

平成17年度

次世代医療機器評価指標
作成事業について

体内埋め込み型材料
(生体親和性インプラント)
審査WG報告書

審査WG座長

大阪大学大学院医学系研究科
器官制御外科学
吉川 秀樹

平成18年3月

目次

I. 目次

II 次世代医療機器評価指標検討会体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WG委員名簿

III 平成17年度WG会議議事概要

IV 合同検討会（平成18年3月16日）発表用資料

V 本文

1. 総論：人工股関節の現状と今後期待される次世代製品について（吉川座長）

2. 人工股関節の現状と問題点

2-1 材料について1：

人工関節用に使用可能な材料とその特長、生体反応からみた各々の材料の問題点と期待される改良点（岸田委員）

2-2 材料について2：

各種材料に必要な力学的特性と耐摩耗性について、現状と安全性からみたその問題点（村上委員）

2-3 人工股関節のデザインとシミュレーション：

デザインに依存した力学的特性とその問題点（堤委員）

2-4 前臨床試験における問題点（吉川座長）

2-5 臨床からみた現在の人工股関節の現状（織田委員）

2-6 社会が審査制度に望むもの（絵野沢委員）

2-7 人工股関節の審査：

国内の現行制度、海外との比較（国立衛研土屋部長）

3. まとめ（吉川座長）

4. 次世代医療機器審査ガイドライン作成にあたっての外部識者からの提言（来年度の議論に対する話題提供）

・「次世代人工関節への提言」

国立成育医療センター 整形外科医長 高山真一郎

・「次世代インプラントとして予想されるもの」

東京医科歯科大学 インプラント・再生口腔医学助教授 塩田 真

・「生物活性物質添加人工関節の安全性、有効性評価基準について」

大阪市立大学医学研究科 整形外科教授 高岡邦夫

・「CFRP/PEEK 複合材人工股関節の前臨床試験データによる薬事承認の提案」

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 菅野

伸彦

- ・「次世代人工関節に関する提言」
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所教授 塙 隆夫
- ・「次世代人工股関節に関する提言」
東京大学医学部 整形外科学教室助教授 高取吉雄
- ・「次世代人工股関節に関する提言」
東京大学医学部 整形外科学教室助手 茂呂 徹
- ・「人工股関節に承認ガイドライン」に含める力学解析の数値シミュレーションについて
日本工業大学 機械工学科教授 玉木 保

5. 人工股関節分類案、審査フローチャート用人工股関節分類案、フローチャート案 (BMP コーティング人工股関節の場合の例)

6. 参考資料類 (各種通知、配布資料類)

- 6-1 医薬審第 526 号 整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いについて
- 6-2 事務連絡 医療機器審査 No.29 整形インプラント製品の承認申請に係る取扱いに関する Q&A について
- 6-3 医薬審第 1043 号 医療用具の承認申請に際し留意すべき事項について
- 6-4 薬食機発第 0216003 号 医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて
- 6-5 Class II Special Controls Guidance Document: Hip Joint Metal/Polymer Constrained Cemented or Uncemented prosthesis; Guidance for Industry and FDA
- 6-6 The New 510(k) Paradigm Alternate Approaches to Demonstrating Substantial Equivalence in Premarket Notification
- 6-7 解説

次世代医療機器評価指標検討会 体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）審査WG委員名簿

座長

吉川 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 整形外科 教授

委員（五十音順）

絵野沢 伸 国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部 室長

織田 弘美 埼玉医科大学 整形外科学教室 教授

岸田 晶夫 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授

堤 定美 京都大学 再生医科学研究所 ナノ再生医工学研究センター長

村上 輝夫 九州大学大学院 工学研究院 知能機械システム部門 教授

厚生労働省

山本 弘史 医薬安全局審査管理課医療機器審査管理室 室長

高江 慎一 医薬安全局審査管理課医療機器審査管理室 専門官

高畑 正浩 医薬安全局審査管理課医療機器審査管理室

事務局

土屋 利江 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 部長

中岡 竜介 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 主任研究官

迫田 秀行 国立医薬品食品衛生研究所 療品部 研究官

平成17年度WG会議議事概要

第1回会議概要

(平成18年1月23日開催、国立医薬品食品衛生研究所第2会議室)

第1回会議の開催にあたり、厚生労働省より本事業が設立された経緯と対象となる5分野、さらに本WGに関する説明が行われた。今回の次世代医療機器の選定経緯、今後の計画、評価指標ガイドラインの目的、生体親和性インプラントが本WGの対象である等の説明があった。また、最終的に作成するガイドラインは、今後の新規発展の阻害にならないようにある程度 Flexibility のあるものとする事が示された。

この後、座長の進行のもと討議が行われ、時間の関係上、対象インプラントは人工股関節とすることが確認された。また、今回は、次世代医療機器用のガイドラインを作成するという事で、従来の生物学的、力学的試験の基準はそのまま、その上に新たに加える次世代用の基準を作りより迅速に審査ができるようにすることが目的であることが示された。その際、既存の試験系も手直しの必要が生じるようであれば、行政対応を仰ぐことも確認された。

作成にあたっては、従来の審査における承認例、非承認例、承認後の不具合などの具体例を参考にすれば問題点の抽出などに役にたつので最低WG内では開示して欲しい旨の意見が出され、資料として存在し開示可能なものは出来るだけ実例資料として既存の基準資料とともに提供できるよう配慮してもらうことになった。

人工関節の具体的な資料を用いての討議を通して、評価にあたって材料の新規性、添加物の有無、表面加工やデザイン変更の有無などでの人工股関節のパターン分けが必要になるということで意見がまとまり、そのたたき台となるものを吉川座長が作成しメーリングリストを用いて評価指標のチェック、追加及び問題点抽出を行うことになった。なお、材料中に薬剤を含有したDDS機能をもったものに関しては、今回は今後の問題点として提起するに留めることになった。なお、そのたたき台をチェックするにあたっては、各委員の専門を考慮して以下のように担当を決定した。

村上委員：摩耗、堤委員：デザイン及びシミュレーション、岸田委員：表面、生体反応、絵野沢委員：社会学的問題、吉川委員、織田委員：臨床評価

第2回会議概要

(平成18年2月13日開催、国立医薬品食品衛生研究所第2会議室)

座長作成の配布分類表を基に討議を行ったが、この資料に記載された分類は、新規申請が出てきた場合の人工股関節で既存材料及び技術で作製されており、従来のものとの同等性が示され治験を必要としない場合の条件を分類する表になるという判断になった。そのため、次世代医療機器として申請されてきたもので治験を必要とするものを判断するためには、この分類表とは別にフローチャートのようなものが必要であるとの結論となった。そのため、そのたたき台に事務局が作成し、メーリングリストにて回覧、各委員が適宜追記や修正を行ってできあがったものを次回会議にて再度討議することとなった。

次世代医療機器に相当するものはどのようなものが上げられるか議論を行っ

た結果、再生医療分野でBMPとコラーゲンとの複合体で骨の再生が報告されていることから、BMPを含んだ人工股関節を想定して今後検討していけばどうか、という意見が出た。この場合、第1回でも問題になったように取り扱いが医療機器となるか否かが議論となったが、とりあえずBMPコーティングの人工股関節を例に取り上げて今後検討していくことを提言することになった。

衝撃による人工関節の破損例が報告されてきていることから、その評価手法に関する議論も行われた。その結果、応力評価や日本人の体格に合ったシミュレーションの重要性が明らかとなり、そのためのサブグループを作ることも考慮されたが結論は出されなかった。

また、委員以外の外部研究者の方々に、次世代人工股関節の候補と課題、その評価手法やシミュレーションに関する意見などの執筆を依頼し、その内容を報告書の一部とすることになった。

第3回会議概要

(平成18年3月13日開催、国立医薬品食品衛生研究所第2会議室)

まず、第2回会議の内容を議事概要にて確認後、事務局が作成した新規人工股関節に関する審査フローチャート案のたたき台を基に討議を行った。なお、このフローチャート案の修正用の参考資料として厚生労働省よりの各種関連通知も用意された。この資料から判断すると、現時点での審査においては新規人工股関節が既承認のものと同等であると合理的に判断された場合には関連した各種試験の省略化に繋がり、より優れたものを開発した場合には前臨床及び臨床治験を必要とする可能性があることが説明された。また、今回たたき台として作成されたフローチャート案はこれらの通知を考慮せずに作成してしまったため、実際とは異なっていることが説明された。事務局からのフローチャート説明後、既存の規制とは別に、まず次世代人工股関節として考えられるものをいくつかに分類し、各々のケースで期待される効果と既承認のものとの同等性を考慮した上で審査フローチャートを作成していくこととなった。この際に、既存の指針等との整合性が取れない、あるいはその概念を超えるようなものが開発されることが想定される場合には、既存の指針等に対しても提言を行うこととした。なお、次世代の分類と各々に必要とされる試験項目等の整理は、岸田委員と事務局が中心に行い、来年度のためのたたき台として報告書に盛り込むことになった。

また、事前に各委員に配布していた今年度報告書の目次、担当者案及び盛り込む添付資料について討議し各項目を若干修正した後、原稿提出〆切を3月25日として本年度のWG会議は終了した。

体内埋め込み型材料
(生体親和性インプラント)
審査WG検討状況報告

審査WG座長
吉川 秀樹

平成18年3月16日

次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会

体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）
審査WG検討状況報告

平成18年3月16日

審査WGメンバー構成

座長

吉川 秀樹 大阪大学大学院
整形外科 教授

事務局

国立医薬品食品衛生研究所
土屋 利江 療品部部長
中岡 竜介 療品部主任研究官
迫田 秀行 療品部研究員

委員（五十音順）

絵野沢 伸 国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部 室長
織田 弘美 埼玉医科大学 整形外科教室 教授
岸田 晶夫 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授
堤 定美 京都大学 再生医学研究所 ナノ再生医工学研究センター長
村上 輝夫 九州大学大学院 工学研究院 知能機械システム部門 教授

第1回会議のポイント

平成18年1月23日開催

基本方針

対象が次世代医療機器であるため、従来の生物学的、力学的基準はそのまま、その上に次世代用の基準を作ることでより迅速に審査ができるようなガイドラインを作成する。

【討議、確認事項】

- (1)本事業の設立経緯と対象分野
- (2)初年度対象機器の選定(人工股関節)
- (3)従来の生物学的、力学的基準は維持するが、必要があればそちらも見直す
- (4)既存の問題点抽出のため、今までの審査例や不具合情報の開示をできるだけ求める

【具体的作業】

- (1)開示された情報からの問題点抽出
- (2)人工股関節のパターン分けのたたき台作成(材料の新規性、添加物の有無など)
- (3)パターン分けのたたき台のチェック
- (4)薬剤含有インプラントとの取り扱いの提言

【チェック作業分担】

絵野沢委員: 社会学的問題
岸田委員: 表面・生体反応
堤委員: デザイン、シミュレーション
村上委員: 摩耗
織田委員: 臨床評価
吉川座長: 臨床評価及びたたき台作成

【次回会議への方向性】

座長が作成したたたき台を基に、各委員が次回会議までにチェックを行い、それを基に修正と問題点抽出を行う

第2回会議のポイント

平成18年2月13日開催

【討議事項】

- (1)座長作成のパターン分けについて
- (2)新規申請インプラントの審査に必要なものについて
- (3)次世代人工股関節の具体的な例
- (4)不具合例から考えた従来の評価手法の問題点
- (5)外部識者からの提言の募集

【決定、確認事項】

- (1)今回のパターン分けだけでは次世代インプラントの審査には不十分なので、別途フローチャートを作成する
- (2)次世代人工股関節の具体的な例として、BMPコーティング人工股関節を提言する
- (3)不具合例から考えると、応力評価や日本人の体格に合わせたシミュレーションがガイドライン作成にあたっての重要な要素の1つとなる

【調査事項】

外部識者から、次世代人工股関節として考えられるもの、その求められる機能や問題点について提言を求める。なお、これらの提言は報告書に添付して公開する。

【次回会議への方向性】

討議用フローチャートを事務局が作成し、適宜修正、追加を各委員が行ったものを持ち寄り討議する。また、各委員が依頼した提言も持ち寄って討議を行う

第3回会議ポイント

平成18年3月13日開催

【討議内容】

- (1)フローチャート案の検討
(既存の通知とも比較検討)
- (2)考えられる次世代人工股関節の分類
(次世代人工股関節の具体的例を基に)
- (3)分類に対応した必要な試験項目の抽出
- (4)報告書の目次及び担当案

【検討事項】

- (1)既存の審査もフローチャート内に含めるか
→今回は次世代のみに特化する
- (2)どのように分類を行うか
→材料の新規性のみでなく新規機能や特性にも着目し分類を行う
- (3)分類に応じてガイドラインに違いが生じるのでは
→ケースバイケースでフローに盛り込む
- (4)既存の指針と整合性が取れない場合は
→必要であれば指針に対しても提言を行う

【ガイドライン作成に向けた基本方針】

- (1)今年度はある程度の方向性が提示できたので、現在作成している次世代人工股関節の分類を基に、分類ごとのフローチャートを作成する
- (2)分類ごとに必要な試験項目の抽出を行い、効率よい審査ができるようにする
- (3)基本的には、既存の規制はそのままに次世代用のガイドラインを追加する形をとるが、両者間で整合性が取れなくなることもあり得る。その場合には、既存の規制に何らかの提言を行う
- (4)来年度以降も次世代人工股関節に関する情報を収集していき、今後開発されるであろうものに対してもフレキシブルに対応できるガイドラインを作成する

審査ガイドラインの目次案と今後の予定

作成作業進行中

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 総論:人工股関節の現状と今後期待される次世代製品について2. 人工股関節の現状と問題点<ol style="list-style-type: none">2-1. 人工股関節の必要性とその問題点
(臨床と社会学的な面からの考察、経済効果も含む)2-2. 材料について1
(人工関節用に使用可能な材料とその特長、生体反応からみた各々の材料の問題点と期待される改良点)2-3. 材料について2
(各種材料に必要な力学的特性と耐摩耗性について、現状と安全性からみたその問題点)2-4. 人工股関節のデザイン
(現在使用されているデザイン、デザインに依存した力学的特性とその問題点)2-5. 人工股関節の前臨床試験
(前臨床試験の利点と問題点及び臨床との相関性)2-6. 臨床からみた現在の人工股関節の現状
(利点、問題点と求められる理想的な機能)2-7. 人工股関節の審査
(国内の現行制度、海外との比較) | <ol style="list-style-type: none">3. まとめ4. 審査フローチャート用分類表案、フローチャート素案5. 外部識者からの提言
(次世代人工関節について)6. 参考資料
(現行通知類、海外でのガイダンスなど) |
|--|---|

今後の予定:今年度、仮作成したフローチャート案を実際の審査や現在の科学的知見に則したものにしていける必要がある。また、国内外の現状について情報収集を行った上でそれに基づいた修正などを行う必要があるため、来年度以降も作業を継続していく

