

令和3年度
次世代医療機器・再生医療等製品
評価指標作成事業

体内埋め込み型能動型機器
(高機能人工心臓システム)
審査WG報告書

令和4年3月

審査WG座長 小野 稔

東京大学医学部附属病院

目 次

I	はしがき.....	1
II	WG 委員等名簿.....	3
III	調査報告	
III-1	評価指標、開発ガイドライン及び ISO 14708-5 の差分解析.....	7
III-2	信頼性（耐久性試験）改訂案.....	43
III-3	動物試験改訂案.....	47
III-4	臨床評価改訂案.....	49
IV	参考資料.....	53
IV-1	合同検討会報告資料.....	53
IV-2	話題提供講演資料「EVAHEART のリスクマネジメントについて」.....	55
IV-3	話題提供講演資料「人工心臓に関するガイダンスと国際規格の変遷 -ISO 14708-5 の改定経緯と概要-」.....	67
IV-4	話題提供講演資料「Heartmate3 の承認審査」.....	73
IV-5	話題提供講演資料「革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業成果 物「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標(医薬機発第 0404002 号) の現状から見た留意点について」の概要」.....	87
V	令和 3 年度 WG 会議議事概要.....	115

I はしがき

はしがき

わが国では2011年に国産の植込み型補助人工心臓（iVAD）が移植への橋渡し（BTT）として保険償還されたことを革きりに、6機種*の*iVADがBTT目的で臨床使用されてきた。2021年にはわが国で最初の*destination therapy*（DT）を目的としたiVADが保険償還された。重症心不全に対するiVADの進歩は著しく、比較的短いタイムスパンで機能性や安全性が向上した新たな世代の装置が承認されてきた。

国際的には、iVADの急速な進歩に呼応して、ISO 14708-5:2020 “Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 5: Circulatory support devices”が2020年5月に発出された。従来の評価指標と比べ、試験項目と試験条件が具体的に指示されているほか、安全性評価に関わるヒューマンファクターの要素が明確に示されている。また、ソフトウェアについては、ライフサイクルプロセスに従ったメンテナンスやプログラムの内容及びデータセキュリティ等のモニタリング項目が示されている。非臨床試験では、*in vitro*試験や数値解析等を使用した設計解析のほか、製品の構成要素代替物に関する項目が示されている。設計仕様では、”Worst case”シナリオでのシステム特性を含むことが示され、従来の評価指標と比較して多数の重要な変更が行われている。

改訂前の審査ガイドラインが策定された2007年当時は、国際的には連続流型のiVADがBTTとして承認されたばかりで、わが国で国産のデバイスの臨床試験のさなかにあった。欧米ではDTデバイスの承認を契機に5年を超える長期補助が現実的な選択肢として考えられるようになり、わが国においても心臓移植ドナーの極端な不足によってBTTにおいても4年以上の長期の補助が必要な状況となった。信頼性のある長期補助が要求される時代における耐久性試験の妥当性のある評価期間については議論が伯仲した。*In vivo*試験である動物実験の装置評価における立ち位置についても慎重に検討された。人工心臓の臨床試験前における*in vitro*評価と*in vivo*評価は共に欠かすことができない重要なものであるが、近年*in vitro*における医学、医工学等が発展し、従前は*in vivo*試験で行われてきた一部分を*in vitro*試験で高い信頼性をもって評価することが可能となってきた。進歩した*in vitro*評価を踏まえた改訂を行っている。

わが国では、iVADの*feasibility*試験と*pivotal*試験をとともに実施したデバイスは国産の1機種のみであり、他のデバイスは欧米における臨床試験のデータをわが国の臨床現場に外挿するかたちで*feasibility*試験のみが実施されてきた。しかしながら、従来品の後継機種として開発された最新の次世代型iVADに対しては、わが国における従来品の国内市販後臨床試験データ及び欧米における次世代型iVADの臨床試験成績をもって、新たな臨床試験を国内で行わずに承認するに至った。これによって、今後のわが国の臨床試験のあり方を再考する必要性が生じた。将来的には臨床試験においてBTTとDTを立て分ける必要がなくなるかもしれない。しかしながら、現時点ではBTTとDTという明らかに目的の異なる適応があるために、本ガイドラインでは別のものとして取り上げた。2021年に「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」が発出された。臨床試験の考え方、並びにiVAD装着患者の在宅管理については、このガイドラインに則って策定することになっている。

審査WG座長（東京大学医学部附属病院心臓外科 教授）

小野 稔

II WG 委員等名簿

体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）

審査WG委員等名簿（敬称略）

座長

小野 稔 東京大学医学部附属病院心臓外科 教授
(補助人工心臓治療関連学会協議会、日本胸部外科学会推薦)

委員（五十音順）

岩崎 清隆 早稲田大学 理工学術院 教授
(補助人工心臓治療関連学会協議会、日本人工臓器学会推薦)

絹川 弘一郎 富山大学大学院医学薬学研究部 内科学第二講座 循環器内科 教授
(補助人工心臓治療関連学会協議会、日本循環器学会推薦)

白石 泰之 東北大学加齢医学研究所 非臨床試験推進センター 非臨床試験推進分野 准教授
(補助人工心臓治療関連学会協議会、日本生体医工学会推薦)

戸田 宏一 大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 准教授
(補助人工心臓治療関連学会協議会、日本胸部外科学会推薦)

中谷 武嗣 医療法人 清翠会 牧病院 院長
(補助人工心臓治療関連学会協議会、日本胸部外科学会推薦)

西中 知博 国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 部長
(補助人工心臓治療関連学会協議会、日本人工臓器学会推薦)

増澤 徹 茨城大学大学院理工学研究科（工学野）機械システム工学領域 教授
(補助人工心臓治療関連学会協議会、日本生体医工学会推薦)

築瀬 正伸 藤田医科大学 循環器内科 教授
(補助人工心臓治療関連学会協議会、日本循環器学会推薦)

厚生労働省

関野 秀人 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長

高畑 正浩 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 課長補佐
(再生医療等製品審査管理室長)

立野 陽子 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 先進医療機器審査調整官

村上 まどか 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 革新的製品審査調整官

安増 孝太 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 医療機器審査調整官

前原 諒一 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

石井 健介 医療機器審査第一部 部長

望月 修一 スペシャリスト（臨床医学担当）

伊藤 拓哉 医療機器審査第一部 審査専門員
坂本 和歌子 医療機器審査第一部 審査専門員
小野寺 陽一 医療機器調査・基準部 部長
郭 宜 医療機器調査・基準部 医療機器基準課長
熊谷 康顕 医療機器調査・基準部 医療機器基準課 基準専門員

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

齋島 由二 医療機器部 部長
中岡 竜介 医療機器部 室長
植松 美幸 医療機器部 主任研究官

産業技術総合研究所（オブザーバー）

鎮西 清行 健康医工学研究部門 副研究部門長

西田 正浩 健康医工学研究部門 人工臓器研究グループ 研究グループ長

小阪 亮 健康医工学研究部門 人工臓器研究グループ 主任研究員

Ⅲ-1

調査報告

評価指標、開発ガイドライン及び

ISO 14708-5 の差分解析

評価指標、開発ガイドライン及び ISO 14708-5 の差分解析

ISO 14708-5:2020 “Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 5: Circulatory support devices”は 2020 年 5 月に改訂版が発行された。平成 20 年に公表された次世代医療機器評価指標については、この間に技術開発と実臨床応用が進み、今後、製品の特性に対する新たな評価項目が適用され得る。次世代医療機器評価指標の評価項目の改訂案を検討するにあたって、現在公表されている評価指標について、「体内埋め込み型能動型機器分野（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007」（経済産業省、平成 19 年 5 月）、及び ISO 148708-5:2020 を参照し、評価項目の差分を解析する作業を行った。

はじめに資料の一般的事項と技術的事項の差分を抽出し、WG 委員のコメントと合わせてまとめ、評価指標の評価項目に対応する開発ガイドラインおよび ISO 14708-5 の内容を抽出した。なお、ISO 14708-5:2020 の 27 項を除き、7 項から 28 項までは、能動的機器全般に適用される事項を ISO 14708-1:2014 “Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer”から引用した内容が大半であり、本 WG で対象とする評価指標として留意する事項としては原則として 6 項「特定要求事項」までで網羅されていると考えられたため、差分解析の対象とはしていない。

差分解析においては、ISO 14708-5:2020 には記載があるが現行の評価指標にはない、あるいは不十分な記載のため追加等を検討すべき事項を挙げた。ISO 14708-5:2020 においては、評価項目として、試験項目と試験条件が具体的に指示されたほか、安全性評価に関わるヒューマンファクター要素が明確に示された。また、ソフトウェアについては、ライフサイクルプロセスに従ったメンテナンスやプログラムの内容およびデータセキュリティー等のモニタリングの項目も示されている。非臨床試験では *in vitro* 試験や数値解析等を用いた設計解析の項目のほか、製品の構成要素代替に関する項目が示されている。さらに設計仕様では、“Worst case”シナリオでのシステム特性も含むことと示されている。

これら差分解析により改訂案が提示された評価項目については、現在の評価指標を製品の特性評価に適用する際の課題をふまえて今後議論を深め、新たな指標の考え方が今後示されうる。

評価指標、開発ガイドライン、ISO 14708-5:2020 (6項「特定要求事項」まで) との差分解析

青色：会議で確認が必要な事項、黄色：ISO には記載があるが現行の評価指標にはない、あるいは不十分な記載のため追加等を検討すべき事項

大項目	小項目	評価指標	開発ガイドライン	ISO 14708-5
対象(適用範囲)	—	<p>BTT, BRS, DT を目的とする植込み型補助人工心臓、完全植込み型補助人工心臓、完全植込み型完全人工心臓</p> <p><コメント> →第2回会議において、BRS 及び TAH は削除することが決議されたため 「BTT, DT を目的とする植込み型補助人工心臓及び完全植え込み型補助人工心臓」と修正する。</p>	<p>本体が完全に体内に埋め込まれた、拍動流型あるいは連続流型の人工心臓を対象とし、BTT、あるいは DT 適応に使用可能な片心補助人工心臓及び両心補助人工心臓、完全置換型人工心臓の全て。</p> <p>VAD, TAH (annex A 補足)理由 = 区別しない</p> <p>VAD: BTT, BTR, DT TAH: BTT, DT (annex A)</p>	<p>Active implantable medical devices including VAD, TAH, RVAD biVAD, percutaneous assist devices (PCPS/ECMO), paediatric assist devices (小児用補助循環デバイス)</p> <p>能動的植込型循環補助装置、関連機器を含む装置(全ての要素を対象にはしないが、体外設置部分か体内埋込部分に関係なく本品の安全性および有効性に関連する部分は評価対象)</p>
関連文書・規格	—		<p>(*ISO14708-5 になく開発ガイドラインに特化した内容) ポンプ・要素性能に特化* ISO 5168 ISO 4409 ISO 7198 ISO 5840 JIS 等 ISO 10993-1 (例示を要求) ISO 10993-4 ISO 14708-1 (旧) IEC 60601-1 (旧) IEC CISPR-11 (ed.3.1)* ASTM F1841-97 (旧)</p> <p>文献 p.8 に ISO, IEC, ASTM 規格を列挙</p>	<p>(規範となる規格類を列挙) ISO 10993-1:2018 ISO 14971:2019 ISO 60068-1:2013 IEC 60068-2-27:2008 IEC 60068-2-31:2008 IEC 60068-2-64:2008 IEC 60601-1:2018 IEC 60601-1-2:2014 IEC 60601-1-6:2010 IEC 60601-1-10:2007 IEC 60601-1-11:2015 IEC 62304:2006 IEC 62366-1:2015</p>

用語の定義	—		臨床評価部分省略	<p>ISO 14708-1, ISO 14971 および ISO, IEC の用語</p> <p>Terminology について詳細を記載</p> <p>構成部品 人工弁 心房カフ biVAD キヤビテーション 補助循環装置 Conduit (チューブ・カニューラ) 制御機器 拡張期圧 モニター(ディスプレイ) ドライブライン 耐久性 被験物 駆出・充満 Failure (破損) Fault (不具合) ラベリング・印字 動力源・バッテリー0 拍動流 脈圧 駆出量・一回拍出量 容積変化 信頼性 回転型ポンプ</p>
-------	---	--	----------	--

評価項目	基本的事項	<ul style="list-style-type: none"> 開発の経緯 品目使用(サイズ及び重量)、国内外での使用状況 設計開発とシステムの原理 目標とされる使用方法 考慮すべきリスクと新たに期待できる効果 システム全体の安全性や患者QOLの確保に対して種々の事項が与える影響の可能性 	<ul style="list-style-type: none"> 想定する使用環境及び人的要因(不具合を生じない) 物理的外的要因 移動・生活環境による外的要因 診断・検査による外的要因(梱包) 患者の体勢 騒音・振動(ポンプ) 解剖学的形態 可搬性 交換性(バッテリー) ドライブライン(誤動作関連) 警報(種類と内容、ケアギババー、IEC 60601-1-8) 接続誤操作 	<p>安全で効果的であること 安全性 梱包 保守期間 TETS TAH VAD</p> <p>p. 5-6 一般的要求事項として以下を記載 非埋込構成要素(ISO 14708-1:2014, 5.1) ソフトウェア(ISO 14708-1:2014, 5.2) 非埋込構成要素ユーザーザビリティ(ISO 14708-1:2014, 5.3) データの安全性・逸失保護(ISO 14808-1:2014, 5.4) リスクマネジメントの一般的事項(ISO 14708-1:2014, 5.6) ワイヤレス機器共存性・品質 (IEC 60601-1-2:2014)</p> <p>p.6 能動的植込型機器に特定した要求事項 適用範囲 疾患、移動、コンプライアンス(法的) システム構成 設計合理性 設計仕様 自動化機能</p>
------	-------	---	--	---

				<p>警報、許容範囲 使用限界(メンテナンスサポート)</p> <p>設計解析(必須) 統合システム分析 ソフトウェア(IEC 62304:2006) 仕様対応 ヒューマンファクター(必須) テストを実施 患者とケアギバー 医療者 外科医・内科医</p> <p>リスクアセスメント FTA/FMECA (Annex D でハザード説明) ヒューマンファクター (IEC 62366-1:2015, IEC60601-1-6:2010, IEC/TR 62366-2, ANS/AAMI HE75)4 項目:自宅/生活環境、移動(陸路/空路)、埋込 手技、院内環境、緊急使用時</p>
非臨床 In vitro 評価	血液ポンプ、カニューレ、人工弁、心房・心尖カフの性能、安全性、信頼性 駆動制御装置の性能、安全性、信頼性	ポンプ(流体性能) 機器制御・モニター(リスク分析) 構成要素 <ul style="list-style-type: none"> Conduit (ISO 7198) 人工血管 人工心臓弁 (ISO 5840) 心房カフ 	ポンプ付属システム(subsystem)試験 (すべてを含む必要なし) <ul style="list-style-type: none"> 流体解析 キャビテーション 制御・駆動装置(外部ユニット、IEC 60068-1:2013, IEC 60068-2-64:2008), IEC 60068-2-27:2008, IEC 60068-2-31:2008, IEC 60601- 	

				<p>1-10:2007(クローズドループレ制御)、IEC 60601-1-11-2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ユニット温度 (IEC 60601-1:2018) 人工血管、カニューレ、血液導管、心房心尖カフ (ISO 7198) 人工弁 (ISO 5840) コネクタ・ドライバライン <ul style="list-style-type: none"> • 電気・空気式 (サイクル試験、誤接続、汚染物質侵入) • 空気圧ライン (伸展、ねじり、折れ、潰れ、引張、振動、保護、摩擦、経年劣化、紫外線、潰れ抵抗、切断抵抗; 写真観察、リークテスト) • 電気ライン (同、繰り返し曲げ試験; 実環境での負荷試験) 埋込型制御装置 (ISO 14708-1) <ul style="list-style-type: none"> • プログラム、外部モニター (ISO 14708-1)
<p>エネルギー関連機器の性能、安全性、信頼性</p> <p>電氣的安全性</p>	<p>発熱特性 (ISO 14708-1)</p> <p>電氣的安全性</p> <p>電磁環境両立性 (IEC 60601:1-2)</p>	<p>電源供給 (IEC 60601-1:2018)</p> <p>バッテリー</p> <p>TETS (入力範囲、出力範囲、最大出力、効率、温度上昇、電圧範囲、位置ずれ、金属障害、吸収率、双方向通信、伝送障害のリスク、周波数、皮膚損傷)</p> <p>電磁適合性 IEC 60601-1-2:2014</p> <p>素材品質</p> <p>毒性試験 (ISO 10993-1:2018)</p> <p>Biocompatibility (6.9) ISO 10993-</p>		
<p>原材料に係る生物学的安全性</p>	<p>素材安全性 (ISO 10993-1)</p> <p>生体適合性</p>			

			<ul style="list-style-type: none"> 生体適合性 (ISO 10993-1) 血液適合性 (ISO 10993-4) 溶血性 (ASTM F1841) <p>注) 溶血性試験以外はほぼ重複信頼性(耐久性)</p>	<p>1:2018 Dynamic haemolysis (6.10) ASTM F1841/F1830</p> <p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験回路 (VAD, TAH) の性能、警報、バックアップ、モニター、計測精度、破損、ISO 14708-1, IEC 60601-8) 被験物 (滅菌、保管 ISTA procedure 2A、移動 ASTM D4169、力学的負荷) 部品交換 試験装置 (モック回路、作動流体、計測機器、トランスデューサー、汎用機器可用性、文書化、試験条件 Annex C) 試験条件: VAD on/off, 高血圧、低血圧条件、流入・流出路抵抗制限 血行動態波形 (圧流量) 血行動態平均値 (圧流量) データ解析 (臨床データとの整合性) “Worst case”シナリオ
基本的事項	非臨床 In vivo 評価 —	<p>実験動物、実験プロトコル、評価項目</p> <p>開発の経緯、品目仕様、国内外での使用状況、設計開発とシステムの原理、目標とされる使用方法、</p>	<p>動物実験</p> <p>機器の動作原理、設計根拠、システム構成を記述すること。解剖学的適合性、機器停止リスクの回避などについて考慮し</p>	<p>一般的要求事項の対象</p> <ul style="list-style-type: none"> 非植込み機器部分 (電源と繋がっている場合には IEC 60601-1 に準

		<p>考慮すべきリスクと新たに期待できる効果</p> <p><コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> • コンポーネント毎に評価すべき事項を整理してはどうか。 • システムとしては、動作パラメータの範囲や限度値、アラームの閾値等を示すことが有効。 • 操作限界は記載の必要がないか。 • 交換(主に部品)の可否に応じた分類で事項を整理するのはどうか。 • エンドポイントの設定が必要ではないか。 • ライフサイクル(メンテナンスサポート)に関する言及は必要ではないか。 	<p>た点があれば含めること。</p>	<p>拠すること</p> <ul style="list-style-type: none"> • ソフトウェア(ライフサイクルプロセスを IEC 62304 に従っていることを示すこと) • 非植込み部のユーザビリティ(乏しいユーザビリティによるリスクを特定し、需要限度をバリデーションで示すこと(IEC 53266 5.9 項を参照のこと)) • データセキュリティと情報改竄による危害からの保護 • リスクマネジメント • 接合部の誤接続 • 無線共存とその品質 <p>人工心臓に特化した要求事項</p> <ul style="list-style-type: none"> • 適応 • システム構成、構成部毎の原理、仕様、各種動作パラメータの限度値、アラーム閾値等とその妥当性 • システムの性能と操作限界 • 構造的デザイン解析とソフトウェアのデザイン解析、並びにユーザー毎のデザインに関するヒューマンファクター解析(患者、ケアギバー、医療従事者、外科医毎に) • リスク分析 • 使用状況に応じたヒューマンファクター解析
--	--	---	---------------------	---

		<p>システム全体の安全性や患者のQOLが確保されているかという観点から以下の事項に対する影響の可能性について示す。</p>	(2)想定する使用環境及び人的要因	<p>設計解析(必須)</p> <ul style="list-style-type: none"> 統合システム分析 ソフトウェア(IEC 62304:2006) 仕様対応 <p>ヒューマンファクター(必須)</p> <ul style="list-style-type: none"> テストを実施 患者とケアギバー 医療者 外科医・内科医 <p>(DT 基準には機器モニタリング、保守点検、再教育システムに関する要求事項があるが、ヒューマンファクターへの言及はない。治療ガイドラインも同様である)</p> <p>リスクアナリシス</p> <ul style="list-style-type: none"> FTA/FMECA (Annex D でハザード説明) ヒューマンファクター (IEC 62366-1:2015, IEC60601-1-6:2010, IEC/TR 62366-2, ANS/AAMI HE75)4 項目: 自宅/生活環境、移動(陸路/空路)、埋込手技、院内環境、緊急使用時 <p>リスクアナリシス</p> <p>ヒューマンファクター解析</p>
--	--	--	-------------------	--

	<p><コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> 最新のヒューマンファクター解析、リスク解析を取り入れるべきではないか。 現在の表現を考慮し、「QOLの確保」を「リスクベネフィットバランス」とすべきではないか。 		
	<p>a) 日常の行動(座位、立位、歩行、走行、転倒時)</p>	<p><物理的外的要因></p> <p>具体例:</p> <p>1) 転倒による機械的な衝撃、運動に伴う回転などによって不具合を生じないこと</p> <p><患者の体勢></p> <p>具体例:</p> <p>4) 通常のヒトの体位や体動により、機器および体内接続部に不具合を生じないこと</p>	<p>リスクアナリシス</p> <ul style="list-style-type: none"> FTA/FMECA (Annex D でハザード説明) ヒューマンファクター (IEC 62366-1:2015, IEC60601-1-6:2010, IEC/TR 62366-2, ANS/AAMI HE75)4 項目: 自宅/生活環境、移動(陸路/空路)、埋込手技、院内環境、緊急使用時
	<p>b) 移動環境(車などの振動、気圧変化)</p>	<p><移動・生活環境による外的要因></p> <p>具体例:</p> <p>2) 気圧の変化、環境の温湿度変化によって不具合を生じないこと</p>	<p>リスクアナリシス</p> <ul style="list-style-type: none"> FTA/FMECA (Annex D でハザード説明) ヒューマンファクター (IEC 62366-1:2015, IEC60601-1-6:2010, IEC/TR 62366-2, ANS/AAMI HE75)4 項目: 自宅/生活環境、移動(陸路/空路)、埋込手技、院内環境、緊急使用時
	<p>c) 埋め込み機器、体外機器、ドライブレイン等の皮膚、臓器、器官の</p>	<p><解剖学的形態></p> <p>具体例:</p>	<p>適用範囲</p> <ul style="list-style-type: none"> 疾患、移動、コンプライアンス(法

			<p>5) 機器及びドライブライン等がヒトの体型に合致していない、組織、臓器、器官の圧迫、壊死を生じないこと</p>	<p>的) システム構成</p> <ul style="list-style-type: none"> 設計合理性 設計仕様 自動化機能 警報、許容範囲 使用限界(メンテナンスサポート)
<p>圧迫</p>	<p>d) 機器の騒音と振動</p>	<p><騒音・振動(ポンプ)> 具体例: 6) ポンプ及び駆動装置の騒音及び振動が受忍限界内であること</p>	<p>適用範囲</p> <ul style="list-style-type: none"> 疾患、移動、コンプライアンス(法的) <p>システム構成</p> <ul style="list-style-type: none"> 設計合理性 設計仕様 自動化機能 警報、許容範囲 使用限界(メンテナンスサポート) 	
	<p>e) 荷重負担(バッテリー、駆動制御装置など)</p>	<p><可搬性> 具体例: 7) 体外携帯のコントローラが、負担なく持ち運べる大きさ及び重量であること</p>	<p>適用範囲</p> <ul style="list-style-type: none"> 疾患、移動、コンプライアンス(法的) <p>システム構成</p> <ul style="list-style-type: none"> 設計合理性 設計仕様 自動化機能 警報、許容範囲 使用限界(メンテナンスサポート) 	
	<p>f) アラーム</p>	<p><アラーム/緊急時対応/マニュアル> 具体例: 10) 著しい不具合が及ぶ事態となったときにはアラームで警告する機能を備える</p>	<p>適用範囲</p> <ul style="list-style-type: none"> 疾患、移動、コンプライアンス(法的) <p>システム構成</p>	

		<p>こと。また、IEC 60601-1-8 の規定に準ずる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 設計合理性 ● 設計仕様 ● 自動化機能 ● 警報、許容範囲 ● 使用限界(メンテナンスサポート)
g)環境(電磁波、低音等)	<p><電磁環境両立性> 具体例: 3)放射線 CT の施行で機器に不具合を生じないこと 注)「電磁環境両立性」の項目を立て、以下のように記載。 機器が受ける障害と与える障害、及びその試験条件に関して定める。下記に準じる。 IEC 60601-1-2 IEC CISPR-11 (ed. 3.1)</p>	<p><交換・操作簡便性> 具体例: 8)バッテリー交換の操作が簡便であること</p>	<p>In vitro 項</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 電磁適合性 IEC 60601-1-2:2014 ● 素材品質
		<p><誤操作の防止> 具体例: 9)ドライブレイン等がある場合にはその接続に誤操作が生じない機構であること</p>	<p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 試験回路 (VAD, TAH) の性能、警報、バックアップ、モニター、計測精度、破損、ISO 14708-1, IEC 60601-8) ● 被験物(滅菌、保管 ISTA procedure 2A、移動 ASTM D4169、力学的負荷) ● 部品交換 <p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ● コネクター・ドライブレイン ● 電気・空気式(サイクル試験、誤接

非臨床試験 In vitro 評価	(試験前 処理)			<p>続、汚染物質侵入)</p> <ul style="list-style-type: none"> 空気圧ライン(伸展、ねじり、折れ、潰れ、引張、振動、保護、摩損、経年劣化、紫外線、潰れ抵抗、切断抵抗;写真観察、リークテスト) 電気ライン(同、繰り返し曲げ試験;実環境での負荷試験)
				<p>6.6.2.3.2 試験前処理条件</p> <ul style="list-style-type: none"> 滅菌 使用する環境の温度及び湿度 振動、落下、圧力等、運搬時に生じる現象 劣化に過敏な場合には劣化試験 植込み前後に生じうる負荷やその他の現象
	(試験条件)	<p><コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> この部分は評価指標に記載がないため、改定により「試験の考え方」を記載するのがよいのではないか。 システムの特性評価における条件を記載する場合はISOの附属書Cを参考にするのが良いのではないか。 動物試験においてその削減が求められている現状も考慮し、その前に非臨床試験で充て足すべき事項を整理して示すことが望ましい。 		<p>6.6.2.5 試験条件</p> <p>装置のすべての設計仕様に対して、すべての可能なコンポーネント構成を用いて、動作限界の全範囲にわたってシステムの特性を評価するために、試験条件のマトリックスを作成する必要があります。VAD システムのアルゴリズムは、臨床床医が設定可能な場合、その仕様を満たしていることを実証するために、オンおよびオフの状態でもテストする必要があります。テストでは、システム性能の変化が患者に及ぼす影響と、患者の変化がシステム性能に及ぼす影響をシミュレートする必要があります。極端な動作が機器と</p>

	<p>1)血液ポンプ、カニューレ、人工弁、心房・心尖カフ</p>	<p>a)性能と使用条件・目的との関係 (仕様)</p>	<p>ポンプの性能については、ISO 5198(連続流)、ISO 4409(拍動流)に準じる流入出コンデュイットは、ISO 7198 に従った評価がなされること。</p>	<p>患者(試験装置など)の両方に与える影響を決定する必要がある。極端な動作とは、最小血流量と最大血流量、高血圧、低血圧、流量の変化に対する反応、圧力、流入/流出の制限の可能性などである。 システムの特性を明らかにするために用いる関連条件は、システムの種類(容積変化式か連続流式か、全人工心臓か補助人工心臓かなど)に応じて選択する必要がある。詳細は附属書 C を参照のこと。</p>
			<p>6.6.2.6 パラメータ 実機を模擬回路に接続して模擬血液(ニュートン流体)を流して、以下のパラメータを評価する。 →血液を模擬する作動流体がもつ物性の適切性を明らかにし、以下のパラメータを評価する a)ポンプ流入口と流出口の圧力変化 b)流出口における流量変化 c)ポンプからの平均出力圧 d)ポンプへの平均入力圧 e)平均流量 流入出コンデュイットは ISO 7198 への適合性を評価すること</p>	<p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p>

				<ul style="list-style-type: none"> 人工血管、カニューレ、血液導管、心房心尖カフ (ISO 7198) <p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験回路 (VAD, TAH) の性能、警報、バックアップ、モニター、計測精度、破損、ISO 14708-1, IEC 60601-8) 被験物 (滅菌、保管 ISTA procedure 2A、移動 ASTM D4169、力学的負荷) 部品交換 試験装置 (モック回路、作動流体、計測機器、トランスデューサー、汎用機器可用性、文書化、試験条件 Annex C) 試験条件: VAD on/off, 高血圧、低血圧条件、流入・流出路抵抗制限 血行動態波形 (圧流量) 血行動態平均値 (圧流量) <p>6.6.3.2 流体解析</p> <p>評価には数値流体解析や流体特性実験を用いることができる。これらの特性が設計仕様や、溶血、キャビテーション、血栓形成を含むその他の in vitro 及び in vivo の設計評価の結果とどのように関連するかという観点から議論する必要がある。</p> <p>→ (構成要素について) 流体解析(CFD,</p>
<p>b) 血流の鬱滞部やキャビテーション発生箇所の有無</p>	<p>数値流体解析または流れ可視化実験を用いて血流パターンの検討を行うことができる</p>			

		<p>c)他の部材との接続部のリング状血栓対策、並びに固定方法等の安全対策</p> <p><コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> 接続部に特化した血栓対策はISO7198 参照でよいのではないか。 性能試験内での血栓評価と動物試験以降での血栓評価の意義及び考え方を示してはどうか。 	<p>血液ポンプとの接続部は、引張力、ねじれ、振動、折れ曲がり、シールの維持等の特性についての評価がなされること。</p> <p>接続面は、合併症を起こしうる血栓形成に結びつくような流路間隙や段差がないこと。</p>	<p>可視化実験)を用いて溶血、キャビテーション、血栓形成とが設計仕様と in vitro 及び in vivo 設計評価等の結果とどのように関連するかを議論する。流量寄与分評価必須。</p> <p>6.6.3.3 キャビテーション キャビテーションが発生しないことが要求される。必要に応じて臨界キャビテーション条件を提示すること。</p> <p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <p>6.6.3.5.4 人工血管、カニューレ、血液導管、心房・心尖カフ 血液ポンプとの接続部や流離は、引張力、圧力脈動、ねじれ、振動、折れ曲がり、シールの維持等に関する試験により、仕様に適合することを評価すること。</p> <p>ISO 7198 への適合性 血液ポンプと血液流路とのすべての接続部は、引っ張り強度、圧力脈動、ねじり、振動、キック(曲げ半径)、シールの完全性などの試験を行い、仕様への適合性を評価する必要がある。接続インターフェースは、設計分析や動物実験で評価されたように、許容できないレベルの微小血栓を発生させる可能性のある血流経路の隙間や段差を避けるべきである。</p>
--	--	--	--	--

		<p>d)信頼性を確保するための具体的方策</p>	<p>流入コンデュイット・流入側人工血管・心房カフは、吸引に伴う陰圧によって流路に有意な狭窄または閉塞が生じたり空気を吸い込んだりすることがないこと。</p>	<p>流入コンデュイット及びそのコネクタは、生じうる最大陰圧によって破損、あるいは空気の巻き込みを生じないこと、またその要求を満たすことを装置で生じうる最大陰圧を超えた条件で示すこと。</p> <p>6.6.3.2 流体解析 血栓生成に係る評価には数値流体解析や流体特性実験を用いることができる。</p> <p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験 コネクター・ドライブライン</p> <ul style="list-style-type: none"> 電気・空気式(サイクル試験、誤接続、汚染物質侵入) 空気圧ライン(伸展、ねじり、折れ、潰れ、引張、振動、保護、摩擦、経年劣化、紫外線、潰れ抵抗、切断抵抗;写真観察、リークテスト) 電気ライン(同、繰り返し曲げ試験;実環境での負荷試験) <p>6.6.3.5.4 人工血管、カニューレ、血液導管、心房・心尖カフ 流入コンデュイット及びそのコネクタは、生じうる最大陰圧によって破損、あるいは空気の巻き込みを生じないこと、またその要求を満たすことを装置で生じうる最大陰圧を超えた条件で示すこと。</p>
--	--	---------------------------	---	--

<p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験 コネクタ・ドライブライン 電気・空気式(サイクル試験、誤接続、汚染物質侵入) 空気圧ライン(伸展、ねじり、折れ、潰れ、引張、振動、保護、摩擦、経年劣化、紫外線、潰れ抵抗、切断抵抗;写真観察、リークテスト) 電気ライン(同、繰り返し曲げ試験;実環境での負荷試験)</p>	<p>6.6.3.5.5 人工弁 可能であれば、機器内の人工弁は、本文書に記載されている耐久性と信頼性の項の一部としてテストされ、機器の最終構成で評価されるべきである。設計が最終的な装置構成で評価できない場合、バルブは ISO 5840 シリーズに従ってシステムから独立して認定を受けることができるが、その正当な理由を提供しなければならぬ(附属書 B 参照)</p>	<p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <ul style="list-style-type: none"> 人工血管、カニューレ、血液導管、心房心尖カフ(ISO 7198) 人工弁(ISO 5840) 	<p>6.6.2.8 ワーストケースでの動作条件 システム特性データを評価して、操作上のワーストケースモードを決定すること</p>
	<p>装置内の人工弁は、本ガイドラインの耐久性・信頼性に関する試験の一部として試験され、最終形態の装置を用いて評価されること。ただし人工弁を最終形態の装置で評価できなければ、その弁をシステムとは独立した状態で、ISO 5840 に従って評価し、その妥当性を示すことでも良い。</p>		

と 外部装置、植込み部分に分けて留意点を記載	6.6.3 サブシステムコンポーネント試験 6.6.3.1 設計評価とシステム機能試験 ポンプ付属システム(subsystem)試験(すべてを含む必要なし) 6.6.3.2 流体解析 生理学的な状態(睡眠、通常の活動、運動など)をシミュレートするために、機器の動作条件の循環が必要 6.6.3.3 キャパシターション 6.6.3.4 制御・駆動装置(外部ユニット、IEC 60068-1:2013, IEC 60068-2-64:2008), IEC 60068-2-27:2008, IEC 60068-2-31:2008, IEC 60601-1-10:2007(クロースドループ制御)、IEC 60601-1-11:2015)	In vitro: 設計評価とシステム機能試験 ポンプ付属システム(subsystem)試験(すべてを含む必要なし) g)ユニットの筐体温度(IEC 60601-1:2018)	In vitro: 設計評価とシステム機能試験 6.6.2.4.4 試験測定装置 6.6.2.5 試験条件 6.6.2.6 測定すべきパラメータ 6.6.2.7 データ解析
「機器制御・モニタ」1)項 それぞれの機器で想定した流量を安定に維持でき、それぞれの機器の特徴、使用条件、適用対象などを十分に考慮した駆動制御が行えること	a)患者の状態に応じた流体制御	発熱特性として別に記載	「機器制御・モニタ」3)項 機器モニタには、消費電力、電池残量、血流量、脈拍、体温等のうちから必要と思われる計測項目が表示されていること。
2)駆動制御装置(モータ、電磁石等を含む)の性能、安全性、信頼性	b)ホットスポットを含めて生体組織に火傷を与える発熱の有無	c)信頼性を確保するための具体的な対策	d)ポンプ流量を計測または推定できるシステムの付与

		<p>e)制御のロジックの有無とその妥当性の確認(流量の制御と左右流量バランス制御)</p> <p><コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> • 患者の状態に応じた制御機構がある場合は、その性能を確認することにはどうか • 制御ロジックは基本的事項、あるいはソフトウェアとして新規項目を立ててはどうか 		
<p>3)エネルギー関連機器(電池、経皮エネルギー伝送装置、電気コネクタ、ケーブル等)原材料</p>	<p>a)体内電池を含めた電池容量、電池寿命及び再充電回数限界の妥当性</p>			<p>電源については、IEC 60601-1を遵守した安全性要求事項を満たすこと</p> <ul style="list-style-type: none"> • 十分に充電された状態から空乏状態になるまでの電力 • 電流値が電池性能に与える影響 • 使用時間、温度、負荷、使用回数が電池容量に与える影響 • バッテリーの保護に必要な管理及び交換スケジュール • バッテリー故障時の緊急バックアップ手段 • 充電仕様 • 電池消費を測定する手段(視認、振動検知等の機能を有するアラーム機能の付与、可能事前警告を可能とする表示方法を含む) • 充電時に発生しうるガスの制御方法

			<ul style="list-style-type: none"> 電池が植込まれている場合には、その交換の容易さ
		(4)発熱特性として別に記載	<p>電池放電時の発熱検知・同定方法</p> <p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ポンプ付属システム(subsystem)試験(すべてを含む必要なし) ユニット温度(IEC 60601-1:2018) <p>電池破裂などに対する安全対策</p>
b)電池の充電時、経皮エネルギー伝送装置の伝送時の発熱			
c)電池破裂や腐食による液漏れなどに対する安全対策			
d)電気コネクタの長期耐水性、耐衝撃性			<p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <p>コネクタ・ドライブライン</p> <ul style="list-style-type: none"> 電気・空気式(サイクル試験、誤接続、汚染物質侵入) 空気圧ライン(伸展、ねじり、折れ、潰れ、引張、振動、保護、摩擦、経年劣化、紫外線、潰れ抵抗、切断抵抗;写真観察、リークテスト) 電気ライン(同、繰り返し曲げ試験;実環境での負荷試験)
9)経皮エネルギー伝送装置の体外コイルの固定方法、位置ずれに対する対策			<p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <ul style="list-style-type: none"> TETS(入力範囲、出力範囲、最大出力、効率、温度上昇、電圧範囲、位置ずれ、金属障害、吸収率、双方向通信、伝送障害のリスク、周波数、皮膚損傷) 電磁適合性 IEC 60601-1-2:2014 素材品質

