

第3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27年2月25日(水)

10:00～

場所 PMDA会議室1～4(6階)

<開会>

○松本部部长 おはようございます。定刻前ですが皆様おそろいでございますので、第3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。お忙しい中、誠にありがとうございます。

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いたします。

<委員の出席状況の報告と資料の確認>

○吉田事務局長 委員の出席状況からご報告いたします。当専門部会は、科学委員会の親委員会からご参加の先生方も含め、総勢 19 名の委員構成からなりますが、15名の先生にご出席をいただいております。

続いて、配布資料の確認をいたします。クリップで留めてあるものとして、座席図、資料取扱区分表、議事次第とあります。議事次第の裏面に資料目録があります。

資料1は、堤先生からのプレゼンの資料です。そのほか、参考資料として1枚付けています。これは8月の第1回の当部会の議論をまとめたもので、今後の進め方についてまとまっておりますので、参考までにお付けしています。そのほか、FDAのDRAFT GUIDANCEをお手元に別途お配りしております。さらには、委員名簿もお手元にあるかと思えます。資料は以上です。本日の資料については、すべてお持ち帰りいただいて結構です。不足等がございましたら、お申し出いただきます。よろしいでしょうか。

<議題1：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をめぐる議論の動向等について>

○松本部部长 議事に入ります。議題は、「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をめぐる議論の動向等について」です。前回は、姫野委員、東藤委員より、整形外科分野における、実際の応用事例についてご紹介がございました。今回は、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をめぐる最近の議論の方向ということで、まず堤先生からご紹介いただき、ディスカッションをしたいと思います。堤先生、よろしくお願いたします。

○堤委員 この20年ぐらいをかけて、国際規格の中で有限要素法をいかに利用するかという作業を行ってきましたので、そのレポートを行いながら、皆様のご意見をいただき、よりよいものにしていきたいと思っています。

今日準備しているスライドは、基本的にはお手元にお配りしている、人工関節学会でおまとめになった東藤先生の資料で、東藤先生がうまくコ

ンパクトにまとめておられるので、エッセンスはこの中にまとまっています。ですけれども、できるだけ今までの経緯と言いますか、どういう状況にあるかということ、この図 1 枚にまとめてみました。

これは医療機器と有限要素法との史的で、私なりの考えでの歴史的背景で、もっと正しい背景があるかもしれません。

発端は、1990 年代の頃から、ISO の中の専門部会ですが、私は TC150 という外科用インプラントの専門部会、そこに sub committee4 という人工関節を扱う小委員会なのですが、hip joint の stem の疲労規格というのを盛んに論じていたのです。今でも論じています。

そのときに行っているのは、すべて実物を使って疲労試験を行うという試験規格が、ずっと議論されていたわけです。体重の 5 倍ぐらいをかけて、500 万回折れなければいいだろう。その根拠というのは、従来の欧米の人工関節がその試験をして折れないからということで、それで不具合がないから良いではないかということなのです。

それも市場において安全であるということが確保されているということが根拠なのですが、では、その荷重が、患者さんの荷重を入れればいいのですが、ざっと丸めて、欧米人の平均体重の 70 kg 以上を加えて、その当時で 250 kg、その 5~7 倍ぐらいを掛けて、500 万回行う。そうしますと、日本人用の小さな hip stem では、ことごとく折れてしまうわけです。

そういう絶対体重的なものをかけて 500 万回ぐらいやるというのは、おかしいのではないかということで、適応を考えて、本当は応力解析をすべきではないかというのが、私のその場での発言だったのです。

そうしたら、日本人などの小型の人工関節はどういう規格をすればいいのだ、いくらの体重でどのぐらい持てばいいのかというデータを出せという話になり、ちょっと待ってほしいということで、なかなかメーカーの方々からもデータが出なかったものですから、小型 stem だけは特例にしようという、但し書きが付いたのです。その頃から、何でも実験主義ではなくて、数値解析を判断基準の 1 つにすればいいのではないかということ、絶えず訴えてきたのですが、なかなか突破口が開けなかったということです。

2003 年になり、NEDO が人工股関節系のインプラントに関するシミュレーション技術について補助金を出してくれましたので、そこで有限要素法を外科系のインプラントに応用する試みというか、規格化を考えようということになりました。

それから 1 年後に、アメリカの ASTM/F04 というのが医療機器の部会なのですが、そこで有限要素法を metallic orthopaedic implants というこ

とで、金属製の整形外科系のインプラントということに有限要素法を応用しましょうというのが、提案され始め、そこに私も参加して、日米共同で規格案を作りませんかということをお願いしました。

そこで出たのが、人工股関節の stem の強度解析なのです。そうこうしているうちに、ASTM の F04 というのは、もちろん工業界全体のことも扱うアメリカの標準規格なのですが、F04 の委員長は FDA の人工関節系の部長が担当しています。ですから、FDA と ASTM はかなり密接な協議をしているところです。

FDA の委員長は、有限要素法で扱うことについて、初めは反対の意見が非常に多くて、どのようにしてバリデーションを取るかとか、制限をどのぐらい設けるかということに、非常に厳しい意見でありました。

だいが、もたもたしているうちに、日本は日本で進めたいということでやってきまして、2005 年から厚労省と経産省が合同のワーキンググループを作られ、審査ワーキンググループのほうに私も入れていただいて、次世代医療機器評価指標検討会という中に、TaskForce としてコンピュータシミュレーションのものを作っていただきました。

そこで、NEDO と今の審査ワーキンググループとの間で、色々すり合わせをして、規格案を作っているうちに、厚生労働省が人工股関節技術評価ガイドラインというのに、コンピュータシミュレーションを従来の試験法に加えて、そういう考察をしてもいいというガイドラインの案を作っていました。

人工股関節だけではなくて、有り難いことにいろいろな人工関節にも適用してもいいですということで、これは認可のガイドラインではなくて、評価するためにそういう資料を有効に使ったらいいですよというお勧めをいただいたわけです。

2009 年に JIS 化できました。JIS と言いましても、technical specification、T0013 というのに登録をいたしました。これがなかなか今は手に入らないという話を、先ほどお聞きしたのですが、お配りしたいと思っています。タイトルは「数値シミュレーションによる金属製人工股関節・大腿骨ステムの疲労強度評価法」というものです。

JIS 化したものですから、それを受けて ISO に自信を持って提案いたしました。最初の投票は、10 か国以上の賛成票が出まして、前進することになったのですが、今は頓挫しています。それはアメリカの反対で、何を反対するかというと、応力評価はいいけれども、私たちが足を進めすぎまして、疲労強度解析評価まで踏み込んだものですから、そこはちょっと飛びすぎではないかというのが、基本的な反対の意見です。

その背景は、先ほどから ASTM で規格化を進めているというのを、反対が FDA であったのですが、2013 年によくまとまり、ASTM の F2996-13 という、2013 年に発行した有限要素法による Non-modular Metallic orthopaedics hip femoral stems ということで、これは疲労が入っていないのです。いわゆる弾性解析で応力評価をしましょう。それについては、今まで ISO でやっていたような疲労の実験に対応するのを有限要素法である程度見積ることができるのではないかというのを出してしまったのです。

もともと私は、疲労解析まで一足飛びにいかなくても、弾性解析だけでも、有限要素法を使った医療用具の強度解析を取り入れてほしいなというところだったので、それを ASTM ではもう実現してしまったというところでは、別に人工関節だけではなくて、ASTM では、ほかにも有限要素法を使うのはもちろんあるのですが、FDA が大きく踏み込んだ一歩だったわけではあります。

今日、先ほど英語の FDA のガイドラインに対する意見書を集めているというのが、ここにありますが、そういう動きで、これも 2014 年ですから、2013 年の末にこの stem ができて、2014 年の正月にやっていますので、その辺はかなり雪解けが始まったのかなという感じではあります。

東藤先生の所の九州大学応用医学研究所の集会で、どういう状況であるかを説明したスライドなのですが、2007 年ですから、もう 7、8 年前の古いものですが、内容は同じことです。ご紹介します。

そのときに、経産省と厚労省のワーキンググループの TaskForce2 ということで、私が主査で、東藤先生、名古屋大学に移りました村瀬先生が入って、規格案を作ったわけではあります。

