

平成 26 年度  
次世代医療機器・再生医療等製品  
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 27 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・再生医療等製品評価指作成事業

三次元積層インプラント分野審査 WG 委員名簿

## II. 平成 26 年度 WG 委員会議事概要

## III. 評価指標案

## IV. 委員報告

- 1 : はじめに (吉川 秀樹 座長)
- 2 : インプラントを設計する際に必要とされる画像抽出及び処理方法 (松峯 昭彦委員)
- 3 : 患者データの処理方法 : 上肢編 (村瀬 剛委員)
- 4 : 患者データの処理方法 : 脊椎用インプラント (松田 秀一委員)
- 5 : 金属・セラミックスインプラントの精度検証 (鄭 雄一委員、中野 貴由委員)
- 6 : FEA (コンピュータシミュレーション) を利用した力学的安全性評価の考え方 (千葉 晶彦委員)
- 7 : 力学的安全性 (FEA 以外) の検討事項 (京極 秀樹委員)
- 8 : 国内外におけるフルカスタムインプラントの現状について (坂井 孝司 委員)

## V. 調査事項

フルカスタムインプラントのニーズに関するアンケート調査結果

## VI. 参考情報

- 1 : 平成 26 年 9 月 12 日付薬食機参発 0912 第 2 号厚生労働省大臣官房参事官 (医療機器・再生医療等製品審査管理担当) 通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙 3 「三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント」
- 2 : 講演資料 1 「骨腫瘍切除後の大骨欠損に対するカスタムメイド型デバイスの開発」
- 3 : 講演資料 2 「CT データ (DICOM) から骨モデル作成の実際と精度検証」
- 4 : 三次元積層技術に関する標準化動向について (事務局)
- 5 : FDA Guidance "Custom device exemption – Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff"
- 6 : EU council directive 93/42/EEC 及び EU directive 2007/43/EC (カスタムインプラント関連部分の抜粋)

I . 次世代医療機器・再生医療等製品評価指作成事業  
三次元積層インプラント分野審査 WG 委員名簿

## 三次元積層インプラント分野審査 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 器官制御外科学整形外科 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 器官制御外科学整形外科 講師
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
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
松峯 昭彦	三重大学大学院 医学系研究科 運動器外科学・腫瘍集学治療学 准教授
村瀬 剛	大阪大学大学院 医学系研究科 器官制御外科学整形外科 准教授

### 厚生労働省

磯部 総一郎	大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）
近藤 英幸	医薬食品局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室 医療機器規制国際調整官
田畠 康幸	医薬食品局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室 医療機器審査調整官
井原 正裕	医薬食品局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室 先進医療機器審査調整官
間々田 圭祐	医薬食品局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室 主査
山下 雄大	医薬食品局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室 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 主任審査専門員
金田 悠拓	医療機器審査第二部 審査専門員
松浦 佑介	医療機器審査第二部 審査専門員
宮崎 生子	規格基準部 部長
藤井 道子	規格基準部 医療機器基準課 テクニカルエキスパート

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

新見 伸吾 医療機器部長

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

産業技術総合研究所（オブザーバー）

鎮西 清行 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 副研究部門長

岡崎 義光 ヒューマンライフテクノロジー研究部門 高機能生体材料グループ

## II. 平成 26 年度 WG 委員会議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

三次元積層インプラント分野 審査 WG

平成 26 年度第 1 回会議 議事概要

1. 開催日時： 2014 年 9 月 5 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 カンファレンスルーム 5D

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）、鄭 雄一（東京大学）、中野 貴由（大阪大学）、松田 秀一（京都大学）、松峯 昭彦（三重大学）、村瀬 剛（大阪大学）

厚生労働省：近藤 英幸、間々田 圭祐

医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、金田 悠拓、松浦 佑介、藤井 道子

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 1 回審査 WG 会議議事次第案
2. 平成 26 年度審査 WG 委員名簿
3. 次世代医療機器評価指標作成事業概要
4. 本審査 WG の検討対象について
5. 今年度の進め方について（案）
6. 参考資料（企業パンフレット等）
7. 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標（案）
8. 講演資料

5. 議事内容

（1）開催挨拶

（2）配布資料確認

（3）事業概要説明及び昨年度成果紹介

厚生労働省より、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ること、審査 WG 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（H26 年度以降は医療機器・再生医療等製品審査管理室）通知となり、実際の承認審査に活用される目的で、現在までに 19 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。

続いて、本 WG の昨年度成果として作成された三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標（案）は、厚生労働省におけるパブリックコメントを経て、8 月に行われた部会報告で承認されており、9 月 2 週目を目処に室長通知として発出される予定であることが説明された。

#### (4) 委員自己紹介

#### (5) 今年度活動目標及び進め方について

事務局、PMDA 及び厚生労働省との擦り合わせの結果、下記の理由から、今年度の目標は「最小限カスタマイズした三次元積層インプラント」を対象とした評価指標作成というのが現実的ではないかということになり、その旨を委員に説明・提案し、了承を得た。

1) 患者データ（CT や MRI）からインプラントを設計する際に必要とされる精度、その確保方法や評価に関する指標、あるいは考え方を明確にする必要がある。（例えば、現在、CT データから軟組織と硬組織との境界を設定するにあたっては医師の個人的技量に依存しているが、誰が行ってもある程度同じ結果になるようその定量化が可能かを議論する必要がある。）

2) 三次元積層技術で作製したカスタムインプラントの力学的安全性評価においては、コンピュータによる有限要素解析法（FEA : Finite Element Analysis）が有用であるが、それが現実的にインプラントに適用できる限界を明確にし、どのようなケースでは FEA 単独で良く、どのようなケースで性能試験や治験を要求すべきかを明確にすべきである。

3) 以上の点を議論するにあたり、大幅にカスタマイズした（フルカスタム）インプラントを対象とすると、議論が発散する可能性が極めて高い。

また、承認時に細かいサイズまで規定せずに、幅で記載してある承認品が既にあることから、まずは、ある設定幅の範囲内において作製される三次元積層インプラントを対象にしてはどうかとの意見が出た。

さらに、本事業は、実際の承認審査に活用される評価指標を策定するとの意図ではあるが、そもそもフルカスタムの場合にあっては、薬事承認取得に対する医療現場や申請企業からのニーズがあるのか、現時点では不明である。

よって、本年度の対象は、整形外科学用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標（平成 22 年 12 月 15 日付薬食機発 1215 第 1 号）、整形外科学用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標（平成 23 年 12 月 7 日付薬食機発 1207 第 1 号）、整形外科学用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標（平成 24 年 11 月 20 日付薬食機発 1120 第 5 号）と同様に「最小限カスタマイズした三次元積層インプラント」に絞

ることとなった。

それに伴い、おもな議論対象は下記の三点とした。

- A) 患者データの処理方法（実際に要求される精度に必要な解像度、スライス幅等や、実際に作製されたインプラントが設計通りのものになっているかのバリデーション方法）
- B) 適用可能な FEA 手法、適用範囲、利点・問題点の明確化
- C) フルカスタムインプラントを対象とする評価指標案を作成する場合の留意点抽出（次のステップに向けた準備作業）

さらに、C) を行うため、以下の調査を実施する

- i. 臨床現場で必要とされるフルカスタムインプラントとして何があるのか、整形外科医を対象としたアンケート調査を行う。（整形外科学会等、適切な学会を検討する）
  - ii. フルカスタムインプラントに対するメーカーの期待や開発状況について、聞き取り調査等を行う。（調査対象メーカー候補を検討する）
  - iii. 海外におけるフルカスタムインプラントの許認可及び販売状況に関する調査を行う。
- なお、三次元積層技術を用いて作製されるフルカスタムメイドインプラントに対する指標を作成しておけば、他の方法（切削法等）で作製されるフルカスタムインプラントについても対応できる可能性があることも確認された。

#### (6) 松峯委員による研究紹介

フルカスタムインプラントに関する現状と問題点とを把握するため、今年度より委員として本 WG に参画いただく松峯委員より『骨腫瘍切除後の大骨欠損に対するカスタムメイド型デバイス』と題した研究紹介と質疑応答を行った。

#### (7) 総合討議

(5) 今年度活動目標及び進め方を受けて、各役割分担については吉川座長より下記の提案があり、了承された。

分担領域	項目	担当	
		医	工
A	i) 患者データ処理方法（骨領域の抽出など）	松峯（下肢、腫瘍など） 村瀬（上肢、小関節など） 松田（脊椎）	
	ii) インプラントの精度検証		中野（金属） 鄭（HA、セラミック）
B	i) 力学的安全性（FEAとその限界）		千葉（アドバイザー：松浦）
	ii) 力学的安全性（FEA以外の方法：内部欠陥の実測等）		京極（アドバイザー：岡崎）
C	i) 必要とされるインプラントの調査（学会）	松田（脊椎、膝関節） 松峯（腫瘍用・その他） 坂井（股関節） 村瀬（上肢）	
	ii) フルカスタムインプラント開発状況（国内メーカー）	坂井	
	iii) 海外における許認可・販売状況	坂井	

各委員には役割分担に従って、第2回委員会までに作業を行い、素案を提出して頂き、それ以降は提出された素案を基にして評価指標案を整えていくこととなった。

分担領域Cのi) 「必要されるインプラントの調査」は適切な学会へアンケートのお願いをすることとなった。事務局で作成したアンケート依頼文書及びアンケートの素案を、メーリングリストにて委員を中心に検討して頂き、各学会へは担当委員から依頼して頂くこととなった。ただし、今年度WG報告書の〆切が3月末のため、年内にアンケートを収集できるよう、対象や学会を絞った方がいいとの意見が出た。特定非営利活動法人骨軟部肉腫治療研究会(JMOG)であれば、会員が骨軟部肉腫の専門家であること、研究会の連絡にメーリングリストを使用していることから、比較的早急に対応してもらえるのではないかと意見があったことから、JMOGを対象候補とともに、他の学会も検討することとなった。

第2回委員会では、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際のマニュアル操作をどのように行っているかを把握する必要があることから、村瀬委員よりその現状について説明して頂くことになった。

#### (8) 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26年度第二回委員会

日時：平成25年11月4日(火) 13時～15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5D

(京急第10ビル内)

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

三次元積層インプラント分野 審査 WG

平成 26 年度第 2 回会議 議事概要

1. 開催日時： 2014 年 11 月 4 日 (火) 13 時～ 15 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 5D

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)、鄭 雄一 (東京大学)、松田 秀一 (京都大学)、松峯 昭彦 (三重大学)、村瀬 剛 (大阪大学)

医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、金田 悠拓、松浦 佑介、藤井 道子

オブザーバー：岡崎 義光 (産業技術総合研究所)、アンドリュー・ダーファー (米国食品医薬品局)

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. 講演資料 (村瀬委員)
4. 報告資料 (委員作成)
5. 骨接合材料カスタムメイドインプラント、カスタムメイド人工股関節及びカスタムメイド人工膝関節に関する評価指標 (通知)
6. 医療機器の一部変更に伴う手続きについて (平成 20 年 10 月 23 日付医療機器審査管理室長通知)
7. 参考資料 (FDA Guidance、三次元積層技術関連規格等)

5. 議事内容

(1) 開催挨拶

(2) 配布資料確認

事前にメールにて回覧していた第 1 回議事概要案について、追加修正点の説明が事務局からあり、修正された案を議事概要とすることが承認された。

### (3) 講演：「CT データ(DICOM)から骨モデル作成の実際と精度検証」

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際の一部マニュアル操作を含む Segmentation をどのように行っているかの現状を把握するため、村瀬委員より上記タイトルにてご講演頂き、質疑応答を行った。

質疑応答の際、CT や MRI の Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) データからの三次元構築過程の現状と課題について、PMDA から説明があった。

### (4) 総合討議

○ 各委員より、第一回委員会にて割振られた担当部分についての報告があり、質疑応答を行った。

- (1) インプラントを設計する際に必要とされる画像抽出および処理方法：松峯委員
- (2) 患者データの処理方法：上肢編：村瀬委員
- (3) 患者データの処理方法：脊椎用インプラント：松田委員
- (4) 金属・セラミックインプラントの精度検証：中野委員、鄭委員
- (5) FEA を利用した力学的安全性評価の限界：千葉委員
- (6) 力学的安全性 (FEM 以外) の検討事項：京極委員
- (7) 国内外におけるフルカスタムインプラントの現状について：坂井委員

なお、今回の発表内容を報告書に掲載するにあたり、担当委員にはブラッシュアップをお願いした。

○ 米国・欧州におけるカスタムメイドインプラントに対する取り組み方について、PMDA より情報提供があった。

米国 (FDA)：5 個／年以下であれば、510K 要件および PMA 要件の適用を免除されるが、GMP 要件は免除されない。ただし、年間報告するよう指示。

欧州：カスタムメイドインプラントへの対応は明確ではない。そもそも、医療機器規制が、認証制度であり、製造元が責任を持って、登録認証機関により安全性の確認がなされるため、我が国や米国とは状況がかなり異なっている。

FDA も 3D 技術について着目しており、2014.10.8-9 において、Public Workshop - Additive Manufacturing of Medical Devices: An Interactive Discussion on the Technical Considerations of 3D Printing が開催されており、ガイダンスを作成する動きがある。

三次元積層技術に関する標準化については、下記の 2 つの団体が活動している。

1) ISO TC261 “Additive manufacturing” (2011 年設立、2014 年より日本も参加)

日本からは国内審議団体である技術研究組合次世代 3D 積層造形技術総合開発機構 (TRAFAM) が参加している。

## 2) ASTM F42 “Additive manufacturing technologies” (2009 年設立)

現在、この 2 つの委員会は連携しており、ISO/TC 内に Joint advisory group (JAG) がある。

なお、TRAFAM には千葉委員と京極委員が参加されていることに加え、事務局の中岡もオブザーバーとして参加可能になったことから、本 WG に標準化原案も含めた情報提供を打診中である。

○ 「必要されるインプラントの調査」についての学会へアンケートについて、事務局より進捗状況報告があり、素案に対して委員から下記のご意見を頂いた。

- ・専門分野については細かくせずに、整形外科とそれ以外かという規格で良いのではないか？
- ・適応疾患については、脊椎疾患、人工関節及び変形性関節症に加え、骨系統疾患等にしてはどうか？
- ・具体的ニーズについては、いくつか提案して下さっているが、委員からもう少し意見を頂きたい。

再度、事務局で修正を施し、委員の了承が得られた後に、ご推薦を受けた学会に対するアンケート協力依頼を事務局から行う方向で調整する。

○ 事務局側で、11 月末を目処に今年度の評価指標案のたたき台を作成し、WG 委員へ配布する予定である。

## (6) 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 26 年度第三回委員会

日時： 2014 年 12 月 25 日 (木) 10:00-12:00

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 5D

(京急第 10 ビル内)

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

三次元積層インプラント分野 審査 WG

平成 26 年度第 3 回会議 議事概要

1. 開催日時： 2014 年 12 月 25 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 カンファレンスルーム 5D

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）、中野 貴由（大阪大学）、松田 秀一（京都大学）、松峯 昭彦（三重大学）、村瀬 剛（大阪大学）

厚生労働省：間々田 圭祐

医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、金田 悠拓、松浦 佑介、藤井 道子

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. 今年度評価指標案たたき台

4. 報告資料

5. TC 261 “Additive manufacturing”関連資料

5.1. ISO/TC 261 審議案件の検討状況（TRAFAM 資料）

5.2. ISO/TC 261 第 4 回総会議事録

5.3. 「整形外科分野における三次元積層技術に関する北京大学国際シンポジウム」報告資料

6. 報告書目次案

5. 議事内容

（1）開催挨拶

（2）配布資料の確認

配布資料の確認の後、事前にメールにて回覧していた第 2 回議事概要案について事務局から説明あり、本案を議事概要とすることが承認された。

（3）報告：「整形外科分野における三次元積層技術に関する北京大学国際シンポジウム」

村瀬委員より、2014.12.19 に北京大学主催で開催された、「International Symposium on the Application of 3D-Printing in Orthopedics」で発表されていた各演題のハイライトをご紹介頂いた。

中国でも 3D-Printing 技術は注目されており、整形外科分野に限っても精力的に利用されているようであるが、レギュレーションはまだ整備されていないようである。

#### (4) 総合討議

- 事務局より配布資料 5 (ISO/TC261:国際標準化機構 積層造形技術専門委員会における資料) を用いて、ISO/TC261 での積層造形技術標準化の検討状況について簡単な説明があった。ここで取り扱われている内容が医療機器に適用できるか否か現時点では不明であるが、バイオロジカルな点の評価についても記載があることから、フォローしていく必要はあると思われた。
- 事務局より評価指標案のたたき台について説明があり、それを基に討議した。
  - ☆ 本年度当初は三次元積層技術で作製した「ミニマリーモディファイド外科用インプラント」に関する評価指標案を作成することを目標としていたが、画像データを基に設計されたインプラントを評価する際、再構築された三次元骨形状と実際の骨形状との一致性が重要になることから、今年度は画像データから再現する三次元骨形状の設計に関して焦点を合わせることとなった。
  - ☆ 画像処理の問題はミニマムカスタムメイドに限ったことではないこと、およびミニマムの定義があいまいであることから、本評価指標はカスタムメイド整形外科用インプラントを対象とすることとなった。これに伴いミニマムカスタムメイドを前提に記載されていた項目は、たたき台より削除することとなった。
  - ☆ 既に発出されている 3 つのカスタムメイド整形外科用インプラントの評価指標を参考にするよう明記することが、再確認された。
  - ☆ 三次元積層技術に限らず、患者の三次元骨形状画像データを基にして他の製造方法で作製した場合にも適応できるような記載にしてはどうかとの意見があった。
  - ☆ CT や MRI の撮影及び画像構成条件については、指標には項目だけ記載する。報告書には、CT に関しては具体的な条件を例示として記載し、MRI に関しては放射線科の医師に現行の表記に過不足がないかの確認を依頼することとなった。
  - ☆ 画像の有効期限については、撮影時期を明記し、解剖学的構造変化した場合は使用しないよう明記するよう記載した。
  - ☆ 画像抽出及び処理については、画像データの取り扱い、三次元形状データの抽出方法、臨上に必要となる三次元骨形状データの精度設定における留意点を列挙した。
  - ☆ 三次元形状データの抽出方法については、各工程において誰の責任でやっているのか不明瞭なことが多いため、製造者に対してそれらの明確化を要求してはどうかとの意見があった。
  - ☆ 三次元形状データの精度については、抽出者側が、例えば動物骨等を立体計測器で測定したものとの誤差を公称誤差として公表するのはどうかとの意見があった。
    - ・ただし、FDA より先行して、より多くの要求が通知化される時の影響力は大きいことを念頭においていく必要がある。

☆ インプラントの設計については、基本的考え方、基本デザインを使用する場合と患者毎に最適なデザインを設計する場合、造形データへの変換について、それぞれの留意点を記載であることに対して、開発側においてインプラントの設計はセンシティブな問題であり、今回は骨形状抽出を中心のことから、この項は除外した方がいいのではないかとの意見があった。それに対して、三次元の再構築を行う際は必要性能についても考慮して再構築するべきなので、現段階で必要と思われる留意点は列挙しておく方が、開発者側にも申請時に役立つと思われる判断され、残しておくこととなった。

☆ 最終製品の造形精度確認の項は、担当をお願いした委員から説明があり、記載を評価指標向けに改訂していただくこととなった。

☆ 最終製品の安全性及び性能評価への配慮については、本年度は画像データから再現する三次元骨形状等の設計に焦点をおくこと、FEM の適用に関する議論が PMDA の科学委員会で現在進められていることもあり、本 WG のみで結論づけるのは困難であると考えられること等から、評価指標からは削除することとなった。ただし、報告書には FEM 適用における基本的な考え方と適用限界について記載する。

☆ 併用医療機器については、本年度は画像データから再現する三次元骨形状等の設計に焦点をおくことから、削除することとなった。

☆ 使用者が精度について知らざりまま使用するのは危険と思われることから、使用者に開示すべき情報として、精度についての考え方、画像処理過程の詳細と各工程の責任者、保証される精度、あるいはそれを示す試験結果、画像の抽出において特に考慮が必要となる分野、推奨あるいは評価した撮像条件などが提案された。

☆ 今回および今後の議論内容に応じて、本評価指標のタイトルに変更が生じる可能性があることが事務局より確認された。

○ 報告書の進捗状況について、担当をお願いした委員から報告が行われた。

○ 「必要されるインプラントの調査」についての学会へアンケートについて、事務局より進捗状況報告がなされた。現在、骨軟部肉腫治療研究会 (JMOG)、日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS) にご協力いただることになっている。今後、整形外科学会にもお願ひする予定である。2015.1.23 を〆切として第一弾のアンケートを開始する。第四回委員会にてアンケートの結果を報告する予定である。

○ 事務局側で、今回の議論を基にして評価指標案のたたき台を修正し、メーリングリストにて WG 委員へ配布し、一週間を目処に、各委員からご意見を頂き、再修正した版を作成する。同様の作業を再度繰り返し、最低 2 回修正をかけた版を第 4 回委員会までに作成する。この修正版を、アンケート結果の資料とあわせて、第 4 回委員会にて最終討議をする予定である。

(6) 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 26 年度第 4 回委員会

日時： 2015 年 1 月 29 日 (木) 13:00-15:00

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 5D

(京急第 10 ビル内)

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業

三次元積層インプラント分野 審査 WG

平成 26 年度第 4 回会議 議事概要

1. 開催日時： 2015 年 1 月 29 日（木） 13 時～ 15 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 5D

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）、鄭 雄一（東京大学）、中野 貴由（大阪大学）、松田 秀一（京都大学）、松峯 昭彦（三重大学）、村瀬 剛（大阪大学）

厚生労働省：近藤 英幸

医薬品医療機器総合機構：岡本 吉弘、金田 悠拓、松浦 佑介、藤井 道子

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. 評価指標案たたき台
4. 欧州におけるカスタムインプラント規制状況
  - 4-1. EU council directive 93/42/EEC からの抜粋
  - 4-2. Directive 2007/43/EC からの抜粋
5. アンケート結果
6. 報告書目次案

5. 議事内容

（1）開催挨拶

（2）配布資料の確認

配布資料の確認の後、事前にメールにて回覧していた第 3 回議事概要案について事務局から説明あり、加筆・修正などあれば、会議後でも事務局が対応することとなった。

（3）総合討議

○ 事務局より評価指標案のたたき台について説明があり、それを基に討議した。

☆ 今回までの議論から、本指標案のタイトルを下記のように変更することとなった。

「カスタムメイド整形外科用インプラント等」に関する評価指標案

患者の画像データから再現する三次元骨形状等の設計を中心として

☆ 用語をより適切に表記するよう下記のように変更することとなった。

三次元積層技術→三次元積層造形技術

三次元組織形状→三次元形状

撮影→撮像

☆ 撮像及び画像構成条件について、放射線科の医師に表記の統一を依頼することとなった。

☆ 『4. 患者個々の骨形状に合わせたカスタムメイド整形外科用インプラントの設計について評価・留意すべき点について』の項のレイアウトを整え直すこととなった。

☆ 本評価指標の対象の項に、三次元積層造形技術以外と異なる製造により作製されたインプラントや、患者の画像データから再構築した三次元骨形状を利用して設計するデバイスにも、同評価指標を参考とすることで差し支えないという旨の文章を追記することとした。

☆ 各工程の責任の所在について討議した。

・画像抽出及び三次元形状再構築の責任者は、原則として製造者におけるオペレーター部門等の管理責任者とすることとなった。

・インプラント等の設計における最終責任者は、原則としてその製造を依頼した医師とすることとなった。

・最終製品の形状精度については、医師の依頼に基づいて、製造者の責任の元で、公差範囲やその検証方法に関する妥当性を予め示すこととなった。

☆ 事務局側で、今回の議論を基にして評価指標案のたたき台を修正し、メーリングリストにてWG 委員へ配布し、各委員からご意見を頂き、最終版を作成する。

○ 海外におけるカスタムインプラント関連の規制動向について、EU council directive 93/42/EEC からの抜粋およびDirective 2007/43/EC からの抜粋を用いて、簡単な説明がなされた。

○ 「必要されるインプラントの調査」についての学会アンケートについて、事務局より進捗状況報告がなされた。骨軟部肉腫治療研究会 (JMOG) および日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 (JOSKAS) 会員、あわせて 183 名から回答があった。カスタムメイドインプラントについて、回答者の 85% で必要性があるとの回答があった。適応疾患ニーズについては骨腫瘍 (77%)、人工関節の緩み (62%) の回答があった。適応部位ニーズについては下肢の適応を求める声が多かった (61%)。品目ニーズでは、人工膝関節 (74%)、人工股関節 (61%)、人工骨 (57%) で過半数以上の回答があった。

カスタムメイドインプラントの必要性について否定的なコメントも寄せられたが、そのような回答者の中にも、特殊な場合 (高度な外傷後関節症、HTO 後 TKA 移行症例、術中骨切りのメルクマールが乏しい症例や高度な骨形態変形をきたした症例等) においては必要性を感じることがあるとのコメントがあった。

- 事務局より報告書の目次案が提案され、承認された。報告書に掲載する各委員担当の原稿締め切りは2015.2.13であることが確認された。

(4) 今後の予定について

事務局側で、評価指標案の最終版、各委員からの報告原稿、アンケート結果および参考情報を取りまとめ、本年度の報告書を作成する。なお、印刷前にメーリングリストにてWG委員へ配布し、各委員に最終確認していただき、了承が得られた版を最終版する。

### III. 評価指標案

## 「カスタムメイド整形外科用インプラント等」に関する評価指標案 患者の画像データから再現する三次元骨形状等の設計を中心として

### 1. はじめに

総務省統計局は、2014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、3296万人、総人口に対する割合が25.9%に達していることを報告した(総務省統計局、統計トピックスNo.84)。我が国の高齢化は、今後も加速されることが推測されている。これに伴い運動器障害(変形性関節症、骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折)が増加の一途をたどっており、関節障害、骨折、変形矯正等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が急務である。

従来の整形外科インプラントは、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健康寿命の延伸に貢献してきた。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、長期経過例では、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しては、既存のインプラントによる再建術が困難な症例も存在する。このような背景の中、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長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きた。

近年、革新的な諸技術の開発により、電子ビーム積層造形、レーザー積層造形、インクジェットプリンター造形などの三次元積層造形技術を用い、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製することが可能となってきた。これに伴い、これらの三次元積層造形技術により作製される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)の安全性と有効性を、適切かつ迅速に評価を行うために、新しい審査基準が必要となった。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・有効性評価における留意点については、平成26年9月に「三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標(薬食機参発0912第2号別紙3)」が発出されたところであるが、本評価指標案にて、三次元積層(造形)技術等により製造されたカスタムメイド整形外科用インプラント及び手術支援デバイス等の医療機器の迅速な上市に資するよう、当該機器の製造時に利用する患者の画像データから再現する三次元骨形状等の設計を中心とした留意事項をまとめた。

### 2. 本評価指標の対象

今年度の評価指標は、三次元積層造形技術等により患者個々の骨形状にあわせて基礎と

なる既製品に対して必要となる形状変更等を行い、特定患者への生体適合性、固定性等の向上を目的とするカスタムメイド整形外科用インプラント及び手術支援デバイス等の医療機器を対象とし、特に患者の画像データから再構築した三次元形状（骨または軟骨を含む関節形状）を利用した設計時における留意事項をまとめた。

なお、切削加工等の、三次元積層造形技術と異なる製造技術により作製するインプラントであっても、患者の画像データから再構築した三次元形状を利用して設計されるのであれば、本評価指標を参考とすることで差し支えない。

### 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「三次元積層造形技術（付加製造（AM : Additive Manufacturing）技術）」により、複雑な形状をもつ医療機器の作製が多種少量であっても製造可能となったことを勘案し、この技術により患者個々の骨・軟骨形状に合わせたカスタムメイド整形外科用インプラント及び手術支援デバイス等の医療機器を患者固有の骨画像データを基に設計・製造する際に考えられる問題点、留意すべき事項を取り上げたが、全てを網羅的に示したものではなく、現時点で考えう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、薬事承認申請内容等に関して拘束力を有するものではない。本評価指標で想定される機能とは異なる内容を含むと考えられる新規技術の薬事関連申請を検討する場合には、事前に医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

実際に「三次元積層造形技術」を用いて製造する三次元積層カスタムメイド整形外科用インプラント及び手術支援デバイス等の医療機器の評価に関しては、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。よって、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を、十分に検討することに留意されたい。なお、三次元積層造形技術によりインプラント等を製造するにあたっては、平成 26 年 9 月 12 日付薬食機参発 0912 第 2 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙 3 「三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント」を参考にすること。

また、カスタムメイド整形外科用インプラントの評価に関しては、既に以下の評価指標が発出されていることより、それらを参考とし差分について評価を行うこと。

- 平成 22 年 12 月 15 日付薬食機発 1215 第 1 号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通知「次世代医療機器評価指標の公表について」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」

- ・ 平成 23 年 12 月 7 日付薬食機発 1207 第 1 号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通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添 2「整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標」
- ・ 平成 24 年 11 月 20 日付薬食機発 1120 第 5 号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通知「次世代医療機器評価指標の公表について」別添 1「整形外科用カスタムメイド人工膝関節に関する評価指標」

#### 4. 患者個々の骨・軟骨形状に合わせたカスタムメイド整形外科用インプラント等の設計について評価・留意すべき点について

##### 1) 患者画像データの取得

カスタムメイドインプラント等の設計では、原則基礎となる既製品に対して患者個々の骨または軟骨を含む関節形状にあわせて必要となる形状付与を行うため、CT (Computed Tomography) や MRI (Magnetic Resonance Imaging) 等の画像モダリティによる撮像データを抽出し、対象となる患者の骨形状データまたは軟骨を含む関節形状データを再構築することがインプラント等の設計に必須である。現時点では CT をベースにした画像抽出が一般的であるが、モダリティの種類に関わらず、データ再構成にあたり

- ・ 撮像条件の最適化
- ・ 画像抽出及び処理の最適化

が必要となる。

以下に、一般的に留意すべき点を記す。

##### ア) 撮像及び画像構成条件

患者への被曝リスクと再構成に必要な画質の撮像との兼ね合いを考慮する上で、以下の撮像条件を検討し、推奨される条件を設定すること。この推奨条件は根拠資料とした性能試験に基づき設定すること。また、規定する項目を限定した場合にはその妥当性を示すこと。なお、対象となる患部を撮像した日時を明示すること。

##### ア) CT の場合

- 撮影機器
- 管電圧
- 管電流
- スキャンスライス厚
- ビームピッチ
- スキャン時間

- 撮像視野 (SFOV : Scan field of view)
- 再構成スライス厚
- 再構成スライス間隔
- 再構成閾数
- アーチファクト対策

B) MRI の場合

- 撮影機器
- 使用コイル
- シーケンス脂肪抑制の有無、有であればその種類
- スキャン断面エコー時間繰り返し時間（もしあれば）反転時間
- (gradient echo 法の場合) フリップ角
- スキャンスライス厚
- マトリックス撮像視野 (FOV : Field of view)
- 繰り返し回数 (Number of excitation)
- バンド幅
- センスファクターあるいは類似パラメーター
- 撮影時間
- 再構成スライス厚
- 再構成スライス間隔
- 再構成方向
- アーチファクト対策

イ) 画像の有効期限

三次元画像の撮像時に特段制限はないが、疾病ごとの特性を鑑み、解剖学的構造が変化した可能性があると医師が判断する場合は使用しないこと。

ウ) アーチファクトの影響

画像取得時に対策を施した場合でも、取得した画像に金属インプラント等の異物が存在する場合は、それによって周囲空間の CT 値上昇や陰影欠損等のアーチファクトが発生する懸念がある。これらのアーチファクトは取得すべき三次元形状の精度に影響を与える可能性を否定できない。そのような画像データを使用する際はアーチファクトによる影響を適切な方法で評価するか、もしくはその影響が評価できていないことを明確にし、医師はその点を理解した上で使用する必要がある。

2) 画像抽出及び三次元形状再構築

画像抽出及び三次元形状再構築の責任者は原則として製造者におけるオペレーター部門等の管理責任者とする。また、製造者は、その三次元形状データの精度について明確に示すこと。

CT 等の画像データから三次元形状データを構築するプログラムの種類に関わらず、以下の点に留意すること。

➤ 画像データの取扱い

医療機関外に外注する場合、個人情報が外部に流出しないような方策を構築すること。(契約時の留意事項)

➤ 三次元形状データの抽出方法

データ抽出においては、以下の点に留意すること。

- ✧ データ抽出と形状決定の各工程を詳細に示し、工程毎に責任者との実施内容を明確に示すこと。
- ✧ 三次元形状データを構築するプログラムを明確にすること。
- ✧ 三次元形状データの精度に影響を及ぼす危惧があるアルゴリズムの変更またはプログラム自体の変更が生じた際には再度評価をすること。
- ✧ 三次元形状セグメンテーション方法の妥当性を示すこと（作業者の技能の担保方法、オートマチックセグメンテーションの場合はその精度、妥当性）
- ✧ 幾何形状への変換時における精度を示すこと（精度を担保する上で必要な条件の明確化）

➤ 臨牞性能となる三次元形状データの精度設定

製造するインプラント等の使用部位、用途に応じて適切で、且つ妥当な三次元形状データの許容精度を設定すること。また、求められる性能は部位によって異なる事が想定されるため、その根拠を可能な限り科学的に示すこと。

### 3) 設計

インプラント等の設計における最終責任者は、原則としてその製造を依頼した医師とする。カスタムメイドインプラントの設計は、現在、各種 3D-CAD (3 Dimensional-Computer Aided Design) プログラムを用いて行うため、以下の点に留意すること。

➤ 設計における基本的な考え方

(基礎となる既製品の画像データを元にした基本デザインを利用し骨との接触面のみカスタム化するのか、インプラント等の重要機能部位〔関節摺動面形状等〕を変更した上でカスタム化し、最適デザインとして設

計するのか等)

- 基本デザインを利用する場合、それに対する造形条件、機械的安全性、生物学的安全性等の試験成績を基にした最終製品（カスタム部分）の評価方法、その妥当性と各種条件の妥当性の検証（validation）方法
- 患者毎に最適なデザインを設計する場合は、基本デザインからのカスタム化によって生じる造形条件、機械的安全性、生物学的安全性等への影響と基本デザインに対する非劣性評価方法
- 造形データへの変換
  - ✧ STL（Standard Triangulated Language）ファイル形式への変換方法（方法選択の妥当性）
  - ✧ 目視による形状確認の有無（方法（例えば、CT 画像との重ね合わせ等）、その必要性の根拠と妥当性）

#### 4) 形状及び構造評価

インプラント等が設計上の形状と一定の誤差範囲内で一致していることを証明するため、最終製品を用いて形状精度を確認する必要があり、製造者の責任の元で、公差範囲やその検証方法に関する妥当性を予め示すことが要求される。

精度検証に用いる測定法は、立体的な形状計測が可能な測定法を適用することが望ましい。なお、形状によっては、その妥当性を示すことで1次元方向への寸法測定も適用可能である。

表面粗さや多孔体構造などの複雑な形状に関しては、その構造に応じた適切な方法による個別検証を行う必要があるため、検証結果のみならずその検証法の原理、使用根拠及び妥当性を示すこと。

#### 5) 開示すべき情報（留意すべき項目等）

インプラント等を使用するにあたり、設計に関連した以下の情報について製造を依頼した医師に開示すること。加えて、必要に応じて他の情報開示が必要となることもある。

- ・患部の三次元形状画像及び設計されたインプラント等の最終形状（確認のため）
- ・三次元形状画像の精度（誤差及びその要因となりうる項目：骨密度、軟骨、軟骨欠損等）
- ・画像処理過程の詳細と責任者
- ・設計・製造されたインプラント等において保証される精度、あるいはそれを示す試験結果（キャダバー試験等）
- ・推奨、あるいは評価した撮像条件

## IV. 委員報告

- 1 : はじめに
- 2 : インプラントを設計する際に必要とされる画像抽出及び処理方法
- 3 : 患者データの処理方法 : 上肢編
- 4 : 患者データの処理方法 : 脊椎用インプラント
- 5 : 金属・セラミックスインプラントの精度検証
- 6 : FEA (コンピュータシミュレーション) を利用した力学的安全性評価の考え方
- 7 : 力学的安全性 (FEA 以外) の検討事項
- 8 : 国内外におけるフルカスタムインプラントの現状について

## 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

総務省統計局は、2014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、3296万人、総人口に対する割合が25.9%に達していることを報告した(総務省統計局、統計トピックス No.84)。我が国の高齢化は、今後も加速されることが推測されている。これに伴い運動器障害(変形性関節症、骨粗鬆症に伴う大腿骨頸部骨折や脊椎圧迫骨折)が増加の一途をたどっており、関節障害、骨折、変形矯正等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が急務である。

従来の整形外科インプラントは、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健康寿命の延伸に貢献してきた。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、長期経過例では、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しては、既存のインプラントによる再建術が困難な症例も存在する。

このような背景の中、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長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きた。すでに、厚生労働省・経済産業省を中心に、カスタムメイドインプラントに関する評価指標の検討が行われ(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12月に「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号別添3)」、平成23年12月に「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号別添2)」、平成24年11月に「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号別添1)」が通知された。

近年の革新的な諸技術の開発により、電子ビーム積層造形、レーザー積層造形、インクジェットプリンター造形などの三次元積層造形技術を用い、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。これに伴い、これらの三次元積層造形技術により作製される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)の安全性と有効性を、適切かつ迅速に評価を行うために、新しい審査基準が必要となった。本WGでは、平成25年度において、「三次元積層技術に関する評価指標案」の作成を行い、その評価指標案は平成26年9月に「三次元積層技術を活用した整形

外科用インプラントに関する評価指標（薬食機参発 0912 第 2 号 別紙 3）」として発出された。今年度は、三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント及び手術支援デバイス等の医療機器に対する評価指標案として、患者の画像データから再現する三次元骨形状等の設計を中心とした留意事項をまとめた。

## 2：インプラントを設計する際に必要とされる画像抽出及び処理方法

三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座

松峯 昭彦

### A. 画像抽出および画像処理について

3D 積層造形技術を用いてインプラントの造形をする際には、元データとなる患者データの質およびそのデータから骨の抽出方法が、その後の造形精度に大きく影響する可能性がある。現在のところ、画像撮影条件や抽出条件に関して一定の見解はないが、なるべく正確な 3D 積層造形するためにはどのようなことがらを考慮する必要があるのかを示す必要がある。

3D 積層造形のために用いる画像モダリティには現在のところ CT と MRI が報告されている。CT は骨を抽出するためには最適のモダリティではあるが、被曝の問題がある。MRI は被曝の問題は無いが、撮像に時間がかかることや、骨の抽出の正確さにやや劣ると考えられている。現時点では CT をベースにした画像抽出が一般的である。そこでここでは CT 撮影条件の最適化と CT 画像からの画像抽出と画像処理の最適化について記載する。

最新の CT に関する情報は文献 1, 2 を主に参考にした。また、当報告作成に当たっては、我が国の稼働台数シェアの半分近くが東芝製の CT であるため（図 1）、東芝メディカルシステムズ株式会社の伊藤恭子氏にまずインタビューを行い、参考意見としたのち、全メーカーの意見も聴取した。

図1 CTスキャンの市場シェア

世界出荷台数のシェア(2013年)

順位	メーカー	シェア
1	Siemens	31.8%
2	東芝	24.1%
3	GE	23.6%
4	Philips	16.9%
	その他	3.6%
	合計	100%

出典:東芝メディカルシステムズ株式会社 調べ

国内稼働台数シェア(2013年8月現在)

順位	メーカー	シェア
1	東芝	48%
2	GE	24%
3	日立	13%
4	Siemens	12%
5	Philips	3%
	合計	100%

出典:月刊新医療2013年12月号

### B. CT の撮影条件の最適化について

#### 1) 撮影機器について

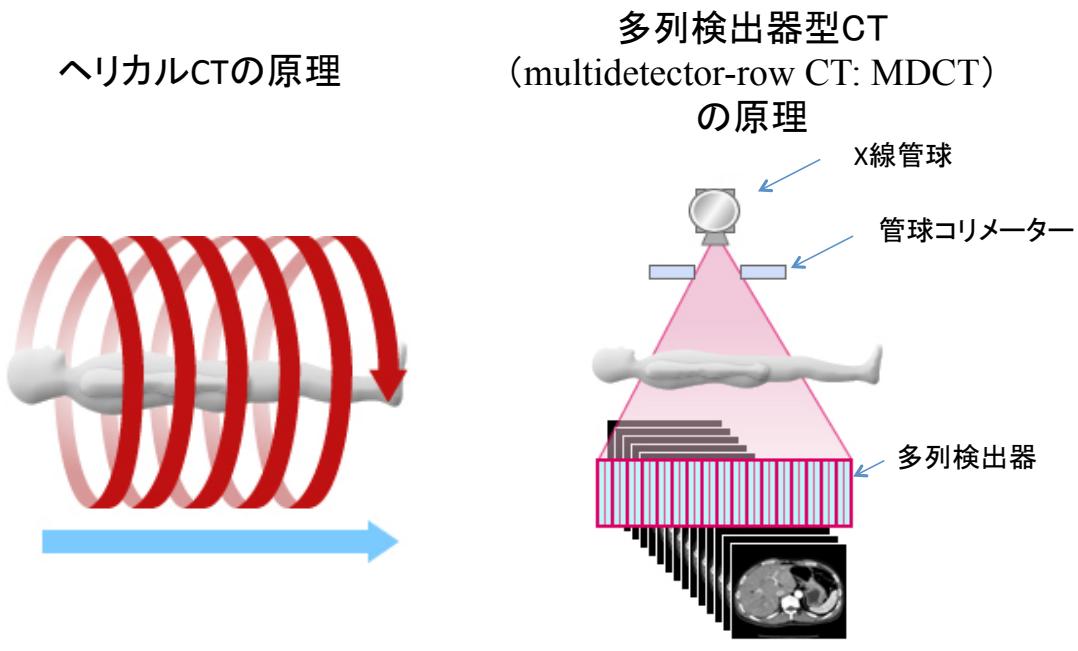
1990 年代初頭に開発されたヘリカル CT は CT 撮像技術としては革命的な進歩であり、一回の息止めの間に真の 3 次元データを収集することが可能となった。この方法は X 線管