	4)原材料に係る生物学的安全性	生物学的安全性	「素材安全性」の項に評価すべき項目を「試験」として列記 「生体適合性」の項に重複記載あり	Biocompatibility (6.9) ISO 10993-1:2018
	f)ケーブルの体内、体外での耐屈曲耐久性	g)経皮エネルギー伝送装置と体内電池との間の切り替えの扱いやすさ		<p>電気ケーブルに対する耐張力性、耐屈曲性、耐ねじり性、耐腐食性、耐振動性、耐UV性、耐切削性、耐摩耗性、繰り返し屈曲に対する耐性、及びこれらの組み合わせ(空気を圧力を利用したドライブレインにも同様の評価が要求されている)</p> <p>コネクタ・ドライブレイン</p> <ul style="list-style-type: none"> 電気・空気式(サイクル試験、誤接続、汚染物質侵入) 空気圧ライン(伸展、ねじり、折れ、潰れ、引張、振動、保護、摩損、経年劣化、紫外線、潰れ抵抗、切断抵抗;写真観察、リークテスト) 電気ライン(同、繰り返し曲げ試験;実環境での負荷試験) <p>In vitro: 設計評価とシステム機能試験</p> <ul style="list-style-type: none"> TETS(入力範囲、出力範囲、最大出力、効率、温度上昇、電圧範囲、位置ずれ、金属障害、吸収率、双方向通信、伝送障害のリスク、周波数、皮膚損傷) 電磁適合性 IEC 60601-1-2:2014 素材品質

				「生体適合性」血液適合性についてはISO 10993-4に準じる(注:生物学的安全性評価の一部)。溶血特性評価については、ASTM F1841-97に準じる	Dynamic haemolysis (6.10) ASTM F1841/F1830
5)溶血特性	溶血特性			埋め込み能動機器及び医用電気機器の電気的安全性規格を遵守すること。以下に準じる。 ISO 14708-1 IEC 60601-1	ISO 14708-1 IEC 60601-1
6)電気的安全性	電気的安全性			「信頼性(耐久性試験)」の項に記載	6.13 信頼性
7)使用目的に応じた評価 (発熱特性)	信頼性評価の妥当性(耐久性)(参考1「信頼性(耐久性試験)」に別途記載) (装置部品毎に記載)			(4)発熱特性 人工心臓が埋め込まれた状態において、発熱が周囲組織に障害を及ぼさないこと。特に埋め込まれた部位における隣接組織への影響を考慮し、機器表面でのホットスポットによる局所的な組織傷害が発生しないこと。	In vitro: 設計評価とシステム機能試験 <ul style="list-style-type: none"> ポンプ付属システム(subsystem)試験(すべてを含む必要なし) ユニット温度(IEC 60601-1:2018)
(機器制御・モニタ)				機器が安全限界に至る前に、機械的ストッパないし電気的リミッタにより動作範囲を限定できる機構を有すること。	In vitro: 設計評価とシステム機能試験 <ul style="list-style-type: none"> ポンプ付属システム(subsystem)試験(すべてを含む必要なし) 流体解析 キャビテーション 制御・駆動装置(外部ユニット、IEC 60068-1:2013, IEC 60068-2-64:2008), IEC 60068-2-27:2008, IEC 60068-2-31:2008, IEC 60601-1-

	(材料特性)			<p>10:2007(クロージャーズドグループ制御)、IEC 60601-1-11-2015)</p> <p>6.8 材料特性</p> <p>a)弾性的性質:剛性と硬さ</p> <p>b)塑性特性:降伏条件,応力-ひずみ関係,ヒステリシス</p> <p>c)時間依存特性:弾性特性,クリープ,緩和,ひずみ速度効果</p> <p>d)破壊現象:き裂の進展,疲労,延性から脆性への移行</p> <p>e)熱物性:熱膨張率,熱伝導率,比熱など</p> <p>f)環境との化学的相互作用:水和、酸化、腐食、拡散、浸出による膨潤、薬理化学物質、創傷治療薬、洗浄薬への暴露</p> <p>g)表面特性:血液と接触するすべての特殊な表面特性、材料の強度、硬度、疲労寿命、潤滑性、および/または熱放散を改善するために使用される装置内のあらゆる特殊な表面処理を記載すること</p>
非臨床試験 In vivo 評価	(目的)			<p><コメント></p> <p>動物試験の考え方は評価指標の時代と異なると思われるので、前のコメントと併せて要検討。</p> <p>6.12.1 目的(要追記)</p> <p>6.12.1.1 一般</p> <p>動物実験の目的は、生きている動物で</p>

	(試験品 目)			<p>安全性と性能のデータを得ることにより、最終的なデバイスの前臨床検証を行い、最初のヒトへの使用に先立ち、システムの適合性を裏付けること。 特定の患者集団における装置の使用目的に応じて構成する。 in vitro における設計評価や性能試験に加え、in vivo での検証の必要性を記述する。</p>
				<p><コメント> 試験に用いる機器の考え方は評価指標と異なるので、どのように考えるかは要検討。</p> <p>6.12.3 試験品目 デバイスの最終完成版を使用する(臨床使用における安全性と有用性の評価のために、試験データを最適に解釈することができるため)。 もし、異なる場合は、試験された機器と最終的な機器の設計との間の全ての相違点を特定し、これらの相違点が試験結果に影響を与えないと予想される理由を説明するための正当な理由を提示する。 最終的な臨床機器の設計が、動物実験評価に使用された設計と比較して、患者に新たなリスクをもたらさない理由について、正当な理由を提示する。</p>
1)実験動	a)動物の種類			6.12.4.1 試験動物

	物における留意点			<p>動物の種類、系統、年齢、性別、体重、識別用の特徴、永久的なマーキング方法</p> <p>6.12.4.2 動物モデルの選択</p> <p>a) 哺乳類</p> <p>b) 心臓及び主要な血管のサイズと方向性を考慮</p> <p>c) 血液凝固反応</p> <p>d) 血液凝固プロファイル(評価中に使用した抗凝固薬や抗血小板薬は注意深く記録し、臨床的意義を評価)</p> <p>e) 溶血評価(赤血球の感受性を考慮)</p> <p>6.12.8 埋込方法</p> <p>プロトコルと手術方法</p> <p>a) 麻酔</p> <p>b) デバイス固有の移植方法</p> <p>c) モニタリングと動物管理</p> <p>d) デバイスの移植に関連する術前、術中、術後の動物のケアと健康管理</p> <p>6.12.4.3 サンプルサイズと体内埋込期間</p> <p>有効な結果を得るために、概念実証試験、探索試験、またはパイロット試験に基づいて、サンプルサイズの計算を行う等し、動物の数を推定する。</p>
	2) 実験プロトコルにおける	プロトコルの詳細	国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の数量及び期間は特に指定しない。ただし使用目的に応じて、6頭60日以上ないし8頭90日以上動物実験を行い、これをもって臨床試験に移行しても良いという十分な根拠を示せることが望ましい。	システムの使用目的と患者の安全性を十分に考慮したプロトコル、生データ、観察記録、及び結果の解釈・考案を記載す
b) 手術方法と臨床時の手術方法との比較考察	c) 評価基準の設定方法(目的、予定期間からみて妥当な例数、実験期間か)			

	留意点	使用薬剤	ること。	<p>6.12.11 抗凝固薬 抗血栓薬(抗凝固薬、抗血小板薬)の使用は、装置の意図された使用方法と、動物に対する薬理学的および抗血栓学的効果に関して、正当化されなければならぬ。抗凝固薬や抗血小板薬を使用する場合は、抗血栓プロトコルを提示すること。投与スケジュールを使用した薬剤の用量、凝固パネルの測定結果を十分に記録すること。</p> <p>6.12.13 機器の仕様に基づくシステムパラメータ</p> <p>6.12.14 生理的パラメータ(付属書 B 参照)</p> <p>6.12.15.1 採血のタイミング</p> <p>6.12.15.2 臨床病理学的分析(血液学、血清化学、血漿遊離ヘモグロビン、凝固パネル、尿検査、その他の関連パラメータ(付属書 B 参照))</p> <p>6.12.16 剖検およびデバイス回収のためのプロトコル</p> <p>6.12.17 肉眼的部検</p> <p>6.12.18 組織固定後の顕微鏡検査</p> <p><試験エンドポイント></p> <p>6.12.1.2 安全性 試験中の臨床観察及び/または部検による所見(出血、血栓形成、溶血、血栓症、神経学的事象、石灰化、パンス</p>
		計測データ一覧	生データ	
		実験終了後の部検プロトコルの内容	観察記録	
	3)評価事項			

		<p>a)システムの性能に係る設計仕様の満足度</p>		<p>ス形成、内臓機能障害、梗塞、全身毒性、感染、腐食、気密性、摩擦、局所生物学的反応、臨床病理、血行動態の安定性)</p> <p>生分解性及びポリマー製の弁やその他ポリマー製可動部品(ポリウレタン製ダイアフラム等)を有する特定のデバイスへの石灰化</p> <p>6.12.1.3 性能</p> <p>事前に指定されたタイムポイントまで許容可能な循環サポートを提供する機器の能力に基づいて評価</p> <p>6.12.2 試験の成功または失敗の定義</p> <p><コメント></p> <p>In vitro で行うべき項目ではないか？設計仕様が満たされていることを確認するために、in vitro 試験項目がある。</p> <p>6.6.2.5 試験条件</p> <p>装置のすべての設計仕様に対し、すべての可能なコンポーネント構成を用いて、動作限界の全範囲にわたってシステムの特性を評価するために、試験条件のマトリックスを作成する必要がある。VAD システムのアルゴリズムは、臨床医が設定可能な場合、その仕様を満たしていることを実証するために、オンおよびオフの状態で試験する必要がある。試験では、システム性能の変化が患者に及ぼす影響と、患者の変化がシステ</p>
--	--	-----------------------------	--	--

				<p>ム性能に及ぼす影響をシミュレートする必要がある。極端な動作が機器と患者(試験装置など)の両方に与える影響を決定する必要がある。極端な動作とは、最小血流量と最大血流量、高血圧、低血圧、流量の変化に対する反応、圧力、流入／流出の制限の可能性などである。</p>
	<p>b)血液ポンプの設計条件と実際の制御の比較考察</p>		<p>＜コメント＞</p> <ul style="list-style-type: none"> • 「実際の制御」とはどのような項目をいうのか？ • 臨床側が用いる時の方針を示すということか？ 	
	<p>c)実験中の合併症の有無(生理学的データ異常、血液・生化学的データ異常、血栓塞栓症、溶血、感染症、臓器機能不全、起立不能、食欲不振など)</p>	<p>(具体的な評価事例として、高度の血栓塞栓症、腎機能障害、肝機能障害、痛み、体動不能等の記載あり)</p>	<p>6.12.12 有害事象 装置に関連して起こりうる有害事象 死亡、装置・システムの故障、出血、感染、溶血、神経機能障害、血栓塞栓症、心血管機能障害(例：心筋梗塞、右心不全、心筋梗塞、弁膜不全)、肺機能障害、腎機能障害および/または肝機能障害</p>	
	<p>d)血液ポンプ、カニューレ、カフなどの解剖学的適合性と設計条件との関係</p>			<p>6.12.3 試験品目 デバイスの最終完成版を使用する</p>
	<p>e)植込みシステムによる臓器圧迫の有無</p>			<p>6.12.12 有害事象</p>
	<p>f)実験予定期間に到達しなかった動物の例数とその原因</p>			<p>6.12.9 早期終了への対応 人道的エンドポイントの定義 試験への適合性に関する判断</p>

				<p>早期終了に関する観察結果、根本原因の分析、結論等デバイスの分解</p>
		<p>g) 血栓の有無 (臓器血栓、梗塞、ポンプシステム内、コネクタ一部及び弁部の輪状血栓など)</p>	<p>6.12.19 b) 血栓形成に関する記載あり</p>	
		<p>h) 感染の有無</p>		<p>6.12.12 有害事象</p>
		<p>i) 組織的合成 (生体反応、火傷など)</p>		<p>6.12.12 有害事象</p>
		<p>j) 上記評価を基にした総合的な耐久性</p>		
	<p>(機器分析)</p>			<p>6.12.19 機器分析 a) 電気的分析、血液適合性分析 (血液と接触する表面の肉眼 / 顕微鏡検査と写真撮影、SEM 評価など)、および部品の機械的評価を容易にする装置の分解の統合プログラムを実施すること。 b) 解体時には、シールおよび接続部を評価すること。シールは完全性を検査し、血液の通り道にある接続部は血栓の存在を検査すること。電気接続部はテストし、腐食を検査し、シールの完全性を評価すること。 c) システムのケーブル、電氣的・機械的接続部、装置の構成部品なども、損傷、摩耗、劣化、腐食、その他の異常の証拠がないか検査すること。</p>
<p>信頼性</p>	<p>—</p>	<p><コメント></p>	<p>本文中に記載</p>	<p>評価指標等では「信頼性」についての</p>

<p>(耐久性試験)</p>		<p>参考1として記載 ほぼ同一の記載内容であるが、1項の記載のみ差分あり(以下のとおり)</p>	<p>(1) リスク解析等に基づいて、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、<u>耐久性試験の目的とする</u>。全てのイベントを記録するとともに、その解析・評価結果を保管すること。それらの記録は求めに応じて提出できるように管理しておくこと。また、イベントが生じた場合に試験を中止するか継続するかについての<u>判断基準</u>をあらかじめ決めておくこと。</p>	<p>1) リスク解析等に基づいて、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、<u>耐久性試験の目的とする</u>。いかなる患者を対象にするかは、申請者が使用目的に述べた条件による。全てのイベントを記録し報告することが基本である。イベントが生じた場合に、試験を打ち切るか、続行するかを事前に決めておく必要がある。</p>	<p>定義がない。 6.13 信頼性 システムの信頼性とは、ある条件の下でシステムが一定期間その機能を果たす確率と定義される(例: VAD システムの実証された信頼性は、Z 年の耐用年数の間、少なくとも Y の信頼性で X でなければならぬ)。 ＜コメント＞ 耐久性試験の目的は、システムに問題がないことを実証することではないか？ 6.13 信頼性 a) 項「試験文書では、特定のライフサイクル試験でシステムなどの項目を評価するかを明確にする」 6.13 信頼性 d) 項には、「記載された信頼性仕様を満たすことを実証する」とある。</p>
		<p>(2) システムの信頼性は、申請者が決めた仕様(期間、環境)において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。即ち、<u>Reliability</u> と <u>Confidence Level</u> を達成するた</p>	<p>左に同じ</p>		<p>d) 制御された <u>in vitro</u> 条件下で試験を行うシステムの数は、記載された信頼性仕様を満たすことを実証するために、統計的に正当化されるものでなければならぬ。信頼性試験結果の解析に採用する統計的手法を記述すること。このような統計的正当性の例として</p>

		<p>めに必要な台数を設定する。</p> <p>(3) 耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability, 60% confidence level で 6 か月の試験が必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、80% reliability, 80% confidence level で 6 か月以上の試験について検討することを推奨する。なお試験はそのまま継続して、2 年間以上実施することが望ましい。機器の特性を考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。</p> <p>(4) 耐久性試験環境は、圧力、流量、拍動性、pH、温度、電解質などの生理学的条件や生活パターンを勘案して決定することを推奨する。</p>	<p>左に同じ</p>	<p>て、ワイブル計算がある(参考文献[31]参照)。</p> <p>耐久試験は、使用中に頻繁に繰り返しられることが予想される荷重の疲労破壊を誘発するために使用される。試験荷重と必要なサイクル数は、実際の使用状況と目標とする耐用年数を考慮に入れる必要がある。</p>
	<p>左に同じ</p>	<p>左に同じ</p>	<p>c) 全ての埋め込みコンポーネントは、生理学的な模擬環境 (pH 緩衝、温度制御、生理食塩水を満たしたタンクなど) で試験を行い、拍動性のある模擬循環ループ内で動作させること。拍動性のある模擬循環ループを使用しない場合は、拍動性がなくても試験が無効にならないことを科学的に正当化する根拠を示さなければならぬ(参考文献[31]参照)。</p> <p><ライフサイクル試験></p> <p>a) 1 回の試験で可能な限り統合システムの多くを試験することが望ましい</p>	

<p>が、すべてのシステム構成要素が長期間のライフサイクル試験に適しているわけではないことから、組織弁等の構成要素は独立してライフサイクル試験を行う。</p>	<p><事前調整> b) 正当な理由がない限り、in vitro の信頼性試験の前に事前調整を行うものとする(6.6.2.3.2 参照)。</p>	<p><リスク分析> e) 最も重要な故障モードのいくつかはシステムの移植と使用に関連する。これらの故障モードを信頼性試験で検出可能とする。</p>	<p><故障事象の定義> f) 移植されたアイテムが要求された機能を果たすことができなくなったこと、または移植されたコンポーネントが最低限の性能仕様を満たすことができなくなったことに基づきである。</p>	<p><初期故障が最終的なコンポーネントの故障につながるケース> g) 最終的に移植されたコンポーネントの故障につながるような、気密シールの破損、重大な粒子状の破片の生成、進行中の腐食などの初期故障のケースを報告する。</p>	<p><重要な試験パラメータ> h) 故障事故の特定を可能にするのに</p>
---	---	--	--	---	--

			十分な頻度で継続的に監視する。
			<p><リスクマネジメント></p> <p>i) すべての故障解析 (システムの故障に至らないコンポーネントの故障を含む)、是正処置に関するすべての決定及び根拠を文書化する。</p>
			<p><リスク分類></p> <p>j) すべての故障は、リスクに応じて分類されるものとする (6.4 参照)。</p>
			<p><繰り返し試験></p> <p>k) 全ライフサイクルにおいて、製品の市販前および市販後の使用中に蓄積された追加の臨床データに基づく繰り返し試験が必要となることがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> システムの信頼性に影響を与える可能性のある故障分析の結果としての設計変更時 デバイスの信頼性に影響を与える可能性のある変更時
			<p><消耗品の故障とその前兆の特定></p> <p>l) 特定された消耗故障とその予兆は、予防保守またはデバイスの交換計画 (例: 再利用可能なコントローラ) に含める。</p>
			<p><試験条件></p> <p>m) 被試験機器に対する生理的條件の影響を再現するように設計する。(附属書 B 参照)</p>
			<p><臨床的に適切な動作条件の範囲で</p>

<p>の機器の動作> n) 生理学的な状態(睡眠、通常の活動、運動など)をシミュレートするために、機器の動作条件の循環が必要である。</p>			

注 1)

27 項を除き 7 項から 28 項までは、能動的機器全般に適用される事項を ISO 14708-1 からそのまま引用した内容が大半であり、VAD の承認審査における留意事項としては原則として 6 項までで網羅されると考えられるため、差分解析対象としていない。参考までに実際の項立てを以下に記す。

- 7. General arrangement of the packaging
- 8. General markings for active implantable medical devices
- 9. Markings on the sales packaging
- 10. Construction of the sales packaging
- 11. Markings on the sterile pack
- 12. Construction of the non-reusable pack
- 13. Markings on the active implantable device
- 14. Protection from unintentional biological effects being caused by the active implantable medical device
- 15. Protection from harm to the patient or user caused by external physical features of the active implantable medical device
- 16. Protection from harm to the patient caused by electricity
- 17. Protection from harm to the patient caused by heat
- 18. Protection from ionizing radiation released or emitted from the active implantable medical device
- 19. Protection from unintended effects caused by the active implantable medical device
- 20. Protection of the active implantable medical device from damage caused by external defibrillators
- 21. Protection of the active implantable medical device from changes caused by electrical fields applied directly to the patient
- 22. Protection of the active implantable medical device from changes caused by miscellaneous medical treatments
- 23. Protection of the active implantable medical device from mechanical forces
- 24. Protection of the active implantable medical device from damage caused by electrostatic discharge
- 25. Protection of the active implantable medical device from damage caused by atmospheric pressure changes
- 26. Protection of the active implantable medical device from damage caused by temperature changes
- 28. Accompanying documentation

注 2)

27 項 “Protection of the active implantable medical device from electromagnetic non- ionizing radiation”は、6.7 項「EMC」とは別に、非電離放射線による補助人工心臓の破損防止を目的とした追加イミュニティ試験の詳細を記載しているが、評価指標及び開発ガイドラインには言及されていないため、差分解析は行っていない。また、本項はリスクマネジメントの一環として捉えられる事項であるため、今回の改訂において追記は不要と考えられる。

III-2

調查報告

信賴性（耐久性試驗）改訂案

信頼性（耐久性試験）改訂案

植込み型補助人工心臓の近年の研究開発は目覚ましい。重症心不全に対する心臓移植へのつなぎ（Bridge to transplantation）を目的とした治療に加え、心臓移植適応とはならない重症心不全に対する生命予後改善と QOL 向上を目的とした長期在宅補助人工心臓治療である DT 治療（Destination therapy）が新たにわが国でも始まった。

わが国においては、日本発の植込み型補助人工心臓の研究開発が進み臨床応用への機運が高まり、2007 年 5 月に「体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007」が経済産業省から、また、2008 年 4 月に「次世代高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」が厚生労働省から発出された。この評価指標は、植込み型補助人工心臓の実用化研究と承認審査に大きく貢献してきた。一方、発出されてから 13 年が経過した間、植込み型補助人工心臓の研究開発は大きく進展し、わが国における承認製品も増え、治療適応に DT 治療が加わったことから、2008 年に発出された評価指標を見直す必要性が生じた。

見直しに当たっては、耐久性試験における補助人工心臓の故障の定義を明記し、Bridge to transplantation 目的に加えて、Destination therapy を目的とした植込み型補助人工心臓について、国際整合を勘案しつつ、耐久性試験の改訂案を作成した。

植込み型補助人工心臓の研究開発においては、使用目的に応じて求められる耐久性は異なる。研究開発の促進及び円滑な審査に寄与するよう、来年度には本改訂案を取りまとめ完成させる予定である。

信頼性（耐久性試験）

補助人工心臓の耐久性試験においては、合理的な限りシステムとしての耐久性を評価することが望ましい。しかし、拍動型補助人工心臓における構成要素となる生体弁など、システムとして組み込んだ *in vitro* 耐久試験では臨床で想定されない負荷が作用することもあり、これらの構成要素に関しては、独立に耐久性試験を行っても良い。

耐久性試験においては、ISO14971:2019 に基づくリスク分析により、補助人工心臓の構成要素について故障モードを評価し、それらの想定される故障モードの発生や予兆を評価できる試験を行うことが望ましい。

補助人工心臓システムの故障の定義は、補助人工心臓システムが要求される機能を果たせなくなること、または最低要求仕様を果たせなくなること、すなわち血流および血圧を補助できなくなることとして表される。耐久性試験においては、補助人工心臓システム、耐久性試験システムにおける構成品の交換や不具合等のイベントを記録するとともに、その解析・評価結果を保管する必要がある。それらの記録は求めに応じて提出できるように管理しておくことが求められる。

システムの信頼性とは、予め定めた試験環境・条件の下で、システムが一定期間その機能を果たす確率で表される。達成すべき信頼性を示すために、Reliability と Confidence level を設定し、試験するシステムの数と許容可能な故障数を決定して試験を計画する等、統計的手法を用いて信頼性を示すことが推奨される。

耐久性試験においては、臨床での使用環境・条件を踏まえ、試験環境・条件を設定することが求められる。

- (1) 全ての埋め込み要素は、生理学的な模擬環境（pH、電解質、温度、など）で試験し、拍動流および拍動圧力のある模擬循環試験装置を用いて評価するものとする。拍動性のある模擬循環試験装置を使用しない場合は、拍動性がなくても耐久性を評価できることを、使用目的を踏まえて科学的に示すことが推奨される。
- (2) 人の生理学的状態（通常の活動、運動、就寝など）を模した装置の循環条件（流量、圧力、拍動数など）を考慮する。

耐久性試験期間について

わが国での補助人工心臓は、体内植込み型、体外設置型に大別される。それらの適応は、心臓移植へのブリッジを目的とした Bridge to Transplantation (BTT)、心臓移植を目的としない長期在宅補助人工心臓治療を目的とした Destination Therapy (DT)、補助人工心臓の植込前に移植適応判定を下せない場合に BTT を目指して治療を行うことを目的とした Bridge to Candidacy (BTC)、心原性ショック等の救命治療を目的とした Bridge to Decision (BTD) 等がある。

使用目的に応じて求められる耐久性の期間は異なる。今後、更なる QOL の向上や低侵襲治療を目指した植込み型補助人工心臓の研究開発が期待され、また、研究開発・事業化の促進

という観点で、国際ハーモナイゼーションも重要である。BTT を目的とした体内植込み型補助人工心臓に関しては 6 カ月、さらに DT を目的とした体内植込み型補助人工心臓では 2 年間の耐久性を示すことが推奨される。

耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability、60% confidence level での試験が必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、80% reliability、80% confidence level で試験を実施することを推奨する。機器の特性を考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。

(参考) 80% reliability, 80% confidence level での試験台数

想定故障台数	Reliability	Confidence level	試験台数
1 台の故障も許容しない場合	80%	80%	8 台
1 台の故障を許容する場合	80%	80%	14 台
2 台の故障を許容する場合	80%	80%	21 台

(参考) 異なる confidence level での試験台数 (1 台の故障も許容しない場合)

Reliability	Confidence level	試験台数
80%	60%	5 台
80%	70%	6 台
80%	80%	8 台

(参考) 異なる confidence level での試験台数 (1 台の故障を許容する場合)

Reliability	Confidence level	試験台数
80%	60%	9 台
80%	70%	11 台
80%	80%	14 台

欧米と異なり、わが国では臓器提供数が心臓移植希望登録者数の増加に追いついておらず、BTT の患者の心臓移植待機期間が 1500 日を超えている。わが国における心臓移植待機期間を踏まえ、承認取得後も BTT を目的とした植込み型補助人工心臓では 2 年間以上、DT を目的とした補助人工心臓では 5 年間の耐久性試験を実施することが望ましい。故障の要因となる構成要素とその予兆について分析し、市販後における予防保守やデバイスの交換計画への活用が期待される。

BTC や BTD を目的とした体外設置型補助人工心臓に関しては、使用目的に応じた数カ月の耐久性を示すことが推奨される。

III-3

調查報告

動物試驗改訂案

動物実験改訂案

2011年の植込み型連続流式補助人工心臓の保険償還下での使用開始に伴い、わが国の重症心不全治療は大きな変化を遂げ、心臓移植へのブリッジ使用としてその適応は拡大を続けている。また、2021年より Destination 治療が開始された。しかし、現状の補助人工心臓には未だ多くの課題があり、今後も継続的な医学技術等の革新によって次世代高機能人工心臓の開発が発展することが望まれる。

開発された新規補助人工心臓の評価の最終地点は臨床試験にあるが、その臨床評価を有効なものとするためには、補助人工心臓に関する *in vitro* および *in vivo* 試験の重要性が非常に高い。近年、*in vitro* に関する医学、医工学等の発展が進み、従前は *in vivo* 試験で行われてきた一部分を *in vitro* 試験において高度な信頼性をもって施行することが可能となってきた。一方で、*in vivo* 試験以外では検証できない評価課題も数多くあり、*in vivo* 試験の重要性が再認識されている状況にある。今回の評価指標の改訂では、最近のこれらの状況を踏まえ、*in vivo* 試験での評価が必須である事項に注目して科学的な有効性を高めることを目指す。

In vivo 評価（動物実験）改訂案

以下の各項目を踏まえて適切な動物実験によるIn vivo評価を行う。

1) 実験動物

- a) 対象となる実験動物を選定する場合には、ヒトと動物の解剖学的等の違いに留意して、評価する目的に応じた選定を行うこと。
- b) 動物の手術方法と臨床応用における手術方法との比較について考察を行うこと。
- c) 動物実験の評価する目的とその評価基準を適切に設定し、これらに応じた妥当な例数、実験期間等を設定すること。

（参考2：動物実験の例数と期間）

2) 実験プロトコール

以下の事項を明らかにすること。

- ・実験目的と総括的内容（人工心臓システムおよび設定される各種パラメータなど）
- ・使用薬剤の状況（抗血栓療法、抗菌剤等の使用薬剤の状況と、用量、頻度など）
- ・計測データの状況（生理学的、血液・生化学的、機械的、電気的データなど）
- ・実験終了後の剖検内容および使用後の人工心臓システム等の評価内容

3) 評価

以下の事項について科学的データをもって明らかにすること。

- a) システムの設計仕様の達成状況（ポンプ流量を含む設定された各種パラメータの状況、システムの機械的トラブル、補助人工心臓システムの故障、損傷等の発生状況、発熱、周囲臓器への影響等を含む人工心臓システム（カニューレなどの送脱血システムを含む）が生体に与える影響、左右両心補助人工心臓の場合では左右流量バランスについてなど）
- b) 合併症の発生状況（使用する人工心臓システムに起因する生体の異常、これには血栓塞栓症、溶血、感染症、臓器機能障害および不全などが含まれる）
- c) 実験終了後の剖検所見
- d) 実験使用後の人工心臓システム（血液ポンプ、カニューレなどの送脱血システムを含む）の各種所見（血栓形成の有無などを含む）
- d) 実験予定期間に到達しなかった動物の例数とその状況
- e) 上記の評価をもとにした実験目的に関する総合的な評価

動物実験の例数と期間

国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の例数及び期間は本ガイドラインでは特に指定しないが、動物実験の例数や期間は、*in vitro* 評価と総合して目的とする評価内容を科学的に提示しうるものであることとする。例としては、過去の国際的慣例などを考慮し、評価目的に応じて、60日間の人工心臓使用を予定とした試験を6頭以上、90日間の人工心臓使用を予定とした試験を8頭以上の実施を検討する。

III-4

調查報告

臨床部分改訂案

臨床評価改訂案

評価指標が最初に発出された2006年当時は、わが国で最初の植込み型補助人工心臓EVAHEARTの移植への橋渡し（BTT）を目的とした pivotal 臨床試験の実施期間中であった。したがって、当時は委員すべてが植込み型補助人工心臓の臨床が未経験の中で、審査に向けた基準策定を進めざるを得ない状況にあった。2011年に2機種 of 国産の植込み型補助人工心臓の薬事承認を皮切りに、その後3機種がBTTを目的で承認されるに至った。欧米においては植込み型補助人工心臓装置の改良が進み、次世代型の装置が大規模臨床試験を経てBTTのみならず、永久植込み治療（DT）としても承認されるに至った。わが国においても前世代型装置を対象としたDT目的での臨床試験が実施されていた。わが国では原則的にすべての植込み型補助人工心臓において臨床試験を実施してきたが、次世代型の完全磁気浮上型補助人工心臓においては、国内で臨床試験を行うことなく、BTT（2019年）およびDT（2021年）の目的での使用が承認された。

臨床試験の要件を改訂するに当たり、WGにおいて議論の焦点となった内容は以下の通りである。

1. 欧米の大規模臨床試験で安全性と有効性が立証された装置において、改めてわが国で臨床試験を必要とするか。
2. BTTとDTなどの使用目的ごとに臨床試験を別々に実施する必要があるか。
3. 臨床試験を実施する場合には、目的を分けずに1つの試験として実施してもよいのではないか。
4. 臨床試験を行う場合、feasibility studyの期間を使用目的ごとに設定する必要があるのか。
5. VADのBTT待機期間の長期化ならびにDTの導入に伴い、在宅療養がさらに長期化することが予想されるが、現行の評価指標では内容的に不足している可能性はないか。

以上の5つの論点を中心に検討を行い、改訂内容を決定した。

臨床評価改訂案

(3) 臨床試験の要件

3-1. 臨床試験の実施にあたって

3-1-1. 医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

次世代型人工心臓の臨床試験はヒトを対象として行なわれるものであり、*in vitro* および *in vivo* 評価が充分に行なわれた機器を用いて、被検者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的に適正に実施されなければならない。具体的には医療機器 GCP を遵守しなければならない。

3-1-2. 臨床試験の評価

次世代型人工心臓の臨床試験の評価は、使用目的と想定される使用期間に応じた性能を妥当なリスク内で示すことを適切にデザインされた臨床試験のデータに基づき行う。

3-2. 臨床試験計画書

3-2-1. 基本的な事項

臨床試験計画書においては、以下の事項を明確に示すこと

- 1) エンドポイント
- 2) 対象となる患者に対する既存の治療法との違い
- 3) 臨床試験における対照群の設定の必要性の有無およびその妥当性
- 4) 適応疾患と適応基準及び除外基準
- 5) 患者登録方法
- 6) 収集データ項目及びその収集法、解析法
- 7) 予測される有害事象の予測頻度を含む患者へのインフォームドコンセントの内容。想定される有害事象の予測頻度が高い場合には、当該機器の使用に伴うリスクとベネフィットに関する十分な説明
- 8) 患者管理とフォローアップの方法
- 9) 在宅治療に必要な事項
- 10) 臨床試験実施者及び医療スタッフに対する装置の使用法と管理法、患者管理およびデータ集積を含む臨床試験実施に関する教育計画
- 11) 臨床試験対象者及び介護者に対する装置の使用法と管理法に関する教育計画
- 12) 剖検プロトコール
- 13) 独立した Data Safety Monitoring Board の設置
- 14) 重篤な有害事象発生時あるいは臨床上の利益が無いと判断された場合における臨床試験の中止に関する事項
- 15) データ集積を良質に行なうためのモニタリングに関する事項

3-2-2. 臨床試験対象

基本となる医学的基準は、日本循環器学会/日本心臓血管外科学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会合同作成「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」に準じた末期的重症心不全とし、使用目的に応じた適応条件に該当する患者群を対象とする。

3-2-3. 使用目的と適応条件及び除外条件

使用目的は、心臓移植へのブリッジ（BTT）および永久植込み治療（DT）であり、在宅治療を中心とした QOL の高い長期補助を安全かつ有効に行うものであること。なお、原則的にはどの目的を対象としているかについて明確にすることを考慮する。

適応条件は、末期的心不全のために著しく QOL が障害された患者で、他の治療では延命が望めず、本臨床試験に参加することで高い QOL を伴う在宅治療が行え、社会復帰が期待されるものとする。例えば、NYHA クラス 3-4 度で 4 度の既往があり、強心薬を含むエビデンスに基づいた最大限の薬物治療等が試みられていること。また、補助人工心臓治療の限界や合併症についてよく理解し、家族の理解と支援が得られること。

除外条件については、日本循環器学会/日本心臓血管外科学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会合同作成「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」の記載に準じた基準とする。

BTT を目的とする場合には、日本循環器学会心臓移植委員会による心臓移植適応基準に従い、各施設における心臓移植適応検討会において心臓移植の適応と判定されていること。また DT を目的とする場合には、心臓移植適応基準に準じた末期的心不全で、各施設における補助人工心臓の適応を検討する委員会において DT 適応と判定されていること。

3-2-4. 症例数と治験実施期間

1) 症例数

症例数には臨床試験の目的に応じた科学的根拠がある数が求められる。臨床試験症例数は、適応症例が既存の治療法では予後改善や救命が望めない重篤な状態であること、さらに対照群を設定する必要があるかどうかを考慮して設定すること。また、信頼できる海外データは症例数設定根拠に利用することができるものとする。

2) 期間

安全性を考慮した Feasibility study は植込み後 6 カ月（BTT）または 1 年（DT）を目安に評価を行うこと。その後、継続して使用目的に応じた検討を行うこと。Pivotal study においては臨床試験の目的に応じたエンドポイントを設定すること。

また、医療機器においては、多数例・長期間の使用後に、治験では観察されなかった問題が明らかになる場合もあることから、承認後には「製造販売後臨床試験」を実施するなど、対象患者の評価を継続すること。なお、当該製造販売後臨床試験の対象は当該機器を使用した全症例とすること。

3-2-5. 実施医療機関

必要症例数に基づいた適切な施設数とする。施設の資格要件としては、該当する補助人工心臓実施施設認定を受けていて、心不全治療について循環器内科、心臓外科及び関連科と看護部、臨床工学技士等を含む人工心臓管理技術認定士が連携して総合的な治療体制が稼働し、補助人工心臓の十分な経験を有していること。

3-2-6. 臨床試験データの取得方法

試験対象者の安全性を最優先とし、臨床的な有効性の判断を重視する。侵襲的検査は最小限にする。

3-2-7. 試験中の有害事象が生じた時の対応

有害事象の定義および各有害事象発生時の対応を明確にすること。また、有害事象発生頻度が多い場合の治験の継続、中断、あるいは中止について明確にすること。

3-2-8. 安全性評価

有害事象の項目毎にその結果を具体的かつ明確に示すこと。

3-2-9. 最終評価（有用性の評価）

臨床試験の目的および適応に応じた期間において良好な QOL を保ちながら生存し、科学的に妥当な有用性を認めること。

（4）治療管理プログラム

最新の「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」（日本循環器学会／日本心臓血管外科学会／日本胸部外科学会／日本血管外科学会合同ガイドライン）、並びに「植込型補助人工心臓 DT 実施基準」（補助人工心臓関連学会協議会）を参考に治療管理プログラムを作成し、適切な在宅治療安全管理を実施すること。

注）（4）項は、現行の評価指標における「参考3」から移動させ、VAD の DT 適用に伴う在宅療養時の留意事項として本文中に記載することとなった。

IV-1

参考資料

合同検討会報告資料

令和3年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 (高機能人工心臓システム) 審査WG活動報告

体内埋め込み型能動型機器

委員構成(敬称略)

(全ての委員は補助人工心臓治療関連学会協議会からも推薦)

座長 小野 稔(東京大学)

日本胸部外科学会推薦

医学系委員:6名
工学系委員:3名

委員(五十音順)

岩崎 清隆(早稲田大学)

日本人工臓器学会推薦

絹川弘一郎(富山大学)

日本循環器学会推薦

白石 泰之(東北大学)

日本生体医工学会推薦

戸田 宏一(大阪大学)

日本胸部外科学会推薦

中谷 武嗣(医療法人清翠会牧病院)

日本胸部外科学会推薦

西中 知博(国立循環器病研究センター研究所)

日本人工臓器学会推薦

増澤 徹(茨城大学)

日本生体医工学会推薦

築瀬 正伸(藤田医科大学)

日本循環器学会推薦

事務局(国立衛研)