これが、本当に日本で stem が折れることはあるのだろうか。疲労解析、疲労実験をしていますが、そのような不具合例があるのかどうかということなのですが、あまり私も詳しくはデータを持っていないのですが、アメリカで 1992 年から 2001 年、10 年以上前の話ですが、その 10 年間に人工関節系の不具合例が全部で 1,600 件あった。その中で破損例が 45 件で一番多い、その破損例の中で一番多いのがネック stem である。stem の中でも、特に 146 件の stem の破損があるのですが、ネック部が多くて、ほかに色々な遠位から中間位置までばらついていますが、ネック部が非常に多いと言われていました。

ネックの話は別個の規格があるのですが、今、論じているのはこちら側で、stem の途中で折れている。stem の長いほうの軸が折れている例が結構あるので、欧米では問題だと。

これが日本では、2006年の厚生労働省の報告では、4件しかないというか、4件あったということです。そういう形で、こういうところで折れているのがあります。これがネック部で折れたもの、stemで折れたものというわけです。

日本では、どちらかというところ、こういう医療機器が折れるというよりも、医療機器の周りの骨が溶けてきて、緩んだり、脱臼を起こしたりという現象で、こういう大腿骨の中心に入れたはずの人工関節が、stemがほとんど外に飛び出している、あるいはここで膨みを持ちながら移動している。ひどい場合には、脱臼と、カップ側が寛骨臼を飛び出して腹腔内に飛び出すというケースも多くはないですが、どちらかというところ、そっちのほうが起こりやすいということで、今日の話は、本当はデバイスの不具合例を中心とした規格化なのですが、それを受け止める生体側の問題というのも、非常に問題であろうということが、将来的には、どこまでPMDAさんなどが厚生労働省側に責任を持つかということになるかと思うのですが、取りあえず、今日はデバイスについての話に絞りたいと思います。

それで、有限要素法を使う前というか、今、許可されている疲労寿命の推定というのは、どのようにするかということです。ここに人工股関節のstemが埋められているのです。骨頭部を押し付けて、サイクルをかけて、500万回で折れなかったら大丈夫と。荷重は2,300KNということで、500万回かけましょうと。

そうすると問題点は、実験時間が非常に長くかかる。これをものすごく速いスピードでやれば短時間になりますが、人間は歩行サイクルがそんなに速くないです。しかも、あまり速くしますと熱を持ちますから、熱の効果が出たりして、あまりよくないということで、1Hzぐらいでやっているのですかね、それが一番速いです。どちらにしても費用が高い、それからデザインを少し変えるごとに、実験を必ずしなければいけないということで。すぐに折れたら早いですが、500万回やろうとすると大体1、2ヶ月かかります。ですから、非常に費用も高いし大変だというのが、メーカー側の苦情です。そのうち、こちらの試験機のほうが疲労を起こすと。試験機の設計もなかなか難しいのです。

それで、疲労の実験の条件ですが、これは1つの例です。こういうものを、体内に埋め込むときに使うボーンセメントで固定するというのです。必ずしも、この頃ボーンセメントは使わないで、セメントレスのものもあるのですが、とにかく固定条件としては骨の物性に近いというか、そういうボーンセメントで埋めましょうと。

角度は、長軸に対して 10° 、それを横に倒して 9° です。何でこのようにややこしいことをするかというと、前は横に倒すのはなかったのですが、横に倒してねじりの効果を入れたら、臨床でも折れるケースに近いものが出てきたということで、少し複雑になったということです。

それから、どうしてここで埋めるのか。本当は患者さんの中では、このショルダーの部分まで埋めているはずなのに、どうして剥き出しにするのかという問題があります。これは、当然ここで固定していますから、ここで折れるに決まっているのですが、そういう事例が多いからということなのです。ネック部で折れるのは、実験はここまでボーンセメントで止めて、疲労を行います。そうしますと、もちろん固定部で一番応力が集中しますので、壊れることがあります。

今 80 mm の長さで固定するというのと、0.4ct、ボールの中心からチップまでの間の 0.4 割のところまで止めましょう。どうしてそれがそうなるのかというのも、全然科学的には理由がありません。

どうしてかということ、先ほど骨の中に埋めて、骨の中でセメントが崩れたり、骨が吸及されたりしてグラグラになる。そうすると、固定条件がショルダーではなくて、下のほうに行くではないかと。そういうときに折れるから、その条件を比較的臨床の破損例の多い 0.4ct にしましょうというのが、コンセンサスです。

そうしたら有限要素法でやろうではないですかということで、ラウンドロビンテストを国内で行い、色々やっていたら、これはほとんどアメリカのやり方と一緒に、合わせて、両方で共同試験をしましょうということなのです。

そうしますと、ネック部ももちろん応力が高いのですが、埋め込んだところ、固定位置のあたりが、京都大学、九州大学、近畿大学、メーカー等ということで、4 か所でやったのです。ほぼそろって答えが出ています。

アメリカでは、Stryker、Zimmer、Nephew とか、6 チームが参加して、データを出しました。ほぼ有意差なしということで、かなり有効な数字が出るのではないかとということで、前へ進めましょうと言っていたのですが、FDA のグッドゥ部長がなかなか首を縦に振らないということで、検証実験をいろいろとやったわけです。

1 つの要因は、メッシュの粗さによって答えが違わないかとか、有限要素法を使う上でのいろいろな問題を探りましょうということなのですが、細かい話は別とします。

では、有限要素法を使うユーザーにとって、何を押さえるべきか、押さえるポイントを 3 つほど作りました。1 つは、国際数値実験の

International Association for the Engineering Analysis Community という国際学会で決めたベンチマークテストで、有限要素法のプログラムのソルバーの精度を確認しましょう。これは理論学会がきちんとありますから、それに合う結果が出ているかどうかという、ソルバーのテストをまずやりなさいということで、別にこのモデルを使わなくてもいいのですが、そういう学会で提唱しているベンチマークテストをしましょうということなのです。

それから、その次が、先ほどメッシュ割りの問題が出ましたが、メッシュ割りを細かくする場合の答えの変動のあり方を確認しなさい。落ち着いているかどうかということです。どんどんメッシュ割りを細かくすれば、精度は上がってきますが、大変な解析時間がかかりますので、できるだけこういうピラミッド型のメッシュではなくて、他次元の要素を使いましょうとか、そういう解き方による影響を見てきたりしました。それが2つ目です。

3つ目が、標準の人工股関節の数値モデルを提供し、それをあなた方で解きなさい。それは私たちが求めた値とあまり誤差はないですかというような、確認をしてもらうということで、ベンチマーク、メッシュ割りの粗さのやり方を習得する、標準モデルを使いましょう。

それで、ここの比較的真ん中のあたりで止めても、ネックで折れることもあるのです。応力解析はどちらも応力は高いのですが、ほぼ同じのときがあるのですが、やはり固定部で折れることのほうが多いです。

そういう実験結果も出して、応力がボールの接点のあたりで高い、ボールを外すと接置部分の境界部に応力が高いです。それから、固定部の近傍が高いというのが分かります。

実験をやりますと、これは素材だけを疲労試験をして、疲労強度をある程度煮つめたというところです。繰り返し指数をどんどん大きくしていても折れない限界を疲労強度として認めましょう。これは普通の話です。曲げ実験で、曲げ疲労です。

残った課題としては、解析ソフトの正確性、いろいろなソフトが市場に出回っていますし、自分で作る人もいるだろうし、その信頼性をベンチマークテストで十分ではないか、クエスチョンマーク付きですが。それから、モデルの妥当性を確認しましょうということですが、メッシュ分割だけではなくて、人工関節を作る上での材料乗数がきちんと使えているかどうか、形状の表面をわざと粗くしたものはどう扱うのか、境界条件としてセメント固定なのか、周囲が骨で止まっているのかを、本当に代用できているのかの確認をしたいというところなのですが、ほぼ

いけるのではないか。

有効性は、費用実験等 1 回試してみましようということでやりますと、お手元の資料で人工関節学会を短時間でまとめていただいたのが、2 ページ、スライドは 4 です。有限要素解析をした結果をどう疲労に評価するか。実際にこれは弾性解析であって、疲労解析ではないのです。ですから、疲労解析に飛び越すためには、どういう指標を使えばいいかというのは、ものすごく議論のあるところなのですが、ある程度推定ができるのではないかということで、色々なものを探したのですが、これは機械学会で便覧に載っている、アメリカ人の疲労強度を弾性応力解析から推定するという指標です。これは、これだけでなく、他のもので使っていただいてもいいのですが、解析から出てきた値から疲労解析の危険度を見ようというわけです。

