

第1回数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会

日時 平成26年8月4日(月)

9:30~

場所 PMDA会議室21~24(14階)

<開会>

○長野本部長     それでは定刻となりましたので、第1回数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会を開催いたします。本日はお忙しい中、多数御出席を賜りまして誠にありがとうございます。

この専門部会の開催に先立ち、PMDAの科学委員会事務本部を代表して、一言御礼を申し上げます。科学委員会の第1期の2年間は、科学的見解の取りまとめ3報を始めとして、活発に御議論をいただき、大変感謝している次第です。第1期においては、医薬品、医療機器、再生医療製品等の分野ごとに専門部会を設置して議論してまいりました。第2期においては、具体的なテーマを選定し、そのテーマに応じた専門部会を設置することになりました。その1つがこの数値解析専門部会です。是非とも活発に御議論いただき、実り多い成果を期待しているところですので、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、部会長の松本先生、よろしく願いいたします。

○松本部会長     御紹介いただきました松本です。今までは数値解析というと、なかなか人体には応用し難いといいますが、普通の製品を作るときは随分活用されていたわけですが、数値解析、科学が進歩してきて、ある意味で医工連携の部分もどんどん進んでおりますので、いずれそういう時がくるかなとは思っておりましたが、今回、PMDAで極めて先進的にそういった検討もしていただけるということで、この委員会を立ち上げた次第です。皆様の忌憚のない御意見を伺いながら、どのように先に進めていけばいいのかを検討してまいりたいと思っております。

それでは、専門部会規程第5条により、私を補佐していただく副部会長を指名させていただきます。副部会長には、この分野で以前からずっと

活躍されている山根先生にお願いできればと思います。

<出席状況確認及び配付資料確認>

○松本部部长 次に、事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

○吉田事務局長 まず、委員の出席状況から御報告します。この専門部会においては、科学委員会の親委員会からも御参加いただいておりますが、その委員も含めて19名の委員構成になります。本日2名が若干遅れておりますが、現時点において13名に御出席いただいております。

続いて配布資料の確認をさせていただきます。お手元に、座席表、資料取扱区分表、議事次第、資料目録、それに続き、資料1として、この専門部会の委員名簿、資料2は科学委員会及び専門部会について、資料3「数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会の進め方(案)」、資料4-1と4-2は、「FEAの応用事例」でPMDAから御提案させていただく資料です。これについて若干御説明しますと、資料4-1は、個別の審査品目の詳細なデータ等が入っていますので、本日の議論では資料4-1を使って御説明、御議論いただきたいと思いますが、いわゆる機密情報が入っていますので、会議終了後に回収させていただきます。右上に氏名欄がありますので御記名いただき、会議の終了時に回収いたします。資料4-2は機密情報の部分を除いた資料となっておりますので、お持ち帰りいただいて結構です。資料取扱区分表に「厳重管理」とある資料4-1は回収しますが、「その他」となっている資料4-2は持ち帰り可ということです。

そのほか、参考資料として、専門部会規程等、14ページからなる資料もお手元に配布しています。過不足等ありましたら、お申し出ください。以上です。

<議題1：委員紹介>

○松本部部长 -それでは、議事に入ります。今回は第1回目ですので、委員の先生方に自己紹介をお願いできればと思います。

私は部部长をしております松本です。医療は専門家ではなく、専門は機械工学ですが、医工連携という立場で、いろいろと活動させていただいているわけです。それでは、山根先生からお願いします。

○山根副部长 副部长を仰せ付けられました神戸大学の山根です。専門は人工心臓の医工学という領域をこれまでやってまいりました。よろしくお願いいたします。

○入村委員 聖路加国際大学の入村と申します。医療機器は専門ではなくて、私は一昨年まで東京大学の薬学におりまして、ここでは勉強をさせていただこうと思いますのでよろしくお願いいたします。

○森委員 大阪大学の消化器外科の森です。大阪が土砂降りになって飛行機が随分遅れ、申し訳ありませんでした。この親委員会は3年目に入りますが、頑張らせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○山本(照)委員 東北大学の山本です。親委員会に出席させていただいています。どうぞよろしくお願いいたします。

○姫野委員 理化学研究所の姫野と申します。計算生体力学を10年ぐらいやってきました。次世代スーパーコンピュータと言われた「京」の関係の応用ソフトの開発等に最近携ってきました。よろしくお願いいたします。

○村瀬委員 名古屋大学の村瀬と申します。専門は機械工学です。これまで主に人工膝関節や人工股関節、あるいは歯科のインプラントを加えたときに生体に掛かる荷重負荷などをコンピュータシミュレーションでやってきてお

ります。今回、こういう場に呼んでいただきまして、是非お役にたいたいと思っています。どうぞ、よろしくお願いいたします。

○和田委員 大阪大学の和田と申します。私は、循環器系・呼吸器系のモデリング、シミュレーション、データ同化を専門にさせていただいています。今回、このメンバーに加えていただきまして、何か貢献できればと思っています。よろしくお願いいたします。

○佐久間副本部長代理 PMDA の副審査センター長と科学委員会事務本部副本部長代理を務めている佐久間と申します。週1日こちらに通っております。そのほかは東大の工学系研究科で教授をしています。専門は低侵襲治療用の手術ロボットであるとか、あるいは生体工学全般をしております。よろしくお願いいたします。

○新見委員 国立医薬品食品衛生研究所医療機器部の新見と申します。去年の春からこちらの部にお世話になりまして、2年目です。少し慣れてきたかなというところです。よろしくお願いいたします。

○東藤委員 九州大学応用力学研究所の東藤です。数値解析のほうでは主に整形外科関係のインプラントを中心に、膝、股関節、脊椎関係のインプラントの数値シミュレーションをやっています。全然違うのですが、幹細胞を使った再生医療関係の研究もしており、そちらのほうでも科学委員会に呼んでいただいているのですが、今回のほうが顔見知りの方がたくさんいて、非常に心地よく感じております。よろしくお願いいたします。