1. 総論：人工股関節の現状と今後期待される次世代製品について

高齢化社会の到来に伴い、骨粗鬆症、変形性関節症など骨の退行性疾患がますます増加しつつある。人工関節手術は、変形性関節症、関節リウマチ、外傷などにより関節機能を失った患者さんに対する機能再建法として大きく貢献し、外科的治療のゴールドスタンダードとなってきた。わが国では股関節、膝関節の人工関節置換手術件数は年間 10 万例に達している。これに必要な医療材料費は、一件約 80 万円として、約 800 億円の市場であり、これに入院費、薬剤費などを含むと莫大な医療費を必要とする。従って、この多額の医療費に対して、今後は治療効果について、さらに高いものが要求される。一方、さらに加速する高齢化社会では、人工関節の寿命が重大な問題となりつつある。人工関節の寿命に影響する大きな要因は、人工関節の摺動面での摩耗および人工関節の金属と骨組織の間で生じるゆるみである。ゆるみによる骨吸収や骨折により、臨床的には痛みを生じ、歩行困難となり、最終的には再人工関節置換手術を余儀なくされる。これらの現状、今後の社会要請から考えて、種々のアプローチから次世代型の新規人工関節の開発が期待される。予想される次世代人工関節としては、人工関節本体の新規材質や新規表面加工技術、骨形成蛋白などの添加による骨との結合強化、薬剤添加による摺動面摩耗低下などが考えられる。しかし、これら次世代人工関節の安全性と有効性を適切に評価し、迅速な審査を行うためには、新しい審査基準が必須である。本ワーキングでは、新規性に焦点をあて、無駄を省き、迅速な審査ができ、かつ未知の次世代人工関節に対してもフレキシブルに対応できるガイドラインの作成を目指す。

2. 人工股関節の現状と問題点

2-1 材料について1：人工関節用に使用可能な材料とその特長、生体反応からみた各々の材料の問題点と期待される改良点

(1) はじめに

人工股関節は、大きくカップもしくはソケット、骨頭、およびステムの3つの部分に分けることができる。それぞれの部分について、金属、セラミクスおよびポリマーの3大材料のすべてが検討されている代表的なインプラント材料である。ここでは、人工股関節用材料の特徴とその生体反応について概観する。

(2) 金属材料

人工股関節に使用される金属材料には、Co-Cr合金、Ti合金(Ti-6Al-4V)、COP合金などがある。ソケットの支持部、骨頭、およびステムのすべての部分について使用例があり、現在主流の人工股関節も大部分が金属材料で構成されている。金属材料の特徴は、高強度であること、加工・成形が容易であることである。これまでも人工股関節用材料として種々の金属材料が使用されているが、大きな問題点としては、腐食、生体適合性があげられている。生体反応として、溶出イオン・溶出化合物による毒性についての注意が必要である。一般に生体との接着性が欠如しているため、表面加工および表面修飾によって改良する試みがなされている。新しい組成や製造プロセスによる新材料の提案が多くなされており、今後も改良品が登場する可能性が高い。また、金属材料の他の特徴である、導電性や易加工性を用いた新しい製品が登場することも考えられる。

(3) セラミクス材料

アルミナ、ジルコニア等のセラミクスはソケットの固定部分および骨頭について使用されている。セラミクスの特徴は、強度は高いものの破壊靱性が低いことであり、靱性の低さを克服するために高強度なセラミクスの利用が必須である。セラミクスは骨との親和性に優れていることが特徴である。また、低摩擦性を併せ持つことができるため、骨頭用材料として広く用いられている。さらに骨親和性を利用する目的でステム部分に複合化されることもある。セラミクスの機能化の研究も広く行われている。骨誘導能について、セラミクスを電界中で熱処理することによって分極させたベクトルセラミクスが知られている。このような新材料を用いる場合には、従来の評価法だけでなく、生物学的は手法についても考慮する必要があると考えられる。

(4) ポリマー材料

現在では、カップ部に用いられている超高分子量ポリエチレン(UHMWPE: Ultra High Molecular Weight Polyethylene)が唯一の人工股関節に使用されているポリマー材料である。潤滑性および低摩擦性に優れていることが特徴である。ポリマーは製造プロセスの特性上、開始剤などの不純物が混入する可能性がある。また、ほとんどのポリマー材料は炭素原子間の共有結合で結合してお

り、熱、紫外線、X線、圧力などの外因によって断裂することがある。化学結合が断裂すると、物性が低下するため、これを防ぐなどの注意が必要である。現在、抗酸化剤であるビタミンEの添加などが試みられている。ポリテトラフルオロエチレンやUHMWPEは低摩擦表面が特徴である、これを利用して、骨頭部分を受け止めるカップ材料として用いられている。今後、より高い分子量のポリマー材料が開発される可能性があるが、前述のように開始剤などの不純物についての検討が必要である。

また、ポリマー材料の関与する人工股関節に関する事項としては、人工関節の固定方法がある。固定法には、骨セメントを用いる方法と用いない方法の2つがある。わが国では、人工股関節はセメントレス固定、人工膝関節はセメント固定が主流である。骨セメントとは常温重合のPMMA樹脂であり、粉状のポリマー成分と重合開始剤を液状のモノマーに混合し溶解させ餅状となった状態で生体内に注入して重合硬化させる。いったん重合するとポリマー材料としての強度を有する。短時間で強度が得られるというこの特性を利用して、骨セメントを骨の欠損部や圧迫骨折部に注入し硬化させ、形状の保持や多少の荷重負担を行わせることがある。骨セメントは早期の荷重負荷が可能であることから、長期間の臥床を避けることが要求される高齢者を対象として使用されている。しかし骨セメントでは、まれではあるが手術時において患者の血圧の急激な低下を引き起こし、引き続いて心肺不全を起こして死亡に至る不具合例が報告されている。術後直ぐの不具合は未重合のモノマーの毒性によるもの、術後しばらく後の不具合はセメントレス固定の場合にも生じるものであって、髓腔の内圧上昇により髓腔内容物が循環器系に流入し脂肪塞栓を引き起こす機構によるものと推定されている。

(5) 人工股関節材料の現在と今後

人工股関節においては、本体の材質とともにそのデザインが問題となる。まれではあるが、人工股関節ではステムが細い場合に折損が生じることが報告されていることから、骨髄腔に適合する形状で骨髄腔を最大限に満たす、出来るだけ太いステム形状のものを挿入する。腫瘍などで切除部を大きくとる場合には、短いステムでは十分な固定が得られないので、骨幹部まで置換する設計のものが用いられる。

人工股関節の問題点は、摺動面における摩耗および人工関節の骨への固定方法にある。歴史的にも、Charnleyが1962年に、超高分子量ポリエチレンの臼蓋カップと小径のステンレス鋼製骨頭の組合せによる摺動面、および骨セメントによる骨への固定を開発し、これら2つの問題を臨床応用可能レベルで解決したことが実用的な人工股関節の実現につながった。今後は、より長期に安定した治療を可能とするための技術開発が望まれている。

摺動面の要件としては、低摩擦であって摩耗が少なく摩耗粉などの放出が出来るだけ少ないことが要求される。これについては新材料の開発とともに、骨頭とソケットの材質の組み合わせについての検討が必要である。これまでに金属-ポリエチレン、金属-金属、セラミック-ポリエチレン、セラミック-セラミックの組み合わせが検討されている。異材料間の検討であるため、それぞれの材料研究者の緊密な連携が必要である。また、摩耗、摩擦の基礎研究と新しい方

法論（例えば表面改質や微細加工など）の検討も必要である。今後、種々の方法論が提案されることが予想される。これを迅速に評価するための、評価装置、加速試験法およびシミュレーション技術の開発が期待される。

2-2 材料について2：各種材料に必要な力学的特性と耐摩耗性について、現状と安全性からみたその問題点

(1) 力学的特性

主要な力学的特性としては、強度・靱性・剛性について留意する必要がある。人工股関節には、日常の活動において体重の数倍から十倍程度の高負荷が作用するため、短期的破壊、疲労ないしは腐食疲労破壊に対する強度の確保が臨床応用の前提条件となる。環境として摩擦面は、体液ないしは二次関節液にさらされ低酸素環境であることに留意する必要がある。このような過酷な特殊環境で高負荷を支持し、摩擦運動を可能とする必要があるが、基本的には球面軸受としての人工骨頭・人工臼蓋の組合せであるために面圧は低め（超高分子量ポリエチレン UHMWPE を片面に使用する場合は、約 10MPa 以下、セラミック・オン・セラミックなどでは数十 MPa 程度）にできるために 20 年以上にわたる耐久性も実現されている。コバルトクロム合金やアルミナ、ジルコニアは、優れた耐食性や強度特性を有しており、マイルドな条件では破壊の問題は少ないとみなされる。しかるに、アライメント不良や脱臼時、歩行時でも遊脚期のマイクロセパレーション後のヒールストライク時などには、エッジコンタクトが発生し、高面圧下にさらされる可能性がある。このような過酷な条件下では、金属に比べて靱性の低いアルミナセラミックスでは破壊例も生じており、設計改善や材質改善が必要とされる。また、ポリエチレンは剛性が低いため面圧が低めになるが、片当たりなどが発生すれば塑性変形やクリープが過大となり損傷を発生するため、厚みを含めた形状設計が必要となる。

骨と人工材料（ステムと臼蓋背面）の固定の確保が緩みを防ぐための必要条件であり、界面に作用するせん断力やはく離力として作用する力学的過酷度に耐える必要がある。この場合は、セメントとの結合力や骨との結合力などの界面特性が重要となる。ステム部や臼蓋部背面にはチタン合金が使用されることが多いが、縦弾性係数（ヤング率）が約 110GPa であり、骨に比べて高剛性であるために、骨や骨セメントとの界面で変形の差を生じやすく、微小なすべりが生じはじめると緩みを生じやすくなる可能性を有している。このため、骨やセメントとの結合力を長期維持できるかに留意する必要がある。また、表面にコーティング層等を有する場合は、長期的にはく離を避ける耐久性が必要とされる。

剛性の差異が影響する重要な現象は、ストレスシールドの問題である。ステムの形状や構造、表面の設計に依存するが、骨組織への力学的刺激が不足する部位では、骨吸収が発生し、緩みを促進することとなる。骨と類似の剛性を有する高分子系材料の適用も期待されるが実績にある材料がないため、当面はストレスシールドの発生をおさえる設計に留意する必要がある。

(2) 耐摩耗性

現存の臨床用人工股関節では、半径すきまや材料組合せ、表面仕上げを適切にすれば、歩行条件下である程度の流体潤滑効果が期待されるようであるが、多様な日常活動で完全な流体潤滑状態を実現することは難しい状況にある。人工股関節のタイプとして、セラミック・オン・セラミック、メタル・オン・メタル、ポリエチレンを用いる場合で流体潤滑効果は異なるが、いずれでも局所的な接触が発生し、接触の繰返しの結果として摩耗粉が発生することになる。微細な摩耗粉、とくにポリエチレンの摩耗粉、とりわけ、サブミクロンの摩耗粉は、周囲組織のマクロファージなどの異常反応を生じさせ、その結果、骨融解を生じ、緩みをきたすメカニズムが解明されつつあり、摩耗粉の発生の低減が強く要望されている。次世代人工関節の機能として、摩耗低減が重大な特性として期待されており、臨床前の摩耗評価は不可避の要件である。

たとえば、ポリエチレン UHMWPE に対する γ 線照射などによる架橋処理による耐摩耗性の向上は実験的に評価され、臨床応用されているが、機械的な物性の変化も生じるため、最適条件については議論されている段階であり、総合的な評価が必要とされる。たとえば、軽度の架橋処理により摩耗量は減少するが、摩耗粉が微細化し、微小摩耗粉の数が増え、生物学的反応が増大する可能性が有り、摩耗量と生物学的反応性の両者を考慮して評価する必要がある。また、ピン・オン・ディスク型の摩耗試験においてポリエチレン改質材料の耐摩耗性を評価する場合には、たとえば一方向滑りの摩耗試験を行うと、ポリエチレンが摩擦の繰返しにより配向して摩耗の進行が停止するため、臨床状態に比べて摩耗量が 1～2 桁少なめに評価される可能性がある。したがって、生体内の運動状態を模擬した多方向滑り試験で評価する必要がある。シミュレータの模擬条件設定の場合も同様な視点が必要とされる。

摩耗特性の事前評価で留意すべき点として、潤滑液の選択も重視すべきである。置換術直後の体液やその後の二次関節液を反映すべきであり、通常は血清の希釈溶液が使用されている。蛋白成分の濃度や組成に留意して希釈濃度を選定する必要があるが、血清を使用した場合には、産地・ロットによる摩耗挙動のばらつきも報告されており、成分を管理した標準潤滑液の使用が推奨される（次年度に ISO への提案が予定されている）。

セラミック・オン・セラミックタイプでは、通常の歩行模擬シミュレータ試験では、摩耗が激減する結果が得られやすいが、遊脚期にマイクロセパレーションを付与する条件で評価すると、エッジコンタクトが生じ、臨床における摩耗を再現できることが報告されており、考慮する必要がある。

メタル・オン・メタルタイプでは、低摩耗の結果がえられることが多いが、金属イオンの溶出を検討する必要がある。

また、硬質粒子によるアブレシブ摩耗の発生は、過大な摩耗を生じうるため、発生の有無を評価しておく必要がある。

新たな材料の場合は、摩擦特性を把握する必要がある。摩擦が高いと摩擦過酷度が増大し、対応した作動条件で評価する必要がある。

日常活動では、多様な作動条件にさらされる可能性が有り、摩耗挙動については、フェイルセーフという視点を含めて総合的な評価をする必要がある。

2-3 人工股関節のデザインとシミュレーション —デザインに依存した力学的特性とその問題—

現在、人工股関節を始めとする外科用インプラントの力学的安定性は主に実験的手法によって評価されており、ISO や ASTM でも素材やインプラントを対象とした実験による評価を基本として規格化がなされている。しかし、実験的手法では実施が困難な場合が少なくない。例えば、脊椎固定器具のように固定条件が複雑で不安定な場合や、疲労試験など長期にわたる実験などである。またインプラント周囲骨等による支持・固定条件を実際と同様に再現することは容易ではなく、仮に周囲の剛性を最大とした完全固定条件で行う実験によってインプラント本体の強度が評価できたとしても、インプラントが周囲の生体組織に与える力学的影響については評価できない。

さらに、インプラントの強度を測定するには、内部応力や歪みによる定量的な評価が科学的には必須であるが、現在の規格では体重を基本とした絶対的な外力負荷量を決めて、その時の変形や破断を観察するに留まっており、欧米人種 **Caucasian** を対象にした基準で設計・製作すると、**Mongolian** である日本人の小柄な体格には適合しないインプラントとなってしまう場合も生じている。そこで科学的に相対的な比較ができる応力や歪で強度を評価する必要がある。しかし、実験的手段では歪みゲージ等のセンサーを使用したとしても、センサーを付けた局所の測定だけであり、全体の歪分布は分からず、ましてやインプラント表面の歪から内部の応力分布を求めることは困難である。

従って、有限要素解析 (FEA: Finite Element Analysis) などによるコンピュータ・シミュレーションを使用すれば、解析対象との等価性が比較的得やすく、対象物全体の応力分布が正確に把握できるだけでなく、形状や材料特性などの各設計因子の影響を詳しく効率よく吟味することができる (表 1)。

米国材料試験協会 (ASTM: American Society for Testing and Materials) では FEA を規格の中に取り込もうとする動きが最近になって増えており、医療機器を扱う ASTM/Technical Committee F04 on Medical and Surgical Materials and Devices でも整形外科用コンピュータ支援システム (CAOS: Computer Assisted Orthopaedic Surgical Systems) に関する組織が 2004 年 6 月に新設された。手術ナビゲーションやシミュレーションなども対象として、コンピュータ支援システムの規格化を図るもので、WK8881: Standard Guide for Finite Element Analysis (FEA) of Metallic Orthopaedic Implants (Date Initiated: 03-04-2004) や WK4371: Guide for Finite Element Analysis (FEA) of Uniformly Radially Loaded Metallic Vascular Stents (Date Initiated: 08-18-2005) などの新規格案が検討され始めている。近頃 FDA でもシミュレーション・データのみによる医療用具の申請が認可されたとの情報もあつて、アメリカの規格作りに新しい方向性が出てきている。

