用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得ながら患者の骨形状とインプラントを比較検討し、インプラントの有効性について評価する。

■脊椎内固定器具（主にケージ、脊椎ロッド）

a) 形状･寸法（構造、デザイン、マーキング等）

形状・寸法は、最終製品について寸法検査を実施し、設計仕様寸法範囲であることを確認する。

一品受注生産が考えられるため、マーキング等により他のインプラントと混在しないように識別する。その際、インプラントの機械的特性等が変化しない、あるいは問題とならない箇所を選択する。

b) 安全性（生物学的安全性、機械的安全性等）

従来の既承認品と同様に、必要な素材の基礎的な安全性は、既承認品（鋳造品）と同等以上であることを示す。

生物学的安全性は、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（薬食機発 0301 第 20 号）を参考に、①細胞毒性試験、②感作性試験、③遺伝毒性試験、④埋植試験、⑤刺激性試験、⑥全身毒性試験、⑦発熱性物質試験、⑧血液適合性試験にて評価する。なお、既承認品で使用が確認されている原材料であれば、省略することができる。

機械的安全性は、基礎となる既承認品と劣らないことが望ましいが、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントは、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0306007 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う（自社の既承認品の試験データを用いて科学的根拠を示すことで、機械的安全性に関する資料は省略可能とする）。

機械的安全性の評価方法として、FEA 等によるコンピュータシミュレーションが有用であり、実験的手法では困難なインプラント全体の応力・歪分布やインプラント内部の状態変化を求めることができる。したがって、インプラントの形状や材質特性の変化に対して既承認品との機械的性能比較が可能となる。ただし、FEA の評価技術レベルにより解析結果が異なる可能性があるため、FEA の妥当性と有効性を説明する必要がある。参考として、国内では JIS TS T0013 が計算プログラムの適合検査および解析者の技術評価として試験的に運用されている。

FEA は、基本的にソリッド形状インプラントに適応可能であり、複雑な表面形状を有するインプラントには不向きである。

c) 有用性

インプラントを固定する周囲の骨欠損の補綴または、インプラントと周囲骨との応力遮蔽が低減されることでインプラントの支持性が高められる（カスタムの場合）。

複雑な形状や加工の難しい材料のインプラントにも対応可能であり、インプラント表面上に特殊な表面構造を母材と同時に作り込むことができる。そのため材料の歩留まりを上げることができ、鋳型を利用した場合の鋳造に比べ、反応による生物学的安

全性に問題が生じる可能性のある不要相の発生を防止できる。一品受注生産ができる。

d) 臨床評価

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

製造販売業者は、医師からの仕様書に基づいて設計したインプラントを臨床使用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得ながら患者の骨形状とインプラントを比較検討し、インプラントの有効性について評価する。

■体内固定用プレート（主にプレート、スペーサー）

a) 形状･寸法（構造、デザイン、マーキング等）

形状・寸法は、最終製品について寸法検査を実施し、設計仕様寸法範囲であることを確認する。

一品受注生産が考えられるため、マーキング等により他のインプラントと混在しないように識別する。その際、インプラントの機械的特性等が変化しない、あるいは問題とならない箇所を選択する。

b) 安全性（生物学的安全性、機械的安全性等）

従来の既承認品と同様に、必要な素材の基礎的な安全性は、既承認品（鋳造品）と同等以上であることを示す。

生物学的安全性は、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（薬食機発 0301 第 20 号）を参考に、①細胞毒性試験、②感作性試験、③遺伝毒性試験、④埋植試験、⑤刺激性試験、⑥全身毒性試験、⑦発熱性物質試験、⑧血液適合性試験にて評価する。なお、既承認品で使用が確認されている原材料であれば、省略することができる。

機械的安全性は、基礎となる既承認品と劣らないことが望ましいが、構造及び新機能付与により明らかに規格外と予想されるインプラントは、臨床的に高機能性や耐久性等が必要とされる場合、基礎となる既承認品より力学的に安全な方向への変更であることを説明し、審査ガイドライン（薬食機発第 0730 第 10 号）等に従いワーストケースの力学試験を行う（自社の既承認品の試験データを用いて科学的根拠を示すことで、力学的安全性に関する資料は省略可能とする）。

機械的安全性の評価方法として、FEA 等によるコンピュータシミュレーションが有用であり、実験的手法では困難なインプラント全体の応力・歪分布やインプラント内部の状態変化を求めることができる。したがって、インプラントの形状や材質特性の変化に対して既承認品との機械的性能比較が可能となる。ただし、FEA の評価技術レベルにより解析結果が異なる可能性があるため、FEA の妥当性と有効性を説明する必要がある。参考として、国内では JIS TS T0013 が計算プログラムの適合検査および解析者の技術評価として試験的に運用されている。

FEA は、基本的にソリッド形状インプラントに適応可能であり、複雑な表面形状

を有するインプラントには不向きである。

c) 有用性

インプラントを固定する周囲の骨欠損の補綴または、インプラントと周囲骨との応力遮蔽が低減されることでインプラントの支持性が高められる（カスタムの場合）。

複雑な形状や加工の難しい材料のインプラントにも対応可能であり、インプラント表面上に特殊な表面構造を母材と同時に作り込むことができる。そのため材料の歩留まりを上げることができ、鋳型を利用した場合の鋳造に比べ、反応による生物学的安全性に問題が生じる可能性のある不要相の発生を防止できる。一品受注生産ができる。

d) 臨床評価

従来のインプラントと同様の規格で評価する。

製造販売業者は、医師からの仕様書に基づいて設計したインプラントを臨床使用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得ながら患者の骨形状とインプラントを比較検討し、インプラントの有効性について評価する。

7. 患者情報の保護・管理

骨モデルを作成する際に、個人情報の保護のため患者名はイニシャルと数字で表記する。さらに、開発過程における医療機関とインプラントメーカー間で使用した患者情報は、漏洩を防ぐため、医療機関に返却する、もしくは破棄する。

8. 将来の展望

近年のインプラント手術および周辺機器の進歩は目覚ましく、活動性の高い生活動作等に対応するインプラントへの更なる機能化は必須である。こうした中、電子ビーム積層造形法は、マルチスケールで階層的な材料設計（ヒエラルキーデザイン）を実現し、患者が個別に求める新機能を付与することができる。一例として、インプラントの弾性率の違いから発生する周囲骨の応力遮蔽（骨吸収、骨質劣化、インプラントのゆるみ、骨折の原因）を解決する手段として、電子ビーム積層造形による金属製インプラントの多孔体化があり、さらに配向溝を導入することにより正常な応力伝達を促し、インプラントを生体骨として認識させるような試みもなされている。

電子ビーム積層造形法では、任意形状の造形が高精度に可能になっているが、各種安全性の担保のためには、第一段階として、まずは既存のインプラントにミニマリーカスタマイズを行うことにより、インプラント自体の高機能化と周囲骨への骨機能（骨格形状への適合性、低弾性率・衝撃吸収性、骨質の自発的改善能の付与など）の付与を試みることが現実的である。ただし、こうした研究開発の最終ゴールは、フルカスタムで形状の最適化を図ると同時に、材質の最適化を図ることで、患

者の個人に最大限マッチしたあたかも生体組織として振る舞うようなインプラントの開発・製品化になることが期待される。

本評価基準が策定されることで、加速的な製品の実用化・臨床応用へ向けて着実に進むことを期待している。

６：大きな骨欠損に対する補填インプラント

金沢大学大学院医学系研究科機能再建学
土屋　弘行

1. 総論

大きな骨欠損を生じる病的な状態としては、骨腫瘍や感染、外傷、先天異常、人工関節置換術後等があげられる。これらに対する治療技術および方法は、近年目覚ましい進歩を遂げているが、骨の欠損に対する治療にはいまだにいくつかの問題点を有している。骨自体が力学的な負荷を担う組織であり、骨の欠損を生じた場合は常に力学的な問題を考慮した再建を行う必要があるからである。たとえば骨の良性・悪性腫瘍の場合、腫瘍切除後の骨欠損量は個々の症例で異なり、それぞれの状況に応じた再建が求められるが、既存の骨補填材料やインプラントでは個々の骨欠損状態に十分対応できない場合が多い。そのため、機能再建を断念している症例が多数存在しているのが現状である。このような個別化された骨の欠損に対する治療こそ、「三次元積層造形技術」の特徴と長所を最も生かせる領域といえる。「三次元積層造形技術」を用いることで、腫瘍用人工関節、人工骨盤、人工骨幹、骨スペーサー等といった複雑な三次元構造をもつ骨盤や大関節などの骨欠損に対する有用な再建部品の作成が可能になると考える。

しかしながら、この新しい技術を用いて作成したインプラントを実用化するに当たっては、既存のインプラントとは異なり、それぞれが画一したデザインや大きさを有していないため、その安全性や有効性を検証するための一定した指標が必要である。欧米の一部の国々では、すでにこの技術を用いて作成したインプラントが実用化されているが、それらがどのような過程を経て検証され認可を受けているかについての詳細は不明である。それらの国々と医療事情や保険制度が異なる我が国においては、我が国の状況や医療制度に適した検証制度を確立する必要がある。

2. 国内外における開発及び許認可状況

国内において、現時点で生体内に挿入されるカスタムメイドの三次元積層造形インプラントは、開発途上のものは複数存在しているが、認可され使用されている製品は存在していない。また、三次元積層造形技術を用いて作成された通常型インプラント （カスタムメイドではないもの）に関しては、すでに販売されているものと販売予定のものが存在している。海外においては、カスタムメイドのものがいくつかのメーカーにより製造され、すでに販売されている。以下に、国内外で積層造形法によるインプラント製造・開発を行っているものを挙げる (2013 年 12 月現在)。

●海外

Adler Ortho (Milano, Italy), http://www.adlerortho.com
THA ステム、カップ、UKA インプラントを三次元積層造形法で製作・販売

Agilis Ti-Por cup, Fixa Ti-Por cup,
Omnia Ti-Por cup
Parva stem,
Pulchra stem
Genus uni

Exactech (Florida, USA), http://www.exac.com/
THA カップ、オーギュメントブロックを三次元積層造形法で製作・販売

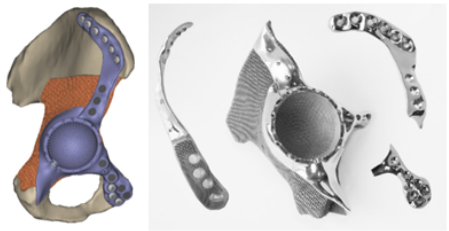
InteGrip Shell,
InteGrip
Augment

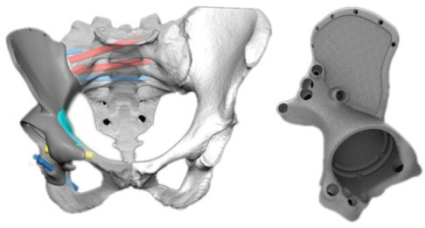
Lima Corporate (Udine, Italia), http://www.limacorporate.com/
THA カップ、オーギュメントブロックを三次元積層造形法で製作・販売

Delta TT cup,
Delta One TT,
Delta Revision TT
⇒一部は本邦ですでに承認・販売

Mobelife (Leuven, Belgium), http://www.mobelife.be/
臼蓋カスタムメイドインプラントを三次元積層造形法(レーザー)で製作・販売

aMace acetabular revision system



Ossis (Christchurch, New Zealand), http://www.ossis.co.nz/ カスタムメイドインプラント(臼蓋等)を三次元積層造形法(電子ビーム)で製作・販売	
Custom implant	
Lafitt (Valencia, Spain), http://www.lafitt.es/en/ THA ステムを三次元積層造形法で開発中	
Surgival (Valencia, Spain), http://www.surgival.com/ 骨折用プレートを三次元積層造形法で開発中	
	画像なし
●国内	
ナカシマメディカル（岡山，日本), http://www.medical.nakashima.co.jp/ THA カップ、ステムを三次元積層造形法で製作し、開発中。臨床試験済。	
AMU001 (開発時名称)	
京セラメディカル（大阪，日本), http://kyocera-md.jp/ Lima Corporate に THA カップの製造を依頼し、販売。	
Scrum TT cup	

<table>
<tr><td colspan="2">佐川印刷（京都，日本), http://www.spcom.co.jp/
京都大学、京セラメディカルと共同で脊椎用椎体間スペーサーを開発中。臨床試験済。</td></tr>
<tr><td></td><td> </td></tr>
<tr><td colspan="2">ネクスト 21, http://www.next21.info
東京大学と共同でカスタムメイド人工骨を三次元積層造形法で開発中。治験中。</td></tr>
<tr><td>CT-Bone</td><td> </td></tr>
</table>

3. 適用可能な疾患（特に臼蓋および膝のカスタムメイドインプラントに関連して)[1,2)]

骨盤周辺や大関節近傍の骨腫瘍や腫瘍類似疾患や、感染、外傷、骨の先天異常、再手術例などにおいて、大きな骨欠損を補填する必要性が求められる。以下に適用可能な疾患を列記する。

I. 先天異常
- ① 骨・関節の先天異常
- ② 骨・関節の発育異常
- ③ 先天性骨系統疾患
- ④ 代謝性骨疾患 等

II. 外傷
- ① 骨折（変形治癒 等）
- ② 関節内骨折
- ③ 重度骨欠損 等

III. 疾病
- ① 感染症による重度骨欠損
- ② 関節リウマチ（ムチランス型 等）
- ③ 変形性関節症
- ④ 骨粗鬆症
- ⑤ 骨腫瘍 等

IV. 再手術
- ① 先行する手術（骨切り術など）

② 人工関節再置換術 等

V. その他（小児例 等）

4. インプラントを作成する機器の状況

a) 開発企業の状況

現在、積層造形法によるインプラント製造で実用化されているのは、Arcam AB 社(Mölndal, Sweden)のみである[3]。特に Arcam Q10 という機種は、整形外科におけるインプラント製造に特化して製造販売されている。

b) 設計手法（患者データの取り込み方、3 次元構築のアルゴリズム等)

Mobelife 社の臼蓋カスタムメイドインプラント作成時の撮影プロトコールは下記の通り[4]。

・撮影範囲は、腸骨～坐骨まで。仰臥位で足をそろえて撮影。
・CT の撮影機器は指定なし
・スライス厚は、1-2mm。推奨は 1.5mm。
・DICOM 形式で保存

Biomet 社のカスタムメイドインプラント（patient matched implants)では、部位によって異なるが、CT のスライス厚の規定は 1-3mm[5]。

すでに、人工膝関節置換術の領域では、患者適合型単回使用関節手術用機器（Patient Specific Instruments, PSI)が複数のメーカーより承認を受け販売されている[5,6]。積層造形法によるインプラント製造においても、これらの設計におけるアルゴリズム（スライス幅や FOV 等の CT 撮影条件、撮影機器)が参考になると考える。

c) 作成時に求められる精度、再現性（有効性)

三次元積層造形技術では、設計段階の 3 次元 CAD モデルと、最終的なインプラントの間での再現性の評価が必要になる。また、インプラントと骨との接合部の適合性の精度はインプラントの寿命に直結するため、高い精度が求められる。

・最終インプラントの製作プロセスにいくつかのパターンあり。
① 患者の CT データからコンピューター上でインプラントの 3 次元 CAD を製作する
② 患者の CT データから骨モデルを作成する。この骨モデルに適合するインプラントを粘土、ロウ等で製作。これを 3 次元スキャンして CAD モデルを作り、積層造形法で最終インプラントを製作する。

d) 特に評価すべき安全性項目の有無

・不純物の混合の有無、内部気泡の有無
・全体が一体成型なのか、部品を連結したものなのか。
・力学的な強度評価（後述)

5. 原材料に関して考慮すべき項目

a) 純度、混合比等

b) 作成前後での特性変化の有無と強度、有効性や安全性への影響

前述の Arcam AB 社が供給している積層造形機用の金属粉末は下記の 4 種類である [3]。

・Titanium Ti6Al4V

・Titanium Ti6Al4V ELI

・Titanium Grade 2

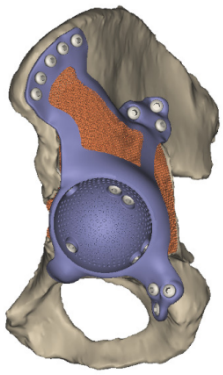
・Cobalt-Chrome, ASTM F75

これ以外の金属粉末を作成することも可能で、インプラントの製作も可能ではあるが、積層造形機メーカーが供給した純正の金属粉末を使用しないことで、保障問題が生じる可能性がある。

6. 作成されたインプラントについて考慮すべき項目

インプラントそのものの安全性に関しては過去に策定された下記のカスタムメイドインプラントに関するガイドラインおよび評価指標が参考となる [7-12]。なお、この中でのカスタムメイドインプラントとは、基本性能を維持しつつ既製品を基礎として、患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要最小限の改善 （ミニマリーモディファイド）を加え、生体適合性、固定性などを向上させたものを指す（ミニマムカスタムメイド)。三次元積層造形技術では、既存インプラントの範疇を超えた完全なカスタムメイドインプラント（フルカスタムメイド)の製作も現実的には可能であるが、これらは 1 点 1 点が異なる形状をしており、その 1 つ 1 つに関して評価をすることは非常に困難である。そのため、部分部分でその部位における既存インプラントの基準をクリアしていれば「良し」とするのが妥当と考える。既存インプラントがない部位に関しては検討が必要である。

例えば、臼蓋部の骨腫瘍患者において、病巣摘出後の臼蓋を補う、①臼蓋カップ＋②骨補填スペーサー＋③固定に用いるプレートといったカスタムメイドインプラントを想定する。下図は Mobelife 社ホームページ（http://www.mobelife.be/)より引用。



この場合、①②③の各部分が、既製品の臼蓋カップ、補填スペーサー、プレートの強度等

のもっとも小さな弱い規格のものの基準を上回っていれば、「安全性あり」と判断すべきである。現実に製作されるカスタムメイドインプラントの完成品の 1 つ 1 つに対して力学試験を求めるのは、インプラントの納期が遅れ、またインプラント製造メーカーへの多大な負担となりかねないため、現実的に困難と考える。特に骨腫瘍患者では、他に代替インプラントや代替治療が存在せず、インプラントの納期が遅れることは患者への非常なデメリットである。製造プロセスの中で有限要素解析 (Finite Element Method、FEM)を行い、強度や応力集中の有無の判定を行う程度が限界であろう。

7. 臨床試験時に評価すべき項目

大きな骨欠損を生じた患者において、それを補填する積層造形法によるカスタムメイドインプラントは臨床的に非常に有用であるが、個々の症例でそれぞれ適合するインプラントの形状は異なる。それぞれの症例が特殊な条件であり、治験においてまとまった症例数を確保することは不可能である。先進医療等で、臨床例を積み重ね有効性を確認する必要があると考える。

a) 安全性

・インプラントデザインの妥当性
　骨との固着方法
　固着補強材料（スクリューなど）の位置、デザイン、本数
　接合部の固着方法
・早期合併症
　ゆるみの有無
　感染の有無
　破損の有無

b) 有効性

・作成されたインプラントの再現性
　設計段階の 3 次元 CAD モデルと、最終的なインプラントの間での再現性
　実際の骨へのフィット具合
・作成されたインプラントの有効性
　骨との接合部における生物学的固着獲得の有無
　短期臨床成績

8. 将来への展望

個々人で異なる病態に対して、理想的な治療方法は個別化(カスタムメイド化)である。骨腫瘍や感染、外傷、先天異常、人工関節置換術後等の大きな骨欠損を生じる状態では特にその必要性が高い。「3. 適用可能な疾患」の中で挙げた疾患においては、その希少性のため、

従来の製造行程では、インプラントの製造に開発コスト・時間がかかり、また薬事申請・承認申請も難しいことから、これまで開発が困難であった。金型を必要とせず、3 次元データから直接インプラントの製造が可能な 3 次元積層造形技術の登場によって、多品種・少量生産が可能となり、カスタムメイドインプラントの実用化が現実の物となった。造形品の精度や機械的強度、長期成績など考慮すべき課題もあるが、本評価指標が手助けとなり、より多くの患者に、治療成績の向上、治療の低侵襲化、治療期間の短縮および社会への早期復帰等の恩恵がもたらされることを期待する。

【参考】

1) 高生体適合性（カスタムメイド)人工股関節の開発ガイドライン 2012
平成 24 年 8 月　経済産業省
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html

2) カスタムメイド人工関節開発ガイドラインの策定動向
岡崎 義光. 日本人工関節学会誌. 42: 479-480, 2012

3) Arcam AB 社ホームページ, http://www.arcam.com/

4) Mobelife 社ホームページ, http://www.mobelife.be/

5) Biomet 社 PMI ホームページ, http://www.biomet.com/orthopedics/pmi/

6) Medacta 社ホームページ, http://www.medacta.com/ja

7) 高生体適合性（カスタムメイド)骨接合材料の開発ガイドライン 2010
平成 22 年 11 月　経済産業省

8) 高生体適合性（カスタムメイド)人工股関節の開発ガイドライン 2012
平成 24 年 8 月　経済産業省

9) 高生体適合性（カスタムメイド)人工膝関節の開発ガイドライン 2012
平成 25 年 3 月　経済産業省
6)-8) www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html

10) 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 1215 第 1 号（平成 22 年 12 月 15 日）

11) 整形外科カスタムメイド人工股関節に関する評価指標
薬食機発 1207 第 1 号（平成 23 年 12 月 7 日）

12) 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
薬食機発 1120 第 5 号（平成 24 年 11 月 20 日）

7：脊椎用インプラント

京都大学大学院医学系研究科感覚運動系外科学講座整形外科
松田　秀一

1. 総論

三次元積層造形法（以下本法）は、三次元画像データを正確に実体化する技術であり、近年では金属を含めた様々な材料でミクロン単位の正確な三次元造形が可能となっている。本法は、CT や MRI に代表される医用三次元画像（3D medical imaging）の技術と組み合わせることで、患者個々の病態に合わせたインプラントを用いた patient-oriented な運動器疾患治療を可能にする。これにより、従来の既製品のインプラントに無理に合わせて手術を行うような治療、つまり device-oriented な治療体系からの脱却が期待される。本法の運動器疾患治療における応用範囲は幅広く、四肢、脊椎及び骨盤をふくめ全身に及ぶ。脊椎分野では、とくに脊椎固定術用インプラントへの応用が期待され、従来の既製品の椎体間ケージ、人工椎体と比較すると、骨切除の最小化、手術時間及び術中出血量の減少、採骨の省略、支持性の向上など、多くの利点を挙げることができる。すでに国内においても、一部の企業や大学により本法により造形された脊椎インプラントの臨床試験が開始され市販に向けての準備が進められているが、承認申請のための評価指標が存在しないという問題がある。以上の状況を鑑みて、本評価指標では、脊椎用三次元積層造形インプラントの品質、有効性及び安全性に関する必要事項及び承認申請に際し留意すべき事項を定めた。

2. 国内外における開発及び許認可状況

国外：現時点で、海外該当当局の認可を得た脊椎用三次元積層造形インプラントは存在しない。

国内：京都大学整形外科、中部大学生命健康科学部、佐川印刷株式会社及び京セラメディカル株式会社の共同研究により、患者の病態に合わせた形状及び機能を有する脊椎用三次元積層造形インプラントを用いた脊椎固定術についての臨床試験が進行中である。従って、同グループの積層造形の技術は、手間とコストを無視すれば実用化レベルに到達している。しかし、この臨床試験では、独自に定めた指標に基づいて京都大学医学部医の倫理委員会の承認を受けて進められているものであるため、市販に際しては当局の承認を得る必要がある。

3. 適用可能な疾患

脊椎固定術の適応となる脊椎慢性疾患全般が対象となる。とくに、椎体間固定術（従来であれば椎間ケージを使用するもので前方進入、後方進入いずれも対象となる）、椎体置換術（前方侵入、及び後方侵入）さらに、椎弓及び横突起上への骨移植を行うような疾患な

どが当てはまる。脊椎外傷においても、前記の手術を行う病態であれば適応となりうるが、手術までの待機期間による。

4. 設計手法

① 画像データの取得（医療機関）

脊椎用三次元積層造形インプラントを実際に使用する医療機関にて疾患部位の画像データを取得する。脊椎インプラントにおいては、通常スライス厚 1.3mm 以下の CT 画像を使用するが、MRI を使用しても同等の画質の骨画像情報が取得可能であれば代用可能である。FOV(field of view)値については該当部位が収まる最小値とする。例えば、頚椎では FOV110mm(0.21mm/pixel)、変形を伴う胸腰椎疾患においては 160mm(0.31mm/pixel)程度となる。骨盤については大きな病変では FOV300mm(0.59mm/pixel)程度までは許容される。

② インプラントの粗デザイン（担当医師）

インプラントのデザインは、脊椎用三次元積層造形インプラントを実際に使用する医師の依頼のもとに行う。担当医師は患者の CT 画像データをもとに、疾患部位の三方向 MPR(multi-planar reconstruction)像（横断像、矢状断像、冠状断像）上で、想定するインプラント形状の素案をデザインし、企業の設計者にインプラントの三次元形状の設計を依頼する。椎間固定、椎体置換術などでは、インプラント外形状は比較的均一なものとなるため、考え得るすべての形状のテンプレート（マクロ形状）をあらかじめ準備しておき、骨との接触部のみカスタム化するなど、セミカスタム化が可能である。

③ インプラント設計（企業及び担当医師）

a. データの取り扱い

医療機関より CT 画像データ（匿名化された DICOM データ形式）の提供をうけ、担当医師によるインプラント形状の素案を元に設計を行う。個人情報保護法に基づき、データの取り扱いには細心の注意を払う。

b. 骨形状データの抽出と確認

画像情報の二値化（CT 画像データから三次元骨形状データの抽出する操作）としては、CT 値の濃度勾配に対して適切な閾値を設定して一意的に二値化を行う方法が一般的である。しかし、この方法では部位や骨質などにより骨形状の正確な再現が困難な部位が存在する。そのため、画像データ全体の粗な二値化後に局所の一定範囲内で二値化を追加する方法、スムージング処理を追加する方法など、様々なアルゴリズムによる二値化方法が提案されているが、最終的には目視と手作業による微調整が必要となることもまれでない。二値化後の三次元形状データは、3D プリンターによる造形や、各種 3D-CAD ソフトでの

設計のためにSTL(STereoLithography)ファイル形式などへの変換が行われるが、その際にも骨形状データの形状再現性が損なわれる可能性がある。従って、最終的にインプラントをデザインする際に使用した骨形状データ（STL ファイルなど）について、インプラントの設置部位の骨形状を正確に反映しているか、CT 画像との重ね合わせを行って目視による確認を行う。特に、二値化の際の再現性が劣る可能性が高い、以下の症例については、担当医師も確認することが望ましい。

・ 骨粗鬆症患者（高齢女性やステロイド内服症例）。
・ CT 画質の低下の生じやすい、上位胸椎又は仙椎への適応症例。
・ すでに埋入されているインプラント（整形外科手術、歯科手術など）によるアーチファクトのため CT 画質の低下が生じている症例。

＊インプラント設置部位の骨形状データの正確な抽出が困難な症例では、本法の適応は禁忌である。

c. インプラント設計

各種 3D-CAD ソフト上で、インプラントの設計を行う。あらかじめ、力学的特性、生物学的安全性の担保された基本構造を準備しておき、設計に際しては基本構造を組み合わせてインプラント全体の形状を設計する。準備する基本構造としては、各種多孔構造（骨癒合を目指す部位で、気孔率、気孔径のバリエーションがあって良い）や緻密（強度が必要な部位）などのミクロ構造や、前出のセミカスタムインプラントにおけるテンプレート化されたマクロ構造などが想定される。

ミクロ基本構造については、力学的試験用のサンプルを造形し、前もって物性評価を行っておく。設計されたインプラントについて、ミクロ基本構造の力学的物性に基づいた FEA を行い、生体内に埋入後のインプラントに生じる応力を解析することで、破壊試験の代用を認める。

インプラントの最終デザインについて依頼医師の承認を得た後、各造形機による造形のための、造形方向の設定、サポートの追加などを行うが、この工程についても、造形物の形状及び力学的強度に影響を与えることが知られており、プロトコル化されていることが望ましい。

d. 造形されたインプラントの造形精度の確認、強度の確認

・造形精度の確認については、三次元スキャナー、マイクロ CT などにより造形したインプラントの形状の三次元計測を行い、インプラントデザインデータ(STL ファイル)との形状比較を行う。三次元スキャナーでは、内部の形状評価は不可能であるが、造形精度が特に重要となるのは外形状であり三次元スキャナーのみでの評価も許容される。

・強度評価については、造形されたインプラントごとに治具を作成して破壊試験を行うことは現実的でないと考えられ、完成品の個別の力学的試験については任意とする。造形ロットごとに、前述の基本ミクロ構造を有する破壊試験用のサンプルを造形して強度試験を行うこと、設計時のインプラントデータを用いた FEA を行うこと、により完成品の強度を担保する。

e. 評価すべき安全性項目

前述のミクロ基本構造については、GMP 基準で評価用サンプルを造形し、既製の人工骨や金属製インプラントなどと同等の、物性評価、力学的特性評価、生物学的安全性評価（動物埋植試験、細胞毒性試験等）を行うことを原則とする。以下にその例を示す。

多孔部：物性（気孔率、気孔径、圧縮強度）、生物学的安全性評価
緻密部：物性（緻密度、曲げもしくは引張り強度）、生物学的安全性評価

5. その他、考慮すべき項目

a) 材料の評価指標について

チタン（純チタン、チタン合金）粉末の成分（純度、組成比、粒度分布等）については、現時点で使用可能な標準規格は存在しない。そのため、現実的に調達可能なチタン粉末メーカーのカタログ規格の代用を認める。チタン粉末の成分の変化に伴い最終製品の特性が変化する可能性があるので、最終製品の特性が規格内となることが確認されたチタン粉末について、化学組成や粒度などの値を申請書に記載する。しかし、最終製品の成分及び強度が保証される限り、原料の粉末成分については強く規制するものではない。

b）有効性及び安全性評価

カスタムデザインとなることによる有効性については、前臨床試験にて明らかにすることは困難であり、理論的検討にとどまるものと考えられる。また、治験もしくは市販後の臨床試験などで有効性を示すには症例数を多くする必要があること、骨盤再建などのまれなケースでは症例数を増やすこと自体が困難であり、従来法と比較しての有効性を示す臨床試験は認可前には不可能と考えられるため、市販後の課題となる。

c）治験の必要性についての指標

すでに同様のコンセプトのインプラントがすでに既製品として市販されている適応部位については、本法を採用することによって新たに生じるリスクは、ほとんど無いと思われる。したがって、既製品と同等の材料条件、力学的強度、生物学的安全性基準が満たされれば、治験の必要性はない。具体的には以下の適応部位となる。これらについては、市販後の初期の症例について、安全性を個別に評価する。安全性評価としては、インプラント

に起因する有害事象（インプラントの破損等）が起こらないということを確認する。

・椎間固定用インプラント：チタン金属、PEEK
・　人工椎体：チタン金属

一方、既製のインプラントでは対応困難で、本法によって新たな治療法の可能性が広がるような新規の適応部位（脊椎-骨盤再建など）については、治験に近い形での臨床試験をおこなうことが理想的である。しかし、そのよう症例における本法の有益性は非常に高いものの、症例数は限定されてしまう。このような、いわゆる orphan disease に対する本法の適応に治験を求めることは、コストの点からも企業負担が大きすぎ、新規治療の開発への道を閉ざすことになりかねない。そのため、以下の条件を満たすことで、新規の適応部位への認可を考慮する。

・　既製品と同様の適応部位などで、すでに本法の市販を行っている実績があること。
・　本法による脊椎インプラントの使用経験を 5 例以上有する医師が使用すること。
・　先進医療の申請を行うこと。

d) 将来展望

三次元積層造形法は、複雑な形状の金属製インプラントを比較的安価に製造することができ、デバイスのカスタムメード造形による patient-oriented な運動器疾患治療を実現するという点で大きな将来性を持っている。しかし、現時点では積層造形法で作製した脊椎用デバイスは汎用型ですら存在せず、積層造形法によるカスタムメードデバイスの市販には超えるべきハードルが非常に多い。そのため、三次元積層造形インプラントの全体評価指標を参考に、まずは積層造形法で作製した汎用型脊椎デバイスの市販を行った後、本脊椎インプラントの指標を参照してカスタムメードデバイスの市販を目指す事が現実的であろう。

８：カスタムガイド編

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
村瀬　剛

1.　総論

カスタムメイドカッティングガイドは、人工関節の設置や種々の骨切り術などの整形外科分野における骨切りが伴う手術において、術前計画通りに骨切りを実行できるように患者個々に設計製造された手術器械である。

術前計画は、CT・MRI データを用いた三次元コンピューターシミュレーションによって立案される。ガイドは、骨の特徴的な表面的な形状に正確に嵌合し、ガイドに設置されたスリットやドリル孔によって計画に基づいた骨切やドリリングが実施できるよう設計される。3D プリンターに代表される三次元造型機によって設計データから作成された樹脂製のガイドが実際の手術に用いられる。光学センサーを用いた手術ナビゲーションシステムが同様の目的で実用化されているが、カスタムメイドカッティングガイドはより簡便で実用的な手術支援技術として普及しつつある。

本技術が正しく使われるためには、手術シミュレーション、ガイドの設計、製造、ガイドの骨表面への設置、ガイドを用いた骨切やドリリングが正確に行われること、製造に用いられる材料の安全性、などを評価する必要がある。

2.　国内外における開発及び許認可状況

・海外の開発・許認可状況

海外での開発状況は日本に先行しており、多くの主要インプラントメーカーは自社のカスタムメイドカッティングガイド製品を所有している。製品の適用症例は人工膝関節置換術を対象にしたものがほとんどである。下記に代表的な製品を挙げる。（日本でも承認を取得しているものは後に挙げるので除く。）

①「Patient Specific Instruments」Zimmer 社　(MRI)

(http://www.zimmer.com/en-GB/hcp/knee/product/patient-specific-instruments.jspx)

②「TruMatch」Depuy Synthes 社（CT）

（http://www.depuy.com/healthcare-professionals/product-details/trumatch-personalized-solutions）

③「PROPHECY」Wright Medical 社（CT, MRI）

（http://www.whichmedicaldevice.com/by-manufacturer/133/295/prophecy-knee-guides）

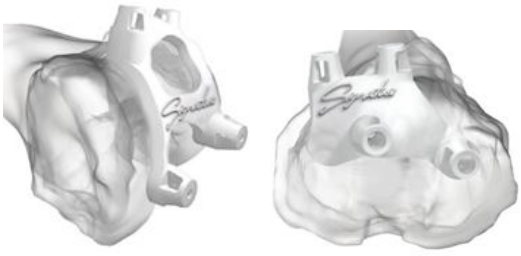
④「iJig」ConforMIS 社（CT）

（http://www.conformis.com/customized-knee-implants/image-to-implant-process/）

・国内の開発・許認可状況

国内においては、カスタムメイドカッティングガイドに該当するものとして、一般的名称「患者適合型単回使用関節手術用器械」、「患者適合型単回使用骨手術用器械」が薬事上の区分として設立されており、以下の品目が承認を取得している。上肢矯正骨切り術に使用されるナカシマメディカルの「上肢カッティングガイド」を除くと、全て人工膝関節置換術に使用されるものであり、海外でも使用実績がある。バイオメット・ジャパン社の「Signature　オックスフォード　ガイド」は単顆型人工膝関節置換術への使用を想定した製品である。

①「Signature　ガイド」　バイオメット・ジャパン社（CT, MRI）



（http://www.biomet.com/orthopedics/productDetail.cfm?category=2&product=242）

②「Otismed ShapeMatch　カッティングガイド」日本ストライカー社（MRI）

（http://www.whichmedicaldevice.com/by-manufacturer/68/271/shapematch-cutting-guides）

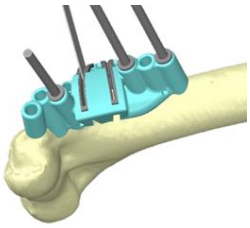
③「MyKnee　カッティングブロック」メダクタジャパン社（CT, MRI）

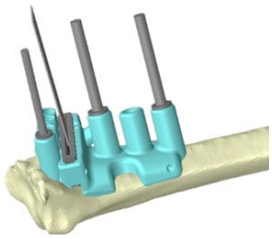
（http://www.medacta.com/en/japan/news/news/single?newsid=779&t=myknee-patient-matched-cutting-blocks-there-whole-world-beyond-it）

④「VISIONAIRE　PMI　システム」スミス・アンド・ネフュー　オーソペディックス社（MRI）

（http://snvisionaire.com/）

⑤「上肢カッティングガイド」ナカシマメディカル社（CT）





⑥「Signature　オックスフォード　ガイド」バイオメット・ジャパン社

（http://oxfordknee.com/signature.cfm）

3.　適用可能な疾患

現在は人工膝関節置換術、上肢矯正骨切り術を対象にした製品が国内で承認を取得しているが、理論的には他関節の人工関節置換術等にも応用が可能である。

4.　インプラントを作製する企業の状況

a）開発企業の状況

国内において承認を取得している企業は、バイオメット・ジャパン社、日本ストライカー社、メダクタジャパン社、スミス・アンド・ネフュー　オーソペディックス社、ナカシマメディカル社の 5 社である。海外においてはこれら（ナカシマメディカルは除く）に加えて、Zimmer 社、Depuy Synthes 社、Wright Medical 社、ConforMIS 社等の企業の製品が使用されている。

b）設計製造手法（患者データの取り込み方、三次元構築のアルゴリズム等）

CT や MRI などの三次元的な撮像方法で撮影された医用画像に基づき、専用のソフトウェアにて患部の 3D の骨モデルを構築する。次に、専用ソフトウェアにて術前計画を行い、骨切りやドリリングの位置を決定する。最後に、計画した位置で骨切りやドリリングが実行できるよう、手術器械の骨切りスリットや固定ピンの位置等を設計する。また、構築した骨モデルに嵌合するように嵌合部の形状を設計し、実際の手術時には決められた位置に手術器械を嵌合させることで、骨切除位置を一意に決定することができる。製造には 3D の CAD データから直接実物のモデルを造形できる三次元造形システムを使用する。

c）設計製造時に求められる精度、再現性（有効性）

一品毎に設計したガイドの形状・寸法が製造工程で変化してしまうと、術中にガイドが適切に骨に嵌合しないリスクが考えられる。よって、製造後の製品形状が設計段階の形状と相違ないことが求められる。

また、製品形状は患者の医用画像から構築した 3D 骨モデルの形状を基にしているため、3D 骨モデルが実際の骨形状と相違ないことについても確認が必要である。模擬骨、屍体骨、（動物骨）などを用いて試験でコンピューター骨モデルの精度を証明し、それと同等あるいはそれ以上の撮影条件を用いる（CT 機種については検出器列数、撮影条件ではスライス厚、管電流、管電圧、スライス厚、ピッチ、スピードなど）。ノイズ除去、スムージング技術を用いる場合には、それらの処理を行った上でコンピューター骨モデルの精度を証明する必要がある。

ガイド設計の基礎となるデータ取得方法には、CT と MRI がある。MRI は CT に比べて、軟骨が描出可能である利点を有する一方、空間分解能が劣る。従って以下の点に留意する。

・関節軟骨が一定上残っている場合には CT ベースのガイドを関節面にガイドを接地させて使用することには正確性の面で限界がある

・関節軟骨が摩耗した変形性関節症では関節面にガイドを接地させて使用することは可能と考えられる。
・MRI は軟骨描出ができると言う点で優れているが、空間分解能が劣るために、皮質骨・軟骨面を含めた 3D 骨モデルの精度評価が必要である。

5. 原材料に関して考慮すべき項目

a) 原材料の物理的特性

承認前例のない原材料を使用する場合は、力学試験で当該原材料の物理的特性について評価する。また、物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合には、その工程を経た後の材料について評価する。

b) 原材料の生物学的安全性

承認前例のない原材料を使用する場合は、薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」を参考に、JIS T 0993-1 または ISO10993-1 に準拠して評価する。基本的には一時的接触による評価で十分であるが、製品の摩耗粉が骨切り時の損傷等で体内に残存するリスクがある場合には長期的接触を考慮した評価も必要となることも留意する。

6. 作製されたカスタムガイドについて考慮すべき項目

a) 手術の精確性

製品を使用した場合の骨切やドリリングが、術前計画通りに実行できることを検証する。本評価は実臨床で使用した場合において担保すべきであるが、非臨床試験によって実臨床に使用した場合にも問題なく使用できることを説明できる場合には、非臨床試験データで代用することが出来る。

非臨床試験としては、実際の手術に極めて近い条件で行われる新鮮屍体を用いた模擬手術で得られたデータは信頼性が高いと言える。一方、乾燥屍体骨や模擬骨を用いた実験では、軟部組織の影響がない条件で行われたことを考慮する必要がある。

b) 形状・寸法の安定性

一品一品設計した形状・寸法が製造後から実際に使用されるまでに変化してしまうと、術中に製品がうまく骨に嵌合しないリスクが考えられる。そのため、原材料の安定性を考慮して製品の使用期限を設定し、製造後から使用期限までに製品の形状・寸法が変化しないことを確認する。既承認品のカスタムガイドと同一の原材料・製造方法を使用する場合には、確認は必ずしも必要ではない。適用対象になる患者の年齢によっては画像撮影時から手術時までに骨成長により骨が変形し、製造した製品が嵌合しないことも考えられるため、製品の使用期限の設定には適用症例となる患者の年齢層にも留意する。

c) 術中の堅牢性

骨切り時のブレードの接触等で製品の形状、構造が損なわれないことを検証する。または、製品の構造や形状等の工夫によりそのようなリスクが起きないことをリスクマネジメントできている場合にはその説明をすることで代替とする。

d) 滅菌の有効性

製品が滅菌済で供給される場合には、以下の事項を満たすものとする。

d-1) 無菌性

既成の手術機器と同等の基準に準ずる。

d-2) 残留エチレンオキサイド

既成の手術機器と同等の基準に準ずる。

7. 臨床試験時に評価すべき項目

5. a) b)、6. a)に述べたように、非臨床の評価にてカスタムガイドに求められる要求事項の評価が十分にできる場合には、必ずしも臨床評価（治験）を要さない。

8. 将来の展望

三次元的に正確な骨切操作やインプラントの設置は、良好な手術成績を安定的に達成するための重要な要素である。カスタムメイドカッティングガイドは、医療機関にとっては導入が容易で、術者にとっては直感的な使用が可能である、という意味において有望な手術支援技術である。急速に発展を続けるコンピューター関連技術や三次元造型技術をタイムラグなく実際の製品に反映するためには、継続的に開発・改良に取り組むともに明確な評価指標に基づいて薬事承認作業が迅速に行われることが望まれる。

一方、比較的新しい技術であるために、臨床的有用性、費用対効果、手術ナビゲーションなど他の新規技術との使い分け、などに関しては一定期間をおいて再評価されるべきであろう。

いずれにしても、積層造形技術の進歩と普及によりもたらされた本手術支援方法は、骨関節関連手術の治療法や治療成績を変える可能性を持つ新たな選択肢として今後も注目していく必要がある。

９：人工股関節

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学
坂井　孝司

1.　総論

整形外科領域において、体内埋め込み型のインプラント（薬事法上の医療機器）は、広く臨床応用され、我が国の医療及び国民の生活の質の向上に貢献している。特に、股関節は人の生活の基礎となる体幹の支持、歩行などに欠かせない身体組織であり、人工股関節全置換術・人工骨頭置換術によってこれまで良好な臨床成績が得られてきた。

新たな技術の著しい進歩により、より優れた生体親和性インプラントの製造が可能となってきている。新しい技術の一つである三次元積層造形法により作成された人工股関節インプラントは、より優れた臨床成績が期待でき、患者及び医療関係者を含め医療経済上においても有益と考えられる。なお、人工股関節インプラントは、寛骨臼用インプラントと摺動部を含めた大腿骨用インプラントからなる。

本評価指標においては、臨床的必要性が高い人工股関節について、三次元積層造形法により作成されたインプラントの品質、有効性及び安全性に関する必要事項及び承認申請に際し留意すべき事項を挙げる。

2.　国内外における開発及び許認可状況

・海外の開発・許認可状況

海外での開発状況は日本に先行している。製品の適用症例は人工股関節全置換術を対象にしたもので、下記のメーカーではカスタムデザインのインプラントを製造・販売している。

Mobelife (Leuven, Belgium)　レーザー（http://www.mobelife.be)
Ossis (Christchurch, New Zealand)　電子ビーム（http://www.ossis.co.nz/index.html)
Adler Ortho (Milano, Italy)　電子ビーム（http:;//www.ad;erortho.com)
Exactech (Florida, USA)　電子ビーム（http://www.exac.com/)

【参考】切削法によるカスタムインプラントを製造・販売しているメーカーを列挙する。
Stanmore Implant (Elstree, UK)
(http://www.stanmoreimplants.com/custom-hip-implants.php)
Scandinavian Customized Prosthesis (SCP, Trondheim, Norwey)
(http://www.scp.no/Default.asp)
Biomet (Warsaw, USA)
(http://www.biomet.com/orthopedics/pmi/)

Symbios (Yverdon-Les-Bains, Switzerland)
(http://www.symbios.ch/en/p_hanche/avantages.htm)
Orthodynamics Ltd (Gloucestershire, UK)
(http://www.orthodynamics.co.uk/custom-services/cannulok/)

・国内の開発・許認可状況

国内においては、インプラントメーカーの一つである Lima 社(Udine, Italy, http://www,limacorporate.com)が寛骨臼用インプラントを承認され販売している。大腿骨用インプラントについては積層造形法によるインプラントは承認・販売されていない。

①「DELTA TT CUP」　日本 Lima 社（京セラ社からも Scrum TT cup として販売)
②「DELTA ONE TT CUP」　日本 Lima 社
③「DELTA REVISION TT CUP」　日本 Lima 社

3.　適用可能な疾患

変形性股関節症、特発性大腿骨頭壊死症、急速破壊型股関節症、関節リウマチなどに伴う股関節炎などに対する、人工股関節全置換術、人工骨頭置換術に用いるインプラントである。また人工股関節再置換術にも適応があり、特に骨欠損を生じ通常の初回用人工股関節インプラントでは対応困難な例に有用と考えられる。

4.　インプラントを作製する機器について

a) 機器及び開発企業の状況（調査のみ）

積層造形機として EBM S12, A1, A2, Q10（Arcam AB 社、Mölndal, Sweden, http://www.arcam.com）が使用されている。EBM　Q10 が最新機種で、ビーム間の幅が小さく設計精度の進化が期待されているが、本邦には現時点で存在しない。

b) 設計製造手法（患者データの取り込み方、3 次元構築のアルゴリズム等）

患者データは CT 撮像（helical CT）により得られ、DICOM 形式によるデータとして保存されるのが一般的である。CT データに関しては匿名化し個人情報が表出されることがないようにする。人工股関節作成に関して MRI 撮像によるデータを基にしたインプラントは

渉猟する限り現時点では皆無である。

CT 撮像領域は骨盤：腸骨~坐骨、大腿骨：大腿骨頭～大腿骨顆部を含む範囲である。撮像条件として、slice thickness は 1-3 mm の範囲で、slice 間 gap は 2-3 mm の範囲で用いられることが多く、Field of view (FOV)は症例のサイズにもより欧米では 38-44、本邦では女性例が多いこともあり 36 程度である。電圧は 120 kV、電流は骨盤部で 200 mA、膝以遠では 100 mA 程度が一般的である。

DICOM 形式による患者 CT データは STL file に変換され、 製作ソフトによって骨の 3 次元モデルが構築されるのが一般的である。また製作した骨モデルに適合した 3 次元 CAD モデルを作成する。制作ソフトとして MIMICS (Materialise, http://www.materialise.com) が汎用されているが、その他にも

・Analyse (the Clinique Mayo Amira, http://amira.zib.de)
・3D Doctor (http://ablesw.com/3d-doctor)
・BioBuild (Anatomics, http://www.qmi.asn.au/anatomics)
・SliceOmatic (TomoVision, http://www.omovision.com)

などがある。スムージング処理は報告によって様々で、統一された方法はない。

骨皮質の閾値に関しては部位や症例の大きさによっても異なり、150 HU～600HU と報告により幅がある。

【参考資料】

1) ConforMIS, Inc. CT Protocol Reference Guide. pp1-13,2008.
2) Biomet Patient matched implants. CT protocols.
3) Bagaria V, et al. Chapter 1: Medical applications of rapid prototyping – A new horizon. In Advanced applications of rapid prototyping technology in modern engineering. Eds Hoque M, InTech, pp1-20,2011.
4) Sugano N, et al. Accuracy evaluation of surface-based registration methods in a computer navigation system for hip surgery performed through a posterolateral approach. Comp Aid Surg 2001; 6: 195-203.

c) 作製時に求められる精度・再現性・有効性

STL データをもとに積層造形機にて人工股関節を作成する際に求められる精度は、少なくとも 400 μm 未満は必要と考えられる。EBM S12 仕様では、造形精度は 400μm 程度である。作製されたインプラントモデルに関して、コンピューター上での設置シミュレーションにて適切な設置が得られるか検証する必要がある。

【参考資料】

5) 未来型人工関節を目指して　-その歴史から将来展望まで-　吉川秀樹・中野貴由・松岡

厚子・中島義雄編　日本医学館　2013.

5.　原材料に関して考慮すべき項目

a) 原材料の物理的特性

化学組成、金属組成、結晶性、内部欠陥の評価、原材料の引っ張り強度、疲労強度試験が重要な項目となる。物理的特性に影響を与える製造工程（滅菌等）を含む場合には、その工程を経た後の材料について評価する。Arcam AB 社が供給している積層造形機用の金属粉末は、Titanium Ti6Al4V, Titanium Ti6Al4V EL1, Titanium Grade2, Cobalt-Chrome, ASTM F75 の 4 種類であるが、Titanium Ti15Zr4Nb4Ta を使用した金属片の報告もある。

b) 原材料の生物学的安全性

ISO (Ti-6Al-4V:5832-3, Co-Cr-Mo:5832-4, 5832-6, 5834-12 など）, ASTM (Ti-6Al-4V: F-1108-04, F1472-02, F1580-12, Co-Cr-Mo: F75-07, F799-11, F1537-11 など)、JIS 0304(溶出試験)が必須となる。インプラントに残留する金属粉による生物学的影響について留意する必要がある。

【参考資料】

5) 未来型人工関節を目指して　-その歴史から将来展望まで-　吉川秀樹・中野貴由・松岡厚子・中島義雄編　日本医学館　2013.

6.　作製されたインプラントについて考慮すべき項目

a) 製作時に求められる精度・再現性（構造、デザイン、強度等）

多孔質表面について、骨形成の点からインプラント表面の孔の直径は 50~400 μm が望ましいと報告されている一方、1000 μm 以上の多孔質表面を有する大腿骨用インプラントでも良好な骨形成を得たとする報告はある。設計精度は前述のとおり、少なくとも 400~500 μm 未満は必要である。

なおカスタムインプラントのデザインについて以下に要件を列挙する。

寛骨臼用インプラント

・カップシェルの直径
・カップシェルの幅
・フランジ・補強部のデザイン
・スクリュー孔の位置と数

大腿骨用インプラント

・ステムの長さ
・ステムの太さ

・ステムの弯曲
・ステム遠位部の形状（スリットのデザイン）
・スクリュー孔を有する場合、位置と数
・表面処理の種類
・表面加工の範囲
・ステムネック部の直径
・ステムネック部の頚体角
・ステムネック部のオフセット
・ステムネック部の骨頭接合部形状

【参考資料】

6) Albrektsson T, et al. Osseointegrated titanium implants. Reqirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. Acta Orthop Scand. 1981; 52：155-170.
7) Haddad RJ Jr, et al. Biological fixation of porous-coated implants. J Bone Joint Surg Am. 69: 1459-1466, 1987.
8) Sugano N, et al. Spongy metal Lübeck hip prostheses for osteoarthritis secondary to hip dysplasia. J Arthroplasty. 1994; 9：253-262.
9) Matsui M, et al. The metal cancellous cementless Lbeck total hip arthroplasty. Five-to-nine-year results. J Bone Joint Surg Br. 1998; 80：404-410.
10) 平成 21 年度次世代医療機器評価指標作成事業　カスタムメイド分野審査 WG 報告書 平成 22 年 3 月.
11) 整形外科カスタムメイド人工股関節に関する評価指標　薬食機発 1207 第 1 号（平成 23 年 12 月 7 日）

b)　物理的、化学的特性及び生物学的、機械的安全性の評価

気孔率に関しては骨形成の観点から 30~70 %が望ましいとする報告がある。一方で気孔率が高くなると力学的強度が減少するため、力学的安全性を担保するには 30~40 %が適当とする報告がある。

【参考資料】

6) Albrektsson T, et al. Osseointegrated titanium implants. Reqirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. Acta Orthop Scand. 1981; 52：155-170.
7) Haddad RJ Jr, et al. Biological fixation of porous-coated implants. J Bone Joint Surg Am. 69: 1459-1466, 1987.

b-1) インプラントの堅牢性

インプラントが ISO（ISO 7206-4 2010 年版）や ASTM1440 に準じた十分な力学的強度を有することを検証する。または製品の構造や形状等の工夫によりそのようなリスクが起きないことをリスクマネジメントできている場合にはその説明をすることで十分である。

b-2) 形状・寸法の安定性

良好な設計精度のもとで、インプラントのマクロデザインに関する形状・寸法の安定性を担保する必要がある。

b-3) 滅菌の有効性

多孔質表面では表面積が大きくなり、滅菌過程が重要となる。

c) 有効性

7. 臨床試験時に評価すべき項目

既存インプラントと同等あるいはそれを上回るインプラントの安全性（物理的・化学的・生物学的）が FEA（応力集中部の数値を算出）や疲労強度試験によって担保されれば、治験の必要は必ずしも必要ではないかもしれない。

a) 安全性

生物学的安全性・物理的安全性（ISO 7206-4 や ASTM1440 に準じた疲労強度を有すること）を担保し、既存の人工股関節よりも安全性に劣る点があってはならない。

b) 有効性

臨床成績において、既存の人工股関節よりも有効性に劣る点（ゆるみ・破損）があってはならない。

【参考資料】

5) 未来型人工関節を目指して -その歴史から将来展望まで- 吉川秀樹・中野貴由・松岡厚子・中島義雄編 日本医学館 2013.