○堤委員 京都大学の再生医科学研究所を6年前にリタイアしまして、現在は金沢工業大学の客員教授その他をしております。私がここに呼ばれた理由の1つは、人工臓器系のISOの第150専門部会で、日本から数値計算の有限要素法を中心とした人工股関節のステムの疲労推定を提案しておりま

して、その関係で、大いに規格、あるいは PMDA での活用を是非とも推進していただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

○築谷委員 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部の築谷と申します。私は人工臓器部で人工心臓あるいは人工肺といった循環器系の人工臓器の開発、評価といったことに携わってまいりました。それに加えて、PMDA には人工心臓の有害事象評価委員会がありますが、そちらでも委員として仕事をさせていただいております。よろしくお願いいたします。

○菅野委員 大阪大学の菅野です。整形外科医で、専門は関節外科や人工関節、コンピュータ支援手術という手術ロボットやナビゲーションをやっております。実際に手術している立場なので、臨床に近い立場から何かこの委員会に貢献できるのではと思いますので、よろしくお願いいたします。

○太田委員 東北大学流体科学研究所の太田と申します。委員名簿に東北大学准教授のみなのですが、流体科学研究所を入れていただければと思います。流体研も最近はこのようなヘルスケアのことをやっておりまして、私の専門はもともと生体材料ですが、最近では循環器系、特に脳動脈瘤の血管モデルや CFD をやらせていただいています。よろしくお願いいたします。

○岩崎委員 早稲田大学 TWIns の岩崎と申します。私は一貫して医工学の領域で循環器系医療機器の非臨床評価、ある意味であらゆるデバイスの非臨床評価をしているのではないかと思います。計算の領域ですと、最近では血流や冠動脈、足に使うステントの構造解析などをすることもありまして、何かここでお役に立てればいいなと思っております。よろしくお願いいたします。

<議題 2 : 科学委員会及び専門部会について>

○松本部長 次の議題に移ります。当専門部会では親委員会からの命を受ける形で、数値解析技術の応用について、議論、検討を行うわけです。その前の大前提として、科学委員会あるいは専門部会の位置付け、具体的なミッション等について、委員全員で意思共有をしておきたいと思います。事務局から簡単に説明いただければと思います。

○吉田事務局長 資料2と参考資料を使って、簡単に説明いたします。冒頭の本部長の挨拶にもありましたが、2年少し前にこの科学委員会は設置されました。PMDAを取り巻く主な課題は、iPSなども含めた最先端の科学技術が進む中で、研究内容を理解した審査あるいは相談の業務が求められます。更には、②のように、シーズのかなり早い段階から、的確な相談や助言が求められているということです。そのためには、③ということで、審査員の継続的なアカデミアとの連携が必要といった背景があり、平成24年5月に科学委員会は設立されたものです。

この4月からPMDAも第3期中期計画期間に入ったわけですが、その中期計画の中においても、明確に、科学委員会を積極的に活用し、種々の最先端の製品の評価方法等に関し、アカデミア等との連携あるいはコミュニケーションを強化し、的確な対応を図っていくことが盛り込まれています。

その下のスライド2です。医療イノベーションへの対応という中で、PMDAが開発から実用化に向けて深く関わっていくわけですが、その中で科学委員会がどのように位置付けられているのかを模式的に描いたものです。

2ページです。上のスライド3は科学委員会を別の形で整理したものです。繰り返しになりますが、最初の○ですが、アカデミアや医療現場と

の連携あるいはコミュニケーションを強化して、先端科学技術応用製品へのよりの確な対応を図るために、科学的な側面について御審議いただく機関として設立された、いわゆる PMDA の外部機関という位置付けになっているわけです。

2 つ目の○です。具体的な役割として期待されるものとして、先端科学技術応用製品に対する対応方針やガイドラインの作成に関する提言の取りまとめなどが期待されているということで、ここでは個別品目の承認審査には関わらないという位置付けです。

4 つ目の○です。本日もそうですが、個別品目の資料に基づく議論を行うので、いわゆる機密情報に関わるような内容も扱います。したがって、会議自体は非公開で行いますが、議事録は後日公開させていただくことにしています。

下のスライド 4 です。先ほど「外部機関」と申し上げましたが、スライド 4 にあるとおり、左下に PMDA の関係部局を書いています。右側に科学委員会があります。私どもの事務本部は、PMDA と科学委員会をつなぐ組織と位置付けています。この絵の右側にあるとおり、科学委員会は二段階構成になっています。いわゆる親委員会があり、その下部組織として、特にこの第 2 期においては個別にテーマを選定し、その個別テーマごとに各専門部会を設置し、議論、検討を進めていく体制をとっています。

3 ページは「科学委員会の主な役割」です。先ほども少し申し上げましたが、このスライド 5 にあるとおり、大きく 2 つのことが期待されています。1 つは、最先端の医療関連科学技術の洗い出し、抽出機能です。いわゆる将来的に開発あるいは申請に応用される、正に最先端の技術について洗い出しを行い、PMDA が助言あるいは審査のプロセスで活用できるよ



う、その評価方法について御議論いただき、何らかの結論をいただく。  
これが1つの求められる機能です。

もう1つは、審査部等への指南機能です。常々、PMDAの審査部等が直面しているいろいろな問題、あるいは専門の先生方にコメントを求めたい問題等もございますので、PMDAから随時御提案するとともに、それについていろいろ意見交換をさせていただく。これも科学委員会に期待される重要な機能と考えています。

スライド6です。実際の科学委員会からのアウトプットについてのイメージです。2つ目の○です。第1期においては、科学的な取りまとめを具体的に3報いただいております。これらアウトプットあるいは取りまとめにつきましては、薬事承認審査におけるガイドラインそのものではないという位置付けですが、その基となる基本的な考え方や提言、あるいはPMDAにおける実務運用上の留意事項として活用されるという位置付けで、整理してやってきていたということです。

