

平成25年度
次世代医療機器評価指標作成事業

脊椎インプラント分野
審査WG報告書

平成26年3月

審査WG座長 戸山 芳昭

慶應義塾大学医学部

整形外科教室

目次

I 委員構成	1
II 議事概要	3
III 評価指標（案）	11
IV 委員報告	
1. 総括（戸山座長）	17
2. 頸椎人工椎間板（根尾委員、山崎委員）	22
3. 腰椎後方制動インプラント（長谷川委員、石井オブザーバ）	40
4. 腰椎人工椎間関節（松本委員、松山委員）	58
5. 脊椎インプラントの固定性および可動性評価法（稲葉委員）	63
6. 脊椎インプラントの機械的安全性評価の考え方（高久田委員）	69
7. 脊椎インプラント評価法の標準化（堤委員）	73
V 資料	
脊椎インプラント関連文書	77
厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知 薬食機発第 0306007号「脊椎内固定器具の審査ガイドラインについて」	79
Guidance for Industry and FDA Staff Preparation and Review of Investigational Device Exemption Applications (IDEs) for Total Artificial Discs	101

I 委員構成

委員 (○ : 座長)

稲葉 忠司	三重大学大学院工学研究科機械工学専攻	生体システム工学研究室	教授
高久田 和夫	東京医科歯科大学	生体材料工学研究所	医歯工連携実用化施設 教授
堤 定美	日本大学		特任教授
○ 戸山 芳昭	慶應義塾		常任理事
	慶應義塾大学	医学部 整形外科学教室	教授
根尾 昌志	大阪医科大学	生体管理再建医学講座	整形外科学教室 教授
長谷川 和宏	医療法人愛仁会	新潟脊椎外科センター	センター長
松本 守雄	慶應義塾大学	医学部 整形外科学教室	准教授
松山 幸弘	浜松医科大学	整形外科	教授
山崎 正志	筑波大学	医学医療系 整形外科	教授

オブザーバ

石井 賢	慶應義塾大学	医学部 整形外科学教室	講師
------	--------	-------------	----

厚生労働省

古元 重和	医薬食品局審査管理課	医療機器審査管理室長
近藤 英幸	医薬食品局審査管理課	医療機器審査管理室 新医療材料専門官
境 啓満	医薬食品局審査管理課	医療機器審査管理室 企画調整専門官
藤田 倫寛	医薬食品局審査管理課	医療機器審査管理室 先進医療機器審査調整官
津田 亮	医薬食品局審査管理課	医療機器審査管理室 主査
山下 雄大	医薬食品局審査管理課	医療機器審査管理室

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

鈴木 由香	医療機器審査第二部長
郭 怡	医療機器審査第二部 審査役代理
宮城 正行	医療機器審査第二部 審査役専門員
野口 裕史	医療機器審査第二部 審査役専門員
鹿野 真弓	規格基準部長
井出 勝久	規格基準部 医療機器基準課 主任専門員

事務局

新見 伸吾	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部長
宮島 敦子	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部 室長
迫田 秀行	国立医薬品食品衛生研究所	医療機器部 主任研究官

Ⅱ 議事概要

平成25年度 次世代医療機器評価指標作成事業
脊椎インプラント分野 審査ワーキンググループ
第1回会議 議事概要

開催日時：平成25年10月30日（水）9：00－12：00

開催場所：東京八重洲ホール 301室

（東京都中央区日本橋3丁目4番13号 新第一ビル）

出席者（敬称略）

委員：稲葉忠司（三重大学）、高久田和夫（東京医科歯科大学）、堤定美（日本大学）
戸山芳昭（慶應義塾大学）、根尾昌志（大阪医科大学）
長谷川和宏（新潟脊椎外科センター）、松本守雄（慶應義塾大学）
松山幸弘（浜松医科大学）、山崎正志（筑波大学）

欠席委員：なし

オブザーバ：石井賢（慶應義塾大学）、岡崎義光（産業技術総合研究所）

厚生労働省：古元重和、境啓満、津田亮（医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室）

PMDA：鈴木由香、郭怡、宮城正行、野口裕史（医療機器審査第二部）
井出勝久（規格基準部）

事務局：新見伸吾、宮島敦子、迫田秀行（国立医薬品食品衛生研究所）

配布資料

資料1 第1回WG会議議事次第

資料2 次世代医療機器評価指標作成事業について

資料3 次世代医療機器評価指標作成事業の主な成果について

資料4 委員名簿

資料5 メーリングリストについて

資料6 カスタムメイド脊椎インプラント開発WG資料

資料7 本邦の脊椎インプラントの使用状況について

資料8 脊椎インプラント関連文書（規格、ガイダンスなど）

資料9 本WGにおける検討対象候補（案）

概要

配布資料の確認に引き続き、厚生労働省より挨拶があり、当事業での成果は順次通知という形になり実際の審査で活用されていることなどが紹介された。

座長挨拶および各委員の自己紹介があった。

資料7に基づいて、本邦における脊椎インプラントの使用状況について説明があり、インプラントを用いる脊椎手術は毎年増加傾向にあること、2013年の手術件数は約6万件と予測されることが報告された。

資料9に基づいて、脊椎インプラントの分類及び本WGにおける検討対象候補について討議を行った。頸椎と胸腰椎で分類しているが、頸椎から胸椎にかけて治療することもあるため、頸胸椎と胸腰椎というように分類すべきとの意見があった。腰椎の人工椎間板は成績が悪いため、検討対象としないことになった。一方、頸椎用の人工椎間板は、今後本邦に申請がある可能性があり、対象候補とすることになった。骨癒合を目指さず、可動性を残す製品（制動術）が開発されており、本邦でも申請がある可能性がある、これについては固定術と異なる考え方が必要になるとの意見があった。人工骨を使用することが多いが、脊椎でのみ使用するものではないため、検討対象としないことになった。骨形成因子（BMP）等を含む製品が外国では出ているが、そのような製品はどのように取り扱うのかとの指摘があり、これに対して、米国でも日本でも、最も主要な作用機序により医療機器か、医薬品かに分類されること、そのため製品ごとにケースバイケースであるとの説明があった。

製品は欧米からの輸入品が多いが、日本人の体格は小さいため、より小さな製品が必要とされているとの意見があった。新製品の力学的安全性の評価は、既承認品に対する非劣性を示す場合が多いのではないかととの意見があった。これに対して、文献値を用いて妥当性を示す方法もあるとの意見があった。また、多くのサイズバリエーションのうち、最も力学的安全性が低いワーストケースを用いて評価を行っているとの説明があった。各社の製品のワーストケースの力学特性に関する情報を収集することで、より小さな製品の開発に寄与できるのではないかととの意見があった。これに対し、企業からそのような情報を得るのは困難であるとの意見があった。従って、ワーストケースの力学的評価基準を独自に持つべきであるという意見があった。患者の体格に応じた複雑な製品の評価には、コンピュータシミュレーション（有限要素法）を応用することが可能であるとの意見があった。

頸椎前方（山崎委員）、頸椎後方（根尾委員）、胸腰椎前方（松山委員）、胸腰椎後方（松本委員）MIS（低侵襲手術、長谷川委員）と、適用部位別に担当を決め、担当ごとに製品群の抽出と、本WGにおける検討対象候補を挙げて頂くことになった。その上で、工学系委員から意見を求め、本邦や米国のガイドラインの整備状況も考慮しながら、メールベースで検討することになった。また、メーカーからの情報提供が得られるか検討することになった。

今後の会議日程として、12月26日（木）と2月27日（木）が予定されていることを確認し、会議を終了した。

平成25年度 次世代医療機器評価指標作成事業
脊椎インプラント分野 審査ワーキンググループ
第2回会議 議事概要

開催日時：平成25年12月26日（木）17：00－19：00

開催場所：東京八重洲ホール 301室

（東京都中央区日本橋3丁目4番13号 新第一ビル）

出席者（敬称略）

委員：稲葉忠司（三重大学）、高久田和夫（東京医科歯科大学）、堤定美（日本大学）
戸山芳昭（慶應義塾大学）、根尾昌志（大阪医科大学）
長谷川和宏（新潟脊椎外科センター）、松本守雄（慶應義塾大学）
松山幸弘（浜松医科大学）、山崎正志（筑波大学）

欠席委員：なし

オブザーバ：石井賢（慶應義塾大学）、岡崎義光（産業技術総合研究所）

厚生労働省：近藤英幸、境啓満、津田亮（医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室）

PMDA：鈴木由香、宮城正行、野口裕史（医療機器審査第二部）
井出勝久（規格基準部）

事務局：新見伸吾、宮島敦子、迫田秀行（国立医薬品食品衛生研究所）

配布資料

資料1 第2回WG会議議事次第（案）

資料2 第1回WG会議議事概要（案）

資料3 厚生労働省通知「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」

資料4 FDA ガイダンス 人工椎間板（原版）

資料5 FDA ガイダンス 人工椎間板（邦訳版）

資料6 検討対象候補（案）

資料7 評価項目（たたき台）

資料8 報告書分担（たたき台）

参考資料（CD-R で配布）

人工椎間関節等参考文献、関連通知、FDA ガイダンス、人工椎間板 FDA 審査報告書

概要

配布資料の確認に引き続き、前回会議の議事概要の確認を行った。修正意見はなく、会議終了をもって確定となった。

事務局より、本事業では革新的な医療機器を対象として、品質、有効性、安全性の確保の視点から、承認に必要な評価項目を示すことが目標であること、また、「次世代型高機能人工心臓の臨

床評価のための評価指標」を参考に、非臨床の工学的試験だけでなく、必要であれば動物試験、治験についても検討して頂きたいとの説明があった。

座長より、前回会議及びその後のメールベースでの議論の結果、挙げられた検討対象候補の中から、本事業の目標を鑑み、国内の承認実績がなく、さらに既存のガイドラインやその延長では審査が難しい品目を対象とすること、また、具体的には、頸椎人工椎間板、人工椎間関節、後方制動システムを対象とすることが提案された。加えて、場合によっては、**Magnetically controlled growing rod** についても議論したいとの提案があった。これに対して参加者から異議がなく、承認された。

頸椎人工椎間板について、椎体間固定を行うと隣接椎間の負担が大きくなり障害が起きることから、可動性を許容する人工椎間板が開発されたこと、米国でも不具合の報告が出てきていること、米国での報告ではほとんどが神経根症を対象としているが、本邦では神経根症に対しては保存療法が用いられることが多く、米国ほど症例数は増えないと考えられることなどが報告された。これに対して、治療の選択肢として人工椎間板があることは有用であるとの意見があり、検討対象とすることになった。人工椎間板に関しては **FDA** のガイダンスがあることから、これを参考に評価項目を検討することとなった。治験について、人種差があるため海外のデータだけでは不十分との意見があった。また、本邦では多くの症例数は見込めないことから、対照機器を設定する大規模な治験は現実的ではなく、少数の治験を実施して、安全性と有効性を確認するのが適切ではないかとの意見があった。さらに、適用を絞り慎重に進める方が良いとの意見があった。海外における臨床実績の有無により、考慮する内容、ステップに違いがあるのではとの意見があった。

次に後方制動システムについて、腰椎でも椎体間固定を行うと隣接椎間病変が生じるため、可動性を持つ製品が求められていること、海外では腰椎の人工椎間板が多く使用されたが、不具合が多く発生し現在は使用されていないこと、後方制動システムと呼べる製品は種類が多く、中には国内で長年使用されてきたものもあることなどが報告された。これに対し、変形部における破損の可能性や、負荷が大きい骨との接合部において問題が生じる可能性があるとの意見があった。また、可動性が残る点と、脊椎にかかる荷重の一部のみを負担する点が固定用のインプラントとは異なり、検討が必要であるとの議論があった。臨床的必要性があり、検討対象とすることとなった。

続いて人工椎間関節について、椎間関節の表面のみを置換する **Resurfacing**、関節を置換する **Replacement** などに分類でき、種類が多いこと、短期の良好な成績の報告がある一方、折損例もあることなどが報告された。これに対し、後方制動システムと重なる部分があるのではないかととの意見があり、後方制動システムの一部として取り上げることになった。

Magnetically controlled growing rod について、小児の側弯症に使用されること、既存の方法では何回も手術を繰り返す必要があり、それに伴い感染などの合併症が高率で発生すること、今のところ良好な成績が報告されていることなどが紹介された。また、人道的観点から早期に導入されることが望ましい、症例数は少ないと思われるとの意見があった。これに対し、「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において類似の製品についての議論があることが紹介され、その動向を見ながら進めることになった。

それぞれの検討対象分野において、対象となる製品の定義をはっきりとさせる必要があるとの意見があった。

人工椎間板を山崎委員と根尾委員、人工椎間関節を松山委員と松本委員、後方制動システムを長谷川委員と石井オブザーバに担当して頂き、評価指標（案）を検討することになった。

次回の会議日程が2月27日（木）、報告書原稿の締め切りが3月5日（水）であることを確認し、会議を終了した。

平成25年度 次世代医療機器評価指標作成事業
脊椎インプラント分野 審査ワーキンググループ
第3回会議 議事概要

開催日時：平成26年2月27日（木）17：00－19：00

開催場所：東京八重洲ホール 301室

（東京都中央区日本橋3丁目4番13号 新第一ビル）

出席者（敬称略）

委員：稲葉忠司（三重大学）、高久田和夫（東京医科歯科大学）、堤定美（日本大学）
戸山芳昭（慶應義塾大学）、根尾昌志（大阪医科大学）
長谷川和宏（新潟脊椎外科センター）、松本守雄（慶應義塾大学）
松山幸弘（浜松医科大学）、山崎正志（筑波大学）

欠席委員：なし

オブザーバ：石井賢（慶應義塾大学）、岡崎義光（産業技術総合研究所）

厚生労働省：境啓満、津田亮（医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室）

PMDA：野口裕史（医療機器審査第二部）、井出勝久（規格基準部）

事務局：新見伸吾、宮島敦子、迫田秀行（国立医薬品食品衛生研究所）

配布資料

資料1 第3回WG会議議事次第（案）

資料2 第2回WG会議議事概要（案）

資料3 関連規格リスト

資料4 評価指標案

資料5 報告書分担案

資料6 合同検討会報告用資料

資料7 報告書原稿案

資料8 厚生労働省通知「脊椎内固定器具の審査ガイドラインについて」

資料9 FDA ガイダンス 人工椎間板（邦訳版）

概要

配布資料の確認に引き続き、前回会議の議事概要の確認を行った。修正意見はなく、会議終了をもって確定となった。

稲葉委員より動物の脊椎を用いた脊椎インプラントの固定性評価に関するプレゼンテーションがあり、本邦ではヒト脊椎の入手が困難であることから、動物の脊椎で代用していること、特に製品の可動域の検証において有用であること、角変位規定試験により隣接椎間障害発生要因の検討が可能であること、動物で代用する場合は大きさの違いから絶対値はヒトと異なるが、損傷を模擬した場合や製品を設置した場合等の可動域の相対的な変化は類似しており、動物の脊椎を用

いた試験の妥当性はある程度示されていること、等が報告された。これに対して委員より、ヒト脊椎を用いた疲労試験実施の困難さに対する同意見、模擬骨を用いた評価系の可能性について意見があった。

次に、事務局より脊椎インプラントに関する試験法の国際規格（ASTM、ISO）について紹介があり、製品間の比較を目的にした強度試験法に関する規格が品目ごとに存在すること、安全性を担保する目標値の記載はないこと、摩耗試験法の規格は複数あるが、同一製品を対象とした規格でも試験条件は統一されていないこと、等が報告された。

続いて、評価指標案に関する討議を行った。初めに座長より、頸椎人工椎間板、腰椎後方制動システム、腰椎人工椎間関節では、試験方法は異なるものの、評価項目は共通のものがほとんどであることから、一つの評価指標にまとめることが提案され、異議なく了承された。続いて事務局で修正したたたき台を基に討議を行った。表題について、「可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントに関する評価指標（案）」としてはどうかとの提案があり、了承された。一部の評価項目で、試験すべき検体数や試験条件等が具体的に記載されていたが、それらの値が必須のものとは言えないことから、削除することになった。一方で、何も目安がないと使いにくいものになるとの意見から、末尾に参考資料として試験条件等の考え方について記載するとともに、数値を例示することになった。頸椎人工椎間板では、症例の選択が重要であるとの意見があったが、評価指標に記載するのはすぐわないとの意見があり、報告書の委員報告に記載することで対応することになった。その他、不要な項目の削除、文言の修正等を行った。事務局にて以上の意見をまとめた修正版を作成し、以後メールベースで検討することになった。

報告書の構成について確認した。報告書原稿の締め切りが3月5日（水）であることを確認し、会議を終了した。

Ⅲ 評価指標（案）

可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントに関する評価指標（案）

1. 序文

本邦の脊椎脊髄外科は過去約 50 年において、先人の努力により独創性と有効性の高い手術手技や治療法が数多く開発され、進歩してきた。特に過去 20 年においては、耐久性や生体親和性の高い脊椎インプラント（薬事法上の医療機器）が開発され、不安定性脊椎疾患に対する脊椎前方及び後方固定術との併用により強固な固定が得られ、早期離床や良好な骨癒合の獲得を可能にした。これらの手術手技は国内外の優れたインプラントの開発及び基礎・臨床研究の功績と共に更なる進歩を遂げ、本邦の医療ならびに国民の生活の質の向上に貢献してきた。

一方、脊椎前方及び後方固定術は生体の持つ脊椎可動性などの生理機能を破綻させるため、術後の体幹可動域制限、疼痛、隣接椎間病変などの問題も数多く指摘されてきた。1990 年代からはこれらの問題の解消を目的に、脊椎に可動性を持たせる新たなインプラントが欧米中心に開発された。その代表的インプラントが人工椎間板であり、頸椎人工椎間板は現在日本を除く多くの諸外国で臨床応用され、良好な治療成績が報告されている。その一方で、欧州で開発され 2004 年からは米国 FDA の承認を得て臨床応用された腰椎人工椎間板は、術後のインプラント脱転や破損、血管損傷、再手術などの報告が相次ぎ、今日ではほとんど実用されなくなった。これらの失敗を踏まえ、その後欧米では変性した椎間板の広範囲な切除を実施せずに腰椎制動が獲得できる新たな後方制動インプラントが数多く開発され、現在臨床試験されている。これらの可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントはなお臨床治験中であるものが多いが、慎重かつ適切な適応選択により、良好な治療成績が期待され、患者、医療の発展、医療費削減において有益である可能性がある。

本評価指標においては、次世代脊椎インプラントの中で可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント、特に①頸椎人工椎間板、②腰椎後方制動システム、③腰椎人工椎間関節における品質、有効性、及び安全性に関する必要事項及び承認申請に際し留意すべき事項を定めた。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、脊椎に使用され、椎間に加わる荷重の支持と椎間の可動性の維持を目的

とするインプラントのうち、頸椎人工椎間板、腰椎後方制動システム、腰椎人工椎間関節を対象とする。本評価指標において頸椎人工椎間板とは、椎間板を置換し、椎間に加わる荷重の支持と椎間の可動性の維持を目的とするインプラントで、頸椎に対して使用するものとする。本評価指標において腰椎後方制動システムとは、後方より腰椎を安定化するインプラントで、椎間に加わる荷重を支持と椎間の可動性の維持を目的とするものとする。本評価指標において腰椎人工椎間関節とは、椎間関節を置換し、椎間に加わる荷重を支持と椎間の可動性の維持を目的とするインプラントで、腰椎に対して使用するものとする。可動性を維持する機構としては、摺動によるものや、材料のコンプライアンスを利用したものなどがある。申請予定の医療機器が本評価指標の対象に該当するか判断が難しい場合には、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

3. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい脊椎インプラントを対象とするものであることを勘案し、問題点、留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改定されるものであり、申請内容等に関して拘束力を有するものではない。

本評価指標が対象とする可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントの評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

また、本評価指標の他、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 非臨床試験

1) 機械的安全性

椎間を固定するインプラントの場合は、インプラントに加わる負荷及びインプラントと骨の界面に加わる負荷が骨癒合の進行に従い低下すると考えられるのに対し、可動性を維持するインプラントの場合は、それらが永続的であるため、その点を十分に考慮した試験方法を検討すること。

① 静的強度、動的強度

静的強度及び動的強度を製品の特徴、適用部位等に応じて ASTM F1717、ASTM F2346、ASTM F2624、ASTM F2790 等を参考に評価すること。

② 摩耗

摺動部があるデザインの場合は、製品の特徴、可動域、適用部位等を考慮しつつ、ASTM F2423、ASTM F2624、ASTM F2694、ISO 18192 シリーズ等を参考に摩耗試験を行い、評価すること。また、ISO 17853 等を参考に、一定期間ごとに摩耗粉を回収し、分析、評価すること。摩耗粉に対する生物学的評価を行うこと。

③ クリープ及び応力緩和

粘弾性材料が含まれている場合は、クリープや応力緩和が生じる可能性がある。最終製品に対して連続的な圧縮荷重を加えクリープ試験を行い、耐用年数が経過するまで椎間の高さを維持できるか等々を評価すること。

④ 可動域

可動域 (ROM) について評価すること。

⑤ 骨との固定性

骨との直接結合を期待する目的で表面処理が施されている場合は、平成 20 年 10 月 8 日付け薬食機発第 1008001 号「整形外科インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱いについて」等を参考に評価すること。

⑥ 初期固定性

人工椎間板等、該当する場合は、脱転のリスクにつながる初期固定性について評価すること。

2) 動物試験

動物試験により、対象機器のコンセプトの検証、手術手技の評価、不具合メカニズムの特定、機能性の試験 (可動性、椎間板高さの維持等)、摩耗粉及び材料に対する生物学的安全性の評価等を行うこと。

(2) 臨床試験

海外において臨床使用実績がある場合でも、人種差及び医療環境の差を考慮し、国内の特定の施設において少数例の治験を実施することが望ましい。なお、個々の機器の特徴等に応じて評価すべき内容は異なると考えられるため、独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ相談することが推奨される。

参考資料

機械的安全性試験の考え方について

1. 試験試料の選定

機械的安全性評価のためには、必ずしも全てのサイズバリエーションについて試験を実施する必要はなく、ワーストケースを対象にした試験により全てのサイズバリエーションについて評価することも可能である。ワーストケースの判定には、適切な理論計算あるいは有限要素解析（FEA）等の利用が考えられる。ただし、どのサイズの製品がワーストケースになるかは、評価項目及び試験毎に異なる可能性があるため、注意が必要である。

2. 静的強度及び動的強度の評価項目

静的強度及び動的強度の評価に当たっては、製品の特徴に応じた試験を実施することが必要である。以下に試験項目の例を示す。ただし、これらは例示であって、全ての試験項目が求められるものではない。また、製品の特徴によっては、さらに試験を追加する必要がある場合も考えられる。

	静的強度	動的強度
頸椎人工椎間板	軸方向圧縮試験 圧縮せん断試験 ねじり試験（回旋に関して拘束しないデザインの場合は除く）	軸方向圧縮試験 圧縮せん断試験 ねじり試験（回旋に関して拘束しないデザインの場合は除く）
後方制動システム	圧縮曲げ試験 引張曲げ試験 屈曲試験 伸展試験 ねじり試験 側屈試験	圧縮曲げ試験 屈曲伸展試験 ねじり試験 側屈試験
人工椎間関節	圧縮引張試験 前後方せん断試験 側方せん断試験 屈曲伸展試験 側屈試験 ねじり試験	圧縮引張試験 前後方せん断試験 側方せん断試験 屈曲伸展試験 側屈試験 ねじり試験
その他（該当する場合）	接続強度試験	接続強度試験

3. 静的試験の検体数

静的試験では、ワーストケースを想定した 5 検体以上を供することが推奨される。

4. 動的試験の検体数及び試験条件

動的試験（疲労試験）では、ワーストケースを想定した 6 検体以上を供し、荷重（トルク）-サイクル数（L-N）曲線を作成することが推奨される。なお、荷重（トルク）の代わりに変位（角度変位）を規定した試験でもよい。2 個以上の検体が規定荷重で 500 万サイクルを耐え抜くこと。なお、多くの国際規格等に従い、1000 万サイクルの試験を考慮することが望ましい。

製品にポリマー等が含まれる場合は、検体の発熱による影響が懸念されるため、周波数は 1-2 Hz が推奨される。局所温度の計測や試験結果等により妥当性が説明できる場合は、この範囲を超える周波数を用いることも可能である。

5. 摩耗試験

摩耗試験の可動方向は複数の方向の動きとし、少なくとも 500 万サイクルの試験が必要と考えられる。なお、多くの国際規格等に従い、1000 万サイクルの試験を考慮することが望ましい。

IV 委員報告

1. 総括

慶應義塾 常任理事

慶應義塾大学医学部整形外科学教室 教授

戸山 芳昭

序文

日本は世界に類を見ない超高齢社会を迎えている。今後は平均寿命のみならず、健康でいられる日常生活に制限のない期間、いわゆる“健康寿命”を如何に延伸するかが大きな課題となっている。この健康寿命に関与する因子の1つとして運動が注目されている。近年では運動は生活習慣病や癌、認知症、生命予後に深くかかわっていることが証明されている。運動の実践には運動器の健康維持が重要であることは言うまでもなく、厚生労働省の「健康日本21（第2次）」では癌、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病、精神疾患の重要5大疾患に加え、運動器疾患を加えた6大疾患の克服に基づく健康づくりを提唱している。

ところで、整形外科領域で扱う脊椎固定材料や人工関節などに代表されるインプラントは、医療の進歩や生体材料の改良に伴って広く普及し多様化してきた。運動器疾患に対してこれらのインプラントを用いた外科的治療は過去に国民の健康維持に多大な恩恵をもたらし、今後も超高齢社会の中で更なる発展と進歩が期待されている。運動器疾患で扱うインプラントの中で特に脊椎インプラントは疾患多様性により最も種類が豊富で、需要が大きい。本邦の脊椎脊髄外科では特に過去20年において、耐久性や生体親和性の高い脊椎インプラントが開発され、不安定性を有する脊椎疾患に対する脊椎固定術との併用により強固な固定が得られ、早期離床とリハビリテーションによる廃用性症候群の予防にも大きく貢献している。一方で脊椎固定術は生体の持つ脊椎可動性などの生理機能を破綻させるため、術後の体幹可動域制限、疼痛、隣接椎間病変などの問題点も指摘されている。本来の脊椎可動性を有する生体再現を目指した治療を考慮した場合、強固な椎間固定を目的とする脊椎インプラントでなく、現在諸外国で開発が進んでいる可動性及び安定性を維持する脊椎インプラントの導入は重要と思われる。近い将来、これらの次世代脊椎インプラントの慎重かつ適切な導入により、患者、医療の発展、医療費削減において有益であると考えられる。

本事業では、可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント（頸椎人工椎間板、腰椎後方制動システム、腰椎人工椎間関節）における品質、有効性、及び安全性に関する必要事項及び承認申請に際し留意すべき事項を検討し評価指標を設けた。これらの指標が次世代脊椎インプラントの導入に際して有益なものとなり、国民の運動器疾患の推進と健康寿命の延伸に繋がれば幸いである。

(1) 国内の脊椎インプラント使用手術の現状調査

本事業を開始するにあたり、本邦における脊椎インプラント使用手術の現状について把握して

おく必要がある。表1に2013年1年間(1-12月)の脊椎インプラント使用の手術の累計66,000例の内訳を示す(2013年10月算出)。本データは市場調査データ(2012年版 メディカルバイオニクス(人工臓器)市場の中期予測と参入企業の徹底分析 株式会社矢野経済研究所)、疾病及び関連保健問題の国際統計分類(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems : ICD)の最新版ICD-10関連データ、日本脊椎脊髄病学会学術誌データ、本事業参加委員からの情報などをもとに算出した推測データである。その内訳は、頸椎前方固定術7,000例、頸椎椎弓形成術10,000例、頸椎後方固定術6,000例、腰椎後方固定術各種(Posterior lumbar interbody fusion (PLIF) / Transforaminal lumbar interbody fusion (TLIF) / Posterolateral instrumented fusion (PLF) / Cortical bone trajectory (CBT)) 25,000例、脊椎後方固定術(転移性脊椎腫瘍や外傷など)10,000例、脊椎前方固定術3,000例、脊柱側弯症1,000例、経皮的椎体形成術4,000例である。ただし、頸椎椎弓形成術はスクリューを含むインプラントや人工骨の併用やインプラント未使用など手技が多彩であり、あくまでインプラントや人工骨の併用の推測値で、経皮的椎体形成術はBalloon Kyphoplasty (BKP)のみのデータである。以上のように脊椎インプラント使用手術症例数の調査はあくまで企業からの発表されたデータを参考にした推測データであるものの、1年間に66,000例ものインプラント手術が実施されている現状は、インプラント併用脊椎手術がいかに有用性が高く、普及しているかを示している。

表1 全国脊椎インプラント使用手術の内訳

術式内訳	手術件数(例)
頸椎前方固定術(インプラント使用)	7,000
頸椎椎弓形成術(インプラント使用)	10,000
頸椎後方固定術(インプラント使用)	6,000
PLIF/TLIF/PLF/CBT(インプラント使用)	25,000
脊椎後方固定術(転移性脊椎腫瘍、外傷など)	10,000
脊椎前方固定術(インプラント使用)	3,000
脊柱側弯症(インプラント使用)	1,000
BKP	4,000
合計	66,000

(2) 国際市場におけるインプラント調査

全国脊椎インプラント使用手術の現状調査に引き続き、本事業における対象候補インプラントを選定する上で、国際市場におけるインプラントを調査した。頸椎前方、頸椎後方、胸腰椎前方、胸腰椎後方、低侵襲関連に分類し、かつ日本承認・未承認に分けて記載した(表2, 3)。記載のインプラントはすでに臨床応用されているものと現在治験実施中のものの両方を含み、治験実施中のインプラントの情報はネット検索と論文検索で取得した。

表2 日本承認 脊椎インプラント一覧

頸椎前方	頸椎後方	胸腰椎前方	胸腰椎後方	MIS (低侵襲)
頸椎プレート 椎体間ケージ	頸椎後方スクリユー 椎弓根スクリユー 外側塊スクリユー	胸腰椎プレート 胸腰椎前方スクリユー	胸腰椎後方椎体間ケージ 胸腰椎後方スクリユー 椎弓根スクリユー	胸腰椎前方椎体間ケージ (XLIF/OLIF/DLIF) 胸腰椎後方経皮的スクリユー (PPS) CBT用スクリユー
頸椎前方スクリユー	頸椎ロッド アジャスタブルロッド 頸椎ロッドコネクター タンデム ドミノ	胸腰椎前方ロッド ロッドコネクター	胸腰椎後方ロッド 胸腰椎後方ロッドコネクター (Growing Rod含)	胸腰椎後方ロッド 経皮ロッドコネクター (Growing Rod含) タンデム ドミノ トランスバース
頸椎フック	頸椎フック 椎弓用 C1後弓用	スパイクワッシャー	VEPTER (胸部形成不全に対する人工肋骨) 胸腰椎フック	経皮フック 椎弓用 椎弓根用
頸椎後方クロスリンク	後頭骨プレート・スクリユー 後頭骨-頸椎ロッド 後頭骨-頸椎プレート 椎弓形成用プレート 椎弓形成用スクリユー オフセットコネクター 棘突起プレート 頸椎アンカー用スクリユー	人工椎体	胸腰椎後方クロスリンク	経皮的椎体形成 棘突起プレート 棘突起間制動インプラント
人工椎体	脊椎固定ワイヤー・テープ		Grafバンド 脊椎固定ワイヤー・テープ 腸骨スクリユー 人工椎体 腰仙椎固定スクリユー 骨盤固定スクリユー	

表3 日本未承認 脊椎インプラント一覧

頸椎前方	頸椎後方	胸腰椎前方	胸腰椎後方	MIS (低侵襲)
人工椎間板	頸椎ロッド (PEEK)	椎体ステープル	胸腰椎後方ロッド (PEEK) 人工椎間関節 胸腰椎後方スクリュー with PMMA	胸腰椎後方ロッド (PEEKを含む) 経皮的椎体形成インプラント 経皮的ファセット・スクリュー 経皮的椎体間ケージ 経皮的セメント注入可能スクリュー 経皮的エクスパンダブル・スクリュー MIS用クロスリンク MIS用頸椎後方スクリュー 椎弓根スクリュー 外側塊スクリュー 後方制動システム
	椎間関節スペーサー		Expandable pedicle screw Magnetically controlled growing rod (体外から磁石によりロッドを延長する、 小児側弯に対する手術法)	椎間板ヘルニア再発防止インプラント

(3) 本事業における検討候補の選定

表3に示す日本未承認のインプラントが今回の検討候補となるため、その全てについて審査WGにて検証した。まず、スクリューのサイズバリエーション拡大などの「小さなインプラント」については、今後申請されることが予想される革新的な次世代医療機器という本事業の趣旨にそぐわないこと、さらに現在の審査システムでも承認を得ることが可能であると考えられることから検討対象から除外した。次に日本未承認インプラントの中で類似インプラントが既に日本で承認されているものも除外した（例：MIS用クロスリンクなど）。新規インプラントとして本事業において検討すべきインプラントが、1) 人工椎間板、2) PEEK ロッド、3) 人工椎間関節、4) セメント注入スクリュー、5) Magnetically controlled growing rod、6) 腰椎後方制動システム、7) 椎間板ヘルニア再発防止インプラントの7つに絞られた。7つのインプラント検討候補の中で、2) PEEK ロッドは素材の異なるチタン、チタン合金、コバルトクロムなどが既に日本で承認を得ているため除外した。4) セメント注入スクリューも既存スクリューの改良型である事と椎間の固定を目的としており、既存のガイドラインの考え方の延長で審査が可能であると考え除外した。5) Magnetically controlled growing rodはその有用性は高いと推測されるが、インプラント情報が不足している点で除外した。同様に7) 椎間板ヘルニア再発防止インプラントも情報不足の点で除外した。