11) 整形外科カスタムメイド人工股関節に関する評価指標 薬食機発 1207 第 1 号（平成 23 年 12 月 7 日）

8. 将来への展望

三次元積層造形法による金属インプラントが作製可能となり、生物学的・力学的安全性が担保されれば臨床適応は可能な段階となってきた。ただし、安全性を検証する以前の段階である、骨格データを抽出する際の CT 閾値や、モデル作成ソフトに関する諸条件についても今後の整備が必要である。例えば骨皮質輪郭抽出における CT 閾値について、症例の年

齢・性別・体格により骨皮質・海綿骨の状況は異なり、症例ごとに骨皮質の閾値設定が必要となることも考えられる。こうした検証には、新鮮屍体骨を用いた CT 撮像・CT 値を設定した皮質骨の抽出・骨モデル及びインプラントデザイン・インプラント試作・インプラント設置にいたる一連の過程を検証する必要があるかもしれない。

また、摺動部に関しても三次元積層造形法を用いたインプラントの作製が行われる場合には、wear に関する hip simulator 試験を行い、従来の結果と同等か上回ることを検証する必要がある。

三次元積層造形法によるインプラントとして、まず多様なサイズを有するレディメイドのシステムが作製・認可され、必要に応じてミニマムカスタマイズしたカスタムメイドインプラントを作製していくという流れが、整形外科カスタムメイド人工股関節に関する評価指標でも示されており、現実的と考える。治験の必要性について、生物学的・力学的安全性が十分に担保されれば、必ずしも必要ないと考える。

V. 調査事項

Task Force からの調査報告

平成 25 年度　厚生労働省
次世代医療機器評価指標作成ワーキンググループ

人工骨開発の現状

平成 26 年 1 月

「人工骨開発の現状」調査タスクフォース

平成 25 年度　厚生労働省　次世代医療機器評価指標作成ワーキンググループ
「人工骨開発の現状」調査タスクフォース報告書

目　次

1. はじめに・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 99
 1.1 調査研究の目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 99
 1.2 調査研究計画の概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 99

2. 文献調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 100
 2.1 概要・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 100
 2.2 文献調査方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 100
 2.3 人工骨開発の研究に関する文献調査結果 ・・・・・・・・・・・・ 101
  2.3.1 基礎 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 101
  2.3.2 臨床 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 101
  2.3.3 成形技術 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 120

3. 特許に関する調査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 122

4. 製品に関する調査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 160
 4.1 セラミックス人工骨製品に関する調査結果 ・・・・・・・・・・・ 160
 4.2 骨ペースト製品に関する調査結果 ・・・・・・・・・・・・・・・ 162
 4.3 その他の人工骨製品に関する調査結果 ・・・・・・・・・・・・・ 162
 4.4 承認申請、法規制に関して ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 163

5. 市場に関する調査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 164
 5.1 臨床現場での使用状況から見た市場の動向 ・・・・・・・・・・・ 164
 5.2 人工骨の市場 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 173

6. 結果及び総括・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 179

1. はじめに

本調査研究は、平成 25 年度厚生労働省次世代医療機器評価指標作成ワーキンググループ（WG）の活動の中で、臨床で使用するあるいはそれを目指す人工骨の開発の現状を把握し、WG の活動を有効に進めるために、WG の下に設置された「人工骨開発の現状」タスクフォース（TF）に委託されたものである。WG の座長を務める吉川秀樹（大阪大学大学院医学系研究科機関制御外科学教授、大阪大学副学長、大阪大学医学部附属病院病院長）より指名された名井 陽（大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター准教授、副センター長、大阪大学大学院医学系研究科機関制御外科学准教授）を本 TF 代表として進められることとなった。本 TF は、名井の指名により、大槻主税（名古屋大学大学院大学院工学研究科結晶材料工学専攻教授）、鄭 雄一（東京大学工学系研究科バイオエンジニアリング専攻バイオマテリアル分野教授）、中島武彦（HOYA Technosurgical 株式会社）の 3 名を加え、4 名で構成し活動することとなった。本 TF の調査研究の目的と方法について以下に記載する。

1.1 調査研究の目的

1970 年代に骨と自然に結合する人工材料(Bioglass®)が開発されて以来、様々な人工骨が開発され、過去 40 年間日本は世界のトップを走ってきた。しかし、この 40 年間の成果をみてみると、まだ自家骨並の人工骨の開発がなされるまでには至っていないのが現状である。このことについては臨床家のみならず研究者も深く認識しており、さらなる人工骨の高機能化を目指して種々の基盤技術開発から再生医療を含む臨床研究まで、各方面でのたゆまぬ研究開発が続けられている。

最近ではアメリカ及びヨーロッパにおいても人工骨の開発、上市が行われてきているが、先行しているはずの日本製品の海外市場への進出はきわめて限定的であるのが現状である。そこで、今後もさらに高い機能の人工骨を日本の国民に届け、世界市場に送り出して日本の国益に資するためには、人工骨の現状を知ることが重要であるという観点から、今後の研究者や新規参入企業の参考となるよう、人工骨開発分野における現状を、基礎、臨床、成形技術、製品、市場の各分野でそれぞれ現状をとりまとめ、報告する。

1.2 調査研究計画の概要

（1）人工骨開発研究に関する学術文献調査について

基礎を大槻、臨床を名井、成形技術を鄭がそれぞれ担当する。インターネットで利用可能な検索ツールを用いて、過去 5 年間に学術文献に発表された論文を検索し、人工骨の研究開発の動向について調査することとした。検索対象とする範囲としては、

材質：多孔質セラミックス、CP ペースト、金属、ポリマーとそれらの複合体を対象とする。生体由来のものに関しては 1 対 1 の同種移植は対象外。対多数である同種、異種ものは対象とする。新規開発された材料があればハイライトして報告する。

表面加工：構造的な加工を有するものを対象とし、生理活性物質のコーティングをされたものに関しては対象としない。

まとめ方はとしては、①全体的な傾向をまとめる、②簡単な説明を加えたタイトルリストの表を示す、③数編をピックアップし、簡単な要約・解説をつける、④検索キーワードリストを示す、こととした。

（2）製品に関する調査について

日本市場における人工骨の製品に関する情報は中島の担当とした。歯冠製品や人工歯根に関しては対象としないこととした。可能であれば非臨床試験や製品規格に関しての評価指標を示す。

（3）市場に関する調査について

臨床現場での使用状況については、日本整形外科学会移植再生医療委員会の調査レポートを引用する。経済的な市場の情報については矢野経済レポート最新版から引用する。

2. 文献調査

2.1 概要

人工骨の開発状況に関する文献調査として、学術文献上で発表され公的データベース上にその情報が公開されている文献を対象に、基礎研究、臨床研究、成形加工技術の 3 つの分野からそれぞれの専門家が以下の方法でキーワード検索を実施し、代表的な論文や特に新たな技術等で注目すべき論文に関して、その概要をまとめてコメントを加えることで全体のトレンドを把握しやすいようにとりまとめるとともに、重要性の高い論文のリストを掲載することとした。

基礎研究に関する文献では、複合材料（composite）に関するものが 29 件と最も多く、次いでセラミックスに関するものが 24 件となっていた。セラミックスに関するものでは、生体活性セラミックスの溶解性と生物学的な特性の関係など、高機能なマテリアルに関する研究が多く行われているようである。また、多孔質の金属材料によって力学的に骨組織との適合性の高い材料を開発するような研究も見られた。

臨床ではやはりセラミックス人工骨についての報告が多く見られ、特に骨欠損の補填や関節固定、脊椎固定に用いたものがおおい。比較的新しい、高連通性の多孔質構造を有する HA、βTCP の人工骨に関する臨床成績が報告されている。いずれも良好な臨床成績を示しており、大きな有害事象は無く臨床的には有用なマテリアルであると結論づけられている。骨ペーストに関する論文では半数が脊椎での使用成績であり、最近、普及してきている椎体形成術での使用が注目されている。そのほか海外からは硫酸カルシウムペーストの臨床成績や、TKA と併用する金属製多孔質補填材など多彩なマテリアル、製品のレポートが見られる。

成形技術では　従来は方法が比較的限られていたが、近年になり、マイクロメートルオーダーからミリメートルオーダーにいたる様々なスケールで、形状を制御する技術が登場している。また、形状だけで無く結晶の配向性を制御する技術も注目されている。

2.2 文献調査方法

人工骨の開発状況に関する文献調査として、2014 年 1 月までの直近 5 年間に学術文献上で発表もしくは公表予定で、公的データベース上にその情報が公開されている学術論文を対象に、基礎研究、臨床研究、成形加工技術の 3 つの分野からそれぞれの専門家が以下の方法でキーワード検索を実施し、特に代表的な論文や新たな技術等で注目すべき論文に関して、その概要をまとめてコメントを加えることで全体のトレンドを把握しやすいようにとりまとめるとともに、重要性の高い論文のリストを掲載することとした。

（1）基礎

Web of Science 検索システムを用いて、トピックとして下記のキーワードを含む文献を検索した。その中で人工骨開発に関する基礎研究についての論文を選別した。

Keywords : bone substitute, artificial bone, bone substitute, material, biomaterial, metal, calcium phosphate, polymer, composite, ceramic, porous, biomedical, hybrid, paste

（2）臨床

PubMED 検索システムを用いて、トピックとして下記のキーワードを含む文献を検索した。その中で人工骨開発に関する臨床研究についての論文を選別した。

Keywords : bone substitute, hydroxyapatite, beta tricalcium phosphate, calcium sulfate, titanium, tantalum ,metal ,

（3）成形技術

Google scholar 検索システムを用いて、トピックとして下記のキーワードを含む文献を検索した。その中で人工骨の成形加工技術に関する基礎および臨床研究についての論文を選別した。

Keywords : artificial, bone, graft, fabrication/molding/forming, ceramics/metals, porous, Fabricating, Molding, Solid freeform fabricating, Low-temperature fabricating, Electron beam melting, Porous adding, Solvent casting, Freeze drying,

Phase-separation, Fiber bonding, Substrate coating, Polarization, Supercritical-fluid, Gel foaming, Sintering。

2.3 人工骨開発の研究に関する文献調査結果

2.3.1 基礎

検索キーワードと絞り込みにより得られた文献数を**表 2.3.1-1** にまとめた。骨補填材（bone substitute）と人工骨（artificial bone）を主なキーワードとした場合、直近 5 年間ではそれぞれ 2626 件と 1023 件が該当している。両者を含む文献は、 107 件となった。これらの 107 件の論文タイトルと著者、掲載誌を、**表 2.3.1-2** の論文リストにまとめた。なお**表 2.3.1-2** の論文リストは、被引用件数の大きいものから並べてある。

骨補填材（bone substitute）と人工骨（artificial bone）を両者を含む文献のち総説が 17 件ある。また中国語 2 件、フランス語 2 件、ドイツ語 4 件以外の 99 件は英語での文献であった。

これらの文献のうち、複合材料（composite）に関するものが 29 件と最も多く、次いでセラミックスに関するものが 24 件となっている。被引用件数でみると、

- Hoppe, A; Guldal, NS; Boccaccini, AR, “A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics”, *Biomaterials*, 32, 2757-2774 (2011).（被引用数 143 件）
- Zhou, H; Lee, J, “Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering”, *Acta Biomaterialia*, 7, 2769-2781 (2011).（被引用数 82 件）
- Jones, JR, “Review of bioactive glass: From Hench to hybrids”, *Acta Biomaterialia*, 9, 4457-4486 (2013).（被引用数 42 件）

といった総説（Review）が注目されている。いずれも生体活性セラミックスの溶解性と生物学的な特性を注目している。特に Bioactive glass から溶解する物質への生体応答が注目されている点は、次世代の骨充填材・人工骨に高い生理学的活性を求める方向に材料開発が進んでいることを意味している。

また、Vagaska, B; Bacakova, L; Filova, E; Balik, K, “Osteogenic Cells on Bio-Inspired Materials for Bone Tissue Engineering”, *Physiological Research*, **59**, 3090322 (2010). (被引用数 24 件)では、細胞との相互作用の大きい材料の開発について論じている。人工骨用の素材により高い活性や生体分解性、生体吸収性を求める開発動向が見受けられる。

より具体的な、材料として生分解性の γ-ポリグルタミン酸とシリカのハイブリッドの開発を報告した Poologasundarampillai, G; Ionescu, C; Tsigkou, O; Murugesan, M; Hill, RG; Stevens, MM; Hanna, JV; Smith, ME; Jones, JR, “Synthesis of bioactive class II poly(gamma-glutamic acid)/silica hybrids for boneregeneration”, *Journal of Materials Chemistry*, **20**, 8952-8961 (2010).（被引用数 19 件）が注目される。有機－無機複合材料による生体吸収性材料は、種々の形態にも対応できる。

一方、金属に関する文献として、Liu, XM; Wu, SL; Yeung, KWK; Chan, YL; Hu, T; Xu, ZS; Liu, XY; Chung, JCY; Cheung, KMC; Chu, PK, “Relationship between osseointegration and superelastic biomechanics in porous NiTi scaffolds”, Biomaterials, 32, 330-338 (2011). (被引用件数 17 件)が注目される。NiTi の超弾性を利用して力学的に適合性の高い多孔体を開発するものである。多孔構造への高い骨侵入が達成されている。金属材料の特性を活かした多孔構造の設計で、高い骨修復能を発現する材料が得られることを示している。

以上は、基礎研究ではあるが、被引用件数の高い点で注目されている新素材の開発動向を表している。これらの素材を精密に成形加工する技術は、素材の機能を十分に発現する上で重要となる。

表 2.3.1-1　Web of Science を用いた検索結果（直近 5 年間）（検索日　2014 年 1 月 25 日）

キーワード 1	キーワード 2	キーワード 3	検索結果（件）
bone substitute			2626
	material		1137
	biomaterial		205
		biomedical	63
		calcium phosphate	77
		ceramic	45
		metal	4
		composite	52
		hybrid	7
	metal		65
	calcium phosphate		741
		paste	23
	polymer		206
	composite		507
	ceramic		511
	porous		417
		ceramic	169
		material	221
		composite	127
		hybrid	20
artificial bone			1023
	material		338
		ceramic	44
		metal	26
		polymer	61
		composite	93
		hybrid	20
bone substitute	artificial bone		107
		ceramic	24
		metal	9
		polymer	14
		composite	29
		hybrid	5
		biomaterial	9

表2.3.1-2 論文リスト （1／10）

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
146	A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics	BIOMATERIALS	32	11	2757	2774	APR	2011	Hoppe, A; Guldal, NS; Boccaccini, AR	Boccaccini, AR (reprint author), Univ Erlangen Nurnberg, Dept Mat Sci & Engn, Inst Biomat, Cauerstr 6, D-91058 Erlangen, Germany.	English	Review	Bone tissue engineering; Bioactive glasses; Bioactivity; Metal ion release; Cell proliferation; Osteoblasts	IN-VITRO BIOACTIVITY; MESENCHYMAL STEM-CELLS; SILICON-SUBSTITUTED HYDROXYAPATITES; SCANNING-ELECTRON-MICROSCOPY; TISSUE ENGINEERING SCAFFOLDS; DIETARY MAGNESIUM REDUCTION; BETA-TRICALCIUM PHOSPHATE; BONE-MINERAL DENSITY; CALCIUM-PHOSPHATE; HUMAN OSTEOBLASTS	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
82	Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering	ACTA BIOMATERIALIA	7	7	2769	2781	JUL	2011	Zhou, H; Lee, J	Lee, J (reprint author), Pusan Natl Univ, Dept Nanomed Engn, Coll Nanosci & Nanotechnol, Miryang 627706, South Korea.	English	Review	Biomaterials; Bioceramics; Nanoscale particles; Hydroxyapatite; Bone tissue engineering	CALCIUM-PHOSPHATE CEMENTS; SILICON-SUBSTITUTED HYDROXYAPATITE; WALLED CARBON NANOTUBES; OSTEOBLAST-LIKE CELLS; NANO-HYDROXYAPATITE; SOL-GEL; MECHANICAL-PROPERTIES;	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
42	Review of bioactive glass: From Hench to hybrids	ACTA BIOMATERIALIA	9	1	4457	4486	JAN	2013	Jones, JR	Jones, JR (reprint author), Univ London Imperial Coll Sci Technol & Med, Dept Mat, S Kensington Campus, London SW7 2AZ, England.	English	Review	Bioactive glass; Bioglass; Bioactive scaffolds; Hybrids; Synthetic bone grafts	CELLS IN-VITRO; BONE-GRAFT SUBSTITUTES; SOL-GEL METHOD; INTRABONY PERIODONTAL DEFECTS; CAMPHENE-BASED SUSPENSIONS; ANGIOGENIC GROWTH-FACTORS; TIBIAL PLATEAU FRACTURES; MESENCHYMAL STEM-CELLS; MELT-DERIVED 45S5; X-RAY DIFFRACTION	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
31	Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations	WOUND REPAIR AND REGENERATION	18	1	50	58	JAN-FEB	2010	Bey, E; Prat, M; Duhamel, P; Benderitter, M; Brachet, M; Trompier, F; Battaglini, P; Ernou, I; Boutin, L; Gourven, M; Tissedre, F; Crea, S; Mansour, CA; de Revel, T; Carsin, H; Gourmelon, P; Lataillade	Lataillade, JJ (reprint author), Hop Instruct Armees Percy, Ctr Transfus Sanguine Armees Jean Julliard, Unite Therapie Cellulaire, BP 410, F-92141 Clamart, France.	English	Article		ARTIFICIAL SKIN; LATISSIMUS-DORSI; LUNG INJURY; DOSIMETRY; DESIGN; FIBROBLASTS; SUBSTITUTE; SURGERY	Cell Biology; Dermatology; Medicine, Research & Experimental; Surgery
29	Evolution of bioceramics within the field of biomaterials	COMPTES RENDUS CHIMIE	13		174	185	JAN-FEB	2010	Vallet-Regi, M	Vallet-Regi, M (reprint author), Univ Complutense Madrid, Fac Farm, Dept Quim Inorgan & Bioinorgan, Univ Plaza Ramon y Cajal S-N, E-28040 Madrid, Spain.	English	Article	Bioceramics; Biomaterials; Sol-gel chemistry; Biological apatites; Bioactive glasses; Organic-inorganic hybrids; Ordered mesoporous silica	SOL-GEL CHEMISTRY; VANADIUM PENTOXIDE GELS; ORDERED MESOPOROUS MATERIALS; BONE TISSUE REGENERATION; MEDICAL APPLICATIONS; DRUG-DELIVERY; SEMICONDUCTING PROPERTIES; ELECTRON DELOCALIZATION; ALKOXIDE PRECURSORS; BIOACTIVE	Chemistry, Multidisciplinary
24	Osteogenic Cells on Bio-Inspired Materials for Bone Tissue Engineering	PHYSIOLOGICAL RESEARCH	59	3	309	322		2010	Vagaska, B; Bacakova, L; Filova, E; Balik, K	Bacakova, L (reprint author), Acad Sci Czech Republic, Inst Physiol, Dept Growth & Differentiat Cell Populat, Videnska 1083, CR-14220 Prague 4, Czech Republic.	English	Review	Multi-phase composites; Nanoroughness; Osteoblasts; Bone implants; Bioartificial bone	MESENCHYMAL STEM-CELLS; ACID)/HYDROXYAPATITE COMPOSITE SCAFFOLDS; PERFUSION BIOREACTOR SYSTEM; BIPHASIC CALCIUM-PHOSPHATE; OSTEOBLAST-LIKE CELLS; SMOOTH-MUSCLE-CELLS; IN-VITRO RESPONSE; MG 63 CELLS; CARBON NANOTUBES;	Physiology
19	Synthesis of bioactive class II poly(gamma-glutamic acid)/silica hybrids for bone regeneration	JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY	20	40	8952	8961		2010	Poologasundarampillai, G; Ionescu, C; Tsigkou, O; Murugesan, M; Hill, RG; Stevens, MM; Hanna, JV; Smith, ME; Jones, JR	Jones, JR (reprint author), Imperial Coll London, Dept Mat, Kensington, England.	English	Article		GELATIN-SILOXANE HYBRIDS; SIMULATED BODY-FLUID; COMPOSITE-MATERIALS; GRAFT SUBSTITUTES; GEL; SCAFFOLDS; GLASS; BIOMATERIALS; DEGRADATION;	Chemistry, Physical; Materials Science, Multidisciplinary
18	Management of severe hand wounds with integra (R) dermal regeneration template	JOURNAL OF HAND SURGERY-EUROPEAN VOLUME	36E	3	185	193	MAR	2011	Weigert, R; Choughri, H; Casoli, V	Weigert, R (reprint author), CHU Bordeaux, Grp Hosp Pellegrin, Ctr FX Michelet, Serv Chirurg Plast Reconstructrice & Esthet Brule, Pl Amelie Raba Leon, F-33076 Bordeaux, France.	English	Article	Hand; Integra (R) artificial skin; wound	ARTIFICIAL DERMIS; RECONSTRUCTIVE SURGERY; EXCISION; SUBSTITUTE; PRESSURE; GRAFTS; SKIN	Orthopedics; Surgery
17	Relationship between osseointegration and superelastic biomechanics in porous NiTi scaffolds	BIOMATERIALS	32	2	330	338	JAN	2011	Liu, XM; Wu, SL; Yeung, KWK; Chan, YL; Hu, T; Xu, ZS; Liu, XY; Chung, JCY; Cheung, KMC; Chu, PK	Wu, SL (reprint author), City Univ Hong Kong, Dept Phys & Mat Sci, Tat Chee Ave, Kowloon, Hong Kong, Peoples R China.	English	Article	Osseointegration; Biomechanics; Superelasticity; Porous NiTi shape memory alloy; Scaffolds	SHAPE-MEMORY ALLOY; BONE-GRAFT SUBSTITUTES; SINGLE-PHASE NITI; NICKEL-TITANIUM; MECHANICAL-PROPERTIES; BIOCOMPATIBILITY EVALUATION; BIOACTIVE TITANIUM; MICRO-CT; IMPLANTS; INGROWTH	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
16	MESENCHYMAL STEM CELL THERAPY FOR CUTANEOUS RADIATION SYNDROME	HEALTH PHYSICS	98	6	858	862	JUN	2010	Akita, S; Akino, K; Hirano, A; Ohtsuru, A; Yamashita, S	Akita, S (reprint author), 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 8528501, Japan.	English	Article; Proceedings Paper	World Health Organization; exposure, radiation; radiation damage; radiotherapy	SKIN SUBSTITUTE	Environmental Sciences; Environmental Studies; Public, Environmental & Occupational Health; Nuclear Science & Technology; Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging

表2.3.1-2 論文リスト （2／10）

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
15	Template for Skin Regeneration	PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY	127	1	60S	70S	JAN	2011	Yannas, IV; Orgill, DP; Burke, JF	Orgill, DP (reprint author), Harvard Univ, Sch Med, Brigham & Womens Hosp, Div Plast Surg, 75 Francis St, Boston, MA 02115 USA	English	Article		INTEGRA ARTIFICIAL SKIN; NERVE REGENERATION; DERMAL SUBSTITUTE; TISSUE DEFECTS; PORCINE MODEL; SCALP DEFECTS; BURN INJURY; RECONSTRUCTION;	Surgery
13	Organ Repair and Regeneration: An Overview	BIRTH DEFECTS RESEARCH PART C-EMBRYO TODAY-REVIEWS	96	1	1	29	MAR	2012	Baddour, JA; Sousounis, K; Tsonis, PA	Tsonis, PA (reprint author), Univ Dayton, Dept Biol, Dayton, OH 45469 USA.	English	Review	organ repair; organ regeneration	MESENCHYMAL STEM-CELLS; PERIPHERAL-NERVE REGENERATION; ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS; MARROW-DERIVED CELLS; CARDIOMYOCYTE DNA-SYNTHESIS; RAT ADRENAL-CORTEX; ACUTE LUNG INJURY; BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2; ZEBRAFISH HEART REGENERATION; STEROIDOGENIC	Developmental Biology; Reproductive Biology
13	Formation of calcium phosphates on low-modulus Ti-7.5Mo alloy by acid and alkali treatments	JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE	45	13	3661	3670	JUL	2010	Hsu, HC; Wu, SC; Fu, CL; Ho, WF	Ho, WF (reprint author), Da Yeh Univ, Dept Mat Sci & Engn, 168 Univ Rd, Dacun 51591, Changhua, Taiwan.	English	Article		BONE-LIKE APATITE; CHEMICAL SURFACE-TREATMENT; PLASMA-SPRAYED COATINGS; TITANIUM SURFACE; TREATED TITANIUM; ELECTROPHORETIC DEPOSITION; MECHANICAL-PROPERTIES; WETTABILITY GRADIENT;	Materials Science, Multidisciplinary
11	Platelet-rich plasma (PRP) enhances bone healing in non-united critical-sized defects: A preliminary study involving rabbit models	INJURY-INTERNATIONAL JOURNAL OF THE CARE OF THE INJURED	42	8	782	789	AUG	2011	Kanthan, SR; Kavitha, G; Addi, S; Choon, DSK; Kamarul, T	Kanthan, SR (reprint author), Univ Malaya, Fac Med, Dept Orthopaed Surg, Tissue Engn Grp NOCERAL, Kuala	English	Article	PRP; Platelet; Coragraft; Coral; Rabbit; Histology; Nonunion; Delayed Union; Bone	FRACTURES; REGENERATION; TIBIA; SHAFT	Critical Care Medicine; Emergency Medicine; Orthopedics; Surgery
11	Multiscale methodology for bone remodelling simulation using coupled finite element and neural network computation	BIOMECHANICS AND MODELING IN MECHANOBIOLOGY	10	1	133	145	FEB	2011	Hambli, R; Katerchi, H; Benhamou, CL	Hambli, R (reprint author), MMH, Inst Prisme, 8 Rue Leonard de Vinci, F-45072 Orleans 2, France.	English	Article	Bone remodelling; Multiscale; Hierarchical; Finite element; Neural network	CANCELLOUS BONE; TRABECULAR BONE; PROXIMAL FEMUR; MECHANICAL-PROPERTIES; MODEL; ADAPTATION; PREDICTION; CONTINUUM; FRACTURE; STRAIN	Biophysics; Engineering, Biomedical
11	Osteogenic Differentiation Influences Stem Cell Migration Out of Scaffold-Free Microspheres	TISSUE ENGINEERING PART A	16	2	759	766	FEB	2010	Langenbach, F; Naujoks, C; Kersten-Thiele, PV; Berr, K; Depprich, RA; Kubler, NR; Kogler, G; Handschel, J	Langenbach, F (reprint author), Heinrich Heine Univ Hosp Duesseldorf, Dept Oral & Maxillofacial Surg, Moorenstr 5, D-40225	English	Article		BONE-GRAFT SUBSTITUTES; IN-VITRO; TRANSCRIPTION FACTOR; SIGNALING PATHWAYS; DEFECTS; CULTURE; EXPRESSION; RECONSTRUCTION; INDUCTION; COMPOSITE	Cell & Tissue Engineering; Biotechnology & Applied Microbiology; Cell Biology
10	Repair of Rat Cranial Bone Defects with nHAC/PLLA and BMP-2-Related Peptide or rhBMP-2	JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH	29	11	1745	1752	NOV	2011	Li, JF; Hong, JJ; Zheng, QX; Guo, XD; Lan, SH; Cui, FZ; Pan, HT; Zou, ZW; Chen, C	Zheng, QX (reprint author), Huazhong Univ Sci & Technol, Tongji Med Coll, Union Hosp, Dept Orthoped, Wuhan 430022	English	Article	nano-hydroxyapatite; poly(L-lactic acid); BMP-2; synthetic peptide; bone	COLLAGEN-BASED COMPOSITE; IN-VITRO DEGRADATION; MORPHOGENETIC PROTEINS; VIVO DEGRADATION; BMP-2; SCAFFOLDS; RECONSTRUCTION; REGENERATION;	Orthopedics
10	Osteogenesis of the construct combined BMSCs with beta-TCP in rat	JOURNAL OF PLASTIC RECONSTRUCTIVE AND AESTHETIC SURGERY	63	2	227	232	FEB	2010	Zhang, MY; Wang, KZ; Shi, ZB; Yang, HQ; Dang, XQ; Wang, W	Wang, KZ (reprint author), Xi An Jiao Tong Univ, Affiliated Hosp 2, Dept Orthoped, Xiwu Rd 157, Xian 710004, Shaanxi, Peoples R China	English	Article	Bone marrow stromal cells (BMSCs); beta-tricalcium phosphate (beta-TCP); Osteogenesis	MARROW STROMAL CELLS; MESENCHYMAL STEM-CELLS; BONE-GRAFT SUBSTITUTES; LUMBAR SPINE FUSION; IN-VITRO; TRICALCIUM PHOSPHATE; DEFECTS; REPAIR; DIFFERENTIATION; HYDROXYAPATITE	Surgery
9	Porous TiO2 film prepared by micro-arc oxidation and its electrochemical behaviors in Hank's solution	SURFACE & COATINGS TECHNOLOGY	205	6	1730	1735	15-Dec	2010	Shi, XL; Xu, LL; Wang, QL	Shi, XL (reprint author), China Univ Min & Technol, Sch Mat Sci & Engn, Xuzhou 221116, Peoples R China.	English	Article; Proceedings Paper	Titanium; Micro arc oxidation; Hank s solution; Hydroxyapatite; Electrochemical behaviors	IMPEDANCE SPECTROSCOPY; CORROSION-RESISTANCE; HYDROXYAPATITE COATINGS; HYDROTHERMAL TREATMENT; PHYSIOLOGICAL SOLUTION; SURFACE MODIFICATION; PLASMA OXIDATION; TI-6AL-7NB ALLOY; TITANIUM-ALLOYS; TI6AL4V ALLOY	Materials Science, Coatings & Films; Physics, Applied
9	Experience of Integra (R) in cancer reconstructive surgery	JOURNAL OF PLASTIC RECONSTRUCTIVE AND AESTHETIC SURGERY	63	12	2081	2090	DEC	2010	Chalmers, RL; Smock, E; Geh, JLC	Chalmers, RL (reprint author), 18A Lowes Wynd, Durham DH1 4NT, England.	English	Article; Proceedings Paper	Integra; Artificial dermal template; Cancer resection; Cancer reconstruction	DERMAL REGENERATION TEMPLATE; ARTIFICIAL DERMIS; NEGATIVE-PRESSURE; SCALP DEFECTS; BURN INJURY; SKIN; SUBSTITUTE	Surgery
8	Regulatory Influence of Scaffolds on Cell Behavior: How Cells Decode Biomaterials	CURRENT PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY	12	2	151	159	FEB	2011	Pennesi, G; Scaglione, S; Giannoni, P; Quarto, R	Pennesi, G (reprint author), MultiMed IRCCS, Via Fantoli 16-15, I-20138 Milan, Italy.	English	Review	Stem cells; stem cell niche; bio-scaffold; bone; cartilage	MESENCHYMAL STEM-CELLS; CALCIUM-PHOSPHATE CERAMICS; BETA-TRICALCIUM PHOSPHATE; MARROW STROMAL CELLS; TISSUE-ENGINEERED BONE; IN-VIVO EVALUATION; POROUS HYDROXYAPATITE; ARTICULAR	Biochemistry & Molecular Biology; Pharmacology & Pharmacy
8	A new potassium-based bioactive glass: Sintering behaviour and Possible applications for bioceramic scaffolds	CERAMICS INTERNATIONAL	37	1	145	157	JAN	2011	Bellucci, D; Cannillo, V; Sola, A	Cannillo, V (reprint author), Univ Modena & Reggio Emilia, Dipartimento Ingn Mat & Ambiente, Via Vignolese 905, I-41125	English	Article	Porosity; Glass; Glass ceramics; Biomedical applications	BONE; 45S5; CERAMICS; BIOMATERIALS; REGENERATION; IMPLANTS; LAYER	Materials Science, Ceramics

表2.3.1-2 論文リスト （3／10）

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
8	Scalp Reconstruction: Regeneration With Acellular Dermal Matrix	JOURNAL OF CRANIOFACIAL SURGERY	21	2	605	607	MAR	2010	Kinsella, CR; Grunwaldt, LJ; Cooper, GM; Mills, MC; Losee, JE	Losee, JE (reprint author), Univ Pittsburgh, UPMC, Childrens Hosp Pittsburgh, Div Pediat Plast Surg, 1 Childrens Hosp Dr,4401 Penn Ave,Fac Pavil,7th F, Pittsburgh, PA 15224 USA	English	Article	Scalp reconstruction; acellular dermal matrix; AlloDerm; artificial dermis	APLASIA-CUTIS-CONGENITA; FULL-THICKNESS BURNS; NECK RECONSTRUCTION; SKIN; DEFECTS; MANAGEMENT; SUBSTITUTE; ALLOGRAFT; ALLODERM; INTEGRA	Surgery
7	Fibre-reinforced calcium phosphate cements: A review	JOURNAL OF THE MECHANICAL BEHAVIOR OF BIOMEDICAL MATERIALS	4	8	1658	1671	NOV	2011	Canal, C; Ginebra, MP	Ginebra, MP (reprint author), Tech Univ Catalonia UPC, Biomat Biomech & Tissue Engn Grp, Dept Mat Sci & Met Engn, Av Diagonal 647, Barcelona 08028, Spain	English	Review	Calcium phosphate cement; Fibres; Yarns; Textile laminar structures; Composites; Bone substitutes; Reinforcement	ACRYLIC BONE-CEMENT; MECHANICAL-PROPERTIES; SYNERGISTIC REINFORCEMENT; BIODEGRADABLE POLYMERS; COMPOSITE SCAFFOLD; CARBON NANOTUBE; CORTICAL BONE; TISSUE; STRENGTH; BEHAVIOR	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
7	Tooth regeneration: a revolution in stomatology and evolution in regenerative medicine	INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL SCIENCE	3	3	107	116	JUL	2011	Yildirim, S; Fu, SY; Kim, K; Zhou, H; Lee, CH; Li, A; Kim, SG; Wang, S; Mao, JJ	Mao, JJ (reprint author), Columbia Univ, TERML, Ctr Craniofacial Regenerat, Med Ctr, New York, NY 10032 USA.	English	Review	stem cells; bioactive cues; biomaterials; cell homing; dental pulp; tooth regeneration; growth factors; scaffold; dental implants; pulp regeneration	MESENCHYMAL STEM-CELLS; PERIODONTAL REGENERATION; DENTAL-PULP; BIOENGINEERED TEETH; POLYMER SCAFFOLDS; SHAPED TOOTH; BUD CELLS; TISSUE; BONE; REPAIR	Dentistry, Oral Surgery & Medicine
7	Technical features and criteria in designing fiber-reinforced composite materials: from the aerospace and aeronautical field to biomedical applications	JOURNAL OF APPLIED BIOMATERIALS & BIOMECHANICS	9	2	151	163	MAY-AUG	2011	Gloria, A; Ronca, D; Russo, T; D'Amora, U; Chierchia, M; De Santis, R; Nicolais, L; Ambrosio, L	Gloria, A (reprint author), CNR, Inst Composite & Biomed Mat, Ple Tecchio 80, I-80125 Naples, Italy.	English	Review	Applications; Basic principles; Fiber-reinforced composite materials; Prosthetic implants and models; Tailored properties;	TOTAL HIP-REPLACEMENT; INTERVERTEBRAL DISC PROSTHESIS; MECHANICAL-PROPERTIES; TRABECULAR BONE; CANCELLOUS BONE; ELASTIC-MODULUS; ARTIFICIAL DISC; FEMORAL STEMS; HUMAN FEMUR; STIFFNESS	Biophysics; Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
6	Microstructure and biomechanical characteristics of bone substitutes for trauma and orthopaedic surgery	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	12				2-Feb	2011	Van Lieshout, EMM; Van Kralingen, GH; El-Massoudi, Y; Weinans, H; Patka, P	Van Lieshout, EMM (reprint author), Univ Med Ctr Rotterdam, Erasmus MC, Dept Surg Traumatol, POB 2040, NL-3000 CA Rotterdam, Netherlands.	English	Article		CALCIUM-PHOSPHATE CERAMICS; NANOCRYSTALLINE HYDROXYAPATITE PASTE; OSTEOPOROTIC VERTEBRAL FRACTURES; TIBIAL PLATEAU FRACTURES; DISTAL RADIAL FRACTURES; DONOR-SITE MORBIDITY; ADULT SHEEP MODEL; POROUS HYDROXYAPATITE; GRAFT	Orthopedics; Rheumatology
5	Hemocompatibility of electrospun halloysite nanotube- and carbon nanotube-doped composite poly(lactic-co-glycolic acid) nanofibers	JOURNAL OF APPLIED POLYMER SCIENCE	127	6	4825	4832	15-Mar	2013	Zhao, YL; Wang, SG; Guo, QS; Shen, MW; Shi, XY	Shi, XY (reprint author), Donghua Univ, Minist Educ, Key Lab Text Sci & Technol, Shanghai 201620, Peoples R China.	English	Article	poly(lactic-co-glycolic acid); halloysite nanotubes; carbon nanotubes; composite	IN-VITRO; BLOOD COMPATIBILITY; BONE-FORMATION; DRUG-DELIVERY; SCAFFOLDS	Polymer Science
5	A continuum model for the bio-mechanical interactions between living tissue and bio-resorbable graft after bone reconstructive surgery	COMPTES RENDUS MECANIQUE	339	10	625	640	OCT	2011	Madeo, A; Lekszycki, T; Dell'Isola, F	Madeo, A (reprint author), Univ Lyon, INSA, Lab Genie Civil & Ingn Environm, Batiment Coulomb, F-69621 Villeurbanne, France.	English	Article	Biomechanics; ODEs governing growth/resorption; Coupling between mechanical and biological stimuli; Artificial bio-resorbable material; Continuum solid-mixture model; Load-induced replacement of artificial material with	COUPLE-STRESS MODULI; TRABECULAR BONE; INTERNAL VARIABLES; 2-PHASE COMPOSITE; POROUS-MEDIA; BIFURCATIONS; BIOMATERIALS; SUBSTITUTE; ADAPTATION; SYSTEMS	Mechanics
5	Effect of water aging on the apatite formation of a low-modulus Ti-7.5Mo alloy treated with aqueous NaOH	JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE	46	5	1369	1379	MAR	2011	Hsu, HC; Tsou, HK; Hsu, SK; Wu, SC; Lai, CH; Ho, WF	Ho, WF (reprint author), Da Yeh Univ, Dept Mat Sci & Engn, 168 Univ Rd, Dacun 51591, Changhua, Taiwan.	English	Article		CHEMICAL SURFACE-TREATMENT; BIOACTIVE TITANIUM METAL; TOTAL HIP-ARTHROPLASTY; SIMULATED BODY-FLUID; BONE-LIKE APATITE; FORMING ABILITY; TI METAL; IN-VIVO; ELECTROPHORETIC DEPOSITION;	Materials Science, Multidisciplinary
5	Reconstruction of the cranial vault using CAD/CAM-fabricated glass bioceramic implants	NEUROCHIRURGIE	57	1	21	27	FEB	2011	Balossier, A; Durand, A; Achim, VV; Noudel, R; Hurel, S; Emery, E	Balossier, A (reprint author), CHU Caen, Serv Neurochirurg, Ave Cote de Nacre, F-14033 Caen 9, France	French	Article	Cranioplasty; Bioceramic; Biocompatibility; CAD/CAM; Bioverit (R) II	ORBITAL FLOOR; CRANIOPLASTY; EXPERIENCE; PROSTHESES; SURGERY; BONE	Clinical Neurology; Surgery
5	Adult phenylketonuria outcome and management	MOLECULAR GENETICS AND METABOLISM	104		S26	S30		2011	Trefz, F; Maillot, F; Motzfeldt, K; Schwarz, M	Trefz, F (reprint author), Kreiskliniken Reutlingen GmbH, Reutlingen, Germany.	English	Review	Phenylketonuria; Hyerphenylalaninemia; Adult; Sapropterin	BLOOD PHENYLALANINE LEVELS; TREATED PHENYLKETONURIA; PKU; ADOLESCENTS; METAANALYSIS; STABILITY; CHILDREN; BEHAVIOR;	Biochemistry & Molecular Biology; Genetics & Heredity; Medicine, Research & Experimental

表2.3.1-2 論文リスト （4／10）

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
5	Synchrotron X-Ray Bioimaging of Bone Regeneration by Artificial Bone Substitute of MegaGen Synthetic Bone and Hyaluronate Hydrogels	TISSUE ENGINEERING PART C-METHODS	16	5	1059	1068	OCT	2010	Yeom, J; Chang, S; Park, JK; Je, JH; Yang, DJ; Choi, SK; Shin, HI; Lee, SJ; Shim, JH; Cho, DW; Hahn, SK	Hahn, SK (reprint author), Pohang Univ Sci & Technol POSTECH, Dept Mat Sci & Engn, San 31, Pohang 790784, South Korea	English	Article		CALCIUM-PHOSPHATE CERAMICS; MORPHOGENETIC PROTEIN-2; ACID HYDROGELS; STEM-CELLS; ANGIOGENESIS; DEGRADATION; GROWTH; REPAIR; TISSUE;	Cell & Tissue Engineering; Biotechnology & Applied Microbiology; Cell Biology
5	Biomimetic calcium phosphate coatings on recombinant spider silk fibres	BIOMEDICAL MATERIALS	5	4			AUG	2010	Yang, LA; Hedhammar, M; Blom, T; Leifer, K; Johansson, J; Habibovic, P; van Blitterswijk, CA	Yang, LA (reprint author), Univ Twente, Dept Tissue Regenerat, POB 217, NL-7500 AE Enschede, Netherlands.	English	Article		BONE-GRAFT SUBSTITUTES; POROUS METAL IMPLANTS; OCTACALCIUM PHOSPHATE; MECHANICAL-PROPERTIES; TITANIUM IMPLANTS; BIOMATERIALS; APATITE; NUCLEATION; PROTEINS;	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
5	Cervical motion preservation using mesenchymal progenitor cells and pentosan polysulfate, a novel chondrogenic agent: preliminary study in an ovine model	NEUROSURGICAL FOCUS	28	6			JUN	2010	Goldschlager, T; Ghosh, P; Zannettino, A; Gronthos, S; Rosenfeld, JV; Itescu, S; Jenkin, G	Ghosh, P (reprint author), POB 35, Brookvale, NSW 2100, Australia.	English	Article	anterior cervical discectomy; pentosan polysulfate; mesenchymal stem cell; tissue engineering; sheep;	INTERBODY FUSION; INTRADISCAL PRESSURE; INTERVERTEBRAL DISC; STEM-CELLS; FOLLOW-UP; SPINE; OSTEOARTHRITIS; REMOVAL; DIFFERENTIATION; TRANSPLANTATION	Clinical Neurology; Surgery
5	Osteoclastic bioresorption of biomaterials: Two- and three-dimensional imaging and quantification	INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS	33	4	198	203	APR	2010	Winkler, T; Hoenig, E; Huber, G; Janssen, R; Fritsch, D; Gildenhaar, R; Berger, G; Morlock, MM;	Schilling, AF (reprint author), Hamburg Univ Technol, Biomech Sect, Denickestr 15, D-21079	English	Article	Biomaterial; Three-dimensional; IFM; Osteoclast; Dentin; Calcium phosphate	IN-VITRO; BONE; SUBSTITUTE; RESORPTION; RESORBABILITY; EXPRESSION; OSTEOTOMY; CERAMICS	Engineering, Biomedical; Transplantation
4	Chitosan-amylopectin/hydroxyapatite and chitosan-chondroitin sulphate/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering	INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL MACROMOLECULES	51	5	1033	1042	DEC	2012	Venkatesan, J; Pallela, R; Bhatnagar, I; Kim, SK	Kim, SK (reprint author), Pukyong Natl Univ, Dept Chem, Daeyeon Campus 599-1, Pusan 608737, South Korea.	English	Article	Chitosan; Natural hydroxyapatite; Chondroitin sulfate; Amylopectin; Bone tissue engineering; Marine Biomaterials	THUNNUS-OBESUS BONE; HYDROXYAPATITE COMPOSITE; SULFATE; POLYSACCHARIDES; PROLIFERATION; NANOCOMPOSITE; DEFECTS; GROWTH	Biochemistry & Molecular Biology
4	Permeability analysis of scaffolds for bone tissue engineering	JOURNAL OF BIOMECHANICS	45	6	938	944	5-Apr	2012	Dias, MR; Fernandes, PR; Guedes, JM; Hollister, SJ	Fernandes, PR (reprint author), Univ Tecn Lisboa, IDMEC IST, Av Rovisco Pais, P-1049001 Lisbon,	English	Article	Bone tissue engineering; Scaffolds; Permeability; Darcy's	HOMOGENIZATION METHOD; CONNECTIVITY; INGROWTH; DESIGN; SIZE	Biophysics; Engineering, Biomedical
4	Nanostructured Biomaterials for Tissue Engineered Bone Tissue Reconstruction	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	13	1	737	757	JAN	2012	Chiara, G; Letizia, F; Lorenzo, F; Edoardo, S; Diego, S; Stefano, S; Eriberto, B; Barbara, Z	Barbara, Z (reprint author), Univ Padua, Dept Histol Microbiol & Med Biotechnol, Via G Colombo 3, I-35100 Padua, Italy.	English	Review	nanostructures; stem cells; bone; tissue engineering	HYDROXYAPATITE/POLYAMIDE COMPOSITE SCAFFOLDS; STEM-CELLS; IN-VITRO; OSTEOGENIC DIFFERENTIATION; NANOCOMPOSITE SCAFFOLDS; GRAFT SUBSTITUTES; TITANIUM SURFACES; GENE-EXPRESSION; BIOACTIVE GLASS;	Chemistry, Multidisciplinary
4	Resorbable bone substitution materials An overview commercially grouting materials and new research approaches in the area of Composites	ORTHOPADE	40	9	761	+	SEP	2011	Heinemann, S; Gelinsky, M; Worch, H; Hanke, T	Heinemann, S (reprint author), Tech Univ Dresden, Inst Werkstoffwissensch, Max Bergmann Zentrum Biomat, Budapester Str 27, D-01069 Dresden,	German	Review	Bone substitution; Artificial; Collagen; Ceramic; Composite	IN-VITRO; SCAFFOLDS; COLLAGEN; HYDROXYAPATITE; NANOCOMPOSITES; BIOMATERIALS; PERSPECTIVES; REPLACEMENT; XEROGELS; SCIENCE	Orthopedics
4	Biomaterials as bone substitute: Classification and contribution	REVUE DE STOMATOLOGIE ET DE CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE	112	4	212	221	SEP	2011	Chai, F; Raoul, G; Wiss, A; Ferri, J; Hildebrand, HF	Raoul, G (reprint author), Univ Lille Nord France, UDSL, F-59000 Lille, France.	French	Article; Proceedings Paper	Artificial implant; Transplant; Allograft; Ceramic; Hydroxyapatite; Bone regeneration; Bone reconstruction	CALCIUM-PHOSPHATE CERAMICS; IN-VIVO; DEMINERALIZED BONE; TRICALCIUM PHOSPHATE; GRAFT SUBSTITUTES; POROUS HYDROXYAPATITE; INTERBODY FUSION; SPINAL-FUSION; GENE-	Dentistry, Oral Surgery & Medicine
4	Vacuum-assisted closure improves the incorporation of artificial dermis in soft tissue defects: Terudermis (R) and Pelnac (R)	INTERNATIONAL WOUND JOURNAL	8	3	261	267	JUN	2011	Eo, S; Kim, Y; Cho, S	Eo, S (reprint author), DongGuk Univ Int Hosp, Dept Plast & Reconstruct Surg, 814 SikSa Dong, Goyang Si 410773, Gyeonggi Do, South Korea	English	Article	Artificial dermal substitutes; Pelnac (R); Terudermis (R); Vacuum-assisted closure	SECURING SKIN-GRAFTS; NEGATIVE-PRESSURE DRESSINGS; CLINICAL-TRIAL; SUBATMOSPHERIC PRESSURE; PENILE SHAFT; DONOR SITE; DEVICE; RECONSTRUCTION; THERAPY; BOLSTER	Dermatology; Surgery
4	Advanced and Prospective Technologies for Potential Use in Craniofacial Tissues Regeneration by Stem Cells and Growth Factors	JOURNAL OF CRANIOFACIAL SURGERY	22	1	342	348	JAN	2011	Bulgin, D; Hodzic, E; Komljenovic-Blitva, D	Bulgin, D (reprint author), Polyclin ME DENT, 18 Istria St, Rovinj 52210, Croatia.	English	Article	Craniofacial tissues regeneration; stem cells; growth factors; regenerative medicine	HUMAN DENTAL-PULP; HUMAN PERIODONTAL-LIGAMENT; HUMAN-BONE-MARROW; EXTRACELLULAR-MATRIX PROTEINS; HUMAN ADIPOSE-TISSUE; IN-VITRO; CALVARIAL DEFECTS; STROMAL CELLS; ODONTOBLAST DIFFERENTIATION;	Surgery
4	Craniofacial prostheses for facial defects	HNO	58	6	621	631	JUN	2010	Federspil, PA	Federspil, PA (reprint author), Univ Hals Nasen Ohren Klin Heidelberg, Neuenheimer Feld 400, D-69120 Heidelberg, Germany	German	Article	Osseointegration; Titanium implant; Craniofacial prosthesis; Surgical epithetics; Bone anchorage	OSSEOINTEGRATION; RECONSTRUCTION; HEAD	Otorhinolaryngology

表2.3.1-2 論文リスト （5／10）

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
4	Fabrication of Degradable Bone-Like Substitutes Based on Poly-L-lactide and -tricalcium Phosphate	JOURNAL OF MACROMOLECULAR SCIENCE PART B-PHYSICS	49	4	781	790		2010	Zou, JP; Zhou, ZH; Ruan, JM; Zhou, ZC	Zou, JP (reprint author), Cent S Univ, State Key Lab Powder Met, Changsha, Hunan, Peoples R China.	English	Article	artificial bone; composite materials; fabrication; poly-L-lactide; -tricalcium phosphate	BIOACTIVE GLASS; COMPOSITE BIOMATERIALS; IN-VITRO; HYDROXYAPATITE; CERAMICS; BEHAVIOR	Polymer Science
3	Microvessel networks in pre-formed in artificial clinical grade dermal substitutes in vitro using cells from haematopoietic tissues	BURNS	38	5	691	701	AUG	2012	Athanassopoulos, A; Tsaknakis, G; Newey, SE; Harris, AL; Kean, J; Tyler, MP; Watt, SM	Watt, SM (reprint author), John Radcliffe Hosp, Stem Cell Res Lab, NHS Blood & Transplant, Oxford OX3 9DU, England.	English	Article	Acellular dermal substitutes; Burns, Endothelial colony forming cells; Stromal cells	ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS; MESENCHYMAL STEM-CELLS; COLONY-FORMING CELLS; UMBILICAL-CORD BLOOD; BONE-MARROW; CAPILLARY-LIKE; STEM/PROGENITOR CELLS; SKIN-GRAFT; VIVO;	Critical Care Medicine; Dermatology; Surgery
3	Bioactive and osteoinductive bone graft substitutes: Definitions, facts and myths	INJURY-INTERNATIONAL JOURNAL OF THE CARE OF THE INJURED	42		S26	S29	SEP	2011	Blokhuis, TJ; Arts, JJC	Blokhuis, TJ (reprint author), Univ Med Ctr Utrecht, Heidelberglaan 100,POB 85500, Utrecht, Netherlands	English	Article	Bone graft substitutes; Autologous bone graft; BMPs; Clacium	HIP-ARTHROPLASTY; IRRADIATED BONE; GROWTH-FACTORS; IN-VIVO; ALLOGRAFTS; TISSUE; REVISION; TRANSPLANTATION; REPLACEMENT; CERAMICS	Critical Care Medicine; Emergency Medicine; Orthopedics; Surgery
3	Novel approach to the fabrication of an artificial small bone using a combination of sponge replica and electrospinning	SCIENCE AND TECHNOLOGY OF ADVANCED MATERIALS	12	3			JUN	2011	Kim, YH; Lee, BT	Kim, YH (reprint author), Soonchunhyang Univ, Dept Biomed Engn & Mat, Sch Med, 366-1 Ssangyong Dong, Cheonan 330090, Chungnam, South Korea	English	Article	artificial bone; sponge replica; electrospinning; ZrO(2)-BCP/PMMA-PCL-HAp	MECHANICAL-PROPERTIES; CANCELLOUS BONE; BCP NANOPOWDERS; CORTICAL BONE; NANOCOMPOSITE; SUBSTITUTES; COMPOSITES; NANOFIBERS; OSTEOBLAST; STIFFNESS	Materials Science, Multidisciplinary
3	Histologic Evaluation of Human Alveolar Sockets Treated With an Artificial Bone Substitute Material	JOURNAL OF CRANIOFACIAL SURGERY	22	2	490	493	MAR	2011	Wakimoto, M; Ueno, T; Hirata, A; Iida, S; Aghaloo, T; Moy, PK	Wakimoto, M (reprint author), Okayama Univ, Grad Sch Med Dent & Pharmaceut Sci, Dept Oral & Maxillofacial Reconstruct Surg, Kita Ku, 2-5-1 Shikata, Okayama	English	Article	beta-Tricalcium phosphate; hydroxyapatite; osteoblast; osteoclast; human alveolar socket repair	OSTEOPONTIN; AUGMENTATION; OSTEOCLASTS; CLONING; RABBIT; TCP; RNA	Surgery
3	Apatite formation on anodized Ti-6Al-4V alloy in simulated body fluid	METALS AND MATERIALS INTERNATIONAL	16	3	407	412	JUN	2010	Cui, XY; Kim, HM; Kawashita, M; Wang, LB; Xiong, TY; Kokubo, T; Nakamura, T	Kawashita, M (reprint author), Tohoku Univ, Grad Sch Biomed Engn, Dept Biomed Engn, Aoba Ku, Sendai, Miyagi 9808579	English	Article	alloys; anodization; surface; x-ray diffraction; apatite	BIOACTIVE TITANIUM METAL; CHEMICAL SURFACE-TREATMENT; HEAT-TREATMENTS; OXIDE-FILMS; OXIDATION; COATINGS; ABILITY; BONE; CA	Materials Science, Multidisciplinary; Metallurgy & Metallurgical Engineering
3	Polyurethane and PTFE membranes for guided bone regeneration: Histopathological and ultrastructural evaluation	MEDICINA ORAL PATOLOGIA ORAL Y CIRUGIA BUCAL	15	2	E401	E406	MAR	2010	Monteiro, ASF; Macedo, LGS; Macedo, NL; Balducci, I	Monteiro, ASF (reprint author), Sao Paulo State Univ, Dept Diag & Surg, Sao Jose dos Campos Dent Sch, UNESP,Periodont Div, Ave Engn Francisco Jose Longo,777 Caixa Postal 31, BR-12245000 Sao Jose Dos Campos, SP, Brazil	English	Article	Guided tissue regeneration; bone regeneration; artificial membranes; bone substitutes; polytetrafluoroethylene; polyurethane	IN-VITRO; DEFECTS; IMPLANTATION; POLYMER; MATRIX; RESIN	Dentistry, Oral Surgery & Medicine
2	Advances in Bionanomaterials for Bone Tissue Engineering	JOURNAL OF NANOSCIENCE AND NANOTECHNOLOGY	13	1	1	22	JAN	2013	Scott, TG; Blackburn, G; Ashley, M; Bayer, IS; Ghosh, A; Biris, AS; Biswas, A	Bayer, IS (reprint author), Ist Italiano Tecnol, I-16163 Genoa, Italy.	English	Review	Bionanomaterials; Bioscaffolds; Nanocomposites; Biopolymers; Tissue Engineering	ENHANCED OSTEOBLAST ADHESION; MARROW STROMAL CELLS; BACTERIAL CELLULOSE; NANOPHASE CERAMICS; BIOMEDICAL APPLICATIONS; COMPOSITE NANOFIBERS; IN-VITRO; VIVO BIOCOMPATIBILITY; REGENERATIVE	Chemistry, Multidisciplinary; Nanoscience & Nanotechnology; Materials Science, Multidisciplinary; Physics, Applied; Physics, Condensed Matter
2	Human Platelet Lysate Gel Provides a Novel Three Dimensional-Matrix for Enhanced Culture Expansion of Mesenchymal Stromal Cells	TISSUE ENGINEERING PART C-METHODS	18	12	924	934	DEC	2012	Walenda, G; Hemeda, H; Schneider, RK; Merkel, R; Hoffmann, B; Wagner, W	Wagner, W (reprint author), Rhein Westfal TH Aachen, Sch Med, Helmholtz Inst Biomed Engn, Pauwelsstr 20, D-52074 Aachen	English	Article		FETAL BOVINE SERUM; STEM-CELLS; ANIMAL SERUM; BONE-MARROW; HEMATOPOIETIC STEM; PROGENITOR CELLS; SCALE EXPANSION; CALF SERUM; TISSUE; FIBRIN	Cell & Tissue Engineering; Biotechnology & Applied Microbiology; Cell Biology
2	Structure-process-functional property relationship of nanostructured carbon mediated cellular response for soft-tissue reconstruction and replacement	ACTA BIOMATERIALIA	8	5	1908	1917	MAY	2012	Misra, RDK; Depan, D; Shah, JS	Misra, RDK (reprint author), Univ Louisiana Lafayette, Ctr Struct & Funct Mat, Biomat & Biomed Engn Res Lab, POB 44130, Lafayette, LA 70503 USA	English	Article	Soft-tissue reconstruction; Silicone; Nanostructured carbon; Cellular functions	IN-VITRO; CALCIUM-PHOSPHATE; GENE-EXPRESSION; NANOHORNS; IMPLANT; RELEASE; DIFFERENTIATION; FIBRONECTIN; ADSORPTION; CONJUGATE	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
2	Dermal matrix scaffold engineered with adult mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma as a potential tool for tissue repair and regeneration	JOURNAL OF TISSUE ENGINEERING AND REGENERATIVE MEDICINE	6	2	125	134	FEB	2012	Formigli, L; Benvenuti, S; Mercatelli, R; Quercioli, F; Tani, A; Mirabella, C; Dama, A; Saccardi, R; Mazzanti, B; Cellai, I; Zecchi-Orlandini, S	Zecchi-Orlandini, S (reprint author), Univ Florence, Dept Anat Histol & Forens Med, Vle Morgagni 85, I-50134 Florence, Italy.	English	Article	biomaterials; growth factors; mesenchymal stem cells; multiphoton microscopy; platelet-rich plasma;	BONE-MARROW; STROMAL CELLS; DIFFERENTIATION; DISEASE; ANGIOGENESIS; PROGENITORS; SUBSTITUTE; DEFECTS; GROWTH; MODEL	Cell & Tissue Engineering; Biotechnology & Applied Microbiology; Cell Biology; Engineering, Biomedical
2	Advanced material modelling in numerical simulation of primary acetabular press-fit cup stability	COMPUTER METHODS IN BIOMECHANICS AND BIOMEDICAL ENGINEERING	15	8	787	793		2012	Souffrant, R; Zietz, C; Fritsche, A; Kluess, D; Mittelmeier, W; Bader, R	Souffrant, R (reprint author), Univ Rostock, Dept Orthopaed, Biomech & Implant Technol Res Lab, Rostock, Germany	English	Article	total hip replacement; numerical simulation; bone substitute; crushable	METALLIC RESURFACING CUPS; INITIAL STABILITY; TRABECULAR BONE; PRINCIPLES; DEFORMATION; FIXATION; GEOMETRY; FOAM	Computer Science, Interdisciplinary Applications; Engineering, Biomedical