そのような中、3つ目の○です。この4月からの第2期においては、専門部会の位置付けあるいは運営が、先ほど申し上げましたとおり、より特定のテーマに基づいて、深く掘り下げた議論・検討ができる形に改善されています。したがって、4つ目の○で、この専門部会あるいは科学委員会として、取りまとめていただく内容あるいはアウトプットというものが、第1期よりも更に位置付けが明確になるのではないかと考えています。すなわち、薬事行政上の「審査基準」あるいは「ガイドライン」そのものではないのかもしれませんが、最先端科学技術に関わる内容を中心に、「各審査項目の科学的評価に当たっての留意事項」をおまとめいただくという位置付けが、より明確になるのではないかと考えております。

すので、当専門部会においても、このような位置付けのものをおまとめいただくという認識の下に、御議論いただければ有り難いと思っております。4 ページのスライド 7 は、親委員会のメンバー表で、合計 26 名のメンバー構成となっています。

「参考資料」という束がありますが、この専門部会に関する各種規程です。特に詳しくは御説明いたしません、先ほど申し上げました公開あるいは公表との関係については、「Page9」という所に、「議事録及び資料の取扱い基準」があります。繰り返しになりますが、機密情報あるいは個人情報非公表、マスキングをする形になりますが、それ以外の部分については、議事録、資料については公表することを規定上明記していますので、そういったことも認識していただきながら、当部会での御議論をお願いできればと思っております。

○松本部会長 これに関して、何か御質問等はございますでしょうか。科学委員会というのは審査そのものに関わるわけではありませんが、審査を科学的にどう支えていくかというプラットフォームなりバックグラウンドを、科学的に議論しておこうという立場に立つ委員会です。特に御質問がありませんようでしたら、当部会のテーマである数値解析技術の応用についての具体的な議論に移ります。

### <議題 3：専門部会の進め方>

○松本部会長 まず、当部会の検討課題や今後の進め方について議論し、確認しておきます。関連の資料が資料 3 です。事務局から説明をお願いいたします。

○吉田事務局長 資料 3「数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会の進め方(案)」です。これについては、事務局あるいは審査部、松本部会長とあ

らかじめ打合せをさせていただいて、このような進め方の案でいかがか  
ということをお提案させていただきます。

まず、1「検討課題等」です。最初の●にあるとおり、整形外科領域等  
における数値解析技術について、臨床応用の状況を想定したモデル化な  
どの最新技術と解析の妥当性や、非臨床試験として適用可能な高度な数  
値解析手法の妥当性を含め、数値解析技術の可能性と限界、あるいは落  
とし穴についてどう考えるのかについて、議論してはどうか。

2つ目の●です。具体的には、数値解析技術の応用について問題のある  
事項をできるだけ絞り、今後 PMDA が審査あるいは相談において留意すべ  
き事項について、議論いただいてはどうか。

2「部会の進め方」です。(1)のとおり、まずは数値解析技術が利用さ  
れている分野を絞った上で議論を進めてはどうか。そのうち、まず最初  
に整形外科分野について一通り議論をして、その後、順次、流体力学モ  
デルが活用される分野、例えば循環器外科分野等へと議論を展開するこ  
うことで、全体の進め方としては、そういう方向性でどうかというこ  
とです。

(2)です。その整形外科分野を一通り議論するときの進め方としては、  
①から⑤にあるとおり、まずは数値解析技術が利用されている審査事例  
を PMDA から紹介させていただき、②として、人工物と埋め込まれた生体  
組織の力学挙動に関する数値解析の事例と問題点、荷重条件の設定等につ  
いて、これはできれば委員の先生方から話題提供をいただく。

③は、先ほど自己紹介の中で堤先生からもございましたが、数値解析  
を応用した整形インプラントの評価手法の標準化などの最近の動きにつ  
いても、御紹介いただいた上で、④ですが、②と③は主に工学系の研究

者の委員の先生方から御提案いただく形になると思いますが、そういったもので示された現時点で応用可能な解析手法として、数学モデル、物理的境界条件、メッシュ分割法といったものが、臨床の観点から妥当なのかどうか。こういったことについて、臨床の先生方の御意見を踏まえながら議論を進めていき、最後に取りまとめていく。

そういったことをまずは整形外科分野で、一通り流して御議論いただいてはどうか。それをおまとめいただいた後に、次のサイクルとして、その他の分野、具体的には、流体力学が活用される循環器外科分野などで、同じようなサイクルで、その他の分野も進めていく。こういった進め方をしてはどうかという御提案です。

○松本部会長　何か御質問はございますでしょうか。佐久間先生、何かコメントはございますか。

○佐久間副本部長代理　これを考える段階で考えましたのは、数値解析はかなり進んでいるのですが、結果として、それがどこまで現実と合っているか。また、それを定めるときの条件というのは、例えば今日も出てきますが、いわゆる非臨床の試験に合わせた評価というのがあるのだと思いますが、最終的には埋め込んだときの評価がすごく重要になってくると思いますし、その辺りはどこまでできるのかというのは、審査側としてもかなり悩んでいるところがあるかと思いますが、その辺りを御議論いただければなと思っています。

○松本部会長　数値解析で計算できるのは、割と短い時間しかできないわけで、我々は長い時間体内に持っているわけですから、どこまで評価できるかというのは難しいところもありますし、いろいろどう適用していくかというのは難しいところがあると思いますが、そのようなことも含めて、ここで

いろいろと御議論いただければと思います。ほかに何かございませんか、よろしいですか。

それでは、当部会としては、資料 3 に示された進め方に沿って議論をしていきたいと思えます。

#### <議題 4：審査事例の紹介>

○松本部会長 次の議題の「審査事例の紹介」に移ります。先ほど確認したとおり、当部会での議論を始めるに当たり、既に審査事例があるということですので、PMDA における審査事例について説明をいただきます。よろしくお願いいたします。