最終的に頸椎人工椎間板、腰椎人工椎間関節、腰椎後方制動システムの3つが本事業で検討すべき次世代インプラントとして選ばれた。本事業ではこれらの脊椎インプラントにおける品質、有効性、及び安全性に関する必要事項及び承認申請に際し留意すべき事項を検討した。

2. 頚椎人工椎間板

大阪医科大学 生体管理再建医学講座 整形外科学教室 教授

根尾 昌志

筑波大学 医学医療系 整形外科 教授

山崎 正志

(1) 背景

A. 頚椎の構造と疾患（椎間板ヘルニア）

頚椎の椎間板は線維軟骨で構成されており、椎体と椎体をつなぐ、いわゆるクッション装置の役割を果たしている。椎間板の中心部の髄核が脱出する状態を頚椎椎間板ヘルニアと呼称する。ヘルニアが脊柱管の外側方向に脱出すると神経根が圧迫され、通常は一側上肢への放散痛が出現する（神経根症）。一方、ヘルニアによって脊髄の中央部分が圧迫されると、両手巧緻運動障害、歩行障害および排尿障害が生じる（脊髄症）（図1）[1]。

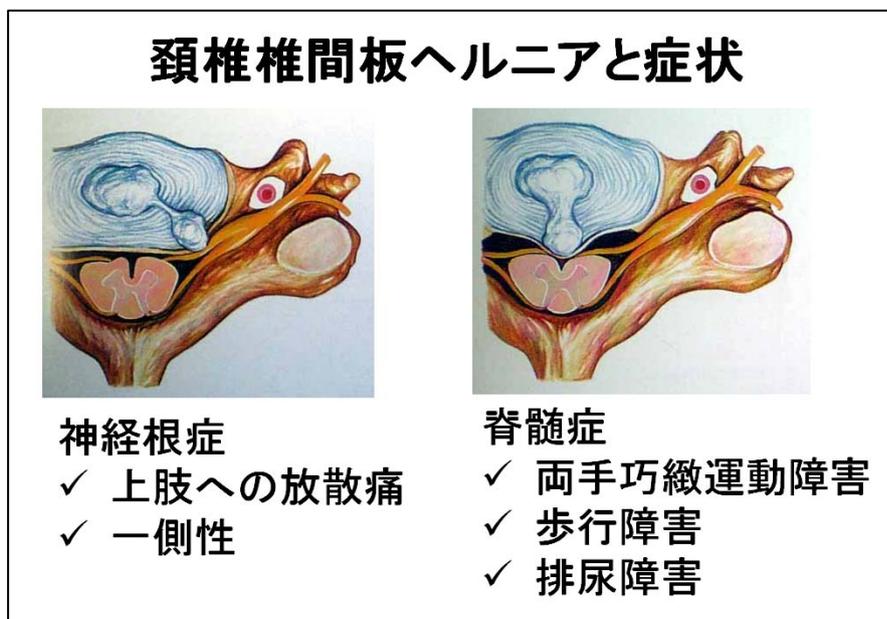


図1. 頚椎椎間板ヘルニアと症状(文献1から一部改変)

(2) 頚椎疾患に対する治療法

A. 保存療法と手術治療

本邦では、神経根症の場合には原則として安静、カラー固定、投薬などの保存療法が選択されることがほとんどである。耐えがたい疼痛を有する神経根症と歩行障害など日常生活動作に支障をきたす脊髄症の場合は手術治療（一般に前方除圧固定術）が選択される[1]。

これに対し、欧米、特に米国では、症状が重度でない神経根症に対しても手術治療が積極的に選択される傾向にある[2]。

B. 本邦と欧米における頸椎手術の適応の相違

頸椎疾患は神経根症と脊髄症に大別される。本邦では、脊髄症の患者に対しては、四肢の麻痺が生じて重篤な障害を残す可能性があることから、積極的に手術が行われる。一方、神経根症の患者は痛みが主な症状であり、保存治療で多くの症例で症状が軽快することが分かっている。したがって、本邦では神経根症に対して積極的に手術が行われることは少ない[2]。

神経根症に対する手術の適応に関しては、本邦と欧米との違いが顕著である。欧米、特に米国では積極的に手術療法が行われており、多数の手術件数を報告している論文が多い[3-10]。しかし本邦では原則として保存療法を施行している施設が圧倒的に多く、手術療法となる患者の割合はわずかである。国分[11]は東北大学とその関連施設の10年間の頸椎手術3,977例のうち頸椎症性神経根症に対する手術は194例（5%）に過ぎなかったと述べている。千葉大学医学部附属病院では、10年間で402例の頸椎の手術が行われたが、頸椎症性神経根症の手術はわずか3例（0.7%）に過ぎなかった（表1）[2]。その理由について明確に述べた文献はないが、われわれは現時点で以下のように考察している。本邦と欧米、特に米国の医療を比較した場合、健康保険の制度および医師の給与体系が大きく異なっている。一部の例外は否定できないが、本邦では、患者が比較的少ない経済負担で、保存療法を長期間にわたって受けることが可能であり、このことが本邦での保存療法の普及の一因となっていると考えられる。また、米国の医師の給与体系は基本的には出来高制であり、手術の数が増えれば、医師の収入が増す仕組みになっている。手術により劇的に疼痛が消失するという利点と併せれば、米国の整形外科医が煩雑な保存療法を敬遠し、積極的に手術治療を選択することも納得できる。ただ、本邦で保存療法の有効性を実感している立場からみれば、米国では不必要な手術が相当数行われていると言わざるをえない[2]。

C. 本邦における神経根症に対する手術の現状

本邦における神経根症に対する治療法に関して、近年、変化の兆しがみられる。保存療法に固執することに対する懸念が論じられており、適用があれば手術を積極的に行うべき、との意見も散見される。田中ら[12]は、本邦で手術治療が敬遠される理由として、①保存療法で改善しないはずがないという先入観、②手術選択の基準および時期が不明、③障害神経根の診断が容易でない、④椎間板ヘルニアあるいは骨棘の病態別の手術成績が明らかでない、⑤神経根症の手術そのものに馴染みがない、などの点を指摘している。今後は、本邦においても、手術治療の適応が拡大していくことが予測される。

表1. (文献2から一部改変)

頚椎手術例の内訳	
(1998. 4-2007. 3 千葉大学整形外科)	
病 名	症例数 (%)
頚椎症性脊髄症	138例 (34.3%)
後縦靭帯骨化症 (脊髄症)	92例 (22.9%)
頚髄腫瘍	52例 (12.9%)
椎間板ヘルニア (脊髄症)	49例 (12.2%)
環軸椎関節亜脱臼	27例 (6.7%)
頚椎外傷	18例 (4.5%)
頚椎腫瘍	8例 (2.0%)
頚椎症性筋萎縮症	8例 (2.0%)
頚椎症性神経根症	3例 (0.7%)
その他	7例 (1.7%)
計	402例 (100 %)

(3) 現時点での手術治療法と問題点

A. 頚椎前方除圧固定術

頚椎椎間板ヘルニアに対して、本邦で最も行われている術式は頚椎前方除圧固定術である (図2, 3)。この術式は、前方進入によりヘルニアを摘出した後に椎間に骨移植を行なうものであり、成績も良好で安定している [1,2]。

本術式では、ヘルニアを全て摘出して神経に対する圧迫を解除するという効果に加え、椎間に骨移植を行って病変部を固定するという効果があると言われている。すなわち、圧迫をとることによって神経由来の症状をとり、さらに、その部を固定することによって神経への刺激をさらに少なくするという原理である。手術で、たとえヘルニアを全て摘出することが出来なくとも、骨移植による固定が完成すれば痛みや麻痺が良くなることも多く、その意味で除圧と固定の両者を同時に行う前方除圧固定術は有用な術式と言える。

頤椎前方除圧固定術

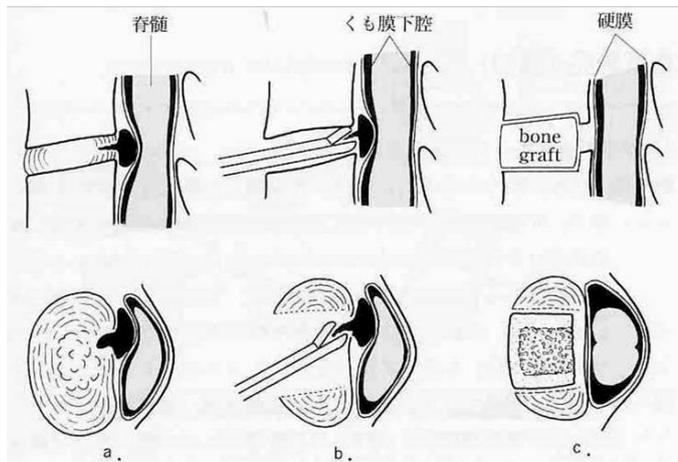


図2. 頤椎前方除圧固定術のシェーマ(文献1から一部改変)

頤椎前方除圧固定術

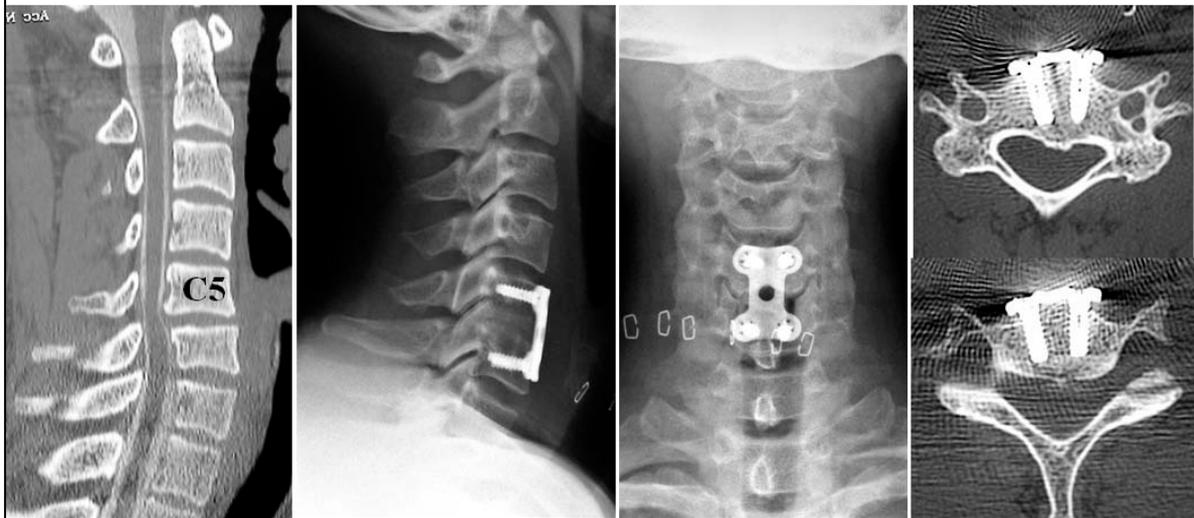


図3. 頤椎前方除圧固定術施行例の画像所見

頤椎症性脊髄症例。第5頤椎後下方の骨棘により脊髄が圧排を受けている。前方除圧固定術(C5-C6)が施行された。本例では第5-第6頤椎椎間を除圧して自家腸骨を移植、さらにプレートを用いて固定を行った。最近では、自家腸骨の代わりにケージを用いて固定する術式が多くなっている。

(左画像) 脊髄造影後CT矢状断再構築像。第5頤椎後下方の骨棘により脊髄が圧排を受けている。(中央左画像) 術後頤椎X線側面像。(中央右画像) 術後頤椎X線正面像。(右画像) 術後CT第5および第6頤椎高位。

B. 頤椎前方除圧固定術後の隣接椎間障害

前方除圧固定術の代表的な合併症として隣接椎間障害が挙げられる。これは、固定術が行われた椎間に隣接している椎間に代償性に過大な負荷が加わり、椎間板の変性が進行するために生じる。

会田らは、頤椎前方除圧固定術を施行した11例の術後10年以上の長期経過観察中、全例で隣接椎間に単純X線上的変化を認めたとしている[13]。高石らは、頤椎前方除圧固定術施行例49例の10年以上の長期経過観察中、28例（57%）でMRI上、隣接椎間病変による脊髄への圧迫を認めたとしている。ただし、画像上の障害が、必ずしも症状の増悪に直結しないことも指摘している[14]。

本邦における頤椎前方除圧固定術後の隣接椎間障害による再手術率について、2002年までの報告をまとめると1.4%から18%であった（表2）[13,15-22]。5%程度が再手術に至ったと考えられる。

表2. （文献13,15～22）

前方除圧固定術後の隣接椎間障害による再手術率	
里見（1986）	1.4%
岡本（1992）	3.1%
佐藤（1992）	6.7%
吉井（1988）	7.7%
後藤（1988）	3.8%
宮本（1994）	8%
会田（1994）	18%
持田（2000）	5.6%
谷（2002）	3%

本邦において、頤椎前方除圧固定術は主に脊髄症に対して行われている。これに対し、欧米では主に神経根症に対して行われている。したがって、本邦と欧米の頤椎前方除圧固定術後の隣接椎間障害による再手術率を、同じ条件で比較することはできない。

脊髄症の術後では、脊柱管狭窄を有する例で隣接椎間障害により長期経過後に脊髄症の再悪化が起きやすいことが明らかにされてきた。2005年に出版された「頤椎症性脊髄症診療ガイドライン」では、「脊柱管前後径13mm以下の症例に前方除圧固定術を施行する場合は、隣接椎間障害による症状の再増悪に注意し経過をみる必要がある」と注意喚起している[23]。したがって、本邦では2005年以降、脊柱管前後径13mm以下の症例に頤椎前方除圧固定術が選択される機会が減っており、それに伴い隣接椎間障害による再手術率も減

少している可能性が考えられる。脊髄症例において隣接の椎間板障害が、どの程度の症状悪化に関与するかについては、あらためて検証が必要である。

(4) 頚椎人工椎間板について

A. 頚椎人工椎間板の開発の目的

頚椎人工椎間板置換術（cervical artificial disc replacement: cervical ADR）では、椎間板を摘出した後に、人工椎間板を挿入する。すなわち、除圧は行うが固定はせず、椎間の可動性を保持することによって隣接障害の発生を防ぐという目的で開発された[24,25]。

B. 米国FDAによる頚椎人工椎間板の認可（図4～9）

① PRESTIGE® Cervical Disc System（Medtronic Sofamor Danek）認可2007年7月16日

http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060018c.pdf

<http://www.medtronic.com/patients/cervical-herniated-discs/device/our-artificial-disc/prestige/>



図4.

② ProDisc™-C Total Disc Replacement（Synthes Spine）認可2007年12月17日

<http://www.synthes.com/MediaBin/US%20DATA/Product%20Support%20Materials/Brochures/SPBROProdDisc-CJ8414D.pdf>



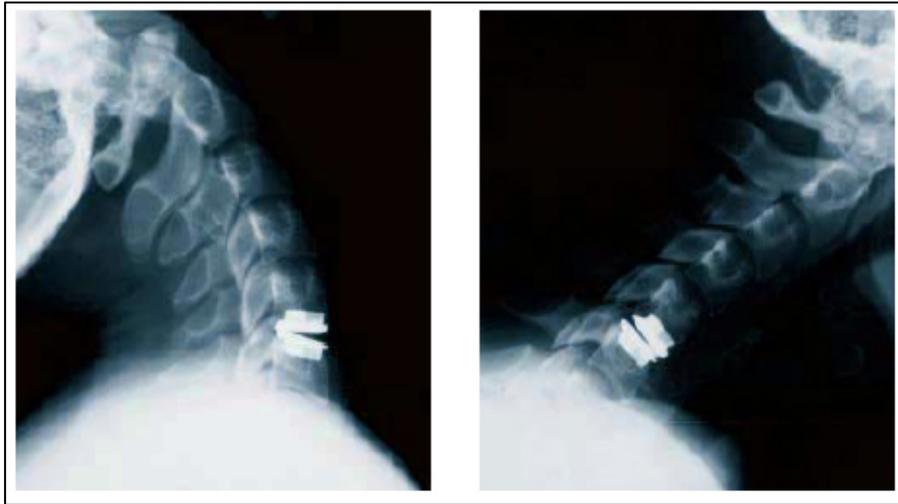


図5.

③ BRYAN® Cervical Disc (Medtronic Sofamor Danek) 認可2009年5月12日
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?id=17401>
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060023a.pdf



図6.

④ SECURE®-C Cervical Artificial Disc (Globus Medical, Inc.) 認可2012年9月28日
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm322270.htm>
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100003a.pdf



図7.

⑤ PCM® Cervical Disc (NuVasive®, Inc.) 認可2012年10月26日

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm327487.htm>

http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100012a.pdf



図8.

⑥ Mobi-C® Cervical Disc Prosthesis (LDR Spine USA, Inc) 認可2013年8月7日

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm366047.htm>

http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110002a.pdf



図9.

C. 米国FDAが推奨する人工椎間板置換術の臨床試験計画

「人工椎間板全置換術用治験医療機器の適応免除(IDE)申請書類の作成と審査」

(<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071154.htm>) と題する業界およびFDAスタッフ向け手引書に、FDAが推奨する試験デザイン、対照の選択、治験参加基準、除外基準が詳細に記載されている。この中で、特に頸椎人工椎間板置換術の適応に関して、特に重要と思われる事項を抽出して以下に示す。

除外基準として①脊髄症、②脊柱管の中央部の狭窄および側方部の狭窄、③脊椎の不安定性、④脊椎の変形、⑤骨代謝に影響を与える長期薬物治療、等が記載されている。これらの除外基準に当てはまらない病態としては、神経根症が挙げられる。ただし、頸椎症性神経根症の場合は、大部分の例で脊柱管の側方部の狭窄を伴うため、適応とはならない。したがって、FDAが頸椎人工椎間板置換術の適応として推奨する病態は、その主なものが「頸椎椎間板ヘルニアに伴う神経根症」であると考えられる。

D. 国内の状況

本邦では現時点で人工椎間板は認可されておらず、保険診療で頸椎人工椎間板置換術を受けることはできない。

インターネットでの検索で、自費診療で頸椎人工椎間板置換術を行っている施設が本邦に存在することが確認できる(2014年2月23日現在)。その施設のホームページ

(<http://www.itoortho.jp/spine/cmiss/acnr/>) では、3泊入院、170万の費用で頸椎人工椎間板置換術を受けられることを明記している。そして、頸椎人工椎間板置換術が「日本で当院のみの最先端手術」であることを強調している。さらに、この施設の解説では、現在、日本で行われている前方固定術は「従来の方法」とされ、「術後に首が動かなくなる」とされている。前方固定術後に「数年後に25%の患者さんで上下の椎間板に負担がかかり、新たな障害が生じてきます」との記載もある。

これまでの国内外の文献から考察すると、本邦の頸椎疾患患者の治療において、頸椎人工椎間板置換術が頸椎前方固定術に比して明らかに優れていると断言するのは時期尚早と思われる。隣接椎間障害は、あくまで画像上では、ある程度の頻度で生じるが、それが必ずしも症状の発現に結びつくとは言えない。したがって、上記施設の頸椎人工椎間板に関する説明が適切か否かに関しては、検証が必要と思われる。

E. 米国学会における頸椎人工椎間板の報告

2013年12月に米国ロサンゼルス市で開催されたCervical Spine Research Society(米国、頸椎外科学会)では、3日間で約60題の口演発表があった。その中で人工椎間板のセッションが1つ生まれ、4題の口演発表がなされていた(図10)。

Trayneilsらは頸椎人工椎間板置換術のランダム化多施設前向き比較対照試験の7年経過

例の報告を行った。対象は541例の1椎間病変で、全例が神経根症であった。276例が頸椎人工椎間板置換術、265例が頸椎前方除圧固定術を受けた。経過観察はそれぞれ212例、183例で可能であった。結果として、疼痛および神経症状は頸椎人工椎間板置換術群で有意に良好であった。人工椎間板の可動性は、術後5年で平均6.67度、術後7年で平均6.75度であった。隣接椎間での追加手術は、人工椎間板置換術群で11例（4%）、前方除圧固定術群で29例（10.9%）であった（ $P=0.0008$ ）。

Kellyらは、頸椎人工椎間板置換術後の合併症についての報告を行った。頸椎前方除圧固定術75,678例と頸椎人工椎間板置換術1,640例を比較したコホート研究で、手術の際の合併症を検討したところ、椎骨動脈損傷は人工椎間板置換術で有意に多かった（前方除圧固定術: 0.07% vs 人工椎間板置換術: 0.3%）。早期の再手術も人工椎間板置換術で有意に多かった（前方除圧固定術: 0.06% vs 人工椎間板置換術: 0.49%）。

Lehmanらは、頸椎人工椎間板置換術の成績不良と再手術（リビジョン）についての報告を行った。2施設の手術データベースから300例以上の頸椎人工椎間板置換術のうち14例で再手術が行われていた。要因として、11例で神経根症の症状が改善しなかった。1例で人工椎間板が不適切な位置に挿入された。1例で椎間板が突出し、さらに1例では感染をきたした。再手術では、5例で前方除圧固定術が行われた。2例では人工椎間板の再置換が行われた。4例では後方除圧術が、そして、3例では後方固定術が行われた。11例とも再手術後の経過良好であった。結論として頸椎人工椎間板置換術後の再手術率は5%程度であるとした。

		<p>CSRS 41st Annual Meeting December 5-7, 2013 Century Plaza Hyatt Regency Hotel Los Angeles, CA</p> <p>Program Chairs – John M. Rhee, MD and Justin S. Smith, MD, PhD President – K. Daniel Riew, MD</p>
<p>Session II <i>Moderators:</i></p> <p>7:50–7:56 am Paper #5</p> <p>7:57–8:03 am Paper #6</p> <p>8:04–8:10 am Paper #7</p> <p>8:11–8:17 am Paper #8</p>	<p>ARTHROPLASTY Neill Wright, MD and Kyung-Jin Song, MD</p> <p>Clinical and Radiographic Analysis of an Artificial Cervical Disc: Seven-Year Clinical and Radiographic Outcomes from a Prospective Randomized Controlled Clinical Trial <i>Vincent Traynelis, MD; Praveen Mummaneni, MD; J. Kenneth Burkus, MD; Regis Haid, MD</i></p> <p>Costs of Cervical Disc Replacement versus Anterior Cervical Discectomy and Fusion for Treatment of Single-Level Cervical Disc Disease: An Analysis of the Blue Health Intelligence Database for Acute and Long-Term Costs and Complications <i>Kris E. Radcliff, MD; Jeffrey D. Zigler, JD; Jack E. Zigler, MD</i></p> <p>Acute Complications following ACDF and TDA for Cervical Degenerative Disease: An Analysis of 77,318 Cases <i>Michael Kelly, MD; Claire Eliasberg, BA; Ronald A. Lehman, MD; Zack Ray, MD; Lukas P. Zebala, MD; Nelson Soohoo, MD</i></p> <p>Revision Strategies in Cervical Disc Arthroplasty Failures <i>Ronald Lehman, MD; Daniel Kang, MD; K. Daniel Riew, MD</i></p>	

図10. 2013年米国頸椎外科学会における人工椎間板のセッション

F. 本邦における頚椎人工椎間板の臨床ニーズ

FDAが頚椎人工椎間板置換術の適応として推奨している「頚椎椎間板ヘルニアに伴う神経根症」に対しては、本邦ではこれまでのところ保存治療が主に選択されてきており、手術治療（頚椎前方除圧固定術）が選択されることは少なかった。しかし、本邦における神経根症に対する治療法選択に関して、近年、変化の兆しがみられ、適用があれば手術を積極的に行うべきとの意見もある。したがって、今後は、本邦においても手術治療の適応が拡大していくことが予測される。

本邦で行われた頚椎前方除圧固定術の術後調査では、隣接椎間障害に伴う再手術例が5%程度で存在した。これらの調査の対象となった頚椎前方除圧固定術は、大部分が脊髄症に対して行われたものであり、脊柱管狭窄を伴う例で脊髄症が再発して再手術に到った例が大部分である。したがって、このデータをそのまま「脊柱管狭窄のない症例で、かつ、頚椎椎間板ヘルニアに伴う神経根症」に対して頚椎前方除圧固定術を行った場合の隣接椎間障害に結びつけることはできない。しかしながら、隣接椎間障害を完全に無視することが出来ないことも事実である。

頚椎人工椎間板は上記の隣接椎間障害の問題を解決できるインプラントであり、本邦に導入されることにより、その恩恵を受ける患者は明らかに存在する。対象となる患者数を正確に推測することは困難である。しかし、本邦における神経根症に対する治療法選択に関する考え方が変化していることを考慮すると、年々、頚椎人工椎間板置換術を受ける患者数は増加すると考えられる。

（5）評価指標に当たっての留意点

North American Spine Society (NASS) の2010年版ガイドライン “Diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders”では Clinical question “Does ACD (前方除圧術) and reconstruction with total disc replacement result in better outcomes (clinical or radiographic) than ACDF (前方除圧固定術) in the treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders?”に対して、RECOMMENDATION “ACDF and total disc arthroplasty (TDA) are suggested as comparable treatments, resulting in similarly successful short term outcomes, for single level degenerative cervical radiculopathy.” (Grade B; fair evidence, level II or III studies)となっている[26]。また、最近のreview論文においても、決して人工椎間板置換術の前方除圧固定術に対する優位性が確立されているわけではない[27,28]。従って、その評価においては、治験も含め頚椎人工椎間板置換術が前方除圧固定術に比べて大きな手術リスクや合併症が無く、前方除圧固定術を臨床的な長期成績において凌駕できる可能性を示す（たとえば、可動性が一定期間以上保たれていることなど）ことが重要である。

1) 手術に伴うリスク、合併症

まず頸椎人工椎間板置換術に伴う手術リスクについて述べる。これを「前方アプローチに伴うリスク」、「インプラントそのものに起因するリスク」「人工椎間板が可動性をもつことによるリスク」に分けて列挙し、治験での留意点について述べる。

A. 前方アプローチに伴うリスク

- ① 血管損傷
- ② 食道損傷
- ③ 神経合併症（一過性、永続性）
- ④ 術後血腫
- ⑤ 嘔声
- ⑥ 嚥下障害
- ⑦ 疼痛・しびれを伴う手術瘢痕

などが挙げられる。前方アプローチは、現在の標準的治療法である頸椎前方除圧固定術で用いられる一般的なアプローチであり、人工椎間板に特有な合併症は比較的少ないと考える。しかし、人工椎間板置換術では、単に椎間に骨移植をする前方除圧固定術と違い、インプラント(人工椎間板)母床の綿密な作成およびインプラントの正確な設置が求められ、概して前方除圧固定術よりも手術手技の難易度が高い。施術椎間板数が増えればさらに難易度が上がる。比較的大きなインプラントの設置と正確なオリエンテーションをつけるためには、十分に広い展開が必要となる。また、神経根症状に対しては、「固定することによる神経症状の改善」が期待できないため、前方除圧固定術よりも徹底的な外側の神経根除圧が必要となる。このため、血管損傷（特に椎体脇を走行する椎骨動脈の損傷。前方除圧固定術で 0.18 % - 0.5% [29]）、術後血腫、嘔声、嚥下障害の可能性が高くなる可能性は否定できない。論文は見当たらないが、2013年12月の Cervical Spine Research Society の annual meeting で Kelly らが、人工椎間板置換術においては頸椎前方固定術よりも椎骨動脈損傷が有意に多かったことを発表している（本報告（4）E「米国学会における頸椎人工椎間板の報告」参照）。本邦においては、近年後方手術が主となり、頸椎前方アプローチの行われる機会が減少している現実がある[30]。これらのことを勘案すると、頸椎人工椎間板置換術は、決して誰にでも手軽にできる手術ではないことを念頭に置く必要がある。

B. インプラントそのものに起因する合併症

- ① 感染
- ② インプラントの破損・脱転
- ③ インプラントのゆるみ・沈降

- ④ 椎体骨折
- ⑤ 摩耗粉による炎症反応、金属アレルギー反応
- ⑥ 摩耗粉による発癌性、全身的影響
- ⑦ 頚椎アラインメント不良

人工椎間板は、これまで日本で認可されてきた「骨癒合までの固定性を保つためのインプラント」ではなく、「永続的に安定しかつ可動性を有する」という目的の、今までとは全く概念の違ったインプラントであることを認識する必要がある。

感染は、どんな手術にでも起こり得る一般的な手術合併症である。しかし、前方除圧固定術に比べて、インプラントの大きさや材質が異なることや、椎間可動性が保たれていることが、感染を重症化、遷延化させる可能性があり得る。

インプラントの破損・脱転に関しては、腰椎人工椎間板でインプラントの脱転が血管損傷を起こしたり、再手術が極めて困難であったりという報告があり、それが全世界における腰椎人工椎間板の衰退の一因となった。頚椎においては椎体前方に食道が存在し、前方固定術においては頚椎前方インプラント（螺子やケージ、移植骨など）による食道損傷、それに引き続く損傷食道からの感染の報告がある。これは人工椎間板置換術においても絶対に避けなければならない。また、後方に脱転すれば脊髄を圧迫し四肢麻痺を起こす可能性がある。このためには十分なインプラントの初期固定性が必要であることは言うまでもないが、中長期的にインプラントが上下椎体と何らかの方法によって強固に固定されなければ、術後ある程度の時間が経ってから脱転が起きることもあり得る。実際に、術後7ヶ月で頚椎人工椎間板が外傷もなく脱転して不全四肢麻痺をきたし、緊急手術を受けるも最終的に麻痺を遺残した症例報告がなされている（図11）[31]。



図11. 術後7ヶ月でC6/7の人工椎間板の後方脱転により不全四肢麻痺をきたした症例(文献31)。

インプラントのゆるみ・沈降に関しても、椎体終板とインプラントの界面における化学的または機械的結合が重要となる。このためには、インプラントの界面の性状やデザインだけでなく、計画通り厳密にインプラントの母床を作成し、正確にインプラントを設置することが必要である。少なくとも治験終了まで緩みや沈降がないことが望まれる。

椎体骨折に関しては、キールをもつ腰椎人工椎間板での報告がある[32]。頸椎ではインプラントは小さいが、椎体も小さいため、腰椎と同様この点についても注意する必要がある。ヒト屍体標本を用いた実験では、人工椎間板（ProDisc-C）を設置し椎体終板に軸圧をかけた場合、椎体骨折ではなく椎体終板の骨折とインプラントの沈降が起こるとした報告がある。また、この破壊荷重は、椎体の骨密度と比例することが示されており、骨粗鬆症の強い症例への使用に警鐘を鳴らしている[33]。

摩耗粉による炎症反応、アレルギー反応、発癌性、全身的影響は、今までに生体内で使われてきた既知の材料であれば、摩耗粉の単位時間あたりの生成量から推測できる。未知の材料を使用する場合には、厳密な評価が必要となる。メタルオンメタルの人工関節ではその摩耗粉に対する局所反応による合併症率の上昇や摩耗粉による全身的影響が懸念されており、次第に使われなくなっている[34]。メタルオンメタルの頸椎、腰椎人工椎間板に関しても少数ながら同様の報告があり、十分な注意が必要である[35,36]。

正確な手技によってインプラントが設置された場合、頸椎の良好なアラインメントが保たれることを示す必要がある。

C. 人工椎間板が可動性を持つことに伴うリスク

- ① 神経症状の改善不良
- ② 隣接椎間変性
- ③ 同一レベルでの椎間関節変性
- ④ 異所性骨化（可動域低下、椎間固定や脊髄圧迫の原因となる）

人工椎間板は、前方固定術とは違って椎間の可動性を維持できることに意義がある。しかし、前方除圧固定術は、除圧だけでなく固定することにより脊髄や神経根への刺激が減り神経症状が改善するという側面を持っている。従って椎間が固定されない人工椎間板置換術において、手術の最大の目的である神経症状の改善が固定術よりも劣る可能性を否定できない。

人工椎間板の利点と謳われる隣接椎間変性やそれによる再手術の抑制が、本当に人工椎間板によって達成されるのかどうかについては結論が出ていない[27]。一般的には当該椎間が動けば隣接椎間の力学的負担は小さくなると考えられるが、人工椎間板の動きは正常の椎間板と全く同じではないはずで、そのため返って当該椎間の椎間関節や他の組織に悪影響を及ぼす可能性を否定できない。当該椎間板の可動性が保たれることに加え、隣接椎

間障害や再手術の頻度を減少させることが、人工椎間板置換術の最終目的である。

異所性骨化については前方除圧固定術よりも少ないと報告されているが、避けられない合併症でもある[37]。前方除圧固定術で椎体の前方にプレートをおいた場合、そのプレートに沿って骨が形成され、隣接椎間の自然癒合につながる可能性が指摘されている。一方、人工椎間板置換術においては、当該椎間後方にも骨棘が形成され、それが脊柱管を狭くすることが報告されており、これらが脊髄症を引き起こす可能性がある(図 12)。これは人工椎間板の持つ可動性との関係を否定できない。また、異所性骨化によって、本来の利点である可動域が維持されなくなり、結局は前方固定術を施行したと変わらなくなってしまう可能性もある。これについても、最終的に固定されてしまうとしても、ある程度の期間可動性が保てたことを利点とする考え方も存在する。異所性骨化は避けられない合併症ではあるが、機種によってその頻度に違いがあるとする論文があり、人工椎間板のデザインによってはこの合併症を抑制できるかもしれない[37]。

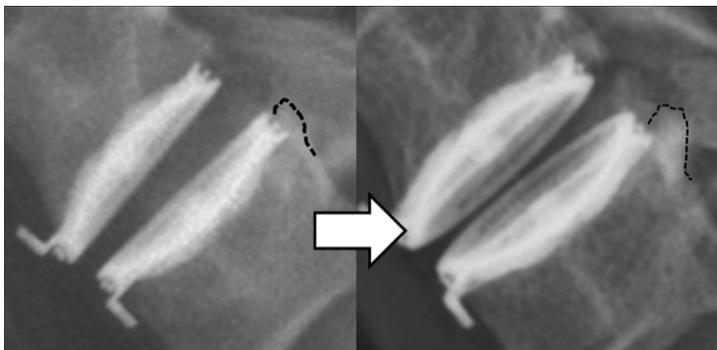


図 12. 頚椎人工椎間板設置後、椎間板後方の異所性骨化が起こった症例。この骨化により、新たに脊髄が圧迫される可能性がある(文献 37)。

2) 治験に対する考え方

上記を踏まえ、治験については以下のように考える。

- ① FDA に認可され、それなりの臨床結果が報告されているものに関しては、日本への導入にあたって適応症を絞り、前方アプローチの経験の豊富な術者によって、少数例の治験を実施することが望ましい。日本人の体格や生活に合うかどうかを調査し、手術適応を絞った場合重大な合併症の無いことを再確認するためである。
- ② 人工椎間板の効果に関しては、前方除圧固定術よりも隣接椎間障害やそれに伴う再手術率の減少が期待されている。しかし、治験で経過観察する短期間にそのことを証明するのは難しく、現に米国における術後 4 年以上経過をみた報告でも意見の一致を見していない。治験終了時に、合併症の頻度と程度が許容範囲以内であり、当該椎間板の可動性が保たれていることが証明されることが望ましい。
- ③ 手術適応は、頚椎前方除圧固定術と重なると思われるが、日本では頚椎前方除圧固定術は脊髄症に対して多く行われている。しかし、FDA の審査ガイダンスでは脊髄症は除外項目に入っており、日本でも比較的脊柱管の広い 1 椎間の神経根症に対して治験

を行うことが望ましい。しかし、神経根症に対しては、前方除圧固定術よりもさらに徹底的な外側の除圧が必要となることに注意すべきである。また、前述の理由により骨粗鬆症は除外すべきである。

- ④ 日本人の小さな椎体に対して、外国の人工椎間板は大きすぎる可能性がある。しかし、サイズを小さくすると、沈降やゆるみ、脱転のリスクが増えることが危惧される。FDAで現在認可されている様々なインプラントの最小サイズのもの多くは日本人に適応できそうである。しかし、新たにそれらのインプラントのサイズをさらに小さくする場合には、コンピュータシミュレーションの上、治験が必要と考える。
- ⑤ 諸外国で認可されていない、全く新しい人工椎間板の場合には、FDAガイドラインに準じた大規模な治験が必要である。

参考文献

- 1) 山崎正志: 頰椎胸椎疾患. TEXT整形外科(第4版), 糸満盛憲, 佐藤啓二, 高橋和久, 吉矢晋一編, 南山堂, 東京, pp78-94, 2012.
- 2) 宮下智大, 山崎正志, 大河昭彦・他: 頰椎症性神経根症に対する治療. 千葉医学84: 61-67, 2008.
- 3) Murphey F, Simmons JCH, Brunson B: Surgical treatment of laterally ruptured cervical disc; review of 648 cases, 1939 to 1972. J Neurosurg 38: 679-683, 1973.
- 4) Casha S, Fehlings MG: Clinical and radiological evaluation of the Codman semiconstrained load-sharing anterior cervical plate: blinded evaluation of outcome. J Neurosurg (Spine 3) 99: 264-270, 2003.
- 5) Hacker RJ, Cauthen JC, Gilbert TJ, et al: A prospective randomized multicenter clinical evaluation of an anterior cervical fusion cage. Spine 25: 2646-2655, 2000.
- 6) Lunsford LD, Bissonette DJ, Jannetta PJ, et al: Anterior surgery for cervical disc disease. J Neurosurg 53: 1-11, 1980.
- 7) Grisoli F, Graziani N, Fabrizi AP, et al: Anterior discectomy without fusion for treatment of cervical lateral soft disc extrusion: a follow-up of 120 cases. Neurosurgery 24: 853-859, 1989.
- 8) Williams RW: Microcervical foraminotomy. Spine 8: 708-16, 1983.
- 9) Scoville WB, Dohrmann GJ, Corkill G: Late results of cervical disc surgery. J Neurosurg 45: 203-210, 1976.
- 10) Henderson CM, Hennessy RG, Shuey HM, et al: Posterior-lateral foraminotomy as an exclusive operative technique for cervical radiculopathy: a review of 846 consecutively operated cases. Neurosurgery 13: 504-512, 1983.
- 11) 国分正一: 頰部神経根症: 病態と臨床を再考する: 脊椎脊髄 12: 753, 1999.