生体にコンピュータ・シミュレーションを適用する場合、硬組織は剛性が高いため、衝撃などの大荷重下でなければ線形弾性解析によって事足りる (例えば図 1~3)。しかし、靭帯・筋肉を始めとする軟組織の力学特性は、歪量と歪速度に依存した非線形性を有しており、さらに粘性の影響も含んだ非線形粘弾性

体である。このような場合において逐次解を積み重ねて履歴を辿る解析が可能なコンピュータ・シミュレーションは進化を続けており、強力なツールとなる(表2)。

生体という複雑系(表3)に埋め込まれたインプラントの長期経過後に生じるルーズニングやインプラントの移動現象は、再手術を要する重要な問題であるが、現在のところ実験的手法には評価し難い。これは、骨吸収などのいわゆるリモデリング現象が、生体の経時的な変化であるため、長期の動物実験によってしか再現できないからである。骨吸収の発生メカニズムに関しては様々な説があるが、骨の生体力学的適応原理を応用したリモデリング・シミュレーションによって、インプラント周辺骨における骨のリモデリング現象(図4)を再現できるだけでなく、インプラントの設計パラメータが及ぼす影響についても評価できる。

従来の解析では、対象領域内で、既知の支配方程式(エネルギーや力の釣り合い)、構成式(応力とひずみの関係)、幾何学的関係式(変位とひずみの関係)などを満たし、境界条件を満たす解を求めるという、いわゆる順解析に 응용されていた。原因から結果を求めようとするのが順問題(direct problem)で、それとは逆に結果から原因を推定しようとするのが逆問題(inverse problem)である。医師が病状から病因を推定するのが逆問題で、病因を知って薬を調合するのが順問題である。数値解析では、領域とその境界(モデルの形状)、支配方程式、境界や負荷条件あるいは材料特性のどれか一つでも未知であれば逆問題として扱う。

設計は逆問題そのものであって、生体組織と力学的適合性を満足するように最適形状を創造するインプラントの力学的最適設計は逆問題の典型応用例である。観察をもとに現象を理解する過程は逆問題にほかならないから、生体の力学的合理性(modeling)や適応変形(remodeling)を論じるにはこの手法が不可欠となってきた。

さらに長期経過後における問題として、インプラントが受ける動的な繰り返し荷重による疲労破壊がある。疲労強度は実験による評価法が規格化されているが、実験に要する時間が長く、再現性の問題やデザイン変更に伴う再評価によってコストは更にかかる。コンピュータ・シミュレーションを用いた疲労強度の評価技術(図5)が確立されれば、こうした問題を解決できるだけでなく、様々な条件下におけるシミュレーションから、疲労強度に影響を及ぼす設計パラメータを吟味することで、長期耐久性に優れた最適デザインの提案が可能となる。つまり、既存設計の因子が及ぼす影響の評価と同時に、形状や荷重状態・材料特性などを未知として解析を行えば、生体とインプラントの力学的適合性を満足する最適形状を創造する力学的最適設計への応用が可能となる。

将来的には、患者個人の特性や環境なども考慮し、さらなる国民のQOLの向上に貢献できるシミュレーション技術の確立が期待される。

表1. コンピュータ・シミュレーションが有効な対象

1. パラメータが変化した時の影響感度や因果関係を示す → 設計の最適化
2. 長時間変動を予測する → 疲労寿命推定、リモデリング予測
3. 複雑な動きを解明する → 生理・生化学・生体力学的挙動の再現
4. 大規模モデルを構築する → 生体モデルの構築
5. 危険性を回避する → リスク・シミュレーション

表2. 有限要素解析の進化

1. [模型実験から数値実験 (シミュレーション) へ]
2. [剛 (硬組織) から柔 (軟組織) へ] = [線形から非線形へ]
[微小変形から大変形へ] [弾性から粘弾性へ]
3. [単独問題から複合・連成問題へ]
4. [静から動へ]
5. [確定的から不確定的 (確率的) へ]
6. [解析から創造へ] = [順問題から逆問題へ]

表3. 生体など複雑系 (Complex System) の特徴

1. 複雑系科学：部分の総和≠全体 (古典的科学：部分の総和=全体)
2. 総和以上の動きを系全体が示す
3. 新しい研究手法の必要性 (解析的には解けない)
4. システムを構成する要素の振る舞いのルールが、全体の意向によって動的に変化してしまうシステム
5. バラバラにすると本質が抜け落ちる
6. システムの構成要素は各自のルールに従って機能している
7. 局所的 (Local) な相互作用によって全体の状態や振る舞いが決定される
8. 全体的な振る舞いをもとに個々の要素のルールや関係性が変化する
9. 基本的モデルを構成、コンピュータ上に発生させ、全体の振る舞いを観察するシミュレーションが有効

表4. 椎弓根スクリュー (Pedicle Screw) の引抜き強度の実験結果と FEA結果の比較

Test Type	Displacement (mm)	Reaction Force (N)
Experimental Test	1.3	1016 (±116)
FEA Results	1.3	890

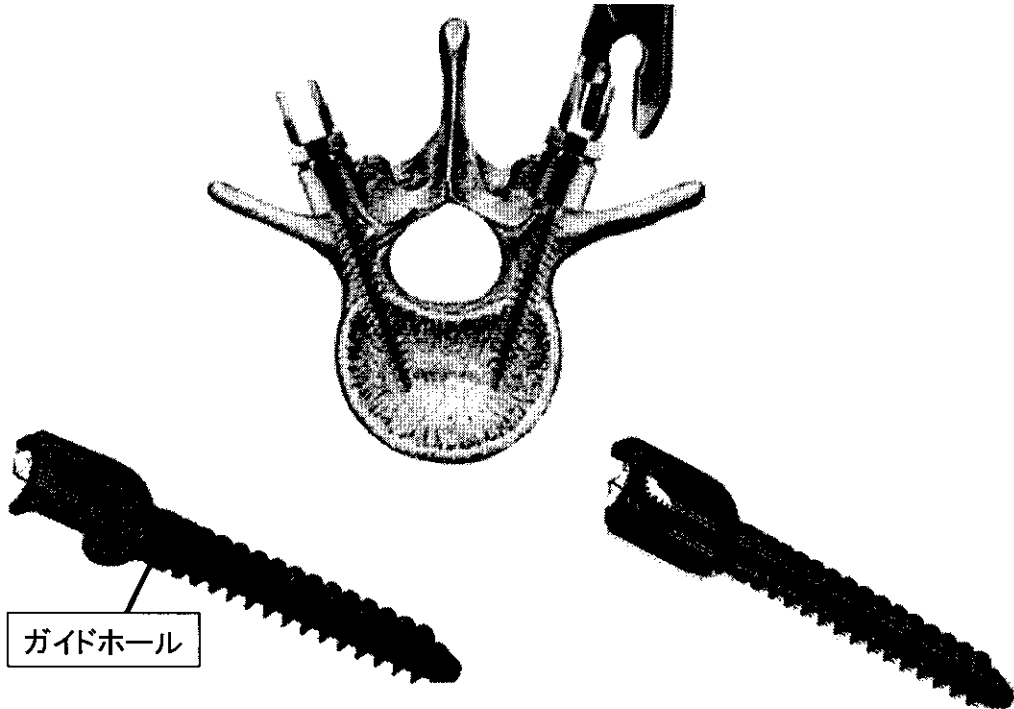


図 1. スクリューのFEAモデル：(左) ガイドホール有 (右) ガイドホール無

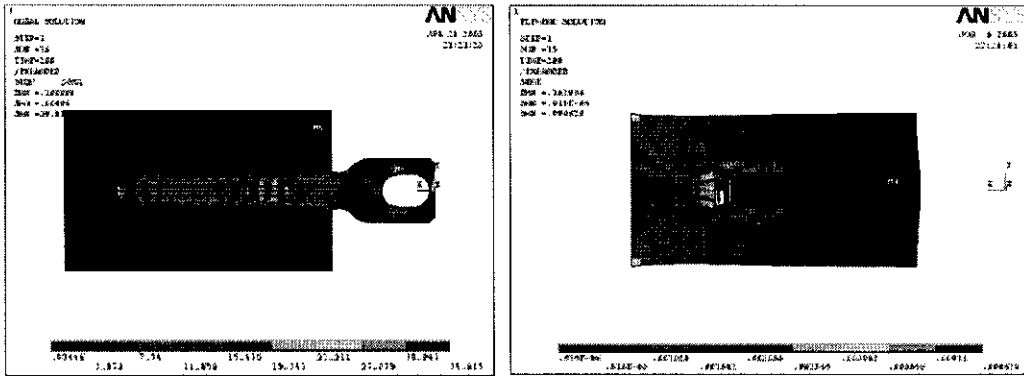


図 2. FEA結果：(左) von Mises応力分布 (右) 歪エネルギー分布

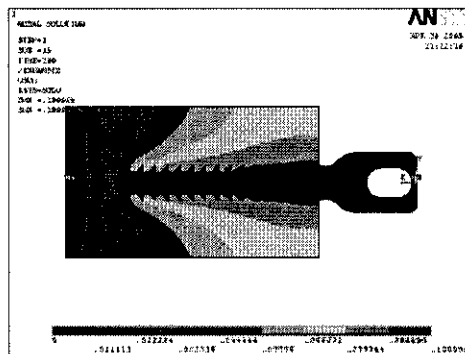


図 3. 変位量分布

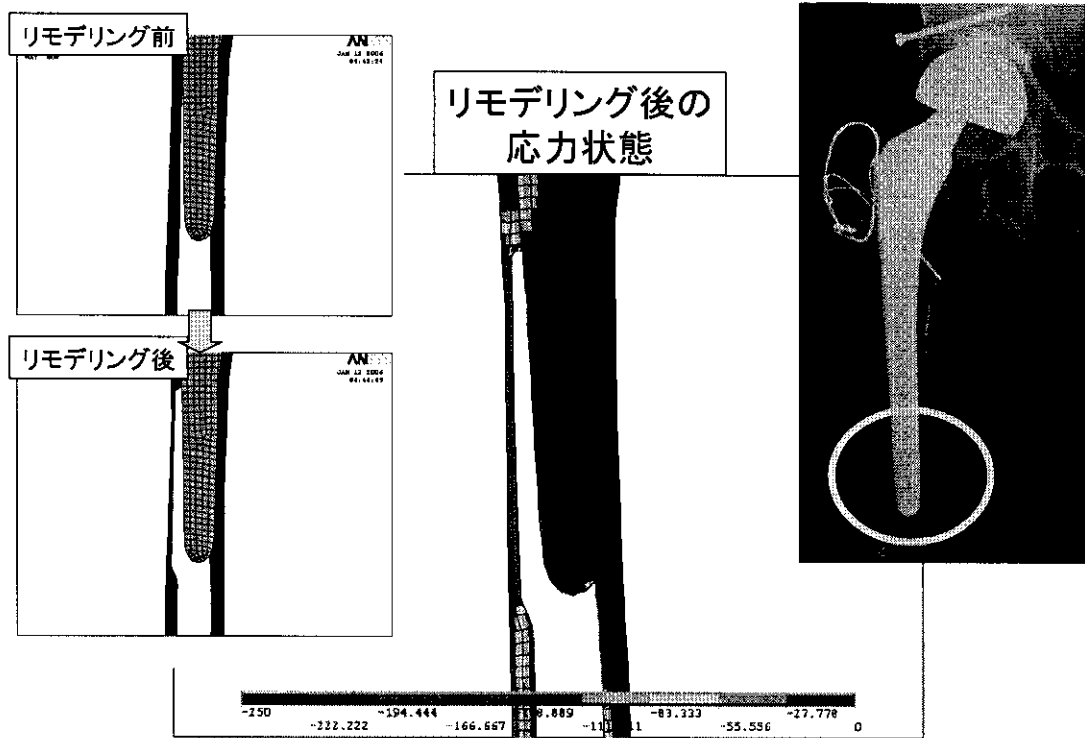


図4. 人工股関節ステム周辺大腿皮質骨の骨吸収のシミュレーション結果

- ・ ASTM F1440 - 92
- ・ ISO 7206 - 3 (3kN, $>5 \times 10^6$)

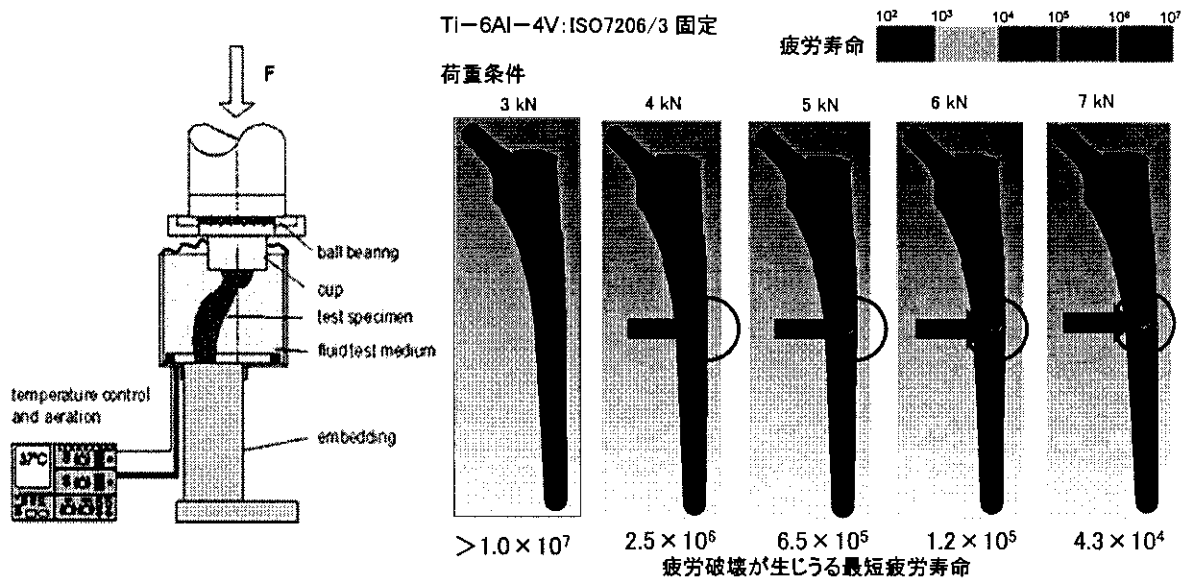


図5. 人工股関節ステムの疲労寿命の予測シミュレーション結果

2-4 前臨床試験の現状と問題点

人工関節が具備すべき条件として、従来の審査では、生物学的安全性（生体適合性が良いこと、毒性、アレルギー反応、炎症反応を示さないこと、化学的に安定であること、生体内で分解・劣化しないこと等）と機械的（物理的）安定性（疲労強度、耐摩耗性、関節の可動性・安定性等）の両立が求められてきた。次世代人工関節の審査にあたっては、その審査基準は、同レベルをクリアする必要があると考える。すなわち、次世代型人工関節の審査においては、いかなる点が新規であり、次世代型であるかを明らかにし、その点を重点的に前臨床試験において十分検証することとすれば、臨床治験が不要となり、迅速な審査が可能となることが期待される。たとえば、すでに認可されている人工関節の本体を用い、表面に骨形成蛋白をコーティングし、骨形成促進型の人工関節の開発に対しては、生物学的安全性試験は必須であるが、従来の機械的（物理的）安定性試験は不要であると考えられる。本次世代型人工関節のポイントである骨形成促進のエビデンス、優位性を動物実験により検証すれば、迅速な認可承認に導かれる審査ガイドラインの新設が必要であると考えられる。一方、未認可の新規材料により作成された人工関節の審査に当たっては、当然、生物学的安全性と機械的安定性の両者の検証が必須である。しかし、現在の審査方法では、海外で認可を得ているインプラントや国内で骨内インプラントとして承認されている材料であっても新規材料としてすべて臨床治験を要求されている。解剖学的部位が異なった場合に問題になるのは、異なった荷重条件による機械的安全性である。従って、より標準化された機械的安全性試験や大動物を用いた前臨床試験を重視すべきであり、人工関節埋植後の機械的評価、組織学的評価を慎重に審査すべきであると考えられる。すなわち、前臨床試験と臨床治験の役割分担を明確にし、詳細な前臨床試験のデータや海外データ、既知のデータに基づいて、新規人工関節の安全性と有効性を評価できれば、必ずしも臨床治験を必要としないという考え方が、次世代人工関節の迅速な審査には、妥当であると考えられる。

