

第4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10月16日(金)

10:00~

場所 PMDA会議室21~24(14階)

↳

<開会>

- 松本部長 第4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させていただきます。本日はお忙しい中、また交通事情も悪い中お集まりいただき、ありがとうございます。まずは、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>

- 事務局(蛭田) 最初に、PMDAで人事異動がありましたので、ご紹介させていただきます。10月5日付けで、医療機器審査第一部長に就任した高江でございます。
- 高江医療機器審査第一部長 おはようございます。木下の後任として10月5日付けでまいりました高江でございます。まだまだ慣れないところも多いところでございますけれども、皆様のご指導をよろしくお願いいたします。
- 事務局(蛭田) 委員の出席状況を申し上げます。科学委員会親委員会からのご参加の委員も含め、16名中14名の委員にご出席いただいております。

次に、配布資料の確認をいたします。先生方の机の前には、席次表、資料目録、議事次第、資料1-1「整形外科における数値解析の臨床的意義」、資料1-2「整形外科における数値解析の臨床的意義」、資料2「議論の取りまとめ報告書(案)」です。不足等がありましたら、事務局までお願いいたします。

また、本日お配りしている資料1-1は「嚴重管理」ということでお願いいたします。資料2については、これまでのマスク情報を含む議論をもとに作成されておりますので、資料取扱区分上、「取扱注意」とさせていただきます。お持ち帰りいただいて結構ですが、適切に保管・管理をお願いできればと思います。

<議題1：臨床の視点からの数値解析技術の応用について>

- 松本部長 それでは、菅野先生から非常に分厚い資料を用意していただいておりますので、最初の議題から始めたいと思います。「臨床の視点から数値解析技術の応用について」ということです。前回までは、姫野委員、東藤委員、堤委員から、工学の視点から色々とお伺いしたわけですが、今回は臨床の視点からということで、数値解析技術について菅野先生からご紹介いただければと思います。

それから、私事ではありますが、先生がお話中だと思われる10時30分の少し前に退室させていただきますので、申し訳ありません。その後は山根先生をお願いいたします。あらかじめ申し上げておきます。それでは、

菅野先生からお願いいたします。

○菅野委員

おはようございます。大阪大学の菅野です。実際に人工関節、骨接合材を使っている臨床医の立場から、数値解析の意義というお話をさせていただければと思います。1つは、ここで多く議論されている FEA を薬事承認に使うという観点もありますし、昨年の薬事法改正により、ソフトウェアが医療機器になったということなので、その辺の規制はどうしたらいいのかということで、臨床的な問題点を考えておくということは大事だと思いますので、そのお話をさせていただきます。

話題としてはこの 3 つです。1) 整形外科のバイオメカニクスにおける FEA、2) 骨のリモデリングの臨床的影響と予測、3) インプラント薬事承認における FEA 諸問題です。整形外科というのは運動器ですので、いわゆる力学的な環境下で動いている骨、関節というのは大きな荷重を受けています。従って臨床的にも、基礎研究にも、数理計算あるいはシミュレーション、バイオメカニクスは重要です。残念ながら、よく「医工連携」と言われますが、よくできている人は連携ではなくて、1 人医工連携で、1 人で両方やっている人が多いのですが、本来は整形外科医と工学者が連携するべきで、ここに「CC 重要」と書きましたが、communication と collaboration です。FEA で、整形外科医が知っておくべき点というのは、FEA が何に有用なのか、結果の解釈法はどうか、落とし穴はどこにあるのかです。理解しておかなければいけない工学用語として、応力と歪み、ヤング率、ポアソン比、圧縮、引張り、剪断、相当応力です。今は、習っているところはあるかもしれませんが、医学部では普通はこれらは習わないものです。逆に工学の先生方で知っておくべきこととしては、やはり人を扱うので解剖と、その形に固体差があることです。それから、物性にも固体差があります。実験するときの境界条件、生態の中でどのような力がどのような動作で働くかは、なかなか測りにくいものです。結果は、臨床的に役に立つ成果を出していただきたいので、いわゆる clinical relevance、臨床的関連性、妥当性はどうかというところが価値を高めるものだと思います。理解しておいてほしいところというのは、そういう意味では臨床的に何が問題になっているのか、それを解決する手段になっているか。それから医学用語としては、骨だけでも骨溶解、骨萎縮、骨粗鬆、骨軟化など似たような言葉があります。なかなか分かりづらいかもしれないのですが、これを間違えるとだいぶ違った結果になってきます。

皆さんご存じのとおり、構造力学解析：応力とひずみを解析するには FEA はいいので、当然、荷重を受けるインプラント、骨、関節はよい対象

になります。18世紀のドイツの整形外科医の Wolf が唱えた、いわゆる Wolf の法則ですが、骨というのは荷重に応じて骨改変してリモデリングして、荷重がかかるところは太くなるし、使わないところは痩せることもシミュレートできます。

落とし穴については、ここに、骨盤の FEA の要素数を時代とともに並べてみました。コンピュータがどんどん進歩する中で計算速度が上がっていくので、論文を見ていくとエレメントがどんどん上がっていくのですが、エレメントが大きくなったらより有用な結果が出るか、精度がよくなるかという、複雑にはなっているけれども、信頼性が向上したとは限らないと思います。

2つ目として、いろいろと骨の構造で見ると、皮質骨と呼ばれる緻密な骨と、スポンジのような海綿骨の密度分布でのばらつきはどのような影響があるかというのも、実はなかなか難しい問題があります。

3つ目は、骨の姿勢です。anatomy、つまり臓器には座標がありませんが、数値計算するときには座標を作って、現実の荷重方向を座標に対して入力する必要がありますが、この座標の取り方にまだまだ議論の余地があるのです。4つ目に、骨粗鬆治療薬のビスフォスフォネート製剤を飲んでいると、骨は硬くなるのに非定型骨折という現象が起こってきていますので、骨の物性値が密度のみでは推定できないかもしれません。最後に、常にブラックボックスですが、手術のインプラントの評価をやると、外科医がどう入れたか、どう使ったかによって結果が異なってきます。ここが、またブラックボックスになります。

私どもが岩本先生から去年引き継いだ、厚生労働省の、昔は特定疾患で今は指定難病と呼んでいます、特発性大腿骨頭壊死症の研究班の班長をしているのですが、40年続いている研究の中で、どうやって壊死骨が圧潰するかのメカニズムがいまだにはっきりしません。このスライドは、左のほうから時間とともに変化を示します。何となく白い壊死骨を囲む硬化像が見えているのですが、次に吸収像や陥没変形（圧潰）がみられ、右端になるとかなり潰れてしまっています。こうなると痛みもありますし、関節機能は廃絶状態になるので人工関節手術などが適応となります。このメカニズムが分かれば、壊死が起こっても圧潰せずに臨床症状を出さないことができたりするかもしれません。歴史的には、トーマスブラウンという専門家が FEA を使った大腿骨頭壊死圧潰研究の多くの論文発表をしています。最初は2次元から、時代とともに3次元の FEA 解析について、たくさんの論文を出されています。このような研究での問題は何かというと、材料定数の信頼性と、もう1つは、骨吸収を読み込むかです。