球と検出器を連続的に回転させると同時にガントリ内の被写体を移動することにより、3次元のプロジェクションデータを連続的に収集するものである（図2）。

さらに1990年代半ばに開発された多列検出器型CT（multidetector-row CT: MDCT）は、CT技術のさらなる進化に大きく寄与した（図2）。MDCTの利点は、薄いスライスを大量に撮像することができ、x-y方向、z軸方向ともに高空間分解能が得られる、さらに、広範囲を任意の厚さのスライスで短時間に撮像できることである。

3D積層造形技術により正確に骨を抽出するためには、これら最新の機器を使用することが有利であることは言うまでも無い。1mm以下の空間分解能と、短時間撮像による時間分解能を兼ね備えるMDCTが必要であり、64列以上が望ましいと考えられる。

図2 CT撮影機器の原理



被写体がガントリ内を移動すると同時にX線管球がその周囲を回転し、らせん状にデータを収集する

MDCTでは体軸方向に複数列の検出器が配置されているので、1回のガントリ回転で複数のスライスを撮像できる

## 2) 管電圧(tube voltage)

管電圧は、X線管球の陽極・陰極間にかかる電位差であり、X線フィラメントから陰極に向けて放出される電子のエネルギーを供給する。電位差 (kVp) で加速された電子が陽極に衝突すると、制動X線が発生するが、管電圧はこのときに発生するX線の性質を決定する。CTの管電圧は通常 100~140kVp で 120kVp が最も多く使われており、肩、骨盤なども含めて大部分の部位で十分なX線透過性が得られる。管電圧を大きくすると被曝量が増大し、管電圧を下げると被曝量は減少するが、ノイズが増大する。以上から3D画像を再構成するためには、管電圧は 120kVp がよいと考えられる。

### 3) 管電流 (tube current: mA)

管電流は、X線管球が発生するX線量のことであり、管電流と照射時間(s)の積をmAs(milliampères second)という。mAsが大きいほど被曝量が増大し、mAsを小さくすると被曝量は低減するが画像はざらつく。高速かつ薄い断層面が要求される心臓CTでは800mAにも及ぶ管電流が設定される。骨の抽出では100mAs以上、250mAsを超えない管電流が適当と考えられる。

### 4) CT-AEC(CT用自動露出機構)の必要性

位置決め撮影画像(スカウトビューなど)または直前の投影データを基に、被写体のX線透過度を測定し、X線出力(主に管電流)を自動的に変調する機構をCT-AECという(文献2)。CT-AECを有効活用することで画質の担保と被曝の低減の両立が可能となる。したがって、骨抽出の際にもCT-AECを活用したCT撮影が必要と考える。

### 5) スキャンスライス厚(スライス幅)

検出器の素子幅で撮影できる厚みのことで、通常、「最小のスライス厚」とは、素子幅1個分の厚みとなる。3D再構成することを考慮すると、できるだけ薄く撮影しておき、あとから所望の厚さに再構成するのが鉄則である。現在の検出器エレメント幅は、東芝が0.5mmでGEが0.625mm、Siemensが0.6mmである。したがって、スキャンスライス厚は0.625mm以下に設定すれば解像度の高い画像を得ることができる。

### 6) ビームピッチ

管球が一回転する間に移動するテーブルの距離と、X線ビームの幅の比をビームピッチと呼ぶ。I: テーブルの送り幅、W: ビーム幅とすると、ピッチ=I/Wとなる。一般に、ピッチ<1となると空間分解能が向上するが、被曝量は増加する。逆に、ピッチ>1となると空間分解能は低減するが、被曝量も減少する。腹部ルーチーン撮影ではピッチ>1でも画質的には十分なものとなる。3D再構成を考えた場合、ピッチは0.5~1.0が望ましい。また、撮影部位がオフセンターの場合は低ピッチを使用するのが望ましい。

### 7) スキャン時間

X線管球がガントリ内を1回転する間にX線がONとなっている時間をスキャン時間と呼ぶ。通常のスキャンは、管球が360°回転する間、X線は常にONとなるフルスキャンである。動きのある臓器(心臓など)ではスキャン時間短縮は重要であるが、動きの無い骨の場合はフルスキャンを用いる。

また一般的にCT装置では長い回転速度を選択する程、サンプリング数(ビュー数)が増加し、空間分解能が向上することから、1.0sec程度が良いと考えられる。

## 8) 撮像視野 (SFOV: scan field of view)

被写体は、原則ガントリ開口部の中心（アイソセンター）に設置することが必要である。アイソセンターに設置しない場合は、画質は低下し、被曝は増大する。さらに、目的部位全体が含まれる可能な限り小さい SFOV で撮影することで、画質は向上する。したがって、目的部位全体が含まれる可能な限り小さい SFOV で撮影することを推奨する。

## 9) 再構成スライス厚 (Slice width)

再構成画像の厚さを再構成スライス厚と呼ぶ。個々の検出器の素子の幅、ピッチ、再構成アルゴリズムにより変化する。常に検出器の素子の幅以上となるが、画質のことを考慮すると、最小スキャンスライス厚（0.625mm 以下）の再構成スライス厚が望ましい。

## 10) 再構成スライス間隔 (reconstruction interval)

再構成スライス間隔とは、再構成された画像の z 軸方向の間隔のことである。横断像のスライスのオーバーラップを決めるものである。オーバーラップさせても被曝は増えない。オーバーラップして再構成すると、画像枚数は増加するが、被曝量を増加することなく 3D 画像の画質を向上することができる。したがって、スライス厚の 1/2 以下の再構成スライス間隔が望ましい。

## 11) 再構成関数 (画像再構成アルゴリズム)

Raw data を再構成するコンピュータープログラムを再構成関数という。CT の画質を決定する上で重要である。画質別の関数として、very smooth, smooth, medium, sharp, ultra-sharp などが、用途別の関数として、頭部、体部、小児などが存在する。Sharp なアルゴリズムの場合、空間分解能は向上するが、ノイズが増加する。Smooth なアルゴリズムの場合は、空間分解能は低下するが、ノイズは軽減できる。骨盤等の比較的 X 線吸収がある被写体の 3D 作成を行う場合、軟部関数で画像再構成するのが良いと考えられる。

## 12) その他

アーチファクト対策が重要である。特に、ストリークアーチファクトは画面を横切る太い直線として現れるが、これは、個々のビューの不均一性が原因で、画像再構成の過程で出現する。過度のストリークアーチファクトは画像を劣化させるので、ストリークアーチファクト低減用フィルタを使用する必要がある。

## 13) 注意点

これまで記載した CT 撮影条件は、あくまで “CT 画像からのデータを再構成するための精密画像を得るための条件” である。実際の臨床の場では、患者への被曝リスクと再構成に必要な画質との兼ね合いを考慮しながら慎重に撮影条件を検討し、常に患者への被曝

量を軽減するよう努力しなければならない。CT 画像再構成のための撮影条件案を図 3 に示す。

また、三次元画像の撮影時期に特段制限はないが、解剖学的構造が変化した場合は使用しないことは言うまでも無い。

尚、情報収集したメーカーと対象者は以下の通りである： 東芝メディカルシステムズ株式会社 アプリケーショングループ 西日本地区 CT 担当 伊藤恭子、 株式会社フィリップスエレクトロニクスジャパン ヘルスケア事業部 名倉友樹、 シーメンス・ジャパン株式会社 イメージング&セラピー事業本部 CT ビジネスマネージメント部 前田路代、 GE Healthcare Japan Corporation CT Sales Dept. 古田祐士、 株式会社日立メディコ 三重営業所 好田大

また、三重大学医学部放射線科：中塚豊真医師、三重大学病院中央放射線部診療放射線技師：永澤直樹氏のご協力を頂いた。

図3 CT画像再構成のための撮影条件案

項目	東芝	シーメンス	日立	PHILIPS	GE
撮影機器	64列以上の検出器を有したCT装置	サブミリスライス厚のデータ収集が可能な装置 (推奨：16列以上)	サブミリスライス厚のデータ収集が可能な装置 (推奨：16列以上)	64列以上の検出器を有したCT装置	64列以上の検出器を有したCT装置
管電圧	120kV	120kV辺り	120kV	120kV	120kV
管電流	CT-AEC (体幹部と同等のSD設定) かつ100mA以上 250mAを越えない管電流	CT-AEC (体幹部と同等のSD設定) かつ100mA以上 250mAを越えない管電流	CT-AEC (体幹部と同等のSD設定) かつ100mA以上 250mAを越えない管電流	CT-AEC (DRI20~25程度：(体幹部と同等のSD設定とするならば))	SD設定が有る場合は、mAの設定は割愛しても問題ない。骨盤等の撮影の場合は、150mAでは線量不足になる可能性あり。
Resolution	—	—	—	High	—
スキャンスライス厚	0.625mm以下	0.60mm	0.625mm以下	0.625mm	0.625mm以下
ビームピッチ	0.5~1.0 (撮影部位がオフセンターの場合は低ピッチを使用)	0.5~1.0 (撮影部位がオフセンターの場合は低ピッチを使用)	0.5~1.0 (撮影部位がオフセンターの場合は低ピッチを使用)	0.3 (倍密機構なら0.5以上OK)	0.5~1.0 (撮影部位がオフセンターの場合は低ピッチを使用)
スキャン時間	1.0sec程度	1.0sec程度	1.0sec以下	0.5sec	1.0sec程度
撮像視野 (SFOV)	目的部位全体が含まれる可能な限り小さいFOV	目的部位全体が含まれる可能な限り小さいFOV	目的部位全体が含まれる可能な限り小さいFOV	目的部位全体が含まれる可能な限り小さいFOV	目的部位全体が含まれる可能な限り小さいFOV
再構成スライス厚	最小スライス厚 (0.625mm以下)	最小スライス厚	最小スライス厚 (0.625mm以下)	0.67mm	最小スライス厚
再構成スライス間隔	スライス厚の1/2以下	スライス厚の1/2以下	スライス厚の1/2以下	0.33mm	スライス厚の1/2以下
再構成関数	軟部関数	軟部関数	骨用関数と軟部関数の2種類を再構成	YD (骨) 、 C (Soft)	骨用関数と軟部関数の2種類を再構成
備考	ストリーカーーチファクト低減用フィルタ使用 (東芝・AIDR3D、Boost等)	ノイズおよびアーチファクトを低減する再構成法またはフィルタ処理をすることが望ましい	ノイズおよびアーチファクトを低減する再構成法またはフィルタ処理をすることが望ましい	ストリーカーーチファクト低減用フィルタ使用 (Adaptive filter) IR (iDose4)	ノイズ成分をすくなくする、逐次近似画像再構成法もしくは画像フィルター処理が望ましい

### C. 画像抽出と画像処理技術

CT からの画像抽出と再構成に関しては、以下のような多くの課題が存在する。①3次元画像から骨の自動抽出方法 (segmentation) . ②抽出されたボクセル領域、適切なデータ量で、かつ精度を保存しながらポリゴン形状やメッシュ形状への変換 (幾何形状への再構成) . ③ポリゴンモデルの効率的な修正と整合性チェック (形状補正) . ④ポリゴンモデルから適切なシミュレーション用モデルへの変換 (meshing) . ⑤シミュレーション結果

や造形物の精度検証。などである（文献3）。

現在、画像抽出・処理ソフトとしてはMimics(マテリアライズジャパン)、Real INTAGE(サイバネット)、AZE Virtual Place (AZE)、Aquarius iNtuition Server (テラリコン)、Ziostation2 (アミン)、OsiriX Imaging Software (Osterix)、Insight Segmentation and Registration Toolkit (ITK)、BoneViewer/BoneSimulator (オルスリー)、VGstudioMAX2.2 (VOLUME GRAPHICS)、FreeForm (K's Design Lab.)などすでに多数存在しており、これら、画像処理ソフトを使用して、CT画像から骨表面をかなりの正確さで抽出できることが示されている（文献4、5、6）。つまり、骨のサイズは臨床的に支障の無い範囲内で抽出可能である。しかしながら骨皮質の厚さや、髓質部分を正確に完全自動抽出できるソフトは存在しておらず、画像抽出者の経験や技量が必要となることが多い。

したがって現時点では、画像抽出において、①三次元形状データを構築するプログラムを明確にすること。②三次元形状データの精度に影響を及ぼす危惧があるアルゴリズムの変更またはプログラム自体の変更が生じた際には再度評価をすること。③骨領域抽出方法の妥当性を示すこと（作業者の技能の担保方法、オートマチックセグメンテーションの場合はその精度、妥当性）④幾何形状への変換時における精度を示すこと（精度を担保する上で必要な条件の明確化）などを、各案件に対して行う必要がある。

## 参考文献

- 1) MDCT の基本 MDCT の基本パワーテキスト -CT の基礎からデュアルソース・320列 CTまで Mehadevappa Mahesh 著、監訳・陣崎雅弘、訳・百島祐貴、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2010
- 2) X線 CT撮影における標準化～ガイドライン GuLACTIC～、井田正博監修、日本放射線技術学会出版委員会、東京、2010
- 3) 土井 章男：3次元画像処理と Rapid Prototyping (RP) 技術の医療応用：Volume Extractor による医療用造形モデルの構築.塑性と加工 51(590), 201-208, 2010
- 4) Van den Broeck J, Vereecke E, Wirix-Speetjens R, Vander Sloten J. Segmentation accuracy of long bones. Med Eng Phys. 36:949-53,2014.
- 5) Rathnayaka K, Sahama T, Schuetz MA, Schmutz B. Effects of CT image segmentation methods on the accuracy of long bone 3D reconstructions. Med Eng Phys. 33:226-33, 2011.
- 6) Oka K, Murase T, Moritomo H, Goto A, Nakao R, Sugamoto K, Yoshikawa H. Accuracy of corrective osteotomy using a custom-designed device based on a novel computer simulation system. J Orthop Sci. 16:85-92, 2011.

### 3：患者データの処理方法：上肢編

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学  
村瀬 剛

#### はじめに

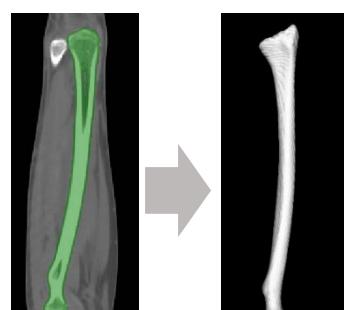
3Dプリンターに代表される三次元積層造形技術とCT機器の近年の目覚ましい進歩は、整形外科インプラントやその周辺機器にも大きな影響を及ぼしている。患者個々の骨格に最適化された人工関節や骨補填材料などのインプラント、患者適合型の手術器械が開発され、海外や国内でも一部実用化されつつある。上肢においても、変形矯正手術を対象とした患者適合型器械とカスタムメイド骨接合プレートが薬事承認を受けたことをはじめ、海外でも同様の試みが報告されている（上肢カッティングガイド平成25年6月21日承認、上肢カスタムメイドプレート平成26年2月28日承認）。今後ますます増えていくことが確実な関連医療技術を迅速に実用化する上で、これらの技術の有効性と安全性を適正に評価することが一層重要となっている。三次元積層造形技術で作成されるインプラント・医療機器の多くはCT・MRI断層データから構築されるコンピューター上の骨形状（コンピューター骨モデル）をもとに個別設計されることが多い。そこで、CT・MRIの適切な撮影条件とそれに基づいて作成されたコンピューター骨モデルの精度をまずは論じる必要がある。また、これら医療機器を実際に臨床使用した時に許容される誤差についても一定の基準があることが望ましい。我々が行ってきた検証活動、学術論文情報、すでに実用化された製品情報について調査し、現状において適切と考えられる画像情報取得条件や精度、臨床上妥当と考えられる精度について報告する。

#### 大阪大学における上肢骨モデルの作成方法と精度調査に関する報告<sup>1)</sup>

大阪大学整形外科では外傷後、先天性などの上肢変形に対して確度の高い3次元矯正骨切手術を行うための手術シミュレーションプログラムを開発し、シミュレーション通りの手術を行うためのカスタムメイド骨切ガイドの開発を行ってきた。これらの手術シミュレーションで使用する三次元骨モデルの精度と撮影条件及びシミュレーションの精度を検証した。

**概要：**3D-CTのデータからCT値を用いて対象骨をセミオートマチックにセグメンテーション（分離）する。閾値をCT値150HUとし、Marching cubes法を用いて骨表面をポリゴンデータに変換し3次元骨モデルを作成する。三次元骨モデルの作成にはCT撮影が不可欠であるため、CTによる被曝が懸念される。そこで、三次元骨モデルの精度を維持し、被曝量を低減することができる、CTの適正なパラメーター（撮影条件）の検証を行った。

**方法：**12肢の乾燥骨を用いて低線量と通常線量の2つの異なるパラメーターでCTを撮影した。CT撮影条件は、スライス厚0.625mm、pixels 0.293×0.293mmは同一とし、以下の2群に分けた。得られたデータから上記の方法で三次元骨モデルをコンピューター上で作成した。



CT 画像から目的とする骨データを分離する（セグメンテーション）

線量	管電圧(kV)	管電流(mA)	pitch	scan time(s)
通常線量	120	50	0.562 : 1	1
低線量	120	10	1.75 : 1	0.5

精度の検証は(a)低線量データから作成した三次元骨モデルと、通常線量データから作成した骨モデルとの比較、(b)接触式三次元形態計測器で測定した実際の骨の表面の実測データと、CTデータから作成した三次元骨モデルの比較、(c)軟部組織の影響を検証するため、乾燥骨のCTデータから作成した三次元骨モデルと同じ乾燥骨を皮膚筋肉など軟部組織と同程度の放射線透過性を持つ樹脂で被覆したものを撮影したCTデータから作成した三次元骨モデルを比較した。また、被曝線量の指標としてCT dose index (CTDI) と dose-length product (DLP) を記録した。

結果：(a)通常群、低線量群でのCTデータから作成した三次元骨モデルの誤差は0.04mmであった。被曝量の評価はCTDIとDLPが通常線量群が9.3と563mGy/cmであり、低線量群が0.3と18mGy/cmであった。(b)低線量の三次元骨モデルと骨表面実測値の誤差は0.4mmであった。(c)軟部組織の影響を評価すると、その誤差は0.06mmであった。低線量撮影のCTデータから作成した三次元骨モデルと通常線量の三次元骨モデルはほぼ同等の精度であり、被曝量は1/30に低減できる。

考察：上肢CTデータから作成した三次元骨モデルの精度、撮影条件に関する報告は他になく、上記の結果に基づき、大阪大学では、CT撮影条件に関しては撮影スライス厚：0.625～1.25mm、管電圧：120kV、管電流：10～50mA(上腕では20～150mA)の条件を採用している(添付資料1)

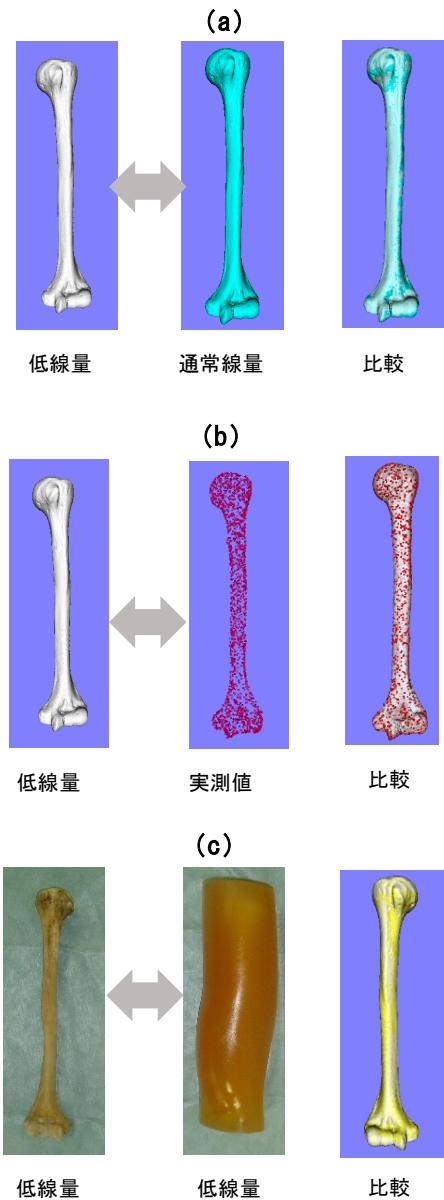
#### 学術論文および製品におけるCT・MRI撮影条件に関する調査報告

学術論文レベルではCTにおいて、撮影スライス厚：0.45～2.0mm、管電圧：120kV、管電流：100～150mA、MRIにおいて撮影スライス厚：0.5～2mm、FOV～30cm、ピクセルサイズ0.35～0.45mmの条件を採用している(添付資料2)。MRIに関する学術論文は、治療目的ではなく、形態あるいは動態計測を目的とした画像情報取得方法の情報であることに留意する必要がある。

製品レベルでは、バイオメットが人工肘関節用のカスタムガイド設計のためのCTおよび撮影条件を記載しており、撮影範囲肘上10cmから肘下8cm(すでにインプラントがある場合は、その上下5cm)、スライス厚1mm、1.25mmあるいは2mm、FOV15-20cmを指定している(添付資料3)。

#### 適切と考えられるCT・MRI撮影条件

これらの情報をまとめると、現在臨床研究で用いられている上肢の撮影条件は、CTにおいては、撮影スライス厚0.5～2.0mm、管電流10-150mA、ピクセルサイズ0.29～0.45mm、MRIにおいては、撮影スライス厚0.5～2mm、ピクセルサイズ0.4～0.6mm、が一般的と言える。従って、積層造形技術を用いた上肢のインプラントおよび手術機器を設計するためのCTI撮影条件もこれらを参考に基準設定することが妥当だと考えられる。



## 臨床上必要とされる精度

コンピューター骨モデルの精度に関しては、1-2 ページの当施設における調査報告で述べたように骨表面実測値と比べて平均 0.4mm の誤差を認めた。企業レベルでの同様の検証では 0.2mm 前後の誤差が報告されている（資料 4）。

CT 撮影条件を除いて精度に影響を与える因子としは、セグメンテーションの際の閾値設定、関節近傍など骨皮質が菲薄化した部分などマニュアルセグメンテーションが必要な部分でのヒューマンファクター、完成したモデルの欠陥を補正する際のソフトウェアやオペレーションによって起こる誤差が考えられる。

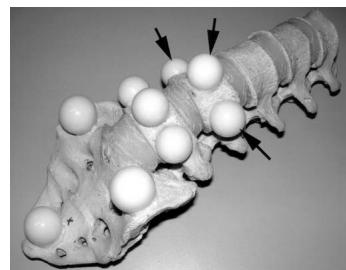
三次元矯正骨切り術、人工関節、ナビゲーション手術などの分野においては三次元骨モデルを用いた手術計画が立てられる。ナビゲーション手術におけるコンピューター上で三次元骨モデルの位置とナビゲーションでのオプトトラックで計測した位置の誤差は、平行移動 0.96mm、回転移動 0.91° と報告されている<sup>2)</sup>。

矯正骨切術では当施設において、24 本の前腕乾燥骨を用いて三次元矯正骨切術のシミュレーションを行い、実際にシミュレーションから作成した手術ガイドを用いて模擬矯手術を行った。手術ガイドの設置精度は平行移動が 1.0mm 未満、回転移動が 1.0° 未満であった。疑似手術の矯正精度についても平行移動が 1.0mm 未満、回転移動が 1.0° 未満の精度であった<sup>3)</sup>。さらに、実際の臨床に近い状態で三次元矯正骨切シミュレーション手術の精度検証を行うため、6 体 6 肢の上腕骨 6 本、橈骨 6 本の新鮮凍結屍体を用いて手術を行った。手術ガイドの設置精度は上腕骨が 1.0mm 未満、1.5° 未満、橈骨が 1.0mm 未満、1.0° 未満であった。疑似手術の矯正精度は上腕骨が 1.5mm 未満、2.0° 未満、橈骨が 1.0mm 未満、1.0° 未満であった<sup>4)</sup>。

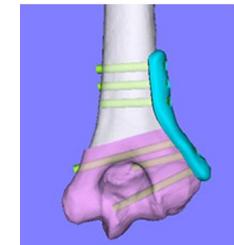
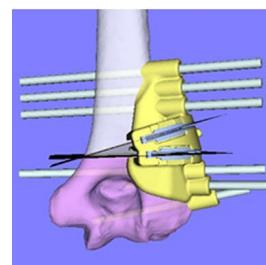
他の施設において創外固定器を用いたシミュレーションに基づく矯正骨切術の精度を新鮮凍結屍体及び模擬骨を用いて検証した報告がある<sup>5)</sup>。変形側の骨モデルを健常側の鏡像骨モデルに合わせるように手術シミュレーションを行った。手術は専用の創外固定器を用いてシミュレーション通りに矯正した。精度検証は 6 セット 12 本の模擬骨と、1 体の 2 上肢の新鮮凍結肢体を使用して精度検証した。一方の橈骨を骨切りして接着剤で固定することで橈骨変形治癒のモデルとした。矯正骨切り術の精度は平行移動量 1.2mm 未満、回転移動量 0.9° 以下であった。

実際の臨床での矯正骨切の精度に関しては、22 例の上肢変形に対し三次元矯正骨切シミュレーションを施行し術後単純 X 線にて矯正の精度を評価した。健側との誤差は 1.25° 未満であり、全例関節可動域、握力などの臨床症状は改善し良好な結果であった<sup>6)</sup>。

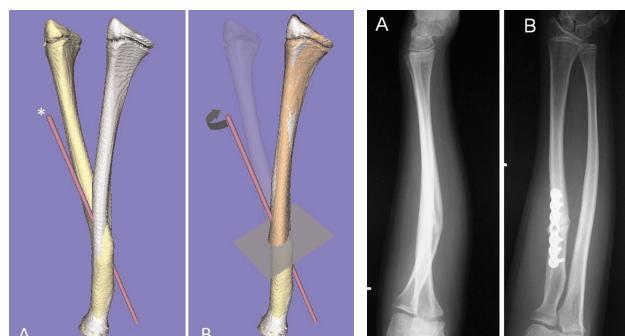
同様に 3 例の内反肘変形に対して、両側の CT から骨表面モデルを作成して健側のモデルを目標に手術計画を行った報告では、矯正の精度平均 4° であり外観、関節可動域などの術後臨床症状は全て良好であった<sup>7)</sup>。



マーカーの位置を基準位置としてナビゲーションの精度を評価<sup>2)</sup>



ガイド設置位置と矯正量の精度を評価<sup>4)</sup>



3 次元シミュレーションと矯正骨切り術<sup>6)</sup>

以上より、コンピューター骨モデルの誤差は 0.5mm 未満、手術ナビゲーションや三次元骨モデルを用いた実験レベルでの手術誤差は 1°、1mm 未満と報告されている。実際の手術では CTなどを用いた三次元計測誤差が 5° 以下の精度があれば臨床上大きな問題ないと考えられる。

## 参考文献

- 1) Oka K, Murase T, Moritomo H, Goto A, Sugamoto K, Yoshikawa H. Accuracy analysis of three-dimensional bone surface models of the forearm constructed from multidetector computed tomography data. *Int J Med Robot.* 2009;5:452-7.
- 2) Tamura Y, Sugano N, Sasama T, Sato Y, Tamura S, Yonenobu K, Yoshikawa H, Ochi T. Surface-based registration accuracy of CT-based image-guided spine surgery. *Eur Spine J.* 2005;14:291-7.
- 3) Oka K, Murase T, Moritomo H, Goto A, Nakao R, Sugamoto K, Yoshikawa H. Accuracy of corrective osteotomy using a custom-designed device based on a novel computer simulation system. *J Orthop Sci.* 2011;16:85-92
- 4) Omori S, Murase T, Kataoka T, Kawanishi Y, Oura K, Miyake J, Tanaka H, Yoshikawa H. Three-dimensional corrective osteotomy using a patient-specific osteotomy guide and bone plate based on a computer simulation system: accuracy analysis in a cadaver study. *Int J Med Robot.* 2014;10:196-202.
- 5) Dobbe JG1, Strackee SD, Schreurs AW, Jonges R, Carelsen B, Vroemen JC, Grimbergen CA, Streekstra GJ. Computer-assisted planning and navigation for corrective distal radius osteotomy, based on pre- and intraoperative imaging. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011;58:182-90.
- 6) Murase T, Oka K, Moritomo H, Goto A, Yoshikawa H, Sugamoto K. Bone Joint Surg Am. Three-dimensional corrective osteotomy of malunited fractures of the upper extremity with use of a computer simulation system. 2008;90:2375-89.
- 7) Tricot M, Duy KT, Docquier PL. 3D-corrective osteotomy using surgical guides for posttraumatic distal humeral deformity. *Acta Orthop Belg.* 2012;78:538-42.

### 大阪大学での上肢各部位におけるCT撮影条件

#### 手の撮影方法 (MP関節の最大伸展～最大屈曲)

##### ▼1. 体位： 腹臥位または側臥位

前腕は、ガントリーに垂直になる方向

##### ▼2. 手の肢位： 自然な肢位での手の変形を撮影するため、固定具は使用しない。

・手関節は自然な肢位で保持：

・MP関節の最大伸展～最大屈曲

(1) MP関節を可能な範囲で伸展

出来るだけ自然に指を伸ばす

(2) 中間位 (1と3の中間)

何かやわらかいものを軽く握って撮影。

(3) フルグリップ

##### ▼3. 撮影範囲： 桡骨遠位1/3から指先端まで

##### ▼4. 線量： 1ポジション目は50mA、2・3ポジション目30mA

##### ▼5. 撮影スライス： 0.625mm

##### ▼6. Convolution Kernel： 軟部・腹部標準関数設定

例) GEでは【Standard】、TOSHIBAでは【FC04(腹部標準関数)】など。

#### 手関節動態撮影方法 (両側手関節掌屈、中間、背屈の3position)

##### ▼1. 体位： 腹臥位または側臥位

両肩挙上し、前腕がなるべくガントリーに垂直になる方向で

##### ▼2. 前腕の肢位： 回内外中間位

(1) 手関節最大背屈位

(2) 中間位 (1と3の中間)

橈屈や尺屈しないよう注意。

(3) 手関節最大掌屈位

##### ▼3. 撮影範囲： 桡骨遠位1/3からMP関節まで

##### ▼4. 線量： 1ポジション目は50mA、2・3ポジション目は30mA

##### ▼5. 撮影スライス： 0.625mm

##### ▼6. Convolution Kernel： 軟部・腹部標準関数設定

例) GEでは【Standard】、TOSHIBAでは【FC04(腹部標準関数)】など。

### 前腕回旋動態撮影法（回外位、中間位、回内位の3position）

#### ▼1. 体位：腹臥位、両上肢挙上位

頭部被曝を減らすため撮影時に頸椎を後屈させる

#### ▼2. 撮影順序

（1）回外位：手掌を上に向ける

（2）中間位：上腕骨内外頸を結ぶ直線と手掌が直交する位置

（3）回内位：両手の手背をあわせる

※可動域制限がある場合は、回外位、回内位は最大回旋位

#### ▼3. 撮影範囲：上腕骨遠位1/3～手根骨まで

近位は尺骨肘頭、遠位は橈骨茎状突起が確実に入る範囲

#### ▼4. 撮影条件

	管電圧	管電流	スライス	Pitch	Speed
（1）回外位	120kV	30mA	1.25mm	0.562:1	5.62
（2）中間位	120kV	10mA	1.25mm	0.562:1	5.62
（3）回内位	120kV	10mA	1.25mm	0.562:1	5.62

※回外位の管電流は症例により変更する可能性あります

#### ▼5. Convolution Kernel：軟部・腹部標準関数設定

例) GEでは【Standard】、TOSHIBAでは【FC04（腹部標準関数）】など。

### 前腕変形解析撮影法（回外位の1position）

#### ▼1. 体位：腹臥位、両上肢挙上位

頭部被曝を減らすため撮影時に頸椎を後屈させる

#### ▼2. 肢位：回外位

手掌を上に向ける ※可動域制限があるときは最大回外位

#### ▼3. 撮影範囲：上腕骨遠位1/3～手根骨まで

近位は尺骨肘頭、遠位は橈骨茎状突起が確実に入る範囲

#### ▼4. 撮影条件：

	管電圧	管電流	スライス	Pitch	Speed
回外位	120kV	30mA	1.25mm	0.562:1	5.62

※回外位の管電流は症例により変更する可能性あります

#### ▼5. Convolution Kernel：軟部・腹部標準関数設定

例) GEでは【Standard】、TOSHIBAでは【FC04（腹部標準関数）】など。

### 肘変形解析撮影法（内反肘撮影）（回外位の 1position）

- ▼ 1. 体位： 腹臥位、両上肢拳上位  
頭部被曝を減らすため撮影時に頸椎を後屈させる
- ▼ 2. 肢位： 回外位  
手掌を上に向ける（可動域制限があるときは、最大回外位）
- ▼ 3. 撮影範囲：  
・上腕骨頭～手根骨まで  
・上腕骨全長、前腕全長が入るように  
※変形の評価のために上腕骨の全長が必要のため上腕骨骨頭まで撮影
- ▼ 4. 撮影条件

	管電圧	管電流	スライス	Pitch	Speed	Noise Index
回外位	120kV	MAX 150mA	1.25mm	13.75 : 1	1.375	20
		MIN 20mA				

※管電流は、症例により変更する可能性あります。

- ▼ 5. Convolution Kernel： 軟部・腹部標準関数設定  
例) GE では【Standard】、TOSHIBA では【FC04（腹部標準関数）】など。

### 肘屈伸動態撮影法（肘 OA 撮影）（最大伸展、屈曲 90 度、最大屈曲位の 3position）

- ▼ 1. 体位： 腹臥位もしくは側臥位、患肢上肢拳上位  
頭部被曝を減らすため撮影時に頸椎を後屈させる
- ▼ 2. 撮影範囲と順序： 肘関節  
(1) 最大伸展位（上腕骨頭～手根骨まで。上腕骨全長、前腕全長が入るように）  
(2) 屈曲 90 度（上腕骨遠位 1/3～前腕近位 1/3 まで）  
(3) 最大屈曲位（上腕骨遠位 1/3～前腕近位 1/3 まで）  
※前腕は回外位とする  
可動域制限があるときは最大回外位  
評価のため、1 ポジションは上腕骨の全長を撮影。  
最大伸展位は必ず上腕骨骨頭まで撮影

- ▼ 3. 撮影条件

	管電圧	管電流	スライス	Pitch	Speed
(1) 最大伸展位	120kV	30mA	1.25mm	0.562 : 1	5.62
(2) 屈曲 90 度	120kV	10mA	1.25mm	0.562 : 1	5.62
(3) 最大屈曲位	120kV	10mA	1.25mm	0.562 : 1	5.62

※屈曲 90 度、最大屈曲位は被曝軽減のため、管電流を下げて撮影

- ▼ 4. Convolution Kernel： 軟部・腹部標準関数設定  
例) GE では【Standard】、TOSHIBA では【FC04（腹部標準関数）】など。

資料2：学術論文におけるCTおよびMRI撮影条件

Modality	FOV (cm)	Pixel size or matrix	Thickness (mm)	kV (msec)	mA	Scan time (s)	Pitch	Body Part	Ref. No
CT	30	256*256	0.5	120	100	0.5		Hand	1
CT	0.45mm*0.45mm	0.45	120	150		0.6		Radius	2
CT	512*512	0.625						Radius	3
CT	512*512	1.0-2.0						Forearm	4
CT		1.25	120	10-30	0.5	0.562		Forearm	5
CT		1.0	120	150				Elbow	6
CT		1.25	120	20-150	0.5	0.562		Elbow	7
CT	0.35mm	0.625						Elbow	8
FOV (cm)	Pixel size or matrix	Thickness (mm)	TR (msec)	TE (msec)	Flip angle		Part		Ref. No
MR	24	512*512	1.0	15.6	7.2	30°		Shoulder	9
MR	12	256*160	2.0	38.0	15.0	20°		Shoulder	10
MR		416*312	1.2	16.6	5.1			Shoulder	11
MR	16	0.6*0.6mm	0.5	2.3	33.0	45°		Wrist	12

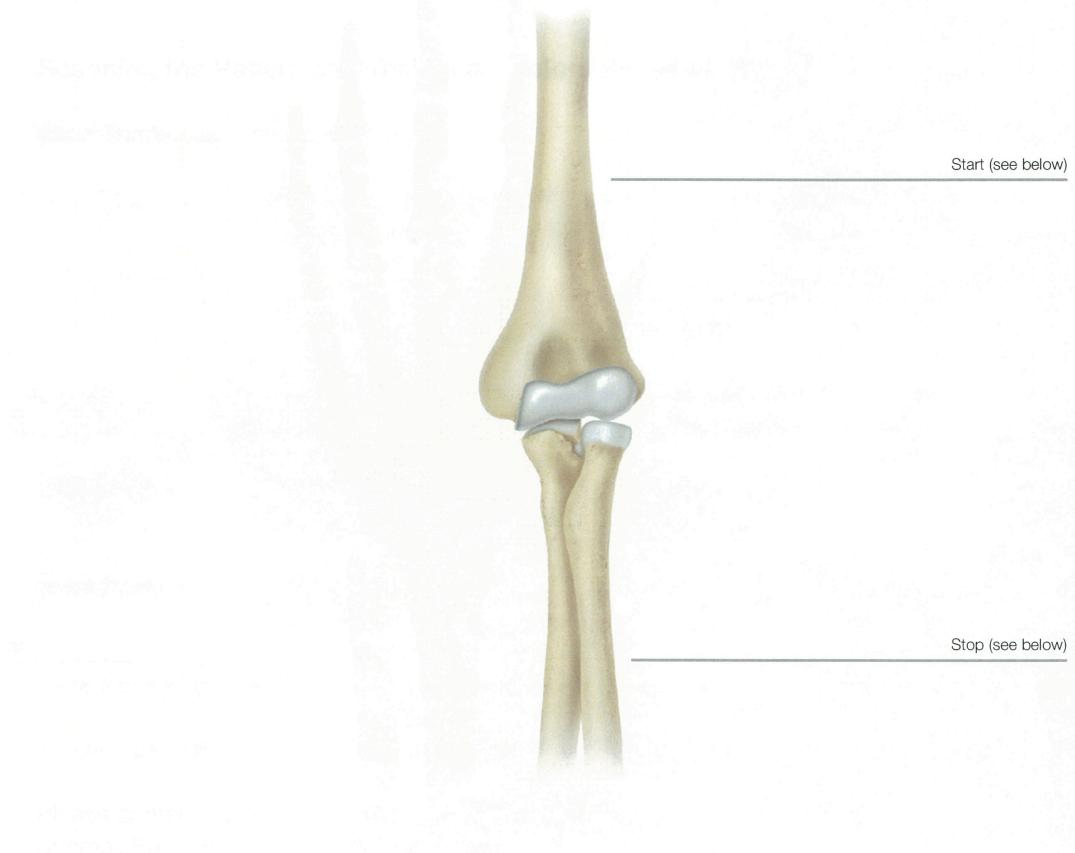
## 資料2：学術論文におけるCTおよびMRI撮影条件

### References

1. Guo, Y., et al., Establishing a central zone in scaphoid surgery: a computational approach. *Int Orthop*, 2014. 38(1): p. 95-9.
2. Vroemen, J.C., et al., Three-dimensional assessment of bilateral symmetry of the radius and ulna for planning corrective surgeries. *J Hand Surg Am*, 2012. 37(5): p. 982-8.
3. Leong, N.L., et al., Computer-assisted versus non-computer-assisted preoperative planning of corrective osteotomy for extra-articular distal radius malunions: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 2010. 11: p. 282.
4. Schweizer, A., et al., Complex radius shaft malunion: osteotomy with computer-assisted planning. *Hand (N Y)*, 2010. 5(2): p. 171-8.
5. Miyake, J., et al., Computer-assisted corrective osteotomy for malunited diaphyseal forearm fractures. *J Bone Joint Surg Am*, 2012. 94(20): p. e150.
6. Omori, S., et al., Three-dimensional corrective osteotomy using a patient-specific osteotomy guide and bone plate based on a computer simulation system: accuracy analysis in a cadaver study. *Int J Med Robot*, 2014. 10(2): p. 196-202.
7. Takeyasu, Y., et al., Preoperative, computer simulation-based, three-dimensional corrective osteotomy for cubitus varus deformity with use of a custom-designed surgical device. *J Bone Joint Surg Am*, 2013. 95(22): p. e173.
8. Zhang, Y.Z., et al., Application of computer-aided design osteotomy template for treatment of cubitus varus deformity in teenagers: a pilot study. *J Shoulder Elbow Surg*, 2011. 20(1): p. 51-6.
9. Sahara, W., et al., Three-dimensional clavicular and acromioclavicular rotations during arm abduction using vertically open MRI. *J Orthop Res*, 2007. 25(9): p. 1243-9.
10. Pearl, M.I., et al., Geometry of the proximal humeral articular surface in young children: a study to define normal and analyze the dysplasia due to brachial plexus birth palsy. *J Shoulder Elbow Surg*, 2013. 22(9): p. 1274-84.
11. Sheehan, F.T., et al., Three-dimensional humeral morphologic alterations and atrophy associated with obstetrical brachial plexus palsy. *J Shoulder Elbow Surg*, 2014. 23(5): p. 708-19.
12. Goto, A., et al., In vivo three-dimensional wrist motion analysis using magnetic resonance imaging and volume-based registration. *J Orthop Res*, 2005. 23(4): p. 750-6.