薮島由二, 中岡竜介, 植松美幸

(独)医薬品医療機器総合機構

医療機器審査第一部
医療機器調査・基準部

高機能人工心臓システム例



EVAHEART



HeartMatell

本審査WGの概要

<目標>

平成20年4月4日付け厚生労働省医療機器審査管理室長通知として発出された「次世代型高機能人工心臓の臨床評価」の現状に即した改訂

<背景>

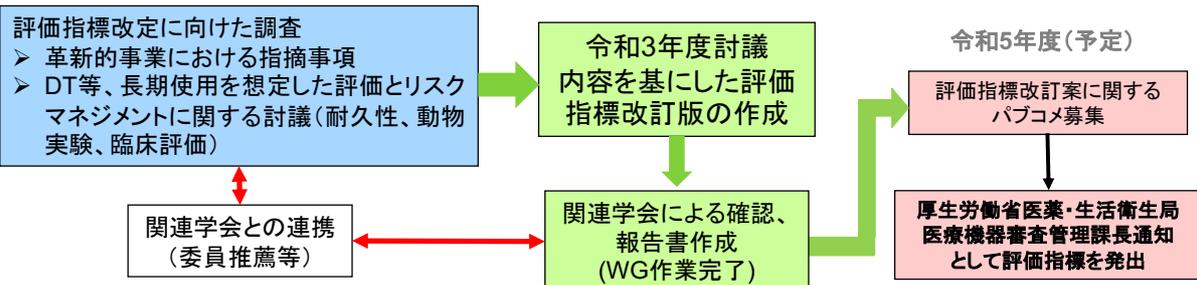
- H17~18年事業で現指標を策定。耐久性評価は最低6ヶ月、2年以上を推奨。
- H23年に保険償還、R2年4月時点で1,297症例に植込み。
- BTTの平均期間は4~5年。令和2年にDTも承認。⇒ より長期の使用を想定する必要あり(DT:5年生存率40%*)。
*2016年Intermacsレジストリ(HM II)
- この9年で、クラスI回収3件(ポンプ、バッテリー、コネクタのトラブル)あり。
- 耐用年数を越えたりリスクマネジメント、予兆検知システム等も検討すべき。
- 平成29年度革新的医薬品等実用化促進事業でも現状から見た通知の留意点が指摘された。

上記背景を踏まえ、本WGを再度立ち上げ、**当該システム**の有効性と安全性を評価する際の留意点を、現状に即した内容に改訂することとなった。

活動内容

令和3年度活動

令和4年度活動



会議:5回開催

令和3年度第1回会議

- 話題提供講演
リスクマネジメントの実態把握(企業)
- 臨床使用実績を基にした課題抽出及び論点の整理
- その他、想定される問題点の抽出と整理

(メールによる意見収集、取りまとめ、改訂素案作成)

令和3年度第2回会議以降

- 話題提供講演
ISO 14708-5:2020の概要紹介(神戸大・山根先生)
既存の評価指標案に対する論点紹介(国循・巽先生) 他
- 評価指標改訂素案に対する討議
- 追加、修正べき事項の抽出・整理(調査研究)

(メールによる意見収集、改訂案事務局修正)

令和3年度第5回会議

- 評価指標改訂案たたき台作成に向けた討議
- 来年度の活動方針確認

(調査報告案のブラッシュアップ:1/21)

(事務局による編集作業)

令和3年度審査WG報告書案査読依頼(2月)

(必要に応じて連携学会による確認)

令和3年度報告書完成(2月末:3月中に厚労省に提出)

令和3年度の主な討議概要

当該システムの臨床使用が進んでいることから、現時点での技術革新も踏まえ、非臨床及び臨床における現状を把握し、必要となる改訂ポイントの抽出に必要な討議を行った。

- 技術発展も踏まえた非臨床評価項目の追加改訂(耐久性試験期間、ソフトウェア、交換部品、ヒューマンファクター要素、ワーストケースシナリオ等)
- 解剖学的特徴等、ヒトへの外挿性を踏まえた動物実験部分の改訂
- DT適用も想定したリスクマネジメントに関する新規評価項目の追加(植込型人工補助心臓DT実施基準等、既存基準の活用)
- 関連学会が作成した治療ガイドライン等、最新情報を適切に反映させた臨床部分の改訂
- 国立循環器病研究センターによる「革新的医薬品等実用化促進事業」の成果として指摘された論点の妥当性確認と改訂版への反映
- DT適用製品が承認されたことを踏まえ、より長期使用を想定した耐久性試験への改訂

令和3年度の成果概要

その他の討議概要

- 国際整合も想定し、FDAが実質的ガイドランスとして利用しているISO 14708-5:2020と現行評価指標、並びに開発ガイドラインとの差分を解析
→日本における承認背景を十分考慮した上で、当該ISOの引用を検討
- 他に改訂が必要な事項の抽出及び対応方針の検討
→非臨床及び臨床部分の技術革新等を踏まえ、時間をかけて作業を進める必要があることを確認
→改訂作業の1年延長が必要

来年度活動予定

- ・ 評価指標(案)作成に向けて、今年度の討議内容及び調査報告から改訂項目を抽出し、評価指標改訂版のたたき台を作成して討議を進める
- ・ 現時点での臨床及び工学技術を踏まえて改訂した評価指標(案)を完成させる

<報告書>

- I はしがき(座長)
- II 審査WG委員等名簿
- III 調査報告
 - III-1 評価指標、開発ガイドライン及びISO 14708-5の差分解析表評価指標、開発ガイドライン及びISO 14708-5の差分解析
 - III-2 信頼性(耐久性試験)改訂案
 - III-3 動物試験改訂案
 - III-4 臨床部分改訂案
- IV 参考資料
 - IV-1 合同検討会報告資料
 - IV-2 講演資料(第1回、第2回、第3回会議)
- V 会議議事概要

IV-2

参考資料

「EVAHEART のリスクマネジメントについて」

次世代医療機器評価指標検討会

- ・ 体内埋め込み型能動型機器 WG
(高機能人工心臓システム)

～ 長期使用を踏まえた補助人工心臓の
リスクマネジメントについて～

2021.7.1



株式会社サンメディカル技術研究所
福島工場長
古畑 千尋

1. リスクマネジメントの実施について
2. リスク評価, 試験評価
3. DT 適応に向けて

会社紹介

株式会社サンメディカル技術研究所

主要事業：補助人工心臓の開発，製造，販売

主要製品：植込み型補助人工心臓 EVAHEART

2010年12月 製造販売承認取得

QMS：ISO13485：2016 認証取得

販売先：日本，米国（治験中）



1. リスクマネジメントの実施について
2. リスク評価，試験評価
3. DT適応に向けて

1. リスクマネジメントの実施について

補助人工心臓：クラスⅣ機器

「患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの」

不具合 = 生命の危険

当社のリスクマネジメントは、基本的にはこの視点に立ち、実施されています。

対応は医療機器のリスクマネジメント規格であるISO14971に沿って評価し、記録しています。

1. リスクマネジメントの実施について

基本的な流れ

1. 商品企画

企画段階で製品の意図する使用・方法、意図する目的など、安全に関する特質を明らかにする。その特質から推測される故障モードやユーザー誤使用のハザードを抽出し、健康危害を特定する。設計に対し可能な限りリスク低減できるようにインプットする。（IHA）

1. リスクマネジメントの実施について

基本的な流れ

2. 設計

IHA結果を踏まえて設計し、構成部品／構造について患者の危害を想定したFMECAにてリスク評価する。受容できないリスクは低減策を講じ、再評価する。（FMECA）



3. 工程設計

製造工程で製品が受ける影響要素として、設備／計測器／環境／作業などに着目し最終的に患者が受ける影響について評価する。受容できないリスクは低減策を講じ、再評価する。（FMECA）

1. リスクマネジメントの実施について

基本的な流れ

4. 購買／物流／販売

標準状態のリスク分析を実施し、製品個別の特筆事項があれば追加評価する。



5. その他のリスク配慮

ISO13485:2016／QMS省令ではリスクベースドアプローチによる効果的・効率的に目的・目標達成を図るように求められています。QMSの側面でもこの考えに基づき、システムとして製品品質を支え、未然防止が行えるような活動をスパイラルアップで実施が必要となります。

1. リスクマネジメントの実施について
2. リスク評価，試験評価
3. DT 適応に向けて

2. リスク評価，試験評価

1. 手術

病院医師の先生にご協力いただき，手術時のリスクの抽出を行う。

確認は豚心によるウェットラボ or シミュレータによるドライラボなど。

必要により動物実験にて，シミュレーション結果の確認なども行う。



ドライラボ植込みシミュレーター

2. リスク評価, 試験評価

1. 手術

- デバイス植込の手順確立
- 脱血管の挿入部の位置, 固定, カフ縫合
- 血液ポンプ, 全体の位置関係
- 血液導管/人工血管などの接合部の確実性
- 教育トレーニングのポイント抽出

これらを基に「取扱説明書」, 「トレーニングマニュアル」, 更なるデバイス改良につなげます。

2. リスク評価, 試験評価

2. ユーザビリティ

利便性とは別に医療従事者, 患者, 介護者などの視点に立ち, リスクとなる内容を検討する。

- 誤操作 (パネル操作, コネクティング)
- 視認性 (パネル表示, 機器表示)
- 警告内容 (緊急度に合わせた表示)
- バッテリ接続 (非常用バッテリーの装備)
- 各種ログ情報取得による解析 (ME向け)
- 日常使用を模擬したライフ携帯試験の実施。

2. リスク評価, 試験評価

3. 在宅療養

適切な在宅療養を送る上でのリスクについて

- 病院施設の医療ケア対応
VAD認定制により, 医療チーム, 患者/介護者のトレーニングを確立。
- 機器保全によるリスク低減
コントローラは2年で予防交換。
バッテリーは充電回数に制限を設けている。

※ コントローラ故障, バッテリ電源遮断は患者様の生命の危機に直結するため, 予防交換を基本としている。

2. リスク評価, 試験評価

4. 設計評価

設計仕様の充足度, 抽出された設計リスクの確認が試験必要と判断される場合, 検証活動を行う。

(薬食機発第0404002 平成20年4月4日 を参考に進めています)

- 長期耐久性試験

条件: Reliability80%/Confidence level80%
1台も故障を許容しない

- 慢性動物実験

条件: 期間60日 6頭

- ケーブル屈曲耐性試験

- ① 血液ポンプのケーブル根元屈曲に対する評価
- ② 体外のケーブルが受ける日常ストレスの評価



リンナイカル技術開発部 耐久試験

2. リスク評価, 試験評価

4. 設計評価

- 保管環境／輸送環境後の製品適格性
- 滅菌有効性（滅菌性能, シール完全性）
- 血液ポンプの表面温度
- 生物学的安全性（ISO10993）
- 電気的安全性試験（IEC60601-1）
- etc...

2. リスク評価, 試験評価

■設計思想

リスク分析で出されたハザードに対する検討・対応はもちろんです。設計の基本的な考え方として、poolproof, fail-safeを意識することでリスク低減が図れると考えています。

- poolproof
誤操作, 部品破損, 誤作動の際に危ない方向ではなく, 安全な方向へ向かうようにする。
- fail-safe
誤操作しても致命傷にならないようにする。

1. リスクマネジメントの実施について
2. リスク評価, 試験評価
3. DT 適応に向けて

3. DT 適応に向けて

ここまでは BTT 適用の内容でした。

DT 適用では新たな基準が設けられています。

DT 患者像を捉え、更なるリスクを抽出し、評価する必要があります。

「植込型補助人工心臓」DT 実施基準 (2021. 3. 19 策定)

*は当面の間の暫定基準 (チェックリスト参照)

[1. 適応・除外基準] (チェックリスト参照)	
対象	疾患・病態
	重症心不全であるが、心臓移植の不適応となる条件がある患者対象となる基礎疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症、虚血性心疾患、弁膜症、先天性心疾患、薬剤性心筋症、心筋炎後、心サルコイドーシス、などが含まれる
	NVHA クラス
	III-IV (原則としてIVの既往あり)
	ステージ分類
	D
	INTERMACS profile
	2-4 (65 歳以上の場合、profile 2 は除外*)
	薬物治療
	利尿薬・ACE 阻害薬・ARB・ARNI・β 遮断薬・MRA・SGLT2 阻害薬 (必要に応じて HCN4 阻害薬) などの最大限の治療が試みられている
	静注強心薬・機械的補助循環への依存
	ドブタミン・ドパミン・ノルエピネフリン・PDEIII 阻害薬などに依存、または大動脈内バルーンポンプ・循環補助用内留置型ポンプカテーテル・体外設置型補助人工心臓などに依存
	J-HeartMate Risk Score (J-HMRS)
	適応判断に際して参考とする
	年齢
	65 歳以上は血行動態・他臓器機能・栄養状態・高次機能などをより慎重に考慮する
選択基準	体表面積
	デバイスシステムにより個別に規定
	条件
	他の治療では延命が望めず、また著しく QOL が障害された患者で、植込型補助人工心臓治療を受けることで高い QOL が得られ、長期在宅治療が行え、社会復帰が期待できる患者
	併存疾患
	併存疾患によって規定される余命が 5 年以上あること
	介護サポート
	初回退院後 6 か月程度の同居によるサポートが可能でケアキーパーがいること (6 か月以降もケアキーパーまたは公的サービスによる介護の継続が可能であることが望ましい)
	自己管理能力
	65 歳以上の場合、術前に MMSE24 点以上かつ TMT-B300 秒以下であることを確認する (MMSE と TMT-B の質問紙は添付の通り) * 65 歳未満の場合は術前に植込み施設で判断する。いずれの場合も、退院前に十分な自己管理能力が維持されているかどうかを再確認し、ケアキーパーの介護レベルを計画する
	治療の理解
	服薬アドヒアランスが得られ、禁酒禁煙が継続可能で、補助人工心臓の限界や併発症を理解し、患者の協力のもとに家族の理解と支援が得られる
	終末期医療に対する理解
	患者と家族が DT の終末期医療について理解・承諾をしていること
除外基準	感染症
	重症感染症
	呼吸器疾患
	30 日以内に発症した肺動脈塞栓症
	開心術後早期
	術後右心不全のために退院困難なことが予想される症例
	循環器疾患
	治療不可能な冠動脈瘤や重度の末梢血管疾患
	胸部大動脈瘤・心室瘤・心室中隔穿孔

3. DT 適応に向けて

1. 長期耐久性

- 併存疾患による規定余命5年以上
- 65歳以上の患者にも適用
(65歳以上の高齢患者はしポンプ交換術そのものがリスクとなり得る)

【評価ポイント】

5年以上の耐久性試験の結果が必要。

2. 患者の自己管理能力

(実施基準より MMSE 24点以上, TMT-B300秒以下)

65歳以上のDT候補患者では管理能力がポイントとなるが、誤認、誤操作のリスクを高齢者を前提として再考が必要。

- ※ 植込み時基準を満たしていても徐々に低下も予想される。
できるだけ視認性が良く、誤操作とならない状態が理想。

3. 破損予測の件

設計段階のFMECAにて、構造、部品の長期的な部分でのウイークポイントについて、以下のような考え方で評価します。

■故障モード

• 疲労破壊

計算により導いた設計的な疲労耐性に対し、必要に応じ屈曲耐久性試験などにて実証をする。

• 強度不足

耐性は材料の定数などから強度計算が可能。

• クリープ破壊

アレニウス加速にて実証可能。

ご清聴ありがとうございました

IV-3

参考資料

人工心臓に関するガイダンスと国際規格の変遷

-ISO 14708-5 の改定経緯と概要-

2021.8.27 VAD審査WG

人工心臓に関するガイダンスと国際規格の変遷 ISO 14708-5の改定経緯と概要

神戸大学未来医工学研究開発センター
特命教授 山根 隆志

References for guidelines of active implants

1. FDA : Preparation and contents of application for ventricular assist devices and total artificial hearts, FDA No. F89-33838 (1987)
2. NIH: Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)
3. ASAIO-STS: Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation (1998)
4. AAMI: TIR26:2000 Ventricular assist and heart replacement systems (2000)
5. NEDO: In vitro and in vivo evaluation protocol for implantable artificial hearts (2001)
6. JSAO : Clinical test guideline for severe heart diseases (2003)
7. [Japanese guidance for implantable VAD/TAH:2007-08](#)

Standards for active implants

ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps
IEC 60601-1, Medical electrical equipment — Part 1: General requirements for safety and essential performance
ISO 5840, Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses
ISO 7198, Cardiovascular implants — Tubular vascular prostheses
ISO 10993, Biological evaluation of medical devices
ISO 14155, Clinical investigation of medical devices for human subjects
[ISO 14708-5:2010,2020, Implants for surgery — Circulatory support devices](#)
ISO 14971, Medical Devices — Application of risk management to medical devices

Comparison of historical guidances

	Japanese Guidelines (2007-8)	ISO 14708-5 (2010)	ASAIO-STS Recommendation (1998)	FDA guidelines (1987)
Reliability test (in vitro)	80% reliability, 60%(80%) confidence, and 6 months (to be extended ≥ 2 years).	Reliability X with at least Y confidence for a Z year mission life.	A calculated 80% reliability with at least 60% confidence for a 1 year mission life. Before IDE ≥ 8 systems for ≥ 1 year.	$\geq X$ devices with $\leq Y$ failures. Short term: over \geq twice the intended duration. Long term: over $\geq Z$ years.
Animal test (in vivo)	At least 6 animals for 60 days (8 animals for 90 days).	Sample size and implant duration to demonstrate the safety and performance for the intended use.	IDE: In a minimum of 8 animals for a duration ≥ 90 days	Durability and performance for \geq twice the expected duration. Permanent implant device for ≥ 5 months.
Clinical test	Sample size: Around 15 cases for a pivotal study (Around 5 cases for a feasibility study). End point: 6 months for BTT, and 12 (&24) months for DT as a pivotal study. (3 months as a feasibility study)	ISO 14155-1 and ISO 14155-2	PMA: All in vitro, in vivo, and clinical data reported by category • The number of patients • The number of patient-years	A rationale for the number of patients and institutions required to the safety and efficacy. (Preliminary IDE study: 5-10 patients at 1-2 centers)

Comparison of Guidance and Standards

	Japanese guidance for implantable VAD/TAH:2007-08	ISO 14708-5:2010 Circulatory support devices	ISO 14708-5:2020 Circulatory support devices
Scope	VAD, TAH, BiVAD (BTT, BTR, DT)	Active implantable circulatory support devices. It is not applicable to extracorporeal perfusion devices, cardiomyoplasty, heart restraint devices and counter-pulsation devices, such as extra- or intra-aortic balloon pumps.	VAD, TAH, BIVAD, percutaneous assist devices, paediatric assist devices.
Reliability test	80% reliability with 60% (80%) confidence for 6 months (to be extended ≥ 2 years).	System reliability is defined as the probability to perform its function. (Reliability X with at least Y confidence for a Z year mission life.)	System reliability is defined as the probability to perform its function. (Reliability X with at least Y confidence for a Z year service life.)
In vivo evaluation (Animal test)	At least 6 animals for 60 days (8 animals for 90 days based on harmonization).	Sample size and implant duration shall be appropriate for demonstrating the safety and performance of the device for the intended use.	Sample size and implant duration shall be appropriate for demonstrating the safety and performance for the intended use.
Clinical evaluation	Sample size: Around 15 cases for a pivotal study. Around 5 cases for a pilot study. End point: 3 months for a pilot study, 6 months for BTT, and 12 (&24) months for DT for a pivotal study.	See ISO 14155	See ISO 14155

ISO 14708-5:2020

Implants for surgery — Active implantable medical devices — Part 5: Circulatory support devices

- 1 Scope
- 2 Normative references
- 3 Terms and definitions
- 4 Symbols and abbreviated terms
- 5 General requirements for active implantable medical devices
- 6 Requirements for particular active implantable medical devices
 - 6.1 Intended clinical use/indications
 - 6.2 System description
 - 6.3 Design analysis
 - 6.4 Risk analysis
 - 6.5 Human factors
 - 6.6 *In vitro* design evaluation and system performance testing
 - 6.7 Electromagnetic compatibility→ see IEC 60601-1-2:2014
 - 6.8 Materials qualification
 - 6.9 Biocompatibility→ see ISO 10993-1:2018
 - 6.10 **Dynamic haemolysis**Additional
 - 6.11 Environmental testing
 - 6.12 *In vivo* evaluation
 - 6.13 Reliability
 - 6.14 Clinical evaluation→ see ISO 14155

ISO 14708-5:2020に向けたシステマティックレビューにおける大きな変更点は以下の通り。

・ 2010年のISOに比べて、ハザード・リスク分析の項目が大幅に加筆された。（ISOの指示）

・ 患者 & 介護者・内科医・外科医のHuman factor Analysisの記述が大幅に加筆された。（ISOの指示）

Early stage models or prototypes should be evaluated with representative intended users during formative testing. The intended users of a circulatory support system may be divided into three categories: patients and caregivers, clinicians, and surgeons. Each user group may interact with the system in different use scenarios.

- ・動物試験の記録項目が加筆された。（FDAの意向か）
- ・電磁気試験の項目が加筆された。（Medtronicの意向か）

・個別変更点：2010年のISOに比べて、「溶血試験」を単体絶対評価から、複数ポンプ相対評価（Paired comparative haemolysis testing）を認める記述に変更になった。昔はassessmentとして対照ポンプの追加を許すのみだったが。

（これは体外循環の遠心ポンプISO 18242と同様、ASTM F1841:2019を引用する形式。補足：ASTMの改正で流量拘束は除外されたが、山根より比較の場合は同一流量であるべきとの修正意見を出した。）

ISO 14708-5:2020ではTest parameters (e.g. blood volume, flow rates, pressures) may need to be adjusted depending upon the operating parameters.

と表現して流量の一致を示唆する表現になっている。

・個別変更点：2010年のISOに比べて、流体力学評価で「数値解析」が格上げされたが、可視化実験が削除されたため、山根より流れの剥離をみるには、数値解析では困難で「（可視化）実験法」を残すべきであることを進言し採択。

・個別変更点：in vitro試験で電線（Electrical Cable）の評価については、会社が事業中止ないし倒産に至るような重大項目なので、「動的疲労試験」（Cyclic bend testing）を行うべきと山根より進言し、採択。

・最終的にISO 14708-5:2020 として規格化された。ただしISOでは人工心臓に特化した臨床評価基準は記述されていない。

INTERNATIONAL
STANDARD

ISO
14708-5

Second edition
2020-05

**Implants for surgery — Active
implantable medical devices —**

**Part 5:
Circulatory support devices**

*Implants chirurgicaux — Dispositifs médicaux implantables actifs —
Partie 5: Dispositifs d'assistance circulatoire*

IV-4

参考資料

Heartmate3 の承認審査

植込み型補助人工心臓の 承認審査

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）
医療機器審査第一部

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

1

- 本発表内容に関連し、発表者に開示すべきCOI関係にある企業・団体等はありません。
- 本発表内容は医薬品医療機器総合機構の公的な見解ではなく、あくまでも個人的な見解・意見です。
- 本発表内容の二次利用はご遠慮ください。

Agenda

1. これまでの植込み型VADの臨床評価
 - 既承認の臨床評価状況（BTT）
2. 医療機器における臨床評価の動向
 - 臨床データの必要な範囲（治験ガイダンス・リバランス通知）
 - 最近の植込み型VADの承認事例（BTT・DT）

Agenda

1. これまでの植込み型VADの臨床評価
 - 既承認の臨床評価状況（BTT）
2. 医療機器における臨床評価の動向
 - 臨床データの必要な範囲（治験ガイダンス・リバランス通知）
 - 最近の植込み型VADの承認事例（BTT・DT）

次世代高機能人工心臓の臨床評価のための 評価指標（薬食機発0404002号 別添1）

（抜粋）

2. 本評価指標の対象	
BTT、Bridge To Recovery（BTR）あるいはDTなど比較的長期の生命維持と高いQOLの維持を目的とする、（完全）植込み型VAD、完全植込み型完全人工心臓（TAH）	
4. 評価に当たって留意すべき事項	
(3) 臨床試験（治験）の要件	
3-2-1 基本的な 事項	<p>【治験計画書に明確に記載する事項】</p> <p>3) 治験におけるコントロール群（新たに対照群を設定するか、<u>これまでに得られているレトロスペクティブなデータを用いるか</u>）の設定およびその妥当性</p> <p>8) 患者管理法とフォローアップの方法</p> <p>9) 在宅治療プログラム（参考3：在宅治療プログラム）</p>
3-2-2 治験対象	<ul style="list-style-type: none"> 基本となる医学的基準は日本循環器学会心臓移植検討委員会による心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全とし、使用目的に応じた適応条件に該当する患者群
3-3-3 使用目的と 適用条件	<p>【適応条件】</p> <ul style="list-style-type: none"> 他の治療では延命が望めず、また著しくQOLが障害された患者で、本治験に参加することで、高いQOLが得られ、さらに在宅療法が行え、社会復帰が期待されるもの <p>【除外基準】（省略）</p> <p>【なお書き】</p> <p>BTT：各施設における心臓移植適応検討会において心臓移植の適応と判定されていること</p> <p>DT：各施設における補助人工心臓の適応を検討する委員会において適応と判定されており、<u>当面 65 歳以下</u>を対象とすること</p>

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

5

次世代高機能人工心臓の臨床評価のための 評価指標（薬食機発0404002号 別添1）

（抜粋）

4. 評価に当たって留意すべき事項	
(3) 臨床試験（治験）の要件	
3-2-4 症例数と 治験実施期間	<p>1) 症例数</p> <ul style="list-style-type: none"> 基本的には治験の目的に科学的な根拠がある数が求められる ただし、適応患者がその他の治療法では予後改善や究明が望めない重篤な状態であること、さらに対照群をおきがたい状況があることも考慮して設定すること 信頼できる海外データは症例数設定に勘案できるものとする <p>2) 期間</p> <ul style="list-style-type: none"> Feasibility study：植込み後3か月を目安に評価し、その後継続して使用目的に応じた検討を行うこと Pivotal study：治験の目的に応じたエンドポイントを設定すること 承認後は、対象患者の評価を継続すること
参考4：治験の 症例数と期間	<p>【症例数】</p> <ul style="list-style-type: none"> 我が国での実績も考慮すると、Feasibility study：5例前後、Pivotal study：15例前後が適切だと考えられる <p>【期間】</p> <ul style="list-style-type: none"> Feasibility study：植込み後3か月を目安 Pivotal study：BTTは<u>植込み後6か月時点</u>で、DTでは<u>植込み後12か月時点</u>でエンドポイントに係る評価を行うことが妥当と考えられる BTTでは1年後にも、DTでは24か月後にも再度評価を行うことが望ましい

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

6

次世代高機能人工心臓の臨床評価のための 評価指標（薬食機発0404002号 別添1）

（抜粋）

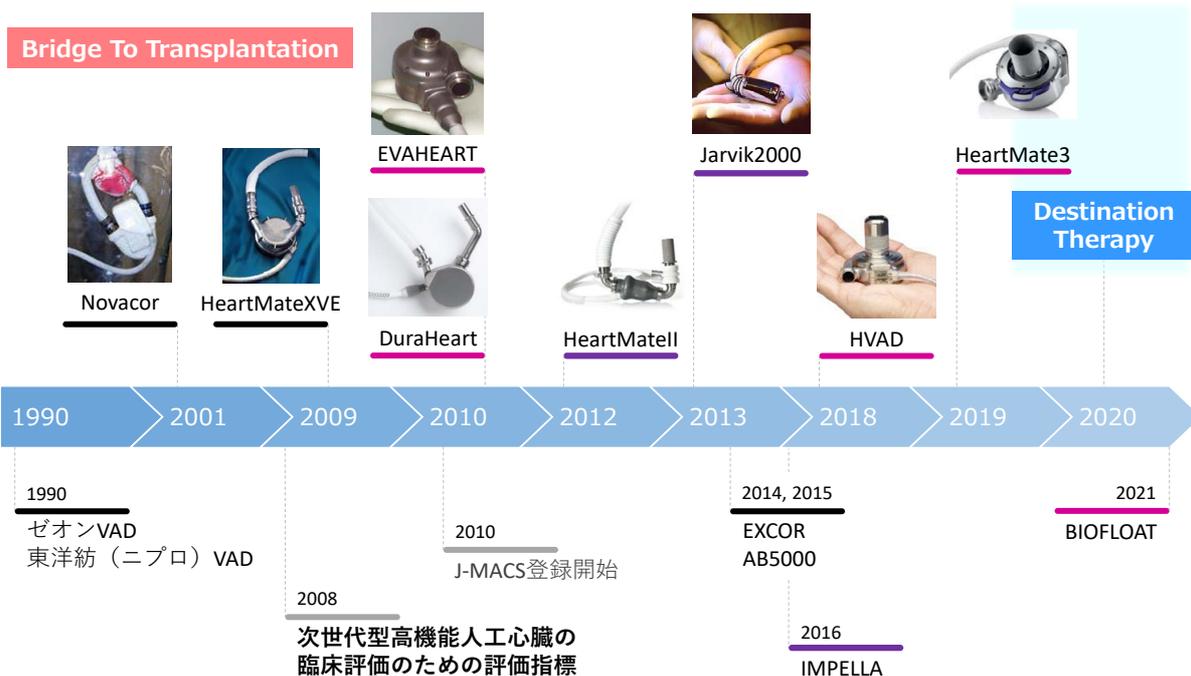
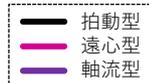
4. 評価に当たって留意すべき事項	
(3) 臨床試験（治験）の要件	
3-2-9 最終評価 （有用性の評価）	<ul style="list-style-type: none"> 治験の目的及び適応に応じた期間、良好なQOLを保ちながら生存し、使用目的に応じた科学的に妥当な有用性を認めること
参考6：最終評価 （有用性の評価）	<p>QOLの評価方法としてはSF-36などがあるので参考となる 【植込み型VAD】 BTT・BTR</p> <ul style="list-style-type: none"> 6か月以上良好なQOLを保ちながら生存した場合 6か月以内に心臓移植手術が実施された場合 6か月以内に心機能の回復により離脱し、離脱後1か月以上生存 <p>DT</p> <ul style="list-style-type: none"> 12か月以上良好なQOLを保ちながら生存した場合 12か月以内に心臓移植手術が実施された場合 12か月以内に心機能の回復により離脱し、離脱後1か月以上生存 <p>なお、在宅治療を2か月以上行っていること 【TAH】 DT</p> <ul style="list-style-type: none"> 2か月以上良好なQOLを保ちながら生存した場合

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

7

既承認の補助人工心臓（VAD）



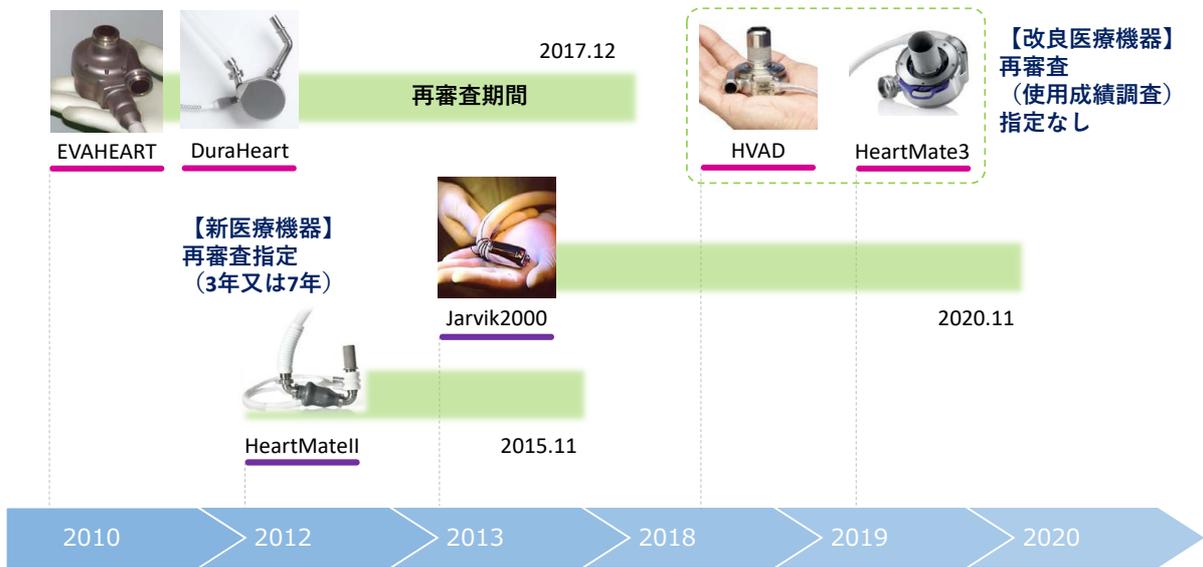
2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

8

既承認の植込み型VAD（BTT）

Bridge To Transplantation



既承認の植込み型VADの臨床評価（BTT）

品名	臨床試験	デザイン (対照)	国内	目的	対象	施設数	症例数	主要有効性評価項目	結果	再審査・PMS
EVAHEART	国内パイロット試験	単群	○	安全性・有効性の確認、ヒポタル試験の実施可能性評価	心臓移植適応患者	2施設	3例	移植までの生存又は3か月生存	100%	7年
国内治験	国内ヒポタル試験	単群	○	安全性・有効性の評価		5施設	15例	移植までの生存又は6か月生存	86.7%	
DuraHeart	欧州治験	単群		安全性・有効性の評価		4施設	33例	13週生存率	81.5% (26週生存率 76.0%)	7年
海外ヒポタル試験 + 国内治験	国内治験	単群	○	日本における埋込み手術、術後管理、在宅療法の安全性・有効性の確認		5施設	6例	26週生存率	100%	

審査報告書、申請資料概要より抜粋

審査でのポイント

- ・ **既承認品 (Novacor、HeartMateXVE)** 等の臨床データ (**Intermacs**) との比較 →劣るとは言えない
- ・ 当時、国内において**植込み型VADの供給なし** (**既存治療は体外設置型VAD**)
- ・ 生存率は国内医療環境において良好になる可能性

既承認の植込み型VADの臨床評価（BTT）

品名	臨床試験	デザイン (対照)	国内	目的	対象	施設数	症例数	主要有効性評価 項目	結果	再審査・ PMS
HeartMateII	米国BTT ピボタル試験	単群		安全性・有効性の 評価		32施設	194例	移植までの生存 又はUNOS 1A or 1Bでの180 日生存	66.5% (片側 95%CI下限 60.9%) 再解析75.8% (片側95%CI下 限70.7%) *	3年
	海外ピボタル 試験 +国内治験	国内治験 単群	○	日本における埋込 み施術、術後管 理、在宅療法の 安全性・有効性 の確認	心臓移 植適応 患者	5施設	6例	移植・回復離脱 までの生存又は 不可逆的な心臓 移植禁忌状態で ない6か月生存 の割合	100%	
Jarvik2000	米国ピボタル 試験	単群		安全性・有効性の 評価		-	17例 (24 例) **	移植までの生存 又は180日生存 の成功率	100% (17例) 91.7% (24例)	7年
	海外ピボタル 試験 +国内治験	国内治験 単群	○	日本における埋込 み施術、術後管 理、在宅療法の 安全性・有効性 の確認		5施設	6例	移植までの生存 又は6か月生存 の成功率	83.3% (5/6例) *主要評価項目の定義変更後 **コモンベアリングポンプ	

審査報告書、申請資料概要より抜粋

審査でのポイント

- ・ **既承認品（EVAHEART、DuraHeart）** の臨床データ（審査報告書）との比較
- ・ “海外ピボタル試験 + 少数例の国内治験”（国内医療環境への適合性）

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

11

既承認の植込み型VADの臨床評価（BTT）

品名	臨床試験	デザイン (対照)	国内	目的	対象	施設数	症例数	主要有効性評価 項目	結果	再審査・ PMS
HVAD	ADVANCE 試験	Interma cs		安全性・有効性の 評価		30施設	140例	移植・回復離脱 までの生存又は 180日生存	90.7% (ITT) (INTERMACS 対照群90.1%)	-
	海外ピボタル 試験 +国内治験	国内治験 単群	○	日本における埋込 み施術、術後管 理、在宅療法の 安全性・有効性 の確認	心臓移 植適応 患者	5施設	6例	移植・回復離脱 までの生存又は 180日生存	100%	
HeartMate3	MOMENT UM3試験 STコホート	無作為化 比較 (Heart MateII)		安全性・有効性の 評価	難治性 重症左 心不全 患者	47施設	152例 (対照 群142 例)	MRS>3脳卒中、 ポンプ交換のた めの再手術を生 じない移植・回復 離脱までの生存、 又は6か月生存	86.2% (ITT) (対照群 76.8%)	-
	海外ピボタル 試験のみ									

添付文書、Momentum 3 Trial - Short-Term Cohort | Abbott (cardiovascular.abbott) (HeartMate3) より抜粋

審査でのポイント

- ・ 海外ピボタル試験は**比較対照試験**（HVADは対照群にIntermacsを活用）
- ・ **既承認品の臨床データ（J-MACS）**との比較 →劣るとは言えない
- ・ 使用成績調査（PMS）は未指定（レジストリは参加）
- ・ “**少数例の国内治験**”の実施省略（HeartMate3）
- ・ 対象患者を心臓移植適応で限定しない臨床試験（MOMENTUM3試験）

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

12

Agenda

1. これまでの植込み型VADの臨床評価

- 既承認の臨床評価状況（BTT）

2. 医療機器における臨床評価の動向

- 臨床データの必要な範囲（治験ガイダンス・リバランス通知）
- 最近の植込み型VADの承認事例（BTT・DT）

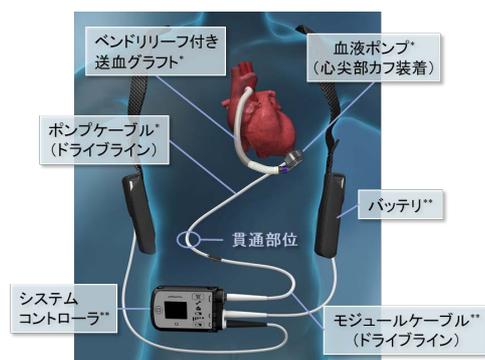
2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