壊死骨というのは死んだ瞬間から血流もないですが、閉じ込められた状態で、ミイラ状態で荷重は支え続けています。だから、骨頭壊死が発生しても痛みはすぐには出ません。何年か経って圧潰して壊れて、やっと関節が痛いということになるのです。なぜ壊れるかにおいては、壊死に陥った骨の物性が変わるという説と、壊死に対する体の反応として壊死骨を吸収して再生しようとする反応が起こるという反応説と2つあるのですが、FEAでは前者のメカニカルなところを解きにかかっています。

右上のレントゲンです。整形外科医が見たら、骨頭のとっぺんの直下にCrescent Signと呼ばれる骨折線、つまり初期圧潰兆候が見て取れるのですが、もっとそれを見やすくマイクロCTで貼り付けたはずなのですが出てこないで申し訳ないです。大腿骨頭壊死症の背景因子がどのようなものでも（骨折後でも、ステロイド投与後でも）、骨頭圧潰は軟骨直下の骨で起こるといえるのは、事実です。それがなぜ起こるかという、軟骨直下には、薄いのですが皮質骨のような緻密骨があり、その下の海綿骨のクッションのような感じで支えています。その壊死により、緻密骨が物性変化して圧潰する、すなわち軟骨下骨板が脆弱化して圧潰するという話に、すぐになってしまいます。

ここで示している図は4つあるのですが、同じ骨頭壊死症資料です。左上はX線写真、左下は切断標本です。血流のあるところは墨汁で黒く染まっていますが、黄色のところは血流がないので染まっています。右上はMicroangiographyというもので、標本の血管に造影剤を入れて、どこまで血流があるかを示しています。右下は、H-Eの病理標本です。ここで何を言いたかったかという、亀裂圧潰は円靭帯の付着部と骨頭外側部分で、再生血管が入ってきている修復反応部分をつなぐように起こっている。そうすると、両端の壊死骨の吸収している部分を結ぶ線状に亀裂は走っている、おそらくそういう生物学的な反応が起こっていることが関与していると思われそうですが、FEAで解くと、別のメカニズムばかりが強調されてしまいます。最近の論文でも、壊死部の周囲に骨硬化像という骨を造る反応が起こり、硬くなった修復骨と壊死骨の境界部分の海綿骨で、応力集中が起こるので、修復反応骨が圧潰の起点になっているという説になります。FEAで解くと、常に修復骨近傍が圧潰すると出てきますが、現実と必ずしも合っていないという結果が出ているというのが現状です。

もう1つは材料定数です。1980年代に壊死骨の材料定数の基礎となった研究のサンプルは、もう手術するぐらいにグチャグチャに潰れて変化を受けたようなものなので、本来必要な潰れる前の壊死骨の材料物性は

測られていない。常に、1980年代のそのデータを引用して、物性はこれですと、いまだに論文でいっていることが問題点だと私は指摘したいと思います。

次は座標系の話です。これは骨盤の座標なのですが、例えばコンピュータ・ナビゲーションで人工股関節手術するときに骨盤の水平線はどこかなど座標を設定して、人工カップの前捻角、外転角と言ったりする姿勢（角度）を決定するので骨盤の座標が必要です。座標設定に上前腸骨棘や恥骨結合前端などは触診でも振れやすく解剖学的目印になるので、これらを結ぶ平面をAPP(anterior pelvic plane)とといて、骨盤の垂直基準としてよく使用されます。しかし、日本人の患者では平均8度前傾している上に、15度後傾していたり、20度前傾していたり、ばらつきが大きくAPPは個人の骨盤の機能的な姿勢を反映していません。APPのような解剖学的座標を頼りに手術すると、人工関節のカップの角度が臥位や立位で想定外の角度に向きが変わってしまい、脱臼や不具合リスクの上昇になります。

一方で、ISB(International society of biomechanics)が推奨する骨盤座標系も問題です。おそらく、歩行解析をしている人たちが作ったものです。上前腸骨棘と後上腸骨棘を結んだ面を骨盤座標に使用していますが、これは最初から前傾してしまっていて、これが水平になっていると想定していること自体がナンセンスです。整形外科学会では、機能的座標のゼロポジションは、臥位で骨盤がリラックスした状態で股関節屈曲伸展ゼロにするのがいいとしています。欧米のコンピュータ・ナビゲーションは、イメージレスといてAPPを座標に使ったりするのですが、日本ではほとんどCTベースナビゲーションなので、機能的座標系が取り入れられて、薬事承認もされていますし、あるいは3Dテンプレートと呼ばれる手術計画のソフトウェアも、日本ではこの座標系が採用されています。

先ほど言った骨盤の斜きが違ってくると、同じ角度に人工関節カップを入れても、観察方向が変わるのでカップの角度が変わっていくという図を出しております。ここが座標系の問題点です。

次に「非定型骨折」の問題を紹介します。骨粗鬆症の治療薬で破骨細胞の活性を抑え、骨の新陳代謝を落としてしまう薬を服用していると、おそらく疲労骨折なのですが、思わぬところで骨折が起こります。皆さんご存じの老人の3大骨折の大腿骨近位部骨折は、ほとんど頸部か、この転子間部で折れるのですが、それを防止するためにビスフォスフォネート製剤が長期使用されると、まれに本来骨密度の高い骨幹部で、大きな外

力がなくても横骨折が生じます。これは FEA で考えるときの材料定数を皮質骨はいくつ、海綿骨をいくつと単純に決めてやってしまうと、このような骨折は推定できないことになります。

最後の落とし穴は、手術に関する因子です。患者因子もあり、年齢、体重、活動性、免疫反応、人工関節だとそのマテリアルがいいか、デザインがいいか、それに伴う手術器具が良いのか。最後に最も重要なのが外科医の手技がばらつくというのが問題です。コンピュータ外科とか、ナビゲーション医療、ロボット手術というのは、そのばらつきを抑えるという効果があるのですが、これらはまだ普及していないし、これらのコンピュータソフトをどこまで規制の対象とするかは、難しいところです。

もう少しザックリ言うと、例えば骨盤に付ける人工関節のカップ部品の角度ですが、この外開き角を外転角と呼んでいて、この軸まわりのほうを前捻角と呼んでいます。外転 40 度、前捻 15 度というのを目標にしたときに、昔は人間の感覚で角度設定をするので、ざっくりと目標から ±10 度はセーフゾーンと呼ばれて、本当にセーフかよく分からないのですが、そのゾーンに入っていれば OK としていたのです。しかしながら、800 例以上とか 1,000 例以上を経験した術者でも従来の方でやったら、このセーフゾーンに 8 割入ったらいいほうというのが現実なのです。ナビゲーションを使わなかったらそういうことになります。何が言いたいかというと、摩耗テストをするときに、カップの角度は一定でしか摩耗テストはされていませんので、薬事承認するときに fool proof はできていないという問題があります。先ほども言いましたが、使い方にもよると思いますが、ナビゲーションを使用したら ±5 度になります。臨床的には人工股関節のカップの向きがばらついているので、深く曲げたら脱臼などのトラブルを起こすかもしれないので、靴下を履くときには Sox Aid とか、下のものを拾うには reacher みたいなものを使いましょうという動作制限をさせているところが未だにたくさんあるということが問題になっています。正確に人工股関節を入れたら、制限なく股関節のことを忘れて何をしてもいいというのが本来の姿です。

