

(報告様式4)

【15mk0102015h0102】

平成 28 年 5 月 6 日

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 殿

(契約者)

機関名 : 学校法人関西医科大学

所属 役職 : 関西医科大学 学長

氏 名 : 友田 幸一

公印

| | |
|---------------------|---------------------------------|
| 事業名 | 医薬品等規制調和・評価研究事業 |
| 研究開発課題名 | 我が国における金属摩耗粉による人工股関節置換術合併症の調査研究 |
| 研究開発担当者 所属 役職 氏名 | 飯田 寛和 医学部 教授 |

上記研究開発に関する成果の報告書を委託研究開発契約書第 17 条の規定に基づき別添の通り提出します。

(報告様式4別添)

| | | |
|-------------|---------------------------------|---------------|
| 事業名 | 医薬品等規制調和・評価研究事業 | |
| 研究開発課題名 | 我が国における金属摩耗粉による人工股関節置換術合併症の調査研究 | |
| 機関名 | 学校法人関西医科大学 | |
| 研究開発 担当者 | 所属 役職 | 関西医科大学 医学部 教授 |
| | 氏名 | 飯田 寛和 |
| 実施期間 | 平成27年4月1日 ~ 平成28年3月31日 | |

・研究開発目的及び内容

摺動面金属対金属人工股関節の中には、体内血中金属イオン濃度の上昇や金属アレルギーを惹起し、またメタロシス、Adverse reactions to metal debris (ARMD)などの合併症が報告されている。我々は平成24年度、日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会により金属対金属摺動面を持つ人工股関節インプラントの不都合の実態調査を行い、合併症発症率および不都合の発生が高いインプラントを同定した。しかし、近年諸外国においてモデュラー型インプラントの骨頭-ネック、ネック-ステム、ステム-ステム嵌合部位での金属摩耗によるARMDおよび高再置換率が報告され問題となっている。本研究は平成25年度から3年間の研究とし、平成25年度は、本邦における人工股関節置換術後の金属摩耗粉による合併症の詳細を各施設へのアンケートにより実態調査した。平成26年度も、詳細な実態調査を継続し、また国内学会・和文論文発表の調査および日本人工関節登録制度のデータベースより金属摩耗粉による合併症発生の現況を継続調査した。さらに、海外学会・英文論文発表、Arthroplasty Watch の情報を精査し、オーストラリア、北米、ヨーロッパ諸国で実施されているArthroplasty national registry と相互協力し、海外における合併症発生の実態を把握し、本邦の現況を比較調査した。さらに各メーカーより、不具合情報の提供を受け、併せて評価、考察を行う。また、合併症発症例を精査し各インプラントおよび手術による設置状態の問題点を臨床データおよびコンピューターシミュレーションで明らかにした。平成27年度は、研究結果を踏まえて、本邦における金属摩耗粉による合併症の実態および治療法・治療成績を日本人工関節学会ホームページから報告し、また、インプラントメーカーに情報を提供する。さらに、金属摩耗粉による合併症 (ARMD) に関して、症状、検査項目、治療法の最適アルゴリズムを策定する。金属摩耗粉による合併症の発生が多いインプラントの原因解析結果を厚生労働省に情報提供し、インプラントの今後の承認審査基準への反映を提案する

・実施内容

1. 研究開発の概要

平成26年度、郵便および電話での調査を継続しARMD合併症の詳細を実態調査する。合併症を発生した症例は、使用インプラントの種類、手術方法、合併症の病態と患者状況、画像所見、再手術所見に関する資料の提出を依頼した。また、国内学会抄録および和文論文は医学中央雑誌・UMIN 医療生物学系電子図書館・国際医学情報センターなどのデータベースや整形外科関連地方学会の抄録集を検索し、また、日本人工関節登録制度のデータベースから、合併症発生症例を同定した。海外学会抄録(AAOS, EFFORT, SICOT, ISTA など)および英文論文はPubMedを検索するとともに、諸外国のArthroplasty national registry 事務局とメールにて連携調査し、モデュラー型インプラントの使用状況、金属摩耗粉による合併症の発生頻度、合併症の病態、インプラント毎の合併症発生頻度を精査した。特に