- 12) 田中靖久, 国分正一, 佐藤哲朗・他: 頸部神経根症の手術. 脊椎脊髓 12: 791-796, 1999.
- 13) 会田育男, 林浩一郎, 和田野安良・他: 頸椎前方固定術の長期成績と問題点. 整形外科 45: 1217-1222, 1994.
- 14) 高石官成, 松本守雄, 渡辺雅彦・他: 頸椎性脊髄症に対する前方除圧固定術の長期成績: 術後10年以上における成績不良例の検討. 臨整外 35: 401-407, 2000.
- 15) 里見和彦, 平林冽, 若野紘一・他: 頸椎性脊髄症における多数回手術例(MON)の検討と予防上の留意点. 臨整外 21: 785-796, 1986.
- 16) 岡本昭彦, 四宮謙一, 吉田裕俊・他: 頸椎症性脊髄症に対する前方固定術の上下椎間再発例の検討. 整形外科43: 341-347, 1992.
- 17) 佐藤隆弘: 頸椎症手術例のX線学的検討: 術後の椎体間の動きに関する考察. 日整会誌 66: 607-620, 1992.
- 18) 吉井信男, 中原進之介, 原田良昭・他: 頸椎症性脊髄症に対する前方椎体固定術後の頸椎可動域のX線学的検討. 中部整災誌 31: 915-916, 1988.
- 19) Goto S, Mochizuki M, Watanabe T, et al: Long-term follow-up study of anterior surgery for cervical spondylotic myelopathy with special reference to the magnetic resonance image finding in 52 cases. Clin Orthop 291: 142-153, 1993.
- 20) 宮本雅史, 白井康正: 頸椎症性脊髄症の再手術の検討. 骨・関節・靭帯 7: 1105-1110, 1994.
- 21) 持田潔, 小森博達, 河内敏行・他: 頸椎前方固定術の長期成績: 術後10年以上. 臨整外 35: 397-400, 2000.
- 22) 谷俊一, 石田健司, 牛田享宏・他: 脊髄誘発電位からみた70歳以上の頸椎症性脊髄症の特徴と前方除圧固定術の検討. 臨整外 37: 415-420, 2002.
- 23) 頸椎症性脊髄症診療ガイドライン. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会&頸椎症性脊髄症ガイドライン策定委員会編, 南江堂, 東京, pp63-64, 2005.
- 24) Lehman R, Bevevino AJ, Brewer DD, Skelly AC, Anderson PA: A systematic review of cervical artificial disc replacement wear characteristics and durability. Evid Based Spine Care J. 3(S1): 31-38, 2012.
- 25) Mummaneni PV, Amin BY, Wu JC, Brodt ED, Dettori JR, Sasso RC: Cervical artificial disc replacement versus fusion in the cervical spine: a systematic review comparing long-term follow-up results from two FDA trials. Evid Based Spine Care J. 3(S1):59-66, 2012.
- 26) North American Spine Society, Evidence-Based Clinical Guidelines for Multidisciplinary Spine Care, Diagnosis and Treatment of Cervical Radiculopathy from Degenerative Disorders, 2010 North American Spine Society, ISBN: 1-929988-25-7
- 27) Anderson PA, Hashimoto R: Total disc replacement in the cervical spine: a

- systemic review evaluating long-term safety. *Evid Based Spine Care J* 3(S1): 9-18, 2012.
- 28) Zechmeister I, Winkler R, Mad P: Artificial total disc replacement versus fusion for the cervical spine: A systemic review. *Eur Spine J* 20: 177-184, 2011.
- 29) Neo M, Fujibayashi S, Miyata M, et al: Vertebral artery injury during cervical spine surgery. A survey of more than 5600 operations. *Spine (Phila Pa 1976)* 33: 779-785, 2008.
- 30) 今城靖明, 田口敏彦, 米和徳・他: 日本脊椎脊髄病学会 脊椎脊髄手術調査報告 2013、*J Spine Res* 4: 1367-1379, 2013.
- 31) Viezens L, Schaefer C, Beyerlein J, et al: An incomplete paraplegia following the dislocation of an artificial total disc replacement. *J Neurosurg Spine* 18: 255-259, 2013.
- 32) Shim CS, Lee S, Maeng DH, et al. Vertebral split fracture of the vertebral body following total disc replacement using ProDisc: Report of two cases. *J Spinal Disord Tech* 18: 465-469, 2005.
- 33) Zhang X, Odrway NR, Tan R, et al: Correlation of ProDisc-C failure strength with cervical bone mineral content and endplate strength. *J Spinal Disord Tech* 21: 400-405, 2008.
- 34) Voleti PB, Baldwin KD, Lee GC: Metal-on-metal vs conventional total hip arthroplasty. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty* 27: 1844-1849, 2012.
- 35) Cavanaugh DA, Nunler PD, Kerr EJ 3rd, et al: Delayed hyper-reactivity to metal ions after cervical disc arthroplasty: a case report and literature review. *Spine (Phila Pa 1976)* 34: E262-E265, 2009.
- 36) Guyer RD, Shellock J, MacLennan B, et al: Early failure of metal-on-metal artificial disc prostheses associated with lymphocytic reaction. Diagnosis and treatment experience in four cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 36: E492-E497, 2011.
- 37) Yi S, Kim KN, Yang MS, et al: Difference in occurrence of heterotopic ossification according to prosthesis type in the cervical artificial disc replacement. *Spine (Phila Pa 1976)* 35: 1556-1561, 2010.

3. 腰椎後方制動システム

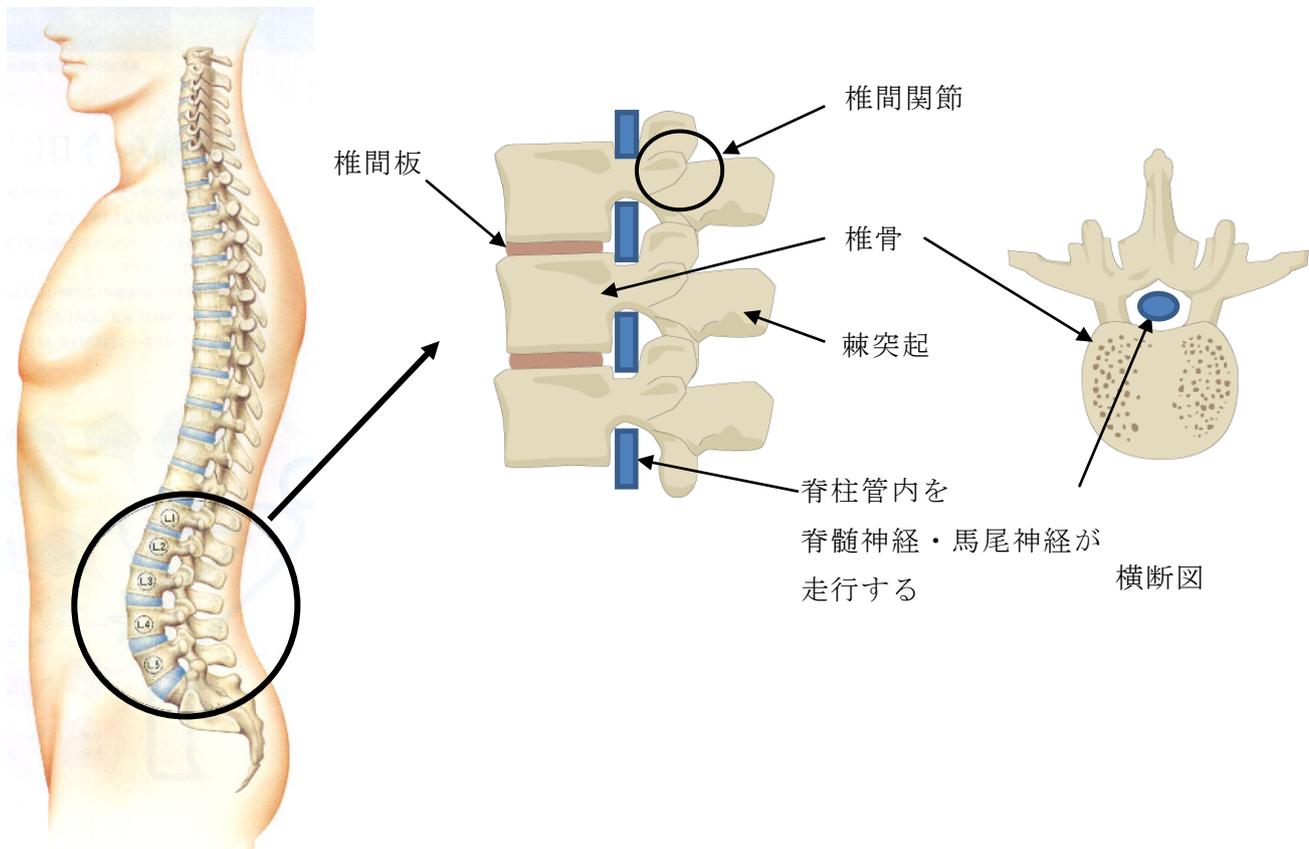
医療法人愛仁会 新潟脊椎外科センター センター長
長谷川 和宏
慶應義塾大学 医学部 整形外科学教室 講師
石井 賢

(1) 背景

腰椎の構造と疾患

脊椎は体幹支持機構として重要な役割を担い、特に腰椎は胸郭と骨盤の間を連結し、脊髄と馬尾神経を保護しながら、十分な可動性を有する構造を有する。腰椎は5つの椎骨より構成され、椎骨と椎骨の間（椎間）に存在する椎間板はいわゆるクッションの役割を果たしている。

腰椎疾患は多彩で、椎間板の退行変性を基盤として生じる腰部椎間板症や腰椎椎間板ヘルニア、椎骨や椎間関節の変形ならびに靭帯肥厚が基盤となり生じる腰部脊柱管狭窄症、腰椎変性すべり症、腰椎変性側彎症などがある。いずれも腰椎不安定性に起因する腰痛やヘルニアや脊柱管狭窄によって生じる下肢痛やしびれ（いわゆる坐骨神経痛）や間欠は行などが典型的な症状である。症状の進行により下肢筋力低下や頻尿などに代表される膀胱直腸障害を呈することもある。



図(1)－1 腰椎の構造と解剖

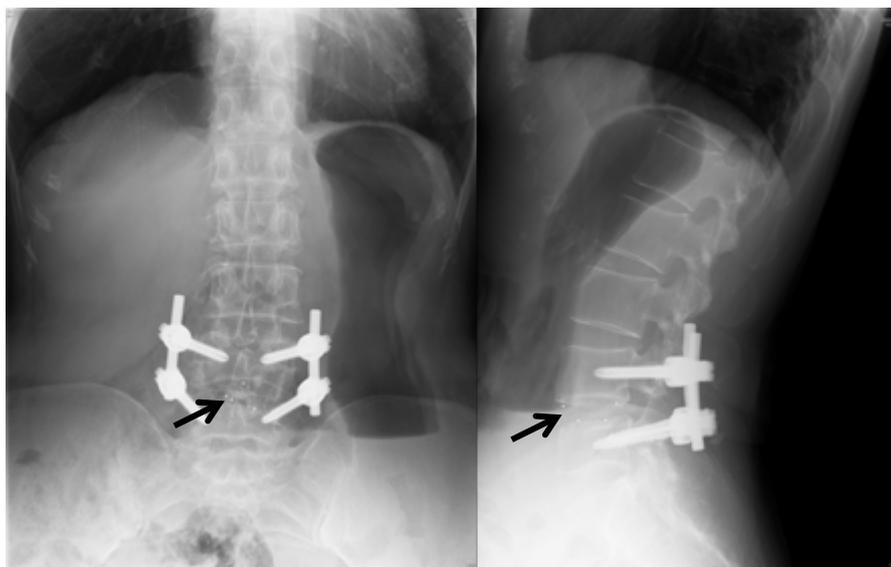
(2) 過去と現時点での治療法とその問題点

腰部脊柱管狭窄症、腰椎変性すべり症、腰椎変性側彎症に代表される脊椎不安定性や脊椎変形を呈する症例に対する手術治療は、腰椎前方固定術や腰椎後方固定術が広く用いられている。近年ではインプラントの発展に伴い強固な固定性が得られることから腰椎後方固定術が主流となり、良好な手術治療成績が報告されている。



図(2)－1 脊椎不安定性や脊椎変形を呈する症例のX線写真

腰椎X線側面像では、椎間板の破綻による不安定性から椎間板の後方突出による脊柱管狭窄（左：矢印）や高度の椎骨のずれいわゆるすべり症（中：矢印）を呈する。中高齢者においては腰椎X線正面像において椎骨が斜めに傾き側彎症を呈することもある（右）。

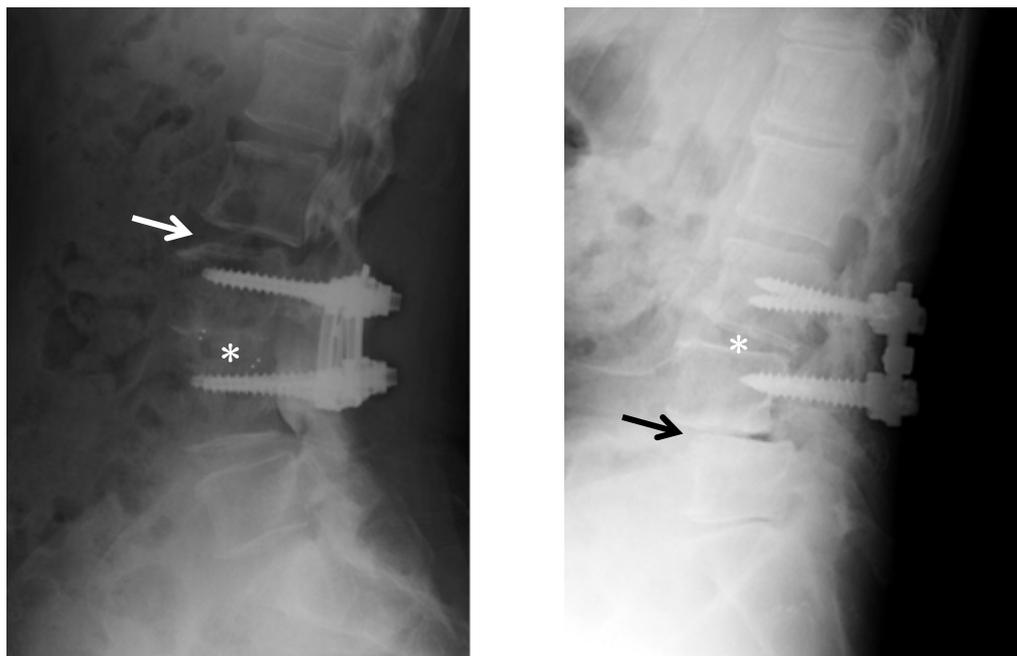


図(2)－2 インプラントを用いた腰椎後方固定術後のX線写真

インプラントを用いた腰椎後方固定術では破綻した椎間板を切除し、同部に人工骨を併用した自家骨移植を施し（矢印）、不安定性腰椎を骨癒合させ安定化を図る。不安定性腰

椎に対する手術ではインプラントを用いた腰椎後方固定術が近年では最も一般的な手技の1つとして普及し、良好な治療成績が報告されている。

一方で、傷んだ椎間板を人工骨と自家骨に置換することは従来可動性を有する腰椎の可動性を損なう。したがって、固定部位の頭尾側の椎間板である隣接椎間には過度な負担がかかり、術後中長期的に隣接する椎間板が傷んだり、椎骨のずれが生じたりすることもある。



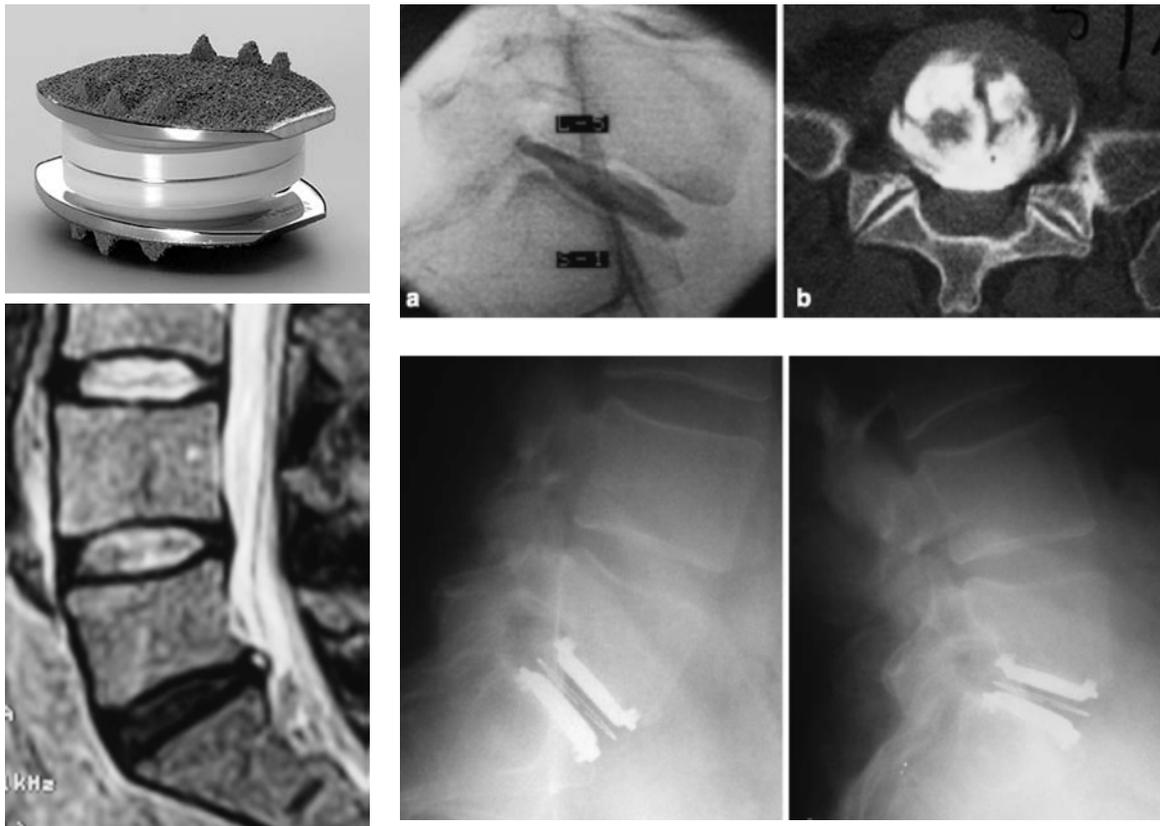
図(2)ー3 インプラントを用いた腰椎後方固定術後に隣接椎間病変を呈した症例のX線像

左：固定椎間（*）に隣接する頭側の椎間板（白矢印）は傷み隣接椎骨が従来よりも後方にずれている。右：固定椎間（*）に隣接する尾側の椎間板の破綻により固定した椎骨が前方へシフトしている（黒矢印）。これらの症例では再手術を実施することも少なくない。特に固定範囲が広ければその発生頻度は高率になる。

（3）対象機器について

以下に国内外の開発・使用状況や製品特性について列挙する。

1990年代には腰椎後方固定術後の隣接椎間障害を予防する目的から、破綻した椎間板の切除部位に対してCharité（シャリテ）腰椎人工椎間板置換術が急速に普及した。本法では術後の椎間可動性を維持させるために可動性を有するインプラントを設置する画期的なアイデアのもと臨床現場に導入された。従来の腰椎後方固定術の手術概念を大きく変えるきっかけになった。



図(3)－1 腰椎人工椎間板置換術

腹部から傷んだ椎間板を切除し、同部に可動性を有する人工椎間板を設置する。

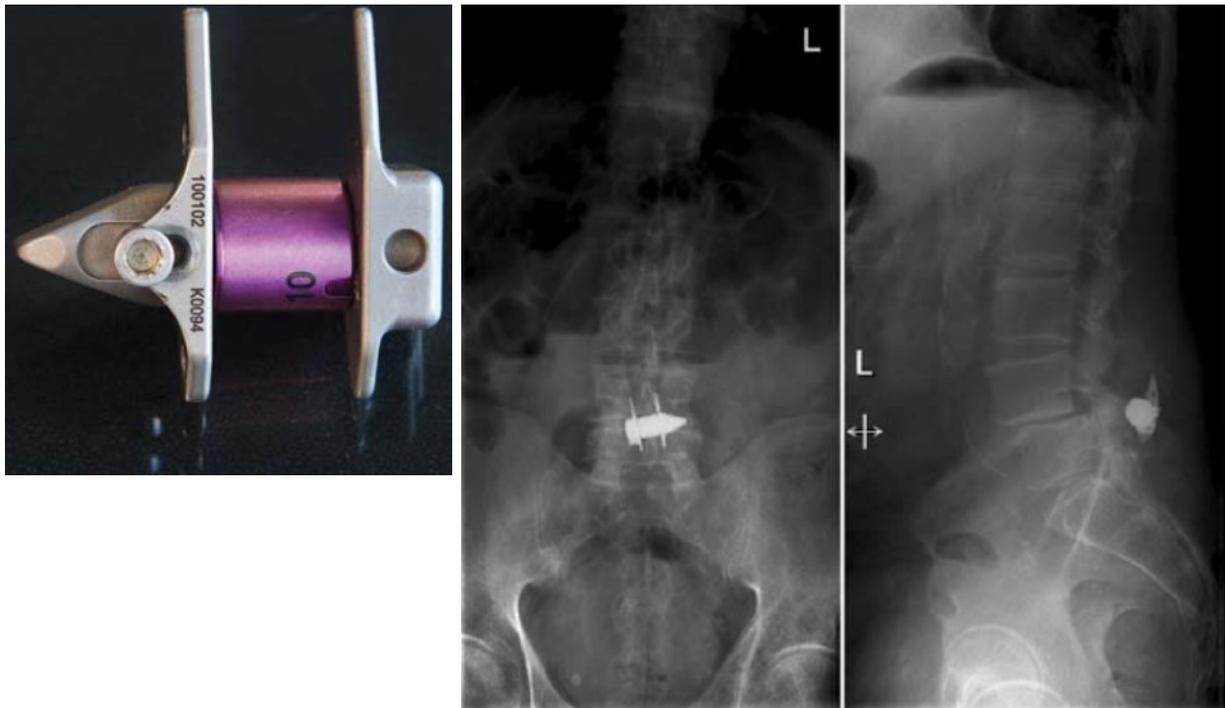
(http://jeffreydgrossmd.com/pages/artificial_disc.html)

Hochschulter SH., et al. Artificial disc: preliminary results of a prospective study in the United States, *Eur Spine J* 11 (Suppl. 2): S106-110, 2002)

さらに腰椎後方固定術の金属製ロッドの代わりにポリエステル線維を用いて、椎間可動性を維持するGraf制動術が臨床現場に導入された。本術式の特徴は、椎間関節の安定化と腰椎の伸展位での制動を可能としている点である。同術式も1990年代より普及し、今日では実施症例数は減少しているが適応を選んで実施されている。さらに、椎骨の棘突起間にインプラントを設置することにより腰椎の伸展位（反らす体位）により脊柱管狭窄を予防し腰痛や下肢痛などの神経症状を軽快する棘突起間制動インプラントが臨床応用されている。本術式も腰椎後方固定術後の隣接椎間障害を予防する目的で開発された術式である。



図(3)ー2 Grafバンドによる脊椎制動術



図(3)ー3 棘突起間制動インプラント

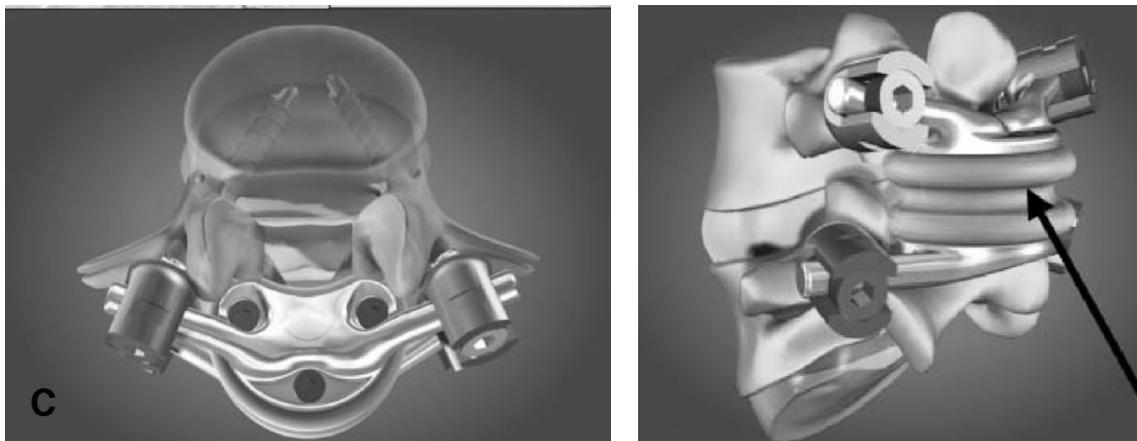
(Bowers C., et al. Dynamic interspinous process stabilization: review of complications associated with the X-Stop device, Neurosurg Focus 28 (6): E8, 2010)

以上のように腰椎固定術とは対照的に椎間可動性を維持するインプラントや術式は数多く報告されてきたが、特に腰椎人工椎間板置換術はその術式やインプラントの脆弱化が原因で脱転や破損が欧米で数多く発生し日本国内の臨床応用は実現せず、欧米でも現在ほ

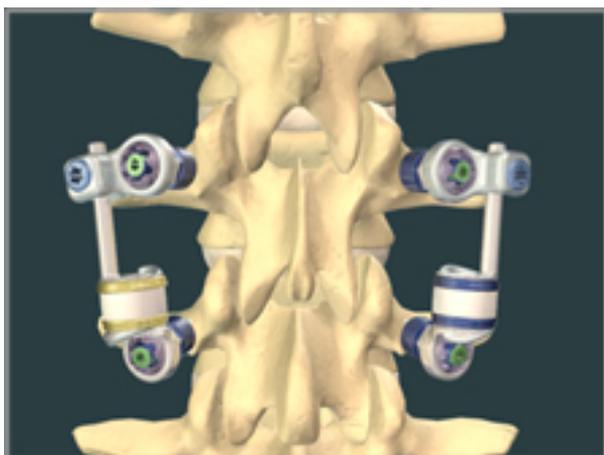
とんど行われなくなっている。また、Graf制動術や棘突起間制動インプラントは国内に導入されたが、その適応が狭く、実際の臨床現場では腰椎後方固定術がなお広く行われている。

今日では腰椎人工椎間板置換術の問題を回避するため、傷んだ椎間板組織は温存し、椎間の安定性を椎骨後方に付加する数多くのインプラントの開発が進められている。これらのインプラントは欧州での承認は受けているが、FDAと日本では未承認であり、現在臨床試験が実施されている。

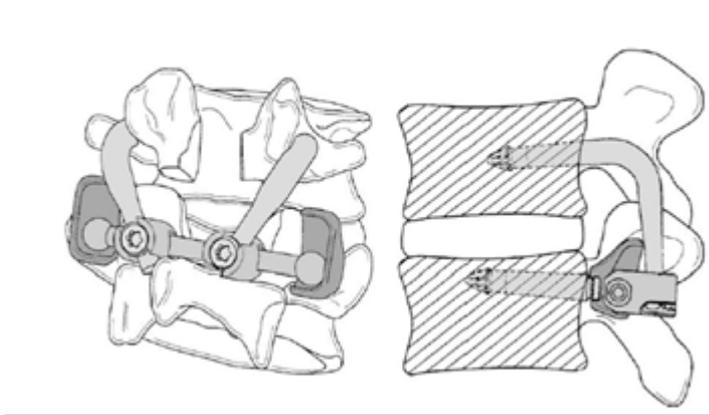
いくつかをイラストと写真で紹介する。



図(3)–4 Total Posterior-element System (TOPS™, Implant Ltd., Israel)
(McAfee et al., Neurosurg Focus, 22(1):E13, 2007)



図(3)–5 Stabilimax NZ Dynamic Spine
Stabilization System
(Timm, “Stabilimax NZ™ A Dynamic Lumbar Spine Internal Fixation System”,
Applied Spine Technologies Inc.)



