



令和元年9月17日
令和元年度第1回医療機器安全対策調査会
資料1-2

薬機発第0819068号

令和元年8月19日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

理事長 藤原 康



医療機器の安全性に係る調査結果報告書

平成29年4月7日付薬生安発0407第1号により厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長より依頼があった、「Metal-on-Metal人工股関節を植込んだ患者に対するMRIの使用に関する安全性の調査」について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構での調査結果を別紙のとおり報告する。

令和元年 8 月 19 日

Metal-on-Metal 人工股関節の MRI 安全性について

1. これまでの経緯

人工股関節全置換術（以下「THA」という。）に用いる金属同士の摺動部分を持つ人工股関節（以下「Metal-on-Metal 人工股関節」という。）については、これまでに 7 社 20 製品が上市されている（別添 1 参照）。

これらの Metal-on-Metal 人工股関節については、金属摩耗粉に対する生体反応と考えられる疼痛や偽腫瘍と呼ばれる腫瘍性病変等の有害事象（Adverse reactions to metal debris ; 以下「ARMD」という。）が誘発され、術後の比較的短期間で再手術を要する症例が報告されている。一般社団法人 日本人工関節学会では、平成 28 年 2 月に「Metal-on-Metal 人工股関節全置換術合併症の診療指針」¹⁾（以下「診療指針」という。）として、Metal-on-Metal 人工股関節を用いた THA における合併症の発生頻度及び診療アルゴリズムを取りまとめた。これを受け、平成 28 年 3 月に、厚生労働省は「Metal-on-Metal 人工股関節を構成する医療機器に係る「使用上の注意」の改訂について」（平成 28 年 3 月 31 日付薬生機発 0331 第 2 号薬生安発 0331 第 2 号）を発出し、Metal-on-Metal 人工股関節による THA 後の合併症の診察においては、診療指針等の最新の情報を参考に行う旨を、Metal-on-Metal 人工股関節関連製品の添付文書の【使用上の注意】〔重要な基本的注意〕の項に追記するよう指示している。診療指針においては、ARMD のうち、X 線像での異常所見が得られない場合で臨床症状を呈する場合に、MRI 検査により再置換術の必要性について判断することが推奨されている。

一方で、磁気共鳴画像診断装置（以下「MR 装置」という。）に関して、「磁気共鳴画像診断装置に係る使用上の注意の改訂について」（平成 25 年 5 月 20 日付薬食安発 0520 第 1 号薬食機発 0520 第 4 号）が発出され、①条件付きで MR 装置に対する適合性が認められた医療機器の場合を除き、金属を含む医療機器等が植込み又は留置された患者においては、原則 MRI 検査の実施はしないこと、及び②MRI 検査に際しては、留置等されている医療機器の添付文書等を参照のうえ、撮像条件等を必ず確認すること等を MR 装置の添付文書の【禁忌・禁止】の項に記載するよう指示されている。

別添 1 の Metal-on-Metal 人工股関節関連製品の添付文書の【禁忌・禁止】の項において、MRI 検査を実施しない旨は記載されていないが、診療指針において必要とされている MRI 検査に関する撮像条件等の情報提供もされていない状況がみられる。

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は、平成 29 年 4 月 7 日付けで独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）に対し、Metal-on-Metal 人工股関節を植込んだ患者に対する MRI の使用に関する安全

性の調査を依頼した。総合機構は、当該依頼を受け、Metal-on-Metal 人工股関節を植込んだ患者に対して、MRI 検査を実施した際の安全性について調査した。

なお、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、別添 1 の Metal-on-Metal 人工股関節関連製品についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

2. PMDA における調査結果

1) 製造販売業者が保有する MRI 適合性に関する試験成績等

現在 Metal-on-Metal 人工股関節のような非能動医療機器の MRI 適合性を評価するために用いられている主な国際規格は、以下のとおりである。

表 1. 非能動医療機器の MRI 適合性に関する主な国際規格

規格番号	規格名称	内容
ASTM F2052	Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment	インプラントの変位（変位力）について
ASTM F2213	Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment	インプラントの回転（トルク）について
ASTM F2119	Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants	インプラントによるアーチファクトについて
ASTM F2182	Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating On or Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging	インプラントの発熱について