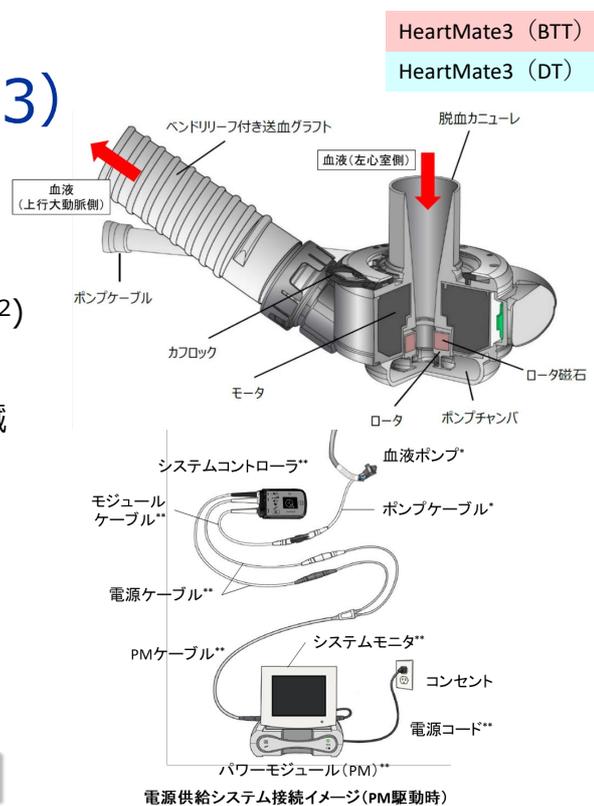
13

HeartMate3 (HM3)

- **磁気浮上式遠心性ポンプ**
最大流量：10 L/min
回転数：3000-9000 rpm
- ポンプポケット不要（BSA > 1.2m²）
- “人工拍動機能”
- コントローラにバックアップバッテリー内蔵



患者装着イメージ(バッテリー駆動時)



電源供給システム接続イメージ(PM駆動時)

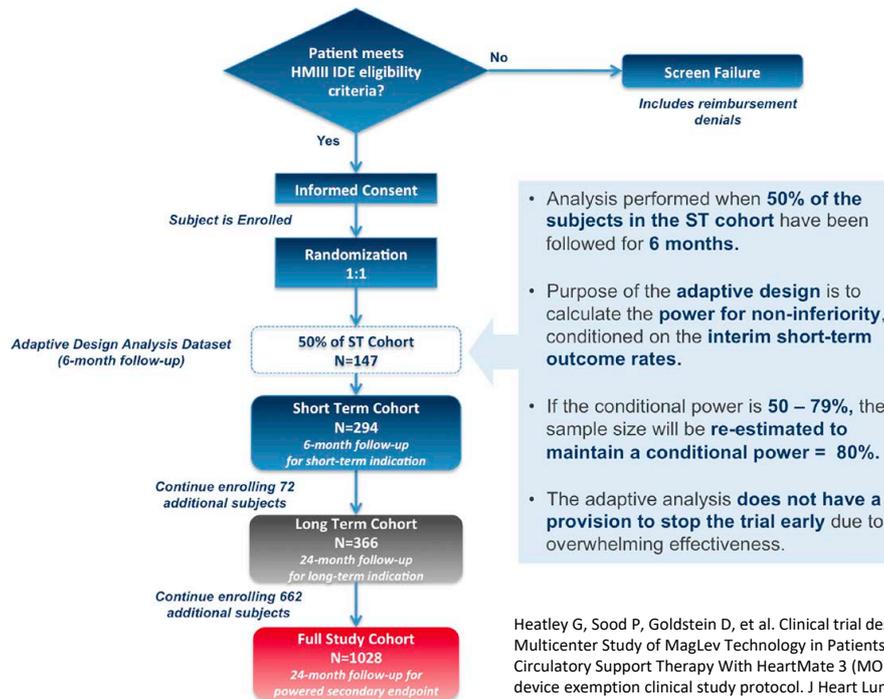
審査報告書より抜粋

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

14

MOMENTUM3試験



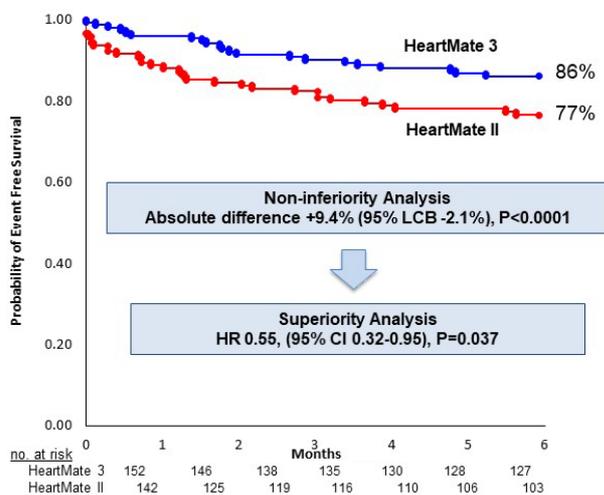
2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

15

MOMENTUM3試験STコホート

品名	臨床試験	デザイン (対照)	国内	目的	対象	施設数	症例数	主要有効性評価項目	結果	再審査・PMS
HeartMate3	MOMENTUM3試験 STコホート	無作為化比較 (Heart MateII)		安全性・有効性の評価	難治性重症左心不全患者	47施設	152例 (対照群142例)	MRS>3脳卒中、ポンプ交換のための再手術をしない移植・回復離脱までの生存、又は6か月生存	86.2% (ITT) (対照群 76.8%)	-



	HeartMate 3 (n=152) n (%) [95%CI]	HeartMate II (n=142) n (%) [95%CI]	Hazard Ratio†	P value
Superiority Analysis				
Survival free from disabling stroke and reoperation to repair or replace the LVAD at 6 months	131 (86.2) [80 - 91]	109 (76.8) [69 - 83]	0.55 (0.32 - 0.95)	0.037
First event that prevented patient from reaching the primary endpoint				
Did not receive assigned pump	1 (1 [0 - 4])	4 (3 [1 - 7])	0.23 (0.03 - 2.09)	0.15
Disabling stroke (Rankin Score > 3)	6 (4 [1 - 8])	4 (3 [1 - 7])	1.31 (0.37 - 4.64)	0.59
Reoperation to repair or replace pump*	1 (1 [0 - 4])	11 (8 [4 - 13])	0.08 (0.01 - 0.60)	0.002
Death within 180 days after implant	13 (9 [5 - 14])	14 (10 [6 - 16])	0.82 (0.38 - 1.73)	0.70

<有害事象>

ポンプ血栓症（疑い）を除いて特段の差はなし

Momentum 3 Trial - Short-Term Cohort | Abbott (cardiovascular.abbott)

2021.8.27

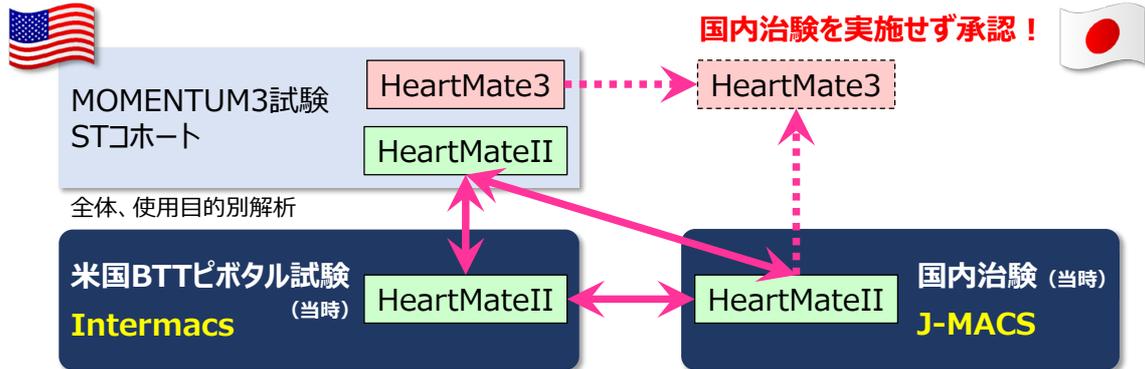
体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

16

HM3 (BTT) の臨床評価パッケージ

植込み型VADにおける少数例の国内治験

- 国内医療・生活環境適合性 **外的要因** →先発品の再審査期間終了
(埋込み施術、術後管理、在宅療法等の新規性、医療事情・社会的背景の違い、使用期間など)
- 人種差 **内的要因**
(体格差、血液適合性など)



2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

17

参考

国内医療環境への適合性を評価するための治験の取扱い

リバランス通知（H29.11.17薬生機審発1117第1号・薬生安発1117第1号）
治験ガイダンス（H29.11.17事務連絡 別添）

- 国内医療環境への適合性を評価するための治験の取扱い（1）概要
 - 外国で実施されたピボタル臨床試験の成績がある場合は、日本人と外国人の人種的な差並びに日本と外国の環境因子及び医療実態の差等（民族的要因）を考慮して、本邦における有効性および安全性を評価することになる。外国において開発され、手技の新規性が非常に高い医療機器において、本邦における手技（合併症への対処等を含む）の普及の度合いなどの**外的要因が主な論点となる場合**、本邦の医療環境下において外国ピボタル試験と同様の有効性および安全性が示されるかどうかなどを市販前の追加的な治験により評価されている。
 - こういったケースの中には、**医療環境の差異がもたらすリスクや留意点を推定し、市販後に限定された施設において慎重に医療機器を使用するとともに、データ収集や安全対策をより適切に実施することで、市販前の治験を通じた評価によらずとも当該機器の安全かつ適切な使用を確保できる可能性**が考えられる。
 - この場合、**開発の初期の段階から、治験の要否や市販後の適正使用対策について、PMDAと十分に協議し、適切な開発計画を立案することが望ましい。**

なお、外的要因であっても手技の新規性の高さだけでなく、併用する薬剤や医療機器、社会背景の差異等により、主に安全性上の懸念が大きい、あるいはまったく不明である場合は、市販前にリスクベネフィットバランスの評価を行う必要があり、追加の国内治験が考慮されるべきである。

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

18

HM3 (DT) の臨床評価パッケージ

HeartMate3 (DT)

品名	臨床試験	デザイン (対照)	国内	目的	対象	施設数	症例数	主要有効性評価項目	結果	再審査・PMS
HeartMate3 海外ヒポタル試験 + 国内治験	MOMENTUM3試験 LTコホート	無作為化比較 (HeartMateII)		HeartMate3 (DT) の安全性・有効性の評価	難治性重症左心不全患者	52施設	190例 (対照群176例)	MRS>3脳卒中、ポンプ交換のための再手術をしない移植・回復離脱までの生存、又は24か月生存	76.7% (ITT) (対照群 53.9%)	7年
	HeartMateII国内DT試験	単群	○	日本における埋込み手術、術後管理、在宅療法の安全性・有効性の確認		7施設	10例	MRS>3脳卒中、ポンプ交換のための再手術をしない移植・回復離脱までの生存、又は12か月生存	60% (24か月成功率 40.0%)	
	REMATCH試験 (HeartMateVE)	無作為化比較 (至適薬物療法)		DTの安全性・有効性の評価	心臓移植不適応患者	21施設	67例 (対照群61例)	24か月生存率	24.2% (対照群 8.0%)	
	HeartMateII米国DT試験	無作為化比較 (HeartMateXVE)		HeartMateII (DT) の安全性・有効性の評価		38施設	134例 (対照群66例)	MRS>3脳卒中、ポンプ交換のための再手術をしない24か月生存	45.1% (対照群 2.7%)	

審査報告書、申請資料概要より抜粋

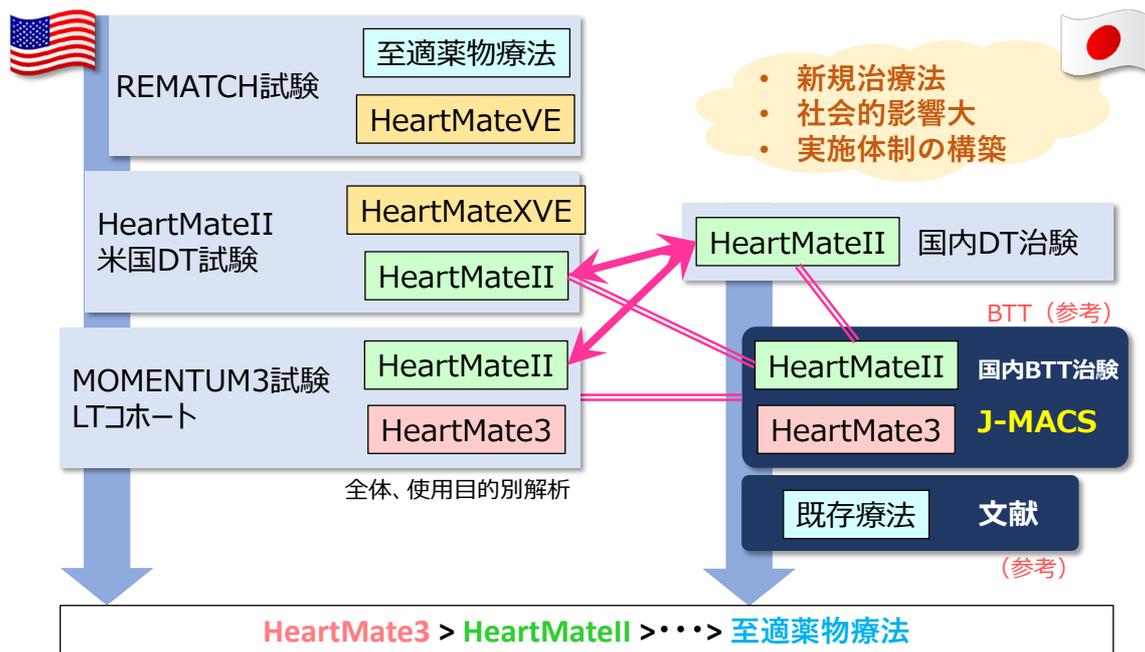
2021.8.27

体内埋め込み型機器 (高機能人工心臓) 審査WG

19

HM3 (DT) の臨床評価パッケージ

HeartMate3 (DT)



審査報告書より抜粋

2021.8.27

体内埋め込み型機器 (高機能人工心臓) 審査WG

20

DTの臨床評価に対する審査の概要

HeartMate3 (DT)

■ 海外臨床試験成績の国内外挿性 →臨床データとして大きな懸念なし

- 植込み型VADの国内医療・生活環境への適合性
- 対象患者の国内外差
(体格、原疾患、心臓移植不適合の理由、血液適合性)
- HeartMateII国内DT治験成績の外挿性

■ DTの有効性及び安全性

- 国内での既存治療との比較

→対象となる患者背景、治療実施状況より臨床的意義は大きく、
海外ガイドラインの状況も踏まえると、本邦の既存療法に勝ると判断

- 各臨床試験成績の結果

→本邦でもMOMENTUM3試験と同様の成績が得られることが期待できる



2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

21

DTの臨床評価に対する審査の概要

HeartMate3 (DT)

■ DTの有効性及び安全性

- 国内での既存治療との比較

→植込み型VADの使用に伴う**合併症等のリスク**は残存（不可逆的な事象も）

- 各臨床試験成績の結果

→**長期成績（特にQOL）**は明らかでない

→**高齢患者は合併症リスク高**

→国内DT治験は**経験豊富な施設**での成績



DTの特性（BTTとの比較）

- **治療ゴール**：生涯にわたる治療であり、生命予後・**QOL**の向上を期待
- **患者背景**：**ハイリスク**、特に**高齢患者**では機器管理方法の逸脱も懸念
- **意思決定**：心臓移植を目指さず、基本的に不可逆的な治療であり、あらかじめ**終末期医療**を意識

使用成績調査・レジストリによる長期モニタリングの実施、実施基準の策定と患者管理体制の構築、適正使用の担保、その上で慎重な導入が不可欠

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

22

長期耐久性評価（薬食機発0404002号 別添1）

参考1

信頼性（耐久性試験）

- (1) リスク解析等に基づいて、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、耐久性試験の目的とする。全てのイベントを記録するとともに、その解析・評価結果を保管すること。それらの記録は求めに応じて提出できるように管理しておくこと。また、イベントが生じた場合に試験を中止するか続行するかについての判断基準をあらかじめ決めておくこと。
- (2) システムの信頼性は、申請者が決めた仕様（期間、環境）において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。即ち、Reliability と Confidence Level を達成するために必要な台数を設定する。
- (3) 耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability, 60% confidence level で6か月の試験が必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、80% reliability, 80% confidence level で6か月以上の試験について検討することを推奨する。なお試験はそのまま継続して、2年間以上実施することが望ましい。機器の特性を考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。
- (4) 耐久性試験環境は、圧力、流量、拍動性、pH、温度、電解質などの生理学的条件や生活パターンを勘案して決定することを推奨する。

HM3（DT）の長期耐久性

例）血液ポンプの信頼性寿命

- ・ 目標寿命：市販前評価における合理的な設計目標として**5年**（故障するまで継続して実施中）

【PMDAにおける審査の概要】

- ✓ 現状で国内で有効な治療は存在しないこと、[市販前評価における科学的及び時間的な合理性](#)を踏まえると、5年の耐久性評価をもって本品の一定の耐久性を担保するとして申請者の評価方針は理解できる
- ✓ 想定される使用期間は申請者の目標寿命5年を超える可能性があることから、[5年を超える長期評価が必要](#)

→耐久性試験は**市販後も継続して評価を実施**して経年ごとに結果報告し、必要に応じ適切な措置を検討（承認条件）

→使用者が耐久性に係るリスクについて十分に理解した上で治療選択できるよう、**事前に適切な情報提供**（添付文書）

審査結果（使用目的又は効果）

R2.12.28承認

本品は、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っている重症心不全患者に対して使用する植込み型補助人工心臓システムである。心臓移植適応の重症心不全患者に対する心臓移植までの循環補助、又は心臓移植不適応の重症心不全患者に対する長期循環補助として使用される。

＜使用目的又は効果に関連する使用上の注意＞

本品のDestination Therapyの適応を判断する際には、患者や家族等の理解と同意のもと、治療法として選択することの医療上のリスク及びベネフィットを慎重に検討すること。

【使用上の注意】＜重要な基本的注意＞

長期耐久性について現行の非臨床試験では5年間評価されている。本品の長期使用に際しては、非臨床試験及び臨床成績も参考に、ポンプ交換等の対応が必要となるリスクを理解した上で適切な治療選択を行うこと。

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

25

審査結果（承認条件）

R2.12.28承認

＜使用成績評価期間＞

7年

＜承認条件＞

1. 補助人工心臓植込術に関連する**十分な知識及び経験を有する医師**が、本品の使用方法に関する技能や合併症等の知識を十分に習得した上で、**治療に係る体制が整った医療機関**において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、**関連学会との協力により作成された適正使用指針**の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. **在宅治療への移行**が安全かつ円滑に行われるよう、**医療従事者、患者及びその介護者**に対する講習等を徹底するとともに、十分な支援体制を構築し、安全性の確保に努めること。
3. 本品をDestination Therapyとして使用する**全症例を対象に使用成績調査を実施**し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
4. Destination Therapyの適応に係る承認申請に当たって提出された**臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後**について、解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
5. 実施継続中の植込み機器の**耐久性試験**について、評価が完了するまでの間、経年ごとに結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

2021.8.27

体内埋め込み型機器（高機能人工心臓）審査WG

26

指標改訂に向けて（審査事例を踏まえて）

- ✓ **国内治験の要否** →国際共同治験に参加することの重要性
 - 手技等の新規性に関する外的要因は市販後のデータ収集や安全対策でフォロー可能（参考：リバランス通知・治験ガイダンス）
 - 人種差等の内的要因が介在する場合や、外的要因であっても併用薬剤・機器や社会背景の差異等により安全性上の懸念が大きい場合は、必要となる可能性
- ✓ **ピボタル試験** →今後、基本的には既承認品との非劣性を示す必要
 - 主要評価項目 BTT：6か月、DT：24か月（国内治験12か月）
 - 統計学的根拠に基づく科学的な試験設計（HVAD、HM3）
 - HeartMate3ではBTT・DT患者を一試験に組み入れて評価
- ✓ **レジストリ J-MACS Intermacs の利活用の推進**
 - PMSや市販後安全対策だけでなく、臨床試験の対照群、海外ピボタル試験の国内外挿性を示すための背景情報や既承認品との比較考察など
- ✓ **長期耐久性評価**

IV-5

参考資料

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進
事業成果物「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のた
めの評価指標(医薬機発第 0404002 号)の現状から見た
留意点について」の概要

令和3年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
体内埋め込み型能動型機器(高機能人工心臓システム)審査WG
第3回会議(2021年10月11日) 話題提供講演

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業成果物
「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標
(医薬機発第0404002号)の現状からみた留意点について」の概要

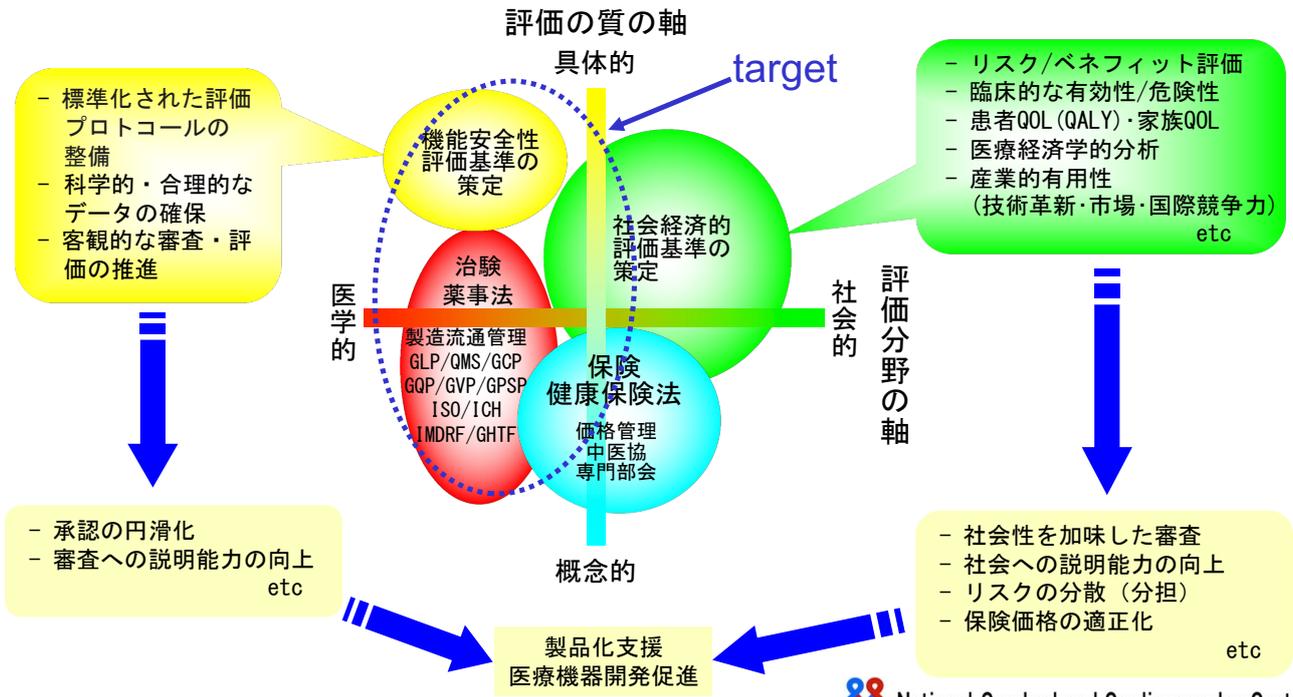
国立循環器病研究センター 巽 英介



厚労省・経産省の共同による
次世代医療機器評価指標策定事業

体内埋め込み型能動型機器(高機能人工心臓システム)
審査・開発ガイドラインの策定(平成17~19年)

医療機器評価の機軸とガイドラインの位置づけ



National Cerebral and Cardiovascular Center

厚労省・経産省の共同による次世代医療機器評価指標策定事業

(別紙)

第1回 次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会
議事概要

日時：平成17年8月4日（木） 14:00～16:20

場所：中央合同庁舎5号館17階厚生労働省専用第21会議室

出席者：吉田純委員（座長）、赤松幹之委員、菊地真委員、佐久間一郎委員、澤芳樹委員、妙中義之委員、辻岡克彦委員、土辰利江委員、橋爪誠委員、平岡真寛委員、比留間潔委員、山口照英委員（五十音順）

厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室
厚生労働省医政局研究開発振興課
経済産業省商務情報政策局医療・福祉機器産業室

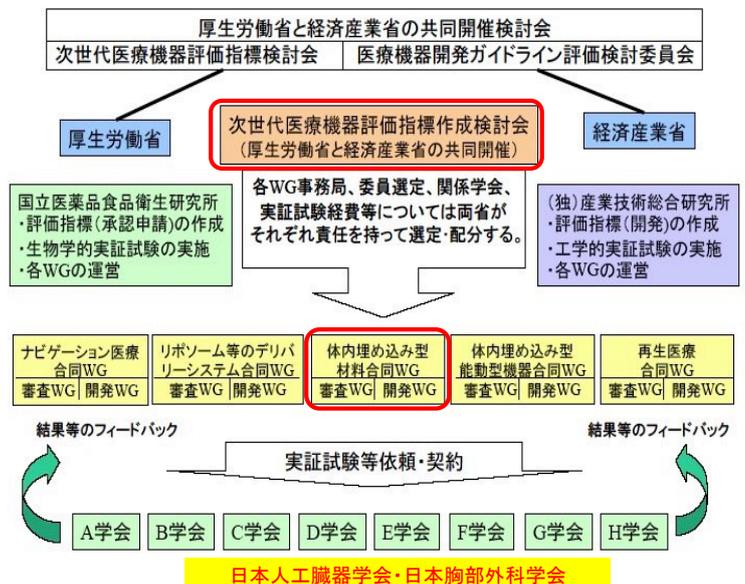
- 議事：
1. 各検討会の設置趣旨について
 2. 評価指標ガイドラインについて
 3. 評価指標ガイドライン設定の対象候補について
 4. その他

- 厚生労働省：審査の迅速化の観点
- 経済産業省：開発の迅速化の観点

平成17年8月4日：第一回合同検討会
・各検討会の設置趣旨について
・評価指標ガイドラインについて
・評価ガイドライン設定の対象候補について

平成17年9月13日：第二回合同検討会
・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について

次世代医療機器評価指標策定事業の進め方(概略)



日本人工臓器学会・日本胸部外科学会

National Cerebral and Cardiovascular Center

ガイドライン策定事業の経緯と方針

- 現在開発が進められている様々な革新的医療機器が非臨床/臨床試験、承認審査の段階に入った際には、その評価基準の設定に混乱が生じることなく**効率的かつ迅速な試験・審査を推進し得る環境構築を進めておくことが重要である。**
- かかる観点から、平成17年度より厚労省・経産省が共同で、**次世代医療機器開発評価に関するガイドライン策定支援事業**を開始した。
- **体内埋込型能動機器については次世代型人工心臓**を検討対象として採り上げ、開発・審査の両ワーキンググループによる検討が進められた。
- 審査ワーキンググループでは、「対象が次世代医療機器であるため、患者ベースかつ総合的な内容にすると共に、**時代に合わせてリバイスできる形として取りまとめる**。また、**国際整合性に加え、日本特有の諸問題を考慮する**」という基本方針で作業を進めた。

 National Cerebral and Cardiovascular Center

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

体内埋込型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発WG

開発WGメンバー構成

座長

許 俊鋭 埼玉医科大学 教授

事務局

産業技術総合研究所
人間福祉医工学研究部門主幹研究員
山根隆志

委員

阿部祐輔 東京大学大学院医学系研究科 助教授
片倉健男 テルモ研究開発センター 主席推進役
高谷節雄 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授
巽 英介 国立循環器病センター 研究評価室 室長
田林暁一 東北大学大学院医学系研究科 教授
得能敏正 サンメディカル技術研究所 顧問
増澤 徹 茨城大学工学部 教授

開発WGには、
企業からも2名が
委員として参加

↓
製品化を担う企業の
立場の意見も反映

 National Cerebral and Cardiovascular Center

次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会
体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）審査WG

審査WGメンバー構成

座長

松田 暉 大阪大学 名誉教授
 兵庫医科大学 理事

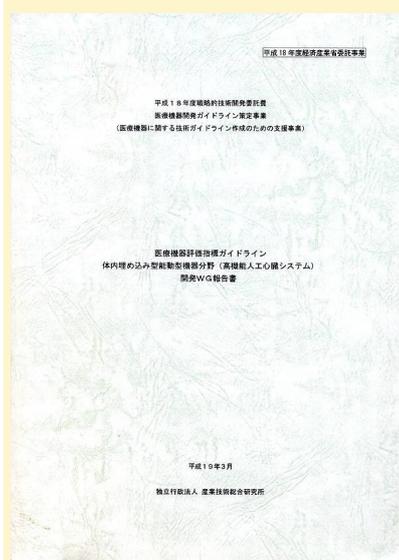
事務局

国立医薬品食品衛生研究所
 土屋利江 療品部 部長
 葩島由二 療品部 第一室長

委員

井街 宏 東北大学 教授
 梅津光生 早稲田大学理工学部 教授
 許 俊鋭 埼玉医科大学心臓血管呼吸器外科 主任教授
 佐瀬一洋 順天堂大学大学院医学研究科臨床薬理学 教授
 高谷節雄 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授
 巽 英介 国立循環器病センター 研究評価室 室長
 中谷武嗣 国立循環器病センター 臓器移植部 部長

高機能人工心臓システム開発ガイドライン報告書

	目次	参考資料
	<p>1. 当該分野の概要と事業の意義 5</p> <p>2. 体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007 6</p> <p>ANNEX A 完全置換型人工心臓への補足</p> <p>ANNEX B 耐久試験への補足</p> <p>ANNEX C 自宅復帰に関する補足</p> <p>3. 今年度の重点検討項目</p> <p>3.1 耐久性評価【継続検討課題】 16</p> <p>3.1.1 耐久試験条件に関する委員意見と海外事例</p> <p>3.1.2 耐久試験に関するまとめ</p> <p>3.2 人工心臓による自宅復帰【新規検討課題】 19</p> <p>3.2.1 自宅復帰に関する国内アンケート結果</p> <p>3.2.2 米國視察からの抽出項目</p> <p>3.2.3 欧州情報からの抽出項目</p> <p>3.2.4 臨床試験プログラムからの抽出項目（連心ポンプ）</p> <p>3.2.5 臨床試験プログラムからの抽出項目（拍動ポンプ）</p> <p>3.2.6 自宅復帰に関する抽出項目のまとめ</p> <p>3.3 完全置換型人工心臓（TAH）【新規検討課題】 36</p> <p>3.3.1 TAHの成り立ちと現在の臨床応用の状況</p> <p>3.3.2 人工心臓審査指針に関連する資料調査によるTAHの取扱の国際動向のまとめ</p> <p>3.3.3 TAHの取扱いに関するまとめ</p> <p>4. 総括と今後の課題 43</p> <p>5. 文献 44</p>	<p>A1. 開発WG会議議事概要 48</p> <p>A2. 自宅復帰に関する調査結果</p> <p>A2.1 米國での在宅治療に関する視察報告 49</p> <p>A2.1.1 コロンビア大学・ニューヨークプレスピテリアン病院</p> <p>A2.1.2 アラバマ大学病院</p> <p>A2.1.3 ピッツバーグ大学メディカルセンター・プレスピテリアン病院</p> <p>A2.1.4 米國3施設視察まとめ</p> <p>A2.2 欧州での在宅治療に関する調査報告 59</p> <p>A2.2.1 North Rhine-Westphalia Ruhr University of Bochum</p> <p>A2.2.2 University of Vienna における在宅治療経験</p> <p>A2.2.3 Bad Oeynhausen 心臓センターにおける LVAD 遠送プログラム</p> <p>A2.3 国内アンケート</p> <p>A2.3.1 在宅治療アンケート調査票 62</p> <p>A2.3.2 在宅治療アンケート集計結果</p> <p>A2.4 臨床試験プログラム 78</p> <p>A2.4.1 在宅治療プログラム概要（連心ポンプ）</p> <p>A2.4.2 在宅治療プログラム概要（拍動ポンプ）</p> <p>A3. 耐久試験法に関する実証試験結果 110</p> <p>A3.1 補助人工心臓の耐久試験回路の例（磁気浮上連心ポンプ）</p> <p>A3.2 補助人工心臓耐久試験法の実証試験結果（1点支持連心ポンプ）</p> <p>A3.3 補助人工心臓の耐久試験法ノウハウ（連心ポンプ）</p> <p>A3.4 完全置換型人工心臓の耐久試験データ取得例（油圧拍動ポンプ）</p> <p>A4. 文献資料 118</p> <p>1) NIH : Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLB-HV-92-28 (1992)</p> <p>2) ASAO-STIS : Long-term mechanical circulatory support system reliability recommendation (1998)</p>

植込み型人工心臓(TAH/VAD)の開発ガイドライン

体内埋め込み型能動型機器分野(高性能人工心臓システム)開発ガイドライン2007

【耐久性試験】

耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 **80% reliability, 60% confidence level** で6ヶ月の試験が必要であるが、国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、**80% reliability, 80% confidence level** で**6ヶ月以上**の試験について検討することを推奨する。なお試験はそのまま**継続して、2年間以上実施**することが望ましい。

【動物実験】

国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の**数量及び期間**は特に指定しない。ただし使用目的に応じて、**6頭60日以上ないし8頭90日以上**の動物実験を行い、これをもって臨床試験に移行しても良いという十分な根拠を示せることが**望ましい**。



分かり易い基準を示して開発のプロセスを迅速化するために
具体的な数字をできる限り示すことに拘った

 National Cerebral and Cardiovascular Center

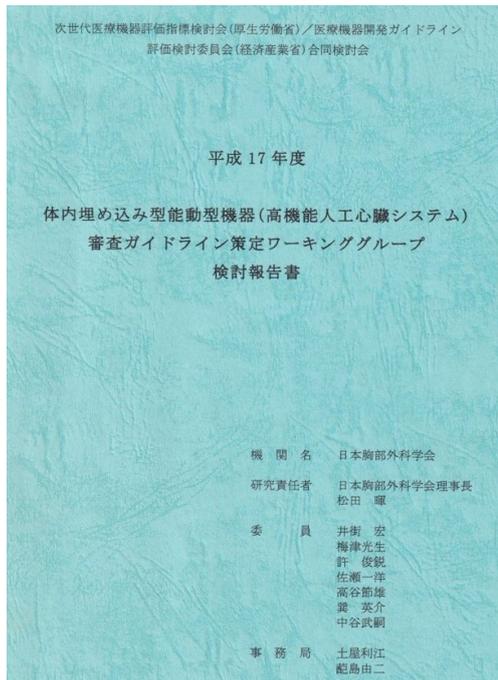
耐久性試験における信頼性(Reliability)・ 信頼水準(Confidence level)と試験台数の関係

reliability (%)	confidence level (%)	failure (number)	test (number)
80	60	1	9
80	70	1	11
80	80	0	8
80	80	1	14
80	80	2	21
80	90	1	18

(信頼性工学: Weibull分析)

 National Cerebral and Cardiovascular Center

心不全動向と人工心臓の必要性に関する調査 (審査ガイドライン平成17年度報告書)



次世代人工心臓評価ガイドライン策定審査ワーキンググループ補足資料 (1)

国内外の心不全の動向と次世代型人工心臓の必要性

(1) 心不全の患者数および死亡数

先進国全体で2,300万人以上の人々が心不全を患っており[1]、しかもこの診断を受けた後5年以内に50%以上の患者が死亡するとされている。また、NYHA IV度の重症心不全患者の1年死亡率は50-60%におよぶ。心不全は、その予兆に乏しいことから静かな流行病と例えられる。重症心不全患者の生活の質(QOL)は極めて不良で、その症状のために低いQOLの生活を強いられる患者の数は死亡者数の約30倍であり、年々激増している。

American Heart Associationの「Heart Disease and Stroke Statistics」最新報告[2]によると、米国の心疾患による死亡者数は、治療法の進歩にもかかわらず1970年以降毎年70-80万人でほとんど減少していない(図1)。現在米国には1,320万人の冠疾患患者および500万人のうっ血性心不全患者が存在するとされ、冠疾患患者は毎年120万人の新規または再発患者が発症し、年間死亡数は65万人、またうっ血性心不全患者は毎年55万人の新たな患者が増加し、年間死亡数は29万人(ICD分類上は6万人弱)に達する(表1)。

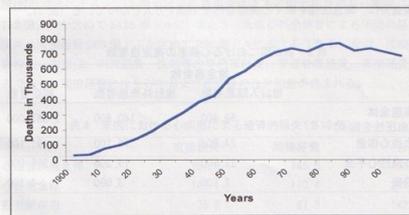


図1 米国における心疾患による死亡者数の推移

ガイドライン策定過程の調査をReview Paper化

J Artif Organs (2007) 10:187-194
DOI 10.1007/s10047-007-0384-1

© The Japanese Society for Artificial Organs 2007

REVIEW

Eisuke Tatsumi, MD · Takeshi Nakatani, MD
Kou Imachi, PhD · Mitsuo Umezu, PhD
Shun-ei Kyo, MD · Kazuhiro Sase, MD
Setsuo Takatani, PhD · Hikaru Matsuda, MD

Domestic and foreign trends in the prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart Systems

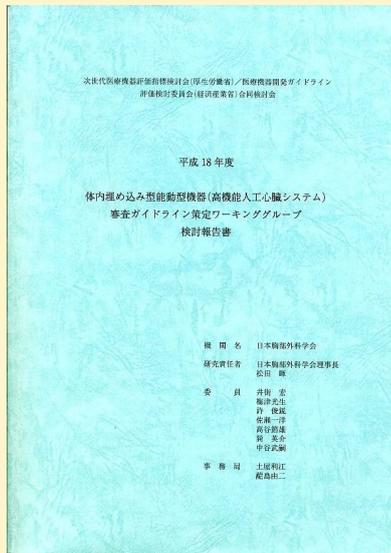
Abstract A series of guidelines for development and assessment of next-generation medical devices has been drafted under an interagency collaborative project by the Ministry of Health, Labor and Welfare and the Ministry of Economy, Trade and Industry. The working group for assessment guidelines of next-generation artificial hearts reviewed the trend in the prevalence of heart failure and examined the potential usefulness of such devices in Japan and in other countries as a fundamental part of the process of establish-

ing appropriate guidelines. At present, more than 23 million people suffer from heart failure in developed countries, including Japan. Although Japan currently has the lowest mortality from heart failure among those countries, the number of patients is gradually increasing as our lifestyle becomes more Westernized; the associated medical expenses are rapidly growing. The number of heart transplantations, however, is limited due to the overwhelming shortage of donor hearts, not only in Japan but worldwide. Meanwhile, clinical studies and surveys have revealed that the major causes of death in patients undergoing long-term use of ventricular assist devices (VADs) were infection, thrombosis, and mechanical failure, all of which are typical of VADs. It is therefore of urgent and universal necessity to develop next-generation artificial hearts that have excellent durability to provide at least 2 years of event-free operation with a superior quality of life and that can be used for destination

Received: February 26, 2007 / Accepted: April 13, 2007

E. Tatsumi (✉)
Laboratory for Research Evaluation, Advanced Medical Engineering
Center, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1
Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan
Tel. +81-6-6833-5012 ext. 2368; Fax +81-6-6835-5406
e-mail: tatsumi@ri.ncvc.go.jp

高機能人工心臓システム審査ガイドライン報告書



目 次	
はしがき	1
委員名簿	2
次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標	3
Annex	
(A) 完全人工心臓 (TAH) の取扱いに関して	14
(B) 信頼性 (耐久性) 試験	21
(C) 実験動物の症例数と期間	22
(D) 国際ハーモナイゼーション	23
(E) 在宅治療プログラム	27
(F) 審査ガイドラインにおける Destination Therapy について	38
(G) 臨床試験の症例数と期間	40
(H) 臨床試験の施設	41
(I) 最終評価 (有用性評価)	42
審査ガイドラインの実効性を高めるための提言	
(1) 市販後調査の必要性	43
(2) 製造販売後臨床試験導入の必要性	45
(3) 人工心臓に係る一部変更承認申請に関する検討	47
総 括	50
参考資料	
(1) 平成 18 年度次世代型人工心臓会議議事要約	53
(2) LVAD による Destination Therapy 検討委員会議事録	55
(3) GHTF SE5 PD N107: Clinical Evidence - Key Definitions and Concepts 日英対訳版	57
(4) GHTF SE5 PD N207: Clinical Evaluation 日英対訳版	69
(5) INTERMACS: Manual of Operations 日英対訳版	116
(6) 海外出張報告書	321

植込み型人工心臓 (TAH/VAD) の臨床評価指標

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 (薬食機発第0404002 H20.4.4)

【治験】

これまでの我が国での実績も考慮すると、症例数は当面安全性を考慮した **Feasibility study** の性格を持つものは **5例前後**、**Pivotal study** は **15例前後** が適切だと考えられる。

また、治験実施期間として **Feasibility study** は植込み後 **3 か月** を目安に評価を行うことが妥当と考えられ、**Pivotal study** においては当面移植への **ブリッジ** では植込み後 **6 か月** の時点で、**DT** では植込み後 **12 か月** を **エンドポイント** に係る評価を行うことが妥当と考えられる。

さらに、継続して観察することにより、**BTT** では **1 年後** にも、**DT** では **24 か月** にも再度評価を行うことが望ましい。また、**DT** として使用を開始後心臓移植の適応となり、心臓移植手術がなされた場合には、その時点を経験したことを **エンドポイント** とする。

→ 治験のプロセスを迅速化するために具体的な数字をできるだけ示すことに拘った (明瞭な統計学的根拠に基づくものではなかった?)