今日は骨接合材についてお話をする時間はないのですが、これが 2013 年の日本の股関節インプラントの市場集計です。股関節周りのインプラントは年間 9 万 5,000 件で、色々なタイプがあります。2014 年の日本での市場で、人工骨頭と人工股関節を入れて、年間 12 万件以上されています。関節の中で最も人工関節手術がなされているのが股関節なので、集中的に股関節の話をしていただきます。

人工股関節には大きくわけて 2 種類のデザインがあります。表面置換型

とステム型です。1960年代には、強くて摩耗しない、骨盤に安定して長期固定できるカップというものがなかったものですから、骨頭を切除して、大腿骨髓腔にステムという棒のようなものを入れて、その近位端を小さいボールにしてカップの厚みを確保するというタイプのものしか、うまくいかなかった時代です。理想的には、本来関節の軟骨が駄目になっているので、表面置換型のように関節軟骨近傍だけを置換すればいいはずなのに、大多数がステム型になったというのが、歴史的事実です。

1970年、1980年代頃というのは、このようにステムが時々体内で折れていました。素材がステンレススチールで、頻度でいうと1%前後で、色々な因子があるという報告はされているのですが、こういうことが起こってくると、1%といたら結構大きな数字になってきますので、やはりステム強度を標準化しなくてはいけないということで、Charnley型の発祥地である英国で、おそらく今のISOの土台となる基準ができてきたと思います。

一方で、1980年代に、セメントを使わない人工関節というのが台頭してきました。金属表面を多孔性に加工したり、中にはHydroxyapatiteという骨のミネラル成分をコーティングしてみたり、直接、骨から金属表面に骨新生を起こして接着するタイプです。これが広がってきたら、ある意味で髓腔に太いものが入るので強度的には有利になるので、そうすると鑄造のコバルトクロム合金以外では、ほとんど大きなサイズを入れておけば、FEA解析せずとも、そんなに折れるものではないという時代になってきました。

一方で、骨が骨幹部で接着しすぎると、荷重がステムでバイパスして、近位のこの辺の骨がStress shieldingとか応力遮蔽により骨萎縮するという潜在的問題が懸念されております。当時は2年ぐらいで、プラトーに達して、その後の変化はないかと思っていたのですが、10年経過してもこの現象は徐々に進行するのが分かってきました。実はこのStress shieldingは問題かと言ったら、問題はないとは言えないのですが、ここは「程度問題」です。Stress shieldingは骨と先端でよく固定されているという証拠です。大多数のデザインでは、Stress shieldingが起こっても、まったく痛くなくて、骨の中でグラグラ緩んでいるほうが痛いのです。遠位固定による疲労折損リスクが上がるかという、そんなに滅茶苦茶増えたという報告がないです。それから、最近のデザインは近位固定型になってきています。もしかしたら、遠位に荷重集中して大腿部痛とか、そういう症状を訴える人が、長いものを入れるとあるかもしれませんが、最近のステムは短くなってきているので、これもあまり問題

ではなくなってきました。転んだときに萎縮した骨が折れるのではないかというリスク懸念されますが、症例報告程度の少数で、頻度は高くないです。一番困るのは、よくくっ付いた長いステムを取り換えないといけないような感染が起こったときです。外科医にとって「こんなのは嫌だな。骨をバラバラにせずに人工関節を取り換えるのは困難な仕事だ」というのが、本当の問題かもしれません。

人工関節レジストリーの最新版のデータから何が問題かというのをピックアップすると、全体で4,745の再手術が登録されている中で、赤字で示しましたがけれども、大腿骨のインプラントの破損は1%と少数です。問題としてはカップの破損のほうが大きいかもしれません。大腿骨側の骨折のほうが1桁多く、圧倒的に人工関節の固定が破綻しているか、摩耗しているかの問題のほうが、再手術の理由になっています。

私どもの施設では、1987年に、長いFully-porousで固定性はいいが抜去しにくく、Stress shieldの強いものより、ステムを短くしておけば問題が少ないということで、海綿骨様の表面形状の鑄造コバルトクロムのステムを導入しました。204例中、4年から9年半ぐらいの間に、5例が体内で折れました。折れた遠位の先は組織標本を見てみたら、すごく骨がステム表面の多孔内に入ってよく固定されているのですが、近位側は骨が付いていなくて、先端固定になっていました。折れたところを見たら、鑄造で作ったものなので、少しポイドがあったり、芯が細いなどの問題がありました。

しかし、ステム折損5例中4例は再手術で取り換えたのですが、残りの1例は、折れた近位側に再度自然に骨が付いてきて、現在初回手術から24年、折れてから15年経つのですが、痛みも取れて、まったく問題なく経過しています。このステム全体で、再手術せずに25年生存している率は92%と極めて良好なので、折れたら即、問題というよりは、どこで折れるかということが問題かもしれません。

最近、ある日本のメーカーのもので、ステムネックのところで折れるという報告がいくつか出ています。この論文でその原因が解析されているのですが、それを見ると、ステムを抜去器具で把持する部分のスロット部分で、シャープコーナーがあり、応力集中で折損の重要な要因になったようです。そのメーカーに聞いてみたら、ベンダーAとベンダーBにスロット加工を発注していたのですが、片方のベンダーでは、コーナーのRについて規定をよく見ていなかったか、伝わってなかったということで、片方はシャープになって折れやすい。丸くしたベンダーのほうは同じデザインのステムでも折れにくいということがあり、頸部の強度には、

こういう細かいデザインチェックをしないといけないということなのです。

応力遮弊の問題に戻します。これは表面置換型のモデルと、短めの近位大腿骨ステム(近位固定型ステム)です。応力でもいいのですが、骨は Strain Adaptive Bone Remodeling と呼ばれて、ひずみのほうが骨変化をよく推定できるということで、ひずみエネルギー密度で見たもので、正常の骨、表面置換、近位固定型ステムの3つを示します。どうしても頸部の荷重によるひずみがステム型では減ってしまいます。そうすると、これの検証方法はどうかなのですが、DEXA という装置を使って、骨密度変化を定量的に測っていくということになります。表面置換型と近位固定型と、Fully-porous 型を臨床的に、大転子部分の骨密度がどう変化したかを比較すると、表面置換(BHR)は、減ることなく増えていっている傾向にあります。これは大腿骨外側皮質骨のゾーンです。内側はもっと増えます。股関節の痛みによって活動性が低くなっていて、骨密度が低下していたものが、痛みが取れて動けるようになると、骨密度は上昇します。中には表面置換の人で、マラソンなどを走ってきたりする人もいますので、より顕著に差がでます。表面置換の場合は DEXA をせずとも、レントゲンで皮質骨が太くなっているのが見える症例もあり、大腿骨頸部はどんどんこのように骨密度が上がっていきます。生理的荷重がなされていることを反映しています。

表面置換というのは、現在においては金属対金属の摺動面しか使えないのですが、おそらく来年3月からは、セラミックとセラミックの表面置換の臨床治験がヨーロッパで始まるので、日本でも、そのうち薬事申請が出てくるのではないかと予想されます。