それを適応したのが、4 ページの上の図 7 です。これでは、実際に疲労試験をやった結果、青の 2.3kN をかけて、横軸の 5 掛ける 10^6 を 500 万回かけて折れなかったというのが、実際には評価指標 1 から下で、安全であると。1 から上はほとんど折れています。というのは、どういうことかという、荷重を上げていったわけです。そうしますと、疲労寿命が短くなってくると。1 を境に、上と下とで安全性が評価できるのではないか。ただ、1 というのがあまりにも厳密な言い方をするので、0.9 ぐらいにしましょうかと。0.9 に近付いたら、有限要素法だけではなく、危ないから実験を繰り返して、あるいは設計を変えなさいという指標を提供したらどうだろうかというのが、JIS で言っている我々の主張です。

もちろん、1 を超しても壊れていないのもあるのです。ですから、この評価指標は安全側ではあるということで、少しオーバーに注意しましょうというようなことになるかもしれません。というのが結論で、そういうものを是非評価に使っていただければ有り難いというのが結論です。以上です。

- 松本部長 ありがとうございます。それでは、ご質疑をお願いいたします。コメント等ありませんか。
- 山根副部長 先生、ありがとうございます。今日のお話はもちろん製品そのものの静強度であり、動的強度であり、主たるターゲットのところですが、お話の中で、製品が生体側に及ぼす影響みたいなものは数値解析できるものなのでしょうか。
- 堤委員 それも色々な手法があるかと思いますが、私が今まで研究生活で情熱をかけてきたのはそちらで、生体側がいかによりモデリングを力学的に惹起されるか。その過程をシミュレーションしたいというのが研究の主たる

ものでした。今日は出しませんでしたでしたが、人工関節のステムがどんどん骨に食い込んでいって、揺らぎをする、ルーズニングを起こすというシミュレーションを長年やってきています。それは人工関節の設計によるものなのか、生体側のそれもあるのでしょうか、それを規定するため、デバイスを規定して、そういう緩みを防止するようなどころまではまだまだ時間がかかるな、検討が必要だなということで、まだ踏み込んでいません。

○岩崎委員 大変貴重な話をありがとうございました。私は初めてこういう話を聞かせていただいたのですが、2つありまして、1つは先生のおっしゃられている静的解析で、あるデザインをオプティマイズするとか、そういうところはこの式を見ると、これは基本的には航空業界でも広く使われていたグッドマンストレスをあらわしているものです。でも、その中の式の展開はそれぞれ議論があるかもしれませんが、それを使ってよりデザインを良くするには非常に良いと思います。

一方で、何を論点に置くかだと思います。審査の観点からすると、先生が最後に3つまとめられた2点目に、例えば熱処理とか表面粗さは、物質的にはそういうところから破壊が起こるといのは広く認知されている工業界のことで、そういうところはいかんともし難い所も現実にはあるのかなと思います。安全係数を入れるなり、そういうアプローチしかやりようがないかなと思ひまして、実機をゼロにするというのは、そこがFDA といつか、先ほどの ASTM との論点なのかと思ったのですが、そんな理解でよろしいのですか。

○堤委員 そうですね。そのとおりです。できるだけ対象を限りましょう。非常にシンプルでそういう凹凸のないもので、形状変化も少ないもの。熱処理の過程も入れ込んだ試験片を使って、応力強度といつか、疲労強度を決めましょうということなのです。ですから、今はものすごくシンプルなものしか使えていません。ですが、有限要素法も色々な手法も改良がありますから、凹凸も含めて、いくらでも改良の余地はあるのでしょうか、まだまだそこへ行くようなスタートができる土壌ではないといつか、まずシンプルなところから行きましょうということなのです。

○岩崎委員 私たちも違う領域なのですが、例えばステントの評価をするのに、例えば、同じ SUS316L でも、コバルトクロムでもいいのですが、熱処理の仕方や表面仕上げの仕方で残留応力が違つと、実機でもデータが異なったりするのです。すべてを実験でやる必要はないと思いますが、最終製品での評価は何かしらの担保がいるのかなと思います。せつかくですので、教えていただきたいのですが、股関節の領域だと、第

一主応力で評価するというの一般的なのですか。例えば、こういう領域だと、ミーゼスの相当応力とか。

○堤委員 私も相当応力のほうがいいと思います。わざわざ捻りを入れたのは、せん断のこともありますから、引張応力だけでは駄目だろうと思いますが、結果は割合近いというので安心したのです。

○岩崎委員 複合的にしているということですね。

○堤委員 はい。

○岩崎委員 分かりました。ありがとうございました。

○堤委員 それから、凹凸の問題、プロセスです。そういうところは本当に難しく、少なくとも非常に単純で、こういう解析をしても危ないものはもっと改良しなさいよというスタートポイントになるのです。ですから、これで有限要素法をやったから全部行けますよという話ではなくて、少なくとも Worst Case をこれで見ても、非常に危ないというのなら設計を変えなさいというのに使っていただいたらと思います。

○菅野委員 大阪大学の菅野です。山根副部長からお話があったのですが、この FEA を何に使うかで生体側の影響まで見て安全審査するのか、あくまでも機械的な強度というか、疲労破損のリスクを排除するために使うかというところで、たぶんであれば前者の生体反応を見たいというのは皆さんの思うところではないでしょうか。

現実的に整形外科の大腿骨のインプラントで、いわゆる応力遮蔽という現象が起こっても緩みにはつながらないというのが、多くの論文で報告されています。当然大腿骨近位の骨が痩せてきて、高齢になったときに転倒とか、ぐっと力が入ったときの剥離骨折は起こり得るし、そのリスクは応力遮蔽で少しは高くなると思いますが、応力遮蔽はステムの緩みにつながらない。応力遮蔽が起こるということは、よく固定されている裏返しであると考えられているので、骨の側も見るとするのは臨床的興味をあまり引かないかなと思います。

堤先生も言われましたが、このシミュレーションをどのように PMDA の審査に使うかというところを、私も明確に教えてもらいたいと思うのは、実機テストをするとコストがかかって、薬事申請の経済的重荷になり、メーカーが難しい態度を示すかもしれないということで、現時点的には堤先生が頑張っただけで色々スタンダーダイゼーションされていますが、FEA から計算される強度の絶対値を信頼するのは難しいとしても、相対比較では Worst Case シナリオを引き出して、その実機テストが大丈夫であれば、すべて承認しましょうというのが、今されているところだと思います。現実的に規格にないような新しい短いステム、ストレスシールド

ィングを少しでも軽減するために、短いステムが出てきたときに、現行の薬事承認されたステムのデータを参照して、審査できるかが、分からない部分です。

堤先生もおっしゃいましたが、ステムをセメントで固定している規格はあるのですが、どこで固定するかによって結果は異なります。すべて同じ部位で折れているわけではないのです。先端で折れることもあるし、もっと近くで折れることもあろうかと思えます。ステム折損リスクの高い部位を評価するときに、ISO や ASTM 規格を参照して今はやっていると思いますが、もう少しバラエティに富んで考えなければいけないことと、ステム長を限界的に短くしていったときの審査に使えるか。それから将来的に FEA は信頼性があるのだったら、カスタムメイドが患者の形状に応じて 1 個 1 個実機テストするよりはコストを安くできるようになるかというところが課題なのかと思えますが、これをどのように使おうとしているかということもお話いただければと思います。

○山根副部長 私はお答えする立場ではないのですが、先生が非常に良い総括をされまして、私は実はそういう議論をしていただきたいと思ったポイントをズバリとご指摘くださいました。そういうことで、確かにこの専門部会は非臨床評価ということで静的・動的な強度を評価するためのワーストケースを見つけて、パラメーターをちょっと振っただけで安全側になるのだということを立証するため、1 ヶ所だけ試験をすれば膨大な数の疲労試験ができるという効果はもちろんターゲットにすることは間違いないと思います。ワーストケースを見つけないというのは非常に重要な数値解析の役割であろうというのは同意いたします。