各製品の製造販売業者に確認をしたところ、6 社 17 製品において、上記表 1 の国際規格を踏まえた MRI 適合性に関する評価が実施されているとの回答であった。そこで、厚生労働省に提出された各製造販売業者が保有する MRI 適合性に関する試験成績について、試験方法、試験検体の妥当性、及び試験結果に関する評価を実施した。

なお、各評価項目における評価は、以下の点を踏まえて実施している。

- 変位力及びトルクについては、ASTM の規格において適合基準が定められているため、当該基準に適合していることで、「適合」と判断

した。

- 発熱試験については、ASTM F2182 において適合基準が定められていないため、下記の文献等において報告された、人体に不可逆的な悪影響を及ぼさないとされる温度上昇の範囲を超えない場合に、MRI 撮像を行っても「問題ない」と判断した。
 - Yarmolenko らの報告²⁾によると、40 分以下で 43°C（通常体温より 6°C 高い体温）の温度に曝された場合、熱損傷は認められなかった。
 - Finelli らの報告³⁾によると、15 分間で局所温度が 42~44°C の範囲（正常体温 37°C よりも 5~7°C 上）に上昇すると可逆的熱損傷が発生し、局所温度が 45°C 以上（正常体温よりも 8°C を超える温度上昇）に上昇すると不可逆的熱損傷が発生する。
- アーチファクトについては、ASTM F2119 に適合基準等は定められておらず、規格に基づき適切に試験結果が取得されていることを確認した。

① 変位力、トルク、アーチファクトについて

「メタル／メタル アセタビュラーライナー（泉工医科貿易）」については、ASTM に基づいた試験が実施されており、試験結果についても特段の問題は認められなかった。

一方で、多くの製品では、変位力、トルク及びアーチファクトに関する試験未実施、あるいは特定の組み合わせが試験検体として用いられているが、実臨床における製品の組み合わせはその他にも複数あり、組み合わせ毎に形状も異なるため、用いた試験検体がワーストケースであると判断できなかった。したがって、提出された試験結果から、臨床使用下における製品全体の変位力、トルク及びアーチファクトを評価することは困難であった。

② 発熱について

「BHR リサーフェシング システム（スミス・アンド・ネフュー）」については、ASTM に基づいた試験が実施されており、試験結果についても特段の問題は認められなかった。

一方で、多くの製品では、以下の理由により、提出された試験結果から臨床使用下における製品全体の発熱を評価することは困難であった。

- 試験検体が、本邦における承認範囲外のステム長の検体であった。
- 特定の組み合わせが試験検体として用いられているが、用いた試験検体がワーストケースであると判断できなかった。
- シミュレーションによる評価が実施されているのみであり、ASTM F2182-11a に基づく発熱評価がなされていなかった。

なお、特定の組み合わせを用いた試験ではあるが、ASTM に基づき実施

された発熱試験において、最大で 26°C の温度上昇が確認されている。

2) 国内における不具合報告

Metal-on-Metal 人工股関節関連製品植込み患者において、MRI 検査の実施により熱損傷等の健康被害が発生した事例の報告はなかった。

3) 文献報告

Metal-on-Metal 人工股関節関連製品植込み患者における MRI 撮像の実態を確認するため、製造販売業者に自社製品が植込まれている患者において、MRI 検査の実施が報告されている文献調査を依頼した。当該調査の結果、Metal-on-Metal 人工股関節の使用に伴う ARMD について、国内外によらず、多数の症例報告、文献報告がされており、多くの文献において MRI 検査が実施されていることが確認できる。実際にスミス・アンド・ネフュー社製品、コリン社製品、ジンマー社製品が販売をしている製品が使用された患者の MRI 画像が提示されている文献も確認された⁴⁾。

一方で、文献に提示されている MRI 画像から MRI 検査の実施が可能であったことは明らかであるが、どのような撮像条件で MRI 検査が実施されたのか、また撮像による発熱やアーチファクトの影響等の記載は確認できない。