**Biomet® PMI®**  
Patient-Matched Implants

**Elbow: Primary or Revision**



**Start:** 10cm above joint line or 5cm above existing implant

**Stop:** 8cm below joint line or 5cm below existing implant

**Slice Thickness and Spacing:** 1mm by 1mm, 1.25 mm by 1.25mm, or 2mm by 2mm

**Field of View:** 15–20 FOV depending on patient size

**Algorithm:** A **standard** or **soft tissue** algorithm, **no** bone enhancement

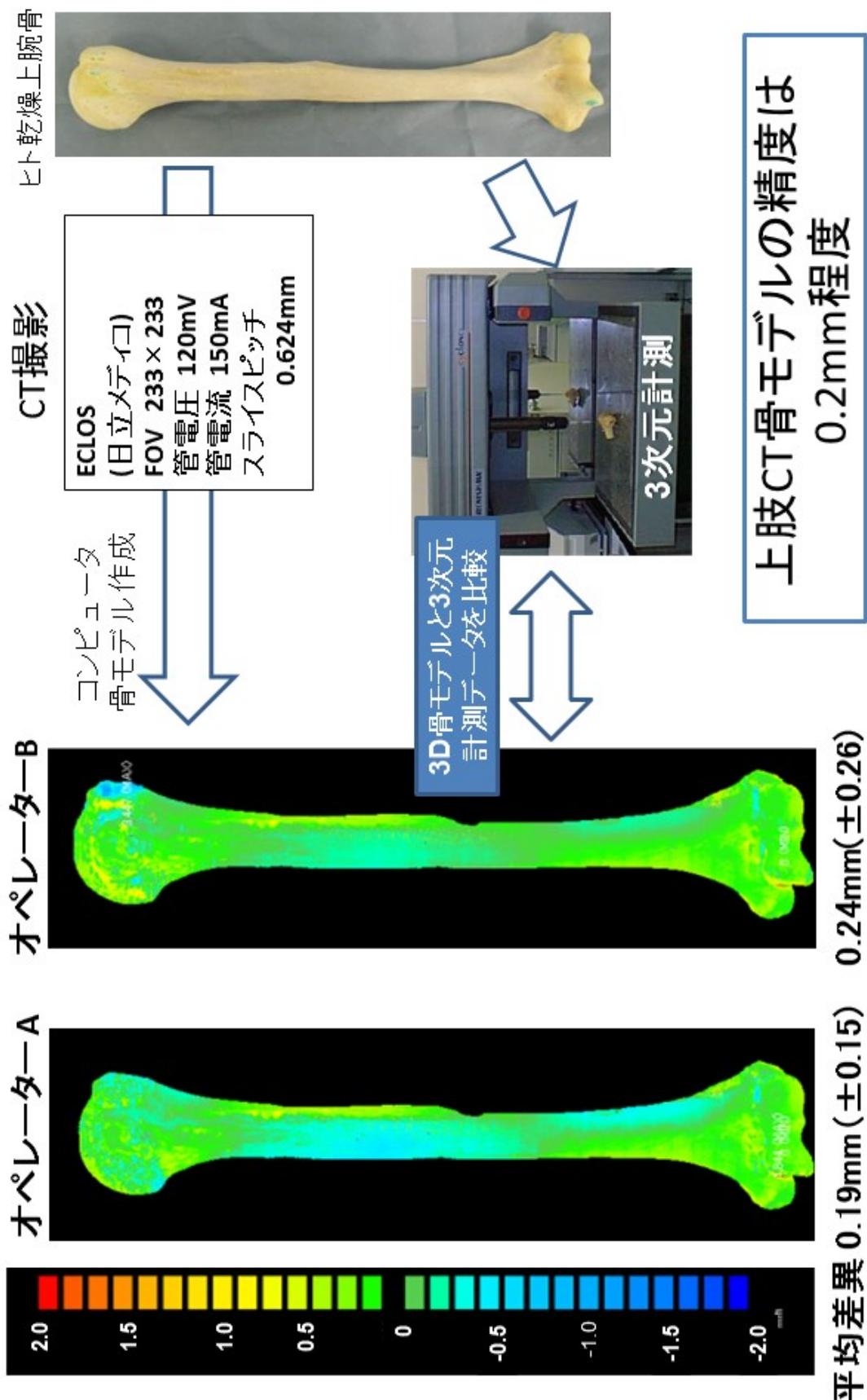
Processing of CT data and/or X-rays by Biomet is not to be construed as supplying a medical diagnosis. This service merely reprocesses existing data to facilitate diagnosis by the physician/user. Biomet shall not be liable or responsible for any physician-supplies service, such as diagnosis or treatment. Biomet makes no representations or warranties as to the accuracy or completeness of this service nor does Biomet represent or warrant that this service is fit for any particular application or purpose.

All trademarks herein are the property of Biomet, Inc. or its subsidiaries unless otherwise indicated.  
This material is intended for the sole use and benefit of health care providers. It is not to be redistributed, duplicated or disclosed without the express written consent of Biomet.

**BIOMET®**

## コンピューター骨モデルの検証

資料 4：企業レベルでのコンピューター骨モデル精度検証



## 4 : 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. 対象

- a. 椎体間固定用インプラント（いわゆる椎間ケージ）
- b. 人工椎体
- c. 椎体プレート
- d. カスタムロッド（椎体スクリュー、椎弓根スクリューについては既製品を流用する）
- e. その他

### 2. 臨場上要求される精度について

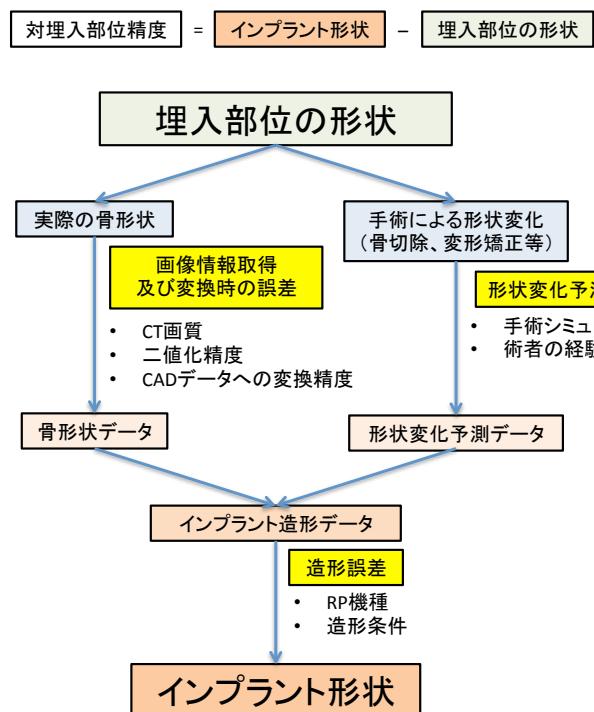


図 2-1 インプラント設計フロチャートと誤差要因

### 2.1 対埋入部位精度

インプラントの形状精度は、造形したインプラントの形状とそれを実際に埋入する部位の理想的な形状との寸法誤差と考えることができ、対埋入部位精度と定義できる。埋入部位の形状は、実際の骨形状と手術操作による形状変化を合わせたものである。埋入部位の形状とインプラント形状の違いを生む要因をインプラント設計のフロチャートとして図1に示す。図のように、造形されたインプラント形状と埋入部位の形状の違いを生む要因は、1. 画像情報取得及び変換時の誤差、2. 骨切除や変形矯正などの術中操作による埋入部位の形状変化の予測誤差、3. インプラント造形データに対する造形誤差がある。

#### 2.1.1 画像情報取得及び変換時の誤差

骨形状データは、カスタムインプラントを設計する際の、対応する骨の形状データであり、通常CT画像データからSTLデータ等のCADデータとして抽出される。骨形状データと実際の骨形状との形状誤差を生じる要因として、CT画像の寸法誤差及び画質、CT画像の二値化精度、及びCADデータへの変換精度などを挙げることができる。骨形状データの精度確認の為、患者の真の骨三次

元形状データと比較することは出来ないため、CT 画像データ信頼性については、実際にインプラントを使用する医師や放射線科医などによる validation が必要である。しかし、例えばインプラントと同時に骨形状データ評価用テンプレートを作成しておき、それを用いて術中に骨形状データの精度を評価するという方法は検討してよいと考える。画像解像度については、CT の場合、X 軸、Y 軸方向については、FOV により 1 pixel あたり、0.21mm～0.59mm 程度、X 軸方向についてはスライス厚である 1.3mm 程度以下となるため、画像精度についても概ね同等程度と考えられる。

#### 2.1.1.1 CT 画像の寸法誤差

機種により異なり、CT メーカーによる validation が行われている。CT 撮影時にレファレンスを同時に撮影し、calibration を行うなどの方法が考慮される。撮影時の体動、骨粗鬆症、すでに埋め込まれている異物などによるアーチファクトなどにより、画質が大幅に低下する可能性があり、その場合の寸法誤差は公称値と異なる可能性に注意を要す。

#### 2.1.1.2 二値化及び CAD データへの変換精度

CT 画像の二値化や CAD データへの変換は様々な方法が提案されている。しかし CT 画像に対する、二値化や CAD データの精度については、人間の目でみて確認する以上の validation 法は無い。

#### 2.1.2 骨切除や変形矯正などの術中操作による埋入部位の形状変化の予測誤差

脊椎手術において、骨切除や矯正をどの程度行うかを、術前に完全に予測することは困難であり、手術中の判断により微調整が行われる。例えば、骨切除を伴う椎体置換術では 1cm 程度、側弯症の矯正手術に対するカスタムロッドでは数 cm 程度などである。そのため、骨切除量及び矯正度については、幅を持って予測した上でインプラントを設計する必要がある。つまり、骨切除や変形矯正を伴う手術に対するインプラントについては、術中に対応可能な許容誤差を超える可能性がある場合、サイズバリーションが必要となる（次々項「許容される対埋入部位精度」参照、椎間ケージについては 2mm ごと、人工椎体については 4mm ごと等）。

#### 2.1.3 インプラント造形データに対する造形誤差

積層造形では、各造形機による造形のため、造形方向の設定やサポートデータの追加など、形状データに対する追加処理が一般に行われる。このデータ処理は、造形物の形状に影響を与えることが知られており、通常本工程は、各造形メーカーにより、プロトコル化及び形状データに対する造形精度の validation が行われる。インプラントの造形データに対する造形誤差は項目 4 に記載されるように、三次元スキャナーやマイクロ CT などにより容易に計測可能である。金属レーザー積層造形装置の造形精度は一般に 100 $\mu\text{m}$  以下といわれているが、この程度の精度であれば次項に記載する許容される対埋入部位精度を大きく上回っており、臨床上問題ない。

### 2.2 許容される対埋入部位精度

許容される対埋入部位精度については、インプラントと実際の埋入部位の形状の違いに対して、手術中にどの程度まで対応可能かという観点で検討することが実用的である。一般に、カスタムメイドインプラントであっても、実際の手術時に何らかの理由で埋入部位に対して良好な適合性が得られない場合には、既存のインプラントを用いた手術と同様の対応が可能である。例えば、椎間ケージであれば骨切除を追加する、椎体プレートやカスタムロッドなどでは、追加の bending を行う等である。このような観点から、各インプラントについて、理想的な形状からどの程度までの誤差が許容されるかを検討した。

#### a. 椎体間固定インプラント（椎間ケージ）及び人工椎体

インプラントサイズが埋入部位よりも小さい場合の対応は困難であるが、大きい場合については、椎間を開大したり骨切除を追加したりするなどの対応が可能である。

椎間ケージ : -1 mm～+2 mm 程度

人工椎体 : -1mm～+4mm 程度

### b. 椎体プレート、カスタムロッド

カスタムプレート、カスタムロッドについては、最適な固定アライメントの指標となるテンプレートとしての役割も有している。プレートやロッドに沿った固定が困難である場合には、術中の判断で椎間の解離操作を追加するなどの対応も考慮されるが、どうしてもそのままの形状で設置が困難な場合には既存のロッドベンダーやプレートベンダーを用いてプレートやロッドの形状を術中に変更することが可能である。したがって、長さだけが検討対象となる。

椎体プレート：使用部位に応じて、椎間ケージ、人工椎体と同程度の精度が要求される。

カスタムロッド：0 cm 以上（長い場合には切断可能であるため、むしろ切断して使用することを前提に+3 cm 程度のロッドを作成してもよい）。

### 2.3 対埋入部位精度まとめ

以下に、カスタムインプラント造形時の誤差要因とその許容される精度を示す。

CT 画像取得と、骨形状データ作成時の精度は 1mm 程度、手術時の形状変化の予測精度が、1cm～数 cm、手術中に対応可能な誤差は-1mm～2mm となっており、造形精度である 100μm はこれらを大きく下回っており、臨床上問題のない値である。

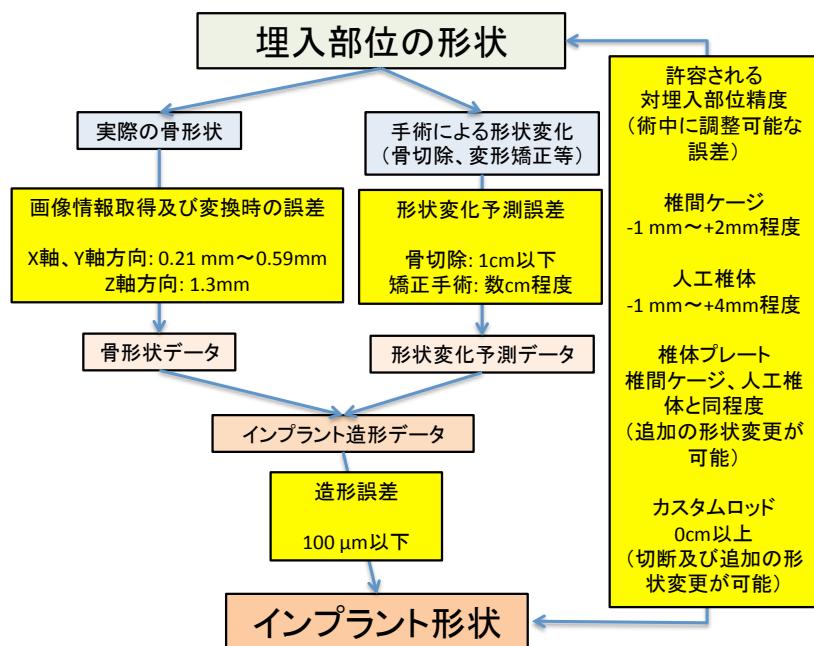


図 2-2 カスタムインプラント造形時の誤差要因とその許容される精度

### 3. 患者データ処理方法（骨領域の描出など）

#### 3.1 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。また、カスタムロッドやプレートについては、前後像及び側面像の 2 方向のレントゲン画像からでも必要精度を満たしたインプラントデザインが可能である。CT 画像の 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、通常の  $512 \times 512$  (pixel) のサイズの画像においては、頸椎では

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。寸法誤差や二値化の精度を担保するため、骨と同程度のCT値を持ち、既知の形状データを参照可能なレファレンスを同時に撮影することも考慮される。

### 3.2 セミカスタムインプラントの素案

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。カスタムロッド、カスタムプレートについては、レントゲン像を元にしたインプラント形状の素案を作成してもよい。

### 3.3 インプラント設計(企業及び担当医師)

#### 3.3.1 データの取り扱い

医療機関より画像データ(匿名化されたDICOMデータ形式等)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。

#### 3.3.2 三次元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。図3-1、図3-2に本工程の具体例を示す。

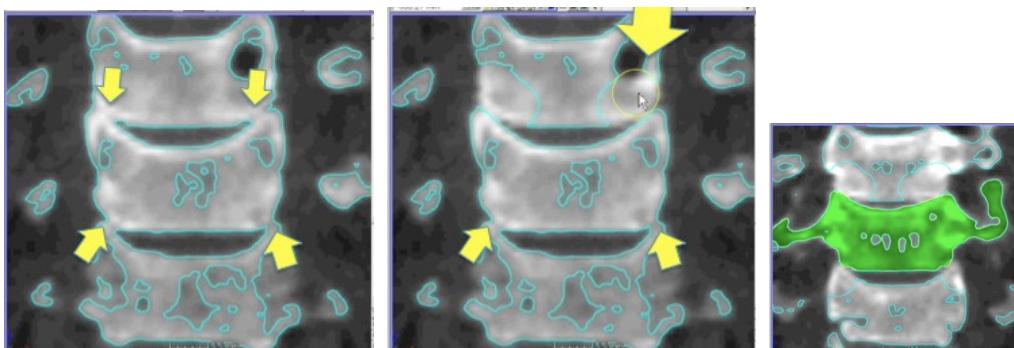


図3-1 二値化の具体例

閾値は症例により異なり、インプラント埋入部位(この場合、椎体)が正確に抽出されている閾値を選択する。脊椎では150HU～200HU程度となる。本例では、左図、矢印部については、隣接椎と連続しており正確には二値化できていないため、右図の台矢印のように調整が必要である。

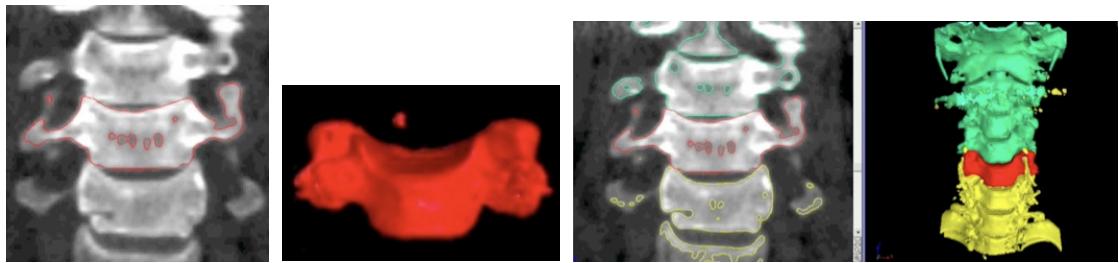


図 3-2 STL データへの変換

二値化した椎体を STL データへ変換。変換結果の妥当性は CT 画像で確認する。

### 3.3.3 インプラント外形状の設計

各種 3D-CAD ソフト上で、インプラントの設計を行う。骨との接触部以外の基本デザインを前もって用意しておき、骨接触部のみカスタム化する（セミカスタム化）。あるいは、骨接触部の外形状デザインもあらかじめ用意しておき、医師の素案にもっとも適合性するデザインを選択する方法でもよい。各外形状デザインについては、造形条件や強度データ、生物学的安全性などをあらかじめ validate しておく。三次元積層インプラントにおいては在庫の問題が無く、あらかじめ用意して置くことの出来るインプラントデザインは事実上無限であり、企業は validate されたデザインのライブラリーを保有しておくだけでよい。以下にインプラント外形状設計の具体例を示す。

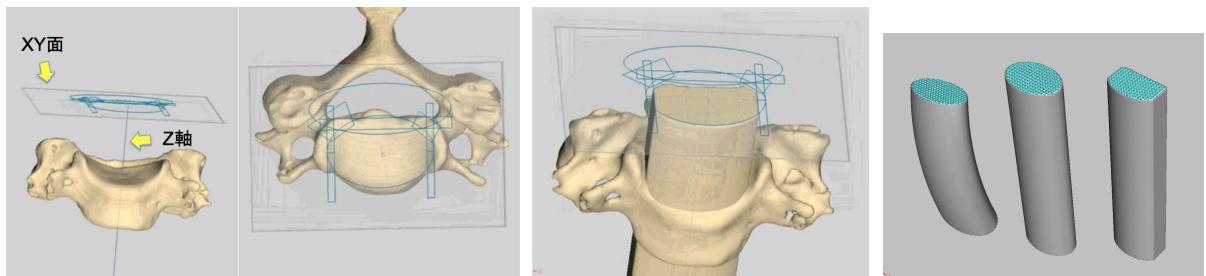


図 3-3 左図：インプラントの Z 軸及び、XY 面での Footprint(インプラント断面デザイン)の設定。

中図：Footprint を断面に持つ柱を作成する。この柱がインプラントの側面形状となる。内部の多孔部用に 0.5mm 内側オフセットデータも作成する。

右図：本例（頸椎）では、footprint の形状の個人差はそれほど大きくない。そのため、前もって物性、力学的特性、生物学的安全性などが validate された柱を各種用意することでセミカスタム化が可能である。

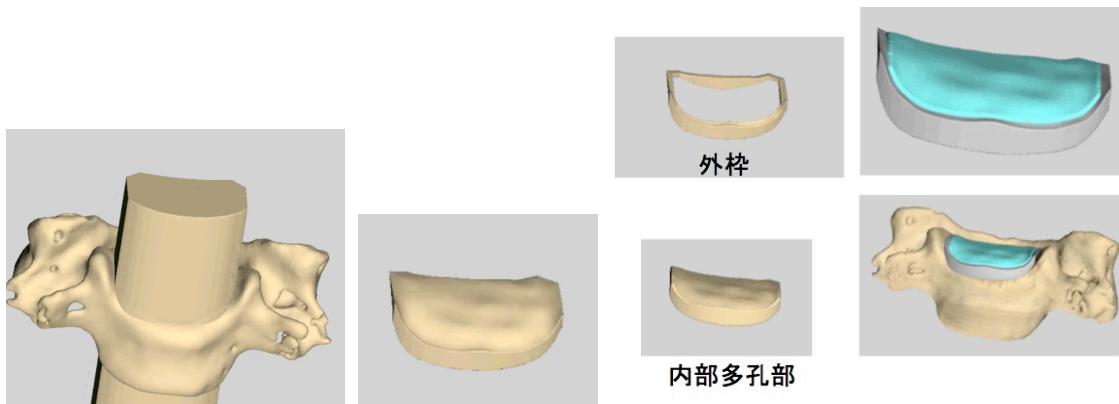


図 3-4 尾側椎体及び頭側椎体データで subtraction (除算) 後、インプラント相当部のみ抽出する。インプラントデータから、内部多孔部をくりぬいて外枠データが完成する。同様に内部多孔部（緑部）もデザインする。

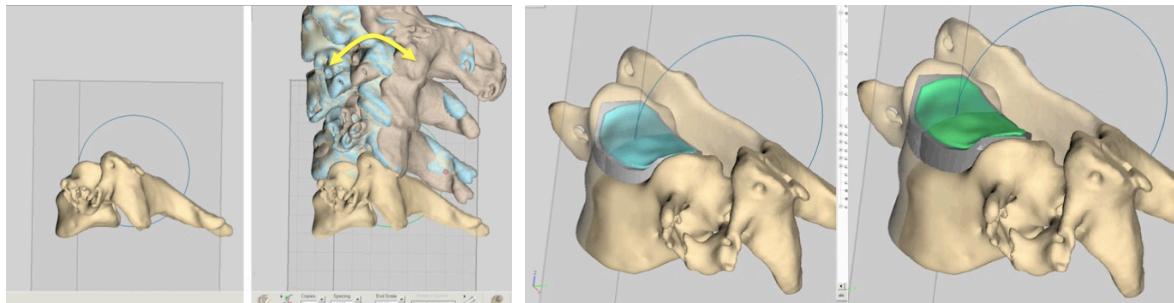


図 3-5 サイズバリエーションの設定。頸椎の前後屈の動きを円運動でシミュレートし（左図）、サイズバリエーションを設計する（右図）。

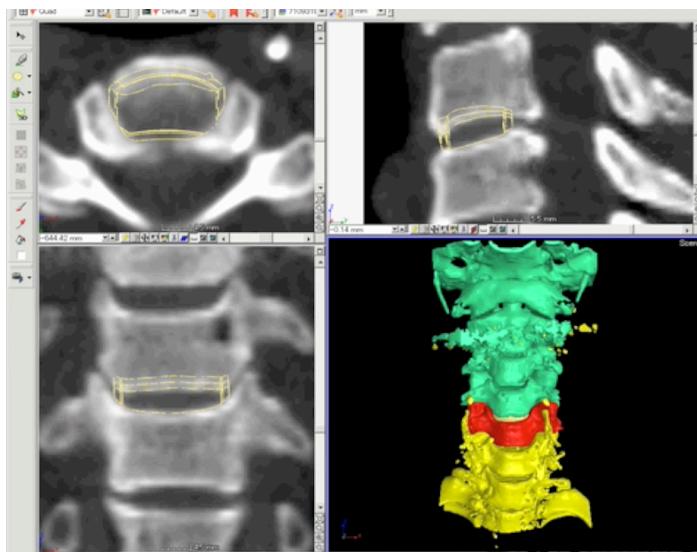


図 3-6 インプラントの最終デザインの適合性を CT 上で確認する。

### 3.3.4 インプラント内部構造の設計

インプラント内部及び骨の接触部は、骨癒合あるいは骨新生を期待する多孔構造（気孔率、気孔径のバリエーションがあつて良い）とし、インプラント外部など強度が必要とされる部位は緻密構造とする。設計されたインプラントについて、緻密部及び多孔部の力学的物性に基づいた FEM 解析を行い、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。力学的特性及び生物学的安全性の validate された多孔体用の STL データを各種用意しておき、内部多孔部や骨接触部に適応してインプラント最終デザインデータの完成となる（図 3-6）。多孔部データから造形された多孔体については、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。

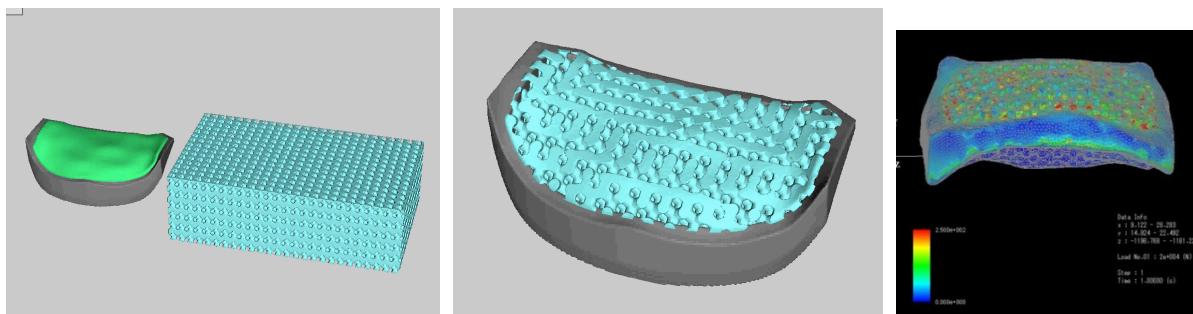


図 3-7 左図：デザインしたインプラントと多孔体データ。

中図：インプラント内部及び骨接触部に多孔体データを適応して、インプラント形状データの完成となる。

右図: インプラント形状について、FEM 解析を行い生体内埋入後のインプラントに生じる応力の評価を行う。

#### 4. 造形されたインプラントの造形精度の確認

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。術中の操作性や適合性の確認のため、骨形状データを用いて三次元実体模型を作成し、模型上での適合性の確認を同時にやってもよい。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な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。

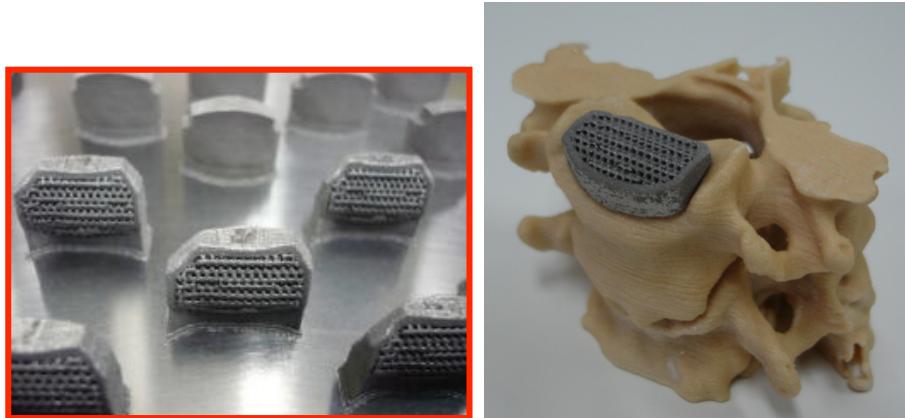


図 4-1 造形されたインプラントと骨模型上でのインプラントの適合性確認。

## 5：金属・セラミックインプラントの精度検証

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

大阪大学大学院工学研究科マテリアル生産科学専攻

中野貴由

### 1. はじめに

コンピュータの発展にともない、インプラントの設計・製造方法は変化しており、インプラントメーカーでは二次元図面から立体形状を扱える三次元 CAD/CAM が主流となっている。この三次元 CAD/CAM の普及によってインプラントは自由曲面を多用した複雑形状となり、最終製品の検査過程において、設計通りの製品であることを検証することが難しくなっている。特に、三次元積層インプラントに関しては焼結時の収縮や造形精度などが考えられるため、最終製品が設計段階の形状と一致していることを客観的な指標（数値）で評価し、管理する必要がある。ここでは、三次元積層インプラントを精度検証する上で留意すべき点を挙げ、その際の実用的な測定機器について、特性を交えて列記した。

### 2. 三次元積層インプラントの精度検証

積層造形後のインプラントが設計段階の形状と一定の誤差範囲内で一致していることを証明するため、最終製品を用いて評価する必要がある。ここで、三次元積層インプラントはオートクレーブなどの滅菌処理により製品が膨張したり、残留応力が開放されることで形状が変形する可能性があるため、最終製品は滅菌後のものとする。ただし、滅菌前後でサイズ変化が認められないことが予測される場合は、滅菌前の製品でも構わない。

三次元積層インプラントは、造形後にマシニングなどで追加工を行うことが多いため、原則として従来の加工物に要求される寸法公差 (JIS B0401 0405) およびハメアイが適用される。機械加工されない箇所に関しては、基本的に鋳造品相当の寸法公差 (JIS B403) が適用されるが、多孔構造のような部位は、複雑な三次元形状であると予想されるため、予め個別に検証しておく必要がある。

精度検証に用いられる測定法は、直接測定法と間接測定法に大別される。直接測定法は、スケール、ノギス、マイクロメータなどで測定量の値を直接求める方法であり、測定範囲が広いのが特徴であるが、その反面個人差による測定誤差が生じ易いといった課題がある。間接測定法は、ブロックゲージやダイヤルゲージ、ネジゲージなど、測定量と一定の関係にある幾つかの量について測定を行った後に測定値を導出する方法であるが、直接測定のような個人差が生じ難い反面、測定範囲が限られるといった課題が残る。

こうしたことから、現在ではデジタル技術の普及により、三次元座標測定機のような

立体的な形状計測が検証活動に用いられている。本手法は、接触式あるいは非接触式にて被測定物表面の座標データを得て、そのデータから専用のソフトウェアで形状を再構築して設計データと比較測定する方法である。三次元積層インプラントの精度検証においては、複雑な形状の精度検証の必要性が予想されるため、本手法が形状測定に適していると考えられる。なお、インプラント形状によっては従来の直線的な寸法計測でもよい。

インプラントの精度検証として、形状測定以外にインプラントの表面粗さや重さ、硬さも重要な評価項目になる。特に、三次元積層した造形体表面の凹凸の形や大きさが、最終製品の性能に影響を与える可能性があるため、表面の凹凸を数値化し管理することは重要である。さらに重さや硬さについては、直接製品に関わる評価項目ではないが、三次元積層が正常かつ安定的に行われたことを証明する上で判断指標となりうる。

セラミックスに関しても、おおむね金属と同一な方法が考えられる。セラミックスの場合、特に造形機器の精度と CT の精度が同程度である場合に、CT を使用することも考えられる。CT を使用する場合、内部マクロ構造までも同時に評価できる利点が大きい。また、ミクロ内部構造については、断面の電顕撮像をもって示す方法があり得る。

### 3. 測定方法・機器の紹介

#### 3.1 長さ測定

##### a) ノギス、マイクロメータ

ノギスは、測定面のあるジョウを一端にもつ本尺を基準に、そのジョウと平行な測定面のあるジョウをもつスライダが滑り、各測定面間の距離を本尺目盛およびバーニヤ目盛で読み取る測定機である (JIS B7507 に規定)。最大測定長は 1,000mm までが望ましいとされており、測定長により最小読み取り値が異なる。ノギスは、M 形と C 形の 2 種類があり、厚み測定に有用である。

マイクロメータは、ネジの送り量がその回転角に比例することを利用した測定機である (JIS B7502 に規定)。最大測定長は 500mm まであり、測定範囲より性能が異なる。マイクロメータの種類は、外側・内側・歯厚・マイクロメータヘッドがある。



ノギス

マイクロメータ

(株)ミツトヨ社 精密測定機器・総合カタログ No.13-45 版 p.72, 230 より抜粋

b) ダイヤルゲージ、ハイトゲージ

ダイヤルゲージは、測定子をもつスピンドルが平行な直線運動を機械的に回転運動として円形の目盛板上の長針に伝え、この長針がスピンドルの動いた量を円形の目盛板に表示する測定機である (JIS B7503 に規定)。ダイヤルゲージには標準型とてこ式がある。一定の基準と比較してその差を評価したり、平行度や平面度を測定したりするのに使用される。

ハイトゲージは、ジョウをもつスライダがベースに直立する柱を滑り、測定面とベース基準面との距離を本尺の目盛りにより読み取ることができる測定機である (JIS B7517 に規定)。定盤を基準面として高さを測定するため、定盤の平面度によって精度の等級が異なる。



ダイヤルゲージ



ハイトゲージ

(株)ミツトヨ社 精密測定機器・総合カタログ No.13-45 版 p.264, 362 より抜粋

### 3.2 面・形状測定

a) 測定投影機

測定投影機は、被測定物を投影レンズ、ミラーなどを介してスクリーン上に拡大投影し、その輪郭の形状や長さ、角度を測定する計測機である (JIS B7184 に規定)。測定投影機の特徴として、非接触測定、比較測定、微小寸法の測定が可能、観察が容易であるため、量産される製品に有用であり、ネジの山などの細かい検査に使用される。



測定投影機

(株)ミツトヨ社 精密測定機器・総合カタログ No.13-45 版 p.528, 530 より抜粋

b) 画像測定機

画像測定機は、高感度C C Dカメラを搭載した非接触式測定機である。CNC画像測定機は、X軸、Y軸、Z軸それぞれがサーボモーターにて制御されており、自動的に焦点を合わせて測定が可能であるため、従来の測定顕微鏡や投影機のような目視による位置あわせが不要である。微細で複雑な立体形状の画像を合成できるため、測定投影機よりも高精度でかつ操作が容易な測定方法である。



画像測定機

(株)キーエンス社 IM シリーズイメージメジャー画像寸法測定機  
ワイド視野タイプカタログより抜粋

c) 真円度測定機

真円度測定機は、検出器により円形形体である被測定物の円周方向半径の変化、または円周方向および軸方向の半径の変化を測定する測定機である（JIS B7451に規定）。真円度測定機の種類は、回転機構によって検出器回転形と載物回転形に区分され、一般的に載物回転形が使用される。真円度は、最小二乗中心（LSC）、最小領域中心（MZC）、最小外接円中心（ZCC）、最大内接円中心（MIC）に対し、測定真円度曲線および真円度曲線の最大半径と最小半径の差として評価する。



真円度測定機

(株)ミツトヨ社 精密測定機器・総合カタログ No.13-45 版 p.605 より抜粋

#### d) 接触式三次元座標測定機

接触式三次元座標測定機は、ルビーやセラミックなどから成る球体形状のプローブを移動させ、測定物表面上の空間座標を検出する測定機である（JIS B7440 に規定）。得られた点群データを専用のソフトウェアにて合成し、形状を再構築後、設計形状データとの照合作業を行う。接触式三次元座標測定機はプローブが被測定物表面を忠実にたどるため、データの信頼性は高い。しかしその反面、被測定物の材料や表面性状によってはプローブが表面を傷つけてしまう恐れがある。さらに、プローブの届かない箇所は、形状に関する情報が欠落する恐れがある。三次元測定機には次の種類がある。

- ・マニュアル方式・・・各軸の移動および測定の操作を測定者自らが行う。測定者による固有誤差が出易い。
- ・モータドライブ方式・・・各軸の移動および測定の操作をジョイスティックなど遠隔操作する。
- ・CNC式・・・各軸の移動および測定操作をコンピュータによる数値制御で行う。ロットが多い場合に有利。



固定据え置きタイプ

ポータブルタイプ

(株)東京精密社 ZEISS PRISMO ultra カタログ

ファロージャパン(株)社 FARO Gage カタログより抜粋

#### e) 非接触式三次元座標測定機（デジタイザー/スキャナー）

非接触式三次元座標測定機は、被測定物に光（レーザー等）を照射し、表面から反射した光を読み取ることで三次元座標値を検出する。その後は接触式三次元座標測定機と同様に、得られた点群データを専用のソフトウェアにて合成し、形状を再構築後、設計形状データとの照合作業を行う。非接触式三次元座標測定機は、被測定物表面を傷つけ心配がなく、光をスキャニングすることで一度に多くの情報量を得ることができるため、測定時間も短い。

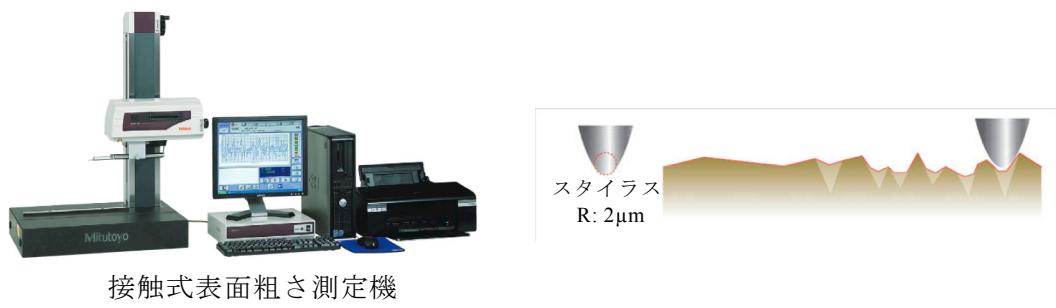


### 3.3 その他測定

#### a) 触針式表面粗さ測定機

触針式表面粗さ測定機は、被測定物の表面上を触針がなぞって表面の輪郭形状の偏差を測定し、パラメータを計算後、輪郭曲線を記録する測定機である（JIS B651に規定）。被測定物表面を触針が忠実にたどるため、データの信頼性が高いが、被測定物の材料や表面性状によっては表面を傷つけてしまう恐れがある。さらに、表面粗さ測定は基本的に線測定のため、表面粗さの情報量は少ない。

被測定面は、いろいろな周期と振幅を持った波から合成されている。この中で比較的周期の短いものを表面粗さと呼び、表面粗さより比較的周期が長く、割合規則正しい周期性のある面の状態を表面うねりと呼ぶ。表面粗さを表すパラメータとして、算術平均粗さ（Ra）、最大高さ（Ry）、十点平均粗さ（Rz）などがよく用いられる。

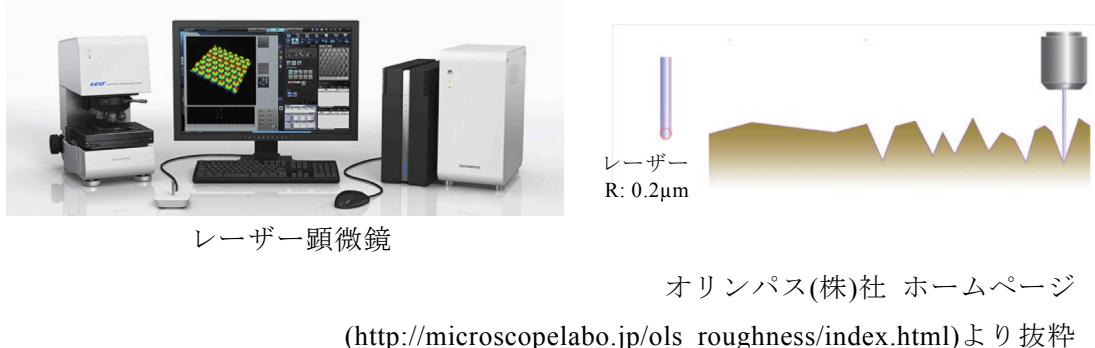


(株)ミツトヨ社 精密測定機器・総合カタログ No.13-45 版 p.576  
オリエンパス(株)社 ホームページ  
([http://microscopelabo.jp/ols\\_roughness/index.html](http://microscopelabo.jp/ols_roughness/index.html))より抜粋

#### b) 非接触式表面粗さ測定機

非接触式の表面粗さ測定機は、代表的なものに測定機から出た光（レーザー等）を被測定物表面に照射し、被測定物表面から反射した光を読み取る方式である。被測定物表面には光しか当たらないため、表面を傷つける心配がない。さらに、光をスキャニング

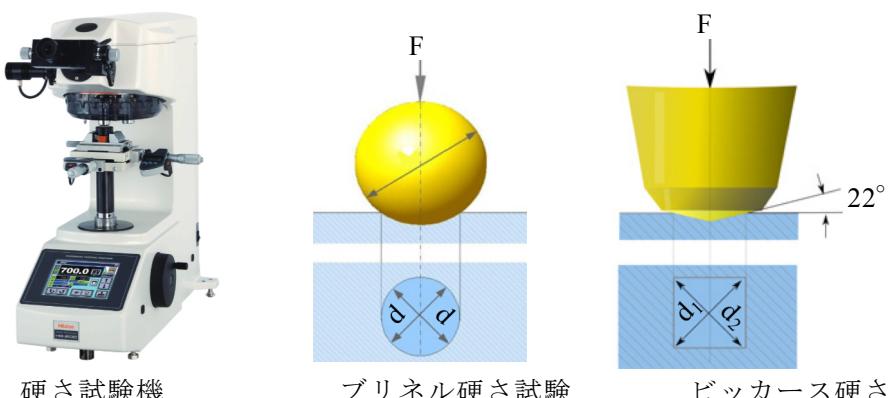
することで面領域を測定できるため、表面粗さの情報量が多い。ただし、非接触式の表面粗さ測定は、被測定物の表面性状によって反射の状態が異なるので注意が必要である。



### c) 硬さ試験機

硬さとは、被測定物表面または表面近傍に変形を与えるようとする時の抵抗を示す尺度である。硬さ測定は、被測定物表面に圧子を押込み、その時の試験力を解除した後に表面に残ったくぼみを測定することで間接的に導出される。硬さ試験は、主に下記の試験が用いられる。

- ・ブリネル硬さ試験・・・圧子には超硬合金球を使用し、できたくぼみの直径を測定して表面積からブリネル硬さ (HBW) を算出する (JIS Z2243 に規定)。
- ・ビッカース硬さ試験・・・圧子には四角錐のダイヤモンドを使用し、できたくぼみの対角線を測定して表面積からビッカース硬さ (HV) を算出する (JIS Z2244 に規定)。
- ・ロックウェル硬さ試験・・・圧子にはダイヤモンド円錐、硬球または超硬合金球を使用し、段階的に荷重負荷後、基準荷重に戻した時のくぼみの変位差からロックウェル硬さ (HR) を算出する (JIS Z2245 に規定)。



(株)ミツトヨ社 精密測定機器・総合カタログ No.13-45 版 p.614, (株)レックス社 ホームページ([http://www.rex-rental.jp/ken/ken01\\_sort.html](http://www.rex-rental.jp/ken/ken01_sort.html))より抜粋

#### 4. 測定誤差

一般に、測定は測定子を被測定物にある測定力で接触させて行うものであり、その際に測定機器と被測定物とに弾性変形を生じ、測定誤差の原因となる。非接触式測定ではこの影響はないが、被測定物の姿勢や保持方法、測定機器の操作などにより測定誤差が完全に拭えない。したがって、インプラントの精度検証を行う前に、上記現象を明らかにして、変形量を補正するか、変形を防止する方法の対策を立てるなどの検討が必要である。誤差を生じる原因としては、主に次のものが挙げられる。

- ・測定機器、基準器の器差
- ・温度、湿度による影響
- ・測定力による影響
- ・被測定物の測定時の姿勢による影響
- ・被測定物の形状誤差、材料による影響
- ・その他

#### 5. 測定機器の管理

測定機器に関しては、その精度を維持するため適切な点検・校正（キャリブレーション）管理が必要である。適正な測定能力を確保し、実施した試験検査に対する測定機器のトレーサビリティを確保することで、試験検査の信頼性を確実にする必要がある。したがって、製品検査を行った際には、いつ誰がどの製品に対してどの測定機器を使用して計測したかをトレースできるように記録する必要がある。

#### 6. 将来の展望

測定技術は、製造技術とともにモノづくりの基盤技術である。言い換えると、新しい製造技術の進展には製品を高精度に測定評価する能力の向上が欠かせない、言わば車の両輪の関係である。したがって、近代の大量生産方式から少量多品種生産への変遷において、製品の開発スピードに対応できる製造・解析評価システムの設計は、高品質な製品を維持・管理する上で必要不可欠である。例えば、整形外科分野においては、従来の画一的な形状のインプラントから患者個々に適合したカスタムメイドインプラントを設計するため、三次元 CAD システムを構築し、三次元積層造形機を用いたインプラント開発を行う取り組みがなされている。こうした三次元積層造形等で産出されたインプラントの精度検証に使用する測定技術は、信頼性の高い製品を世界に展開していく上で我々に突きつけられた新たな課題であり、インプラントの技術革新のスピードに対応できる高精度な測定評価技術を開発、または応用する試みは継続的に行われる必要がある。

#### 参考文献

- ・JIS ハンドブック 46 機械計測、日本規格協会編、2007.
- ・JIS ハンドブック 41 金属表面処理、日本規格協会編、2003.