先生が後半にお話された生体的反応は私もお話をしかけてしまったのですが、この専門部会の主目的は非臨床評価の応用に関するということで、メインに掲げられるものではないし、先ほど堤先生が言われたように、生体側の反応というのは、まだ研究的なファクターもあると。そうすると、どのレベルで私たちは議論を持っていけるだろうかということを考えるのです。あまりリスクなことを言ってもいけないのですが、審査基準というものには盛り込めないかもしれないが、ガイドラインみたいな割合、法律的なものではない。ガイドラインというのは法律の外なのです。そういったところで今後考えるべき課題ということで、この専門部会でも何かご意見を残していただいたほうがいいのではないかと思います。佐久間先生などもご意見がありましたらお願いいたします。

○佐久間副本部長代理 おそらく現状では科学的に見て、先ほどの熱処理の問題など、ま

だ考慮されていない課題や固定の方法をどのように定めるのかという問題もあります。このような限界があるとしたときに、数値解析でできることは何なのかということをもとめることが必要なのですが、今後、学術の発展を考えると、少し検討でき得るが、まだ基準とはならないけれども、より安全な製品開発を考えるときに、解析をしておいたほうが良いものがあれば、指摘しておいていただくことは、とても良いことなのかと考えております。

過去の数回の議論を聞いていますと、後半やるべきことかなと思っていましたが、数値解析手法をどこまで使っていくのかということは考えておかないと、色々な思いが出てきてしまうと思います。これらの点についても後半は少し議論していただければと思います。

○岩本委員

科学委員会委員で整形外科医の岩本です。私は人工関節の専門家ではありませんが、人工関節が破綻するということを考えた場合、確かに山根副部長がおっしゃったように、生体側との関わりという問題があると思います。

なぜ破綻するかというと、1つは人工関節材料自体の問題もありますが、他には設置位置が不適切であるがために破綻することもあるだろう。もう1つは高齢化に伴う骨粗鬆化によって骨と人工物との強度差があまりにも激しすぎて骨側が負けて破綻することがあると思います。そうすると、人工関節材料についての評価が、今はメインになっていると思いますが、将来的に破綻の原因ということを考える場合には、いわゆる設置に対する評価をどうするのか、あるいは骨粗鬆になったときの破綻をどのように評価するのか。それがこの数値解析技術等で評価できるのか。そのような観点からも将来的には検討が必要ではないかと思いました。以上です。

○松本部長

他にいかがですか。

○築谷委員

循環器病センターの築谷と申します。堤先生の長い歴史を拝聴いたしまして、非常に感服をしているところです。確認ですが、こういった数値解析技術を応用する際、必ず実験との比較というか、バリデーションと言ったほうがよろしいのでしょうか。そういったことが対象になって、試験との比較が、どの段階であれどうしても必要になってくると思います。

具体的に企業に実証のデータを出せと言っても、コストあるいは期間の問題があって、申請者にそれを求めるのはなかなか難しい局面があると思います。先生がさきほどスライドでお示しになった試験装置で使われた装置の目的自体は解析とのバリデーションにあるのかもしれませんが。

期間と費用がものすごくかかるという中身で、期間は出されたと思いますが、私どものところへも血液を使ったデバイスの試験とかを、たまに企業から移管されることもあります。確かに費用もかかりますし、血液という正体のはっきりしないものを使うこともあって、企業に自分でやれと言うのは難しい局面もあります。

この場合も同様に企業が独自に負担するのはもちろん難しいと思いますが、標準的な装置を作って、実際に数を抑えてでもやるということも、個数の面から難しいと考えればよろしいのか、その辺を教えていただければと思います。

○堤委員 費用はよく分かりませんが、基本的にメーカーは自分で負担しなければなりません。現行の審査基準はすべて疲労試験を行わなければならないということですから、自前で疲労試験機を持つか、どこかの試験機関に委託するかになるでしょうが、基本的にはそのメーカーが持っているという機械であるということになります。

○築谷委員 現時点では、少なくともメーカーが規模の大きい、小さいはともかくとして、大小にかかわらず賄っているという現状ですか。

○堤委員 実験をしなければいけないというのを、少しでも軽減したい、予想を付けたいというのが有限要素法の適応かなと思っています。

○医療機器審査第二部審査専門員 貴重なお話をありがとうございました。審査側からの観点で 1 点お聞きします。審査の過程で一番大事なものは、最低限の力 2.3KN でランナウトするかどうかということに尽きると思いますが、実際に実験されていたステムはそういう試験をクリアされてきたステムを使用されているので、2.3KN でランナウトすることは分かっているものですが、実際に 2.3KN で破断するものに関して、この T 値が 0.9 以上になることは実証されているのか。つまりは 0.3KN で破断するステムをディテクトしなければいけないのですが、そのディテクト能力があるのか、その点を教えていただきたいと思います。

○堤委員 それはやりたいのですが、そういうステムを作ってほしいと言うのも難しく、なかなか実現しません。ですが、少し荷重を上げたら折れますので、同じ 500 万回クリアするものでも荷重を上げると折れ出すという非常にクリティカルなものもあったことは事実です。折れた例を出さないと検証にはならないと言われると、そうかなと思いますが、なかなか難しいです。

○村瀬委員 名古屋大学の村瀬です。名前が入っていたのですが、このシミュレーションの試験というのは、実機試験の場合、骨頭から先端まで 0.4ct の所で止めて、おまけに 9° 傾けてこんなことを、試験をするほうにやらせるほ

うがそもそも大変ではないかという試験だと思います。

普通は真っ直に棒を立てて、そこに荷重試験をかけたりのようなものですが、わざわざ傾けて、それも軸が決まっていないところで固めて、さらに骨セメントで止めて、それで500万回やれと。そんなことをするとセメントのほうが悪く壊れてしまう。機械が悪く壊れたらどうするのかという、ちょっとすごい、要求的には高い実験だと思いますし、実験をされた方が同じ実験を5回ほどやって、安定した結果を取るかというの、実際のところ職人芸のようなことをされているのではないかと思います。

そういうのを少しでも簡単にさせたりするために、やはりシミュレーションで、このぐらいの値が出るはずだということを見せるのは、すごく意味のあることだと思いますし、役に立つことだと思います。たぶんシステムが小さい日本人体型でもっとシステムが短いもので同様の試験をやれということを骨セメントでやれば、疲労試験で500万回やる以前に、たぶんセメントのほうが悪く折れてしまっていて、試験にすらならないと思います。ですから、そういうことで評価するには、シミュレーションするのは非常に役に立つと思っています。材料的なこと、先ほど菅野先生がおっしゃり、山根先生がおっしゃった骨のほうへの影響はまた別として、こんな複雑な力学試験を代替するという点では有限要素法解析しかないのであるという感じがしています。

○和田委員 私も専門ではありませんが、昔、疲労強度も数年やっていたのですが、疲労試験をされて破面などは見られているのですか。どこまで亀裂が進展して、どこまでが材料強度的に最後にバンといったのかというのは。

○堤委員 フラクトグラフィはやっていません。そういう事例が出たという現象だけを見ているので、破壊のメカニズムまでは見ていません。

○和田委員 疲労解析になるとどこまでが亀裂進展して、どこまでが静的な荷重で最後まで行ってしまったかというのは。それでどこで押さえるか。亀裂がまったく出ないようにするのか、少し出ても止めるようにするのかとか、その辺が難しいところだと思いますが、それは有限要素法ではできないので、応力分布から推定するのが常套手段でいいのですが、今見られているのは最大応力だけで、内部に行く応力勾配が亀裂を進めるかどうかを決めてきていると思います。最初に表面と最大応力で亀裂が出ても、そこで止まってしまうと、内部へ行く応力はあまり高くないと止まるのですよね。負け疲労とか、引張疲労とか違うのが応力分布の影響が入ってくると思います。だから、得られた弾性解析を実際のものに完全に適用して理解しようというのは無理なのですが、先生がやっておられるような指標で、ある程度安全性を担保するというのは機械工学でもやら

れていることで、常套なことだろうと思います。ただ、T 値のこの式が理解できなくて、第一主応力を捉えた、せん断でいくと、やはり第三主応力の差を取って2分の1指定せん断応力の最大値を取るのが常套かと思えますし、分母の σE の評価のところもちょっと特異なのですかね。疲労強度と材料強度の和と積を捉えているという、普通機械工学では安全率というボンとやって、基準強度、疲労を取るか、静的強度を取るかを分母に置いて、後は安全率という形でやると思うのですが、その辺もどれが一番良いかというのは、もっとデータがないと検討できないことだと思います。