薬食機発第0404002号(平成20年4月4日) 次世代医療機器評価指標の公表について

薬食機発第 0404002 号
平成 20 年 4 月 4 日

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

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところである。

今般、次世代型人工心臓及び DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめたので、下記に留意の上、販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本製薬団体連合会会長、社団法人日本臨床検査薬協会会長、在日米商工会議所医療機器・IVD小委員会委員長及び欧州ビジネス協会協議会体外診断用医薬品委員会委員長あて送付することとしている。

(別添1)

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標

1. はじめに

心不全の治療対象患者は世界的にみても増加しており、薬物治療に代わる不可逆性重症心不全に対する治療法としては心臓移植が依然として重要な治療手段であるが、その中で補助人工心臓 (VAS あるいは VAD) の役割は年々増加してきている。また、その臨床への適用方法として、心臓移植までの補助である Bridge to Transplantation (BTT) のみならず心機能改善までの補助としての Bridge to Recovery (BTR)、さらに海外では長期生命維持を目的とする Destination Therapy (DT) という概念も登場してきている。このような状況下、人工心臓の開発は新たな時代に入り、長期補助に必須な植込み型や駆動装置の小型化、定常流ポンプなどが相次いで開発されてきている。

しかし、このような革新的な医療機器のわが国の開発及び臨床応用の状況は、各種要因により迅速かつ臨床のニーズにあったものとはいえない状況である。このような状況を踏まえ、人工心臓について科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の評価を、適正かつ迅速に進めるために、特に臨床評価に関し、本評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、人工心臓の最近の開発状況を踏まえ、心臓移植への Bridge のみならず、Bridge to Recovery あるいは Destination Therapy など比較的長期の生命維持と高い QOL の維持を目的とする以下の人工心臓を対象とする。

 National Cerebral and Cardiovascular Center

ガイドラインで具体的な数値の記載があるのは「次世代型高機能人工心臓の臨床評価に関する評価指標」のみ！

「次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業」
新見伸吾(国立医薬品食品衛生研究所)
国立医薬品食品衛生研究所報告第133号(2015)

- 耐久性については推奨値及び最低限の必要値、動物実験では望ましい例数と期間、臨床治験では適切と考えられる症例数及びエンドポイント測定までの望ましい治験実施期間が記載されている。

当時、患者は体外型補助人工心臓を装着し、平均2年以上の心臓移植待機の間入院を継続する必要があり、人工心臓装着している間は血栓による梗塞や出血、感染という危険に常にさらされていた。一方、海外ではポンプ本体を体内に埋込むことのできる新しいタイプの植込み型補助人工心臓がすでに多く使用されており、体外式と比較して合併症が少なく、移植まで待機の間、自宅療養が可能となる等の利点があった。

日本において患者がこのような新しいタイプの植込み型補助人工心臓を利用できない状況を早期に改善するため、関連学会等から厚生労働省に対して、7万人の署名と共に植込み型補助人工心臓の早期承認の要望書提出などの強い働きかけが行われた。

植込み型補助人工心臓は平成19年の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でも選定されており、このような強い要望及び国内における開発状況を考慮し、植込み型補助人工心臓の早期審査には、具体的な数字の設定が記載された評価指標の早期作成が必要であると行政側も判断した可能性がある。

 National Cerebral and Cardiovascular Center

開発ガイドライン・評価指標の活用事例



EVAHEART
(Sun Medical)

国内パイロット試験3例
国内ピポタル試験15例
2010年12月承認



DuraHeart
(Terumo)

欧州臨床試験33例
国内臨床試験6例
2010年12月承認



HeartMate II
(Thoratec/Nipro)

海外臨床試験194例
国内臨床試験6例
2012年11月承認



Jarvik 2000
(JarvikHeart/CMI)

海外臨床試験100例
国内臨床試験6例
2013年11月承認

- EVAHEART以外の、DuraHeart、HeartMate II、Jarvik 2000は、何れも「国内医療環境への適合性評価」のための臨床試験。
- 最近では、2018年承認のHVADは米国140例・国内6例、2019年承認のHeartMate 3は米国152例・国内なしで承認。



 National Cerebral and Cardiovascular Center

植込型VAD審査報告書内の「ガイドライン」の記載 (新見伸吾, 2015)

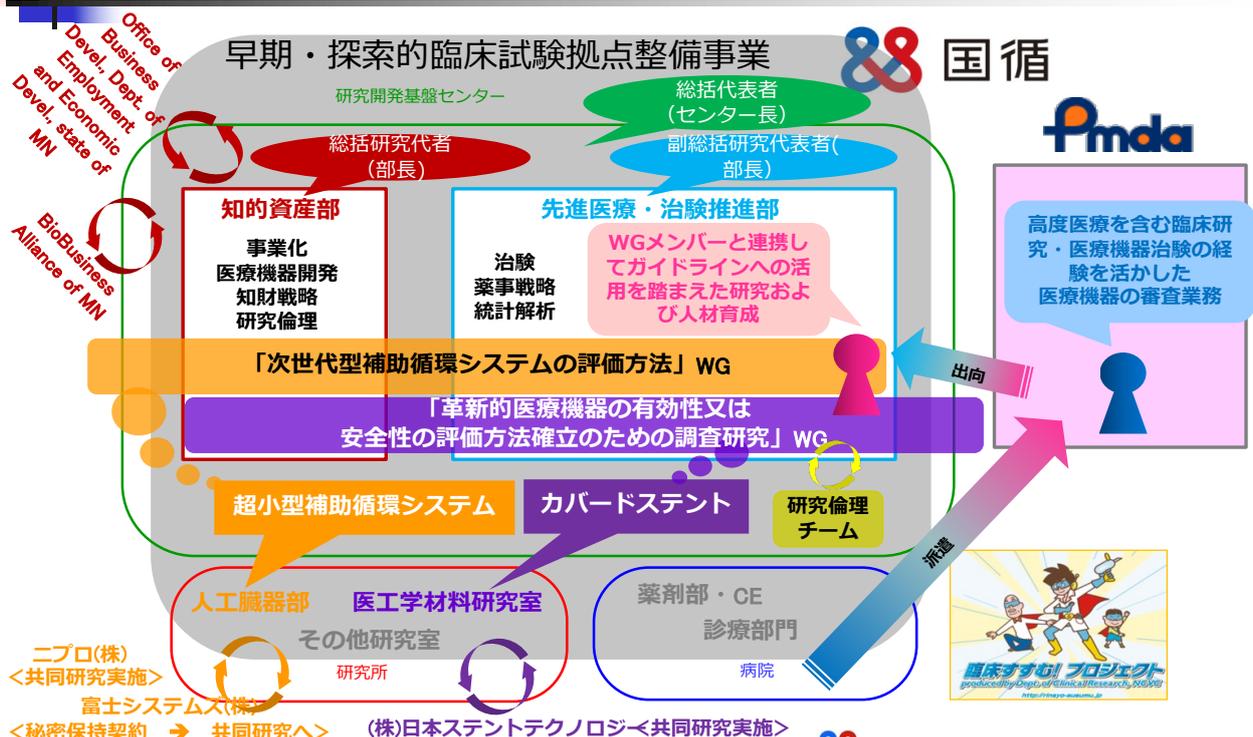
- (1) **DuraHeart**の審査報告書
欧州治験における選択基準及び除外基準では、数値による具体的な規定となっているものの、「ガイドライン」の規定と同等である。国内治験についても欧州治験及びガイドラインに基づいて規定されている。
- (2) **EVAHEART**の審査報告書
閾値生存率に対する統計学的優越性を証明するためには16例必要であったが、15例の時点で登録が打ち切られた。PMDAに対して、「ガイドライン」では「これまでの我が国での実績も考慮すると、症例数は当面安全性を考慮したパイロットスタディの性格を持つものは5例前後、ピポタルスタディは15例前後が適切だと考えられる」とされており、本知見ではピポタルスタディの植込み症例数はこれに合致している、と回答。
- (3) **HeartMate II**の審査報告書
ポンプの耐久性については、拍動流を生じさせた模擬循環回路に接続し、「ガイドライン」で推奨される「6か月間、60%の信頼水準で80%の信頼性」を上回る「2年間、60%の信頼水準で95.2%の信頼性」が確認された。
- (4) **Jarvik2000**の審査報告書
ピンベアリングを用いたポンプ耐久性試験については、4年間以上、18台を稼働させて1台の故障もなく、「ガイドライン」で推奨される「6ヶ月間、80%の信頼水準で80%の信頼性」を上回る信頼性が確認された。また、米国ピポタル試験においてコーンベアリングポンプの症例が、「ガイドライン」でPivotal Studyにおいて必要とされる症例数15例に達した時点で試験成績をまとめて提出。

 National Cerebral and Cardiovascular Center

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品 実用化促進事業(2012年4月～2017年3月)

 National Cerebral and Cardiovascular Center

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 (国立循環器病研究センター：2012～2016年度)



 National Cerebral and Cardiovascular Center

PMDAホームページに革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の成果として掲載

国立循環器病研究センター

実施機関	国立循環器病研究センター
ガイドライン	次世代型補助循環システムの評価方法 革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究
主体	医療機器
総括研究代表者 (所属機関)	巽英介 (国立循環器病研究センター 人工臓器部、知的資産部)
副総括研究代表者 (所属機関)	山本晴子 (国立循環器病研究センター 先進医療、治験推進部)
開始年度	平成24年度 <ul style="list-style-type: none"> 事業概要 平成24年度末の評価会議に提出されたロードマップ及び成果*

報告	H25年度	<ul style="list-style-type: none"> 平成25年度末の評価会議に提出されたロードマップ及び成果*
	H26年度	<ul style="list-style-type: none"> H26年度ロードマップ及び成果 中長期間呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン (案)
	H27年度	<ul style="list-style-type: none"> H27年度ロードマップ及び成果 体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン (案) 革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究WG
	H28年度	<ul style="list-style-type: none"> 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業 最終報告書 (平成24年度～28年度) 中長期間呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン (案) 体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン (案) 次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 (医薬機発第0404002号にて公表) に関する現状からみた留意点について
備考	<p>* (ただし、公表可能なものに修正しています) ここに掲載するロードマップ、成果及びその他の資料は、実用化促進事業の実施機関により作成されたものであり、医薬品医療機器総合機構の公式見解ではないことに留意してください。</p>	

ガイドライン策定事業の進め方

- ✓ 2012年度から革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業において「次世代型補助循環システムの評価方法」ワーキンググループ(WG)を設置した
- ✓ 国立循環器病研究センター内外から多様なバックグラウンドをもつ委員を招聘した
- ✓ WG全体会議10回、WG企業メンバー会議3回、PMDAオブザーバーとの意見交換会議数回、WG内部委員会会議約20回を開催し討議を行った
- ✓ PMDAからのオブザーバーを通じてPMDA内の意見収集を行った



写真:WG全体会議での議論の様子

研究組織（肩書きは当時）

- ・ 統括代表者： 研究開発基盤センター長 妙中 義之
 - ・ 統括研究代表者： 人工臓器部長・知的資産部長 巽 英介
 - ・ 副統括研究代表者： 先進医療・治験推進部長 山本 晴子
-
- ・ 戸田 宏一（大阪大学心臓血管外科）
 - ・ 西村 隆（東京大学付属病院心臓外科）
 - ・ 西中 知博（東京女子医科大学心臓血管外科）
 - ・ 市場 晋吾（岡山大学医歯薬学総合研究科）
 - ・ 増澤 徹（茨木大学工学部）
 - ・ 山根 隆志（神戸大学大学院工学研究科）
 - ・ 中野 壮陸（医療機器産業研究所）
 - ・ 望月 修一（山梨大学総合研究部）
 - ・ 鈴木 友人（東京大学医学部TRセンター）
 - ・ 押山 広明（テルモハート株式会社）
 - ・ 迫田 亨（株式会社ジェイ・エム・エス）
 - ・ 石原 敏（泉工医科工業株式会社）
 - ・ 堀江 政雄（ニプロ株式会社）
 - ・ 横山 敬正（PMDA:オブザーバ）
 - ・ 大内 貴司（PMDA:オブザーバ）
 - ・ 竹下 康平（PMDA:オブザーバ）
-
- ・ 巽 英介（国循人工臓器部・知的資産部）
 - ・ 中谷 武嗣（国循移植医療部）
 - ・ 福嶋 教偉（国循移植医療部）
 - ・ 市川 肇（国循小児心臓外科）
 - ・ 藤田 知之（国循心臓血管外科）
 - ・ 武輪 能明（国循人工臓器部・トレーニングセンター）
 - ・ 築谷 朋典（国循人工臓器部）
 - ・ 水野 敏秀（国循人工臓器部）
 - ・ 稲垣 悦子（国循研究開発基盤センター）
 - ・ 赤川 英毅（国循知的資産部）
 - ・ 中田 はる佳（国循知的資産部:事務局）
 - ・ 濱崎 俊光（国循データサイエンス部:招聘オブザーバ）

委員の構成（延べ通算）

- ✓ 多様なバックグラウンドの専門家を招聘
- ✓ 議題に応じて随時委員・オブザーバーの追加・更新を行う

外部委員（13名）

臨床医	4名（心臓外科医3名，救命救急医1名）
研究者	5名（医師1名，工学者2名，レギュラトリーサイエンス2名）
医療機器関連企業代表	4名

内部委員（12名）

臨床医	4名（心臓外科医3名，小児心臓外科医1名）
研究者	4名（医師2名，工学者1名，獣医師1名）
薬事・事業化	4名（統計専門家1名，薬事専門家1名，事業化担当1名，法律家1名）

オブザーバー（5名）

PMDA審査官	5名（内2名は転出後外部委員へ）
---------	------------------

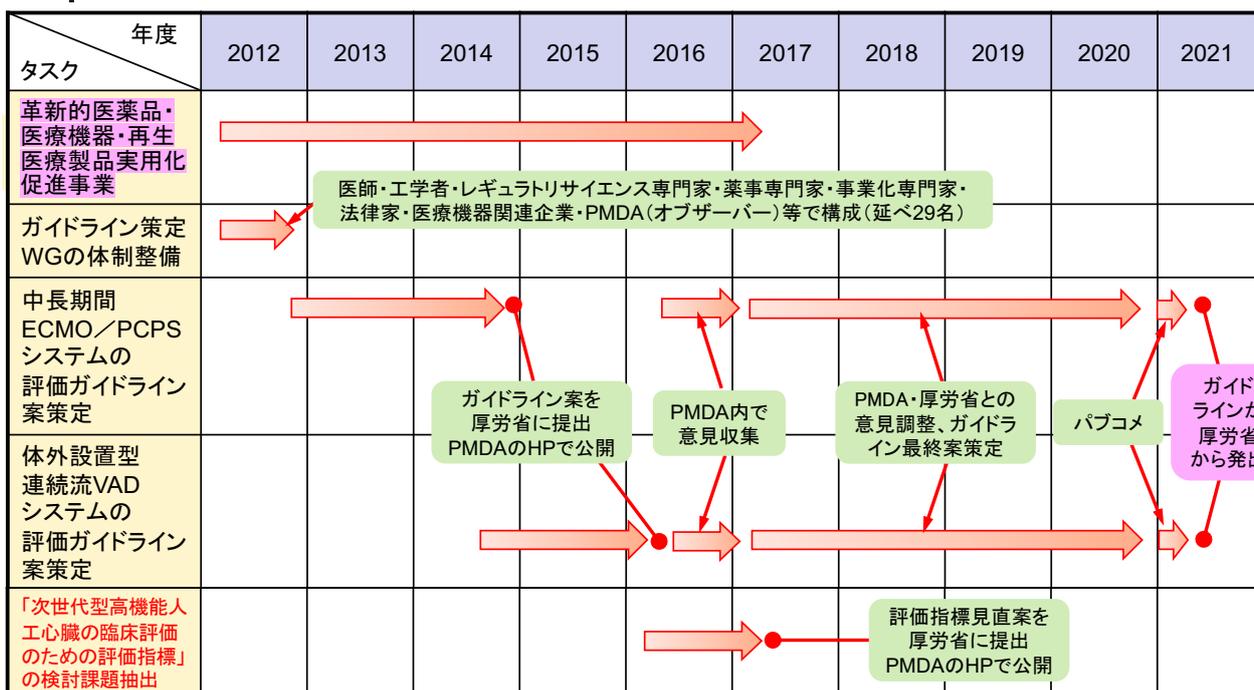
WGの活動目標

2012年度から2016年度までの5か年計画で、2つの新しい評価指標案の提案と1つの評価指標に関する検討課題の抽出を行う

1. 中長期間呼吸／循環補助 (ECMO/PCPS) システム評価指標案の提案 (~2014年度)
2. 体外設置型連続流補助人工心臓システム評価指標案の提案 (~2015年度)
3. 「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」の検討課題抽出 (~2016年度)

2002年発足の医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業で設置された厚生労働省と経済産業省の合同検討会が2007年に発行した「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」について現状に即した検討課題の抽出を試みる

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業による次世代型補助循環システムガイドライン策定



中長期ECMOおよび体外式連続流VADの2つの評価ガイドラインが厚労省通知として発出(3月26日)

薬生機審発 0326 第1号
令和3年3月26日

記

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
(公 印 省 略)

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の

成果に基づき策定された評価ガイドラインの公表について

(中長期呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン)
及び (体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン)

厚生労働省では、革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品の実用化を促進するため、平成24年度から、最先端の技術を研究・開発している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」という。)及び国立医薬品食品衛生研究所の間で人材交流を実施する事業を実施してきました。

今般、国立循環器病研究センター(総括研究代表者: 巽英介)における検討を経て、下記の評価ガイドラインが別添のとおり策定されましたので、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係事業者に対して周知方御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD委員会委員長、国立医薬品食品衛生研究所所長宛て送付することを申し添えます。

中長期呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン (別添1)

体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン (別添2)

- これらの試験方法は、現時点で考えられる評価法の一例として示したものであり、製造販売承認申請において必ずしも当該試験方法による試験の実施を求めるものではないこと。試験方法の選択等については、必要に応じてPMDAの対面助言を活用すること。
- 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業におけるロードマップ等においてはPMDAのホームページ (<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>) を参照されたい。

厚生省事業で委員会を設置・検討開始(2012年)

→ 厚生省へ事業報告としてガイドライン案提出(2016年)

→ PMDA・厚生省との調整を経て最終案提出(2020年)

→ パブコメ(2021年2月)

→ 厚生省通知として発出(2021年3月26日)

 National Cerebral and Cardiovascular Center

我が国初の体外設置型連続流VADシステムとして薬機承認・保険適用となった「バイオフィロート補助人工心臓セットHC」

- ✓ 体外設置型連続流補助人工心臓 (VAD) システム (本邦初)
- ✓ 血液ポンプは、世界初かつ唯一の動圧浮上非接触回転型ディスプレイ遠心ポンプ (BIOFLOAT-NCVC)
- ✓ 全ての血液接触面にT-NCVCコーティング処理



遠心血液ポンプ

血液充填量: 16ml、重量: 33g

寸法: 67.5 (高さ) × 44.5 (径) mm、流入出ポート11mm (外径)



モータードライバー

重量: 600g (コード部分を除く)

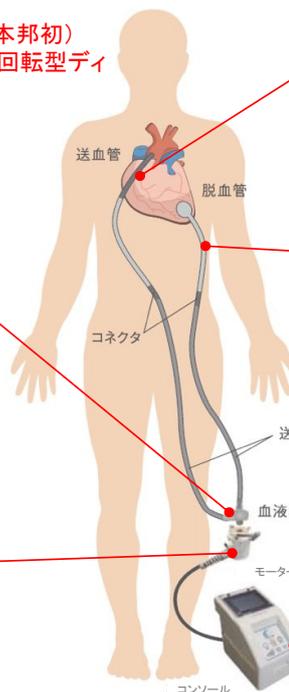
寸法: 89 (高さ) × 60 (径) × 77 (最大幅) mm



コンソール

重量: 8 kg

寸法: 210 (幅) × 350 (奥行) × 326 (高さ) mm



送血管

全長: 300~400mm (人工血管を除く)
内径: 12mm、外径: 16mm、
人工血管: 径12mm、長さ100mm



脱血管

全長: 300~400mm
内径: 12mm (先端は9mm)
外径: 17mm (先端は13mm)

送血チューブ

血液ポンプ

モータードライバー

コンソール

 National Cerebral and Cardiovascular Center

「バイオフィロート補助人工心臓セットHC」が 本年3月29日体外設置式VADとして薬機承認

◆令和2年度承認品目一覧（改良医療機器（臨床あり））

fmda 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

心臓循環器領域	2021/3/29 総期間 292日 行政則 140日	— 国内臨床試験成績	バイオフィロートコンソール (ニプロ株式会社、 8120001068678)	一変	器7 補助人工心臓駆動装置	開心術の必要な患者又は心臓の機能回復が必要な患者に対して体外循環を行う際に、又は重症心不全患者に対して全身循環を正常に維持すること及び不全心を回復させることを目的とした補助循環を行う際に、体外循環回路内に組み込まれた専用の遠心ポンプを駆動させ、血液を循環させる装置である。本申請は、併用機器として「バイオフィロート補助人工心臓セットHC」（承認番号：30300BZX00093000）を追加し、補助人工心臓駆動装置としての適応を追加することを目的とした医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請である。追加する併用機器との使用について臨床上的有効性及び安全性を評価するために、臨床評価資料として国内臨床試験成績が提出された。
心臓循環器領域	2021/3/29 総期間 292日 行政則 140日	— 国内臨床試験成績	バイオフィロート補助人工心臓セットHC (ニプロ株式会社、 8120001068678)	承認	器7 単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプ	重症心不全ないし心原性ショックで、従来の薬物療法や既存の補助循環法（大動脈内/バルーンパンピングや静・動脈バイパス等）の限界を越えた重症心不全患者に適用して、心臓自身を含む全身循環を正常に維持すること、及び不全心を回復させることを目的に使用する単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプである。本品は、専用の駆動装置「バイオフィロートコンソール」（承認番号：22800BZX00322000）とともに使用する。本品は、血液ポンプに既承認品「バイオフィロート遠心ポンプ」（承認番号：22800BZX00321000）を採用し、拍動型ポンプを用いた類似既承認品「ニプロ/ヘパリンコーティング補助人工心臓セット」（承認番号：21700BZZ00011000）よりも補助流量の増加や溶血・血栓の低減化等を目的に開発された。本品の設計上の最大使用期間における使用について臨床上的有効性及び安全性を評価するために、臨床評価資料として国内臨床試験成績が提出された。

 National Cerebral and Cardiovascular Center

体外設置型連続流VADシステムを適正に 評価するためのガイドライン案の策定

販売開始・普及へ



- 厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
- 現在開発中の革新的な医薬品・医療機器・再生医療製品の適切な評価基準を予め検討してガイドラインとして示すことで、研究開発・薬機承認・製品化の迅速化を図る
- 国立循環器病研究センターでは、「次世代型補助循環システムの評価方法」として、中長期間呼吸／循環補助(ECMO/PCPS)システム評価GL』、および『**体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価GL**』を策定

 National Cerebral and Cardiovascular Center

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品 実用化促進事業：具体的な策定プロセス

中長期間呼吸／循環補助(ECMO/PCPS) システム評価ガイドライン

現行ECMOシステムの取説上の使用期間

テルモ EMERSAVE
キャピオックスカスタムパック →
EBS心肺キット

2012年4月9日改訂(第4版) 高規格承認番号 21800Z10054
2011年7月1日改訂

機械器具 7 内臓機能代用器
高度 人工心肺用回路システム (JMDNコード: 70524100)
(単回使用遠心ポンプ (JMDNコード: 70521100))
(単回使用クラスII処置キット (JMDNコード: 33961002))
キャピオックス®カスタムパック
(EBS®心肺キット: CK-XGL)

【禁忌・禁止】
* 再使用禁止、再滅菌禁止
<使用方法>
• 減ヘパリン循環をしないこと [血液凝固が起こる可能性がある。]
• 本品に液を充填しない状態で動作させないこと。[遠心ポンプの回転摺動部等を破損する可能性がある。]
• 遠心ポンプは、最大回転数 3000rpm 以上で使用しないこと。[血液損傷が起こる可能性がある。]
• 遠心ポンプに鉗子で叩く等の衝撃負荷を加えないこと。[遠心ポンプの破損、あるいは回転摺動部が破損し、異物の混入、又は気泡が流出する可能性がある。]
• 6時間を超えて使用しないこと。[血漿リーク、血栓形成等により、ガス交換性能が低下する可能性がある。]

2012年4月 (第4版)

2019年7月改訂(第13版)
2019年6月改訂

機械器具 7 内臓機能代用器
高度管理医療機器 人工心肺用回路システム (JMDNコード: 70524100)
(単回使用遠心ポンプ (JMDNコード: 70521100))
(単回使用クラスII処置キット (JMDNコード: 33961002))
キャピオックスカスタムパック

2019年7月 (第13版)

【禁忌・禁止】
再使用禁止、再滅菌禁止
プライミング液回収用バッグを使用する場合は、逆行性自己血充填 (RAP) 以外の用途に使用しないこと。
<使用方法>
(1) 減ヘパリン循環をしないこと。血液凝固が起こる可能性がある。
(2) 遠心ポンプ付き仕様の場合は、遠心ポンプに鉗子で叩く等の衝撃負荷を加えないこと。[遠心ポンプの破損、あるいは回転摺動部が破損し、異物の混入、又は気泡が流出する可能性がある。]
(3) プライミング液回収用バッグを使用する場合は、FX15/25の支持アームに取り付けた状態で使用すること。

【保管方法及び有効期間等】

<保管方法>
水ぬれに注意し、直射日光及び高温多湿、低温を避けて保管すること。

<有効期間>
有効期間：2年
使用期限は外箱に記載 (自己認証による)

<使用期間>
6時間 [自己認証 (当社データ) により設定]

泉エ SOLAS
メラエクセライン回路HP2
PCPS回路

2017年9月25日改訂(第5版)(新記載要領に基づく改訂)
* 2016年1月14日改訂(第4版) 承認番号: 22300ZK00251000

機械器具 7 内臓機能代用器
高度管理医療機器 ヘパリン使用人工心肺用回路システム 70524200
生物由来製品 **メラエクセライン回路HP2**

2017年9月 (第5版)

【保管方法及び有効期間等】

保管方法
水濡れ、ほこり、高温、多湿、直射日光にあたる場所はさけること。

有効期間
包装箱に記載 [自己認証 (当社データ) による]

使用期間
6時間 [自己認証 (当社データ) による]

現在用いられている遠心ポンプの添付文書上の使用期間

*2016年3月改訂(第2版)
2015年8月作成
医療機器承認番号 227008Z00210
機械器具 7 内臓機能代用器
高度管理医療機器 単回使用遠心ポンプ (JMDNコード: 70521100)
キャピオックス[®]遠心ポンプSL



【警告】

<使用方法>

- (1) 本品は6時間以内の使用を意図している。本品は監視下で使用し、本品に破損等の異常・性能の低下が認められた場合は、患者の状況を見極めた上で適切に交換すること。[血栓の形成、血液損傷の増大、あるいは、本品が停止して血液の循環ができなくなる可能性がある。]
- (2) 循環中は血液流入側ラインをクランプしないこと。[本品内が陰圧となり、血液中に気泡が発生する可能性がある。]
- (3) 循環を停止するときは、人工肺より患者側の送血ラインをクランプすること。[人工肺に陰圧がかかり、血液側に気泡が混入する可能性がある。]

2017年6月1日改訂(第2版 新記載要領に基づく改訂)
2011年2月3日作成(第1版)
承認番号 223008ZX00048000
機械器具 7 内臓機能代用器
高度管理医療機器 単回使用遠心ポンプ 70521100
メラ遠心ポンプ



【保管方法及び有効期間等】

- 有効期間
包装箱に記載【自己認証(当社データ)による】
使用期間
6時間【性能評価は6時間で実施されている】

**2018年9月(第12版)
*2017年8月(第11版)
承認番号: 215008ZY00063000
機械器具 7 内臓機能代用器
高度管理医療機器 単回使用遠心ポンプ JMDNコード: 70521100
ROTAFLOW 遠心ポンプ



【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止。使用後は廃棄すること。
2. 再滅菌禁止。
3. 本品を改造しないこと。
4. 遠心ポンプに液を充填しない状態で動作させないこと。[一点支持のピベット部分に摩擦熱が発生し、破損する場合がある。また、ポンプ内が陰圧になり、異物を混入してしまう恐れもある。]
5. 本品を吸引回路用として使用しないこと。[意図した吸引動作ができない。]
6. 本品に鉗子で叩く等の衝撃負荷を加えないこと。[本品の破損、あるいは回転駆動部が破損し異物が混入する可能性がある。]
7. 4日間を超えて使用しないこと。

*2021年3月改訂(第2版)
2018年6月作成(第1版)
Medtronic
承認番号: 223008ZX00246000
機械器具 (07) 内臓機能代用器
単回使用遠心ポンプ JMDNコード: 70521100
アフィニティCP 遠心ポンプ



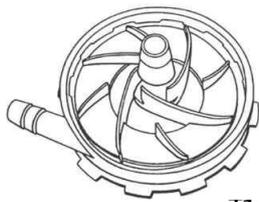
【保管方法及び使用期間等】

1. 保管方法
直射日光及び衝撃を避け、乾燥した涼しい場所で保管すること。
2. 有効期間
包装に記載された「使用期限」を参照のこと。
3. 使用期間
6時間【自己認証(当社データ)により設定】

National Cerebral and Cardiovascular Center

開心術用接触回転型遠心ポンプの補助循環への応用 長期使用による軸周りの血栓形成

接触回転型遠心ポンプ



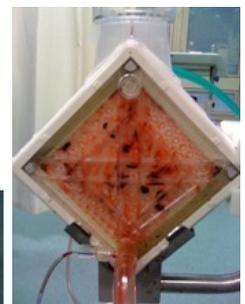
3 days (C-pump)



6 days (G-pump)



血栓の流出



高速接触回転する軸受け部分での血栓形成

開心術時の人工心肺用として短時間使用の評価しかされていない**接触回転型遠心ポンプ**の長期使用における血栓形成(ヘパリン投与下)と**微小血栓の血中流出**(人工肺があってもφ150μm以下の血栓は中空糸間隙を通過)

National Cerebral and Cardiovascular Center

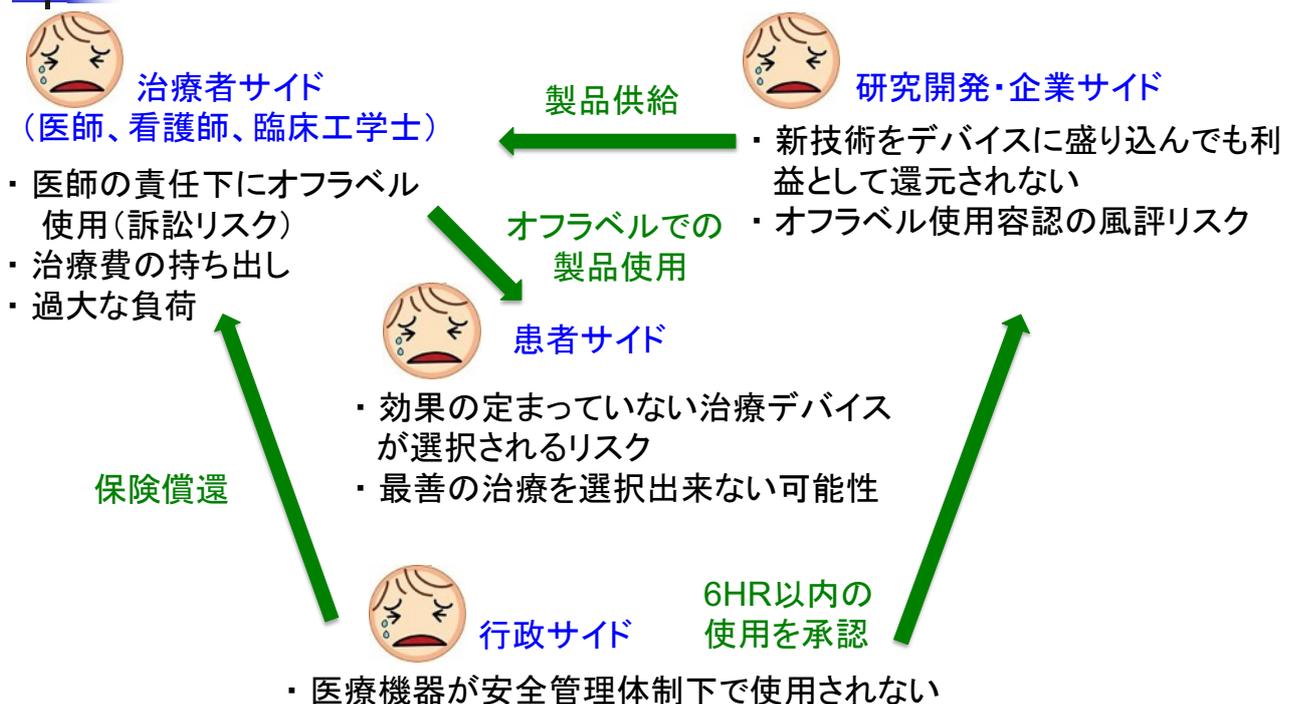
中長期間呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システム評価指標の必要性