2-5 臨床からみた現在の人工股関節の現状

(1) 利点

人工股関節手術は評価が定まった安定した手術であり、股関節障害のある患者に確実に機能改善をもたらすことができる。除痛効果は確実に得られ、関節可動域も日常生活に支障のない範囲で保証され、安定性も高いため、脱臼をしない注意ではあるが、正常の股関節とほぼ同等の機能が得られる。入院期間は長くて1ヶ月程度であり、術後臥床期間も1週間以内ときわめて短い。

(2) 問題点

現在の術式は、大腿骨頭を切除して大腿骨にステムを挿入し、骨盤の臼蓋を掘削して半円形の臼蓋コンポーネントを設置する。大腿骨・骨盤とも骨を切除して人工関節の形状にあわせて削るため、出血量の多い比較的大きな侵襲の手

術である。このため、手術中や術直後に起きる脂肪塞栓症、術後の深部静脈血拴症やこれに伴う肺血拴塞栓症などの重篤な合併症を起こすことがある。

人工関節手術の大きな合併症の一つは術後感染であり、特に3ヶ月以上経過して発生する遅発性感染は一定の確率（股関節の場合は0.1~0.5%）で起こる。

現在の人工股関節の最大の問題点は耐久性である。初期の人工股関節は、コバルトクロム合金製の大腿骨コンポーネントと超高分子ポリエチレン製の臼蓋コンポーネントをメチルメタクリレート（骨セメント）で骨に固定していたが、15年以上経過すると10%以上にゆるみ（loosening）を生じることが明らかになった。ゆるみは骨と骨セメントの界面に生じるため、骨セメントを用いずにコンポーネント表面に骨が侵入して直接結合するセメントレス固定が開発された。骨との接触面には骨との親和性が良好なチタンが用いられ、表面をポーラス加工することで骨との直接結合が得られるようになった。大腿骨コンポーネントにおいては、全体をポーラス加工すると長期的には近位部に骨萎縮がおこることが明らかになり、ポーラス加工は近位部のみとするデザインが一般的である。臼蓋コンポーネントでは、初期固定を得るためにスクリューが用いられている。骨頭にチタンを用いると、摩耗した金属粉のためにゆるみを生じるメタローシス（metallosis）を起こすことが明らかになり、コバルトクロム合金製骨頭が用いられている。骨との結合を早期から得るために、ポーラス表面にハイドロキシアパタイトやAWGCガラスセラミックを被覆した人工関節も発売されている。

現在ではこのようなセメントレス方式の人工股関節が主流になりつつあり、骨セメントを用いた人工股関節よりも良好な長期成績が期待されているが、一部の患者では骨融解（osteolysis）によるゆるみが問題となっている。その主な原因はポリエチレンの摩耗粉によって起こることが明らかになっており、このため骨頭を金属ではなくより摩耗の少ないセラミックにする試みや、クロスリンクポリエチレンのように超高分子ポリエチレンの質を向上させる試みが行なわれている。

一方、人工股関節開発初期に試みられ、あまり良好な成績を残せずに開発がストップしたメタル・オン・メタル人工股関節や表面置換型人工股関節について、その問題点を克服して新たな試みが行なわれ、良好な成績が発表されつつある。

（3）求められる理想的な機能

以上のような現状から、次世代の人工股関節には以下の点が要求される。

まず人工関節のデザインは、現在のような差し込み型の大腿骨ステムと半円形臼蓋コンポーネントという組み合わせではなく、骨切除量をなるべく少なくする表面置換型のようなデザインが理想的である。骨切除量を減らすことは出血量の減少につながり、重篤な合併症や感染の危険性を減少させる。さらに残存骨の量が多ければ、感染やゆるみが生じた場合の再置換が容易に行なえるという利点がある。

用いられるコンポーネントの材質は、生体に対して無害であり、骨との接触面では骨親和性が高く、なるべく早く骨と結合することが要求される。このためには、骨形成を促進するサイトカインなどの活性物質を被覆したコンポーネ

ントが必要であろう。

摺動面で生じる摩耗粉はなるべく少ないことが理想的で、生じた摩耗粉が骨や周囲軟部組織に影響を与えないことが理想的である。

最終的には、大腿骨頭・臼蓋の傷害された表面のみを削ってこれを被覆する関節が理想的であり、そのためには新たな材料の開発や骨軟骨を再生する技術の開発が必要であろう。

(4) 審査において考慮すべき点と現在の考えられる問題点 (臨床試験)

現在の臨床試験で要求されているものは、全身および局所の副作用がないこと、既存の人工股関節に比べて同等あるいはそれ以上の効果を有することである。

具体的には、以下のような項目について定期的な観察 (通常は術直後、1 週後、2 週後、4 週後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後) が義務付けられている。

全身所見：体温、脈拍、血圧など

局所所見：発赤、腫脹、熱感、疼痛、可動域など

血液所見：血色素、赤血球数、白血球数、血小板数、血液像、赤沈など

血液生化学所見：総蛋白、アルブミン、肝機能、腎機能、炎症反応など

尿検査所見：蛋白、糖、潜血、尿沈渣など

X 線所見：人工関節の移動の有無、人工関節周囲の骨吸収像、クリアゾーン、骨硬化像の有無とその程度、など

前述したように、次世代の人工股関節では新たな材料が用いられることが予想されるので、個々にその目的を評価する方法を新たに追加する必要がある。例えば、デザインの変更によって大腿骨髄腔占拠率をあげる工夫をした人工関節では 3 次元 CT による評価を追加するとか、骨形成を促すサイトカインを被覆したコンポーネントでは人工関節周囲の骨密度測定を追加するなどの方法である。

これまでの人工股関節開発の経緯を考慮すれば、現状の 1 年という観察期間を 2 年以上に延長するのは現実的ではないと考えられる。その理由は、5 年以内に問題が生じた人工関節はほとんどないからである。それよりも、今後は全ての症例を登録制にして、3 年後、5 年後、10 年後の生存率を報告させるのが良いと考えられる。これらの結果を既存の人工関節のものと比較し、劣るものは認可を取り消す。幸いなことに、現在日本整形外科学会が人工関節や脊椎インストゥルメントの登録制をはじめようとしているので、この制度を利用するのも一つの方法である。

2-6 社会が審査制度に望むもの

科学技術の進歩は、人々に多大な恩恵を与えている。しかしながら一方で、不完全な技術の応用によって深刻な負の影響を受ける事例にも事欠かない。医療分野もその例外ではなく、技術の進歩に伴った医療過誤が数多く報告されている。そのような不幸な事例を最小限に抑える為に、国は医薬品や医療機器に対して審査制度を設けている。過去の経験を踏まえ、その制度は徐々に成熟し

ているが、安全を優先すれば審査期間の長期化や却下率上昇に傾き、人々が新規医療技術を受けられる機会が減少するジレンマが生じる。そもそも現代社会で生活上の危険を全く無くすることは不可能であり、利益や効果と潜在的危険のつり合いのもとで、使用・不使用の判断がなされている。医療においても許容できる危険の範囲が必然的に存在すると考えるべきである。医療機器審査で効果と潜在的危険性のつり合いを考える際、前者は既存品との比較という指標があるが、後者は「できる限り低く」抑えるという、判断の難しい性格のものとなる。そこで、危険性の評価についても、他の事例との比較による検討が有効と考えられる。さらに、広く審査制度というものを考えるに、事故を報告だけに留めずに、次の事故を未然に防ぐために活用することも重要であろう。そこで、本報告では、まず、事故の一般論を俯瞰し、最後に、社会が国の審査制度について望むものとは何かを考えてみたい。

(1) 製品事故の要因の一般的傾向

事故の原因は、a.製品の設計（素材選択を含む）、b.製造過程の不良、c.誤用・不注意、に大別できる。（独）製品評価技術基盤機構の調査によると、平成12年度から15年度にかけて起こった日常生活における事故3942件中、製品に起因する事故（前記a、b）が46.2%、製品に起因しない事故が53.8%という

(1)。この統計で対象とする事故は日用品であり、ほとんどの場合が、一般市民の使用に伴う事故である。例えば、幼児が椅子に座っている時に動いて椅子ごと倒れた（使用中の注意不足）、家電品の配線の劣化に気付かなかった（維持・点検に起因）、調理中に換気をしなかった（併用忘れ）といったものも多く含まれる。有資格者が、業務として扱う医療機器の事故に対して、この比率が同様に当てはまるとは考えにくい。製品自体に起因しない事故があることは留意すべきである。審査の目的は、製品に起因する事故をいかに低減するかであり、それ以外の事故は審査とは別の原因によると整理して考えるべきである。

これらの事故統計の対象には、自動車のように業界側の技術的水準が高く、審査項目が綿密に定められ、製品化後の調査もよくなされている製品が含まれる。また、インプラントに比較するなら、スポーツ用の装着具が適するかもしれない。こういった事例を検討することによって医療機器に関する許容できる危険限度をある程度類推することが可能ではないだろうか。

(2) 有害事象の周辺事情

労働災害では、1件の重大災害のもとに、29件の軽災害があり、そのもとに300件のいわゆる「ひやりはっと体験」があるというハインリッヒの法則がある。これは、1929年初出の統計に基づく経験則であり、今も尚、企業の従業員教育や保険会社の経営に役立てられている。製品事故においてハインリッヒの法則の数字がそのまま当てはまる訳ではないが、一事故の周辺には多くの隠れた「ひやりはっと」があると考えられるべきである。

ところが、事故には多くの隠れた「ひやりはっと」がある、と言うだけでは十分ではない。事故報告は、提供者側すなわち医療者側からなされる場合に比べ、受け手である患者側からされると件数が増加するのである。すなわち医療者が認知する件数と患者や家族が感じる程度は異なる。それを如実に表してい

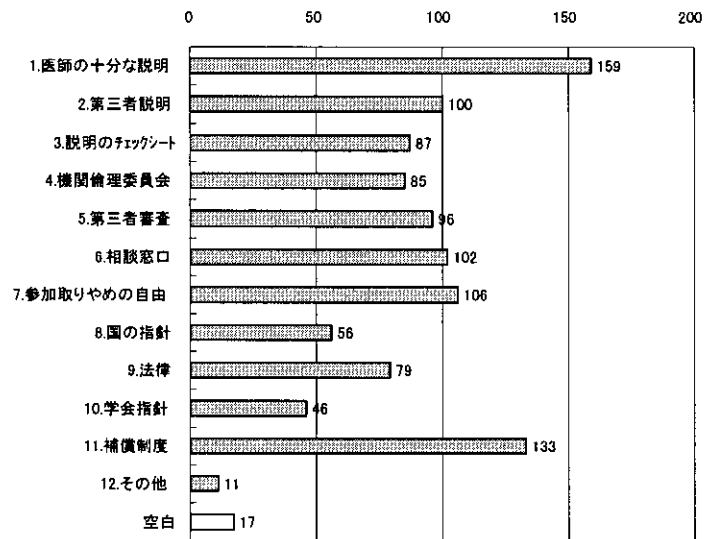
るのが、生体肝移植ドナー調査である。平成 14 年に医療機関を対象に行った調査では、生体肝ドナーで術後何らかの合併症を有するものは 10%強とされたが、平成 16 年のドナー本人への全数無記名調査では、何らかの症状があるとの回答が 47%に上った (2,3)。インプラントのように、手術によって設置され、患者が常時接する医療機器では、効果や為害作用について、医学的視点や医師を通じた聞き取り調査だけでなく、患者自身の口から直接聞き取りを行うことが重要と考える。

(3) 社会が望む制度とは

生体肝移植に留まらず、医療の多くは技術や知識の伝承を必要とする。その訓練過程での事故、すなわち医療施術者の未熟さによる失敗をどうとらえたらよいかを米国の生命倫理学者 Charles L Bosk が考察している (4)。彼の得た結論は、**Forgive and remember** であった。すなわち、未熟さゆえの失敗は許すが、教訓として生かし二度と同じ失敗をしないように、ということである。

一方で、実利的な補償制度を望む声も高い。筆者が平成 17 年度に科学技術振興調整費の補助を受けて行った「先端医科学の認知に向けた社会的基盤調査」の市民アンケートで、新しい治療法を試す時に必要なことは何かという問において、医師による十分な説明に次いで、補償制度が挙げられた (図 1)。回答中には気軽に相談できる窓口を望む声も多く、補償といっても金銭的なものだけをいうのではなく、精神的サポートとの併用が望まれている。これは金銭補償だけに頼るよりも、市民の満足度が得られ、経済効率が上がる可能性がある。

図 1 平成 17 年度科学技術振興調整費「先端医科学の認知に向けた社会基盤調査」絵野沢分担研究より。(NPO)エイチ・エー・ビー研究機構の市民公開シンポジウム参加者 450 名を対象にした再生医療に関する意識調査の設問のひとつで、新しい治療法を患者さんに試す時に必要なことは何かを問いかけたもの。選択肢を挙げ、複数回答可とした。



(4) 結語

1. 医療機器審査の指標作成に対し、他の工業製品の安全性の実態調査が有効と考えた。
2. 医療機器の有害事象を正確に把握するには、医療者を通じた調査だけでなく、患者（家族や周囲の者を含む）への直接調査が必要であろう。

3. 許認可制度は、事後の調査を以て将来の安全性確保に努力することも含めて考えるべきである。

(5) 参考資料

1. (独)製品評価技術基盤機構. 人間生活福祉分野、製品安全・事故情報.
<http://www.jiko.nite.go.jp/>
2. 日本肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 移植 38:401-408, 2003
3. 日本肝移植研究会ドナー調査委員会. ドナーアンケート特別報告.
<http://jlts.umin.ac.jp/index.html>
4. Bosk CL. Forgive and Remember: Managing Medical Failure: Univ. of Chicago Press, 2003