○堤委員

そういういわば研究の課題もいっぱいありますので、そうすると、誰がどうやってくれるのだという話になってきて、議論が全然前へ進まなくて、もちろん検討すべきことはすべきですが、ある程度規格を先に作って、いろいろな規格は全部そうですが、2年ごととか、5年ごとの見直しで改定していくというところに踏み込みたいというのが私の考えですし、諸外国のメーカーも、そういう意味ではかなりサポートしてくれています。中国も含めて、賛成意見がほとんどで、反対意見は最終的にはアメリカとドイツぐらいです。でも、1票でもアメリカの意見は大きいですから、今どういう方向に進めようかと、私ももう年ですので、新しく村瀬委員長辺りにプロジェクトリーダーとしてTC150の中で議論を始めたところ です。

○和田委員

私は前回発言させていただきましたが、段階で何ができるか。ここはグレーなゾーンか、ここはクリアなゾーンか、という意味では、この問題は工学的にある程度抑えられるところです。生体の要素が入ってくると話がややこしくなるとは思いますが、完全に応力解析はちゃんと正しく数値解析ができています。最近の応力の解析は精度が上がっていますので、正しくちゃんと使っていたら問題はないと思えますし、疲労現象をちゃんと理解するために使うというのも7、8割方は信頼が置けるのではないかと思います。それは生体が入って、今度がどう応答するかとなると、五分五分か、それ以下の信頼度しかないように思うので、まずはこういうところをしっかりとクリアする基準を作るのは、この専門部会の役割ではないかと思います。

もう1点、体の中に入ったときに環境の影響が、生体の液体成分の色々な影響というのはあまりないのですか。疲労というと、必ず環境腐蝕との兼ね合いがあって、亀裂があると、そこに化学物質が入って、より悪くするとか、何か影響を与えるというのはよく言われることですが。

○堤委員

おっしゃるとおりです。人工体液を使って、その中でどっぷり漬けて疲

労試験をするというのも色々提案されたのですが、人工体液は何がいいのかとなると、結局は摩耗テストと同じように、血清を使うことになります。血清の濃度はどうなのかとか、血清が腐ってくるのです。2ヶ月の実験をやっていたら腐ってしまっていて、そうすると、それをどうするのかとか、そんなのでごちゃごちゃの意見で、エアの中でやりましょうというのが現状です。

これは先ほど村瀬委員がおっしゃったように、500万回やるのも大変なのですが、脊椎のインプラントなどは1,000万回やろうではないかと、どんどん厳しい方向にばかり行くのです。そうすると、本当にうまい救済策というか、合理的な方法である程度推定を深めることをやったほうがいいのではないかと思います。

○菅野委員

試験回数500万回という根拠が最初に出た頃は、人工股関節というのは10年ぐらい持てばいいという時代の基準で、人間は2足あるので、1日3,000歩程度歩いていれば、1足1,500サイクル、1年で50万回、500万回やれば10年分というざっくりとした時代の基準です。今や、人工股関節というのは20年持って当たり前の時代になったときに、堤先生は「なぜそんなにたくさんするのか」と言われるかもしれませんが、問題はこの審査基準をやったときの想定シミュレーションのサイクル数は何年分を考えているのかというところは議論に入れておいてもいいのではないかと思います。

今や、工業製品で10年以上持つようなものは、そんなに世の中になくような気がするのですが、人工股関節は生体内で20年、30年と持っているという超過酷な要求度の工業製品だと思います。それを踏まえても、耐用年数をどのぐらいを想定しているかです。

もう1点は、折れると大変なことが起こる部位ではなくて、取り替えれば生体にすごい問題を残してということではないので、その辺も想定した上で、どのぐらいで折れたらある程度良しとするか。岩本先生も言われましたが、手術が下手だったら過酷な荷重条件になって、すぐ破綻するかもしれないので、そういうことも想定した上で議論をして、残しておいていただければと思います。

○竹下委員

自治医大の脊椎をやっております竹下と申します。まず人工関節から外れて、脊椎の現状を言わせていただくと、毎年新しい製品が出ます。それから、設置する条件も股関節以上に非常にバリエーションに富んでいて、その結果、何が起きているかというところ、破損が日常茶飯事にものすごく起きています。当たり前のようには起きているのは年間何千件ぐらいあってもいいのではないかとというぐらい破損があります。そういう現状

が脊椎です。

人工関節の話に戻りますと、人工関節も革新的にデザインが変わる可能性はあまりないのではないかという意識があって、今後、標準化した規格を作るときに、どのデザインまで担保しますという話があったほうがいいかと思います。材料はセラミックみたいなものだと、かなり物性が違うので、それをパラメタリーが入れられるのかは分からなかった点です。材料とデザインをどこまで担保するかという話をに入れておかないとフォーマルなものとして認めるときに、これはいいのかという革新的なデザインが出たときに、さすがにこれだと無理だという話になると思いますので、そこは議論をしておいたほうがいいかと思います。以上です。

○堤委員

それはおっしゃるとおりで、材料によって設計がどう強度を担保するかが変わってきます。今は非常に単純にメタリックで、金属で、塊でというところでやっている非常にシンプルなところですが、色々議論があって、前へ進めないというところで困っていますが、なるべく単純にしたいと思っています。

脊椎は実験そのものがかなりやりにくい不安定な支持条件ですから、そんなところこそ有限要素法を使うべきであるという議論は非常に高まっています。ましてや破損例も多いということで、TC150 の WSC5 というのが seine の系統をやっているのですが、そこが今、1,000 万回やるべきだとか、色々言っていますが、有限要素法を使おうという試みがかなり FDA も認めかけているというところです。

○岩崎委員

お話を伺っていて論点が 2 つ混ざっているのかなと思います。1 つは有限要素法の有用性です。これは静的解析で、式はそれぞれ検討があると思いますが、グッドマンストレスを使って安全かどうかを予測するというのは広く歴史があって、これはしっかり計算すれば担保できるのだと思います。

それと実際のものは、この式を見ても疲労強度を立てれば、破断強度と疲労強度はパラメーターに入るわけです。疲労強度というのは材料の成形法で若干変わります。それによって安全率は変わりますので、ここはそのもので評価するのがしっかりした評価につながります。ですから、いわゆるどういう条件が一番厳しいかを見積るのは FEM の式で十分でできると思います。私たちは実際にそういうデータを少し持っています。この方法自体は広く工業界で認知されています。これと、今の審査の話は、そういうところが議論になるとと思いますが、これだけで行くとなると、物自体の疲労強度だったり、この式を飛び越した表面処理だったりとか、

残留応力とか、そういうことも影響しますので、どこかで実機の評価は必要なのではないか。たぶんそこだけが論点なのではないかと伺っていて思いました。

○菅野委員 将来の学術的なことを踏まえての議論ということだったのですみません、長くなります。堤先生は控えめに、メタルだけに絞ったと。取りあえず FEA の標準化した基準づくりというのは、そのとおりにかと思うのです。前から堤先生にもお話していたのですけれども、脊椎などは竹下先生が言われたように、チタン合金からピークという樹脂になったり、人工関節も複合材というのが今後出てきたりする可能性は十分あります。そのような強度評価というの、FEA などが将来的には是非応用できるようになれば、さらに形状がカスタムメイドになるときのことも踏まえてですけれども、どこまで実機テストが省略できるかは興味深いところです。1 つ、大きく材料が変わるといことはまだ課題かとは思っています。

○松本部長 たぶん議論はまだたくさんあるとは思いますが、次に移りたいと思います。エンジニアリング的なセンスで材料の評価を考えたいと思います。1 つ質問ですが、実際に実験をしている条件というのは、人工関節にとって、一番シビアな条件なのかどうか。すなわち支持条件としては端をセメントで固めているというのは、本当に一番シビアな条件が選ばれているのかどうか。

それから、計算をするとすれば、この境界条件はどのように決めているのか、計算上の条件は、実験とは違ってきてしまうわけですね。

○堤委員 そこだけをお答えします。固定条件は完全固定です。そこに応力集中するから、応力評価は少し上を狙う固定位置では評価しないことになります。言わば外挿しなければいけないのですけれども、その低目になったところでクリティカルに見ようということをしています。

それから上下で軸方向に押すというのも、20 年以上前の最初の頃はありました。ですけれども、それはほとんど折れないのです。やはりチップの先のほうまで。

○松本部長 ねじったほうがいい。

○堤委員 ずうっと残ってしまってグラグラしている。そういう条件まで行くというのは、それこそ痛みとかいろいろなことで使えない条件になっていきますので、使用してもできないような実験になるからやめようということで、その固定位置だけでも、議論はこの 20 年間どんどん動いています。