一方で、私どもは CT データをもとに Custom-made で、個々の髓腔形状に合わせたステムをチタン合金で作りました。ストレスも最適化できるし、固定性もいいし、よい骨の変化が起こるのではないかと考えたからです。Custom-made といってもデザインは多様で、あるメーカーのものは、単に CT 断面画像で髓腔を最大限占拠するようになったデコボコの階段状のステムもあります。このようなデザインでは、ステムを真っ直ぐしか入れられず、大転子を飛ばさないといけないというような形状のものもあるのですが、我々のデザインは 13.5 cm のステムを髓腔に入れて、挿入シミュレーションで、頸部の窓口から引っ掛からずに入るというスリム化した形状にしています。そして、表面をブラスト処理して、マクロロックするための溝を彫って、その Custom-made ステムを挿入するための器具として、同じデザインのやすりを作成しました。

これは 21 年経過例ですが、ある程度 Stress shielding で近位骨が痩せるのは仕方がないのですが、大多数は良好な長期固定性を獲得しています。最初のデザインでは遠位はダブルカーブで細くなっていて、3 例ほどは十分に入らなかったから緩みが生じた例があったので、1997 年に更に短くして、シングルカーブにして、頸部のところは脚長とか、前捻とか、形態角が調整できるような、モジュラー式のネックを採用して、18 年で 100% が緩みなしという良好な結果が得られました。残念ながら、こういう Custom-made の薬事承認が、取り消されました。昔は範囲申請で OK していて、「ここからここまでのサイズで作ります」の薬事承認があったのですが、それはいい加減すぎるということで取り消されたのだと思うのです。それ以来、Custom-made というのは、労力が多くて、使用されていないというのが現状です。

[Redacted text block]

[Redacted text block]

実際の股関節の可動域は、

[Redacted text block]

ISO7206-4 の規定で疲労試験するとき骨頭から

これが最新版かどうかは知りませんが、平成 21 年に出されている人工股関節の審査ガイドラインの機械的安全性のところ、それぞれの項目にいろいろな「ISO スタンドアードのテストをする」と書いてあり、「又は FEA 若しくはその他の方法により評価する」という文言が全部貼り付けられています。

例えばこの可動域を測るところです。もはや FEA などを持ち込むのではなくて、CAD モデルの衝突判定で現実的な人体の方向を測るのがベストです。2 番目は摺動部の摩耗試験です。これは FEA で解くことは現在無理だと思っておりますが、実機的に摩耗シミュレータといって、こすり合わせる機械を何百万サイクルも回し、摩耗量をテストしています。人間の体の中で人工股関節が摩耗する Mode というのは 4 つあり、Mode1 は普通の摩耗で摺動部の摩耗、Mode2 は edge loading と言って、カップの外転角が強すぎると外ずれするので、集中的に当たるところでの摩耗で Mode1 より摩耗しやすい状況です。Mode3 は、三体摩耗と言って、骨片や金属片が入り、摩耗を起こす場合、Mode4 は摺動部ではないところで、ネックが衝突するところや、カップのライナーバックサイドで摩耗するとか、摺動部以外の摩耗です。実機摩耗シミュレータはあくまでもメインは Mode 1、それからカップ外転角も、正常設置での試験です。そうすると、事例としてこのような大事件が世の中で起こるわけです。Johnson&Johnson が、4 億ドル、500 億円ぐらいでしょうか、リコールインプラントで支払うようになったというニュースです。これは何が起こったかです。セラミック・オン・セラミックとか、メタル・オン・メタル (MoM) というハード・オン・ハードベアリングでは、clearance が小さいほど潤滑がよくなり、摩耗しにくい。clearance というのは、骨頭の大きさとカップの大きさの差ですが、ボールのほうがカップより大きかったら、高摩擦で、すぐに緩んだり壊れたりしますが、ポラーベアリングといって、骨頭がカップより少し小さくできていると摩擦や摩耗は小さくなります。clearance が、100 μ を切るぐらい差を小さくすると潤滑がよくなって、摩耗しにくくなります。潤滑というのは回転速度と面圧などに影響されるので、骨頭径

が大きいほど、あるいは走っているほうはスピードが速くて潤滑がよいというのが分かっていました。日本では薬事承認されていない Depuy の「ASR」という MoM ですが、先行する BHR よりより良いものとして開発されました。clearance が BHR の 250 μ 程度に対し、100 μ 未満にすれば、摩耗シミュレータ試験ではより低摩耗なのですが、カップを骨盤に固定されるときに、プレスフィットと言うのですが、要は 1mm ほど半球を小さく彫って、1mm 大きなカップをたたき込みます。そうすると、骨は弾性限界で拡がって骨折しないでカップを締め付けて固定されます。しかし、逆に Cup も 25 μ から 100 μ 楕円変形します。そうしたら、本来なら clearance が 100 μ の摩耗しにくいものが、この変形によって clearance がなくなり、高摩擦になってしまうかもしれません。その他、今でも使われている BHR ですが、カップの土手のところにカップをホールドする穴を開けて括り付けていたのですが、Depuy の ASR は、Cup 内面辺縁に溝を作成したため、摺動面が浅くなり、edge loading が起こりやすくなりました。この 2 つデザイン不良で金属過剰摩耗により短期で効率に不具合が生じ、リコールになりました。ARMD (Adverse Reactions to Metal Debris) と呼んで、股関節周囲の炎症で、ひどい場合には筋肉が壊死してしまって、偽腫瘍と呼ばれる塊のようなものが出来てきて、10 年以内に再手術することが多くなりました。

ASR の失態で、MoM 摺動に対する不安や不信で、せっかく表面置換が優れたデザインで現在 MoM でしかこのデザインはうまくいかないのですが、使用数は激減しました。表面置換とステム型において臨床的に何が違うかということ、股関節の痛みはないかとか、どれだけ歩けるかという、いわゆる股関節機能スコアとか、QOL スコアというのは、普通の活動性のレベルだとすぐに 100 点を採れてしまうので、天井効果で両者に差が出ないのですが、歩行解析をしたら歩行スピード、階段昇降スピードは、やはり表面置換のほうがよいという報告があります。それから、MoM でも発がん率は上昇しないという、イギリスの一番最近のレジストリーのデータがあり、表面置換をした人のほうが、活動性が高くて、歩くためなのか、10 年後の本当の生命死亡率を見ると、セメントレス THA、セメント THA のよりも有意に表面置換の患者さんが長生きしています。そうすると、表面置換は手術技術要求度が高く、短期再手術リスクは少し高いけれども、健康的に長生きしているのが表面置換かもしれないということです。この辺はまだ議論のあるところですが、機種選択において「患者さんはどの人生を選びますか」というようなインフォームド・コンセントを取らないといけない時代になってきたかもしれません。

この ARMD にまつわって分かってきたことですが、カップ材料の耐摩耗性や強度も上がったので、カップを薄くすることができるようになり、脱臼しにくく可動域の大きい、ボールの大きい人工股関節の時代になってきました。昔は小さな骨頭を支えているネックテーパーで問題がなかったのですが、MoM とともに大骨頭になってきた時代に、大きな骨頭が付くと、ネックテーパーでの fretting とか corrosion が起こってきて、ここからのコバルトクロムの debris が先ほどの ARMD の原因にもなっているということで、今、コバルトクロム金属骨頭の Taper junction と摩耗が大きく問題視されています。

ここに赤字で書きましたが、Depuy の 11/13 テーパーが最悪の摩耗ダメージがあるというのが抜去インプラント研究で出ています。だから、残念ながら Johnson&Johnson の Depuy は、もともと Charnley を作っていた会社なので、小さな骨頭径のステムを作るにはよかったけれども、大きな骨頭径には、そのネックテーパーや摺動部が合わなくて問題が起こったかもしれません。