2-7 人工股関節の審査：国内の現行制度、海外との比較

医療機器は、多種多様であり、審査内容も対象となる医療機器により、当然異なる。医療機器は、リスクのレベルに応じたクラス分類により4つのクラスに国際的に分類されている。この国際分類は、日、米、欧、豪、加の規制当局と業界からなる Global Harmonization Task Force (GHTF)の中で決められたものである。クラスIは、平成17年度の薬事法改正により、わが国では一般医療機器として分類され、販売業の届出不要と製造販売承認も不要となる。クラスIIは、わが国では、管理医療機器として分類され、販売業の届出制の導入と登録機関による認証制度が新たに導入された。クラスIIIおよびIVは、高度管理医療機器として分類され、販売業の許可制の導入と製造販売に係る厚生労働大臣による承認が必要となる。

なお、特定保守管理医療機器については、管理医療機器及び一般医療機器に分類されるものであっても、販売業は許可制となる。また、登録機関による認証は、厚生労働大臣が基準を定めて指定する管理医療機器に限る。

このようなわが国の認証・承認システムは、以下の述べる欧州と米国の両方のシステムをクラス分類に応じて採用しているところに特徴がある。

欧州では、クラスIは承認不要、クラスII～IVは、いずれも第三者認証制度となっており、クラスIIおよびIIIは、実地調査のみ、クラスIVは、書面審査がある。

米国では、クラスIは、承認不要、クラスII～IVは承認が必要となる。

平成17年4月1日付けで厚生労働省に登録された登録認証機関は、11機関となっている。これらの認証機関が審査する上で必要なJIS規格は、約3年前から急ピッチで作業が開始された。現在は、クラスIIIおよびIVに分類される高度管理医療機器の審査に必要な承認審査ガイドライン作成作業が同時進行で行われている。第三者機関による認証ならびに大臣承認までの期間は、これらのJISおよび審査ガイドラインが公開されることにより、短縮されるものと企業および規制担当者ともに期待している。

平成18年3月3日までに制定された医療機器関係JISは、392規格である。平成17年度制定・改正予定のJISは、制定27件、改正12件となっている。

一方、承認審査基準の作成状況は、平成18年3月3日までに、12基準、医療機器数として40機器に関する基準が作成された。今後は、承認審査基準の作成に重点がシフトしていくものと思われる。

第三者認証機関による評価内容は、1. 医療機器基本要件基準への適合性（リスクマネジメントの妥当性、化学的、物理的、生物学的特性の実証、感染及び微生物汚染排除の実証、表示、添付文書内容の適切性など）2. 適合性認証基準で引用するJIS規格への適合性、3. 品質保証基準への適合性（GMP：ISO13485に準拠）（設計管理の適切性、製造管理の適切性など）となっている。

大臣承認申請・審査の手続きは、医薬品医療機器総合機構において、1. 承認申請書、添付概要（STED）および添付資料に基づく書面審査、2. 信頼性基準、GLP及びGCPへの適合性について実地または書面により調査が行われる。

また、医療機器の製造販売承認申請の区分として、

- (1) 臨床試験有り
- (2) 承認基準なし臨床試験なし
- (3) 承認基準あり、臨床なし、
- (4) 管理医療機器承認および認証基準なし

に区分けされる。

臨床試験が必要とされる場合と不要の場合とでは、治験にかかる費用と時間が大いに異なる。従って、臨床試験の有無は、企業側の最大の関心事の一つである。外国の臨床試験のレベルを一定以上に保ち、相互に臨床試験データを受け入れるための方策が国際会議等で練られている。そのためには、ISO・TC194 WG4のGCP会議やGHTF国際会議等での積極的な発言と各国の規制の整合化が望まれるところである。

承認及び承認事項の一部変更承認についての範囲の例示（平成12年3月医薬審第549号 審査管理課長通知）

1. 一般的事例

原則として、次のような変更で、その医療用具の本質を損なうものでない場合は承認事項一部変更承認申請による。

構造、原材料、成分および分量、性能等に係る軽微な変更

- 例 滅菌済み医療用具の滅菌影響に影響する包装材料の変更
- 組み合わせ医療用具の構成品の追加等の変更

名称、形状、寸法、効能または効果、操作方法、使用方法、規格、試験方法等の変更

- 例 販売名の追加、変更、および単独で医療用具に該当する構成品の名称変更

- 本質が異なる場合で、製造方法の変更
- 効能または効果の追加、変更
- 滅菌方法の変更

原則として、次のような変更は新規承認申請による。

構造、原材料、成分及び分量、性能等に係る軽微でない変更は新規承認申請

- 例 レーザー等の治療器の最高出力の定格値の大幅な変更

製品の本質は同一であるが、滅菌品と未滅菌品がある場合、別品目として申請

2. 個別製品群 人工関節の場合

1 品目としての承認申請

例 原材料、成分または分量が異なる

構造、形状が大きく異なる

原則、適応部位別

同時に使用する一連の製品の組合せ、複数の組合せは認められない。

安全安心次世代医療機器評価指標として望まれる規格について

次世代医療機器インプラントの破損事故防止についての対策

整形インプラント開発担当者から意見をお聞きし、以下のような対策が必要であると考えられる。

骨接合材:

メーカーは、常に骨接合インプラントを正常に設置したことを前提としてシミュレーションや強度試験をおこなっており、最悪の状況を模擬する方法を検討する必要がある。

折損症例の一番多い骨プレートでは、応力が集中しやすいスクリーホールでの折損が多い。

ASTM F382 Standard Specification and Test Method for Metallic Bone Plates の4点曲げ静的および疲労試験では、骨プレート単体の評価であるため、臨床で問題となるプレート・スクリー間での疲労試験が評価できない。さらに、それらの試験は、大気中で行う試験であり、体内と同等の評価ができるとは考えられない。

人工股関節:

材料・加工技術の向上により、近年開発されているものでは、ステム等の折損はまれである。人工股関節の長期寿命を妨げるのは、主に超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)の摩耗とされている。UHMWPEに限定せず、金属、セラミックス等、摺動面で発生する摩耗粉の数、寸法、形状等により骨融解から再置換に至る可能性を数値化して、判定できるような規格を作成できれば、有用であると考えられる。

人工膝関節:

膝関節も近年開発されている機種では、折損はまれであると考えられている。インプラントの再置換に一番関与しうる因子は、設置不良による、摺動部UHMWPEの過剰摩耗であると考えられる。正常に機能することを前提にシミュレーション、強度および摩耗試験を行っているが、過剰な状況での検討も必要であると考えられる。大腿骨コンポーネントの片側がベアリングインサートから離れるリフトオフという現象が多数報告されている。従って、従来よりも低い摺動面の接触面積(高応力)および衝撃下(特にセラミックス摺動部材)

での評価も必要であると考えられる。高屈曲を可能にする機種については、力学環境は苛酷であり、初期には、想定されていない状況でインプラントが機能している場合が少なくないと考えられる。このような現象を想定した評価を検討することが、安全安心次世代医療機器人工関節の評価指標として重要であると考えられる。

3. まとめ

次世代体内埋め込み型材料（生体親和性インプラント）の審査ガイドラインを新規作成することを目的とし検討を行った。対象インプラントとして人工股関節を選択し、開発の現状と問題点を明らかにし、国内外からの資料の収集、外部識者からの提言の収集を行い、種々の審議を行った。また、臨床的、社会的な面からの考察、また経済効果を考慮に入れた、次世代型人工関節のあり方、審査方針について検討した。基本的には、既存の規制はそのままにし、次世代用のガイドラインを追加する形式とし、今後開発されるものに対してもフレキシブルに対応できるガイドラインの作成を目指すこととした。成果としては、次世代型として期待される材料、デザイン、活性物質の添加など、いくつかのパターンに基づいた分類表を作成し、その分類毎の審査方法のフローチャート案が作成できた。今後は、本フローチャート案を実際の審査や現在の科学的知見に則したものに改変していく必要があると考える。また、人工関節開発・審査に関する国内外の現状について情報収集を行うこと、それに基づいた修正を行うため、来年度以降も継続審議し、次世代人工股関節に対する迅速な審査を行うための、さらに優れたガイドラインの作成に努力したい。

4. 次世代医療機器審査ガイドライン作成にあたっての外部識者からの提言（来年度の議論に対する話題提供）

次世代インプラントへの提言

国立成育医療センター 整形外科医長 高山真一郎

整形外科領域における使用頻度の高いインプラントは、骨折などに対するプレート・スクリュー等の内固定材料及び人工関節である。

人工関節は全国で年間数万件行われていると推測されるが、股関節・膝関節に対する症例が大多数を占め、その他、肩関節・肘関節・手指関節・足関節などにも適応されている。通常の方法では再建不可能な程度まで破壊された関節の機能回復が人工関節置換術の目的であるが、体内に数年以上埋入されると生体特に周囲の骨にosteolysis, metalosisなどの影響を及ぼすとともに、インプラントと生体との接合部分の緩み及びインプラント自体の破損などが生じる。現在用いられている人工関節は、stainless steel、Ti合金、CoCr合金、alumina、zirconia、polyethylene など様々な素材が組み合わせられ、生体への固定には骨セメントを用いるタイプと用いないタイプとが併用されている。一般に人工関節の耐用年数は10から15年と言われているが、いったん著しい緩みやインプラントの破損が生じると、関節機能障害は人工関節手術前より重度となることがある。近年再置換術も数多く行われるようになってきているが、再手術は容易でなく、これまで人工関節の手術の適応年齢は高齢者に限定せざるを得なかった。しかしながら比較的若年者でも、人工関節以外の方法では機能再建が不可能な重度な外傷や関節リウマチ症例などが少なからず存在する。

今後の方向性として、デザイン・素材などの改良により長期間安定して維持される人工関節も望まれるが、永久に破損・緩みが生じない人工関節の開発はほとんど不可能と考える。そこで、ある程度壊れる部位が一定するように設計し、この部分だけ部品を替えることにより簡単に再置換がおこなえるデザインの開発なども一考に値する。

骨折などに対する内固定材料では、周囲の皮質骨への影響、金属の腐食・摩耗粉の影響などが問題となる。現在stainless steel に変わって、Ti合金が広く用いられるようになってきたが、Ti合金製のプレートやスクリューは原則として骨癒合後の抜去を必要としない。一方では骨親和性が高いため、数年間経過すると抜去が不可能になる。しかしTi合金でも生体内で“異物”として永久に存在することには全く問題がないわけではない。そこで、一定程度の固定力を有し、骨癒合が得られた後には吸収される生体内吸収性高分子化合物による骨接合材料が近年開発されてきた。これらには、PDS(polydioxanon) PGA (polyglycolic acid), PLLA (poly-L-acid) や PLLA/HAなどの複合物があるが、強度の点では金属製に劣り、これらの素材を用いたscrewや pinなどで十分な固定力を得るためには太くせざるを得ず、荷重負荷に対しては十分な強度を有するとは言えな

いのが現状である。また骨外に突出した場合、吸収される反応過程で筋肉や腱など周囲の軟部組織との癒着が危惧される。さらに動物実験ではヒトのように数年間にわたる影響を判断することが難しく、これらの固定材料が成長軟骨（骨端線）を貫いた場合、成長に全く影響ないかどうかはなお不明である。プレートなどの内固定材料の骨への固定は、screwにより行われてきたが、解剖学的に使用が難しい部位もあり、手術結果が安定しないひとつの原因となっている。この問題に関する新しいアイデアはまだ実用化されていないが、熱可塑性の素材、形状記憶合金、強固な生体用接着剤などが可能性としては考えられる。

また従来は骨欠損部に対する補填は専ら自家骨に頼ってきたが、近年ceramicなどの骨補填材料が応用されるようになってきた。BTCP、HA(Hydroxyapatite)、A-Wガラスセラミックなどのbioactive ceramicがその代表的なものである。HAは僅かしか吸収されずA-Wガラスセラミックとともに非置換製材料に分類されるが、BTCPはブロック・顆粒で用いることができ、完全に自家骨に置換されるとともに骨の形成促進作用も有する。さらに最近骨折や骨腫瘍の欠損部分に対して、自由な形状での補填が可能というセールスポイントを持ったリン酸カルシウムペース(CPP)が用いられているが、初期強度が十分でないことや骨外に漏出した場合の合併症など問題点は少なくない。自家骨を用いる必要がないというメリットだけでなく、医療費のバランスも考える必要がある。

この様に現在さまざまな骨補填材料が開発されているが、現時点では初期強度、取り扱いの容易さ、安全性、骨形成の促進作用などすべての要素を満足させるものはない。今後は単一素材のみならず、複合材料を含めて開発を進めていく必要があるが、一方で、インプラントに頼らず自家骨を生体外で増殖させ戻すなどの手法も有望と考える。

次世代インプラントとして予想されるもの

東京医科歯科大学 インプラント・口腔再生医学助教授 塩田 真

歯科で応用されるインプラントには、顎骨に埋められるインプラント（インプラント体）とシステムとしてのインプラントがある。インプラント体はここ数年の間に外側形態、表面性状、接合部形態などの一連の変更が一段落して、いわば踊り場の状態にある。したがって新商品もマイナーチェンジを繰り返すことが多く、近未来での次世代インプラント体の登場はおおよそ蓋然的といえるであろう。翻ってインプラントのシステムは、手術支援装置や診査装置などの開発に伴って、現在なお変化を動的に続けている。したがって、インプラント体に関しては期待を込めた中期的な予想を、システムに関しては現行の発展型としての次世代インプラントの予想を行いたい。

まず、次世代のインプラント体としては、組織形成を促進する能動性を持ったインプラント、合併症を起こさないインプラント、狭小な顎骨に適用可能なインプラント、オーダーメイドのインプラントの登場が望まれる。

組織形成を促進する能動性を持ったインプラントは、骨形成の起点や歯冠乳頭などの粘膜形成の起点となる材質あるいはシャープ線維等を取り込み線維性結合を可能とさせる材質をインプラント体表面に配置して、生体との一体化を効率よく確実にかつ早期に達成することを目的とする。これらを可能とするためには表面改質にとどまらず、成長因子などによるインプラント表面の修飾が必要となる可能性がある。

合併症を起こさないインプラントは、インプラント周囲炎の起炎菌のインプラント体周囲への侵入や繁殖を阻止する素材、また、アレルギー等の為害作用を引き起こさない素材によるものである。インプラントと骨との結合、いわゆるオッセオインテグレーションの信頼性が向上している昨今では、インプラントの永続性にも焦点があてられており、メンテナンス法の確立とともにこのようなインプラントが望まれる。

狭小な顎骨に適用可能なインプラントは、インプラントの適用範囲をもっとも簡便に拡大させるものとして今後も考案されていくであろう。短く細いインプラント体であっても咬合力に耐え得る強靱な材質、顎骨との接触面積が狭小であっても破壊されない強固なオッセオインテグレーションを可能とする材質の開発が望まれる。

オーダーメイドのインプラントは、インプラント体を既製品から選択するものでなく各症例に最適のインプラント体を症例ごとにつくるという方法である。これは、CT情報をもとに構築した顎骨モデルから、応力分散に適した形状や大きさのインプラント体をシミュレートし、CAD/CAMを応用して作製していくものである。

上記のインプラント体は全て現実化が望まれるものであるが、量産化等によるコストダウンはかなり難しいことも予測され、開発時の費用対効果も十分検討されるべきであろう。また、インプラント体表面への生物由来因子の応用も考えられるために、為害作用の検討は十分に行われねばならない。

近年ではデンタルインプラントとは異なる、矯正用インプラントがかなり普及してきており、歴史の浅いぶん新製品の登場する可能性が高いと考えられる。無剥離埋入やセルフタップ埋入などのより簡便な手法に対応した矯正用インプラントが開発されてくるであろうが、歯根破折やインプラント体自身の破折などの予防が考慮されるべきであろう。