○松本部長 数値計算の効果というのは、支持条件はいくらでも変えられるわけです。いろいろな条件でやって、どういう条件が一番シビアなのかというのは、計算から引き出せると思うのです。

- 堤委員 おっしゃるとおりです。
- 松本部長 そういうデータがあるのでしょうか。
- 堤委員 これは、あくまでも批判に答えるために、実験との対応を中心にやっているのであって、一番シビアな固定条件を自分たちで探さないということも、それは当然有限要素を使う上では応用範囲だと思います。それで進めております。
- 松本部長 支持条件で言うと、姫野先生などがやっているような、骨側の計算も一緒に入れて錬成解析すればいい話ですよ。
- 姫野委員 そうなります。たぶん個体差があるだろうから、規格とか。
- 松本部長 個体差はいろいろなデータを振ればいいわけです。期待しております。
- 岩崎委員 実際には全然分からないのですけれども、手術で入れたときに、初期応力というか、最初応力はかかっているのですか、それともそれはゼロと見積れるのですか。
- 堤委員 初期応力は、手術のときに見せてもらっていますが、岩本先生はのご専門です。ドイツなどで見ていると、ステムを打ち込んでいます。
- 岩本委員 そうです。
- 堤委員 ましてや、この頃のセメントレスは打ち込むから、応力がかかっていないとは言えません。
- 岩崎委員 そこら辺が、たぶんこの式はおそらく主応力をゼロにしているのではないですか。
- 堤委員 そうですね。
- 岩崎委員 その辺で、より精度良く予測するとき、さらに精度を上げられるかもしれないです。まず、スタートはこういうところからかもしれないです。
- 堤委員 先生は熱応力の話で、残余応力がどうだこうだというのも、非常に大きな影響をもつと思うのです。先生がおっしゃったように、中へクラックが進展するときの、その状況まで考えるとそういうプロセスの問題、ましてや熱応力などというのは非常に影響してくるので、そこまで踏み込むのは、まだまだ早いかなと思います。でも、実際の臨床例ですけれども、レーザーでそのメーカーのマーキングをする。そんな薄い、ちょっとした切り欠きで折れているところがあるので、確かにものすごく。
- 岩崎委員 破壊の始点になりかねないです。
- 堤委員 難しい問題は含んでいます。
- 和田委員 もう少し材料レベルの特性といいますか、それが必要ではないかと思うのです。疲労データにしても、やはり単純引張圧縮の疲労データから、先ほど言った曲げ。曲げも3点曲げから、4点曲げの状況、それは応力分布が違うからそれぞれ違う結果が出てくるわけです。大概その一番危

ない側を取って基準強度にして、それで安全率を見積もるという手順が取られると思うのです。このチタンだったら結構データは出ていると思いますけれども、たぶん医療用に成分をちょっと変えられていたりすると、またデータも変わってくると思うのです。その辺がどのぐらいデータが出ているのか私はよく分からないのです。

○堤委員 それは、各メーカーがそういう材料、素材の検定は非常に要求されていますから、かなりデータはあると思います。

○和田委員 大きさ的には、寸法効果はあまり出ないぐらいの、これだったら出ないぐらいなのです。

○堤委員 そうです。

○和田委員 結構実験室というか、実験レベルのそういうデータを有効に活用できるような感じはするのです。あと、疲労回数は 10^7 回取れというのは、完全に安全寿命設計で、そういう損傷が起こらないという前提で作らなければいけないから、たぶんそういう話になっているのだと思います。最近の航空機とかになると損傷はあるのだと。だから検査までにそれが見付かればいいという考え方でやっているのです、そこまで長いデータに基づかずにやっているところがあると思うのです。体に入れた場合は、一生生涯繰り返される可能性の回数はもう完全に保証しなければいけないとなると、それぐらいの回数いってしまうのかという気がするのです。

○堤委員 色々議論はあるのですけれども、20年持たせようとしたときの保証より、生体側のほうのはるかに弱っていると思うのです。変化してきているので、あまり材料側ばかりに負担をかけないほうが得策かという気がします。

○和田委員 そういうことだったら、大体生涯のかかる荷重とか、その繰り返し数というのを、これぐらい見積っていたら大丈夫だというものの基準を出していくというのも、こういう専門部会の役目であるようには思います。

○堤委員 先ほどの疲労試験で、問題点は平均体重というのがありました。臨床のときに、体重制限をしているのかどうか。アメリカの人たちに聞くとしていないです。あなたの体重は何キログラムまでしか保証しませんと。日本でもあるのですけれども、手術時の小学校の先生は 40 kg だったのが、人工関節を入れてから非常に快適で 60 kg を超えた。小学生と一緒に運動会で走って転んだら折れてしまったというのもあります。そういうときに、体重制限を設けた人工関節の規格にするのか。審査課はどうしているのか知りませんが、結構難しい問題だろうと思います。

○菅野委員 今は主要添付文書には体重制限が書いてあります。

○医療機器審査第二部審査役代理 実際には審査の中で、例えば先ほど村瀬先生がおっし

やったように、ちょっと小さいもののステムとか、ISOの通り 2300N500 サイクルをクリアできないものもあつたりします。そういうときは、実際適用体重を添付文書で書いて、40 kg以上の人には使わないでくださいというような注意喚起の記載をしております。

○和田委員 実は、安全率というのは信頼性工学でやると、そういう主応力のばらつきと、基準応力のばらつきを考えて、重なりをどれぐらい持つてくるか。重なるところは結局壊れてしまう場合なのです。その分布が分かれば、どれぐらいの安全率を取ればいいというのは出てくると思うのです。ただ、そのデータが取れるかどうか分からないのです。少なくとも、材料の強度基準のばらつき度合いというのは、ある程度きっちり出てくるものだと思います。あとは言われている主応力のばらつきのほうは、日常の日動変動みたいなのを計測して大体見積るということで、99.9%大丈夫だとか、99.99%大丈夫だということ、そういう係数を決めていくしかないかと思います。結構主応力はばらつきがあります。走ったり、運動したりする人としらない人もあります。

○堤委員 そうです。患者さんの生活の運動量といいますか、クオリティによってだいぶ制限値が変わってきますので、議論は尽きないです。

○村瀬委員 私も一度このベンチマークをやったときに考えていたのです。ISOの力学試験というのは、全部荷重試験なのです。変形とかそういうところは追いかけていないのです。ですから、先ほど菅野先生がおっしゃったピーク材料のような、そういう樹脂材料が出てきた場合は変形が変わるので、大変形問題みたいなことをしないといけないのです。そういうときには、やはりシミュレーションとかそういうので、こういう材料にはこういう解き方をしなさいというような指定を1つ加えることで、より対応ができるのではないかと思います。

あくまで今回のベンチマークのときにはチタン材料でしたので、すごく変形が少ないということで、シミュレーションとしても、いわゆる一般のビギナー的な人の足が使える解き方ということでやりましたけれども、これをたたき台にして、樹脂材料の場合はこれだとか、こういう形のものにはこういう解き方でやれというようなことは、おそらく今出ているような実機試験よりも、簡単に変更などはできやすいのではないかと思います。

○松本部長 そうですね。議論は、まだまだあると思います。今後の議論の取りまとめの方向性について。色々な御示唆をいただいたと思うのですが、それについて山根先生からお願いします。

○山根副部長 議論ができていない部分だと思うのでご相談したいのです。前回のこの

部会で、診断にも使えるという強力なご意見が出ました。要するに、製品を適用する前の計画段階で使うソフトウェア、ないしはその適用後にこの患者さんの状態はどうかを調べるための診断というところに、昨年11月からソフトウェアが医療機器として扱われることになりました。その部分については知らないとは言えない状況なのではないか。先生方が活用を始めているソフトウェアが、医療機器として審査してくれということになると、この部会も何か書き残さなければいけないのではないかと。

ソフトウェアを診断するときにはどういうパラメーターを評価すべきか、というところについては結構早い段階で議論できるかもしれないけれども、基準値として、こういう数値だったらこういう診断、こういう数値だったら再置換だとか、そういう診断まで将来は議論に行くことになるのだろう。そういうのを、どこまでこの部会で書き残しましょうか。少なくとも、ソフトウェア対応としては、何かご意見をいただけますか。