图(3)-6 Total Facet Arthroplasty System (TFAS; Archus Orthopedics)

(Phillips et al., *The Spine Journal*, 9, 96-102, 2009、Palmer et al., *The Spine Journal* 11, e15-e19, 2011)



图(3)-7 Anatomic Facet Replacement System (AFRS) (Carl et al., “Anatomic Facet Replacement System (AFRS)” in Yue et al., “Motion Preservation Surgery of the Spine”, p577-580, 2008)



图(3)－8 The FlexSuRe™ posterior dynamic motion restoration system

(<http://babel.byu.edu/content/motion-preservation-devices?destination=node%2F31>)



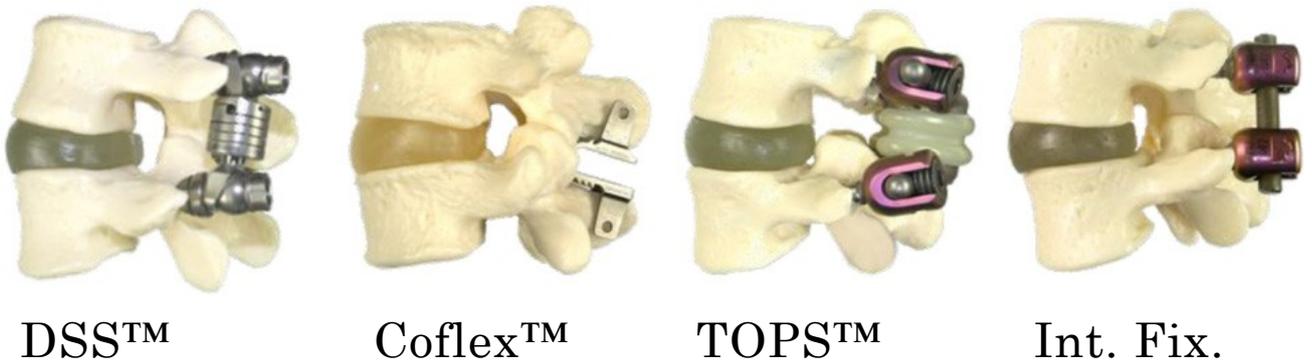
图(3)－9 Dynesys Spinal Stabilization System

(<http://www.zimmer.com/en-US/hcp/spine/product/dynesys-dynamic-stabilization-system.jsp>)



図(3)-10

(https://www.google.co.jp/search?q=Spinal+Stabilization+System&hl=ja&rlz=1T4GUEA_jaJP565JP565&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ei=gpQQU7HYIMilkQWHz4CIDw&ved=0CDcQsAQ&biw=1280&bih=858)

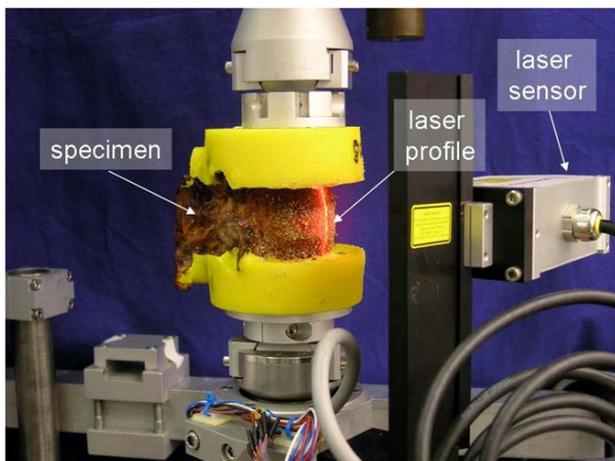


DSS™

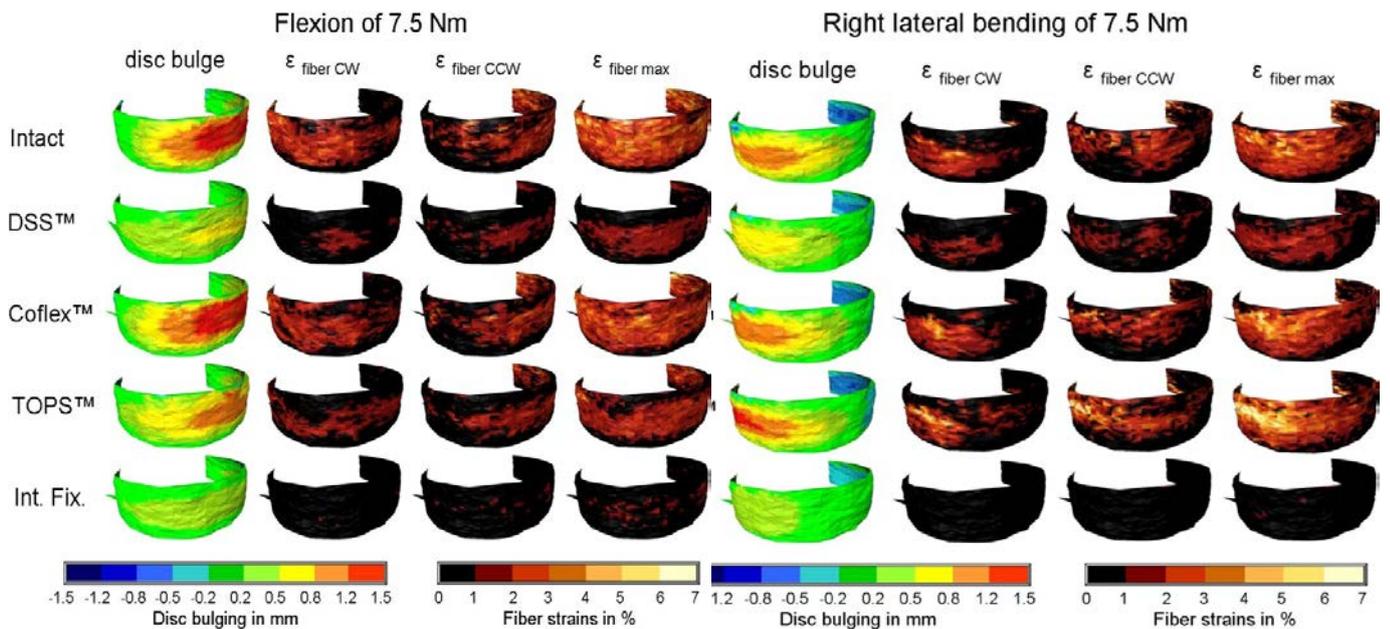
Coflex™

TOPS™

Int. Fix.



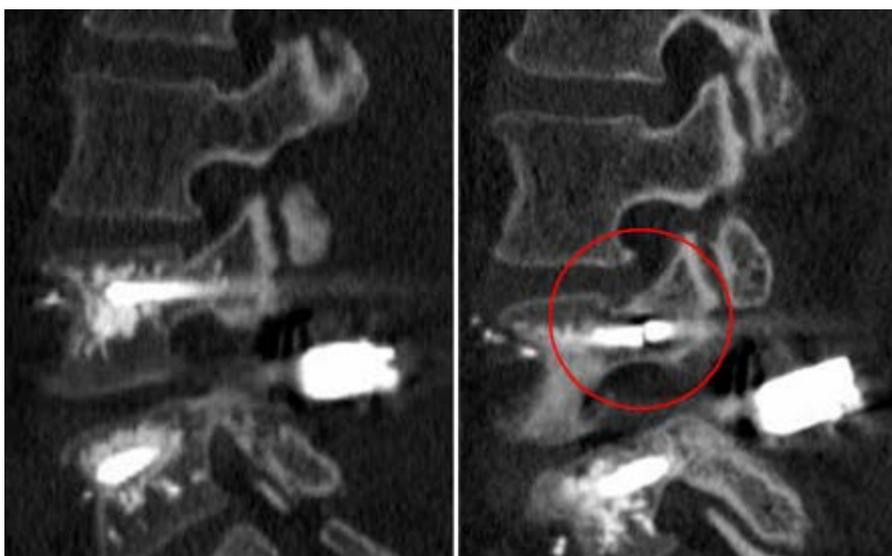
図(3)-11 次のページに続く



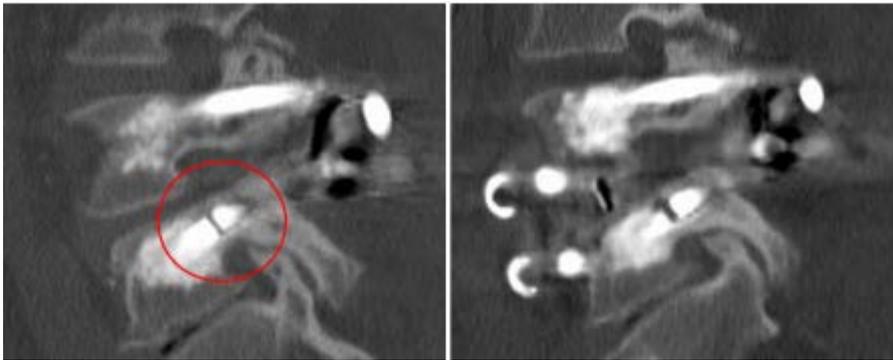
図(3)－11 4つの腰椎後方制動インプラントと従来の腰椎後方固定術の比較

本論文では4つの制動インプラントを従来の固定術とバイオメカニカル評価を行い、いずれの腰椎後方制動インプラントも固定術と比較して椎間板膨隆と線維緊張が生理学的範囲での挙動を示したと報告されている。(Heuer et al., *Clinical Biomechanics*, 27, 218-225, 2012)

一方で、Total Facet Arthroplasty System (TFAS; Archus Orthopedics)の実施例におけるインプラント折損の2症例が報告され、論文では通常の椎弓根スクリュー折損に類似した金属疲労による現象であろうと推測しているが、同時に更なるバイオメカニカル Study と破損分析の必要性が指摘されている。



図(3)－12 症例1：55歳男性、BMI 40kg/m²、変性すべり症 (I度)：術後9ヶ月で折損し、腰椎後方固定術を施行。



図(3)－13 症例2：60歳男性、BMI 31kg/m²、変性すべり症（I度）：術後27ヶ月で折損し、腰椎後方固定術を施行。

(Palmer et al., The Spine Journal 11, e15-e19, 2011)

(4) 臨床ニーズ

腰椎後方制動インプラントの目的・形状・種類は多様でかつ日進月歩であり、本項では現時点で考えられる手術対象疾患などについて述べる。椎間板が傷んだこと（椎間板変性）による椎間不安定性による腰痛症や神経根症（下肢痛）を呈する腰部椎間板症、腰椎椎間板ヘルニア、腰痛複数手術例（MOB）、椎骨や椎間関節の変形による腰部脊柱管狭窄症などにその適応があると思われる。いずれも *motion preservation* を基本概念として、有用性は示唆される。さらに本邦では超高齢社会を迎え、このような退行性変化を基盤とする症例は今後も増加傾向にあると考えられる。一方で、いくつかの腰椎後方制動インプラントは欧州では CE マークの認証が得られていても、FDA にて承認されているインプラントは存在していない。過去の米国での腰椎人工椎間板の失敗を繰り返さないためにも、現在慎重な臨床試験が FDA 中心で実施されている。

(5) 評価指標に当たっての留意点

1) 手術手技に伴うリスク

一般的な腰椎後方手術に伴う共通のリスク、すなわち神経損傷、術後感染、術後硬膜外血腫、背筋群損傷、腹部血管損傷、手術瘢痕等を考慮する必要がある。また、近年、普及しつつある低侵襲手術においては、術式導入初期において、インプラントの設置位置誤認、神経損傷などが発生しやすいが、低侵襲制動術においても同様の注意が必要である。

参考文献

- Sclafani JA, Kim CW. Complications associated with the initial learning curve of minimally invasive spine surgery: A systematic review. Clin Orthop Relat Res 2014 Feb. [Epub ahead of print]

✓ 神経損傷

インプラントは、脊柱管近傍の骨に接して、あるいは骨内に刺入して設置する。そのため、設置時の位置誤認により神経を損傷するリスクがある。損傷型は、1本の神経根の場合（神経根損傷）から馬尾全体を含む場合（馬尾損傷）まで考えられる。損傷程度によっては、一時的な障害で改善する場合から、高度な損傷のために改善しない場合までの様々な損傷程度が想定される。リスクは、インプラント設置位置が神経に近ければ近いほど高まる。神経根は椎弓根に接して走行するので、椎弓根スクリューでは神経損傷リスクが常に付きまとう。したがって、椎弓根スクリューを基盤とした制動術では、とくに注意を要する。

✓ 術後感染

日本整形外科学会の骨関節術後感染予防ガイドラインによると脊椎外科術後感染率は、0.9%~11.9%と、稀ではない。発生時期により、術後1か月未満で発症する早期感染症と、術後1か月以降に発症する晩期感染症に分けられ、また、感染形態によって、表創感染と深部感染とに分けられる。一度術後深部感染が発生すると、患者の苦痛と、それに注がれる医療資源は甚大なものとなる。

参考文献

- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for the prevention of surgical site infection 1999. Infect Control Hosp Epidemiol 20:250-78, 1999.
- 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会・骨関節術後感染予防ガイドライン査定委員会．骨・関節術後感染予防ガイドライン、南江堂、2006.

✓ 術後硬膜外血腫

術後硬膜外血腫は稀であるが、一度発生すると麻痺を遺残する可能性がある。後方制動術においても、同様のリスクがあると認識して、術後管理を行わなければならない。

参考文献

- Amiri AR, et al. Postoperative spinal epidural hematoma (SEH): incidence, risk factors, onset, and management . Spine J 13:134-40, 2013.

✓ 背筋群損傷

従来法では、背筋群を開き、これを開創器で左右に圧排維持しつつ、手術を行う。この操作は、筋に対する圧排力と持続時間に比例して、筋損傷、ひいては筋の変性を引き起こす。この損傷程度を軽減するためには、制動術に於いても、出来る限り低侵襲な手術を心がけることが望ましい。

参考文献

- Kawaguchi Y, et al. Back muscle injury after posterior lumbar spine surgery. Part 1: Histologic and histochemical analyses in rats. Spine 19:2590-7, 1994.

✓ 腹部血管損傷

椎弓根スクリュースクリューが椎体外に逸脱すると、腹部臓器とくに椎体近傍に存在する大血管を損傷するリスクがある。通常、スクリューが血管に接しただけならば、その時点では障害は生じないが、持続的に摩擦されると徐々に動脈瘤などの血管損傷が発生してくることがある。肉眼での手技では、設置中にその先端を直視することはできない。したがって、術中 X 線透視やナビゲーションなどの補助手段を併用する場合が多い。

参考文献

- Parker SL, et al. Incidence and clinical significance of vascular encroachment resulting from free hand placement of pedicle screws in the thoracic and lumbar spine: analysis of 6,816 consecutive screws. Spine 2014 Jan. [Epub ahead of print]

2) インプラントに関連するリスク

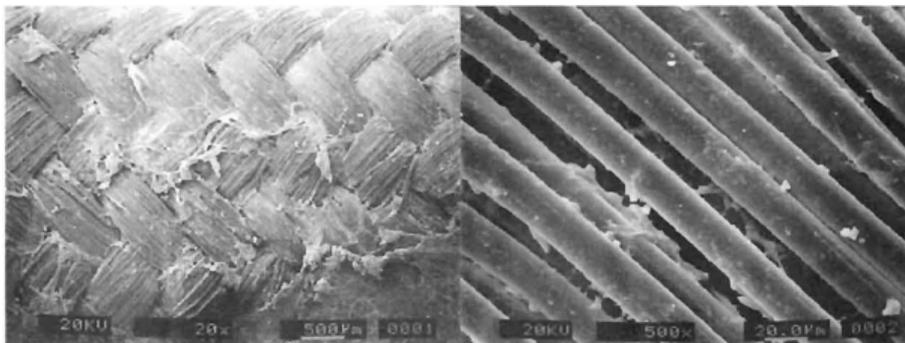
腰椎の動きをなくして永続的な治療効果を得ようとする椎間固定術と異なり、制動術は、動きを残しつつ固定術と同等の効果を旨とする術式である。長期経過を観察した結果が判明している固定術に比べて、制動術後長期経過に関する研究は少なく不明の点が多い。

骨関節の周辺で、動き続けながら存在してゆくインプラントがどのように力学的、形態的に変化してゆくかはよく分かっていない。Graf制動術後、当日、7日目、234日目に摘出したポリエチレンバンドをSEMで観察してみると、術当日に摘出したbandにはPEの断裂を認めなかったが、術後7日目および55日後に摘出したbandでは、いずれもごくわずかなポリエチレン繊維の断裂と撓みや線維芽細胞による療痕形成をみとめた。術後234日目に摘出したbandでは、表面に著しい療痕形成を認めたものの、PE束の明らかな断裂は認め

なかった(図(5)–1)。



A. 肉眼像



B. 走査電子顕微鏡像



図7. 術後234日目に抜去した bandのSEM写真
a. original magnification X20
b. original magnification X500

図(5)–1 Graf バンドの術後摘出例

参考文献

長谷川和宏、平野徹. 術後摘出した Graf band の組織学および力学的検討.
日本脊椎インストゥルメンテーション学会誌. 2004;3:21-25.

以上のように、一般的な椎弓根スクリューを基盤とした制動術は、短期的には十分な強度と安全性を有すると考えられるが、10年以上の長期経過におけるインプラントの運命については未知であり、慎重な経過観察が必要である。

✓ 術後感染

一般的に、インプラントを使用するインストゥルメンテーション手術では、インプラントを使用しない手術に比べて、感染率は高くなる。さらに、インプラントが存在すると感染は沈静化しにくく、さらにそのインプラントに可動性がある場合には、より難治性となり得る。

✓ インプラント周辺骨の骨折

- インプラントの受け皿となる骨が脆弱な場合(例：骨粗鬆症)、設置する際に、周辺骨に骨折が生じるリスクがある(図(5)–2)。



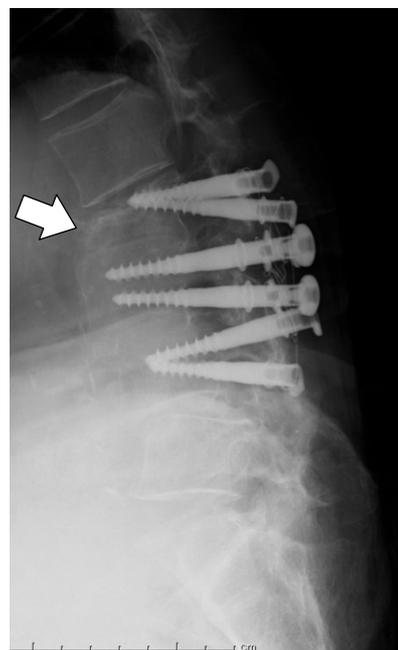
A. 手術直後MRI像



B. 手術直後X線側面像



C. 術後2年MRI像



D. 術後2年X線側面像、スクリュー刺入椎体の骨折(矢印)

図(5)–2 Graf スクリュー刺入椎体の骨折例

- 棘突起に挟み込むタイプのインプラントでは、棘突起の浸食や骨折が発生

するリスクがある。

参考文献

- Zang L, et al. Device related complications of the Coflex interspinous process implant for the lumbar spine. CMJ 126:2517-22, 2013.

✓ インプラント破損、脱転

- 椎弓根スクリューを基盤とするシステムの場合には、スクリューに負荷がかかり続けるために、折損のリスクがある(図(3)－12,13)。

✓ ルースニング、沈降

- 椎弓根スクリューを基盤とするシステムにおいて、スクリューが折損しなくとも、スクリューと周辺骨との境界には負荷がかかり続けるために、周辺骨が破綻してインプラントのルースニングや沈降が生じるリスクがある。

参考文献

- Zang L, et al. Device related complications of the Coflex interspinous process implant for the lumbar spine. CMJ 126:2517-22, 2013.

✓ 椎間自然癒合

後方制動術は、椎間安定性を保持しつつ、その可動性も維持することを目的としている。しかし、経過と共に椎間自然癒合が発生する可能性がある。後方制動術(Graf 手術)において、術後 10 年の経過観察で、32.6%の症例で手術椎間の自然癒合が生じたという報告がある。

参考文献

- Kanayama M, et al. A minimum 10-year follow-up of posterior dynamic stabilization using Graf artificial ligament. Spine 32:1992-6, 2007.
- Tian NF, et al. Fusion after interspinous device placement. Orthopedics 35 :e1822-5, 2012.

✓ 摩耗粉による炎症反応

手術操作そのものによって発生する癒痕に加え、インプラント関連するもの、とくに可動性を有するインプラントの場合には、摩耗粉が発生する。例えば、人工椎間板におけるコバルトクローム合金の摩耗粉は、脊椎近傍に存在し続け、炎症反応を惹起するリスクがある。

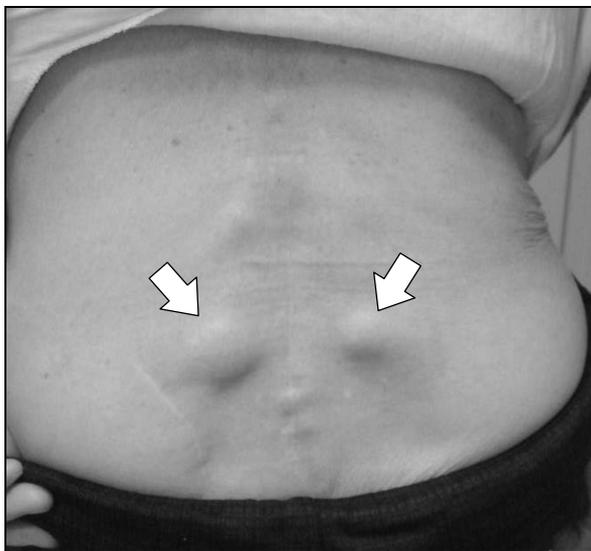
参考文献

- Hallab NJ, et al. Quantifying subtle but persistent peri-spine inflammation in vivo to submicron cobalt–chromium alloy particles. Eur Spine J 21:2649-58, 2012.

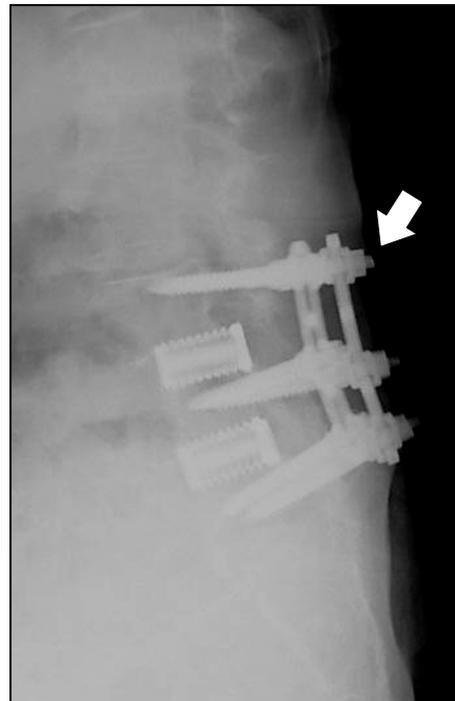
- ✓ 稀ではあるが、インプラント材の成分に対するアレルギー反応も発生し得る。
- ✓ インプラントの微量成分による発癌性等の問題もあり得る。

3) 治験の考え方

あらゆるインプラントに共通の事項として、体格の差を考慮しなければならない。国外で開発された製品は、開発した国の人種を基準として設計されているので、その製品が世界で普遍的に使用できるとは考えられない。現在、日本国内で販売されている多くの脊椎インプラントは、国外で開発されたものであり、日本人にとっては、サイズが大きい。患者の体格に比して不釣り合いに大きなサイズのインプラントを使うと、インプラント先端が皮下に突出しやすい。これは、背筋群の委縮した高齢者では顕著になり患者の愁訴になる(図(5)–3)。この皮下に突出した部分に褥創ができると、感染につながり、大きな問題となる。



A. 腰背部手術創部



B. 術後 X 線側面像

図(5)–3 腰椎固定術後椎弓根スクリューの一部が皮下に突出して(矢印)、慢性の圧痛を訴えている

以上の様な人種差に基づく体格の差に鑑みて、海外で開発された製品については、日本国内に於いて独自の治験を行うことが望ましい。

- ✓ 治験の方法としては、基本的に米国 FDA の方法を踏襲しても良い。ただし、治験を許可する施設は、日本脊椎脊髄病学会認定指導医およびその認定研修施設の中から、当該疾患治療において十分な経験を有する施設を選定するのが望ましい。

参考文献

- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Orthopedic Spinal Devices Branch, Division of General, Restorative, and Neurological Devices Office of Device evaluation. Guidance for Industry and FDA Staff: Preparation and Review of Investigational Device Exemption Applications (IDEs) for Total Artificial Discs: Document issued on: April 11, 2008

4. 腰椎人工椎間関節

慶應義塾大学 医学部 整形外科学教室 准教授

松本 守雄

浜松医科大学整形外科 教授

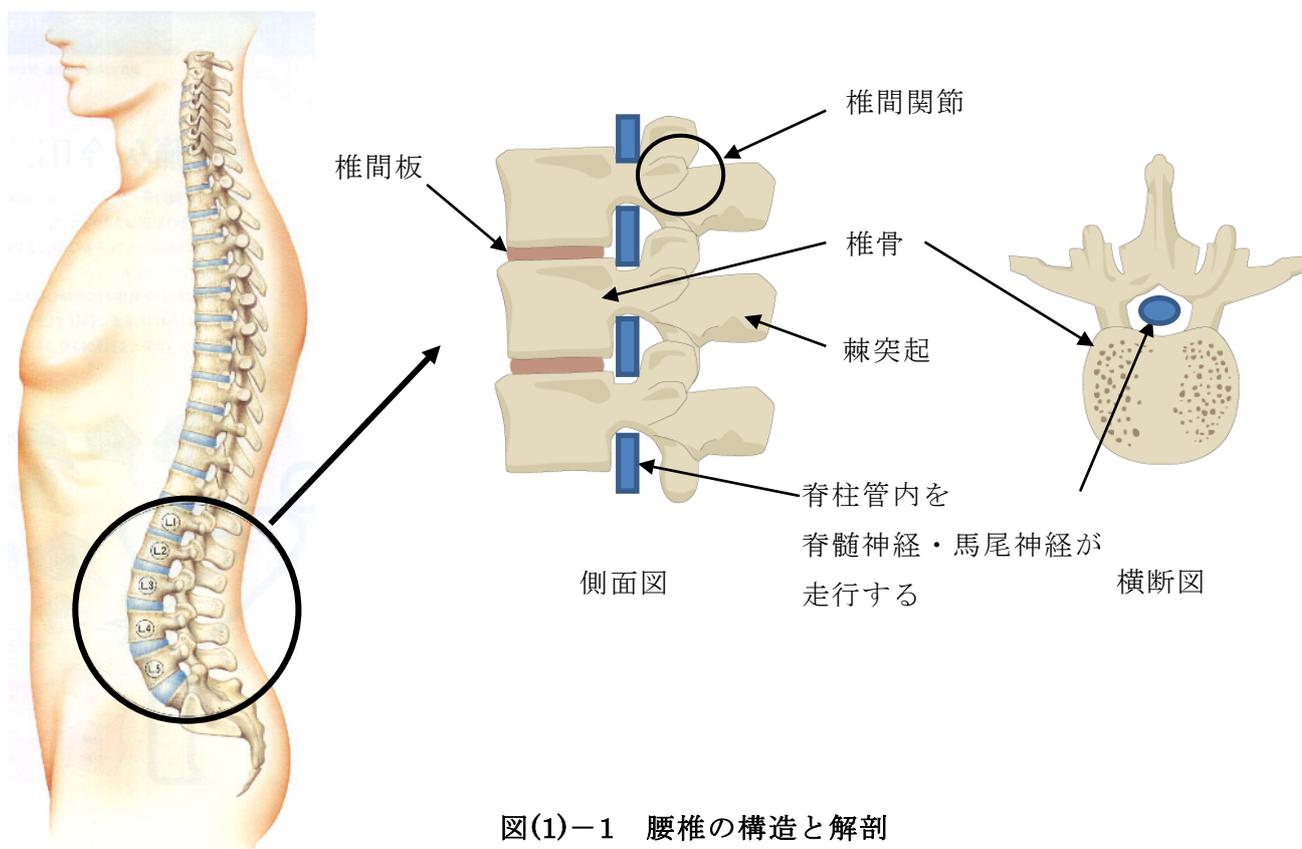
松山 幸弘

(1) 背景

腰椎の構造と疾患

脊椎は体幹支持機構として重要な役割を担い、脊髄や馬尾神経を保護しながら、十分な可動性を持つ構造を有する。腰椎は通常5つの椎骨より構成され、椎骨と椎骨の間（椎間）に存在する椎間板は腰椎前方、背側に位置する椎間関節は腰椎後方の可動性と安定性の維持を担っている。

椎間関節は退行性変化による軟骨の変性・消失や滑膜炎を契機に関節炎を来し、椎間関節変形（急峻化や回旋など）を生じる。椎間関節変形は関節可動域制限や馬尾神経や神経根障害を招き、腰椎変性すべり症や腰椎変性側彎症などの症状発生の原因になる。



図(1)-1 腰椎の構造と解剖

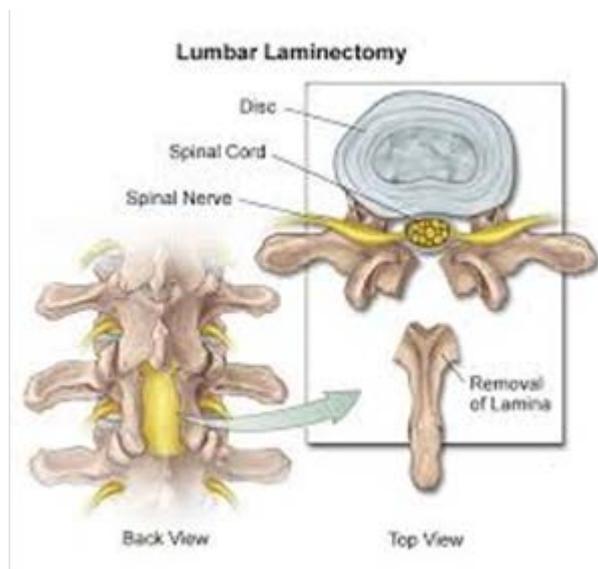


図(1)－2 腰椎椎間関節の構造と解剖

(<http://www.spineuniverse.com/professional/pathology/anatomy/lumbosacral-spino-pelvic-anatomy-pathology-isthmic-0>)

(2) 過去と現時点での治療法とその問題点

腰椎疾患における椎間関節の機能破綻は、腰部脊柱管狭窄症、腰椎変性すべり症、腰椎変性側彎症などで観察される。従来の外科的治療は、変形した椎間関節の部分切除による神経除圧を目的とした椎弓切除術、あるいはこれらの疾患群の多くは腰椎前方の可動性と安定性を担う椎間板の変性も同時に来たしているため、椎弓根スクリューを併用した腰椎後側方固定術や腰椎後方椎体間固定術などの腰椎後方固定術が行われている。

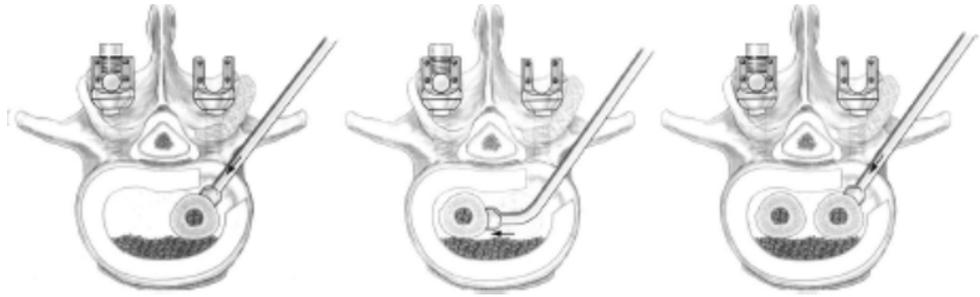


図(2)－1 腰椎椎弓切除術

腰椎椎弓切除術では椎骨後方の椎弓を切除し、椎間関節の一部を切除し神経を除圧する。
 (<http://healthcare.utah.edu/healthlibrary/library/tests/ortho/doc.php?type=92&id=P07681>)



正面図



横断面

腰椎後方固定術では片側椎間関節を切除し（左：A）、椎間板搔把後に骨移植を実施する手法（腰椎後方椎体間固定術）あるいは、両側椎間関節の一部を温存し椎間関節癒合を目的に椎間関節部に骨移植を施す手法（腰椎後側方固定術）などが実施されている。



術後X線画像

図(2)－2 腰椎後方固定術の手術手技

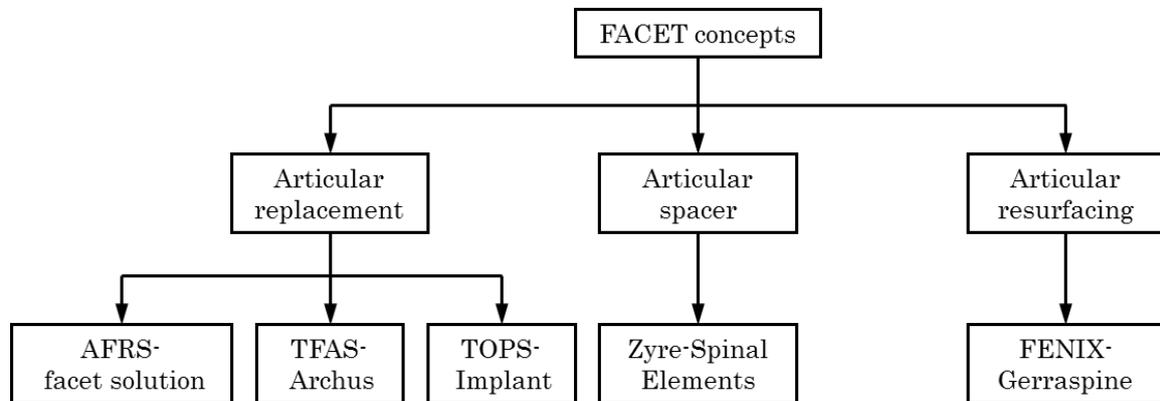
(Salehi SA., et al. Transforaminal lumbar interbody fusion: surgical technique and results in 24 patients, Neurosurg, 54: 368-374, 2004)

腰椎椎弓切除術の問題点には、新たなすべり症・狭窄症・変性側彎症の発生などがある。腰椎後側方固定術や腰椎後方椎体間固定術などの腰椎後方固定術の問題点には、隣接椎間病変の発生などが挙げられる（3. 腰椎後方制動システムの項を参照）。