International Society of Arthroplasty Register や International Hip Society Meeting へ参加し、登録情報が充実しているイギリス・オーストラリアの registry 担当者との情報交換・情報収集を実施した。2015年5月23日より3日間 Gothenburg で開かれた The fourth meeting of the International Society of Arthroplasty Register には初回より参加、発表を行ってきたが、最近のメタル・オン・メタル人工股関節合併症を契機に、より早く欠陥のある人工股関節を排除するかという動きが加速し、学会レベルのみでなく FDA はじめ各国行政機関の関心も高くなっている。大骨頭メタル・オン・メタルに関しては完全に否定され、オランダ等ではほぼ完全に使用が控えられていると報告されていた。各国のレジストリーシステムのハーモナイゼーションの動きが更に進められ、言葉の定義、世界中のインプラントのデータベース整備が進められている。英国で始まった Orthopaedic Evaluation Panel (ODEP) による各インプラントの実績に基づく格付けは、他の国でも利用されるようになってきている。オランダでは、ODEP に基づいて、Classification of Orthopaedic Hip Prosthesis を作成し、Category 1A, 1B, 2 に分類して 2013 年に公表した結果、それ以後より実績のあるインプラントを使用する割合が増加していると発表された。

平成 27 年度は、研究結果を踏まえて、本邦における金属摩耗粉による合併症の実態を日本人工関節学会ホームページから報告し、また、インプラントメーカーに情報を提供する。重篤な合併症の発生が認められた場合、厚生労働省に速やかに報告し、注意勧告などの対応を提言した。さらに、金属摩耗粉による合併症 (ARMD) に関して、症状、検査項目、治療法の指針を作成した。金属摩耗粉による合併症の発生が多いインプラントの原因解析結果を厚生労働省に情報提供し、インプラントの今後の承認審査基準への反映を提案した。

2. 成果 (研究開発計画書の 2. 担当別 研究開発概要に対応)

(1) 研究開発代表者 所属: 関西医科大学

研究開発代表者 役職 氏名: 教授 飯田 寛和

分担研究開発課題名 (実施内容): 研究総括、国内外のインプラント使用状況および合併症調査、ガイドライン公表

研究開発成果の内容

摺動面金属対金属人工股関節の中には、体内血中金属イオン濃度の上昇や金属アレルギーを惹起し、またメタロシス、Adverse reactions to metal debris (ARMD) などの合併症が報告されている。我々は平成 24 年度、日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会により金属対金属摺動面を持つ人工股関節インプラントの不都合の実態調査を行い、合併症発症率および不都合の発生が高いインプラントを同定した。しかし、近年諸外国においてモジュラー型インプラントの骨頭-ネック、ネック-ステム、ステム-ステム嵌合部位での金属摩耗による ARMD および高再置換率が報告され問題となっている。本研究は平成 25 年度から 3 年間の研究とし、平成 25 年度は、本邦における人工股関節置換術後の金属摩耗粉による合併症の詳細を各施設へのアンケートにより実態調査した。平成 26 年度も、詳細な実態調査を継続し、また国内学会・和文論文発表の調査および日本人工関節登録制度のデータベースより金属摩耗粉による合併症発生の現況を継続調査した。さらに、海外学会・英文論文発表、Arthroplasty Watch の情報を精査し、オーストラリア、北米、ヨーロッパ諸国で実施されている Arthroplasty national registry と相互協力し、海外における合併症発生の実態を把握し、本邦の現況を比較調査した。さらに各メーカーより、不具合情報の提供を受け、併せて評価、考察を行う。また、合併症発症例を精査し各インプラントおよび手術による設置状態の問題点を臨床データおよびコンピューターシミュレーション

で明らかにした。平成27年度は、研究結果を踏まえて、本邦における金属摩耗粉による合併症の実態および治療法・治療成績を日本人工関節学会ホームページから報告し、また、インプラントメーカーに情報を提供した。さらに、金属摩耗粉による合併症（ARMD）に関して、症状、検査項目、治療法の最適アルゴリズムを策定した。金属摩耗粉による合併症の発生が多いインプラントの原因解析結果を厚生労働省に情報提供し、インプラントの今後の承認審査基準への反映を提案した。

研究開発項目の実施状況及びマイルストーンの達成状況

郵便および電話での調査を継続しARMD合併症の詳細を実態調査した。合併症を発生した症例は、使用インプラントの種類、手術方法、合併症の病態と患者状況、画像所見、再手術所見に関する資料の提出を依頼した。また、国内学会抄録および和文論文は医学中央雑誌・UMIN医療生物学系電子図書館・国際医学情報センターなどのデータベースや整形外科関連地方学会の抄録集を検索し、また、日本人工関節登録制度のデータベースから、合併症発生症例を同定した。海外学会抄録(AAOS, EFFORT, SICOT, ISTAなど)および英文論文はPubMedを検索するとともに、諸外国のArthroplasty national registry事務局とメールにて連携調査し、モジュラー型インプラントの使用状況、金属摩耗粉による合併症の発生頻度、合併症の病態、インプラント毎の合併症発生頻度を精査した。特にInternational Society of Arthroplasty RegisterやInternational Hip Society Meetingへ参加し、登録情報が充実しているイギリス・オーストラリアのregistry担当者との情報交換・情報収集を実施した。さらに各メーカーより、不具合情報等の提供を受け、併せて評価、考察を行った。