○医療機器審査部(郭) 審査部から整形分野での FEA の応用事例について御説明いたします。まず FEA、有限要素解析の定義ですが、先生方は御存じだと思いますので、御説明する必要はないと思いますが、有限要素解析の利点として、製品の性能と信頼性を予測できることで、様々な分野で広く応用されていることは知られています。

スライド 3 です。整形用品の審査の中での FEA の状況です。実際、幾つかの整形用品、例えば人工股関節、人工膝関節などについて、審査のガイドラインが存在し、そのガイドラインの中で試験方法として、ISO、ASTM などの公的規格では FEA を評価方法の選択肢の 1 つとして挙げています。しかし、この FEA はどの程度のものであればいいのか、実際、FEA の要求水準など詳細は特に示されておりません。また、平成 21 年 8 月に経産省の調査事業の成果の 1 つとして、数値シミュレーションによる金属製人工股関節の疲労強度評価方法についての JIS 規格も作られているようです。

スライド4です。今まで整形用品の審査の中で経験した事例を、幾つか御紹介いたします。大きく分けて、ワーストケースの選定、実機試験の代用、カスタムメイド製品の評価の3つにまとめることができると考えております。順次御説明いたします。

[Redacted content]

[REDACTED]

スライド9です。このワーストケースの選定について、申請企業は、使用するソフトウェアや設定の条件が一定であれば、2つのものの相対関係、つまりどちらが大きいか小さいかということ判断するのは可能ではないかという考え方ですが、機構としては、企業の言い分もある程度は理解でき、致し方なく認めましたが、ソフトウェアはどこまで規定すればよいのか、また設定の条件は何を確認すればいいのか、実際に判断するのはかなり難しいのではないかと考えております。また、設定条件の妥当性も分からない中、実機試験を省略するのも難しいのではないかと、このことで、疑問に思っているところです。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



スライド 18 です。実機試験の代わりに FEA を応用することについて、申請者の考え方として、既存品と申請品があって、既存品では FEA と実機試験の相関性が確認されており、申請品は FEA しかないのですが、申請品の FEA が既存品の FEA と相関が見られた場合、申請品の実機試験の省略ができるのではないかという説明を受けております。

スライド 19 です。一方で機構として、そうはいつでも設定条件をどのように確認すればよいのか、FEA の解析モデルの妥当性を判断するのはとても難しく、特に既存品と申請品の FEA モデルでの相関性を根拠に、先ほど御説明しましたように、形状が特定できないカスタムメイド製品の予

測がどこまで可能か、疑問に思っているところです。

スライド 20 です。以上、機構での審査事例と、現在の審査における悩みをお話しました。本専門部会において、審査の論点から考える論点を、このスライドにお示ししております。総合機構は、整形用品は多くの形状とサイズバリエーションがありまして、全ての製品について実機試験を求めることは合理的ではないと考えております。したがって、FEA の特徴を理解して、審査において適切に FEA を利用できるようにしたいと思っております。

FEA は科学的な手法であると理解する一方、今回お示しました事例のように、医療機器の性能評価に應用する際の解析モデルの妥当性判断に困ることは、とても多いことも事実です。例えば実際に使用するソフトウェアですが、市販の SolidWorks といったソフトウェアでしたら、妥当性は確認済みと考えてよいのか。一方で、各社自作のソフトウェアでしたら、バリデートデータはどこまで求めるべきなのか。解析条件についても、例えばそれが ISO や ASTM など、公的規格に示されているような試験条件であれば、もう妥当と考えてよいのか。一方で、試験方法が社内規格で実施した場合、バリデートデータをどこまで求めるべきなのか。また、最低限何を確認すべきか。そのほか、使用ソフトウェアと解析条件のほかにも、何を留意すべきなのかについて、いろいろよく分からないことが実際はありますので、これらの点について、御専門の先生方に御助言をいただければ幸いです。

また、こちらに提示した事例以外にも、例えばこういうような場面でも FEA は活用できるのではないかとということがあれば、そちらも併せて御提言いただければと思います。医薬品医療機器総合機構からの御紹介は以

上です。

○松本部会長　　まず、資料 4-1 から議論をスタートすればよろしいですか。今お話いただきましたが、これについていろいろと御議論いただければと思います。いかがでしょうか。数値解析といっても、いかようにもできてしまうところがあるので難しいのですが。

○菅野委員

[REDACTED]

私は整形外科医なので、大変そうなプレート折損も再手術は十分可能です。骨がくっつか

なかったら、どのようなプレートも破綻するので、絶対折れたら駄目という目標にすると使用しにくい分厚いものになり埋め込みにくくなってしまうと思います。従ってプレートの折損しない強度の設定をどう判断されているのかというのを、ちょっとお伺いしたいです。

○鈴木医療機器審査第二部長 医療機器審査第二部の鈴木と申します。正に先生がおっしゃるとおり、実臨床でどのようにこのものが使われるのかというところが大変重要だと、我々も考えています。ただ、一方、我々が審査しているのは、整形外科用品の場合にはプレートだけにしても、長さが短いものから長いものまで、1品目としていろいろなバリエーションが一気に出てくるのです。そうなった場合に、海外もFDAも含めて、アメリカも含めて、ISOの基準に従って物の強度はみましようということで基準が決まっております。それで、一応ワーストケースで強度が担保できていれば、まあいいでしょうと。全てのバリエーションいいでしょうという考え方で、今現在、審査をしています。できるだけ実機試験を減らす方向、それからこの場合には実際には実機試験も行われなかったのですが、その理屈としてFEAを利用したという事例で紹介させていただきました。