表2.3.1-2 論文リスト （6／10）

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
2	Design and Manufacture of Combinatorial Calcium Phosphate Bone Scaffolds	JOURNAL OF BIOMECHANICAL ENGINEERING-TRANSACTIONS OF THE ASME	133	10			OCT	2011	Hoelzle, DJ; Svientek, SR; Alleyne, AG; Johnson, AJW	Hoelzle, DJ (reprint author), Univ Illinois, Dept Mech Sci & Engn, Urbana, IL 61801 USA.	English	Article		GRAFT SUBSTITUTES; BIOMATERIALS; POROSITY; INKS	Biophysics; Engineering, Biomedical
2	Numerical procedure for multiscale bone adaptation prediction based on neural networks and finite element simulation	FINITE ELEMENTS IN ANALYSIS AND DESIGN	47	7	835	842	JUL	2011	Hambli, R	Hambli, R (reprint author), Prisme Inst MMH, 8 Rue Leonard de Vinci, F-45072 Orleans 2, France.	English	Article	Bone adaptation; Multiscale; Finite element; Neural network	TRABECULAR BONE; PROXIMAL FEMUR; FATIGUE BEHAVIOR; CORTICAL BONE; CANCELLOUS BONE; FRACTURE; DAMAGE; MECHANICS;	Mathematics, Applied; Mechanics
2	Magnesium substitution effect on porous scaffolds for bone repair	CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF BIOLOGY	6	3	301	311	JUN	2011	Craciunescu, O; Tardei, C; Moldovan, L; Zarnescu, O	Craciunescu, O (reprint author), Natl Inst R&D Biol Sci, Dept Cellular & Mol Biol, Bucharest 060031, Romania.	English	Article	Collagen; tricalcium phosphate; Magnesium; Cross-linking; osteoblast; Bone; tissue engineering	BETA-TRICALCIUM PHOSPHATE; IN-VITRO; COMPOSITE; HYDROXYAPATITE; CERAMICS; BEHAVIOR; GELATIN; PROLIFERATION; CARBODIIMIDE; REGENERATION	Biology
2	Secondary bone grafting for alveolar cleft in children with cleft lip or cleft lip and palate	COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS		6				2011	Guo, J; Li, CJ; Zhang, QF; Wu, G; Deacon, SA; Chen, JW; Hu, HK; Zou, SJ; Ye, QS	Zou, SJ (reprint author), Sichuan Univ, W China Coll Stomatol, Dept Orthodont, State Key Lab Oral Dis, 14,Sect 3,Ren Min Nan Rd, Chengdu 610041, Sichuan, Peoples R China.	English	Review		ILIAC CREST; RESIDUAL ALVEOLAR; REDUCED MORBIDITY; DONOR SITE; DEFECTS; RECONSTRUCTION; OUTCOMES; CLOSURE; MAXILLA	Medicine, General & Internal
2	In vivo graft performance of an improved bone substitute composed of poor crystalline hydroxyapatite based biphasic calcium phosphate	DENTAL MATERIALS JOURNAL	30	1	21	28	JAN	2011	Hung, CL; Yang, JC; Chang, WJ; Hu, CY; Lin, YH; Huang, CH; Chen, CC; Lee, SY; Teng, NC	Teng, NC (reprint author), Taipei Med Univ, Coll Oral Med, Sch Dent, 250 Wu Hsing St, Taipei, Taiwan.	English	Article	Biphasic calcium phosphate; Bone graft; Hydroxyapatite; beta-tricalcium	BETA-TRICALCIUM PHOSPHATE; BIOMATERIALS; AUTOGRAFT; BEHAVIOR; INTERFACE; CERAMICS; TISSUE; DEFECT; MODEL; DOGS	Dentistry, Oral Surgery & Medicine; Materials Science, Biomaterials
2	Analysis of treatment costs for complex scalp wounds	JOURNAL DER DEUTSCHEN DERMATOLOGISCHEN GESELLSCHAFT	8	11	890	896	NOV	2010	Inhoff, O; Faulhaber, J; Rothhaar, B; Goerdt, S; Koenen, W	Koenen, W (reprint author), UMM, Univ Heidelberg, Fac Mannheim, Klin Dermatol Venerol & Allergol, Theodor Kutzer Ufer 1-3, D-68167 Mannheim, Germany.	English	Article	costs analysis; soft tissue reconstruction; dermal regeneration template; fascia lata; negative pressure therapy; collagen	DERMAL REGENERATION TEMPLATE; RANDOMIZED CONTROLLED-TRIAL; MOHS MICROGRAPHIC SURGERY; BASAL-CELL CARCINOMA; FASCIA LATA; RECONSTRUCTIVE SURGERY; SURGICAL EXCISION; ARTIFICIAL SKIN; MANAGEMENT; DEFECTS	Dermatology
2	In vivo evaluation of poorly crystalline hydroxyapatite-based biphasic calcium phosphate bone substitutes for treating dental bony defects	JOURNAL OF DENTAL SCIENCES	5	2	100	108	JUN	2010	Huang, MS; Wu, HD; Teng, NC; Peng, BY; Wu, JY; Chang, WJ; Yang, JC; Chen, CC; Lee, SY	Chen, CC (reprint author), Taipei Med Univ, Grad Inst Biomed Mat & Engn, Coll Oral Med, 250Wu Hsing St, Taipei 11042, Taiwan	English	Article	biphasic calcium phosphate; poorly crystalline hydroxyapatite; beta-tricalcium	VITRO; GRANULES; TCP	Dentistry, Oral Surgery & Medicine
2	Navigation Endoscopic Assisted Tumor (NEAT) surgery for benign bone tumors of the extremities	COMPUTER AIDED SURGERY	15		32	39		2010	Wong, KC; Kumta, SM; Tse, LF; Ng, EWK; Lee, KS	Wong, KC (reprint author), Chinese Univ Hong Kong, Prince Wales Hosp, Dept Orthopaed & Traumatol, CAOS Team,CAOS Lab, Shatin, Hong Kong	English	Article	Tumor navigation; endoscope; benign bone tumors; NEAT	OSTEOID OSTEOMA; EXCISION; RESECTION	Surgery
2	Effects of Blood on Bone Cement Made of Calcium Phosphate: Problems and Advantages	JOURNAL OF BIOMEDICAL MATERIALS RESEARCH PART B-APPLIED BIOMATERIALS	92B	1	95	101	JAN	2010	Musha, Y; Umeda, T; Yoshizawa, S; Shigemitsu, T; Mizutani, K; Itatani, K	Musha, Y (reprint author), Toho Univ, Sch Med, Dept Orthoped Surg 2, Tokyo, Japan.	English	Article	calcium phosphate cement (CPC); Biopex-R (R) (BPR); blood; absorption and bone replacement;	IN-VITRO; BURST FRACTURES; DISTAL RADIUS; NORIAN SRS; SCAFFOLD; PASTE; VIVO; BIOCOMPATIBILITY; COMPRESSION; MONOXIDE	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
1	Bioinspired intrafibrillar mineralization of human dentine by PAMAM dendrimer	BIOMATERIALS	34	28	6738	6747	SEP	2013	Li, JH; Yang, JJ; Li, JY; Chen, L; Liang, KN; Wu, W; Chen, XY; Li, JS	Li, JS (reprint author), Sichuan Univ, Coll Polymer Sci & Engn, Chengdu 610065, Peoples R China.	English	Article	PAMAM dendrimer; Intrafibrillar mineralization; Noncollagenous protein; Bioinspired restorative material; Human dentine	BIOMEDICAL APPLICATIONS; STARBURST DENDRIMERS; APATITE FORMATION; POLYACRYLIC-ACID; COLLAGEN FIBRILS; AQUEOUS-SOLUTION; MATRIX PROTEINS; BIOMINERALIZATION; CALCIUM; BONE	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
1	The Use of Integra (R) Dermal Regeneration Template in the Reconstruction of Traumatic Degloving Injuries	JOURNAL OF BURN CARE & RESEARCH	34	2	261	266	MAR-APR	2013	Graham, GP; Helmer, SD; Haan, JM; Khandelwal, A	Haan, JM (reprint author), Dept Trauma Serv, Room 2514,Via Christi Hosp St Francis,St 929 N St	English	Article		ARTIFICIAL DERMIS; CLINICAL-TRIAL; MANAGEMENT; WOUNDS; BURNS; SUBSTITUTE; DEFECTS; SKIN	Emergency Medicine; Dermatology; Surgery
1	Novel Apidaecin 1b Analogs with Superior Serum Stabilities for Treatment of Infections by Gram-Negative Pathogens	ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY	57	1	402	409	JAN	2013	Berthold, N; Czihal, P; Fritsche, S; Sauer, U; Schiffer, G; Knappe, D; Alber, G; Hoffmann, R	Hoffmann, R (reprint author), Univ Leipzig, Fac Chem & Mineral, Inst Bioanalyt Chem, D-04109 Leipzig, Germany	English	Article		BONE-MARROW CULTURES; ANTIMICROBIAL PEPTIDES; DENDRITIC CELLS; IMMATURE APCS; BETA-DEFENSIN-2; ANTIBIOTICS; ACTIVATION; MONOCYTES;	Microbiology; Pharmacology & Pharmacy
1	Mixture of hyaluronic acid, chondroitin 6 sulphate and dermatan sulphate used to completely regenerate bone in rat critical size defect model	JOURNAL OF CRANIO-MAXILLOFACIAL SURGERY	40	8	783	787	DEC	2012	Zanchetta, P; Lagarde, N; Uguen, A; Marcorelles, P	Zanchetta, P (reprint author), 18 Rue Aiguillon, F-29200 Brest, France.	English	Article	Hyaluronic acid; Critical size defect; Dermatan sulphate bone healing	FIBROBLAST-GROWTH-FACTOR; TRI-COPOLYMER SCAFFOLD; EXTRACELLULAR-MATRIX; DEMINERALIZED BONE; POLYMER SCAFFOLD; BACTERIAL EXOPOLYSACCHARIDE; HEPARAN-	Dentistry, Oral Surgery & Medicine; Surgery

表2.3.1-2 論文リスト （7／10）

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
1	The Treatment of Bone Exposure in Burns by Using Artificial Dermis	ANNALS OF PLASTIC SURGERY	69	6	607	610	DEC	2012	Yeong, EK; Chen, SH; Tang, YB	Tang, YB (reprint author), Natl Taiwan Univ Hosp, Dept Surg, Plast Div, 7 Chung San S Rd, Taipei	English	Article	artificial dermis; bone-exposed burn	LOWER-EXTREMITY; SKIN; RECONSTRUCTION; SUBSTITUTE; INTEGRA; SCALP; EXPERIENCE; MANAGEMENT; WOUNDS; TENDON	Surgery
1	Mesenchymal stem cells combined with an artificial dermal substitute improve repair in full-thickness skin wounds	BURNS	38	8	1143	1150	DEC	2012	Leonardi, D; Oberdoerfer, D; Fernandes, MC; Meurer, RT; Pereira, GA; Cruz, P; Vargas, M; Chem, RC; Camassola, M; Nardi, NB	Nardi, NB (reprint author), Univ Luterana Brasil, Lab Stem Cells & Tissue Engn, Av Farroupilha 8001, BR-92425900 Canoas, RS	English	Article	Burn care; Mesenchymal stem cell; Wound healing; Skin substitute	BONE-MARROW; REGENERATION; FIBROBLASTS; METHODOLOGY; THERAPY; BURNS	Critical Care Medicine; Dermatology; Surgery
1	Effect of Escherichia coli-produced recombinant human bone morphogenetic protein 2 on the regeneration of canine segmental ulnar defects	JOURNAL OF BONE AND MINERAL METABOLISM	30	4	388	399	JUL	2012	Harada, Y; Itoi, T; Wakitani, S; Irie, H; Sakamoto, M; Zhao, DW; Nezu, Y; Yogo, T; Hara, Y; Tagawa, M	Harada, Y (reprint author), Nippon Vet & Life Sci Univ, Div Vet Surg, 1-7-1 Kyonan Cho, Musashino, Tokyo 1808602, Japan	English	Article	Bone regeneration; Human BMP-2; Ulnar defects; Canines	BETA-TRICALCIUM PHOSPHATE; MANDIBULAR RECONSTRUCTION; RHBMP-2; MODEL; AUTOGRAFT; CARRIER; GRAFT; DOGS; SUBSTITUTE; SURGERY	Endocrinology & Metabolism; Medicine, Research & Experimental
1	In Vivo Molecular Imaging of Murine Embryonic Stem Cells Delivered to a Burn Wound Surface via Integra (R) Scaffolding	JOURNAL OF BURN CARE & RESEARCH	33	2	E49	E54	MAR-APR	2012	Hamrahi, VF; Goverman, J; Jung, W; Wu, JC; Fischman, AJ; Tompkins, RG; Yu, YY; Eagan, SP;	Carter, EA (reprint author), Massachusetts Gen Hosp, Dept Pediat, 51 Blossom St, Boston, MA 02114 USA	English	Article		CULTURED SKIN SUBSTITUTES; ARTIFICIAL SKIN; REGENERATION; REPAIR	Emergency Medicine; Dermatology; Surgery
1	Tissue Engineering Strategies in Ligament Regeneration	STEM CELLS INTERNATIONAL						2012	Yilgor, C; Huri, PY; Huri, G	Yilgor, C (reprint author), Hacettepe Univ, Fac Med, Dept Orthoped & Traumatol, TR-06100 Ankara, Turkey.	English	Review		ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT; MEDIAL COLLATERAL LIGAMENT; MESENCHYMAL STEM-CELLS; BONE MORPHOGENETIC PROTEIN-2; PLATELET-RICH PLASMA; COLLAGEN TYPE-I; SMALL-INTESTINAL SUBMUCOSA; PATELLAR TENDON AUTOGRAFT; KNITTED SILK	Cell & Tissue Engineering
1	BIOMIMETIC HYDROXYAPATITE COATING ON CP Ti AND Ti-6Al-4V ALLOY BY ACID AND ALKALI TREATMENT	ENVIRONMENTAL ENGINEERING AND MANAGEMENT JOURNAL	10	11	1617	1623	NOV	2011	Hsu, HC; Wu, SC; Hsu, SK; Fu, CL; Ho, WF	Ho, WF (reprint author), Da Yeh Univ, Dept Mat Sci & Engn, Changhua 515, Taiwan.	English	Article	biomimetic; coating; simulated body fluid; Titanium alloy	CHEMICALLY TREATED TITANIUM; BONE-LIKE APATITE; HEAT-TREATMENT; BIOMEDICAL APPLICATIONS; WETTABILITY GRADIENT; POROUS TITANIUM;	Environmental Sciences
1	Temporary Coverage of a Forehead Defect Following Tumor Resection with a Hyaluronic Acid Biological Dressing: A Case Report	OSTOMY WOUND MANAGEMENT	57	4	56	60	APR	2011	Vindigni, V; Bassetto, F; Abatangelo, S; Pandis, L; Lancerotto, L; Zavan, B; Brocco, E; Abatangelo, G	Vindigni, V (reprint author), Univ Padua, Unit Plast Surg, Via Giustiniani 2, I-35100 Padua, Italy.	English	Article	case study; biological dressing; squamous cell carcinoma;	DERMAL REGENERATION TEMPLATE; ARTIFICIAL-DERMIS; HYALOMATRIX PA; RECONSTRUCTION; SKIN; WOUNDS; SCALP; ALLODERM; SCAFFOLD;	Surgery
1	Elastic Stable Intramedullary Nailing (ESIN), Orthoss (R) and Gravitational Platelet Separation - System (GPS (R)): An effective method of treatment for pathologic fractures of bone cysts in	BMC MUSCULOSKELETAL DISORDERS	12				12-Feb	2011	Rapp, M; Svoboda, D; Wessel, LM; Kaiser, MM	Kaiser, MM (reprint author), Univ Lubeck, Dept Pediat Surg, Lubeck, Germany.	English	Article		RICH PLASMA; AUTOGENOUS BONE; DEMINERALIZED BONE; PERCUTANEOUS INJECTION; MARROW; MATRIX; GROWTH; DIFFERENTIATION; MORBIDITY;	Orthopedics; Rheumatology
1	The Influence of Hyperbaric Oxygen Treatment on the Healing of Experimental Defects Filled with Different Bone Graft Substitutes	INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES	8	2	114	125		2011	Sirin, Y; Olgac, V; Dogru-Abbasoglu, S; Tapul, L; Aktas, S; Soley, S	Sirin, Y (reprint author), Istanbul Univ, Dishekimligi Fak, Agiz Dis Cene Hast, TR-34390 Capa Fatih Istanbul, Turkey.	English	Article	Hyperbaric oxygen; beta tricalcium phosphate; calcium phosphate coated bovine bone; light microscopy; ultrastuctural; rat	BETA-TRICALCIUM PHOSPHATE; MORPHOGENETIC PROTEIN-2; BOVINE BONE; THERAPY; IMPLANTS; ANGIOGENESIS; RABBITS; MODEL	Medicine, General & Internal
1	Minimally Invasive Anterior Approaches to the Lumbosacral Junction	OPERATIVE ORTHOPADIE UND TRAUMATOLOGIE	22		582	592	NOV	2010	Korge, A; Siepe, C; Mehren, C; Mayer, HM	Korge, A (reprint author), Schon Klin Munchen Harlaching, Wirbelsaulenzentrum, Harlachinger Str 51, D-81547 Munich, Germany	German	Article	Microsurgery; Anterior fusion; Artificial lumbar disc; Lumbar spine; Low back pain	LUMBAR INTERBODY FUSION; SPINE; SURGERY; COMPLICATIONS; MANAGEMENT; EXPOSURE	Orthopedics
1	Prediction of hexagonal lattice parameters of various apatites by artificial neural networks	JOURNAL OF APPLIED CRYSTALLOGRAPHY	43		769	779	AUG	2010	Kockan, U; Evis, Z	Evis, Z (reprint author), Middle E Tech Univ, Micro & Nanotechnol Dept, TR-06531 Ankara, Turkey	English	Article		SUBSTITUTED HYDROXYAPATITE; MATERIALS SCIENCE; COMPOSITES; BONE	Crystallography
1	Improvement of the maxillary bone growth suppression in the cleft palate operation with cultured dermal substitute: animal experiment and patient reports in preliminary clinical	JOURNAL OF PLASTIC RECONSTRUCTIVE AND AESTHETIC SURGERY	63	3	456	458	MAR	2010	Kurokawa, N; Ueda, K; Kuroyanagi, Y	Kurokawa, N (reprint author), Osaka Med Coll, Dept Plast & Reconstruct Surg, 2-7 Daigaku Cho, Takatuki City, Osaka	English	Article	Artificial skin; Cleft plate; Cultured dermal substitute; Regenerative medicine;	FIBROBLASTS	Surgery
0	Preparation and Physicochemical Characterization of New Nanocomposites Based on beta-Type Chitosan and Nano-Hydroxyapatite as Potential Bone Substitute Materials	INTERNATIONAL JOURNAL OF POLYMERIC MATERIALS AND POLYMERIC BIOMATERIALS	63	4	213	220	4-Mar	2014	El-Sherbiny, IM; Yahia, S; Messiery, MA; Reicha, FM	El-Sherbiny, IM (reprint author), Zewail Univ Sci & Technol, Ctr Mat Sci, Zewail City, Giza, Egypt.	English	Article	beta-chitosan; bone implant; hydroxyapatite; nanocomposite	CARBOXYMETHYL CHITOSAN; COMPOSITE SCAFFOLDS; IN-SITU; CHITIN; NANOPARTICLES; ALGINATE; DELIVERY; SYSTEM; MATRIX; SIZE	Materials Science, Biomaterials; Polymer Science

表2.3.1-2 論文リスト (8／10)

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
0	Osteoporotic Fracture Healing: Potential Use of Medicinal Plants from the Tropics	CURRENT DRUG TARGETS	14	14	1651	1658	DEC	2013	Jalil, MAA; Shuid, AN; Muhammad, N	Muhammad, N (reprint author), Univ Kebangsaan Malaysia, Fac Med, Dept Pharmacol, Jalan Raja Muda Abdul Aziz, Kuala Lumpur 50300, Malaysia.	English	Article	Androgens; antioxidants; medicinal plants; osteoporosis; osteoporotic fracture	GINGER ZINGIBER-OFFICINALE; BONE-MINERAL DENSITY; NUCIFERA L. WATER; ANDROGRAPHIS-PANICULATA; HIP FRACTURE; IN-VITRO; ORTHOSIPHON-STAMINEUS; WORLDWIDE PREVALENCE; POSTMENOPAUSAL WOMEN;	Pharmacology & Pharmacy
0	Use of acellular dermal regeneration template combined with NPWT to treat complicated extremity wounds in children	JOURNAL OF WOUND CARE	22	12	708	712	DEC	2013	Hutchison, RL; Craw, JR	Hutchison, RL (reprint author), Childrens Mercy Hosp & Clin, Div Orthopaed Surg, Kansas City, MO USA	English	Article	acellular dermal regeneration template; NPWT; paediatrics; outpatients	VACUUM-ASSISTED-CLOSURE; ARTIFICIAL SKIN; SUBATMOSPHERIC PRESSURE; PEDIATRIC WOUNDS; INTEGRA; MANAGEMENT; THERAPY; EXPERIENCE; RECONSTRUCTION;	Dermatology
0	Preparation, characterization and bioactivity assessment of chitosan-acetylated jute blended green films	FIBERS AND POLYMERS	14	9	1454	1459	SEP	2013	Kavitha, R; Rajarajeswari, GR	Rajarajeswari, GR (reprint author), Anna Univ, Coll Engn Guindy, Dept Chem, Madras 600025, Tamil	English	Article	Chitosan; Jute; Biopolymer blend; Hydroxyl apatite; Acetylation	NATURAL FIBER; POLYPROPYLENE COMPOSITES; MEMBRANES; BEHAVIOR; HEMP; FLAX	Materials Science, Textiles; Polymer Science
0	Fabrication of computationally designed scaffolds by low temperature 3D printing	BIOFABRICATION	5	3			SEP	2013	Castilho, M; Dias, M; Gbureck, U; Groll, J; Fernandes, P; Pires, I; Gouveia, B; Rodrigues, J; Vorndran, E	Castilho, M (reprint author), Univ Tecn Lisboa, Inst Mech Engn IST, Lisbon, Portugal.	English	Article		TISSUE ENGINEERING SCAFFOLDS; CONTROLLED-PORE STRUCTURES; BONE SCAFFOLDS; BIOMATERIALS; REGENERATION; ADVANCEMENT; SUBSTITUTES; MORPHOLOGY; IMPLANTS; POWDERS	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
0	Biomimetic Fabrication of Collagen-Apatite Scaffolds for Bone Tissue Regeneration	JOURNAL OF BIOMATERIALS AND TISSUE ENGINEERING	3	4	369	384	AUG	2013	Xia, ZM; Wei, M	Wei, M (reprint author), Univ Connecticut, Inst Mat Sci, Dept Mat Sci & Engn, Storrs, CT 06269 USA.	English	Review	Biomimetic; Collagen; Apatite; Scaffolds; Freeze Casting; Bone Repair	POROUS HYDROXYAPATITE/COLLAGEN COMPOSITE; ENGINEERING CURRENT STRATEGIES; SYNTHESIZED IN-VITRO; SIMULATED BODY-FLUID; MINERALIZED COLLAGEN; MECHANICAL-PROPERTIES; GRAFT SUBSTITUTES; 3-DIMENSIONAL	Cell & Tissue Engineering
0	Progress of Calcium Sulfate and Inorganic Composites for Bone Defect Repair	JOURNAL OF INORGANIC MATERIALS	28	8	795	803	AUG	2013	Yang, GJ; Lin, M; Zhang, L; Gou, ZR	Yang, GJ (reprint author), 3rd Affiliated Hosp, Wenzhou Med Coll, Ruian 325200, Peoples R China.	Chinese	Review	calcium sulfate; bone cements; synthetic method; bioactivity; biocompatibility; inorganic composite; review	SELF-SETTING PROPERTIES; IN-VITRO BIOACTIVITY; THEORETICAL EQUILIBRIUM MORPHOLOGY; GRAFT SUBSTITUTES; CRYSTAL-STRUCTURE; OSTEOGENIC DIFFERENTIATION; MECHANICAL-PROPERTIES; SILICATE BIOCERAMICS; DIFFRACTION METHODS; POWDER DIFFRACTION	Materials Science, Ceramics
0	Formation of serrated nanorods of hydroxyapatite through organic modification under hydrothermal processing	JOURNAL OF NANOPARTICLE RESEARCH	15	6			JUN	2013	Parthiban, SP; Kim, IY; Kikuta, K; Ohtsuki, C	Parthiban, SP (reprint author), Tohoku Univ, WPI Adv Inst Mat Res, Aoba Ku, Katahira 2-1-1, Sendai, Miyagi 9808577, Japan	English	Article	Biomaterials; Bioceramics; Crystal growth; Crystal morphology; Nanostructures	NANOPARTICLES; FUTURE; CELLS	Chemistry, Multidisciplinary; Nanoscience & Nanotechnology; Materials Science, Multidisciplinary
0	Examining porous bio-active glass as a potential osteo-odonto-keratoprosthetic skirt material	JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE-MATERIALS IN MEDICINE	24	5	1217	1227	MAY	2013	Huhtinen, R; Sandeman, S; Rose, S; Fok, E; Howell, C; Froberg, L; Moritz, N; Hupa, L; Lloyd, A	Sandeman, S (reprint author), Univ Brighton, Biomat & Med Devices Res Grp, Sch Pharm & Biomol Sci, Huxley Bldg,Lewes Rd, Brighton BN2 4GJ, E	English	Article		CHEMICAL-PROPERTIES; ARTIFICIAL CORNEA; POLYMER; FIBROPLASIA; INVITRO	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
0	Saphenous perforator flap	OPERATIVE ORTHOPADIE UND TRAUMATOLOGIE	25	2	152	161	APR	2013	Winkel, R; Tajsic, N; Husum, H; Schlageter, M; Hanebuth, G; Hoffmann, R	Winkel, R (reprint author), Berufsgenossenschaftliche Unfallklin Frankfurt Ma, Abt Handchirurg & Wiederherstellende Plast Chirur, Friedberger Landstr 430, D-60389 Frankfurt, Germany	German	Article	Lower extremity; Ankle; Saphenous perforator flap; Soft tissue injuries; Surgical technique	SOFT-TISSUE DEFECTS; LOWER LEG; ADIPOFASCIAL FLAP; FASCIOCUTANEOUS FLAP; CLINICAL-EXPERIENCE; ISLAND FLAPS; LOWER-LIMB; RECONSTRUCTION	Orthopedics
0	Porosity of beta-Tricalcium Phosphate Affects the Results of Lumbar Posterolateral Fusion	JOURNAL OF SPINAL DISORDERS & TECHNIQUES	26	2	E40	E45	APR	2013	Wang, Z; Sakakibara, T; Sudo, A; Kasai, Y	Kasai, Y (reprint author), Mie Univ, Dept Spinal Surg & Med Engn, Grad Sch Med, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 5148507, Japan	English	Article	lumbar spine; spinal fusion; spinal canal stenosis; bone graft; artificial bone	BONE-FORMATION; SPINAL-FUSION; RESORPTION; SCAFFOLDS; SURGERY; SMOKING	Clinical Neurology; Orthopedics
0	Preparation and Characterization of Phosphorylated Collagen and Hydroxyapatite Composite as a Potential Bone Substitute	CHEMISTRY LETTERS	42	1	83	85	5-Jan	2013	Zhou, YY; Liu, Q; Zhao, ZH; Wang, WQ; Zheng, LG; Li, ZJ	Li, ZJ (reprint author), Zhengzhou Univ, Coll Chem & Mol Engn, Zhengzhou 450001, Peoples R China	English	Article		ARTIFICIAL BONE; ORGANOAPATITES; APATITE	Chemistry, Multidisciplinary

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
0	Polarization Sensitive Optical Imaging of Biomaterials Using a Mueller Matrix Polarimetric Algorithm	LASERS IN ENGINEERING	26		157	180		2013	Firdous, S; Waqas, W; Idrees, M; Nawaz, M; Ikram, M	Firdous, S (reprint author), Natl Inst Lasers & Optron NILOP, Biophoton Lab, Photon Div, PO Nilore 45650, Islamabad, Pakistan.	English	Article	Optical imaging; biomaterial; ultra-high-molecular-weight polyethylene (UHMWPE); polarization; scattering; depolarization;	MOLECULAR-WEIGHT POLYETHYLENE; PRODUCT DECOMPOSITIONS; POLAR DECOMPOSITION; UHMWPE; SYSTEMS; LASER	Materials Science, Multidisciplinary; Optics
0	Preparation and properties of alpha-calcium sulphate hemihydrate and beta-tricalcium phosphate bone substitute	BIO-MEDICAL MATERIALS AND ENGINEERING	23	3	197	210		2013	Mao, KY; Zhou, FH; Cui, FZ; Li, JT; Hou, XJ; Li, P; Du, MK; Liang, MH; Wang, Y	Wang, Y (reprint author), Gen Hosp Peoples Liberat Army, Dept Orthoped, 28 Fuxing Rd, Beijing 100853, Peoples R China.	English	Article	alpha-calcium sulphate hemihydrate; beta-tricalcium phosphate; combined artificial	CANCELLOUS BONE; HYDROXYAPATITE; BIOMATERIALS; CERAMICS; INGROWTH; PROTEIN; MATRIX	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
0	Physicochemical and Biological Properties of Hydrogel/Gelatin/Hydroxyapatite PAA/G/HAp/AgNPs Composites Modified with Silver Nanoparticles	JOURNAL OF NANOSCIENCE AND NANOTECHNOLOGY	12	12	9302	9311	DEC	2012	Sobczak-Kupiec, A; Malina, D; Piatkowski, M; Krupa-Zuczek, K; Wzorek, Z; Tyliszczak, B	Sobczak-Kupiec, A (reprint author), Cracow Univ Technol, Inst Inorgan Chem & Technol, Warszawska 24 St, PL-31155 Krakow	English	Article; Proceedings Paper	Hydroxyapatite; Hydrogel Matrix; Silver Nanoparticles; Composites; In Vitro	IN-VIVO; HYDROXYAPATITE; COLLAGEN; NANOCOMPOSITES; HYDROGEL	Chemistry, Multidisciplinary; Nanoscience & Nanotechnology; Materials Science, Multidisciplinary; Physics, Applied; Physics, Condensed Matter
0	A comparative biomechanical study of bone ingrowth in two porous hydroxyapatite bioceramics	APPLIED SURFACE SCIENCE	262		81	88	1-Dec	2012	Ren, LM; Todo, M; Arahira, T; Yoshikawa, H; Myoui, A	Ren, LM (reprint author), Kyushu Univ, Appl Mech Res Inst, Kasuga Koen 6-1, Kasuga, Fukuoka 8168580, Japan	English	Article	Porous bioceramics; Microstructure; Finite element analysis; Mechanical properties; Bone	IN-VIVO; ELEMENT; CERAMICS; SUBSTITUTES; PREDICTION; SCAFFOLDS; IMPLANT	Chemistry, Physical; Materials Science, Coatings & Films; Physics, Applied; Physics, Condensed Matter
0	Corticoplasty for Improved Appearance of Hands With Ollier Disease	JOURNAL OF HAND SURGERY-AMERICAN VOLUME	37A	11	2294	2299	NOV	2012	Kim, E; Miyake, J; Kataoka, T; Oka, K; Moritomo, H; Murase, T	Murase, T (reprint author), Osaka Univ, Grad Sch Med, Dept Orthopaed Surg, 2-2 Yamada Oka, Suita, Osaka 5650871, Japan	English	Article	Appearance; corticoplasty; enchondromatosis; hand; Ollier disease	MULTIPLE ENCHONDROMATOSIS; SIMPLE CURETTAGE; BONE; CHONDROSARCOMA	Orthopedics; Surgery
0	Preparation of combined beta-TCP/alpha-CSH artificial bone graft and its performance in a spinal fusion model	JOURNAL OF BIOMATERIALS APPLICATIONS	27	1	37	45	JUL	2012	Mao, KY; Cui, FZ; Li, JT; Hao, LB; Tang, PF; Wang, Z; Wen, N; Liang, MH; Wang, JF; Wang, Y	Mao, KY (reprint author), Gen Hosp Peoples Liberat Army, Dept Orthoped, 28 Fuxing Rd, Beijing 100853, Peoples R China.	English	Article	Biomaterials; alpha-calcium sulfate hemihydrate; beta-tricalcium phosphate; combined artificial bone graft; spinal	TRICALCIUM PHOSPHATE; INTERBODY FUSION; CALCIUM-SULFATE; LUMBAR SPINE; SUBSTITUTE; HYDROXYAPATITE; AUTOGRAFT; DEFECTS; REPAIR	Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
0	Biomaterials in Periarticular Comminuted Fractures	MATERIALE PLASTICE	49	2	81	84	JUN	2012	Badila, A; Radulescu, R; Ninulescu, C; Bolocan, A; Constantinescu, S; Paduraru, DN	Badila, A (reprint author), Carol Davila Univ Med & Pharm Bucharest, Emergency Universitary Hosp, Orthoped & Traumatol Clin, 169 Splaiul Independentei, Bucharest	English	Article	bone grafting; biomaterials; reconstruction; fracture	BIOACTIVE GLASS; IN-VITRO; BONE; GROWTH	Materials Science, Multidisciplinary
0	A mixture model with evolving mass densities for describing synthesis and resorption phenomena in bones reconstructed with bio-resorbable materials	ZAMM-ZEITSCHRIFT FUR ANGEWANDTE MATHEMATIK UND MECHANIK	92	6	426	444	JUN	2012	Lekszycki, T; dell'Isola, F	dell'Isola, F (reprint author), Univ Roma La Sapienza, Dipartimento Ingn Strutturale & Geotecn, Via Eudossiana 18, I-00184	English	Article	Natural bone tissue; bio-resorbable materials; bone remodeling; continuum model	COUPLE-STRESS MODULI; TRABECULAR BONE; GRAFT SUBSTITUTES; 2-PHASE COMPOSITE; BIFURCATION; ADAPTATION; FRACTURE; SYSTEMS; TISSUE;	Mathematics, Applied; Mechanics
0	Apatite formation on nanomaterial calcium phosphate/poly-DL-lactide-co-glycolide in simulated body fluid	JOURNAL OF APPLIED BIOMATERIALS & FUNCTIONAL MATERIALS	10	1	43	48		2012	Vukelic, MD; Mitic, ZJ; Miljkovic, MS; Zivkovic, JM; Ignjatovic, NL; Uskokovic, DP; Zivanov-Curlis, JZ; Vasiljevic, PJ; Najman, SJ	Vukelic, MD (reprint author), Univ Nis, Inst Biol & Human Genet, Fac Med, Blvd Dr Zoran Djindjic 81, Nish 18000, Serbia	English	Article	EDS; IR spectroscopy; Nanomaterial; N-CP/PLGA; SEM	COMPOSITE BIOMATERIAL; DRUG-DELIVERY; BONE; GLASS; ACID; POLY(DL-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE); SPECTROSCOPY; DEGRADATION; SUBSTITUTE; SCAFFOLDS	Biophysics; Engineering, Biomedical; Materials Science, Biomaterials
0	Hydroxyapatite activation analysis using X-ray diffraction, FT-IR spectroscopy and SEM	HEALTHMED	6	7	2537	2542		2012	Djordjevic, M; Lapcevic, A; Jevremovic, D; Puskar, T; Jovanic, P	Jevremovic, D (reprint author), Univ Business Acad, Sch Dent, Pancevo,	English	Article	hydroxyapatite; SEM; XRD; FT-IR		Medicine, General & Internal
0	A novel method for designing and fabricating custom-made artificial bones	INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY	40	9	955	960	SEP	2011	Saijo, H; Kanno, Y; Mori, Y; Suzuki, S; Ohkubo, K; Chikazu, D; Yonehara, Y; Chung, U; Takato, T	Saijo, H (reprint author), Tokyo Univ Hosp, Dept Oral & Maxillofacial Surg Dent & Orthodont, Bunkyo Ku, Hongo 7-3-1, Tokyo	English	Article		SUBSTITUTES	Dentistry, Oral Surgery & Medicine; Surgery
0	Biosynthesis of a novel recombinant peptide derived from hPTH(1-34)	PROTEIN EXPRESSION AND PURIFICATION	79	1	156	163	SEP	2011	Wang, CX; Liu, JJ; Xiao, YR; Lu, JN; Kang, K; Shen, L; Lu, Y; Rasco, B	Wang, CX (reprint author), China Pharmaceut Univ, Sch Life Sci & Technol, Lab Minigene Pharm, Nanjing 210009, Peoples R China.	English	Article	Recombinant human parathyroid hormone fragment; Purification; Serum calcium; Chicken	PERFORMANCE LIQUID-CHROMATOGRAPHY; PARATHYROID-HORMONE FRAGMENTS; STIMULATE BONE-GROWTH; OVARIECTOMIZED RATS; OSTEOPOROSIS; PROTEINS; PROLINE; ACID; SEPARATION;	Biochemical Research Methods; Biochemistry & Molecular Biology; Biotechnology & Applied Microbiology
0	Degradation Studies and Biological Behavior on an Artificial Cornea Material	INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE	52	7	4274	4281	JUN	2011	Santos, L; Ferraz, MP; Shirosaki, Y; Lopes, MA; Fernandes, MH; Osaka, A; Santos, JD	Santos, L (reprint author), Rua Dr Robertos Frias S-N, P-4200465 Oporto, Portugal.	English	Article		OSTEO-ODONTO-KERATOPROSTHESIS; REINFORCED-HYDROXYAPATITE COMPOSITES; BONE-MARROW-CELLS; IN-VITRO; BOSTON KERATOPROSTHESIS; SURGERY; BLINDNESS; GRAFT;	Ophthalmology

表2.3.1-2 論文リスト （10／10）

被引用数	論文タイトル	雑誌名	巻	号	始頁	終頁	月	年	著者	責任著者とその所属	言語	種別	キーワード1	キーワード2	分野
0	Organic/Inorganic Composites for Bone Regeneration	PROGRESS IN CHEMISTRY	23	6	1251	1258	JUN	2011	Liu, W; Zhan, HB	Zhan, HB (reprint author), Fuzhou Univ, Coll Mat Sci & Engn, Fuzhou 350108, Peoples R China.	Chinese	Article	bone regeneration; organic/inorganic; composites	MULTIWALLED CARBON NANOTUBES; SOL-GEL PROCESS; IN-VITRO; MECHANICAL-PROPERTIES; HYBRID SCAFFOLDS; CHITOSAN; SILK; BIOMATERIALS; BIOACTIVITY;	Chemistry, Multidisciplinary

2.3.2 臨床

本文献調査は現在、市販され臨床現場で使用されている人工骨についてその臨床成績を中心に渉猟した。製材の材質として多孔質セラミックス、CPペースト、金属、ポリマーについてそれぞれ検索し、素材ごとにまとめた。

（1）多孔質セラミックス

Tamai N, Myoui A, Kudawara I, Ueda T, Yoshikawa H. Novel fully interconnected porous hydroxyapatite ceramic in surgical treatment of benign bone tumor. J Orthop Sci. 2010 Jul;15(4):560-8.

2000年から2006年にかけて71人74例の症例に良性骨腫瘍掻爬後の骨欠損部位への多孔性セラミックスHA(IPCHA,NEOBONE)を補填し経過を観察した。評価はX線画像にて行い、骨形成の度合いにより5段階にて評価した（stage0:変化なし,stage1:わずかな骨癒合,stage2:中等度の骨癒合,stage3:骨癒合,stage4:吸収）。その結果、74例中70例において術後8ヵ月以内にstageが2段階改善した。17例においては術後35か月以内にstage4まで改善した。10例において再発が認められ、補填をしないものと同程度の再発率となった。この結果から、IPCHAは良性骨腫瘍掻爬後骨充填に有用であると考えられた。

Seto S, Muramatsu K, Hashimoto T, Tominaga Y, Taguchi T. A new β-tricalcium phosphate with uniform triple superporous structure as a filling material after curettage of bone tumor. Anticancer Res. 2013 Nov;33(11):5075-81.

2010年より臨床現場で使用されてきているSuperPore(HOYA社製)は均一な3次元構造を有する新しいβTCP製材である。良性骨腫瘍掻爬後の骨欠損部位への充填後の経過を同じβTCP製材であるOsferion(オリンパス社製)とSuperPoreで比較検討した。両群合わせて34例に手術を施行し、平均12か月観察したが、すべての症例において局所再発は生じず、また人工骨充填に伴う拒絶反応も認めなかった。放射線画像上、32例で充填人工骨の完全なる吸収と骨再生が得られた。小型骨腫瘍症例である17例において充填人工骨が完全に吸収されるまでOsferion群では平均21週間、SuperPore群では平均15週間を要した。この結果から、SuperPoreは小型腫瘍掻爬後の骨欠損部の充填を行う素材として安全かつ信頼性の高い製材であると考えられた。また、SuperPoreとOsferion両製材とも良好な生体親和性と速やかな吸収特性を併せ持つことも示された。

（2）骨ペースト

Kim JH, Oh JH, Han I, Kim HS, Chung SW. Grafting using injectable calcium sulfate in bone tumor surgery:comparison with demineralized bone matrix-based grafting. Clin Orthop Surg. 2011 Sep;3(3):191-201.

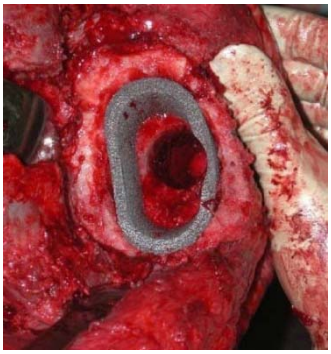
良性骨腫瘍もしくは低悪性骨腫瘍の腫瘍掻爬後の骨欠損部位への補填材として硫酸カルシウム注入製材(ICS,28例)と脱灰骨皮質由来製材(DBM:Orthoblast II, Integra OrthoBiologics社製、28例)をそれぞれ注入移植しその術後経過を比較検討した。その結果、骨癒合を得られたのはICS群が平均14.9週、DBM群が17.3週であった。ICS群において充填されたペーストは1例を除けば3か月以内に吸収された。これらの結果から注入可能なICS製材はDBM製材と比較して同等の有用性があると考えられた。

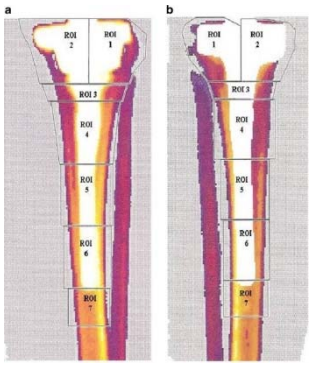
（3）金属

Jensen CL, Petersen MM, Schrøder HM, Lund B. Bone mineral density changes of the proximal tibia after revision total knee arthroplasty. A randomised study with the use of porous tantalum metaphyseal cones. Int Orthop. 2012 Sep;36(9):1857-63.

36例のrevisionTKAにおいてTrabecular Metal Cone(Zimmer社製)を用いて脛骨近位部の骨欠損を補填し手術を行い、脛骨近位部の骨密度変化について使用した群と使用しなかった群とで比較評価した。人工関節はZimmer社のNexGenを使用した。TMConeは円錐形の多孔質の金属製剤で、材質はタンタル(Tantalum)である。骨密度測定はNorland XR-46 (Norland

社製)を用いて脛骨近位を7つのROIに分割し、DEXA法にて行った。その結果、術後1年で両群ともに膝機能の改善を認めた。術後1年の骨密度の変化は両群ともやや減少する(0.1-5.4%)結果となった。術後2年での骨密度はTM Cone使用群においてインプラントステム周囲のROIにおいて増加する(1.9-6.3%)結果となった。骨密度の値は両群において有意差は認めなかった。

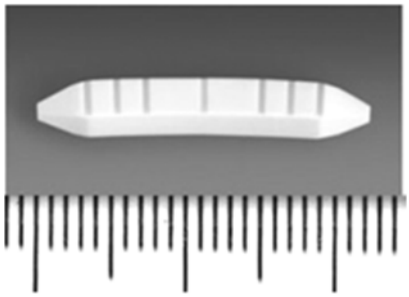


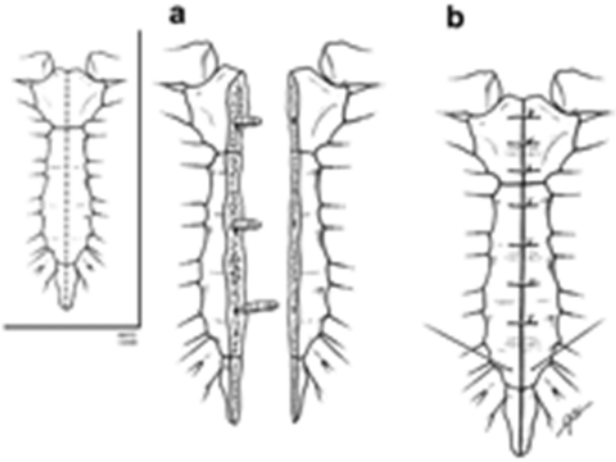


（4）ポリマー

Hamaji M, Sakaguchi Y, Matsuda M, Kono S. Reinforced closure of the sternum with absorbable pins for high-risk patients. Interact Cardiovasc Thorac Surg.2009 Oct;9(4):559-61.

ポリL乳酸（PLLA）70%とHA30%の複合材であるSuper FIXSORB30（タキロン社製）で作られた胸骨固定ピン(3 mm×3 mm×23 mm)を鋼線固定と併用して心血管手術の胸骨閉鎖の際に使用した。胸骨閉鎖後の合併症として胸骨裂開は発生率が2.5%であるが、肥満や糖尿病、高齢、慢性閉塞性肺疾患などのリスクを伴う場合は5.6%まで上昇する。今回、上記手術を51例に施行し平均21か月(1-33か月)フォローした。その結果、1例において胸骨MRSA骨髄炎が生じた。鋼線部からMRSAが検出されたが、固定ピンの部位からは検出されなかった。それ以外の症例では胸骨裂開や感染症などの合併症は生じなかった。生体吸収される固定ピンは術後感染のリスクを減らす効果があると考えられ、胸骨閉鎖においての合併症予防の面で鋼線固定との併用は有効であると考えられた。





ceramic

Ultraporous β-tricalcium phosphate alone or combined with bone marrow aspirate for benign cavitary lesions: comparison in a prospective randomized clinical trial.	J Bone Joint Surg Am. 2013 Jan 16;95(2):	Damron TA, Lisle J, Craig T, Wade M, Silbert W, Cohen H.	良性骨腫瘍掻爬後補填	24か月	55例	βTCP＋骨髄液
A new β-tricalcium phosphate with uniform triple superporous structure as a filling material after curettage of bone tumor.	Anticancer Res. 2013 Nov;33(11):5075-81	Seto S, Muramatsu K, Hashimoto T, Tominaga Y, Taguchi T.	良性骨腫瘍掻爬後補填	12か月	34例	SuperPore
Use of a calcium sulfate-calcium phosphate synthetic bone graft composite in the surgical management of primary bone tumors.	Orthopedics. 2013 Feb;36(2):e216-22.	Evaniew N, Tan V, Parasu N, Jurriaans E, Finlay K, Deheshi B, Ghert M.	良性骨腫瘍掻爬後補填	23か月	24例	硫酸カルシウム リン酸カルシウム複合材料
Biphasic bone substitute and fibrin sealant for treatment of benign bone tumours and tumour-like lesions.	Int Orthop. 2012 Jan;36(1):139-48.	Reppenhagen S, Reichert JC, Rackwitz L, Rudert M, Raab P, Daculsi G, Nöth U.y.	良性骨腫瘍掻爬後補填	30か月	51例	二相性セラミック（60% HA、40% β-TCP）
Novel fully interconnected porous hydroxyapatite ceramic in surgical treatment of benign bone tumor.	J Orthop Sci. 2010 Jul;15(4):560-8.	Tamai N, Myoui A, Kudawara I, Ueda T, Yoshikawa H.	良性骨腫瘍掻爬後補填	35か月	74例	IPCHA、NEOBONE
Hybrid grafting using bone marrow aspirate combined with porous β-tricalcium phosphate and trephine bone for lumbar posterolateral spinal fusion: a prospective, comparative study versus local bone grafting.	Spine (Phila Pa 1976). 2012 Feb 1;37(3):E174-9	Yamada T, Yoshii T, Sotome S, Yuasa M, Kato T, Arai Y, Kawabata S, Tomizawa S, Sakaki K, Hirai T, Shinomiya K, Okawa A.	PLF	12か月	61例	βTCP
The use of beta-tricalcium phosphate and bone marrow aspirate as a bone graft substitute in posterior lumbar interbody fusion.	Eur Spine J. 2013 May;22(5):1173-82	Thaler M, Lechner R, Gstöttner M, Kobel C, Bach C.	PLIF	12か月	34例	βTCP
The first clinical trial of beta-calcium pyrophosphate as a novel bone graft extender in instrumented posterolateral lumbar fusion.	Clin Orthop Surg. 2011 Sep;3(3):238-44	Lee JH, Chang BS, Jeung UO, Park KW, Kim MS, Lee CK.	PLIF	12か月	31例	β-CPP顆粒
Prospective, randomized, multi-center feasibility trial of rhPDGF-BB versus autologous bone graft in a foot and ankle fusion model.	Foot Ankle Int. 2011 Apr;32(4):344-54	Digiovanni CW, Baumhauer J, Lin SS, Berberian WS, Flemister AS, Enna MJ, Evangelista P, Newman J.	足関節固定	36週	20例	PDGF +βTCP
A prospective pilot study of B2A-coated ceramic granules (Amplex) compared to autograft for ankle and hindfoot arthrodesis.	Foot Ankle Int. 2013 Aug;34(8):1055-63.	Glazebrook M, Younger A, Wing K, Lalonde KA.	足関節固定	6か月	24例	顆粒
Open wedge high tibial osteotomies: Calcium-phosphate ceramic spacer versus autologous bonegraft.	Orthop Traumatol Surg Res. 2010 Oct;96(6):637-45	Gouin F, Yaouanc F, Waast D, Melchior B, Delecrin J, Passuti N.	HTO	24ヵ月	40例	TCPplate
Treatment of high-energy tibial shaft fractures with internal fixation and early prophylactic NovaBone grafting.	Orthop Surg. 2009 Feb;1(1):17-21	Sun JY, Hao SC, Sun RB, Yang YS.	脛骨骨幹部骨折	6-8ヵ月	78例	NOVABONE
The use of beta-tricalcium phosphate bone graft substitute in dorsally plated, comminuted distal radius fractures.	J Orthop Surg Res. 2011 May 22;6:24	Jakubietz MG, Gruenert JG, Jakubietz RG.	橈骨遠位端骨折	12か月	39例	βTCP
Backfilling of iliac crest defects with hydroxyapatite-calcium triphosphate biphasic compound: a prospective, randomized computed tomography and patient-based analysis.	Spine J. 2013 Jan;13(1):54-61	Burton DC, Carlson BB, Johnson PL, Manna BJ, Riazi-Kermani M, Glattes RC, Jackson RS.	骨採取部補填	24か月	40例	βTCP
Long-term clinical outcomes following the use of synthetic hydroxyapatite and bone graft in impaction in revision hip arthroplasty.	Biomaterials. 2009 Mar;30(9):1732-8	Aulakh TS, Jayasekera N, Kuiper JH, Richardson JB.	reTHA骨補填	～13年	65例	HA＋自家骨

ceramic cement

Bone healing using a bi-phasic ceramic bone substitute demonstrated in human vertebroplasty and with histology in a rabbit cancellous bone defect model.	Interv Neuroradiol. 2012 Mar;18(1):105-13. Epub 2012 Mar 16	Hatten HP Jr, Voor MJ.Indian River Radiology, Vero Beach, FL 32960, USA.	椎体形成術	12か月	20例	
Osteoporotic vertebral compression fracture augmentation by injectable partly resorbable ceramic bone substitute (Cerament™|SPINESUPPORT): a prospective nonrandomized study.	Neuroradiology. 2012 Nov;54(11):1245-51	Masala S, Nano G, Marcia S, Muto M, Fucci FP, Simonetti G. Department of Diagnostic and Molecular Imaging, Interventional Radiology and Radiotherapy, University Tor Vergata, Rome, Italy.	椎体形成術	12か月	80例	cerament
Effectiveness of a bone substitute (CERAMENT™) as an alternative to PMMA in percutaneous vertebroplasty: 1-year follow-up on clinical outcome.	Eur Spine J. 2012 May;21 Suppl 1:S112-8.	Marcia S, Boi C, Dragani M, Marini S, Marras M, Piras E, Anselmetti GC, Masala S.	椎体形成術	12か月	33例	cerament
Grafton and local bone have comparable outcomes to iliac crest bone in instrumented single-level lumbar fusions.	Spine (Phila Pa 1976). 2012 May 20;37(12):1083-91	Kang J, An H, Hilibrand A, Yoon ST, Kavanagh E, Boden S.	椎間固定術	2年	40例	Grafton demineralized bone matrix
Transpedicular grafting after short-segment pedicle instrumentation for thoracolumbar burst fracture: calcium sulfate cement versus autogenous iliac bone graft.	Spine (Phila Pa 1976). 2010 Jul 1;35(15):1482-8	Liao JC, Fan KF, Keorochana G, Chen WJ, Chen LH.	椎体骨折への固定術	2年	50人	硫酸カルシウム
Grafting using injectable calcium sulfate in bone tumor surgery: comparison with demineralized bone matrix-based grafting.	Clin Orthop Surg. 2011 Sep;3(3):191-201	Kim JH, Oh JH, Han I, Kim HS, Chung SW.	腫瘍掻爬後補填	15-18週	50例	硫酸カルシウム
Function after injection of benign bone lesions with a bioceramic.	Clin Orthop Relat Res. 2012 Jul;470(7):2014-20.	Fillingham YA, Lenart BA, Gitelis S.	腫瘍掻爬後補填	26か月	56例	硫酸カルシウム-リン酸カルシウム複合体

A prospective, randomized clinical trial comparing an antibiotic-impregnated bioabsorbable bone substitute with standard antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis and infected nonunion.	J Orthop Trauma. 2010 Aug;24(8):483-90.	McKee MD, Li-Bland EA, Wild LM, Schemitsch EH.	感染偽関節 骨髄炎治療	38ヵ月	30例	抗生剤含有硫酸カルシウム
Antibiotic-impregnated calcium sulfate use in combat-related open fractures.	Orthopedics. 2009 May;32(5):323.	Helgeson MD, Potter BK, Tucker CJ, Frisch HM, Shawen SB.	戦闘による 解放感染創	8.5ヵ月	19例15人	抗生剤含有硫酸カルシウム
A prospective randomized controlled trial of a bioresorbable calcium phosphate paste (alpha-BSM) in treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures.	J Trauma. 2009 Oct;67(4):875-82.	Johal HS, Buckley RE, Le IL, Leighton RK.	踵骨骨折ORIF	12か月	52例	生体吸収性リン酸カルシウムペースト α-BSM

metal

Bone mineral density changes of the proximal tibia after revision total knee arthroplasty. A randomised study with the use of porous tantalum metaphyseal cones.	Int Orthop. 2012 Sep;36(9):1857-63	Jensen CL, Petersen MM, Schrø der HM, Lund B.	reTKA時 骨欠損部補 填	24か月	36例	Trabecula r Metal Cone Zimmer社 タンタル
Tantalum is a good bone graft substitute in tibial tubercle advancement	Clin Orthop Relat Res. 2010 May;468(5):1284-95	Fernandez-Fairen M, Querales V, Jakowlew A, Murcia A, Ballester J.	脛骨粗面 前方移行術	6.2年	108例	多孔質 タンタル
A novel synthetic material for spinal fusion: a prospective clinical trial of porous bioactive titanium metal for lumbar interbody fusion.	Eur Spine J. 2011 Sep;20(9)	Fujibayashi S, Takemoto M, Neo M, Matsushita T, Kokubo T, Doi K, Ito T, Shimizu A, Nakamura T.	PLIF	1年以上	5例	多孔質 チタン
Orbital adherence with titanium mesh floor implants: a review of 10 cases.	Orbit. 2013 Feb;32(1):8-11	Kersey TL, Ng SG, Rosser P, Sloan B, Hart R.	眼窩底骨折	7か月	10例	チタンメッ シュ

polymer

A bioresorbable osteosynthesis device can induce an earlier sternal fusion after median sternotomy	Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Sep;15(3):377-81	Tsunekawa T, Usui A, Oshima H, Mizutani S, Araki Y, Okada N, Ueda Y.	胸部手術時胸骨閉鎖	12か月	63例	Super Fixsorb Pin
Reinforced closure of the sternum with absorbable pins for high-risk patients.	Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2009 Oct;9(4):559-61	Hamaji M, Sakaguchi Y, Matsuda M, Kono S.	胸部手術時胸骨閉鎖	21か月	51例	Super FIXSORB Pin
Usefulness of osteosynthesis device made of hydroxyapatite-poly-L-lactide composites in port-access cardiac surgery.	Ann Thorac Surg. 2008 Dec;86(6):1905-8.	Ito T, Kudo M, Yozu R.	胸部手術時肋骨接合	5か月	45例	Super Fixsorb mesh plate
Surgical treatment of facial fracture by using unsintered hydroxyapatite particles/poly l-lactide composite device (OSTEOTRANS MX(®)): a clinical study on 17 cases.	J Craniomaxillofac Surg. 2013 Dec;41(8):783-8.	Hayashi M, Muramatsu H, Sato M, Tomizuka Y, Inoue M, Yoshimoto S.	顔面骨折	22か月	17例	OSTEOTRANS MX (which is called Super FIXSORB MX)
Anterior cervical discectomy with fusion in patients with cervical disc degeneration: a prospective outcome study of 258 patients (181 fused with autologous bone graft and 77 fused with a PEEK cage).	BMC Surg. 2010 Mar 21;10:10	Lied B, Roenning PA, Sundseth J, Helseth E.	頸椎椎間固定	6か月	258例	PEEK

2.3.3 成形技術

人工骨・骨補填材の成形技術に関しては、従来は方法が比較的限られていたが、近年になり、マイクロメートルオーダーからミリメートルオーダーにいたる様々なスケールで、形状を制御する技術が登場している。形状制御の制御は、新たな機能の付与に貢献している。

（1）マイクロメートルオーダーの形状制御（表中文献番号：9）

リン酸カルシウムを素材とするブロック状多孔体の人工骨は広く用いられているが、その問題点は、気孔同士の連通性が十分ないために中心部の気孔が孤立し、骨再生にとって死腔となってしまう点である。本論文では、起泡ゲル化技術により、多孔体全体にわたり気孔を連通させた。その結果、臨床例において、埋植した場合に通常のブロック状多孔体人工骨よりも早期にX線透過性が上昇した。

（2）ミリメートルオーダーの形状制御（表中文献番号：18）

リン酸カルシウムを積層造形して、焼結なしに人工骨として用いることは困難であるが、本論文では、粉体の粒径、インクの粘度を最適化することで、焼結なしで手術に耐える強度を持つ人工骨を3Dプリンターで作製することができた。作製された人工骨は、臨床例において骨変形・欠損部に形状がよく適合し、侵襲も低減した。

（3）マイクロメートルオーダーの配向制御（表中文献番号：20、21）

人体中の骨組織においては、コラーゲンやそれに沈着するハイドロキシアパタイトは、一定の方向性をもって配列している。これを模倣するために、柱状の氷結晶をテンプレートとして、気孔が一方向に並んだ構造をもつ人工骨を作製している。このような人工骨は、強度や再生能力において異方性をもっている。