(3) 対象機器について

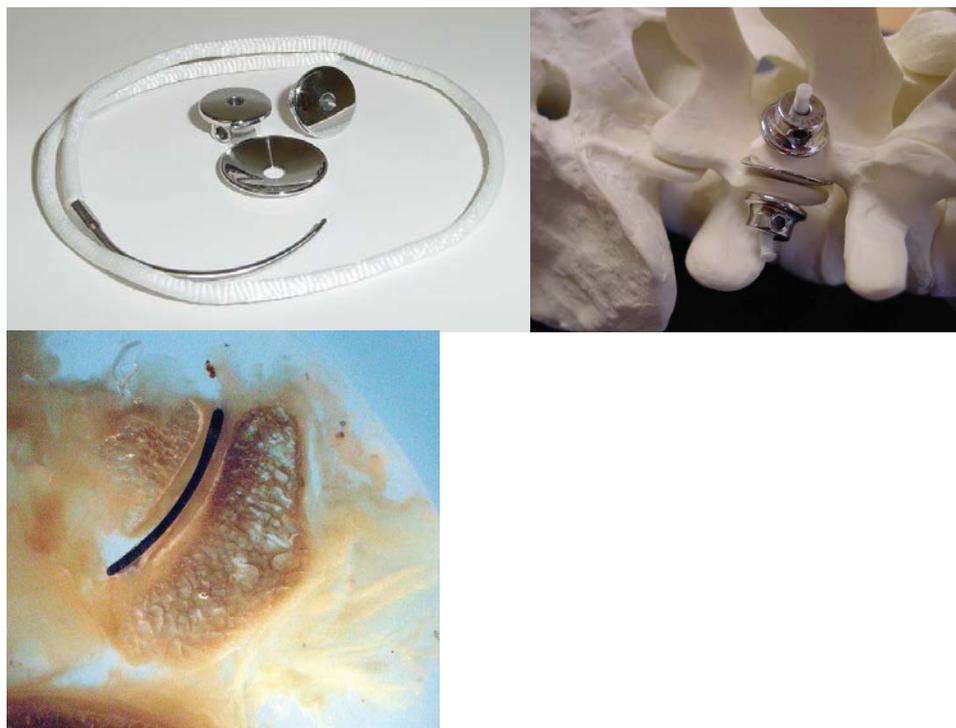
国内外の開発・使用状況や製品特性について列挙する。

人工椎間関節インプラントは、1) Replacement (椎間関節切除部にインプラントを置換：3. 腰椎後方制動システムの項参照)、2) Spacer (椎間関節部にスペーサーを設置)、3) Resurfacing (椎間関節の関節面を置換) の3つに分類される。



図(3)-1

Spacerの代表的インプラントがZyre Facet Replacement Deviceで、Resurfacingの代表的インプラントがFENIX Facet Resurfacing Implantである。



図(3)-2 Zyre Facet Replacement Device (Lauryssen et al., “The Zyre Facet Replacement Device” in Yue et al., “Motion Preservation Surgery of the Spine”, p581-584, 2008)

傷んだ椎間関節の関節面にドーム型のインプラントを挟む。



図(3)－3 FENIX Facet Resurfacing Implant (Fagerstrom et al., “FENIX Facet Resurfacing Implant” in Yue et al., “Motion Preservation Surgery of the Spine”, p585-592, 2008.、Hale et al., United States Patent 7,988,712, 2011)

傷んだ椎間関節の関節面をインプラントで置換する。

(4) 臨床ニーズ

本邦では超高齢社会を迎え、退行性変化を基盤とする椎間関節症の症例は増加傾向にあると思われる。将来的には椎間関節の **resurfacing** や **spacer** は、椎間関節症や滑膜囊腫の囊腫切除後に対して単独で使用される可能性はある。腰部脊柱管狭窄症などの椎弓切除時の併用による有効性についてはなお不明であるため、その適応については慎重に検討すべきである。

(5) 評価指標に当たっての留意点

人工椎間関節の評価指標に当たっての留意点は、腰椎後方制動インプラントと共通するため、3. 腰椎後方制動システムの項（手術手技に伴うリスク、インプラントに関連するリスク、治験の考え方）にまとめて記載した。

5. 脊椎インプラントの固定性および可動性評価法

三重大学大学院工学研究科機械工学専攻 教授
稲葉 忠司

(1) はじめに

脊椎インプラントに限らず、機械や構造物は、使用期間中、種々の荷重に対して“安全”にその“機能”を果たさなければならない。ここで安全とは、その機械や構造物が十分な強度を有していること、すなわち、荷重が作用してもインプラントが破損（破壊や塑性変形）しないということの意味する。強度に関しては、本評価指標の「静的強度、動的強度」の項目で示されるように、ASTM F1717、ASTM F2346、ASTM F2624、ASTM F2790 等を参考に評価され、その試験は主にインプラント単体の評価試験となる。一方、機能とは、ここで対象とする脊椎インプラントに関しては、不安定となった脊椎を固定する能力を有すること、あるいは正常に近い可動性を維持して固定できることを意味し、その評価には実際の脊椎に装着した状態での椎間可動域（以下 ROM, Range of motion）の評価試験が必要となる。

このような背景から本報告では、脊椎インプラントの固定性および可動性評価法の一例として、当研究室で行っている動物脊椎を用いた ROM 評価試験の概要および得られる結果について紹介する。

(2) ROM 評価試験の概要

2・1 試験体 ROM 評価試験において、試験体にはヒト脊椎を用いることが望ましい。しかし、ヒト脊椎は入手が困難であるため、動物脊椎が代用される。文献等で比較的良好に利用されている動物はウシ、ブタ、ヒツジ等であるが、本研究では、獣害対策のために捕獲され食肉に供されたイノシシおよびシカを使用している。図 1 にヒト、イノシシおよびシカ腰椎の機能的脊椎単位（以下 FSU, Functional spinal unit）を、また表 1 に曲げ試験にて得られたヒト、イノシシおよびシカ腰椎 FSU の ROM および変化率を示す。同表において、ROM はトルク 3 [Nm] 負荷時の値であり、変化率は正常モデルに対する損傷モデルおよび PS (Pedicule screw and rod system) 固定モデルの ROM 変化率である。表 1 に示すように、ROM の値はヒト、イノシシ、シカ間で異なり、イノシシおよびシカの ROM はヒトに比べ大きい値を示すものの、変化率はいずれの脊椎もほぼ同程度であることがわかる。このことから、イノシシおよびシカ脊椎を用いて脊椎インプラントの固定性・可動性評価を行う場合、ROM の変化率、すなわち固定モデルの ROM を正常あるいは損傷モデルと比較して評価することが重要だと考えられる。

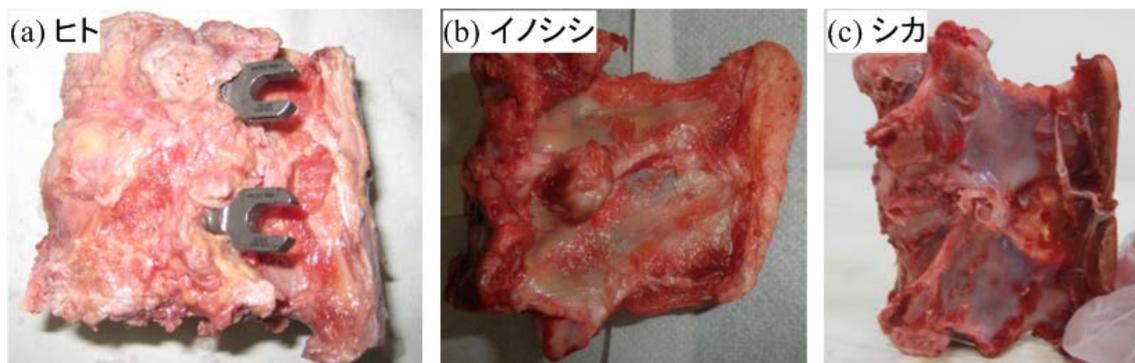


図1 ヒト、イノシシおよびシカ腰椎 FSU

表1 ヒト、イノシシおよびシカ腰椎 FSU の ROM および変化率

	ヒト(n=4)		イノシシ(n=5)		シカ(n=7)	
	ROM [deg.]	変化率 [%]	ROM [deg.]	変化率 [%]	ROM [deg.]	変化率 [%]
正常	3.4	—	6.1	—	7.5	—
損傷	5.0	47	8.9	46	9.8	31
PS固定	1.1	-68	1.6	-74	2.0	-73

2・2 試験機および方法 本研究では、図2に示す脊椎強度測定用6軸材料試験機^[1,2]を使用して、脊椎インプラントの固定性・可動性を評価する力学試験を行っている。本試験機は、2本1組の直動型アクチュエータを120°対称に並行配置した垂直直動型パラレルメカニズムが採用されており、これら6本の駆動源を独立して制御することにより空間中で任意の6自由度運動を生成することができる。また、エンドエフェクタに荷重—モーメントセンサを備えているためx、y、z軸方向の力と各軸回りのトルクを検出することができ、さらに、検出した値を制御系にフィードバックすることによって力／トルクによる制御を行うことも可能である。

上述の試験機に試験体を取り付け、ヒトの運動を想定した力学試験、例えば前後屈・左右側屈方向の曲げ試験や頭尾軸周りの回旋試験等を実施する。これら各種力学試験にて得られたトルク—回転角度曲線より、所定のトルク負荷時の回転角度をROMと定義し、ROMを評価指標として脊椎インプラントの固定性・可動性を検討する。

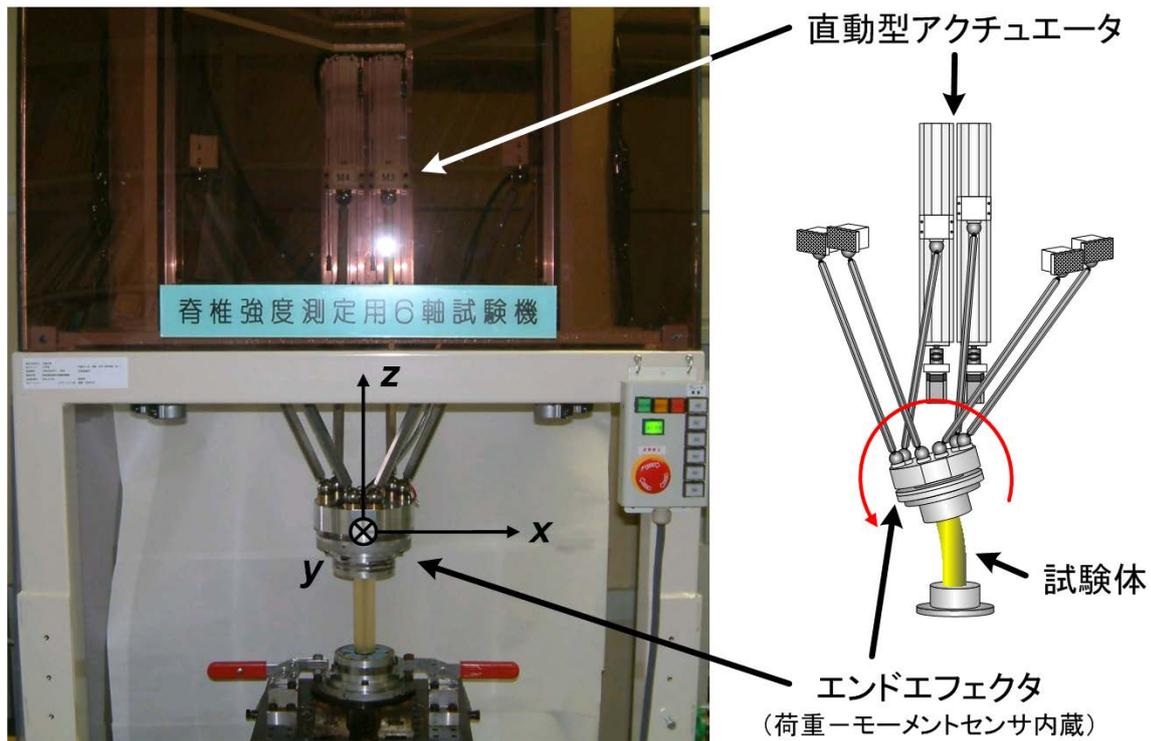


図 2 脊椎強度測定用 6 軸材料試験機および曲げ試験の模式図

(3) ROM 評価試験の結果

ROM 評価試験により脊椎インプラントの固定性・可動性を検討した例として、PS を片側のみに装着する片側 PS 固定術の固定性評価^[3]、および脊椎制動術の一つである segmental spinal correction system (以下 SCS) の可動性評価^[4]の結果を以下に示す。

3・1 片側 PS 固定術の固定性評価 近年、脊椎固定術に関して、患者への負担を軽減する目的で低侵襲手術が導入されており、その中の一つに椎間孔経由腰椎椎体間固定術 (以下 TLIF) がある。TLIF は、経椎間孔から進入し片側の椎間関節を切除して除圧術等の処置を行い、その後に PS による脊椎固定術を併用する手術法である。これは、従来の後方進入腰椎椎体間固定術 (以下 PLIF) のように両側の椎間関節を切除する必要がなく、比較的侵襲で良好な固定性が得られるとされている。さらに最近では、TLIF に、通常は両側に施す PS 固定を片側のみとする術式が併用され、この TLIF と片側 PS を併用した固定術は、出血量や手術時間の点において低侵襲であり、その短期臨床成績は良好であるとされている。しかし、片側 PS 固定時の脊椎の剛性について力学的観点より検討した報告は少ない。そこで、イノシシ腰椎の FSU に対し、前後屈、左右側屈、およびこれらの中間方向の計 8 方向の曲げ試験を実施することにより、本術式の脊椎固定性について実験的に調査した。

図 3(a)および(b)に、それぞれ PLIF-両側 PS 併用モデルおよび TLIF-片側 PS 併用モデルの

曲げ試験の結果を示す。同図は、トルク 3 [Nm] 負荷時の ROM を、トルク負荷した各軸上にプロットし、モデルごとに連結したグラフである。図 3(a)に示すように、PLIF と両側 PS を併用したモデルの ROM は、すべての方向において損傷モデルから大きく減少して正常モデル以下となることがわかる。このことから、両側 PS 固定術はすべての方向において強固な固定性を有していると考えられる。一方、図 3(b)に示すように、TLIF に片側 PS を併用したモデルの ROM は、前後屈、左右側屈、左前および右後の 6 方向に関しては損傷モデルから減少して正常モデル以下となるが、右前および左後方向では損傷モデルからほとんど変化せず、曲げ方向によって大きく異なることがわかる。このことから、片側 PS 固定術は、曲げ方向によって固定性が異なり、特に PS 挿入の対角方向（右前左後方向）の固定性が弱い術式だと考えられる。

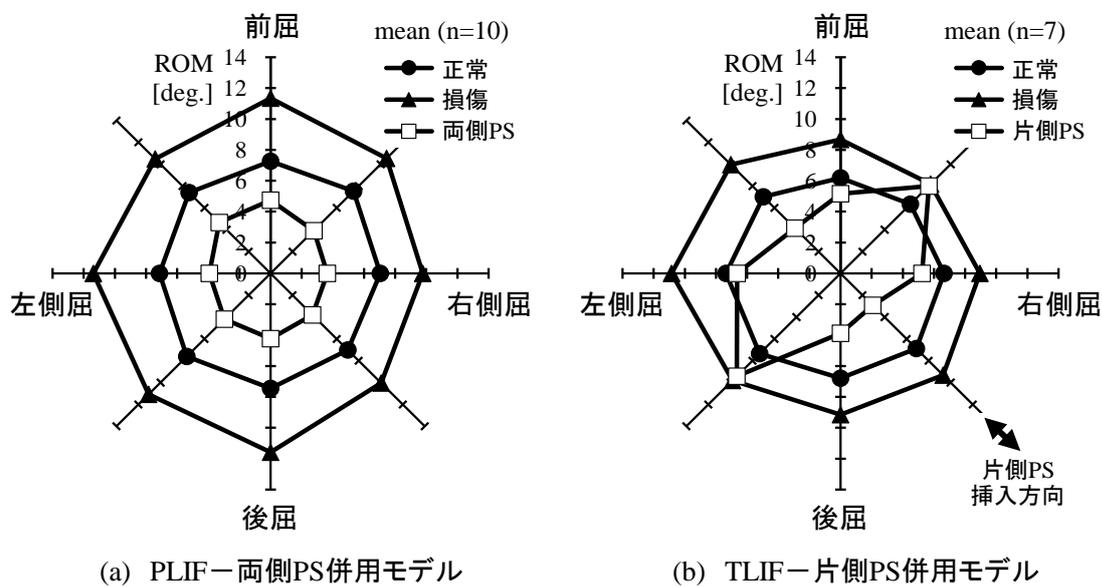


図 3 イノシシ腰椎 FSU の曲げ試験結果

3・2 SSCS の可動性評価 現在、各種脊椎疾患の外科的治療には、PS を用いた脊椎固定術が幅広く行われており、さまざまな脊椎疾患の治療において PS の良好な短期成績が示されている。しかし、長期の臨床成績として、固定した椎間（責任椎間）に隣接する椎間（隣接椎間）において椎間板変性やすべりが生じる、いわゆる隣接椎間障害の発生例が多く報告されている。そのため隣接椎間障害の防止を目的として、固定を行わない脊椎制動術が選択されることがある。その際に用いる脊椎インプラントの一つとして、SSCS を用いた固定術がある。この SSCS は、スクリュウとロッドの連結後にも脊椎の頭尾側方向に 20 [deg.] の可動性を許容する機構を有しており、術後の臨床成績は良好であるとされている。しかし、SSCS が隣接椎間に及ぼす影響を力学的に調査した報告は少ない。そこで、イノシシ腰椎の 3 椎間に対し、前後屈および左右側屈方向の曲げ試験を実施することにより、本術式の脊椎固定性および隣接椎間に及ぼす影響について実験的に調査した。

図 4(a)および(b)に、それぞれ前後屈および左右側屈方向の曲げ試験の結果を示す。同図は、中央の椎間を責任椎間として、3 椎間全体で ± 13 [deg.]の角変位を与えた際の各椎間の ROM [deg.]を示す。図 4(a)および(b)に示すように、前後屈および左右側屈のどちらの曲げ試験に関しても、PS 固定モデルの ROM は、責任椎間では損傷モデルから大きく減少していること、および上位・下位の隣接椎間では増加していることがわかる。このことから、PS による強固な固定は、隣接椎間の ROM を増加させるといった影響を及ぼしていると考えられる。同様に、SSCS 固定モデルの ROM も、責任椎間では損傷モデルから大きく減少し、上位・下位の隣接椎間では増加していること、およびその値は PS 固定モデルと同程度であることがわかる。このことから、SSCS の可動性を許容する機構は、前後屈および左右側屈方向の曲げ運動に関してはほとんど機能しておらず、本術式の固定性および隣接椎間に及ぼす影響は PS 固定術と同等であると考えられる。

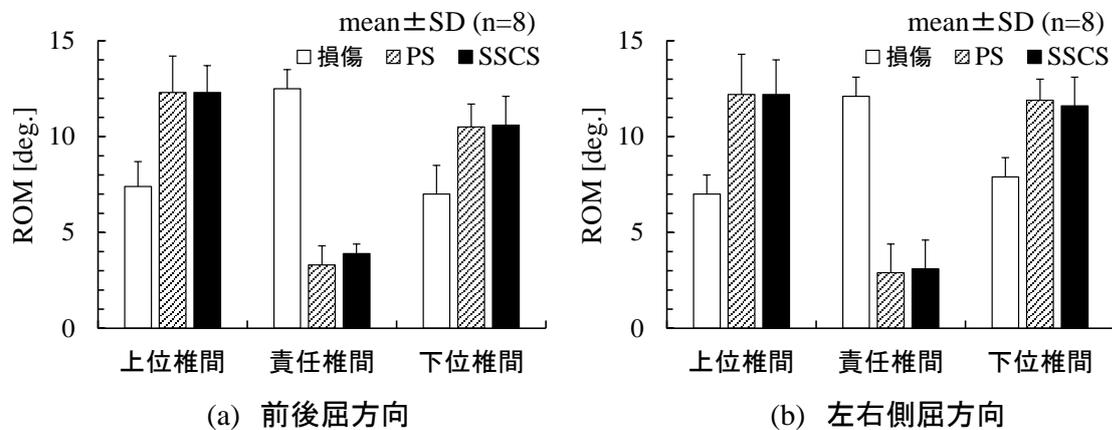


図 4 イノシシ腰椎 3 椎間の曲げ試験結果

(4) おわりに

本報告では、脊椎インプラントの固定性・可動性評価法の一例として、動物脊椎を用いた ROM 評価試験の概要および結果について紹介した。現時点では、入手困難なヒト脊椎の代わりに動物脊椎を用いた ROM の評価試験は、脊椎インプラントの固定性や可動性を評価する上で有効な手法であると考えられる。近い将来、材料の機械的性質（ヤング率やポアソン比等）および 3 次元形状等がヒト脊椎と同等である模擬骨が開発され、この種の評価試験が少しでも容易に実施できるようになることを期待したい。

参考文献

- [1] M. Fujiwara, T. Masuda, T. Inaba, T. Katoh, Y. Kasai, S. Ito, Development of 6-Axis Material Tester for Measuring Mechanical Spine Properties, *Journal of Robotics and Mechatronics*, Vol.18, No.2, pp.160-165, 2006.
- [2] 茂木万梨子, 稲葉忠司, 笠井裕一, 正岡卓也, 加藤貴也, 増田峰知, 藤原基芳, 徳田正孝, 6軸材料試験機を用いた脊椎変形挙動の実験的解明 (第1報, 脊椎強度測定用試験機の開発), *日本機械学会論文集 A 編*, 74 巻, 740 号, pp.621-627, 2008.
- [3] 稲葉忠司, 笠井裕一, 渡邊隆司, 加藤貴也, 吉川高正, 6軸材料試験機を用いた脊椎変形挙動の実験的解明 (第2報, 片側 PS 固定術の脊椎固定性に関する力学的評価), *日本機械学会論文集 A 編*, 76 巻, 770 号, pp.1373-1378, 2010.
- [4] 渡部貴大, 中上祐希, 榊原紀彦, 吉川高正, 稲葉忠司, 笠井裕一, Segmental spinal correction system に関する生体力学的研究, *臨床雑誌整形外科*, 64 巻, 11 号, pp.1213-1216, 2013.

6. 脊椎インプラントの機械的安全性評価の考え方

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授

高久田 和夫

(1) はじめに

脊椎インプラントでの安全性評価においてとりわけ困難なのは機械的安全性に関わる問題である。生体内で少なくとも10年程度の耐久性、望むらくは20年の耐久性を期待したいが、脊椎インプラントのように複雑かつ過酷な力学的環境下に置かれるものでは長期的には破損を生じる可能性がある。このような長期にわたる耐久性を評価することは動物実験や臨床試験では困難であり、ベンチテスト、すなわち生体の外での試験機上において加速試験を行って評価することが必要になる。

(2) 荷重条件

骨折固定のための骨接合デバイスあるいは脊椎関連であればケージのようなインプラントであれば、骨折が治癒するまでもしくは骨癒合が完了するまでは強度が要求されるが、それ以降では負荷される荷重の大きさは格段に減少する。したがって強度的な耐久性への要求としては1年間といった比較的短い期間を想定すれば良い。しかし可動性を維持しつつ安定性を求める種類の脊椎インプラントでは、荷重関節に適用される人工関節と同様に体内で継続的に負荷を受け続ける。そのために10年間といった長期的な耐久性を何らかの手段で担保しなくてはならない。

そのためには今のところ、生体の外での試験機上において加速試験を行って現実的な期間内で評価が可能にするしかない。このとき、生体内での力学的な状況を実験室で再現するように設定する必要がある。しかし生体内での力学的な状況について知り得る範囲はごく限定されていて、理論的な推定、直接的あるいは間接的な測定に基づく推定になる。推定され得る力学量は荷重やモーメントである場合もあるし、変位や角度の場合もあり得る。

ここで大きな問題が2つある。一つは、このように推定された力学量は生理的な条件において求められたものであるので、埋植されたインプラントについても当てはまるかどうかという問題である。そしてもう一つは、生体内でインプラントが置かれた力学的条件が実験室で再現できるかどうかという問題である。例えば、球面の摺動面を持つインプラントでは回転が拘束されていないのでねじり荷重に対して耐久性を評価する必要がないという意見があるが、必要ないかどうかは自明ではない。確かにこのようなインプラントの実験室実験でねじり負荷を荷重条件的に与えようとするならば偶力でもってモーメントを規定して実験することになり、その場合には回転軸は球面の幾何学的な回転軸に一致するので耐久試験にはほとんど意味がない。しかしこのインプラント固有の回転軸が生体の回転運動の軸と一致していなければ、生体内ではねじりの運動によってインプラントに負荷がかかる。生理的な回転軸とインプラントの回転軸が一致しない場合にどうなるかは複雑であるが、ワーストケース的に考えれば軸圧縮荷重が負荷された状態で生理的な回転軸まわりに角度で規定された回転をインプラントに与えて耐久性を評価することが必要なかもしれない。もしそうであるならば実験室での試験ではねじり負荷を変位条件的に与えね

ばならないために外部的に回転軸を設定して回転角度を規定して実験を行うことになり、その回転軸が球面の回転軸と一致しないように設定するのであるから摺動面においては大きなせん断力が作用して極めて過酷な耐久性試験になる。

いずれにせよ生体内での荷重条件を模倣する状況を実験室で作り出さねばならないが、このとき多軸の運動シミュレータのような装置を製作すれば生体内の複雑な荷重条件を設定することが可能になる。しかし評価のためには多数の試料について長期的に運転させることが要求され相当に困難である。したがって生体内での荷重状況を検討して、インプラントの損傷に大きく影響する因子を抽出して単純な荷重条件を設定し、汎用の荷重試験機を使用して実験が出来るようにしなくてはならない。具体的には単純な繰返し圧縮試験などをモディファイし、通常は1自由度で多くとも2自由度に制限した試験系で実験を行うことになる。

(3) 繰返し数

耐久性を決めるのは材料の疲労現象であると考えられ、疲労には静的な負荷よりも繰返しの荷重、すなわち動的な負荷の影響が大きいことが知られていることから、ベンチテストではインプラントに繰返し荷重を負荷して耐久性を評価することになる。もちろん環境因子の影響が大きい場合には、それについての配慮も要求される。実験室での実験では24時間でも連続的に負荷することが出来るし、場合によっては荷重負荷の周波数を高く設定することが出来ることから加速試験が実現でき、生体内での10年間程度の使用を想定しての耐久性評価が可能になる。このとき荷重負荷を何回程度まで繰り返せば良いのかが問題である。実験としては1000万回ぐらいまでであれば実施可能であり、種々のガイドラインなどでも500万回あるいは1000万回といった回数を推奨することが多い。

ここで生体内の荷重の状況について考えてみると、概念的には大きな負荷は稀で、小さな負荷は頻度が高いように思われる。したがって荷重については、大負荷・低頻度、中負荷・中頻度、小負荷・高頻度といったように分類しても良いであろう。すると1000万回という繰返し負荷というのは、20年の期間を考えると1日で一千数百回になることから日常生活での比較的に中負荷で中頻度の荷重ということに該当するよう思われる。また一方では、一日一万歩と言うことから推論してこの1000万回は歩くといった低負荷高頻度であれば1000日分にしかならない。逆に過激な運動の一週間で千回ほどの高負荷低頻度であれば1000万回は200年弱分ととても長い期間に相当することになる。

繰返し数の設定は大変に難しく、具体的なデバイスを想定し臨床例での破損状況を検討しないと議論が出来ないものであるが、一週間で千回ほどの高負荷低頻度負荷を想定するのであれば20年分として100万回程度で十分である。1日で一千数百回程度の日常生活での比較的に中負荷で中頻度の荷重が破損の主因であると想定するのであれば、確かに500万回あるいは1000万回といった回数での実験になる。また低負荷高頻度の荷重での破損は周波数の加速が可能でない限り実施不可能なので、中負荷での耐久性試験などを参考にして破損の可能性について検討するしか方法がない。なおこのあたりの荷重と繰返し数については、後述の(5)2)における議論も参考にされたい。

(4) 組合せ荷重

生体内での荷重状況を模倣するようにベンチテストはデザインされるが、組合せ荷重が要求される場合には多軸の試験機が必要になり実施困難である。このような場合には一軸的な負荷について荷重方法を変化させながら順次負荷してやって代用することが考えられるが、これでは相当に危険側の評価になってしまう。なぜならば疲労損傷はき裂の進展と見做せるが、き裂の進展速度はき裂先端での応力状態に支配されるのに一軸的な荷重と同時の組合せ荷重とでは応力状態が全く異なり、したがってき裂進展速度も異なってしまうからである。

どうしても組合せ荷重の評価が必要なのであれば、一軸的な動的荷重にもう一軸の静的荷重を重畳する手法が考えられる。実際に一軸的な負荷の場合であってすら静的な引張荷重が動的な荷重に重ね合わせられると、き裂の進展が加速されることが知られている。これはき裂の先端が開口してき裂進展速度が増加するためであるが、このような現象を考え合わせると、経験された破損状況においてき裂の進展を推定し、このき裂先端における応力状態がもっとも厳しくなるように試験をデザインすべきである。

(5) 試料の数

力学試験であっても 0.2% 耐力のような静的試験では、一つの実験の実施により一つのデータが得られ、数回の実験より試料の平均値やばらつきも知ることが出来る。またこれらを利用して試料群の間で強度を統計学的に比較することも可能である。これに対して疲労試験のような耐久性試験においては規程の回数で実験が終了されることから、一つの実験の実施で得られるのは設定した実験条件の下で破壊したか破壊しないかというデータとなる。このような実験をむやみに繰り返しても実験値のばらつきはおろか平均値の算出さえ出来ない。また試料群の間について統計学的な根拠をもって比較することも出来ない。そこでこのような問題を解決するための手法として既に種々の方法が提案されている。現状で試料群間の厳密な比較を要求する段階ではないといった理由からガイドラインなどには含まれていないようであるが、方法自体は衆知のものである。

1) 疲労強度

疲労試験では荷重条件と繰返し回数を設定して実験を行い、試料が破壊する、しないの結果をもとに荷重-寿命曲線を作成する。この作成方法について、例えばねじ部品の JIS 規格¹⁾では次のように記載されている。

「S-N 曲線の傾斜部を決定するために、4 応力振幅段階で各 2 個ずつ (計 8 個) を用い、水平部を決定するために 6 個の供試体を用いて少数の供試体によるステアケース法を適用するので、少なくとも 14 個の供試体が試験に必要である。」

このステアケース法により、規程の繰返し数での疲労強度やそのばらつきを推定することが可能であり、またこれらの値を用いて、例えば疲労強度の 95% 信頼限界値²⁾を求めることが出来る。

疲労試験では可能な限り試料数を減らしたいが、もし疲労強度だけを知りたいのであれば、荷

重一寿命曲線の傾斜部のデータは不要である。また開発では試作などを繰り返しているわけなので、疲労強度の目安もあるはずである。したがって 6 個の試料数で上記のようなステアケース法にて実験を行って疲労強度を推定することは合理的である。

2) 大荷重の重畳が寿命に及ぼす影響の評価

荷重一寿命曲線の傾斜部についてガイドラインなどで言及された例はないが、場合によっては非常に重要な判断材料になる。というのも生体内では一定の繰り返し荷重が負荷されるわけではなく、いろいろな大きさの荷重が作用しているはずである。疲労強度を求めるために設定した荷重よりも実際には大きな荷重が作用するのであれば、ごく近似的な考え方ではあるがその影響を次のようにして推定することが出来る。

荷重 σ_i のもとで寿命が N_i であるならば、1 回の荷重負荷で生じる損傷は破損に要する損傷の $1/N_i$ であると見做せる。線形累積疲労損傷則（マイナー則）³⁾と呼ばれているこの仮定のもとでは、荷重 σ_i が n_i 回だけ繰り返されるならばそれによる損傷は完全破損への n_i/N_i の寄与比率となり、各荷重レベル i でのこのような完全破損への寄与比率の総和が 1 になった時点で最終破損が生じると推定できる。

荷重の大きさについてワーストケースの原則を適用すると、大きな荷重が頻回に作用する設定条件となり疲労強度的にインプラントが実現不可能になる可能性がある。このような場合にはまず中程度の荷重が頻回に作用するとして疲労強度を求め、大荷重については少数回しか作用しないとして上記の方法で耐久性への影響を評価して生体内での使用可能期間を担保する方法が妥当である。もちろん荷重一寿命曲線をこのように利用するのであれば曲線の傾斜部についても信頼のおけるものが必要となり、上記のように傾斜部だけで最低でも 8 個の試料数が要求される。

参考文献

1. 日本工業規格 JIS B 1081: 1997 (ISO 3800: 1993) ねじ部品一引張疲労試験一試験方法及び結果の評価
2. Lipson C, Sheath NJ. Engineering Experiments. McGraw-Hill. p.270-274.
3. 西谷弘信編. 疲労強度学. オーム社. p.231.