要するに、最後の診断をするというところは、臨床研究が前提にならないと、臨床試験ないしは臨床研究が前提にならないといけないものですよ。時間がかかることは分かりきっているのですけれども、ソフトウェアとしては出てくる。

○菅野委員

FEAの解析ソフトを診断に使えるかという観点では、現状ではまだ研究レベルです。長期的にはインプラント破損などの不具合予測、短期的には骨が脆弱なために、人工関節を設置したときのやり方にもよると思うのですが、荷重環境の激変によって、早期骨折が起こりやすいかの予測に使用できる可能性はあります。骨折が早期再手術の一番多い理由なので重要です。骨折リスクを術前の骨密度を測り、予測できるかというところ、現時点で股関節に関しては、骨密度の骨折危険閾値が不明で、これ以上は危ないとか予測するのは難しい。FEAの荷重条件を、当然患者個人のアクティビティまで考慮して設定しないといけない。骨が弱い人でも、ゆっくり荷重していったら、半年のうちに逆に骨の強度も上がってきます。従って、条件設定の基準が確立されていないので、不具合が起こることまで予測ができる段階にはまだない。このような条件が明確になれば将来は可能性としてはあっても、現時点ではまだということです。

現時点でよく使用されているソフトが、インプラントの術前計画ソフトで、単純X線やCTをもとにした骨格形状にインプラントのCADモデルを重ね合わせて骨形状とマッチさせるというものです。サイズ選択、デザイン選択に関しては十分使えているので、そこにFEAを将来は加えて、何かプラスアルファの診断能力が付く可能性はあるのですけれども、現時点では難しいのではないかと思います。

本日の議論で、この基準は辛すぎる、甘すぎるという話があったと思うのです。現実に起こっているインプラントの不具合を、何かの形で PMDA に集積して解析するとインプラント強度の評価や審査の参考となる貴重な情報が得られると思います。予算措置とか人員措置があるかどうか分かりませんが、実際に折れたものをこの部会でもう一回レトロに解析したら、審査の基準がもうちょっとクリアに出るのではないかと思います。FDA も、MOS という不具合報告サイトに事例が集積されて、データベース化されています。日本でもそのようなデータ集積をされたらどうかと思います。

- 松本部部长 誰がそのデータを入れるかという問題があると思うのです。
- 菅野委員 そうです。結局自費なのだろうと思うのです。
- 松本部部长 おっしゃるとおりです。
- 堤委員 アメリカもそうですし、スウェーデンなどもそういう不具合例の集積を、国を挙げてやっています。それは、メーカー側が医者からの、病院からの不具合例を聞いて届けなければならないという法律です。それを公表するかどうかというのは、アメリカは 10 年ぐらい前に国会を通して、不具合例をデータベース化しようという動きが出たのですが、訴訟問題と絡んで否決されました。今は、ISO-TC150 の中でも、入れたインプラントがどういう経過をたどってリビジョンになっているかどうかというデータベースの規格化もしているのですが、なかなか前に進まないのが現状です。いわゆるメーカー側が訴訟、あるいはドクターが訴訟に対して勝てるその根拠づくりだったらいけれども、というようなところに、どうしても政治的に経済的な絡みがあって、なかなか進めないのが現状です。
- 松本部部长 それは、医療過誤につながってしまうと難しいですね。
- 堤委員 そうです。
- 岩本委員 人工関節の登録制度の問題は非常に重要な問題で、科学委員会の親委員会の中でも話題になったことがあって、何とか日本でも欧米並みに進めなければいけないという認識はあると思います。また、日本整形外科学会でも、新専門医制度の施設基準の中に、人工関節の登録に参加しているかというクエスチョンを施設に問う項目を作っております。何とか協力をしたいと思っております。将来的な方向性としては、どうしても我が国でも登録制度を構築しないといけないと思っております。現在でも、日本人工関節学会が中心になってやっていますけれども、欧米に比べると登録数が非常に低いので、その点は将来に向けて解決していかないといけない、登録率を上げる必要があると思います。
- 松本部部长 佐久間先生から何かありますか。

○佐久間副本部長代理 本日の議論を伺わせていただいて、どうまとめるべきかと考えていました。本日多く出てきたことは、静的な弾性解析で何が分かるのか、現在どこまでFDAで、例えば実機による試験を代替できるのか。多分ワーストケースの解析への応用が1つ重要なポイントだろうと思います。それに対して、実験のバリデーションをどうするのかについては、最低限のものは必要だろうという認識を皆さんお持ちなのだろうと思います。その点はしっかりまとめていくことになると感じました。

ただ、熱処理の問題や表面の凹凸の問題など扱うことができない点を明確に出しておくことも必要だと思いました。

それから、本日出てきたポイントとして、これまでは金属材料で非常に均一なものを前提として議論をしてきましたが、将来的な方向性として、あるいは、現実の臨床応用も始まりつつある新しい材料、例えば、PEEK材に対する数値解析をどのように扱っていくべきかについては、議論する必要があると感じました。PEEK材であるとか、山根先生がおっしゃった、生体の応答解析については、今の段階ですぐに基準化することは難しいということが指摘されました。

一方で学問的には、生体の応答も含めた数値解析の研究がなされているので、生体反応も含めたリスクを分析する上で、数値解析の応用が今後出てくるだろうと触れたまとめ方になるのかと思っております。

あとは、先ほど山根先生がおっしゃったように、ここでの議論は数値解析技術の非臨床評価への応用に関する検討なので、第一義的には製品の評価をやることであり、生体の反応を予測する部分は含まないと思います。

一方、ここに出てきた新しい議論として、この数値解析というのが、例えば手術支援のところの計画に応用されるとか、そういうことで出てくる。今まで医療機器として扱っていなかった、そういうソフトウェア医療機器が出てくるということは、この関連で出てきた議論です。それについては新しいポイントとして指摘しておくというような形なのかと思っていました。どのようにまとめるかは議論していただければと思います。

○姫野委員 今の関連です。将来的にはそれぞれの患者さんの骨の状態とか、あるいは年齢があります。且つ、その人がアクティブなのか、それともそれほど運動をしない条件なのかを考えて、最適な股関節を提案するような方向にたぶん行くのだらうと思いますし、そのほうが幸せだと思うのです。

そのときに、究極的には一品一様のものが作られることが、将来的には起こるだろう、それが出てくるだろうということを前提に少し考えてお

かないといけない。そのことに触れないといけないように思うのです。

○松本部長 審査をどうするかは難しい問題です。

○姫野委員 先ほどのこういう基準でソフトウェアとしてやっていけば問題ないものが作れるというような審査が将来的には出てくるのではないか。

○山根副部長 確認なのですが、一品一様と言われたのは、製品群を指すのですか。

○姫野委員 いやいや、先生用のインプラント、カスタムメイドです。

○山根副部長 カスタムメイド、申請したときにはその寸法は入っていなかったけれども、機械的にできてしまうという。

○松本部長 その概念とソフトウェアを使えばということです。

○堤委員 今のお話は、要はカスタムメイドです。その患者さんにとって最適のインプラントを入れる方向付けは絶対に要求度は高いという将来的な目標です。日本でも 3 年前から膝関節ですけれども、*custom-made personalised in joint* の規格を ISO へ提出しました。そうすると、カスタムメイドですがパーソナライズドになると、今までのレディメイドの規格基準とは随分概念が変わってきます。それではワーストケースは何なのだというようになってきて、どこでもってその制限を設けるかは非常に難しいのです。

アメリカの FDA も非常に否定的だったのですが、この 2、3 年前ぐらいからですか、2 年前ぐらいからカスタムメイド化に対する意見聴取というシンポジウムが始まりました。カスタムメイドをするときに、特に機械加工的にはなかなかやりにくいものがあるから、*additive manufacturing*、積層成形技術をどのようにして取り上げていくか。プロセスの話になりますけれども、切削とも違う、鍛造とも違う、鋳造とも違うそういう積み上げ方のものを強度的にどう保証するのか。製品と製造プロセスの絡みが出てきて、去年の 10 月に FDA の中で、そういう積層技術の製品をどう扱うかというシンポジウムが 2 日間にわたってアメリカで行われました。