	Title	Journal	Authors
1	Polymeric materials for bone and cartilage repair	Progress in Polymer Science. 2010:35(4);403-40	Puppi D, Chiellini F, Piras AM, Chiellini E
2	Tissue Engineering of Bone: Material and Matrix Considerations	The Journal of Bone & Joint Surgery. 2008:90(S1);36-42	Khan Y, Yaszemski MJ, Mikos AG, Laurencin CT
3	A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes	Annals of Medicine. 2008:40(4);268-80	Peltola SM, Melchels FPW, Grijpma DW, Kellomaki M
4	Structural and material approaches to bone tissue engineering in powder-based three-dimensional printing	Acta Biomaterialia. 2011:7(3);907-20	Butscher A, Bohner M, Hofmann S, Gauckler L, Muller R
5	Various preparation methods of highly porous hydroxyapatite/polymer nanoscale biocomposites for bone regeneration	Acta Biomaterialia. 2011:7(11);3813-28	Sun F, Zhou H, Lee J
6	A Review of Materials, Fabrication Methods, and Strategies Used to Enhance Bone Regeneration in Engineered Bone Tissues	Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2007:85B;573-82	Stevens B, Yang Y, Mohandas A, Stucker B, Nguyen KT
7	Use of electrospinning technique for biomedical applications	Polymer. 2008:49(26);5603-21	Agarwal S, Wendorff JH, Greiner A
8	Bioceramics of calcium orthophosphates	Biomaterials. 2010:31;1465-85	Dorozhkin SV
9	Interconnected porous hydroxyapatite ceramics for bone tissue engineering	Journal of the Royal Society Interface. 2009:6;S341-8	Yoshikawa H, Tamai N, Murase T, Myoui A
10	Bone regeneration of critical calvacial defect in goat model by PLGA/TCP/rhBMP-2 scaffolds prepared by low-temperature rapid-prototyping technology	International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery. 2008:37;929-34	Yu D, Li Q, Mu X, Chang T, Xiong Z
11	Indirect rapid prototyping of biphasic calcium phosphate scaffolds as bone substitutes: influence of phase composition, macroporosity and pore geometry on mechanical properties	Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2010:21(12);3119-3127	Schumacher M, Deisinger U, Detsch R, Ziegler G
12	Fused deposition modeling of patient-specific polymethylmethacrylate implants	Rapid Prototyping Journal. 2010:16(3);164-173	Espalin D, Arcaute K, Rodriguez D, Medina F
13	Applications of Rapid Prototyping in Cranio-Maxilofacial Surgery Procedures	International Journal of Biology and Biomedical Engineering. 2008:2(1);29-38	Drstvensek I, Hren NI, Strojnik T, Brajlih T, Valentan B, Vojko P, Hartner TZ
14	Osteoconduction and osteoinduction of low-temperature 3D printed bioceramic implants	Biomaterials. 2008:29(7);944-53	Habibovic P, Gbureck U, Doillon CJ, Bassett DC, Blitterswijk CA, Barralet JE
15	Mechanical properties of calcium phosphate scaffolds fabricated by robocasting	Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2008:85B;218-27	Miranda P, Pajares A, Saiz E, Tomsia AP, Guiberteau F
16	Organ printing: the future of bone regeneration?	Trends in Biotechnology. 2011:29(12);601-6	Fedorovich NE, Alblas J, Hennink WE, Oner FC, Dhert WJA
17	3D powder printed calcium phosphate implants for reconstruction of cranial and maxillofacial defects	Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2010:38(8);565-70	Klammert U, Gbureck U, Vorndran E, Rodiger J, Meyer-Marcotty P, Klubler AC
18	Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology	Journal of Artificial Organs. 2009:12;200-5	Saijo H, Igawa K, Kanno Y, Mori Y, Kondo K, Shimizu K, Suzuki S, Chikazu D, Iino M, Anzai M, Sasaki N, Chung UI, Takato T
19	Formation of New Bone with Preferentially Oriented Biological Apatite Crystals Using a Novel Cylindrical Implant Containing Anisotropic Open Pores Fabricated by the Electron Beam Melting (EBM) Method	Iron & Steel Institute Japan International. 2011:51(2);262-8	Nakano T, Fujitani W, Ishimoto T, Lee JW, Ikeo N, Fukuda H, Kuramoto K
20	生体材料研究領域 材料科学とバイオ技術を融合	材料研究機構 NIMS. 2006-2010戦略の軌跡;10-11	青柳隆夫
21	Preparation and Characterization of Porous Material from Self-Organized Hydroxyapatite/Collagen Nanocomposite	MRS Proceedings. 2005:873;	Yunoki S, Ikoma T, Monkawa A, Kikuchi M, Tanaka J
22	Bone regeneration at cortical bone defect with unidirectional porous hydroxyapatite in vivo	Key Engineering Materials. 2009:396-8;11-4	Iwasashi M, Sakane M, Suetsugu Y, Ochiai N
23	Radiological and Histological Evaluation of Regonos® Which Implanted in Human Radial Fracture: A Clinical Case Report	Key Engineering Materials. 2013:529-30;313-6	Iwasashi M, Muramatsu T, Sakane M
24	Scaffolds with a standardized macro-architecture fabricated from several calcium phosphate ceramics using an indirect rapid prototyping technique	Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2011:22(1);97-105	Wilson CE, Blitterswijk CA, Verbout AJ, Dhert WJA, Bruijn JD

検索エンジン：Google scholar
共通で用いたキーワード：artificial, bone, graft, fabrication/molding/forming, ceramics/metals, porous

	Review	Fabricating				Porous adding					Polarization		Sintering
		Molding	Solid freeform fabricating	Low-temperature fabricating	Electron beam melting	Solvent casting	Freeze drying	Phase-separation	Fiber bonding	Substrate coating	Supercritical-fluid	Gel foaming	
1	○	○	○			○	○	○	○		○		
2	○	○	○										
3	○	○	○										
4	○		○										
5	○		○			○	○	○	○	○			
6	○		○			○				○			
7	○								○				
8	○									○			○
9	○											○	
10		○		○					△				
11		○	△										○
12		Clinical											
13		Clinical											
14			○	○									○
15			○										
16			○										
17			Clinical										Clinical
18			Clinical										
19					○								
20							○	△					
21							○	△					
22							○						
23							Clinical						
24									○				
		Melt(or Fused deposition) molding・Injection moldingなど鋳型を利用した成形手法	積層造形を主とした手法で気孔を含めた設計が可能、3-D printing・Laser stereolithography・Inkjet printing・Selective laser sintering・Robocastingなどがある	体温以下の低温での成形手法	電子線照射にて原料を溶解する手法、電子線の作用によって結晶配向性が一方向に制御される、他にBiological apatite, orientationの2語を検索ワードに追加	溶媒を用いて溶解した原料と気孔形成剤/材を同時に鋳型に流し込み、溶媒を飛ばす手法	溶媒を凍結乾燥で除く工程を利用して気孔を形成する手法、TIPSの一種とも解釈できる	Thermally-induced phase separation (TIPS)・Wet spinningなど、環境応答性変化を利用してポリマー密度の異なる2層を形成させ、高密度部分を固化させることで気孔の生じた立体を形成する手法	electro spinning・in situ mineralizationなどで成形した繊維をメッシュ状にしたものを骨格としてポリマー被覆を行う手法、連通孔が得られるが、ポリマー被覆時の溶媒が毒性を示すこともある	electrodepositionなどで有孔骨格にポリマー被覆を行う手法	超臨界ガス(CO2の利用が多い)を用いて気孔を形成する手法	基質中で気孔スペーサーとしてゲルを使用する手法	高温で焼成することによって固化させる手法

3. 特許に関する調査

人工骨に関する技術開発の動向を調査するため、最近５年間の日本特許出願動向を特許調査機関に委託し調査を実施した。

今回の調査では、調査母集合１１２９件をいくつかの観点で分析した結果、次の傾向、特徴が見いだされた。

（１）公開件数の推移

ここ５年間は、各年２００～２５０件程度の公開件数であるが、やや減少傾向にある（図１）。

（２）出願人

全体として日、米企業が優勢である。日本企業では、日本特殊陶業、ＨＯＹＡが目立つ。日本の大学が上位に位置している（表１、表２）。

（３）出願人の所属国

日本と米国が多く、二国で７０％以上を占める。次いで欧州が続き、日本以外のアジアでは韓国のみが 10 件以上である（表３）。

（４）発明の目的

発明の目的のＦタームは、「生体親和性」と「物理化学的特性」で９０％以上を占める（図２、図３）。「生体親和性」の内訳は、「組織再生促進」「組織侵入又は侵入置換」「分解吸収性」が上位である（図４）。「物理化学的特性」の内訳は「強度および寿命」「薬効成分の徐放」「弾力性又は柔軟性」が上位である（図５）。

（５）材料

材料としては、「無機材料」「天然系高分子」「合成高分子」「金属材料」の順で多く、相対的割合に５年間大きな変化はない（図６、図７）。「無機材料」の内訳は、「リン酸カルシウム系」が大半を占める（図８）。「天然系高分子」の内訳は、「タンパク質又はポリペプチド」「生体組織、細胞」「多糖類」の順で多い（図９、図１１）。合成高分子の内訳は、「縮合系重合体」と「付加系重合体」があり（図１３）、その内訳を図１４および図１５に示す。「金属材料」の内訳は、「チタン」および「チタン合金」がほぼ半分を占め、「コバルト」「ステンレス鋼」等が続く（図１６）。主成分に配合される配合剤の内訳では、「治療薬剤」「殺菌剤又は抗菌剤」が上位である（図１７）。

（６）形態

形態の内訳では、「ブロック状」「粉粒状」「ヒドロゲル又はゼリー状」が上位である（図１８）。

（７）製造方法、工程

製造方法関連のＦタームが付与されている出願では、製造工程に係るものが大半を占め（図１９）、製造工程としては、「工程の順序又は組合せ」「コーティング又は含浸」「焼結又は熱処理」が上位である（図２０）。

（８）補綴・代替物の構造

「補綴・代替物の構造」関連のＦタームが付与されている出願では、件数の多いＦターム順に「全体形状・構造」「身体への固定接合構造」「表面構造」「各部材の組立てのための形状構造」「積層構成」である（図２１）。

（９）構成材料の化学的構成、改質、構造

「構成材料の化学的構成、改質、構造」関連のＦタームが付与されている出願では、「多孔質化：発泡化」「特定化された組成物：混合物：配合物」「化学的処理」が上位である（図２２）。

調査方法

人工骨に関する最近５年間の日本特許出願動向を、特許調査機関アイ・エー・シー株式会社（〒532-0011　大阪市淀川区西中島5-6-13新大阪御幸ビル7F　TEL:06-6101-5051　Fax:06-6101-5052）に委託し、以下の方法で実施した。

・検索ツール
　HYPAT-i（発明通信社提供）
・調査範囲
　対象公報：日本国の特許と実用新案（公開系公報）
　公報発行日 2009/01/01～2013/12/31
・母集合の作成方法
　①〔「身体内植込み式人工器官＞骨」に分類されている公報〕
　②〔「補綴のための材料＞骨、関節」に分類され、かつ「人工骨」または「骨欠損部補綴充填」のＦタームが付与されている公報〕
　上記①②の和集合を調査母集合とした。なお、「関節」に関する分類やＦタームは母集合検索式に含めなかった。
　具体的に用いた分類、Ｆターム、検索式は以下のとおりであり、式＃５（1129件）が調査母集合である。本報告書の１４頁以降に母集合公報リストを掲載する。
　なお、Ｆタームは、階層構造を有する特許庁が付与したキーワードである。
・調査分類等
　ファイルインデックス(FI)

A61F2/00	血管への植込み可能なフィルター；補綴，すなわち，身体の各部分のための人工的代用品または代替物；身体とそれらを結合するための器具；人体の管状構造の開通状態を維持または閉塞を防止する装置
A61F2/02	・身体内への植込み式人工器官
A61F2/28	**・・骨**
A61L27/00	補綴または人工皮膚のための材料
A61L27/00 F	**骨、関節**

　Ｆターム（FT）

4C081	医療用材料
AB	補綴用
AB01	・硬組織補綴
AB02	**・・骨質**
AB03	**・・・人工骨**
AB04	**・・・骨欠損部補綴又は充填**

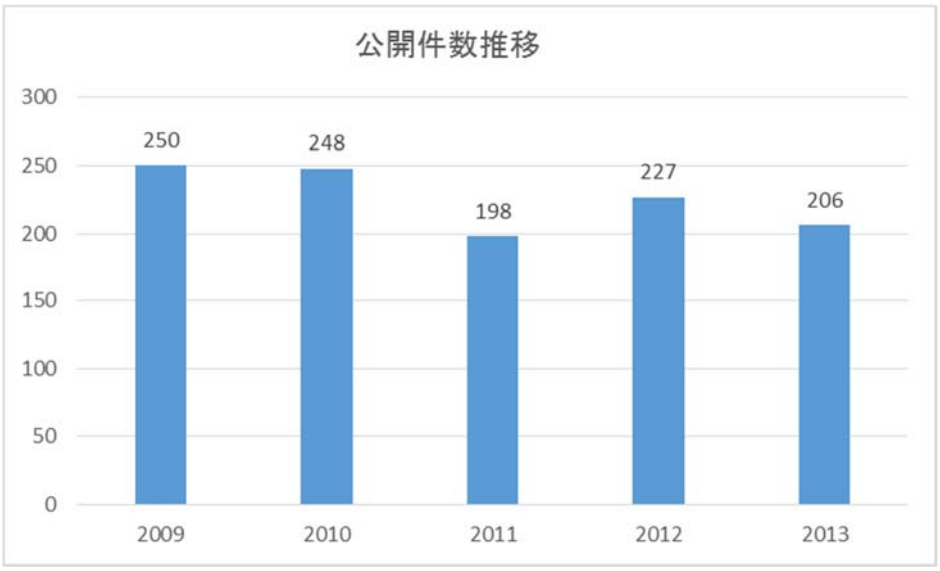
検索式および抽出件数

番号	件数	検索式
#5	1129	#1 + (#3 * #4) ※これを調査母集合とする
#4	1019	FT=(4C081AB02$ + 4C081AB03 + 4C081AB04)
#3	1186	FI=(A61L27/00F) ※A61F27/00 全では多すぎるので、Ｆに限定。
#2	2748	FI=(A61L27/00)
#1	429	FI=(A61F2/28)

＋：論理和　＊：論理積
記号$は、その分類の下層分類を含まない。

調査結果

＜分析結果の詳細＞
１．公開件数推移
【図１】



２．出願人
（１） 出願人別公開件数順位
①筆頭出願人のみをカウントした場合
対象期間５年間で、公開件数が８件以上だった出願人は次のとおりである。
【表１】

出願人	件数
ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド	29
日本特殊陶業	24
HOYA	20
オリンパステルモバイオマテリアル	18
ジーシー	14
スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド	20
ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー	14
京セラメディカル	11
スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー	10
京都大学	10
ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング	12
名古屋大学	9
オリンパス	8
ハイレックスコーポレーション	8
バイオミメティック　セラピューティクス，　インコーポレイテッド	8
大阪大学	8
東北大学	8

②第２出願人以降もカウントした場合
５年間の公開件数が１０件以上の出願人は次のとおりであった。
【表２】

出願人	件数
ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド	29
日本特殊陶業	24
HOYA	22
スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド	20
オリンパステルモバイオマテリアル	19
東北大学	14
大阪大学	14
京都大学	14
株式会社ジーシー	14
ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー	14
ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング	13
産業技術総合研究所	12
シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング	12
日本メディカルマテリアル	10
スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー	10

（２） 出願人国分布

出願人の所属国の分布はつぎのとおりである。なお、出願人の所属国は、第一国出願（優先権主張出願）の出願国が所属国であると推定し、優先権主張出願国が日本のもの、および優先権主張出願が無いものは日本とした。件数が１０件未満の国は「その他」としてまとめた。
【表３】

国	件数
日本	428
米国	406
欧州特許庁	67
イギリス	60
ドイツ	52
韓国	22
フランス	19
イタリア	12
スウェーデン	12
その他	51
計	1129

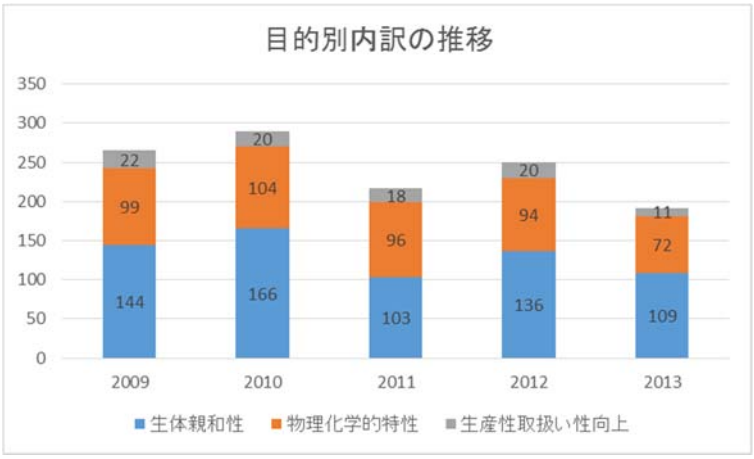
３．出願内容分析

以下の分析は、各公報に日本特許庁が付与したキーワード（Ｆターム）により行った。

【Ｆタームテーマ「医療用材料」（4C081）での分析】
Ｆタームテーマ「医療用材料」（4C081）におけるＦタームの付与状況により、いくつかの観点から分析した。

（１）発明の目的別の件数内訳

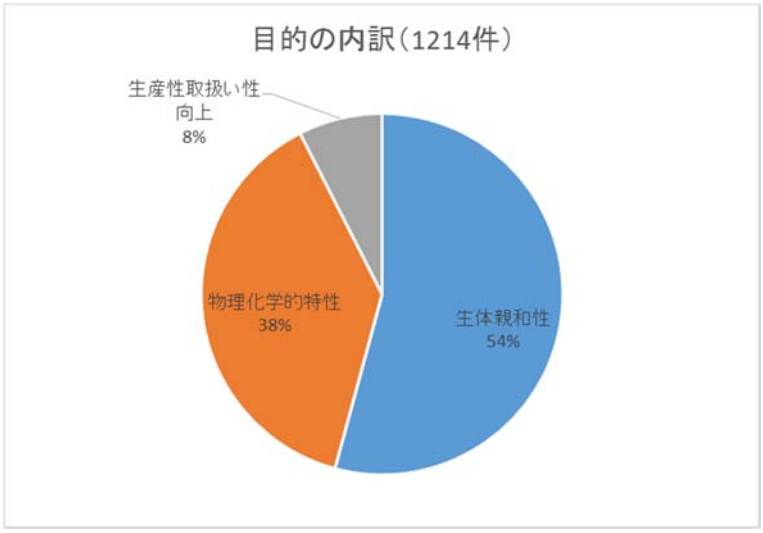
【図２】



この５年間で相対的割合に大きな変化はないので、以下５年間全件を対象に分析を行った。

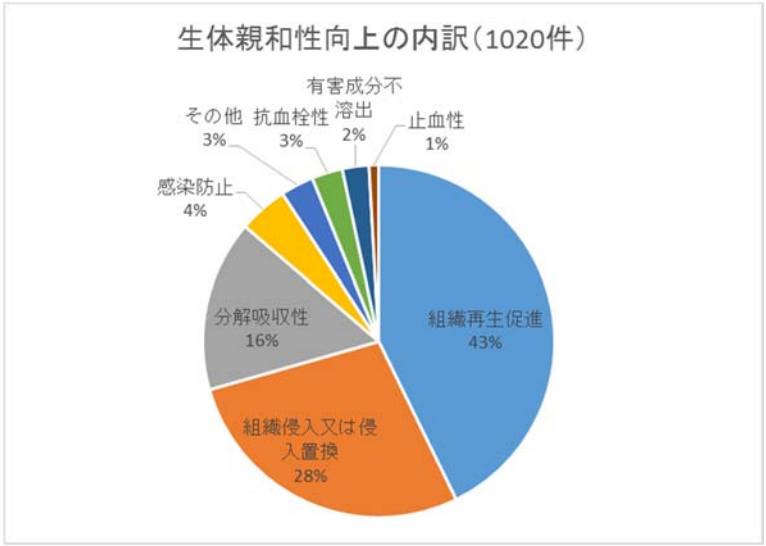
５年間の合計では次の内訳になる。グラフタイトルの後の（　）には、Ｆタームの付与件数の合計を記載した。（以下同じ）

【図３】



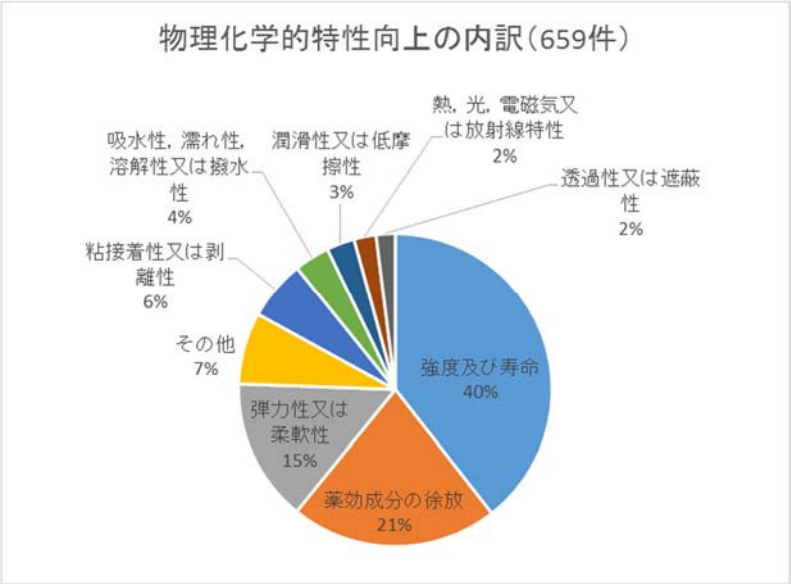
①生体親和性向上の内訳

【図４】



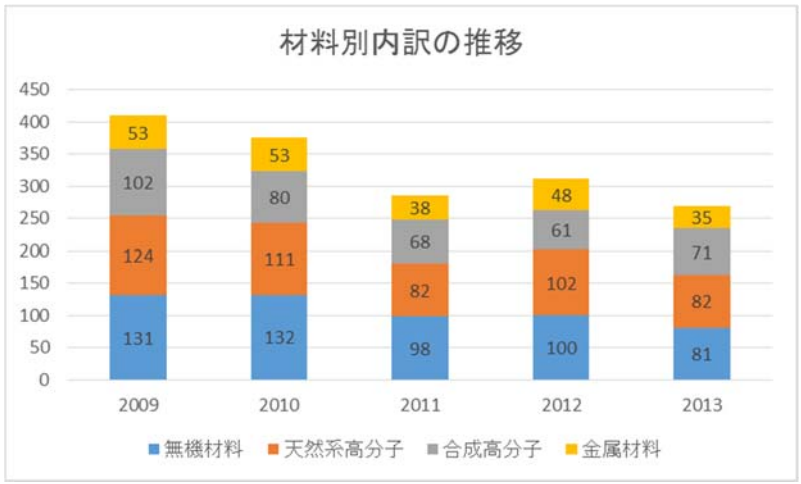
②物理化学的特性向上の内訳

【図５】



（２）材料別の件数内訳

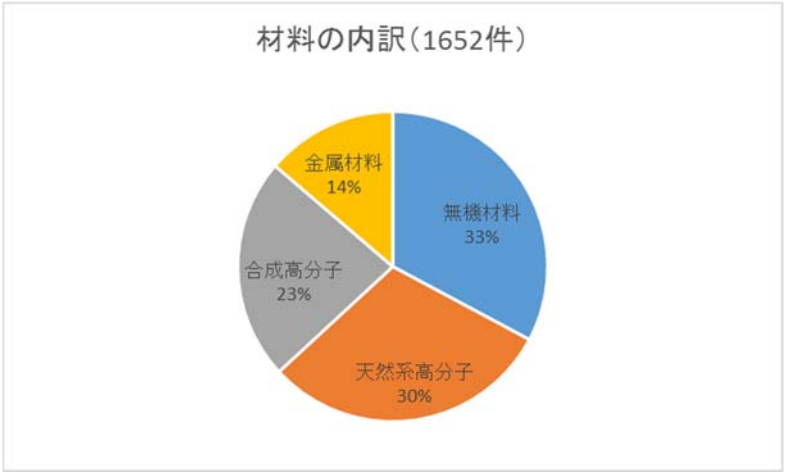
【図６】



この５年間で相対的割合に大きな変化はないので、以下５年間全件を対象に分析を行った。

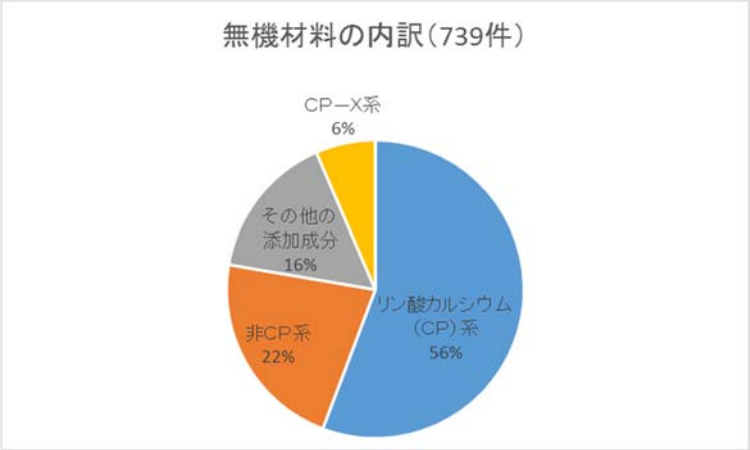
５年間の合計件数での分布は次のようになる。

【図７】



① 無機材料の内訳

【図８】

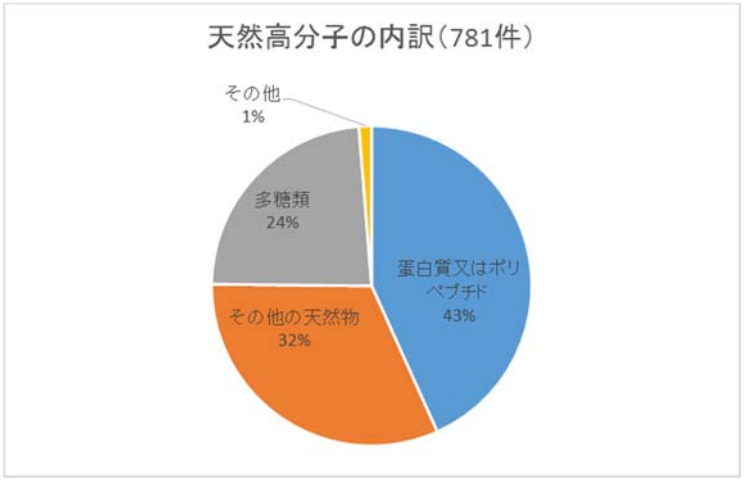


・リン酸カルシウム（ＣＰ）系の具体的内訳としては、ヒドロキシアパタイトが２５４件、リン酸三カルシウムが１７２件である。

・非ＣＰ系の具体的内訳としては、Si 系が７０件、Ti 系が４２件、ZrO2 系が３９件、Al2O3 系が３１件、カーボン系が２０件である。

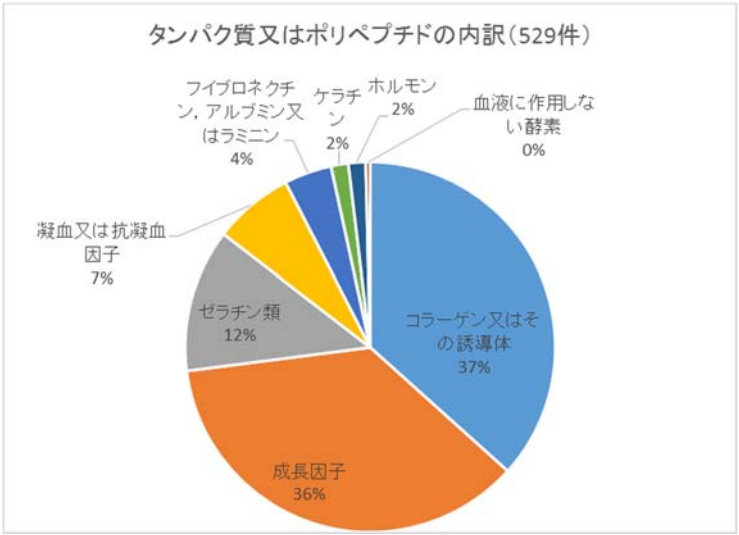
② 天然系高分子の内訳

【図９】



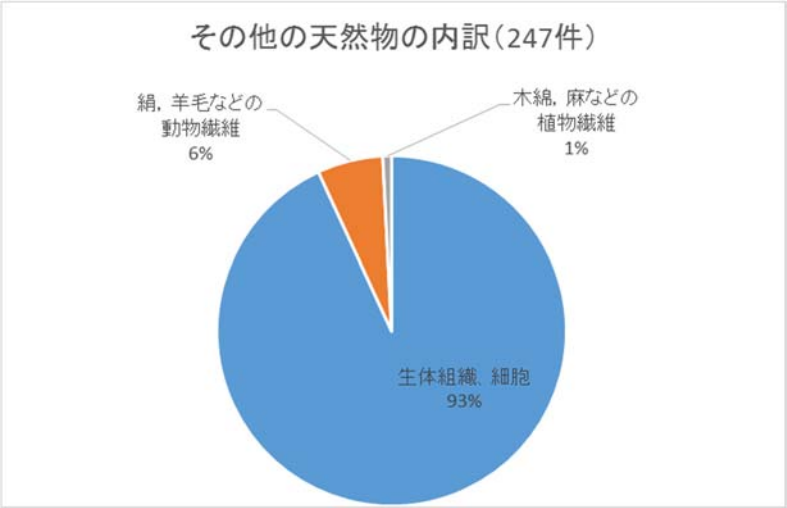
②−A) 蛋白質又はポリペプチドの内訳

【図 10】



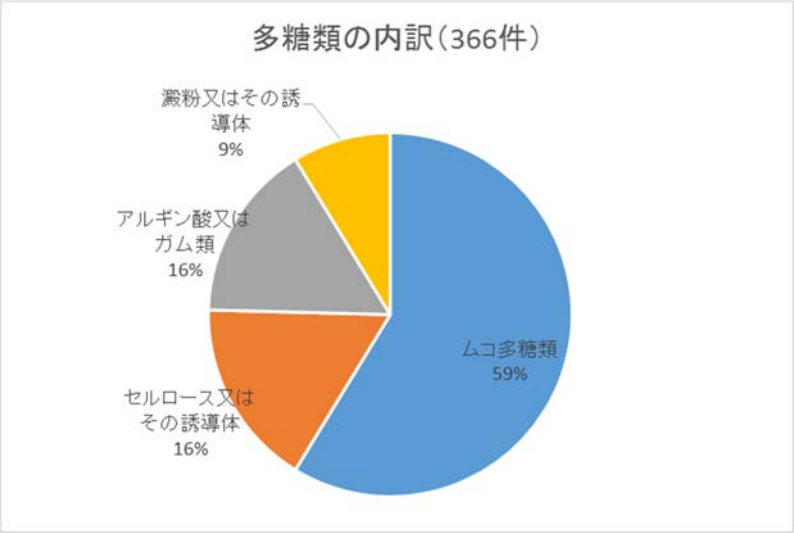
②－B）その他の天然物の内訳

【図 11】



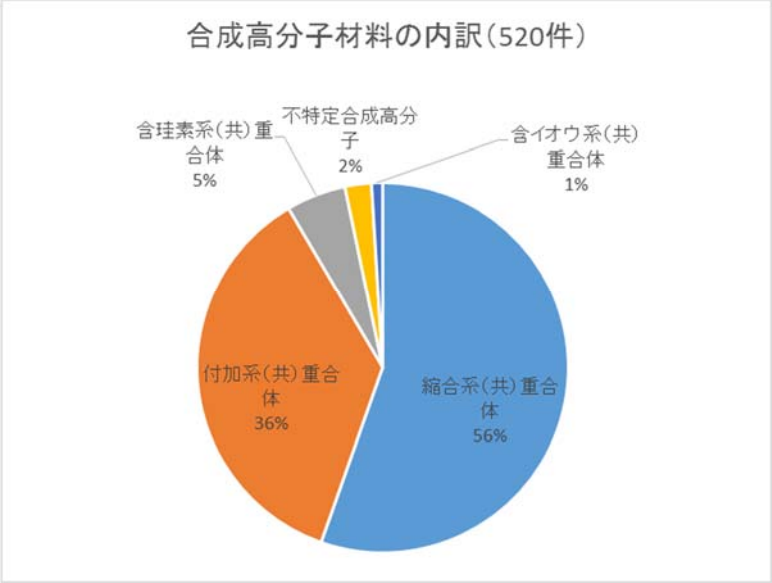
②－C）多糖類の内訳

【図 12】



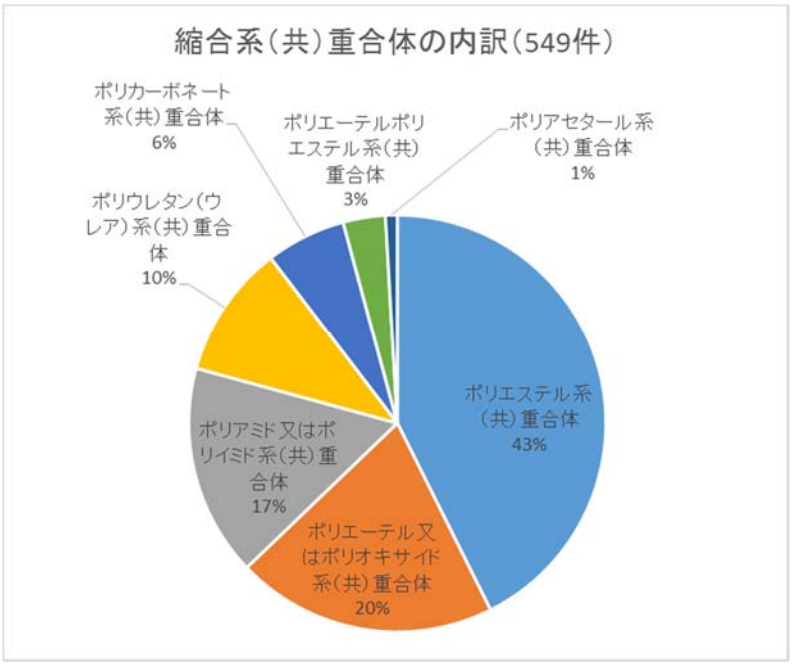
③　合成高分子の内訳

【図 13】



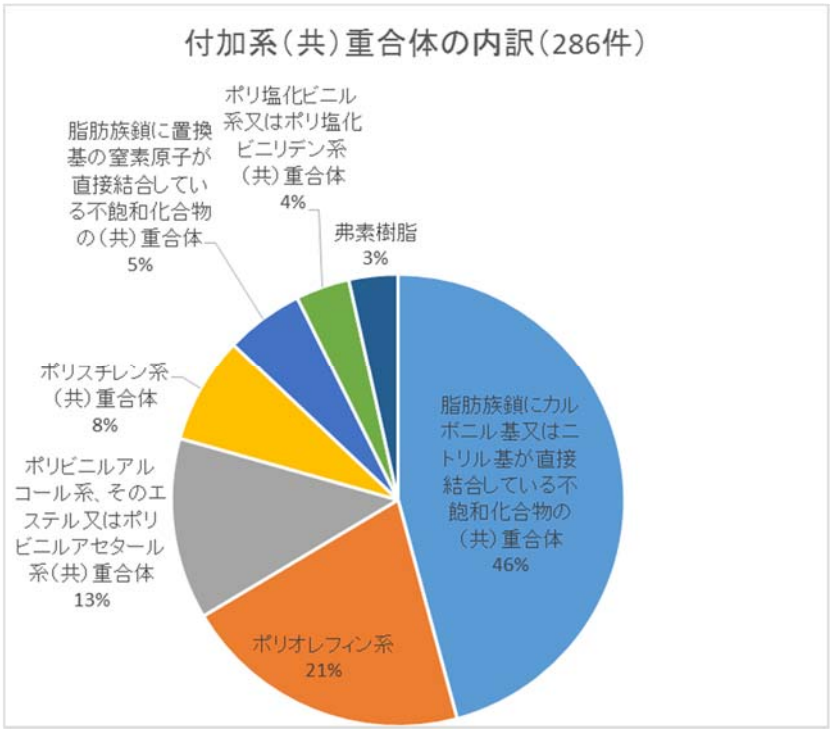
③－A)　縮合系（共）重合体の内訳

【図 14】



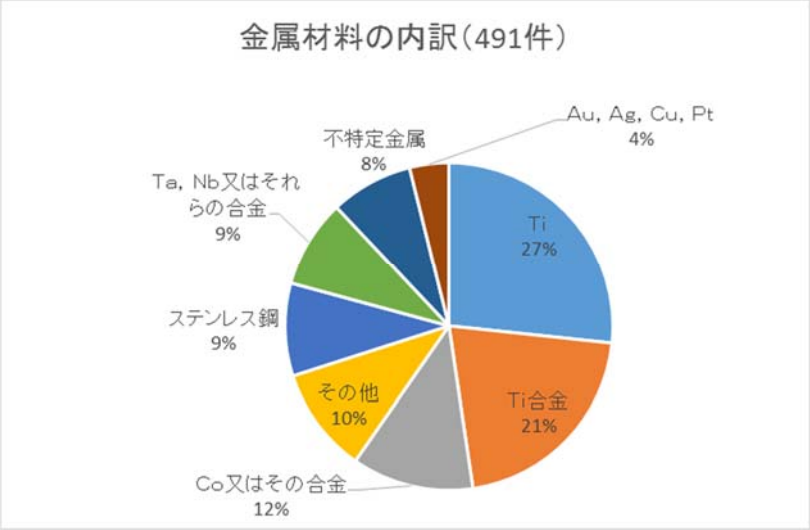
③－B）付加系（共）重合体の内訳

【図 15】



④　金属材料の内訳

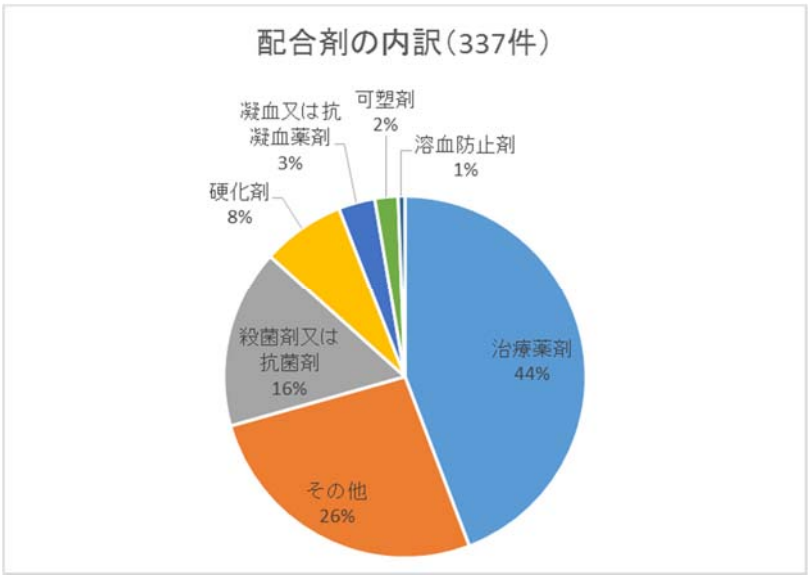
【図 16】



⑤　有機低分子化合物からなる配合剤の内訳

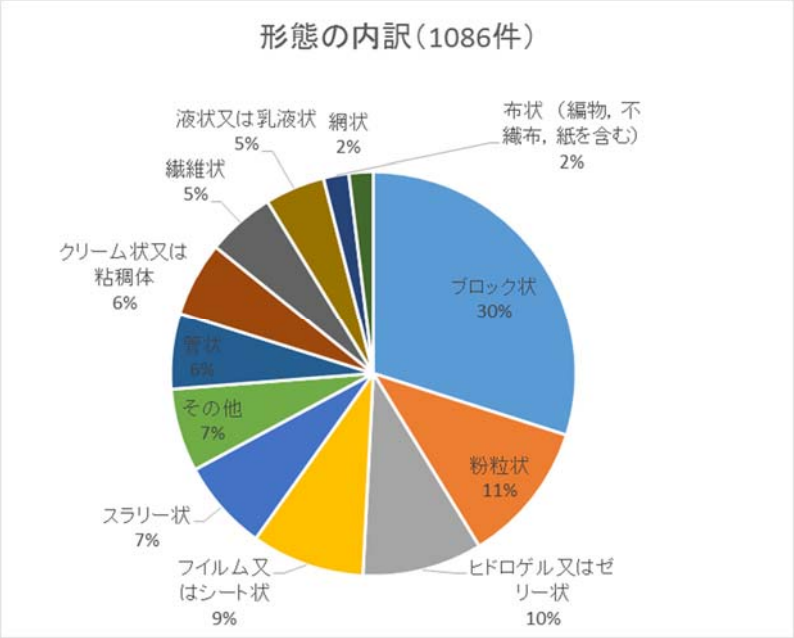
主成分とは別の配合剤のＦタームが付与された群について分析すると、その内訳は次のとおりであった。

【図 17】



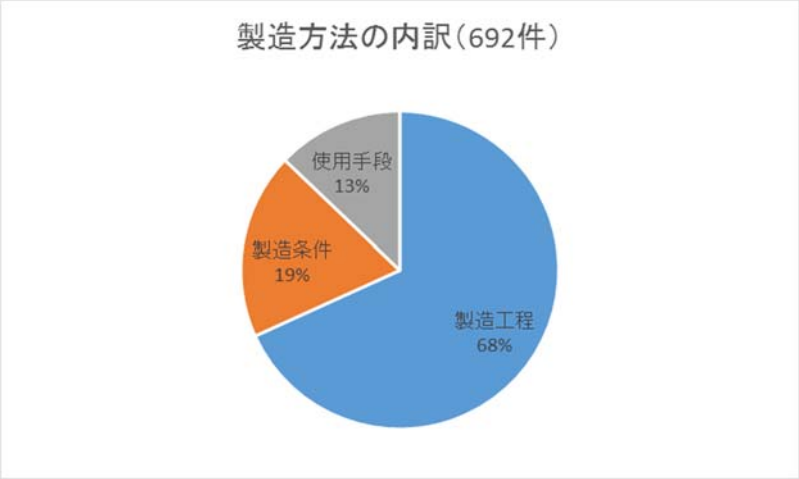
（３）形態の内訳

【図 18】



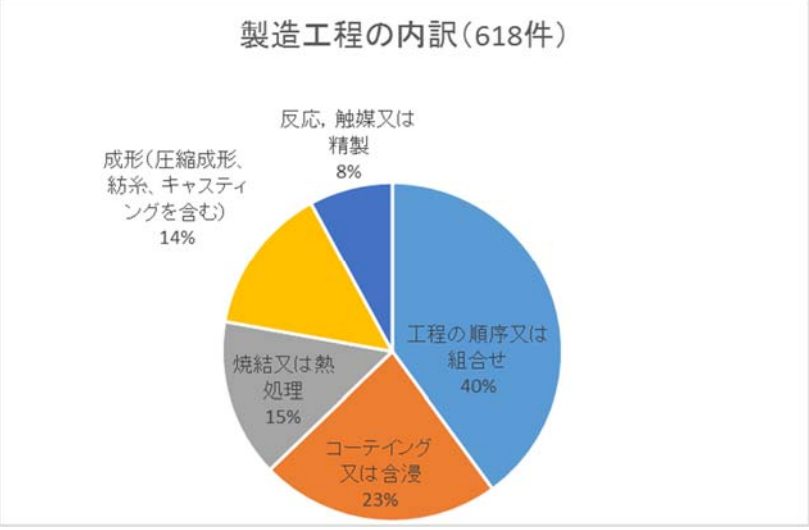
（４）製造方法の内訳

【図 19】



①製造工程の内訳

【図 20】

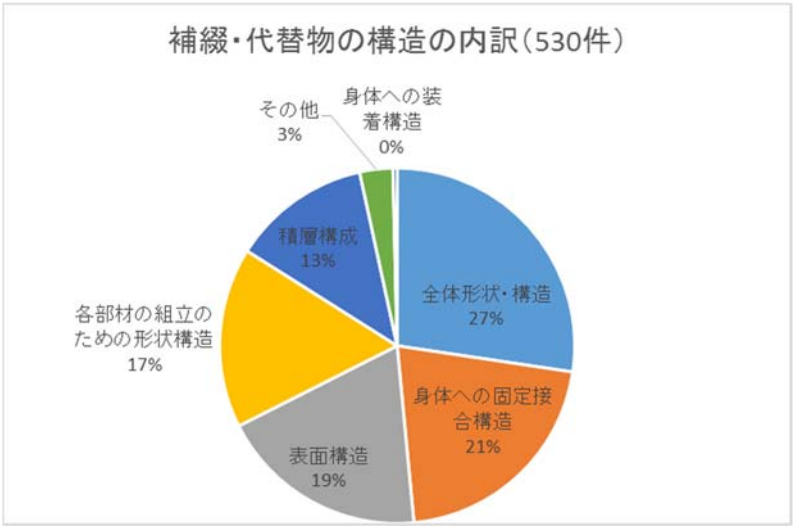


【Ｆタームテーマ「補綴」（4C097）での分析】

次に、テーマ「医療用材料」（4C081）とは別のＦタームテーマ「補綴」（4C097）において「人工骨・骨等の骨格」のＦタームが付与された出願を対象に分析し、「医療用材料」（4C081）には無い観点から付与されたＦタームにより分析した。

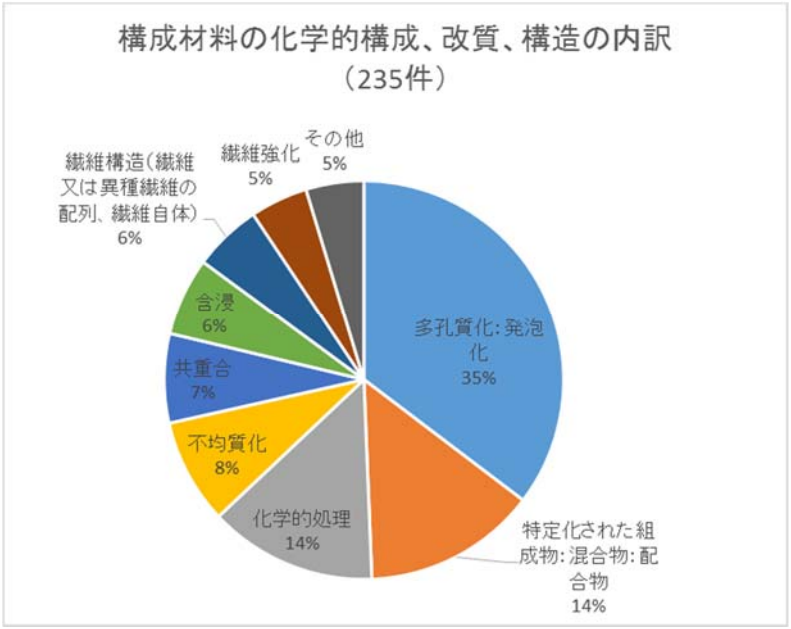
（１）補綴・代替物の構造の内訳

【図 21】



（２）構成材料の化学的構成、改質、構造の内訳

【図 22】



【母集合公報リスト】

No	公報番号	発明の名称	出願人
1	特公表 2013-545584	脊椎固定術用の組成物および方法	バイオミメティック　セラピューティクス, リミテッド　ライアビリティ　カンパニー
2	特公表 2013-545570	生体材料およびそれを得る方法	テクレス・ソシエタ・ペル・アチオニ
3	特公表 2013-542837	骨空隙充填剤	ジンマー　オーソバイオロジクス, インコーポレイティド
4	特公表 2013-544129	骨インプラント	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
5	特公表 2013-540557	骨移植材の製造方法及びそれにより製造された骨移植材	コスモバイオメディケア　カンパニー, リミテッド
6	特公表 2013-540039	硬化硫酸カルシウム二水和物ブロックの調製方法とその使用方法	リン, ジン－フェイ, チャン,ジュ, チェン-ピン
7	特公表 2013-542777	材料に基づく細胞治療のための注射可能孔形成性ハイドロゲル	プレジデント・アンド・フェロウズ・オブ・ハーバード・カレッジ
8	特公表 2013-545698	混合酸化物辺縁領域および金属表面を有するモノリシックセラミック体、その製造方法並びに用途	ツェラモス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフトゥング
9	特公表 2013-540489	外科用植え込み片の2つ以上のセグメントを接続する方法	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
10	特公表 2013-537074	カルシウムを有する表面を備えるインプラント、及びインプラントの表面を修飾して当該表面にカルシウムを付与する方法	バイオテクノロジー　インスティチュート、アイエムエーエス　ディー、　エス. エル.
11	特公表 2013-542843	真空セメンティングシステムを予め充填するための混合装置、真空セメンティングシステム、およびその方法	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
12	特公表 2013-540465	ナノヒドロキシアパタイトを含む多孔質多糖足場、及び骨形成のための使用	アンスティチュ　ナショナル　ドゥ　ラ　サンテ　エ　ドゥ　ラ　ルシェルシュ　メディカル,ユニヴェルシテ・ドゥ・ボルドー・ドゥ・ヴィクトル・セガレン,ユニベルシテ　パリ　ディドロー パリ 7
13	特公表 2013-542750	インプラントの連続デジタル光処理による付加的製造	ケース　ウェスタン　リザーブ　ユニバーシティ,エンビジョンテック, インコーポレイテッド,ユニバーシティー　オブ　メリーランド,ライス　ユニバーシティー
14	特公表 2013-538605	椎骨間支持体	グイッザルディ、ギャンカルロ,ペトリーニ、ピエーロ
15	特公表 2013-536024	高度に生体適合性の二重熱ゲル化キトサン／グルコサミン塩組成物	オリゴ・メディック・インコーポレーテッド
16	特公表 2013-533093	再生組織足場	ライフセル　コーポレーション
17	特公表 2013-538262	医療デバイス用放射線不透過性形状記憶ポリマー	エンドゥーシェイプ　インコーポレイテッド
18	特公表 2013-538076	仙腸骨安定化のためのシステム	ジン,　リチャード　エス.
19	特公表	半径方向切取部を有する生物分解性スク	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレン
	2013-534149	リューを用いるシステムまたは骨固定	クテル　ハフツング
20	特公表 2013-538775	本質的に磁性を有するハイドロキシアパタイト	コンシグリオ　ナチオナーレ　デッレ　リセルチェ(シーエヌアール),フィンー セラミカ　ファエンツァ　エス. ピー. エー.
21	特公表 2013-535532	ポリマー複合体およびその作製	ザ・キュレーターズ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミズーリ
22	特公表 2013-535239	簡単なインプラント除去のための自己分離層	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
23	特公表 2013-530021	変性骨病態の治療に使用されるリン酸カルシウムおよび硫酸カルシウムの粉末ならびにリン酸三カルシウムの粒子を含む組成物	アグノヴォス　ヘルスケア, エルエルシー
24	特公表 2013-534854	コーティングされたインプラント	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
25	特公表 2013-531010	生物活性組成物	ブリングレイ, ジョセフ, エフ. ,ラムベルト, パトリック, エム.
26	特公表 2013-534823	ヒト多能性細胞に由来する細胞を使用してメバロン酸合成調節剤を選択するための方法	セントレ・デテユード・デ・セルズ・スーシエ
27	特公表 2013-533019	骨移植片系	ザ・ユニバーシティ・コート・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・アバディーン
28	特公表 2013-534978	ポリー４－ヒドロキシブチレートおよびコポリマーの乾式紡糸不織布を含む医療装置	テファ,　インコーポレイテッド
29	特公表 2013-532025	骨－インプラントインターフェイスシステム及び方法	フォー－ウェブ・インコーポレイテッド
30	特公表 2013-529917	化学的に定められている無血清細胞培養培地	ステムアールディー,　インコーポレイテッド
31	特公表 2013-545883	金属処理	アクセンタス　メディカル　リミテッド
32	特公表 2013-528079	管状骨の部分的な交換用のプロステーシス	ヴァルドマール　リンク　ゲーエムベーハー ウント　コー. カーゲー
33	特公表 2013-527015	整形外科用インプラント	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
34	特公表 2013-528173	ウイルス不活化成長因子を含有する且つPDGF及びVEGF枯渇の血小板ライセートとその製造方法	ジーダブリュウオーダブリュウイーアイ　テクノロジー　コー　エルティディ
35	特公表 2013-526318	改良された人工股関節	スミス・アンド・ネフュー・オルソペディクス・アーゲー
36	特公表 2013-533210	黄色ブドウ球菌(Staphylococcusaureus)感染のための抗グルコサミニダーゼ受動免疫化	ユニバーシティー　オブ　ロチェスター
37	特公表 2013-534834	生体組織再生のための医療用デバイスおよび方法	バイオ2　テクノロジーズ, インク.
38	特公表 2013-524990	ジヒドロキシ安息香酸誘導体を含む骨移植用または骨充填用の組成物	セルセイフ　カンパニー　リミテッド
39	特公表 2013-525299	生体材料	アパテック　リミテッド
40	特公表 2013-523353	固定インプラント	シナジー　バイオサージカル　アクチエンゲゼルシャフト

41	特公表 2013-523146	軟骨形成性始原細胞、細胞の派生のためのプロトコールおよびその使用	ザ・ユニバーシティ・コート・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・エディンバラ
42	特公表 2013-523225	サンドイッチ構造、インプラントシステム及び支持担体を備えるインプラント	3ティー　テクスティルテクノロギートランスファー　ゲーエムベーハー
43	特公表 2013-530729	再生組織足場の製造	ライフセル　コーポレーション
44	特公表 2013-524004	重希土類元素含有マグネシウム合金	マグネシウム　エレクトロン　リミテッド
45	特公表 2013-521949	伸縮型のIMネイルならびに駆動機構	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
46	特公表 2013-528405	ナノチューブおよびその組成物	ブラウン　ユニバーシティ,ナショナル　リサーチ　カウンシル　オブ　カナダ
47	特公表 2013-522297	BMP－2に対し親和性をもつペプチド	アドバンスト・テクノロジーズ・アンド・リジェネレイティブ・メディスン・エルエルシー
48	特開 2013-233456	架橋脂肪酸を基材とした生体材料	アトリウム　メディカル　コーポレーション
49	特開 2013-255825	拡張可能な支持装置および使用方法	スタウト　メディカル　グループ，エル．ピー．
50	特開 2013-226469	骨誘導性タンパク質のためのリン酸カルシウム送達ビヒクル	ワイス・エルエルシー,イーテックス　コーポレイション
51	特開 2013-256512	酸化窒素治療及び医生物的応用のための酸化窒素放出粒子	ザ　ユニバーシティ　オブ　ノース　カロライナ　アット　チャペル　ヒル
52	特開 2013-215615	機能的αl，3ガラクトシルトランスフェラーゼを欠く動物に由来する組織生成物	レビビコア，　インコーポレイテッド
53	特開 2013-230387	不織状の組織支持骨格	デピュイ・ミテック・エルエルシー
54	特開 2013-166079	血漿タンパク質マトリックスおよびその製造方法	プロション　バイオテク　リミテッド
55	特開 2013-216661	胎盤細胞集団で骨欠損を治療するための方法及び組成物	アントフロゲネシス　コーポレーション
56	特開 2013-252425	ペースト様骨セメント	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
57	特開 2013-151561	薬学的に活性な因子の骨への局在化を促進するための方法および組成物	アフィナジー，　インコーポレイテッド,シンセス　ゲーエムベーハー
58	特開 2013-173010	膝関節置換術の際に大腿骨及び脛骨に対する切削を案内するためのガイド組立体	ラスムッセン　ジー　リン
59	特開 2013-146592	適合した力学的性質を有する骨セメント	シンセス　ゲーエムベーハー
60	特開 2013-172998	ヒトまたは動物組織内に埋入されるデバイスならびに該デバイスの埋入および組立て方法	ウッドウェルディング・アクチェンゲゼルシャフト
61	特開 2013-172996	ヒトまたは動物組織内に埋入されるデバイスならびに該デバイスの埋入および組立て方法	ウッドウェルディング・アクチェンゲゼルシャフト
62	特開 2013-240582	多成分システムのための混合装置	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
63	特開 2013-135975	注入可能な骨空隙充填剤	バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド,バクスター・ヘルスケヤー・ソシエテ・アノニム

64	特開 2013-150864	耐酸化性重合体状材料の製造方法	ザ、ジェネラル、ホスピタル、コーポレイション,ケンブリッジ、ポリマー、グループ、インコーポレイテッド
65	特開 2013-151693	耐酸化性の均質化した重合体状材料	ザ、ジェネラル、ホスピタル、コーポレイション
66	特開 2013-215562	組織修復材の製造方法	富士フイルム株式会社
67	特開 2013-117030	セルロースゲル配合物	エフ　エム　シー　コーポレーション
68	特開 2013-135871	耐酸化性重合体状材料の製造方法	ザ、ジェネラル、ホスピタル、コーポレイション,ケンブリッジ、ポリマー、グループ、インコーポレイテッド
69	特開 2013-136595	創傷治癒および組織再生を促進するための組成物および方法	ムスク・ファウンデイション・フォー・リサーチ・ディベロップメント
70	特開 2013-172956	ペースト様骨セメント	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
71	特開 2013-150802	スペーサを生成する方法およびスペーサを生成する中空型	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
72	特開 2013-165958	ペースト様骨セメント	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
73	特開 2013-059673	骨インプラントに用いるための多孔構造上の酸化ジルコニウム	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
74	特公表 2013-521917	肩置換術用器具	グレゴリー，トーマス，モーリス，スチュアート
75	特公表 2013-521880	骨インプラントを固定するための装置および方法	コンベンタス　オーソピディックス，　インコーポレイテッド
76	特公表 2013-521859	組織欠損を補正するためのインプラントおよび方法	オーエスエス－キュー　アーベー
77	特公表 2013-521065	骨造成のための骨セメント系	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
78	特公表 2013-521036	製造方法	ティージェニックス　リミテッド
79	特公表 2013-521033	バイオプリンティングステーション、そのバイオプリンティングステーションを含むアセンブリ、およびバイオプリンティング法	アンスティチュ　ナショナル　ドゥ　ラ　サンテ　エ　ドゥ　ラ　ルシェルシュ　メディカル
80	特公表 2013-520268	統合人工装具	リマコルポラテ　エッセピア
81	特公表 2013-520258	関節疾患及び関節損傷を治療する関節内補充法	ユニベルシテ・ド・リエージュ,キットザイム・ソシエテ・アノニム
82	特公表 2013-520188	キトサン／アルギネートヒドロゲルビーズにおける細胞培養	ユニベルシテ・ド・リエージュ
83	特公表 2013-519460	骨欠損部位を被覆および／または再建するための装置、並びにその製造方法	レオス・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュレンクテル・ハフツング
84	特公表 2013-518588	間充織幹細胞の分離及び培養方法	ユニバーシティー　オブ　ロチェスター
85	特公表 2013-517896	骨形成原細胞デリバリーマトリックス	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
86	特公表 2013-517287	骨の治癒を加速するためのバナジウム化合物の使用	ユニバーシティ　オブ　メディスン　アンド　デンティストリー　オブ　ニュー　ジャージー

87	特公表 2013-516492	バイオフィルムの処理において使用するためのD－アミノ酸	プレジデント　アンド　フェロウズ　オブ　ハーバード　カレッジ
88	特公表 2013-516295	再生および修復細胞を誘引および保持するための生物基質	バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド,バクスター・ヘルスケヤー・ソシエテ・アノニム
89	特公表 2013-516235	一体化された多材料インプラントおよび製造方法	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
90	特公表 2013-514848	ポリマーコンポーネントを形成する方法	マックミン、デレク　ジェームス　ワラス
91	特公表 2013-514105	セラミック基材への骨セメントの接着性を改善するための表面調整法	セラムテック　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
92	特公表 2013-513428	生体活性のある移植片およびコンポジット	ゴヴィル　アミット　プラカシュ
93	特公表 2013-512949	造骨細胞の分化能を高めるオリゴペプチド	オステムインプラント　カンパニー　リミテッド
94	特公表 2013-512048	拡張可能なインプラント	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
95	特公表 2013-511987	ヒト胚性および人工多能性幹細胞の分化	ユニバーシティ　オブ　コネチカット
96	特公表 2013-512006	改良されたコアを有する多孔性インプラント装置	ジマー　デンタル，　インコーポレイテッド
97	特公表 2013-510683	制御された無作為性の多孔性構造およびそれを作製する方法	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
98	特公表 2013-510651	歯肉と骨の増強および保存を行うためのインプラントおよび方法	イノベイティブ　ヘルス　テクノロジーズ　エルエルシー
99	特公表 2013-510611	埋め込み用ペースト及びその使用	ボンアリベ　ビオマテリアルス　オサケユイチア
100	特公表 2013-510175	多糖類系ヒドロゲル	スポットライト　テクノロジー　パートナーズ　エルエルシー
101	特公表 2013-509962	骨細片を形成するために、骨を清浄化し、清浄化された骨を粉砕するための組込式システム	ストライカー・コーポレイション
102	特公表 2013-509921	医療器具および外科的方法	スパインウェルディング・アクチェンゲゼルシャフト
103	特公表 2013-509261	骨移植材料	プロシディアン・インコーポレイテッド
104	特公表 2013-509260	人工的に作り出した多孔性を有する動的な生体活性骨移植材料	プロシディアン・インコーポレイテッド
105	特公表 2013-509249	医療デバイス用の好ましいミクロ構造を有する抗菌コーティング	エシコン・インコーポレイテッド
106	特公表 2013-509346	表面あらさを有するセラミック本体を用意するための方法	ストラウマン　ホールディング　アーゲー
107	特公表 2013-509159	細胞の再プログラミングのための方法とその用途	ニュー・ワールド・ラボラトリーズ・インコーポレイテッド
108	特公表 2013-508067	軟骨組織修復用組成物及びその製造方法	セウォン　セロンテック　カンパニー　リミテッド
109	特公表 2013-508066	血小板豊富血漿（PRP）を活性化して組織再生を誘導する組成物及びその製造方法	セウォン　セロンテック　カンパニー　リミテッド
110	特公表 2013-507184	生体組織エンジニアリングのためのデバイスおよび方法	バイオ2　テクノロジーズ，インク.