- ・JIS ハンドブック 59 製図, 日本規格協会編, 2003.
- ・津村喜代治著, 基礎 精密測定, 共立出版, 1994.
- ・築添正著, 精密測定学, 養賢堂, 1968.
- ・未来型人工関節を目指して-その歴史から将来展望まで-, 吉川秀樹ら編, 日本医学館, 2013.

## 6 : FEA を利用した力学的安全性評価の考え方

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

変形性関節症や関節リウマチなどの関節疾患の治療として、人工関節置換術が急増している。しかしながら、人体には個体差があり、市販のインプラントの形状が必ずしもそれぞれの患者に適合しているとは限らない。この問題の解決には、インプラントを患者に最適化して作製するカスタムメイドインプラントの利用が考えられる。

カスタムメイドインプラントの製作には、患者の骨・関節形状の解析から各症例に適合したインプラントデザインの設計、妥当性の検証といった工程が必要となる。特に重要な工程として、設計されたインプラントの強度解析が挙げられる。

**有限要素解析 (FEA)** を利用した力学的安全性評価の現状について、考え方について、現状限界について検討するため、通常のインプラントを含め、カスタムインプラント製造プロセスにどのように FEA が適用されるべきかについて検討を以下に行った。

人工股関節システムのセメントタイプと非セメントタイプにおける応力状態の比較に FEA を使用する場合。また、システムを挿入した後の応力分布評価し、BMD の値と応力分布との関係の明確を目指した研究などに FEA が利用されており、今後も有用なツールとして使用されて行くと考えられる。

一方、カスタムインプラントにおける力学的安全性評価においても、FEAを用いた応力、ひずみの分布解析は重要である。3D 積層造形技術により製造されるカスタムインプラントは、安価で、造形時間の高速度化、しかも解剖学的に高精度に人体に適合したインプラントの製造技術として今後広く応用されて行くものと考えられる[1]。通常の金属製品は、溶解後に、熱間鍛造・熱処理などの塑性加工と熱処理工程を経て使用に供される。人工関節、骨折プレートなどの外科治療用金属材料もそのようにして製造された素形材を基にして製造されている。この場合は、均一な力学特性を有した多結晶材料のデータを使用してFEA 解析を行っても高精度の結果が期待できるため、FEAは優れた解析ツールとして力を発揮すると期待できる。

一方で、金属インプラント3D積層造形においては通常金属組織形成に強い異方性が生じることを無視することはFEAの解析結果に大きな誤差を生じさせる要因となることが危惧されるため注意を要する。

図 1 に示したものは、生体用コバルト合金の電子ビーム積層造形ままの金属組織 (EBSD のIPFマップ) を示している。電子ビーム積層造形の場合は700°Cから1000°Cの予備加熱をしながら選択的溶融を行うの対して、レーザー積層造形の場合は予備加熱を行わないで室温

に近い金属粉末床を選択的溶融させるプロセスである。この場合は造形直後（造形まま材）の造形物内部には強い残留応力が生じるため、残留応力除去の後熱処理工程が必須である。しかしながらその場合は金属組織が粗大化するなどして、弾性率や、強度などの力学特性の変化をもたらすので、そのことを考慮した力学特性評価が求められる。

一例として、生体用コバルト合金（人工股関節などに使用されている、ASTM F75規格材）の電子ビーム積層造形によって形成する金属組織を示す[2]。図1は電子ビーム積層造形装置（Arcam AB社製のA2X）であり、図2は造形試料の造形方向を示しており、電子ビームに平行（0 deg）、45°、90°傾けた方向をそれぞれ、45deg、90deg試料とする。図3より、0deg試料では電子ビーム照射方向（Longitudinal section）に沿って [001]方位が配向した柱状組織を呈している。さらに、90deg試料においても、電子ビーム方向に沿って[001]方位が配向し、横方向（Transverse section）に柱状組織が形成していることが分かる。



図1 電子ビーム積層造形装置

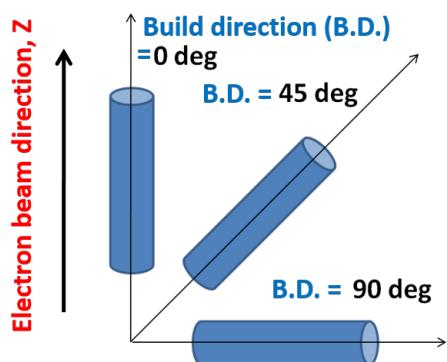


図2 造形物の形成方向

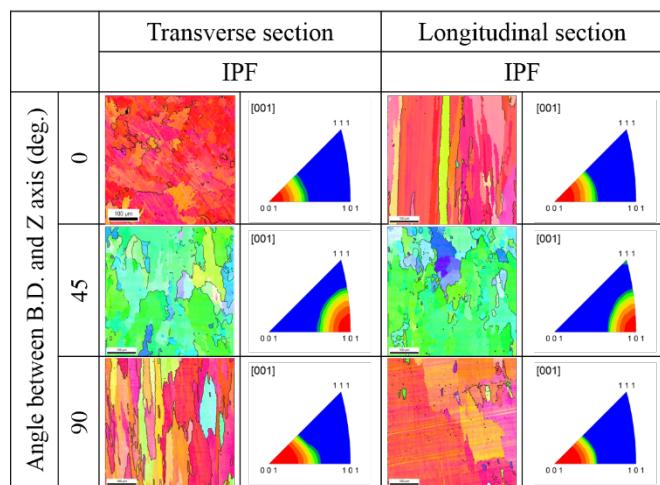


図3 電子ビーム積層造形によって作製した生体用コバルト合金試料のEBSD（電子線後方散乱回折法）のIPF像。

このように、電子ビーム積層造形によって形成する金属組織は柱状組織を呈しており、単結晶的な力学特性を示すことが予想される。実際に、電子ビーム照射方向となす角を $0^\circ$ 、 $45^\circ$ 、 $54.5^\circ$ 、 $90^\circ$ と変化させた試料を電子ビーム積層造形により作製してヤング率を測定した結果を図4に示す。これを見るとヤング率は $0^\circ$ の試料で150GPa程度、 $54.5^\circ$ 試料において275GPaとなり強い造形方向依存性を示しており、これはコバルト合金単結晶に類似の結晶方位依存性を示すことを示唆している[3]。

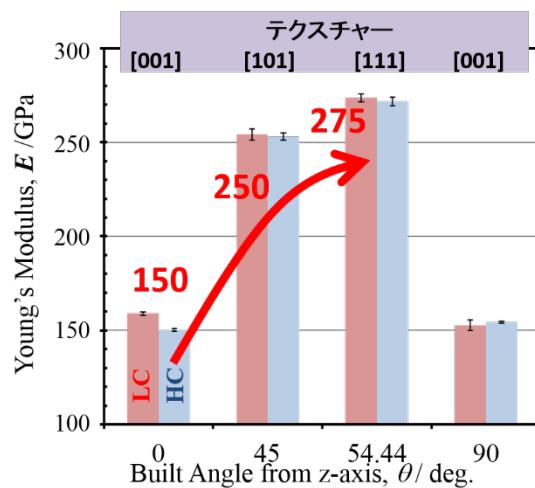


図4 生体用コバルトクロム合金のヤング率と造形角度との関係

このことから、FEAによって、積層造形物の応力やひずみの分布などを解析する場合は、このような力学特性の異方性について考慮することが重要となることは特に留意すべきである。

### まとめ

FEAはカスタマイズ製品を製作する際のツールとして、主に応力計算により強度安全性を評価するために使用されているが、計算に使用する材料データの統一が必要ではないか。特に金属積層造形では熱源（電子ビーム、レーザービーム）の方向や走査方向に対して強い異方性を有する金属組織が形成され、またレーザー積層造形の場合は高温（500～600°C以上の）での予熱を行うプロセスは現在のところ皆無であるため、造形後の造形物に生じる残留応力除去が必須であり、それに伴う金属組織の変化も考慮した材料データを取得することが重要である。

積層造形材は造形方向によって力学特性が著しく異なる場合があるため、従来の鋳造法、鍛造法などで製造された金属材料の材料データはそのまま補正なしで使用すべきではないと思われる。既存データを用いて計算した場合は実際のインプラントの力学特性と大きく異なることが予想されるため、積層造形材へのFEA適用には注意が必要である。

FEA 適用の有用性と限界について、さらに調査が必要である。

- [1]. Application of rapid prototyping for development of custom-made orthopedics prostheses: An investigative study, Sadegh Rahmati, Farzam Farahmand and Farid Abbaszadeh, Int J Advanced Design and Manufacturing Technology ,Vol. 3/ No. 2/March-2010, 11-16.
- [2]. 電子ビーム積層造形技術とそれにより形成される金属組織, 千葉 晶彦  
スマートプロセス学会誌, 3 (2014) 152-157.
- [3]. Build-direction dependence of microstructure and high-temperature tensile property of Co-Cr-Mo alloy fabricated by electron-beam melting (EBM) , Shi-Hai Sun, Yuichiro Koizumi, Shingo Kurosu, Yun-Ping Li, Hiroaki Matsumoto, Akihiko Chiba  
Acta Materialia, 64 (2014) 154-168.

## 7 : 力学的安全性 (FEM 以外) の検討事項

近畿大学工学部ロボティクス学科  
京極 秀樹

### 7.1 はじめに<sup>1)</sup>

まず、インプラント等の設計・製造プロセスを図 7.1 に示す。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、このデータからスライスデータを作成した後、造形装置によりインプラント等を作製する。この際、力学的安全性評価は、前章に示されているように有限要素解析 (FEA) により検討される場合もある。また、造形品については、最終的な力学的安全性試験を実施しておく必要がある。

本章では、本報告書においては、インプラント等の設計の審査基準に主眼が置かれているため、設計時に考慮すべき項目ならびにその造形体の評価項目について述べる。



図 7.1 インプラント等の設計・製造プロセス

### 7.1 FEA に必要な力学的データ

FEA によりインプラント等の力学的解析を行う際には、

- (1) 弹塑性解析においては、  
引張試験により得られる、
  - ①応力 - ひずみ曲線
  - ②物理的性質 (弾性係数、ポアソン比、密度など)
  - ③機械的性質 (降伏強さあるいは耐力、引張強さ、伸び、絞り)
- (2) 疲労解析においては、  
疲労試験により得られる、
  - ①S-N 曲線などを取得して利用する。

特に、金属積層造形においては、従来の加工法とは組織が異なり、組織の異方性が生じる場合があるため、異方性を考慮した試験片によりデータを取得する。ASTM 規格では、図 7.2 に示すような 3 方向の試験片による試験を実施するようになっている。

#### 【ASTM 規格における引張試験項目の例】<sup>2)</sup>

図 7.2 に示す各方向の引張試験片により評価する。

- Tensile Strength (MPa) X and Y Directions
- Tensile Strength (MPa) Z Direction
- Yield Strength at 0.2 % Offset (MPa) X and Y Directions
- Yield Strength at 0.2 % Offset (MPa) Z Direction
- Elongation in 5 cm or 4D (%) X and Y Direction
- Elongation in 5 cm or 4D (%) Z Direction
- Reduced Area X and Y Direction
- Reduced Area Z Direction

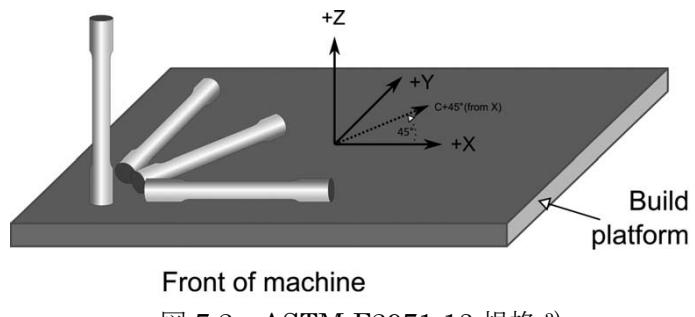


図 7.2 ASTM F2971-13 規格 <sup>3)</sup>

図 7.3 に、ASTM E 466-07 の疲労試験片の例を示す。

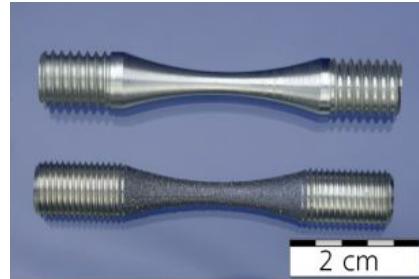


図 7.3 疲労試験片 : ASTM E 466-07

また、ラティス構造を利用する際には、その力学的挙動を実験ならびに FEA によっても評価しておく。ラティス構造体の FEA の例を図 7.4 に示しておく。ラティス構造採用（弾性率などを考慮したポーラス材料）の場合、ラティス構造及びその領域、メッシュサイズの表示は必須である。なお、FEA に関する詳細は、6 : FEA を利用した力学的安全性評価の考え方について述べられているので、ここでは割愛する。

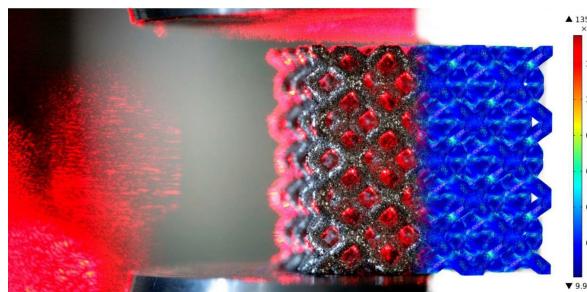


図 7.4 ラティス構造の FEA の例<sup>4)</sup>

## 7.2 造形体の力学的安全性評価項目

造形体については、その力学的安全性を担保するために、試験片による評価を行っておく必要がある。また、必要に応じて、実体による強度試験も実施する。

### 7.2.1 静的強度評価

(1) 引張試験（必須）<sup>2), 3)</sup>

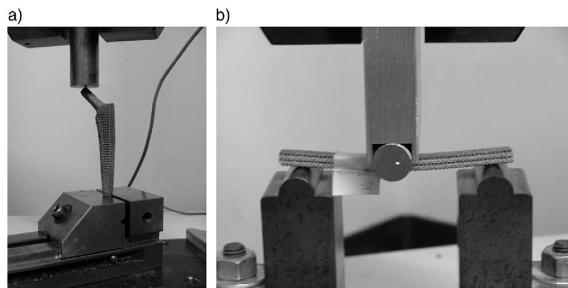
図 7.1 に示したような、造形方向・異方性を考慮した試験の実施は必須である。

(2) 圧縮試験（ポーラス（ラティス構造）体）<sup>5), 6)</sup>

ラティス構造を有する場合には、圧縮試験を実施して、その圧縮強さを評価しておく。

(3) 実体強度試験<sup>7)</sup>

必要に応じて、実体による強度試験も実施する。実体強度試験の例を、図 7.5 に示す。



(a) 実体試験 (b) 三点曲げ試験

図 7.5 実体強度試験の例<sup>7)</sup>

### 7.2.2 動的強度評価

(1) 疲労試験<sup>8)-12)</sup>

疲労試験については、医師が必要と判断した場合には、規格に準じた試験片により疲労強度データを取得する。疲労試験の条件は、生体における荷重条件に比較的近い 1 Hz が望ましく、最大でも 30 Hz を超えない範囲で、100 万回までの繰り返し荷重に耐える耐久性があれば十分との報告<sup>8)</sup>もある。

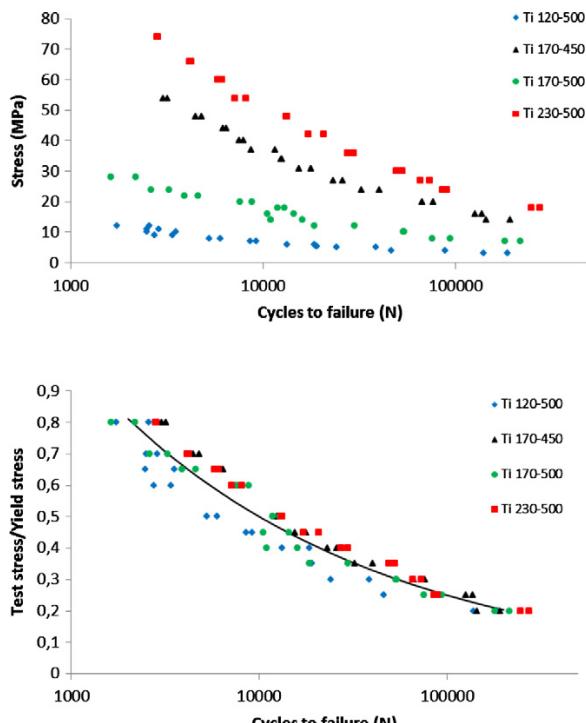


図 7.6 疲労試験結果の例<sup>9)</sup>

## (2) 破壊靶性試験<sup>10)</sup>

破壊靶性試験は ASTM 規格では E399、亀裂進展試験については ASTM E 647-08 に実施することが規定されている。インプラント等においては、必要に応じて実施する。参考のため、亀裂進展試験 ASTM E 647-08 について記載しておく。

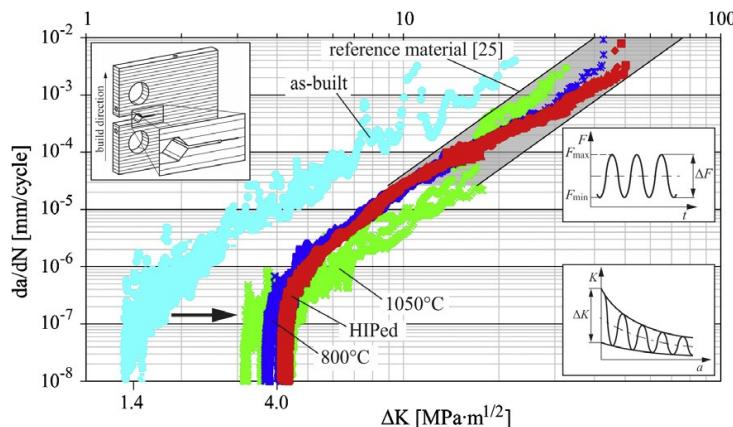


図 7.6 亀裂進展試験 ASTM E 647-08<sup>10)</sup>

### 7.2.3 造形体の力学的安全性に影響を及ぼす因子の評価

#### (1) 不純物の影響<sup>2), 11)</sup>

造形体の力学的安全性に影響を及ぼす因子として、不純物の影響がある。特に、生体材料に多く用いられるチタン及びチタン合金は、酸素、窒素、炭素、水素との反応性が非常

に高いため、これらの含有量は、引張強度や疲労強度に影響を及ぼす。このため、ASTM 規格には、表 7.1 に示すように上限が規定されている。

表 7.1 ASTM F2924-14 規格<sup>2)</sup>

Element	min	max (mass%)
Aluminum	5.50	6.75
Vanadium	3.50	4.50
Iron	—	0.30
Oxygen	—	0.20
Carbon	—	0.08
Nitrogen	—	0.05
Hydrogen	—	0.015
Yttrium	—	0.005
Other elements, each	—	0.10
Other elements, total	—	0.40
Titanium	remainder	

### (2) リサイクル粉末の影響<sup>2), 13)</sup>

造形時には、粉末はリサイクルされるため、リサイクルの状況を把握しておくことは重要である。チタン合金 (Ti-6Al-4V) のリサイクル粉末利用については、ASTM F2924-14 に規定されており、その回数等記載・保管しておく。CoCrMo 合金 (ASTM F75) の場合、リサイクル粉末の粒度等の特性は変化するが、静的強度にほとんど影響しないとの報告<sup>13)</sup>もある。

### (3) 空隙等欠陥の評価方法及び影響

#### ①空隙形状の測定<sup>14), 15)</sup>

造形体の欠陥については、空隙あるいはスパッタによる巻き込みなどがある。このうち、空隙については、 $\mu$ CT による測定が一般的に行われている。サイズ測定限界については、装置の能力により異なるが、カタログ<sup>15)</sup>によれば、2 次元で  $2\mu\text{m}$  と記載されている装置もある。

#### ②造形体中の空隙の影響<sup>10)</sup>

造形体中の空隙は、疲労強度に大きな影響を及ぼす。一例として、Leuders ら<sup>10)</sup>の測定例を図 7.7 に示す。疲労試験片 : ASTM E 466-07 を用いた結果によると、

- ・造形体の疲労強度は空隙があるため、HIP 処理体より低い。
- ・空隙は主に疲労強度に影響するのに対して、残留応力は疲労亀裂進展に影響する。

と報告されている。

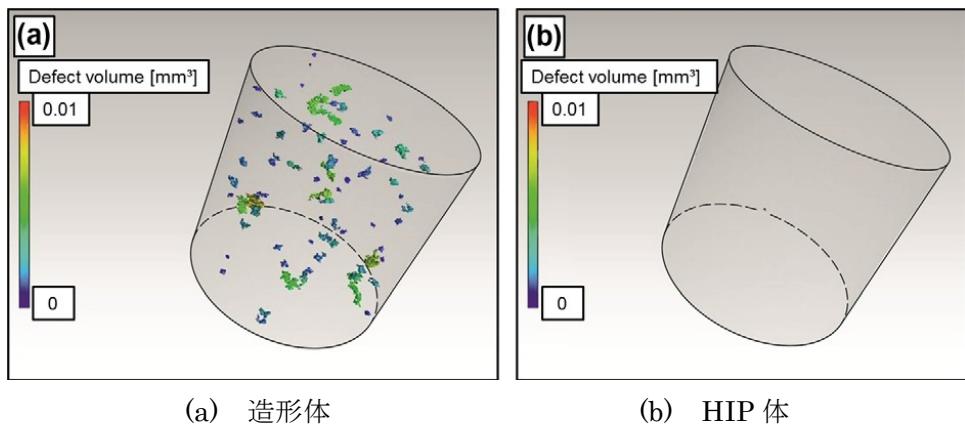


図 7.7 Ti-6Al-4V 造形体の断層写真の例<sup>10)</sup>  
(HIP 後は、測定限界値 22  $\mu\text{m}$  以上の空隙は観察されない。)

#### (4) 造形方向及び組織の異方性の評価方法及び影響

上述の通り、造形体の組織の異方性は力学的挙動に影響するため、図 7.1 に示すような、造形方向・異方性を考慮した、次のような試験の実施が必要である。

- ・引張試験（必須）
- ・疲労試験（必要に応じて実施）
- ・破壊靭性試験（必要に応じて実施）

#### (5) 残留応力の評価方法及び影響<sup>10)</sup>

造形体の残留応力は、疲労強度及び破壊靭性に影響を及ぼす。このため、残留応力の測定を行っておくことは重要である。残留応力測定は、一般的に X 線による残留応力測定装置により測定される。Leuders ら<sup>10)</sup>の報告によれば、残留応力は、

- ・疲労強度には影響小
- ・破壊靭性には影響大

と報告されている。

#### (6) 弾性率を低下させたラティス構造体（ポーラス材料）への対応<sup>16)</sup>

ラティス構造（ポーラス材料）を有するインプラント等の力学的安全性評価については、上述の通り、

- ・圧縮試験等による力学的評価
- ・必要に応じて疲労試験等の実施

を行っておく。

#### 【参考文献】

- 1) 京極秀樹、3.レーザー積層、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、pp.38-46.
- 2) ASTM F2924-14, Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium with Powder Bed Fusion

- 3) ASTM F2971-13, Standard Practice for Reporting Data for Test Specimens Prepared by Additive Manufacturing
- 4) S. Zimmerman, Structure-Mechanical FEM Analysis and Physical Validation of Porous Titanium Bone Scaffolds, Thomson medical, (2014)
- 5) M. Smith, *et al.*, Finite element modeling of the compressive response of lattice structures manufactured using the selective laser melting technique, International Journal of Mechanical Sciences, 67(2013), pp.28-41.
- 6) R. Gumruk, *et al.*, Compressive behavior of stainless steel micro-lattice structures, International Journal of Mechanical Sciences, 68(2013), pp.125-139.
- 7) Ola L.A. Harrysson, *et al.*, Direct metal fabrication of titanium implants with tailored materials and mechanical properties using electron beam melting technology, Materials Science and Engineering C, 28 (2008), pp.366-373.
- 8) 高久田和夫、医療機器開発のための材料の基礎～安全性と有効性、材料の科学と工学、51(2014), pp.178-181.
- 9) S. Amin Yavari, *et al.*, Fatigue behavior of porous biomaterials manufactured using selective laser melting, Materials Science and Engineering C, 33(2013), pp.4849-4858.
- 10) S. Leuders, *et al.*, On the mechanical behavior of titanium alloy TiAl6V4 manufactured by selective laser melting: Fatigue resistance and crack growth performance, International Journal of Fatigue, 48(2013), pp.300-307.
- 11) E. Brandl, *et al.*, Mechanical properties of additive manufactured Ti-6Al-4V using wire and powder based process, Materials Science and Engineering, 26(2011)012004.
- 12) H. K. Rafi, *et al.*, A comparison of the tensile, fatigue, and fracture behavior of Ti-6Al-4V and 15-5 PH stainless steel parts made by selective laser melting, 69(2013), pp.1299-1309.
- 13) J. Haan, *et al.*, Effect of subsequent hot isostatic pressing on mechanical properties of ASTM F75 alloy produced by selective laser sintering, Euro PM2014 Proceedings, (2014).
- 14) T. B. Kim, *et al.*, Additive manufactured porous titanium structures: Through-process quantification of pore and strut networks, Journal of Materials Processing Technology, 214(2014), pp.2706-2715.
- 15) ニコン MCT225 計測用 CT システムカタログ。
- 16) 平成 24 年度課題解決型医療機器等開発事業「骨関節疾患治療における SLM 技術を用いたテーラーメード型デバイスの開発」研究報告書（要約版）平成 25 年 2 月、佐川印刷株式会社

## 8：国内外におけるフルカスタムインプラントの現状について

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学

坂井 孝司

国内外メーカーにおけるフルカスタムインプラントの現在の開発状況について記載する。

なお、FDA や欧州におけるレギュレーションに関する動向は参考情報を参照されたい。

### 1. 国内における開発状況

フルカスタムインプラントに関する開発に関して、現時点で積極的に進めている国内メーカーはない。ナカシマメディカル株式会社は、所有する造形機 (Arcam S12) を使用して、電子ビーム積層造形法によるミニマムカスタマイズ大腿骨インプラントの開発を行っている。また、ロバートリード株式会社は、Adler Ortho (Milano, Italy)社製品を国内で扱っているが、後述する電子ビーム積層造形法によるカスタムインプラントの開発は国内では行っていない。

### 2. 国外における開発状況

海外での開発状況は日本に先行している。CT データを基に作製される。製品の主な適用例は、人工股関節全置換術・再置換術用インプラントや、大きな骨欠損を生じる場合の骨盤や四肢骨の腫瘍用インプラントを対象にしたものである。製造販売しているメーカーを列挙する。

#### 2-1 積層造形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

2-1-1. Mobelife (Leuven, Belgium) レーザー積層 <http://www.mobelife.be>

人工股関節再置換術用インプラントや腫瘍用インプラントを製造している。



2-1-2. Adler Ortho (Milano, Italy) 電子ビーム積層 <http://www.adlerortho.com>

カスタムメイド骨盤インプラント(hemi pelvis) を 2012 年 3 月から、カスタムメイド近位大腿骨インプラント (proximal femur) を 2012 年 10 月から製造販売している。

2-1-3.Ossis (Christchurch, New Zealand) 電子ビーム積層 <http://www.ossis.co.nz/index.html>  
骨盤用インプラントや人工股関節再置換術用インプラントを製造している。



2-2 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  
2-2-1.Stanmore Implant (Elstree, UK) <http://www.stanmoreimplants.com/custom-hip-implants.php>  
人工股関節（寛骨臼・大腿骨インプラント）を製造している。



2-2-2.Scandinavian Customized Prosthesis (SCP, Trondheim, Norway)  
<http://www.scp.no/Default.asp>  
大腿骨インプラントを製造している。



2-2-3.Biomet (Warsaw, USA) <http://www.biomet.com/orthopedics/pmi/>  
Patient matched implant (PMI)として受注製造を行っている。



2-2-4.Symbios (Yverdon-Les-Bains, Switzerland)  
[http://www.symbios.ch/en/p\\_hanche/avantages.htm](http://www.symbios.ch/en/p_hanche/avantages.htm)  
カスタムメイド大腿骨インプラントを製造している。

2-2-5.Orthodynamics Ltd (Gloucestershire, UK)  
<http://www.orthodynamics.co.uk/custom-services/cannulok/>  
股関節再置換術用窓骨臼インプラント(aMace)や大腿骨インプラント(Cannulok)や膝関節固定術用髓内釘を受注製造している。



## V. 調査事項

フルカスタムインプラントのニーズに関するアンケート調査結果

## フルカスタムメイドインプラントに関するアンケート結果

### 審査 WG 事務局

本審査WGにおける討議において、患者固有の形状に合わせたフルカスタムメイドインプラントを対象とした評価指標案の必要性を検討するためには、事前に臨床現場における実際のニーズを把握する必要があるとの結論に至った。

この結論を受けて、本審査WG事務局がインターネットを利用してアンケートサイトを立ち上げ、骨軟部肉腫治療研究会(JMOG)、日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会(JOSKAS)の会員を対象としたアンケートを実施した。その結果を、以下に示す

なお、設問2以降は複数回答を可能に、「その他」を設定した設問では、具体的な例を記述可能な形に設定した。

＜結果＞

設問1:「患者形状に合致したフルカスタムインプラントは臨床上必要あると考えますか？」

	総回答数	ある	ない
JMOG	66	64 (97%)	2 (3%)
JOSKAS	117	91 (78%)	26 (22%)
総計	183	155 (85%)	28 (15%)

設問2:「設問1であるとお答えになった方にお聞きします。必要性が高いと考えられるフルカスタムインプラントの適用疾患をご教授下さい。」

	骨腫瘍	関節リウマチ	骨折	骨系統疾患	脊椎疾患	変形性関節症	人工関節の緩み
JMOG	64 (100%)	16 (25%)	15 (23%)	17 (27%)	14 (22%)	18 (28%)	35 (55%)
JOSKAS	56 (62%)	34 (37%)	29 (32%)	30 (33%)	10 (11%)	47 (52%)	61 (67%)
総計	120 (77%)	50 (32%)	44 (28%)	47 (30%)	24 (15%)	65 (42%)	96 (62%)

設問3:「設問1であるとお答えになった方にお聞きします。必要性が高いと考えられるフルカスタムインプラントの適用部位をお応えください。」

	上肢	下肢	頭蓋	脊椎	骨盤	部位に関わらない
JMOG	26 (41%)	38 (59%)	2 (3.1%)	11 (17%)	38 (59%)	20 (31%)
JOSKAS	20 (22%)	56 (62%)	5 (5.5%)	9 (9.9%)	12 (13%)	35 (38%)
総計	46 (30%)	94 (61%)	7 (4.5%)	20 (13%)	50 (32%)	55 (35%)

設問4:「設問1であるとお答えになった方にお聞きします。必要性が高いと考えられるフルカスタムインプラントの品目名(人工股関節、人工骨等)等をお応えください。」

	人工骨	骨プレート	人工膝関節	人工股関節	カッティングガイド	脊椎固定インプラント	骨補填用インプラント	人工頭蓋	その他
JMOG	46 (72%)	29 (45%)	44 (69%)	39 (61%)	28 (44%)	16 (25%)	38 (59%)	3 (4.7%)	16 (25%)
JOSKAS	43 (47%)	34 (37%)	71 (78%)	56 (62%)	28 (31%)	11 (12%)	31 (34%)	7 (7.7%)	4 (4.4%)
総計	89 (57%)	63 (41%)	115 (74%)	95 (61%)	56 (36%)	27 (17%)	69 (45%)	10 (6.5%)	20 (13%)

その他:

- ・ 人工骨盤骨
- ・ 腫瘍型人工関節(6:小児用の要望が1)
- ・ 骨腫瘍用人工骨(2)
- ・ 人工手関節
- ・ 上腕骨頭部
- ・ 特殊な形状身体の大きさに対する適応(2)
- ・ 手根骨、足根骨
- ・ 足関節
- ・ 反復性肩関節前方脱臼に伴う肩関節窩の巨大骨欠損部に対する人工骨補填術(ネオボーンXなど)

設問5に寄せられたカスタムインプラントや三次元積層インプラント等に関する意見

(記載そのままを転載(脱字、誤字のみ修正))

- ・ カッティングガイドが簡便にカスタムメイドで作れれば、かなり応用範囲が広がると思います。
- ・ 適応範囲については、カスタムできる素材と、形状、強度が重要だと思います。
- ・ 骨欠損が大きい場合には今後必須となると思います。
- ・ Stryker 社など 骨腫瘍ではイギリスで製造し全世界的に供給しています。日本国内で 発注、製造、供給できるシステムは有用と考えます。
- ・ 作製に時間がかかるのがこれまでの問題点であったが、3D プリンター技術などの革新により 時間的短縮が得られれば実用化の可能性が高まると考えられる。
- ・ 抗菌性を持たせるため、ヨードコーティングしたい。
- ・ 従来のインプラントで対応不可能な症例に適応があると考える。医療コストの問題がなければ 一般に普及されても良いと思う。
- ・ 価格が安いこと、オーダしてから出来上がりが早いこと、破損したときに修理・交換が可能なこと、長期サポートが可能なこと、強度などの品質保証ができることが必要だと思います。
- ・ 骨軟部腫瘍の領域では、カスタムメイドインプラントは非常にニーズが高いと思います。
- ・ 現在市販されているカスタムメイド腫瘍型人工関節は作成期間に 3 か月必要であるが、必要期間を短縮できればよいと思う。
- ・ カスタムインプラントや三次元積層インプラントがより使いやすくなれば治療のオプションの幅が広がると思います
- ・ 今後、飛躍的な発展をみる分野だとおもわれます。非常に期待しております。
- ・ カスタムインプラント設置のためには、骨の切断を適切に行うためのカットガイド周囲の関連機材の充実も必要と考えます。
- ・ 海外では既に臨床使用されている、腸骨悪性腫瘍の臼蓋再建用インプラントなどは有用性が

はつきりしています。

- 現在の厚生省の縛りでは企業が医師によって依頼され制作するような以前の様な対応ができなくなっている事は患者さんの不利益をもたらしていると考えます。
- 臼蓋の骨欠損部に併せて作成していただけると良いと思います。
- なるべく早期に、特に骨腫瘍切除後の再建に使用できるようなカスタムインプラント/三次元積層インプラントを使用できるようになることを望んでいます。
- 小児用の腫瘍型人工関節をオーダーメイドで作成できるようになれば感染などの合併症は減少する。なぜなら、現在の腫瘍型人工関節は小児専用のものはなく成人用のものは小児の膝には大きすぎでいろいろな問題を引き起こしている。
- 頼んでからどのくらいの期間でできるのか知りたい。
- あまりにも解剖学的形状に合致させるがゆえに、人工材料の強度が脆弱になる可能性がある。また、固着方法に問題が生じる可能性がある。
- 変性患等の時間的猶予のあるものはともかく、外傷は時間的猶予が少ないのでもっと簡便迅速にインプラント作成できるインフラを整える必要があると感じます。
- ごく稀に必要と感じることはあるが今まで存在していなかったので当分需要は少ないと思います。
- 再置換には有効かな？(ニーズがないと回答された方のコメント)
- 骨折に対する、プレート固定で、健側を参照とした、正常形態にマッチするカスタムプレートがあれば助かる。
- PSI(Patient specific instrumentation)の良い報告ばかりではないような気がします。(ニーズがないと回答された方のコメント)
- 特殊な例で欲しいと思うことがあります。(ニーズがないと回答された方のコメント)
- 患者さんに少しでも有益であり、使用により長期成績が延びるのであれば、いいと思います。
- コストや安全性は？(ニーズがないと回答された方のコメント)
- 現状把握の意義は認めますが、我が国の医療産業の先進的成功例の少なさと、国際化を阻んでいることは政府による規制の多さです。もっと民間の自由な開発研究を支え、事業化を支える予算の使い方に留意いただきたいと思います。民間組織に短期間での成果が不確定な医療部門への参入の支援と問題提起と方策に対して各医師への負担を少なくする必要があります。具体的研究開発のアイデアを募って補助する、管理する制度の構築に尽力ください。天下り監督組織が多すぎます。現行の研究開発費は研究資金の決定に検証と責任がありません。
- 手術手技が熟成していないのにそういったものを作成し、メーカーの宣伝に踊らされて、各医師が宣伝のために使用することで、問題点が不明瞭になったり、医療費が増大したりすることに危惧する。(ニーズがないと回答された方のコメント)
- カスタムインプラント作成システムの簡略化、所要時間の短縮(を期待する？)
- 患者の機能的満足度を求めるにはカスタムインプラントは必須です。3Dプリンターが実用段階になってきた現在、既成のものではなく、患者にあわせたインプラントが必要になってきました。開発に期待しています。
- 現時点でのカスタムメイドインプラントは、すでにガイドラインがある。これに従うことで十分と思われる。三次元積層インプラントは、カスタムメイドで対応出来ない、一部の例のみに適応があると思う。すなわちフルカスタムメイドインプラントは、常に単品製品となるのではないでしょうか？
- TKA(Total knee arthroplasty)ではアライメント、動作解析など他の人工関節に比べ理想とされる形や動きが既に論じられており、また PSI 等の方法も進んでいます。更に元々持っている個体差・人種差が大きく、かつ病気の進行度も様々であるため、各個人にあわせたカスタムインプラントが比較的導入しやすく、かつ必要であると考えます。
- 非常に大切な研究だと思います。
- 早期に作成できて、費用が安いものがあれば普及していくと思います。
- 【ない】と書いたが、臨床上、必要を感じるケースはある。たとえば、高度な外傷後関節症、