4) 海外における添付文書 (IFU) の記載状況

Metal-on-Metal 人工股関節の外国製造元の IFU (Instruction for use : 添付文書) においては、1 社 2 製品¹⁾ (BHR モジュラー ヘッド システム、BHR リサーフェシング システム (以上、スミス・アンド・ネフュー)) については、一定の条件下で MRI 検査が可能であること及び MRI 撮像による温度上昇やアーチファクトの影響等について記載されていた。

一方で、3 社 9 製品 (ピナクル メタルインサート、デピュー エリート ヘッド、デピュー アーティクルヘッド (以上、ジョンソン・エンド・ジョンソン)、トランセンド人工股関節システム、CONSERVE リサーフェイシングヘッド、CONSERVE 人工股関節システム、DYNASTY アセタブラーカップ システム、コンサーブ BFH ヘッド (以上、マイクロポート・オーソペディックス・ジャパン)、メタル/メタル アセタビュラーライナー (泉工医科貿易)) については、MRI 検査による影響について評価がなされていない旨が記載されている。また、4 社 9 製品 (バイオメットマロリーヘッド

¹⁾ 海外では 1 品目として販売されているが、国内では 2 品目 (「BHR モジュラー ヘッド システム」と「BHR リサーフェシング システム」) として販売されている。

／ヒップポーラスコーティング システム、バイオメット マグナム システム、バイオメット M2a マグナムカップ、バイオメット CoCr モジュラーヘッド(以上、ジンマー・バイオメット)、人工股関節、人工股関節(HAPコート)、アデプトヒップシステム(以上、Aimedic MMT)人工股関節(コリン・ジャパン)、SN メタル／メタル(スミス・アンド・ネフュー)についてはMRI 検査に関する記載がIFUになかった(別添2参照)。

3. まとめ

以上の調査結果から、Metal-on-Metal 人工股関節を植込んだ患者に対するMRIの使用に関する安全性について、総合機構は以下の通り考察した。

- 試験検体選択の妥当性を確認することができない、あるいは未実施の試験がある等の理由により、MRI 適合性を評価することは困難であった。したがって、安全なMRI 撮像が可能であると判断できるだけの根拠はなく、Metal-on-Metal 人工股関節を植え込んだ患者に対するMRI 検査に関しては未評価である。
- また、製品によっては、文献等において悪影響を及ぼさないとされる温度よりも高温となる可能性があるため、Metal-on-Metal 人工股関節を植え込んだ患者に対しては、MRI 検査以外のCT 検査等による診断を考慮する必要がある。

以上の機構意見について、専門協議を行ったところ、その妥当性について確認された。

一方で、専門委員より以下の意見が出された。

- 発熱試験の結果は熱傷が生ずる可能性を示唆しているが、過去に熱傷により骨壊死等の健康被害が報告されたことは知りうる限り存在しない。非臨床試験では、血流による冷却効果等が考慮されていないため、発熱が過大評価されている可能性はある。
- ARMD の診断に際して、MRI 検査が有用であることは既に多くの文献で報告されている。また、ARMD 以外の術後合併症(炎症等)の診断において、MRI 検査の有用性は高く、かつMRI 検査のリスクはそれほど高くないため、診療指針に載るほど広く使われてきた経緯があり、その状態は臨床的にはできるだけ許容したい。
- 一方で、MRI 検査の必要性については理解をするが、非臨床試験においてリスクが示されている以上、CT 検査において診断が可能な状況であれば、MRI 検査をしないという判断をすることも必要と考える。
- 非臨床試験において高温となる製品が確認されていることを踏まえると、日本人工関節学会にて作製された診療指針において、MRI 検査を実施する際の局所の熱損傷に関する注意喚起が全くなされていないという状況は改善が望まれる。一般社団法人 日本磁気共鳴医学会等、MRI 検査の専門家

を加えた多角的な視点からの診療指針見直しの必要性を検討する必要がある。

上記意見を踏まえて、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課より、日本磁気共鳴医学会、日本医学放射線学会、日本人工関節学会に対し、**Metal-on-Metal** 人工股関節全置換術を行う際の MRI 検査の撮像条件や留意事項等に関する調査が依頼された。その後、3学会における協議の結果、診療指針の見直しが行われ、「**Metal-on-Metal** 人工股関節装用患者の MRI 検査について」を取りまとめ中である。