111	特公表 2013-507171	ニバインダシステムを含む簡略化された化学結合されたセラミック生体材料	ドクサ　アクティボラグ
112	特再公表 WO12/029148	組換えヒト骨形成タンパク質－2凍結乾燥製剤	株式会社オステオファーマ
113	特公表 2013-505754	頭蓋インプラント	アカデミス・ジーケンハイス・マーストリヒト,ユニフェルシタイト・マーストリヒト
114	特公表 2013-504354	外科のインプラントを製造するために、空間に繰り返される制御されたパターンを有する多孔質構造	オベエル
115	特公表 2013-503726	椎体へ骨材を注入することを長距離で制御する注入装置	邵衛星
116	特公表 2013-503659	骨髄を含む骨セメント	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
117	特公表 2013-502982	軟骨修復	ジェンザイム・コーポレーション
118	特再公表 WO12/014887	硬組織再生材料及び硬組織再生方法	学校法人近畿大学
119	特公表 2013-502915	フィブリンおよびアガロース生体材料を用いる組織工学による、人工組織の製造	セルビシオ　アンダルス　デ　サル,ウニベルシダ　デ　グラナダ
120	特公表 2013-502285	多孔質インプラント構造物	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
121	特公表 2013-502283	多孔質インプラント構造物	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
122	特公表 2013-502259	骨セメントミキサー	テクレス・ソシエタ・ペル・アチオニ
123	特再公表 WO12/008599	生体硬組織へレーザーを照射するためのレーザー装置及びその作動方法、並びに耐酸性生体硬組織の製造方法及び耐酸性生体硬組織	廣田　文男
124	特公表 2013-501560	生体適合材料	ザ・ユニバーシティ・オブ・マンチェスター
125	特公表 2013-500935	イオン置換リン酸カルシウム粒子	バイオマトセル・エービー
126	特公表 2013-500140	薬物送達のためのSi置換リン酸カルシウムセメント	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
127	特公表 2013-501091	修飾ヒアルロン酸ポリマー組成物および関連する方法	カービラン　バイオサージェリー，　インコーポレイテッド
128	特公表 2013-500085	セラミックおよびポリマー性充填剤に基づく多孔性複合性移植物	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
129	特公表 2013-500065	異なる密度の成分を有する粒子状組織グラフトならびにそれを作成および使用する方法	アセル，インコーポレイテッド
130	特公表 2012-533373	注入及び成形可能な骨誘導性セラミック材料	プロゲンティックス・オーソバイオロジー・ベー・フェー
131	特公表 2012-533571	試験管内及び生体内での軟骨形成のための方法及び組成物	バイオタイム　インク.
132	特公表 2012-533334	徐放性薬物担体組成物	ポリピッド　リミテッド
133	特公表 2012-532680	生体組織工学のためのデバイスおよび方法	バイオ2　テクノロジーズ，インク.

134	特公表 2012-532679	生体組織工学のためのデバイスおよび方法	バイオ2　テクノロジーズ，インク.
135	特再公表 WO11/155243	骨・組織再生誘導用メンブレン	国立大学法人山形大学
136	特公表 2012-531995	遠隔測定整形外科インプラント	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー
137	特公表 2012-531286	歯科補綴のための骨移植およびバイオ複合材料	アルムブルスター・バイオテクノロジー・ゲー・エム・ベー・ハー
138	特公表 2012-531377	多成分ガラス	リプレゲン　リミテッド
139	特公表 2012-532095	細菌のクオラムセンシングの共有結合阻害	ザ　ナショナル　インスティテュート　フォー　バイオテクノロジー　イン　ザ　ネゲヴ　リミテッド
140	特公表 2012-530568	骨代用材料	ガイストリヒ・ファーマ・アクチェンゲゼルシャフト
141	特公表 2012-530520	網状又は島状の低結晶水酸化アパタイトでコーティングされたインプラント及びそのコーティング方法	オステムインプラント　カンパニー　リミテッド
142	特公表 2012-529964	組織修復のための固形形態	カルティヒール（2009）リミティド
143	特公表 2012-529950	プロテーゼ	フィンズブリー・（デヴェロップメント）・リミテッド
144	特公表 2012-529949	メカノ合成によるメカノ構造化真珠層の調製方法、そのように得られたメカノ構造化真珠層およびその使用	ジデ　アンヴェストゥ
145	特公表 2012-528887	骨障害を治療するための、および、体重を管理するための化合物および方法	ザ・ユニヴァーシティ・オヴ・ノース・キャロライナ・アト・チャペル・ヒル,ユニヴァーシティ・オヴ・メイン・システム・ボード・オヴ・トラスティーズ
146	特公表 2012-528643	多次元生体材料およびその製造方法	ウニベルシテ　カソリーク　デ　ルーベン,クリニークス　ウニベルシタレス　セント－ルーク
147	特公表 2012-528612	ナノ銀を用いた骨接合	アーアーペー　バイオマテリアルズ　ゲーエムベーハー
148	特公表 2012-528149	多層タンパク質フィルム、該フィルムの製造方法、ならびに該フィルムを使用した薬物送達装置および医用インプラント	アドビオ・アーベー
149	特公表 2012-525926	UHMWPEにおける複数の添加剤のブレンドによる相乗効果	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
150	特公表 2012-524821	照射後貯蔵安定性の直接注入可能なデュアルペースト型骨セメントを製造するシステムおよびリン酸カルシウム組成物	ハウメディカ・オステオニクス・コーポレイション
151	特公表 2012-525201	イオン置換されたリン酸カルシウムコーティング	バイオマトセル・エービー
152	特公表 2012-524599	生分解性インプラント及びその製造方法	ユー　アンド　アイ　コーポレーション
153	特公表 2012-524569	生体適合性複合材料及びその使用	ビボキシド　オサケユイチア
154	特公表 2012-524705	吸収性及び生体適合性繊維ガラス組成物並びにそれらの使用	ビボキシド　オサケユイチア
155	特公表 2012-523286	過飽和マグネシウム合金を組み込んだ生侵食性埋め込み型医療装置	ボストン　サイエンティフィック　サイムド，インコーポレイテッド
156	特公表 2012-522622	組織移植片アンカー	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
157	特公表 2012-523266	組織再生用器具	テクニッシェ　ユニヴァージテート　デルフト
158	特公表 2012-522603	生物活性材料を有する医療用植込み片、およびその医療用植込み片の作製方法	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
159	特公表 2012-522571	関節仕上げ表面を有する一体式整形外科インプラント	シンバシブ　テクノロジー　インコーポレイティッド
160	特公表 2012-521780	ヒト臍帯血に由来する間葉系幹細胞の単離方法	ザ　ボード　オブ　リージェンツ　オブ　ザ　ユニバーシティー　オブ　テキサス　システム
161	特公表 2012-522135	金属処理	アクセンタス　メディカル　ピーエルシー
162	特公表 2012-522712	セラミック製カッティングテンプレート	セラムテック　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
163	特公表 2012-522543	ハイブリッド型骨プレート	ストライカー　トラウマ　アーゲー
164	特公表 2012-521804	ガルバーニ微粒子を備えた医療機器	アドバンスト・テクノロジーズ・アンド・リジェネレイティブ・メディスン・エルエルシー
165	特公表 2012-520733	手術部位に形状記憶物を送達する方法及び器具	コア　エッセンス　オーソパエディクス，インコーポレイテッド
166	特開 2013-150794	リン酸カルシウム成形体、骨補填材、リン酸カルシウム成形体の製造方法	株式会社リメディオ
167	特開 2013-066766	リン酸カルシウム系セメント	ハウメディカ・オステオニクス・コーポレイション
168	特開 2013-144103	骨結合性材料、人工骨並びに基材と自家骨との結合促進方法	地方独立行政法人　東京都立産業技術研究センター,公立大学法人首都大学東京
169	特開 2013-126538	骨移植片固定システム及び方法	デピュイ・ミテック・エルエルシー
170	特開 2013-128769	ペースト様骨セメント	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
171	特開 2013-078599	骨に補強材を配送する装置および方法	イルミンオス・メディカル・インコーポレイテッド
172	特開 2013-075173	咽頭、気管および他の線維軟骨組織の修復	ストライカー　コーポレイション
173	特開 2013-136050	骨セメントを混合するための装置および骨セメントを混合するための方法および該装置の使用	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
174	特開 2013-138845	カートリッジ内に変位可能なクロージャを有するマルチコンポーネント・カートリッジ・システム	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
175	特開 2013-144778	有機無機複合材、その製造方法、歯科用材料および骨代替材料	株式会社トクヤマデンタル,独立行政法人産業技術総合研究所
176	特開 2013-111481	骨セメントのための保存および混合装置	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
177	特開 2013-056183	臓器および組織の脱細胞化および再細胞化	リージェンツ　オブ　ザ　ユニバーシティ　オブ　ミネソタ

178	特開 2013-048917	脊椎固定術における脂肪組織由来のストローマ細胞の使用	ボード　オブ　スーパーバイザーズ　オブ　ルイジアナ　ステイト　ユニバーシティ　アンド　アグリカルチュラル　アンド　メカニカル　カレッジ
179	特開 2013-031707	インビボバイオリアクターを使用する軟骨の修復のための方法および組成物	スパイナルサイト，　エルエルシー
180	特開 2013-121495	人工骨－軟骨複合体及びその製造方法	HOYA株式会社
181	特開 2013-046799	迅速に硬化するリン酸カルシウムセメント	スケルタル　キネティクス　エルエルシー
182	特開 2013-017842	骨造成のための注射用フィブリン組成物	バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド,バクスター・ヘルスケヤー・ソシエテ・アノニム
183	特開 2013-006872	元素金属を含む組成物およびその使用	プレザーコール，　インコーポレイテッド
184	特開 2012-250084	薬物含浸容器	シンセス　ゲーエムベーハー
185	特開 2012-250069	解除可能な固定手段を備えた組織再生器具の前駆体	ニプロ株式会社
186	特開 2013-006859	酸化窒素治療及び医生物的応用のための酸化窒素放出粒子	ザ　ユニバーシティ　オブ　ノース　カロライナ　アット　チャペル　ヒル
187	特開 2013-009679	ヒト胚性幹細胞を作製するためのヒト卵母細胞の単為生殖的活性化	インターナショナル　ステム　セル　コーポレイション
188	特開 2012-250988	精製両親媒性ペプチド組成物およびその使用	スリーディー　マトリックス，　インコーポレイテッド
189	特開 2013-013411	非骨軟骨性の間葉組織由来の多能性細胞の同定および単離	セルレリックス　エス．エル．,ユニバーシダッド　オウトノマ　デ　マドリード
190	特開 2013-027394	分化多能性増殖間葉系前駆細胞子孫（MEMP）およびその使用	メソブラスト，インコーポレーテッド
191	特開 2012-236854	リン酸カルシウム組成物の製造方法	クラレノリタケデンタル株式会社
192	特開 2012-246494	光架橋ヒアルロン酸及び該光架橋ヒアルロン酸からなる医用材料	生化学工業株式会社
193	特開 2012-254308	骨親和性インプラント	シュトラウマン・ホールディング・アクチェンゲゼルシャフト
194	特開 2013-022465	アプリケータキット	ヘレーウス　メディカル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
195	特開 2013-027699	骨セメントを製造するためのキットおよび方法	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
196	特開 2012-192212	リン酸カルシウムセメントおよびそれを使用する方法	スケルタル　キネティクス　エルエルシー
197	特開 2013-248221	ハイブリッドスキャホールドおよびそれを用いた生体組織再生方法	国立大学法人富山大学
198	特開 2013-248064	多孔質インプラント素材	三菱マテリアル株式会社
199	特開 2013-248063	多孔質インプラント素材	三菱マテリアル株式会社
200	特開 2013-248062	多孔質インプラント素材	三菱マテリアル株式会社
201	特開 2012-183332	再生医療用バイオマテリアル	学校法人　聖マリアンナ医科大学

202	特開 2013-236737	骨の損傷部位の治療方法	株式会社ジーシー,学校法人帝京大学
203	特開 2013-236700	抗菌性骨修復材料及びその製造方法	学校法人中部大学
204	特開 2012-196461	生体分解性金属を含むインプラントおよびその製造方法	ユー　アンド　アイ　コーポレーション
205	特開 2013-230197	生体インプラント材料の製造方法	京セラメディカル株式会社
206	特開 2013-226293	骨の癒合用の材料およびそのキット	サンメディカル株式会社
207	特開 2012-161635	骨の修復のための骨形成デバイスおよびその使用	ストライカー　コーポレイション
208	特開 2013-221023	光触媒効果を発現する機能性インプラント	河原　優一郎
209	特開 2012-166039	プロテオグリカンを減少させた軟組織異種移植片	アペリオン・バイオロジックス・　インコーポレイテッド
210	特開 2012-176243	インプラントおよびインプラント部材	リカード　ブレーンマーク　コンサルティング　アーベー,バイオマテリアル　ディベロップメント　イェーテボリ　アーベー
211	特開 2012-211901	骨および軟組織欠損および障害の診断および処置のためのBMP－1プロコラーゲンC－プロテイナーゼ	ゲネラ・イストラジヴァンジャ・ディーオーオー
212	特開 2012-139543	レーザ加工装置	三菱電機株式会社,国立大学法人北海道大学
213	特開 2013-215240	バイオセラミックスを含む人工骨の改質方法と、その方法で改質された人工骨	国立大学法人大阪大学,株式会社電子技研
214	特開 2013-208211	培養軟骨組織材料	株式会社ジーシー
215	特開 2013-202213	硬組織再生用材料	富士フイルム株式会社
216	特開 2012-139539	骨誘導および骨移植片一体化を促進するための骨移植片処理	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
217	特開 2013-203563	ヒドロキシアパタイト微粒子の製造方法、およびヒドロキシアパタイト微粒子、ならびにその分散物	三菱製紙株式会社
218	特開 2012-125604	多孔質インプラント	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
219	特開 2013-188419	新生骨誘導に用いられるスキャホールド、並びに、新生骨誘導に用いられるBMPースキャホールド複合体及びその製造方法	学校法人愛知学院
220	特開 2012-153700	細胞脱分化を誘導するための組成物および方法	ザ　スクリプス　リサーチ　インスティチュート
221	特開 2013-184878	生体吸収性インプラント及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社
222	特開 2013-078556	圧縮繊維構造材及びその製造方法	国立大学法人信州大学
223	特開 2013-179967	医療用多孔プレート	株式会社ラステック,新世代加工システム株式会社
224	特開 2012-096117	多層プレースホルダ	ヴィーダーマン　モテッヒ　ゲーエムベーハー　ウント　カンパニー　カーゲー

225	特開 2012-120877	多層プレースホルダ	ヴィーダーマン　モテッヒ　ゲーエムベーハーウント　カンパニー　カーゲー
226	特開 2012-171357	ロッドの製造方法	エボニック　デグサ　ゲーエムベーハー
227	特開 2013-165761	骨欠損部充填材料	株式会社ハイレックスコーポレーション
228	特開 2012-136703	ランダムおよび非ランダムアルキレンオキシドポリマーアロイ組成物	シンセラ　インコーポレイテッド
229	特開 2012-125590	網状化エラストマー系マトリックス、その製造、及び移植可能な装置における使用	バイオメリクス　コーポレーション
230	特開 2013-163655	抗菌性材料	公益財団法人神奈川科学技術アカデミー
231	特開 2012-102145	マトリクスを含まない骨形成デバイス、移植片、およびその使用方法	ストライカー　コーポレイション
232	特開 2012-110739	リン酸カルシウム材料、コラーゲンおよびグリコサミノグリカンを含む複合生体材料	ケンブリッジ・エンタープライズ・リミテッド
233	特開 2013-153990	固定孔付骨弁	甕　久人,竹市　夢二,井口　普敬
234	特開 2013-153989	固定片付骨弁	甕　久人,竹市　夢二,井口　普敬
235	特開 2012-120855	耐酸化性ポリマー物質の製造方法	ザ・ジェネラル・ホスピタル・コーポレイション,ケンブリッジ、ポリマー、グループ、インコーポレイテッド
236	特開 2012-120854	耐酸化性ポリマー物質の製造方法	ザ・ジェネラル・ホスピタル・コーポレイション,ケンブリッジ、ポリマー、グループ、インコーポレイテッド
237	特開 2013-150648	人工軟骨の製造方法	HOYA株式会社
238	特開 2012-071214	骨および組織の足場ならびにその製造方法	ユニバーシティ　オブ　ノートル　ダム
239	特開 2012-148075	細孔内フィルムを備える医療デバイス	タイコ　ヘルスケア　グループ　リミテッド　パートナーシップ
240	特開 2012-115682	吸収性のインプラントならびに止血および骨欠損の処置における、それらの使用	オーソコン・インコーポレイテッド
241	特開 2013-141542	骨接合具	オリンパス株式会社
242	特開 2012-066124	捏和および成形可能な骨代替材料	ジンテーズ　ゲゼルシャフト　ミト　ベシュレンクテル　ハフツング
243	特公表 2012-520142	ガスクラスターイオンビーム技術の適用により生物学的材料の表面の湿潤性及び／又はその他の生体適合性特性を改質する方法と製造された生物学的材料	エクソジェネシス　コーポレーション
244	特公表 2012-520108	脊椎の骨修復のための装置および使用方法	ヴェクシム　エセアー
245	特公表 2012-519556	骨軟骨欠損を治療するための血小板由来増殖因子組成物および方法	バイオミメティック　セラピューティクス,　インコーポレイテッド
246	特公表 2012-519517	成型可能な骨代用材の生成	プロミミック　エービー
247	特公表 2012-519505	ガリウム化リン酸カルシウム生体材料	グラフティ,サントル　ナシオナル　ドゥ　ラルシェルシェサイアンティフィク（セエヌエールエス）,ユニベルシテ　ドゥ　ナント

248	特公表 2012-519641	ガリウムがドープされたリン酸カルシウム化合物	グラフティ,ユニベルシテ　ドゥ　ナント,サントル　ナシオナル　ドゥ　ラ　ルシェルシェサイアンティフィク（セエヌエールエス）
249	特公表 2012-518520	カスタマイズされた整形外科用インプラント及び関連する方法並びにインテリジェント軟骨システム	マーフォーズ　モハメッド　ラシュワン
250	特再公表 WO11/093414	金属酸化物、金属材料、生体親和材料、および金属酸化物の製造方法	国立大学法人　東京医科歯科大学
251	特公表 2012-518512	骨空洞支持構造体組立体	デピュー　インターナショナル　リミテッド
252	特公表 2012-518510	骨空洞のための支持構造体インプラント	デピュー　インターナショナル　リミテッド
253	特公表 2012-518509	骨空洞のための支持構造体インプラント	デピュー　インターナショナル　リミテッド
254	特公表 2012-517881	良好な身体応答を示す磨耗粒子を生じる医療用インプラント	スミス・アンド・ネフュー・オルソペディクス・アーゲー
255	特再公表 WO11/090078	医療用樹脂組成物及びその製造方法並びに医療用キット	国立大学法人　岡山大学
256	特公表 2012-517877	埋込型医療器具の表面処理方法	ネオス・リミテッド
257	特再公表 WO11/086788	骨セメント	国立大学法人島根大学
258	特公表 2012-517842	順繰りにカスタマイズされる少なくとも2つの骨接合プレートのカスタマイズされた組立品	オベエル
259	特公表 2012-517803	生体高分子、それを含むインプラントとその使用	ウニヴェルシダッド　デ　ヴァリャドリード
260	特再公表 WO11/083752	GPR40陽性骨髄幹細胞	国立大学法人金沢大学
261	特公表 2012-517251	モネタイトと他の生物活性カルシウムの複合物及びシリコン化合物に基づく骨再生材料	アズールビオ，エセ．エレ．
262	特公表 2012-516173	複合材料およびその利用法	スクレ　インプランツ　オサケユイチア
263	特公表 2012-515041	骨粉末とフィブリングルーからなる固形のスキャフォールド	ボーンセル　バイオテック　インコーポレイテッド
264	特公表 2012-515038	複合材骨インプラント	カーボフィックス　オーソピーディックス　リミテッド
265	特公表 2012-514573	ケイ酸塩置換ヒドロキシアパタイト	ザ　ユニバーシティー　コート　オブ　ザ　ユニバーシティー　オブ　アバーディーン
266	特公表 2012-514488	骨再建用多孔性バイオセラミック組成物	マレーシアプトラ大学
267	特公表 2012-512728	低減したプロテアーゼ活性を有する骨移植片ならびに選択方法および使用法	バイオミメティック　セラピューティクス,　インコーポレイテッド
268	特公表 2012-513245	可撓性竜骨を有する整形インプラント	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
269	特公表 2012-512703	invivo移植のための微生物由来セルロースの多孔性構造	キシロス・コーポレーション

270	特公表 2012-512000	補綴デバイスおよびその製作方法	アラーガン、インコーポレイテッド
271	特公表 2012-512684	骨インプラント基材及びその調製方法	インダストリ　バイオメディシェ　インスブリエスエー
272	特公表 2012-510874	無血管組織の修復を促進するための方法及び組成物	リジェネレイティブ　サイエンシーズ，　エルエルシー
273	特公表 2012-510852	仙腸関節または仙腸関節付近における骨の固定または癒着のためのシステムおよび方法	エスアイ－ボーン・インコーポレイテッド
274	特公表 2012-509750	機能性チタンインプラントおよびそれに類する再生可能材料	ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・カリフォルニア
275	特再公表 WO11/052668	骨髄間葉系および／または多能性幹細胞の血中動員による組織再生促進剤	株式会社ジェノミックス,国立大学法人大阪大学
276	特公表 2012-510535	ヒアルロン酸官能基化誘導体の製造方法及びそのヒドロゲル形成	ユニヴァーシタ’デグリ　ステュディ　ディ　パレルモ
277	特再公表 WO11/048803	硬組織再生誘導用材料	日東電工株式会社
278	特公表 2012-509128	組織修復用固体鋳型	カルティヘール（2009）エルティーディー．
279	特公表 2012-509303	骨形成タンパク質複合体の新規投与形態	アドシア
280	特公表 2012-508614	リン酸四カルシウム系有機リン組成物及び方法	ストライカー　ディベロプメント　エルエルシー
281	特公表 2012-508599	人工顎骨及びその製造方法	グランドホープ　バイオテック　カンパニー　リミテッド
282	特公表 2012-507384	血液ろ過デバイスおよび方法	クリル　メディカル　リミテッド
283	特公表 2012-507359	増大した表面粗さを有する多孔質表面層およびそれを組み込むインプラント	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
284	特公表 2012-507285	幹細胞を活性化するための方法およびデバイス	シンセス　ゲーエムベーハー
285	特公表 2012-507342	内部骨固定のためのシステムおよび方法	イルミンオス・メディカル・インコーポレイテッド
286	特公表 2012-507340	エネルギーの無線伝送を使用して骨調節を操作するためのデバイスおよび方法	ミルックス・ホールディング・エスエイ
287	特公表 2012-506733	骨形成を促進するための組成物および方法	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
288	特公表 2012-506290	生体臨床医学用のナノ組織化純チタンとそれを利用したロッド制作方法	カーペンター・テクノロジー・コーポレーション
289	特公表 2012-506265	対象物を硬組織に固定するための増強装置	ダブリュ・ダブリュ・テクノロジー・アクチェンゲゼルシャフト
290	特公表 2012-505704	医療用挿入物に模倣成長剤を添着するための方法およびシステム	アルファテック　スパイン，　インコーポレイテッド
291	特公表 2012-505947	ポリマー材料	インヴィバイオ　リミテッド
292	特公表 2012-505678	植え込み可能な医療装置	デピュー　インターナショナル　リミテッド
293	特公表 2012-505840	インシトゥで架橋した注射用ヒドロゲルおよびその調製方法および用途	バイオレゲン　バイオメディカル　（チャンヂョウ）　カンパニー　リミテッド
294	特公表 2012-505297	グリセロールを含有する改変された絹フィルム	トラスティーズ　オブ　タフツ　カレッジ
295	特公表 2012-504479	インプラントピンキット及びインプラントピンを埋め込むための方法	ストライカー　トラウマ　ゲーエムベーハー
296	特再公表 WO11/027850	ゼラチンを含む骨再生剤	富士フイルム株式会社
297	特公表 2012-504443	2つの骨部分の間に固定されるプレートの形態の整形外科用インプラント	メモメタル・テクノロジーズ
298	特公表 2012-504702	プラズマスプレー法及びこの方法によって形成された製品	スミス・アンド・ネフュー・オルソペディクス・アーゲー
299	特公表 2012-509252	活性なシルク粘液接着剤、シルク電気的ゲル化方法、およびデバイス	トラスティーズ　オブ　タフツ　カレッジ
300	特公表 2012-503532	切断術用安定化装置	ダグラス　エリック　パーセル
301	特再公表 WO11/024216	医療用部品およびその製造方法	株式会社プロステック
302	特公表 2012-502655	軟骨形成前駆細胞の分化を改良する方法	エイジェンシー・フォー・サイエンス，テクノロジー・アンド・リサーチ（エイ・スター）
303	特再公表 WO11/021712	細胞・組織供給用支持体、細胞・組織供給体及びその製造方法、組織再生方法、並びに多孔質体の製造方法	独立行政法人農業生物資源研究所,国立大学法人京都大学
304	特公表 2012-501773	2つの骨又は2つの骨片の間の吸収性髄内インプラント	メモメタル・テクノロジーズ
305	特公表 2012-501716	コーティングした医療用器具、ならびに線維症および被膜形成を低減するための医療用器具のコーティング方法	エコール　ポリテクニック　フェデラル　ド　ローザンヌ（ウーペーエフエル）
306	特公表 2012-501228	薬物送達インプラント	スメドーティーエイ／ティーディー・エルエルシー
307	特公表 2012-501219	治療薬送達のための無機コーティングを有する医療用デバイス	ボストン　サイエンティフィック　サイムド，インコーポレイテッド
308	特公表 2012-500706	歯科用骨インプラント、歯科用骨インプラントを移植する方法、および歯科用骨インプラントを製造する方法およびシステム	ボイアンジュ，アンディ
309	特公表 2012-500693	多孔質バイオガラス及び硫酸カルシウムを主成分とする骨代替物	ノレーカー
310	特公表 2012-500087	着色剤を含む骨形成組成物	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
311	特公表 2012-500792	胎盤細胞集団による骨欠損の治療のための方法および組成物	アンスロジェネシス　コーポレーション
312	特再公表 WO11/010463	人工骨構成ユニット及び人工骨構成システム	株式会社ネクスト21,国立大学法人　東京大学,タマティーエルオー株式会社
313	特公表 2012-500655	差し込み式の結合と改良された回転防止とを有する体内人工器官	デル・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
314	特公表 2012-500059	空間的に変動する孔隙率を備えた整形外科用移植片	スメドーティーエイ／ティーディー・エルエルシー
315	特公表 2012-500056	薬物送達インプラント	スメドーティーエイ／ティーディー・エルエルシー
316	特公表 2011-530387	骨置換用のカスタマイズされたインプラント	アーケマ・インコーポレイテッド

317	特再公表 WO11/007806	補填用人工骨モデル、補填用人工骨の形成方法、並びに医療用シミュレーションシステム	村瀬　剛,五島　誠
318	特公表 2011-530346	骨インプラントのための医療機器およびその機器の製造方法	エクソジェネシス　コーポレーション
319	特公表 2011-530336	ポリウレタングラフト化ヒドロゲル	バイオミメディカ　インコーポレイテッド,エマージェンス　ベンチャー　パートナーズ　リミテッド　ライアビリティ　カンパニー
320	特再公表 WO11/004766	リン酸カルシウム系粒子の製造方法	株式会社クラレ
321	特公表 2011-529756	骨を再建するための細胞ベースの方法及び手段	テヒニッシェ・ウニヴェルジテート・ドレスデン
322	特公表 2011-529850	セラミック部材の製造方法	デル・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
323	特公表 2011-528960	骨折固定システム	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
324	特公表 2011-528959	骨折固定システム	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
325	特再公表 WO10/150788	亜鉛官能基を付与したチタン系生体埋入材料の製造方法、およびチタン系生体埋入材料	国立大学法人秋田大学
326	特公表 2011-528275	薬物送達医療デバイス	ミセル　テクノロジーズ，インク．
327	特公表 2011-528348	自己免疫疾患を治療するための新規組成物	ジェニス　イーエイチエフ．
328	特公表 2011-528059	ポリマー材料	インヴィバイオ　リミテッド
329	特公表 2011-529429	組織工学および骨の再生のための、構造化された多孔率を有するモネタイトの三次元マトリクス、および、当該三次元マトリクスの調製方法	イストセル，エセ．エレ．
330	特公表 2011-527205	骨インプラント適用	ノベル　バイオケア　サーヴィシィズ　アーゲー
331	特公表 2011-526185	減圧治療及び軟骨細胞を用いた軟骨形成の刺激	ケーシーアイ　ライセンシング　インコーポレイテッド
332	特公表 2011-525412	硬化性材料を移送及び供給する装置	レイリー，　テイラ,クルエガー，　ジョン,デアリー，　ジェス,ビバ，　スコット,ラフナー，　ブライアン,レイ，　ジョン,ケアフュージョン　2200，　インコーポレイティッド
333	特公表 2011-525410	硬化性材料の反応時間を最適化するための装置および方法	ケアフュージョン　2200，　インコーポレイティッド
334	特公表 2011-526510	医療用デバイスのコーティング方法	フジフィルム・マニュファクチュアリング・ヨーロッパ・ベスローテン・フエンノートシャップ
335	特公表 2011-525400	骨の修復、補強、又は置換用移植材料、ならびにその調製方法	オルソックスリミテッド
336	特公表 2011-526507	骨代用物及びその製造方法	ユニベルシテ　ピエール　エ　マリー　キュリー,エコール・プラティーク・デ・オート・エテュード,サントル　ナスィオナル　ド　ラ　ルシェルシュ　スィアンティフィク
337	特公表 2011-526502	インプラント装置	ドクター　ハー　ツェー　ロバート　マティス　シュティフトゥング
338	特公表 2011-526500	椎間板エンドプロテーゼ	セラムテック　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング,ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
339	特公表 2011-526268	特性が改善されたポリアルケノエートセメント	エス　ウント　ツェー　ポリマー　ジリコーン　ウント　コンポジット　シュペーツィアリテーテン　ゲーエムベーハー
340	特公表 2011-524791	インプラントを展開するための方法及びデバイス	アルファテック　スパイン，　インコーポレイテッド
341	特公表 2011-525381	血液と二相性リン酸カルシウムセラミック粒子との組合せ	サントル　ナショナル　ドゥ　ラ　ルシェルシュ　シアンティフィク,サントル　オスピタリエ　ユニヴェルシテール　ドゥ　ニース
342	特公表 2011-525380	リン酸カルシウムを含有する生体材料	サントル　ナショナル　ドゥ　ラ　ルシェルシュ　シアンティフィク,サントル　オスピタリエ　ユニヴェルシテール　ドゥ　ニース
343	特公表 2011-524202	生体適合性親水性組成物	スリーエム　イノベイティブ　プロパティズ　カンパニー
344	特公表 2011-522092	相転移ヒドロゲル	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング,ドレクセル　ユニヴァーシティー
345	特公表 2011-523927	焼結可能なガラスから多孔質足場を製造する方法	インペリアル　イノベーションズ　リミテッド
346	特公表 2011-524324	低酸素誘導因子（HIF）安定化ガラス	インペリアル　イノベーションズ　リミテッド
347	特公表 2012-527866	哺乳類の幹細胞の成長および分化のための生体適合性材料	オーフス　ウニベルシテット
348	特公表 2011-522578	金属粉末で作製された粗化表面を有する移植物	デピュイ・プロダクツ・インコーポレイテッド
349	特公表 2011-520543	生組織を修復するための熱可塑性ペースト	インスティトゥト　キミク　デ　サリア　セッツ　ファンダシオ　プリバーダ,ウニベルシタット　ラモン　リュイ　ファンダシオ　プリバーダ
350	特公表 2011-524187	陥凹の改善のための装置及び方法	ニクリス　アーゲー
351	特再公表 WO10/119953	骨補填材用のリン酸カルシウム系セメント組成物及びそのキット	HOYA株式会社
352	特再公表 WO10/119897	骨補填材用のリン酸カルシウム系セメント組成物及びそのキット	HOYA株式会社
353	特公表 2011-518635	ヘパリンが結合したフィブリンゲル、その製造方法およびキット	インダストリー　ユニバーシティー　コーポレーション　ファウンデーション　ハンヤン　ユニバーシティー
354	特公表 2011-521020	移植可能な材料およびその調製方法	オルソックスリミテッド,ナイト　デービッド　フィリップ
355	特公表 2011-520747	リン酸カルシウム粒子およびそれをベースとする水硬性セメント	ドクトル．ハー．ツェー．ロベルト　マシーズ　スティフツング
356	特再公表 WO10/110067	エラスチン及びコラーゲンを用いた架橋物及びその用途	株式会社マルハニチロ食品,北海道公立大学法人　札幌医科大学,国立大学法人弘前大学

357	特公表 2011-519594	外傷治療における外科的使用のための材料	エフスキンド，　ラッセ，　ダニエル,イドソエ，トーレ，　エソルム
358	特公表 2011-518008	生体適合性インプラント	エーオー　テクノロジー　アーゲー
359	特公表 2012-523853	リン酸カルシウム配合骨セメントを用いる脊椎骨の最小侵襲治療（MITV）	エテックス　コーポレーション
360	特公表 2011-518169	骨増殖を変化させるための化合物及び方法	オステオジェネックス　インコーポレイティド
361	特公表 2011-517993	剛性骨移植片代替物	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
362	特公表 2011-519292	成長因子／両親媒性ポリマー複合体、可溶性のカチオン塩及び有機支持体を含有する骨形成組成物	アドシア
363	特公表 2011-519586	生体再吸収性材料	ゴットフリート・ビルヘルム・ライプニツ・ウニベルジテート・ハノーバー
364	特公表 2011-518782	ヘパリン結合部位および／またはヘパラン硫酸結合部位を富化した組換えタンパク質	フジフィルム・マニュファクチュアリング・ヨーロッパ・ベスローテン・フエンノートシャップ
365	特再公表 WO10/101245	培養細胞が産生する石灰化物による骨形成・再生	国立大学法人　新潟大学
366	特公表 2011-516436	幹細胞又は骨髄細胞を用いる組織の再生のための方法及び組成物	バーダー、アウグスティヌス
367	特公表 2011-519285	可成形性多成分インプラントおよびそのための材料	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
368	特再公表 WO10/098421	改善された保存安定性を有する組換えヒト骨形成蛋白質	株式会社オステオファーマ
369	特再公表 WO10/098305	骨セメント組成物及び骨セメント組成物キット並びに骨セメント硬化体の形成方法	国立大学法人京都大学,アドバンスド・メディックス株式会社,石原産業株式会社
370	特再公表 WO10/098304	骨セメント組成物及びその製造方法、並びにそれを製造するためのキット	国立大学法人京都大学,アドバンスド・メディックス株式会社,石原産業株式会社
371	特公表 2011-515162	水和ポリマーインプラントを骨に接着するための方法、デバイスおよび組成物	バイオミメディカ　インコーポレイテッド
372	特公表 2011-515145	生体分解性マグネシウム系合金で多孔性構造体の気孔が充填された複合材インプラントおよびその製造方法	ユー　アンド　アイ　コーポレーション
373	特開 2012-110331	自動的な組織工学モジュール	オクテイン　バイオテック　インコーポレイテッド
374	特開 2013-135740	医療用材料	京セラメディカル株式会社,国立大学法人東京農工大学
375	特開 2012-101100	過酢酸架橋非抗原性ICL移植片	オーガノジェネシス　インコーポレーテッド
376	特開 2012-092137	生細胞又は生物学的活性因子を封入し送達するための、細胞適合性、注射可能、かつ自己ゲル化性のキトサン溶液の組成物	ピラマル　ヘルスケア　（カナダ）　リミテッド
377	特開 2012-130707	コーティング方法及びコーティング装置	ヘレーウス　メディカル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
378	特開 2012-130706	コーティング方法及びコーティング装置	ヘレーウス　メディカル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
379	特開 2012-130672	注入可能なペースト状組成物及びそれから成る骨又は歯充填材	財団法人神奈川科学技術アカデミー,学校法人明治大学,昭和医科工業株式会社
380	特開 2012-120529	骨芽細胞分化誘導用培養基材、骨芽細胞分化誘導方法、及び骨芽細胞製造方法	国立大学法人東京工業大学,独立行政法人産業技術総合研究所
381	特開 2013-106644	骨再生材料	ニプロ株式会社,国立大学法人東北大学
382	特開 2012-081280	骨治療用成形体	グンゼ株式会社
383	特開 2012-096038	止血用移植物	タイコ　ヘルスケア　グループ　リミテッド　パートナーシップ,コンフルエント　サージカル，　インコーポレイテッド
384	特開 2013-094440	硬組織代替材料の製造方法	京セラメディカル株式会社
385	特開 2012-021034	トランスフェクション系	ウニベルジテートスクリニクム　フライブルク
386	特開 2013-094390	構造体の製造方法及び構造体	ナカシマメディカル株式会社,国立大学法人大阪大学
387	特開 2013-095690	複合粒子および硬化性組成物	株式会社松風
388	特開 2013-090785	インプラント材	ナカシマメディカル株式会社,国立大学法人大阪大学
389	特開 2012-011233	ケラチン含有医療デバイスのための生物活性コーティング	ケラプラスト　テクノロジーズ，　リミテッド
390	特開 2012-080882	新規の幹細胞組成物の調製法および使用法、ならびにこの組成物を含有するキット	ベトーステム　インコーポレイテッド
391	特開 2013-075120	スペーサ	HOYA株式会社
392	特開 2013-070724	生体吸収性インプラント及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社
393	特開 2013-066588	骨適合性金属材料の製造方法及び骨適合性金属材料	国立大学法人北見工業大学
394	特開 2013-063924	多血小板血漿および／または少血小板血漿のゲル化促進方法、並びにそれに使用するキット、凝固促進材および骨補填材	京セラメディカル株式会社,国立大学法人大阪大学
395	特開 2012-036395	生体適合性ポリマー	ヒェーミシェス・インスティトゥート・シェーファー・アクチェンゲゼルシャフト
396	特開 2012-024591	生体親和性の改善された医療補綴器具	コルティカリス・アクスイェ・セルスカプ
397	特開 2013-042948	スキャフォールド材料及び生体用材料	株式会社ハイレックスコーポレーション
398	特開 2011-235175	生物学的に活性なインプラント	シュミドマイヤー，ゲルハルド,ラシュケ，ミッシェル,ステムバーガー，アクセル
399	特開 2012-011206	繊維強化ヒドロゲルで出来た補綴具、補綴具の製造方法	テクニーシェ・ユニバーシタイト・アイントホーベン,レイクスユニヴェルツィテイト・フローニンゲン
400	特開 2013-027419	β型リン酸三カルシウムからなる生体材料セラミックス及びその製造方法	学校法人千葉工業大学
401	特開 2012-006937	液体成分を分離する方法及び装置	ロベルト　ベレッタ,ニコラス　エイ．グリッピ

402	特開 2013-022234	生体インプラント及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社
403	特開 2013-022215	生体活性炭化ケイ素ナノチューブ及びその作製方法	独立行政法人日本原子力研究開発機構,国立大学法人九州工業大学
404	特開 2013-022036	生体用インプラント材とその製造方法	国立大学法人山形大学
405	特開 2012-033161	インプラント受注製造システム、インプラント受注出荷システム及び管理サーバ	株式会社ロバート・リード商会
406	特開 2013-005986	生体用補綴体	京セラメディカル株式会社
407	特開 2013-000335	生体組織補填材料用シリンジ	株式会社ジーシー,国立大学法人九州大学
408	特開 2012-005829	ペースト様骨セメント	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
409	特開 2011-218183	可撓性骨複合材	シンセス（ユー．エス．エイ．）
410	特開 2011-246712	様々な架橋度を有するヒドロゲル移植物	コンフルエント　サージカル，　インコーポレイテッド,タイコ　ヘルスケア　グループ　リミテッド　パートナーシップ
411	特開 2012-246510	生体用Co基合金の製造方法	株式会社神戸製鋼所
412	特開 2012-239697	人工骨膜	株式会社ジーシー,国立大学法人　岡山大学
413	特開 2012-239411	新規間葉系幹細胞	国立大学法人　岡山大学
414	特開 2012-235856	生体適合性セメント材料およびその固化方法	国立大学法人山形大学
415	特開 2011-235103	カートリッジクロージャ及びカートリッジクロージャを備えたカートリッジ	ヘレーウス　メディカル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
416	特開 2011-235961	カートリッジシステムおよびこのようなカートリッジシステムに用いられる送出管	ヘレーウス　メディカル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
417	特開 2012-232023	多孔質人工骨	国立大学法人大阪大学,Bionic株式会社
418	特開 2012-005824	表面架橋されたポリエチレン	ハウメディカ・オステオニクス・コーポレイション
419	特開 2011-224378	軟骨疾患治療用組成物	持田製薬株式会社,国立大学法人北海道大学
420	特開 2011-235095	インサイチュで形成する二相骨軟骨栓	タイコ　ヘルスケア　グループ　リミテッド　パートナーシップ
421	特開 2012-228383	セメント用材料の製造方法、セメント原料粉体、セメントの製造方法、およびセメント	財団法人神奈川科学技術アカデミー,学校法人明治大学
422	特開 2011-172954	骨内インプラント	ユニヴェルシテ・ドゥ・ジュネーブ,ウペエフエル・エコル・ポリテクニック・フェデラル・ドゥ・ローザンヌ
423	特開 2011-172953	骨－ポリマー複合材料の合成	オステオテック　インコーポレーテッド
424	特開 2012-223444	骨再生材料	オリンパス株式会社
425	特開 2011-177526	骨内インプラント	ユニヴェルシテ・ドゥ・ジュネーブ,ウペエフエル・エコル・ポリテクニック・フェデラル・ドゥ・ローザンヌ

426	特開 2012-210346	組成物及びそれを用いた骨又は歯充填材の製造方法	財団法人神奈川科学技術アカデミー,学校法人明治大学
427	特開 2012-205656	生体インプラント用被覆材料、およびインプラント	京セラメディカル株式会社,国立大学法人佐賀大学
428	特開 2011-200651	治療用移植片	タイコ　ヘルスケア　グループ　リミテッド　パートナーシップ
429	特開 2012-197203	リン酸カルシウム多孔体およびその製造方法	学校法人明治大学,昭和医科工業株式会社
430	特開 2012-192105	細胞足場材	サンスター株式会社
431	特開 2012-192016	高強度・低弾性に優れるチタンーマグネシウム材料	学校法人日本大学
432	特開 2012-191981	骨充填材およびその製造方法	国立大学法人　名古屋工業大学,独立行政法人産業技術総合研究所
433	特開 2012-193117	SDF－１阻害剤を含有した軟骨組織再生用組成物	国立大学法人名古屋大学
434	特開 2011-136197	自己組織もしくは同種組織と組合せた移植片足場	オステオバイオロジックス，　インコーポレイテッド
435	特開 2012-179072	ねじ及びその製造装置	グンゼ株式会社
436	特開 2011-137166	架橋性生分解性生体適合性材料	メイヨ　フオンデーシヨン　フオー　メデイカル　エジユケーシヨン　アンド　リサーチ
437	特開 2012-165879	人工頭蓋骨弁	日本特殊陶業株式会社
438	特開 2012-165833	骨置換多孔質体形成用ペースト及びその製造方法	学校法人　関西大学,学校法人常翔学園
439	特開 2012-161363	ケイ素及びカルシウム徐放性綿状物及びその製造方法	矢橋工業株式会社,ORTHOREBIRTH株式会社,国立大学法人　名古屋工業大学
440	特開 2012-157629	多孔質立体構造体及びその利用	学校法人日本大学
441	特開 2012-157628	シェル状顆粒又はその凝集体	学校法人日本大学
442	特開 2012-157578	生体インプラント用材料およびその製造方法	学校法人東海大学
443	特開 2011-087973	新規骨無機代替物	ボーン　サポート　アクチボラゲット
444	特開 2011-083639	生体吸収性顆粒状多孔質骨補填材	株式会社ジーシー
445	特開 2011-161225	軟骨欠損の修復に用いる外科用グラフト	劉　華昌,林　峯輝,李　幸懋,顔　君哲
446	特開 2011-152419	三成分系骨セメント	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
447	特開 2012-148929	多孔質セラミックス材料製造用スラリー	国立大学法人京都大学,株式会社クラレ
448	特開 2011-160799	間葉系幹細胞の増殖促進剤、それを用いた間葉系幹細胞の増殖促進方法および製造方法	株式会社ジェイ・エム・エス
449	特開 2012-143416	歯科用インプラント及び歯科用インプラントの表面処理方法	株式会社ジーシー

450	特開 2011-121961	架橋ポリマーマトリックス、ならびにその作製方法および使用方法	ジョーンズ・ホプキンス・ユニバーシティ・スクール・オブ・メディシン,ユニバーシティー　オブ　メリーランド,ザ　ナショナル　インスティテューツ　オブ　ヘルス
451	特開 2011-152536	ポリ（メタクリル酸メチル）骨セメントペーストの製造のための混合装置および方法	ヘレウス　メディカル　ゲーエムベーハー
452	特開 2011-139901	骨ねじ	ビーダーマン・モテーク・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コンパニー・コマンディートゲゼルシャフト
453	特公表 2011-513034	骨セメント組成物	マーフライ・2・リミテッド・パートナーシップ
454	特公表 2011-514215	入子式の拡張可能なスリーブインプラント	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
455	特公表 2011-514212	膨張剤及びシースを備える人工的な仮骨延長デバイス	セルゲン　エージー
456	特公表 2011-512992	改良された組織工学的に作製された軟骨を組み立てる方法	ウイリアム、マーシュ、ライス、ユーニヴァーサティ
457	特公表 2011-517158	移植式の多重長RFアンテナ	カーディアック　ペースメイカーズ，　インコーポレイテッド
458	特公表 2011-514818	骨治療システムおよび方法	ディーエフアイエヌイー・インコーポレーテッド
459	特公表 2011-512957	生物医学的応用のための勾配コーティング	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
460	特再公表 WO10/087427	骨修復材料とその製造方法	学校法人中部大学,アドバンスド・メディックス株式会社,佐川印刷株式会社
461	特公表 2011-512810	対象における生体組織の増強及び再生のための組成物及び方法	コロプラスト　アクティーゼルスカブ
462	特公表 2011-512215	活性成分又は薬剤用、特に水溶性のもの用の保護／保持層を備える植込み型医用装置	エグザカトゥ
463	特公表 2011-512207	リン酸マグネシウムアンモニウムセメントのための調合物	インノテーレ・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュレンクテル・ハフツング
464	特公表 2011-511808	仮骨延長のための組成物および方法	バイオミメティック　セラピューティクス，　インコーポレイテッド
465	特公表 2011-511673	骨盤ケーブルによる解決法	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
466	特公表 2011-511668	3次元絹ハイドロキシアパタイト組成物	トラスティーズ　オブ　タフツ　カレッジ
467	特公表 2011-510742	親水性を向上させたインプラント表面	バイオメット・3アイ・エルエルシー
468	特公表 2011-511128	多孔質生体適合性ポリマー材料および方法	シンセス　ゲーエムベーハー
469	特公表 2011-510971	中性pHで可溶性の終末的に滅菌されたコラーゲンの製造	ソフラディム・プロデュクスィヨン
470	特公表 2011-510724	ヒドロキシアパタイト（hydropatite）上の多孔性生体材料	アパテック　リミテッド
471	特公表 2011-510723	多孔性生体材料	アパテック　リミテッド

472	特再公表 WO10/074238	ポリマー摺動材料、人工関節部材、医療器具及びその製造方法	日本メディカルマテリアル株式会社,国立大学法人　東京大学
473	特公表 2011-510066	骨再生のためのエリスロポイエチンおよびフィブロネクチン組成物	レメドー　バイオメッド　リミテッド
474	特公表 2011-510173	コーティングされた医療用骨インプラントを製造する方法およびそれにより製造した医療用骨インプラント	サンドビック　インテレクチュアル　プロパティー　アクティエボラーグ
475	特公表 2011-509713	生体接着性ヒドロゲル	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング,ドレクセル　ユニヴァーシティー
476	特公表 2011-509157	骨造成および保存のためのインプラントペレットおよび方法	イノベイティブ　ヘルス　テクノロジーズ　エルエルシー
477	特公表 2011-509235	バイオセラミック組成物の合成	ザ・ユニバーシティ・コート・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・アバディーン
478	特再公表 WO10/064680	顆粒型培養骨の製造方法	国立大学法人　東京大学,株式会社TESホールディングス
479	特公表 2011-508643	鎮痛性アパタイト質リン酸カルシウムセメント	グラフティス,ユニヴェルシテ・ドゥ・ナント,エコール・ナショナル・ヴェトリネール・ドゥ・ナント
480	特公表 2011-508623	ポリマー椎弓根ロッド及び製造方法	デピュイ・スパイン・インコーポレイテッド
481	特公表 2011-507599	改良医療デバイス	コーダ　セラピューティクス，　インコーポレイテッド
482	特再公表 WO10/140444	骨用ネジセット	タキロン株式会社
483	特公表 2011-508617	インプラント及びその製造方法、特にその表面の改質	トーメン　メディカル　アーゲー
484	特公表 2011-512169	医療用品のための溶融加工した材料	ボストン　サイエンティフィック　サイムド，インコーポレイテッド
485	特公表 2011-505357	ヘッジホッグシグナル伝達、骨誘導、抗脂肪生成、及びWNTシグナル伝達を活性するためのオキシステロール	ザ　リージェンツ　オブ　ザ　ユニバーシティー　オブ　カリフォルニア
486	特公表 2011-504374	繊維状ポリペプチドおよび多糖を含む組成物	イッサム　リサーチ　ディベロップメント　カンパニー　オブ　ザ　ヘブリュー　ユニバーシティー　オブ　エルサレム　リミテッド,コルプラント　リミテッド
487	特公表 2011-502711	椎骨の圧迫骨折を安定化する多孔質収容装置及び関連する方法	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
488	特公表 2011-502703	環状リング移植片	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
489	特公表 2011-502667	リン酸カルシウムおよびリン酸カルシウム複合粒子を製造するための燃焼方法	エイチケーピービー　サイエンティフィック　リミテッド
490	特公表 2011-503047	粘弾性生体高分子のための希釈濾過滅菌プロセス	バイオ－テクノロジー　ゼネラル（イスラエル）リミテッド
491	特公表 2011-502584	拡張可能な取り付けデバイスおよび方法	スタウト　メディカル　グループ，エル．ピー．
492	特公表 2011-503252	高分子量ポリエチレンの生産方法	ディーエスエム　アイピー　アセッツ　ビー．ブイ．
493	特公表 2011-500299	成長因子の充填された粒子を製造する方法ならびにかくして得られた粒子	イェニッセン，ヘルベルト

494	特公表 2011-500246	インプラントの搬送デバイスおよび搬送方法	ティゲニクス　リミテッド
495	特公表 2011-500970	生物活性コーティングを形成する方法	プラズマ　コーティング　リミテッド
496	特公表 2011-500230	ヒトまたは動物の組織に定着部を生成するための方法および装置	ウッドウェルディング・アクチェンゲゼルシャフト
497	特公表 2011-500216	機能化基板とその製造方法	プリンストン　ユニバーシティー
498	特公表 2011-504409	表面コーティング方法およびその使用	エイチケーピービー　サイエンティフィック　リミテッド
499	特公表 2011-500166	再建器具	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
500	特公表 2011-500134	医療用混合システムおよび混合方法	オルトヴィヴァ　アーベー
501	特公表 2011-511651	組織増強のための注入可能な放射線不透過組成物	クロス・バイオサージェリー・アクチェンゲゼルシャフト
502	特公表 2011-500118	組織工学、細胞培養、および細胞送達用の多孔質足場の調製方法	アンセルム（アンスチチュ　ナショナル　ドゥラ　サンテ　エ　ドゥ　ラ　ルシェルシュ　メディカル）,ユニヴェルシテ　パリ　セットーデニス　ディデロ
503	特再公表 WO10/024300	骨充填型軟骨組織再生誘導剤	国立大学法人北海道大学
504	特公表 2010-539905	表現型を保持したまま軟骨細胞を増殖する方法	イスト　テクノロジーズ　インク
505	特再公表 WO10/021162	骨組織再生用の細胞製剤	国立大学法人大阪大学
506	特公表 2010-538777	内部人工器官構成物	ヴァルデマール・リンク・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コムパニー・コマンディットゲゼルシャフト
507	特公表 2010-538712	インプラントのアングルによる安定的な固定システム及び方法	ストライカー　トラウマ　ゲーエムベーハー
508	特公表 2010-538707	医療用インプラント	シナジー　バイオサージカル　アクチエンゲゼルシャフト
509	特公表 2010-538691	骨及び／又は軟骨の欠損を治療するための組成物及び装置	エスビーエフ　シンセティック　ボーン　ファクトリー　ゲーエムベーハー
510	特公表 2010-537763	生体活性のあるナノ複合体材料	インペリアル　イノベーションズ　リミテッド
511	特公表 2010-537679	転相に基づき三次元マクロ多孔性フィラメント構築物を製造する方法、及びそれにより得られる構築物	ヴィート　エヌブイ
512	特公表 2010-536452	医療装置及び方法	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー
513	特公表 2010-536451	生体活性材料	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー
514	特再公表 WO10/008100	骨格筋細胞又は骨細胞の誘導法	国立大学法人名古屋大学
515	特公表 2010-535605	足場	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー

516	特公表 2010-535602	コンドロレギュレイティブ基質を用いた軟骨および骨における欠損または損傷の修復	ウニベルズィテート　ベルン
517	特再公表 WO10/001578	骨成長因子を吸着し，その活性を阻害しない骨補填剤	株式会社ネクスト21,国立大学法人　東京大学
518	特公表 2010-533551	筋骨格の外傷、整形外科的復元および軟部組織の修復のための移植可能メッシュ	バイオダイナミクス・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
519	特公表 2010-533708	表面が改質されたインプラントの製造方法及びそれによって製造されたインプラント	オステオフィル　カンパニー，リミテッド
520	特公表 2010-533048	成形可能なバイオセラミックス	ザ　ユニバーシティ　オブ　ノース　カロライナ　アット　チャペル　ヒル
521	特再公表 WO09/148147	骨補填材及びその製造方法	株式会社ブレーンベース
522	特再公表 WO09/147819	骨修復材料及びその製造方法	学校法人中部大学
523	特公表 2010-533016	ストロンチウムを添加した生体活性ガラス	サントル　ナショナル　ドゥ　ラ　ルシェルシュ　シアンティフィク,ユニヴェルシテ　ブレズ　パスカルークレモンーフェラン　ドゥジエム,ユニヴェルシテ　パリ　デカルト
524	特公表 2011-509098	ナノ表面	アストラ・テック・アクチエボラーグ
525	特公表 2010-533012	ストロンチウムイオンを含む骨組織インプラント	アストラ・テック・アクチエボラーグ
526	特公表 2010-533011	リチウムイオンを含む骨組織インプラント	アストラ・テック・アクチエボラーグ
527	特公表 2010-532692	複合材料骨修復材料	ストラウマン　ホールディング　アーゲー,カムインプランツ　ビー．ブイ．
528	特公表 2010-532226	骨および軟骨形成の活性化	ケーシーアイ　ライセンシング　インコーポレイテッド
529	特公表 2010-532370	間葉系幹細胞の最適化増殖および移植のための方法および組成物	リジェネレイティブ　サイエンシーズ，　エルエルシー
530	特公表 2010-531704	多孔複合材料、その生成方法およびその再生医療デバイス類への使用	アルマ　マテル　ストゥディオルムーウニヴェルシタ　ディ　ボローニャ,イスティトゥート　オルトペディコ　リッツォーリ
531	特公表 2010-532338	ガラスポリカルボキシラートセメント	インペリアル　イノベーションズ　リミテッド
532	特公表 2010-531694	多孔性芯と緻密な表面層から構成された外科用インプラント	ヴラームス　インステリング　ヴール　テクノロギシュ　オンデルゾーク　（ヴイアイティーオー）
533	特公表 2010-531683	組織工学腱及びその生体外構築方法	上海国睿生命科技有限公司,上海交通大学医学院附属第九人民医院
534	特公表 2010-531680	医療用インプラント	シナジー　バイオサージカル　アクチエンゲゼルシャフト
535	特公表 2010-531142	液体濃縮装置、オートロガスな濃縮体液、およびそれらの使用方法	サークル　バイオロジクス、　エルエルシー．
536	特公表 2010-528822	セラミック層状医用インプラント	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド

537	特公表 2010-528765	医用インプラント用途のための網状粒子多孔質被覆	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
538	特公表 2010-527746	メディカルデバイスコーティング用ポリマーフィルム	ミセル　テクノロジーズ、インコーポレイテッド
539	特公表 2010-527725	補綴エレメント及びこれに係る製造方法	リマーエレティオー・ソシエタ・ペル・アチオニ
540	特公表 2010-528694	骨組織中に挿入するチタン系金属充填材の新規な表面	フランシスコ、ホタ．ガルシア、サバン,フアン、カルロス、ガルシア、サバン,ミゲル、アンヘル、ガルシア、サバン
541	特公表 2010-528002	SOSTもしくはWISEアンタゴニストまたはアゴニストの投与による骨成長を変化させる方法	オステオジェネックス　インコーポレイテッド
542	特公表 2010-529952	バイオフィルム中の細菌細胞における生理学的分散応答の誘導	リサーチ　ファウンデーション　オブ　ステイト　ユニバーシティ　オブ　ニューヨーク
543	特公表 2010-524642	変形可能なインプラントシステムおよび方法	ノヴァリン・オルソペディクス・インコーポレーテッド
544	特公表 2010-524640	金属とポリマーの要素から構成されたインプラント装置	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
545	特公表 2010-526064	骨組織の成長の育成および保存のための方法および組成物	ユニジーン・ラボラトリーズ・インコーポレーテッド,エール・ユニバーシティ
546	特公表 2010-525810	骨芽細胞の培養方法及び手段	アセンディア　アーベー
547	特再公表 WO09/122902	アパタイト／コラーゲン複合体からなる膨張性多孔体、及びその製造方法	HOYA株式会社
548	特公表 2010-524599	外骨格固定具の貫通固定装置用スリーブ	アーオー　テクノロジー　アクチエンゲゼルシャフト
549	特公表 2010-536399	配向高分子デバイス	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
550	特公表 2010-524541	固定デバイス	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー
551	特公表 2010-524539	形状記憶型脊椎ジャック	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー
552	特公表 2010-523671	コラーゲン結合領域と副甲状腺ホルモンとの融合タンパク	ザ　ボード　オブ　トラスティーズ　オブ　ザ　ユニバーシティ　オブ　アーカンソー,国立大学法人　香川大学,オクスナー　クリニック　ファウンデイション
553	特公表 2010-523250	生体医用材料	ザ・ユニバーシティ・コート・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・アバディーン
554	特公表 2010-523245	ヒト又は動物の体に用いる椎間のインプラント	クレアスピン
555	特公表 2010-523232	パイロジェンフリーのリン酸カルシウムの生産方法	ドクトル．ハー．ツェー．ロベルト　マシーズ　スティフツング
556	特公表 2010-523225	骨処理システムおよび方法	ディーエフアイエヌイー・インコーポレーテッド
557	特公表 2010-535535	組織採取	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
558	特公表 2010-522620	エレクトロスパン・アパタイト／ポリマー・ナノ複合骨格	ユニヴァーシティ　オブ　コネチカット
559	特公表 2010-522591	ポリマー系をベースとするインプラント材料およびその使用	インノテーレ・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュレンクテル・ハフツング
560	特開 2012-140284	カーボンナノチューブ膜の製造方法	公立大学法人大阪府立大学
561	特開 2012-139275	胸骨用のスペーサー	テルモ株式会社
562	特開 2012-135411	頭蓋骨補填人工骨の設計方法、頭蓋骨補填人工骨の設計装置、及びプログラム	京セラメディカル株式会社
563	特開 2012-130492	人工骨又は骨セメント材料組成物	国立大学法人三重大学
564	特開 2012-130386	コラーゲンゲルおよびその製造方法	公立大学法人大阪府立大学
565	特開 2012-130359	試験具セットおよび手術用キット	HOYA株式会社
566	特開 2011-125719	移植片用の治療薬カプセル	ストライカー・トラウマ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
567	特開 2012-120735	骨補填材、及び骨補填材の製造方法	HOYA株式会社
568	特開 2011-139898	多孔性部材、多孔化方法および前記多孔性部材の製造方法	株式会社ジェイ・エム・エス
569	特開 2012-120625	骨補填材の収納容器	HOYA株式会社
570	特開 2011-120900	骨インプラント及びその製造方法	オステオテック　インコーポレーテッド
571	特開 2011-115586	骨ねじ	ビーダーマン・モテーク・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コンパニー・コマンディートゲゼルシャフト
572	特開 2012-105915	人工骨材及び該人工骨材の製造方法	学校法人　関西大学
573	特開 2012-100848	多孔質インプラント素材	三菱マテリアル株式会社
574	特開 2012-100847	多孔質インプラント素材	三菱マテリアル株式会社
575	特開 2012-100846	多孔質インプラント素材	三菱マテリアル株式会社
576	特開 2012-100845	多孔質インプラント素材	三菱マテリアル株式会社
577	特開 2012-085991	骨セメント材およびそれにより形成された生物吸収性（bioresorbable）硬化骨セメント複合材	国立成功大學
578	特開 2011-045753	損傷を受けた組織の修復	ユニバーシティ　オブ　リーズ
579	特開 2011-019990	組織修復マトリックスの使用	デピュイ　スパイン、インコーポレイテッド
580	特開 2012-095815	骨補綴材	株式会社ハイレックスコーポレーション
581	特開 2011-092742	結び目のない縫合糸のアンカー	デピュイ・ミテック・インコーポレイテッド
582	特開 2012-090822	インプラント定着補助剤及びその製造方法	国立大学法人名古屋大学
583	特開 2012-085857	生体組織修復用の硬化性組成物、硬化体およびキット	サンメディカル株式会社

584	特開 2012-087013	流動性に優れる水硬性粉末および水硬性組成物	国立大学法人九州大学
585	特開 2012-082180	骨再生用自己組織化ペプチドハイドロゲル	国立大学法人名古屋大学
586	特開 2011-042572	発泡セラミック	アパテック　リミテッド
587	特開 2012-080937	高強度・生体親和性に優れるチタンーハイドロキシアパタイト複合材料	学校法人日本大学
588	特開 2012-070924	骨補填材および骨補填材の製造方法	オリンパス株式会社
589	特開 2012-070783	生体組織補填材とその製造方法	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
590	特開 2012-066017	生体用ジルコニウム合金、及び骨固定具	国立大学法人　東京医科歯科大学
591	特開 2011-036690	骨移植片複合材料およびスペーサー	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
592	特開 2012-065742	コラーゲン／アパタイト配向性材料、及びコラーゲン／アパタイト配向性材料の製造方法	株式会社アトリー
593	特開 2011-078749	人工骨部材	地方独立行政法人　東京都立産業技術研究センター,公立大学法人首都大学東京
594	特開 2012-040213	骨セメント組成物、骨セメント組成物キット、骨セメント組成物の製造方法および骨セメント組成物硬化体	国立大学法人京都大学,アドバンスド・メディックス株式会社,石原産業株式会社
595	特開 2012-040194	生体インプラント	国立大学法人佐賀大学,日本メディカルマテリアル株式会社
596	特開 2010-284540	人工椎間板	イシュラップ　インプラント　システムズ，　インコーポレイテッド
597	特開 2011-078745	骨補填材	学校法人近畿大学
598	特開 2011-005264	骨の回復のための方法および装置	ヴェクシム
599	特開 2012-031127	臍帯由来間葉系幹細胞を含む組成物	国立大学法人名古屋大学
600	特開 2012-029760	生体用埋設部材および生体用埋設部材の製造方法	京セラ株式会社
601	特開 2011-025043	骨セメントシステム	ヘレーウス　メディカル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
602	特開 2012-024384	生体吸収性骨再生用フィルム及びGBR用メンブレン	グンゼ株式会社,財団法人先端医療振興財団
603	特開 2012-021198	非晶質合金及び生体材料	国立大学法人　東京医科歯科大学
604	特開 2012-016517	骨再生材料及びその製造方法	株式会社イノアック技術研究所,国立大学法人北海道大学
605	特開 2010-227618	人工椎間板	イシュラップ　インプラント　システムズ，　インコーポレイテッド
606	特開 2010-207653	骨誘導性タンパク質のためのリン酸カルシウム送達ビヒクル	ワイス・エルエルシー,イーテックス　コーポレイション
607	特開 2012-012329	インプラント用材料	学校法人東海大学,トーヨーエイテック株式会社
608	特開 2012-010879	複合材料の製造方法および医療用複合材料	国立大学法人　名古屋工業大学
609	特開 2012-000262	ヒト軟骨細胞と新規足場材料を用いた軟骨組織の製法	公立大学法人横浜市立大学,国立大学法人東京工業大学
610	特開 2010-268797	補酵素A依存性アルデヒドデヒドロゲナーゼ経路によるポリヒドロキシアルカノエート産生	メタボリックス，インコーポレイテッド
611	特開 2012-000190	人工骨材料	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
612	特開 2011-015959	スキャフォールド材料およびそれを用いた三次元構造体	株式会社ハイレックスコーポレーション
613	特開 2010-259813	多孔質コーティングを有する疲労強度増強化整形外科用インプラント及びその製造法	ブリストルーマイヤーズ　スクイブ　カンパニー
614	特開 2011-015957	骨再生材料キット、ペースト状骨再生材料、骨再生材料及び骨接合材	学校法人大阪医科大学,グンゼ株式会社
615	特開 2011-250868	リン酸三カルシウムからなる生体材料セラミックス及びその製造方法	学校法人千葉工業大学
616	特開 2010-284522	リン酸カルシウム骨セメント、その前駆体およびその作製方法	高雄醫學大學
617	特開 2011-239978	人工骨材料	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
618	特開 2010-269144	表面固定構造を有する骨インプラント	ナショナル・ユニバーシティ・オブ・アイルランド・ガルウェイ
619	特開 2010-235613	内皮前駆細胞の刺激並びに臓器の再生及び内臓障害の進行の抑制のための低用量エリスロポエチンの使用	イーピーオープラス　ゲーエムベーハー　ウント　コムパニー　カーゲー
620	特開 2011-239815	骨補填材および骨補填剤の製造方法	オリンパス株式会社
621	特開 2010-227585	インプラントと生体組織との間の結合用詰め物	タキロン株式会社
622	特開 2011-234799	骨再生材料	ニプロ株式会社,国立大学法人東北大学
623	特開 2010-214123	脊椎固定方法および装置	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
624	特開 2011-229854	β型リン酸三カルシウムからなる生体材料セラミックス及びその製造方法	学校法人千葉工業大学
625	特開 2010-246934	生物活性なナノ組成物及びその使用方法	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
626	特開 2011-229661	骨誘導性生体材料	独立行政法人産業技術総合研究所
627	特開 2011-005239	犬の頚部腹側減圧術および該頚部腹側減圧術において使用するインプラント	井尻　篤木,佐川印刷株式会社
628	特開 2011-218078	人工骨製造方法及び当該方法によって製造された人工骨	株式会社松浦機械製作所,国立大学法人　東京大学
629	特開 2010-246927	リン酸カルシウムを有するインプラントに関する方法及び装置	デピュイ・プロダクツ・インコーポレイテッド
630	特開 2010-246926	骨に付着させる方法及び装置	デピュイ・プロダクツ・インコーポレイテッド
631	特開 2010-246925	高い湿潤性を有するナノテクスチャー加工されたコバルトークロム合金物品及びその製造方法	デピュイ・プロダクツ・インコーポレイテッド

632	特開 2011-212256	シート状骨補填材及びその製造方法	株式会社ジーシー
633	特開 2011-212209	骨誘導再生用支持体	日本メディカルマテリアル株式会社
634	特開 2011-212105	顆粒状骨補填材およびその製造方法	株式会社ジーシー
635	特開 2011-212039	骨欠損部充填材料およびその製造方法	国立大学法人　名古屋工業大学
636	特開 2010-227578	組織足場を送達及び付着させるための方法及び装置	デピュイ・ミテック・インコーポレイテッド
637	特開 2011-202197	生体用Co基合金およびステント	セイコーインスツル株式会社,日本メディカルマテリアル株式会社,国立大学法人東北大学
638	特開 2010-155859	生物活性ケラチンタンパク質	ケラプラスト　テクノロジーズ，　リミテッド
639	特開 2010-189399	生理活性ペプチド及びこれを含有する薬剤	生化学工業株式会社
640	特開 2011-194099	生体インプラント用金属材料	日本メディカルマテリアル株式会社
641	特開 2010-162363	骨内インプラント	ユニヴェルシテ・ドゥ・ジュネーブ,ウペエフエル・エコル・ポリテクニック・フェデラル・ドゥ・ローザンヌ
642	特開 2011-189052	リン酸カルシウム／生分解性ポリマーハイブリッド材料並びにその製法及びハイブリッド材料を用いたインプラント	学校法人明治大学,昭和医科工業株式会社
643	特開 2011-182996	骨セメント注入用穿刺針	テルモ株式会社,学校法人　聖マリアンナ医科大学
644	特開 2011-182995	骨セメント注入用穿刺針	テルモ株式会社
645	特開 2010-284506	バナジン酸イオン（VO4 3－）固溶β型リン酸三カルシウムからなる生体用セラミックス及びその製造方法	学校法人千葉工業大学
646	特開 2010-227551	骨芽細胞系細胞の増殖と分化を促進する医療用ナノ表面加工チタンおよびその製造方法	合同会社　PUENTE
647	特開 2011-156329	骨軟骨様構造体	高木　睦
648	特開 2010-119867	組織フラグメントを伴う生体相容性の支持骨格装置	エシコン・インコーポレイテッド
649	特開 2011-161482	インプラント部材用Co－Cr系合金単結晶とその製造方法およびインプラント部材	国立大学法人大阪大学
650	特開 2011-139839	組織再生用スキャッフォールド及びその製造方法	独立行政法人産業技術総合研究所
651	特開 2010-069330	ペプチド足場での組織細胞のカプセル化およびその使用	マサチューセッツ　インスティテュート　オブ　テクノロジー
652	特公表 2010-522000	拡張可能な取り付けデバイスおよび方法	スタウト　メディカル　グループ，エル．ピー．
653	特公表 2010-520798	骨内の案内および骨の増強のための方法およびキット	マーフィー，　キーラン・ピィ
654	特公表 2010-520761	間葉系幹細胞亜集団および破骨細胞に対するマーカー、抗体および組換えscFv	ナショナル　ユニバーシティー　オブ　アイルランド，　ゴールウェイ
655	特公表 2010-520788	骨間隙充填剤	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
656	特再公表 WO09/099136	リン酸カルシウム組成物及びその製造方法	クラレメディカル株式会社
657	特公表 2010-522583	組織工学的に作製された絹製臓器	トラスティーズ　オブ　タフツ　カレッジ
658	特公表 2010-520212	骨石灰化を増進するNELL－1	ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・カリフォルニア
659	特公表 2010-519959	適合した物理的性質を有する骨セメント	シンセス　ゲーエムベーハー
660	特公表 2010-519958	テーパ移行部を有する織物医療装置とその製造方法	エイテックス　テクノロジーズ　インコーポレイテッド
661	特再公表 WO09/095960	表面発泡体、生体インプラント及びそれらの製造方法	日本特殊陶業株式会社
662	特公表 2010-519000	骨置換材料、方法及びデバイス	アパテック　リミテッド
663	特公表 2010-518961	多孔質インプラント粒または細粒	ティグラン　テクノロジーズ　アーベー（パブル）
664	特公表 2010-520860	制御放出組成物	フジフィルム・マニュファクチュアリング・ヨーロッパ・ベスローテン・フエンノートシャップ
665	特公表 2010-518946	顎の骨壊死および顎の放射線骨壊死の予防および処置	バイオミメティック　セラピューティクス，　インコーポレイテッド
666	特公表 2010-519252	RGDを含有する組換えゼラチン	フジフィルム・マニュファクチュアリング・ヨーロッパ・ベスローテン・フエンノートシャップ
667	特公表 2010-518925	豚、牛の心膜、又は人の屍体の心臓弁のような、動物又は人由来の生物組織の処理方法、及び、それによって処理された生物組織	ジーエフイー　ナノメディカル　インターナショナル　アーゲー
668	特公表 2010-517729	超親水性表面を有する貯蔵可能なインプラントの製造方法	イェニッセン，ヘルベルト
669	特公表 2010-517716	骨吸収阻害薬を放出する注射用リン酸カルシウムセメント	グラフティ,ユニヴェルスィテ・ドゥ・ナント,サントル・ナショナル・ドゥ・ラ・ルシェルシュ・シャンティフィク
670	特公表 2010-517683	硬化性材料を骨の中に送達するための装置、システム、及び方法	クルーガー，　ジョン，　エー．,リンダーマン，エバン，　ディー．
671	特公表 2010-517659	コラーゲン／ヒドロキシアパタイト複合骨格及びその生成方法	ロイヤル　カレッジ　オブ　サージョンズ　イン　アイルランド
672	特再公表 WO09/084507	積層コラーゲンゲルの作製方法及び積層コラーゲンゲル	明石　満,西田　幸二,日油株式会社
673	特公表 2010-516517	耐酸化性架橋重合体状材料の製造方法	ザ・ジェネラル・ホスピタル・コーポレイション,ケンブリッジ、ポリマー、グループ、インコーポレイテッド
674	特公表 2010-516341	新規の生分解性骨プレートおよび結合システム	ユニバーシティ　オブ　マサチューセッツ　ローウェル
675	特公表 2010-516685	軟骨形成を促進するペプチド組成物および方法	アコロジックス　インコーポレイティッド

676	特再公表 WO09/069727	生体高分子およびポリペプチドの化学修飾方法	富士フイルム株式会社
677	特公表 2010-514471	生体内硬化性整形外科用インプラント装置	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
678	特公表 2010-514470	生体内配置後に硬化するように構成された硬化性整形外科用インプラント装置	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
679	特公表 2010-512974	流動性のキャリア組成物およびその使用方法	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
680	特公表 2010-512967	骨成長粒子及びそれの骨誘導組成物	ジマー　オーソバイオロジクス，インコーポレーテッド
681	特公表 2010-512946	生存小組織粒子の取得方法及び組織修復のための使用	ジマー　オーソバイオロジクス，インコーポレーテッド
682	特公表 2010-513460	共通ペプチド	ヌーマット・アーエス
683	特公表 2010-512903	関節内軟骨および骨組織修復のためのinsituシステム	ラボラトワール・メディドム・エス・アー
684	特公表 2010-512902	金属酸化物製足場	ヌーマット・アーエス
685	特公表 2010-512864	液体の混合によるペースト状の骨置換材料の調製のための前駆体	マティス　アクチェンゲゼルシャフト　ベトラッハ
686	特公表 2010-512846	不透過性膜を有する生分解性骨形成性多孔性生物医学的インプラント	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
687	特公表 2010-512408	生体適合性抗微生物組成物	スリーエム　イノベイティブ　プロパティズ　カンパニー
688	特公表 2010-512223	組織修復のための複合材料	シンササム，インコーポレイテッド
689	特公表 2010-512188	人工仙骨器官及び手術方法	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
690	特公表 2010-511474	医療用調製物	ザ　ユニバーシティ　オブ　ワイカト
691	特再公表 WO09/057502	リン酸カルシウム複合体の製造方法	岩谷産業株式会社,独立行政法人国立循環器病研究センター
692	特公表 2010-510817	骨インプラントおよび骨インプラントを製造するためのセット	ニース・ベルトホルト
693	特再公表 WO10/001601	カルシウムイオン溶出を制御した人工骨材料	株式会社ネクスト21,国立大学法人　東京大学
694	特公表 2010-509965	半月板インプランテーションのための組織の調製	ユニヴァーシティ・オヴ・リーズ
695	特公表 2010-509385	抗菌効果を有する物質	グッゲンビヒラー，ヨーゼフ　ペーター
696	特公表 2010-509351	軟骨用組成物	ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・カリフォルニア
697	特公表 2010-508964	内部骨固定のためのシステム及び方法	イルミンオス・メディカル・インコーポレイテッド
698	特公表 2010-508954	人工器官もしくはその部品の固定用および／または骨欠陥充填用のキットおよび方法	フォンデル、ファイナンス、ベスローテン、フェンノートシャップ
699	特公表 2010-508942	外科インプラント複合材料およびキットおよび製造方法	サンドビック　インテレクチュアル　プロパティー　アクティエボラーグ

700	特公表 2010-508912	アースロデティック術のための組成物および方法	バイオミメティック　セラピューティクス，　インコーポレイテッド
701	特公表 2010-508909	医療装置のイオン衝撃	ボストン　サイエンティフィック　リミテッド
702	特公表 2010-508126	椎間円板の修復と再生、および、関節修復と再生のための基盤の作成	ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミシガン,ウイスコンシン　アラムナイ　リサーチ　フオンデーシヨン
703	特公表 2010-508109	多孔質材製のベースエレメントから埋め込み型プロテーゼを製造する方法、それに関するプロテーゼ、および、その使用	ラボラトワール・ペルーズ
704	特公表 2010-508071	ポリマー－セラミック複合材および方法	シンセス　ゲーエムベーハー
705	特公表 2010-507392	胎盤細胞集団で骨欠損を治療するための方法及び組成物	アントフロゲネシス　コーポレーション
706	特公表 2010-507413	インプラント材料	アイトゲネシッシェ　テヒニッシェ　ホーホシューレ　チューリッヒ,ウニヴェルジテート　チューリッヒ
707	特再公表 WO09/038191	硬化性組成物	国立大学法人九州大学
708	特再公表 WO09/038180	医療用組織結合性材料	国立大学法人九州大学
709	特公表 2010-506991	生体吸収性ポリマー	コントロールド・セラピューティクス(スコットランド)・リミテッド
710	特公表 2010-505587	デバイス	カンタープライズ　リミテッド
711	特公表 2010-505586	チタンインプラントおよびその製造方法	ローラ　ガンナー,エリングセン　ジャン　エイリック
712	特再公表 WO09/034876	人工骨	株式会社クラレ
713	特公表 2010-505887	抗微生物性を有する組成物を含む材料、アイテム及び製品	エヌエム　テック　ナノマテリアルズ　マイクロディバイス　テクノロジー　リミテッド
714	特公表 2010-505482	脊髄核インプラント	エスシーアイエル　テクノロジー　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
715	特公表 2010-505480	3次元的な人工的仮骨延長	セルゲン　エージー
716	特公表 2010-504972	修飾自己組織化ペプチド	マサチューセッツ・インスティテュート・オブ・テクノロジー
717	特公表 2010-504785	医療用インプラント	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー
718	特公表 2010-504158	生理活性負荷支持複合体	ビタ　スペシャル　パーパス　コーポレイション
719	特公表 2010-504339	ヒト組織前駆細胞の接着および分化の、レイシ媒介増強	アカデミア　シニカ
720	特公表 2010-504144	骨折部を固定するための装置	ハンソン，ヘンリク
721	特公表 2010-503509	生体分解性金属を含むインプラントおよびその製造方法	ユー　アンド　アイ　コーポレーション
722	特公表 2010-504093	細胞由来の細胞外基質膜の製造方法	リージェンプライム　カンパニー　リミテッド

723	特再公表 WO09/025374	ヒト骨膜培養方法	国立大学法人　新潟大学
724	特公表 2010-504310	抗菌活性を有する新規分類のテルペン由来化合物、それを含む組成物およびその使用	サントル・ナショナル・ドゥ・ラ・レシェルシュ・サイエンティフィークーセ・エン・エール・エスー,ユニベルシテ・ドゥ・プロバンスーエクス・マルセイユ　1,ユニベルシテ・ポール・セザンヌーエクス・マルセイユ　3
725	特公表 2010-504119	移植片、移植装置、移植方法	ウッドウェルディング・アクチェンゲゼルシャフト
726	特公表 2010-504118	ヒトまたは動物組織内に埋入されるデバイスならびに該デバイスの埋入および組立て方法	ウッドウェルディング・アクチェンゲゼルシャフト
727	特公表 2010-503470	ハイブリッド骨固定装置	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
728	特公表 2010-502379	骨セメント混合システムおよび関連方法	ワイス　エルエルシー
729	特公表 2010-502355	骨充填材及びその製造方法	メガジェン　インプラント　カンパニー　リミテッド
730	特公表 2010-502318	例えば骨欠損部を充填するため又は骨代替材料として使用するための、相安定性及び沈降安定性を有し、内在性細孔を形成する塑性変形可能な剤、並びにその製造方法	クラザン　アーゲー
731	特公表 2010-501318	生体接着剤、熱ゲル化ヒドロゲルの使用によって損傷した椎間板を修復する方法	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング,ドレクセル　ユニヴァーシティー
732	特公表 2010-501265	治療薬を放出するための医療用デバイス	ボストン　サイエンティフィック　リミテッド
733	特公表 2010-501235	有マクロ孔性および高い吸収性を有するアパタイト型リン酸カルシウムセメント	グラフティ,ユニヴェルスィテ・ドゥ・ナント
734	特公表 2010-501212	インプラント、特に歯科インプラント	トーメン　メディカル　アーゲー
735	特公表 2010-500905	組織再生に有用な医療インプラントシート	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
736	特公表 2010-500904	流動性担体基質	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
737	特公表 2010-500047	間葉系幹細胞馴化培地	エージェンシー　フォー　サイエンス, テクノロジー　アンド　リサーチ
738	特公表 2010-500070	生体材料	ケンブリッジ・エンタープライズ・リミテッド,マサチューセッツ　インスティテュート　オブ　テクノロジー
739	特公表 2009-545403	流動性バイオマテリアル組成物	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
740	特公表 2009-545367	改良インパクタ	エンツテック　リミテッド
741	特公表 2010-503614	生体材料、その調製および使用	ユニリーバー・ナームローゼ・ベンノートシャープ
742	特公表 2009-545340	多孔質の外層を有するインプラントおよびその製造方法	フォルシュングスツェントルム・ユーリッヒ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
743	特公表 2009-544437	生体適合性ポリマー組成物	ポリィノボ　バイオマテリアルズ　ピーティワイリミテッド
744	特公表 2009-544411	骨形成増進組成物	ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・カリフォルニア
745	特公表 2009-541019	自家弾性軟骨を用いてカプセル化した移植物及びその作製方法	李　禎翼
746	特公表 2009-544400	骨再生及び増大を促進するための複合埋植物ならびにそれらの製造及び使用方法。	コルバー・ライフサイエンス・リミテッド
747	特公表 2009-544286	骨および軟組織欠損および障害の診断および処置のためのBMP－1プロコラーゲンC－プロテイナーゼ	ゲネラ・ディーオーオー
748	特再公表 WO08/156221	肥大化能を有する軟骨細胞の産生する因子と足場による骨欠損の修復と治療	HOYA株式会社
749	特再公表 WO08/156220	肥大化能を有する軟骨細胞の産生する因子によって誘導された細胞と足場による骨欠損の修復と治療	HOYA株式会社
750	特公表 2009-542410	一時的な放射線不透性コーティングを有する医療機器	ボストン　サイエンティフィック　リミテッド
751	特公表 2009-542890	多孔性グラジエントポリマー複合材料	エコール　ポリテクニーク　フェデラル　ドゥローザンヌ(エーペーエフエル)
752	特公表 2009-542383	架橋治療用組成物を製造するためのゼラチンおよび架橋剤の使用	ゲリタ　アクチェンゲゼルシャフト,テテック　ティシュー　エンジニアリング　テクノロジーズ　アクチェンゲゼルシャフト
753	特公表 2009-542347	生体活性骨移植片代替物	オーソヴィータ・インコーポレーテッド
754	特公表 2009-542681	回旋筋腱板傷害を処置するためのPDGFー生体マトリックス組成物および方法	バイオミメティック　セラピューティクス,　インコーポレイテッド
755	特公表 2009-541568	繊維ー補強複合体およびその製造方法	スティック　テック　オサケユイチア
756	特公表 2009-540982	分解安定化ポリマーを含む生体材料	シル　テクノロジー　ゲーエムベーハー
757	特公表 2009-541358	骨形成を強化するためにBMPー2増幅因子／共活性化因子を送達するための組成物および方法	バイオサーフェス　エンジニアリング　テクノロジーズ, インク.
758	特公表 2009-540923	高性能網状エラストマーマトリックスの調製、特質、強化、並びに外科的装置、組織増大及び／又は組織修復における使用	バイオメリックス　コーポレーション
759	特公表 2009-540914	温度制御システム	デピュイ・スパイン・インコーポレイテッド
760	特再公表 WO08/143219	生体親和性インプラントの製造方法	国立大学法人　岡山大学
761	特公表 2009-539532	金属インプラント	アクセンタス　ピーエルシー
762	特公表 2009-539755	生物活性ガラス	インペリアル　イノベーションズ　リミテッド
763	特公表 2009-539520	脂肪組織細胞画分の照射後組織再生への使用	アンスティテュ・ドゥ・ラディオプロテクシオン・エ・ドゥ・シュルテ・ニュクレール
764	特公表 2009-539471	空隙充填および／または送達系のための自己発泡性セメント	カイフォン・ソシエテ・ア・レスポンサビリテ・リミテ

765	特公表 2009-539457	医用材料	アパテック　リミテッド
766	特公表 2009-538686	頭蓋顔面インプラント	ポーレックス　サージカル，インコーポレイテッド
767	特公表 2009-538677	組織再生のためのバイオメンブレン	ビオリゲン・エス・アール・エル
768	特公表 2010-503610	骨産生におけるカテプシンKアンタゴニストの使用	ベルキュラ　セラピューティクス　インコーポレイティッド
769	特公表 2009-538162	注入可能な骨空隙充填剤	バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド,バクスター・ヘルスケヤー・ソシエテ・アノニム
770	特公表 2009-537217	生物活性面を有する医療装置	ボストン　サイエンティフィック　リミテッド
771	特公表 2009-537215	骨形成用に骨髄由来の有核細胞を分離する方法	セウォン　セロンテック　カンパニー　リミテッド
772	特公表 2009-535187	拡張可能な支持装置および使用方法	スタウト　メディカル　グループ，エル．ピー．
773	特公表 2009-536079	骨インプラントを囲む骨材料の補強	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
774	特公表 2009-536078	骨粗鬆症の骨を処置するための成長因子送達用のインプラントデポー	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
775	特公表 2009-535153	指示薬を含む骨セメント組成物、およびそれに関連する方法	カイフォン・ソシエテ・ア・レスポンサビリテ・リミテ
776	特再公表 WO08/123614	細胞の立体構造体の製造方法	国立大学法人九州大学
777	特公表 2009-535101	リン酸カルシウムポリマー複合材料および方法	テレフレックス・メディカル・インコーポレイテッド,ジ・ユニバーシティー・オブ・コネチカット
778	特公表 2009-535100	骨に補強材を配送する装置および方法	イルミンオス・メディカル・インコーポレイテッド
779	特公表 2009-535504	生分解性マグネシウム合金およびその使用	バイオマグネシウム　システムズ　リミテッド
780	特公表 2009-534151	再生医療用インプラント	ザ　ユニバーシティ　オブ　ウォリック
781	特公表 2009-535024	腎臓由来の幹細胞集団、同定及び治療的使用	アヅィエンダ　オスペダリエロ－ユニヴァーシタリア　カレッジ
782	特公表 2009-534125	骨移植片組成物	ライフセル　コーポレーション
783	特公表 2009-534119	機械的および骨形成固定手段を備える外科用留め具	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
784	特公表 2009-533190	ゲル	エイオーテク　バイオマテリアルズ　プロプライアタリー　リミティド
785	特公表 2009-533177	可とう性のセグメント化軸受インプラント	ジンマー　テクノロジー，インコーポレイティド
786	特公表 2009-533165	１つ又は複数の貯留部付き医療用インプラント	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
787	特公表 2009-533081	表面にパラジウムを含む金属粒子を有する電子供与表面を有する基体	バクティガード・アクチボラゲット
788	特再公表 WO08/111432	多孔質セラミックス材料の製造方法	株式会社クラレ

789	特公表 2009-532141	解剖学的な目標形状に従って予成形された人体あるいは動物体のための平型インプラントを製造するための方法および装置	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
790	特公表 2009-531260	3次元形状セラミック体を製造するためのプロセスおよび装置	フィッシャー　ホルスト,テレ　ライナー,エーベルト　イェルク,エツコール　エムレ
791	特公表 2009-530484	アルキレンージカルボキシラート含有の生分解性ポリ（エステルーアミド）および使用法	メディバス　エルエルシー
792	特公表 2009-530040	ポリマーブラシを有する医療器具	ボストン　サイエンティフィック　リミテッド
793	特公表 2009-530024	生分解性金属インプラント用の耐腐食コーティング	ボストン　サイエンティフィック　リミテッド
794	特再公表 WO09/084559	人工軟骨用生体材料	タキロン株式会社
795	特公表 2009-530005	生物医学的充填材	アパテック　リミテッド
796	特公表 2009-530334	軟骨細胞の軟骨表現型の維持、改善および修復方法	ティゲニクス・ナムローゼ・フエンノートシャップ
797	特公表 2009-529974	活性補助剤が結合した、安定化殺菌コラーゲン足場	ペガサス・バイオロジックス・インコーポレーテッド
798	特公表 2009-533324	細胞治療剤設備の使用方法及びこれを利用したネットワークに基づくフランチャイズマーケットビジネス方法	セウォン　セロンテック　カンパニー　リミテッド
799	特再公表 WO08/102855	軟骨疾患治療用組成物	持田製薬株式会社,国立大学法人北海道大学
800	特開 2011-125653	複合生体材料	株式会社カタリメディック
801	特開 2010-075737	骨誘導性および骨伝導特性を有するデバイス	スキール　テヒノロギー　ゲーエムベーハー
802	特開 2011-136092	骨移植用縫合具	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
803	特開 2011-136083	衝撃吸収構造体及びその製造方法	ナカシマメディカル株式会社
804	特開 2010-069327	遺伝子治療による骨形成	ティシュージーン，インク
805	特開 2010-099494	医療用3次元構造物の製造方法	独立行政法人科学技術振興機構
806	特開 2011-135932	インプラント材	株式会社ハイレックスコーポレーション
807	特開 2011-130921	骨再生医療材料及びその製造方法	株式会社イノアック技術研究所
808	特開 2010-167274	吸収置換型人工骨及びその製造方法	HOYA株式会社
809	特開 2010-116662	繊維状有機物の製造方法	日本特殊陶業株式会社
810	特開 2011-125560	生体組織補填キット、生体組織補填用粉剤、及び生体組織補填用組成物	日本特殊陶業株式会社
811	特開 2011-125531	生体インプラント	日本特殊陶業株式会社

812	特開 2010-148870	生体適合性セラミックス／ポリマーハイブリッド	昭和医科工業株式会社
813	特開 2010-059211	生体活性因子を含有する処方物およびそれを使用する方法	ワイス,ザ　ユニバーシティー　オブ　エアランゲン－ニュルンベルク
814	特開 2011-110388	複合生体材料	株式会社カタリメディック
815	特開 2011-120682	医療用ペースト注入器	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
816	特開 2011-116715	幹細胞増殖用組成物	学校法人　城西大学
817	特開 2010-158516	吸収置換型人工骨及びその製造方法	HOYA株式会社
818	特開 2010-075718	骨の再構成用の再吸収性細胞外マトリックス	エド・ガイストリッヒ・ゼーネ・アクチェンゲゼルシャフト・フュール・ヒェミッシェ・インドゥストリー
819	特開 2010-075709	治療用遺伝物質のコラーゲン担体およびその方法	エド・ガイストリッヒ・ゼーネ・アクチェンゲゼルシャフト・フュール・ヒェミッシェ・インドゥストリー
820	特開 2010-240379	移植骨の成形システム及びこれを用いる移植骨の成形方法	国立がんセンター
821	特開 2011-097996	コラーゲン分子の集合体からなる線維状マトリックスおよびこれを用いた人工軟骨様組織	渡辺　秀人
822	特開 2010-063896	ジルコニウム合金の表面酸化法及びこの方法による製品	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
823	特開 2010-095720	ヒドロキサメートで開始されるポリマー	タイコ　ヘルスケア　グループ　リミテッド　パートナーシップ
824	特開 2010-094514	コーティング組成物	タイコ　ヘルスケア　グループ　リミテッド　パートナーシップ
825	特開 2011-078624	傾斜構造リン酸カルシウム含有複合層をもつ樹脂複合体とその製造方法	国立大学法人名古屋大学,株式会社ビー・アイ・テック
826	特開 2011-072617	移植材とその製造方法	オリンパス株式会社
827	特開 2009-297562	総椎間板インプラント	アメディカ　コーポレイション
828	特開 2011-072471	シリンジ	テルモ株式会社
829	特開 2011-073998	軟骨増大促進剤	国立大学法人大阪大学,株式会社ABsize
830	特開 2011-072386	薬剤注入具	テルモ株式会社
831	特開 2010-005426	半相互浸透性重合体ネットワーク	マサチューセッツ・インスティテュート・オブ・テクノロジー
832	特開 2011-062356	生体吸収性組織再生誘導膜及びその作製方法	株式会社ジーシー
833	特開 2011-056052	骨補填材	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
834	特開 2011-056047	骨再生誘導膜およびその製造方法	国立大学法人　名古屋工業大学
835	特開 2010-163421	抗歯周病菌剤及びそれを用いた医療用または歯科用材料	福島　忠男,株式会社マルハニチロ食品

836	特開 2011-055985	生体親和性圧電材料構造物	国立大学法人　名古屋工業大学
837	特開 2009-279458	骨芽細胞の発生及び使用	ゼン-バイオ，インコーポレイテッド
838	特開 2011-051243	3次元造形装置、造形物の生成方法及び造形物	ソニー株式会社
839	特開 2011-045559	インプラント用材料、その製造方法及び骨細胞との親和性向上方法	国立大学法人広島大学,トーヨーエイテック株式会社
840	特開 2011-045473	ケイ酸カルシウム系複合セメントおよびその調製方法	ディン　シンジー
841	特開 2010-059545	多孔質構築物を形成するための混合物	デピュイ・プロダクツ・インコーポレイテッド
842	特開 2011-045259	培養物管理システム	株式会社岩田レーベル
843	特開 2011-041716	生体組織の処理方法	株式会社セルリムーバー,学校法人東京電機大学
844	特開 2011-041647	生体吸収性組織再生誘導膜体	株式会社ジーシー
845	特開 2011-041640	骨再生医療材料	株式会社イノアックコーポレーション,セイコーエプソン株式会社
846	特開 2011-042516	多孔体の製造方法、多孔体	HOYA株式会社
847	特開 2011-041472	細胞混合物からなる細胞移植治療用スフェロイド及びその作製方法	学校法人東海大学
848	特開 2009-256391	癒着防止用の断片化重合体ヒドロゲルおよびそれらの調製	フュージョン　メディカル　テクノロジーズ，インコーポレイテッド
849	特開 2011-036320	軟骨用移植材	土屋　利江,脇谷　滋之,オリンパス株式会社,オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
850	特開 2010-000367	特に骨細胞活性を支持する様に調整されたリン酸カルシウム相の人工安定化組成物	ワルソー・オーソペディック，インコーポレイテッド
851	特開 2011-032223	生体用インプラントの処理液及び処理方法	学校法人神奈川歯科大学
852	特開 2011-032530	切削性に優れた生体用Co基鋳造合金およびその製造方法	株式会社神戸製鋼所,日本メディカルマテリアル株式会社
853	特開 2011-019786	酸化チタン被膜材料及びその製造方法	国立大学法人名古屋大学
854	特開 2010-104768	多糖類ナノファイバーとその製造方法、多糖類ナノファイバー含むイオン液体溶液と複合材料	株式会社KRI
855	特開 2011-021257	低弾性チタン合金	村山　洋之介
856	特開 2011-015865	骨欠損部充填材料およびその製造方法	国立大学法人　名古屋工業大学
857	特開 2009-261398	2－ヒドロキシ酸モノマーを含む生体吸収性ポリマー	メタボリックス，インコーポレイテッド,テファ，インコーポレイテッド
858	特開 2009-203483	放射線不透過性ポリマー生体適合材料	ルトガーズ、ザ　ステイト　ユニバーシティ
859	特開 2010-063872	生体吸収性インプラント及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社

860	特開 2009-195749	移植片固定部材を挿入するための装置	エシコン・インコーポレイテッド
861	特開 2010-280522	粉体の製造方法、粉体、吸着装置	HOYA株式会社
862	特開 2010-280521	粉体の製造方法、粉体、吸着装置	HOYA株式会社
863	特開 2009-195739	血小板由来成長因子組成物及びそれらの使用方法	バイオミメティック　セラピューティクス,　インコーポレイテッド
864	特開 2010-273847	高密度多孔質複合体	国立大学法人東京工業大学
865	特開 2010-268722	骨芽細胞の製造方法、分化誘導材とその使用方法	オリンパス株式会社,旭化成クラレメディカル株式会社
866	特開 2009-172425	骨誘導性タンパク質のためのリン酸カルシウム送達ピヒクル	ワイス,イーテックス　コーポレイション
867	特開 2009-195731	生体適合性が向上した医療用プロテーゼ装置およびインプラント	ヌマート・アクスイェ・セルスカプ
868	特開 2010-262119	骨モデル	岡野　仁夫
869	特開 2010-253195	生体インプラント及び生体インプラントの製造方法	日本特殊陶業株式会社
870	特開 2009-195723	架橋ポリエチレンの表面に接触する酸化ジルコニウム表面を用いた人工装具	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
871	特開 2009-261945	硬膜の閉鎖のための流動可能なコラーゲン材料	コドマン・アンド・シャートレフ・インコーポレイテッド
872	特開 2010-137040	芳香族炭化水素の残留量が低いリン酸カルシウム多孔体	株式会社カタリメディック
873	特開 2010-233914	人工骨とその製造方法	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
874	特開 2010-233913	人工骨とその製造方法	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
875	特開 2010-233912	骨補填材の製造方法	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
876	特開 2010-233911	リン酸カルシウム／コラーゲン複合材とその製造方法	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
877	特開 2010-233860	医療材料	株式会社ハイレックスコーポレーション
878	特開 2010-220926	生体用複合材料及びその製造方法	国立大学法人東北大学
879	特開 2009-254804	生体内アクチュエータ及び骨調整装置	日本メディカルマテリアル株式会社
880	特開 2009-120855	アルギネートまたは修飾アルギネートのようなポリサッカライドを含むポリマー	ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・ミシガン
881	特開 2010-202475	3次元の空隙形状を有する構造体上にリン酸カルシウム化合物を被覆する処理方法と該構造体の製造方法	株式会社TFTECH,株式会社ハイレックスコーポレーション
882	特開 2009-119287	整形外科および歯科用途での使用のための生分解性ポリマーネットワーク	マサチューセッツ　インスティテュート　オブ　テクノロジー
883	特開 2009-165841	整形外科用のセメント混合装置	サミット・メディカル・リミテッド
884	特開 2009-240766	骨組織再生シート及びその作製方法	株式会社ジーシー

885	特開 2009-132725	幹細胞集団および使用方法	アルダジェン,　インコーポレイテッド
886	特開 2010-194195	アパタイト／コラーゲン複合体からなる多孔体の製造方法	HOYA株式会社
887	特開 2010-194042	生体用構造体	株式会社パイロットコーポレーション
888	特開 2010-194031	滑膜細胞および細切軟骨片の軟骨修復における使用	国立大学法人　千葉大学
889	特開 2009-131649	骨の修復のための骨形成デバイスおよびその使用	ストライカー　コーポレイション
890	特開 2010-188023	生体用構造体	株式会社パイロットコーポレーション
891	特開 2010-188022	生体用構造体	株式会社パイロットコーポレーション
892	特開 2009-148581	表面を修飾したインプラント	シュトラウマン・ホールディング・アクチェンゲゼルシャフト
893	特開 2010-184034	生体用補綴体	日本メディカルマテリアル株式会社
894	特開 2010-178958	生体吸収性インプラント及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社
895	特開 2010-178957	生体吸収性インプラント及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社
896	特開 2010-178956	生体吸収性インプラント及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社
897	特開 2010-178872	医療用ペースト注入混練器	日本特殊陶業株式会社
898	特開 2010-174000	生体インプラントとその製造方法	株式会社ヨシオカ
899	特開 2010-173906	セラミックス構造体	株式会社パイロットコーポレーション
900	特開 2010-172449	硬組織代替材料の製造方法、及びその製造方法において用いられる処理溶液	日本メディカルマテリアル株式会社
901	特開 2010-167156	骨増生治具及び骨増生キット	学校法人日本医科大学
902	特開 2010-167141	医療用ペースト注入混練器	日本特殊陶業株式会社
903	特開 2010-167040	薬剤徐放体	日本特殊陶業株式会社
904	特開 2009-101188	注入可能な多糖類－細胞組成物	マサチューセッツ・インスティテュート・オブ・テクノロジー,チルドレンズ　メディカル　センター　コーポレイション
905	特開 2009-160412	骨接合用生体材料	テクニメッド,ユニヴェルシテ　ポール　サバチエ,アルケマ　フランス
906	特開 2010-159217	遺伝子及び溶解性制御因子を含む組織再生用スキャッフォールド、及びその製造方法	独立行政法人産業技術総合研究所
907	特公表 2009-531078	人工骨	タラス　メディカル,　インコーポレイテッド
908	特公表 2009-528110	支持表面のための複合材料を含むアセンブリー、および再建的または人工的関節におけるその用途	インヴィビオ・リミテッド

909	特公表 2009-528090	石灰化ゼラチンに由来する骨移植材	グローバス　メディカル　インコーポレイティッド
910	特公表 2009-528291	オキシステロール化合物及びヘッジホッグ経路	ザ　リージェンツ　オブ　ザ　ユニバーシティ　オブ　カリフォルニア
911	特公表 2009-527334	硬化可能材料送達装置	アレジアンス、コーポレイション
912	特公表 2009-527306	骨の移植、エンジニアリングおよび再生を目的としたフカン類の使用	ユニベルシテ・ルネ・デカルト・パリ　5,アンスティテュ　フランセ　ドゥ　ルシェルシュ　プール　レクスプロワタスィヨン　ドゥ　ラ　メール（イエフエールウエムウエール）
913	特公表 2009-527289	分子の共有結合的付着のためのポリマー表面の高収率な活性化方法	ザ　トラスティーズ　オブ　プリンストン　ユニヴァシティ,シュワルツ，ジェフリー
914	特公表 2009-527272	外科用物品及び骨盤疾患の治療方法	エーエムエス　リサーチ　コーポレイション
915	特公表 2009-526614	多孔性金属インプラントの形成方法および形成装置	バイオメト　マニファクチャリング　コーポレイション
916	特公表 2009-526600	骨誘導性リン酸カルシウム	プロゲンティクス　オーソバイオロジー　ビー．ブイ．
917	特再公表 WO08/091013	軟骨細胞調製方法	公立大学法人横浜市立大学
918	特公表 2009-526534	骨髄幹細胞（BMSC）を骨分化させる方法およびその使用	ユニヴェルシテ　リブル　ドゥ　ブリュッセル
919	特公表 2009-528075	インビボバイオリアクターを使用する軟骨の修復のための方法および組成物	スパイナルサイト，　エルエルシー
920	特公表 2009-525799	バイオポリマー架橋された吸収性リン酸カルシウム基骨代用材料	ドット　ゲーエムベーハー
921	特公表 2009-525158	凝集性の骨形成パテおよび前記パテ用材料	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド
922	特公表 2009-527263	I型コラーゲン付着誘導ペプチドが固定された骨移植材及び支持体	ソウル　ナショナル　ユニバーシティ　インダストリー　ファウンデーション
923	特公表 2009-528074	抗微生物材料	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー
924	特公表 2009-523585	人工組織の製造のためのポリマー骨格	ビーエーエスエフ　ソシエタス・ヨーロピア
925	特公表 2009-523580	拡散硬化技術の応用	スミス　アンド　ネフュー　インコーポレーテッド
926	特公表 2009-522001	歯の骨の欠損を治療するための光硬化性骨成長材料	デンツプライ　インターナショナル　インコーポレーテッド
927	特公表 2009-521279	フレキシブル細長チェーンインプラントおよび該インプラントを用いて体組織を支持する方法	ジンテス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
928	特再公表 WO08/066106	生体用積層状傾斜材料およびその製造法	学校法人日本大学
929	特再公表 WO08/065738	骨補填剤，放出制御担体，及びそれらの製造方法	国立大学法人　東京大学,株式会社ネクスト21
930	特公表 2009-520557	複合固定骨インプラント	ユニヴェルスィダージ　デ　アヴェイロ
931	特公表 2009-519065	骨再生のための成形可能な生体材料	シル　テクノロジー　ゲーエムベーハー
932	特公表 2009-521250	生体適合マグネシウム材料	ゲーカーエスエス　フオルシユングスツエントルーム　ゲーエストハフト　ゲーエムベーハー
933	特公表 2009-519052	多孔性リン酸カルシウム骨材料	エテックス　コーポレーション
934	特再公表 WO08/059968	マグネシウム系医療用デバイスとその製造方法	独立行政法人物質・材料研究機構
935	特公表 2009-518091	非無機化（non-mineralized）結合組織の工学のためのビブリオ・ディアボリカス（Vibriodiabolicus）種により分泌される多糖の使用	アンスティテュ・フランセ・ドゥ・レシェルシェ・プール・レクスプローテシオン・ドゥ・ラ・メール（イエフエルウメール）,ユニヴェルシテ・ルネ・デカルト・パリ・サンク
936	特公表 2009-518077	骨及び軟骨インプラントデリバリーデバイス	オステオバイオロジクス・インコーポレーテッド
937	特公表 2009-518466	様々な医学的用途のための移植可能な微生物セルロース材料	ザイロス　コーポレイション
938	特再公表 WO08/056516	２－シアノアクリレート系生体用接着剤	東亞合成株式会社
939	特公表 2009-517387	軟骨欠損を処置する方法	ルーガー，　デイビッド,キルディ，　ロビン
940	特再公表 WO08/053865	セラミック粒子用分散剤及びモノマー懸濁液調製方法	アルブラスト株式会社,国立大学法人神戸大学,国立大学法人京都大学,財団法人先端医療振興財団
941	特公表 2009-517109	マイクロゲル粒子	ザ　ユニヴァーシティー　オブ　マンチェスター
942	特公表 2009-515668	rhPDGF－BB及び生体適合性マトリックスを用いた顎顔面骨強化	バイオミメティック　セラピューティクス，　インコーポレイテッド
943	特公表 2009-515660	骨折した骨の解剖学的構造を修復する膨張可能な装置	エイオーアイ　メディカル，　インク．
944	特公表 2009-527221	ヒト脂肪組織由来の多能性幹細胞及びそれを含む細胞治療剤	アールエヌエル　バイオ　カンパニー　リミテッド
945	特公表 2009-515540	コラーゲン類似組み換えタンパク質の製造	テッヒニシェ・ウニヴェルジテート・ミュンヘン
946	特公表 2009-516038	架橋されたゼラチン状材料を基剤とする成形体、該成形体の製造方法、及び該成形体の使用	ゲリタ　アクチェンゲゼルシャフト
947	特公表 2009-515619	特に医療用途のための複合材料、及び材料の製造方法	ゲリタ　アクチェンゲゼルシャフト,テテック　ティシュー　エンジニアリング　テクノロジーズ　アクチェンゲゼルシャフト
948	特公表 2009-515611	骨修復材	ドクトール　ハーツェー　ローベルト　マティス　シュティフツング,シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
949	特公表 2009-515600	インプラント表面上に別個のナノ粒子を堆積させる方法	バイオメット・3アイ・エルエルシー
950	特公表 2009-514618	髄内の長手インプラント	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
951	特公表 2009-513285	骨固定装置および方法	イグ ザクテック・インコーポレイテッド
952	特公表 2009-513280	組織移植および組織修復のための多孔性および非多孔性材料	グローバス　メディカル　インコーポレイティッド

953	特再公表 WO08/041774	骨伝導能を有する徐放性製剤	独立行政法人物質・材料研究機構,国立大学法人　東京医科歯科大学,第一三共株式会社
954	特公表 2009-513207	ECM材料を伴う生分解性足場	コロプラスト　アクティーゼルスカブ
955	特公表 2009-520875	新規の高安定性水溶液、該溶液を調製するためのナノコーティングを備えた電極、及びこの電極の製造方法	アクアテク　ソチエタ　レスポンサビリタ　リミテ
956	特公表 2009-516757	ポリ(エステルウレア)ポリマーおよび使用法	メディバス　エルエルシー
957	特公表 2009-513190	ケラチンバイオセラミック組成物	ウェイク・フォレスト・ユニヴァーシティ・ヘルス・サイエンシズ
958	特公表 2009-512507	硬化可能な骨置換物	エー　エンタープライジーズ，インコーポレイテッド
959	特公表 2009-511420	多置換されたヒドロキシアパタイトと、天然および／または合成ポリマーとの複合体と、それらの生成および使用	フィンーセラミカ　ファエンツァ　エス．ピー．エー．,シー．エヌ．アール．コンシグリオ　ナツィオナーレ　デッレ　リセルチェ
960	特公表 2009-511196	薬物含浸容器	シンセス　ゲーエムベーハー
961	特再公表 WO08/035816	硬組織再生促進剤	大黒　俊樹
962	特公表 2009-509588	棘突起間安定デバイス	パラダイム・スパイン・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
963	特公表 2009-509583	人工椎間板	ブラックストーン　メディカル，インコーポレイティド
964	特公表 2009-508650	臓器および組織機能のための方法および組成	ダスク　テクノロジーズ，　エルエルシー
965	特公表 2009-509578	組織の補強、安定化、および再生の技術	デピュイ・スパイン・インコーポレイテッド
966	特公表 2009-508631	インプラントの親水化および骨親和化表面の再生方法	ザ・リージェンツ・オブ・ザ・ユニバーシティ・オブ・カリフォルニア
967	特再公表 WO08/026634	間葉系細胞増殖促進剤およびそれを含有する骨格系生体材料	国立大学法人大阪大学,国立大学法人広島大学
968	特再公表 WO08/026596	骨充填材およびその調製用キット	国立大学法人名古屋大学,HOYA株式会社
969	特再公表 WO08/026316	複合人工骨	独立行政法人科学技術振興機構,学校法人中部大学,アドバンスド・メディックス株式会社
970	特公表 2009-508600	軟骨の欠損を修復するためのインプラント及びインプラントの製造方法	ツィンマー　ゲーエムベーハー
971	特再公表 WO08/149568	マイクロ波照射による銀イオン定着化物および銀イオン定着化方法および銀イオン定着化物の製造方法	株式会社ピカパワー
972	特再公表 WO08/023708	レーザ加工装置、骨の接合方法、インプラント材、インプラント材製造方法およびインプラント材製造装置	三菱電機株式会社,国立大学法人　北海道大学
973	特再公表 WO08/023462	骨模型，及び骨充填剤又は骨充填剤の製造方法	株式会社ネクスト21,国立大学法人　東京大学

974	特公表 2009-508794	強化多孔質皮膜	デビオテック　ソシエテ　アノニム,アクシス　バイオデンタル　ソシエテ　アノニム
975	特公表 2009-507575	合成骨移植片代用セメントおよびそれから製造された製品	ライト　メディカル　テクノロジー　インコーポレーテッド
976	特公表 2009-507647	チタンベースのメッシュをチタンベースの基板に接合するための方法	メディカル・リサーチ・プロダクツービィ・インコーポレイテッド
977	特公表 2009-507539	インプラント用のコーティングおよび骨結合が改良されたインプラント、および製造方法	ノーラブズ　エービー
978	特公表 2009-506851	高粘度材料注入装置およびそれに用いられる容器	ザ　ロイヤル　インスティチューション　フォー　ジ　アドヴァンスメント　オブ　ラーニング／マギル　ユニヴァーシティ
979	特公表 2009-545332	骨セメント組成物、およびこれを作る方法	サナティス　ジー　エム　ビー　エイチ
980	特公表 2009-504899	耐酸化性の均質化した重合体状材料	ザ　ジェネラル　ホスピタル　コーポレイション　ディー　ビー　エイ　マサチューセッツ　ジェネラル　ホスピタル
981	特公表 2009-504363	骨造成装置	マーフィー，　キーラン・ピィ
982	特公表 2009-507530	電界紡糸を使用した組織再生用繊維型三次元多孔性支持体及びその製造方法	イーファ　ユニバーシティーインダストリー　コラボレイション　ファンデーション
983	特公表 2009-507529	手術用足場材	ウエスト　ハートフォードシャイア　ホスピタルズ　エヌエイチエス　トラスト
984	特公表 2009-508540	移植可能な軟骨組織修復デバイス	オックスフォード　バイオマテリアリルズ　リミテッド
985	特公表 2009-511092	マルチモーダル高強度デバイス及び複合材料	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー
986	特公表 2009-504916	球状曲面を有する焼成または焼結中空体	グラット　システムテクニーク　ゲーエムベーハー
987	特公表 2009-504207	多孔質インプラント	シンセス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
988	特公表 2009-507527	脊椎固定術における脂肪組織由来のストローマ細胞の使用	ボード　オブ　スーパーバイザーズ　オブ　ルイジアナ　ステイト　ユニバーシティ　アンド　アグリカルチュラル　アンド　メカニカル　カレッジ
989	特公表 2009-502405	代用骨としての使用に適した注射可能な複合材料	コンシッリョ　ナツィオナーレ　デッレ　リチェルケ
990	特公表 2009-502353	インビボにインプラントを配置する装置および方法	アレクサンドリア　リサーチ　テクノロジーズ，エルエルシー
991	特公表 2009-507995	酸化ニオブの組成物、ナノ構造体、生物活性形態およびその使用	インディアナ・ユニバーシティ・リサーチ・アンド・テクノロジー・コーポレーション
992	特公表 2009-502242	ポリマーがコーティングされたナノフィブリル構造体、並びに細胞維持及び分化のための方法	サーモディクス，インコーポレイテッド,ドナルドソン　カンパニー，インコーポレイテッド
993	特公表 2009-501605	軟骨細胞の自家移植用の注射できる軟骨細胞の簡易な移植方法	セウォン　セロンテック　カンパニー　リミテッド
994	特再公表 WO07/148788	多孔質セラミックス材料およびその製造方法	株式会社クラレ,独立行政法人物質・材料研究機構
995	特再公表 WO07/148682	生体活性複合材料の製造方法	国立大学法人京都大学