7. 脊椎インプラント評価法の標準化

日本大学 特任教授
堤 定美

脊椎インプラント評価法の標準化に関する国際的動向について概要を報告する。

(1) ISO での動き

国際標準化機構／外科用インプラント専門部会（ISO/TC150）の小委員会 SC5（Osteosynthesis and spinal devices）では作業部会 WG2（Spinal devices）を設けて、脊椎インプラントの規格案を審議している。（図 1）

これまで既に発行済みの ISO 規格は；

① **ISO 12189:2008 Implants for surgery – Mechanical testing of implantable spinal devices – Fatigue test method for spinal implant assemblies using an anterior support**

② **ISO 18192-1:2011 Implants for surgery – Wear of total intervertebral spinal disc prostheses – Part 1: Loading and displacement parameters for wear testing and corresponding environmental conditions for test**

③ **ISO 18192-2:2010 Implants for surgery – Wear of total intervertebral spinal disc prostheses – Part 2: Nucleus replacements**

などであり、WG1（Osteosynthesis devices）における総計 21 もの規格制定数に比べると、これまでやや低調な動向であった。しかし、この数年は活発に推移しており、2013 年 9 月の London 総会での議事録によると；

休止していた④ **ISO/TR 13077-1, Implants for surgery – Flexibility testing of spinal segments – Part 1: Hybrid protocol**が再始動することになった。

また、future work として、⑤ **Minimal performance requirements for spinal constructs**が提案され、さらに、⑥ an ad hoc project team to draft new work item proposals for **spinal cages and pedicle screws**が作られた。⑦ **wear testing of spinal devices**に関して ISO/TC 150/SC 4（Bone and joint replacement）との連絡係（Liaison Officer）として小委員長を指名している。

将来への検討業務事項として；

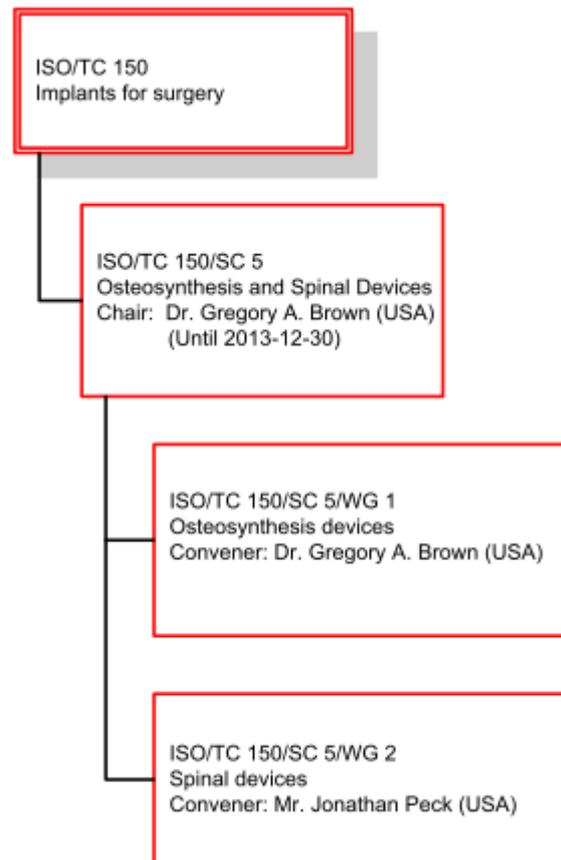


図 1 ISO/TC150/SC5 の組織構造

⑧ **Impingement testing of artificial spinal disks** が採り上げられ、椎間板形成術における impingement testing に関する規格は未だないが、FDA で使用されている試験法などを調査して、新規事業提案とするように準備を進めることになった。

⑨ **An extrusion test for spinal cages** については、現在 ASTM でも審議中であり、これも調査を始めることになった

(2) ASTM での動き

米国材料試験協会 (ASTM: American Society for Testing and Materials) での専門委員会 Committee F04 (Medical and Surgical Materials and Devices) の中に小委員会 Subcommittee F04.25 (Spinal Devices) が設けられ、活発な標準化活動を行っている。

現在、効力を有している規格は以下の 13 件にのぼる ;

- ① **F1582-98(2011) Standard Terminology Relating to Spinal Implants**
- ② **F1717-13 Standard Test Methods for Spinal Implant Constructs in a Vertebrectomy Model**
- ③ **F1798-13 Standard Test Method for Evaluating the Static and Fatigue Properties of Interconnection Mechanisms and Subassemblies Used in Spinal Arthrodesis Implants**
- ④ **F2077-11 Test Methods For Intervertebral Body Fusion Devices**
- ⑤ **F2193-02(2007) Standard Specifications and Test Methods for Components Used in the Surgical Fixation of the Spinal Skeletal System**
- ⑥ **F2267-04(2011) Standard Test Method for Measuring Load Induced Subsidence of Intervertebral Body Fusion Device Under Static Axial Compression**
- ⑦ **F2346-05(2011) Standard Test Methods for Static and Dynamic Characterization of Spinal Artificial Discs**
- ⑧ **F2423-11 Standard Guide for Functional, Kinematic, and Wear Assessment of Total Disc Prostheses**
- ⑨ **F2624-12 Standard Test Method for Static, Dynamic, and Wear Assessment of Extra-Discal Single Level Spinal Constructs**
- ⑩ **F2694-07(2013) Standard Practice for Functional and Wear Evaluation of Motion-Preserving Lumbar Total Facet Prostheses**

⑪ F2706-08 Standard Test Methods for Occipital-Cervical and Occipital-Cervical-Thoracic Spinal Implant Constructs in a Vertebroctomy Model

⑫ F2789-10 Standard Guide for Mechanical and Functional Characterization of Nucleus Devices

⑬ F2790-10 Standard Practice for Static and Dynamic Characterization of Motion Preserving Lumbar Total Facet Prostheses

現在、審議中の新提案は以下の 8 件である；

⑭ WK45142 New Practice for Mechanical Characterization of Spinous Process Plates

⑮ WK39467 New Practice for Dynamic load verification of medical device test systems.

⑯ WK28841 New Test Methods for Durability testing of non-articulating intervertebral disc prostheses

⑰ WK30925 New Test Method for Wear Assessment of Articulating Total Disc Prostheses

⑱ WK39085 New Test Method for In Vitro Comparison of Bone Implant Interface for Spinal Implants

⑲ WK33006 New Guide for Impingement Testing of Lumbar Total Disc Prostheses

⑳ WK33008 New Guide for the mechanical characterization of cervical and lumbar total disc prostheses

㉑ WK34549 New Test Methods for Intervertebral Body Fusion Devices with Integrated Fixation Components

(3) 疲労試験など力学評価の実試験と数値試験 (FEA: Finite Element Analysis)

以上に見るように規格の内容には、実際の脊椎インプラントを用いた力学的評価試験が要求されている。中でも疲労試験においては 1000 万回の繰り返し試験が要求されており、その実施には多大なる時間と労力が消費され、高価な実験となっている。効率化を求める加速試験は、被実験材料への温度上昇の影響などが懸念され、1 Hz 以上の実験の高速化は制限されている。長時間の実験は試料のみならず試験機器に対しても疲労を促す過酷な影響をもたらしかねない。しかも、新製品の開発過程において、たとえ少しの設計変更でも全て実疲労試験を実施して評価しなければならないのでは、必要な費用と時間は無駄で効率は低い。

そこで、一般工業製品の開発過程においては実試験に代えて、コンピュータによる数値実験が多用されているように、医療機器においても力学的評価のために数値実験の代表としての有限要素解析 (FEA) が利用されるようになってきた。FEA は実試験での試料の固定条件、荷重条件、および変位・作動条件などの設定が容易ではない場合に比較的容易に適用できる利点がある。従って、ステントのように実試験が困難な評価に FEA を実施する規格がある (**ASTM F2514-08: Standard Guide for Finite Element Analysis (FEA) of Metallic Vascular Stents Subjected to Uniform Radial Loading**)。ASTM と日本との共同プロジェクトとして数年前から人工股関節システムの疲労強度を推定する FEA の適用を目的とする規格案を作成する努力を続けてきたが、主として FDA に所属する委員長の強い意向によって、最終的に疲労寿命の推定を除外する静的・弾性応力解析に限定した FEA 規格が昨年制定された：**ASTM F2996-13 : Standard Practice for Finite Element Analysis (FEA) of Non-Modular Metallic Orthopaedic Hip Femoral Stems**。

日本から ISO/TC150/SC4 へ同様の FEA による人工股関節システムの疲労強度評価の規格提案を行って、国際投票で多くの国の賛成票を得たが、FDA などアメリカなどの反対が強く、現在、中断している。医療機器以外の分野での FEA の適用規格を調査すると、以下のように多くの国際規格において、単なる弾性解析のような基本的な適用ではなくアンダーラインで示すように広範囲の高度な力学的現象を解析するための規格が存在する；

- ① **ISO 7905-2:1995: Plain bearings - Bearing fatigue - Part 2: Test with a cylindrical specimen of a metallic bearing material**
- ② **BS ISO 18437-5:2011: Mechanical vibration and shock. Characterization of the dynamic mechanical properties of visco-elastic materials. Poisson ratio based on comparison between measurements and finite element analysis (ISO-British Standard)**
- ③ **ISO 22889:2013: Metallic materials - Method of test for the determination of resistance to stable crack extension using specimens of low constraint**
- ④ **BS EN ISO 26203-1:2010: Metallic materials. Tensile testing at high strain rates. Elastic-bar-type systems (British Standard)**
- ⑤ **DIN EN 14869-1:2011: Structural adhesives - Determination of shear behaviour of structural bonds - Part 1: Torsion test method using butt-bonded hollow cylinders (ISO 11003-1:2001, modified); German version EN 14869-1:2011 (Foreign Standard)**

このような FEA の適用の広がり、近い将来、医療機器においても到来すると期待される。現に、韓国 FDA では既に FEA を導入 (脊椎後方可動性固定材の物理的・機械的特性評価のガイドライン 11-1470000-002648-01) しているようである。

VI 資料

脊椎インプラント関連文書

(1) 厚生労働省通知

1. 平成21年3月6日付け 薬食機発第0306007号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「脊椎内固定器具の審査ガイドラインについて」
2. 平成21年3月6日付け 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡「脊椎内固定器具の審査ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)」

(2) FDA ガイダンス

1. Guidance for Industry and FDA Staff: Spinal System 510(k)s (May 3, 2004)
2. Guidance for Industry and/or FDA Staff: Guidance Document for the Preparation of IDEs for Spinal Systems (January 13, 2000)
3. Guidance for Industry and FDA Staff: Preparation and Review of Investigational Device Exemption Applications (IDEs) for Total Artificial Discs (April 11, 2008)
4. Guidance for Industry and FDA Staff: Class II Special Controls Guidance Document: Intervertebral Body Fusion Device (June 12, 2007)
5. Guidance for Industry and FDA Staff - Clinical Trial Considerations: Vertebral Augmentation Devices to Treat Spinal Insufficiency Fractures (October 24, 2004)

(3) JIS 規格

該当なし。

(4) ISO 規格 (ISO TC150 SC5 Osteosynthesis and spinal devices)

1. ISO 12189:2008 Implants for surgery -- Mechanical testing of implantable spinal devices -- Fatigue test method for spinal implant assemblies using an anterior support
2. ISO 18192-1:2011 Implants for surgery -- Wear of total intervertebral spinal disc prostheses -- Part 1: Loading and displacement parameters for wear testing and corresponding environmental conditions for test
3. ISO 18192-2:2010 Implants for surgery -- Wear of total intervertebral spinal disc prostheses -- Part 2: Nucleus replacements

- (5) ASTM 規格 (F04.25 Spinal Devices)
1. F1582-98(2011) Standard Terminology Relating to Spinal Implants
 2. F1717-13 Standard Test Methods for Spinal Implant Constructs in a Vertebrectomy Model
 3. F1798-97(2008) Standard Guide for Evaluating the Static and Fatigue Properties of Interconnection Mechanisms and Subassemblies Used in Spinal Arthrodesis Implants
 4. F2077-11 Test Methods For Intervertebral Body Fusion Devices
 5. F2193-02(2007) Standard Specifications and Test Methods for Components Used in the Surgical Fixation of the Spinal Skeletal System
 6. F2267-04(2011) Standard Test Method for Measuring Load Induced Subsidence of Intervertebral Body Fusion Device Under Static Axial Compression
 7. F2346-05(2011) Standard Test Methods for Static and Dynamic Characterization of Spinal Artificial Discs
 8. F2423-11 Standard Guide for Functional, Kinematic, and Wear Assessment of Total Disc Prostheses
 9. F2624-12 Standard Test Method for Static, Dynamic, and Wear Assessment of Extra-Discal Single Level Spinal Constructs
 10. F2694-07(2013) Standard Practice for Functional and Wear Evaluation of Motion-Preserving Lumbar Total Facet Prostheses
 11. F2706-08 Standard Test Methods for Occipital-Cervical and Occipital-Cervical-Thoracic Spinal Implant Constructs in a Vertebrectomy Model
 12. F2789-10 Standard Guide for Mechanical and Functional Characterization of Nucleus Devices
 13. F2790-10 Standard Practice for Static and Dynamic Characterization of Motion Preserving Lumbar Total Facet Prostheses

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室長

脊椎内固定器具の審査ガイドラインについて

医療機器の承認申請に際し添付すべき資料については、平成17年2月16日付け薬食機発第0216001号審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」により取り扱ってきたところである。

今般、脊椎内固定器具の承認申請に際し添付すべき資料の作成の効率化とともに審査の迅速化に資するため、添付のとおり審査ガイドラインをとりまとめたので、下記事項に留意の上、承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係企業に対し指導方御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを各地方厚生局長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、在日米国商工会議所医療機器・I V D小委員会委員長、欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長及び薬事法登録認証機関協議会代表幹事あて送付することとしている。

記

1. 本審査ガイドラインは、承認申請に際し添付すべき資料の作成の効率化とともに審査の迅速化に資するため、規定する適用範囲に示す医療機器について、必要な評価項目等を示すものであること。
2. 本審査ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づき審査の考え方について示したものであり、今後の科学技術の進歩等に応じて随時見直され、改訂されるべきものであること。

脊椎内固定器具審査ガイドライン

1. 適用範囲

本審査ガイドラインの適用範囲は、薬事法第2条第5項から第7項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器（平成16年厚生労働省告示第298号）別表第1の以下の機器のうち、2. 技術評価ガイドライン2.2項に定義する構成品を組み合わせ使用するものとする。

第604号 脊椎内固定器具（JMDNコード：37272003）

2. 技術評価ガイドライン

適用範囲に該当する医療機器については、別紙1の技術評価ガイドラインを参考として評価すること。評価項目の一部を省略する場合や別の評価方法を用いる場合には、その妥当性を説明すること。

本ガイドラインでは、評価に当たって用いる規格または基準を限定するものではなく、本ガイドラインで引用する規格と同等又はそれ以上の規格等を用いて評価を行うことは差し支えないこと。その場合、使用した規格等の妥当性を説明すること。

なお、適用範囲に該当する機器であっても既に承認を受けた医療機器と比較して構造・原理、原材料、品目仕様、使用方法、製造方法のいずれかに新規性がある場合には、その新規性について適切な評価を行い、品質、有効性及び安全性の評価に関し必要な資料を提出すること。

3. 基本要件への適合性

別紙2に示す基本要件適合性チェックリストに基づいて、基本要件への適合性を説明すること。

1. 引用規格

本技術評価ガイドラインは、以下の規格又は基準、ガイダンス（以下、「規格等」という。）を引用する。

1.1 非能動型外科用埋込み型機器の規格等

1.1.1 ISO 14630 Non-active surgical implants -General requirements

1.2 物理学的要求事項の試験方法の規格等

1.2.1 ASTM F1717 Standard Test Methods for Spinal Implant Constructs in a Vertebrectomy Model

1.2.2 ASTM F1798 Standard Guide for Evaluating the Static and Fatigue Properties of Interconnection Mechanisms and Subassemblies Used in Spinal Arthrodesis Implants

1.3 生物学的安全性

1.3.1 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」

1.3.2 JIS T 0993-1 医療機器の生物学的評価-第 1 部：評価及び試験

1.3.3 ISO 10993-1~18 Biological evaluation of medical devices- part1-18

1.4 原材料

1.4.1 JIS H 4600 チタン及びチタン合金の板及び条

1.4.2 JIS H 4650 チタン及びチタン合金の棒

1.4.3 ISO 5832-2 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 2: Unalloyed titanium

1.4.4 ASTM F67 Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications (UNS R50250, UNS R50400, UNS R50550, UNS R50700)

1.4.5 ISO 5832-3 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy

1.4.6 ASTM F136 Standard Specification for Wrought Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56401)

1.4.7 ASTM F1108 Standard Specification for Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium Alloy Castings for Surgical Implants (UNS R56406)

1.4.8 ASTM F1472 Standard Specification for Wrought Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56400)

1.4.9 ISO 5832-11 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 11: Wrought titanium 6-aluminium 7-niobium alloy

1.4.10 JIS G 4303 ステンレス鋼棒

1.4.11 JIS G 4305 冷間圧延ステンレス鋼板及び鋼帯

1.4.12 ISO 5832-1 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 1: Wrought stainless steel

1.4.13 ASTM F138 Standard Specification for Wrought 18 Chromium-14 Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S31673)

1.4.14 ISO 5832-9 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 9: Wrought high nitrogen

stainless steel

1.4.15 ASTM F1314 Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened 22 Chromium-13 Nickel-5 Manganese-2.5 Molybdenum Stainless Steel Alloy Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S20910)

1.4.16 ASTM F562 Standard Specification for Wrought 35 Cobalt-35 Nickel-20 Chromium-10 Molybdenum Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R30035)

1.5 滅菌

1.5.1 平成 17 年 3 月 30 日付け薬食監麻発第 0330001 号「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理 (GMP/QMS) に係る省令及び告示の制定及び改廃について」第 4 章 機器・体外診 QMS 省令 第 4 滅菌バリデーション基準

1.5.2 平成 19 年 6 月 12 日付け薬食機発第 0612005 号「医療機器の放射線滅菌の滅菌線量設定の根拠に関する基準について」、平成 19 年 6 月 12 日薬食監麻発第 0612008 号「医療機器の放射線滅菌バリデーションガイドラインの取扱いについて」

1.5.3 平成 10 年 3 月 31 日付け医薬審第 353 号「エチレンオキサイドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値の取扱いについて」

1.5.4 ISO 10993-7 Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals

2. 定義

2.1 本技術評価ガイドラインで用いられる用語の定義は、ASTM F1582 及び ISO 14630 を参照する。

2.2 本技術評価ガイドラインで用いられる構成品の名称の定義は、以下のとおりとする。

2.3 脊椎固定用構成品

脊椎固定用構成品は機械的安全性強度への関与に応じて以下に区分する。

2.4 基本構成部品

2.4.1 脊椎ロッド

脊椎を一定の形状に固定保持することを目的に使用する。脊椎ロッド以外の脊椎固定用材料と組み合わせて使用する。

2.4.2 脊椎プレート

主として、脊椎を固定保持することを目的に使用する。脊椎スクリューと併用する。

2.4.3 脊椎スクリュー (固定型)

脊椎ロッド、脊椎プレート又は脊椎コネクタを脊椎に固定することを目的に使用する。スクリュー本体に可動・可変部の機能がないものとする。

2.4.4 脊椎スクリュー (可動型)

脊椎ロッド、脊椎プレート又は脊椎コネクタを脊椎に固定することを目的に使用する。スクリュー本体に可動・可変部の機能があるものとする。

2.5 補強・機能調整部品

2.5.1 椎体フック

脊椎ロッドを挿入又は単独で脊椎に掛けることを目的に使用する。

2.5.2 脊椎コネクタ

複数の脊椎ロッドを直線上に連結すること又は脊椎ロッドと椎体フック又は脊椎スクリュー又はケーブルを連結することを目的に使用する。

2.5.3 トランスバース固定器

複数の脊椎ロッド、複数の脊椎プレート又は複数の脊椎スクリューをそれぞれ並列に連結し固定する目的で使用する。

2.5.4 椎体ステーブル

棘状の形状を有しており、先端を椎体に刺入して使用する。

2.5.5 複合機能材料

上記部品を組合せた U 字型脊椎ロッド、レクタングル型脊椎ロッド、脊椎ロッド脊椎プレート、トランスバース固定器椎体フック等を含むものとする。

2.5.6 付属品

上記各材料には、他の材料と組み合わせるための付属品を含むものとする。

2.6 形状特定部品

2.6.1 椎体ワッシャー

脊椎スクリューと併用される脊椎固定用専用の材料である。中央部に孔を有し脊椎スクリューと併用して使用する。

2.6.2 承認範囲部品

既にガイドラインの品目仕様を適用して承認された機器の寸法範囲の構成品。

2.7 システムの定義は、以下のとおりとする。

2.7.1 頸椎前方システム：頸椎前方固定術に使用することを目的とした脊椎固定システムの総称。

2.7.2 頸椎後方システム：頸椎後方固定術（後頭骨から上位胸椎間）に使用することを目的とした脊椎固定システムの総称。

2.7.3 非頸椎前方システム：胸椎及び/又は腰椎の前方固定術に使用することを目的とした脊椎固定システムの総称。

2.7.4 非頸椎後方システム：非頸椎後方固定術（胸椎から仙椎及び/又は腸骨間）に使用することを目的とした脊椎固定システムの総称。

3. 使用目的、効能又は効果

使用目的、効能又は効果は「脊椎の一時的な固定、支持又はアライメント補正を目的に使用する」とする。

4. 製品への要求事項

品目仕様は、原則として 4.2 項、4.3.1 項、5.1 項（滅菌製品に限る）とする。ただし、製品の使用目的、使用状況に応じて品目仕様を設定できるものとする。これらの場合、性能評価に実施した試験のうち品目仕様に設定しないものは、その妥当性を説明すること。

技術ガイドラインに従って申請する場合は、以下の項目について評価する。ただし、既にある科学的根拠等によって製品が評価できる場合は、該当する根拠資料を示すことで試験の実施を省略できるものとする。

既承認前例材料及び別表に示す規格材料は、4.1 項及び 4.2 項について改めて試験実施・評価の必要がない原材料である。

4.1 物理的、化学的特性

公的原材料規格のない又は脊椎適用承認前例のない原材料については、当該原材料の物理的、化学的特性について評価する。

4.2 生物学的安全性

平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」を参考に、JIS T 0993-1 又は ISO 10993-1 に準拠して評価する。

4.3 機械的安全性

システムの新規申請は、4.3.1 項及び4.3.2 項に従って評価する。

単品申請及びシステムに構成品を追加、変更する場合は、2.4 項、2.5 項、2.6 項の区分に応じて評価する。

2.4 項、2.5 項の構成品は、4.3.1 項及び4.3.2 項又は4.3.3 項に従って評価する。

2.6 項の構成品は、原材料に変更がなければ改めて評価の必要がない構成品である。

各項目の評価は、科学的根拠に基づき設計検証用に設定した値を満たす、又は類似医療機器と同等以上の場合に適合とする。

試験構成品、試験検体数、負荷荷重は、科学的根拠に基づいて選定又は設定する。

4.3.1 動的圧縮曲げ試験

本試験は、ASTM F 1717 に準拠して動的圧縮曲げ試験を行うとき、原則として2 検体がいずれも5,000,000 サイクルに耐える荷重を評価する。

4.3.2 静的ねじり試験

本試験は、ASTM F 1717 に準拠して静的ねじり試験を行うとき、原則として5 検体の降伏トルクの平均値を評価する。

4.3.3 接続強度試験

ASTM F1798 等によって構成品の接続強度に関して実施する。

本試験は、押し出し強度、ねじり負荷、接続部疲労強度の3 項目のうち、適切な項目を選択して評価する。

4.3.4 補完試験

4.3.1～4.3.3 による試験に加えて製品の特徴部分の機械的安全性を担保する必要がある場合に試験を追加して評価する。

5. 滅菌に関する要求事項

滅菌済で供給される場合は、以下の事項を満たすものとする。

5.1 無菌性

滅菌品はSAL 10^{-6} を担保していることを確認する。

5.2 残留エチレンオキシドガス

エチレンオキシドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値は、ISO 10993-7 に規定された基準値を超えないものとする。又は平成10年3月31日付け発医薬審第353号「エチレンオキシドガス滅菌における残留ガス濃度の限度値の取扱いについて」も参考とするものとする。

5.3 包装

5.3.1 一次包装

一次包装は、使用前に容易に破損及びピンホールを生ずるおそれがなく、微生物の侵入を防止することができ、通常取り扱い、輸送、保管中に製品を適切に保護できるものとする。

5.3.2 二次包装

二次包装は、取扱い、輸送又は保管中に製品及び一次包装を適切に保護できるものとする。

6. 提供情報の要求事項

6.1 表示

平成17年3月31日付け薬食監麻発第0331008号「改正薬事法における医薬品等の表示の取扱いについて」、及び平成20年3月28日付け医政経発第0328003号「医療機器等へのバーコード表

示の実施について」に基づいて表示する。

6.2. 添付文書

平成 17 年 3 月 10 日付け薬食安発第 0310001 号「医療機器の添付文書の記載要領について」、平成 17 年 3 月 10 日付け薬食安発第 0310003 号「医療機器の添付文書の記載要領について」、並びに平成 17 年 3 月 10 日付け薬食安発第 0310004 号「医療機器の添付文書の使用上の注意記載要領について」に基づき作成した添付文書を製品に添付する。

附属書（参考）

参考規格

（非能動型外科用埋込み型機器の規格等）

ISO 14602 Non-active surgical implants -Implants for Osteosynthesis-Particular requirements
FDA Guidance for Spinal System 510(k)

（物理学的要求事項の試験方法の規格等）

ASTM E8 Standard Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials
ASTM F543 Standard Specification and Test Methods for Metallic Medical Bone Screws

（原材料）

JIS T 7401-1 外科インプラント用チタン材料—第 1 部
JIS T 7401-2 外科インプラント用チタン材料—第 2 部
JIS T 7401-5 外科インプラント用チタン材料—第 5 部
ASTM F1295 Standard Specification for Wrought Titanium-6 Aluminum-7 Niobium Alloy for Surgical Implant Applications
JIS T 7403-1 外科インプラント用鉄基合金—第 1 部
JIS T 7403-2 外科インプラント用鉄基合金—第 2 部
ASTM F139 Standard Specification for Wrought-18 Chromium-14Nickel-2.5Molybdenum Stainless Steel Sheet and Strip for Surgical Implants
ASTM F899 Standard Specification for Wrought Stainless Steels for Surgical Instruments
ASTM F1350 Standard Specification for Wrought 18 Chromium-14 Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Surgical Fixation Wire (UNS S31673)
ASTM F1586 Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened 21 Chromium-10 Nickel-3 Manganese-2.5 Molybdenum Stainless Steel Bar for Surgical Implants (UNS S31675)
ASTM F2229 Standard Specification for Wrought, Nitrogen Strengthened 23 Manganese-21 Chromium-1 Molybdenum Low-Nickel Stainless Steel Alloy Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S29108)

（滅菌）

平成 9 年 3 月 31 日付け薬機第 60 号「医療用具の放射線滅菌の滅菌線量設定の根拠に関する基準について」
平成 19 年 6 月 12 日付け薬食機発第 0612005 号「医療機器の放射線滅菌の滅菌線量設定の根拠に関する基準について」
平成 19 年 6 月 12 日付け薬食監麻発第 0612008 号「医療機器の放射線滅菌バリデーションガイドラインの取扱いについて」

（品質管理等）

ISO 13485, Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes
平成 16 年 12 月 17 日付け厚生労働省令第 169 号「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」
JIS T 14971 : 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用

別表

脊椎内固定器具として使用が確認された規格材料

原材料	原材料規格
チタン	<ul style="list-style-type: none"> • JIS H4600 チタン及びチタン合金の板及び条 • JIS H4650 チタン及びチタン合金の棒 • ISO 5832-2 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 2: Unalloyed titanium • ASTM F67 Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications (UNS R50250, UNS R50400, UNS R50550, UNS R50700)
チタン合金	<ul style="list-style-type: none"> • ISO 5832-3 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy • ISO 5832-11 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 11: Wrought titanium 6-aluminium 7-niobium alloy • ASTM F136 Standard Specification for Wrought Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56401) • ASTM F1108 Standard Specification for Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium Alloy Castings for Surgical Implants (UNS R56406) • ASTM F1472 Standard Specification for Wrought Titanium -6Aluminum -4Vanadium Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56400)
鉄基合金	<ul style="list-style-type: none"> • JIS G4303 ステンレス鋼棒 • JIS G4305 冷間圧延ステンレス鋼板及び鋼帯 • ISO 5832-1 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 1: Wrought stainless steel • ISO 5832-9 Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 9: Wrought high nitrogen stainless steel • ASTM F138 Standard Specification for Wrought 18 Chromium-14 Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S31673) • ASTM F1314 Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened 22 Chromium - 13 Nickel - 5 Manganese - 2.5 Molybdenum Stainless Steel Alloy Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S20910)
コバルトクロム合金	<ul style="list-style-type: none"> • ASTM F562 Standard Specification for Wrought 35 Cobalt-35 Nickel-20 Chromium-10 Molybdenum Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R30035)

別紙 2

基本要件適合性チェックリスト（脊椎内固定器具審査ガイドライン）

第一章 一般的要求事項

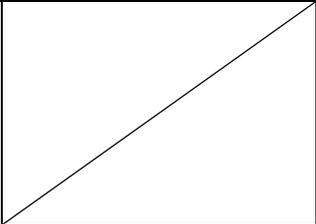
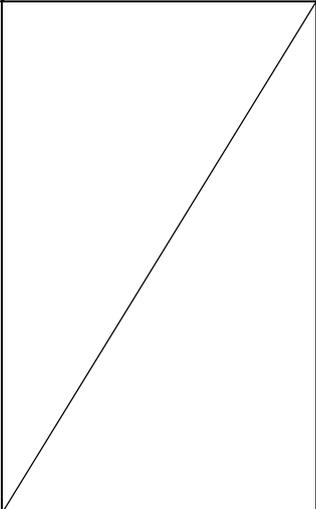
基本要件	当該機器への 適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
<p>（設計）</p> <p>第1条 医療機器（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。以下同じ。）は、当該医療機器の意図された使用条件及び用途に従い、また、必要に応じ、技術知識及び経験を有し、並びに教育訓練を受けた意図された使用者によって適正に使用された場合において、患者の臨床状態及び安全を損なわないよう、使用者及び第三者（医療機器の使用にあたって第三者の安全や健康に影響を及ぼす場合に限る。）の安全や健康を害すことがないよう、並びに使用の際に発生する危険性の程度が、その使用によって患者の得られる有用性に比して許容できる範囲内にあり、高水準の健康及び安全の確保が可能なように設計及び製造されていなければならない。</p>	適用	<p>要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。</p> <p>認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p>	<p>医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令 第169号）</p> <p>JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用</p>
<p>（リスクマネジメント）</p> <p>第2条 医療機器の設計及び製造に係る製造販売業者又は製造業者（以下「製造販売業者等」という。）は、最新の技術に立脚して医療機器の安全性を確保しなければならない。危険性の低減が要求される場合、製造販売業者等は各危害についての残存する危険性が許容される範囲内にあると判断されるように危険性を管理しなければならない。この場合において、製造販売業者等は次の各号に掲げる事項を当該各号の順序に従い、危険性の管理に適用しなければならない。</p> <p>一 既知又は予見し得る危害を識別し、意図された使用方法及び予測し得る誤使用に起因する危険性を評価すること。</p> <p>二 前号により評価された危険性を本質的な安全設計及び製造を通じて、合理的に実行可能な限り除去すること。</p> <p>三 前号に基づく危険性の除去を行った後に残存する危険性を適切な防護手段（警報装置を含む。）により、実行可能な限り低減すること。</p> <p>四 第二号に基づく危険性の除去を行った後に残存する危険性を示すこと。</p>	適用	<p>認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p>	<p>JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用</p>
<p>（医療機器の性能及び機能）</p> <p>第3条 医療機器は、製造販売業者等の意図する性能を発揮できなければならない。医療機器としての機能を発揮できるように設計、製造及び包装されなければならない。</p>	適用	<p>要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。</p>	<p>医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令 第169号）</p>

基本要件	当該機器への 適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
<p>(製品の寿命)</p> <p>第4条 製造販売業者等が設定した医療機器の製品の寿命の範囲内において当該医療機器が製造販売業者等の指示に従って、通常の使用条件下において発生しうる負荷を受け、かつ、製造販売業者等の指示に従って適切に保守された場合に、医療機器の特性及び性能は、患者又は使用者若しくは第三者の健康及び安全を脅かす有害な影響を与える程度に劣化等による悪影響を受けるものであってはならない。</p>	適用	<p>要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。</p> <p>認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p>	<p>医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令 第169号)</p> <p>JIS T 14971: 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用</p>
<p>(輸送及び保管等)</p> <p>第5条 医療機器は、製造販売業者等の指示及び情報に従った条件の下で輸送及び保管され、かつ意図された使用方法で使用された場合において、その特性及び性能が低下しないよう設計、製造及び包装されていなければならない。</p>	適用	<p>要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。</p> <p>認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p>	<p>医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令 第169号)</p> <p>JIS T 14971: 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用</p>
<p>(医療機器の有効性)</p> <p>第6条 医療機器の意図された有効性は、起こりうる不具合を上回るものでなければならない。</p>	適用	<p>認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p> <p>当該機器に適用される認知されたガイドラインに従い、該当する項目に適合することを示す。</p>	<p>JIS T 14971: 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用</p> <p>脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 4項 製品への要求事項</p>

第二章 設計及び製造要求事項

基本要件	当該機器への適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
(医療機器の化学的特性等)			
第7条 医療機器は、前章の要件を満たすほか、使用材料の選定について、必要に応じ、次の各号に掲げる事項について注意が払われた上で、設計及び製造されていなければならない。 一 毒性及び可燃性	適用	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用
二 使用材料と生体組織、細胞、体液及び検体との間の適合性	適用	当該機器に適用される認知されたガイドラインに従い、該当する項目に適合することを示す。	脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 4.2項 生物学的安全性
三 硬度、摩耗及び疲労度等	適用	当該機器に適用される認知されたガイドラインに従い、該当する項目に適合することを示す。	脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 4.3項 機械的安全性
2 医療機器は、その使用目的に応じ、当該医療機器の輸送、保管及び使用に携わる者及び患者に対して汚染物質及び残留物質（以下「汚染物質等」という。）が及ぼす危険性を最小限に抑えるように設計、製造及び包装されていなければならない。また、汚染物質等に接触する生体組織、接触時間及び接触頻度について注意が払われていなければならない。	適用	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。 当該機器に適用される認知されたガイドラインに従い、該当する項目に適合することを示す。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用 脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 5.項 滅菌に関する要求事項
3 医療機器は、通常の使用手順の中で当該医療機器と同時に使用される各種材料、物質又はガスと安全に併用できるよう設計及び製造されていなければならない。また、医療機器の用途が医薬品の投与である場合、当該医療機器は、当該医薬品の承認内容及び関連する基準に照らして適切な投与が可能であり、その用途に沿って当該医療機器の性能が維持されるよう、設計及び製造されていなければならない。	適用 不適用	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。 医薬品の投与を意図した機器ではない。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用
4 医療機器がある物質を必須な要素として含有し、当該物質が単独で用いられる場合に医薬品に該当し、かつ、当該医療機器の性能を補助する目的で人体に作用を及ぼす場合、当該物質の安全性、品質及び有効性は、当該医療機器の使用目的に照らし、適正に検証されなければならない。	不適用	医薬品を含有する医療機器ではない。	
5 医療機器は、当該医療機器から溶出又は漏出する物質が及ぼす危険性が合理的に実行可能な限り、適切に低減するよう設計及び製造されていなければならない。	適用	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用

基本要件	当該機器への 適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
<p>6 医療機器は、合理的に実行可能な限り、当該医療機器自体及びその目的とする使用環境に照らして、偶発的にある種の物質がその医療機器へ侵入する危険性又はその医療機器から浸出することにより発生する危険性を、適切に低減できるよう設計及び製造されていなければならない。</p>	<p>適用</p>	<p>認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p>	<p>JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用</p>