HTO 後 TKA 移行症例、感染後関節症等、術中骨切りのメルクマールが乏しい症例や高度な骨形態変形を来たした症例では、カスタムインプラントを望みたいこともある。TKA の術後成績の要因が現在開発されているインプラントをフルカスタムメイドにすることにより改善される期待度と保険診療・医療費問題等を鑑みる時代ではあると思う。(ニーズがないと回答された方のコメント)

- 既存のインプラントと比較した場合のカスタムインプラントや三次元積層インプラントの利点と cost performance が明確になるべきと考えます。宜しくお願ひ致します。(ニーズがないと回答された方のコメント)
- 保険適応の範疇に関して(が不明?)
- カッティングガイドが低コストでできるようであれば手術時間短縮につながり有用かと思います。
- 低コストで容易に使用できれば普及すると思います。
- コストの問題があるため、保険適応については別途検討の必要があると考えます。
- コストパフォーマンスが第1にでてくる事項だと考えます。
- 骨系統疾患の患者さん、特に低身長例や髄腔が細い症例に対しては、既存のインプラントで対応困難な場合が多いと考えられるので、カスタムの需要があると思っております。
- 患者固有の形状や、疾病治療に伴う欠損組織形状に合致したインプラントの需要は整形外科領域においても大きいと思われます。
- カスタムメイドで大きな組織工学製品を作製して移植した場合、部位により in vitro では推察不可能な状況が生じ得るため、安全性を慎重に見極めなければならないのは自明であります。特に栄養供給の点で壊死や環境により炎症を惹起することが予想されます。また、形状をつかさどる耳や鼻の軟骨の場合と荷重に耐え摺動機能まで発揮しなければならない関節軟骨では、要求される機能が全く異なり、移植(包埋)後の安全性と有効性をそれぞれ確認しなければならないのは当然です。3D プリンターを再生医療に応用すればどんな軟骨でも再生医療が可能となるような一部報道もありましたが、先端技術がすべてを解決するような過度な期待を抱かせる内容を国民に発信する前に、研究者としての良識が問われる問題とも捉えています。三次元積層技術を利用したインプラントが、様々な分野で発展し、医療に貢献していくことを期待しております。

#### ＜考察＞

設問1に先立って回答者の専門領域を確認した結果、全ての回答が「整形外科」であったことから、本アンケートに対する回答にそれ以外を専門とする医療関係者からのものは含まれていない。アンケート対象とした団体に所属する整形外科医の専門領域も特定分野に特化しているため、今回の母集団に偏りがあることは否定できないが、設問1の結果は、カスタムインプラントのニーズが高いことを示している。さらに、設問5に対する回答でもカスタムインプラントへの期待や具体的ニーズを明記したものがあったこと、「ニーズはない」とした回答者からもその有用性を示唆する意見が寄せられていることから、臨床現場における潜在的ニーズの存在が予想された。その具体的ニーズについて、設問2以降の結果から検討した。

JMOG は、もともと骨軟部肉腫を対象とした検討会のため、骨腫瘍に関するニーズが 100 %となることに不自然は無い。一方、JOSKAS においても、回答者の6割が必要性を認め、人工関節の緩み(再置換)へのニーズに次いで2番目だったことから、骨腫瘍用カスタムインプラントのニーズは高い。また、JMOG でも人工関節再置換へのニーズが回答者の5割を超えていたことから、人工関節再置換用のカスタムメイド製品のニーズも高いと考えられる。

適用部位に関して、頭蓋への必要性を感じる回答者が少なかったが、この点に関しては脳神経外科を専門とする医師を対象とした場合の結果を得ない限りは、この回答が臨床現場のニーズを反映しているとは言えない。脊椎に関しても、調査対象を広げると回答率に差異が生じることが予想される。

JMOG と JOSKAS との間で、ニーズを感じる適用部位に関して差異はあるものの、下肢への適用

を求める声が多いこと、また適用部位に関わらないニーズを示した回答が比較的多いことが明らかとなった。

カスタムメイドインプラントとして期待される品目としては、回答者の5割以上が人工膝関節、人工股関節、人工骨の3つを挙げていた。骨補填用インプラントや骨プレートに対する回答も多かったことから、人工関節全般に加え一般的な骨折・骨欠損に対する品目のカスタム化が望まれていることが分かる。

以上の結果、カスタムメイドインプラントに関するニーズは高いこと、期待される具体的品目は人工関節全般であることが示唆された。しかしながら、潜在的なニーズを掘り起こすという意味では、整形外科以外にカスタムメイドインプラントが必要と考えられる分野の関係者に調査対象を広げてアンケートを実施する必要があると考えられる。よって、必要に応じて、引き続き本アンケートを実施して、より広範な結果を収集すべきである。追加調査対象としては、日本整形外科学会等が考えられる。

## VI. 参考情報

- 1 : 平成 26 年 9 月 12 日付薬食機参発 0912 第 2 号厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について」別紙 3 「三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント」
- 2 : 講演資料 1 「骨腫瘍切除後の大骨欠損に対するカスタムメイド型デバイスの開発」
- 3 : 講演資料 2 「CT データ（DICOM）から骨モデル作成の実際と精度検証」
- 4 : 三次元積層技術に関する標準化動向について（事務局）
- 5 : FDA Guidance “Custom device exemption - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff”
- 6 : EU council directive 93/42/EEC 及び EU directive 2007/43/EC（カスタムインプラント関連部分の抜粋）

薬食機参発0912第2号  
平成26年9月12日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省大臣官房参事官  
(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)  
(公 印 省 略)

#### 次世代医療機器・再生医療等製品評価指標の公表について

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・再生医療等製品について、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、同種iPS（様）細胞由来網膜色素上皮細胞（別紙1）、可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント（別紙2）及び三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント（別紙3）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、貴管内関係業者に対して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、一般社団法人日本医療機器産業連合会会长、米国医療機器・IVD工業会会长及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長他の関連団体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・再生医療等製品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。

## 三次元積層技術を活用した整形外科用インプラントに関する評価指標

### 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、平成25年9月15日に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、高齢化率及び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・骨接合用材料等の骨・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、人工膝関節等、生体内埋め込み型の整形外科用インプラントは、その有効性及び安全性が認められ、術後10~20年間の耐久性が示され、整形外科医療及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一つに、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。

従来の薬事法に基づく承認を取得し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、表面加工等の過程を経ている。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、光造形等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。したがって、これら革新的な三次元積層技術により製造された整形外科用インプラントの品質、有効性及び安全性を適切かつ迅速に評価を行うことが望まれている。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及び手術支援ガイド)の迅速な上市に資するよう、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、整形外科用インプラントを製造する際の「三次元積層技術」全般を対象とするものであるが、他の医療機器を製造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特にその医療機器製造技術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踏まえ、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」を用いて製造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る。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、十分に検討すべきであ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

- a) 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）
- b) 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及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等の具体的な値を製造販売承認申請書に記載する。

##### 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

- a) 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。
- b) 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製造した造形体は、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等のバリデーションが必要となる。

- c) 不純物の混合の有無
- d) 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、製造方法、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できないが、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、製造販売承認申請時に規定すること。

- a) 製造方法（機器、型番）
- b) 出力又は電流／電圧
- c) 予備加熱温度域
- d) スポット径
- e) 走査速度（造形速度）
- f) 積層間隔
- g) 走査間隔
- h) 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、混合ガス等）、さらに大気圧に比べて減圧又は加圧等について記載すること。

#### 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明確に規定することは困難であるが、製造販売承認申請時に仕様を示すこと。

#### 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。

#### a) 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。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製造販売承認申請時に示す必要がある。

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、基礎となる既存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（「人工股関節の審査ガイドラインについて」（平成 21 年 3 月 6 日付け薬食機発第 0306001 号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通知）等に従いワーストケースの力学試験を行う必要がある。

#### b) 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が必要である。

#### c) 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、水素等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。公的規格又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、強度及び延性）、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。

#### d) 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

#### e) 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、「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」（平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発 0301 第 20 号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通知）に基づき評価を行う。
- 既存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する。)

### 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製造された造形物には残留応力が生じるため、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、形状が変化する可能性がある。また、疲労強度への影響も想定されるため、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を行う。適切に評価できる場合にあっては、有限要素解析 (FEA : Finite Element Analysis) による力学強度評価を活用することができる。ただし、特殊内部構造又は特殊表面構造を有するものに関しては、原則、FEA 評価を行う必要がある。
- 汎用品については、既存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 の活用を考慮する。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等の造形を行うケースでは、造形用の STL (Standard Triangulated Language) データと実際に造形される壁や柱等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。

#### a) 安定性

製品の有効期間 (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。また、経年劣化しないこと及び無菌状態が保たれること。

#### b) 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の評価

- ・ インプラント本体に対して特殊内部／表面処理を施した場合には、本体－内部／表面処理間の境界面の機械的安全性を評価する。
- ・ 特殊内部／表面処理の新規性により、既存品との内部／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内部／表面処理について、既存品との内部／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、特殊内部／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、水素等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、既存品の成分を基本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規定する。

### (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°C～1000°C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）が必要となるため、力学的な評価等は、造形後に熱処理を施してから実施することが必要と考えられる。

### (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、インクジェット式等）、粉末樹脂材料を用いた方法（レーザー焼結方式等）、ワイヤー状樹脂を用いた熱溶解積層法等が存在し、それぞれの特性に応じて評価する必要

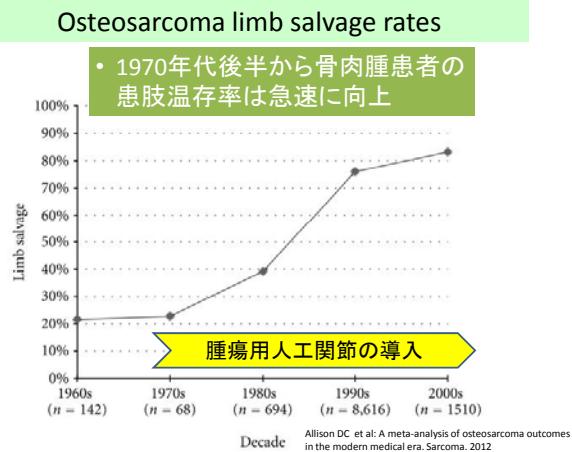
がある。

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。

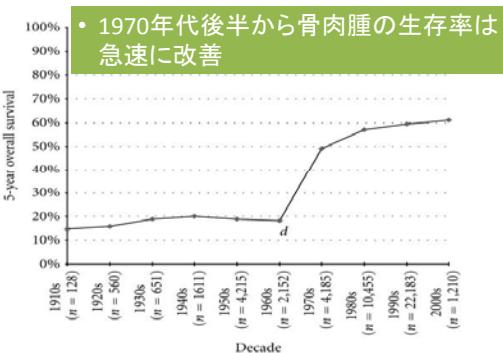
- ・ 光造形に用いられる触媒には、発がん性等の細胞毒性を有するものが多く、これらの溶出を評価するため、発がん性、遺伝毒性に関する試験が必要である。
- ・ 光硬化系樹脂の材料特性として耐衝撃性と耐光性が弱いことが挙げられるため、強度の担保と製品の保管方法に留意する。
- ・ インクジェット式等サポート材を使用する方法では、サポート材が残留する可能性がある。サポート材の除去手順を決定し、十分除去できていることを確認する。

# 骨腫瘍切除後の大骨欠損に対する カスタムメイド型デバイス

# 三重大学医学部整形外科 松峯昭彦



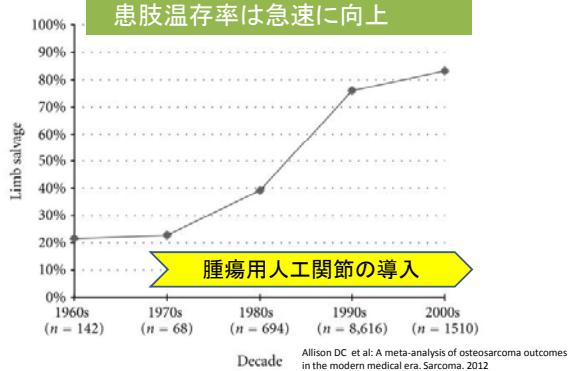
## Osteosarcoma 5-year overall survival



Allison DC et al: A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. Sarcoma. 2012

## Osteosarcoma limb salvage rates

- 1970年代後半から骨肉腫患者の患肢温存率は急速に向上



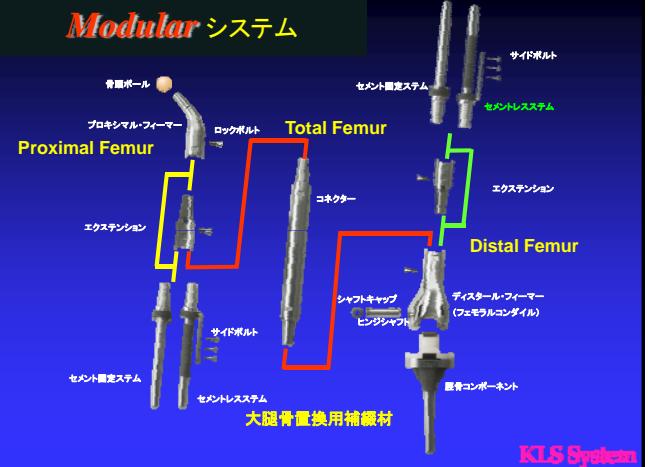
腫瘍用人工関節は、  
元々はカスタムメイドだった！！



## カスタムメイドが廃れた理由

- 製作が難しい
  - 迅速に対応できない
  - ぴったり合わない
  - 品質がバラバラで一定しない
  - 術前のプランニングが面倒
  - 手術中に変更ができない
  - 作製する企業にしたら、modular system の方が制作費が安上がり

## Modular システム

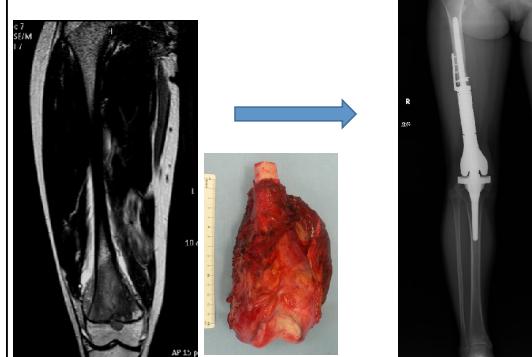


## 現在の腫瘍用人工関節の問題点

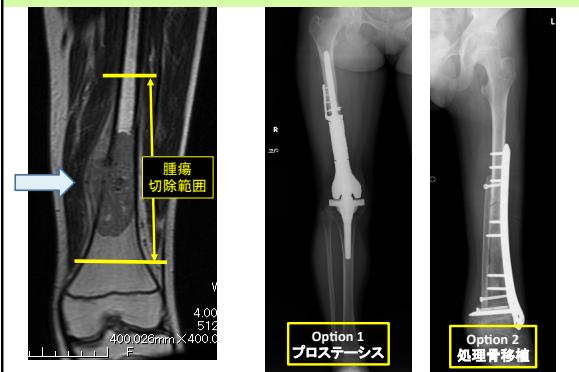
1. 骨幹端から骨幹の病変に対しても関節置換が強いられること
2. 設置できない症例あり(小さな人など)
3. 脛骨遠位などまれな部位に使用できる人工関節が無い
4. 骨盤腫瘍切除後の良い再建法がない

➡ カスタムメイドの人工関節でこれらの問題が解決できないだろうか?

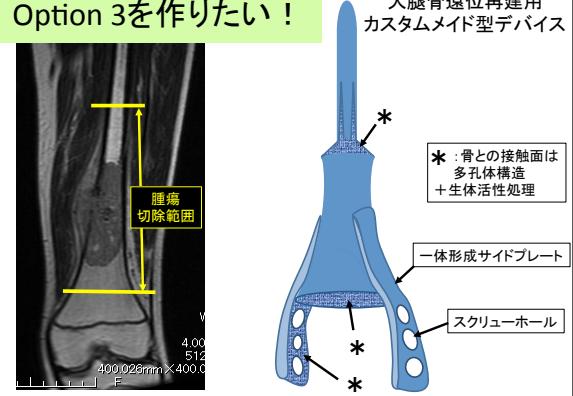
## 大腿骨骨幹端に発生した骨肉腫の手術



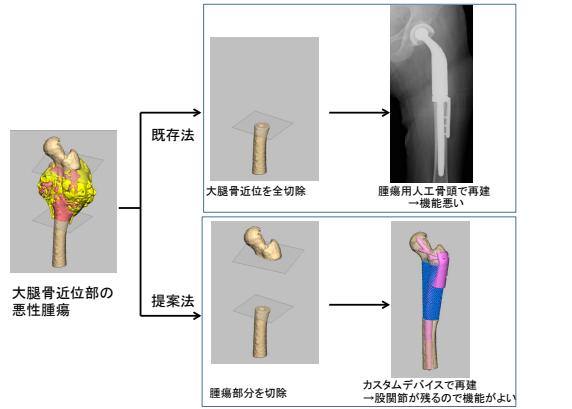
## 大腿骨骨幹端に発生した骨肉腫の手術



## Option 3を作りたい!



## 大腿骨近位部に発生した腫瘍切除後の大腿骨再建用デバイス



## 骨腫瘍切除後のカスタムメイド型デバイスでの再建を成功させるためのポイント

- デバイスそのものが高性能
  - 高い強度
  - 良いデザイン
  - 複雑な形状にも対応できること
- 骨との親和性(生体活性)
- 正確な骨切り
  - 手術支援システム
    - 手術ナビ (MRI+CT)
    - カッティングガイド
    - 手術ナビ + カッティングガイド

## 技術革新1 3D積層造形法

U.S. DEPARTMENT OF ENERGY | OAK RIDGE National Laboratory



電子ビーム積層技術  
(ARCAM社 スウェーデン)

レーザー積層技術  
(EOS社 ドイツ)

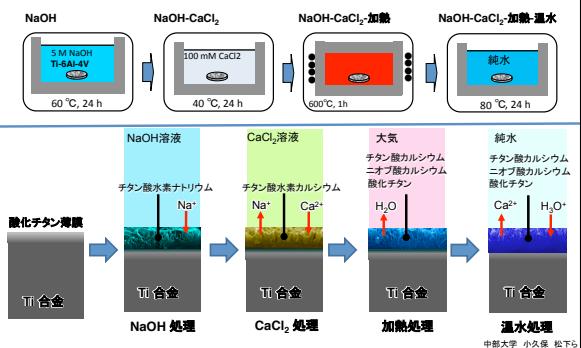
- Rapid prototyping (RP)
- Solid freeform fabrication (SFF)
- Layer manufacturing (LM)
- 3D printing (3DP)
- Additive manufacturing (AM)



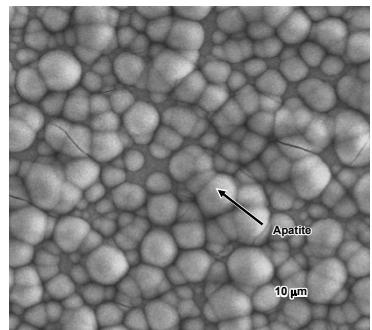
“... the 3D printing that has the potential to revolutionize the way we make almost everything . . . .”  
President Obama in the State of the Union Address, Feb. 12, 2013

オバマ大統領は、アメリカが、製造業で優位性を生み出すためにNAMII ( National Additive Manufacturing Innovation Institute ) と呼ばれる3Dプリンターの研究所を設立

## 技術革新2 金属の生体活性化処理技術 アルカリ・塩化カルシウム・温水による生体活性化処理



擬似体液中で金属表面にアパタイトが析出する



16

## 硬組織切片標本



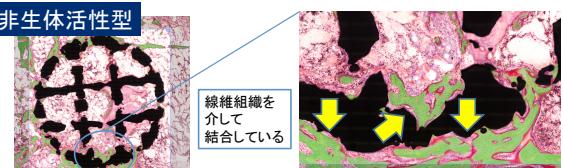
各サンプルの矢状断での

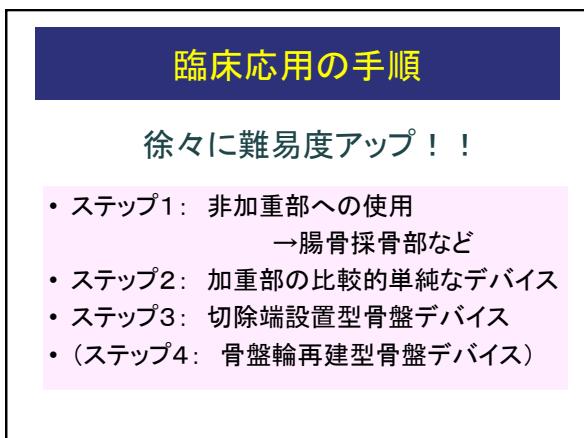
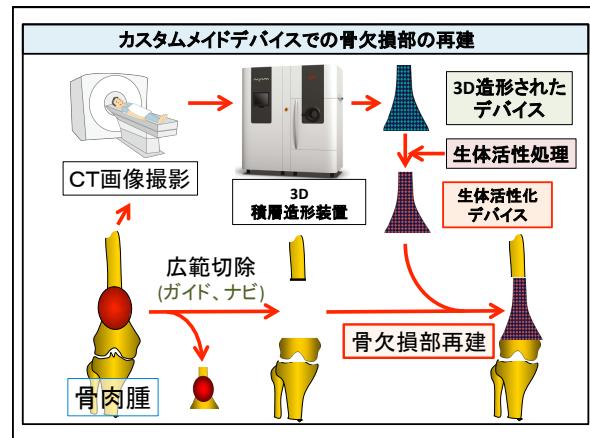
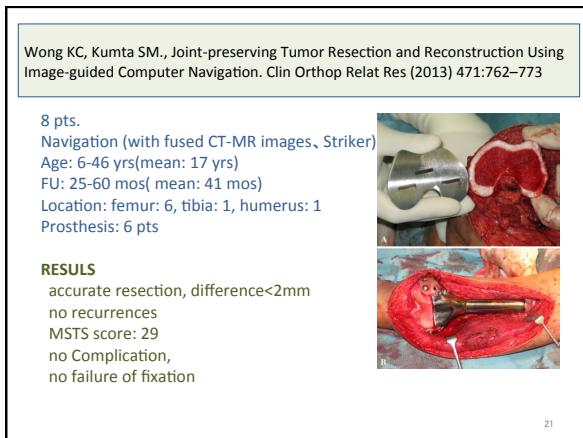
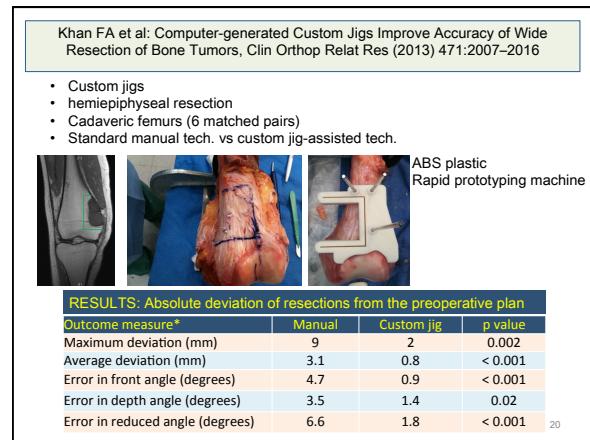
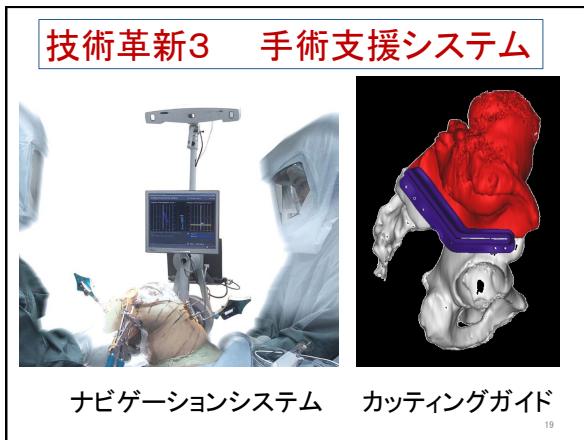
## 硬組織切片による骨との結合の評価

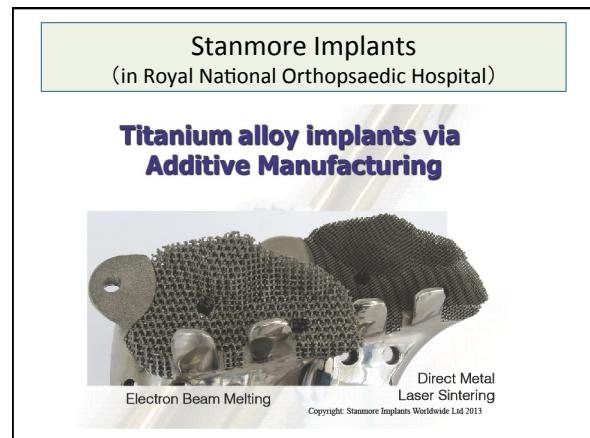
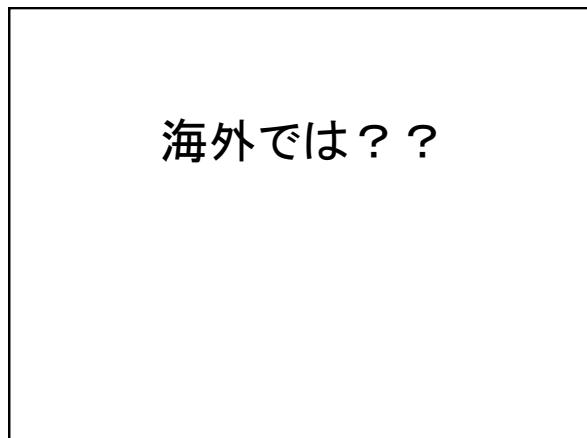
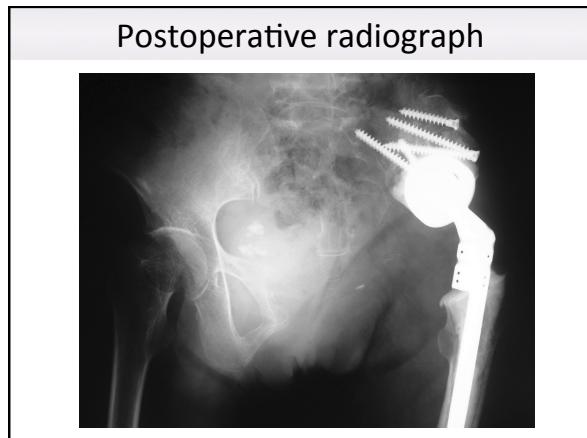
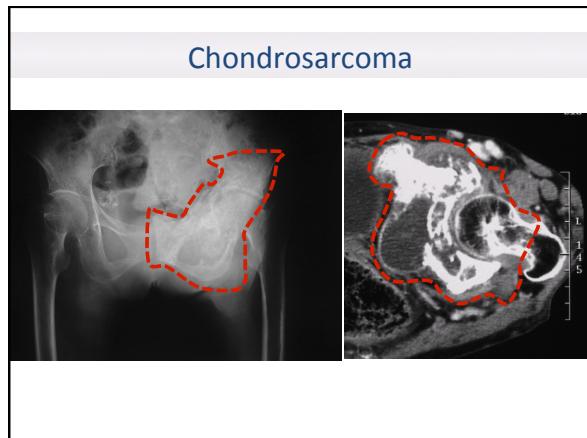
### 生体活性型



### 非生体活性型







Wong KC, Kumta SM., Joint-preserving Tumor Resection and Reconstruction Using Image-guided Computer Navigation. Clin. Orthop Relat Res (2013) 471:762–773

8 pts.

Navigation (with fused CT-MR images, Striker)

Age: 6-46 yrs (mean: 17 yrs)

FU: 25-60 mos (mean: 41 mos)

Location: femur: 6, tibia: 1, humerus: 1

Prosthesis: 6 pts

#### RESULTS

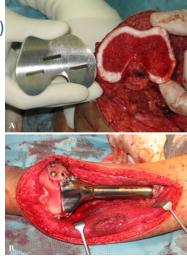
accurate resection, difference <2mm

no recurrences

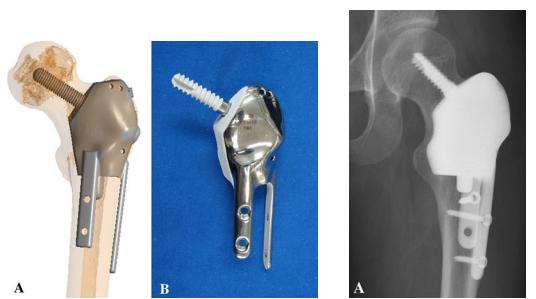
MSTS score: 29

no Complication,

no failure of fixation



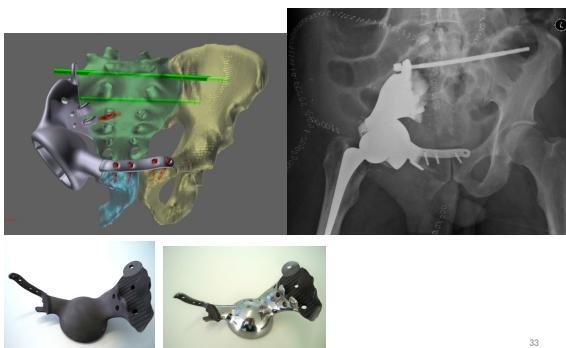
31



Wong KC, Kumta SM et al: Clin. Orthop Relat Res (2013) 471:762–773

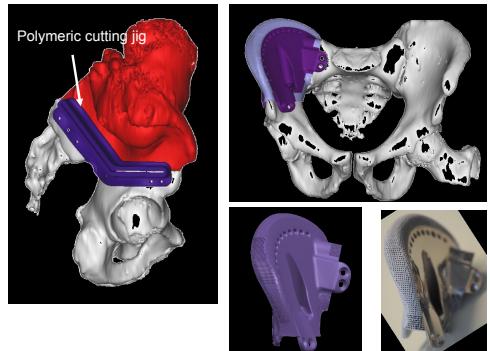
32

62 yr male patient "Chondrosarcoma" (malignant bone cancer of the pelvic wing)



33

#### Type 1-S, Osteosarcoma



#### カスタムデバイスの利点と欠点

##### 利点

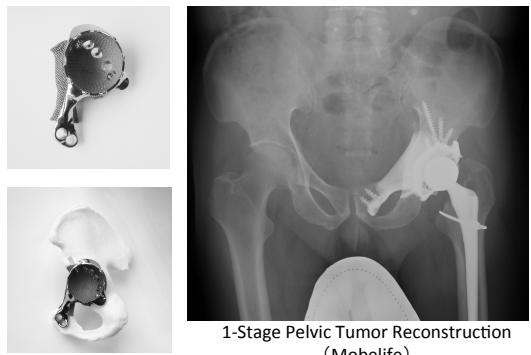
- 多孔体にできる
- 複雑な形可能
- 表面構造
- 正確な造形が可
- 材料の節約
- 金属材料は既存のもの (Ti, CoCr)

##### 欠点

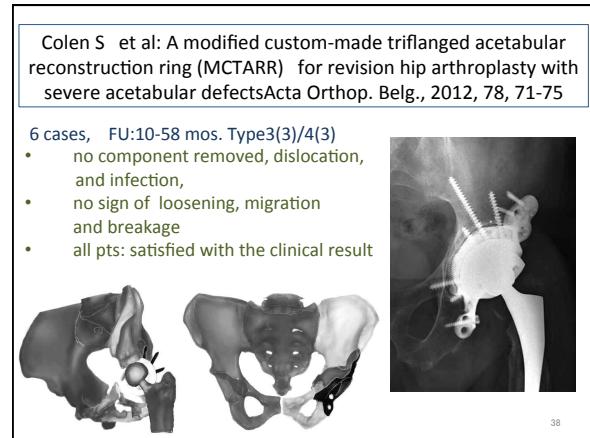
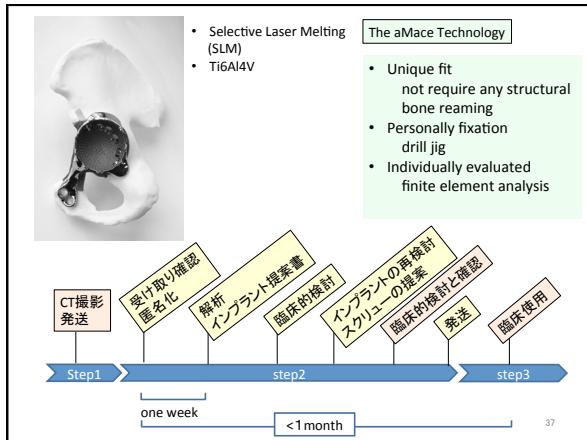
- 不明な点が多い  
表面仕上げ
- 金属粉の除去
- 表面コーティング (HA)
- 感染対策 (silver coated)
- 金属の劣化



#### Mobelife



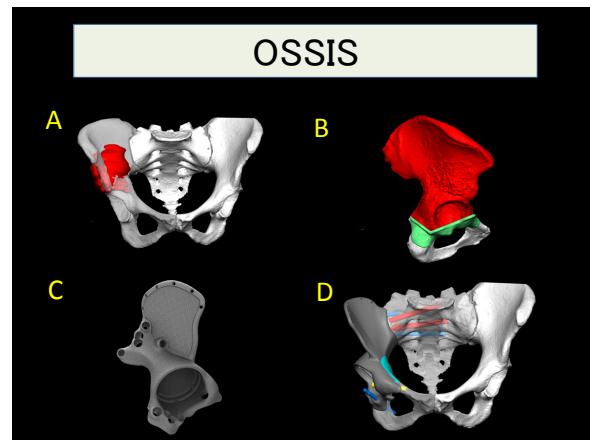
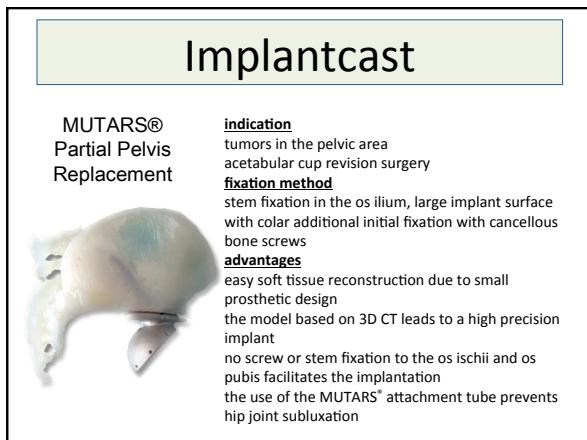
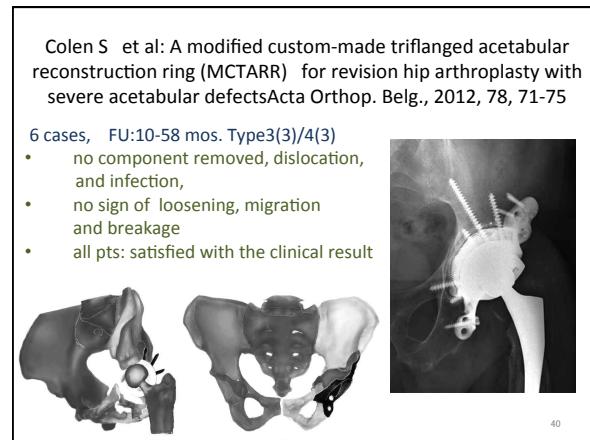
1-Stage Pelvic Tumor Reconstruction (Mobelife)



AAOS Classification of pelvic bone defects

Type	Subtype	Description
1 – Segmental peripheral	Superior	Acetabular rim lysis
	Anterior	
	Posterior	
1 – Segmental central		Medial wall lysis
	2 – Cavitary peripheral	Acetabular rim intact
2 – Cavitary central	Superior	Medial wall intact
	Anterior	Rim + acetabular cavity lysis
	Posterior	
3 – Combined deficiency		Transverse acetabular fracture
4 – Pelvic discontinuity		
5 – Arthrodesis		Hip joint fusion

39



**OSSISの処方箋**

Custom Acetabulum Reconstruction Prescription

Please complete and return this form to Ossis.  
Ossis will then quote for the implant based on the requirements you identify on this form.