今年の 1 月末に、アメリカの FDA と ASTM をまわってきて、その意見を聞いてきました。NIST もそうなのですが、政府機関がかなり絡んできて、三次元造形機のソフト作りから始めて、アメリカがイニシアティブを取ろうと。その中に医療機器も入れるということが、1 月末の会ではほぼ決まっています。それも、ISO が去年からできましたので、そういう形においてカスタムメイドで個人用の特製品をいかに安全に作るか。その方向をにらんだ委員もやらなければならないと思っています。

○松本部長 今は 3D プリンターが出ていますからね。

○医療機器審査第二部主任専門員 今の話というのは、厚生労働省も一緒にやっている三

次元積層のガイドラインの中でも問題になっているというか、それに合わせた形でなるべく進めやすいような審査のガイドラインを作っていく過程で、去年、三次元積層技術に関する基礎的なところのどういうところを評価しましょうというガイドラインを書いて、今年度は個人画像データの三次元構築に関するところのやり方みたいな指標をまとめているところです。

その先、さらにカスタムでするところはどうするかというのもあるのですけれども、現状 PMDA に申請されてきているもので、カスタムが認められてないわけではなくて、カスタム品についても審査はしています。考え方としては、カスタムの範囲をまず明確にもらって、その中で評価が充足しているかを見ていくという形で、まず範囲を明確にする。その中について審査をするという形で、物としては承認されている状況です。

○和田委員

今のと関連するかも分からないのですけれども、やはり物を作るには設計をするのに仕様がいくつあるわけですか。それを満たすかどうかの評価をするというのが本来そういう流れで来るはずなのです。その評価をしながら仕様を決めていくようなことは難しいと思うのです。いくらテーラーメイドや個別だと言っても、何かこういう基準を満たさないとということが示されないと、そういう物ができない。だから、ある程度規格化して、基準化して、それで応力値はこれぐらいに押さえないとか、こういう分布にしないかというような仕様がまず決められて、テーラーメイドの物ができるのではないかと思うのです。

今のテーラーメイド医療の物を作るというのは、それが一緒にやるのです。それでアプローチを決めようとするのですけれども、それは製品化するという意味では難しいのではないかと。どういう仕様を、要求を決めてテーラーメイドの物を作るかという、そういうカテゴリーをちゃんと決めないといけないのではないかと思うのです。

○医療機器審査第二部審査専門員 有限要素解析の検討する部会なのでご意見させていただきます。三次元積層で作られた金属を、どう有限要素解析で評価していくかというのはすごい議論になるころだと思います。三次元積層で作るとポアもできますし、あとは異方性も出ますので、それをどのように有限要素解析に持っていくかというのはかなり難しいのかと思っていますので、その点は今後の検討の課題になるのかと思います。

○村瀬委員

今のお話に関連してなのですけれども、ASTM で、ちょうど今 F-42 でそういう additive manufacturing の話がされています。特に材料の話もそうなのですけれども、カスタムで作ったものの図面と、出来上がったも

のところが、本当に一緒なのか、どれぐらい一緒なのだと、無茶苦茶ではないのかと。その形を寸法の中に、日本の設計でいうと幾何公差みたいな言葉がありますけれども、そういうもので表現できるようなシステムがあるのかというのが、ワーキンググループが別にできるぐらい大激論になっています。先ほど堤先生がお話されたような、FDAの方とかNISTの方が、材料の話ばかりしているけれども、これは本当に正しい物ができているのだろうかを評価するやり方を言えというような話がされていました。

先ほど医療機器第二部からもお話がありましたけれども、カスタムメイドのカスタムという定義がどの程度なのか、既存品の一部を変えているのか、あるいはまったく全然違うものなのか。ここで議論されるカスタムメイドというものの定義というのか範囲というのか、そういうのをされるというお話が出たようなことの議論もできるかと思います。

○医療機器審査第二部審査専門員 ありがとうございます。現実的にこちらで審査しているカスタムメイド品で一番多いのはカッティングガイドです。三次元のデータを使って、人工関節のカッティングガイド等を作るのですが、画像から実際にどれだけ正確な三次元のモデルができるか。それから、どれだけ正確なカッティングガイドの設計どおりの形状ができるかを問うような形で、審査のほうは進めています。それが、今、審査ガイドラインを作っていますけれども、それに反映できるようにと考えてやっております。

○堤委員 STMとISOが合体して、そういう三次元積層の規格化をこれからどんどん進めようという中に、先ほどおっしゃった形状の問題があります。提起された材料強度の問題です。異方性とか、穴があるとか色々な問題も含めて、そういうサブコミッティが今はどんどん増えていっているところです。プロセスはどうあれ、出来上がったものが、最終的には今までのようなテストでうまく合格すればそれでいいのではないかという非常にまとまった意見もあるし、一つ一つプロセスを見ようという意見もあるので、これから2、3年の進展は早いのではないのでしょうか。

○入村委員 親委員会のほうから出ている入村です。ご議論を伺っていて、明らかにこれも数値解析技術の非臨床評価というところを超えた、非常に広いご議論があるようで大変喜ばしく思っています。どうまとめるかというのは、親委員会からの注文は全然ないのですが、基本的にはここでご議論してまとめていただくときには、PMDAにおける審査で、今問題になっているというか、こういうところが改善したらいいというような何か背景があったときには、審査を効率的に、あるいは確実に、そして無

駄のないような形で行う。それから、相談業務も役立つというような議論の取りまとめを出していただけるといいのではないかと考えております。

もう1点は、非常に最先端のことがたくさん出てきていて、議論の取りまとめはPMDAのホームページに載り、それが英文にもなるという形で公表されます。これは、明らかにこういうことの議論のまとめが出ていくことによって、この領域のサイエンスとテクノロジーを、ある方向に引っ張る、あるいは押していくような、非常に強いインパクトがあるものにもなる可能性があります。単に報告書として出すだけではなくて、パブリケーションにしてまとめて、Scientific journalに出していくこともお考えいただくと、ここで議論した結果が、さらにインパクトを持って世の中に問われるということがあるかと思えますので、それをご考慮いただけたらと思います。

○松本部長 ありがとうございます。よくまとめていただけたかと思えます。まだまだ議論は行いたいと思うのですが、時間がかなり過ぎてしまいましたので、本日の議論はこのあたりにしたいと思えます。

○山根副部長 最後に付けております、FDAのDRAFT GUIDANCEを簡単に説明しておきます。佐久間先生からご紹介していただきました。Reporting of Computational Modeling Studiesに対してDRAFT GUIDANCEが出たということです。どういう内容だったかを、裏の目次のほうに書いてあります。これをザッと言えば、アカデミックに誰も異論のない項目が立っていると思えます。精度の高い解析、信頼性の高い解析をやるためには、この1から13までの要素をきちんと定義しなさいということだと思います。

VのSystem Propertiesはマテリアルのことです。System Conditionsとは何のことかということ、バウンダリー及びイニシャル・コンディションです。それから、System Discretizationというのはメッシュのことです。それから、Implementationは何だということですが、8番のところは、ソルバート及びポスト・プロセッサのことというように理解していけば、各項目にどのようなことが書いてあるか、皆さんも想像ができると思います。

それに対して、Appendixが付いていて、疾病別ではなくて、流体力学、固体力学、電気、超音波、熱伝達という、極めてアカデミックな観点から、正しく数値解析を使うにはこのルールを守りなさいということ、FDAが出してくれたと御理解いただければよろしいのではないのでしょうか。

○松本部長 佐久間先生、それでよろしいでしょうか。

○佐久間副本部長代理 これを拝見すると、確かに当たり前のことを全部書いているとい

う印象を与えるかもしれません。ただし、これを使って具体的な数値解析への指針を得ることができるかというところのようなものになっていない状況だと思います。そういう意味では、本部会で検討している、整形外科なら整形外科分析に関して、数値解析を応用する上での留意点やピットホールをある程度まとめていただくということは重要なことではないかと思っています。

先ほど申し上げなかったことで、本日の議論で1つ重要だと思うのは、数回前に審査側から出された、審査書へ入れる結果を導き出したソフトウェアの妥当性・信頼性の問題があります。本日出たベンチマークの話は重要かと思っています。

< 議題 2 : その他 >

- 松本部会長 他に特に何かありますか。議題は以上ですが、事務局から何かありますか。
- 吉田事務局長 特にはありません。次回は年度を越えるかもしれません。次回については追ってご連絡させていただきます。

< 閉会 >

- 松本部会長 本日はどうもありがとうございました。