基本要件	当該機器への 適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
(微生物汚染等の防止)			
<p>第8条 医療機器及び当該医療機器の製造工程は、患者、使用者及び第三者（医療機器の使用にあたって第三者に対する感染の危険性がある場合に限る。）に対する感染の危険性がある場合、これらの危険性を、合理的に実行可能な限り、適切に除去又は軽減するよう、次の各号を考慮して設計されていなければならない。</p> <p>一 取扱いを容易にすること。</p> <p>二 必要に応じ、使用中の医療機器からの微生物漏出又は曝露を、合理的に実行可能な限り、適切に軽減すること。</p> <p>三 必要に応じ、患者、使用者及び第三者による医療機器又は検体への微生物汚染を防止すること。</p>	<p>適用</p> <p>不適用</p> <p>適用</p>	<p>要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。</p> <p>一般的に感染及び微生物感染に関するリスクがある機器ではない。</p> <p>要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。</p>	<p>医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第169号）</p> <p>医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第169号）</p>
<p>2 医療機器に生物由来の物質が組み込まれている場合、適切な入手先、ドナー及び物質を選択し、妥当性が確認されている不活性化、保全、試験及び制御手順により、感染に関する危険性を、合理的かつ適切な方法で低減しなければならない。</p>	<p>不適用</p>	<p>生物由来の物質を含有する機器ではない。</p>	
<p>3 医療機器に組み込まれた非ヒト由来の組織、細胞及び物質（以下「非ヒト由来組織等」という。）は、当該非ヒト由来組織等の使用目的に応じて獣医学的に管理及び監視された動物から採取されなければならない。製造販売業者等は、非ヒト由来組織等を採取した動物の原産地に関する情報を保持し、非ヒト由来組織等の処理、保存、試験及び取扱いにおいて最高の安全性を確保し、かつ、ウイルスその他の感染性病原体対策のため、妥当性が確認されている方法を用いて、当該医療機器の製造工程においてそれらの除去又は不活性化を図ることにより安全性を確保しなければならない。</p>	<p>不適用</p>	<p>非ヒト由来の組織、細胞及び物質を含有する機器ではない。</p>	

基本要件	当該機器への 適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
<p>4 医療機器に組み込まれたヒト由来の組織、細胞及び物質（以下「ヒト由来組織等」という。）は、適切な入手先から入手されたものでなければならない。製造販売業者等は、ドナー又はヒト由来の物質の選択、ヒト由来組織等の処理、保存、試験及び取扱いにおいて最高の安全性を確保し、かつ、ウイルスその他の感染性病原体対策のため、妥当性が確認されている方法を用いて、当該医療機器の製造工程においてそれらの除去又は不活性化を図り、安全性を確保しなければならない。</p>	不適用	ヒト由来の組織、細胞及び物質を含有する機器ではない。	
<p>5 特別な微生物学的状態にあることを表示した医療機器は、販売時及び製造販売業者等により指示された条件で輸送及び保管する時に当該医療機器の特別な微生物学的状態を維持できるように設計、製造及び包装されていなければならない。</p>	不適用	特別な微生物学的な状態にある機器ではない。	
<p>6 滅菌状態で出荷される医療機器は、再使用が不可能である包装がなされるよう設計及び製造されなければならない。当該医療機器の包装は適切な手順に従って、包装の破損又は開封がなされない限り、販売された時点で無菌であり、製造販売業者によって指示された輸送及び保管条件の下で無菌状態が維持され、かつ、再使用が不可能であるようにされてなければならない。</p>	適用（申請品が該当する場合）	<p>認知された基準に適合し、製品を滅菌状態で保持することを示す。</p> <p>当該機器に適用される認知されたガイドラインの該当する項目に適合することを示す。</p>	<p>薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について（平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号）第4章第4 滅菌バリデーション基準</p> <p>脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 5 項 滅菌に関する要求事項</p>
<p>7 滅菌又は特別な微生物学的状態にあることを表示した医療機器は、妥当性が確認されている適切な方法により滅菌又は特別な微生物学的状態にするための処理が行われた上で製造され、必要に応じて滅菌されていなければならない。</p>	適用（申請品が該当する場合）	<p>認知された基準に適合し、製品を滅菌状態で保持することを示す。</p> <p>当該機器に適用される認知されたガイドラインの該当する項目に適合することを示す。</p>	<p>薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について（平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号）第4章第4 滅菌バリデーション基準</p> <p>脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 5 項 滅菌に関する要求事項</p>

基本要件	当該機器への適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
8 滅菌を施さなければならない医療機器は、適切に管理された状態で製造されなければならない。	適用	要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。	医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令 第169号）
9 非滅菌医療機器の包装は、当該医療機器の品質を落とさないよう所定の清浄度を維持するものでなければならない。使用前に滅菌を施さなければならない医療機器の包装は、微生物汚染の危険性を最小限に抑え得るようなものでなければならない。この場合の包装は、滅菌方法を考慮した適切なものでなければならない。	適用（非滅菌医療機器の場合） 適用（使用前に滅菌を施さなければならない機器の場合）	要求項目を包含する認知された基準に適合することを示す。 当該機器に適用される認知されたガイドラインの該当する項目に適合することを示す。	医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令 第169号） 脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 6項 提供情報の要求事項
10 同一又は類似製品が、滅菌及び非滅菌の両方の状態で販売される場合、両者は、包装及びラベルによってそれぞれが区別できるようにしなければならない。	適用（申請品が該当する場合）	当該機器に適用される認知されたガイドラインの該当する項目に適合することを示す。	脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 6項 提供情報の要求事項
（製造又は使用環境に対する配慮）			
医療機器が、他の医療機器又は体外診断薬又は装置と組み合わせて使用される場合、接続系を含めたすべての組み合わせは、安全であり、各医療機器又は体外診断薬が持つ性能が損なわれないようにしなければならない。組み合わせられる場合、使用上の制限事項は、直接表示するか添付文書に明示しておかなければならない。	適用（申請品が該当する場合）	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。 使用に際して適切な情報が提供されていることを示す。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用 脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 6項 提供情報の要求事項
第9条 医療機器については、次の各号に掲げる危険性が、合理的かつ適切に除去又は低減されるように設計及び製造されなければならない。			
一 物理的特性に関連した傷害の危険性	適用	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用
二 合理的に予測可能な外界からの影響又は環境条件に関連する危険性	適用	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用
三 通常の状態で使用中に接触する可能性のある原材料、物質及びガスとの同時使用に関連する危険性	適用	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用
四 物質が偶然医療機器に侵入する危険性	適用	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用
五 検体を誤認する危険性	不適用	検体を扱う機器ではない。	
六 研究又は治療のために通常使用される他の医療機器又は体外診断用医薬品と相互干渉する危険性	適用	認知された規格に従い、機器のリスク管理が計画・実施されていることを示す。	JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用

基本要件	当該機器への適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
七 保守又は較正が不可能な場合、使用材料が劣化する場合又は測定若しくは制御の機構の精度が低下する場合などに発生する危険性	不適用	保守又は較正を要する機器ではない。	
2 医療機器は、通常の使用及び単一の故障状態において、火災又は爆発の危険性を最小限度に抑えるよう設計及び製造されていなければならない。可燃性物質又は爆発誘因物質に接触して使用される医療機器については、細心の注意を払って設計及び製造しなければならない。	不適用	火災又は爆発のリスクのある機器ではない。	
3 医療機器は、すべての廃棄物の安全な処理を容易にできるように設計及び製造されていなければならない。	不適用	医療廃棄物である。特別な手続きを必要とする機器ではない	
(測定又は診断機能に対する配慮)			
第10条 測定機能を有する医療機器は、その不正確性が患者に重大な悪影響を及ぼす可能性がある場合、当該医療機器の使用目的に照らし、十分な正確性、精度及び安定性を有するよう、設計及び製造されていなければならない。正確性の限界は、製造販売業者等によって示されなければならない。	不適用	測定機能を有する機器ではない。	
2 診断用医療機器は、その使用目的に応じ、適切な科学的及び技術方法に基づいて、十分な正確性、精度及び安定性を得られるように設計及び製造されていなければならない。設計にあたっては、感度、特異性、正確性、反復性、再現性及び既知の干渉要因の管理並びに検出限界に適切な注意を払わなければならない。	不適用	診断用機器ではない。	
3 診断用医療機器の性能が較正器又は標準物質の使用に依存している場合、これらの較正器又は標準物質に割り当てられている値の遡及性は、品質管理システムを通して保証されなければならない。	不適用	診断用機器ではない。	
4 測定装置、モニタリング装置又は表示装置の目盛りは、当該医療機器の使用目的に応じ、人間工学的な観点から設計されなければならない。	不適用	表示装置等を有する機器ではない。	
5 数値で表現された値については、可能な限り標準化された一般的な単位を使用し、医療機器の使用者に理解されるものでなければならない。	不適用	表示装置等を有する機器ではない。	
(放射線に対する防御)			
第11条 医療機器は、その使用目的に沿って、治療及び診断のために適正な水準の放射線の照射を妨げることなく、患者、使用者及び第三者への放射線被曝が合理的、かつ適切に低減するよう設計、製造及び包装されていなければならない。	不適用	放射線を照射する機器ではない。	

基本要件	当該機器への適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
2 医療機器の放射線出力について、医療上その有用性が放射線の照射に伴う危険性を上回ると判断される特定の医療目的のために、障害発生恐れ又は潜在的な危害が生じる水準の可視又は不可視の放射線が照射されるよう設計されている場合においては、線量が使用者によって制御できるように設計されていない。当該医療機器は、関連する可変パラメータの許容される公差内で再現性が保証されるよう設計及び製造されていない。	不適用	放射線を照射する機器ではない。	
3 医療機器が、潜在的に障害発生恐れのある可視又は不可視の放射線を照射するものである場合においては、必要に応じ照射を確認できる視覚的表示又は聴覚的警報を具備していない。	不適用	放射線を照射する機器ではない。	
4 医療機器は、意図しない二次放射線又は散乱線による患者、使用者及び第三者への被曝を可能な限り軽減するよう設計及び製造されていない。	不適用	放射線を照射する機器ではない。	
5 放射線を照射する医療機器の取扱説明書には、照射する放射線の性質、患者及び使用者に対する防護手段、誤使用の防止法並びに据付中の固有の危険性の排除方法について、詳細な情報が記載されていない。	不適用	放射線を照射する機器ではない。	
6 電離放射線を照射する医療機器は、必要に応じ、その使用目的に照らして、照射する放射線の線量、幾何学的及びエネルギー分布（又は線質）を変更及び制御できるよう、設計及び製造されなければならない。	不適用	電離放射線を照射する機器ではない。	
7 電離放射線を照射する診断用医療機器は、患者及び使用者の電離放射線の被曝を最小限に抑え、所定の診断目的を達成するため、適切な画像又は出力信号の質を高めるよう設計及び製造されていない。	不適用	電離放射線を照射する機器ではない。	
8 電離放射線を照射する治療用医療機器は、照射すべき線量、ビームの種類及びエネルギー並びに必要に応じ、放射線ビームのエネルギー分布を確実にモニタリングし、かつ制御できるよう設計及び製造されていない。	不適用	電離放射線を照射する機器ではない。	

基本要件	当該機器への適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
(能動型医療機器に対する配慮)			
第12条 電子プログラムシステムを内蔵した医療機器は、ソフトウェアを含めて、その使用目的に照らし、これらのシステムの再現性、信頼性及び性能が確保されるよう設計されていなければならない。また、システムに一つでも故障が発生した場合、実行可能な限り、当該故障から派生する危険性を適切に除去又は軽減できるよう、適切な手段が講じられていなければならない。	不適用	電子プログラムシステムを内蔵している機器ではない。	
2 内部電源医療機器の電圧等の変動が、患者の安全に直接影響を及ぼす場合、電力供給状況を判別する手段が講じられていなければならない。	不適用	内部電源を有している機器ではない。	
3 外部電源医療機器で、停電が患者の安全に直接影響を及ぼす場合、停電による電力供給不能を知らせる警報システムが内蔵されていなければならない。	不適用	外部電源に接続する機器ではない。	
4 患者の臨床パラメータの一つ以上をモニタに表示する医療機器は、患者が死亡又は重篤な健康障害につながる状態に陥った場合、それを使用者に知らせる適切な警報システムが具備されていなければならない。	不適用	臨床パラメータをモニタする機器ではない。	
5 医療機器は、通常の使用環境において、当該医療機器又は他の製品の作動を損なう恐れのある電磁的干渉の発生リスクを合理的、かつ適切に低減するよう設計及び製造されていなければならない。	不適用	電磁的干渉の発生リスクを有している機器ではない。	
6 医療機器は、意図された方法で操作できるように、電磁的妨害に対する十分な内在的耐性を維持するように設計及び製造されていなければならない。	不適用	電磁的妨害を受ける機器ではない。	
7 医療機器が製造販売業者等により指示されたとおりに正常に据付けられ及び保守されており、通常使用及び単一故障状態において、偶発的な電撃リスクを可能な限り防止できるよう設計及び製造されていなければならない。	不適用	電撃リスクを有している機器ではない。	
(機械的危険性に対する配慮)			
第13条 医療機器は、動作抵抗、不安定性及び可動部分に関連する機械的危険性から、患者及び使用者を防護するよう設計及び製造されていなければならない。	不適用	機械的危険性を有する機器ではない。	
2 医療機器は、振動発生が仕様上の性能の一つである場合を除き、特に発生源における振動抑制のための技術進歩や既存の技術に照らして、医療機器自体から発生する振動に起因する危険性を実行可能な限り最も低い水準に低減するよう設計及び製造されていなければならない。	不適用	振動を発生する機器ではない。	

基本要件	当該機器への適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
3 医療機器は、雑音発生が仕様上の性能の一つである場合を除き、特に発生源における雑音抑制のための技術進歩や既存の技術に照らして、医療機器自体から発生する雑音に起因する危険性を、可能な限り最も低水準に抑えるよう設計及び製造されていなければならない。	不適用	雑音を発生する機器ではない。	
4 使用者が操作しなければならない電気、ガス又は水圧式若しくは空圧式のエネルギー源に接続する端末及び接続部は、可能性のあるすべての危険性が最小限に抑えられるよう、設計及び製造されていなければならない。	不適用	電源等のエネルギー源に接続する端末及び接続部を有する機器ではない。	
5 医療機器のうち容易に触れることのできる部分（意図的に加熱又は一定温度を維持する部分を除く。）及びその周辺部は、通常の使用において、潜在的に危険な温度に達することのないようにしなければならない。	不適用	熱を発生する又は熱源を有する機器ではない。	
（エネルギーを供給する医療機器に対する配慮）			
第14条 患者にエネルギー又は物質を供給する医療機器は、患者及び使用者の安全を保証するため、供給量の設定及び維持ができるよう設計及び製造されていなければならない。	不適用	エネルギー又は物質を患者に供給する機器ではない。	
2 医療機器には、危険が及ぶ恐れのある不適正なエネルギー又は物質の供給を防止又は警告する手段が具備され、エネルギー源又は物質の供給源からの危険量のエネルギーや物質の偶発的な放出を可能な限り防止する適切な手段が講じられていなければならない。	不適用	エネルギー又は物質を患者に供給する機器ではない。	
3 医療機器には、制御器及び表示器の機能が明確に記されていなければならない。操作に必要な指示を医療機器に表示する場合、或いは操作又は調整用のパラメータを視覚的に示す場合、これらの情報は、使用者（医療機器の使用にあたって患者の安全及び健康等に影響を及ぼす場合に限り、患者も含む。）にとって、容易に理解できるものでなければならない。	不適用	エネルギー又は物質を患者に供給する機器ではない。	
（自己検査医療機器等に対する配慮）			
第15条 自己検査医療機器又は自己投薬医療機器（以下「自己検査医療機器等」という。）は、それぞれの使用者が利用可能な技能及び手段並びに通常生じ得る使用者の技術及び環境の変化の影響に配慮し、用途に沿って適正に操作できるように設計及び製造されていなければならない。	不適用	自己検査医療機器、自己投薬医療機器ではない。	

基本要件	当該機器への適用・不適用	適合の方法	特定文書の確認
2 自己検査医療機器等は、当該医療機器の取扱い中、検体の取扱い中（検体を取り扱う場合に限る。）及び検査結果の解釈における誤使用の危険性を可能な限り低減するように設計及び製造されていなければならない。	不適用	自己検査医療機器、自己投薬医療機器ではない。	
3 自己検査医療機器等には、合理的に可能な場合、製造販売業者等が意図したように機能することを、使用に当たって使用者が検証できる手順を含めておかなければならない。	不適用	自己検査医療機器、自己投薬医療機器ではない。	
（製造業者・製造販売業者が提供する情報）			
（使用者には、使用者の訓練及び知識の程度を考慮し、製造業者・製造販売業者名、安全な使用法及び医療機器又は体外診断薬の意図した性能を確認するために必要な情報が提供されなければならない。この情報は、容易に理解できるものでなければならない。）	適用	<p>認知規格に従ってリスク管理が計画・実施されていることを示す。</p> <p>当該機器に適用される認知されたガイドラインの該当する項目に適合することを示す。</p>	<p>JIS T 14971：医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用</p> <p>脊椎内固定器具技術評価ガイドライン 6項 提供情報の要求事項</p>
（性能評価）			
第16条 医療機器の性能評価を行うために収集されるすべてのデータは、薬事法（昭和三十五年法律第百四十五号）その他関係法令の定めるところに従って収集されなければならない。	適用	認知された基準に従ってデータが収集されたことを示す。	医療機器の製造販売承認申請について（平成17年2月16日付け薬食発第0216002号）第2の1
2 臨床試験は、医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成十七年厚生労働省令第三十六号）に従って実行されなければならない。	適用 （臨床試験が必要な場合）	認知された基準に従ってデータが収集されたことを示す。	医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成17年厚生労働省令第36号）

Guidance for Industry and FDA Staff

Preparation and Review of Investigational Device Exemption Applications (IDEs) for Total Artificial Discs

Document issued on: April 11, 2008

For questions regarding this document contact Barbara Buch, MD at 240-276-3737 or via email at barbara.buch@fda.hhs.gov or contact Sergio de del Castillo at 240-276-3751 or via email at sergio.dedelcastillo@fda.hhs.gov.



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

Orthopedic Spinal Devices Branch
Division of General, Restorative, and Neurological Devices
Office of Device evaluation

Preface

Public Comment

Written comments and suggestions may be submitted at any time for Agency consideration to the Division of Dockets Management, Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD, 20852. When submitting comments, please refer to the exact title of this guidance document. Comments may not be acted upon by the Agency until the document is next revised or updated.

Additional Copies

Additional copies are available from the Internet at:

<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1637.html>. You may also send an e-mail request to dsmica@fda.hhs.gov to receive an electronic copy of the guidance or send a fax request to 240-276-3151 to receive a hard copy. Please use the document number (**1637**) to identify the guidance you are requesting.

Table of Contents

A. Introduction	1
THE LEAST BURDENSOME APPROACH	2
B. Device Description	2
C. Report of Prior Investigations	3
1. Clinical Data	3
2. Animal Data	3
3. Mechanical Data	6
4. Biocompatibility Data	10
5. Shelf Life Data	11
D. Clinical Investigational Plan	11
1. Choosing a Clinical Investigation Plan: Feasibility or Pilot Study vs. Pivotal Study	12
2. Purpose or Objective of the Protocol	12
3. Study Design	12
4. Choice of Control	13
5. Inclusion Criteria	13
6. Exclusion Criteria	15
7. Number of Investigators, Investigational Sites, and Subjects	17
8. Study Duration and Follow-up Schedule	17
9. Post-operative Regimen	17
10. Safety and Effectiveness Endpoints	17
11. Subject Success	22
12. Study Success	22
13. Statistical Analyses and Data Presentations	23
14. Patient Data Report Forms (Case Report Forms (CRF))	23
15. Risk Analysis	24
16. Retrieval Study	26
17. Spinal Tumors	26
E. Monitoring	26
F. Labeling	27
G. Informed Consent	27

Guidance for Industry and FDA Staff

Preparation and Review of Investigational Device Exemption Applications (IDEs) for Total Artificial Discs

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

A. Introduction

This document was developed to describe our recommendations for IDE applications for total artificial disc devices. It provides guidance for developers on the appropriate pre-clinical tests and clinical trial designs to adequately evaluate the safety of these devices as well as their effectiveness to relieve symptoms of spinal etiology and improve quality of life. This document makes additional recommendations and supplements “Guidance Document for the Preparation of IDEs for Spinal Systems” (i.e., Spinal Systems Guidance).¹

The purpose of this document is to provide guidance to industry sponsors and FDA staff about important preclinical and clinical information, which should be presented in an Investigational Device Exemption (IDE) application for total intervertebral disc replacement systems (i.e., total artificial discs). FDA is issuing this document to help ensure consistency and understanding between FDA and sponsors when developing IDE submissions for total artificial discs. We hope this guidance will conserve FDA and industry resources and facilitate timely review.

This IDE guidance document is applicable only to total artificial discs. This guidance document is **not** applicable to other types of spinal systems that are designed to allow some degree of motion in the spine, such as spinal stabilization systems using pedicle screws or other flexible implants *without* fusion, disc nucleus replacements, partial intervertebral disc replacements, any spinal joint replacements (e.g., facet joint replacement), any other joint motion sparing or replacing implants, and combination products that may include biologic or

¹ <http://www.fda.gov/cdrh/ode/87.html>

Contains Nonbinding Recommendations

pharmaceutical materials. Because of the complexity of such devices and design-specific issues, sponsors are encouraged to submit pre-IDE submissions to the Orthopedic Spine Devices Branch (OSDB) to facilitate discussion regarding the important preclinical and clinical information required for an IDE application. Please contact the OSDB Branch Chief for additional information regarding the pre-IDE submission process.

This guidance does not pertain to spinal implant devices that are intended for intervertebral body fusion, which may include cages, vertebral body replacement devices, or spinal vertebral body augmentation devices for vertebroplasty. For information about the preclinical testing FDA recommends for other spinal systems, please see the Spinal Systems Guidance,² “Clinical Trial Considerations: Vertebral Augmentation Devices to Treat Spinal Insufficiency Fractures,”³ and “Class II Special Controls Guidance Document: Intervertebral Body Fusion Device.”⁴

In this guidance, a spinal “system” is defined here as the complete implant configuration. A “component” is a single element in a system. “Construct” references are typically made when discussing testing. For the purposes of this guidance, “system” and “device” are used interchangeably.

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

THE LEAST BURDENSOME APPROACH

The issues identified in this guidance document represent those that we believe need to be addressed. In developing the guidance, we carefully considered the relevant statutory criteria for Agency decision-making. We also considered the burden that may be incurred in your attempt to comply with the guidance and address the issues we have identified. We believe that we have considered the least burdensome approach to resolving the issues presented in the guidance document. If, however, you believe that there is a less burdensome way to address the issues, you should follow the procedures outlined in the “A Suggested Approach to Resolving Least Burdensome Issues” document. It is available on our Center web page at: www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html.

B. Device Description

In accordance with 21 CFR 812.25, your investigational plan must include a device description, which should include the following:

² <http://www.fda.gov/cdrh/ode/87.html>

³ <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1543.html>

⁴ <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1540.html>

Contains Nonbinding Recommendations

- the device's intended use and indications for use;
- supporting magnified sketches or photographs of the total artificial disc attached to a spinal model;
- a table that includes each component name and corresponding part number;
- a complete written description of the individual components, including how any components interconnect;
- complete mechanical drawings with all dimensions and tolerances of each individual component and, if applicable, of the total system;
- a list of all instruments unique to the implantation of the subject system and supporting magnified sketches or photographs of them; and
- identification of the materials from which the device components are manufactured and any voluntary material standards to which these materials conform.

C. Report of Prior Investigations

Please refer to the Report of Prior Investigations section of the spinal systems guidance on preparing reports of prior investigations. In addition to the information in the spinal system guidance, you must indicate whether all non-clinical tests comply with Good Laboratory Practices (GLP) (21 CFR Part 58). (21 CFR 812.27(b)(3)) Otherwise, we recommend you explain why you believe the GLP requirements do not apply.

1. Clinical Data

Please refer to Item 1 of the Report of Prior Investigations section of the spinal systems guidance for information about this section.

A description of how the prior investigations have influenced subsequent changes in device design, patient selection and/or surgical technique and instrumentation should be included within clinical data reports, where applicable. (21 CFR 812.27(a))

Refer to the “Clinical Data Presentations for Orthopedic Device Applications” (Clinical Data Presentations Guidance)⁵ for detailed descriptions of and sample tables for information concerning the items requested in this section.

2. Animal Data

Animal data used to establish the relative safety of your total artificial disc prior to initiating human clinical studies must also be included. (21 CFR 812.27(a)) Reasons for conducting animal studies could include:

- providing proof of concept;
- evaluating different design concepts, surgical instrumentation, or technique;

⁵ <http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1542.html>

Contains Nonbinding Recommendations

- identifying failure mechanisms;
- conducting functional studies (such as maintenance of motion and/or disc height without fusion or subsidence);
- addressing biologic response to particle and substrate materials; and
- assessing biocompatibility or toxicity.

In accordance with 21 CFR 812.27(a), you must include complete reports of any animal testing conducted on the device or its components, whether adverse or supportive, that are relevant to the evaluation of the safety or effectiveness of your system. The animal report must specify the purpose of the study and provide any supporting pathological, histological, and radiological evaluations. The animal report should also include an executive summary of the evaluation by a pathologist.⁶ If testing was not done on the final, sterilized version of the system included in the IDE, describe the differences between that system and the version of the system used in your animal studies, and explain why you consider the testing and the results to be meaningful.

Your report of any animal testing should include:

- identification of the animal model and a rationale for the choice of animal model (e.g., relevance to human anatomy or disease);
- identification of the device components or materials (e.g., particles) used in the study and a rationale for why these were selected;
- the evaluation timepoints of the study and a rationale for choosing these timepoints;
- the number of animals evaluated at each timepoint and rationale for the number of animals chosen;
- identification of the test control;
- the results; and
- a discussion of the results in terms of the expected *in vivo* and clinical behavior of the device.

We recognize that choosing and validating an animal model may be difficult because there is no perfect model. Many animal studies have involved sheep, goats, primates, dogs, or kangaroos. In choosing an animal model for evaluating your device or system, you should ensure the model you select addresses the anatomy, physiology, biomechanics, and *in vivo* loads expected in clinical use. Each animal model should be appropriate to the purpose of the study.

⁶ Cunningham BW, Orbegoso CM, Dmitriev AE, Hallab NJ, Seftor JC, and PC McAfee. The effect of titanium particulate on development and maintenance of a posterolateral spinal arthrodesis: an *in vivo* rabbit model. *Spine* 15: 1971-1981, 2002.

Contains Nonbinding Recommendations

Functional Animal Study

For functional animal testing, we recommend that you perform all testing on sterilized components of the final device design. You should use a control for your functional animal testing to establish a frame of reference for the performance of your device and materials.

The functional animal model should reflect the intended use of the device. In particular, your test model and the levels of implantation in the animals should reflect the intended use of your device.

Particulate Animal Study

If the wear particles of any material in your device or system have not been comprehensively evaluated in the spine or at the indicated spinal level, FDA may recommend you conduct a study using a small animal model (e.g., rabbit). The objective of this study is to evaluate the local and systemic responses (e.g., biocompatibility, neurologic response, tissue response, and toxicity) to the wear debris.

The wear particles used in the study should represent the size, shape, amount, and chemical composition of those expected from *in vivo* use (i.e., representative of particles generated from durability and/or wear testing). Regardless of the amount of wear debris generated from bench-top testing, one group of animals should receive a sufficient dose so that particles can be located during histologic analysis. If wear particles cannot be identified and located, it may not be possible to draw conclusions about either particle transport or the local tissue reaction to particles from your device. We recommend 10 million particles for the high-dose group, although a larger amount may be necessary depending on particle size and composition. The histology results should account for the total amount of wear particles injected into the animal. For instance, if the particulates are injected into the lumbar spine, these particles should be observed at the injection site and/or in other parts of the body.

FDA recommends you document physical and neurological observations throughout the study. Animals should be sacrificed at 3 and 6 month time points, though longer time points might be needed depending on the material or device. You should harvest three (3) samples from three (3) different points of each organ/tissue evaluated in the following areas: spinal region, paraspinal region, dura, and local lymph nodes. Depending on the materials and the level the implant is indicated, FDA may recommend you evaluate additional tissues or organs such as spleen, kidneys, heart, liver, lung, and pancreas. An independent toxicologist should harvest all samples and analyze the pathological slides generated from the samples.

References to animal studies in the literature may be appropriate for evaluating the biological response to wear particles. If you cite the literature to support the biological response of your device, explain how the particles in the literature studies are representative of the particles expected from *in vivo* use of your device (e.g., representative of wear particles generated from durability and/or wear testing).

Contains Nonbinding Recommendations

Cytokine Analysis

It may be appropriate to assess the potential for osteolysis by evaluating the cytokine response to wear debris. This testing may be accomplished through evaluation of the cytokine response during either a small animal particle implantation study or a functional animal study using, for example, the methods described by Cunningham et al.

3. Mechanical Data

FDA recommends you characterize your total artificial disc by preclinical mechanical testing. Alternatively, you may submit a rationale explaining why you believe such testing is not necessary to establish the relative safety of your device. Identification of appropriate mechanical testing influenced by the design, material, method of attachment to the spine, and target patient population must be included. (21 CFR 812.27(a)).

Your IDE must include complete reports for each test for all mechanical testing conducted on your system or its components, whether adverse or supportive, that is relevant to the evaluation of the safety or effectiveness of your total artificial disc. (21 CFR.278(a)) You must also include a comprehensive summary of all mechanical testing. (21 CFR812.(b)(3)) Each test report should include:

- an identification of the components that comprised the constructs or subconstructs tested;
- an identification of any test standard(s) to which the testing conforms, including identification and justification of all deviations from the test standard;
- the testing set-up;
- the testing procedures;
- a rationale supporting that the testing you conducted represents the worst case design;
- a rationale for the loading modes chosen (axial, bending, torsional, shear, etc.);
- the results, including the failure modes; and
- a discussion of the results in terms of the clinical requirements of the system (with reference to expected physiological loads and any supporting literature).

Unless you provide an adequate rationale, all mechanical testing should represent a worst case construct design of the total system and not mechanical testing of individual components. The device components that comprise the chosen worst case construct should be final, sterilized components. When there are differences between the system tested and your system, we recommend you explain how or why the results are relevant in establishing the relative safety of your system.

The test environment is dependent on the type of mechanical test being conducted. Some tests may be done under ambient conditions, while it may be necessary for other tests to

Contains Nonbinding Recommendations

be conducted in a simulated physiologic solution (e.g., dynamic and wear debris testing). We recommend you include the rationale supporting the test environment you select for each type of mechanical testing.

All testing should be well-described and summarized with a clear, detailed rationale supporting that the testing and results are appropriate and clinically relevant.

Test standards are currently being developed by the American Society for Testing and Materials (ASTM) and the International Organization for Standardization (ISO) for static and dynamic characterization and wear assessment of total artificial discs. Two of these standards are published (ASTM Standard F2345-05: Standard Test Methods for Static and Dynamic Characterization of Spinal Artificial Discs; ASTM Standard F2423: Standard Guide for Functional, Kinematic, and Wear Assessment of Total Disc Prostheses) and we recommend that you refer to these standards when devising a test protocol.⁷

Static and Dynamic Characterization

We recommend static and dynamic mechanical testing to characterize the device fully. For most artificial disc designs, we recommend you conduct axial compression and compression shear testing. Depending on the design of your device, FDA may recommend additional testing.

Static testing should involve six samples of a worst case construct. Fatigue testing should also involve six samples of the worst case construct to generate an Applied Force vs. Number of Cycles (AF/N) curve. Two or more samples should survive ten million cycles at a specific load. If the frequency of the dynamic testing exceeds 1-2 Hz, then you should explain the test frequency in terms of its effects on the device materials, test environment, test temperature, and machine accuracy. For example, if your device contains viscoelastic materials, such as ultra high molecular weight polyethylene (UHMWPE), your explanation should address how the chosen test frequency will affect these materials.

We recommend you conduct compression-shear testing using the device's maximum theoretical range of motion (ROM) in one or more of the directions of motion (e.g., full flexion/extension, full lateral bending). For any direction you did not test, we recommend you include the rationale that supports omitting that testing.

Many total artificial discs are unconstrained in rotation. Therefore, torsional testing may not be applicable. Nonetheless, a rationale for not providing torsional testing should be included.

Durability and Wear

We recommend you describe the theoretical range of motion (ROM) for your device in the various directions of motion (i.e., flexion, extension, lateral bending, axial

⁷ <http://www.fda.gov/cdr/ost/guidance/321.html>

Contains Nonbinding Recommendations

rotation) to adequately characterize the device. You should also describe the method through which you determined the ROM of your device.

The objective of the durability testing is to establish wear generation potential for the device as well as to possibly assess the stability. The durability or wear testing should involve cyclic loading that incorporates all directions of motion. This testing should be combined to incorporate all directions of motion into one test. Because most devices will be subjected to coupled motions (simultaneous motion about multiple axes) *in vivo*, FDA recommends you couple two or more of the motions during durability testing. We recommend subjecting each test specimen, regardless of test method used, to ten million cycles in all directions. If one or more motions are tested separately, you should vary the order of the motions among different test specimens to determine if there is any effect by the order of testing.

Because different areas of the spine have different ROMs, the parameters for the durability testing will depend on the intended locations (i.e., cervical or lumbar) for the device. The table below outlines test parameters FDA recommends for cervical and lumbar disc replacements. These parameters have been chosen based on testing that has been reported for various total artificial discs. If you chose different parameters, we recommend you provide a rationale supporting your choice, which may include evaluation of the device in simulated motion studies in cadaver spines. Because the motion of the device can depend on the level of implantation and the test methods employed, if you provide cadaver testing results, we recommend you explain how the results from cadaver testing represent worst case ROMs for your device.