ECMO/PCPSの使用に関する現状の課題

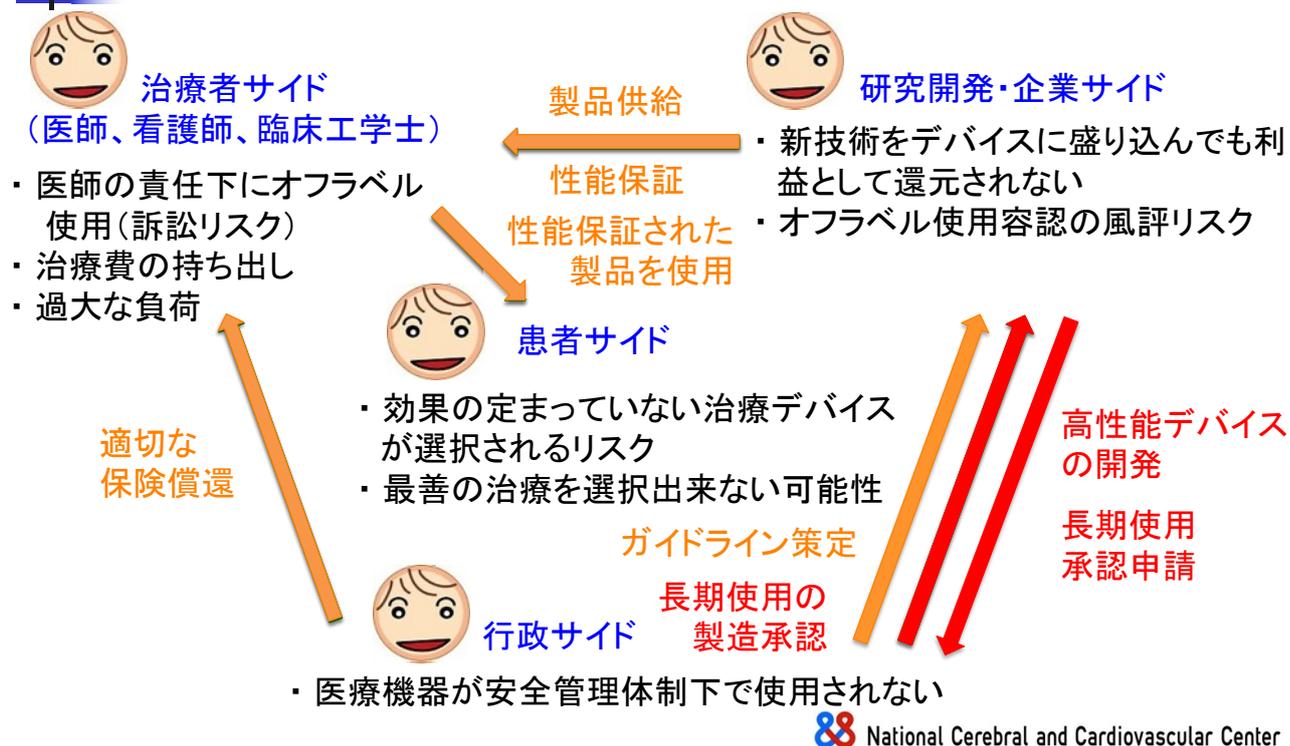
ECMO/PCPSは構成機器(パーツ)ごとの承認で、薬事上の使用期間は6時間(添付文書)だが、臨床では多くの症例に対して6時間以上使用されている(オフラベルユース)

- ・ 患者は科学的エビデンスの不確定な装置を適用され、新技術の恩恵を受けることから遠のく
- ・ 医療者は、自身の責任の下にデバイスを使用しなければならず、訴訟リスクを負う
- ・ 企業は、新技術が利益として還元されず、目的外使用による風評被害のリスクを負う
- ・ 規制当局は、安全管理を十分に行うことができなくなる

人工心肺用パーツ(6HR以内使用の薬事承認)を用いたECMOやディスポ遠心ポンプVADの問題点



人工心肺用パーツ(6HR以内使用の薬事承認)を用いたECMOやディスポ遠心ポンプVADの問題点



中長期間ECMO・PCPSシステムの評価における検討課題

- ・ 本ガイドラインで取り扱う「中長期間ECMO・PCPSシステム」の期間はどのような範囲にするか？ 研究開発と臨床使用の現状を考慮し、**必要十分な使用期間を決定**する必要がある
- ・ 長期間の安全性・有効性・信頼性は、システムとして発現されるのであるから**システムとして評価すべきではないか？**
 - 人工肺／遠心ポンプ／回路など部品ごとの評価・承認ではなく、VADと同じようにシステムとして評価すべきではないか？
 - 標榜する使用期間に一致する試験が必要ではないか？
 - **VADと同様の非臨床試験（耐久性試験・動物試験）・臨床治験などが必要**ではないか？

人工心肺製品の国際規格一覧(2013年当時の調査)

	世界		欧州		日本				米国			
	規格 (ISO)		規格	審査	規格 (JIS)		その他の基準		審査	規格 (ASTM/ANSI)	審査	
人工肺	ISO 7199 (2009, 2012 Amendment) Cardiovascular implants and artificial organs -- Blood-gas exchangers (oxygenators)	使用時間に関する規定は無い。血球損傷の試験事例は6時間。性能試験は6時間を超えた場合は6時間毎と記載されている。	ISOのとおり	CEマーキング 試験不要	JIS 3230 (2008) 人工肺	使用時間に関する規定は無いが、試験方法の時間は6時間に限定。	人工肺承認基準 薬食発1120第7号:平成21年11月20日	適用範囲に「ガス交換能について6時間までの性能を担保できる範囲に限る。」との記載がある。	クラスIII PMDAによる審査 試験不要	ANSI/AAMI/ISO 7199:2009 Cardiovascular implants and artificial organs -- Blood-gas exchangers (oxygenators)	使用時間に関する規定は無い。血球損傷の試験事例は6時間。人工肺の性能試験は6時間を超えた場合は6時間毎と記載されている。	class II
遠心ポンプ	現在検討中 NWIP Cardiovascular implants and extracorporeal systems -- Centrifugal blood pumps	使用時間に関する規定は無い。試験の事例は6時間。ScopeにVADは除くとしている。	現在検討中	CEマーキング 試験不要	なし	なし	なし	なし	クラスIV PMDAによる審査 試験不要	ASTM F1841 - 97(2013) Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps	6時間以内と規定。For this assessment, recirculation test performed with a pump for 6h.	class III (but regulated as II)
心肺回路	ISO 15676(2005) Cardiovascular implants and artificial organs -- Requirements for single-use tubing packs for cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)	CPBとECMOそれぞれに定義。CPB <6時間 ECMO>24時間	ISOのとおり	CEマーキング 試験不要	なし	なし	人工肺および心肺回路基準等について 医薬発第1439号 平成11年12月28日	使用時間に関する規定は無い。血球損傷の試験事例は6時間。	クラスIII PMDAによる審査 試験不要			N/A

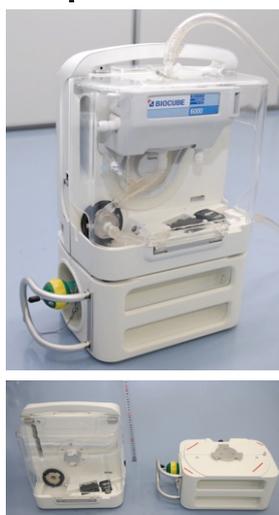
暫定案と企業案のギャップと最終案

	暫定案	企業案	最終案
標榜使用期間の区分	48時間未満/ 48時間以上7日未満/ 7日以上30日未満	1~2週間(それ以内は 現行評価でOK) それ以上30日まで	6時間以降30日間まで
評価の単位	原則、システム評価	原則、パーツ評価	原則、システム評価(ただし、複数のパーツを組合せてシステムを構築し、評価対象の使用条件を明確化していればパーツ評価は可能)
評価に必要な試験	原則、 ・安全性試験 ・有効性試験 (in vivo, in vitro) ・臨床試験 を行う	原則、 ・臨床試験及び動物 実験(in vivo)は行 わない ・耐久性試験(in vitro)を中心とする	・国内外での臨床使用実績及びin vitro試験の結果からリスクを考察し、残留リスクが許容できない項目についてin vivo試験を行う(原則実施) ・他の方法で安全性・有効性を明らかにし得ない、又は担保し得ない場合、試験を行うことが原則

中長期間呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システムの評価ガイドライン(案):目次

1. はじめに	1
2. 目標・目的	2
3. 本ガイドラインによる評価の対象	3
4. 評価において念頭におくべき事項	4
(1) 基本的事項	4
(2) 非臨床試験	5
1) ECMO/PCPSシステムを構成するパーツの基本的な安全性を裏付ける試験	
2) 機器の性能(有効性・安全性・信頼性)を裏付ける試験	
①-1 ECMO/PCPSシステムを構成するパーツの基本的な性能評価について	
①-2 ECMO/PCPSシステムの総合的な性能に関するin vitro評価	
3) 実験動物を用いたECMO/PCPSシステムのin vivo試験(使用模擬試験)	
(3) リスク分析	8
(4) 治験	9
1) 基本的な考え方	
2) 実施の要件	
①医療機器の治験の実施の基準(医療機器GCP)の遵守	
②治験の評価	
③治験計画書	
ANNEX A システムおよびパーツの認可の単位と評価の方法	12
ANNEX B 動物実験の症例数と期間	13
ANNEX C 治験の症例数と期間	14
ANNEX D 治験の施設	16
ANNEX E 国際ハーモナイゼーション	17
ANNEX F 次世代型補助循環システムの開発と保険適用の検討にあたって	21
引用規格および参考資料	25
参考資料 1: 人工心肺用パーツ(6時間以内使用の薬事承認)を用いたECMO/PCPS臨床の問題点	

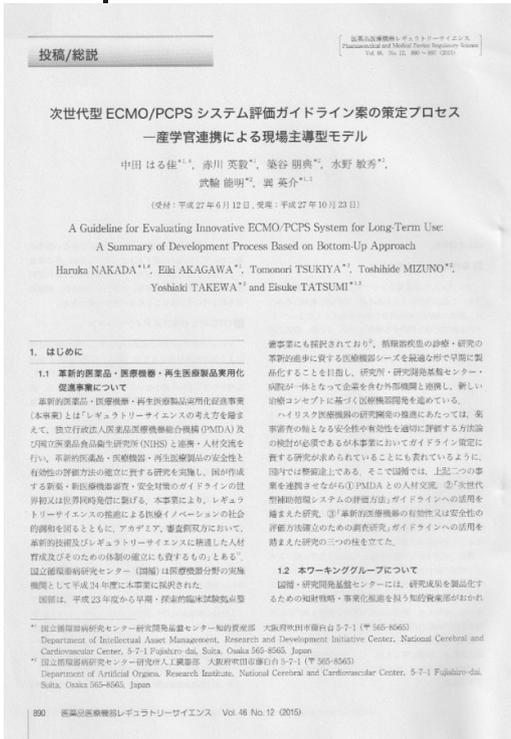
世界最小・最軽量のPortable ECMOシステム 医師主導型臨床治験(2020年3月~)



- 寸法 W 29 x D 20 x H 26 cm
- 容量 15 L (O₂ボンベユニットを含め 23 L)
- 重量 6.6 kg (O₂ボンベユニットを含め 8.9 kg)
- 内臓バッテリーで3時間のスタンドアロン使用可能

対象:急性重症心不全/急性重症呼吸不全
多施設共同・非盲検単一群試験
目標症例数:25例

ガイドライン策定プロセスの経験を論文化



次世代型ECMO/PCPSシステム評価ガイドライン案の策定プロセス 産学官連携による現場主導型モデル

A Guideline for Evaluating Innovative ECMO/PCPS System for Long-Term Use :
A Summary of Development Process Based on Bottom-Up Approach

中田 はる佳, 赤川 英毅, 築谷 朋典, 水野 敏秀, 武輪 能明, 巽 英介
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2015, 46 (12), 890-897

本ガイドライン案の策定プロセスには、大きく三つの特徴がある。

一点目は、多様な専門性をもつメンバーが一堂に会して意見交換をしたことである。従来は臨床・研究・規制の乖離を埋めることが難しかったが、本WGの取組みは相互理解不足を取り除くものであり、研究開発促進に資するものである。

二点目は、メンバー間の意見交換が非常に自由に行われた点である。研究者や臨床医が薬事審査に関する疑問を審査側のメンバーと直接話し合ったり、審査側のメンバーが機器の使用状況を臨床医に尋ねたりすることもしばしばあり、また会議外の情報交換も含めて、公式・非公式の意見交換が活発に行われた。

三点目は、研究者や臨床医を中心として自主的に本WGが立ち上げられ、メンバー選定やアジェンダの設定などすべて現場主導で進められたことである。国主導で策定されたガイドラインや研究指針は、新規研究の発展を阻害したり研究現場に受け容れられ難いという指摘があるが、本ガイドライン案の策定プロセスは現場主導型のモデルケースといえる。

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための 評価指標(医薬機発第0404002号にて公表)に 関しての現状からみた留意点について

規制当局から見た人工臓器の薬事承認における課題と展望 —補助人工心臓の薬事承認におけるこれまでとこれから— (人工臓器 48 巻 1 号 2019 年)

●特集「レギュラトリーサイエンス」

規制当局から見た人工臓器の薬事承認における課題と展望 —補助人工心臓の薬事承認におけるこれまでとこれから—

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

望月 修一
Shuichi MOCHIZUKI



望月先生の総説

これまでのVADの
薬事承認の流れが
とてもよく分かる！

1. はじめに

重症末期心不全の治療として、国内で補助人工心臓 (ventricular assist device, VAD) が使用されるようになって 40 年近くが経過としている。1980 年に体外設置型空気駆動式 (拍動式) の東京大学型日本ゼオン社製 VAD の国内初の臨床応用が行われ、1982 年には国立循環器病センター型東洋紡社製 (現ニプロ社製) VAD の臨床応用が行われた。この 2 機種は治験を経て 1990 年に薬事承認を受け、1994 年から保険償還を受けることになった。両機種ともに 30 日間の使用として承認された。ゼオン社製 VAD は 2005 年に市場から撤退したが、ニプロ社製 VAD は現在も臨床で使用されている。心不全回復までのつなぎ (bridge to recovery, BTR)、また心臓移植までの橋渡し (bridge to transplant, BTT) として使用されている。体外設置型空気

設立され、「より有効で、より安全な医薬品・医療機器をより早く医療現場に届けることにより、患者にとっての希望の架け橋となる」という理念を掲げデバイスラグを解消し、海外で使用できる医療機器の迅速かつ安全な臨床導入を推進することを宣言した。2005 年には「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令 (医療機器 GCP 省令)」が発出され、医薬品とは別に医療機器の治験における法制度が確立した。また Novacor 撤退に伴い、学会と厚生労働省、経済産業省が共同で 2008 年に「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」を作成公開した。この中で治験の症例数について、これまでの国内外での承認事例を踏まえ、欧米で承認された VAD であれば国内治験 6 例、本邦発のデバイスであれば feasibility study 5 例 + pivotal study 15 例前後が適切、エンドポイントの評価については BTT であれば 6ヶ月時点で行うことが妥当、と記載された³⁾。

 National Cerebral and Cardiovascular Center

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 (医薬機発第 0404002 号にて公表) に関する現状からみた留意点について

平成 29 年 3 月

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 (医薬機発第 0404002 号にて公表) に関する現状からみた留意点について

将来の医療を支える様々な革新的医療機器の開発が進められているが、これら次世代医療機器の非臨床および臨床試験、承認審査の際には、その評価基準の設定において混乱が生じることなく効率的かつ迅速な評価・審査を推進し得るように、そのための環境構築を進めておくことが重要である。これらの次世代医療機器の評価基準に関するガイドラインを事前に検討・策定しておくことは、不要な混乱をなくすとともに、開発・試験・審査のすべての過程においての迅速化を促進することに繋がり、その有用性は高いと考えられる。かかる観点から、厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業においては、近い将来に製造承認申請が予想される現在開発中の代表的な次世代型医療機器を採り上げ、それらの評価ガイドライン案の策定が進められてきた。

一方、このような評価ガイドライン案策定の先駆的な事業として、平成 17 年度から 19 年度にかけて、厚生労働省および経済産業省が共同して次世代医療機器開発評価に関するガイドライン策定事業を行った。この事業では、代表的な次世代医療機器について、両省および関連学会をはじめとする産学官連携の下で意見の集約を図りつつ、具体的なガイドライン策定が行われた。その事業の中の次世代医療機器の代表的分野の一つとして「体内埋込型能動機器」が採り上げられ、具体的機器として「次世代型人工心臓」を検討対象としてガイドライン案の策定が行われた。次世代型人工心臓評価ガイドライン策定のために設けられた開発ワーキンググループおよび審査ワーキンググループには、日本胸部外科学会

2016~2017年に検討。2017年3月報告書提出、PMDAにて公表
2017年3月厚労省から通知 (医薬機発第0404002号) 発出
※ 報告書と通知では異なる部分が点在

→ 従って以降の委員の意見は、今から5年くらい前のもの

や日本人工臓器学会などに属する大学や国研などのアカデミアや産業界からも複数の委員が参加し、開発ガイドライン案および審査ガイドライン案が策定され、審査ガイドライン案については一部変更を経て、平成 20 年度に厚生労働省から通知として発出された。ガイドライン案の発出に引き続き、その基準に準じて評価を実施した 2 機種の国産の体内植込型人工心臓は、承認審査の段階で極めて順調かつ迅速な審査が行われ平成 22 年に製造販売承認を得るに至った。

このように、「次世代型人工心臓」について策定されたガイドラインは、安全性を担保した上で具体的な機器の早期の承認・実用化に大きく貢献したのであるが、その一方で、ガイドラインの策定後も適宜見直しと状況の変化に応じた改訂を継続していくことが方針として示されていたにもかかわらず、今回の事業の実施までにそのような見直しを検討される機会ももたれては来なかった。本革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の活動においては、これまでに 2 本の次世代医療機器評価ガイドライン案の策定を行ってきたが、それに引き続いて今回は、この平成 20 年度に厚生労働省から発出された「次世代型人工心臓」審査ガイドライン案について、発出時から現在まで至る状況の変化を十分に考慮した上で改訂を考慮すべき問題点の抽出作業を行うこととした。なお、本事業では問題点の掘り起こしに焦点を当て、そのみを活動の内容とすることとし、策定に携わったアカデミアや産業界が主体的に行うべきであると考えられる具体的な改訂案の検討については行わないこととした。

問題点の掘り起こしに焦点を当て、そのみを活動内容とする

→ 本事業では、具体的な改訂案の検討は行わない

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
「次世代型補助循環システムの評価方法」ワーキンググループ

 National Cerebral and Cardiovascular Center

各項目に対する委員の意見(順不同、羅列):1

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
1	2. 本評価指標の対象	対象となる人工心臓の種類	体内植込み VAD の後発を主な対象としているが TAH についての記載が一部に残る。

P1.2. 本評価指標の対象

- TAH を含み細かく記述されている。体内植込みVAD とTAH を分けて評価指標を作った方がよい。
- TAH については将来必要になってくるため、今後別にする。
- TAH を除いた評価の指標として将来TAH については指標を考える。
- TAH 全文を削除してしまえば、将来的にTAH の評価を行う時に遅れが出るのでは？
- 今回の提案については、補助人工心臓とTAH を分けてやったほうが良い。海外とくらべ遅れるという事はないと思われる。
- 1 ページ目(2.)本評価指標の対象の3 点目にTAH の記載が残っている。その他全4 か所のTAH の記述についても同様に「VAD の評価指標であるが、TAH についての記載が残っているため、混乱や誤解が生じる可能性がある。」と報告する事とする。
- TAH について記載せずVAD のガイドラインを作成するというのが大前提となってしまうと今後TAH の製品を作る場合、一からガイドラインを作るのか？その場合一般的に、国は製品が出来てからガイドラインを作るということが前提になるため、それまで完全にTAH についての記載がなくなるのは、将来の製品開発において問題ではないのか？
- 大前提としては、TAH とVAD が混在しないようにすることが必要。
- 将来的にTAH が出てきたときに、使用に遅れるような事態が起こらないよう記述について考えてもらいたい。

2. 本評価指標の対象

- VADとTAHの区別を明確にして、混在を避ける
- TAHの評価指標は、必要に応じて別に作る
- LVADだけではなくRVADも考えた内容にするべき

- あくまでもこの委員会では、VAD についての評価指標の論点抽出にフォーカスしているため、どのように記載を分けるのか、どのような内容にするのかまでは言及しない。
- この会とは別に、審査で必要になったときのために、TAH についての記述や専用のガイドラインを業界や学会としてまとめていく必要がある。
- 「TAH とVAD が混在している。」にとどめて、削除や分けることを前提としない。
- RVAD に不利な記載になっていないか確認した方がよい。
- 新医療機器のRVAD をつくった場合、次世代高性能人工心臓のくくりになるため、もしガイドラインがLVAD のみの基準であれば困る可能性がある。
- 新医療機器については、ガイドラインに詳しく載せずと、革新的な機器が出てきたときに、ガイドラインにあっていないと審査で足を引っ張る可能性もある。
- VAD の承認を取るためには、回転数・揚程が異なるため、ガイドラインとして何かしらの記載が必要である。
- DT を行うと右心に影響が出てくる場合が多い事象を踏まえ、事前に準備していく必要がある。
- 今回の議題では、問題部分の抽出のみであるが、前文に以上の内容(TAH やRVAD についての立ち位置や現状)を織り込んで記載を行うこととした。

各項目に対する委員の意見(順不同、羅列):2

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
2	4. 評価に当たって留意すべき事項 (1) 基本的事項	目標とされる使用方法等	「目標とされる」とは治療的な意味なのか、スペック的な意味なのか曖昧。
2	4. 評価に当たって留意すべき事項 (1) 基本的事項	影響ある項目リスト a) - g) の項目建て	取扱説明書が十分なら不要ではないか。細かい項目を書き出すとともつとある。
2	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2) 非臨床試験	in vitro 評価 要素毎に確認事項が細かく規定	例えば抗血栓性の一指標として血流の鬱滞部等が示されているが、判定基準がない具体的項目は削除。
2	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2) 非臨床試験	信頼性を確保するための具体的な対策	信頼性はトレーサビリティを意味しているのか。

4. 評価に際して留意すべき事項

(1) 基本的事項

- 使用方法の「目標」の明確化
- 影響ある項目リストを示すかどうか、J-MACSに沿って増やすか

(2) 非臨床試験

- In vitro評価で判定基準がないものは削除
- 「信頼性」という言葉の定義の明確化、使い方の整理

- P2. 4. (1) 目標とされる使用方法等
- 改正案の通り。

P2. 4. (1) 影響ある項目リストa) - g) の項目建てについて

- 取扱説明書が十分なら不要では?細かい項目を書き出すとともつとある細かくするか大きめに記述するか?
- 残した方がよいのでは?
- 内容を増やすという事でいいですか?
- 項目を足して具体案を増やして行くなら(J-MACS) にそつた内容を増やす。

P2. 4. (2) 非臨床試験 in vitro 評価

- in vitro において評価判定基準のない項目は必要か?
- 異議なく、削除の方向で。

P2. 4. (2) 非臨床試験 「信頼性」

- 信頼性は、トレーサビリティを意味しているか?
- in vitro 試験の評価自体の信頼性を指している為、信頼性の意味が変わる。言葉を分けた方がよいのでは?
- 耐久試験の信頼性や全体の信頼性など区別出来ない。
- PMDA では信頼性という言葉についての定義はどう扱われているのか?
- 機器の信頼性、信頼性調査の評価と別々に考える。
- a 耐久性の信頼性と d の信頼性の調査は意味の違いがある為、表記を考えた方がよい。
- 信頼性・有効性・安全性と語呂の良い3セットイメージがある。
- 信頼性という言葉の使い方の整理を行う。

各項目に対する委員の意見(順不同、羅列):3

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	駆動装置の性能 a)患者の状態に応じた流量制御	流量は駆動において制御対象にはなっていない。
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	駆動装置の性能 e)制御のロジックの有無とその妥当性の確認	TAH についての記載が一部に残る。
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	ケーブルの体内、体外での対屈曲性	屈曲に加え、ねじれ、表面にかかる摩擦等でも破断する。
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	5) 溶血特性	ポンプによる不具合の項目なので1)に含めてはどうか。
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	非臨床試験項目に、機械的試験が無記載	駆動装置の対落下強度等の試験があげられていない。

P3. 4. (2) 非臨床試験 駆動装置の性能

- 流量は駆動において制御対象にはなっていない。表記を残すなら回転数制御か？
- 制御に関しては、回転数でなくあくまでも流量制御だと考える。

P3. 4. . (2) 非臨床試験 ケーブル

- 屈曲に加え、ねじれ、表面にかかる摩擦等でも破断する。
- 異議なし。修正の方向で。

P3. 4. . (2) 非臨床試験 溶血特性

- ポンプによる不具合の項目なので1)に含めてはどうか？
- 異議なし。修正の方向で。

P3. 4. (2) 非臨床試験 非臨床試験の項目

- 駆動装置の対落下強度等の試験があげられていない？
- 異議なし。修正の方向で。

4. 評価に際して留意すべき事項

(2) 非臨床試験 in vitro試験

- 制御するのは「流量」か「回転数」か
- ケーブルの耐久性に係る要因
- 溶血特性はポンプに関する項目の中を含める
- 駆動装置の対落下強度等の試験をリストに入れる

各項目に対する委員の意見(順不同、羅列):4

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	invivo 評価 2)実験プロトコル	詳細な項目があがっているがGLP準拠で信頼性調査に耐える資料であれば自ずと満たされる。
4	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	invivo 評価 3) 評価	b)制御関係についてはVADについては不要か。 b)TAH についての記載が一部に残る。
4	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	invivo 評価 3) 評価	d) 各要素の解剖学的適合性と設計条件の関係：固体差に依存するため評価は不可能ではないか。
6	3-2. 治験計画書 3-2-3. 使用目的と適応条件	DT を使用目的とする場合には、心臓移植適応基準に準じた末期の心不全で各施設における補助人工心臓の適応を検討する委員会において適応と判定されており、当面65歳以下を対象とすること	DT 患者選択基準については、日本臨床補助人工心臓研究会 (JACVAS) が平成27年3月に提示した「我が国における植込型補助人工心臓適応適正化の考え方: Destination Therapy について」に記載している。

P3. 4. (2) 非臨床試験 in vivo 評価 2)実験プロトコル

- 詳細な項目があがっているがGLP準拠で信頼性調査に耐える資料であれば自ずと満たされる。
- 異議なし。

P4. 4. (2) 非臨床試験 in vivo 評価 3) 評価 b)制御関係

- b)制御関係についてはVADについては、評価基準のとして必要か？
- 今後制御について問題の出る機種が出てくるので記述は必要ではないか？
- 信頼性のある流量が表示される機種が出てきた時の為に記述が必要。
- 現在必要でなくてもたとえばという形で記述があった方がよい。

P4. 4. (2) 非臨床試験 in vivo 評価 3) 評価 d) 各要素の解剖学的適合性と設計条件の関係

- 固体差に依存するため評価は不可能では？
- THA について強い内容なのでガイドラインとして必要か？
- 異議なし。
- 異議なし。修正

4. 評価に際して留意すべき事項

(2) 非臨床試験 in vivo試験

- 実験プロトコルの項目は、GLP準拠の資料であれば記載は不要ではないか
- 左右バランス制御の記載はVADでは不要
- 解剖学的適合性と設計条件の関係の評価は不可能

P6. 3-2. 治験計画書 3-2-3. 使用目的と適応条件

- 「またDTの記述・・・」について、患者選択基準の内容は、JACVAS が提示した内容に書き換えた方がいいのではないか？
- の方向で。

4. 評価に際して留意すべき事項

(3) 臨床試験 (治験) の要件 3-2 治験計画書

3-2-3 使用目的と適応条件

- DT患者選択基準については、JACVAS が提示した内容に書き換えた方がいいのでは

各項目に対する委員の意見(順不同、羅列):5

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
8	参考 2 「9」の間違い	動物実験の例数と期間	本評価指標公開後のデータとして以下のようなものがある。 評価指標に記載された望ましい症例数と期間は、使用目的に応じて最低 6 頭、6 ヶ月以上や 8 頭 90 日以上であった。 本評価指標の発行後に承認審査が実施された補助人工心臓に関して、申請に使用された動物試験の概要については下記の通りである。 EVAHEART は、10 頭の仔ウシを用いて実施された。10 頭中 6 頭が 90 日に達し、90 日に達しなかった 4 頭中 3 頭は、敗血症、カニューレの閉塞、事故的な心停止であり、1 頭は回転制御不能による死亡である。 DURAHEART は、仔ウシ 12 頭に植込み 60 日間実施している。12 例中 5 例で術後合併症を発症しているが、その他、7 例について

P9. 参考2 動物実験の例数と期間

- 最低6 頭60 日、8 頭90 日が妥当か？
- 参考データが古いため、本評価指針公表後のデータへ更新する。

参考2 動物実験の例数と期間

- 動物実験の例数と期間について、調査も含めてアップデートが必要
- そもそも「参考」とは言え「例数と期間」を記載することは妥当か？

各項目に対する委員の意見(順不同、羅列):6

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
8	参考 2 (前頁からの続き) 「9」の間違い	動物実験の例数と期間	ては試験期間中、血流量が維持されており、不具合は認められなかった。 HEARTMATE2 は、開発段階にあった 6 試験の結果をまとめた 65 例および仔ウシ 3 頭による 30 日試験を実施している。最終製品での試験は 5 例実施されている (期間不明)。 Jarvik2000 は、ウシ 6 頭に植込み、最大 8 週間の観察を実施している。その内、4 頭は 8 週間の補助に成功し、その他 2 頭は感染のため 25、28 日で試験を終了している。
10	参考 3 在宅治療プログラム	我が国でのこれまでの補助人工心臓装着例における在宅治療プログラムに関してアンケート調査を行ったが、その結果もふまえ、下記の要件を含む在宅治療プログラムを作成すること	アンケートからかなり時間が経過している。

P10. 参考3 在宅支援プログラム

- 在宅治療プログラムについてのアンケートが古いので「ふまえ…」の部分は、削除してよいのでは？
- 異議なし。修正の方向で。
- 「アンケートからかなり時間が経過している。」と変更。
- 在宅治療プログラムについて、コメディカルを含めて検討が必要。
- 現在では、プログラムがすでに出来ている部分もある。
- 在宅治療プログラムについては、ガイドラインの策定を進めている。

参考3 在宅治療プログラム

- アンケートからかなり時間が経過しているので記載の必要性・内容・参照先などについて再検討する

各項目に対する委員の意見(順不同、羅列):7

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
11,12	参考4	治験の症例数と期間	参考データからかなり時間が経過している。症例数については、古い前例を参考にするのではなく、統計学的な根拠も踏まえて設定すべきである。

P11. 参考4 治験の症例数と期間

- VAD が使われるようになって日本では良い成績を残しているといえるが、現在の実績がある中で、同じ臨床治験をやり続ける意味があるのか？もう少し違う方法が考えられないか？治験数についてもっと少なくならないか？
- 治験なしで認可40 施設一斉に行っている成績が出るとは思えない。ある程度施設を絞り現在の治験方法と異なる方法があっても良いと思う。
- VAD 協議会の提言をPMDA がそのまま受け入れることはないと思われ。J-MACS は今後続いていくかわからない為、それについての信頼性の確認ができない。
- 来年(2008年?)の12月以降、海外で実績のある機器についてもっと簡単に使えるようになる可能性はある。
- 今の時代に合わせて治験数などを考えていいと思われる。
- 数量を規定する必要はないと考えられる。治験のやり方についての記述を持ちこして考える。
- 参考データからかなり時間が経過している。
- 現在の評価指標の記載を残したまま、参考データからかなり時間が経過していることを追加記載が良い。
- **事前情報が多ければ症例数の増減の変化が大きくなるため、例数の記載はない方が良い。**
- **最近、統計方法としてベイズ流接近法が、欧米での審査で多く使われてきている。**
- 厚労省に「5,6例での承認審査を行う」と決める根拠を示せと言われるため、症例数を明記せずに記載を行った方がよい。

百家争鳴状態!

P11. 参考4 治験の症例数と期間 (続き)

- もともと6例に統計的な根拠はなかった。
- 機器の有効性や安全性について、母数が少数と多数で治験の数が増えるのか？
- 疫学的に大きい場合でもそれによって治験数が増える訳ではない。
- あくまで動物試験や機器の安全性や信頼性を加味した場合で症例数が決定される。臨床の治験結果のみの評価から症例数を算出している訳ではない。
- 症例数については、必ずデータと考え方が必要なため、事前に決めることは出来ない。
- DTについては、ニーズや患者の要望にも影響を受けるため、必ずしも統計を当てはめて承認審査を行うものではない。
- 記載通りの改定案で提出を行う。
- 現在の開発について、日本としては、海外で承認を受けてから日本に持ってきて承認申請をしてもらいたくない。初めから海外と日本の共同治験をしてほしい。日本で使いたいのなら、日本で治験を行わなければ、日本で使う時に余計なタイムラグが生じるのではないか？
- 早く日本で使うには、海外のみの治験でなく、海外と共同治験として行うべきでは？
- 現在の様に、海外承認後日本でも新たに治験を行わなければならない事を考えると共同治験でもよいのではと思うが、企業としてはどうしてもマーケットの違いでFDA(海外)を先に考えてしまう所がある。
- PMDAでもFDAと話し合い国際共同治験を進める土壌は準備してある。
- FDAでの治験は、機器費用を採れるが、日本の治験では、全て持ち出しになるため、海外より先に申請を行う事に二の足を踏んでしまう。
- BTTの期間が、これまでの3年間から、最近つけた人は6年かかるようになってきている。将来的に年間DT(400) BTT(250)ぐらいになるのではと考えている。
- 古い例を参考にするのでなく統計学的手法も取り入れる記載を行う。
- J-MAXについて、現在までのデータは、個人でまとめるのに使用されている。今後、内容ごとに学会などで発表されてくる。

各項目に対する委員の意見(順不同、羅列):8

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
13	参考5 治験の施設	3) 補助人工心臓の装着経験が5例以上あり、内3例は最近3年間に経験していること また、1例は90日以上補助を行なった経験があること	治験の施設については、日本臨床補助人工心臓研究会(JACVAS)が平成27年9月に提示した、「植込型補助人工心臓実施施設の新規認定申請に関わる審査要領」に記載されている。
14	参考6 最終評価(有用性の評価)	QOLの評価方法としてはSF-36®などがあるのでそれらが参考となる。	民間の有償の尺度であり、載せない方がよいのでは？
14	参考6 最終評価(有用性の評価)	完全人工心臓(TAH) Destination Therapy (DT): 2か月以上良好なQOLを保ちながら生存した場合	完全人工心臓(TAH)は対象となっていないのではないか。

参考4 治験の症例数と期間 (前のスライドより)

- 症例数については、古い前例を参考にするのではなく統計学的な根拠もふまえて設定すべき
- そもそも「参考」とは言え「症例数と期間」を記載することは妥当か？

P13. 参考5 治験の施設

- 内容をJACVASの提示内容に変更した方がよい。
- 異議なし。修正の方向で。

参考5 治験の施設

- JACVASの「植込型補助人工心臓実施施設の新規認定申請に関わる審査要項」に記載

P14. 参考6 最終評価(有用性の評価)

- 民間有償の内容である為削除してよいのでは？
- 異議なし。修正の方向で。
- TAHの内容は削除してよいのではないか？
- 異議なし。修正の方向で。

参考6 最終評価 (有用性の評価)

- QOL評価方法のSF-36®は民間有償の尺度であり載せる必要はないのでは？

各項目に対する委員の意見(順不同、羅列):9

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
追加資料	Annex F 審査ガイドラインにおける Destination Therapy について		Annex F の内容は、DT への使用が始まっていない当時に始まった時を想定して書かれており問題がある。

追加資料 Annex F 審査ガイドラインにおける Destination Therapy について

- Annex F の内容について DT の内容は、JACVAS の提示内容の DT についての項目を参考に使ってよいのでは？
- 異議なし。修正の方向で。

ワーキンググループ報告書	内容	医薬機発第 0404002 号
Annex (A)	TAHの取り扱いに関して	削除
Annex (B)	信頼性(耐久性)試験	参考1 「信頼性(耐久性試験)」に項目変更
Annex (C)	実験動物の症例数と期間	参考2
Annex (D)	国際ハーモナイゼーション	削除
Annex (E)	在宅治療プログラム	参考3 アンケート結果は全て削除
Annex (F)	審査ガイドラインにおける Destination Therapy	削除
Annex (G)	臨床試験の症例数と期間	参考4 「治験の症例数と期間」に項目変更
Annex (H)	臨床試験の施設	参考5 「治験の施設」に項目変更
Annex (I)	最終評価(有用性評価)	参考6
提言1	市販後調査の必要性	削除
提言2	製造販売後臨床試験導入の必要性	削除
提言3	人工心臓に係る一部変更申請に関する検討	削除

追加資料 Annex F 審査ガイドラインにおける Destination Therapy について

- DTIについて2007年(DT開始前)の状況で記載されており、現状に合わせて改訂する必要がある。
- このAnnex Fは「平成18年度体内埋め込み型能動型機器(高機能人工心臓システム)審査ガイドライン策定ワーキンググループ検討報告書」の中の9つのAnnexのうちの1つで、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標(医薬機発第0404002号)」では削除されている。当時の厚労省通知におけるDTの詳細な記述は、時期早尚と判断されたのかも知れない??

まとめ

- 平成17～19年度にかけて厚生労働省・経済産業省が共同して行った次世代医療機器開発評価ガイドライン策定事業では、「体内埋込型能動機器」として「次世代型人工心臓」を検討対象とするガイドライン案の策定が行われ、平成20年4月4日「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」として公表された(薬食機発第0404002号)。
- 平成24～29年にかけて行われた革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業において、国立循環器病研究センターが中心となって、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」について、改訂すべき問題点の抽出作業が行われ、平成29年に「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標(医薬機発第0404002号にて公表)」に関しての現状からみた留意点について」として公表された。
- 具体的な改訂案の検討については、医療者やアカデミアによって多様な観点から十分な検討を経て行われるべきであり、現状に則した有効性の高い改訂案が策定されることが期待される。

V 令和3年度WG会議議事概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム） 審査ワーキンググループ（WG）
令和3年度第1回会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和3年7月21日

1. 開催日時 2021年7月1日（木曜） 14:30～17:30

2. 開催場所 オフィス東京 T3 会議室（Web 併催）
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者（敬称略）

審査WG座長：小野 稔（東京大学附属病院）

委員：岩崎清隆（早稲田大学），絹川弘一郎（富山大学：Web），白石泰之（東北大学：Web），戸田宏一（大阪大学：Web），中谷武嗣（牧病院：Web），西中知博（国立循環器病研究センター研究所：Web），築瀬正伸（藤田医科大学：Web）

厚生労働省：大原拓，立野陽子，前原諒一

総合機構（Web）：望月修一，伊藤拓哉，坂本和歌子，小野寺陽一，郭 宜，熊谷康顕

オブザーバ（Web）：西田正浩（産業技術総合研究所），小坂 亮（産業技術総合研究所），
新木和孝（日本医療研究開発機構），峯田浩司（日本医療研究開発機構），
近藤昌夫（大阪大学）

審査WG事務局：薮島由二，中岡竜介，植松美幸

招聘講演者：古畑千尋（株式会社サンメディカル技術研究所）（Web 講演後退席）

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業概要

資料4：「EVAHEART のリスクマネジメントについて」講演資料

資料5：「次世代医療機器評価指標の公表について」（平成20年4月4日付け薬食機発040402号通知）別添1「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6：革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業。国立循環器病研究センター平成28年度成果物「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標（医薬機発第0404002号にて公表）に関する現状からみた留意点について」

<会場閲覧限定>

参考資料1：Heartmate3 審査報告書

(URL: https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210115001/navi.html)

参考資料2：Interventional procedures guidance entitled “Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation”, published by UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on 27 March 2015.