○菅野委員 そうすると、例えば上肢の骨折と下肢の骨折は、掛かる力学的な環境、荷重条件が全然違いますよね。従ってこのデザインのプレートはどこまでの範囲を適応として想定した試験であるかを具体的に記載させて審査すれば、明確になるような気がするのです。何か新しいいろいろな形の長さのが来たときに、ある特定のあり得ない条件でFEAをしても仕方がないような気がするのです。申請者側から用途は何である、どういうタイプの骨折で、どことどこの骨片を止めるためのものだから、プレートのどこどこに応力集中がするという説明を記載させれば、それ以外の記載外

使用をしたときの破損は、ある意味で医者側のライセンスの責任かもしれないし、メーカーの不良品ということにはならないのかもしれないと思ったので、もう少し規定を明確にさせたらいいのではないかとと思います。

○鈴木医療機器審査第二部長

やはり使う所によって  
応力が変わってくると思いますので、それに適した試験方法を選択して  
くるべきだとは思います。

○菅野委員

恐らくそれはケース・バイ・ケースで、体の部位によるので、そういうのは個別にワーキンググループなどで一個一個整理していかないと、全部まとめて同じ基準で骨接合プレートの審査方針を定めるのは難しいような気はいたします。もし段階的にされるのだったら、もうちょっと不具合臨床例の解析を含んだ個別のワーキンググループみたいなものを作られて検討したほうがいいのではないかとと思います。

○堤委員

堤です。このケースではないのですが、ボーンプレートのJIS化をする  
ときの委員として携わった者として、いろいろな意見が出ました。例えば



医師の使い方が違うのではないかという意見も出まして、菅野先生からもありましたが、骨折部位に空洞がある、スクリューで止められませんよね。ですから、そのスクリューの所から折れる、それは当たり前なことなので、スクリューを止めることができない所を骨折線上にもってくるという使い方自体がおかしい。そういう誤った使い方でも、折れないような強度保証をしましょうというのが FDA も ISO も JIS もなのですが、その辺がすごく厳しすぎる。菅野先生の御意見は、少しはそういうところにもあるのだと思います。ですから、何かオーバースペックみたいな感じになりそうな気がいたします。

話を次に進めてよろしいでしょうか。人工股関節の疲労強度的な問題で、ネック部とステム本体の折れる所ということで、私はこれもいろいろ携わってきたのですが、ネック部はステムの長さが変わろうが、全部セメントで止めているのですから、ネック部の寸法が変わらない以上、強度が変わるはずがないですね。 [REDACTED]

[REDACTED]

○山根副部長 御紹介いただいた事例の確認をさせていただきたいのですが、それはこの専門部会でどの範囲で議論すべきかという話につながるのです。ワーストケースを選ぶということは、ワーストケースでは決まったら必ず試験をするという前提でよろしいのでしょうか。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 要するに実機試験省略という言葉が出てきたので、これは私たちはどのように分けて議論するのだろうかという疑問がありまして、今言ったワーストケース、外挿のケース、カスタムメイドのケース、その後、何が決まり事項かということをお教えください。

○鈴木医療機器審査第二部長 申し訳ありません。先生がおっしゃるとおりだと思います。ただ、今回、事例で挙げたのは先生がおっしゃるようないろいろな要素が複雑に絡み合っている部分があるのかと思います。我々としては、やはり実機試験を減らしていく、場合によっては省略していけるのが一番いい、相互の負担が少ないのかと思っています。ただ、どういう場合に実機試験を省略できるのかとか、こういう条件だったらいいとか、こういう形状も含めて、こういう範囲だったらいいとか、結局そういうところも審査部の中でまだまだ十分に整理されていない段階なのです。

ですので、今、先生がおっしゃったようなことを、正にこの中で専門の先生方に御助言いただけるとうれしいと思っています。

○山根副部長 1つだけ確認させてください。実機試験を省略可能という場合、初めての申請で有限要素解析だけでよいということはなさそうに思うのですが、いかがでしょうか。

○鈴木医療機器審査第二部長 例えばその会社が過去に似たような製品をたくさんシリーズで持っていて、たまたま違う製品として申請されたという特殊なケースを除いては、初めての申請の場合には、今のところ少なくとも実機試験は1つは求めています。そのときに、形状がすごく似ている場合において、シリーズで長さが違うとか、そのようなかなり形状の類似性があるものについては、FEAでワーストケースを選んで、例えば疲労試験などをどれかに絞ることは可能なのかとは思っていますが、最初から実機試験を省略することは考えてはいないです。

○和田委員 疲労強度の設計の機械要素の設計に近いところがいろいろとあると思うのですが、静的強度の場合は最大応力で壊れるか壊れないかはある程度、評価できるかも分からないのですが、疲労強度に関しては、これはなかなか実機と応力が合ったからというのは難しいのではないかと。単純な疲労試験機でも、両振りか片振りかでも違いますし、切欠き効果とか、寸法効果とか、応力場によって大分違ってくると思いますので、その辺のところまで合わせるのかも、ある程度目処的な基準的なものとして、最大応力だけで評価するのかというのは見積り方が違ってくると思うのです。ここのステムの疲労強度と言っているのは、これは最大強度、最大応力だけで評価しようという考え方ですね。これは機械部品の評価だけでも難しいのではないかと。単純なここのステムの問題ではなくて、も

うちちょっと機械要素のアプローチも使ってみてもいいのではないかと  
思うのですけれども。

○堤委員

和田先生がおっしゃるとおりで、いきなり疲労強度の推定までというの  
は、一足飛びなのです。有限要素法そのものの静的弾性解析ですら、な  
かなか強度推定に認められてこなかったというところのファーストステ  
ップなのです。ですから、疲労試験もいろいろな試験がありますよとい  
うこと。それから、切欠き効果があるということも含めて、裏データと  
いいますか、バックデータを必ず出すようにすること。それから、表面  
を修正したような、そういう要素のものは全て省く。単純なものでまず  
やっていくということで、ほとんど ASTM と同じ時期に、日本も NEDO の支  
援を得まして、そういうバックデータを作りながら積み上げてはいつて  
いるのですが、飽くまでも推定ということで、いろいろな実験を重ねた  
結果は、有限要素法で安全性をある程度、担保するというところまでは  
今、頑張っているのですが、先生がおっしゃるようにもっと詰めていく  
必要があらうかと思えます。