996	特再公表 WO07/148431	インプラント材料及び当該インプラント材料の製造方法	国立大学法人大阪大学
997	特公表 2009-501596	生体模倣代用骨を作成するための処理とその使用	フィンーセラミカ　ファエンツァ　エス．ピー．エー．
998	特公表 2009-505686	拡張可能支持デバイスおよび使用方法	スタウト　メディカル　グループ，　エル．ピー．
999	特公表 2009-508537	組織治療のための移植片	スミス　アンド　ネフュー　ピーエルシー
1000	特公表 2009-500097	骨セメント組成物	デピュー　インターナショナル　リミテッド
1001	特公表 2009-500087	下層領域との連絡を制御する機械加工層を備える医療装置	ボストン　サイエンティフィック　リミティッド
1002	特公表 2009-500084	予防殺菌性インプラント	アージェンタムサイダルエレクトリックス　インコーポレイテッド
1003	特公表 2009-500054	網状複合材料を含む医療装置	シンベンション　アーゲー
1004	特公表 2009-518283	軟骨形成組成物及び使用法	ウォーソー・オーソペディック・インコーポレーテッド,エモリー・ユニバーシティ
1005	特再公表 WO07/122783	人工骨の製造方法	佐川印刷株式会社,国立大学法人京都大学,学校法人中部大学
1006	特再公表 WO07/108450	医療用生分解性デバイスの分解時間制御方法	独立行政法人物質・材料研究機構
1007	特再公表 WO07/108411	医用材料	株式会社ハイレックスコーポレーション
1008	特再公表 WO08/090648	セメント用材料及びセメント	学校法人明治大学
1009	特再公表 WO07/094134	骨補填剤の製造方法，骨補填剤及び3次元細胞培養担体，クロマトグラフィー用分離担体	国立大学法人　東京大学,独立行政法人産業技術総合研究所,株式会社ネクスト21,ガウス株式会社
1010	特開 2010-154884	コーティング層を有するインプラント	株式会社カネカ
1011	特開 2009-101174	多孔性β-リン酸三カルシウム顆粒および同一のものを生成する方法	ストライカー　コーポレイション
1012	特開 2009-195682	多孔質細胞支持体及びその製造方法	株式会社ジーシー
1013	特開 2010-136983	骨補填材充填器具	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
1014	特開 2012-040034	骨再生用材料およびその製造方法	国立大学法人京都大学
1015	特開 2010-136674	コラーゲンコーティングした多孔性ポリマー材料を細胞足場材料として用いる軟骨組織作製方法	独立行政法人産業技術総合研究所
1016	特開 2009-172365	骨内インプラント	ユニヴェルシテ・ドゥ・ジュネーブ,ウペエフエル・エコル・ポリテクニック・フェデラル・ドゥ・ローザンヌ
1017	特開 2010-125156	移植材とその製造方法	オリンパス株式会社

1018	特開 2010-121153	バイオフィルム抑制型抗菌性チタン合金	国立大学法人東北大学
1019	特開 2010-115412	組織再生用の材料	国立大学法人神戸大学,帝人株式会社
1020	特開 2010-110404	人工骨材	国立大学法人東北大学,ニプロ株式会社
1021	特開 2009-132601	アパタイト／コラーゲン複合体繊維を含む多孔体及びその製造方法	HOYA株式会社,国立大学法人　東京医科歯科大学
1022	特開 2010-099284	骨補填材注入装置	株式会社湊川金属テストピース製作所
1023	特開 2009-101160	1成分骨セメントペーストおよびその硬化法	ヘレーウス　メディカル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
1024	特開 2009-101159	ペースト状のポリメチルメタクリレート骨セメント	ヘレーウス　メディカル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
1025	特開 2010-095833	外来遺伝子発現カイコ繭の製糸方法及びそれによる製品	独立行政法人農業生物資源研究所,東レ株式会社,国立大学法人東京農工大学,群馬県,独立行政法人理化学研究所,Amalgaam有限会社
1026	特開 2009-090121	コバルト合金基板にタンタル構造体を結合する方法	ズィマー・インコーポレーテッド
1027	特開 2010-082146	生体吸収性組織再生誘導膜体	株式会社ジーシー
1028	特開 2010-075413	生体用金属材料および医療機器	セイコーエプソン株式会社
1029	特開 2010-075247	リン酸カルシウム系骨充填材、及びその製造方法	学校法人大阪産業大学
1030	特開 2009-082706	セメントの調製、保存、および投与	ノリアン　コーポレイション
1031	特開 2009-082913	セメントの調製、保存、および投与	ノリアン　コーポレイション
1032	特開 2009-084147	リン酸カルシウム系成形体の多孔体及びその製造方法	独立行政法人産業技術総合研究所
1033	特開 2010-063534	移植材とその製造方法	オリンパス株式会社
1034	特開 2010-046365	生体吸収性インプラント材及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社
1035	特開 2009-000546	骨または組織構造用のインプラント上に配置される層、かかるインプラント、および層の施用方法	ノベル　バイオケアー　アーベー　（パブル）
1036	特開 2010-046283	骨欠損部への固定信頼性を備えたインプラント材料	タキロン株式会社
1037	特開 2010-046249	硬組織補填材	学校法人　日本歯科大学
1038	特開 2009-067669	金属基材上にタンパク質媒介カルシウムヒドロキシアパタイト(HAP)コーティングを作製する方法	カウンシル　オブ　サイエンティフィック　アンド　インダストリアル　リサーチ
1039	特開 2010-035921	生体骨の補填具	株式会社パイオラックスメディカルデバイス
1040	特開 2010-035834	骨形成用キットおよび骨形成用治具	国立大学法人東北大学,ニプロ株式会社
1041	特開 2010-035827	骨充填材	日本特殊陶業株式会社

1042	特開 2009-000537	中空で湾曲した超弾力的医療用針	クック　インコーポレイテッド
1043	特開 2010-022387	生体内分解吸収性ばね	タキロン株式会社
1044	特開 2010-018459	多孔質セラミックス材料の製造方法	国立大学法人京都大学,株式会社クラレ
1045	特開 2009-039517	微細構造が付与されたインプラントおよびその製造方法	デピュイ・プロダクツ・インコーポレイテッド
1046	特開 2010-005230	生体硬組織充填材及び同充填材の製造システム。	株式会社アドバンス
1047	特開 2009-046760	熱間型鍛造用の生体用Co基合金素材及びその製造方法	株式会社神戸製鋼所
1048	特開 2009-011825	移植用部材用表面被覆されたスペーサー	ズィマー・インコーポレーテッド
1049	特開 2010-001503	β型チタン合金	大同特殊鋼株式会社
1050	特開 2010-001502	β型チタン合金	大同特殊鋼株式会社
1051	特開 2009-297142	リン酸カルシウム系顆粒上での効率的3次元高密度培養による培養人工骨及びその作成方法	国立大学法人　新潟大学
1052	特開 2009-291304	骨補填材	株式会社ジーシー
1053	特開 2009-286767	新規RGD含有ペプチドおよび象牙質再生剤、骨再生剤、歯周組織再生剤	学校法人東日本学園・北海道医療大学
1054	特開 2009-285135	生体材料注入装置	川澄化学工業株式会社
1055	特開 2009-279337	硬組織再生用デバイス	国立大学法人東北大学,ザ・ユニバーシティ・オブ・ニューカッスル
1056	特開 2009-279259	セラミックスの分極処理方法及び分極処理したセラミックスを含む生体材料	国立大学法人　東京医科歯科大学
1057	特開 2009-268685	アパタイト／コラーゲン複合体で被覆してなる人工骨、及びその製造方法	HOYA株式会社
1058	特開 2009-268494	人工骨・軟骨一体型バイオマテリアル	学校法人　聖マリアンナ医科大学
1059	特開 2009-261726	粉末状のアパタイト／コラーゲン複合体、形状賦形型の人工骨ペースト、及びそれらの製造方法	HOYA株式会社
1060	特開 2009-254547	骨再生材料およびその製造方法	国立大学法人東北大学,ニプロ株式会社
1061	特開 2009-247694	補填材補填器具	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
1062	特開 2009-247459	複合生体材料	クラレメディカル株式会社
1063	特開 2009-240413	骨接合材料	グンゼ株式会社
1064	特開 2009-233257	骨接合材料の製造方法	グンゼ株式会社
1065	特開 2009-226092	セメントレス型繊維強化樹脂製人工股関節用ステムおよびステム表面へのヒドロキシアパタイト被覆法	株式会社ビー・アイ・テック
1066	特開 2009-226071	体内埋設用インプラント及びその製造方法	瑞穂医科工業株式会社,国立大学法人東北大学
1067	特開 2009-226009	骨セメント注入具	テルモ株式会社
1068	特開 2009-225896	三次元培養医療材料	株式会社ハイレックスコーポレーション
1069	特開 2009-046758	生体用Co基合金及びその製造方法	株式会社神戸製鋼所
1070	特開 2009-066387	生体用複合材料及びその製造方法	株式会社大阪チタニウムテクノロジーズ,国立大学法人東北大学
1071	特開 2009-209313	ゲル担体とハイドロキシアパタイトとの複合体の製造方法	財団法人大阪産業振興機構
1072	特開 2009-207445	再生組織用細胞内カルシウムイオンモニタリング装置	国立大学法人金沢大学
1073	特開 2009-201639	インプラント	学校法人近畿大学,朝日インテック株式会社
1074	特開 2009-195453	リン酸カルシウム組成物及びその製造方法	クラレメディカル株式会社
1075	特開 2009-195452	リン酸カルシウム組成物及びその製造方法	クラレメディカル株式会社
1076	特開 2009-189683	生体インプラント	国立大学法人佐賀大学,日本メディカルマテリアル株式会社
1077	特開 2011-083297	骨固定具用材及び骨固定具	国立大学法人　東京医科歯科大学,北海道,学校法人東日本学園・北海道医療大学
1078	特開 2009-183548	リン酸カルシウム組成物及びその製造方法	クラレメディカル株式会社
1079	特開 2009-183498	セメント用材料、セメント用材料の製造方法、セメントの製造方法及びセメント	学校法人明治大学
1080	特開 2009-178392	生体インプラント	日本特殊陶業株式会社
1081	特開 2009-178391	骨補填材	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
1082	特開 2009-178281	生体インプラント	日本特殊陶業株式会社
1083	特開 2009-136652	骨欠損部への充填材料	タキロン株式会社
1084	特開 2009-173465	αリン酸三カルシウム多孔体の製造方法	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
1085	特開 2009-159887	擬微小重力培養による骨・軟骨ハイブリッド組織構築	独立行政法人産業技術総合研究所
1086	特再公表 WO07/083643	骨形成促進物質とナノゲルを含有する骨形成用生体材料	国立大学法人　東京医科歯科大学
1087	特再公表 WO07/083601	リン酸カルシウム組成物及びその製造方法	クラレメディカル株式会社
1088	特再公表 WO07/074896	組織再生用複合化スカフォールド	国立大学法人京都大学,国立大学法人神戸大学,アルブラスト株式会社,株式会社井元製作所,財団法人新産業創造研究機構

1089	特再公表 WO07/069623	生体用同心円状傾斜機能材料の製造方法及び装置	学校法人日本大学
1090	特再公表 WO07/063820	エレクトロスピニング法により形成された生体適合性のナノ又はマイクロファイバー不織布を有する生体適合材、及びその製造方法	サンスター　スイス　エスエー
1091	特再公表 WO07/061001	ゲル担体とハイドロキシアパタイトとの複合体およびその製造方法	国立大学法人大阪大学,財団法人大阪産業振興機構,株式会社ビーエムティーハイブリッド
1092	特再公表 WO07/043149	骨接合用インプラント及びその製造方法	株式会社ホムズ技研
1093	特再公表 WO07/034843	多孔質基盤体とその製造方法並びに多孔質基盤体の使用方法	独立行政法人物質・材料研究機構
1094	特再公表 WO07/023875	ラミニン5を利用した間葉系幹細胞の培養技術	公立大学法人横浜市立大学,財団法人木原記念横浜生命科学振興財団,オリエンタル酵母工業株式会社
1095	特再公表 WO07/020928	リン酸カルシウム類微粒子を安定化させる方法、それを利用したリン酸カルシウム類微粒子の製造方法、およびその利用	国立大学法人京都大学
1096	特再公表 WO06/135103	擬微小重力培養における細胞足場材料を用いた軟骨組織構築方法	独立行政法人物質・材料研究機構,独立行政法人産業技術総合研究所
1097	特再公表 WO06/134921	移植材料及び骨質改善剤	国立大学法人名古屋大学
1098	特再公表 WO07/032390	複合多孔体	タキロン株式会社
1099	特開 2009-160078	骨移植材の製造方法	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
1100	特開 2009-136632	インプラントの製造方法及び人工歯根の製造方法	山八歯材工業株式会社
1101	特開 2009-131548	臓器再生用デバイス	小野　一郎,赤坂　喜清,HOYA株式会社
1102	特開 2009-120572	リファマイシン誘導体を有効成分とする抗炎症剤または免疫調節剤	株式会社カネカ
1103	特開 2009-112473	医療用ペースト注入混練器及び医療用ペースト注入混練器材	日本特殊陶業株式会社
1104	特開 2011-016723	骨及び軟骨形成タンパク質を含有する医薬品及び医療器具	片山化学工業株式会社,学校法人昭和大学
1105	特開 2009-101031	補填材および補填材充填器具	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
1106	特開 2009-101022	骨再生組成物製造器具、骨再生組成物の製造方法、骨再生組成物、および骨再生方法	株式会社カネカ,国立大学法人京都大学
1107	特開 2009-095608	医療用ペースト注入混練器及び医療用ペースト注入混練器材	日本特殊陶業株式会社
1108	特開 2009-073799	ナノコンポジット	石原薬品株式会社
1109	特開 2009-077789	骨補填材とその製造方法	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
1110	特開 2009-061136	金属ガラス生体活化法および生体活性化金属ガラス	国立大学法人東北大学,国立大学法人東京工業大学,国立大学法人大阪大学
1111	特開 2009-061135	生体活性化材料	国立大学法人東北大学,国立大学法人東京工業大学,国立大学法人大阪大学
1112	特開 2009-061109	骨再生誘導膜、およびその製造方法	矢橋工業株式会社,国立大学法人　名古屋工業大学,山八歯材工業株式会社
1113	特開 2009-061104	生体インプラント及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社
1114	特開 2009-034473	チタン粉末及びチタン粉末合金に於けるインプラント製造法	西原　章夫,株式会社藤岡製作所
1115	特開 2009-050419	生体用構造体	株式会社パイロットコーポレーション
1116	特開 2009-045246	骨芽細胞系細胞の増殖と分化を促進する医療用ナノ表面加工チタンおよびその製造方法	合同会社　PUENTE
1117	特開 2009-045142	生体内にて基材周囲に骨形成を誘導するための基材処理方法	国立大学法人　岡山大学,株式会社オステオファーマ
1118	特開 2009-045108	生分解可能性を有する骨折治療用セメント及びその製造方法	瑞安大藥廠股▲分▼有限公司
1119	特開 2009-034369	生体材料	国立大学法人東北大学,国立大学法人東京工業大学
1120	特開 2009-034302	生体インプラント及びその製造方法	日本特殊陶業株式会社
1121	特開 2009-022480	生体用足場材	独立行政法人物質・材料研究機構
1122	特開 2009-018086	繊維芽細胞成長因子徐放性生体材料	独立行政法人産業技術総合研究所
1123	特開 2009-005814	生体材料	オリンパステルモバイオマテリアル株式会社
1124	特開 2009-039139	組織再生用複合化スカフォールド	独立行政法人科学技術振興機構,国立大学法人京都大学,国立大学法人神戸大学,アルブラスト株式会社,株式会社井元製作所,財団法人新産業創造研究機構
1125	登実 -03184817	中空網状構造の医療用埋込材料	合碩生技股▲分▼有限公司
1126	登実 -03183614	人工膝関節置換手術用器具	京セラメディカル株式会社
1127	登実 -03181095	頭蓋骨用プレート	京セラメディカル株式会社
1128	登実 -03174242	人工骨	青山国際合同会社
1129	登実 -03149093	骨破砕器	株式会社タスク

以上

4. 製品に関する調査

本邦におけるセラミックス人工骨の研究は 1970 年代初頭より行なわれてきたが、1980 年代以降、表 1 に示す人工骨が国内各社から製造販売されている。

表 1　国内で販売されているセラミックス人工骨製品

承認/販売	商品名	組成(※)	形状	形態
1983	バイオセラム	アルミナ	成形体	緻密体
1985	アパセラム	HAp	顆粒、成形体	緻密体、多孔体
1987	ボーンセラム P	HAp	顆粒、成形体	多孔体
1987	ボンフィル	HAp	顆粒、成形体	多孔体
1989	オステオグラフト-S	HAp	顆粒、成形体	多孔体
1990	セラタイト	HAp/βTCP	顆粒、成形体	緻密体、多孔体
1990	セラボーン	AWGC	顆粒、成形体	緻密体、多孔体
1994	ボーンセラム K	HAp	成形体	緻密体
1999	オスフェリオン	βTCP	顆粒、成形体	多孔体
2000	バイオペックス	αTCP/TeCP /DCPA	セメント	ペースト
2002	バイオペックス-R	αTCP/TeCP /DCPA	セメント	ペースト
2001	コラグラフト	HAp/TCP/Collagen	成形体	シート状
2003	ネオボーン	HAp	顆粒、成形体	多孔体
2005	ｾﾗﾍﾟｰｽﾄ/ﾌﾟﾘﾏﾌｨｯｸｽ	TeCP/DCPA	セメント	ペースト
2006	アパセラム-AX	HAp	顆粒、成形体	多孔体
2006	オスフェリオン 60	βTCP	顆粒、成形体	多孔体
2009	ネオボーン X	HAP	成形体	緻密体+多孔体
2009	リジェノス	HAP	成形体	多孔体
2010	スーパーポア	βTCP	顆粒、成形体	多孔質
2010	Bﾎﾞｰﾝ、ｵｽﾃｨﾈｰﾄ	βTCP	顆粒、成形体	多孔質
2012	リフィット	HAp/Collagen	成形体	多孔体スポンジ
2013	メディボーン 60	βTCP	顆粒、成形体	多孔質
2013	セラリボーン-H	βTCP	顆粒、成形体	多孔質
2013	セラリボーン-S	βTCP	顆粒、成形体	多孔質

※組成　HAp ：ハイドロキシアパタイト
TCP ：リン酸三カルシウム
AWGC：アパタイト-ウォラストナイト分散化結晶化ガラス
TeCP：リン酸四カルシウム
DCPA：リン酸水素カルシウム無水和物

4.1 セラミックス人工骨製品に関する調査結果

国内で使用されている人工骨を大別すると、非吸収性のハイドロキシアパタイト（HAp）、吸収性のリン酸三カルシウムに分けられる。また、形態では顆粒や直方体・立方体などのブロック形状のほか、使用部位に応じた形状を有するスペーサー類が多数ある。なお、気孔率については緻密状の焼結体、気孔を有する多孔体、さらに気孔どうしの連通性を高めた高気孔率多孔体に分けられる。

図 1 は主な人工骨の発売年と気孔率をプロットしたものである。2000 年頃を境に高気孔率製品が製品化され、また、非吸収性の HAp から吸収性の βTCP 製品が増えてきている。これら人工骨製品の組成や構造の特徴の変化に伴い、人工骨の使用目的・効能

効果は、「骨欠損の補填・自家骨の代替、補助」といった骨欠損部の補填を謳ったものから、「骨再生の補助、促進」といった骨組織再生を狙ったものが製品化されている。

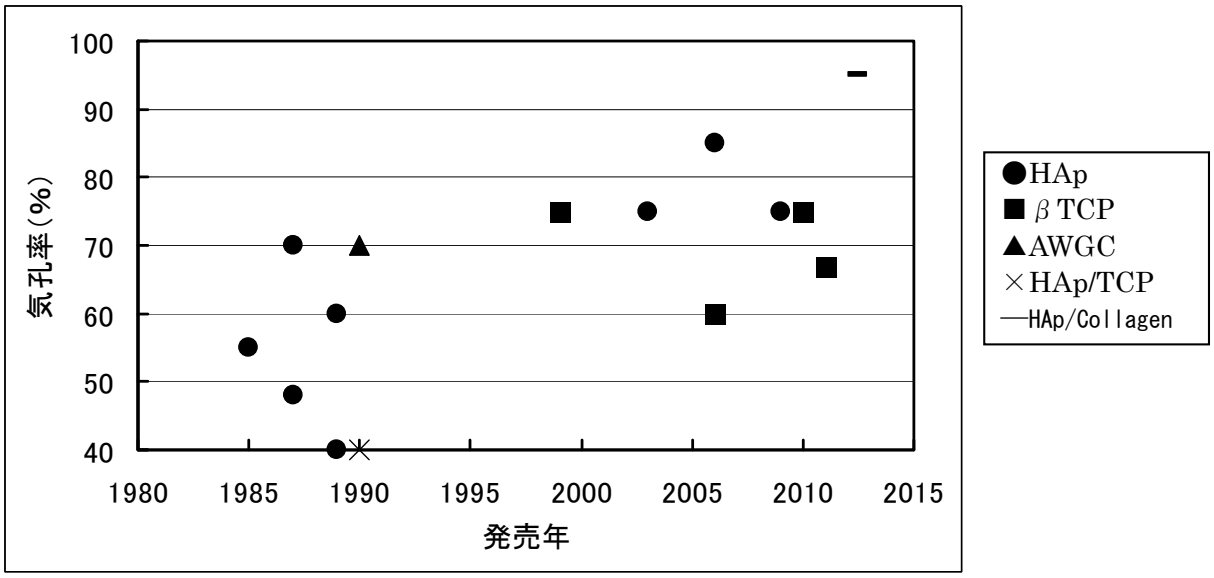


図１人工骨の発売年度と気孔率

以下、主な人工骨の特徴について述べる。

(1) HAp 人工骨

臨床応用されている HAp 人工骨を大別すると、圧縮強度 600MPa 以上の緻密体と数百 μmの気孔を有する多孔体に分けられる。いずれも生体骨と直接結合（骨癒合）するが、緻密体は脊椎や四肢骨など強度が必要な部位や耳小骨などの微小な骨を再建する際に用いられる。一方、多孔体は生体骨が進入しやすい気孔を有することで、移植した材料が生体骨組織と一体化するという特徴があり、適応部位と目的に応じた材料の選択が可能である。

(2)βTCP 人工骨

βTCP は HAp とは異なり、骨内で吸収され自家骨に置換していく。生体骨への置換を速やかに行なうために、気孔率の高い多孔体のブロックや顆粒形状で用いられている。また、気孔率を下げ初期強度を上げた多孔体も製品化されており、整形外科領域での外傷や骨腫瘍切除後の広範な骨欠損部の補填に使用されている。

(3)高気孔率 HAp 人工骨

HAp 人工骨は非吸収性の材料であるが、より速やかに生体骨との一体化を促すために、高気孔率化した製品が使用されている。また、高気孔率でありながらできるだけ高い初期強度を得るために、気孔構造の工夫が行なわれ、連通気孔構造、一軸配向気孔構造、３重気孔構造、などの多孔質体が使用されている。

(4)コラーゲン複合人工骨

生体骨の組成と同様、コラーゲンを含有した人工骨で、シート状やスポンジ状のものが使用されてきた。（コラーグラフトは２００６年販売中止され、現在はリフィットのみ）

初期強度はないが、セラミックス単独の人工骨とは異なり、柔軟性（弾性）を示し、骨欠損部への補填のしやすさなど、操作性に優れる。また、生体内の骨リモデリングサイクルに取り込まれ、骨組織へ置換していくことが特徴である。

4.2 骨ペースト製品に関する調査結果

リン酸カルシウム系の粉体と水系の硬化液を混練すると水和反応により HAp に転化しながら硬化していく自己硬化型骨補填材料である。粉液の混合比率により、粘土状あるいはペースト状に調整し、用手的に欠損部に補填するか、シリンジで注入補填することができる。
骨腫瘍切除や骨折部修復の際に生じた欠損部の補填などのほか、脳神経外科や形成外科における頭蓋顎顔面形成にも用いられている。

血液との混合により硬化不良を起こしたり、硬化までの間に荷重が掛かることで補填した人工骨が崩れたりすることを改善するために製品が改良されている。

4.3 その他人工骨製品に関する調査結果

(1)金属、高分子材料

セラミックス以外の人工骨として、椎体間を補填する際に用いられるスペーサーが挙げられる。これらは一般的名称では骨接合材または脊椎ケージとされているが、特定保険材料の定義での機能区分では人工骨として扱われている。1990 年代後半から、海外製品の国内承認がおり、使用され始めた。現在では 20 数社から 60 品目以上の製品が販売され、使用されている。
材質については、優れた機械強度の点でチタン合金製が多く使われてきたが、2000 年代中頃からレントゲン透過性に優れた PEEK 材の製品が使用されるようになってきた。
また、金属製品の中には、表面を多孔質化することで骨癒合を得るものも製品化されている。
表 2 に承認年と材質について示す。（一部変更届品も含む）

承認年	～1999	2000～2004	2005～2009	2010～
チタン系	8	23	15	5
PEEK、カーボン	0	0	7	37
合計	8	23	22	42

また、脳神経外科領域では、頭蓋骨腫瘍の摘出後、粉砕骨折、自家骨片の感染・汚染、吸収などにより、頭蓋骨が欠損し、自家骨が使用できない場合にアルミナや HAp 人工骨のほか、チタン製の人工骨が用いられている。頭蓋骨欠損に用いられる人工骨のほとんどは、患者の CT 画像から 3 次元データを構築し欠損部の形状に合わせて作製されたカスタムメイド人工骨である。

(2)歯科領域における人工骨の使用状況

歯科領域では顎骨部の骨欠損に伴う顎堤形成やインプラント移植の際に人工骨が使用されており、歯科用のみの承認品もある。

商品名	組成	特徴	適用
アクトセラム	HAp	多孔体顆粒	歯科
アパセラム	HAp	多孔体顆粒	医科、歯科
アパセラム-AX	HAp	高気孔率顆粒	医科、歯科
インターポア 200	珊瑚由来 HAp	珊瑚骨格	歯科
オステオグラフト-S	HAp	多孔体顆粒	医科、歯科
カルシタイト	HAp	多孔体	歯科
セラゾルブ M	βTCP	吸収性人工骨顆粒	歯科
ボーンジェクト	ウシ由来 HAp/Collagen	シリンジ入り顆粒	歯科
ボーンタイト	HAp	緻密体顆粒	歯科
ネオボーン	HAp	連通気孔顆粒	医科、歯科

(3)海外におけるセラミックス人工骨製品

FDA データベースから Bone Void Filler をキーワードに検索すると約 200 品目程度の製品が許可されている。HAp 単独組成のものはほとんどなく、吸収性の βTCP や HAp と βTCP の複合組成やコラーゲンを含むものが多い。また、骨セメントにおいても硬化後 HAp に転化するものではなく、吸収性の石膏セメントが製品化されている。

製品名	組成	形状
Actifuse	Si-HAp	顆粒、成形体
Apapore	HAp	顆粒、成形体
Calcibon Granule	βTCP	顆粒
Collapat	HAp / Collagen	フリース状
Endobon	HAp	顆粒、成形体
OpteMx	HAP /βTCP	顆粒、成形体
ProOsteon	HAp	顆粒、成形体
Kasios TCH	HAP /βTCP	顆粒、成形体
Kasios TCP	βTCP	顆粒、成形体
Master Graft	HAP /βTCP	顆粒
Vitoss	βTCP	成形体
ChronOS	βTCP	顆粒、成形体
Calceon6	石膏	ペレット
CeLLPLEX	βTCP	顆粒
CopiOS	DCPD / Collagen	スポンジ
Healos	HAp / Collagen	シート

4.4 承認申請、法規制に関して

人工骨は高度管理医療機器（クラスⅢ、クラスⅣ）に分類され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）への製造販売承認申請を行う必要がある。

開発にあたっては品質管理システムの設計管理から安全性評価を行い、その結果を製造販売承認申請書に記載し、審査を受けることになる。これらは、申請に必要な品質管理システムである ISO13485、リスクマネージメントについて定めた ISO14971、生物学的安全性評価として ISO10993 シリーズ（part1～20）に基づき進めていくこととなる。

その他、厚生労働省からの行政通知＜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な考え方：薬食機発 0301 第 20 号＞に記載されている医療機器のカテゴリーにより示されている「生物学的安全性試験項目」や＜医療機器の製造販売承認申請について：薬食機発 0216002 号＞に記載されている「承認申請に添付すべき資料概要」などにも留意する必要がある。

5.　市場に関する調査

本調査では最新の国内市場の現状を調査し、この結果を分析して市場動向や技術動向を探り、開発に反映させてゆくことを目的としている。
人工骨は整形外科や脳神経外科、口腔外科、形成外科、耳鼻咽喉科等で各種の製品が上市され、ここ数年も引き続き新たな品種を増加させている。2013 年にはコラーゲンとセラミックスの複合体による吸収置換型人工骨が新しく上市されている。市場規模としては償還価格の引き下げの影響で伸び悩んでいるものの、整形外科領域での使用増加を受けて引き続き漸減傾向が続いている。

5.1　臨床現場での使用状況から見た市場の動向

日本整形外科学会に設置された移植・再生医療委員会では、5 年に 1 回の頻度で、整形外科領域の組織移植に関するアンケート調査を 1985 年以来行ってきた。第 5 回目となる 2005 - 2009 年の調査についての報告「整形外科における組織移植の現状（2005-2009 年）」が日本整形外科学会雑誌（85：458 - 465, 2011）に掲載されているので、その概要をまとめるとともに全文を転載する。　.

アンケート調査は日本整形外科学会認定研修施設 2011 施設を対象として実施され、908 施設（45%）から回答を得た。対象期間における骨組織移植総数は 132005 例で前回を若干下回ったが，　回答率の違いを考慮すると増加傾向にあると考えられ、2009 年では 2005 年と比較し骨組織移植数は 1.43 倍となり経年的に増加していた。移植骨の種類別に検討すると、2005 年に比べ 2009 年では自家骨移植数は 1.39 倍に、人工骨で 1.52 倍、同種骨では 1.34 倍といずれも移植数は増加を示した。移植組織の割合は、前回調査では経年的に自家骨が減少し、人工骨の割合が増加する傾向が見られたが、今回の調査では移植骨組織の割合に変化を認めず、自家骨 55%、人工骨 41%、保存同種骨 4%であった。

人工骨の使用目的は、脊椎手術が 44%と最も多く、以下骨空洞充填 26%、人工関節手術 21%、腸骨スペーサー8%の順となっており、前回に比べ脊椎での使用が増加し、人工関節での使用が減少していた。また使用目的別人工骨組織移植数を 2005 年と 2009 年で比較すると脊椎手術は 1.73 倍と大幅に増加しており、骨空洞充填は 1.55 倍、人工関節手術が 1.26 倍と若干の増加傾向を示し、腸骨スペーサーは 1.07 倍とほとんど変化していなかった。

.

日整会誌 (J. Jpn. Orthop. Assoc.) 85：458-465 2011

委員会報告

整形外科における組織移植の現状(2005-2009 年)

日本整形外科学会移植・再生医療委員会

日本整形外科学会(日整会)移植・再生医療委員会では整形外科領域の組織移植に関するアンケート調査を1985 年以来 5 年おきに行ってきた．今回第 5 回目として 2005-2009 年の間に実施された組織移植について調査したので報告する．

アンケート調査は日本整形外科学会認定研修施設2011 施設を対象とした．アンケート内容は前回調査と同様に，I. 組織移植の有無，II. 年別組織移植数および対象疾患別同種骨移植数，III. 同種組織における処理保存について調査を行った．

アンケート回答施設数は 908 施設(45%)で，そのうち移植ありが 575 施設(63%)，移植なしが 327 施設(36%)であった．対象期間における組織移植総数は156679 例で(表 1)，前回調査(2000-2004 年)[1] の 163564 例を下回っていた．しかし前回調査の回答施設数は1263 施設(56%)で，移植ありと答えた施設が 875 施設(69%)にのぼり，今回の調査を大幅に上回っていたこと，さらに今回調査でも経年的に移植総数が増加していることを鑑みると，移植総数は増加傾向にあると考えられる．経年的に増加した組織移植数は，2009 年では 2005 年と比較し 1.42 倍となった．対象期間での種類別移植組織の割合は，骨 84%，軟骨 0.9%，腱・靱帯 14%，筋膜 0.3%，神経 0.3%で，前回の第 4 回調査と比較し，その割合に大きな変化を認めなかった．

対象期間における骨組織移植総数は 132005 例で前回調査の 134782 例を若干下回ったが，前述の回答率の違いを考慮すると増加傾向にあると考えられる．2009 年では 2005 年と比較し骨組織移植数は 1.43 倍となり経年的に増加していた．各移植骨で検討すると，2005 年と比較すると 2009 年では自家骨移植数は 1.39 倍に，人工骨で 1.52 倍，同種骨では 1.34 倍と各骨組織とも移植数は増加を示した(表 2)．移植骨組織の年ごとの割合を見てみると，前回調査では経年的に自家骨が減少し，人工骨の割合が増加する傾向が見られたが，今回の調査では移植骨組織の割合に変化を認めなかった(図 1)．また骨組織移植総数における各骨組織別移植数の割合は前回の第 4 回調査では自家骨 56%，人工骨 40%，保存同種骨 4%であったが，今回調査では自家骨 55%，人工骨 41%，保存同種骨 4%と前回調査の結果とほぼ同様の結果を示した．

使用目的別人工骨組織移植数は第 4 回調査では人工関節手術が 31%，脊椎手術が 30%と両方で約 2/3 を占め，以下，骨空洞充填 24%，腸骨スペーサー13%であった．今回調査では脊椎手術が 44%(23587 例)と最も多く，以下骨空洞充填 26%(14260 例)，人工関節手術 21%(11385 例)，腸骨スペーサー8%(4100 例)の順であった(図 2)．また使用目的別人工骨組織移植数を2005 年と 2009 年で比較すると脊椎手術は 1.73 倍と大幅に増加しており，骨空洞充填は 1.55 倍，人工関節手術が 1.26 倍と若干の増加傾向を示し，腸骨スペーサーは 1.07 倍とほとんど変化していなかった(図 3)．

使用目的別同種骨移植数は第 4 回調査では人工関節手術が 50%，脊椎手術 19%，その他の疾患 9%，骨欠損補填 8%，偽関節手術 6%，良性骨腫瘍 3%，固定術 1%，悪性骨腫瘍 1%の順であったが，今回調査では総数が 11154 例で，その内訳は人工関節手術が 45%と最も多く，次いで脊椎手術 33%が続き，骨欠損補填 7%，偽関節手術 5%，その他の疾患 4%，固定術 4%，良性骨腫瘍 3%，悪性骨腫瘍 0.4%となっていた(図 4)．人工関節手術に対する使用はほぼ経年的に増加し，2009 年では 2005 年の 1.2 倍であった．脊椎手術への使用頻度も増加しており，同種骨移植は人工関節手術と脊椎手術に対する使用で 77%を占めた(図 5)．

対象期間での軟骨移植総数は第 4 回調査では 1270 例であったのに対し，今回の調査では 1455 例と増加傾向を示した．移植軟骨組織数合計の 99%は自家軟骨移植であった．2005 年の自家軟骨移植数は 234 例であったが 2009 年には 368 例と 1.6 倍増加した(図 6)．

表 1 年別および種類別組織移植数

	骨	軟骨	腱・靱帯	筋膜	神経	その他	全体計
2005 年	21834	234	3774	72	80	47	26041
2006 年	24326	238	4252	73	83	40	29012
2007 年	26160	292	4351	89	84	41	31017
2008 年	28293	322	4660	114	94	48	33531
2009 年	31392	369	4981	148	112	76	37078
計	132005	1455	22018	496	453	252	156679

表 2 年別および種類別骨移植数

	自家骨	同種保存骨	新鮮同種骨	異種骨	人工骨	その他	骨移植計
2005 年	12205	849	8	0	8662	110	21834
2006 年	13765	862	3	0	9590	106	24326
2007 年	14763	857	4	0	10395	141	26160
2008 年	15515	1044	4	0	11552	178	28293
2009 年	16905	1135	3	0	13133	216	31392
計	73153	4747	22	0	53332	751	132005

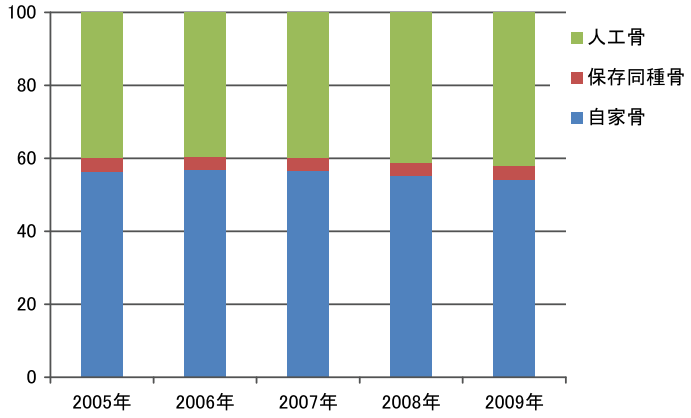


図 1 移植骨組織の年毎割合

対象期間での腱・靱帯組織移植総数は，第 4 回調査では 25909 例であったが，今回調査では 22018 例であった．腱・靱帯組織移植数は 2005 年では 3774 例であったが，2009 年には 4981 例と 1.3 倍で，経年的に増加していた．このことから今回調査におけるアンケート回答施設数の減少を考慮すると腱・靱帯組織移植数も増加傾向にあると思われる．移植総数の 82%が自家腱・靱帯であり，18%が人工腱・靱帯であった．自家腱・靱帯と人工腱・靱帯の増加が著明であり，2005 年ではそれぞれ 3087 例と 670 例であったが，2009 年では 4033 例と 941 例に増加していた(図 7)．

対象期間での筋膜組織移植総数は，第 4 回調査では 671 例であったが，今回調査では 496 例であった．筋膜組織移植数は各年でばらつきを認めた．対象期間中行われた筋膜組織移植のすべてが自家筋膜であった(図 8)．

対象期間での神経組織移植総数は，第 4 回調査では 732 例であったが，今回調査では 453 例であった．自家神経 442 例，人工神経 11 例であり，移植数は増加傾向を認めた(図 9)．

対象期間中に移植を行った 575 施設中，同種組織移植を行った施設は 225 施設(39%)であった．処理保存

図 2　人工骨の使用目的別割合

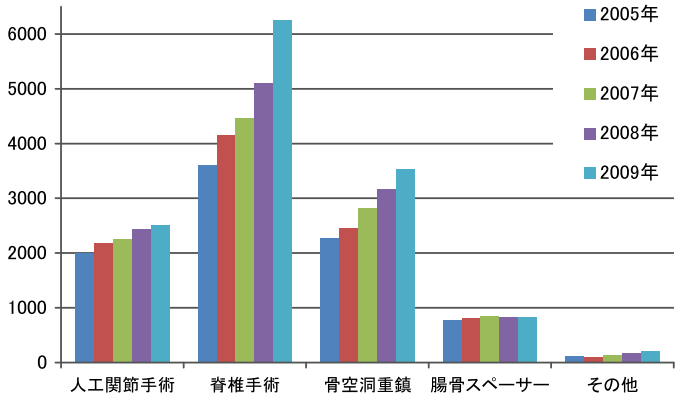


図 3　使用目的別人工骨の移植数と年次推移

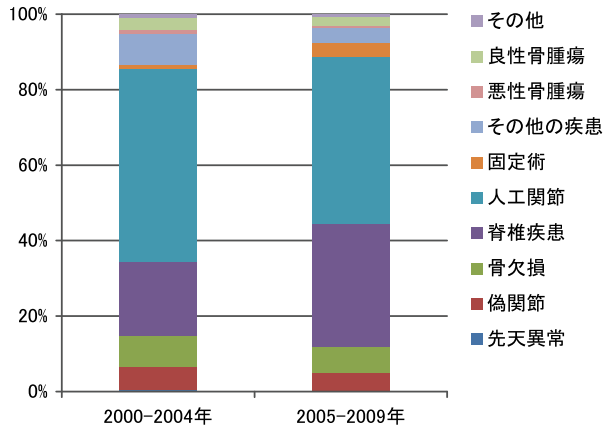


図 4　同種骨の対象疾患別割合

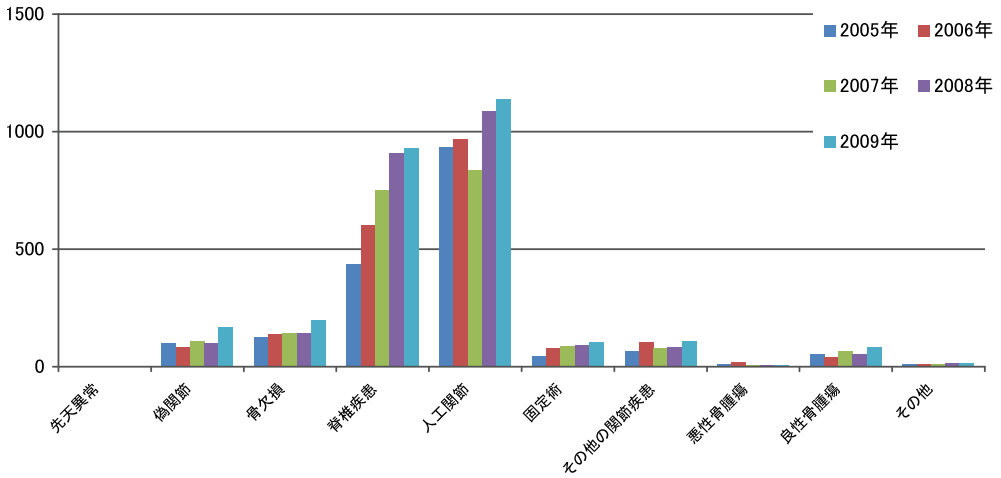


図 5　対象疾患別同種骨の移植数と年次推移

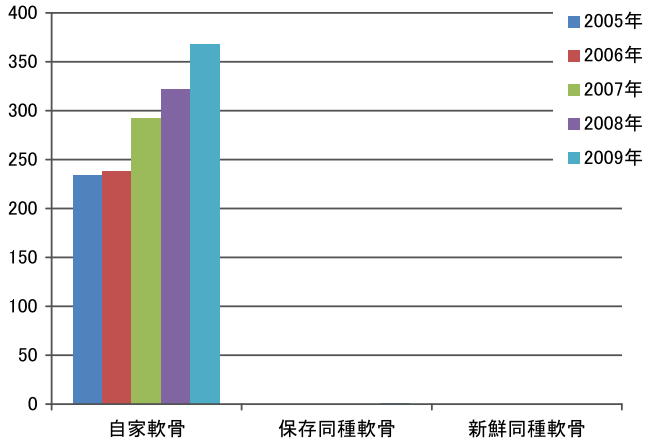


図 6　軟骨組織移植数と年次推移

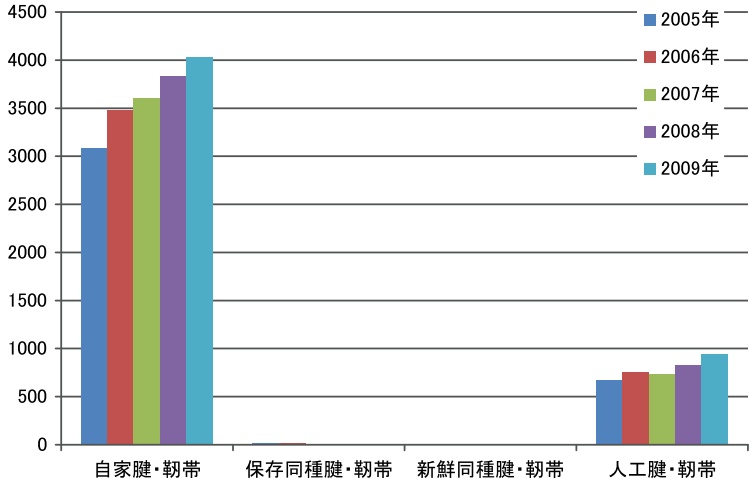


図 7　腱・靱帯組織と年次推移

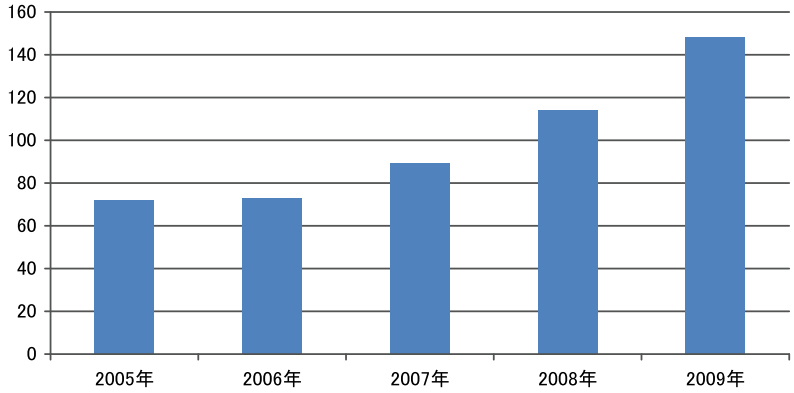


図 8　自家筋膜移植数と年次推移

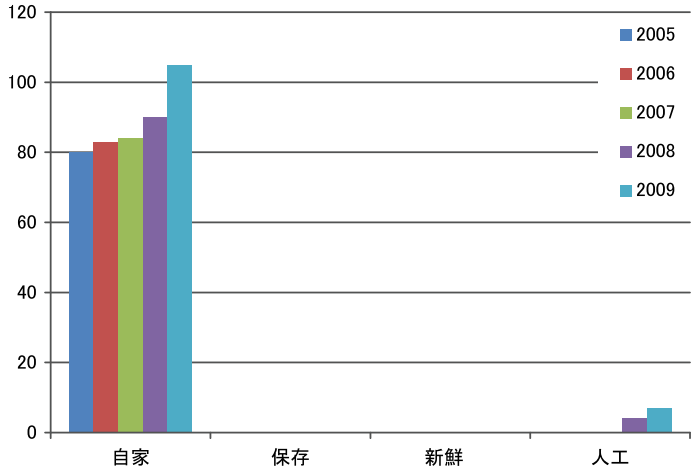


図 9　神経移植数と年次推移

場所は自施設 166 施設(73.8%)，国内他施設 57 施設(25%)，輸入品 2 施設(0.9%)であった．生体ドナーからの同種骨を使用した施設数は 187 施設(33%)，非生体ドナーからの同種骨を使用した施設は 26 施設(5%)であった．生体ドナーからの骨組織として，大腿骨頭，脛骨プラトー，切断肢の骨組織を使用した施設の割合はそれぞれ 100%，29%，0.3%であった．

組織採取前検査を実施していた施設数は，HBs 抗原 199 施設(100%)，HCV 抗体 199 施設(100%)，TPHA 196 施設(98%)，梅毒脂質抗原 161 施設(81%)，HIV 抗体 168 施設(84%)，HTLV-1 抗体 121 施設(61%)，パルボウイルス B19 抗体 14 施設(7%)，血液細菌培養 39 施設(2%)であった．第 4 回調査と比較し，HIV 抗体検査を行う施設が，第 4 回調査では 52%であったが，今回調査では 168 施設(84%)に増加していた．同種骨組織に対する低温下温処理は第 4 回調査では 69%に行われていたが，今回調査では 158 施設(78.6%)で行われていた．そのうち 111 施設(70%)が 80°C 10 分，31 施設(20%)が 60°C10 時間の処理を行っていた．全身感染症のうちドナーの除外項目として，HBs 抗原陽性は 195 施設(97%)，HCV 抗体陽性は 195 施設(97%)，TPHA 陽性は 194 施設(96.5%)，梅毒脂質抗原使用検査陽性は 174 施設(87%)，HIV 抗体陽性は 180 施設(90%)，HTLV-1 抗体陽性は 150 施設(74.6%)，パルボウイルス B19 抗体陽性は 57 施設(29%)，血液細菌培養検査陽性は 102 施設(51%)，ウエストナイルウイルス陽性は 51 施設(26%)が除外基準としていた．また採取部位の感染症を 190 施設(95%)，採取部位の良性腫瘍を 175 施設(88%)，悪性腫瘍を 189 施設(95%)，重篤な代謝・内分泌疾患を 161 施設(81%)，

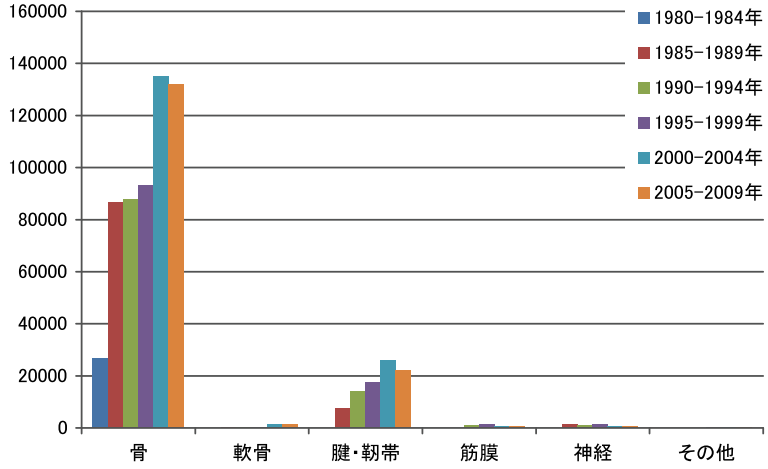


図 10　これまでの調査結果との比較．移植組織別移植数

膠原病を 163 施設(82%)がドナーの除外項目としていた．

同種組織の保存は 188 施設(91%)が－80℃の冷凍庫を使用していたが，－20℃の冷凍庫や，液体窒素，冷蔵庫を使用している施設もあった．

施設内倫理委員会による審査状況は，第 4 回位調査では審査済みが 48%，審査中もしくは準備中が 33%，審査の予定はないが 20%であったが，今回は審査済みが 133 施設(67%)，審査中もしくは準備中が 45 施設(23%)，審査の予定はないが 20 施設(10%)であり，倫理的側面からも同種組織移植を行う施設としての体制が整いつつある傾向がうかがえた．

これまでの当委員会が行った 4 回のアンケート調査結果に 1980-1984 年に骨軟骨移植研究会(現在，運動器移植・再生医学研究会に改名)が行ったアンケート調査結果(第 1 期)を加え，今回の結果と比較すると対象施設は第 1 期には大学病院，国立病院を中心とした 527 施設で回収率 41%，第 2 期以降は当委員会が行ったアンケート調査で日本整形外科学会研修認定施設のすべてを対象に行われた．第 2 期(1985-1986 年)の対象施設は 1691 施設で，回収率 57.4%，第 3 期(1990-1994 年) は 2123 施設で回収率が 42%，第 4 期(1995-1999 年)が 2308 施設で回収率 67%，第 5 期(2000-2004 年)が 2239 施設で回収率 56%，第 6 期(2005-2009 年)の今回が 2011 施設で回収率が 45%であった．

組織移植総数は 26693(第 1 期)，94805 例(第 2 期)，103963 例(第 3 期)，113485 例(第 4 期)，163564 例(第 5 期)と漸増してきた．今回は 156106 例と前回に比べ数字の上では若干減少していたが，前述のごとく前回調査の回答施設数は 1263 施設(56%)で，移植ありと答えた施設が 875 施設(69%)にのぼり，今回の調査を大幅に上回っていたこと，さらに今回調査でも経年的に移植総数が増加していることを鑑みると，移植総数は増加傾向にあると考えられる．経年的に増加した組織移植数は，2009 年では 2005 年と比較し 1.4 倍となっていた．組織別には第 5 期より骨移植数が著明に増加しており(図 10)，人工骨移植数が著しく増加していたが，今回の調査ではいずれも増加率としては顕著なものでないことがうかがえる(図 11)．今回調査では，対象期間中自家骨移植が全体の 56%，人工骨移植が 40%を占め，第 5 期と同様の数値を示した．前回調査の第 5 期までは自家骨移植数と人工骨移植数はともに著明な増加傾向を示しており，その割合は経年的に自家骨移植が減少し，人工骨移植が増加していたが，今回の調査では自家骨移植数，人工骨移植数ともに大きな伸びはなく，その割合も各年で変化を認めておらず，骨移植数としては景気で言う踊り場に差し掛かった傾向がうかがえる．使用目的別人工骨組織移植数は，前回調査では人工関節手術が脊椎手術をわずかに抜いて 1 番多い使用目的であったが，今回調査では脊椎手術が最も多く，次いで骨空洞充填，3 番目に人工関節手術であった．使用目的別同種骨移植数では前回調査同様，人工関節手術が 45%と最も多く，次いで脊椎手術の 33%でこの 2 つの使用目的で 77%を占めており，人工骨，同種骨の使用目的は人工関節手術と脊椎手術に多く使用されている傾向はこの 10 年変

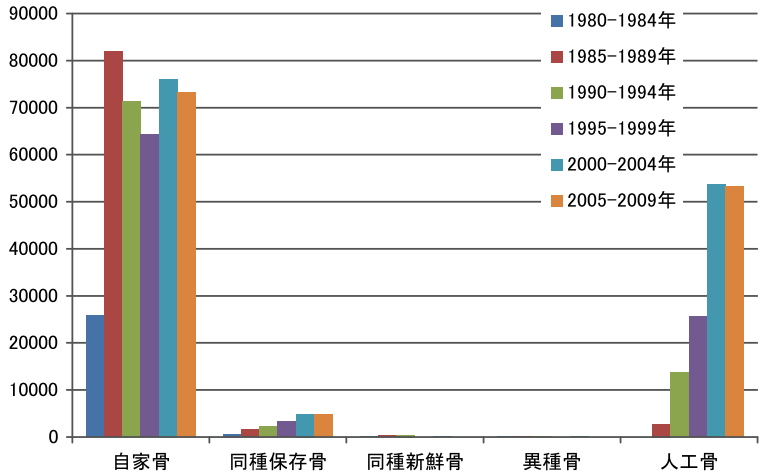


図 11　これまでの調査結果との比較．移植骨組織別移植数

わっていないことになる．保存同種骨移植数も増加しているが微増にとどまっており，入手の困難さが反映されているものと思われる．

軟骨組織移植は組織移植総数の 0.9%であったが，各調査でその数は増加しており，前回調査では前々回の 2.7 倍と最も大きな増加率を示したが，今回調査では前回の 1.6 倍と微増にとどまった．腱・靱帯組織移植は組織移植総数の 14%であり，各調査で増加を示し，今回の調査でも 2009 年では 2005 年の 1.3 倍の増加を示した．移植組織は主に自家骨と人工物が主体で同種組織の使用は限定されており，前回調査と同様の傾向を示した．

移植再生医療委員会では日本整形外科学会の会員が倫理的，法的側面を考慮して，正しく同種組織の保存と処理，管理そして正しく使用することができるように，1991 年に「整形外科移植に関するガイドライン」(日整会誌 65 巻，1991 年) を作成し，その後「日本整形外科学会冷凍ボーンバンクマニュアル」(日整会誌 70 巻，1996 年)「処理骨作成マニュアル (脱脂・凍結乾燥)」(日整会誌 71 巻，1997 年),「切除大腿骨頭ボーンバンクマニュアル」(日整会誌 74 巻 4 号，2000 年) を作成してきた．その後もリアルタイムに諸外国での感染性疾患伝播の発生情報や，移植医療にかかわるさまざまな情報を発信してきた．そして 1997 年の「臓器の移植に関する法律」の施行，2002 年の日本組織移植学会による「ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン」の発行および 2004 年の改定に伴い，2007 年には「整形外科移植に関するガイドライン」の 4 回目の改訂，さらに「日本整形外科学会冷凍ボーンバンクマニュアル」の 3 回目の改定作業を完了し発行 (日整会誌 81 巻 5 号，2007 年) するなど日本整形外科学会員に対し同種組織移植に関する最新の知識と情報を発信するとともに啓発を行ってきた．今回調査では国内に 166 施設の施設内骨バンクが存在することが明らかとなった．またこれまでの調査と比較し，HIV 抗体検査を行う施設数，採取組織の細菌検査を行っている施設数，同種骨組織に対する低温加温処理を行っている施設数が，前々回，前回と比較しても徐々に，かつ確実に増加してきている．レシピエントの追跡調査も 80 施設で施行されており，施設内倫理委員会による審査状況も進んでいた．さらに神奈川県，東海地区はもとより，熊本県や鹿児島県にも地域骨バンクを推進する動きが出てきており，移植再生医療委員会の活動が徐々にではあるが日本整形外科学会員に浸透しつつあることを示すものと思われる．

しかし一部ではいまだに処理・保存・管理が十分でない施設も散見される．今後国民に同種組織移植を正しく理解していただき，同種組織移植の普及に協力を求めていくには，倫理的な配慮のもとに，より適切な骨バンクの運営を行うことが不可欠である．そのため移植再生医療委員会は今後も日本整形外科学会員に対し啓蒙活動を継続するとともに，地域骨バンクを中心とした移植ネットワークの構築が必要である．

本邦初の骨バンク設立は 1953 年の天児らが嚆矢とされ，その歴史は意外と古い．しかしその後，残念ながら欧米とは異なり，本邦における骨バンクが発展し

ているとは言いがたい.

1978 年には北里大学の山本・糸満らにより本邦ではじめて非生体ドナーから骨採取が行われたものの, 2000 年になってやっと健康保険法により, 骨移植術に「自家骨以外」の項目が設定され, 同種骨移植が法により認められた. これはあくまで手術手技料であり, 同種骨の採取・処理・保存にかかわる費用は算定できない.

一方, 同じ組織移植である角膜移植はすでに 1980 年に「角膜および腎臓の移植に関する法律」で法のもとに日の目を見ている. 2002 年には「角膜の費用は所定点数に含まれる」とされ, その点数内(29,100 点 2004 年時点)で, 角膜の採取・処理・保存にかかわる費用もその中に含まれていた. さらに同じ組織移植である同種皮膚移植も 2010 年の改定で面積により異なるが, 最大で 28,930 点(¥289,300)が設定された. この点数の中にやはり採取・処理・保存に関わる費用も含まれている. 同種骨移植だけが取り残された状態である.

2010 年に, 改正臓器移植法が制定され, 7 月に施行された. 本人の意思確認は必須でなくなり, 家族の同意でドナーになることが可能となった.

改正臓器移植法施行の直前 6 カ月間で脳死からの臓器移植ドナーはわずか 3 例に過ぎない. 直後の 6 カ月をみてみると, 29 例で何と約 10 倍に増加している. さらに, その約 2/3 に当たる 18 例が組織の提供にまで至っているのである. 骨提供には至っていないが, その理由は全国に骨摘出チームが編成されていないからである. この 18 例のほとんどは骨提供に至るドナーである可能性は極めて高い. すなわち各地域で骨も含めた同種組織のドナーが発生する可能性が高くなったことを意味している. これらを鑑み, まずは各地域に摘出チームを編成することが急務と考えている. もし全国でドナーが発生し, 同種組織が全国に供給できる体制が整えば, 移植組織の採取・処理保存・管理に関する費用の保険収載に向けた活動も本格化できるものと確信している. 日本整形外科学会員のご理解とご協力を賜りたい.