FEA を活用したらいいのではないかと思う事例ですが、金属ステムの場合は、やはり疲労強度を FEA で評価するには、まだまだ分からないところがあるので、弾性限界の範囲で、既に既存のインプラントで使われている材料で臨床的に実績があるのであれば、同じ形状、同じ材料であれば、応力集中を FEA 比較するだけでも、FEA の手法が正しければ実機試験をしなくてもいいのではないかと、私は個人的には思っています。

ネックデザインに関して、先ほどのスロットのシャープコーナーの加工問題が出ましたが、全体で FEA で強度的に問題なしというときに、もう 1 回 Zoning 解析をして、もっと細かい形状を反映した FEA をやれば、ネックも FEA のみで評価できるのかなと思うのです。セラミックボールも FEA で Worst Case を導き出すには使えると思います。しかしながら、疲労試験ではないので、このテストをすること自体が、そんなに手間がかかるとは思えないので、実機で、最悪なものを 6 個以上つぶしてもらって、数字を出していただいたら、ばらつきも分かっていいのかなと思います。

寛骨臼コンポーネントの接続部強さにも「FEA が使えるかも」と書いてあるのですが、カップがライナーとどれぐらいロックされているかのテストなので、疲労問題ではないので、単純に実機試験をしたほうがいいのではないかと思います。

FDA から同じようなガイドラインが 2007 年に出ているのですが、ここで書かれている赤字のところだけピックアップさせていただきました。私は FDA のほうが良いと思ったのは、ISO standard にこだわらず、短いス

テムに対する疲労試験のやり方で、3分の1の高さとか、短めのステムに対応する注釈を書いてくれていますので、これがあるとメーカーも分かりやすいのかなと思いました。実際、近位固定型で、このような先端だけで固定される状況というのは、現実的ではないと思います。

ここに FEA について書いていますが、FDA も FEA を完全に信頼している状況ではなくて、インプラントの開発やデザイン最適化ツールであって、最終製品の物理的性能を示すものではない。FEA は最も物理的性能の低いもの (Worst Case) を実機試験のために選び出すことには使用できる。ただ、将来の可能性として、色々な現象とか、体内の荷重条件が分かってきたら使えるかもしれないというところなのですが、まだ FEA 解析だけで良いとは書いていません。

PMDA から出された資料での FEA に関する懸念ですが「市販のソフトウェアなら、妥当性は確認済みと考えて良いか」について、どのようなツールもそうなのですが、これは使う人によって違うので、単純に Yes ではないかもしれません。例えば「Nastran」使ったとか、「ABAQUS」を使ったから大丈夫かという、それを適正に使えているかという問題が絶対にあると思うので、ソフトのブランドで単に信用してはいけないと思います。逆に自作のソフトウェアでも、検証ができていたら良いのではないかと思います。

解析条件については、「公的規格で示されている条件であれば妥当と考えて良いか」ですが、結局、審査する側の検証と目標設定の問題です。それが正しく使えているかどうかと、何のためにしているかの目標設定がはっきりしているかどうかという問題です。

最後に目標設定の話に移らせていただきます。敷田先生という方が、日本で最初に Charnley を国立大阪南病院で使われて、小さい骨頭径では安定性も悪いので、大きな骨頭に変えられたのですが、当時から、大阪大学の産業研究所の栗谷先生のポリエチレンに放射線を当てたら crosslink で摩耗が減ることをご存じで、実際に人工股関節カップに放射線や電子ビームを照射してテストしました。その後、京セラでセラミックボール人工股関節を何とか国産でやろうということで、最初の 1 例目は、実はモノクリスタルのアルミナで作られたものです。これは 49 歳の女性で、当時手術を受けられて、1978 年の第 1 例目です。レントゲンをスライドにしたのですが、右股関節が悪くなったので、私はこの患者を引き継いで、当時、神戸製鋼の臨床治験のジルコニア骨頭と、バナジウムフリー合金の人工股関節を設置しました。この方はまったく杖もなしで動き回っておられる方だったので。外見や動作は手術しているかどうかは分から

ないですし、正座とか和式トイレもこなせている。

治験後 16 年たって、ライナーの Locking Mechanism のシーリングが外れてしまって、これは今からレバーアームテストをしていたら分かっていたことかもしれないのですが、固定が弱くて、結局取り換ええないといけないということになりました。臨床治験というのは 1 年しか経過を評価しなかったのも、そのときにいいといっても、このような先のことはまったく分からない、予想できなかった。再置換して右側は落ち着いたのです。左側は治験もしなかったし、当時ですから薬事承認手続も適当だったと思うのですが、現在はモノクリスタルの 37 年経っても全く問題ないし、このポリエチレンもビタミン E などの抗酸化剤を入れているわけではないのに、まったく体内劣化摩耗も起こっていない。

スタンダードは時代とともに変化するので、よく疲労試験の 500 万サイクルの話が出るのですが、昔は 10 年分相当と考えられていたと思います。しかし、厚生労働省の平成 9 年度の調査で、日本人の 1 日の平均の歩数は、男性は 8,000 歩、女性は 7,200 歩です。歩行の 1 歩はサイクルで言うと 2 分の 1 になるので、男性は 1 年で歩行だけで 150 万サイクル動いています。500 万サイクルというと、3 年と少しぐらいの分しか見ていないということになると私は思うので、PMDA において保証期間は何を目指して、何年保てば良しとするのか。10 年でいいならいいのですが、だんだん人工股関節も 20 年経って当たり前というか、要求度が高くなる時代に、どこまでの期間を審査するかという問題があります。

チタン合金というのは SN 曲線を見ていたら、1,000 万サイクルのところまでしか低下しない、ステンレスはそのままフラットになるかもしれませんが、さらに 1 桁上がったら下がりそうな気配の SN 曲線なので、チタン合金でそのまま 20 年、30 年も本当に大丈夫なのかという問題は考えられているのか。私も使っておきながら無責任な話ですが、それを感じる次第です。

そういう意味で、股関節の臨床に即した基準を考えるのは大事です。る日本股関節学会を 10 月に大阪で開催します。Fracture Device とか人工関節の問題も多く報告されるので、PMDA の若いスタッフの方などを派遣していただいて交流していただければと思います。それから、私の編集した人工股関節の教科書ですが、同じ学会のときに第 2 版を出しますので、もしよろしければご参考にいただければと思います。

最後に、私自身は人工関節をしていて、金属よりも金属ではないものにしてあげれば、患者は空港に行っても、脳の MRI を撮るときにしても、体内に金属が入っていて気にしなくて済む。それから、疲労的なことを考

えると、30年、40年は複合材ならいけるだろうということで、何とか炭素繊維強化複合材人工股関節を臨床に持ち込みたいと思って研究をつづけています。HAコーティングしたPEEK CFRPで、ヒツジの股関節の手術をしているのですが、ヒツジの場合は手術が終わったら牧草地で走り回っているのですが、そのような過酷な荷重環境でも時間が経って組織を見たら、密に骨がPEEK CFRPにくっ付いているのが証明できました。また、ネックとボールの嵌合部も、PEEK CFRP材料にすると金属等のテーパー嵌合より強い結合になっていますし、frettingの問題も少ないのかなと思います。