次に、来るべきシステムとしてのインプラントとして、診断法、埋入法、メンテナンス法について述べる。

診断法としては、まず、遺伝子多型の診査に基づいたインプラント適応症の正確な診断法の開発があげられる。この為には膨大な量のDNAの解析が必要となるが、他の疾患におけると同様に、真の意味での治療法を確立するために有用と考えられる。また、診断の際に、インプラント上部構造装着後の口腔内状態まで患者に提示できるシステムの開発も望まれる。上部構造の設計を正確に行うためには、顎骨の骨質や形態の正確な評価が必要であり、CT等の診査装置や評価法の開発が必要である。

埋入法としては、粘膜無剥離埋入等の侵襲の最小化と理想的な位置への埋入を実現させる方法が望まれる。前項で述べた術前にシミュレートした上部構造を正確に実現するには、このような埋入が必要であり、ナビゲーションシステ

ムの開発や改良が必要となる。

メンテナンス法では、その一環として、インプラント周囲炎の早期発見とその治療法の確立が望まれる。早期発見には、周囲炎の発症に特有なマーカーの同定が、治療法の確立には薬剤や清掃器具の開発が必要となる。

このような診断法や埋入法の開発には多大な経済的負担が伴うものであり、その費用対効果考えると医療の根幹にも関わってくる要素をはらんでいる。治療の対象を何処に据え、診療のゴールを何処におくかの、いわば医療の倫理性を十二分に考慮した材料やシステムの開発も必要となつてこよう。

生物活性物質添加人工関節の安全性、有効性評価基準について

大阪市立大学医学研究科整形外科 教授 高岡邦夫

疾患によって廃用した股関節や膝関節機能を人工関節設置によって回復させる外科的手術が汎用されている。わが国では股関節、膝関節の人工関節置換手術件数は年間10万例に達している。しかし、人工関節の耐用性は材質、デザイン、加工技術などの改良によって改善されつつあるが限界があるのが現状である。この限界を突破するためには人工関節と生体（骨）との界面での力学的強度を長期にわたって維持するための技術が求められている所以である。その解決策のひとつとして、人工関節置換後早期に人工関節表面および周囲に骨形成を促進して骨との結合を図り生体力学的に安定化することが望ましい。その目的に人工関節の表面に生物活性物質（サイトカイン、薬剤など）を付加し、生体内設置後生体との界面での骨形成を促進する技術が今後開発されると予想される。これが可能となれば人工関節と骨組織との早期結合が達成され、人工関節の基盤となる骨組織の強度を高め人工関節と生体の界面を含む周辺骨組織の生体力学的安定化をはかり、その結果として人工関節耐用性が向上することが可能であろう。そのような従来存在しなかった新しいタイプの人工関節の安全性と有効性を評価するためには、新しい評価基準が必要である。評価には以下の点についての試験とその結果の検討が必要と考えられる。

I 前臨床試験（生物活性物質が海外でも未承認の場合）

1. 生物活性物質の物理化学的性質と安定性

2. 全身に対する毒性試験

生物活性物質を人工関節と複合させて局所的に使用するのであるが、全身への影響の可能性についても前臨床試験で検索し、安全性を担保する必要がある。急性毒性試験、亜急性毒性試験、免疫原性、生殖発生毒性、発がん性について小動物での試験が妥当。

生物活性物質を局所徐放するための特殊な薬物伝達系（DDS）または担体と複合して使用する場合はその担体が未承認のものであれば同様な試験が必要であろう。

3. 局所に対する毒性試験

生物活性物質またはその担体との複合体を生体内に置いたときの炎症反応、局所骨代謝への効果、作用について、小動物、大動物での前臨床試験が必要。過剰局所投与した時の局所での有害事象（過剰骨形成、異所性骨形成など）の検索も必要。

4. 薬理作用と薬理動態

前臨床試験での当該生物活性物質（または担体との複合体）の局所での骨形成促進効果の検定と生体内での代謝動態試験が必要。

ヒトでの推定至適用量を推定することも必要。

人工関節表面に付加されたときの骨との結合促進効果は、生体力学的手法によって評価することが必要である。すなわち人工関節と同等の材料、表面形状のテストピースに生物活性物質（または担体との複合体）を付加して、大型動物の骨に埋植し、引き抜き強度を経時的に試験し、コントロール（活性物質非付加テストピース）に対する優越性の検証が必要。またテストピース周囲の骨形成量と骨への固着強度との正の相関を明らかにする必要がある。

II 臨床試験

1. パイロット試験

人工材料表面に付加された当該生物活性物質の骨形成促進に対する有効性に関するパイロット試験は、骨折や骨切部の固定材料と併用したときの骨形成促進効果によって試験する。または自家骨移植用腸骨採取部位の欠損補填材料との併用による骨形成促進効果でパイロット試験が可能である。

2. 第2相試験

有効性の評価：

人工関節表面に当該活性物質（または担体との複合体）を付加して、体内に設置し、1年間経過を観察する。評価方法は、人工関節周囲の骨形成亢進の定量的定性的観察によって行う。

①定量的評価：DXA法で評価した人工関節周囲の骨組織の増生像の出現とその定量的骨量増加を **primary end-point** とする。

人工股関節置換手術の場合人工関節周囲の骨量は術後6ヶ月間前後は減少することが明らかになっている。したがって生物活性付加人工股関節でこの減少が見られなければ骨形成は促進したと評価してよい。手術直後に比して人工股関節周囲の骨量が増加すれば、更に高い評価とするのが妥当である。

②定性的評価：術後6ヶ月以上経過したときのレントゲン像で人工関節表面への骨添加を示す所見（人工関節と骨との界面の透亮像がないこと。または骨内膜から人工関節表面をつなぐ骨硬化像 {spot weld sign}）の出現頻度も評価基準となりうる。

③有害事象の発生頻度と程度の検索。

有用性の評価：

生物活性物質付加人工関節の有用性はその人工関節の耐用期間の延長、または人工関節の「緩み」または「再置換」を **end-point** とした生存率 (Kaplan-meier法) での従来型活性物質非付加人工関節に対する優越性とすべきであるが、そ

の評価に長期間を要するために実際的ではない。したがって短期の臨床試験での有用性評価は不可能であるため、不要とせざるをえない。

3. 第3相試験

手術後の人工関節周囲での骨形成促進効果（DXA, レントゲン像による）を end-point とした RCT による 1 年間の観察と有効性評価。少ない治験対象数で試験するためには対象の年齢、性、BMI、股関節部 BMD などについて群間でマッチさせることを要する。

CFRP/PEEK複合材人工股関節の前臨床試験データによる薬事承認の提案

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 菅野伸彦

現在の人工股関節の製造販売承認においては、クラスⅢでありながらリスク評価が定まっていないもの又は既承認の医療機器と同一と判断できないものとして、セラミックス製および生体適合性を向上させる目的で特殊表面処理を施したものは原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要とされている。確かに、アルミナカップ体内破損およびジルコニア骨頭ボールの体内相転移など一部のセラミックス製品の問題例や、金属表面のポーラスパッドの脱落などの金属コーティング脱落などの不具合例の報告があるが、すべてのこれらの項目に該当するものが治験を要するとされるのはあまりにも非効率的である。中には、既承認されたHAコート人工股関節でも販売者が変わると全く同一の製造会社の同一の人工股関節でも新たに治験を要求される事象が発生している。また、前述の人工関節の問題点は、1年ほどの経過観察期間で露呈することは少なく、1年の経過観察で評価する現行の人工関節臨床治験も、特に10年以上の耐用成績を左右する耐摩耗性や疲労強度の評価目的には不適切である。一方で、長期耐用を見込んだ新型人工関節が、10年以上の臨床経過観察をしないと承認されないととなると、製造業者の開発意欲は低下し、最終的に受益を受ける国民が、新しい科学技術の恩恵を受けられない状況になりうる。一般に、人工関節が具備すべき条件として、生物学的安全性（生体適合性が良いこと、毒性やアレルギー反応を示さず、化学的に安定であること、生体内で劣化・分解しない等）と機械的安全性（耐疲労強度、耐摩耗性、関節の可動性と安定性等）の両立が求められる。生物学的安全性の点からすると、本来材料にとって破損や摩耗などの最悪の事態でも全身的な健康上の問題が生じないレベルの安全性が確保される材料がインプラント材として承認されていると思われ、これは骨関節内インプラントであれば、解剖学的部位が異なっても共通の条件とみなしうるはずである。しかしながら、現行では骨内インプラントとして承認されている材料や加工でも、部位が異なれば新規材料として治験を要求されている。解剖学的部位が異なった場合に問題となるのは、異なった荷重条件による機械的安全性で、これは、1年の経過で結果をだす治験では検証不十分といわざるを得ない。それよりももっと標準化された機械的試験や動物実験によるインプラント埋植後の組織学評価と機械的評価を重視すべきと思われる。

そこで、臨床治験をせずとも前臨床試験のデータや既知のデータから、新規

人工股関節の有効性と安全性を示すことで、製造販売承認される基準の提案を行うことを最終目標として、炭素繊維強化ポリエーテルエーテルケトン複合材人工股関節システム（CFRP/PEEK-stem）を一例にあげて、臨床治験以外の方法で十分な有効性と安全性の証明を試みる。

CFRP/PEEK-stemの開発経緯は、添付資料のごとくであり、30年以上の超長期耐用を目指し、人工関節の形状やサイズが解剖学的に適合し、摺動部の耐摩耗性が優れ、人工股関節の可動域が広くカップとネックの衝突が日常生活動作で回避でき、脱臼のリスクが小さい安定した関節形状で、生理的な骨への荷重伝達がなされる剛性設計でストレスシールドという荷重減少による骨萎縮を最小限にでき、ステムの疲労現象による折損が回避でき、金属イオン流出によるアレルギーを回避できる金属を使用しない人工股関節である。骨頭ボールはアルミナセラミクスで、最終的にはカップもCFRP/PEEKを想定しているが、初期は高クロスリンクポリエチレンのカップに組み合わせるので、新規材料としてはステムのCFRP/PEEKのみである。CFRP/PEEKは、生体適合性に優れ、米国FDAでは既に2003年10月に認可され、ドラッグ・マスターファイルに登録された。脊椎椎間固定時のケージとして米国で数多く使用されている。CFRP/PEEK-stemはFDA承認された材料と同一で、東邦テナックス社製の炭素繊維（HTAファイバー）とINBIVIO社のPEEK樹脂（PEEK/OPTIMA）を使用している。

人工股関節システムは、従来の解剖学的形状システムと同様に、大腿骨のCTデータから3次元的に髓腔形状を解析し、大腿骨皮質骨との適合性を向上させているので、初期固定性に優れている。また、ステムのネック部分は解剖学的な頸体角と立体形状を再現し、正常の股関節を上回る可動域を従来のポリエチレン半球ソケットとの組み合わせで実現させている。

人工股関節は、変形性股関節症、大腿骨頭壊死症、関節リウマチ、外傷などにより、関節の疼痛、可動域制限、廃用性筋力低下を引き起こし、歩行や日常生活動作機能の低下を起こしているひとに適応されるが、適切なサイズとデザインの人工股関節を正確に骨に固定できれば、確実な除痛が得られ、正常な股関節のバイオメカニクスが再建されているのでリハビリによる可動性や筋力回復とともに股関節機能は正常化する。従って、骨との固定さえ得られるならば、その形状が正常な股関節のバイオメカニクスを再建するためのオフセットやネック長や頸体角と前捻を供えていることと十分な可動域をコンピュータシミュレーションで証明できれば、その人工股関節の有効性は証明可能である。

この人工股関節システムの固定には、セメント固定とセメントレス固定の両タイプを計画している。元来PEEK樹脂は同様の樹脂であるPMMA骨セメントとの固着はよく、大腿骨とのマイクロインターロックは骨セメントによりなされるので、既存のセメントシステムに準じて評価されればよいと考える。生物学的安全性については、すでにCFRP/PEEK自体は、薬機99号ガイドラインに基づく細胞毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、感作性試験などは陰性であり、また、ポリマーであるためイオンの溶出もない。セメントの場合、セメント界面とボール接合面での摩耗粉の評価が必要である。ボール接合部の摩耗については、従来のチタン合金と3次元摩耗試験機で比較し、粉体数が同等以下であれば、生物学的刺激性も同等以下と考えられる。セメント界面の摩耗は、

ステムおよびネック部分の疲労強度試験時に同時に評価する。ステム部分及びネック部分について荷重に対する強度試験結果では、本品はISO7206-813において大腿骨ステムに要求されるステム強度、ネック強度を有することを証明する。これらの試験は、ガンマ線滅菌後に行うので、最終プロダクトとしての機械的安全性の検証となる。以上の結果が、従来の金属製セメントステムと同等以上であれば、臨床的にも安全であると考えられる。

セメントレス固定方式では、ステム表面に新生骨が成着するように、マクロテクスチャー形状にしている。これは、切削やコーティングではなく、プレス加工で作成可能な0.5mmほどの溝状の凹凸である。このマクロ加工のみでも、CFRP/PEEKは骨内埋植動物実験で繊維組織を介在することなく骨と接合し、金属製の骨新生用表面加工を施したものと同等以上の打ち抜き強度を示している。しかしながら、臨床の間では、外科医の骨掘削操作によりインプラント周囲に2mm程度の隙間が生じるため、骨側からの隙間埋め能力は1mm程度であることから、手術手技の影響が強く結果に反映されうる。そこで、金属製セメントレスステムでは、インプラント表面からも新生骨が成長して隙間埋め能力を2倍に高めるために骨伝導性物質であるハイドロキシアパタイトをインプラント表面に接着していることが多い。ハイドロキシアパタイトは、非常に生体適合性のよい材料で、例え剥がれ落ちても生物学的には問題にならない。剥がれ落ちたハイドロキシアパタイトが関節摺動面に移行して、3body wear機構をポリエチレンの摩耗を加速するかもしれないという懸念はあるものの、今までに世界で15年以上の臨床的使用実績で、摩耗が大きな問題とはなっていない。分厚すぎるアパタイト層は崩壊してステム固定性を揺るがす危険性があるので、50ミクロン程度のコーティングが金属製ステムには採用されている。それより薄いコーティングでは、吸収される可能性があるが、ハイドロキシアパタイトの目的は手術後3ヶ月から6ヶ月の骨接合界面が安定するまでの骨伝導が重要な役割なので、10年以上残存し続ける必要はなく、ハイドロキシアパタイト吸収後にステム表面形状が骨とインターロックする凹凸が存在すれば十分である。ハイドロキシアパタイトコート金属製ステムは、通常ハイドロキシアパタイトの下に、チタン合金Grit Blast加工、プラズマ溶射チタン加工、コバルトクロムビーズポーラス加工などが施されている。そこで、CFRP/PEEK-stemのセメントレスステムは、マクロテクスチャーに加えてHA結晶を複合材表面の樹脂層内部に分散させた。この表面加工の機械的強度、物理的安全性についての試験として引張強度試験、剪断強度試験、剪断疲労強度試験、曲げ疲労強度試験を実施し、得られた試験結果から、インプラント後に加工表面の剥離などの不具合が生じることはないことを証明する。ガンマ線滅菌後、最終製品のコーティング面のX線回折結果より、製造工程中にHAの結晶構造が変化しないことを確認する。また、ISO 10993-614に準じてイヌ以上の大動物で人工関節ステム形状での埋植試験を、同形状のチタン合金製ステムと比較して行い、有害な組織反応がないかの検証を行う。臨床治験では得られないインプラント周囲の組織標本観察とともに、肝臓、脾臓、腎臓の遠隔臓器への影響も評価する。