これらの研究結果を踏まえて、本邦における金属摩耗粉による合併症の実態を平成28年2月29日付で、「Metal-on-Metal人工股関節全置換術合併症の診療指針（推奨）」として、日本人工関節学会ホームページから報告し、また、インプラントメーカーに情報を提供した。重篤な合併症の発生が認められた場合、厚生労働省に速やかに報告し、注意勧告などの対応を提言することとした。さらに、金属摩耗粉による合併症（ARMD）に関して、症状、検査項目、治療法の指針、アルゴリズムを作成した。金属摩耗粉による合併症の発生が多いインプラントの原因解析結果を厚生労働省に情報提供し、インプラントの今後の承認審査基準への反映を提案することとした。

（2）研究開発分担者 所属：岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学

研究開発分担者 役職 氏名：教授 秋山 治彦

分担研究開発課題名（実施内容）：レジストリー調査、国内外の症例調査、ガイドライン策定

研究開発の目的及び内容

摺動面金属対金属人工股関節の中には、体内血中金属イオン濃度の上昇や金属アレルギーを惹起し、またメタロシス、Adverse reactions to metal debris (ARMD)などの合併症が報告されている。我々は平成24年度、日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会により金属対金属摺動面を持つ人工股関節インプラントの不都合の実態調査を行い、合併症発症率および不都合の発生が高いインプラントを同定した。しかし、近年諸外国においてモジュラー型インプラントの骨頭-ネック、ネック-ステム、ステム-ステム嵌合部位での金属摩耗によるARMDおよび高再置換率が報告され問題となっている。本研究は平成25年度から3年間の研究とし、平成25年度は、本邦における人工股関節置換術後の金属摩耗粉による合併症の詳細を各施設へのアンケートにより実態調査した。平成26年度も、詳

細な実態調査を継続し、また国内学会・和文論文発表の調査および日本人工関節登録制度のデータベースより金属摩耗粉による合併症発生の現況を継続調査した。さらに、海外学会・英文論文発表、Arthroplasty Watch の情報を精査し、オーストラリア、北米、ヨーロッパ諸国で実施されている Arthroplasty national registry と相互協力し、海外における合併症発生の実態を把握し、本邦の現況を比較調査した。さらに各メーカーより、不具合情報の提供を受け、併せて評価、考察を行った。これらの研究結果を踏まえて、本邦における金属摩耗粉による合併症の実態および治療法・治療成績を日本人工関節学会ホームページから報告し、また、インプラントメーカーに情報を提供した。さらに、金属摩耗粉による合併症（ARMD）に関して、症状、検査項目、治療法の最適アルゴリズムを策定した。金属摩耗粉による合併症の発生が多いインプラントの原因解析結果を厚生労働省に情報提供し、インプラントの今後の承認審査基準への反映を提案することとした。

当該年度における研究開発項目、マイルストーン及び研究開発方法

本邦における金属摩耗粉による合併症の実態を日本人工関節学会ホームページから報告し、また、インプラントメーカーに情報を提供した。重篤な合併症の発生が認められた場合、厚生労働省に速やかに報告し、注意勧告などの対応を提言することとした。さらに、金属摩耗粉による合併症（ARMD）に関して、症状、検査項目、治療法の指針を作成する。金属摩耗粉による合併症の発生が多いインプラントの原因解析結果を厚生労働省に情報提供し、インプラントの今後の承認審査基準への反映を提案することとした。