コンピュータ解析のみで構造証明できるための条件として、既存のチタン合金で臨床的に問題が起こっていないようなもので、安全性に余裕が大きいと見られるものは、FEAだけで検証したものでも機械的安全性の証明としてよいと思います。整形外科のFEAの活用としては、供試体が小さい場合というのは実機検証困難です。そういう細かいところには、ネックのところもそうですが、2、3mmひずみゲージ張って実験しても、適切な情報が得られできないし、FEAの解析でいいのかなと思います。

それから、よく壊れるというところと応力集中が一致しないことを、審査でクレームを付けられると聞きます。壊れる破断時というのは、金属なら塑性変形が起こっているのですが、そのところを見るよりは、それまでの弾性変形の変形部分をきちんと審査するというのでいいのではないかと思います。ただ、破壊モードは検証に使用できると私は思います。以上が、臨床医が感じていて、薬事承認とかソフトウェアなど、FEAの問題点について述べさせていただきました。ご清聴ありがとうございました。

○山根副部長 菅野先生、どうもありがとうございました。今のプレゼンに対して、質問、コメントがありましたら、お受けしたいと思います。先生が、お作りになった今のカーボンの人工関節の頭のところは、金属ではなくてセラミックボールですか。

○菅野委員 そうです。だから、金属なしの人工股関節にしてあげたら、MRIを撮るのも、セキュリティーチェックでも引っ掛からないし、患者が股関節を忘れるためには、最後の関門はそこかなと。当然、疲労寿命も高いでしょうしというところでは。

○山根副部長 MRIが撮れると。

○菅野委員 MRIもまったく問題ないですね。

○山根副部長 はい。何かコメントはないですか。前々回の議事の疑問点に対してもお答えいただきまして、どうもありがとうございました。これは先生のプレゼンにより、入れてすぐにどこが力学的に弱いかは、当然、積極的に

考えなくてはならないと。生体とのやり取りも、そこは考えなくては
いけないというご指示をいただいたわけです。それは、時間が経って 16 年
とか経ってくると、予期せぬことも起きてくるのだけれども。

○菅野委員 だから、どこまで審査を保障するのかの問題にだんだんなりつつあるか
ということですね。

○山根副部長 ということでしかね。先生、最初の方向性として、生体側のリモデリン
グについて、今回は議論の外にさせていただいてよろしいでしょうかと
いう議論をしたのですが、よろしいのでしょうか。

○菅野委員 そこは予想できないところだと思います。人工膝関節でも、脛骨プレ
ートの下が骨溶解で、異物反応で溶けてしまうと、ポキッと折れますよね。
でも、そのようなことはたぶん想定外なのだろうと思うのです。だから、
長期経過したときの生体内環境の想定外の変化は予期しきれないので、
私は別にハードルを上げるつもりはないのですが、通常どおり工業製品
ですから、10 年保ってくれれば、取り替えたらいいのではないかぐら
いのつもりで考えておいたほうが、かえって厳しくなくていいのかと。

○山根副部長 それよりも、むしろ設計者は、ネックで折れるのか、遠位部で折れるの
か、それぐらゐのことはちゃんと使ったときのことを考えて設計しな
さいということですか。

○菅野委員 そうです。10 年持つぐらゐは計算してほしいとは思いますが。

○佐久間副審査センター長 先生、講演の中で、生体内の荷重条件を図ることを、同定す
ることは、それなりには推定はできるけれども、厳密には難しいと指摘
されたのだと思います。そうすると、結局、実績ベースで考えて、設計
するときには応力等を考えて評価結果を扱うわけですが、解析条件
が正しかったことを担保するには、臨床の数年の結果を見ることが重要
なのだという考え方になるのですか。

○菅野委員 そうです。ただ、荷重に関して言うと、膝と股関節に関しては、股関節
については、オランダのバークマンという先生が、テレメトリックデバ
イスという人工関節の中にセンサーを埋め込んだものを何人かの人に、
インフォームド・コンセントで「あなたの体を実験に使わせてください」
ということで埋め込んで、階段昇降したり歩行したり、実際、リアルに
股関節にどのような荷重がかかっているかを出して、Journal of
Biomechanics でもデータを公開していて、みんなに使ってくださいとい
うことになっているので、荷重はそこを参照にしているのだろうと思
います。

ただ、問題は、角度や座標系の問題は少しあるかと思うのですが、あそ
こから大体推定しているのが現状です。全部ができないので、佐久間先

生がおっしゃるように、今までのインプラントを埋められた実績は大多数あるので、どこまで耐えているかの推定は、そこから考えればいいのかとは思いますが。

○佐久間副審査センター長 最後の CFRP に関する議論では、これは開発するとき、たぶん航空機だとすると、おそらく数値解析をある程度使いながらやりつつ行われているものと推測します。実験と数値解析をどのように組み合わせるかを評価を行うかについては、たぶんバランスをとりながらやられたと思うのですが、どのような注意をされたのですか。

○菅野委員 これは私のような医者ができるレベルではないので、大阪大学の座古教授という、そういうビジネスエンジニアリングで FEA をやっているところと、昔そこにおられて、川崎重工で航空機やヘリコプターとか、その解析、設計、ボーイングのコンサルタントをやっている、いわゆるスピアウトされているベンチャー企業の方と組んで作っているのが現状です。FEA の解析のプロがいるので、最初にちらっと言ったのは、四年の大学を出たぐらいだと桁入れ間違いをしていたりとか、学生が入れたときの FEA とかいうのは、同じソフトを使っても全然結果が違っていたりするので、そういうのを見ていると、プロフェッショナルがやっているのを見ると、同じソフトを使っても違うなとは思いますが。

○鈴木医療機器審査第二部長 1 つ教えていただきたいのですが、スタンダードは時代とともに変化するというので、先生は 500 万サイクルの意味についておっしゃったのですが、実際に日本人の歩数の現状から考えると、確かに現状の 500 サイクルというのは 10 年を保障しているものではないということなのですが、そこについて実際には審査ではたぶん 500 万サイクルでしか確認していないという現状があるのですが。

○菅野委員 結局、だけど、それはおそらくですが、疲労推定で本当に疲労をテストしているわけでもないと思うので、500 万サイクルから先の部分の安全域を見越して考えればいいのかと。ぎりぎりの状態ではばらつきも入れて折れるものもあるし折れないものもあるというのは危ないとは思いますが、500 万サイクルよりたくさん資したらいいことがあるかという、それは別に SN 曲線を求めるにはいいかもしれないのですが、実際の実機試験でそこまでお金をかけてする必要があるかというのを考えるべきかと思えます。別に 500 万サイクルを駄目だと言っている意味ではなくて、もう少し先を踏まえて余裕・安全域を踏まえたことを考えるか、あと、たぶん書類で出されていると思うのですが、疲労の域にまで本当にシミュレーションをするのかとかいうところかと思うのですが、現状は安全域を見て 500 万サイクルでテストして、過去のものと比較して同じ

ですということで、それほど最終値でポコポコ折れたりにはしていないのが現状かと思えます。それでよろしいですか。

○鈴木医療機器審査第二部長 ありがとうございます。結局、我々は500万サイクルの実機試験をして、壊れないことを確認しているというのが現状だと思えますから、それがどこまでいったら壊れるかというところまでは見ていないので、そこは推定になってくるのかと思えます。