セメントレスステムの機械的安全性試験は、セメントステムと同様である。

以上をもって、1年程度の臨床治験では、検地不十分な生物学および機械的安全性を前臨床段階で十分評価し、臨床使用開始後は、10年間はモニターし、

10年以内に再手術などで90%の生存率を下回るものは、市場から回収するというような制度の併設も提案したい。

次世代人工関節に関する提言

東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授 塙 隆夫

1) 次世代人工関節

人工関節の問題点は

- ① ポリエチレン摩耗粉による生体刺激と骨吸収
- ② 摺動部摩耗による変形と関節機能の低下
- ③ ステムと皮質骨との接合

求められる機能は

- ① 摩耗粉発生量の低減
- ② 耐摩耗性の向上
- ③ ステム金属の硬組織適合の向上・表面改質
- ④ ステム金属の骨組織との嵌合を目指した表面形態デザイン

近未来の人工関節候補（要素技術）

- ① UHMWPE の耐摩耗性向上
- ② メタル・オン・メタル
- ③ セラミックス・オン・セラミックス
- ④ 骨組織長期安定結合ステム
- ⑤ 東洋人適応デザイン

究極の人工関節像

- ① 人工関節液内包型関節摺動システム
- ② 摺動部非接触型システム
- ③ 骨一体型ステム材料
- ④ 摩耗量センサー組み込みシステム

2) シミュレーション

開発にあたってのシミュレーション

- ① 摩耗試験
- ② 股関節類似動作摩耗試験
- ③ 人工関節液の開発と摩耗試験への応用
- ④ メタル・オン・メタルにおける金属イオン溶出量と摩耗粉発生量、安全性
- ⑤ セラミックス・オン・セラミックスにおける長期破壊耐久性
- ⑥ 骨組織長期安定結合性

- ⑦ 成分元素の安全性
- ⑧ 耐食性（静的、摩耗環境）
- ⑨ 素材の疲労強度
- ⑩ フレッティング疲労強度

審査にあたってのシミュレーション

- ① 先行品と同じあるいは同じと考えられる材料、あるいは明らかに優れていることが証明できる材料については、上記の項目を省略する。
- ② 上記の項目がすべて満足されていなくても、安全性と耐久性に問題がなければ可とする。

3) 現在の保険制度から生じる問題点

現在の保険制度は機能の向上、特に生体機能の向上に対しての点数の増加はなく、開発意欲を著しく削いでいる。医療機器の開発を促進する意味からも、これらに対応した保険点数の付加をお願いしたい。

次世代人工股関節に関する提言

東京大学医学部整形外科学教室 助教授 高取吉雄

1) 次世代の人工股関節とはどのようなものが考えられるか？

また、現時点で考えられるその課題、問題点や求められる機能は？

→ 細胞・遺伝子・薬剤・生体活性物質と複合して個別化した高機能人工股関節が考えられます。その課題は、人工股関節という概念を広くとらえられるかどうかにあると思います。現在の人工股関節は、J. Charnleyのlow-friction arthroplastyの流れです。しかし、日本における開発はSmith-Petersenなどの関節形成術にも注目していくべきかと思えます。これには、永久埋設指向と一時埋設指向と補助材料の3つに分類して考えるのがよいと思えます。永久埋設とは長寿命化とも言えます。これに対し、一時埋設とは感染の制圧や、骨欠損の補填などによって適正な局所環境を創出することを目指し、限定された期間埋設する機種を指します。また、色々な条件の個体に応用するため、プレートや「人工骨+培養骨細胞」や生体活性セメントなど汎用性のある補助材料も必要です。問題点は、細胞・遺伝子・薬剤・生体活性物質と金属材料などの素材を複合した製品を開発することは医工連携で可能かもしれませんが、これを迅速に審査できる仕組みが存在しないことです。

2) 現在の保険制度から生じる問題点の有無

→ 新しいインプラントの付加価値を認めないと、開発意欲は高まりません。最低、生産コストの上昇に見合う上乗せ価格を認めていく方向ではないでしょう

か？

次世代人工股関節に関する提言

東京大学医学部整形外科学教室 助手 茂呂 徹

1) 次世代の人工股関節とはどのようなものが考えられるか？また、現時点で考えられるその課題、問題点や求められる機能は？

アイデアは古くからありますが、

- ①関節包付き人工股関節
 - ②磁石内臓型人工股関節（関節面がリニアモーターカーみたいに浮いている）
 - ③軟骨模倣ハイドロゲル搭載人工股関節
 - ④培養軟骨搭載人工股関節
 - ⑤培養関節置換人工股関節
- などがあるかと思います。

現時点で考えられる課題ですが、

- ①関節包の耐久性、臼蓋側と大腿骨側が一体になっているものをどのように設置するかなど
 - ②磁力・磁場が他の生体にどう影響するか、荷重時にうかせるなら、非荷重時は脱臼？
 - ③ハイドロゲルの耐久性は？
 - ④培養軟骨の耐久性は？どうやって搭載する？試験方法？シミュレーション中に腐らない？
 - ⑤関節そのものを再生培養できるか？
- などがあるかと思います。

2) 開発、審査にあたってのシミュレーションの必要性や有用性はどのようなものか？また、この目的に適したシミュレーター候補はあるか？

今後開発の開発において、摩耗の評価は不可欠と思います。評価方法としては、動物実験かシミュレーター試験になると思いますが、前者の場合、費用・期間という意味で、実用性が低いと思います。

例えば、新規人工関節の開発・審査において、ヤギ 20 頭ずつに埋植して効果判定が必要となった場合、ヤギの飼育の問題、ヤギ用の人工関節の開発、ヤギの 1 歩が人の 1 歩と判定してよいかという問題も生じてくるかと思います。

こういったことを考えてみると、やはりシミュレーター試験が有用であると考えられます。しかしながら、現状の開発においては、人工関節の設置方法、潤滑液、荷重、期間など、明確な指標が国内には存在せず、それぞれの研究者に任されています。たとえば、潤滑液中の血清濃度を 25 から 50%に変えただけで摩耗量が異なるのはご承知の通りです。今後は、シミュレーターの試験条件

について統一した指標が必要となるのではないのでしょうか。ちなみに、私達のシミュレーター試験はISOの規格に準拠して行っています。

一方、いかなる基準を設けても、それがはたして全ての術後の患者さんの歩行を本当に再現しているのかという議論はつきないと思いますが、それを言い始めるときりがないので、ある程度納得できる基準の設定が必要かと思います。

3) 現在の保険制度から生じる問題点の有無

現行の保険制度ですと、どんなによい人工関節をつくっても、他の人工関節と価格は同じであり、ましてや償還価格は年々下げられています。この状態では企業側として新規の人工関節を作ることのメリットは市場占有率を上げることしかなく、高い開発費をつかって新しい人工関節をつくるというモチベーションが維持できるのか心配です。そういった意味で、いろいろ問題はあるかもしれませんが、ある程度性能が優れた人工関節については、別途価格を設定できるようなシステムがあってもよいのではと考えております。

「人工股関節に関する承認ガイドライン」に含める 力学解析の数値シミュレーションについて

日本工業大学機械工学科 教授 玉木 保

(主旨)

骨の主な役割は力に対抗することである。従って骨関連のデバイスも力に対抗することが第一の役割である。力については力学、構造力学を基に数値シミュレーションの技術が発展し、機械製品の設計には不可欠のツールとなっている。

生体自身についても生体力学 (Biomechanics) の学問分野が形成されて 40 年位と思われるが、生体の力学解析の手法も確立しつつある。

骨関連のデバイス設計に当り、数値シミュレーションの利用は機械製品の設計の場合と同様に今後必須の技術と成ることは確実と思われる。従って現時点で新しくこの分野のガイドラインを作成される場合にはシミュレーション技術を導入することは当然である。

シミュレーションは製品製造に要する時間と費用を飛躍的に減少させ、安価で市場のニーズに合った製品提供を可能にする。このことは利用者 (患者) の利便性の向上と医療産業の振興を計るものである。

(検討項目)

以上の観点から、ガイドライン作成の為の検討項目を以下の様に考えます。

(1) HJP (Hip Joint Prosthesis) の種類と対応する生体側データの用意

(a) スタンダード型 (大, 中, 小のサイズを想定)

文献等により、生体側データである骨の形状、材料定数 (骨の場所によって異なる) を決定

(b) CT データを基に対象患者に合わせた個人仕様 (テーラーメイド) 型

対象患者の CT データから骨の形状、材料定数 (骨の場所によって異なる)

る)を採取

(2) 加重条件の設定

体重及び筋力の作用点と大きさを設定する.

(3) 生体と HJP とのインターフェイスの設定

接触問題 (摩擦を考慮した) として解くか, 加重条件設定で解くかをセメントの有無等で設定する.

(a) セメント無し (Cementless)

(b) セメント有り (Cemented)

(4) 解析方法

次の3種類が考えられる. それぞれについて, 検討項目を設定する.

(a) 静解析

(b) 疲労解析

(c) 骨のリモデリング (Remodeling including stress shielding) も含めた解析

(5) 解析の実行

部分的解析か全体的解析かにより, 次の3種類に分けられるが, それぞれについて, 得られる結果が満たすべき条件を規定する

(a) 寛骨側の解析

寛骨と寛骨側 HJP の複合体の力学解析

(b) 大腿骨側の解析

大腿骨と大腿骨側 HJP の複合体の力学解析

(c) 全体 (骨と HJP の複合体) の解析

骨全体 (寛骨, 大腿骨) と HJP 全体 (寛骨側, 大腿骨側 HJP) を含めた解析

以上の点について, 現在文献で得られるデータを基に基準を定める.

(臨床データ無しで製品開発を行う際に評価が必要な内容)

	評価内容	同等性				安全性		
		評価項目				材料	構造部材強度	剥がれ強度
		E1	E2	E3	E4	F1	F2	F3
	1:新規データによる評価 2:既承認データ、文献データによる評価 3:比較のみ *:対象なし *:その他	用途が既承認品と同じであること	形状寸法が既承認品と同等であること	摩耗特性が既承認品と同等以上であること	可動域が既承認品と同等であること	生物学的安全性が既承認品と同等であること	構造部材としての強度が既承認品と同等以上であること	コーティング層の剥がれ強度が既承認品と同等以上であること
I)構造部材	A1 金属	2	2	×	2	1,3	1,2	×
	A2 セラミック	2	2	×	2	1,3	1,2	×
	A3 高分子材料	2	2	×	2	1,3	1,2	×
	A4 その他	*	*	×	*	*	*	×
II)表面処理 <骨接触面>	B1 粗面化処理(機械加工)	2	×	×	×	1,3	×	×
	B2 粗面化処理(化学処理)	2	×	×	×	1,3	×	1,2
	B3 粗面化処理(金属コーティング処理)	2	×	×	×	1,3	×	1,2
	B4 粗面化処理(その他)	*	×	×	×	*	×	*
	B5 特殊処理(骨セメント被覆処理)	2	×	×	×	1,3	×	1,2
	B6 特殊処理(生体活性物質コーティング処理)	2	×	×	×	1,3	×	1,2
	B7 特殊処理(化学処理)	2	×	×	×	1,3	×	1,2
	B8 特殊処理(その他)	*	×	×	×	*	×	*
III)揺動部材	C1 金属	2	2	1,2	2	1,3	1,2	×
	C2 セラミック	2	2	1,2	2	1,3	1,2	×
	C3 高分子材料	2	2	1,2	2	1,3	1,2	×
	C4 その他	*	*	*	*	*	*	×
IV)表面処理 <関節揺動面>	D1 低摩耗化処理(研磨処理)	2	2	1,2	×	1,3	×	×
	D2 低摩耗化処理(架橋化処理)	2	2	1,2	×	1,3	×	×
	D3 低摩耗化処理(その他)	*	*	*	×	*	×	*

大腿骨ステムの場合は、I)、II)を適用、骨頭ボールはIII)、IV)

寛骨臼カップの場合 I)~IV)を適用

モジュラー接合部は I)に含まれる

1:新規データによる評価とは前臨床試験データまたは相当の臨床データ

2:3に加えて文献や参考データ(情報検索・収集票)を引用する

3:規格や成分の比較表だけで同等性を説明する場合

*:治験やその後の臨床追跡Dataで分類基準可能

例1)

「レーザー加工による表面プラストTi6Al4V合金人工関節ステム」の場合、A1とB1に沿って評価する。

A1ではE1の用途は大腿骨ステムで資料2、E2の寸歩形状も資料2、E4はネックの形状とカップの組み合わせでの資料

F1は既承認のTi6Al4V合金なので資料1、3、F2はステムやネックの疲労強度私見ISO7206-4と7206-6

B1ではE1の用途はセメントレス固定でBoneOnGrowth型で資料2、F1はチタン合金でA1F1と同様

ただし、骨髄はModularの場合A1F2の接合部での強度基準示す必要性あり。

例2)