（3）研究開発分担者 所属：大阪大学

研究開発分担者 役職 氏名：寄附講座教授 菅野 伸彦

分担研究開発課題名（実施内容）：国内外のインプラント使用状況調査および合併症調査、ガイドライン策定

研究開発の目的及び内容

摺動面金属対金属人工股関節の中には、体内血中金属イオン濃度の上昇や金属アレルギーを惹起し、またメタロシス、Adverse reactions to metal debris (ARMD)などの合併症が報告されている。我々は平成24年度、日本人工関節学会金属対金属人工股関節合併症調査委員会により金属対金属摺動面を持つ人工股関節インプラントの不都合の実態調査を行い、合併症発症率および不都合の発生が高いインプラントを同定した。しかし、近年諸外国においてモジュラー型インプラントの骨頭-ネック、ネック-ステム、ステム-ステム嵌合部位での金属摩耗による ARMD および高再置換率が報告され問題となっている。本研究は平成25年度から3年間の研究とし、平成25年度は、本邦における人工股関節置換術後の金属摩耗粉による合併症の詳細を各施設へのアンケートにより実態調査した。平成26年度も、詳細な実態調査を継続し、また国内学会・和文論文発表の調査および日本人工関節登録制度のデータベースより金属摩耗粉による合併症発生の現況を継続調査した。さらに、海外学会・英文論文発表、Arthroplasty Watch の情報を精査し、オーストラリア、北米、ヨーロッパ諸国で実施されている Arthroplasty national registry と相互協力し、海外における合併症発生の実態を把握し、本邦の現況を比較調査する。さらに各メーカーより、不具合情報の提供を受け、併せて評価、考察を行った。また、合併症発症例を精査し各インプラントおよび手術による設置状態の問題点を臨床データおよびコンピューターシミュレーションで明らかにした。平成27年度は、研究結果を踏まえて、本邦における金属摩

耗粉による合併症の実態および治療法・治療成績を日本人工関節学会ホームページから報告し、また、インプラントメーカーに情報を提供した。さらに、金属摩耗粉による合併症(ARMD)に関して、症状、検査項目、治療法の最適アルゴリズムを策定した。金属摩耗粉による合併症の発生が多いインプラントの原因解析結果を厚生労働省に情報提供し、インプラントの今後の承認審査基準への反映を提案することとした。

当該年度における研究開発項目、マイルストーン及び研究開発方法

本邦における金属摩耗粉による合併症の実態を日本人工関節学会ホームページから報告し、また、インプラントメーカーに情報を提供した。重篤な合併症の発生が認められた場合、厚生労働省に速やかに報告し、注意勧告などの対応を提言することとした。さらに、金属摩耗粉による合併症(ARMD)に関して、症状、検査項目、治療法の指針を作成した。金属摩耗粉による合併症の発生が多いインプラントの原因解析結果を厚生労働省に情報提供し、インプラントの今後の承認審査基準への反映を提案することとした。

3. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧

| 掲載した論文(発表題目) | 著者氏名 | 学会誌・雑誌等名 | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|--|--|-----------|-----------|--------|
| Metal-on-Metal 人工股関節術後 ARMD の診断と治療に関する全国調査 | 菅野伸彦, 飯田寛和, 中村孝志, 秋山治彦, 加畑多文, 高取吉雄, 名越智, 長谷川正裕, 蜂谷裕道, 安永裕司 | 日本人工関節学会誌 | 2015.12.1 | 国内 |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別) | 発表者氏名 | 発表した場所(学会等名) | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|---|--|--------------|-----------|--------|
| Metal-on-Metal 人工股関節置換術後合併症の診療指針(案)(口頭) | 名越智, 安永裕司, 蜂谷裕道, 長谷川正裕, 秋山治彦, 加畑多文, 高取吉雄, 飯田寛和, 中村孝志, 菅野伸彦 | 第46回日本人工関節学会 | 2016.2.27 | 国内 |
| | | | | |
| | | | | |

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

| 発表した演題等 | 発表者氏名 | 発表した場所(シンポジウム名等) | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|---------|-------|------------------|--------|--------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

『「国民との科学・技術対話」の推進について(基本的取組方針)』(平成 22 年 6 月 19 日科学技術政策担当大臣、総合科学技術会議有識者議員)において、「研究活動の内容や成果を社会・国民に対して分かりやすく説明する、未来への希望を抱かせる心の通った双方向コミュニケーション活動」を「国民との科学・技術対話」と位置づけています。1 件あたり年間 3,000 万円以上の公的研究費の配分を受ける場合には、「国民との科学・技術対話」への積極的な取組みが求められています。詳しくは以下をご参照ください。

<http://www8.cao.go.jp/cstp/output/20100619taiwa.pdf>

(4) 特許出願一覧(発明の名称)

報告様式 4 別紙 1 の通り

・活動(運営委員会等の活動等)

平成 27 年度第 1 回金属対金属人工股関節調査委員会

平成 27 年 2 月 26 日 博多

平成 27 年度第 2 回金属対金属人工股関節調査委員会

平成 27 年 5 月 21 日 神戸

平成 27 年度第 3 回金属対金属人工股関節調査委員会

平成 27 年 10 月 29 日 大阪

・実施体制

研究開発参加者リストの通り