○和田委員

やはり航空機の部材ぐらいのデータベースを持って、それと理論解析と  
突き合わせるというぐらいになると、計算である程度予測できる  
という世界ができるのかも分らないですが、疲労強度のデータベース  
自体がどのぐらいできているのかというのは、私はよく理解できていな  
いのですけれども。

○堤委員

これの材料次第でしょうけれども。

○岩崎委員

正に材料自体のデータベースがありますが、その適用ですね。どうい  
う部位に使うかで、静的な応力が大事なのか、例えば応力振幅がすごい利  
く部位もあるのです。

平均応力と応力振幅という考え方がありまして、何が利く部位に使う医療機器なのかで、評価の仕方も変わってくるのかというのがあると思います。あとは先ほどの鈴木部長の話にも、山根先生の話にもありましたが、新しいもののときにどうするかとか、企業がいろいろなデータを違うもので持っていて、それが該当性があるって、FEA でやるときにどうするかと。1つ大事な点は、製造工程でも、例えば熱処理をしたり、研磨したりするときそれが影響する場合がありますので、そういうところが合っていれば、ある程度 FEA でも外挿できると思いますが、そこが合っていないときは、やはりそこをちゃんと見られたほうがいいのかという気がいたします。

○和田委員 FEA が正しいかどうかという意味では、正しいのだと思います。今の計算精度で有限要素法の解析アプローチは、大分精度も検討されて、どのぐらいの誤差が出るかと。ただ、それが実際の曲率とか細かいところまで表現できているとか、荷重条件が表現できているか、想定された条件が表現できているか、材料の特性まで表現できているかというところで違いが出てくるのだと思うのですが、FEA の解析自体は、その条件の下で正しい結果を出しているとは私は思っているのです。そこから検討しなければいけないのだったら、数値解析の精度の問題とか、その辺の検討をしていかなければいけないのですが、その辺はどうお考えなのか。

○医療機器審査部(郭) 静的強度よりは疲労強度のほうが繰り返してやらなければいけなくて、場合によっては 2、3 か月もかかる場合もあるので、静的強度よりも疲労強度のほうが実機試験が省略できて、FEA の解析で代用できることを、企業としては望んでいるのではないかと思うのです。なので、静的

な最大応力などから疲労強度をどのように推定できるかについても、何か御意見をいただければと思うのですけれども。

○鈴木医療機器審査第二部長 追加で、先生方がおっしゃるように、FEM の一般的な解析は静的荷重下での応力集中がどこかということを見てくるものなので、確かに繰り返し荷重下の疲労試験をそのまま推定するのは難しいと考えているのですが、今回、厚生科学研究で歯科分野で東藤先生にも御協力いただいているのですが、そこでFEMをどう利用するかという議論もあります。やはりある一定の条件で、数値そのものは比較できるものではないのですが、例えば同一の材料で、先ほど岩崎先生もおっしゃったように、製造工程が同じような条件の下に、相対的な比較をすることもできないのかどうかとか、そのようなところで疲労試験のほうに、何か一定のこういう留意事項で、こういうところの条件をそろえれば、ある程度の評価、若しくは推定も可能なのかどうかとか、そういうところも御議論いただけるといいと思っています。実際に申請者と議論をしますと、やはり疲労試験が一番負担になっているというところが間違いないところかと思っていますので、その辺を suggestion いただくと我々としてはより審査がスムーズになるのかと思っていますが。

○東藤委員 私の名前が出たので、コメントせざるを得ない立場なのです。ワーストケースの所なのですが、結局いろいろな種類の製品を出してくるのに、その全てについて疲労試験をやっていたら、とてもではないけれども大変だということで、とにかくワーストケース、一番壊れやすいものを1つか2つ選んで、それだけについて疲労試験をやろうと。そのワーストケース選定のところでFEAを使えないかというところで、今デンタルインプラントについては、そういう方向でいろいろ検討を進めているところな

のです。多分、整形外科関係のそのほかのインプラントについても、そういう形でワーストケースを選定するところでFEAを使って、選ばれたものについてはちゃんと試験をやるという方向がやはり。まずはFEAで全てを決めてしまうのではなくて、それはちょっとまだ危険な部分があると思うのです。ですから、ワーストケース選定のところでFEAがどれだけ適用できるかを検討することが必要だとは思いますが。

○菅野委員

ワーストケースが選定できた仮定で、その1例の実機試験データを基に、ほかのを計算でというのは非常に受け入れやすいコンセプトだと思うのですが、

最近のメタルパウダーマニファクチャリングなどで製造すると、どうしても鍛造チタン合金に比べたら強度が低い、その辺も含めて、すぐにカスタムメイドは駄目というわけではないのですが、よほど strategy

をちゃんとやって審査基準を作らないと難しいのかとは思いますが。

○村瀬委員

[Redacted]

大体どの程度の精度で、シミュレーションで予測ができればいいとお考えなのでしょうか。大体で結構ですが、もう少し精度を上げたいのだということなのか、あるいはこのぐらいの精度で、もっと適用範囲を増やしていこうと考えておられるのか。どっちのように捉えたらいいのでしょうか。

○鈴木医療機器審査第二部長

[Redacted]



ただ、今後、更に下肢のプレートとか、応力が掛かるようなものとか、そういうところに今どんどんカスタムメイド製品が開発されていますので、そのようになってきたときに、実際にFEAをどのように取り入れていけるのか、いけないのか。どのぐらいの精度があればいいと考えたらいいのかというところが、正に先生がおっしゃるように、我々は悩ましいと思っています。そこについて、先生方の御意見を拝聴したいと考えている次第です。