参考資料3：ISO 14708-1:2014 “Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part

1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer”（著作権の関係上、画面共有のみ）

参考資料 4 : ISO 14708-5:2020 “Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 5: Circulatory support devices”（著作権の関係上、画面共有のみ）

5. 議事内容

5-1. 開会及び事業概要説明

事務局、厚生労働省及び座長による挨拶後、事務局より委員及びオブザーバが紹介された。配布資料の確認後、事務局より次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業の目的、現在までの成果、並びに本 WG の活動計画及び第 1 回会議のポイントが紹介された。主な内容は以下のとおりである。

(1) 活動計画概要

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業は、近年中に実用化が見込まれる新規性の高い医療機器等の開発促進及び承認審査の迅速化に資する評価指標案の作成を目的として、厚生労働省と経済産業省との連携の下に、平成 17 年度から開始された。本 WG は、当該事業において最初に発出された平成 20 年 4 月 4 日付け薬食機発第 0404002 号通知/別添 1「次世代型高機能人工心臓システムの臨床評価のための評価指標」（以下、既存評価指標）の改訂を目的として、1 年間を目処に活動する。その経緯は以下のとおりである。

上記の評価指標は、発出から 13 年が経過している。平成 28 年度には、国立循環器病研究センターが実施した「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」において、時代の変遷に伴う技術革新等を背景に既存評価指標の見直しに係る提言が成果物（資料 6）として提出された。埋込型補助人工心臓（VAD）については、過去 9 年間に 3 回のクラス I 回収が行われていると共に、令和 2 年度には Destination Therapy（DT）に適用できる製品が承認されており、Bridge to Transplantation（BTT）で想定されてきた耐用年数を超える耐久性やリスクマネジメントに関する留意点について新たな検討が必要となっている。これらの背景から、本 WG の上位組織である合同検討会において、令和 3 年度新規テーマの一つとして既存評価指標の改訂が採択された。

本 WG は単年度での活動を予定しているが、改訂にあたっては近年の審査状況を把握すると共に、ISO 14708-5 “Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 5: Circulatory support devices” 等の関連ガイダンスとの差分を調査する必要があるため、進捗状況に応じて活動期間を延長する。ISO 14708-5 は 2020 年に改訂されており、米国では当該 ISO 規格及び関連標準に基づいて審査されている。欧州でも当該 ISO の旧版がヨーロッパ規格となっていたことから、米国と同様に審査している可能性がある。

第 1 回会議では、VAD におけるリスクマネジメントの実態を把握するため、企業関係者から国産補助人工心臓 EVAHEART をモデルケースとした情報提供を受けた後、評価指標案の改訂に係る課題抽出及び論点整理を行い、専門分野に応じた調査研究を各委員に依頼する。第 2 回会議以降は、調査研究の中間報告を受けて、評価指標案の改訂作業を進める予定である。なお、前述した革新的事業の責任者を務めた巽先生（国立循環器病研究センター）を第 3 回会議に招聘し、資料 6 を作成した背景や現時点での見解等、必要な情報提供を受ける予定である。今年度の報告書は、令和 3 年 3 月末までに厚労省へ提出する。

(2) 第 1 回会議の討議ポイント

- ・ 目標及び方向性に関する考え方の共有
- ・ 評価指標案叩き台の作成に向けた対象機器及び評価に係る課題・論点の整理
- ・ 国内外における関連製品の開発，使用及び規制等に関する最新状況調査
- ・ 各委員に依頼する作業内容の確認（専門に特化した調査報告原稿の作成） 等

5-2. 招聘講演「長期使用を踏まえた補助人工心臓のリスクマネジメントについて」

国内において VAD (EVAHEART) を製造販売しているサンメディカル技術研究所の古畑氏を招聘し，VAD におけるリスクマネジメントの実態について情報提供を受けた。概要は以下のとおりである。

(1) リスクマネジメントの実施について

VAD はクラス IV 機器であり，不具合が生じた際は生命の危険に直結する。リスクマネジメントの実施に際しては，ISO 14971 を遵守している。商品企画の段階では，製品の意図する使用・方法，目的等から特質を明らかにする。その特質からハザードを抽出し，健康危害を特定する (IHA)。IHA の結果を踏まえて，構成部品・構造，設備・計測機・環境・作業等，購買・物流・販売等の観点からリスクを抽出すると共に，リスクの低減策を講じ，再評価する。その他，ISO 13485:2016 及び QMS 省令に則って，評価を進めている。

(2) リスク評価及び試験評価

手術時のリスク抽出はウェットラボやシミュレータを用いたドライラボで行う。得られた結果に基づいて，取扱説明書やトレーニングマニュアルを作成すると共に，デバイス改良に繋げる。ユーザビリティについては，利便性とは別に医療従事者，患者，介護者等の視点に立ち，リスクの内容を検討するため，機器にログを残す等の対応を行っている。在宅療養上のリスクについては，VAD 認定制による医療チーム，患者・介護者向けトレーニングの確立のほか，コントローラやバッテリーの予防交換を行う等の対策を講じている。設計評価については，上記の評価指標に基づいた長期耐久性試験や慢性動物試験，ケーブル屈曲耐性試験等のほか，国際標準に基づいた評価を行っている。

(3) DT 適応に向けて

長期耐久性については，併存疾患による規定余命が 5 年以上であることや 65 歳以上の患者にも適用することから 5 年以上の耐久性試験が求められると考えている。高齢者への埋め込みでは，患者の自己管理能力も重要なポイントとなり，誤認や誤操作のリスクの再考が必要である。

講演終了後，質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 主に BTT を対象に試験を行ってきたと思うが，DT を見据えた場合の追加項目が必要ではないか。
 - 加齢に伴い細かい操作が難しくなった患者等に対するケアが必要と考えているが，具体的な解決策は見いだせていない。新製品の上市にあたり，5 年の評価を必ず実施することは厳しいが，設計では 10 年を見越して開発している。
 - 耐久性評価において 5 年以上の結果が必要か。既存の評価指標では，1 年半，2 年等の評

価を受けて逐次年数を増やすことを想定していた。短期間の試験結果に基づいて危険を察知する形で判断しても差し支えないと思える。

- ▶ BTT の評価としては、1 年半程度の評価で薬事申請を行い継続使用しているため、5 年以上の成績を有しているが、新規製品開発において 5 年以上の耐久性試験を要求されると、上市が遅延する懸念が生じる。
- ▶ ISO 規格では具体的な数値が記載されていない。評価指標についても、具体的な数値を記載すると過度な縛りが生じる懸念がある。懸案の「5 年」は、企業内部のリスクマネジメント基準であると考えている。
- ・ 当初、EVAHEART は評価指標に基づき、2 年の耐久性試験を行った結果をもって承認申請する予定であったが、上市の遅れを考慮し、1 年半に短縮された経緯がある。実際は承認時に想定していた期間を超えて使用されていることについて、メーカーとしてどのように考えているか。患者の条件はそれぞれ異なるため、単純比較は難しいが、当初予想していなかった結果が得られることも想定される。それらの結果を考慮して追加すべき対応はないか。また、事前に不具合の予兆を検知するシステムを導入する等、別角度からの対策について検討しているか。
 - ▶ 埋植した血液ポンプに関するクリティカルな問題としては、軸受の破損、破壊モードによる血液ポンプの不具合等が考えられる。しかし、初期型から設計変更していない状況でも 2~3 年で致命的な問題は起こっていないため、当初の試験結果から予想されたとおり、十分な耐久性を有していると考えている。そのため、当該部分の設計変更は実施していない。開発当初から DT も想定しており、劣化の激しい樹脂は部品として使用していない。以前のモデルでは不具合発生に伴う回収事例もあるが、現行型では劣化等の評価体制も整備した。不具合については概ね検討が終了したと考えているが、ベンチテストは承認前から継続している。不具合が発生した場合は、使用患者や PMDA へ報告する義務があることから、社内では先行した長期試験を継続実施していると理解している。ベンチテストと実臨床とのギャップはあるが、臨床で発生した不具合を速やかに解析し、製品へ反映させることをその都度検討している。
 - ▶ ベンチテストで不具合が生じた際は PMDA に報告すると共に、患者対応を適宜行うと理解して良いか。
 - ▶ 理解のとおりである。

5-3. 総合討論

(1) 評価指標案の改訂に係る概要説明

委員間の認識の共有と意見交換を目的として、既存評価指標について議論が必要と思われる項目が座長より提示された。概要は以下のとおりである。

- ・ 対象としては、BTT 及び DT が想定されている。AbioCor 等の TAH を今回の改訂において対象とする要否についても議論が必要である。TAH を対象とした場合は、左右流量バランス制御の評価が求められる。同様の検討が必要な箇所が幾つか存在する。
- ・ 評価対象として、影響を考慮すべき日常行動や体位等を詳細に記載すると、要求仕様が限定される危惧がある。
- ・ 非臨床試験については、開発ガイドラインと内容が重複する項目が多いと思われるが、審査においては参考となる。評価項目の限定が生じないように、記載粒度も踏まえた内容とするのが良

いと思われる。臨床サイドは評価指標が規定されていることを望む傾向もあるため、改訂を要する *in vitro* 試験の項目抽出を工学系委員に依頼したい。

- ・ 治験の除外基準は BTT を基本に作成されたと推察するが、今回は DT を想定した基準も含めた治験プロトコールの考え方を作成する必要があると思われる。
- ・ 治験症例数と期間については、試験の情報が古いため、考え方を含めて改訂する必要があると思われる。PMDA とも相談して進めていきたい。
- ・ 既存評価指標に記載された耐久性試験に関する表は、当時の FDA 審査基準に基づいていると思われる。EVAHEART は 18 症例の治験で承認されているが、この部分も更新が必要である。
- ・ 資料 6 では、動物試験の症例数について特に触れていないが、ISO 規格を参考に検討する必要があると思われる。
- ・ 治験施設は VAD 協議会が基準を定めているため、改訂により問題が生じないよう考慮する必要がある。
- ・ 既存評価指標に記載された治験の最終評価項目が現在も利用されていることから、改訂内容が治験を含めた各方面に波及することにも十分留意しておく必要がある。

上記の説明を踏まえて討議を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 既存評価指標は、EVAHEART が臨床使用される時期に作成された。日本発の機器を対象とする要否により評価指標の内容が変わる。
- ・ 十分な海外データがある場合、国内でどこまでの治験を行うか議論する必要があると思われる。DT は単なるコンセプトである。BTT として十分な治験を実施していた場合、DT としての治験が改めて必要なのか議論を要する。十分な海外データがある場合、個人的には必要性を感じない。
 - 米国の場合、多くの症例数から成る Pivotal 試験を行った製品については、国内治験の実施を求めない事例も現存するため、その点も踏まえた議論を依頼する。
 - 文章として記載する要否について検討する余地がある。
- ・ ペースメーカーや ICD 等は、後継機の開発時に新たな治験を実施していないと思われる。評価指標において、後継機種に関する治験等の扱いも記載して良いか。
 - 既存評価指標を作成していた当時は、後継機の開発を想定していなかった。治験の必要性に関する基本的考え方を提言として掲載することも検討課題である。
 - 治験の実施要否の線引きは困難だが、基本的な考え方を提示することは可能であると思われる。
 - WG としてコンセンサスが得られるのであれば、評価指標案に記載することは可能である。更なる議論が必要な場合は調査研究を行い、その成果を提言として報告書に掲載することもできる。報告書は公開されるため、関係者に広く周知する契機となる。
- ・ 治験の要件やエンドポイントは、既存評価指標に準じて判断されていると思われる。改訂を行う場合は、それらの変更について受け入れ可能な範囲やレベルを行政側が先に提示すべきである。大枠を示したガイドラインで承認に必要な評価の流れが決まるとは限らない。ペースメーカーは市場が成熟している。後継機については、根本的な機能に変更がなく、治験不要と考えられているが、VAD の場合、同レベルに達しているとは思えない。また、VAD のデータは、REMATCH から積み上げてきたため、それを無視して日本発のデバイスを別枠で議論すると論

理的整合性に欠けると考える。

- ▶ 以前の WG が活動していた頃は、治験の内容が定まっていなかった。古い時代に定められた基準であり、現在までに治験経験が蓄積されたことを踏まえて、関係者にとっては現状に見合う内容に更新すべきとの意見が強いと思われる。改訂する場合は、アカデミアと規制当局側との擦り合わせが必要になるとと思われる。
- ▶ 以前の WG では、非臨床から臨床へ移行する上で参考になる基準が何もない状況下で討議を行った。VAD に関するデータの蓄積が進んでいる中、ペースメーカーのような基準のアップデートが行われていないことが問題と思われるため、現時点で見直すことが本 WG の設立趣旨と理解する。この先数年以内に国産製品が開発されることはないと推測できるため、海外製品を日本に導入する場合を想定した基準のアップデートを関係者で討議すれば良いと思われる。
- ▶ 以前の WG では、厚労省も参画して治験基準を決めたのか。
- ▶ 厚生労働省及び PMDA も参加し、各委員が実施した調査研究の内容を踏まえて、関係者全員で作成した。今回の審査 WG と作成手順に変わりはない。
- 当時より臨床経験が増えたため、生じた課題に対する解決策まで考案されている。溶血性や血液適合性等についてもポイントが異なっていると思われるため、ISO 規格に整合させる方向で考えていきたい。
 - ▶ 関連する ISO 規格の内容確認は必要であると思われる。配布にあたっては著作権を考慮する必要があるため、座長と事務局で具体的な提供方法について検討する。
- 既存評価指標は国内外における開発企業にとって目標になっているため、その視点も踏まえた改訂について検討すべきである。埋め込み後 10 年以上経過した症例も存在するが、安易に長期間の評価を求めることには違和感がある。患者の実態も踏まえた評価におけるバランスを考慮した議論が必要である。なお、経産省側の開発 WG で経皮的エネルギー伝送システム (TETS) が議論されているが、VAD にも直結する話題であるため、連携について考えてはどうか。
 - ▶ 当時 TETS が実験レベルだったため、以前の WG では討議されていないと推察する。今回の改訂においては、ISO 規格が参考になると考えられるため、それを超える事項まで包括する必要はないと考えている。TETS の取り扱いに関する要否については、ISO 規格の内容を確認した後に検討したい。
- 評価指標の対象は成人用が基本であると思われるが、将来的には小児用 VAD についても考えるべきではないか。「体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン」は国立循環器病研究センター研究所が推進した革新的事業において作成されているが、本 WG では埋め込み型が中心になると理解している。
 - ▶ 臨床試験が進行している小児用 VAD は 1 製品に限定される。国際調和についても考慮する必要があることから、本 WG が独自に取り扱うことは難しいと考える。
- 既存評価指標が発出された平成 20 年は、EVAHEART の Pivotal 試験が開始されていたと思われるが、その結果に合わせて基準が定められたのではないか。
 - ▶ 2007 年時点では EVAHEART のみ治験が行われており、2008 年に DuraHeart 及び Jarvik2008 の治験が開始されたと記憶している。
 - ▶ 臨床評価について何も決まっていないうちで EVAHERAT の治験が開始されたため、実際に臨床で使用する上で受入可能な試験期間や試験数等に係る基準を定める必要があった。当時、WG における討議と並行して治験が進んでいたこともあり、開発側と臨床側との間で

相互理解できる基本的な考え方を取りまとめる作業を行った。

- ▶ 当時は緊急性の高いニーズがあり、それに対する回答を作成することが目標であったと理解した。本 WG でも、目標や具体的な背景を明示した上で新たな審査対象としてのニーズが想定されるデバイス例を提示する必要があると考える。
- ・平成 20 年に発出された既存評価指標は VAD の黎明期に作成された。長期成績は不明であっても、その時点の科学的知見に基づき臨床使用を認める上での治験期間が例示された。当時の考え方が、今でも承認審査に用いられている。昨年度、DT を適応とした VAD が承認され、市場も成熟してきている。また、1 年半の治験では想像できなかった不具合もこれまでに数件発生しているため、技術革新や臨床現場の変化を踏まえた評価指標の刷新を規制側として要望する。
 - ▶ 改訂によりハードルを上げることになるのか？ 国内産業の活性化に繋がらない懸念がある。
 - ▶ ハードルを上げる意図はない。海外データの受け入れ方法を考える必要もあるが、新たに参入を考えている国内企業があれば、その一助となる機器開発に資する道標が必要と考えている。
 - ▶ 患者の生命を守ることが重要であるが、数字のみが一人歩きするような基準は定めるべきではない。一方、国内で VAD 開発プロジェクトを実施しているグループは複数存在するため、目標を設定する意義はあると思われる。
 - ▶ 既存評価指標の作成当時は数値目標を示す必要があった。現在は不具合対応や適応拡大について、コンセプトを示す必要があり得ると考える。
- ・優れた性能を有するシステムのほか、QOL を重視した比較的安価なシステムも対象とした評価指標案を作成する可能性はあるか。
 - ▶ 臨床導入する際の留意事項について検討するため、対象は広範となるが、一案のみを作成することになる。
- ・不具合が発見された場合の対処は非常に重要なポイントとなる。埋め込み型機器は不具合が発生したとしても容易に交換できない。ハードを変更できない場合は、ソフトウェアで対応することも想定される。在宅プログラムについても項目があるため、その点も考慮した討議を依頼する。

(2) 作業分担

討議の結果、以下のとおりに作業担当者が決定された。

- ・既存評価指標と ISO 規格等の海外ガイドラインとの差分解析：岩崎委員，白石委員，増澤委員
- ・非臨床評価におけるアップデートの要否検討：岩崎委員，白石委員，西中委員，増澤委員
- ・臨床評価におけるアップデートの要否検討：小野座長，戸田委員，中谷委員
- ・リスクマネジメントに関する追加評価項目：絹川委員，築瀬委員
- ・長期使用患者の管理に必要な留意事項：絹川委員，築瀬委員

具体的な作業の進め方は各担当者に委ねることとなったが、最初の 2 項目については得られた調査結果を提出し、事務局が内容を取りまとめることとなった。その他の項目も含め、各担当者は期日までに中間報告資料を事務局に送付することが確認された。

5-4. その他（次回の会議日程）

第2回以降の会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催することが決定された。また、第2回会議では、ISO 14708-5の改訂に日本代表として関与した産総研・名誉リサーチャーである山根隆志先生を招聘し、同規格の改訂経緯に関する情報提供を受けると共に、各調査研究の中間報告を行うこととした。なお、配布資料を準備する都合上、各委員は調査報告資料（電子媒体）を8月20日までに事務局へ送付することが確認された。

事務局から、会議用旅費及び謝金は東京大学医学部附属病院から支出されることが報告された。精算にあたり必要となる振込先口座とマイナンバーは個人情報に該当するため、事務局から送付する書類に必要事項を記入の上、同病院の研究支援課外部資金チームに郵送するよう依頼された。また、承諾書未提出の委員には、予てからの依頼のとおり速やかに事務局に郵送するよう併せて依頼された。

今後の予定

- ・第2回会議（8/27）、第3回会議（10/11）、第4回会議（12/3）、第5回会議（1/13）
時間：午後5-8時 場所：オフィス東京 T3 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム） 審査ワーキンググループ（WG）
令和3年度第2回会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和3年9月27日

1. 開催日時 2021年8月27日（金曜） 17:00～20:00

2. 開催場所 オフィス東京 T3 会議室（Web 併催）
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者（敬称略）

審査WG座長：小野 稔（東京大学附属病院）

委員：岩崎清隆（早稲田大学），絹川弘一郎*（富山大学），白石泰之*（東北大学），
戸田宏一*（大阪大学），中谷武嗣*（牧病院），西中知博*（国立循環器病研究センター研究所），増澤 徹*（茨城大学），築瀬正伸*（藤田医科大学）

厚生労働省：大原 拓*，立野陽子，前原諒一

総合機構：伊藤拓哉*，坂本和歌子*，小野寺陽一*，郭 宜*，熊谷康顕 *

オブザーバ：西田正浩*（産業技術総合研究所），小坂 亮*（産業技術総合研究所），新木和孝*（日本医療研究開発機構），峯田浩司*（日本医療研究開発機構），河野 健*（日本医療研究開発機構），近藤昌夫*（大阪大学）

審査WG事務局：薮島由二，中岡竜介，植松美幸

招聘講演者：山根隆志*（神戸大学未来医工学研究開発センター）（Web 講演後退席）

* Web 参加

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：令和3年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）審査WG第1回会議議事概要案

資料4：「人工心臓に関するガイダンスと国際規格の変遷 -ISO 14708-5 の改定経緯と概要-」講演資料

資料5：「植え込み型補助人工心臓の承認審査」講演資料

資料6：委員コメント

資料7：「次世代医療機器評価指標の公表について」（平成20年4月4日付け薬食機発040402号通知）別添1「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」委員等コメント部分マーク版（青色：委員、黄色：革新的事業、緑色：両者）

<会場閲覧限定>

参考資料1：Heartmate3 審査報告書

（

URL:

https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210115001/navi.html)

参考資料 2 : Interventional procedures guidance entitled “Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation”, published by UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on 27 March 2015.

参考資料 3 : ISO 14708-1:2014 “Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer” (著作権の関係上、画面共有のみ)

参考資料 4 : ISO 14708-5:2020 “Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 5: Circulatory support devices” (著作権の関係上、画面共有のみ)

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長挨拶後、事務局より初回出席となる増澤委員が紹介された。配布資料の確認後、第 1 回会議議事概要 (案) の内容を確認し、第 2 回会議終了後 1 週間をもって確定することとした。

5-2. 話題提供講演「人工心臓に関するガイダンスと国際規格の変遷 - ISO 14708-5 の改定経緯と概要-

山根隆志氏を招聘し、米国における承認申請時のガイダンスとして使用されている国際規格 ISO 14708-5:2020 について情報提供を受けた。概要は以下のとおりである。

(1) 背景

人工心臓に関するガイダンスとして、国内では評価指標と開発ガイドラインが 2008 年に作成・公開された。歴史的には 1987 年に公開された FDA ガイダンスに始まり、NIH, ASAIO-STS, 胸部外科学会の Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation が発行されてきた経緯がある。

人工心臓に係る評価技術としては、ASTM, IEC, ISO が溶血試験法、機械及び電氣的な一般的安全性、材料の生体適合性に関する国際規格をそれぞれ作成している。また、一般的な臨床評価に関するガイダンス等のほか、非臨床評価を目的とした ISO 14708-5 も発行されている。ISO 14708-5:2010 年版では、消去法により対象機器が定められていたが、技術革新に伴い、補助人工心臓 (VAD), 全置換型人工心臓 (TAH), 左右両心植え込み型 VAD (BiVAD), Percutaneous assist devices, Paediatric assist devise を対象とする 2020 年版が作成された。当時、インペラについては VAD として使用される可能性がなく、話題に挙がらなかった。

(2) 耐久性試験, 動物試験, 臨床試験

現行の評価指標には具体的な数字が記載されているが、ISO14708-5 では「信頼性、確度及び使用期間については申請者が定義すること」とされている。動物試験についても同様であり、当該 ISO では「安全性及び有効性が確認できる適切な匹数と期間を申請者が定義する」ことを求めている。臨床評価については、「一般的な要求事項を定めた ISO 14155 を参照する」と記載されており、人工心臓に特化した臨床評価項目は明記されていない。

(3) ISO 14708-5: 2020 の改定ポイント

主要な変更点は下記のとおりである。

- ・ 各国コメントに基づいた ISO 事務局からの要請により、ハザード・リスク分析に関する項目を大幅に追加した。
- ・ ヒューマンファクターに関する項目を追加し、患者及び介護者、内科医、並びに外科医の3グループを対象としたシナリオに応じた解析を追記した。
- ・ 動物試験の記録及び電磁気試験に関する項目を追加した。

個別試験法に関する主な変更点は以下のとおりである。

- ・ 「溶血試験」を単体ポンプの絶対評価から、複数ポンプの相対評価に改めることになったが、引用された ASTM 規格では流量が指定されていないことから、ISO 規格では試験回路毎に流量を調整して一致させることとした。
- ・ 流体力学評価については、数値解析が使用可能な技術として認められたが、流れの剥離を確認する上では不適であるため、可視化実験に関する記述の削除は見送った。
- ・ 電線の評価に関する *in vitro* 試験については、断線等に起因した過去の事例を踏まえて、動的疲労試験が追加された。

講演終了後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 殆どの人工心臓が規格の対象となっていることから、耐久性試験において一律な評価期間を設定することが困難であることは理解できるが、種類毎に設定すべき期間について暗黙の了解等は存在するか。
 - 存在しない。関係者全員が合意可能な内容とするため、信頼性、確度及び評価期間は具体的に設定せず、申請者が各々を規定することとした。過去、1年間の耐久性試験結果に基づいて承認申請したところ、1年以上を経過し、耐久限界に達してしまった事例もあるため、ISO 14708-5 では記載すべき事項と形式例のみを申請者に提示している。各々の規定値については、実際の申請時に製品特性に応じて詳細に議論されていると思われる。
- ・ 製品に応じて必要な耐久性試験の数や期間、あるいは患者数等に加え、信頼度及び確度が規定されていると考えられるが、海外の規制当局からその情報入手は可能か。
 - FDA が公開している場合は、検索により入手できる。審査や相談時に周辺状況を把握する必要がある場合は、関係文書を適宜確認している。
- ・ 可視化実験には、どのような方法があるか。
 - 2010年当時は、透明な模型内に粒子を含む液体を流し、高速ビデオ等で追跡する方法を提案した。2020年度版では「実寸の模型を用いて何らかの方法で流れを計測すること」と記載されている。コンピュータシミュレーションによる数値解析も可視化の一種であるが、乱流が発生する箇所への解析については信頼性に劣るため、実際に流れを計測する実験に関する記載を残すこととなった。
- ・ 臨床評価は ISO 14155 を参照することになっているが、当該 ISO には具体的な規定が記載されているのか。
 - ISO 14155 は医療機器に対する治験の考え方を示した国際規格である。包括的な治験ガイダンスであるため、具体的な規定値等は記載されていない。当該規格は、本邦の GCP 省令と齟齬がないように国際整合されている。

- ・ 人工心臓に係る各国の承認条件は統一されていないため、基準値等を実情に合わせて設定する際、当該 ISO 規格をテンプレートとして活用することを想定していると思われる。評価指標も同じ方向で改定すべきか。
 - ISO 規格は企業の営利も絡むため、今後対象となり得る自社製品に利するよう改定される現状がある。夢物語のような未来のことは想定していない。評価指標の改定においても具体的な製品を想定して議論を進めるのが良いと思われるが、直近に承認申請される対象製品があるか疑問である。
- ・ 数値解析は「正当化されない限り、設計段階及び相対的な性能評価に限定すべき」と記載されているため、流体力学評価法として真に認められたか疑義がある。
 - 本来は削除すべき記載であるが、編集ミスで残ってしまったと思われる。

5-3. 話題提供講演「植え込み型補助人工心臓の承認審査」

DT 適用も踏まえて承認された Heartmate 3 を実例として、伊藤氏から植え込み型補助人工心臓の承認審査のポイントが紹介された。概要は以下のとおりである。

(1) 評価指標の活用状況

これまでに審査した多くの VAD については、評価指標に記載されている症例数や実施期間を踏まえた臨床評価の実施を要求している。例えば、海外で承認された VAD の場合、国内治験 6 例、本邦発の EVAHEART については Pivotal 試験 15 例の実施を依頼した。エンドポイント観察期間についても同様であり、BTT は 6 ヶ月、DT では 12 ヶ月の臨床評価の実施を依頼した。

(2) これまでの臨床評価状況 (BTT)

BTT を目的として承認された本邦発の植込み型 VAD は EVAHEART と DuraHeart である。後者については、欧州で実施された Pivotal 試験に加えて、国内医療環境への適合性確認を目的として最小例 (6 例) の国内治験が実施されている。当時主流であった Novacor, HeartMateXVE の INTERMACS データと比較して非劣性が確認されたため、これらの成績を受け入れた。

HeartMate II 及び Jarvik2000 については、承認申請時に海外 Pivotal 試験成績が添付されてきたが、DuraHeart と同様に国内医療環境への適合性確認を目的として国内治験 6 例が実施された。比較対照には、当時使用されていた EVAHEART, DuraHeart の臨床データが用いられた。

直近で承認された HVAD でも、先行品と同様に国内医療環境への適合性確認を実施したが、INTERMACS データを用いた傾向スコアマッチングにより比較可能な単群試験 (140 例) として実施された Pivotal 試験の結果を受け入れている。HVAD は、後述する HeartMate3 同様、同じ仕組みで動作する EVAHEART 等の再審査期間が終了していたため、改良医療機器として承認され、使用成績調査及び PMS は設定されていない。

(3) これまでの臨床評価状況 (HeartMate3)

HeartMate3 については、DT 適用を含めた承認を見据えた試験を予め設定していたため、広範囲の対象患者を組み入れた上で、当時米国で使用されていた HeartMateII を対照としたランダム化比較試験により治験が実施された。主要有効性評価項目としては、単なる生存でなく、脳卒中、ポンプ交換のための再手術を生じない移植・回復離脱までの生存又は 6 ヶ月生存が設定された。

臨床試験である MOMENTUM3 では、適用の別なく患者が組み入れられた。最初にショートタ

ームコホートとして6ヶ月主要評価による試験を行い、ショートタームコホートの患者を延長しつつ、新たな症例を組み込んだロングタームコホート試験が実施された。本邦の場合、前者はBTT、後者はDTを目的とした試験結果として審査を行った。主要有効性評価項目は前述のとおりであるが、DT患者も含めた試験では、HeartMateIIと比較して良好な結果が得られていた。また、従来は国内医療環境への適合性評価を目的として国内治験の実施を要求していたが、同じ動作機構を有するEVAHEART等の導入後の臨床経験から医療環境の違いによる影響は無視し得ることが推察された。また、対照としたHeartMateIIのJ-MACSデータとINTERMACSデータとの比較検証結果には差異が認められず、海外治験データから国内成績が類推できることを考慮し、国内治験を行うことなくMOMENTUM3の試験結果を受け入れ、BTT適用での使用を承認した。

DT適用の臨床評価パッケージでは、ロングタームコホートの試験結果に加え、参考資料として提出されたHeartMateVEを用いたREMATCH試験成績と米国におけるHeartMateIIのDT適用承認時の治験結果が用いられた。米国におけるHeartMateIIのDT適用に係るエビデンスにはREMATCH試験結果が用いられたが、HeartMate3の本邦におけるDT適用については国内医療環境への適合性や社会的影響を考慮して国内治験の実施を求め、10例の単群DT治験の結果も踏まえて承認した。その際、既にBTT適用で使用されていた当該製品の実績も考慮している。

臨床評価における主な論点は、海外で取得された治験結果の国内外挿性と有効性・安全性であり、前者については上記パッケージで受け入れられた。安全性・有効性についても、DT適用患者に対する有効な既存療法がないことを踏まえ、特に大きな懸念はないと考えられたが、治験による検討が困難な長期使用に伴って発生する合併症に係る評価が課題となった。加えて、補助人工心臓を使用して終末期を迎える患者に対する倫理的な懸念が避けられない問題も未だに存在する。今後の展開のため、市販後調査、レジストリーへの参加、DT実施基準の策定、患者管理体制の構築、適正使用の確保に関する観点から、関連学会の協力を得て市販後の安全な導入体制を構築した。

VADの長期耐久性について、現行の評価指標では6ヶ月以上の試験を推奨し、そのまま2年以上継続して実施すると記載されているが、これまでは2年間の試験結果で受け入れてきた。HeartMate3のDT申請時には、申請者が信頼性寿命を5年で設定して評価していたところ、市販前に実施する評価の限界も考慮し、市販後も継続的に実施することを条件として承認した。

(4) 評価指標の改定に向けた問題提起

過去の審査経験から、改定時に考慮すべき事項として以下が挙げられる。

- ・国内治験の実施要否：要否を判断する際の留意点について十分検討する余地がある。一方、懸念事項の多いDT適用等の場合は治験の実施が求められると考えられることから、国際共同治験への参加も含めて整理する必要があると思われる。
- ・Pivotal試験：従来とは異なる視点の評価や試験設定が行われていることを踏まえ、試験の枠組みや主要評価項目を整理することが求められる。
- ・レジストリーの更なる利活用：市販後安全対策のほか、臨床試験の対照群や海外で取得されたPivotal試験結果の国内外挿性、既承認品との比較考察のために、J-MACSを積極的に活用することを追記してはどうか。

講演終了後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・企業側が血液ポンプの信頼性寿命を5年と設定したのか。

- ▶ 理解のとおりである。BTT 適用としての申請段階で既に 5 年評価が実施されている。
- ▶ 治験時に 2 年動作していた製品の割合は 76 % であることから、全ての試験対象製品が 5 年動作するとは考えられない。一般的に 5 年以上のライフサイクルを保証している部品は存在せず、一定期間後の交換を想定して作られている。仮に 5 年の動作継続期間を求める場合、安全率を見越して 10 年程度の試験を実施する必要がある。長期耐久性が期待される製品であっても、可能な範囲で評価期間を設定しないと患者に届かなくなることには注意が必要である。
- ▶ 現行の評価指標を作成した時にも同様の議論があった。当時は、臨床適用に踏み切る必要性と、改良に係る検討を常に行う必要性のバランスを考慮して評価期間を設定したが、状況も異なってきているため、現状に即した内容について検討したい。
- ▶ ポンプ以外の機械的耐久性は向上していない。臨床現場の要望と技術的な限界のバランスを考慮して評価しないと臨床的意義が乏しくなる。これまでの知見に基づいて内容を補強する方向で評価指標を改定することを希望する。
- ▶ 過去の議論も考慮し、現時点でも 2 年間の使用が保証できる製品であることを希望する。一方、臨床と工学の立場は切り分けて議論すべきである。評価指標発出時から 10 年経過したことをもって長期使用に耐えるポンプが開発できるとの単純な発想は避けるべきである。
- ▶ HeartMate3 が DT 適用の承認を得る際、耐久性については BTT 適用として一定の実績があった。国内使用環境での生存期間も考慮して信頼性寿命を 5 年と設定することになったが、BTT にも一様に適用する考え方ではないと理解して良いか。
- ▶ 理解のとおりである。DT 適用に関しても審査側が年数を設定したわけではなく、一定程度確認可能な期間として企業側と合意した。
- ・ 今後、BTT 適用として承認された製品の症例数の集積をもって DT に適用拡大する展開が想定される。HeartMate3 では、国内医療環境への適合性は既に BTT 適用により証明されており、その結果として DT 適用が進むことで蓄積されたレジストリーデータから人種差等による要因も問題ないと判断できたため、国内治験の実施を要求しなかったと理解した。その論理を進めていくと、DT 適用を目的とした治験は不要になる等、大きく変化するのではないか。
- ▶ 既存の BTT 適用製品と新規開発品とで DT 評価のあり方が異なる可能性があるため、治験が不要になるとは言い切れない。BTT 適用で承認を得た製品を DT に適用拡大する場合でも、基本的には Pivotal 試験が必要であり、その評価結果を考慮した上で国内治験の実施要否を判断することになると思われる。

5-4. 総合討論

(1) 評価指標の対象範囲について

評価指標の改定にあたり、対象範囲に関する WG 全体の意見を包括して合意形成するための議論が行われた。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 改定にあたり、TAH や小児用 VAD も対象とした包括的な評価指標として取りまとめるべきとの意見もあるが、具体的な指標や目安の提示が困難になり、単なる申請用テンプレートとなってしまう。現行の評価指標と同様に植え込み型 LVAD に限定した文書として改定すべきか。

- ▶ 小児用 VAD を対象に含める場合、小型化に必要な技術的論点が重要となる。TAH については未解決事項であるポンプへのガス誘導方法が主要な論点となる。臨床の立場からは、長期使用を念頭に置きつつ、LVAD の BTT 適用と DT 適用における評価の差異を今の時代と整合させることが最も現実的と思われる。
- ▶ 体内植え込み型アシストデバイスに限定するのも良いと思われる。米国の企業は左心・右心両方のバランス制御を図る装置の開発を進めている。成績も良好であり、将来的に本邦にも承認申請される可能性がある。評価指標は開発者にとっても道標となるため、新たに上市される製品も考慮して、適切な項目を追加して将来の対象拡大が可能となる改定が望ましい。
- ▶ 臨床の立場から見ると、従来の植え込み型 VAD、小児用 VAD、TAH には必要となる技術的レベルに格段の差がある。段階的に対象を拡大できる形に整理できれば理想的であるが、評価指標に包括的に取り込むことには無理がある。例えば、個別事項については別添を活用する等、全ての VAD を包括できる構成としてはどうか。
- ▶ 対象を VAD 全般に広げることには同意する。使用するポンプや主な動作機構の評価に要求される基本的事項については統一した項目を設定できるため、本文中に記載し、個別製品に求められる追加項目は注釈等にまとめる形で評価指標を改定してはどうか。特に、治験では製品に応じて考慮すべき事項が異なるため、今後、検討が必要と考える。
- ▶ 非臨床評価については共通点が多いが、ポンプ機構や流れの種類に応じて評価すべき事項が全く異なるため、連続流ポンプを利用したシングルチェンバーの VAD に対象を限定する選択肢もある。一方、臨床評価においては、対象疾患や除外条件が大きく異なる可能性があるため、包括的に取り扱うことは難しい。全体のコンセプトを構築した上で、非臨床では従来の審査で評価されてきた項目を踏襲し、臨床部分を別立てとする形で改訂を進めてはどうか。
- ▶ 同意する。臨床的には範囲を拡大すると收拾がつかなくなるため、植え込み型 LVAD を主な対象として改訂を進めるのが良い。
- ▶ 非臨床評価を工学的に見た場合、対象範囲にかかわらず、包括的な評価項目を設定することは可能と考える。