**Surgeon Name:** \_\_\_\_\_ **Office Phone Number:** \_\_\_\_\_ **Alternative Phone Number:** \_\_\_\_\_ **Email:** \_\_\_\_\_

**Referring Physician:** \_\_\_\_\_ **Hospital:** \_\_\_\_\_

**Indicative surgery Date:** \_\_\_\_\_ **Age:** \_\_\_\_\_

**Allergies (check all that apply):**  N/A  Deathly \_\_\_\_\_

**Pathology:**  
 Right  Left  
 Failed Total Hip Replacement  Avascular Necrosis  
 Osteoarthritis  Post Traumatic  
 Other  General (Please indicate location on diagram below)

**Implant Selection:**  
 Right  Left  
 Ceramic  Metal  Steel  Polyethylene  
 Ceramic  Metal  Steel  Polyethylene  
 Metal  Steel  Polyethylene  
 Steel  Polyethylene  
 Other \_\_\_\_\_

**Implant Position:**  
 Posterior  Posterior Lateral  Posterior Medial  
 Anterior  Anterior Lateral  Anterior Medial  
 Direct Lateral  Direct Medial  
 Translateral  Transmedial  
 Other \_\_\_\_\_

**Detail of any underlying pathology/associated infection, or base:**  
 Abnormalities (Please indicate on the implant)  
 \_\_\_\_\_

**General Information:**  
 Metal  Ceramic  Steel  Polyethylene  
 Ceramic  Metal  Steel  Polyethylene  
 Steel  Polyethylene  
 Other \_\_\_\_\_

**Post-Op Instructions:**  
 CT Scans as per protocol (Refer to Ossis Website)  
 - \_\_\_\_\_  
 - \_\_\_\_\_  
 - MRI (Please scan only)  
 \_\_\_\_\_

**Signature:** \_\_\_\_\_ **Date:** \_\_\_\_\_

Page 4 of 4 **17 December 2010** **Page 4 of 4**

### CT撮影時の注意点

- 骨盤全体が入るように
- スライス幅は0.75-1.25
- detector はmulti-, single どちらでもOK
- 標準 または軟部条件で再構成
- DICOMデーターで
- DVD or CD-ROMでOssis に郵送

## カスタムメイド型デバイスは、 技術革新の集合体！

- 3D積層技術
- 金属の生体活性化処理技術
- 病変部の抽出とデバイス設計
- 応力/ひずみ解析(FEM)による解析
- 手術支援システムの開発  
(手術ナビ、カッティングガイド、カッティングドリル)
- 作製デバイスの強度評価

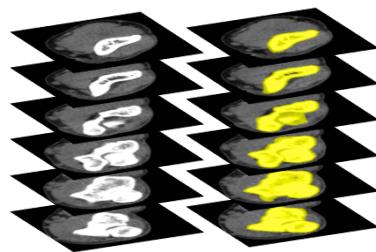
44



## CTデータ(DICOM)から 骨モデル作成の実際と精度検証

大坂大学整形外科  
村瀬 剛

2次元断層画像から骨抽出領域を指定し、選択部分を3次元化。

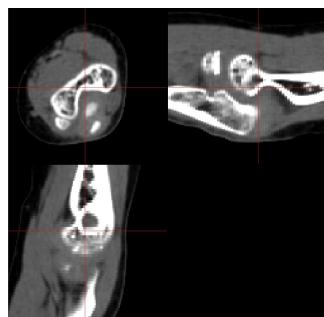


2

### 抽出方法 1 (自動抽出が可能な場合)

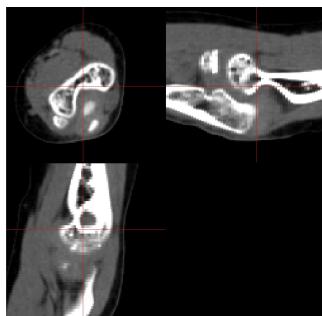
3

#### 1. CT画像の読み込み



4

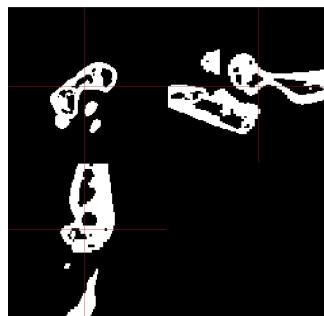
2. 2値化  
CT画像を白・黒表示に変換。  
変換の閾値は、HU150～200で設定する。



二値化

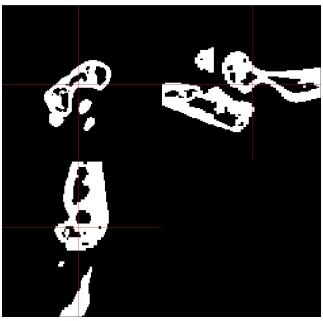
5

2. 2値化  
CT画像を白・黒表示に変換。  
変換の閾値は、HU150～200で設定する。



6

3. 任意の骨を選択  
オートの選択機能（＝リージョングローイングという）で任意の骨を選択（＝マスクという）する。



リージョングローイング

7

3. 任意の骨を選択  
オートの選択機能（＝リージョングローイングという）で任意の骨を選択（＝マスクという）する。



8

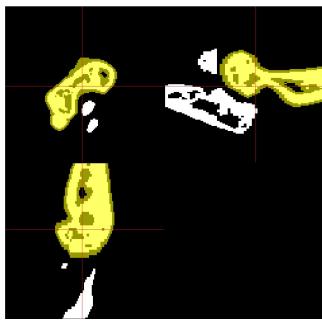
4. マスク領域を拡張する。  
マスク領域内のデータを抽出するために、選択領域を1ピクセル単位で拡張する。



マスク領域拡張

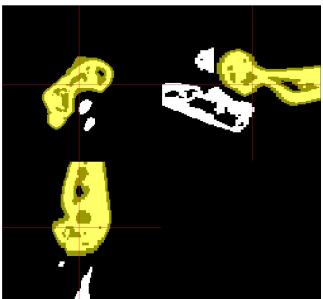
9

4. マスク領域を拡張する。  
マスク領域内のデータを抽出するために、選択領域を1ピクセル単位で拡張する。



10

5. マスクで指定された領域内の骨表面モデル（サーフェスモデル）を作成する（Marching cubes: マーチングキューブ法）。



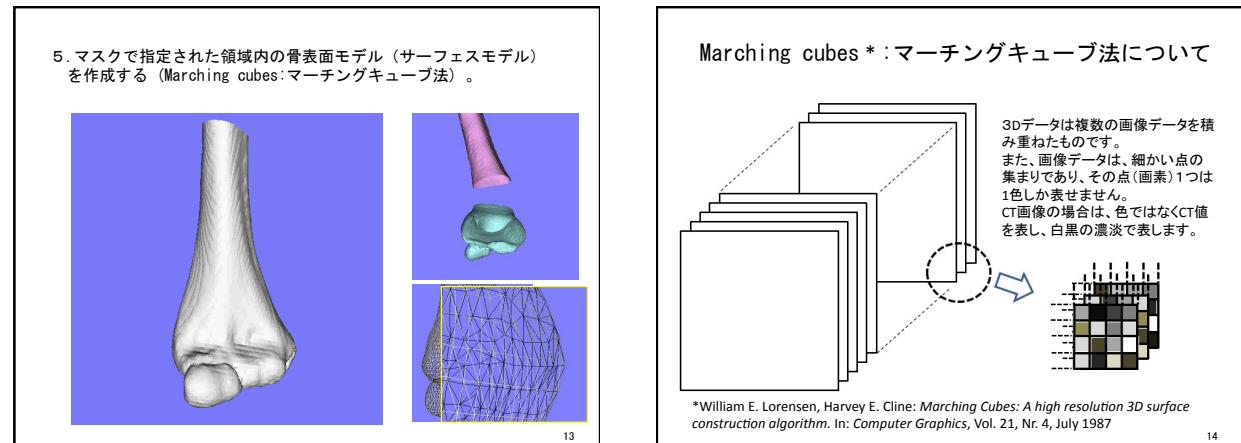
サーフェスモデル作成

11

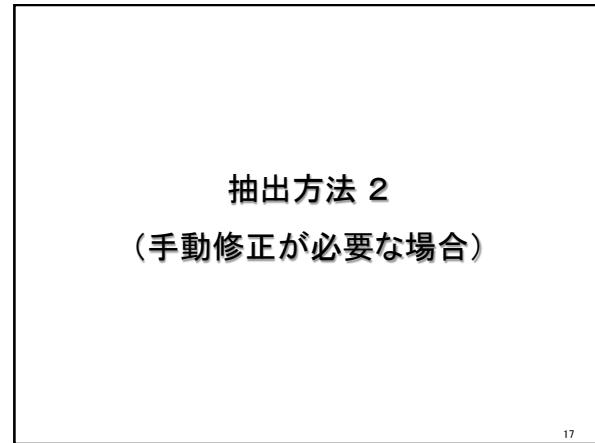
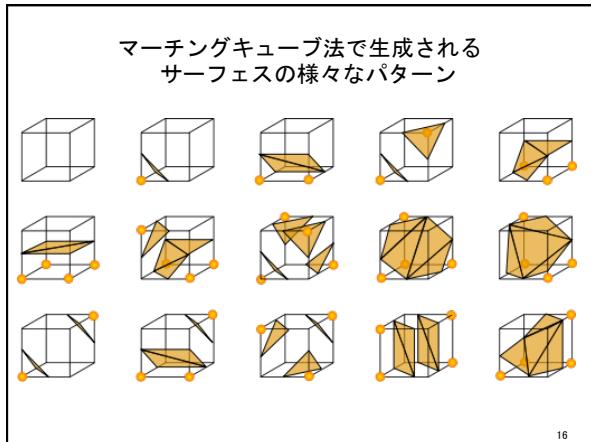
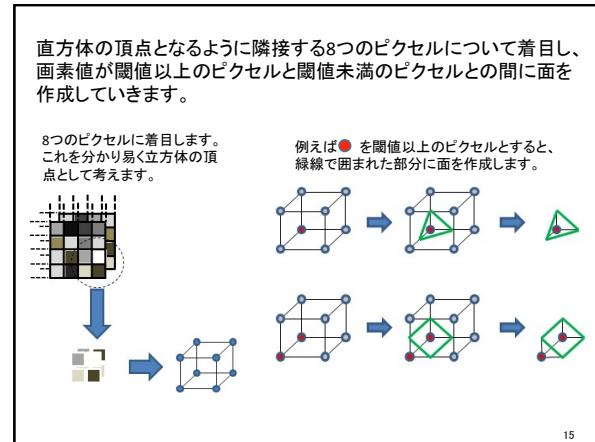
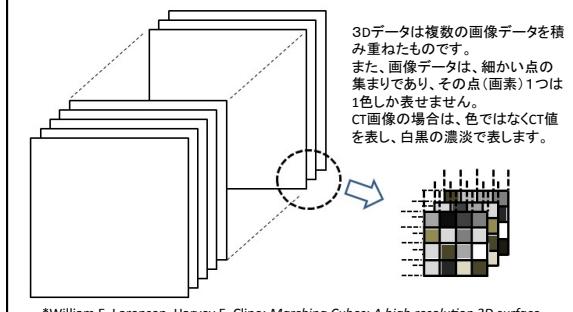
5. マスクで指定された領域内の骨表面モデル（サーフェスモデル）を作成する（Marching cubes: マーチングキューブ法）。

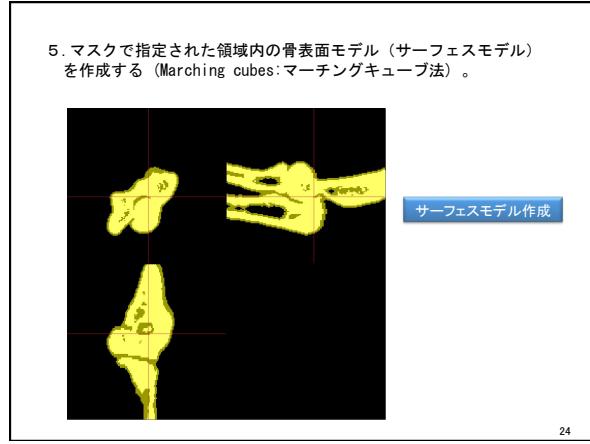


12

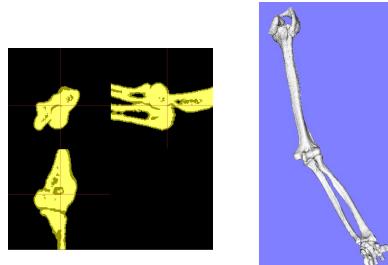


### Marching cubes \*: マーチングキューブ法について



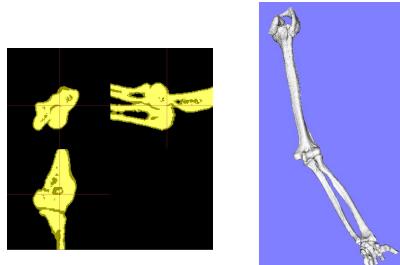


5. マスクで指定された領域内の骨表面モデル（サーフェスモデル）を作成する（Marching cubes:マーチングキューブ法）。



25

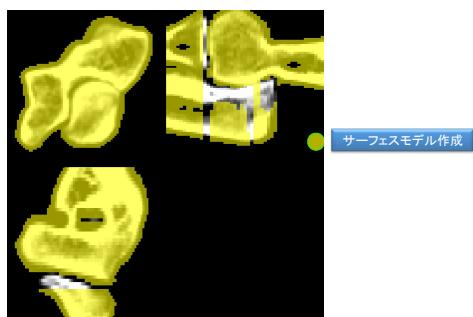
しかし、マスク領域が複数の骨を含んでいるために、複数の骨が連続したモデルとして作成される。



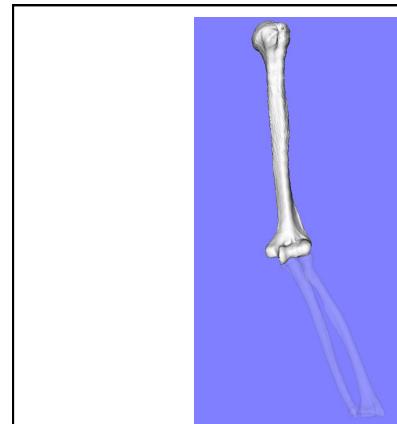
対象とする骨を分離するために、マスク領域の修正を行う。

26

6. 選択領域の修正（マニュアルセグメンテーション）  
複数の骨に連続したマスクの対象外の骨にかかる領域をマニュアル操作で削除する。



27



28

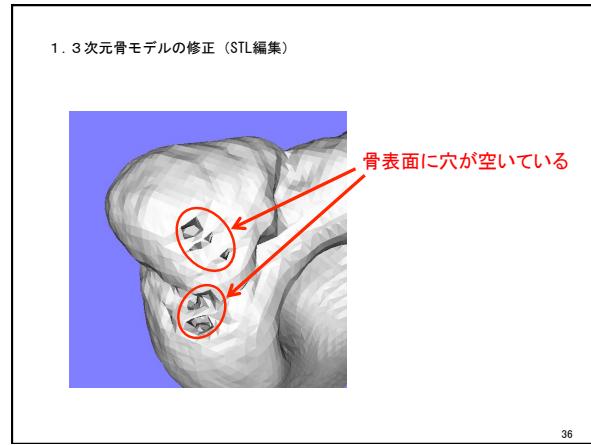
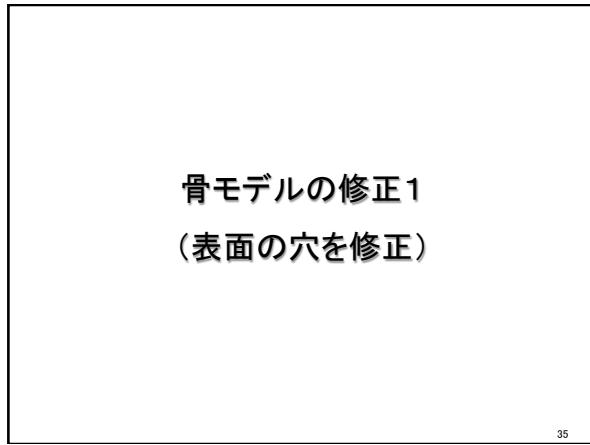
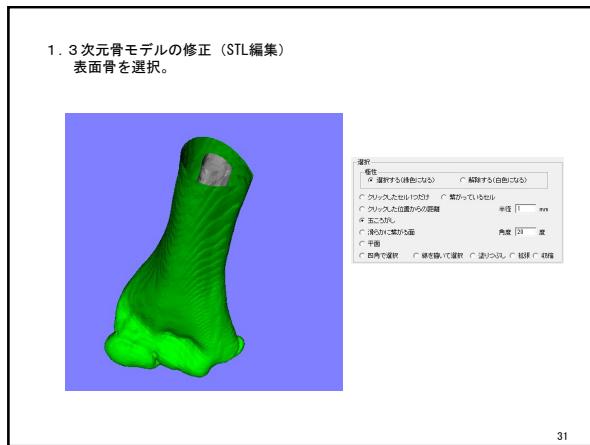
## 骨モデルの修正1 (髄腔除去)

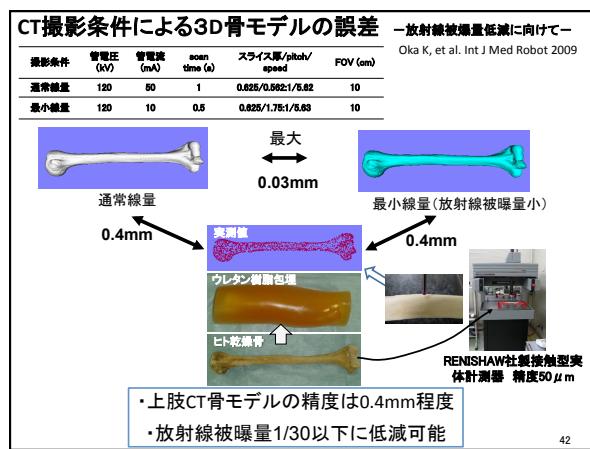
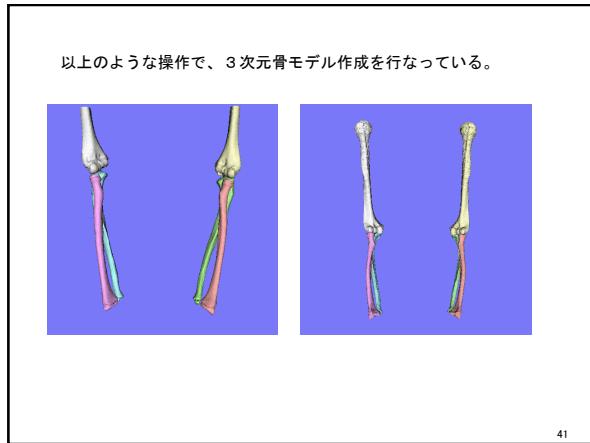
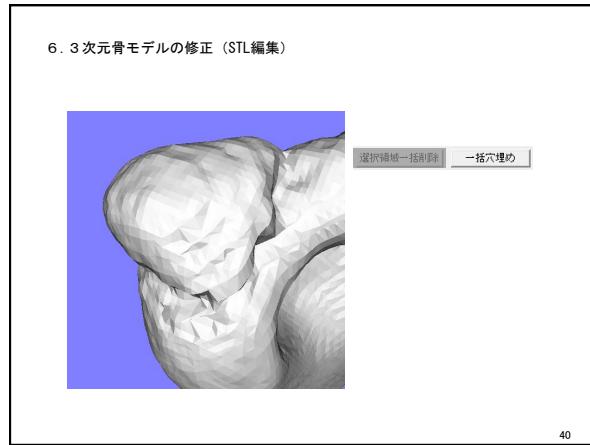
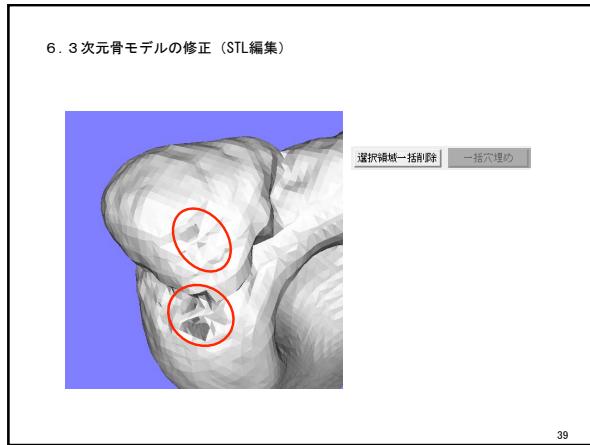
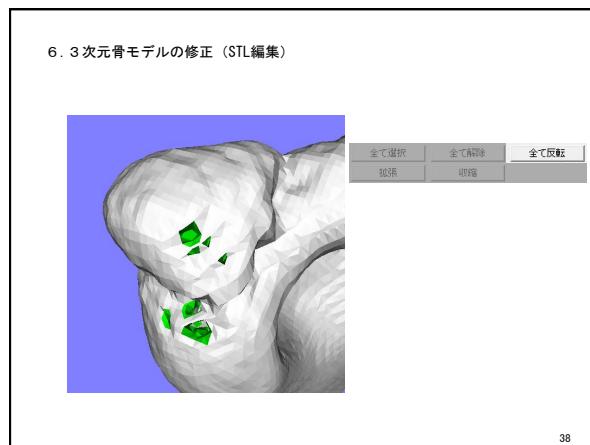
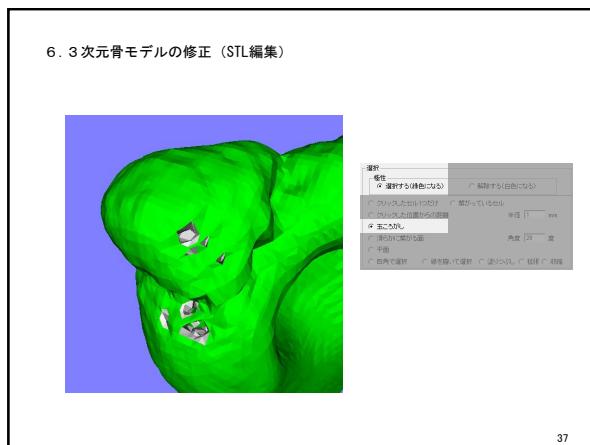
29

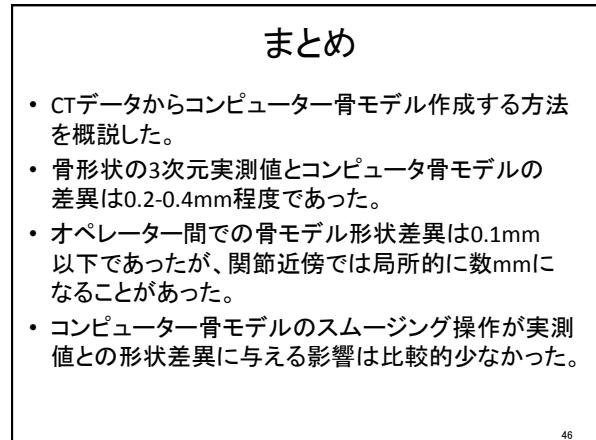
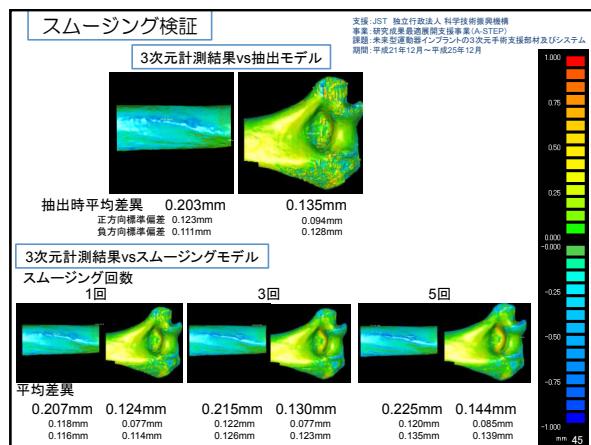
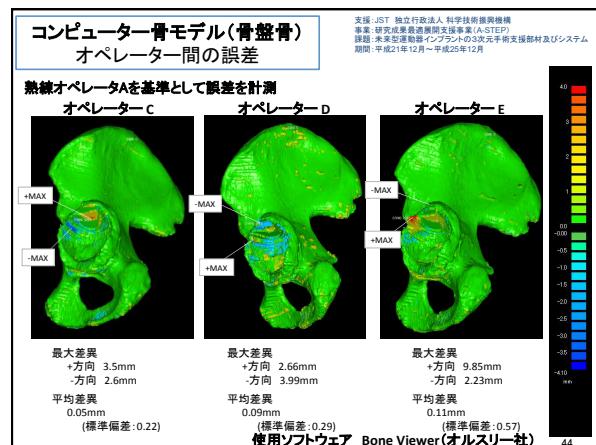
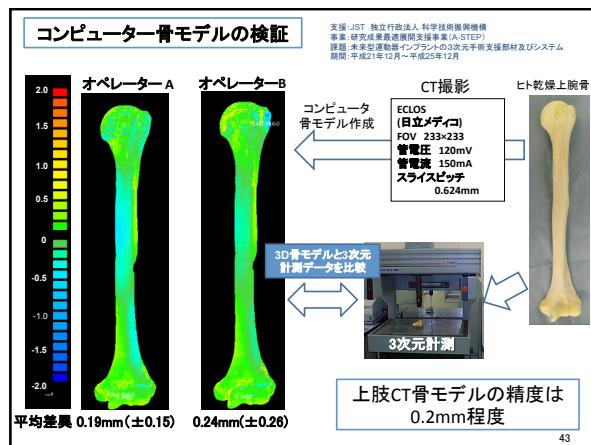
1. 3次元骨モデルの修正（STL編集）  
表面骨以外のデータが残っている場合や、表面に穴が空いている場合は別ソフトを用い、修正する。



30







## 三次元積層造形技術に関する国際動向について

### <標準化>

1) ISO/TC 261 “Additive manufacturing” (2011 年設立、2014 年より日本も参加)

([http://www.iso.org/iso/home/standards\\_development/list\\_of\\_iso\\_technical\\_committees/iso\\_technical\\_committee.htm?commid=629086](http://www.iso.org/iso/home/standards_development/list_of_iso_technical_committees/iso_technical_committee.htm?commid=629086))

事務局：ドイツ（DIN）

議長：Lutz Wrede 氏（ドイツ：DIN 所属）。

参加国：P-member 19ヶ国、O-member 4ヶ国

国内審議団体：技術研究組合次世代 3D 積層造形技術総合開発機構（TRAFAM）この組合にはナカシマメディカルも参加（他の医療機器専門メーカーは見当たらないが、東芝等も参加している）。

構成：WG 4つ、ASTM との Joint advisory group (JAG) 1つ

発行規格：4つ

うち 2つが ISO/ASTM の共同文書という形で発行

- ISO/ASTM 52915:2013 “Standard specification for additive manufacturing file format (AMF) Version 1.1”（今後、改訂予定）
- ISO/ASTM 52921:2013 “Standard terminology for additive manufacturing -- Coordinate systems and test methodologies”

2) ASTM F42 “Additive manufacturing technologies” (2009 年設立)

(<http://www.astm.org/COMMIT/SUBCOMMIT/F42.htm>)

議長：Met-L-Flo Inc. (<http://www.met-l-flo.com>) 代表の Carl Dekker 氏。

215 名以上のメンバーで構成されている

発行規格：7つ発行

うち 2つが ISO と identical で、現在 ISO で審議されている文書のうち 2つも ASTM と identical なものになると思われる。

本来、各々が独立して活動している ISO、ASTM 両団体であるが、現在、この 2つの委員会は連携しており、ISO/TC 内に JAG がある。ISO 内の JAG は、他に 1つ存在するだけで、そのカウンターパートは CEN である。ASTM と ISO とが連携して規格を発行している TC は TC 85 (Nuclear energy, nuclear technologies, and radiological protection)のみであったことから、TC 261 は珍しい形態で活動している ISO/TC である。なお、この JAG をどちらが主導

しているか、現時点では不明である。2015年1月、ASTM F42会議がPennsylvania州で開催され、TC 261との合同会議も開催された(同様の会議は、既に2014年7月に英国Nottinghamで開催されている)。

現在作成中の文書も含めたISO及びASTM規格リストを、参考までに別資料として添付する。

#### ＜規制関係＞

##### 1) FDA

カスタムインプラント関係のガイダンスは既に9/24に発行済。

([http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM415799.pdf?source=govdelivery&utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM415799.pdf?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery))

FDAのカスタムインプラントの定義は、個々の患者に適合する形状をもつフルカスタムインプラントのことである。このインプラントに対して、FDAはPMAも510(k)も要求していない。

なお、FDAは三次元積層造形関連で規制ガイダンスを2016年迄に策定したいと公表しており、2014年にはワークショップを開催している。

(<http://www.fda.gov/medicaldevices/newsevents/workshopsconferences/ucm397324.htm>)

##### 2) 欧州

医療機器規制のための文書に、カスタムメイド医療機器に関する記述が存在する(EU Council Directive 93/42/EEC及びDirective 2007/43/EC)。それによると、カスタムメイド品は規制における従来の要求事項を満たす必要がないことが記載されている。

現在、複数の会社から三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラントが販売されているが、この記載から鑑みると、特別な規制は設けられていない様子である。

## ● 予備調査結果（規格一覧表）

## 1) Additive manufacturing に特化した規格および制定準備中規格 (ASTM Committee F42 on additive manufacturing technologies &amp; ISO/TC261 Additive manufacturing technologies)

規格番号	題名	分野	Abstract/Scope/Significance and use	Note
ASTM F2792-12a	Standard Terminology for Additive Manufacturing Technologies	用語 全般	This terminology includes terms, definitions of terms, descriptions of terms, nomenclature, and acronyms associated with additive manufacturing (AM) technologies in an effort to standardize terminology used by AM users, producers, researchers, educators, press/media, and others.	Vol. 10.04 2014
ASTM F2924-14	Standard Specification for Additive Manufacturing of Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium with Powder Bed Fusion	評価 金属 成形品	This specification covers additively manufactured titanium-6 aluminum-4 vanadium (Ti6Al4V) components using full-melt powder bed fusion such as electron beam melting and laser melting. It indicates the classifications of the components, the feedstock used to manufacture Class 1, 2, and 3 components, as well as the microstructure of the components. This specification also identifies the mechanical properties, chemical composition, and minimum tensile properties of the components.	Vol. 10.04 On-line (\$43), or 2015
ASTM F2971-13	Standard Practice for Reporting Data for Test Specimens Prepared by Additive Manufacturing	報告 様式	This practice describes a standard procedure for reporting results by testing or evaluation of specimens produced by additive manufacturing (AM). This practice provides a common format for presenting data for AM specimens, for two purposes: (1) to establish further data reporting requirements and (2) to provide information for the design of material property databases.	Vol. 10.04 On-line (\$38), or 2015
ASTM F3001-14	Standard Specification for Additive Manufacturing of Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium E.L.I. (Extra Low Interstitial) with Powder Bed Fusion	評価 金属 成形品	This specification establishes the requirements for additively manufactured titanium-6 aluminum-4 vanadium with extra low interstitials (Ti-6Al-4V E.L.I.) components using full-melt powder bed fusion such as electron beam melting and laser melting. The standard covers the classification of materials, ordering information, manufacturing plan, feedstock, process, chemical composition, microstructure, mechanical properties, thermal processing, hot isostatic pressing, dimensions and mass, permissible variations, retests, inspection, rejection, certification, product marking and packaging, and quality program requirements.	Vol. 10.04 On-line (\$43), or 2015
ASTM F3049-14	Standard Guide for Characterizing Properties of Metal Powders Used for Additive Manufacturing Processes	評価 粉末	This guide introduces the reader to techniques for metal powder characterization that may be useful for powder-based additive manufacturing processes including binder jetting, directed energy deposition, and powder bed fusion. It refers the reader to other, existing standards that may be applicable for the characterization of virgin and used metal powders processed in additive manufacturing systems.	Vol. 10.04 On-line (\$38), or 2015
ASTM F3055-14	Standard Specification for Additive Manufacturing Nickel Alloy (UNS N07718) with Powder Bed Fusion	評価 金属 成形品	This specification defines the requirements for additive manufacturing of nickel alloy (UNS N07718) using full-melt powder bed fusion such as electron beam melting and laser melting. The standard may be used by purchasers and producers of additively manufactured UNS N07718 components to specify the requirements and ensure component properties, and by users to obtain components that will satisfy the minimum acceptance requirements. The standard covers terminology and classification as well as the requirements with respect to ordering information, manufacturing plan, feedstock, thermal processing, chemical composition, microstructure, mechanical properties, hot isostatic pressing, dimensions and permissible variations, retests, inspection, rejection, certification, product marking and packaging, maintenance of a quality program, and the significance of numerical limits.	Vol. 10.04 On-line (\$43), or 2015
ASTM F3056-14	Standard Specification for Additive Manufacturing Nickel Alloy (UNS N06625) with Powder Bed Fusion	評価 金属 成形品	This specification defines the requirements for additive manufacturing of nickel alloy (UNS N06625) using full-melt powder bed fusion such as electron beam melting and laser melting. The standard may be used by purchasers and producers of additively manufactured UNS N06625 components to specify the requirements and ensure component properties, and by users to obtain components that will satisfy the minimum acceptance requirements. The standard covers terminology and classification as well as the requirements with respect to ordering information, manufacturing plan, feedstock, thermal processing, chemical composition, microstructure, mechanical properties, hot isostatic pressing, dimensions and permissible variations, retests, inspection, rejection, certification, product marking and packaging, maintenance of a quality program, and the significance of numerical limits.	Vol. 10.04 On-line (\$43), or 2015

規格番号	題名	分野	Abstract/Scope/Significance and use	Note
ASTM F3091 ASTM F3091M-14	Standard Specification for Powder Bed Fusion of Plastic Materials	評価 樹脂成形品	This specification applies to plastic parts that are created using powder bed fusion processes, including unfilled formulations and formulations containing fillers, functional additives (for example, flame retardant), and reinforcements or combinations thereof. The requirements are intended for use by manufacturers of plastic parts using powder bed fusion and for customers procuring such parts. The specification covers process classification, ordering information, materials (material specification and virgin powder), fabrication of test specimens, and material processing. Dimensional tolerances, source inspection, retest and rejection of parts, material and process certification, certification for parts, and identification marking of product are also specified, together with part packaging and package marking. A figure presents the the specifications for mechanical testing of powder bed fusion polymer parts.	Vol. 10.04 On-line (\$43), or 2015
ISO/ASTM 52915-13	Standard specification for additive manufacturing file format (AMF) Version 1.1	成形用 データ形式	ISO/ASTM 52915:2013 describes a framework for an interchange format to address the current and future needs of additive manufacturing technology. For the last three decades, the STL file format has been the industry standard for transferring information between design programs and additive manufacturing equipment. An STL file contains information only about a surface mesh and has no provisions for representing color, texture, material, substructure, and other properties of the fabricated target object. As additive manufacturing technology is quickly evolving from producing primarily single material, homogenous shapes to producing multimaterial geometries in full color with functionally graded materials and microstructures, there is a growing need for a standard interchange file format that can support these features.	Vol. 10.04 2014
ISO/ASTM 52921-13	Standard Terminology for Additive Manufacturing- Coordinate Systems and Test Methodologies	用語 座標系 試験法	This terminology includes terms, definitions of terms, descriptions of terms, nomenclature, and acronyms associated with coordinate systems and testing methodologies for additive manufacturing (AM) technologies in an effort to standardize terminology used by AM users, producers, researchers, educators, press/media, and others, particularly when reporting results from testing of parts made on AM systems. Terms included cover definitions for machines/systems and their coordinate systems plus the location and orientation of parts. It is intended, where possible, to be compliant with ISO 841 and to clarify the specific adaptation of those principles to additive manufacturing.	Vol. 10.04 2014
ISO 17296-3:2014	Additive manufacturing - General principles -- Part 3: Main characteristics and corresponding test methods	試験法	ISO 17296-3:2014 covers the principal requirements applied to testing of parts manufactured by additive manufacturing processes. It specifies main quality characteristics of parts, specifies appropriate test procedures, and recommends the scope and content of test and supply agreements. ISO 17296-3:2014 is aimed at machine manufacturers, feedstock suppliers, machine users, part providers, and customers to facilitate the communication on main quality characteristics. It applies wherever additive manufacturing processes are used.	On-line (CHF88)
ASTM Work Items ASTM WK26433	New Terminology for Directed Energy Deposition Additive Manufacturing Technologies	用語	This terminology includes terms, definitions of terms, descriptions of terms, nomenclature, and acronyms associated with directed energy deposition additive manufacturing (AM) technologies in an effort to standardize terminology used by AM users, producers, researchers, educators, press/media and others.	Draft
ASTM WK33833	New Specification for Additive Manufacturing Cobalt-28 Chromium-6 Molybdenum with Powder Bed Fusion	評価 金属成形品	1.1 This specification covers additively manufactured CoCrMo alloy UNS R30075 components using full melt powder bed fusion such as electron beam melting and laser melting. The components produced by these processes are used typically in applications that require mechanical properties similar to machined forgings and wrought products. Components manufactured to this specification are often, but not necessarily, post processed via machining, grinding, EDM, polishing, etc. to achieve desired surface finish and critical dimensions. 1.2 This specification is intended for use of purchasers and/or producers of additively manufactured CoCrMo alloy UNS R30075 components for defining the requirements and assuring component properties. 1.3 Users are advised to use the specification as a basis for obtaining components which will meet the minimum acceptance requirements established and revised by consensus of the members of the committee. 1.4 User requirements considered more stringent may be met by the addition to the purchase order of one or more supplementary requirements, which may include, but are not limited to, those listed in supplementary section S1 through S10. 1.5 Units - The values stated in SI units are to be regarded as standard. The values given in parentheses are mathematical conversions to inch-lb units that are provided for information only and are not considered standard. Temperatures are in Celsius.	Draft

規格番号	題名	分野	Abstract/Scope/Significance and use	Note
ASTM WK37892	New Guide for General Design using Additive Manufacturing	新規開発 (成形技術)	This alloy is used in aerospace applications as well as for medical implants. A specification is needed in order for component manufacturers and purchasers to agree on component properties, material composition and process.	Draft
ASTM WK38342	New Guide for Design for Additive Manufacturing	新規開発 (成形技術)	This guide is applicable during the design of all types of products, devices, systems, components, or parts that are to be fabricated by any type of additive manufacturing (AM) system. Note that this document is meant to serve primarily as guidance and best practices when using AM in product design. These guidelines help determine which design considerations can be utilized and are of importance.	Draft
ASTM WK40419	New Test Methods for Performance evaluation of additive manufacturing systems through measurement of a manufactured test piece.	評価法	This test method covers the general description of a benchmarking test piece along with quantitative and qualitative measurements to be taken on the benchmarking test piece to assess the performance of additive manufacturing (AM) systems. The benchmarking test piece is primarily used to quantitatively assess the geometric performance of an AM system. Additional performance characteristics that can be determined using the test piece are discussed in Annex A2 A5. Data from measurements described in this test method are used to assess the performance of an AM system, especially in comparison with similar data from other systems. Geometric performance of an AM system is the primary characterization obtained using this test method. The test piece described in this test method can act as an acceptance piece for a contract between a buyer and seller of an AM system. The test piece can also be used for periodic performance assessment of an AM system. Data from measurements described in this test method can be used to determine quantities used for machine compensation (see Annex A2 for further discussion). Non-destructive evaluation (NDE) can be performed on the benchmarking test piece to help ascertain physical properties of parts manufactured using the chosen process parameters on the AM system under investigation (see Annex A3 for further discussion). Mechanical testing specimens can be extracted from the benchmarking test piece described in this test method to help determine mechanical properties of parts manufactured using the AM system under investigation.	Draft
ASTM WK40606	New Guide for Characterizing Properties of Metal Powders Used for Additive Manufacturing	新規開発 (粉末特性評価法)	This standard guide covers the metal powder that is used for powder-based additive manufacturing processes including binder jetting, directed energy deposition, and powder bed fusion. Determining the properties of the powder used in these processes is a necessary condition for developing industries confidence in powder selection and ability to produce consistent parts with known and predictable properties. The intention for this standard guide is to provide purchasers, vendors, or producers of metal powder to be used in additive manufacturing processes with a reference for existing standards or variations of existing standards that may be used to characterize properties of metal powders used for additive manufacturing processes. It will serve as a starting point for the future development of a suite of specific standard test methods that will address each individual property or property type that is important to the performance of metal-based additive manufacturing systems and the parts produced by them. While the focus of this standard is on metal powder, some of the referenced methods may also be appropriate for non-metal powders. The intention for this standard guide is to provide purchasers, vendors, or producers of metal powder to be used in additive manufacturing processes with a reference for existing standards or variations of existing standards that may be used to characterize properties of metal powders used for additive manufacturing processes.	Draft

規格番号	題名	分野	Abstract/Scope/Significance and use	Note
ASTM WK40638	New Guide for The Roadmap of F42.05 Materials and Process Subcommittee on Additive Manufacturing	ナイド (ロー ドマップ)	This guide is to be updated annually and shows the status of standards that have been or are being written for additive manufacturing in the area of materials and process. Finished standards are noted by the corresponding designation. Standards in progress are noted by the work item number. Standards without either a designation or work item number do not have task group assemblies and there is no current activity in F42.05 on that standard.	Draft
ASTM WK43112	New Guide for Evaluating Mechanical Properties of Materials Made via Additive Manufacturing Processes	ナイド (機械的性質の評価法)	This standard serves as a guide for existing standards or variations of existing standards that may be applicable to determine specific mechanical properties of materials made with an additive manufacturing process. This standard serves as a guide to existing standards that may be applicable for measuring the mechanical properties of parts made via additive manufacturing. Currently there are no AM-specific ASTM standards that provide measurement methods for the mechanical properties of AM parts. Until such AM-specific standards are developed this document will reference existing standard methods that may be applicable, and as such is useful to those who need to measure the mechanical properties of AM parts.	Draft
ASTM WK46201	New Specification for Extrusion Based Additive Manufacturing of Plastic Materials	樹脂材料規格 (AM品の押出)	This standard describes a method for defining requirements and assuring component integrity for plastic parts created using extrusion based additive manufacturing processes. Materials include unfilled, filled, special additives (e.g. flame retardants, stabilizers, etc.) and reinforced plastic materials suitable for processing into parts. Processes include all extrusion based additive manufacturing processes. 1.2 This specification is intended for use by manufacturers of plastic parts using extrusion based additive manufacturing and for customers procuring such parts. 1.3 Units - The values stated in either SI units or inch-pound units are to be regarded separately as standard. The value stated in each system may or may not be exact equivalents; therefore, each system shall be used independently of the other. Combining values from the two systems may result in non-conformance with the standard.	Draft
ISO drafts	Additive manufacturing -- General principles -- Part 1: Terminology	分野	A standard is necessary to define requirements and assure component integrity for plastic parts created using extrusion based additive manufacturing processes. This standard is intended for use by manufacturers of plastic parts using extrusion based additive manufacturing and for customers procuring such parts.	Draft
ISO/DIS 17296-1	Additive manufacturing -- General principles -- Part 1: Terminology	用語	Stage 40.00 (DIS registered) DIS: Draft International Standard	
ISO/DIS 17296-2	Additive manufacturing -- General principles -- Part 2: Overview of process categories and feedstock	原料とプロセス	Stage 40.00 (DIS registered) DIS: Draft International Standard	Draft
2) その他医療関係規格で、積層造形法により成形した部材に適用可能性がある規格 (粉末焼結、溶接等により成形された部材やその評価法)				
規格番号	題名	分野	Abstract/Scope/Significance and use	Note
ASTM F648-14	Standard Specification for Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Powder and Fabricated Form for Surgical Implants	材料 樹脂 粉末	This specification covers ultra-high-molecular-weight polyethylene (UHMWPE) powder and fabricated forms for use in surgical implants. UHMWPE powder shall be of virgin polymer manufactured from a homopolymer of ethylene, while the fabricated forms shall be manufactured from the same UHMWPE powder without any stabilizers or processing aids. Tests for viscosity number, elongation stress, ash content, extraneous matter, and trace elements shall be performed for UHMWPE powders, while tests for density, ash content, tensile strength, yield strength, elongation, and impact strength shall be performed for fabricated forms. All tests shall conform to the requirements specified.	Vol. 13.01 2014
ASTM F1377-13	Standard Specification for Cobalt-28Chromium-6Molybdenum Powder for Coating of Orthopedic Implants (UNS R30075)	材料 粉末	This specification covers the requirements for cobalt-28chromium-6molybdenum alloy powders for coating of orthopedic implants. This specification covers powder requirements only and does not address coating properties. Materials may be manufactured by rotating electrode process, inert gas atomization, or other methods that meet the powder requirements of this specification. The powder shall conform to chemical composition, sieve analysis, and cleanliness requirements of this specification.	Vol. 13.01 2014

規格番号	題名	分野	Abstract/Scope/Significance and use	Note
ASTM F1580-12	Standard Specification for Titanium and Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium Alloy Powders for Coatings of Surgical Implants	材料 粉末	This specification covers the chemical, particle size, and cleanliness requirements for unalloyed titanium and titanium-6aluminum-4vanadium alloy powders for use as coatings, formed by sintering or thermal spraying techniques, onto titanium alloy surgical implants. The powders may be manufactured by the plasma rotating electrode, inert gas atomization, or hydride-dehydride process, or other method capable of producing powder meeting the requirements of this specification. This specification addresses only the powder requirements, and not the properties of the coatings formed from them.	Vol. 13.01 2014
ASTM F1854-09	Standard Test Method for Stereological Evaluation of Porous Coatings on Medical Implants	評価 § -73	All of these test methods are recommended for elementary quantification of the morphological properties of porous coatings bonded to solid substrates. These test methods may be useful for comparative evaluations of different coatings or different lots of the same coating. With the exception of using the alternate mounting method, all the methods should be performed on the same working surfaces. The alternate mounting method can only be used for 9.2 and 9.3.  A statistical estimate can be made of the distributions of the mean coating thickness and the volume percent void. No estimate can be made of the distribution of intercept lengths. There are limits to the accurate characterization of porosity, depending on spacing between the lines in the line grid (or points in the point grid) and the individual and cumulative fields used for the measurements. Increasing the size of the fields, increasing the number of fields, or decreasing the grid spacing will increase the accuracy of the measurements obtained. This method is not suitable for ceramic coatings for which accurate coating cross sections cannot be produced using metallographic techniques.  This test method does not address characterization of coatings having a thickness of less than 300µm.	Vol. 13.01 2014
ASTM F2695-12	Standard Specification for Ultra-High Molecular Weight Polyethylene Powder Blended With Alpha-Tocopherol (Vitamin E) and Fabricated Forms for Surgical Implant Applications	材料 UHMW PE樹脂	This specification covers ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) powder blended with alpha-tocopherol (vitamin E) intended for use in surgical implants. The requirements apply to alpha-tocopherol-containing UHMWPE in two forms. One is virgin polymer powder blended with alpha-tocopherol prior to consolidation. The second is any form fabricated from this blended, alpha-tocopherol-containing powder from which a finished product is subsequently produced. This specification does not apply to finished or semi-finished products that are doped with vitamin E after consolidation, or to the packaged and sterilized finished implant, or to UHMWPE materials extensively cross linked by gamma and electron beam sources of ionizing radiation. Required material characteristics including composition, foreign matter, morphology, and mechanical characteristics are addressed by this specification.	Vol. 13.02 2013
ASTM F2885-11	Standard Specification for Metal Injection Molded Titanium-6Aluminum-4Vanadium Components for Surgical Implant Applications	材料 粉末 冶金 (MIM)	1.1 This specification covers the chemical, mechanical, and metallurgical requirements for two types of metal injection molded (MIM) titanium-aluminum-vanadium components to be used in the manufacture of surgical implants. 1.2 The Type 1 MIM components covered by this specification may have been densified beyond their as-sintered density by post sinter processing. 1.3 Values in either inch-pound or SI are to be regarded separately as standard. The values stated in each system may not be exact equivalents; therefore, each system shall be used independent of the other. Combining values from the two systems may result in non-conformance with the specification.	Vol. 13.02 2013
ASTM F2886-10	Standard Specification for Metal Injection Molded Cobalt-28Chromium-6Molybdenum Components for Surgical Implant Applications	材料 粉末 冶金 (MIM)	This specification covers chemical, mechanical, and metallurgical general requirements for metal injection molded (MIM) cobalt-28chromium-6molybdenum components to be used in manufacturing surgical implants. In this specification, the MIM components covered may have been densified beyond their as-sintered density by post-sinter processing. For the chemical requirements, the components supplied in this specification must conform in accordance to the chemical requirements specified herein in Table 1. The product analysis tolerances must also conform to the product tolerances presented in Table 2. The specification also enumerates the mechanical requirements for MIM components wherein the tensile properties of the MIM must conform to the mechanical properties in Table 3. The microstructural requirements and specimen preparation shall be in accordance with Guide E3 and Practice E407.	Vol. 13.02 2013
ASTM F2989-13	Standard Specification for Metal Injection Molded Unalloyed Titanium Components for Surgical Implant Applications	材料 粉末 冶金 (MIM)	1.1 This specification covers the chemical, mechanical, and metallurgical requirements for three grades of metal injection molded (MIM) unalloyed titanium components in two types to be used in the manufacture of surgical implants. 1.2 The Type 1 MIM components covered by this specification may have been densified beyond their as-sintered density by post-sinter processing. 1.3 Values in either inch-pound or SI are to be regarded separately as standard. The values stated in each system may not be exact equivalents; therefore each system shall be used independent of the other. Combining values from the two systems may result in non-conformance with the specification.	Vol. 13.02 2013

3) 非医療向け一般材料規格で、積層造形法により成形した部材に適用可能な規格（残留応力の評価法等）

規格番号	題名	分野	Abstract/Scope/Significance and use	Note
ASTM E915-10	Standard Test Method for Verifying the Alignment of X-Ray Diffraction Instrumentation for Residual Stress Measurement	残留応力	This test method provides a means of verifying instrument alignment in order to quantify and minimize systematic experimental error in X-ray diffraction residual stress measurement. This method is suitable for application to conventional diffractometers or to X-ray diffraction instrumentation of either the diverging or parallel beam types., Application of this test method requires the use of a flat specimen of stress-free material that produces diffraction in the angular region of the diffraction peak to be used for stress measurement. The specimen must be sufficiently fine-grained and isotropic so that large numbers of individual crystals contribute to the diffraction peak produced. The crystals must provide intense diffraction at all angles of tilt, $\Psi$ , which will be employed (see Note 1).	Vol. 03.01 2014

Note :

- 1) ASTM F2544～が掲載されている ASTM Annual Book Vol. 10.04 (2014)は発行済だが、最近制定された ASTM F2924-14 等は未収録で、On-line で購入する必要あり。
- 2) ASTM Annual Book Vol. 13.01 (2014)は発行済。
- 3) ASTM Annual Book Vol. 13.012(2014)は未発行だが、近日中に発行と思われる。

# Custom Device Exemption

---

## Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

Document issued on: September 24, 2014

The draft of this document was issued on January 14, 2014.