最後にアンケート調査にご協力いただいた各施設担当者各位に深謝する. (文責 蜂谷裕道)

参 考 文 献

1) 神宮司誠也. 整形外科における組織移植の現状(1995-1999 年) —日本整形外科学会認定研修施設を対象としたアンケート集計結果—. 日整会誌 2002 ; 76 : 255-61.
2) 岩本幸英. 整形外科における移植の現状 —アンケート集計結果から—. 日本整形外科学会広報室ニュース 1996 年 28 号.
3) Iwamoto Y, Sugioka Y, Chuman H, et al. Nationwide survey of bone grafting performed from 1980 through 1989 in Japan. Clin Orthp 1997; 335: 292-7.
4) 山本真, 河合伸也. 整形外科における骨移植. 日本整形外科学会広報室ニュース 1992 年 9 号.
5) 蜂谷裕道, 村松孝一, 花村俊太朗他. 同種骨移植の現状. 炎症と免疫 2006 ; 11(5): 81-7.
6) 蜂谷裕道, 森田千里, 村松孝一他. 日本における地域骨銀行の現状. 骨・関節・靱帯 1999; 12(3); 279-84.
7) Hachiya Y, Sakai T, Narita Y, et al. Status of bone bank in Japan. Transplantation Proceedings 1999; 31: 2032-35.
8) 日本整形外科学会移植・再生医療委員会. 整形外科における組織移植と再生医療の現状(2000-2004 年) —日本整形外科学会認定研修施設を対象としたアンケート集計結果—. 日整会誌 2006; 80(7): 469-76.

【平成 22・23 年度委員会メンバー】
担当理事 越智光夫
委員長 水田博志
委員 安達伸生, 関矢一郎, 田中康仁, 中村雅也, 名井 陽, 占部 憲, 蜂谷裕道

5.2　人工骨の市場

人工骨の内外市場調査は技術動向、製品動向等を知る上で開発企業にとっても、研究開発者にとっても極めて重要である。以下に人工骨の製品情報および市場動向に関して矢野経済研究所の最新レポート「2013 年版 メディカルバイオニクス（人工臓器）市場の中期予測と参入企業の徹底分析」から、企業別のデータを除いて引用するので参考としていただきたい。

市場概要

人工骨は、粉砕骨折部位等の骨欠損部補填や骨腫瘍部切除後の補填、脊椎手術 や人工関 節手術で生じた骨欠損部への補填目的として、外科的手術により生体内へ埋め込まれる製品で、一般的適応症例は骨腫瘍、急性・慢性化膿性骨髄炎、関節リウマチ、大腿骨頭無腐性壊死、 脊椎症、椎間板ヘルニア、脊椎分離・すべり症、骨折、変形性関節症等で、整形外科・脳外科を中心に形成外科と胸部外科、耳鼻咽喉科等で採用されている。セラミックス系人工骨は、機能面では非置換型の HAP、β－TCP 等の吸収型（骨に置換される）、リン酸四カルシウム（TeCP）、無水リン酸水素カルシウム(DCPA)、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS） の組成から HAP になる硬化型等に区分され、2013 年度よりコラーゲン含有の骨置換型が上市されてい る。形状面では顆粒・各種スペーサー（腸骨、椎体間スペーサー等）・ブロック、頭蓋骨プレート・ バーホールボタン等各種製品が上市されている。

人工骨の償還価格は、構造、使用目的及び使用部位により、汎用型(6 区分)、専用型(11 区分)及び 特殊型(1 区分)の合計 18 区分に区分され、「専用型・椎体固定用(1 椎体用)」にはチタン合金や PEEK の CAGE が入り（セラミック系以外は脊椎固定システムで市場入力）、その他カスタムメイド人工骨 ではチタン製品も含まれているが、セラミック系のみ市場入力している。

2012/4 における人工骨の償還価格改定では、単純平均で前回比 4.7%ダウン、主力製品の「非吸収 性 顆粒・フィラー」が 5.9%ダウンの 6,100 円、「吸収性顆粒・フィラー」で 4.0%ダウンの 14,300 円、「非吸収多孔体」8.1%ダウンの 14,700 円、「吸収多孔体」5.1%ダウンの 14,900 円、「椎弓・ 棘間用」7.2%ダウンの 38,900 円となった。またセラミックス系を含んだ「椎体固定用 ア 1 椎体用」 が 8.4%ダウンの 174,000 円で、その他カスタムメイド人工骨の価格は単純平均で 4.3%ダウンになっている。

なお、2011 年よりバイオメット・ジャパンの「リジェネレックスオーギュメント」は、「人工骨特殊型」として寛骨臼補填用として機能区分されているが、チタン合金の為市場入力していない。

カスタムメイド人工関節及びカスタムメイド人工骨　償還価格変更表

(単位：円)

品　　目	分　　類	2006/4 月以降	前回比	2008/4 以降	前回比	2010/4 以降	前回比	2012/4 以降	前回比
カスタムメイド人工関節及びカスタムメイド人工骨	（1）カスタメイド人工関節	保険医療機関における購入価格による		保険医療機関における購入価格による		保険医療機関における購入価格による		保険医療機関における購入価格による	
	（2）カスタムメイド人工骨								
	①カスタムメイド人工骨（S）	940,000	-	911,000	96.9%	850,000	93.3%	818,000	96.2%
	②カスタムメイド人工骨（M）	1,040,000	-	1,010,000	97.1%	961,000	95.1%	924,000	96.1%
	③カスタムメイド人工骨（L）	1,110,000	-	1,030,000	92.8%	999,000	97.0%	947,000	94.8%

（資料：厚生労働省発表数値より矢野経済研究所作成）

人工骨　償還価格変更表

（単位：円）

品目	分　　類	基準単位	2006/4 月以降		2007/1 月以降		2007/4 月以降		2008/4 月以降		2010/4 月以降		2011/4 月以降		2012/4 月以降	
				前回比		前回比		前回比		前回比		前回比		前回比		前回比
人工骨	（1）汎用型															
	①非吸収型															
	ア　顆粒・フィラー	1g 当たり	7,080	88.5%					6,630	93.6%	6,480	97.7%			6,100	94.1%
	イ　多孔体	1mL 当たり	17,500	88.4%					16,900	96.6%	16,000	94.7%			14,700	91.9%
	ウ　骨形成促進型	1mL 当たり	62,700	94.9%	56,100	89.5%	49,500	88.2%	49,500	100.0%	45,800	92.5%			45,800	100.0%
	エ　形状賦形型	1mL 当たり	20,800	88.1%					20,400	98.1%	19,500	95.6%			18,300	93.8%
	②吸収型															
	ア　顆粒・フィラー	1g 当たり	15,700	88.2%					15,400	98.1%	14,900	96.8%			14,300	96.0%
	イ　ⅰ多孔体	1mL 当たり	16,900	88.0%					16,400	97.0%	15,700	95.7%			14,900	94.9%
	イ　ⅱ蛋白質配合型												2013/4 以降		14,900	
	（2）専用型															
	①人工耳小骨		15,600	97.5%					15,000	96.2%	13,500	90.0%			12,600	93.3%
	ア　鼓室形成材料															
	ⅰ全置換用															
	ⅱ部分置換用															
	イ　アブミ骨手術材料															
	②開頭穿孔術用		11,500	88.5%					11,300	98.3%	10,400	92.0%			9,920	95.4%
	③頭蓋骨用															
	④喉頭気管用															
	③頭蓋骨・喉頭気管用		57,300						53,200	92.8%	48,900	91.9%			47,100	96.3%
	④椎弓・棘間用		46,900	88.5%					44,800	95.5%	41,900	93.5%			38,900	92.8%
	⑤椎体固定用															
	ア　1 椎体用		216,000	97.3%					207,000	95.8%	190,000	91.8%			174,000	91.6%
	イ　その他		392,000	97.5%					382,000	97.4%	364,000	95.3%			345,000	94.8%
	⑥骨盤用															
	ア　腸骨稜用		84,300	88.5%					79,000	93.7%	75,100	95.1%			69,500	92.5%
	イ　その他		217,000	88.2%					201,000	92.6%	197,000	98.0%			186,000	94.4%
	⑧長管骨骨幹部用		削除		削除		削除		削除		削除					
	⑦肋骨・胸骨・四肢骨用		32,800	88.4%					32,300	98.5%	31,100	96.3%			31,100	100.0%
	⑧椎体骨創部閉鎖用												16,000		16,000	100.0%
	⑨スクリュー併用用												16,000		16,000	100.0%
	（3）特殊型												195,000		195,000	100.0%

（資料：厚生労働省発表数値より矢野経済研究所作成）

市場規模：2012 年度は償還価格改定の影響もあったが、整形領域の症例数増や、脳外科領域の回復で 80 億 39 百万円、2013 年度 82 億 36 百円見込み、吸収性は 2013 年度で 23 億円弱見込みに

セラミックス系人工骨は、人工関節、内固定材、脊椎固定システム、開頭術等の症例数動向をベー スに、人工骨・自家骨の採用比率、自家骨採取後の腸骨スペーサー採用、椎体固定用でのセラミック ス製品と PEEK・Ti CAGE 等の採用比率等が、市場成長率の要因になっている。

この様な中、2012 年度の市場規模は、人工関節症例数の伸び率が比較的高かったことや、大腿骨頚 部骨折のガンマタイプやプレート＆スクリュー等の内固定材：フラクチャーの症例数が安定し、また 開頭術は増加していないが、脳外科での採用比率が高まったことで、前年比 4.9%アップの 80 億 39 百万円の実績で、前年度のマイナス市場から一転プラス実績で、2013 年度も 2.5%アップの 82 億 36 百万円見込みになっている。

同市場は、この 10 年間で 23 億 43 百万円（年平均：2 億 60 百万円）、5 年間では 7 億 83 百万円（年 平均：1 億 96 百万円）の拡大となり、年平均のトレンドから分析される今後 5 年間の市場規模は、償 還価格改定を含め、年平均で 1 億 8 百万円前後の市場拡大になる。

セラミックス系人工骨の 2012 年度実績に対する分野別推移では、整形外科分野では 2.4%アップの 54 億 72 百万円（2013 年度：56 億 61 百万円見込み）、脳外科分野では前年度のマイナス実績から吸収性の採用等もあり、12.5%アップの 24 億 38 百万円（同：24 億 30 百万円）で、流通移管があったが、ほぼ 2010 年度までの水準に戻っている。

セラミックス人工骨分野別推移

（単位：百万円）

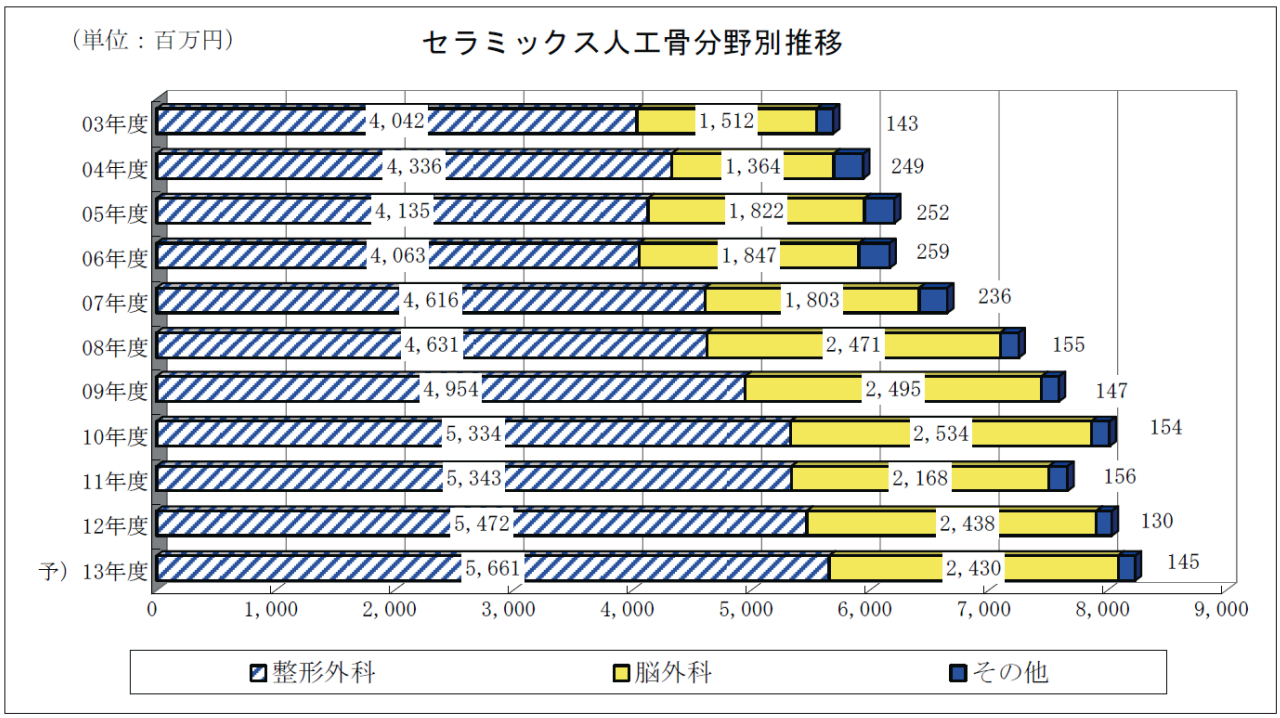
	03 年度	04 年度	05 年度	06 年度	07 年度	08 年度	09 年度	10 年度	11 年度	12 年度	予）13 年度
整形外科	4,042	4,336	4,135	4,063	4,616	4,631	4,954	5,334	5,343	5,472	5,661
脳外科	1,512	1,364	1,822	1,847	1,803	2,471	2,495	2,534	2,168	2,438	2,430
その他	143	249	252	259	236	155	147	154	156	130	145
合計	5,696	5,949	6,209	6,169	6,655	7,256	7,595	8,022	7,667	8,039	8,236

（資料：矢野経済研究所、一部弊社推定含む

セラミックス系人工骨分野別構成比

	03 年度	04 年度	05 年度	06 年度	07 年度	08 年度	09 年度	10 年度	11 年度	12 年度	予）13 年度
整形外科	71.0%	72.9%	66.6%	65.9%	69.4%	63.8%	65.2%	66.5%	69.7%	68.1%	68.7%
脳外科	26.5%	22.9%	29.3%	29.9%	27.1%	34.0%	32.8%	31.6%	28.3%	30.3%	29.5%
その他	2.5%	4.2%	4.1%	4.2%	3.5%	2.1%	1.9%	1.9%	2.0%	1.6%	1.8%
合計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

（資料：矢野経済研究所、一部弊社推定含む）



（資料：矢野経済研究所、一部弊社推定含む）

セラミックス系人工骨の材料タイプ別推移では、吸収置換型がここ数年 PEEK CAGE との併用症例増や採用部位の拡大等もあり、9.2%アップの 20 億 80 百万円（2013 年度：22 億 83 百万円）で、トータル市場に対して 25.9%まで構成比が高まっている。

非置換材料（HAP・アルミナ）は、前年度の脳外科領域マイナス実績から回復したことで、2012 年 度は前年比 4.8%アップの 47 億 90 百万円（2013 年度：47 億 70 百万円見込み）になっているが、ト レンドとしては伸びがなく、硬化型は 1.9%ダウンの 11 億 69 百万円（2013 年度：11 億 83 百万円見 込み）で、2008 年度から右下がりの市場トレンドになっている。

セラミックス系人工骨　タイプ別販売金額推移

(単位：百万円)

人工骨の種類	02 年度	03 年度	04 年度	05 年度	06 年度	07 年度	08 年度	09 年度	10 年度	11 年度	12 年度	予)13 年度
非置換材料（HAP）	3,680	3,697	3,595	3,872	3,992	4,282	4,475	4,807	5,112	4,570	4,790	4,770
吸収置換型	500	650	1,000	1,100	1,200	1,300	1,400	1,500	1,620	1,905	2,080	2,283
硬化型	1,300	1,300	1,300	1,175	977	1,073	1,381	1,288	1,290	1,192	1,169	1,183
蛋白質含有	35	49	54	62	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	5,515	5,696	5,949	6,209	6,169	6,655	7,256	7,595	8,022	7,667	8,039	8,236
前年比	104.3%	103.3%	104.4%	104.4%	99.4%	107.9%	109.0%	104.7%	105.6%	95.6%	104.9%	102.5%

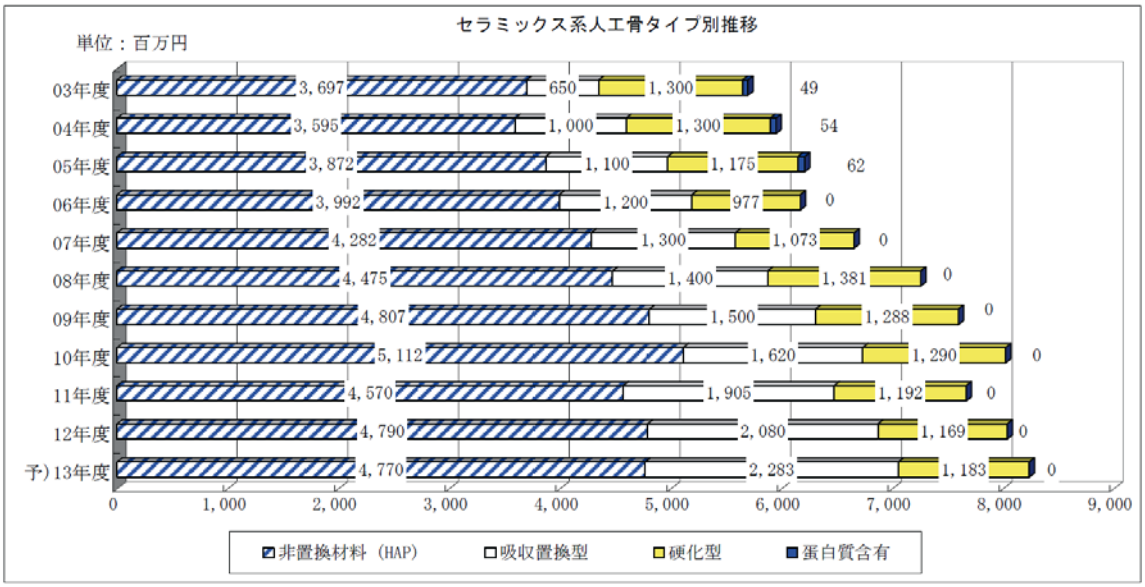
（資料：矢野経済研究所、一部弊社推定含む）

セラミックス系人工骨　タイプ別構成比

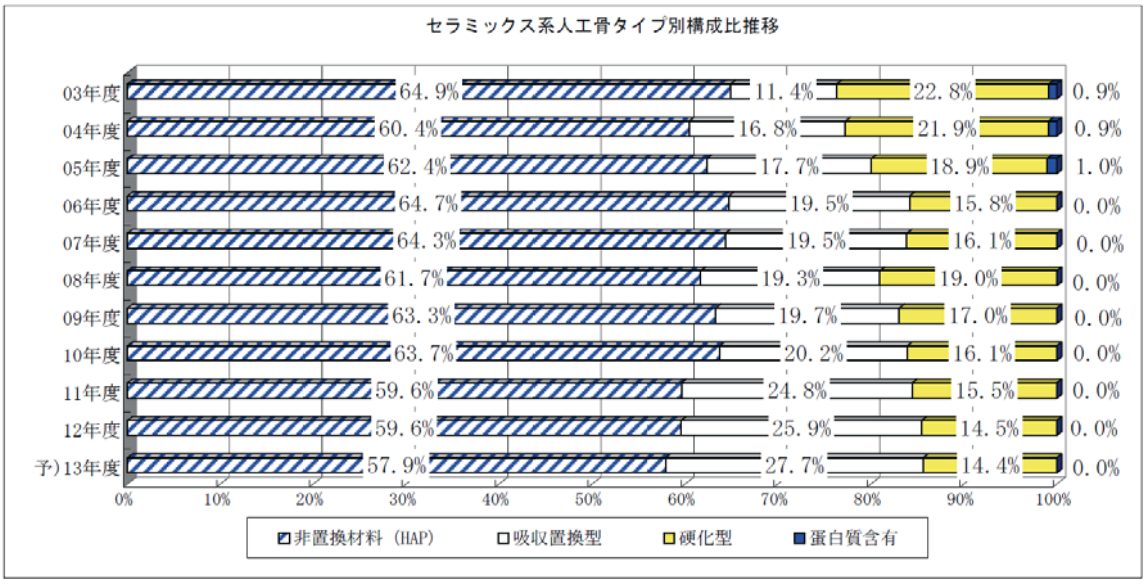
(単位：百万円)

人工骨の種類	02 年度	03 年度	04 年度	05 年度	06 年度	07 年度	08 年度	09 年度	10 年度	11 年度	12 年度	予)13 年度
非置換材料（HAP）	66.7%	64.9%	60.4%	62.4%	64.7%	64.3%	61.7%	63.3%	63.7%	59.6%	59.6%	57.9%
吸収置換型	9.1%	11.4%	16.8%	17.7%	19.5%	19.5%	19.3%	19.7%	20.2%	24.8%	25.9%	27.7%
硬化型	23.6%	22.8%	21.9%	18.9%	15.8%	16.1%	19.0%	17.0%	16.1%	15.5%	14.5%	14.4%
蛋白質含有	0.6%	0.9%	0.9%	1.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
合計	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

（資料：矢野経済研究所、一部弊社推定含む）



（資料：矢野経済研究所、一部弊社推定含む）



（資料：矢野経済研究所、一部弊社推定含む）

セラミックス系人工骨の市場は HOYA、日本特殊陶業、オリンパステルモバイオマテリアル、コバレントマテリアル、京セラメディカル、クラレ、カタリメディックの国産メーカーによって市場形成されている。

上記のうち、HOYA は HAP、硬化型、吸収型にコラーゲン含有の骨置換型：吸収型、日本特殊陶業は HAP、硬化型に 2014 年度より吸収型の販売開始予定、コバレントマテリアル、クラレが HAP、オリン パステルモバイオマテリアルとカタリメディックが吸収型の製造になっている。

また、同市場の流通面では、人工骨の単独症例もあるが、中心は骨欠損部への補填目的として、他 のインプラント材（人工関節、内固定材、脊椎固定システム、脳外科インプラント）との併用症例が 中心になる為、上記製造メーカーのうち、HOYA は関連販売会社 HOYA Technosurgical 以外に、整形大 手の日本ストライカーへの OEM 供給の他、スパイン企業への特定品種の供給や既存製品の供給、日本 特殊陶業は各製品タイプの OEM 供給、カタリメディックとクラレメディカルも整形外科インプラント 企業、京セラメディカルは J&J デピューシンセス CMF/コッドマンに頭蓋骨用のカスタムメイド人工骨 を供給している。

その一方、整形外科と脳外科領域に区別した提携が行われたことで、販売提携の移管がある一方、整形インプラントメーカーでの同製品売上規模や販売効率から、提携を解消している企業もある。

セラミックス系人工骨分類と販売元企業

分類	成分	販売元企業
非置換材料	HAP	HOYA Technosurgical（旧HOYA ペンタックス）
		オリンパス テルモ バイオマテリアル
	【Ca5（PO4）3OH】	日本ストライカー：HOYA Technosurgical
		クラレ：ジンマー
		京セラメディカル:HOYA Technosurgical、京セラメディカル
		J&J デピューシンセス コッドマン：京セラメディカル
（一部は置換）	HAP＋β－TCP	日本メディカルネクスト（旧：小林メディカル）：日本特殊陶業
		日本エム・ディ・エム：日本特殊陶業
		瑞穂医科工業：日本特殊陶業
		エム・エム・ティー
	結晶化ガラス	(ﾃｸﾉﾒﾃﾞｨｯｸ)
	【Ca10(PO4)6(OH)2】	
吸収置換型材料	β－TCP	オリンパス テルモ バイオマテリアル
	（β－リン酸三ｶﾙｼｳﾑ）	HOYA Technosurgical
	【Ca3（PO4）2】	バイオメット・ジャパン：カタリメディック（βボーン）
		ジンマー：カタリメディック（Ostinato）
		日本特殊陶業（セリボーンH）
	HAP+コラーゲン	HOYA Technosurgical（リフィット）
硬化型材料	α－TCP	HOYA Technosurgical
		日本ストライカー：HOYA Technosurgical
	リン酸四カルシウム（TeCP）、無水リン酸水素カルシウム(DCPA)、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)	日本メディカルネクスト（旧：小林メディカル）：日本特殊陶業
		日本エム・ディ・エム：日本特殊陶業
		瑞穂医科工業：日本特殊陶業
蛋白質含有材料	コラーゲン、HAP、β－TCP	ジンマー（2006年度に販売中止）

セラミックス人工骨新製品

企業名	販売名・区分	
カタリメディック	メディボーン60	078　人工骨　(1)汎用型　②吸収型　ア　顆粒・フィラー
	メディボーン60	078　人工骨　(1)汎用型　②吸収型　イ　多孔体　i　一般型
	メディボーン：メディボーンGR	078　人工骨　(1)汎用型　②吸収型　ア　顆粒・フィラー
	メディボーン：メディボーンBL	078　人工骨　(1)汎用型　②吸収型　イ　多孔体　i　一般型
	骨補填材B3	078　人工骨　(1)汎用型　②吸収型　ア　顆粒・フィラー
HOYA：HOYA Technosurgical	リフィット	078　人工骨　(1)汎用型　②吸収型　イ　多孔体　ii　蛋白質配合型
日本特殊陶業	セリボーン-H	078　人工骨　(1)汎用型　②吸収型　ア　顆粒・フィラー
	セリボーン-H	078　人工骨　(1)汎用型　②吸収型　イ　多孔体　i　一般型
クラレ	リジェノス（一端凸円柱）	078　人工骨　(2)専用型　⑦肋骨・胸骨・四肢骨用

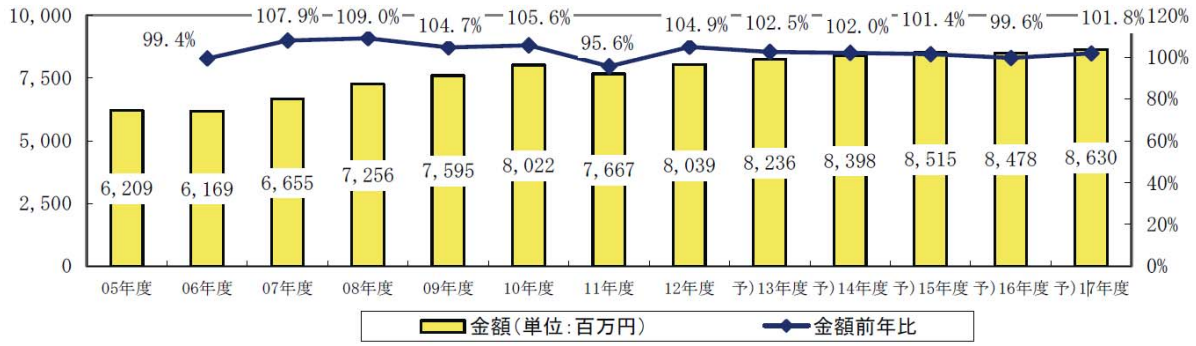
（資料：矢野経済研究所、一部弊社推定含む）

人工骨＜セラミック＞実績及び予測

（単位：百万円）

年度	2005 年度	2006 年度		2007 年度		2008 年度		2009 年度		2010 年度		2011 年度	
			前年比		前年比		前年比		前年比		前年比		前年比
金額	6,209	6,169	99.4%	6,655	107.9%	7,256	109.0%	7,595	104.7%	8,022	105.6%	7,667	95.6%

2012 年度		(予)2013 年度		(予)2014 年度		(予)2015 年度		(予)2016 年度		(予)2017 年度	
	前年比		前年比		前年比		前年比		前年比		前年比
8,039	104.9%	8,236	102.5%	8,398	102.0%	8,515	101.4%	8,478	99.6%	8,630	101.8%



人工骨＜セラミック＞(牛骨含む)市場推移と前年比伸長率

6. 結果および総括

1980 年代に臨床使用が始まったセラミックス人工骨は、2000 年代には高気孔率、高連通性、3 重気孔構造など、ミクロ～マクロ気孔構造の制御によって高機能化がはかられてきた。2010 年代には、異方性（一軸配向性）の気孔構造を持つ製品やコラーゲン・リン酸カルシウムのハイブリッド製品が上市するなどさらに多彩な製品が臨床使用できるようになってきている。一方、リン酸カルシウム骨ペーストやチタン、PEEK などのカルシウム系以外の材料に関しても臨床的に一定の役割を担うようになってきているのが近年の流れと言うことができよう。

基礎研究に関する文献調査では、複合材料に関する注目度が高く、焼結セラミックスに続く材料の開発を目指す研究が進められている様である。セラミックスに関するものでは、生体活性セラミックスの溶解性と生物学的な特性の関係など、高機能なマテリアルに関する研究が多く行われているようである。

臨床研究の報告では、やはりセラミックス人工骨についての報告が多く見られ、特に骨欠損の補填や関節固定、脊椎固定に用いたものが多い。比較的新しい、高連通性の多孔質構造を有する HA、βTCP の人工骨に関する良好な臨床成績が報告されており、大きな有害事象は無く臨床的には有用なマテリアルであると結論づけられている。骨ペーストに関する論文では半数が脊椎での使用成績であり、最近、普及してきている椎体形成術での使用が注目されている。また、骨ペーストに抗生剤を混和して抗生剤を徐放することにより、感染性の骨疾患の治療に用いる方法が海外からも報告されている。

成形技術では　従来は方法が比較的限られていたが、近年になり、マイクロメートルオーダーからミリメートルオーダーにいたる様々なスケールで、形状を制御する技術が登場しており、今後の人工骨の製造やテーラーメイド加工などに応用されることが期待される。

特許の調査においても多数の発明が出願されているが、中でも、「生体親和性」、（特に「組織再生促進」「組織侵入又は侵入置換」「分解吸収性」）および「物理化学的特性」（特に「強度および寿命」「薬効成分の徐放」「弾力性又は柔軟性」）についての発明が多くを占めていた。材料に関する出願では、「無機材料」「天然系高分子」「合成高分子」「金属材料」の順で多く、「無機材料」の内訳は、「リン酸カルシウム系」が大半を占める。「天然系高分子」の内訳は、「タンパク質又はポリペプチド」「生体組織、細胞」「多糖類」の順で多かった。すなわち引き続き開発の中心はリン酸カルシウム系セラミックスであるが、目的としては再生医療への用途が大きな関心事になっているようである。

人工骨製品は整形外科や脳神経外科、口腔外科、形成外科、耳鼻咽喉科等で各種の製品が上市され、ここ数年も引き続き新たな品種を増加させている。2013 年にはコラーゲンとセラミックスの複合体による吸収置換型人工骨が新しく上市されている。

日本整形外科学会の最近の調査（2005-2009 年）では、骨移植機会における人工骨の使用割合は 41%と、それ以前に比べ変化ないが、人工骨移植の総数は増加していると考えられている。人工骨の使用目的は、脊椎手術が 44%と最も多く、以下骨空洞充填、人工関節手術が続き、脊椎での使用が増加傾向であった。

市場規模としては償還価格の引き下げの影響で伸び悩んでいるものの、整形外科領域での使用増加を受けて引き続き漸減傾向が続いている。

VI. 参考情報

これまでに公表されたカスタムメイドインプラント関連医療機器審査管理室長通知

平成２２年１２月１５日付薬食機発１２１５第１号
平成２３年１２月７日付薬食機発１２０７第１号
平成２４年１１月２０日付薬食機発１１２０第５号

薬食機発１２１５第1号
平成２２年１２月１５日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。

今般、関節軟骨再生、神経機能修復装置及び整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントの評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対しご周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・ＩＶＤ工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長あて送付することを申し添えます。

記

１．　評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。

２．　個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

（別添３）

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

１．はじめに

整形外科領域においては、生体植え込み型のインプラントは、薬事法上の医療機器として一定の幅、長さ、厚さ等が規定され、力学的安全性や生物学的安全性が確認された既製品として広く臨床応用され、我が国の医療及び国民の生活の質の向上に貢献している。しかし、患者の骨格及び骨形状には個体差があり、また患者個々の骨格構造及び症状等によっては既製品のインプラントでは対応できない場合がある。このような場合において、優れた個体適応性を有するインプラント、いわゆるカスタムメイドインプラントが必要とされる。カスタムメイドインプラントを臨床応用することは、優れた固定性、機能再建が可能となり手術成績の向上、低侵襲手術の実現、再手術の減少、早期リハビリテーションの実現、早期社会復帰等患者や医療関係者にとって有益である。

骨接合材料カスタムメイドインプラントが求められている背景には、インプラント製品の用途の多様化、開発コンセプトの複合化、製品の構造、表面処理等技術の高度化等から生体親和性の高いインプラントの開発が可能となってきていることがある。また臨床的にも通常のインプラントより医学的に優れた生体適合性を有するインプラントが求められている。特に、症例に応じて個別の要求を満足するインプラント、すなわち症例に必要とされた加工を加えた個体適応性に優れたカスタムメイドインプラントの臨床応用を通じて、患者、医療関係者の必要性を満たすことで、長期にわたり優れた臨床成績を獲得することは、患者及び医療関係者のみならず医療経済上も有益であると考える。

カスタムメイドインプラントの対象としては、骨接合材料、人工関節等が考えられるが、本評価指標におけるカスタムメイドインプラントの範囲は、臨床的必要性が高い骨接合材料を中心に行い、基本的なカスタムメイドインプラントの必要事項を定めた。

また、人工股関節、人工骨頭、人工膝関節、人工肩関節、人工肘関節といった人工関節において様々な関節の骨形状に適応し、重大な骨欠損及び変形骨等に対して最適に成形されたインプラントが必要とされているため、これらの適応範囲、構造学的、力学的観点及び三次元構造等未解決の諸問題について今後さらなる検討が必要であると考えられた。

２．本評価指標の対象

本評価指標は、整形外科用インプラントのうち、金属製骨接合材料（骨プレート、骨端プレート、髄内釘、Compression Hip Screw（CHS)、ショートフェモラルネイル及び骨ねじ等）を対象とする。

本評価指標においてカスタムメイドインプラントとは、患者個々の骨形状にあわせて基礎となる既製品の形状の一部変更したインプラントであって、承認書にその旨が記載されたものを対象とする。したがって、特定保険医療材料として、悪性腫瘍や再置換用等に用いられるカスタムメイド人工関節、カスタムメイド人工骨とは異なるものである。

なお、製造方法が基礎となる既製品と異なる場合については、本評価指標の対象としない。

３．本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい整形外科用インプラントを対象とするものであることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改定されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

カスタムメイドインプラントの評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を持って柔軟に対応することが必要である。

また、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

４．カスタムメイドインプラントの承認申請書の記載事項

（１）形状、構造及び原理

「形状、構造及び原理」に、カスタムメイドインプラントを作成し得る範囲を基礎となる既製品と区別し、明確に記載すること。

（２）使用目的、効能又は効果

カスタムメイドインプラントは、次の場合に使用することができることとする旨を「使用目的、効能又は効果」に記載しておくこと。

① 医師が、既製品では十分な治療効果が得られないと判断した場合

② 医師が、既製品を使用した場合に比べ、大きな治療効果が得られると判断した場合

（３）その他

備考欄に「カスタムメイドインプラントを含む」と記載すること。

５．カスタムメイドインプラントの評価

（１）製造技術の評価

基礎となる既製品での製造方法により製造可能であることを示すこと。

（２）安全性の評価

カスタムメイドインプラントに必要な素材の基礎的な安全性（生物学的安全性等）を示すこと。既承認品のデータを用いることで省略する場合はその旨を説明すること。

（3）力学的安全性の評価

力学的安全性は、基礎となる既製品に比べて劣らないことを示すこと。その方法として、以下に事例を示す。

① 各製品のガイドライン等に従い、力学試験又はFinite Element Analysis(FEA)により力学的安全性を示す。

② カスタムメイドインプラントの寸法が基礎となる既製品の範囲内である場合は、その旨を説明することにより、力学的安全性に関する資料は省略できる。

③ カスタムメイドインプラントが基礎となる既製品より、力学的に安全側への変更であることが明らかである場合は、その旨を以下の事例を参考に説明することにより、力学的安全性に関する資料は省略できる。

a）骨プレート

イ　幅の増加

ロ　厚さの増加

ハ　長さの変更

ニ　穴数の減少

ホ　穴位置の変更（長軸方向の変更は、両端方向。短軸方向は、中心へよせる。穴間距離は変更しない。）

b）骨端プレート

イ　幅の増加

ロ　厚さの増加

ハ　長さの変更

ニ　穴数の減少

ホ　穴位置の変更（長軸方向の変更は、両端方向。短軸方向は、中心へよせる。穴間距離は変更しない。）

c）髄内釘

イ　長さの減少

ロ　直径の増加

ハ　湾曲の曲率の減少

ニ　回旋防止横止めスクリュー穴の減少

d）CHS

イ　幅の増加

ロ　厚さの増加

ハ　長さの変更

ニ　穴数の減少

ホ　穴位置の変更（長軸方向の変更は、両端方向。短軸方向は、中心へよせる。穴間距離は変更しない。）

e）ショートフェモラルネイル

イ　長さの減少

ロ　直径の増加
ハ　ネイル部の曲率の減少（最大適合）
ニ　回旋防止横止めスクリュー穴の減少

６．製造販売業者による準備と対応

製造販売業者は、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号、QMS 省令）、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(平成 16 年厚生労働省令第 136 号、GQP 省令)、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 135 号、GVP 省令）又は医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成 17 年厚生労働省令第 38 号、GPSP 省令）に基づく文書に、以下の事項を適切に記載し、これを遵守すること。

（１）カスタムメイドインプラントの設計

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づいて承認の範囲内でカスタムメイドインプラントの設計を行うこと。

（２）製造販売業者が保管すべき資料

製造販売業者は、カスタムメイドインプラントを製造し、仕様を作成した医師に販売・授与するに当たり以下の資料を保管しておくこと。

① 仕様を作成した医師名
② 医師が作成した仕様書（患者の骨形状のデータを含む。）
③ 骨形状のデータに適合した設計になっていることを確認できる資料
④ 設計段階又は最終製品において、製品の形状が仕様書を満たすことを医師が確認したことを示す資料

（３）有効性の評価

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づきカスタムメイドインプラントを臨床応用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得て設計したカスタムメイドインプラントと患者の骨形状を比較検討し、臨床的有効性について評価すること。

（４）市販後調査

製造販売業者は、医師の協力を得てカスタムメイドインプラントの臨床使用後、その適応性の評価及び不具合情報等を収集し、必要に応じて承認事項一部変更承認申請や安全対策措置等を行うこと。

７．使用上の注意

製造販売業者は、使用上の注意等に以下のことを記載すること。

① カスタムメイドインプラントは、既製品では十分な治療効果が得られない又は既製品を使用した場合に比べ、大きな治療効果が得られると医師が判断した場合のみに使用できること。

② カスタムメイドインプラントを使用する際にはあらかじめ担当医が仕様書を作成すること。
③ 医師は、仕様書を作成する際には、承認の範囲内で骨形状に適合させることで、カスタムメイドインプラントが軟部組織（神経、血管、筋肉等）と干渉しないよう及び関節周囲では関節の可動域制限の原因とならないよう考慮すること。
④ 医師は、仕様書を製造販売業者に提供すること。
⑤ 医師は、カスタムメイドインプラントを使用する前に、設計段階及び最終段階において、当該カスタムメイドインプラントが仕様書の内容を満たしていることを確認すること。
⑥ 医師は、製品の不具合や術中の臨床上の問題等により、カスタムメイドインプラントが使用できない事態に備え、既製品での対応を考慮した手術計画を準備する等あらかじめ対策を施すこと。
⑦ カスタムメイドインプラントは、患者個々に適合するよう設計されているため、使用しなかった場合でも他の患者に流用しないこと。
⑧ 医師は、カスタムメイドインプラントを使用するにあたり、使用の前後において、設計したカスタムメイドインプラントと患者の骨形状を比較検討し、臨床的有効性について評価すること。
⑨ 医師は、カスタムメイドインプラントの臨床使用後、その適合性の評価及び不具合情報等を収集し、製造販売業者に速やかに報告すること。
⑩ 医師は、仕様書を診療録等の患者記録とともに適切に保管すること。

薬食機発１２０７第1号
平成２３年１２月７日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。

今般、歯周組織治療用細胞シート、整形外科用カスタムメイド人工股関節及びコンピュータ診断支援装置の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対しご周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・ＩＶＤ工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長あて送付することを申し添えます。

記

１．　評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。

２．　個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

（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

１．はじめに

整形外科領域において、体内埋め込み型のインプラント（薬事法上の医療機器）は、力学的安全性、生物学的安全性及び有用性が確認された既製品として広く臨床応用され、我が国の医療及び国民の生活の質の向上に貢献している。しかし、臨床的に患者の骨格及び骨形状には個体差があり、既製品インプラントでは対応できない場合が報告されている。個体への優れた適合性を有するインプラント、いわゆるカスタムメイドインプラントは、生体との不適合の問題を解決する手段として必要とされている。

カスタムメイドインプラントは、患者個人に適合可能なことから骨温存治療の実現、適合性と固定性の獲得、低侵襲手術の実現、優れた機能再建、耐用年数の向上、早期リハビリテーションと早期社会復帰及び再手術の減少などの優れた利点が期待される。すなわち、症例に応じて個別の要求を満足するカスタムメイドインプラントの臨床応用を通じて、患者、医療関係者の必要性を満たし優れた臨床成績を獲得することは、患者及び医療関係者のみならず医療経済上においても有益と考えられる。これらの臨床的ニーズに対応し、カスタムメイドインプラントを製造可能とする革新的技術の著しい進歩が見られ、より安全かつ優れた生体親和性インプラントの製造が可能となってきている。

カスタムメイドインプラントの対象としては、人工関節、骨接合材料等が考えられるが、その中でも人工股関節、人工膝関節、人工肩関節、人工肘関節等の人工関節については、臨床上、様々な関節の骨形状に適応し、重大な骨欠損、変形骨等に対して最適に成形されたカスタムメイドインプラントが必要とされる代表例である。本評価指標においては、臨床的必要性が高い人工股関節について、カスタムメイド人工股関節の必要事項を定めた。

２．本評価指標の対象

本評価指標は、整形外科用インプラントのうち、人工股関節（人工骨頭を含む。）を対象とする。本評価指標におけるカスタムメイド人工股関節（custom-made artificial hip joint prosthesis）の定義は、既製品を基礎として患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要最小限の形状付与（ミニマリーモディファイド）することによって生体適合性、固定性などを向上させた人工股関節とする。

３．本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい整形外科用人工股関節（人工骨頭を含む。）を対象とするものであることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改定されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

カスタムメイド人工股関節の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

また、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

４．カスタムメイド人工股関節の承認申請書の記載事項

（１）形状、構造及び原理

「形状、構造及び原理」に、カスタムメイド人工股関節を作製し得る範囲を基礎となる既製品と区別し、明確に記載すること。

（２）使用目的、効能又は効果

カスタムメイド人工股関節は、次の場合に使用することとする旨を「使用目的、効能又は効果」に記載しておくこと。

① 医師が、既製品では十分な治療効果が得られないと判断した場合

② 医師が、既製品を使用した場合に比べ、大きな治療効果が得られると判断した場合

（３）品目仕様

製品の製造と構造に関して、基礎となる既製品と同等以上の性能を有することを示す製造技術基準を記載する。

（４）その他

① カスタムメイド人工股関節の基礎となる既製品のデータを記載すること。

② 医師が作成する仕様書の様式(案)を添付すること。

５．カスタムメイド人工股関節の評価

（１）製造技術の評価

基礎となる既製品と同一又は自社が既に承認を得ている既製品との比較において同等以上の製造技術であることを示すこと。

（２）安全性の評価

カスタムメイド人工股関節に必要な素材の基礎的な安全性（生物学的安全性等）は、既製品と同等以上であることを示すこと。なお、既製品のデータ及び科学的根拠を示すことで省略することも可能である。また、臨床的に高機能性や耐久性などが必要とされると判断される場合には、人工股関節製品で承認されている同種の生体材料のデータ及び科学的根拠を示すこと。

（３）力学的安全性の評価

カスタムメイド人工股関節の寸法が基礎となる既製品の範囲内、又は力学的安全性が劣らない旨を示すことにより、力学的安全性に関する資料は省略できる。

既製品に比べ力学的安全性が劣らないことを示す方法は以下の通り。

① カスタムメイド人工股関節が、基礎となる既製品より力学的に安全な方向への変更である場合は、その旨を別表に示したカスタム化の項目を参考に記載することにより、力学的安全性に関する試験は省略できる（既に承認を取得した自社製品の試験データを用いることも可能。）。

② カスタムメイド人工股関節で構造学的に負荷がかかる部位の改良が必要とされる場合は、ガイドライン等に従い、力学的安全性を担保可能なことを力学的試験にて示すこと（既に承認を取得した自社製品の試験データを用いることも可能。）。

６．製造販売業者による準備と対応

製造販売業者は、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成 16 年厚生労働省令第 169 号、QMS 省令)、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(平成 16 年厚生労働省令第 136 号、GQP 省令)、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成 16 年厚生労働省令第 135 号、GVP 省令)又は医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成 17 年厚生労働省令第 38 号、GPSP 省令)に基づく文書に、下の事項を適切に記載し、これを遵守すること。

（１）カスタムメイド人工股関節の設計

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づいて承認の範囲内でカスタムメイド人工股関節の設計を行うこと。

（２）製造販売業者が保管すべき資料

製造販売業者は、カスタムメイド人工股関節を製造し、仕様を作成した医師に販売・授与するに当たり以下の資料を保管しておくこと。

① 仕様を作成した医師名
② 医師が作成した仕様書（患者の骨形状のデータを含む。）
③ 骨形状のデータに適合した設計になっていることを確認できる資料
④ 設計段階又は最終製品において、製品の形状が仕様書を満たすことを医師が確認したことを示す資料

（３）有効性の評価

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づきカスタムメイド人工股関節を臨床応用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得て設計したカスタムメイド人工股関節と患者の骨形状を比較検討し、臨床的有効性について評価すること。

（４）市販後調査

製造販売業者は、医師の協力を得てカスタムメイド人工股関節の臨床使用後、その評価及び不具合情報等を収集し、必要に応じて承認事項一部変更承認申請や安全対策措置等を行うこと。

７．使用上の注意

製造販売業者は、使用上の注意等に以下のことを記載すること。

① カスタムメイド人工股関節は、既製品では十分な治療効果が得られない又は既製品を使用した場合に比べ、大きな治療効果が得られると医師が判断した場合のみに使用できること。
② カスタムメイド人工股関節の必要性と臨床効果につき患者に説明し同意を得ること。

③ カスタムメイド人工股関節を使用する際にはあらかじめ担当医が仕様書を作成すること。
④ 医師は、カスタム化が必要とされる項目を明確化した仕様書を製造販売業者に提供すること。
⑤ 医師は、カスタムメイド人工股関節を使用する前に、設計段階及び最終段階において、当該カスタムメイド人工股関節が仕様書の内容を満たしていることを確認すること。
⑥ 医師は、製品の不具合や術中の臨床上の問題等により、カスタムメイド人工股関節が使用できない事態に備え、既製品での対応を考慮した手術計画を準備する等あらかじめ対策を施すこと。
⑦ 医師は、臨床的有効性について評価し、不具合情報等を収集し、製造販売業者に速やかに報告すること。
⑧ カスタムメイド人工股関節は、患者個々に適合するよう設計されているため、使用しなかった場合でも他の患者に流用しないこと。
⑨ 医師は、仕様書を診療録等の患者記録とともに適切に保管すること。

別表　カスタム化の項目

1. 寛骨臼コンポーネント

(1)＜寛骨臼シェル（ソケット）＞

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした部分的な体積の増加、辺縁の支持性の改善、厚さの増加、直径の最適化、骨接触面の曲率の最適化および表面処理領域の最適化）
- ねじ穴位置、穴数および穴形状の最適化
- スパイク、ペグおよびフィンの位置と数の最適化

(2)＜セメントレスポリエチレンライナー＞

- ポリエチレンの形状付与（辺縁部形状、ポリエチレン形状の最適化）

(3) ＜セメントポリエチレンソケット＞

- ポリエチレンの形状付与（辺縁部などの形状の最適化）

2. 大腿骨ステム

(1)＜近位部＞

セメントレスステム

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした近位外側、内側および前後における部分的な形状とカラー形状の最適化）
- 骨形状への適合に伴う表面処理領域の最適化
- ネック長、頚体角および前捻角の最適化

セメントステム

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした近位外側、内側および前後における部分的な形状の最適化カラー形状の最適化）
- 表面処理の付与（セメント固定に必要とされる範囲の最適化）
- ネック長、頚体角および前捻角の最適化
- ステムの横止めスクリュー穴及び大転子固定用穴の最適化

(2)＜遠位部＞

セメントレスステム

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした遠位の長さ、太さおよび弯曲の最適化）
- 表面処理の付与（骨誘導・骨伝導に必要とされる範囲の最適化）
- ステムの横止めスクリュー穴及び大転子固定用穴の最適化

セメントステム

- 形状付与（骨形状との適合を目的とした遠位の長さ、太さ及び弯曲の最適化）

(3) 構造学的に負荷のかかる部位の必要とされる高生体適合性、高耐久性の最適化

- 力学的安全性が担保されること（既製品で承認されている範囲の安全性を担保すること）

薬食機発１１２０第５号
平成２４年１１月２０日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。

今般、整形外科用カスタムメイド人工膝関節及び RNA プロファイリングに基づく診断装置の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対し御周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・ＩＶＤ工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長宛て送付することを申し添えます。

記

１．　評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。

２．　個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項についてあらかじめ検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましいこと。

（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

１．はじめに

整形外科領域において、体内埋め込み型のインプラント（薬事法上の医療機器）は、広く臨床応用され、我が国の医療及び国民の生活の質の向上に貢献している。しかし、臨床的に既製品インプラントでは対応できない様々な関節の骨形状、重大な骨欠損、変形骨、再置換などが報告されている。これらの臨床的ニーズと問題点を解決する手段として、いわゆるカスタムメイドインプラントが必要とされている。

カスタムメイドインプラントは、患者個人に対して優れた適合性を有することから、骨温存治療の実現、適合性と固定性の獲得、低侵襲手術の実現、優れた機能再建、耐用年数の向上、早期リハビリテーションと早期社会復帰及び再手術の減少などの利点が期待される。特に、膝関節は、人の生活の基礎となる体幹の支持、歩行確保などに欠かせない身体組織であるため、カスタムメイドインプラント人工膝関節により優れた臨床成績を得られれば、患者及び医療関係者を含め医療経済上においても有益と考えられる。

また、カスタムメイドインプラント人工膝関節を製造可能とする技術の著しい進歩により、より安全かつ優れた生体親和性インプラントの製造が可能となってきている。

本評価指標においては、臨床的必要性が高い人工膝関節について、カスタムメイド人工膝関節の品質、有効性及び安全性に関する必要事項及び承認申請に際し留意すべき事項を定めた。

２．本評価指標の対象

本評価指標は、整形外科用インプラントのうち、人工膝関節を対象とする。ただし、片側型人工膝関節は対象としない。本評価指標におけるカスタムメイド人工膝関節（custom-made artificial knee joint prosthesis）の定義は、既製品を基礎として患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要最小限の形状付与（ミニマリーモディファイド）することによって生体適合性、固定性などを向上させた人工膝関節とする。ただし、摺動面の形状変更は既製品との形状の相似を保つ場合を除き対象としない。

３．本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい整形外科用人工膝関節（片側型人工膝関節を除く。）を対象とするものであることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の更なる技

術革新や知見の集積等を踏まえ改定されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

カスタムメイド人工膝関節の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

また、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

４．カスタムメイド人工膝関節の承認申請書の記載事項

製造販売業者は基礎となる既製品（既承認品及び同時申請品を含む。）を基にカスタムメイド人工膝関節を作製し得る範囲を指定して申請すること。

（１）形状、構造及び原理

「形状、構造及び原理」に、カスタムメイド人工膝関節を作製し得る範囲を基礎となる既製品と区別し、明確に記載すること。

（２）使用目的、効能又は効果

カスタムメイド人工膝関節は、次の場合に使用することができることとする旨を「使用目的、効能又は効果」に記載しておくこと。

① 医師が、既製品では不適合な部分が存在するため十分な治療効果が得られないと判断した場合

② 医師が、既製品を使用した場合に比べ、より大きな治療効果（生体適合性や固定性の向上）が得られると判断した場合

（３）品目仕様

製品の製造方法と構造に関して、基礎となる既製品と同等の又は基礎となる既製品を上回る性能を有することを示す製造技術基準を記載すること。

（４）その他

① カスタムメイド人工膝関節の基礎となる既製品のデータを記載すること。

② 医師が作成する仕様書の様式(案)を添付すること。

５．カスタムメイド人工膝関節の評価

（１）製造技術の評価

基礎となる既製品と同一又は自社が既に承認を得ている既製品との比較において同等以上の製造技術であることを示すこと。

（２）物理的、化学的特性及び生物学的安全性の評価

カスタムメイド人工膝関節に使用する材料の生物学的安全性等は、既製品と同等以上

であることを示すこと。なお、既製品のデータ及び科学的根拠を示すことで、当該試験の実施を省略することも可能である。また、臨床的に高機能性や耐久性などが必要と判断される場合には、人工膝関節製品で承認されている同種の生体材料のデータ及び科学的根拠を示すこと。

（３）機械的安全性の評価

カスタムメイド人工膝関節の寸法が基礎となる既製品の範囲内、又は力学的強度が劣らない旨を示すことにより、機械的安全性に関する試験の実施を省略することも可能である。

既製品に比べ力学的強度が劣らないことを示す方法は以下の通り。

① カスタムメイド人工膝関節が、基礎となる既製品より力学的に安全な方向への形状等の変更である場合は、その旨を別表を参考に記載することにより、機械的安全性に関する試験を省略することが可能である（既に承認を取得した自社製品の試験データを用いることも可能。）。

② カスタムメイド人工膝関節で構造的に負荷がかかる部位の改良が必要とされる場合は、ガイドライン等に従い、力学的強度が担保可能であることを力学的試験等にて示すこと（既に承認を取得した自社製品の試験データを用いることも可能。）。

別表　　カスタム化の項目

Fixed CR（cruciate retaining）型と PS（posterior stabilized）型で直接固定型（セメントレス）と間接固定型（セメント）に適応する。

なお、Mobile 型人工膝関節は、本評価指標には含まれない。

また、Hinge 型人工膝関節のヒンジ部分は含まれない。

関節摺動面の形状変更は含まない。

１．大腿骨コンポーネント

大腿骨コンポーネントの形状付与（骨欠損等に対する付加構造で、骨形状との適合性を改善するための部分的な形状付与を目的とする）

骨との接触面形状付与

① 骨との接触面形状（前方、前方フランジ、後方、近位形状）の最適化

② ステム（長さ、太さ、形状）の最適化

③ ペグ（長さ、太さ、数、形状、位置）の最適化

④ 直接固定型（セメントレス）における裏面の表面処理範囲の最適化

２．脛骨コンポーネント

骨との接触面形状付与

① 骨との接触面形状（前方、後方、内側、外側、遠位）の最適化

② ステム（長さ、太さ、形状）の最適化

③ ペグ・フィン（長さ、太さ、数、形状、位置）の最適化

④ スクリューホール（数、位置）の最適化

⑤ 直接固定型（セメントレス）における裏面の表面処理範囲の最適化

⑥ ポリエチレンインサートの最適化

３．膝蓋骨コンポーネント

骨との接触面形状（厚さ、ペグ数、ペグ位置）の最適化

４．金属補填部品

骨欠損部位を金属素材にて補填する形状付与を目的とする。

① 骨との接触面形状の最適化

② 直接固定型（セメントレス）における裏面の表面処理範囲の最適化

６．製造販売業者による準備と対応

製造販売業者は、次の（１）から（４）に定めた事項を遵守すること。

（１）カスタムメイド人工膝関節の設計

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づいて承認の範囲内でカスタムメイド人工膝関節の設計を行うこと。

（２）製造販売業者が保管すべき資料

製造販売業者は、カスタムメイド人工膝関節を製造し、仕様を作成した医師に販売・授与するに当たり、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成 16 年厚生労働省令第 169 号、QMS 省令)、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(平成 16 年厚生労働省令第 136 号、GQP 省令)、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成 16 年厚生労働省令第 135 号、GVP 省令)又は医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成 17 年厚生労働省令第 38 号、GPSP 省令)に基づく文書として、以下の資料を保管しておくこと。

① 仕様を作成した医師名
② 医師が作成した仕様書（患者の骨形状のデータを含む。）
③ 骨形状のデータに適合した設計になっていることを確認できる資料
④ 設計段階又は最終製品において、製品の形状が仕様書を満たすことを医師が確認したことを示す資料

（３）有効性の評価

製造販売業者は、医師が作成した仕様書に基づきカスタムメイド人工膝関節を臨床応用するにあたり、使用の前後において、医師の協力を得て設計したカスタムメイド人工膝関節と患者の骨形状を比較検討し、臨床的有効性について評価すること。

（４）市販後調査

製造販売業者は、医師の協力を得てカスタムメイド人工膝関節の臨床使用後、その評価及び不具合情報等を収集し、必要に応じて承認事項一部変更承認申請や安全対策措置等を行うこと。

７．使用上の注意

製造販売業者は、使用上の注意等に以下のことを記載すること。

① カスタムメイド人工膝関節は、既製品では不適合な部分が存在するため十分な治療効果が得られない又は既製品を使用した場合に比べ、より大きな治療効果（生体適合性や固定性の向上）が得られると医師が判断した場合のみに使用で

きること。

② カスタムメイド人工膝関節の必要性と臨床効果につき患者に説明し同意を得ること。

③ カスタムメイド人工膝関節を使用する際にはあらかじめ担当医が仕様書を作成すること。

④ 医師は、カスタム化が必要とされる項目を明確化した仕様書を製造販売業者に提供すること。

⑤ 医師は、カスタムメイド人工膝関節を使用する前に、設計段階及び最終段階において、当該カスタムメイド人工膝関節が仕様書の内容を満たしていることを確認すること。

⑥ 医師は、製品の不具合や術中の臨床上の問題等により、カスタムメイド人工膝関節が使用できない事態に備え、既製品での対応を考慮した手術計画を準備する等あらかじめ対策を施すこと。

⑦ 医師は、臨床的有効性について評価し、不具合情報等を収集し、製造販売業者に速やかに報告すること。

⑧ カスタムメイド人工膝関節は、患者個々に適合するよう設計されているため、使用しなかった場合は他の患者に使用しないこと。

⑨ 医師は、仕様書を診療録等の患者記録とともに適切に保管すること。