「カーボン複合材ステム」の場合、同様にA3とB1またはB2に沿って評価する。

E1の用途は大腿骨ステムで資料2、E2の寸歩形状も資料2、E4はネックの形状とカップの組み合わせでの資料

F1は既承認のカーボン複合材なので資料1、3、F2はステムやネックの疲労強度私見ISO7206-4と7206-6

B1ではE1の用途はセメントレス固定でBoneOnGrowth型で資料2、F1はカーボン複合材でA1F1と同様

ただし、骨髄はModularの場合A1F2の接合部での強度基準示す必要性あり。

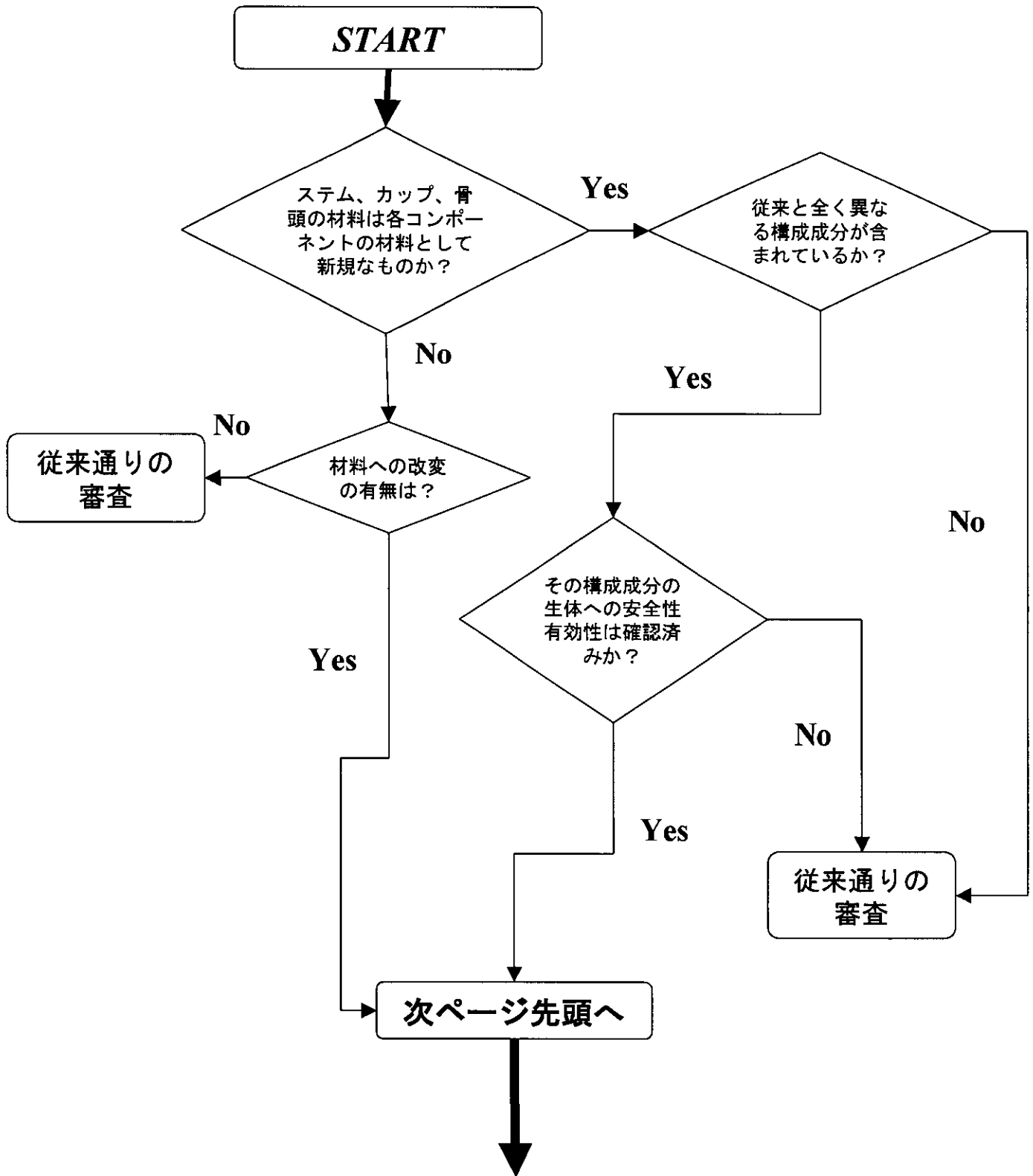
表 想定例の説明

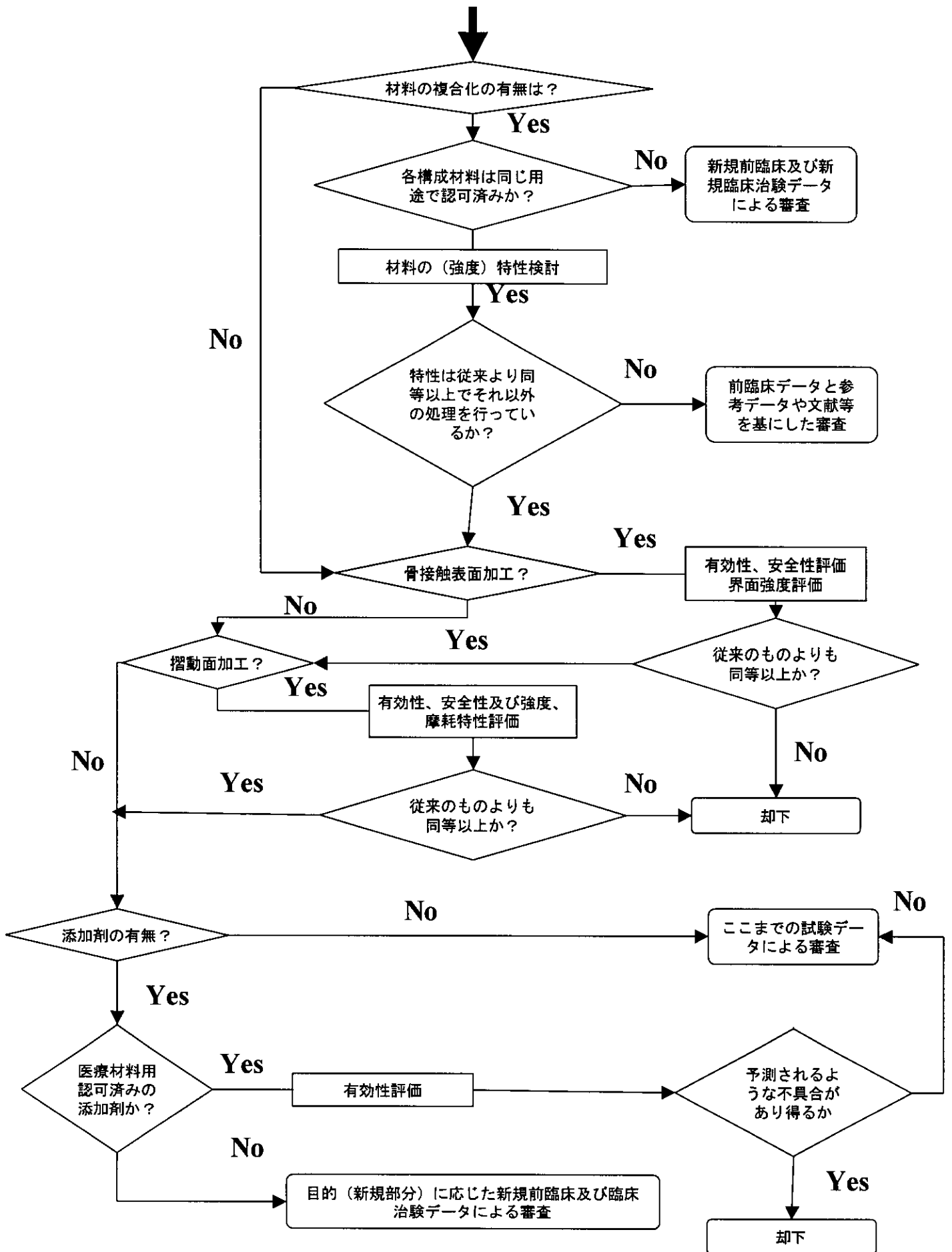
例	内容	仮定
BMP	既存品の骨接触表面に骨との接合を促進する薬剤を塗布	バルクは既存品を使用 薬剤はバルクに影響を与えない 薬剤は力学的特性に影響を与えない
VE	摺動部材に添加剤を添加	摺動部材のバルクに添加剤を添加 添加剤は薬剤として未承認 摺動部材以外は既承認品を使用
レーザー	骨接合表面をレーザー加工	バルクは既存品を使用 表面の化学的特性に影響を与えない
MPC	摺動表面に薬剤をコーティング	バルクは既存品を使用 力学的特性に影響を与えない
CPEEK	摺動部材以外に新素材を使用	摺動部材は既存品を使用

表 適用例

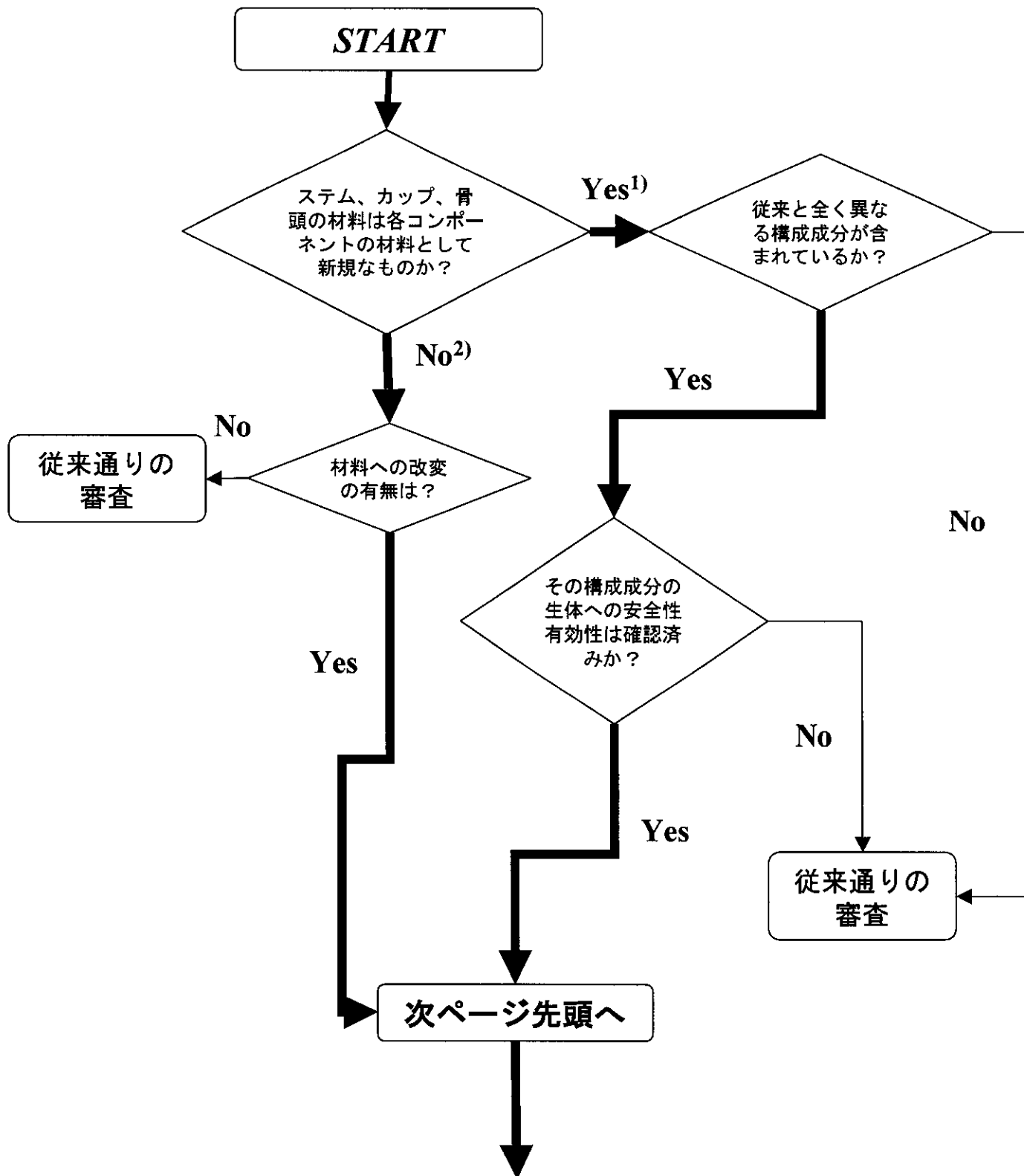
試験項目	適用例	BMP	VE	レーザー	MPC	CPEEK
生物学的安全性試験	新たな物質が加わった場合、化学的・表面性状が変わった場合	○	○		○	○
力学試験(強度試験、疲労試験)	バルクが変わった場合、表面形状、特性が変わった場合		○	○		○
はがれ試験	表面コーティングした場合				○	
摩耗試験	摺動面の性状が変わった場合		○		○	
骨形成試験(動物実験)	骨接触表面性状が変わった場合	○		○		○
薬剤としての試験	薬剤、細胞を使用した場合	○				
安定性試験	新たな物質が加わった場合	○	○		○	○
治験	??	○	○		○	○
⋮						
⋮						

注: ○は実施。



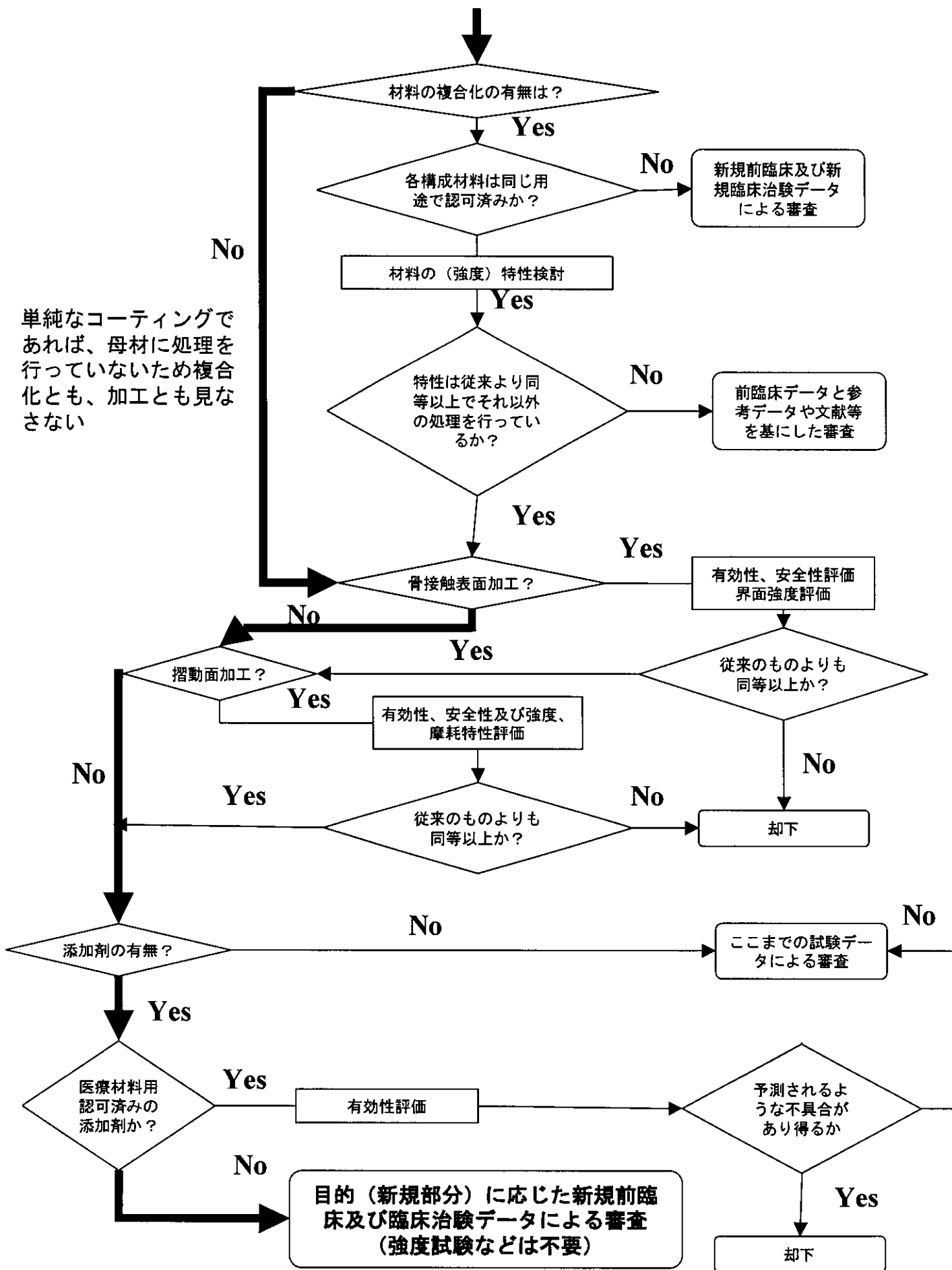


<BMPコーティング人工股関節の場合>



注： 1) BMPをコンポーネントの材料と判断した場合

2) BMPを各コンポーネント材料ではなく、新規添加物と判断した場合



単純なコーティングであれば、母材に処理を行っていないため複合化とも、加工とも見なさない

新規前臨床及び新規臨床試験データによる審査

前臨床データと参考データや文献等を基にした審査

有効性、安全性評価
界面強度評価

有効性、安全性及び強度、
摩耗特性評価

ここまでの試験データによる審査

目的（新規部分）に応じた新規前臨床及び臨床試験データによる審査
（強度試験などは不要）

予測されるような不具合があり得るか？
却下