An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number. The OMB control number for this information collection is 0910-0767 (expires 7-31-2017).

See additional PRA statement in Section VIII of this guidance.

For questions regarding this document, contact the Division of Premarket and Labeling Compliance (DPLC) at the Center for Devices and Radiological Health (CDRH):

DPLC  
Office of Compliance  
301-796-5770  
[customdevices@fda.hhs.gov](mailto:customdevices@fda.hhs.gov)



U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Devices and Radiological Health  
Office of Device Evaluation  
Office of Compliance

## Preface

### Public Comment

You may submit electronic comments and suggestions at any time for Agency consideration to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Division of Dockets Management, Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852. Identify all comments with the docket number FDA-2013-D-1601. Comments may not be acted upon by the Agency until the document is next revised or updated.

### Additional Copies

Additional copies are available from the Internet. You may also send an e-mail request to [CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov) to receive a copy of the guidance. Please use the document number 1820 to identify the guidance you are requesting.

# Table of Contents

I.	Introduction.....	1
II.	Background.....	1
III.	Definitions .....	2
IV.	No More Than Five Units Per Year of a Device Type.....	3
V.	Questions and Answers/Examples of Custom Devices.....	5
A.	From which premarket and postmarket requirements is my custom device exempt ? .....	5
B.	The custom device exemption describes two types of custom devices: one specific to the special needs of the physician's practice, and the other specific to the patient's unique physiological/pathology needs. Can a single custom device be unique both to a physician's practice and the patient's unique needs?.....	5
C.	Can a device subject to an IDE be a custom device?.....	5
D.	What is the relationship between compassionate use and a custom device? .....	5
E.	Can modifications to an existing 510(k)-cleared device be made under the custom device exemption?..6	
F.	How are revisions and servicing of existing valid custom devices included in the total of five units of a device type per year?.....	7
G.	If a patient needs to undergo revision surgery to replace a component of her implant that is no longer being manufactured, is the component a custom device?.....	7
H.	Are pediatric devices automatically custom devices, simply because they are for a pediatric population? 7	
I.	How should I label my custom device?.....	7
J.	Can I market my custom device to the general public?.....	8
K.	What are some examples of devices that are potential custom devices? .....	8
L.	What are some examples of a device that is not a custom device?.....	9
VI.	Annual Report.....	9
A.	Annual Report – General Contents.....	10
1.	<b>Cover Letter</b> .....	10
2.	<b>Truthful and Accurate Statement</b> .....	10
3.	<b>Other Logistical Information</b> .....	10
B.	Annual Report – Patient-Centric Custom Device Information.....	11
1.	<b>Explanation of how the device satisfies the elements of Section 520(b) of the FD&amp;C Act.</b> .....	11
2.	<b>Summary of Custom Devices Shipped, Used, Returned, and Destroyed</b> .....	12
3.	<b>Details on Custom Device Use</b> .....	13
C.	Annual Report – Physician-Centric Custom Device Information .....	13
1.	<b>Explanation of how the device satisfies the elements of Section 520(b) of the FD&amp;C Act</b> .....	13
2.	<b>Accommodating a Physician's Special Need</b> .....	14
3.	<b>Details on Custom Device Use</b> .....	15
b)	Custom device or custom device components. You should provide information on the number of custom devices or custom device components that were shipped, sold, and returned or destroyed by the ordering physician during the reporting period. This includes the date of manufacture, the product name, brand name, product model number, product catalog number, or other product identifier information, and product code (if applicable). .....	15
D.	FDA's Review of Your Annual Report.....	15

***Contains Nonbinding Recommendations***

VII. Complete Text of Section 520(b) of the Food, Drug and Cosmetic Act .....	15
Please see Appendix III for a flow diagram of the decision tree needed to implement the custom device provisions in the FD&C Act.....	16
VIII. Paperwork Reduction Act of 1995.....	16
Appendix I.....	18
Appendix II.....	20
<b>Custom Device Annual Report Truthful And Accurate Statement</b> .....	20
Appendix III .....	21

# Custom Device Exemption

---

## Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

*This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.*

### I. Introduction

The Food and Drug Administration (FDA) has developed this document to provide guidance to industry and FDA staff about implementation of the custom device exemption contained in Section 520(b) of the Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act). The guidance provides definitions of terms used in the custom device exemption, explains how FDA interprets the “5 units per year of a particular device type” language contained in section 520(b)(2)(B) of the FD&C Act, describes what information should be submitted in a Custom Device Annual Report (“annual report”), and provides recommendations on how to submit an annual report for devices distributed under the custom device exemption.

FDA's guidance documents, including this guidance, do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

### II. Background

Effective July 9, 2012, section 617 of the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) (Pub. L. 112-144) required the implementation of changes to the custom device exemption contained in section 520(b) of the FD&C Act. The new provision amended an existing custom device exemption and introduced new concepts and procedures applicable to custom devices addressing, among other things:

## ***Contains Nonbinding Recommendations***

- devices created or modified in order to comply with the order of an individual physician or dentist;<sup>1</sup>
- the potential for multiple units of a device type (not to exceed 5 units per year) qualifying for the custom device exemption; and
- annual reporting requirements by the manufacturer to FDA about devices manufactured and distributed under section 520(b) of the FD&C Act.

Although the revisions to the custom device exemption clarify the availability of the exemption in certain circumstances—for example, when more than one (but not greater than five) devices are manufactured per year and when modifications are made to a marketed device—the new statutory language does not create a broad, new exemption from sections 514 and 515 of the FD&C Act. Under the revised provision, as under the original custom device exemption, custom devices should represent a narrow category for which, due to the rarity of a patient’s medical condition or physician’s special need, compliance with premarket review requirements and performance standards under sections 514 and 515 of the FD&C Act is impractical.

Historically, practitioners and manufacturers have sought custom device exemptions for devices more properly considered under a compassionate use protocol. FDA notes that some devices deemed ineligible for custom devices status prior to FDASIA would remain ineligible under the new provision, but may qualify for compassionate use. Although a full discussion of compassionate use is outside the scope of this guidance, a short discussion of compassionate use is included in the Question and Answer section of this guidance.

### **III. Definitions**

#### **Device Type**

A generic device type is defined as a grouping of devices that do not differ significantly in purpose, design, materials, energy source, function, or any other feature related to safety and effectiveness, and for which similar regulatory controls are sufficient to provide reasonable assurance of safety and effectiveness.<sup>2</sup>

#### **Importer**

“Importer” means any person who imports a device into the United States.<sup>3</sup>

#### **Necessarily Deviates**

“Necessarily deviates” means that a device should be sufficiently unique so that clinical investigations would be impractical and could not be performed to demonstrate conformance to applicable performance standards and/or support premarket review.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> For the readability of this document, the word “physician” is defined to represent “physician or dentist (or any other specially qualified person designated under regulations promulgated by the Secretary).” Section 520(b)(2)(A) of the FD&C Act.

<sup>2</sup> See 21 CFR 860.3(i).

<sup>3</sup> See, e.g., 21 CFR 806.2(f).

<sup>4</sup> 48 FR 248 Pages 56778, 56796, December 23, 1983.

## ***Contains Nonbinding Recommendations***

### **Not Generally Available**

A device that is “not generally available” is a device not generally available in finished form through labeling or advertising by the manufacturer, importer, or distributor for manufacture and/or commercial distribution in the United States and is of a type available for introduction into commercial distribution in quantities of no more than five units per year. This includes, but is not limited to, devices not addressed in electronic or hard copy literature, promotional material, or available testimonials. For example, a manufacturer could make a custom device in response to an unsolicited request by a physician who specifies unique design inputs when no similar product is commercially available in the United States and clinical investigations on such device would be impractical.

### **Order of a Physician**

“Order of a physician” refers to the written request for a custom device made by a physician. In the case of a prescription device, this would include the written or electronic prescription.

### **Special Need**

A “special need” is a need related to an individual physician’s unique pathology or unique physiological condition.

### **Sufficiently Rare Condition**

A “sufficiently rare condition” is a condition in a patient population in which the incidence or prevalence is so small that conducting clinical investigations on a device to treat it would be impractical.

### **Unique Pathology**

“Unique pathology” is pathological anatomy that no other device is domestically available to treat.

### **Unique Physiologic Condition**

A “unique physiologic condition” is a physiologic condition that no other device is domestically available to treat.

## **IV. No More Than Five Units Per Year of a Device Type**

Under FDASIA, devices that qualify for the custom device exemption contained in section 520(b) of the FD&C Act are “limited to no more than 5 units per year of a particular device type” that otherwise meet all the requirements necessary to qualify for the custom device exemption.

FDA has applied the definition of device type to take into account multiple considerations such as anatomical location, disease state, material, technology, and indications. For example, knee replacement device systems comprise multiple device types; although used in the same anatomical location, knee systems with different technological characteristics (including materials) or used in different disease states can constitute different types of knee systems.

### ***Contains Nonbinding Recommendations***

FDA interprets the five units in terms of five new custom device cases per year (i.e., five new ***patients*** for the patient-focused custom device or five new physicians for the physician-focused custom device, assuming all other required elements for the custom device exemption are satisfied). The five-unit limitation includes all devices of a type provided by a manufacturer to, and remaining in the possession of, the ordering physician and/or the patient.

FDA does not intend to include in the tally of five units per year any extra units produced for a unique case because of sizing concerns, so long as the ordering physician has either destroyed those devices not used for that case or they have been returned to the manufacturer and not redistributed without valid U.S. marketing authorization or for a subsequent valid custom device case. FDA expects the manufacturer to use appropriate quality system procedures to control returned product and ensure they are only redistributed under appropriate circumstance (i.e., another valid custom device case or U.S. marketing authorization). For example, if four sizes of a valid custom orthopedic implant are manufactured for a specific patient and one device is ultimately implanted into the patient, then the remaining three sizes should either be returned to the manufacturer or destroyed by the ordering physician. If these units are not returned to either the manufacturer or the ordering physician does not provide the manufacturer a statement of destruction, then FDA considers four of the five total units per year of that device type to have been used. On the other hand, if the three other units are returned to the manufacturer or the ordering physician provides the manufacturer a statement of destruction, only one of the five units per year will have been used to treat this patient, provided the returned devices are not redistributed without valid U.S. marketing authorization or for use in a subsequent valid custom device case.

The devices used in the case where a patient requires multiple devices of the same type (such as bilateral conditions) to treat multiple anatomical locations within a given reporting year will be considered one unit for purposes of tallying the five units of a device type per year, so long as those devices are ordered together and the ordering physician either destroys any unused devices or those devices are returned to the manufacturer and not redistributed without valid U.S. marketing authorization or used in a subsequent valid custom device case. For example, in the event that a patient requires valid custom bilateral joint replacement devices (such as might occur in bilateral knee replacement procedures), so long as those devices are ordered together in the same reporting year, and the ordering physician provides the manufacturer with either a statement of destruction or returns all unused product to the manufacturer, FDA will consider the multiple joint replacement devices needed to treat the bilateral patient as only one of the five allotted units per year of a device type. If the patient's multiple replacement devices are ordered during different reporting years, each treatment will contribute one unit to the tally for the reporting year in which the ordering occurs (so long as the ordering physician provides the manufacturer a statement of destruction for the unused devices or returns them to the manufacturer, and the manufacturer does not redistribute without either a valid U.S. marketing authorization or for use in a subsequent valid custom device case).

## **V. Questions and Answers/Examples of Custom Devices**

### **A. *From which premarket and postmarket requirements is my custom device exempt?***

Under Section 520(b) of the FD&C Act, custom devices are exempt from Premarket Approval (PMA) requirements and conformance to mandatory performance standards.<sup>5</sup> Custom Devices are *not* exempt from any other requirements, including, but not limited to, the Quality System Regulation, including Design Controls (21 CFR Part 820); Medical Device Reporting (21 CFR Part 803); Labeling (21 CFR Part 801); Corrections and Removals (21 CFR Part 806); and Registration and Listing (21 CFR Part 807).

### **B. *The custom device exemption describes two types of custom devices: one specific to the special needs of the physician's practice, and the other specific to the patient's unique physiological/pathology needs. Can a single custom device be unique both to a physician's practice and the patient's unique needs?***

No, the custom device provision allows for development of two different categories of custom devices. One is patient-centric, and the other physician-centric; a custom device cannot be both patient- and physician-centric. A custom device made to treat a patient's sufficiently rare condition leaves a medical practice with the patient, while a custom device made to satisfy a physician's unique special need remains with that physician for use in his/her practice.

### **C. *Can a device subject to an IDE be a custom device?***

No, a device that is currently being studied or capable of study under an IDE does not meet the definition of a custom device. Additionally, the IDE is a broad exemption under which devices used in clinical investigations that meet IDE requirements are exempt from FD&C Act sections 514, 515, 502, 510, 516, 519, 510(e), 520(f) and 721. There is no reason to seek a custom device exemption for a device capable of study under an IDE, because custom devices represent a narrow category of devices used to treat sufficiently rare conditions or rare physician needs for which clinical investigations cannot be practicably conducted.

### **D. *What is the relationship between compassionate use and a custom device?***

Devices that do not meet all elements of the custom device definition described in section 520(b) of the FD&C Act may qualify, under appropriate circumstances, for compassionate use. An unapproved and uncleared medical device may be used on human subjects when its use is under clinical investigation and complies with all

---

<sup>5</sup> A device not covered by an existing marketing approval would require either a PMA or a valid exemption from the requirements to obtain PMA approval in order to be introduced into interstate commerce. Examples of potential valid exemptions or alternatives from the PMA requirement include: (1) establishing the substantial equivalence of the new device to a valid predicate device, (2) approval of an Investigational Device Exemption (IDE) or (3) meeting all custom device exemption requirements.

## ***Contains Nonbinding Recommendations***

applicable requirements.<sup>6</sup> FDA recognizes there may be limited circumstances under which a health care provider may seek to use an unapproved and uncleared device to treat a patient suffering from a serious disease or condition for which no alternative therapy exists. FDA provides more information on how to request compassionate use of an unapproved device in the guidance document “[Guidance on IDE Policies and Procedures](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080202.htm)” (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080202.htm>).

Compassionate use of an unapproved and uncleared device may occur when a device is the only option available to a patient with a serious condition. All compassionate uses require, among other things, prior FDA approval. See Section 561(b) of the FD&C Act and 21 CFR 812.35(a). Please refer to the guidance listed above for more information on compassionate use of unapproved devices.

### ***E. Can modifications to an existing 510(k)-cleared device be made under the custom device exemption?***

Modifications to a 510(k)-cleared device that maintain its original intended use and could be clinically studied do not appropriately qualify as a custom device and should be handled in accordance with 21 CFR 807.81 and the guidance document “[Deciding When to Submit a 510\(k\) for a Change to an Existing Device \(K97-1\)](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080235.htm)” (<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080235.htm>) (i.e., submission of a new 510(k) application, or documentation to the design history file explaining why the change does not require a new 510(k), as appropriate). However, if an existing 510(k)-cleared device is modified to treat a unique pathology or unique physiological condition, which renders clinical study impractical, the device could potentially qualify as a custom device.

It is worth noting that FDA reviews, clears, and approves for marketing many patient-specific devices (also referred to as patient-matched devices). Patient-specific devices are, in general, ones in which ranges of different specifications have been approved or cleared to treat patient populations that can be studied clinically. Premarket submissions for such devices are sometimes referred to as “envelope” submissions because their approval or clearance covers the entire range of specifications data they contain to support. The final manufacturing of these devices can be delayed until physicians provide imaging data or other information to the manufacturer to finalize device specifications within cleared or approved ranges. As a result, such devices are specifically tailored to patients.<sup>7</sup> For example, a manufacturer of an ankle replacement device could submit a 510(k) to cover a range of specifications for

---

<sup>6</sup> See Section 520(g) of the FD&C Act and 21 CFR Parts 50, 56, and 812, [Investigational Device Exemptions](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080235.htm) (IDE), includes requirements for the conduct of clinical studies on human subjects with medical devices, such as the content of the IDE application, responsibilities of sponsors and investigators, labeling, recordkeeping, and reporting to FDA.

<sup>7</sup> CDRH has received 510(k)s and PMA applications for patient-specific/patient-matched medical devices in a number of different product areas including but not limited to TMJ implants, dental abutments, orthopedic surgical cutting guides, orthopedic joint replacement implants, and trauma and dental bone plates.

***Contains Nonbinding Recommendations***

different system components to accommodate multiple patients with different anatomical characteristics. While some in industry have sometimes colloquially referred to these devices as “customized,” they *are not custom devices* meeting the FD&C Act custom device exemption requirements unless they comply with all of the criteria of section 520(b). Marketing applications are required for these device types because the devices and patient populations can be defined and studied.

***F. How are revisions and servicing of existing valid custom devices included in the total of five units of a device type per year?***

A device that meets all requirements of section 520(b) of the FD&C Act when initially distributed will not be counted against the five device units per year allotment if it has later been revised or serviced, *provided that* such revision or servicing is performed in furtherance of meeting the special needs of the person or physician for whom the custom device was intended before being revised and/or serviced. If you have any questions, you can contact CDRH’s Office of Compliance to discuss the specifics of your situation prior to revising or servicing such device.

***G. If a patient needs to undergo revision surgery to replace a component of her implant that is no longer being manufactured, is the component a custom device?***

The component is only a custom device if it is designed to treat a unique pathology or physiological condition that no other device is domestically available to treat and meets all the other requirements of section 520(b). That the component is no longer being manufactured does not make the component a custom device. However, under these circumstances, a compassionate use request to allow the component to be manufactured and implanted could be submitted to FDA.

***H. Are pediatric devices automatically custom devices, simply because they are for a pediatric population?***

No. Pediatric patient populations may be studied just like adult populations, and, to the extent possible, they should be studied so that a device can be labeled properly. The proper labeling of a device can provide users a better understanding of the device’s performance characteristics.

***I. How should I label my custom device?***

Custom devices remain subject to all device labeling requirements, among them requirements that the labeling bear adequate directions for use or may not be false or misleading, as well as many other labeling requirements, including those in 21 CFR 801.1. In addition, the labeling accompanying a custom device should include the following information: (1) a statement that the device is a custom device; (2) the name of the ordering physician, (3) identifying information for the patient (if applicable) whom the device is intended to treat; (4) indications for use; (5)

## ***Contains Nonbinding Recommendations***

sterilization status; (6) relevant composition information (materials, components, etc.); and (7) storage conditions.<sup>8</sup>

### ***J. Can I market my custom device to the general public?***

No. A custom device is made at a physician's order on patients with a sufficiently rare condition or for a physician's special needs (e.g., unique pathology or unique physiologic condition). Section 520(b)(1)(C) specifies that, among other things, a custom device is not made generally available in finished form through labeling or advertising.

### ***K. What are some examples of devices that are potential custom devices?***<sup>9</sup>

A possible example of a custom device might be one manufactured for a patient with skeletal dysplasia requiring a total hip replacement procedure to treat her osteoarthritis. The patient's skeletal dysplasia could be characterized by abnormalities in the growth and/or remodeling of cartilage and bone, resulting in short stature and angular and torsional deformities of the patient's hip. In this particular case, it is possible that currently available total hip replacement devices marketed in the United States might not successfully treat the patient's unique pathological anatomy. Other elements of the custom device exemption—for example, too small a patient population to support a clinical study—would need to be met.

Another possible example of a custom device might be an artificial cervical disc replacement for reconstruction of the cervical disc following cervical discectomy to treat cervical radiculopathy in a 7'2" male patient. Under this hypothetical scenario, the osseous dimensions of this patient's cervical spine exceed those which an available artificial cervical disc available in the United States would accommodate, and the patient represents a population which, at this time, appears to be too small to support a clinical study.

An additional example of a possible custom device might be one manufactured for a toddler needing occipital condyle screws after surviving a severe car accident that left her paralyzed from the neck down and in need of instrumentation to help hold up her head. Her physician concludes that an occiput to C2 posterior cervical fusion would be best for her. In the United States, no cleared or approved screws for placement in the occipital condyle are available in the sizes needed for this pediatric patient. At this time the pediatric patient population requiring posterior occipital condyle fusion within the size range the toddler needed could be too small to support a clinical study. Because this scenario might satisfy the custom device exemption, her physician

---

<sup>8</sup> For additional information on device labeling, refer to 21 CFR Part 801, 21 CFR 809.10, and “[Guidance on Medical Device Patient Labeling](#)”

[\(http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070782.htm\).](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070782.htm)

<sup>9</sup> This is not intended to exhaustively list devices that might satisfy the custom device exemption and represents only a subset of the information needed to meet the statutory requirements for a valid custom device. If you question whether your scenario might satisfy the custom device exemption, we encourage you to contact CDRH's Office of Compliance at [customdevice@fda.hhs.gov](mailto:customdevice@fda.hhs.gov) to discuss.

### ***Contains Nonbinding Recommendations***

should request custom occipitocervical implants for non-standard, pediatric sized screws for use in the occiput, cervical spine and upper thoracic spine of this specific patient. The multiple screws used in this procedure would be considered one unit if the physician provided the manufacturer with either a statement that the unused devices were destroyed or returned them to the manufacturer. FDA expects the manufacturer to use appropriate quality system procedures to control returned product and ensure they are only redistributed under appropriate circumstance (i.e., another valid custom device case or U.S. marketing authorization).

FDA issued a call for comments<sup>10</sup> on the use of custom devices in developing this guidance document. We received no examples describing a potential physician-centric custom device. Assuming all other aspects of the custom device exemption in the FD&C Act are met, a potential example of a physician-centric medical device could be one for a surgical instrument requiring premarket review that needs to be modified to accommodate a deformity of a surgeon's hand.

#### ***L. What are some examples of a device that is not a custom device?***

A primary total knee replacement (TKR) patient received company X's TKR device. Later, the patient needs a revision of one side of the TKR joint replacement, which use of company X's currently legally marketed off-the-shelf component for revision surgeries could accomplish. However, the hospital where the patient's doctor practices only uses company Y's products. The doctor would like to request that a custom company Y component be made to replace the patient's failing company X component. This hypothetical situation would not satisfy the requirements for a custom device exemption because a legally marketed device is domestically available to treat the patient. [See Section 520(b)(1)(D) of the FD&C Act.] This situation may be more appropriately addressed through application of the compassionate use program in order to distribute the device in interstate commerce without a cleared or approved marketing application.

## **VI. Annual Report**

The statutory amendments to the custom device exemption under FDASIA added a new reporting requirement; namely, that "... *the manufacturer of such [custom] device notifies the Secretary on an annual basis, in a manner to be prescribed by the Secretary, of the manufacture of such device.*" See 520(b)(2)(C) of the FD&C Act. In short, the manufacturer must report to FDA annually on the custom devices it supplied. The annual report should include the number of patients who received a new device or revisions of a previous custom device. Additionally, multiple custom devices or components used in one patient should be accounted for in the annual report. As noted in Section IV of this guidance, typically only new custom devices will be counted toward the maximum allotment of five units per year of a particular device type. However, revisions to an existing custom device should be accounted for in the annual report. Furthermore, the annual report should account for the number of custom devices physicians are provided, return to the manufacturer, or destroy.

---

<sup>10</sup> See 77 FR 69488 (Monday, November 19, 2012).

***Contains Nonbinding Recommendations***

The annual report should summarize the number of custom devices manufactured and distributed in the United States during a 1-year reporting period. Each annual report should cover an entire calendar year (i.e., January 1-December 31 of a given year). The first report should contain information on custom devices manufactured from the date of enactment of FDASIA (July 9, 2012) through the date of the first report. For all subsequent reporting periods, the report should be submitted to FDA within the first quarter of the following calendar year (i.e., no later than March 31). FDA will not enforce the annual reporting requirement until the end of the calendar year following publication of the final guidance.

A complete annual report should include all of the information set forth below. FDA can review complete annual reports more efficiently, and FDA may be less likely to request additional information if a company submits a complete annual report. The following sections provide guidance on how to submit an annual report to FDA and the content of that report for both patient-centric and physician-centric custom devices.

**A. *Annual Report – General Contents***

The following general information should be included in both patient-centric and physician-centric annual reports.

**1. Cover Letter**

Your report should include a cover letter that clearly states that the reason for the submission is a “Custom Device Annual Report” in the reference line. The cover letter should contain your complete contact information (i.e., the company name, company address, company website, contact person, contact person’s title, contact person’s phone number, contact person’s fax number, and contact person’s email address). The cover letter should also clearly identify the custom devices manufactured and distributed during the reporting period, and include the signature of the contact person or other responsible party within the company. The cover letter should also specify the reporting period (i.e., the dates the reporting period begins and ends).

**2. Truthful and Accurate Statement**

Your report should include a signed Custom Device Annual Report Truthful and Accurate statement that indicates that the submitter is an authorized representative for the manufacturer and that all information provided in the paper and electronic copies of the Custom Device Annual Report is truthful and accurate to the best of your knowledge and that no material fact has been omitted. See Appendix II for a copy of the statement we recommend you use.

**3. Other Logistical Information**

Your Custom Device Annual Report should be written in English. Any material provided in a foreign language should be accompanied by an accurate and complete English translation. You should send two copies of your Custom Device Annual Report to the address below, including at least one hard copy:

***Contains Nonbinding Recommendations***

Attn: Custom Device Annual Report Submission Coordinator  
Division of Analysis and Program Operations  
Office of Compliance  
Center for Devices and Radiological Health  
U.S. Food and Drug Administration  
WO66, Room 2622  
10903 New Hampshire Avenue  
Silver Spring, MD 20993-0002

Though not required for Custom Device Annual Reports, we strongly encourage you to submit one of the two required copies as an eCopy (i.e., a PDF file on a CD, DVD, or flash drive). See “eCopy Program for Medical Device Submissions: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff” (<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM313794.pdf>) for more information about submitting an eCopy.

***B. Annual Report – Patient-Centric Custom Device Information***

As described in Section V.B. of this guidance, a custom device is either patient-centric or physician-centric, but not both. In addition to the requested elements listed in Section VI.A. (above), the following elements should be provided to FDA in a Custom Device Annual Report for patient-centric devices to ensure the conditions listed in sections 520(b)(1) and 520(b)(2) are met.

**1. Explanation of how the device satisfies the elements of Section 520(b) of the FD&C Act.**

In your report, you should include a justification for how or why the device manufactured to treat an individual patient meets each of the following conditions contained in the FD&C Act:<sup>11</sup>

- a) To explain how sections 520(b)(1)(B) and (b)(2)(A) are met, you should provide an explanation of why the device necessarily deviates from the premarket requirements, including treating a sufficiently rare condition, such that conducting clinical investigations on it are impractical. You may include information on the incidence or prevalence of the condition or disease the device is intended to diagnosis, treat, mitigate, prevent, or cure, or for which it is otherwise intended to affect the structure or any function of the body. References for the data provided should also be included. If the incidence or prevalence material referenced is not available in the published literature, you should include a copy of the reference in the annual report. If you believe that information on the incidence or prevalence of the condition or disease is not available, you

---

<sup>11</sup> See Section VII of this guidance document for the complete text contained in section 520(b) of the FD&C Act.

***Contains Nonbinding Recommendations***

should provide an explanation why you believe the information is not available.

- b) To explain how section 520(b)(1)(A) is met, you should indicate whether the device is a newly created device or modified from an existing legally marketed device in order to comply with the order of an individual physician.
- c) To explain how section 520(b)(1)(C) is met, you should attest that the device is not generally available in the United States in finished form through labeling or advertising by the manufacturer, importer, or distributor for commercial distribution.
- d) To explain how part of section 520(b)(1)(D) and section 520(b)(2)(B) are met, you should provide a complete description of the device, including device type (e.g., product code, as applicable), as well as the patient's unique pathology or physiological condition the device was designed to treat.
- e) To show that section 520(b)(1)(D) is met, you should provide a statement that no other device is domestically available to treat the patient's unique pathology or physiological condition. You should maintain records of the evaluation that you used to determine that no other device is domestically available to treat the patient's unique pathology or physiological condition.
- f) To explain how section 520(b)(1)(E)(ii) is met, you should provide a unique patient identifier for the individual patient in the physician's order.
- g) To explain how section 520(b)(1)(F) is met, you should state whether the device is assembled from components or manufactured and finished on a case-by-case basis to accommodate the unique needs of individuals. Additionally, you should explain under section 520(b)(1)(G) whether the device or device components have common, standardized design characteristics, chemical and material compositions, and the same manufacturing processes as commercially distributed devices.

**2. Summary of Custom Devices Shipped, Used, Returned, and Destroyed**

You should provide a summary of all the custom devices the ordering physician supplied, used, returned, and destroyed during the reporting period. This includes the name or description of the device and product code (if available). This summary should also include information on the number of each type of device that was shipped, used/remaining with the patient (e.g., implanted) in new and revision patients, and the number of custom devices that were returned to the manufacturer/distributor or the ordering physician destroyed. To facilitate FDA's review of your summary report, we recommend using the format described in Table 1 of Appendix I for reporting this information.

### **3. Details on Custom Device Use**

You should provide the following detailed information on custom devices manufactured during the reporting period.

- a) **Patient Information.** You should indicate the total number of patients receiving custom devices. This should be broken down into patients receiving a new device and those undergoing revisions of previously existing custom devices. Additional information on the patients should also be provided, including unique patient identifiers and a description of the condition that necessitated use of a custom device.
- b) **Physician information.** You should provide the name, address, and other contact information for the treating physician for each patient procedure.
- c) **Custom device or custom device components.** For each custom device or device component remaining with the patient, you should provide details on each device or device component. These details should include the date of manufacture; the product name, brand name, product model number, product catalog number, or other product identifier information, and product code (if applicable).

To facilitate FDA's review of your detailed custom device report, FDA recommends the format described in Table 2 in Appendix I for presenting patient, physician, and device information.

#### **C. Annual Report – Physician-Centric Custom Device Information**

As described in Section V of this guidance, a custom device is considered to be patient-centric or physician centric, but not both. In addition to the requested elements listed in Section VI.A. (above), the following elements should be provided to FDA in a Custom Device Annual Report for a physician-centric device to ensure that the conditions listed in sections 520(b)(1) and 520(b)(2) are met.

##### **1. Explanation of how the device satisfies the elements of Section 520(b) of the FD&C Act**

In your report, you should include a justification for how or why the device manufactured meets the special needs of a physician in the course of his/her professional practice and satisfies each of the following conditions contained in the FD&C Act:<sup>12</sup>

- a) To explain how sections 520(b)(1)(B) and (b)(2)(A) are met, you should provide an explanation of why the device necessarily deviates from the premarket requirements including addressing a sufficiently rare condition, such that conducting clinical investigations are impractical. You may include information on the incidence or prevalence of the condition

---

<sup>12</sup> See Section VII of this guidance document for the complete text contained in section 520(b) of the FD&C Act.

***Contains Nonbinding Recommendations***

or disease the device is intended to diagnose, treat, mitigate, or prevent. References for the data provided should be included. If the incidence or prevalence material referenced is not available in the published literature, you should include a copy of the reference in the annual report. In addition, you should include an explanation of why conducting clinical investigations on such device would be impractical. If you believe that information on the incidence or prevalence of the condition or disease is not available, you should identify why you believe the information is not available.

- b) To explain how section 520(b)(1)(A) is met, you should indicate if the device was a newly created device or modified from an existing legally marketed device in order to comply with the order of an individual physician, as well as the name of the individual doctor in the order.
- c) To explain how section 520(b)(1)(C) is met, you should attest that the device is not generally available in the United States in finished form through labeling or advertising by the manufacturer, importer, or distributor for commercial distribution.
- d) To explain how part of section 520(b)(1)(D) and section 520(b)(2)(B) are met, you should provide a complete description of the device,; including device type (e.g., product code, as applicable), as well as the doctor's special need that the device was designed to meet.
- e) To show that sections 520(b)(1)(D) and 520(b)(1)(E)(i) are met, you should provide a statement that no other device is domestically available to address the doctor's special need in the course of conducting his/her practice. You should maintain records of the evaluation that you used to determine that no other device is domestically available to address the doctor's or dentist's special needs are met.
- f) To explain how section 520(b)(1)(F) is met, you should explain whether the device was assembled from components or manufactured and finished on a case-by-case basis to accommodate the special needs of individuals described above. Additionally, per 520(b)(1)(G), you should explain whether the device or device components have common, standardized design characteristics, chemical and material compositions, and manufacturing processes as commercially distributed devices.

**2. Accommodating a Physician's Special Need**

You should provide an annual summary of all the custom devices a physician is supplied and/or returns or destroys to accommodate a special need. This information should include the name or description of the device and product code (if applicable). This summary should also include information on the number of each type of device that was shipped/used during the reporting period and the number of custom devices that were returned to the manufacturer/distributor or the ordering physician destroyed. To facilitate

### ***Contains Nonbinding Recommendations***

FDA's review of your summary custom device report, we recommend you use the format described in Table 1 in Appendix I.

### **3. Details on Custom Device Use**

You should provide the following detailed information on custom devices distributed during the reporting period:

- a) Physician information. You should provide the name, address, and other contact information for the physician ordering the custom device.
- b) Custom device or custom device components. You should provide information on the number of custom devices or custom device components that were shipped, sold, and returned or destroyed by the ordering physician during the reporting period. This includes the date of manufacture, the product name, brand name, product model number, product catalog number, or other product identifier information, and product code (if applicable).

To facilitate FDA's review of your detailed custom device report, FDA recommends the format described in Table 3 in Appendix I for presenting physician and device information.

### ***D. FDA's Review of Your Annual Report***

FDA's review of annual reports allows the agency to assess several important issues related to the manufacture and distribution of custom devices. These issues include the adequacy of report documentation and fulfillment of the requirements of section 520(b) of the FD&C Act. If we find that the information provided in your annual report is insufficient to allow a complete review, we may request additional information by letter, telephone, or e-mail.<sup>13</sup> If we only need clarification of an issue, we may communicate on such issues either via telephone or e-mail, whichever we believe will be the most efficient.

## **VII. Complete Text of Section 520(b) of the Food, Drug and Cosmetic Act**

Section 520(b) (21 U.S.C. 360j(b)) is amended to read as follows:

**(b) CUSTOM DEVICES.—**

**(1) IN GENERAL.**—The requirements of sections 514 and 515 shall not apply to a device that—

(A) is created or modified in order to comply with the order of an individual physician or dentist (or any other specially qualified person designated under regulations promulgated by the Secretary after an opportunity for an oral hearing);

---

<sup>13</sup> Section 520(b)(2)(C) of the FD&C Act now requires that custom device manufacturers submit annual reports for all devices distributed under the custom device exemption. Without submission of the required annual report to FDA, devices distributed as "custom devices" would not be exempted from any applicable premarket requirements.

***Contains Nonbinding Recommendations***

- (B) in order to comply with an order described in subparagraph (A), necessarily deviates from an otherwise applicable performance standard under section 514 or requirement under section 515;
  - (C) is not generally available in the United States in finished form through labeling or advertising by the manufacturer, importer, or distributor for commercial distribution;
  - (D) is designed to treat a unique pathology or physiological condition that no other device is domestically available to treat;
  - (E)(i) is intended to meet the special needs of such physician or dentist (or other specially qualified person so designated) in the course of the professional practice of such physician or dentist (or other specially qualified person so designated); or (ii) is intended for use by an individual patient named in such order of such physician or dentist (or other specially qualified person so designated);
  - (F) is assembled from components or manufactured and finished on a case-by-case basis to accommodate the unique needs of individuals described in clause (i) or (ii) of subparagraph (E); and
  - (G) may have common, standardized design characteristics, chemical and material compositions, and manufacturing processes as commercially distributed devices.
- (2) LIMITATIONS.—Paragraph (1) shall apply to a device only if—
- (A) such device is for the purpose of treating a sufficiently rare condition, such that conducting clinical investigations on such device would be impractical;
  - (B) production of such device under paragraph (1) is limited to no more than 5 units per year of a particular device type, provided that such replication otherwise complies with this section; and
  - (C) the manufacturer of such device notifies the Secretary on an annual basis, in a manner prescribed by the Secretary, of the manufacture of such device.
- (3) GUIDANCE.—Not later than 2 years after the date of enactment of this section, the Secretary shall issue final guidance on replication of multiple devices described in paragraph (2)(B).

Please see Appendix III for a flow diagram of the decision tree needed to implement the custom device provisions in the FD&C Act.

## **VIII. Paperwork Reduction Act of 1995**

This guidance contains information collection provisions that are subject to review by the Office of Management and Budget (OMB) under the Paperwork Reduction Act of 1995 (44 U.S.C. 3501-3520).

The time required to complete this information collection is estimated to average one hour per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather the data needed, and complete and review the information collection. Send comments regarding this burden estimate or suggestions for reducing this burden to:

***Contains Nonbinding Recommendations***

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Chief Information Officer  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
[PRAStaff@fda.hhs.gov](mailto:PRAStaff@fda.hhs.gov)

This guidance also refers to previously approved collections of information found in FDA regulations. The collections of information in 21 CFR 814, subparts B and E have been approved under OMB control number 0910-0231; the collections of information in 21 part 812 have been approved under OMB control number 0910-0078; and the collections of information in 21 part 807, subpart E have been approved under OMB control number 0910-0120.

An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number. The OMB control number for collection of annual reporting is 091-0767.