○菅野委員 そうですね、あくまでも推定だと思えます。ただ、逆に何を想定しているかというのも曖昧ですよ。500万サイクルを見たら、早期のとんでもない不具合はなくなるけれども、いったい人工関節の目標年限を何年保ったらよしとするかは、実は明確に言われていないと思うので、暗黙の了解のうち、工業製品ですので10年ぐらい保ってくれたらよしとしないと、メーカーは30年保たせろと言われてたら困ってしまうのだろうとは思っています。

○鈴木医療機器審査第二部長 ありがとうございます。

○楠岡委員 私は循環器内科なので人工弁については判るのですが、今、臨床の傾向として、かつて人工関節を入れるとか、人工弁を入れるというのは、機器そのものの信頼性がまだ確立していないから、できるだけぎりぎりまで待つというか、他に手段がなくなるまで、薬物療法なりで痛みを止めるなどして、いよいよ駄目になったら入れ替えるというのが普通でした。しかし、今は信頼性が上がっているんで、どんどん早期に、例えば膝関節などは、かつてに比べるとすごく早くに入れ替えるという時代になっています。一方、患者はどんどん長命化して行って、昔は人工弁なども10年保てば、その患者さんが今後10年生きるかは、たぶん、率としては低いだろうから、10年保っていれば大丈夫だろうと考えていました。ところが、今は植え込み後10年超える人がどんどん出てきて、今度は患者さんが10年経ったのだけれども大丈夫でしょうかと、それが逆に心配になる時代になっています。

そうすると、先ほど先生がおっしゃった植え替えをどうするかも考えて設計しておかないといけない。昔は1回植えたらそれでいいだろうと思っていたのが、植え替えを考えてやらないといけない。今、幸い大動脈弁などもカテーテルでの植え替えみたいなことも可能になって、しかもそれは人工弁に対しても可能になってきたので、仮に85歳ぐらいで弁の入れ替えが必要になっても、開心術なしでやれるようになっていたり、その次がいけるようになっています。人工臓器全般の問題として、そういうことも少し考えていかないと、何か後手後手に回ってしまうというか、機械が壊れたのだけれども、患者さんが高齢で、修復する方法がないみた

いなことが、今後の問題としてはあるのではないかと。先ほど先生のお話を聞いていて少し思ったところです。

○菅野委員

そうですね、ご指摘のとおりで、当然、時代とともに思っていた以上に良かったりもすることがあります。今、股関節の場合は、再手術がしやすいような考慮をしたものが新しく出てきている。ただ、その反面として、例えば摺動部が一番痛みやすいので、カップの骨とくっ付いているチタン合金は替えずにライナーだけを交換するとか、ボールだけ交換するとか、テーパー嵌合とか、ロッキングだけ外してドライリビジョンというのですが、骨との接着を剥さずに部品交換するとか、それこそ 30 分ぐらいで手術がすぐ済んでしまうことが可能になっています。

その反面として、取替えできるモジュラーのパーツは、その接合部で、中には少し問題を起すケースが出てきたりします。でも、その辺はちゃんと問題を解析したら解決方法は出てくるので、おっしゃるとおり実際、人工股関節の場合は部分の部品交換が考えられているところです。

○和田委員

先ほどの疲労の話は、おそらく SN 曲線は横軸ログランで、もう 1 桁上がると 10 倍の年月保つと。だから、1 年保っているものが、もう 1 桁上がると 10 年保つことになるので、そこまで必要かどうかで、実験に 1 週間ほどかかるのが、また 10 倍かかることになるのです。普通の機械材料だったら 10^7 回で疲労限界と、それ以上いってもフラットになると読み取られ、あるいは、そのまま勾配を下ろしてきても、あまり限界が下がってこないというところだとされていると。実用面も含めてとっているところが正直なところではないかと思えます。

私は先生の今日のお話を伺って非常に勉強になったのですが、やはり応力が高いと不具合を起すというような相関はあると見ていいわけですか。当然、生体の反動的にはそうではないものもいっぱいあると思うのですが、強度とか、摩耗とか、緩みとか、そういう問題に対して、応力は相関があるかどうか分からない。

○菅野委員

摩耗までは分からないのですが、少なくとも疲労折損に関しては、おそらく応力集中部で起こっているのだろうというのは、臨床と合致しているとは思いますが。摩耗とか、fretting は、今後もう少し課題です。もう 1 つ言いたかったのは、本当は FDA でもそうでしょうが、不具合の製品を回収して分析する施設なり予算がどこかにあって、そこで検証をしたほうが良いといつも思っているのですが、そこができてくると、FEA がさらにいい感じに利用しやすくなっていくのではないかと思えます。

○和田委員

おそらく数値シミュレーションでどこまで表現できるかと、いつもそういう議論になるのですが、やはりシミュレーションはシミュレーション

の世界で評価の指標を出している。それが実際の現象とどう相関があるか、対応するかが一番大事なところ。何かシミュレーションでその基準の強度なりを表わすものが出せたら、それをベースに現象を理解していくと。本当はそのデータが集まってこない、その先の解決はないと思うのですが、そういうことだと思います。

○山根副部長 試験法で数値まで定義されたものがある場合には、それです。それ以外にも実際に臨床の使用条件をもっと明らかにしていこうというお話ですね。よろしいですか。

○村瀬委員 貴重な資料と一緒に画面を注目して見ていたのですが、先ほどのお話にも少し出ていましたが、500万回が大体4年ぐらいたとかいうことで、あと、シミュレーションのものづくりの場合、大体の使用年限というか、そういうのが決まっているという話でしたが、今現在、お使いになっている臨床でされている人工股関節は、色々違いがあるのかもしれませんが、だいたい平均すると、何年ぐらいついてるものですか。

○菅野委員 これは全体の平均値でいうところの見方をしたことがないのですが、一般的に学会に出ていても、別に色々な理由も入れてですが、再手術率で、壊れるとかは関係なく、感染も含めて、10年で95%、20年で90%、昔のもので、20年前のものでもそれぐらいついてると。そうすると、今、耐摩耗性の向上した人工股関節だと、今、10年以上、15年ぐらいくロスリンクポリエチレンを見ているのですが、X線的に摩耗も計測が限界を超えていて、骨溶解も起こってこない。どちらかという、今、人工関節が壊れるより、周囲の骨折、骨粗鬆症化、高齢化みたいな筋力低下による転倒で手術しなくてはいけないことのほうが、人工関節が壊れるより多いのではないかと、いうところが現状です。

だからこそ、昔はCharnleyの時代は10年で取り替えなくてはいけないから、杖を持っておきなさいとか、あまり動いてはいけないと、患者に何のために手術したか分からないような制限をかけていたのですが、今や厚生労働省の推奨では、痴呆、心筋梗塞、脳梗塞の予防のために高齢の方は1日1万歩歩いてくださいということを目指していいのではないかと思います。当然、そのほうが、他にも骨粗鬆症や筋力低下、転倒、バランスにも効くのではないかと、いうことです。現在、患者には、1日1万歩を杖なしで歩いて、それでも人工関節は、今、15年ぐらいの最新のもので、まったく変化のないのが現状ではないか、と思います。

○山根副部長 結局、PMDAで審査して、エビデンスの付いている試験データの上限と、実際にお使いになる上限はだいぶ違って、現実の世界は15年まで突入しているというふうに理解しています。