Recommended Durability and Wear Test Parameters

Spinal Region	Flexion/Extension (degrees)	Lateral Bending (degrees)	Axial Rotation (degrees)	Frequency (Hz)	Test Duration	Preload (N)
Cervical	±7.5	±6	±6	≤2	10 million cycles	100
Lumbar	±7.5	±6	±3	≤2		1200

You should perform all durability and wear testing in a physiological solution (e.g., bovine calf serum) and extract the wear debris from the test solution for characterization. Wear debris should be extracted from the solution using a filter with a pore size that allows collection of sub-micron particles. You should include a complete description of the debris extraction or filtering procedure. In addition, you should characterize the wear debris in terms of size distribution, shape, and chemical composition and retain the wear debris for future analysis. The methods described in ASTM F561 and ASTM F1877 or equivalent methods may be helpful in collecting and characterizing the wear debris.

FDA recommends you collect and characterize wear debris at least once every million cycles to determine if wear is increasing, decreasing, or remaining the same.

Contains Nonbinding Recommendations

Some artificial disc devices are constrained (i.e., have limited ROMs) and alternative testing may be needed to evaluate the device at the upper limits of the device's ROMs. Testing at the upper limits of the ROMs should demonstrate that the device does not break down or generate excessive wear debris when the device reaches these limits.

Depending on the amount of data that you submit in an IDE for your device (e.g., animal data and/or clinical data collected outside the U.S.), durability and wear testing may not be necessary when you submit your IDE. In some cases, it may be possible to perform this testing concurrent with the clinical study and report the results in your IDE's annual reports and in your premarket approval (PMA) application. We recommend you contact the OSDB to discuss your plans to address the biological response to wear debris.

Subluxation and Expulsion

We recommend you assess the risk of subluxation of the superior components, inferior components, and any disc spacer used in the system. You should include a rationale to support that the testing conducted was adequate. The device should be tested in shear (or compression-shear) to expected *in vivo* loads that include an appropriate factor of safety. Depending on the design of the device, FDA may recommend you evaluate the risk of subluxation and expulsion in more than one loading direction.

Creep and Stress Relaxation

Because many disc replacement devices include viscoelastic materials that may be subject to creep and stress relaxation, we recommend you provide testing to assess this behavior and your rationale to support that the testing conducted was adequate. You should conduct creep testing under continuous compressive loading on the final, sterilized device to demonstrate that the disc height can be maintained over the life of the device. You should also include an accompanying hysteresis analysis.

Subsidence

We recommend you address the risk of subsidence of device components into the vertebral bodies through appropriate testing. You should include a rationale to support the test method used.

Kinematic Testing

We recommend you conduct a cadaver study evaluating the range of motion of the device *in vivo* compared to a normal spine. Please explain how the chosen number of cadaver specimens supports statistically significant results.

Device Migration

Sometimes, total artificial discs rely on press-fitting, ligamentotaxis, and rapid bony ingrowth into the endplates of the device to achieve adequate fixation. The rationales supporting your selection of tests and conclusions based on the test results should establish that the risk of device migration is minimal. Generally, we recommend

Contains Nonbinding Recommendations

testing in an *in vivo* animal model to demonstrate that the surfaces of the endplates allow for rapid bone ingrowth and adequate fixation. We also recommend you provide complete test reports including a rationale for the test model selected, histology, characterization of ingrowth, and time to achieve ingrowth.

Durability of Coatings

We recommend you provide results from testing (e.g., shear, tension, abrasion) to characterize the stability and durability of any coatings on your device. You should also include a rationale explaining how your testing supports your conclusions. In addition, we recommend you describe the coatings in terms of materials, physical characteristics (e.g., thickness, morphology, pore size), and how the coating is applied to the device surface. Testing should include an evaluation of the device coatings under expected *in vivo* conditions to demonstrate that the coatings do not shear off. Methods described in ASTM F1044, F1147, F1160 and F1978 or equivalent methods may be appropriate for these tests. If the coating is not permanent, we recommend you describe any potential *in vivo* by-products, including:

- the degradation mechanism;
- the type of chemical reaction, if any; and
- whether the coating or any of its degradation products causes any damage to surrounding tissues.

We believe testing in a functional animal model with appropriate histological analysis may provide the best characterization and evaluation of any coating.

4. Biocompatibility Data

FDA may recommend biocompatibility testing depending on the materials used to comprise your system. Please refer to the guidance entitled “Use of International Standard ISO-10993, Biological Evaluation of Medical Devices Part 1: Evaluation and Testing”⁸ for additional information. We suggest you reference AAMI/ANSI/ISO 10993-1 or an equivalent method for a description of the type of information you should provide to address biocompatibility.

In addition, FDA may recommend animal data describing the response to the device material(s) in the spine (see Section C.2. - Animal Data).

If any of the total artificial disc components is manufactured from a polymer, we recommend that you provide the following information to characterize the final, sterilized material:

- information describing leachables
- average molecular weight

⁸ <http://www.fda.gov/cdrh/g951.html>

Contains Nonbinding Recommendations

- molecular weight distribution
- chemical and crystal structures
- percent of crystallinity
- degree of cross-linking of that polymer.

For any materials manufactured from polymers or that have the potential for leachables, we recommend that you provide an exhaustive extraction analysis of the final, sterilized device. Extractions should be done using both a polar (e.g., saline) and a non-polar solvent (e.g., hexane, acetonitrile). We recommend that you provide your rationale for the solvents you select for the extraction tests. The test report should include:

- the instrument sensitivities
- the type of solvent used
- the amount of leachables and impurities detected at part-per-billion (ppb) levels.

We recommend that you identify each leachable and impurity, whether detected qualitatively or quantitatively, examples of which include:

- any low molecular weight materials
- residual monomers
- solvent
- sulfur contents
- catalysts
- initiators
- lubricants.

5. Shelf Life Data

We recommend you evaluate all devices that can be affected by shelf life, sterilization, or aging (e.g., those with polymers or resorbable compounds). You should characterize the material of the final, sterilized device before and after aging to determine whether aging altered the material structure (e.g., molecular weight distribution, crystallinity, cross-linking) or the mechanical properties of the device. If shelf life or aging affects the component's material, you should perform the same mechanical testing of that component or system before and after aging.

D. Clinical Investigational Plan

The clinical studies submitted to support PMA applications should be designed and conducted in a manner that provides data that constitutes valid scientific evidence within the meaning of 21 CFR 860.7(c)(2). For FDA's recommendations about data presentation, please refer to the clinical data presentations guidance.

Contains Nonbinding Recommendations

Much of the information provided in the spinal systems guidance is directly applicable to IDEs for total artificial discs. For the sake of brevity, only information specific to total artificial discs is presented in this guidance.

1. Choosing a Clinical Investigation Plan: Feasibility or Pilot Study vs. Pivotal Study

Unlike IDEs for many orthopedic implants, IDEs for total artificial discs often involve the introduction of new device designs or technologies or new clinical endpoints or assessments. Therefore, protocols for total artificial discs may vary in scope from a feasibility or pilot study to a pivotal study used to support the safety and effectiveness of the device for a future PMA application. These various types of studies are intended to address different questions and collect different types and amounts of safety and effectiveness information.

Your investigational plan must contain the elements listed in 21 CFR 812.25. In addition to the information in this section, please refer to Item 1 in the Investigational Plan section of the Spinal Systems Guidance for recommendations about information you should include in your investigational plan.

2. Purpose or Objective of the Protocol

The clinical protocol should begin with one or more clearly defined objectives and one or more clearly defined hypotheses. Please refer to Item 2 in the Investigational Plan section of the Spinal Systems Guidance for additional recommendations about information you should include in your protocol.

3. Study Design

FDA's regulations implementing section 513(a)(3) of the Food Drug and Cosmetics Act allow for FDA to determine whether other evidence submitted or otherwise available constitutes valid scientific evidence for the purpose of determining the safety or effectiveness of a particular device. The implementing regulations also allow for FDA to determine whether the available evidence, when taken as a whole, is adequate to support a determination that there is reasonable assurance that the device is safe and effective for its conditions of use for PMA submissions based on data provided from IDE studies. 21 CFR 860.7(c)(2) identifies the following sources of valid scientific evidence:

- well-controlled investigations
- partially controlled studies
- studies and objective trials without matched controls
- well documented case histories conducted by qualified experts
- reports of significant human experience with a marketed device from which it can be fairly and responsibly be determined by qualified experts that there is reasonable assurance of the safety and effectiveness of a device under its conditions of use.

Contains Nonbinding Recommendations

While uncontrolled studies may be appropriate in some cases for feasibility studies, (e.g. to establish safety, to evaluate surgical technique, and/or endpoint, subject enrollment criteria and design appropriateness), when developing a future pivotal trial to demonstrate safety and effectiveness for artificial disc systems, FDA recommends that a multi-center, randomized, prospective, concurrently controlled clinical trial is appropriate. Such a study design offers the benefits of prospectively acquired data. It also provides advantages over other types of study designs by offering greater control of all parameters and by addressing some of the biases introduced by the other study designs.

Depending upon the specific situation, randomized concurrently controlled studies, non-randomized concurrently controlled studies, or historical-based studies may be appropriate so long as the chosen study design provides data that adequately supports the safety and effectiveness of the spinal system and minimizes inherent biases. Because artificial disc devices are novel and not currently in wide usage, it may be difficult to establish validated objective performance criteria in place of clinical outcomes. Regardless of the type of control you incorporate into your protocol, you should provide a complete description of the investigational and control groups as described below. You should also provide a rationale for your study design based on established scientifically sound clinical and statistical principles. Your rationale should describe how your protocol addresses inherent biases and accurately reflects the intended use of your device.

Please refer to Item 3 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about information you should include about your study design.

4. Choice of Control

Regardless of the type of control you plan to incorporate into the protocol, you should provide a complete description of the investigational and control groups. Please refer to Items 3.1 and 3.2 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about the choice of controls.

If you plan to use a control based on a literature control, i.e., a meta-analysis, we recommend you provide a rationale that supports pooling of patients into a single control cohort from published studies. You should demonstrate that any meta-analysis you provide is statistically valid. We encourage you to consult with the review branch about literature controls.

5. Inclusion Criteria

We recommend you provide a complete list of your inclusion criteria. Your inclusion criteria should adequately define the patient group you plan to investigate. The inclusion criteria appropriate for your study depend on your device, the target (disease) population, and the anatomic location of the disease process (i.e., cervical, lumbar). Please refer to

Contains Nonbinding Recommendations

Item 4 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about inclusion criteria.

In addition to the inclusion criteria listed in the spinal systems guidance, we recommend the following additional criteria for total artificial disc studies:

- description of any restrictions regarding prior fusion, non-fusion, or adjacent level surgeries;
- description of the status of the adjacent spinal levels both radiographically and clinically (facet degeneration, disc height, osteophytes, etc.);
- scoliosis of less than 5 degrees;
- conditions of minimum bone density or quality for bony ingrowth or fixation;
- condition of instability or presence of stability defined by accepted parameters; and
- Minimum and maximum scores on baseline assessment scales.

Because of the inherent instability of the spine that may occur from the resection of primary or metastatic tumors, the use of some non-fusion spinal systems may not be appropriate in patients with spinal tumors. Information specific to tumors metastatic to the spine is described below in **17. Spinal Tumors**.

Studies involving patients with more than one level of fusion have typically demonstrated poorer outcomes than patients with single level of fusion. Since little is known about the treatment of multiple levels with motion sparing devices if you plan to include an evaluation of the use of your device at two or more levels, you should include a statistically significant sample size and a clinical relevance explanation that supports actual clinical use or accurately reflects the intended use of your device or target population. We also recommend you stratify the results from multiple level fusion separately from subjects with single level fusion. FDA also recommends that you limit any multiple fusion level study subjects to subjects with disease confined to one or two adjacent levels for study consistency.

The next sections address specific disease processes and anatomic spinal regions individually.

Degenerative Disc Disease (DDD)

Please refer to Items 4.1 (lumbar DDD) 4.6 (cervical DDD) in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for recommendations about including subjects with these conditions.

Scoliosis

Currently, diagnosis of pediatric congenital and adolescent scoliosis may be considered contraindications for total artificial discs. Axial, translational, and rotational forces of the spine in these patient populations may lead to early failure of

Contains Nonbinding Recommendations

these types of devices. Please refer to Item 4.2 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for recommendations about including subjects with these conditions.

Fractures Secondary to Trauma

FDA believes the principles of acute fracture treatment contradict allowing immediate motion if fracture healing is desired. You should provide a rationale supporting that the safe use of total artificial discs for the treatment of fractures secondary to trauma. Please refer to Item 4.3 in the spinal systems guidance for recommendations about including subjects with these conditions.

Spondylolisthesis

FDA believes that patients with moderate to severe (Myerding Grade II, III, IV and V) cases of spondylolisthesis, related instability or both are not appropriate candidates for total artificial discs. If you plan to include subjects with mild spondylolisthesis (Grade I), however, you should provide a rationale supporting that your device is safe for the treatment of Grade I spondylolisthesis. Please refer to Item 4.4 in the Investigational Plan section the spinal systems guidance for recommendations about including subjects with these conditions.

Revision Surgery for Pseudoarthrosis

FDA believes that it is appropriate to contraindicate total artificial discs for patients undergoing revision surgery for failed fusions used to previously treat pseudoarthrosis.

6. Exclusion Criteria

We recommend you provide a complete list of your exclusion criteria. Your exclusion criteria should adequately define the patient group you plan to investigate. Exclusion criteria may address a safety concern associated with a specific type of subject or exclude subjects who may negatively impact the study results or data analyses. Please refer to Item 5 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about exclusion criteria.

In addition to the exclusion criteria listed in the spinal systems guidance, we recommend the additional exclusion criteria discussed below.

Exclusion Criteria That Address Safety Concerns

Your exclusion criteria should address safety concerns by excluding subjects:

- with less than 5 mm of disc space remaining (We recommend, however, you identify subjects with a remaining disc space of 5-7 mm because it may be appropriate to modify this criterion based on the particular intended use or mechanics of your device.);

Contains Nonbinding Recommendations

- with an additional spinal condition, other than the condition you plan to study, that may increase symptoms with additional motion or preclude insertion of the device (You should clearly define and list the excluded conditions.);
- on chronic medication affecting bone metabolism (steroids, osteoclast inhibitors, etc.);
- who have congenital stenosis or acquired degenerative stenosis with central, lateral, or combined central/lateral stenosis of the spinal canal or cord in whom treatment that destabilizes the spine or in whom increased motion may increase symptoms;
- with myelopathy (If you include subjects with myelopathy, you should provide a rationale supporting using your device design in these subjects and include a stratification of diagnostic groups);
- with severe spondylolisthesis of greater than 3mm (> Myerding Grade I);
- with severe degenerative disease, including facet degenerative arthrosis and adjacent level degeneration, which precludes safe implantation of the device without significant destabilization of any portion of the spinal column,
- with an anatomic deformity that inherently renders instability of the spine or facet joints
- who have undergone or will undergo any procedure that will leave the patient with deficient postoperative deficiency of the posterior elements or postoperative instability of the middle or anterior columns occurs, (e.g. with facet arthroplasty devices.); and
- with any other spinal deformity, instability, scoliosis, or kyphosis that precludes safe use of your device or other surgical intervention. (You should indicate and clearly define the range of radiographic measurements or clinical symptoms on which these diagnoses are made and which would exclude patients from your study; e.g., Cobb angle >10.)

Exclusion Criteria That Simplify or Clarify the Study Design

To help simplify the study design and to allow for interpretation of the study results, we recommend that you exclude subjects:

- with multiple involved levels in the spine; and
- with prior surgery at the surgical level you plan to study. (If you include subjects with prior surgery, however, we recommend you provide a rationale supporting pooling these subjects with subjects who have had no prior surgeries.)

7. Number of Investigators, Investigational Sites, and Subjects

We recommend you specify the number of investigators, investigational sites, and subjects. Please refer to Item 6 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about investigators, investigational sites, and subjects.

8. Study Duration and Follow-up Schedule

In order to properly assess all safety and primary effectiveness outcomes, your study should be designed to include 2 or more years of follow-up data. Please refer to Item 7 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations.

Because novel spinal devices are often developed to address spinal disorders in younger, more active populations, we recommend that you design your study to address the possibility of a post approval study that may continue 5-10 years after implantation (i.e., studies FDA may require as a condition of the approval of your PMA application⁹). Therefore, we recommend that your IDE protocol include consent by all subjects to long term follow-up. In addition, you should enroll a sufficient initial number of subjects to submit long term data on a statistically significant number of subjects remaining after unexpected loss to follow-up.

9. Post-operative Regimen

We recommend you describe in detail any additional patient care procedures you plan to employ during the treatment period, e.g., surgery, rehabilitation, immobilization, weight bearing ambulation.

10. Safety and Effectiveness Endpoints

For the primary and secondary evaluation parameters that are measured at each timepoint, you should describe the specific parameter scales and methods of interpretation (i.e., success and failure criteria) along with your rationale and any validation of these measures. Please refer to Item 8 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations.

Recommended endpoints for total artificial disc studies are summarized below, and are discussed in more detail in the sections that follow.

For lumbar spinal studies, primary evaluation parameters should include

- back and/or leg pain; and

⁹ See also the guidance entitled “Procedures or Handling Post-Approval Studies Imposed by PMA Order: available at <http://www.fda.gov/cdrh/osb/guidance/1561.html>

Contains Nonbinding Recommendations

- patient activities of daily living (ADL) function.

For cervical spinal studies, primary evaluation parameters should include:

- neck and arm pain; and
- patient ADL function.

FDA recommends you evaluate and document for each spinal level treated and the adjacent “normal” spinal levels, the clinical and radiographic:

- absence of device migration;
- absence of device failure;
- absence of fusion; and
- presence and amount of motion.

Depending on the design of your device, FDA may also recommend you evaluate as study endpoints:

- bone ingrowth;
- adequacy or stability of fixation; or
- other applicable parameters.

The choice of the following parameters as primary or secondary depends on the intended use. We recommend that you assess :

- neurologic status, which should be evaluated at each time point;
- disc height and vertebral height maintenance assessment;
- range of motion at the treated level;
- health-related quality of life;
- patient satisfaction; and
- return to work status.

The success criteria for each of the individual primary evaluation parameters will differ depending upon the design of the system, the patient population, and the goals of the treatment. (See Section **D.10 Study Success**)

Radiographic Success

For total artificial discs, the radiological assessments depend on the patient population and study goals. These assessments may include integrity of implant, maintenance of correction, maintenance of spinal segment stability, lack of migration, and maintenance or improvement of range of motion.

Radiographic evaluation should provide both safety information and effectiveness information about the investigational artificial disc device. Measurement of the same radiographic parameter can often provide both safety and effectiveness information.

Contains Nonbinding Recommendations

Please refer to Item 8.1 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about radiographic endpoints.

Radiographic Safety Success

We recommend you provide evidence that the operative level and adjacent levels are stable and do not allow slippage in any direction *in situ*. We also recommend you document the degree of motion in each plane of potential motion for the operative and adjacent levels.

There are two distinct purposes for radiographic evaluation of implant location, evaluation of the initial placement, and evaluation of any subsequent migration of the device. You should determine and document whether the implant was successfully placed in the intended location at the time of surgery or immediately after the procedure. At each follow-up interval visit you should clearly assess and document the position of the device in relation to the initial implantation location and in relation to the ideally desired location. A radiographic report should include, but is not limited to, the position relative to the initial implantation, the position relative to the desired location, and the position during flexion and extension.

In addition to the above measurements, you should report your radiographic evaluation of the adjacent segment degeneration and general status of those segments.

FDA believes that for implant fixation to be considered stable, depending on the design of the device, the bone ingrowth area should exceed 75% of the bone to implant interface area intended for ingrowth.

Radiographic Effectiveness Success

For devices intended to maintain motion, we recommend you radiographically document maintained or improved motion. Radiographic motion as determined from flexion/extension plain radiographs, MRIs, or other specialized radiographic methods may be appropriate to estimate both preservation of motion at both the operative and at the adjacent levels. You should include an explanation of how motion is measured in your radiographic protocol.

Radiographic effectiveness endpoints that we recommend you evaluate include:

- successful preservation or improvement of motion (rotational, flexion, extension, lateral bending, translational, and angular motion or coupled motion of two or more of these) based on the physiology of the anatomic level being treated and levels adjacent to it; and the preoperative motion at the treated level as well as the design of your device;
- absence of evidence of bridging trabecular bone between the involved motion segments; and

For two-level treatment with the device, both levels should maintain motion to be considered a success.

Contains Nonbinding Recommendations

Pain and Function

In addition to the information below, please refer to Item 8.2 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for general recommendations regarding pain and function assessments.

We recommend you assess the subjects' severity and frequency of pain pre-operatively and post-operatively at specific follow-up times using a pain assessment score. You should attempt to distinguish pain due to problems with the spine, e.g., nerve root impingement, from the general pain that subjects might experience as the result of their overall medical condition, both at enrollment and post-operatively. You should also attempt to account for the type of analgesic medication the subject is using and how that may affect the pain assessment score.

Evaluation of function should focus on the post-operative ability of subjects to function independently, e.g., how does their ability to move around the house or neighborhood, dress themselves, or accomplish other daily activities compare to their pre-operative status. Evaluation may also include, depending on the population studied, the subjects' return to recreational activities. Return to work is also a parameter of interest in the working population.

When determining criteria for patient success for pain and function improvement, you should take into account the potential for a placebo effect^{10,11} and use a consistent numerical value [such as 15/50 on the Oswestry Disability Index (ODI)] for patient success determination on each subjective assessment scale. You should clearly specify the clinically meaningful level of improvement, which may be different than the statistical level of improvement.

Because one of the purported mechanisms of pain relief is preservation of motion at the spinal level treated with a total artificial disc, you should include an analysis to evaluate any correlation between range of motion and pain and function outcomes (in your final analysis only).

Disc and Vertebral Height Assessment

In addition to the information below, please refer to Item 8.3 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about disc and vertebral height assessment.

¹⁰ Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002 Jul 11;347(2):81-8. Summary for patients in: *J Fam Pract.* 2002 Oct;51(10):813.

¹¹ Harris W.H: Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: Treatment by mould arthroplasty *J Bone Joint Surg* p.737, 51-A, No.4, June 1969.

Contains Nonbinding Recommendations

We recommend you measure disc heights adjacent to the operative level and follow the stability of disc height measurements over time. FDA does not necessarily recommend specific success criteria for this parameter, as these will depend on the intended use and expected performance of your device.

Health-Related Quality of Life

Please refer to Item 8.4 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for FDA's recommendations about health related quality of life in these studies.

Safety Endpoints

Please refer to Item 9 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about safety evaluations.

We recommend you report and categorize as a supplemental fixation, any subsequent procedures related to the index level. This includes posterior fusion (whether removing the device or leaving it in place), decompression, facet rhizotomy, at the same, adjacent, or distant levels. Other surgical interventions should be reported separately.

We recommend you also include signs of myelopathy and gait disturbances as adverse events, particularly for cervical implant investigations. Cervical tension signs (Spurling's sign) and gait analysis may be appropriate assessments to determine the presence of these signs for cervical implants that allow semi-constrained or unconstrained range of motion.

Metal Ion Release

Published information for use of hip implants using metal-metal articulating surfaces has raised safety concerns, e.g., the risk of tumor formation, chromosomal aberrations, carcinogenesis potential in human patients.¹² Although retrieval analyses may be able to address some safety issues regarding metal-on-metal wear debris, FDA believes that metal ion release is an issue for devices implanted in the spine. FDA believes that all investigational protocols for metal-on-metal articulating devices intended to maintain motion in the any part of the human spine should include serum metal ion level analyses. You may wish to refer to the recommendations published in the literature to evaluate metal ion release levels in patients with metal-on-metal total artificial discs. Your investigation should evaluate the potential for the risk of tumor formation and carcinogenesis. Alternatively, you should provide a rationale with supporting references that either indicates that

¹² Doherty AT, Howell RT, Ellis LA, Bisbinas I, Learmonth ID, Newson R, Case CP. Increased chromosome translocations and aneuploidy in peripheral blood lymphocytes of patients having revision arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2001; 83(7):1075-1081.

Contains Nonbinding Recommendations

additional safety testing is not needed or that you have adequately addressed these with other testing.

11. Subject Success

Subject success may include a combination of objective and subjective criteria. You should take into account the placebo effect (typically 20-30%^{13,14}) when determining the amount of clinically significant improvement that constitutes subject success in subjective self-administered assessment scales.

Subject success should be based on success in the:

- primary evaluation parameter of pain;
- primary evaluation parameter of function;
- absence of permanent neurological deficit;
- absence of secondary surgical intervention; and
- absence of serious adverse events.

Depending on the target population, study design, and study goals, it may be appropriate to include other assessments. You should count subjects who undergo certain secondary surgical interventions or experience serious adverse events or neurological deficits as failures of treatment. Improvement in pain and function should indicate clinically significant benefit, such as improvement of at least one subjective severity category to justify the risks of surgery (such as “marked disability to moderate disability,” or “severe pain to moderate or mild pain”).

Please refer to Item 10 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about subject success.

12. Study Success

You should also define study success for your clinical trial which takes into consideration the purpose of the treatment and comparison to a control group as well as the study goals (e.g., superiority or equivalency). All primary endpoint parameters, as well as safety information, should be accounted for in the definition of study success. You should clearly identify and justify the pre-specified allowable difference (delta) used to define differences between study arms.

¹³ Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, Hollingsworth JC, Ashton CM, Wray NP. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002 Jul 11;347(2):81-8. Summary for patients in: *J Fam Pract.* 2002 Oct;51(10):813.

¹⁴ Harris W.H: Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: Treatment by mould arthroplasty *J Bone Joint Surg* p.737 , 51-A,No.4,June 1969.

Contains Nonbinding Recommendations

Study success rates should be provided at each postoperative time point, but there will be particular focus on the results at the study primary endpoint (e.g., 2 years).

Please refer to Item 10 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about subject success.

13. Statistical Analyses and Data Presentations

We recommend you define the type of statistical analysis that you intend to perform before the study commences. Either Bayesian or frequentist statistical methods of analysis may be appropriate. Please see “Statistical Guidance for Clinical Trials of Non Diagnostic Medical Devices”¹⁵ and “Guidance for the Use of Bayesian Statistics in Medical Device Clinical Trials.”¹⁶

If you switch methods after the study begins, we recommend you explain and model the reasons for the switch in order to avoid possible biases. We also recommend that you discuss with FDA any proposal to switch statistical methods before such a change is implemented.

We believe statistical methods are not an adequate substitute for completing your study (i.e., following patients through the entire study or for ending the IDE prematurely). You should provide statistical plans to account or adjust for missing data in your initial IDE.

Subgroup analyses may help you and FDA better understand the behavior of the subpopulations for which the device is indicated. Therefore, when you submit your PMA application, FDA may request further subgroup analyses to assess the safety and effectiveness of the investigational device in these subpopulations. However, post-hoc subgroup analyses should not be used to demonstrate effectiveness in the absence of a statistically and clinically significant effect in the total population.

In order to better assure that the study collects adequate data, your protocol should reflect the types of data presentations you plan to submit in your PMA application.

Please refer to Item 11 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about statistical analyses.

14. Patient Data Report Forms (Case Report Forms (CRF))

The CRFs that you develop should capture all relevant information from the protocol. Please refer to the spinal systems guidance for recommendations about CRFs. Original source documents (such as doctor’s office notes, operative notes, radiographs or patient self-assessment questionnaires) must be consistent with the data recorded on these CRFs. (21 CFR 812.140(a))

¹⁵ <http://www.fda.gov/cdrh/ode/odeot476.html>

¹⁶ <http://www.fda.gov/cdrh/osb/guidance/1601.html>

Contains Nonbinding Recommendations

We also recommend your IDE include the forms and information described below.

The operative data form should document implant type, size, number used, and any intraoperative observations or adverse events. The adverse event form should identify all potential risks associated with implantation of your device. The form should also provide space for reporting of other adverse events, device related or not, and include spaces for the date, action taken, and date of resolution of the event. Where applicable, you should include the severity and association of the event to the device or procedure in the documentation.

We recommend you submit copies of each of the clinical evaluation scales or assessment questionnaires, e.g., Visual Analog Scale (VAS), Oswestry Disability Index, Short Form-36, patient satisfaction, work status.

We recommend you include a separate CRF for the independent radiographic review.

The study exit form should document the patient's reason for exiting the study, e.g., study completion, withdrawal, or loss to follow-up.

We recommend you include a special testing report form for reporting the results of any additional assessments specific to your investigational protocol (e.g., blood metal ion results).

Please refer to Items 12 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for full details.

When using computerized or internet-based patient assessment forms, we recommend you follow the FDA guidance entitled "Computerized Systems Used in Clinical Trials."¹⁷

15. Risk Analysis

In accordance with 21 CFR 812.25(c), your IDE must include a description and analysis of all increased risks to which subjects will be exposed by the investigation; the manner in which these risks will be minimized; a justification for the investigation; and a description of the patient population, including the number, age, sex, and condition. You should include information adequate to determine that the benefits and knowledge to be gained outweigh the risks and potential complications the subjects may experience. In listing all of the potential risks, you should stratify the risks according to whether they are general to spinal surgery or specific to the device. Please refer to Item 13 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations.

¹⁷ http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/bimo/ffinalcct.htm

Contains Nonbinding Recommendations

Examples of potential risks related to device related complications include, but are not limited to:

- loss of function;
- fracture, subluxation, subsidence, or dislocation of the device;
- fracture of the adjacent bony structures;
- heterotopic ossification or segmental fusion (as relates to loss of motion);
- excessive wear or migration of the device or any of its components, even if such failure does not lead immediately to revision surgery or symptoms;
- facet degeneration at same level;
- adjacent segment degeneration;
- adjacent disc degeneration or intravertebral space height loss;
- infection at the level of the device;
- neurovascular compromise secondary to device impingement of these structures; and
- toxicity, carcinogenic potential or other biologic local or distant tissue or systemic effects due to by-products, debris (metal ion release) or breakdown products related to the device functioning in situ under physiologic conditions.

Examples of potential risks associated with the surgical approach include, but are not limited to:

- neurological complications, temporary and permanent
- vascular injury
- sympathetic disturbance
- painful or numb scar
- hematoma
- local drainage
- new pain or pain progression
- retrograde ejaculation
- dysphagia
- hoarseness/vocal cord dysfunction
- abdominal adhesions.

Examples of potential risks considered to be general complications of surgery include, but are not limited to:

- visceral dysfunction
- abdominal pain
- disturbance of urinary function

Contains Nonbinding Recommendations

- urinary tract infection
- deep vein thrombosis
- phlebitis
- pulmonary embolism
- myocardial infarction
- cerebrovascular accident
- death.

16. Retrieval Study

We recommend you incorporate a plan to conduct retrieval analyses of explanted devices into your protocol, because the long term performance of total artificial discs is not well characterized. Please refer to Item 15 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about retrieval studies.

In addition to the recommendations about retrieval studies presented in the spinal systems guidance, we recommend you analyze a biopsy (within the limits of safety) of surrounding bony and soft (neurovascular) tissue for any inflammatory or other reaction to the device, and, where appropriate, metal ion or material debris content in surrounding tissue. Your protocol, labeling, and surgical technique manual should include specific instructions for the handling and returning explanted devices. Investigator training should also address this aspect of the investigation.

17. Spinal Tumors

Devices that maintain motion may not be appropriate for use in subjects with primary or metastatic neoplastic disease, due to the disease processes and adjunctive treatments that affect bone quality, spinal stability, and subject longevity. If you choose, however, to use a motion retaining device in patients with spinal neoplastic disease, you should provide a rationale explaining why such an investigation is scientifically sound and how the anticipated benefits to the subjects outweigh the risks to the subjects. Please refer to Item 16 in the Investigational Plan section of the spinal systems guidance for additional recommendations about devices intended to stabilize the spine when treating spinal tumors.

E. Monitoring

Your investigational plan must include your written procedures¹⁸ for monitoring the investigation and the name and address of any monitor. (21 CFR 812.25(c)). Your monitor must be qualified by training and experience to monitor the investigational study in accordance with this part and other applicable FDA regulations. (21 CFR 812.43(d)). Please refer to the Monitoring section of the spinal systems guidance for additional

¹⁸ These procedures should address the response to noncompliance, as described in 21 CFR 812.46.

Contains Nonbinding Recommendations

recommendations about the monitoring procedures to be included in your IDE.

Your comprehensive monitoring plan must include the following:

- selecting qualified monitors (21 CFR 812.43(d));
- ensuring investigator adherence to the investigational plan and requirements (21 CFR 812.43(c)(4)); and
- ensuring investigator compliance in regard to record keeping and reporting (21 CFR 812.25(j)).

F. Labeling

In accordance with 21 CFR 812.20(b)(10), your IDE must include copies of all labeling¹⁹ for the system. Please refer to the Labeling section of the spinal systems guidance for recommendations about labeling content.

In addition to the information recommended in the spinal systems guidance, your surgical technique manual for an artificial disc system should include:

- intended uses and indications;
- device description;
- contraindications;
- precautions;
- warnings; and
- potential risks associated with the subject system or a reference to the product insert for this information.

You should highlight or bold the text of instructions that affect the safety of use or are uncommon in current practice for emphasis.

FDA also recommends you include information in the surgical technique manual for explanting the device and revising the original procedure. In addition, your surgical technique manual should describe a salvage procedure alternative to revision or reimplantation.

G. Informed Consent

In accordance with 21 CFR 812.20(b)(11), your IDE must include copies of all forms and informational materials to be provided to the subjects to obtain informed consent. In accordance with 21 CFR Part 50, you must obtain and document the informed consent of the subject before the subject may enter the study. Your protocol should explain how you ensure that investigators properly obtain and document informed consent.

¹⁹ Labeling for an investigational device must meet the requirements of 21 CFR 812.5.

Contains Nonbinding Recommendations

In addition, the informed consent document must contain the elements described in 21 CFR 50.25. Please refer to the Informed Consent section of the spinal systems guidance for additional recommendations about informed consent documents.