## Appendix I

### Format for Summary Data Tables

Table 1. Summary of Custom Devices Shipped, Used and Returned

Custom Device Identification	Product Code	Number Shipped	Number of New Cases Patient-Centric or Physician-Centric (as applicable)	Number of Revision Cases (Patient-Centric or Physician-Centric)	Number Returned or Destroyed

Table 2. Patient-Centric Devices - Summary of Patient, Physician and Device Information for Patient-Centric Devices

Patient Identifiers	Date of manufacture	Description of the condition that necessitated use of a custom device and alternative treatments	Name and address of physician	Custom device or custom device components	Other relevant Information
				Product name (if specified), Brand name (if specified), Product model number (if specified), Product catalog number (if specified), Other product identifier information, Product code (if applicable), Material composition	

Table 3. Physician-Centric Devices - Summary of Physician and Device Information

Physician name, degree and address	Date(s) of procedures	Description of special need necessitating custom device	Custom device name or custom device components	Other relevant information
			Product name, Brand name, Product model number, Product catalog number, Other product identifier information, Product code, Product classification regulation, Material composition	

## **Appendix II**

### **Custom Device Annual Report Truthful And Accurate Statement**

I certify that, in my capacity as (*the position held in company*) of (company name), I believe to the best of my knowledge, that all data and information submitted in the custom device annual report are truthful and accurate and that no material fact has been omitted.

---

(Signature)

---

(Typed Name)

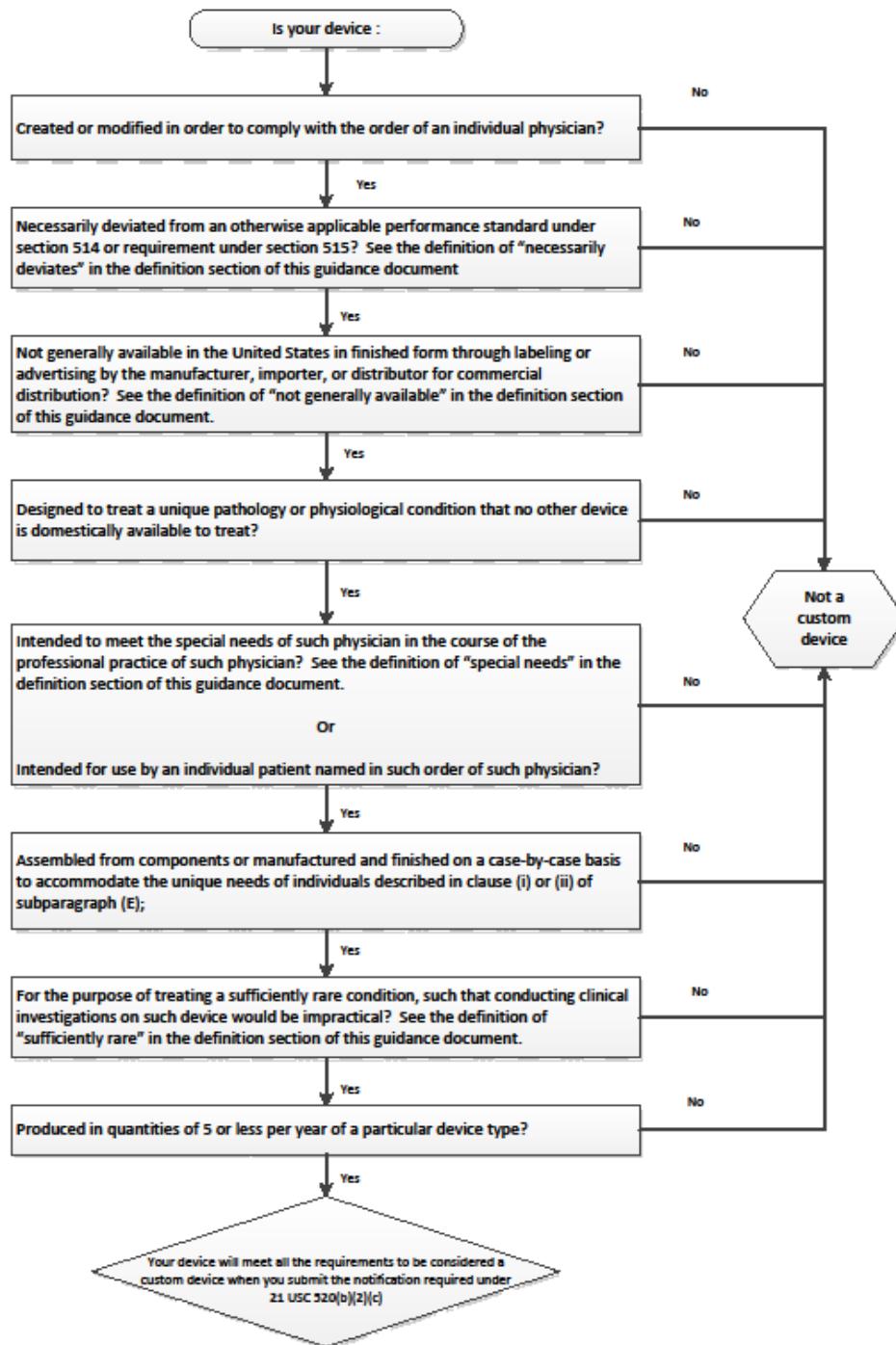
---

(Date)

## Appendix III

### Custom Device Decision Tree

Note the term physician in the decision tree stands for physician, dentist or specially qualified person as noted in Section 520(b) of the FD&C Act.



## ▼B

- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap,
  - investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process,
  - control of conception,
- and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means;
- (b) 'accessory' means an article which whilst not being a device is intended specifically by its manufacturer to be used together with a device to enable it to be used in accordance with the use of the device intended by the manufacturer of the device;

## ▼M1

- (c) '*in vitro* diagnostic medical device' means any medical device which is a reagent, reagent product, calibrator, control material, kit, instrument, apparatus, equipment or system, whether used alone or in combination, intended by the manufacturer to be used *in vitro* for the examination of specimens, including blood and tissue donations,
- derived from the human body, solely or principally for the purpose of providing information:
- concerning a physiological or pathological state, or
  - concerning a congenital abnormality, or
  - to determine the safety and compatibility with potential recipients, or
  - to monitor therapeutic measures.

Specimen receptacles are considered to be *in vitro* diagnostic medical devices. 'Specimen receptacles' are those devices, whether vacuum-type or not, specifically intended by their manufacturers for the primary containment and preservation of specimens derived from the human body for the purpose of *in vitro* diagnostic examination.

Products for general laboratory use are not *in vitro* diagnostic medical devices unless such products, in view of their characteristics, are specifically intended by their manufacturer to be used for *in vitro* diagnostic examination;

## ▼B

- (d) 'custom-made device' means any device specifically made in accordance with a duly qualified medical practitioner's written prescription which gives, under his responsibility, specific design characteristics and is intended for the sole use of a particular patient.

The abovementioned prescription may also be made out by any other person authorized by virtue of his professional qualifications to do so.

Mass-produced devices which need to be adapted to meet the specific requirements of the medical practitioner or any other professional user ►M5 shall not be ◀ considered to be custom-made devices;

- (e) 'device intended for clinical investigation' means any device intended for use by a duly qualified medical practitioner when conducting investigations as referred to in Section 2.1 of Annex X in an adequate human clinical environment.

For the purpose of conducting clinical investigation, any other person who, by virtue of his professional qualifications, is authorized to carry out such investigation shall be accepted as equivalent to a duly qualified medical practitioner;

**▼MS**

6. Where a device is intended by the manufacturer to be used in accordance with both the provisions on personal protective equipment in Council Directive 89/686/EEC (1) and this Directive, the relevant basic health and safety requirements of Directive 89/686/EEC shall also be fulfilled.

7. This Directive is a specific Directive within the meaning of Article 1(4) of Directive 2004/108/EC of the European Parliament and of the Council (2).

8. This Directive shall not affect the application of Council Directive 96/29/Euratom of 13 May 1996 laying down basic safety standards for the protection of the health of workers and the general public against the dangers arising from ionising radiation (3), nor of Council Directive 97/43/Euratom of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionising radiation in relation to medical exposure (4).

**▼M1***Article 2***Placing on the market and putting into service**

Member States shall take all necessary steps to ensure that devices may be placed on the market and/or put into service only if they comply with the requirements laid down in this Directive when duly supplied and properly installed, maintained and used in accordance with their intended purpose.

**▼B***Article 3***Essential requirements**

The devices must meet the essential requirements set out in Annex I which apply to them, taking account of the intended purpose of the devices concerned.

**▼MS**

Where a relevant hazard exists, devices which are also machinery within the meaning of Article 2(a) of Directive 2006/42/EC of the European Parliament and of the Council of 17 May 2006 on machinery (5) shall also meet the essential health and safety requirements set out in Annex I to that Directive to the extent to which those essential health and safety requirements are more specific than the essential requirements set out in Annex I to this Directive.

**▼B***Article 4***Free movement, devices intended for special purposes**

1. Member States shall not create any obstacle to the placing on the market or the putting into service within their territory of devices bearing the CE marking provided for in Article 17 which indicate

(1) Council Directive 89/686/EEC of 21 December 1989 on the approximation of the laws of the Member States relating to personal protective equipment (OJ L 399, 30.12.1989, p. 18). Directive as last amended by Regulation (EC) No 1882/2003 of the European Parliament and of the Council (OJ L 284, 31.10.2003, p. 1).

(2) Directive 2004/108/EC of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 on the approximation of the laws of the Member States relating to electromagnetic compatibility (OJ L 390, 31.12.2004, p. 24).

(3) OJ L 159, 29.6.1996, p. 1.

(4) OJ L 180, 9.7.1997, p. 22.

(5) OJ L 157, 9.6.2006, p. 24.

**▼B**

that they have been the subject of an assessment of their conformity in accordance with the provisions of Article 11.

2. Member States shall not create any obstacle to:

- devices intended for clinical investigation being made available to medical practitioners or authorized persons for that purpose if they meet the conditions laid down in Article 15 and in Annex VIII,

**▼MS**

- custom-made devices being placed on the market and put into service if they meet the conditions laid down in Article 11 in combination with Annex VIII; Class IIa, IIb and III devices shall be accompanied by the statement referred to in Annex VIII, which shall be available to the particular patient identified by name, an acronym or a numerical code.

**▼B**

These devices shall not bear the CE marking.

3. At trade fairs, exhibitions, demonstrations, etc. Member States shall not create any obstacle to the showing of devices which do not conform to this Directive, provided that a visible sign clearly indicates that such devices cannot be marketed or put into service until they have been made to comply.

4. Member States may require the information, which must be made available to the user and the patient in accordance with Annex I, point 13, to be in their national language(s) or in another Community language, when a device reaches the final user, regardless of whether it is for professional or other use.

5. Where the devices are subject to other Directives concerning other aspects and which also provide for the affixing of the CE marking, the latter shall indicate that the devices also fulfil the provisions of the other Directives.

However, should one or more of these directives allow the manufacturer, during a transitional period, to choose which arrangements to apply, the CE marking shall indicate that the devices fulfil the provisions only of those directives applied by the manufacturer. In this case, the particulars of these directives, as published in the *Official Journal of the European Communities*, must be given in the documents, notices or instructions required by the directives and accompanying such devices.

## *Article 5*

### **Reference to standards**

1. Member States shall presume compliance with the essential requirements referred to in Article 3 in respect of devices which are in conformity with the relevant national standards adopted pursuant to the harmonized standards the references of which have been published in the *Official Journal of the European Communities*; Member States shall publish the references of such national standards.

2. For the purposes of this Directive, reference to harmonized standards also includes the monographs of the European *Pharmacopoeia* notably on surgical sutures and on interaction between medicinal products and materials used in devices containing such medicinal products, the references of which have been published in the *Official Journal of the European Communities*.

3. If a Member State or the Commission considers that the harmonized standards do not entirely meet the essential requirements referred to in Article 3, the measures to be taken by the Member States with regard to these standards and the publication referred to in

**▼B**

- (a) the procedure relating to the EC verification set out in Annex IV;  
or
- (b) the procedure relating to the EC declaration of conformity set out in Annex V (production quality assurance);  
or
- (c) the procedure relating to the EC declaration of conformity set out in Annex VI (product quality assurance).

Instead of applying these procedures, the manufacturer may also follow the procedure referred to in paragraph 3 (a).

3. In the case of devices falling within Class IIb, other than devices which are custom-made or intended for clinical investigations, the manufacturer shall, in order to affix the CE marking, either:

- (a) follow the procedure relating to the EC declaration of conformity set out in Annex II (full quality assurance); in this case, point 4 of Annex II is not applicable; or
- (b) follow the procedure relating to the EC type-examination set out in Annex III, coupled with:
  - (i) the procedure relating to the EC verification set out in Annex IV;  
or
  - (ii) the procedure relating to the EC declaration of conformity set out in Annex V (production quality assurance);  
or
  - (iii) the procedure relating to the EC declaration of conformity set out in Annex VI (product quality assurance).

4. The Commission shall, no later than five years from the date of implementation of this Directive, submit a report to the Council on the operation of the provisions referred to in Article 10 (1), Article 15 (1), in particular in respect of Class I and Class IIa devices, and on the operation of the provisions referred to in Annex II, Section 4.3 second and third subparagraphs and in Annex III, Section 5 second and third subparagraphs to this Directive, accompanied, if necessary, by appropriate proposals.

5. In the case of devices falling within Class I, other than devices which are custom-made or intended for clinical investigations, the manufacturer shall, in order to affix the CE marking, follow the procedure referred to in Annex VII and draw up the EC declaration of conformity required before placing the device on the market.

6. In the case of custom-made devices, the manufacturer shall follow the procedure referred to in Annex VIII and draw up the statement set out in that Annex before placing each device on the market.

Member States may require that the manufacturer shall submit to the competent authority a list of such devices which have been put into service in their territory.

7. During the conformity assessment procedure for a device, the manufacturer and/or the notified body shall take account of the results of any assessment and verification operations which, where appropriate, have been carried out in accordance with this Directive at an intermediate stage of manufacture.

8. The manufacturer may instruct his authorized representative ►M5 \_\_\_\_\_ ◀ to initiate the procedures provided for in Annexes III, IV, VII and VIII.

9. Where the conformity assessment procedure involves the intervention of a notified body, the manufacturer, or his authorized repre-

**▼B***ANNEX VIII***STATEMENT CONCERNING DEVICES FOR SPECIAL PURPOSES**

1. For custom-made devices or for devices intended for clinical investigations the manufacturer or his authorized representative ►M5 ————— ◀ must draw up the statement containing the information stipulated in Section 2.
2. The statement must contain the following information:
- 2.1. for custom-made devices:

**▼M5**

- the name and address of the manufacturer,

**▼B**

- data allowing identification of the device in question,
- a statement that the device is intended for exclusive use by a particular patient, together with the name of the patient,
- the name of the medical practitioner or other authorized person who made out the prescription and, where applicable, the name of the clinic concerned,

**▼M5**

- the specific characteristics of the product as indicated by the prescription,

**▼B**

- a statement that the device in question conforms to the essential requirements set out in Annex I and, where applicable, indicating which essential requirements have not been fully met, together with the grounds;
- 2.2. for devices intended for the clinical investigations covered by Annex X:

- data allowing identification of the device in question,

**▼M5**

- the clinical investigation plan,
- the investigator's brochure,
- the confirmation of insurance of subjects,
- the documents used to obtain informed consent,
- a statement indicating whether or not the device incorporates, as an integral part, a substance or human blood derivative referred to in Section 7.4 of Annex I,
- a statement indicating whether or not the device is manufactured utilising tissues of animal origin as referred to in Directive 2003/32/EC,

**▼B**

- the opinion of the ethics committee concerned and details of the aspects covered by its opinion,
  - the name of the medical practitioner or other authorized person and of the institution responsible for the investigations,
  - the place, starting date and scheduled duration for the investigations,
  - a statement that the device in question conforms to the essential requirements apart from the aspects covered by the investigations and that, with regard to these aspects, every precaution has been taken to protect the health and safety of the patient.
3. The manufacturer must also undertake to keep available for the competent national authorities:

**▼M5**

- 3.1. For custom-made devices, documentation, indicating manufacturing site(s) and allowing an understanding of the design, manufacture and performances of the product, including the expected performances, so as to allow assessment of conformity with the requirements of this Directive.

**▼B**

The manufacturer must take all the measures necessary to ensure that the manufacturing process produces products which are manufactured in accordance with the documentation mentioned in the first paragraph;

**▼MS**

- 3.2. For devices intended for clinical investigations, the documentation must contain:
- a general description of the product and its intended use,
  - design drawings, methods of manufacture envisaged, in particular as regards sterilisation, and diagrams of components, sub-assemblies, circuits, etc.,
  - the descriptions and explanations necessary to understand the above-mentioned drawings and diagrams and the operation of the product,
  - the results of the risk analysis and a list of the standards referred to in Article 5, applied in full or in part, and descriptions of the solutions adopted to meet the essential requirements of this Directive if the standards referred to in Article 5 have not been applied,
  - if the device incorporates, as an integral part, a substance or human blood derivative referred to in Section 7.4 of Annex I, the data on the tests conducted in this connection which are required to assess the safety, quality and usefulness of that substance or human blood derivative, taking account of the intended purpose of the device,
  - if the device is manufactured utilising tissues of animal origin as referred to in Directive 2003/32/EC, the risk management measures in this connection which have been applied to reduce the risk of infection,
  - the results of the design calculations, and of the inspections and technical tests carried out, etc.

The manufacturer must take all the measures necessary to ensure that the manufacturing process produces products which are manufactured in accordance with the documentation referred to in the first paragraph of this Section.

The manufacturer must authorise the assessment, or audit where necessary, of the effectiveness of these measures.

4. The information contained in the declarations concerned by this Annex shall be kept for a period of time of at least five years. In the case of implantable devices the period shall be at least 15 years.
5. For custom-made devices, the manufacturer must undertake to review and document experience gained in the post-production phase, including the provisions referred to in Annex X, and to implement appropriate means to apply any necessary corrective action. This undertaking must include an obligation for the manufacturer to notify the competent authorities of the following incidents immediately on learning of them and the relevant corrective actions:
- (i) any malfunction or deterioration in the characteristics and/or performance of a device, as well as any inadequacy in the labelling or the instructions for use which might lead to or might have led to the death of a patient or user or to a serious deterioration in his state of health;
  - (ii) any technical or medical reason connected with the characteristics or performance of a device for the reasons referred to in subparagraph (i) leading to systematic recall of devices of the same type by the manufacturer.

- instructions for use. Moreover, the Commission should engage in further analysis in order to see if additional measures are appropriate to ensure a high level of protection for patients.
- (8) In the light of technical innovation and the development of initiatives at the international level it is necessary to enhance the provisions on clinical evaluation, including clarification that clinical data is generally required for all devices regardless of classification and the possibility to centralise data on clinical investigations in the European databank.
- (9) In order to provide clearer evidence of the compliance of custom-made device manufacturers, an explicit requirement for a post market production review system involving incident reporting to authorities should be introduced, as is already in place for other devices, and to enhance patient information, a requirement should be introduced that the 'Statement' under Annex VIII to Directive 93/42/EEC should be available to the patient and that it should contain the name of the manufacturer.
- (10) In the light of technical progress in information technology and medical devices, a process should be provided to allow information supplied by the manufacturer to be available by other means.
- (11) Manufacturers of Class I sterile and/or measuring medical devices should be given the option of using the full quality assurance conformity assessment module in order to provide them with more flexibility in the choice of compliance modules.
- (12) In order to support market surveillance activities by Member States it is necessary and appropriate, in the case of implantable devices, to increase the time period for the retention of documents for administrative purposes to at least 15 years.
- (13) For the appropriate and efficient functioning of Directive 93/42/EEC as regards regulatory advice on classification issues arising at national level, in particular on whether or not a product falls under the definition of a medical device, it is in the interest of national market surveillance and the health and safety of humans to establish a procedure for decisions on whether or not a product falls under the medical device definition.
- (14) To ensure that, where a manufacturer does not have a registered place of business in the Community, authorities have a single individual person authorised by the manufacturer whom they can address in matters relating to the compliance of the devices with the Directives it is necessary to introduce an obligation for such manufacturers to designate an authorised representative for a device. This designation should be effective at least for all devices of the same model.
- (15) To further ensure public health and safety it is necessary to provide for a more consistent application of the provisions on health protection measures. Particular care should be taken to ensure that, when in use, the products do not endanger patients' health or safety.
- (16) In support of transparency in Community legislation, certain information related to medical devices and their conformity with Directive 93/42/EEC, in particular information on registration, on vigilance reports and on certificates, should be available to any interested party and the general public.
- (17) To better coordinate the application and efficiency of national resources when applied to issues related to Directive 93/42/EEC, the Member States should cooperate with each other and at international level.
- (18) As design for patient safety initiatives play an increasing role in public health policy, it is necessary to expressly set out the need to consider ergonomic design in the essential requirements. In addition the level of training and knowledge of the user, such as in the case of a lay user, should be further emphasised within the essential requirements. The manufacturer should place particular emphasis on the consequences of misuse of the product and its adverse effects on the human body.
- (19) In the light of experience gained regarding activities of both the notified bodies and the authorities in the assessment of devices which require intervention of the appropriate authorities for medicines and human blood derivatives their duties and tasks should be clarified.
- (20) Taking account of the growing importance of software in the field of medical devices, be it as stand alone or as software incorporated in a device, validation of software in accordance with the state of the art should be an essential requirement.
- (21) In the light of the increased use of third Parties to carry out the design and manufacture of devices on behalf of the manufacturer, it is important that the manufacturer demonstrates that he applies adequate controls to the third party to continue to ensure the efficient operating of the quality system.
- (22) The classification rules are based on the vulnerability of the human body taking account of the potential risks associated with the technical design and manufacture of the devices. Explicit prior authorisation with regard to conformity, including an assessment of the design documentation, is required for Class III devices to be placed on the market. In performing its duties under the quality assurance and verification conformity assessment modules for all other classes of devices, it is essential and necessary for a notified body, in order to be assured of the

manufacturer to be used specifically for diagnostic and/or therapeutic purposes and necessary for its proper application, intended by the manufacturer to be used for human beings for the purpose of:

- diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease,
- diagnosis, monitoring, treatment, alleviation of or compensation for an injury or handicap,
- investigation, replacement or modification of the anatomy or of a physiological process,
- control of conception,

and which does not achieve its principal intended action in or on the human body by pharmacological, immunological or metabolic means, but which may be assisted in its function by such means;

(ii) points (d), (e) and (f) shall be replaced by the following:

(d) “custom-made device” means any device specifically made in accordance with a duly qualified medical practitioner’s written prescription which gives, under his responsibility, specific design characteristics and is intended for the sole use of a particular patient. Mass-produced devices which need to be adapted to meet the specific requirements of the medical practitioner or any other professional user shall not be considered to be custom-made devices;

(e) “device intended for clinical investigation” means any device intended for use by a duly qualified medical practitioner when conducting clinical investigations as referred to in Section 2.1 of Annex 7 in an adequate human clinical environment.

For the purpose of conducting clinical investigation, any other person who, by virtue of his professional qualifications, is authorised to carry out such investigation shall be accepted as equivalent to a duly qualified medical practitioner;

(f) “intended purpose” means the use for which the device is intended according to the data supplied by the manufacturer on

the labelling, in the instructions and/or in promotional material;’

(iii) the following points shall be added:

- (j) “authorised representative” means any natural or legal person established in the Community who, explicitly designated by the manufacturer, acts and may be addressed by authorities and bodies in the Community instead of the manufacturer with regard to the latter’s obligations under this Directive;
- (k) “clinical data” means the safety and/or performance information that is generated from the use of a device. Clinical data are sourced from:
  - clinical investigation(s) of the device concerned, or
  - clinical investigation(s) or other studies reported in the scientific literature, of a similar device for which equivalence to the device in question can be demonstrated, or
  - published and/or unpublished reports on other clinical experience of either the device in question or a similar device for which equivalence to the device in question can be demonstrated.;

(b) paragraph 3 shall be replaced by the following:

3. Where an active implantable medical device is intended to administer a substance defined as a medicinal product within the meaning of Article 1 of Directive 2001/83/EC (\*), that device shall be governed by this Directive, without prejudice to the provisions of Directive 2001/83/EC with regard to the medicinal product.

(\*) OJ L 311, 28.11.2001, p. 67. Directive as last amended by Regulation (EC) No 1901/2006 (OJ L 378, 27.12.2006, p. 1)’

(c) paragraph 4 shall be replaced by the following:

4. Where an active implantable medical device incorporates, as an integral part, a substance which, if used separately, may be considered to be a medicinal product within the meaning of Article 1 of Directive 2001/83/EC and which is liable to act upon the

human body with action that is ancillary to that of the device, that device shall be evaluated and authorised in accordance with this Directive.';

- (d) the following paragraph shall be inserted:

'4a. Where a device incorporates, as an integral part, a substance which, if used separately, may be considered to be a medicinal product constituent or a medicinal product derived from human blood or human plasma within the meaning of Article 1 of Directive 2001/83/EC and which is liable to act upon the human body with action that is ancillary to that of the device, hereinafter referred to as a "human blood derivative", that device shall be assessed and authorised in accordance with this Directive.';

- (e) paragraph 5 shall be replaced by the following:

'5. This Directive constitutes a specific Directive within the meaning of Article 1(4) of Directive 2004/108/EC (\*).

---

(\*) Directive 2004/108/EC of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 on the approximation of the laws of the Member States relating to electromagnetic compatibility (OJ L 390, 31.12.2004, p. 24);

- (f) the following paragraph shall be added:

'6. This Directive shall not apply to:

- (a) medicinal products covered by Directive 2001/83/EC. In deciding whether a product falls under that Directive or this Directive, particular account shall be taken of the principal mode of action of the product;
- (b) human blood, blood products, plasma or blood cells of human origin or to devices which incorporate at the time of placing on the market such blood products, plasma or cells with the exception of devices referred to in paragraph 4a;
- (c) transplants or tissues or cells of human origin or to products incorporating or derived from tissues or cells of human origin, with the exception of devices referred to in paragraph 4a;
- (d) transplants or tissues or cells of animal origin, unless a device is manufactured utilising animal tissue which is rendered non-viable or non-viable products derived from animal tissue.';

2. Article 2 shall be replaced by the following:

*'Article 2*

Member States shall take all necessary steps to ensure that the devices may be placed on the market and/or put into service only if they comply with the requirements laid down in this Directive when duly supplied, properly implanted and/or properly installed, maintained and used in accordance with their intended purposes.';

3. Article 3 shall be replaced by the following:

*'Article 3*

The active implantable medical devices referred to in Article 1(2)(c), (d) and (e), hereinafter referred to as "devices", shall satisfy the essential requirements set out in Annex 1 which apply to them, account being taken of the intended purpose of the devices concerned.

Where a relevant hazard exists, devices which are also machinery within the meaning of Article 2(a) of Directive 2006/42/EC of the European Parliament and of the Council of 17 May 2006 on machinery (\*) shall also meet the essential health and safety requirements set out in Annex I to that Directive to the extent to which those essential health and safety requirements are more specific than the essential requirements set out in Annex 1 to this Directive.

---

(\*) OJ L 157, 9.6.2006, p. 24.';

4. in Article 4, paragraphs 1, 2 and 3 shall be replaced by the following:

'1. Member States shall not create any obstacle to the placing on the market or the putting into service within their territory of devices complying with the provisions of this Directive and bearing the CE marking provided for in Article 12, which indicates that they have been the subject of an assessment of their conformity in accordance with Article 9.

2. Member States shall not create any obstacles to:

- devices intended for clinical investigations being made available to duly qualified medical practitioners or authorised persons for that purpose if they satisfy the conditions laid down in Article 10 and in Annex 6,
- custom-made devices being placed on the market and put into service if they satisfy the conditions laid down in Annex 6 and are accompanied by the statement, which shall be available to the particular identified patient, referred to in that Annex.

These devices shall not bear the CE marking.

89/686/EEC (\*) and this Directive, the relevant basic health and safety requirements of Directive 89/686/EEC shall also be fulfilled.

(\*) Council Directive 89/686/EEC of 21 December 1989 on the approximation of the laws of the Member States relating to personal protective equipment (OJ L 399, 30.12.1989, p. 18). Directive as last amended by Regulation (EC) No 1882/2003 of the European Parliament and of the Council (OJ L 284, 31.10.2003, p. 1).'

(g) paragraphs 7 and 8 shall be replaced by the following:

'7. This Directive is a specific Directive within the meaning of Article 1(4) of Directive 2004/108/EC of the European Parliament and of the Council (\*).

8. This Directive shall not affect the application of Council Directive 96/29/Euratom of 13 May 1996 laying down basic safety standards for the protection of the health of workers and the general public against the dangers arising from ionising radiation (\*\*), nor of Council Directive 97/43/Euratom of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionising radiation in relation to medical exposure (\*\*\*)�.

(\*) Directive 2004/108/EC of the European Parliament and of the Council of 15 December 2004 on the approximation of the laws of the Member States relating to electromagnetic compatibility (OJ L 390, 31.12.2004, p. 24).

(\*\*) OJ L 159, 29.6.1996, p. 1.

(\*\*\*) OJ L 180, 9.7.1997, p. 22.'

2. in Article 3 the following paragraph shall be added:

'Where a relevant hazard exists, devices which are also machinery within the meaning of Article 2(a) of Directive 2006/42/EC of the European Parliament and of the Council of 17 May 2006 on machinery (\*) shall also meet the essential health and safety requirements set out in Annex I to that Directive to the extent to which those essential health and safety requirements are more specific than the essential requirements set out in Annex I to this Directive.

(\*) OJ L 157, 9.6.2006, p. 24.'

3. the second indent of Article 4(2) shall be replaced by the following:

'— custom-made devices being placed on the market and put into service if they meet the conditions laid down in Article 11 in combination with Annex VIII; Class IIa, IIb and III devices shall be accompanied by the statement referred to in Annex VIII, which shall be available to the particular patient identified by name, an acronym or a numerical code.'

4. in Article 6(1) the reference '83/189/EEC' shall be replaced by the reference '98/34/EC (\*)

(\*) Directive 98/34/EC of the European Parliament and of the Council of 22 June 1998 laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations and of rules on Information Society services (OJ L 204, 21.7.1998, p. 37). Directive as last amended by the 2003 Act of Accession.'

5. Article 7 shall be replaced by the following:

'Article 7

1. The Commission shall be assisted by the Committee set up by Article 6(2) of Directive 90/385/EEC, hereinafter referred to as "the Committee".

2. Where reference is made to this paragraph, Articles 5 and 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

The period laid down in Article 5(6) of Decision 1999/468/EC shall be set at three months.

3. Where reference is made to this paragraph, Article 5a (1) to (4) and Article 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.

4. Where reference is made to this paragraph, Article 5a (1), (2), (4) and (6) and Article 7 of Decision 1999/468/EC shall apply, having regard to the provisions of Article 8 thereof.'

6. In Article 8 paragraph 2 shall be replaced by the following:

'2. The Commission shall enter into consultation with the Parties concerned as soon as possible. Where, after such consultation, the Commission finds that:

(a) the measures are justified:

(i) it shall immediately so inform the Member State which took the measures and the other Member States. Where the decision referred to in paragraph 1 is attributed to shortcomings in the standards, the Commission shall, after consulting the Parties concerned, bring the matter before the Committee referred to in Article 6(1) within two months if the Member State which has taken the decision intends to maintain it and shall initiate the advisory procedure referred to in Article 6(2);

(ii) when necessary in the interests of public health, appropriate measures designed to amend non-essential elements of this Directive relating to withdrawal from the market of devices referred to in paragraph 1 or to prohibition or restriction of their placement on the market or being put into service or to introduction of particular requirements in order for such products to be put on the market, shall be adopted in

12. Article 13 shall be replaced by the following:

*'Article 13*

**Decisions with regard to classification and derogation clause**

1. A Member State shall submit a duly substantiated request to the Commission and ask it to take the necessary measures in the following situations:

- (a) that Member State considers that the application of the classification rules set out in Annex IX requires a decision with regard to the classification of a given device or category of devices;
- (b) that Member State considers that a given device or family of devices should, by way of derogation from the provisions of Annex IX, be classified in another class;
- (c) that Member State considers that the conformity of a device or family of devices should, by way of derogation from Article 11, be established by applying solely one of the given procedures chosen from among those referred to in Article 11;
- (d) that Member State considers that a decision is required as to whether a particular product or product group falls within one of the definitions in Article 1(2)(a) to (e).

The measures referred to in the first subparagraph of this paragraph shall, as appropriate, be adopted in accordance with the procedure referred to in Article 7(2).

2. The Commission shall inform the Member States of the measures taken.';

13. Article 14 shall be amended as follows:

- (a) in the second subparagraph of paragraph 1, the words 'Classes IIb and III' shall be replaced by the words 'Classes IIa, IIb and III';

- (b) paragraph 2 shall be replaced by the following:

'2. Where a manufacturer who places a device on the market under his own name does not have a registered place of business in a Member State, he shall designate a single authorised representative in the European Union. For devices referred to in the first subparagraph of paragraph 1, the authorised representative shall inform the competent authority of the Member State in which he has his registered place of business of the details referred to in paragraph 1.';

- (c) paragraph 3 shall be replaced by the following:

'3. The Member States shall on request inform the other Member States and the Commission of the details referred to in the first subparagraph of paragraph 1 given by the manufacturer or authorised representative.';

14. Article 14a shall be amended as follows:

- (a) the second subparagraph of paragraph 1 shall be amended as follows:

- (i) point (a) shall be replaced by the following:

'(a) data relating to registration of manufacturers and authorised representatives and devices in accordance with Article 14 excluding data related to custom-made devices.'

- (ii) the following point shall be added:

'(d) data relating to clinical investigations referred to in Article 15;'

- (b) paragraph 3 shall be replaced by the following:

'3. The measures necessary for the implementation of paragraphs 1 and 2 of this Article, in particular paragraph 1(d), shall be adopted in accordance with the regulatory procedure referred to in Article 7(2).'

- (c) the following paragraph shall be added:

'4. The provisions of this Article shall be implemented no later than 5 September 2012. The Commission shall, no later than 11 October 2012, evaluate the operational functioning and the added value of the databank. On the basis of this evaluation, the Commission shall, if appropriate, present proposals to the European Parliament and the Council or present draft measures in accordance with paragraph 3.'

15. Article 14b shall be replaced by the following:

*'Article 14b*

**Particular health monitoring measures**

Where a Member State considers, in relation to a given product or group of products, that, in order to ensure protection of health and safety and/or to ensure that public health requirements are observed, such products should be withdrawn from the market, or their placing on the market and putting into service should be prohibited, restricted or subjected to particular requirements, it may take any necessary and justified transitional measures.

The Member State shall then inform the Commission and all other Member States, giving the reasons for its decision.

The Commission shall, whenever possible, consult the interested Parties and the Member States.

The Commission shall adopt its opinion, indicating whether the national measures are justified or not. The Commission shall inform all the Member States and the consulted interested Parties thereof.

- the investigator's brochure,
- the confirmation of insurance of subjects,
- the documents used to obtain informed consent,
- a statement indicating whether or not the device incorporates, as an integral part, a substance or human blood derivative referred to in Section 10 of Annex 1,
- the opinion of the ethics committee concerned and details of the aspects covered by its opinion,
- the name of the duly qualified medical practitioner or other authorised person and of the institution responsible for the investigations,
- the place, date of commencement and duration scheduled for the investigations,
- a statement affirming that the device in question complies with the essential requirements apart from the aspects constituting the object of the investigations and that, with regard to these aspects, every precaution has been taken to protect the health and safety of the patient.;

(c) in Section 3.1, the first paragraph shall be replaced by the following:

*'For custom-made devices, documentation, indicating manufacturing site(s) and enabling the design, manufacture and performances of the product, including the expected performances, to be understood, so as to allow conformity with the requirements of this Directive to be assessed.;*

(d) in Section 3.2, the first paragraph shall be amended as follows:

(i) the first indent shall be replaced by the following:

- a general description of the product and its intended use.;

(ii) in the fourth indent, the words 'a list of the standards' shall be replaced by the words 'the results of the risk analysis and a list of the standards';

(iii) the following indent shall be inserted after the fourth indent:

- if the device incorporates, as an integral part, a substance or human blood derivative referred to in Section 10 of Annex 1, the data on the tests conducted in this connection which are required to assess the safety, quality and usefulness of that substance, or human blood derivative, taking account of the intended purpose of the device.;

(e) the following two sections shall be added:

4. The information included in the declarations covered by this Annex shall be kept for a period of at least 15 years from the date of manufacture of the last product.

5. *For custom-made devices*, the manufacturer must undertake to review and to document experience gained in the post-production phase, including the provisions referred to in Annex 7, and to implement appropriate means to apply any necessary corrective action. This undertaking must include an obligation for the manufacturer to notify the competent authorities of the following incidents immediately on learning of them and the relevant corrective actions:

- (i) any malfunction or deterioration in the characteristics and/or performance of a device, as well as any inadequacy in the labelling or the instructions for use which might lead to or might have led to the death of a patient or user or to a serious deterioration in his state of health;
- (ii) any technical or medical reason connected with the characteristics or performance of a device for the reasons referred to in point (i) leading to systematic recall of devices of the same type by the manufacturer.;

(c) in Section 4, the introductory part shall be replaced by the following:

'4. The manufacturer shall institute and keep up to date a systematic procedure to review experience gained from devices in the post-production phase, including the provisions referred to in Annex X, and to implement appropriate means to apply any necessary corrective actions, taking account of the nature and risks in relation to the product. He shall notify the competent authorities of the following incidents immediately on learning of them:.'

(d) in Section 5, the words 'Annex IV, V or VI' shall be replaced by the words 'Annex II, IV, V or VI';

8. Annex VIII shall be amended as follows:

(a) in Section 1, the words 'established in the Community' shall be deleted;

(b) Section 2.1 shall be amended as follows:

(i) the following indent shall be inserted after the introductory phrase:

‘— the name and address of the manufacturer,’;

(ii) the fourth indent shall be replaced by the following:

‘— the specific characteristics of the product as indicated by the prescription,’;

(c) Section 2.2 shall be amended as follows:

(i) the second indent shall be replaced by the following:

‘— the clinical investigation plan,’;

(ii) the following indents shall be inserted after the second indent:

‘— the investigator's brochure,

— the confirmation of insurance of subjects,

— the documents used to obtain informed consent,

— a statement indicating whether or not the device incorporates, as an integral part, a substance or human blood derivative referred to in Section 7.4 of Annex I,

— a statement indicating whether or not the device is manufactured utilising tissues of animal origin as referred to in Directive 2003/32/EC,’;

(d) in Section 3.1, the first paragraph shall be replaced by the following:

3.1. For custom-made devices, documentation, indicating manufacturing site(s) and allowing an understanding of the design, manufacture and performances of the product, including the expected performances, so as to allow assessment of conformity with the requirements of this Directive.'

(e) Section 3.2 shall be replaced by the following:

'3.2. For devices intended for clinical investigations, the documentation must contain:

— a general description of the product and its intended use,

— design drawings, methods of manufacture envisaged, in particular as regards sterilisation, and diagrams of components, sub-assemblies, circuits, etc.,

— the descriptions and explanations necessary to understand the abovementioned drawings and diagrams and the operation of the product,

- the results of the risk analysis and a list of the standards referred to in Article 5, applied in full or in part, and descriptions of the solutions adopted to meet the essential requirements of this Directive if the standards referred to in Article 5 have not been applied,
- if the device incorporates, as an integral part, a substance or human blood derivative referred to in Section 7.4 of Annex I, the data on the tests conducted in this connection which are required to assess the safety, quality and usefulness of that substance or human blood derivative, taking account of the intended purpose of the device,
- if the device is manufactured utilising tissues of animal origin as referred to in Directive 2003/32/EC, the risk management measures in this connection which have been applied to reduce the risk of infection,
- the results of the design calculations, and of the inspections and technical tests carried out, etc.

The manufacturer must take all the measures necessary to ensure that the manufacturing process produces products which are manufactured in accordance with the documentation referred to in the first paragraph of this Section.

The manufacturer must authorise the assessment, or audit where necessary, of the effectiveness of these measures.';

(f) Section 4 shall be replaced by the following:

'4. The information contained in the declarations concerned by this Annex shall be kept for a period of time of at least five years. In the case of implantable devices the period shall be at least 15 years.';

(g) the following section shall be added:

'5. For custom-made devices, the manufacturer must undertake to review and document experience gained in the post-production phase, including the provisions referred to in Annex X, and to implement appropriate means to apply any necessary corrective action. This undertaking must include an obligation for the manufacturer to notify the competent authorities of the following incidents immediately on learning of them and the relevant corrective actions:

- (i) any malfunction or deterioration in the characteristics and/or performance of a device, as well as any inadequacy in the labelling or the instructions for use which might lead to or might have led to the death of a patient or user or to a serious deterioration in his state of health;
- (ii) any technical or medical reason connected with the characteristics or performance of a device for the reasons referred to in subparagraph (i) leading to systematic recall of devices of the same type by the manufacturer.';

9. Annex IX shall be amended as follows:

(a) Chapter I shall be amended as follows:

(i) in Section 1.4, the following sentence shall be added:

'Stand alone software is considered to be an active medical device.';

(ii) Section 1.7 shall be replaced by the following:

#### 1.7. **Central circulatory system**

For the purposes of this Directive, "central circulatory system" means the following vessels:

arteriae pulmonales, aorta ascendens, arcus aorta, aorta descendens to the bifurcation aortae, arteriae coronariae, arteria carotis communis, arteria carotis externa, arteria carotis interna, arteriae cerebrales, truncus brachiocephalicus, venae cordis, venae pulmonales, vena cava superior, vena cava inferior.';