- 菅野委員 あまり言う、ちょっと、新規参入する企業もなくなってきてしまうので、そこまで言うてしまうと語弊があるのですが、現実はそうだと思います。実際、患者はそうなっている。
- 山根副部長 審査というものは、そういう問題を早く臨床に届けるのが使命ですので、年限を限ってエビデンス、試験データを求めているのだと理解します。どうもありがとうございました。

<議題2：これまでの議論の取りまとめに向けて>

- 山根副部長 次の議題に移ります。次は資料2に入るのですが、これまで当専門部会で行ってきた議論の取りまとめを本日から始めます。前回の専門部会の後に小人数の委員、具体的には松本部長、山根、竹下委員、堤委員、東藤委員、村瀬委員、和田委員にご協力いただいて、たたき台としてまとめたものが、資料2として添付してあります。これは議論を踏まえたつもりで作ったということですが、これから皆様の意見をいただいて、これを修正して最終報告書にまで、まとめていきたいと思ひます。なお、冒頭に事務局からコメントがありましたが、本議題の内容は、これまでに当専門部会において話題提供していただいた内容をもとに整理されています。したがって、非公開情報が含まれる可能性がありますので、先ほどの資料1を現時点で非公開とするというようにしました。これと同様に、議題2の議論についても、マスキングしたいと思ひますが、これはよろしいですか。したがって、これはホームページの資料には掲載しない。単なるたたき台であるということでご理解いただきます。皆様、よろしいですか。

(異議なし)

- 山根副部長 異論はないようですので、どうもありがとうございました。それでは、資料2の1ページから内容の検討に入ります。

[Redacted]

- 鈴木医療機器審査第二部長

[Redacted]

- 山根副部長

[Redacted]

- 鈴木医療機器審査第二部長

[Redacted]

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○鈴木医療機器審査第二部長

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○佐久間副審査センター長

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○佐久間副審査センター長

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○竹下委員

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○東藤委員

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○和田委員

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○和田委員

[Redacted text block]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○和田委員

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

[Redacted]

○和田委員

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○和田委員

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○村瀬委員

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○佐久間副審査センター長

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○佐久間副審査センター長

[Redacted]

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○堤委員

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○堤委員

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○堤委員

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○堤委員

[Redacted text block]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○和田委員

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○和田委員

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○岩崎委員

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○岩崎委員

[Redacted]

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted]

○岩崎委員

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○岩崎委員

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○岩崎委員

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

[Redacted]

○岩崎委員

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○佐久間副審査センター長

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

○佐久間副審査センター長

[Redacted]

○東藤委員

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○東藤委員

[Redacted]

○和田委員

[Redacted]

○東藤委員

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○和田委員

[Redacted]

○堤委員

[Redacted]

○山根副部長

[Redacted]

○堤委員

○村瀬委員

○山根副部長

○村瀬委員

○堤委員

○佐久間副審査センター長

○山根副部長

○村瀬委員

○山根副部長

○太田委員

○山根副部長

○太田委員

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○太田委員

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○太田委員

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○菅野委員

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○菅野委員

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted text block]

○菅野委員

[Redacted text block]

○山根副部長

[Redacted]

○長野理事

もしよろしければ、皆さんから、特に4章を中心にコメントをもらって、それをまた別の日か何か用意してもらったほうがよいかと思います。

○山根副部長

そうですね。では、できるだけ早い段階で、この電子媒体を先生方にお送りすると。

○長野理事

それで、細かく読んでいただいて、コメントをいただいて、それを改めて議論するというふうにしたほうが。おそらくあと1時間以上はかかるのではないかと。

○山根副部長

大事なところに差し掛かってしまったので、これは時間がかかりますね。

○和田委員

[Redacted]

○山根副部長

どうもありがとうございます。これから議論が盛り上がるところで大変申し訳ないのですが、要するに、今度は申請者の立場になって、既に製品を持っているときに、そこから修正したものを申請しようというときには、色々と手元にその物性データがあるからいいのだけれども、まだ全然ないような場合にどうしますか、みたいな話も後半に入っていると思います。

この電子媒体を先生方にお送りしまして、特に4章を中心に見ていただきまして、赤字を入れて返信していただくと。これはもうあまり時間をかけずに、できるだけ早く、例えば2週間以内にでもお返事をいただいて、これがまた、次の専門部会にかかってしまうと時間が破算しますので、間にワンクッション、ワーキンググループの取りまとめを入れさせていただいて、次回の専門部会に臨むと。したがって、電子媒体でお送りし

た文書に対して、赤字で入れていただいたコメントが先生方のご意見を反映する非常に重要な原稿となりますので、よろしく申し上げます。議論半ばで大変申し訳ございませんが、本日はもともとから予測されていたのですが。

○長野理事 もう1点いいですか。

○山根副部長 はい。

○長野理事 私が意見を言わせてもらってよろしいかどうか分からないのですが、この分野で専門でない者から聞いたときに、確かに太田先生がおっしゃったことは非常に重要ではないかと思うのです。それから、先ほど先生は確か一番初めに、骨にセンサーを入れてと。実機と数値解析の実際にそれを検証するというようなところはおそらく、これは今、第4章というか第5章というか、参考資料とすれば第4章まで、それから参考資料と堤先生も話されたと思うのですが、そのあたりに当然、まとめ、結論的なことが来ると思うのです。将来の展望というか、そういうところでもかなり触れたらよろしいのではないかと思うのです。今回の場合には、これについてはあくまでも生体の中でうんぬんというところまでちょっと踏み込めないという前提で議論していると思うのです。ただ、模擬生体骨に関しても非常に重要なこれからの展望ではないかと思うので、そこでかなりたくさん触れられて。

あるいはもう1個出てきたのは、例えば不具合の検証も非常に重要だという話がありました。だから、触れることはもう何点か、今、出てきていると思うので、そういうところで触れると、より良い報告書になるのではないかと素人的には感じたので、そういうところでまとめるのはいかがでしょうか。ひよっとすると、こうやって振ると、先生にも少し文章を書いていただくことになるのではないかと、などという気はいたしますが。模擬生体骨ですか、そのあたりの現状や、これが将来どうなるのかということも非常に重要ではないかと私は思いました。

○太田委員 ありがとうございます。頑張ってみます。

<議論3：その他>

○山根副部長 少しまとまった文章を返信していただければと思います。

時間も参りましたので、引き続きメールによる回覧等でご確認、修正いただいた上で、次回専門部会を開催いたしたいと思います。それでは、事務局からの連絡をお願いします。

○事務局(蛭田) まず、資料1-1につきましては嚴重管理ということで回収させていただきますので、お手元に残していただければと思います。

今後のスケジュールですが、先ほど申されたように、この取りまとめ報告書(案)についてメールでご意見をいただいた上で、次回の会合ですが、12月15日火曜日、15時30分から予定しております。したがって、これに合わせて先生方のコメント依頼のスケジュールを組ませていただきます。先ほど2週間程度というお話がありましたが、1~2週間の間でこのスケジュールを組ませていただきます。事務局から本日中にご連絡申し上げますので、大変申し訳ございませんがご協力いただければと思います。事務局からは以上です。

<閉会>

○山根副部長 それでは、本日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆様、どうもありがとうございました。