○和田委員 機械工学では、ここは非科学的に安全率というので逃げてしまうのですが、これはその考え方があるのかどうかは、私はよく分かっていないのです。ただ、安全率も信頼性工学的に、ちゃんと科学的に考えようと思えば、荷重の不確定要素、材料の不確定要素。そういう不確定な要素を全部出してきて、それぞれにどのぐらいの幅があるかを考えて、結局掛け合わせて、安全率を2に取るか、3に取るかということができてくると思うのです。そういうプロセスをやるかどうかということなのですが、これは実際に体内に入れたときにはどのぐらいの荷重が掛かって、どのぐらいだったら安全だということを考えて、基準値として考えておられるのか、それとも実機試験でこのぐらいの値が出ているから、もう今まで通っているから、あとは体の中でどう使われよう関係ないと。体格の大きな人でも、小さな人でも、同じような扱いで考えられているのか、どうなのですか。

○医療機器審査部(郭) これは大体、最初に試験をしたときは、例えば文献値などで、体

内に入れたときにどのぐらいの荷重に耐えられるかは基準値としていて、その次で開始された製品については、同じ使用部位であれば、前の製品と比べて同等であれば大体いいでしょうと、企業は大体こういう考え方をしております。

○堤委員

先ほど安全率の話が出ましたが、我々も疲労強度をばっちりとしんなに  
出せるわけはありませんので、安全率は当然入れて出すようにと。もち  
ろん、これは規格そのものの中に入れるのではなくて、アペンディクス  
として付録に推定をするときの根拠みたいなものを、経験則と安全率を  
入れましょうということで、それをクリアした場合が実機試験をしなく  
てもいいでしょうと。 [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

先ほどレーザーマーキングですら折れる。そういうケースも実際ありま  
したので、ノッチ・エフェクト、熱効果、製造プロセス、そういうもの  
は非常に平滑なもの、単純なもの、実際にそれで実機試験もしたものと  
合わせるということを前提にして出さなければいけないと当然思います。  
それで、そうしております。

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

使用ソフトウェアがこれが本当に正しいのか。自分が作った、そのメー

カーが作ったプログラムなのかどうかとか、いろいろあります。それが全て悪いわけではないのですが、FEA の計算で学会で出しているような標準モデルみたいなもので、1 回それを解いてみなさいと。そのときの値の妥当性を見なさいということが1つ。それから、いろいろな解析条件がありますが、メッシュ割りなども標準モデルの作成を提供して、それでメッシュ割りをして、うまく解が出たかどうかを見なさい。それから、メッシュ割りを変更しなさい。その傾向で推定をしましょうということ、これは規格の中で案に入れております。まだ完全に ISO に通っているわけではないのですが、賛成国は非常にたくさんあります。ということで、ますます改良していく必要はあると思うのですが、なるべく活用できる範囲でしていただきたいと思っています。

○太田委員

先ほど堤先生のおっしゃられたことのもう1つに、市販のソフトは解けることがすごく重要な形で、残差が結構甘い状態で、デフォルトが甘い状態が入っていたりする場合が見受けられるので、残差をどこまできつくして皆様が解いていらっしゃるかを見られるのは大事なことかと思えます。

○姫野委員

これまで御説明があったように多分カスタム製品というか、患者の骨の形に合わせた製品を個別に作っていくというのはこれからの流れだと思いますし、そのような場合で、いちいち疲労試験をやるのは現実的ではないので、なるべく FEA 解析を使ってやるべきだと思います。それも、なるべく迅速にです。そのときに、これまでの工業製品で不良が起きたときは、ほとんどの場合、製造工程に問題があった場合と、デザインの問題は、結構、ここに応力集中があるのかというのが分からないときに、そのメッシュが粗くて、応力集中が結果的に解けていない。あ

るいは最大応力値が相当誤差がある。先ほどの場合など、多分そうです。  
メッシュが粗いから低めの値しか出ていないということだと思っ  
特に製造工程は別に押さえるとして、計算方法に関しては、静的な計算  
の場合はメッシュの分割の仕方がキーになるように思いますが。

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

○村瀬委員 近年の CAD モデルをそのまま変更してシミュレーションにしたデータなどのソフトウェアの場合、先ほど姫野先生などのお話も出たりしましたが、要素の分割の説明が全部ない、あるいはシミュレーションの結果に至るまで要素のメッシュは分割されていないので、アウトプットが出力されるのですが、画面のところで省略されて。こういう報告のときは、幾らぐらいの要素で分割されているかとかいうのは、今、出力はされているのですか、提出というか。

○姫野委員 最大値だけです。

○村瀬委員 今は最大値だけですか。だから、どのようなメッシングをしたかとかいうのは、今は全然ないので、そこを規定したいというのも中にあるわけですね。

○姫野委員 メッシュをだんだん細かくしたときに最大値がどう変化してゆくかを出

せるなら出してほしいですね。

- 松本部長 厳密にはコンバージェンスをちゃんと見ておかないと、どこで計算しているのか分からないですよ。

- 医療機器審査部(郭) 今までそこまで詳細のメッシュの切り方とか確認していないので、ありがとうございました。

- 松本部長 ほかにいかがでしょうか。材料の強度を計算するのに、実はバウンダリコンディションで全然違いますし、生体内に付けられて、そのときの応力の分布なり、骨との力の掛かり方とか、考慮することはものすごくいっぱいありますよね。簡単に、これを曲げて折れるかどうかというのだと、ほとんど合うと思うのですが、本当は姫野さんがやっておられるような大規模な計算をやってみて、本当に生体に付けられたときにどういう応力条件になるかということも、一方ではちゃんと計算されて、それがこちらの PMDA の審査に生きてくるような環境を作っていないと、遠い将来はそういう方向に行くのだと思います。もう1つ、実際に使われて、それが事故が起きているとすると、どういう事故だったのかということも全部アーカイブされていて、将来それをどう解析していくかということも極めて重要になりますので、両方から攻めてきて、本当に合理的な製品ができてくると、そういう方向性を科学委員会で提案できると一番いいのだと思うのですけれども。