総合機構は、別添 1 の **Metal-on-Metal** 人工股関節関連製品の添付文書においては、診療指針において必要とされている MRI 検査に関する撮像条件等の情報が提供されておらず、また製造販売業者から提出された資料からは、MRI 適合性を評価することもできないことから、日本磁気共鳴医学会等の MRI 検査の専門家を加えた多角的な視点からの診療指針の見直し結果を、当該製品を取り扱う製造販売業者より、当該製品が植込まれた患者のフォローアップ等を実施する医療機関に対して情報提供することが望ましいと考える。

以 上

【引用文献】

- 1) 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、
「Metal-on-Metal 人工股関節全置換術合併症の診療指針」（平成 28 年 2 月 29 日）
- 2) Daniel A. Finelli et al., MR Imaging-Related Heating of Deep Brain Stimulation Electrodes: In Vitro Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23:1795-1802.
- 3) Pavel S. Yarmolenko et al., Thresholds for thermal damage to normal tissues: An update. *Int J Hyperthermia.* 2011;27(4):320-343.
- 4) Jennifer Hauptfleisch et al., A MRI classification of periprosthetic soft tissue masses (pseudotumours) associated with metal-on-metal resurfacing hip arthroplasty. *Skeletal Radiol.* 2012;41:14-155.

製造販売業者名	販売名	一般的名称	承認番号
ジンマー・バイオメット	バイオメットマロリーヘッド/ヒップポラスコーティング システム	全人工股関節	21300BZY00263000
	バイオメット マグナム システム	人工股関節大腿骨コンポーネント	21800BZY10123000
	バイオメット M2a マグナムカップ	人工股関節寛骨臼コンポーネント	22100BZX00206000
	バイオメット CoCr モジュラーヘッド	人工股関節大腿骨コンポーネント	22500BZX00145000
ジョンソン・エンド・ジョンソン	ピナクル メタルインサート	人工股関節寛骨臼コンポーネント	21600BZY00283000
	デピュー エリートヘッド	人工骨頭	21600BZY00200000
	デピュー アーティクルヘッド		21600BZY00213000
マイクロポート・オーソペ ディックス・ジャパン	トランセンド人工股関節システム	全人工股関節	20900BZG00035000
	CONSERVE®リサーフェイシングヘッド	表面置換型人工股関節	21600BZY00435000
	CONSERVE®人工股関節システム	人工股関節寛骨臼コンポーネント	21900BZY00080000
	DYNASTY®アセタブラーカップ システム		21800BZY10191000
	コンサーブBFHヘッド	人工股関節大腿骨コンポーネント	22200BZX00972000
泉工医科貿易	メタル/メタル アセタビュラーライナー	人工股関節寛骨臼コンポーネント	21500BZY00236000
Aimedic MMT	人工股関節	全人工股関節	20100BZY00992000
	人工股関節(HAPコート)		20700BZY00587000
	アダプトヒップシステム		21900BZX00345000
コリン・ジャパン	人工股関節	全人工股関節	20800BZG00054000
スミス・アンド・ネフュー	BHR モジュラー ヘッド システム	全人工股関節	22300BZX00021000
	BHR リサーフェイシング システム	表面置換型人工股関節	22300BZX00020000
	SN メタル/メタル	人工股関節寛骨臼コンポーネント	20900BZY00223000

企業名	製品名	海外での記載状況
ジンマー・バイオメット	バイオメットマロリーヘッド／ヒップポーラスコーティング システム	海外は記載なし
	バイオメット マグナム システム	
	バイオメット M2a マグナムカップ	
	バイオメット CoCr モジュラーヘッド	
ジョンソン・エンド・ジョンソン	ピナクル メタルインサート	<p>【Caution】</p> <p>These Total Hip prostheses have not been evaluated for safety and compatibility in the MR environment.</p> <p>These Total Hip prostheses have not been tested for heating or migration in the MR environment.</p> <p>The risks of exposure to MR include heating and/or displacement of a metallic implant. Image artifacts including dead zones and distortion may occur, especially in the immediate area around the implant, requiring optimization of imaging parameters. Please refer to current local MR safety guidelines for additional investigation, patient monitoring and patient follow-up advice.</p> <p>DePuy recommends that a professional familiar with the specific MRI apparatus to be used, assess the patient prior to any MRI examination or therapy.</p>
	デピュー エリートヘッド	
	デピュー アーティクルヘッド	
マイクロポート・オーソペディックス・ジャパン	トランセンド人工股関節システム	<p>【Postoperative Precautions】</p> <p>There are inherent risks associated with the use of metallic implants in the MR environment; including component migration, heat induction, and signal interference or distortion near the component(s). Heat induction of metallic implants is a risk related to component geometry and material, as well as the MR power, duration, and pulse sequence. Since MR equipment is not standardized, the severity and likelihood of occurrence are unknown for these implants.</p> <p>MicroPort Hip Systems have not been evaluated for safety and compatibility in the MR environment. MicroPort Hip Systems have not been tested for heating or migration in the MR environment. Since these devices have not been tested, MicroPort cannot make a recommendation for the use of MRIs with these implants, neither for safety considerations nor imaging accuracy.</p> <p>These components are passive metallic devices, and as with all passive devices, there is potential for reciprocal interference with certain imaging modalities; including image distortion for MR and X-ray scatter in CT.</p>
	CONSERVEリサーフェイシングヘッド	
	CONSERVE人工股関節システム	
	DYNASTYアセタブラーカップ システム	
	コンサーブBFHヘッド	

企業名	製品名	海外での記載状況
泉工医科貿易	メタル／メタル アセタビュラーライナー	【Precautions and Warnings】 DJO Surgical (Hip, Knee, and Shoulder) systems have not been evaluated for safety and compatibility in the Magnetic resonance environment. The (Hip, Knee, shoulder) stems have not been tested for heating or migration in the Magnetic resonance environment.
Aimedic MMT	人工股関節	海外は記載なし
	人工股関節 (HAPコート)	
	アデプトヒップシステム	
コリン・ジャパン	人工股関節	海外は記載なし
スミス・アンド・ネフュー	BHR モジュラー ヘッド システム	<p>MR Information Non-clinical testing has demonstrated the BHR System is MR Conditional. It can be scanned safely under the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Static magnetic field of 1.5-Tesla (1.5T) and 3.0-Tesla (3.0T) ・ Spatial gradient field of 3,000 Gauss/cm (30.0 Tesla/m) or less ・ Maximum whole body specific absorption rate (SAR) of 2.0 W/kg for 15 minutes of continuous scanning ・ Normal operating mode of the MR system. The effects of MRI procedures using MR systems and conditions above these have not been determined <p>MR Heating Non-clinical testing was performed according to ASTM F2182-09 and yielded the following:</p> <p><u>1.5 Tesla</u> The BHR System produced a temperature rise of less than 7.5 ° C at a maximum whole body averaged specific absorption rate (SAR) of 2.1 W/kg, as assessed by calorimetry for 15 minutes of continuous MR scanning in a (field strength - 1.5T) (model - Intera) (manufacturer - Philips Medical Systems (PMS)) (software version - Release 12.6.1.4 (11/5/2012)) MR scanner.</p> <p><u>3.0 Tesla</u> The BHR System produced a temperature rise of less than 4.4 ° C at a maximum whole body averaged specific absorption rate (SAR) of 2.3 W/kg, as assessed by calorimetry for 15 minutes of continuous MR scanning in a (field strength - 3T) (model - Signal Hdxt) (manufacturer - General Electric (GE) Medical Systems) (software version- 15.0_M4_0910.a) MR scanner.</p> <p>Image Artifacts MR image quality may be compromised if the area of interest is relatively close to the position of the device. Distortion extended as much as 10.2 cm from the implant in image distortion tests performed according to ASTM F2119-07 in a 3.0 T MR system. Therefore, it may be necessary to optimize MR imaging parameters for the presence of these implants.</p> <p>* 国内では2品目として販売されているが、海外では1品目として販売されている。</p>
	BHR リサーフェシング システム	
	SN メタル／メタル	