- 和田委員 そういう意味では、基本的にシミュレーションの考え方がコンセンサス

があったほうが良いと思うのです。単に理論の数学で表された数式を解くという、1つの答えを求めるというだけではなくて、シミュレーションというのはやはり試行錯誤のツールだと思います。1つずつの答えはそれなりにその条件の下で正しい答えを出している、エビデンスの集合体が出てくるとは思うのですが、ただ、実際の現象を表すかどうかは保証ができていないところに、問題があるのだろうと思うのです。そういう意味では、計算ですから、どんどんシミュレーションで試行錯誤させて、先ほど出てきたような危険な状態を見つけるとか、境界条件、適切なものを見つけるとか、そういった努力が必要で、1つ計算したからこれでいいだろうとかいう問題ではないように思うのですけれども。

○松本部長 そのとおりです。

○山根副部長 逆に審査のルールの方から気になる点なのですが、審査基準みたいなもので曲げ強度だけを評価しなさいという法律の条文があって、ところが申請者に「ねじりも何もかも考えた生体境界条件を全部網羅して、その解析が適当であることを述べよ」と言っても、「私は何とかというルール、JISなり何なりに準拠して評価するだけで、それ以外の生体境界条件は necessary とは認識しておりません」という評価をしたときに、「違う、やりなさい」と。「やりなさい」と言えるのは誰なのだろうと。科学委員会だったら言えると思うのです。「これ、曲げだけじゃ駄目よ。ねじりもやりなさい」と科学委員会は言えると思うのですが、どういうロジックでいくのですか。専門協議か何かで言わないと駄目なのではないか。

○吉田事務局長 これは私的な見解も入るかもしれませんが、例えば科学委員会でそのような評価の仕方をするべきであるという基本的な、科学的にはそれもや

るべきだという御提案、御提言なりいただければ、審査のほうでどのようにガイドラインとか留意事項の中に反映させるかという、その次のステップが多分あるのだと思います。そこで反映させて、その後、申請者に具体的に指示を出していくという形になるのだろうと思いますので、一旦ここで御提言いただいたものを、審査当局、厚生労働省のほうでも一応そこまで求めるべきだということでオーソライズしていただければ、堂々と審査のほうも要求できるようになるのかと思いますので、まずは科学的には本来どこまで求めるべきなのかどうかという、純粹に科学的なところで御提言いただければよろしいのではないかと思います。実際にそれを審査の段階でどこまで求めるかは、厚生労働省とも相談しながらという形になるのかと思うのですが、事務局的にはそういう理解です。

○堤委員

先ほど部会長がおっしゃったように、破損例とか事故例が唯一の根拠といますか、JIS にしろ ISO にしろ、医療機器の器具のよって立つところというのはどこだろう。使われ方にいろいろな条件がありますよね。そうしますと、事故があった場合を解析して、それを集積してということになります。ですから、今の既存の市販製品がうまくいっていた。その範囲で実験をしましょうということしか、ほとんどないのです。ですから、カスタムメイドみたいに今までなかったものを作る場合どうするのだというところに切り込む手段として、いろいろな科学的手段の1つとしてFEAが有効に使われるといいなということです。やはり欧米のように、日本のPMDAも事故例を一生懸命集積していただいています。それを解析して公表するような、あるいはみんなで衆知を集めるような工夫が必要になるだろうと思いますね。

○松本部長 非常に重要な御指摘だと思います。



○岩崎委員　やはり実験も解析も、全てが境界条件に依存するわけです。今の山根先生のお話でも、生体の中でどういう力が掛かっているのか。それも多分、医療機器によってどこまで求めるかというのは結局変わってくるので、最終的には個別になると思うのですが、全体的には境界条件が全てで、そのときにFEMでどれだけ合うかというのは、純粋に離散化だったり、方程式に何を选ぶかとか、そういうところに依存するだけで、出てくる解析はその条件の下では正しいので、計算の中の境界条件、例えば式の選定だったり、モデル離散化、いわゆる模式例とかそういうところを选ぶのは、それで決めていけばいいということです。あとは、臨床でどのぐらい力が掛かっているというときに、カスタムメイドの場合は閾値という概念を入れるのかどうか。ここをクリアしているといい。それは多分、臨床のデータで、ある力を加えたときにすごい破損が起こりやすく、それに対してある安全率なり、このぐらいの値より低ければいいですという決め方をするのか。今日はいろいろな話題が入っていましたので、どういうものに対してどういうアプローチをするかというのを整理すると、少し進むのかと思います。

○松本部長　はい。まだやりたいことはいっぱいありますし、問題点も随分出てまいりましたので、岩崎先生がおっしゃったように、少し整理させていただいて、この論点をもう少し整理した上で、また議論していただければと思います。ちょっと時間も過ぎてしまっておりますので、今日の議論はこのあたりにしたいと思います。議題は以上です。事務局から連絡はありますでしょうか。

○吉田事務局長　事務局から、1点です。冒頭、資料4-1は回収いたしますというお話をさせていただきましたが、今一度、右上に氏名を記入いただきまして、

これから係員が回収しますので、御協力をお願いします。それに関連してですが、本日の議論については、議事録として公表させていただきます。その際、本日、資料 4-1 に基づいて、かなり活発な議論がされたので、いわゆる企業秘密といえますか、機密情報に関連した部分については、公表に当たりましては、部会長とも御相談させていただきながら、一部マスキングをするという形でやらせていただくことになると思いますので、その点もあらかじめ御了承いただければと思っております。次回の日程については、また追って御連絡いたします。以上です。

<閉会>

○松本部部长　それでは、本日はどうもありがとうございました。非常に有効なディスカッションができたかと思えます。今後ともどうぞよろしく願います。