これらの討議の結果、改定する評価指標の対象として、以下の同意が得られた。

- ・ 基本的に連続流の植え込み型 VAD とする。
- ・ 非臨床評価部分では、小児用を含めた全ての VAD を対象とした留意事項を取りまとめる。
- ・ 臨床評価部分は、成人用の連続流植え込み型 VAD を対象として取りまとめる。
- ・ 時間的に猶予される場合、その他の VAD の臨床評価を対象とした別添の作成についても検討するが、可否については今後改めて検討する。

VAD の DT 適用に伴い在宅療養が長期化することが予想される。現行の評価指標では内容的に不足している可能性があるため、関連箇所の改定について討議した。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 「在宅治療安全管理基準」を追記すれば良いと理解した。関係学会等のメンバーから成る「植え込み型人工心臓に係る体制等の要件策定委員会」と「補助人工心臓治療関連学会協議会」が作成した基準が日本臨床補助人工心臓研究会（JACVAS）のホームページ上で 2010 年か

ら公開されてきた。HeartMate3 の BTT 適用時の審査では当該基準が参照されたと理解している。今回 2021 年 3 月に HeartMate3 の DT 適用を踏まえて「補助人工心臓治療関連学会協議会」の DT 部会において議論し修正した直後である。修正後の基準は「補助人工心臓治療関連学会協議会」のホームページに掲載しており、長期在宅安全基準としてそのまま使用すれば良いと考える。在宅時のリスクマネジメントが日常生活や旅行時の注意事項であれば議論は完了しており、修正後基準の Q&A に記載済みである。評価指標の改定にあたっては、当該基準を適宜参照することを記載すれば良い。

- ▶ BTT 適用時と DT 適用時とは活動範囲や時間が異なる。製品に生じ得るリスクが異なることが懸念されることから、適用に応じてリスク回避の手段を機械的に講じることはできないか。
- ▶ その区別には根本的に無理がある。米国では、BTT 適用と DT 適用を区別せずに臨床試験を行っており、2 年程度では同等の成績が得られている。それ以上の使用期間に係るリスクマネジメントを要求することは、予測不可能な事象の想定を要求することと同義である。
- ▶ 同意する。技術的に可能なら、BTT 適用の段階で組み込んでいる。
- ▶ 現状では、HeartMate3 に搭載されているセーフティ機能が最高レベルと考える。それ以上の要求は現実的ではない。
- ▶ 企業側で承認前から耐久性試験を継続的に行い、その長期成績から得られた不具合情報を関係者で共有して対応方針を予め検討するシステムは必要ないか。
- ▶ 工学的な立場から言えば、個々の製品に 5 年動作を保証することは不可能である。5 年動作を保証する場合、5 年間破損せずに機能する部品を用いて製品を構築することが前提になるが、そのような部品は存在しない。生命に直結する製品であるため、使用により得られるベネフィットとリスクを十分に理解した上で、臨床使用の可否を決めることになる。臨床で発生した不具合に関する情報は PMDA が収集しているため、それに基づいた改良を要求することは現状でも可能である。
- ▶ 例えば、バッテリー 3 個の装備や不具合発生時に自動的に切り替わる予備コンピュータの搭載を要求する等、現実には不可能な事項を提案しても良いのか。
- ▶ 各論の議論には限度がないため、長期使用中に生じ得る機械的不具合に対処するための機構を組み込むことを記載すれば良いのではないか。
- ▶ 機械の信頼性や耐久性については、現行の評価指標に記載されていない。改訂にあたり、当該項目を追記することにより大部分は解決すると考えられる。

以上の討議を踏まえ、第 1 回会議時に決定した分担のとおり、作業を継続することが再確認された。事前に提出されたコメントの更新や追加等がある場合は、事務局に連絡することとした。ISO 規格との差分解析と非臨床評価部分の更新作業は統合して行うこととし、別途 Web 会議等を開催して方向性を調整することとした。

(補足事項) 会議後、座長と事務局との間で作業内容を確認した結果、長期使用患者に対する留意事項については、「在宅治療安全管理基準」を踏まえて事務局が文案を作成し、担当者に査読を依頼することとした。

5-5. その他（次回の会議日程）

今後の会議は事前の日程調整に従って以下の要領で開催することが確認された。また、第3回会議では巽英介氏（国立循環器病研究センター）を招聘し、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の成果に関する情報提供を受けることが確認された。

今後の予定

・第3回会議（10/11）、第4回会議（12/3）、第5回会議（1/13）

時間：午後5-8時 場所：オフィス東京 T3 会議室

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム） 審査ワーキンググループ（WG）
令和3年度第3回会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成年月日：令和3年11月8日

1. 開催日時 2021年10月11日（月曜） 17:00～20:00

2. 開催場所 オフィス東京 T3 会議室（Web 併催）
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者（敬称略）

審査WG座長：小野 稔（東京大学附属病院）

委員：岩崎清隆（早稲田大学）、絹川弘一郎*（富山大学）、白石泰之*（東北大学）、戸田
宏一*（大阪大学）、中谷武嗣*（牧病院）、増澤 徹*（茨城大学）

厚生労働省：関野秀人、立野陽子、村上まどか、安増孝太、前原諒一

総合機構：望月修一*、伊藤拓哉*、坂本和歌子*、郭 宜*、熊谷康顕 *

オブザーバ：鎮西清行（産業技術総合研究所）、西田正浩*（産業技術総合研究所）、小坂 亮*（産
業技術総合研究所）、新木和孝*（日本医療研究開発機構）、峯田浩司*（日本医療研
究開発機構）、河野 健*（日本医療研究開発機構）、近藤昌夫（大阪大学）

審査WG事務局：齋島由二、中岡竜介、植松美幸

招聘講演者：巽英介*（国立循環器病研究センター）

* Web 参加

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：令和3年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業体内埋め込み型能動型
機器（高機能人工心臓システム） 審査WG第2回会議議事概要案

資料4：話題提供資料

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業成果物「次世代型高機能人工
心臓の臨床評価のための評価指標(医薬機発第 0404002 号)の現状から見た留意点につ
いて」の概要

資料5：革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業国立循環器病研究センター
平成28年度成果物「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標
(医薬機発第 0404002 号にて公表) に関する現状からみた留意点について」

資料6：評価指標に対する委員コメント

資料7：「次世代医療機器評価指標の公表について」（平成20年4月4日付け薬食機発040402号
通知）別添1「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」委員等コメント
部分マーク版（青色：委員、黄色：革新的事業、緑色：両者）

<会場閲覧限定>

参考資料 1 : Heartmate3 審査報告書

(URL: https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210115001/navi.html)

参考資料 2 : Interventional procedures guidance entitled “Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation”, published by UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on 27 March 2015.

参考資料 3 : ISO 14708-1:2014 “Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer” (著作権の関係上、画面共有のみ)

参考資料 4 : ISO 14708-5:2020 “Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 5: Circulatory support devices” (著作権の関係上、画面共有のみ)

参考資料 (未配布) : 平成 17 年度、18 年度体内埋め込み型能動型機器 (高機能人工心臓システム) 審査 WG 報告書 (<https://dmd.nihs.go.jp/jisedai/heart/index.html>)

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長挨拶後、事務局より初回出席となる関野氏、村上氏、安増氏が紹介された。配布資料の確認後、第 2 回会議議事概要 (案) の内容を確認し、第 3 回会議終了後 1 週間をもって確定することとした。

5-2. 話題提供講演：革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業成果物「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標(医薬機発第 0404002 号)の現状から見た留意点について」

巽英介氏を招聘し、国立循環器病研究センターが推進した「革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業」の成果に関する情報提供を受けた。概要は以下のとおりである。

(1) 前回の次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業及び医療機器開発ガイドライン(体内埋込型能動型機器) 活動 (2005～2007 年度)

- ・ 当時は、革新的な技術を有する次世代型医療機器の研究開発、評価、薬事承認、保険適用、社会経済等の基準が相互に連動していない状況であった。しかし、次世代型医療機器については研究開発と薬事承認に共通する評価軸を作成することにより、双方のプロセスの迅速化を図るニーズが存在したため、その実現を目的として厚生労働省と経済産業省との合同事業が開始された。
- ・ 体内埋込型能動型機器については、日本人工臓器学会と日本胸部外科学会の協力の下に活動した。
- ・ 審査 WG が作成した評価指標は時代に合わせて改訂する必要性について記載されていることから、革新的事業における改訂提言や、今回の審査 WG の再開につながっていると理解している。
- ・ 開発 WG が作成した開発ガイドラインは、製品化を担う企業の視点を踏まえて、耐久性試験と動物試験について詳細な項目を定めた点に特徴がある。耐久性試験における信頼性で

は、試験台数とエラー数について具体的な数値を示したことが開発を進める上の一助となったと思われる。

- ・ 審査 WG における評価指標については、作成過程を再確認できるように論文化し、Journal of Artificial Organs に報告した。
- ・ 当時の審査 WG において作成された評価指標案は、今回の改訂対象となる平成 20 年 4 月 4 日付け薬食機発第 0404002 号「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」として発出された。
- ・ 開発ガイドライン及び評価指標の活用事例としては、EVAHEART, DuraHeart, HeartMate II, Jarvik 2000, HVAD, HeartMate 3 等の薬事承認が挙げられる。

(2) 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業におけるガイドライン策定（2012～2016 年度）

- ・ 中長期 ECMO 及び連続流型 VAD システムのオフラベル使用と、今回討議対象となっている評価指標の見直しに関する提言の作成について検討した。
- ・ 企業メンバー、PMDA オブザーバーも含めた「次世代型補助循環システムの評価方法 WG」を設立して総計約 20 回の会議を開催し、各事案について討議した。
- ・ 革新的事業において策定したガイドライン案は、令和 3 年 3 月 26 日付け薬生機審発 0326 第 1 号「中長期間呼吸／循環補助（ECMO/PCPS）システムの評価ガイドライン」及び「体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン」として発出された。
- ・ これらのガイドラインの活用事例としては、バイオフィロート補助人工心臓セット HC の薬事承認（同 3 月 29 日）、保険適用（同 8 月 31 日）が挙げられる。

1) 中長期呼吸／循環補助（ECMO/PCPS）システム評価ガイドライン

- ・ ECMO/PCPS は構成機器毎に承認されているが、臨床上の必要に応じて多くの症例に対して承認された使用期間を超えて長期に適用されている（オフラベル使用）。
- ・ 動物実験では、最短 3 日間で血栓形成が生じる等の結果が得られているが、臨床的には有害事象として判明するまでに時間を要する。
- ・ 医療従事者、患者、研究開発者・企業、並びに行政にとって、それぞれに抱えるリスクや課題があるため、標榜する使用期間、システムとしての評価、必要な評価試験について議論を重ねて最終案を取りまとめた。

2) 次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標（薬食機発第 0404002 号）に関する現状からみた留意点について

当時、WG において挙げられたコメントは以下のとおりである。

<2 項：本評価指標の対象>

- ・ VAD と TAH の区別を明確化し、混在を避ける。
- ・ TAH の評価指標は、必要に応じて別途作成する。
- ・ LVAD のみでなく、RVAD も考慮した内容とするべきである。

<4/(1)項：基本的事項>

- ・ 使用方法の「目標」を明確化するべきである。
- ・ 影響の可能性について検討すべき事項は項目リストの形式に変更し、J-MACS に沿って項目

を増やしてはどうか。

<4/(2) 項：非臨床試験 / In vitro 評価>

- ・ 判定基準がない項目を除外してはどうか。
- ・ 「信頼性」の用語が定義されていない状態で様々な形で使用されているため、再整理した方がよい。
- ・ 流量、回転数のいずれを制御するか、明確化すべきである。
- ・ ケーブルの耐久性に関する考え方を記載するとよい。
- ・ 溶血特性はポンプ側の評価項目にするとよい。
- ・ 耐衝撃性を追加すべきである。

<4/(2) 項：非臨床試験 / In vivo 評価>

- ・ GLP 準拠で信頼性調査に耐え得る資料であれば自ずと満たされるため、細かい項目立ては不要と思われる。
- ・ TAH の左右バランスを想定して記載されている項目は、VAD の評価において不要と考えられる。
- ・ 各要素の解剖学的適合性と設計条件の関係は個体差に依存するため、評価が困難であると思われる。

<4/(3) 項：臨床試験（治験）の要件>

- ・ 使用目的と適応条件に関しては、JACVAS が提示した内容に修正した方がよいと思われる。

<参考 2：動物実験の例数と期間>

- ・ 調査も含めて、現状に即したアップデートが必要である。
- ・ どのデバイスでも例数と期間を共通して記載する妥当性について考える必要がある。

<参考 3：在宅治療プログラム>

- ・ 相応の時間が経過しているため、アンケート結果は見直すべきである。（注：通知には未記載）

<参考 4：治験の症例数と期間>

- ・ 様々なケースが考えられるため、症例数を一律に決めることは困難と思われる。

<参考 5：治験の施設>

- ・ JACVAS の記載を引用すればよいと考えられる。

<参考 6：最終評価（有用性の評価）>

- ・ QOL 評価の指標として SF-36[®]が挙げられているが、民間の指標であることから使用しない方がよいと考えられる。

<Annex F>（注：通知には未記載）

- ・ DT については、2007 年（DT 開始前）の状況を反映した記載となっており、現状に合わせて改訂する必要がある。

講演終了後、質疑応答を行った。主な内容は以下のとおりである。

- ・ 評価指標の対象には LVAD, RVAD, TAH が含まれているが、その他に考慮すべき機器として小児用人工心臓がある。TAH は別に扱い、LVAD と RVAD は同様に考えるように提言されるに至った議論背景を教えて欲しい。
 - TAH は同所性に埋植するためハードルが高く、且つ日本で実施されていない。現在も TAH の開発は行われているが、特徴的な内容があるため一緒に扱うと理解し難くなる。

評価指標は、LVAD を基本とした内容にすべきである。小児用デバイスは、体重に比例した流量調整と血圧の確保について要求される耐久性や性能が成人用と異なることに留意すべきである。また、成長による影響等、医学的に考慮すべき項目が多い。LVAD, RVAD については、L-R バランスの能動制御が困難であり、評価項目としての記載が困難であることから、LVAD 中心の提言となった経緯がある。

- 経カテーテルの左心補助デバイス IMPELLA に関して議論されたか。
 - ▶ 特に議論していない。
 - ▶ IMPELLA は埋込型であるが、ベッドサイドに設置されるため議論の対象とならなかった。
 - ▶ カテーテルデバイスに関するガイドラインが必要な場合は議論すればよい。しかし、議論が発散し得るため、早急に対応すべき事項について取りまとめるべきである。
- 評価指標中、非臨床試験 (in vitro/in vivo 評価) の項目は開発側と重複している。審査及び開発 WG の双方に参画した立場から、当該重複に関するコメントはあるか。
 - ▶ 2005 年当時は、VAD に関する研究開発、審査、保険収載、社会経済の評価軸が連動していなかったため、共通認識を持つことが重要であると考えていた。共通化可能な部分は双方に記載があってもよいと考える。
 - ▶ 審査及び開発 WG の合同会議で双方のメンバーから意見を収集し、実際に臨床で使用する際に要求される安全性及び有効性の評価に必要な項目を合同で取りまとめたと考えてよい。
 - ▶ 開発時に確認すべき事項は審査で評価すべき事項と必ずしも一致しないが、幅広い範囲を双方で充足した形で作成されたと理解してよい。
- 当時、統計的なデータが存在しない状況下で考え方を取りまとめたが、提言作成時に症例数の考え方の改訂について議論されたか。
 - ▶ 症例数の変更に関しても議論されたが、様々な条件に左右されるため、一律な規定ではなく専門的な統計学的アプローチにより症例数を決定すべきとした。非臨床試験で得られたデータに応じて、臨床試験に必要な症例数は異なる。
 - ▶ ガイドラインでは症例数を決定することなく、品目毎に現状のエビデンスを踏まえて統計学的データに基づき科学的に決めるよう提言することになった。
 - ▶ 基本的な考え方は当時の WG 活動時と同様であると理解してよいか。
 - ▶ その理解で差し支えない。ただし、当時の社会的情勢では、開発及び審査の目安となる数値を提示することが重要であった。
- Weibull 分析が紹介されたが、Reliability と Confidence level の表について、異なるデバイスではどのように考えるか。
 - ▶ Reliability と Confidence level を設定するとテストナンバーとディーラーナンバーが決まるため理解し易かった。パーセンテージについては国際ハーモナイゼーションを考慮し、ASAIO-STS 等のデータに準じて決定したと記憶している。臨床的に求めるべき数値に関して、個人的には特に根拠を持ち合わせていない。動物実験の症例数、期間については妥当であると考えている。
 - ▶ 審査と開発を分けていたが、相互に情報交換した上でまとめられたと考えている。
 - ▶ 国際ハーモナイゼーションの観点は重要である。FDA の要求レベルを意識する必要がある。

5-3. 資料 5 に基づいた評価指標の留意点に関する確認作業

- TAH については、前回会議において合意したとおり、対象外とする。非臨床試験部分では小児用 VAD も対象として取り扱い、臨床試験部分は LVAD に留めることにより、指摘された対象の曖昧さは解消すると考えている。
 - ▶ 将来に備えて、小児用 VAD については迅速な対応を可能とするための補足記載があるとよい。
 - ▶ 次回改定に備えて、Annex に記載する選択肢もある。
- 表現が曖昧な部分や項目立ての見直しについては、ISO との差分解析等を経て取捨選択の上、再構築する方針である。また、留意点として提示された項目の一部は委員コメントと重複しているため、審査 WG で修正に向けて議論する。
- 将来の技術発展に備えて、エネルギー伝送等に関する評価項目があるとよい。
 - ▶ エネルギー伝送については、現在作成中の開発ガイドラインを参照することも検討する。
- 非臨床試験の項目を検討するためには、工学系委員の人数が足りないと思われる。場合によっては、違うスキームで議論を進める等の対応が必要ではないか。
 - ▶ 国際標準を参考にするとよい。
 - ▶ FDA は ISO 規格をガイダンスとして使用しており、規定すべき数値等は企業と相談した上で決定している。現在、事務局側で評価指標、開発ガイドライン及び ISO 14708-5 の差分解析を行っている。今後、白石委員の協力を得て、評価項目を抽出する。なお、具体的な評価方法は評価指標に記載しない。
 - ▶ 評価項目の妥当性を判断するため、工学系委員の増員が必要と考える。可能であれば、開発 WG も立ち上げて欲しい。
 - ▶ 評価指標改訂案の内容については、連携学会の協力を得て、新たな評価項目の妥当性を確認したいと考えている。利益相反上、企業所属者を審査 WG 委員として招聘することは難しいため、開発 WG と連携することも考える。
- DT 及び在宅治療プログラムについては、本文内に記載する修正案を事務局が提案する。委員コメントを踏まえて、その他の「参考」部分のアップデートも必要と判断しており、留意点として指摘された箇所の大半を改訂する予定である。審査 WG において作成する改訂案は西中委員経由で巽氏にも回覧し、査読を依頼したい。
- FDA ではヒューマンファクターエンジニアリングが求められている。革新的事業の WG では取り上げなかったが、評価指標改訂案への記載について検討することを推奨する。
 - ▶ ヒューマンファクターが ISO 規格に記載されていることは差分解析を通じて確認済みである。評価項目として記載する要否については、審査 WG において議論する。
 - ▶ 在宅使用にあたり、ユーザビリティを考慮した設計が重要となると思われる。日本の審査では安全性の一部として考えることになるが、個別書類の提出は求められていない。
 - ▶ ヒューマンファクターエンジニアリングについては、日本人工臓器学会の学会誌「人工臓器」のレギュラトリーサイエンス特集に掲載された総説があり、改訂作業の参考になるとと思われる。

5-4. 総合討論

(1) 非臨床試験項目の見直し（たたき台の作成について）

- 非臨床試験については、ISO 規格に基づいて評価項目を設定する。白石委員が差分解析を開

始しており、事務局も協力して見直し作業を進める。

- ・ 耐久性については、巽氏の講演において紹介されたとおり、現在の記載内容でも基本的に問題ないとの意見もあるが、審査 WG で改めて調査した上で、見直しの要否について議論したい。その他の項目も含め、作業担当を以下の委員に依頼したい。

- ISO 規格との差分解析と評価項目の抽出：白石委員

- 耐久性評価部分の改訂に向けた原案作成：岩崎委員

- 動物試験に関する項目の見直し：西中委員

各委員が作成したたたき台等については、事務局が順次整理した上で、増澤委員に事前査読を依頼するが、原則、審査 WG 会議において精査する形で進めることとする。

- 非臨床試験については、「ISO 規格に準拠すること」の一文のみ記載すればよいと考える。

- 評価指標のユーザは審査担当者であるが、通知として発出された後は企業側でも活用される。必要最低限のポイントは記載した方がよいと考えている。

(2) 在宅治療プログラムについて

- ・ 「参考」から本文中に移動させる。事務局提案に基づき、「臨床試験」に係る項目の後に以下の文章を別項として記載することが了承された。

(4) 治療管理プログラム

最新の「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」、並びに「植込型補助人工心臓 DT 実施基準」を参考に治療管理プログラムを作成し、適切な在宅治療安全管理を実施すること。

(3) 治験の症例数について

- ・ 日本の企業が開発した新規デバイスに係る First-in-Human の評価と、海外で治験が行われたデバイスを日本の環境下で使用する場合とでは、考え方が異なると思われる。

- 治験の症例数に関する考え方を記載するとよい。海外治験で十分な信頼性が保証されており、日本の医療環境での使用にあたり問題ないと判断される製品については国内治験の実施を不要としてもよいと考える。一方、一定の臨床経験において良好な成績が報告されていても国内医療環境における使用時の成績が不明と判断される場合は、従来どおり、6 症例の Feasibility study を維持してよいと思われる。

- 座長の意見に同意する。これまでの慣習を考慮すると症例数の変更は難しい。First-in-Human の場合も同様で、従来の症例数を変更するに足る妥当な資料が現時点で存在しないため、現状を維持する方向で検討してはどうか。

- 基本的には座長の意見に同意する。欧米での臨床使用経験において適切な成績が得られており、且つ基本的なシステムに変更がない場合は、国内治験の実施を不要としてよいと思われる。一方、Jarvik のように海外において臨床成績が示されていた製品でも、日本に存在していなかったシステムを利用した機器であれば、6 症例の Feasibility study を求めるべきであると考えられる。First-in-Human となる新規機器については、EVAHEART の事例を踏襲し、15-16 症例の治験を実施する必要があると考える。DT は単に機器のコンセプトと考えられる。日本では既に 2 機種について DT コンセプトの確認が実証されていることを考慮すると、BTT で十分な成績が確認されている機器については、DT への適用拡大を目的とした治験の実施は不要と考える。

- Momentum3 は BTT と DT とを区別することなく治験を行った。日本は FDA の審査事例に従い、BTT と DT とを分けた経緯があるが、今後は Momentum3 の考え方に合わせて

治験を行ってもよいと思われる。在宅管理を考慮すると、BTTとDTとで異なる部分があるため、新設した「治療管理プログラム」の項目の記載に従い、各種基準を参照した上で在宅使用を考慮した治験を実施すればよいと考える。また、欧米発の機器のほか、臨床試験が進行している中国製のC-vadが導入される可能性もあることから、今後は欧米以外の国において取得された臨床試験結果の取り扱いについても検討する必要があると考える。

- ▶ 機種・機能が同一で、使用方法が異なる場合の考え方についても討議する必要性が生じる可能性がある。
- ▶ 中国で得られたデータは、欧米の臨床試験成績との同等性について疑義がある。
- ▶ GCP 調査において日本との同等性が確認できた場合は、受け入れることになっている。
- 評価指標の改訂にあたり、RVADについても議論するべきと思われるが、LVADと同様に考えてよいか。
 - ▶ RVADの臨床評価指標は存在しないが、考え方をAnnexとして取りまとめるのがよいと考える。それ以上の言及は難しいと思われる。
 - ▶ RVADに関する考え方は記載して欲しいが、承認された製品が各国ともに存在しないため、現時点では難しいと思われる。
 - ▶ 時間的に余裕があれば、臨床系委員の協力を得て、RVADに関する考え方をAnnexとして取りまとめたいと考えている。
- 臨床試験部分の改訂については、座長が原案を取りまとめることとし、その他の臨床系委員には引き続き必要に応じて追加コメントを依頼する。

5-5. その他

事務局から、今後の進め方について以下のとおりに説明された。

- 第4回会議では、評価指標案の項立てを開始する。
- 今回の会議で作成を依頼した各項目のたたき台は1ヶ月後を目処に提出し、事務局で討議用資料として整理する。
- 今後の会議は事前の日程調整結果に従って開催する。

第4回会議（12/3）、第5回会議（1/13）

時間：午後5-8時 場所：オフィス東京 T3 会議室（WebEx 併用）

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム） 審査ワーキンググループ（WG）
令和3年度第4回会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成月日：令和4年1月7日

1. 開催日時 2021年12月3日（金曜） 17:00～20:00

2. 開催場所 オフィス東京 T3 会議室（Web 併催）
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者（敬称略）

審査WG座長：小野 稔（東京大学附属病院）

委員：岩崎清隆（早稲田大学），絹川弘一郎*（富山大学），白石泰之*（東北大学），
戸田宏一*（大阪大学），中谷武嗣*（牧病院），西中知博*（国立循環器病研究センター研究所），増澤 徹*（茨城大学），築瀬正伸*（藤田医科大学）

厚生労働省：関野秀人，立野陽子，安増孝太，前原諒一

総合機構：伊藤拓哉*，坂本和歌子*，郭 宜*，熊谷康顕 *

オブザーバ：西田正浩*（産業技術総合研究所），小坂 亮*（産業技術総合研究所），交久瀬善隆*
（日本医療研究開発機構），河野 健*（日本医療研究開発機構），近藤昌夫（大阪大学）

審査WG事務局：薮島由二，中岡竜介，植松美幸

* Web 参加

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：令和3年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業体内埋め込み型能動型
機器（高機能人工心臓システム）審査WG第3回会議議事概要案

資料4：「次世代医療機器評価指標の公表について」（平成20年4月4日付け薬食機発040402号
通知）別添1「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」委員等コメント
部分マーク版（青色：委員、黄色：革新的事業、緑色：両者）

資料5：評価指標に対する委員コメント

資料6：臨床試験改訂案

資料7：評価指標、開発ガイドライン及びISO 14708-5の差分解析表

資料8：動物試験改訂案

資料9：信頼性（耐久性試験）改訂案（当日配布）

<会場閲覧限定>

参考資料1：Heartmate3 審査報告書

（URL: https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210115001/navi.html）

参考資料 2 : Interventional procedures guidance entitled “Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation”, published by UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on 27 March 2015.

参考資料 3 : ISO 14708-1:2014 “Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer” (著作権の関係上、画面共有のみ)

参考資料 4 : ISO 14708-5:2020 “Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 5: Circulatory support devices” (著作権の関係上、画面共有のみ)

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長挨拶後、配布資料及び第 3 回会議議事概要(案)の内容を確認した。後者については修正に係る追加コメントがなければ、第 4 回会議終了後 1 週間をもって確定することとなった。

5-2. 総合討論

5-2-1. 在宅治療プログラムについて

在宅治療プログラムについては「参考」から本文に移動させて以下の文章を追記することが再確認された。

4(4) 治療管理プログラム

最新の「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」(日本循環器学会／日本心臓血管外科学会／日本胸部外科学会／日本血管外科学会合同ガイドライン)、並びに「植込型補助人工心臓 DT 実施基準」(補助人工心臓関連学会協議会)を参考に治療管理プログラムを作成し、適切な在宅治療安全管理を実施すること。

再確認時における主な質疑応答は以下のとおりである。

- ・ 当該資料の評価指標案への追加は不要である。ウェブサイトから情報を入手できるため、URL の記述のみで良いと考える。
 - URL は学会の都合で変更され得るため、変更され難い公的機関の URL を記載することを推奨する。
 - 事務局(国立医薬品食品衛生研究所医療機器部)のサーバにガイドライン等のコピーをアップロードすることも可能である。
 - 学術団体が文書のコピーを外部へ提供することは難しいと思われる。
 - 国衛研医療機器部ホームページへ文書の掲載について学会側と交渉する。掲載が困難な場合は他の手段を検討する。

5-2-2. 調査研究報告

(1) 臨床試験部分の改訂案について

資料 6 に従って、小野座長から臨床試験部分の改訂案が紹介された後、WG 全体で討議した。主な内容は以下のとおりである。

3-2-3. 使用目的と適応条件

- 原則、LVAD を対象とし、BTT と DT を明確に区別しない記載とする。
- 薬物療法に関する記述において、現在、ジキタリスはガイドライン上、推奨されていないため削除する。
 - 「ガイドラインに基づいた最大限の薬物治療が試みられている」とするのが適切と考える。
 - 提案のとおり、包括的な記載に変更することに同意する。ドブタミン、ドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリン等については、医薬品の名称を記載せず「静注強心薬」とする。
- 2008 年当時は臨床成績がなかったことから、除外基準や付帯情報を詳細に設定した。現在はガイドラインが存在するため、「ガイドラインに準ずる」と記載することを提案する。
 - 治験立案時の参照文書とすることで最新の臨床状況と整合させることになるため、妥当な提案と判断する。
- 保険償還上、植込み型 VAD の使用は BTT 又は DT 目的以外認められないが、最終的に薬が奏効したことで、BTR になることがある。临床上のその他の使用目的として、Bridge to decision (BTD), Bridge to candidacy (BTC) もあるが、保険申請時の目的としては認められていない。BTT と DT の区別は不要との意見もあるが、現在、BTT と DT との目的は異なるため、各々を用語として定義することを意図して改訂案を作成した。
 - 回目の改訂時期が訪れた際、次の WG 委員が理解する上で、DT と BTT のみを対象とした経緯を文章化した方が良いと考える。これにより、BTD 等での使用を検討する場合にも評価指標改訂案を利用することが可能となる。
 - 今回の改訂の意図と経緯を Annex として残す選択肢もあると考える。
 - 非臨床・臨床試験に係る調査報告書の冒頭に記載する調査目的に改訂の意図及び経緯を併記することにより必要な情報を残すことができる。その内容に基づいて、来年度作成する評価指標案の本文 1 項「はじめに」に必要な情報を簡素に記載することにより、最終的に発出される通知にも反映させることが可能である。
 - BTT と DT を使用目的とする考え方については同意するが、BTT と DT の違いは単に期間のみではないことを認識すべきである。現行の評価指標を作成した 2008 年当時は、半年から 1 年程度の植込みを BTT、より長期の植込みを DT として扱うことが WG の共通認識であった。BTT 患者に感染等の不具合が発生した時に臓器移植へ移行できる欧米と異なり、日本では BTT と DT の実質的な使用期間に大きな差がない。保険償還を考慮して BTT と DT を対象とすることには同意するが、DT の定義については「当初の計画より長期間使用する」ことを想定した記載が良いと思われる。
 - DT を「より長期の心臓補助」と定義することは判断が難しい。我が国の医療環境では、十分な移植数を確保できないため、BTT であっても、DT と同等若しくはより長期の補助手段となることが散見されることを導入部で示すことを考えている。
 - その場合、医療上の背景や時代の変化に関する説明を追加した方が良い。
- 今後、BTT を主目的とした DT にも使用できる製品、若しくは BTT、DT 各々の専用機器が開発される可能性はあるか。過去、HeartMate II の DT 適用に関する企業治験を行ったが、本当に必要だったか疑問が残る。評価指標案では、敢えて BTT と DT とを区別しない選択肢もあると思われる。
 - 国際的に見ても、DT の安全性・有効性評価期間は BTT の場合と比較して長い。日本の医

療環境を考慮し、BTT と DT とを区別しない選択肢もあるが、評価指標案は日本製の VAD のほか、米国製、中国製、英国製等の海外製品の評価にも用いることになる。将来的には BTT と DT とを区別しない臨床試験を構築することも考えられるが、HeartMate3 における MOMENTUM3 トライアルのショートタームコホートでの半年間評価が実質上 BTT compatible に相当し、ロングタームコホートでの 2 年間評価が DT compatible として考慮される枠組みを直ぐに変えることは困難と思われる。

- BTT と DT の最大の違いは期間ではなく、代替法としての心臓移植の存在有無である。具体的に表現することは難しいが、基本的なコンセプトは記載した方が良いと考える。
- DT を必要とする患者に対して遅滞なく VAD が使用できる環境としたい思いがあることは示しておきたい。
- DT 以外の選択肢がない場合、BTT を経由することを必須とするか、期間を定めて最初から DT 適用を可能とするかでは、コンセプトに大きな違いが生じる。最初から DT を目的とする試験の場合、BTT と差があることは認識しておくべきである。
- 今年改訂した治療ガイドラインでは踏み込めなかった部分である。次回改訂時に対応すべき事項であり、今回の評価指標案に記載することは難しいと思われる。
- BTT と DT との区別については、今回の評価指標案の改訂に係る議論に関連性があると思えない。
- 評価指標案に直接的に記載することは難しいが、今年度の報告書に議論の方向性を記録として残すことは可能である。

3-2-4. 症例数

- 現行の評価指標では、具体的な数値を本文ではなく参考資料に記載している。必要となる症例数が拘束されることを避けるため、参考資料に記載する形を踏襲した。
- 「埋込型」と「植込み型」が混在しているため、整理したい。
 - 保険上の用語と整合させるため、「植込み型」が良い。
- 理論上、一律に対照群を設定できないと記載することは好ましくない。海外では信頼性の高い INTERMACS データベースが対照データとして使用された経緯がある。J-MACS のヒストリカルデータを利用することも考えられるため、対照群の設定要否について検討することを促す記載とした。また、海外データの取扱いについては、国内臨床試験の実施が必要となった場合の症例数の設定根拠として利用する記載に修正した。
 - 同意する。J-MACS や INTERMACS 等を対照データとして使用する要求項目を追加すれば良いと思われる。
 - 現状の LVAD と同じ位置付けで開発された製品であれば、既存機器が存在する。HeartMate3 を DT 目的で承認したことを踏まえると、今後、既存機器との比較は避けられないと思われる。ピボタルスタディとして治験を行う場合、科学的根拠に基づいて症例数を設定することが求められる。ヒストリカルコントロールの使用を許容する場合は、具体的な比較方法まで議論する必要がある。
 - 海外データは症例数の設定根拠に利用できると考えて表現を修正した。今回の議論を踏まえ、改訂案を再検討する。
- 現行の評価指標の 2) 項「期間」において、BTT と DT の評価期間はそれぞれ 6 ヶ月、1 年と記載されており、従来国内臨床試験における基準となってきた。長期補助が必要なため評価期

間を延長すべきとの意見もあるが、その妥当性については疑義が残る。現行の評価指標の参考資料ではBTTで1年後、DTで24ヶ月後に再度評価することが望ましいと記載されているが、これを維持する要否が論点になると考える。

- 海外における基本的な考え方と整合させるため、現行の記載を維持してはどうか。
- 同意する。
- 欧米ではBTTを3ヶ月で評価していることを考慮すると、DTで1年の治験評価は不要と思われる。工学的には、6ヶ月と1年に大差はないと考える。
- 米国の標準的な評価期間はBTTが6ヶ月、DTの場合2年である。HeartMate IIとHVADの国内DT治験においては、現行の評価指標に従って1年間の評価を堅持しつつ、参考4の記載を踏まえ、植込み後2年までの臨床情報を追加収集している。このように、過去の国内治験では現行の評価指標に記載された期間で実施されているため、その短縮が可能か個人的に回答できない。
- 機械として使用に耐えるか判断することが目的であれば、1年は長いとする意見と理解した。その場合、MOMENTUM3を踏襲する必要はないと思われるが、前例を踏まえると、期間を短縮することは行政的に難しくないか。
- フィージビリティスタディからピボタルスタディに移行するためのエンドポイントであれば許容できると思うが、その違いは明確化すべきである。
- ISO 14708 シリーズは非臨床試験に関する国際標準であるため、両者の違いに関する記載はない。治験に関する国際標準や国内規制としてはISO 14055、GCP省令があるが、医療機器全般に係る内容であり、VADのBTTやDTに係る治験の考え方等、個別機器に関する留意事項は記載されていない。
- フィージビリティスタディの期間として違和感はない。また、DTの国内治験は1年間評価されたHeartmate IIの事例以外なく、ピボタルスタディとしても現在の記載に違和感はない。検討事例があれば、期間の短縮についてもPMDA側で検討する。一方、ピボタルスタディについては、海外で実施された代表的な治験が標準になる得るため、その治験で設定された期間を具体的に記載しても良いと考える。
- 国際標準に整合させる場合は、現状の記載とすることが妥当と考える。
- 日本以外の国では、治験期間を記載していないと思われる。欧米の論文等を参考として引用の方が好ましいと考える。
- 評価指標は厚労省の通知（公文書）として発出されるため、相応の重みを有する。評価指標を審査と開発の道しるべとして活用するために、具体化できる事項は記載した方が望ましいと考える。現行の評価指標に記載されている期間を削除する場合は、その必然性について検討する必要があるため、その記載を維持するのが妥当だと考える。
- 日本は2008年に評価期間を決定したが、技術革新や知見の蓄積に伴い見直すべきである。前例を踏襲して変更しない判断は却って足枷にならないか。
- 過去の実績は根拠として成立し、引用される。評価の基準値となるため、現行の記載のとおりに、残しておいても良いと考えられる。
- 現行の記載を残す場合、フィージビリティスタディとピボタルスタディの定義を明確化する必要があると考える。
- 日本でフィージビリティスタディとピボタルスタディの双方を行った製品はEVAHEARTのみである。それ以外のデバイスについては、国内治験がフィージビリティ

ースタディに相当し、海外臨床試験がピボタルスタディ扱いになっている。そのため、VADにおける両スタディを明確に定義することは、EVAHEARTのフィージビリティースタディ（3例）とピボタルスタディ（15例）における症例数の適切性を再考することにも繋がり、不毛な議論となり得る。

- 現行の評価指標を作成した2008年当時は一定の目安が必要であったため、BTTでは6ヶ月、DTで1年の評価期間を設定した。これらの期間はあくまでも目安であるため、採用すべき適切な数値があれば変更して差し支えないが、現状では、原案を維持した方が良いと考える。
- 了承されたと判断し、期間については現状維持とする。

3-2-5. 実施医療機関

- ・ 既存の植込み型補助人工心臓実施認定施設であることを要求すれば良い。参考資料として、当該基準の記載要否が論点になると考える。
 - DTに関する治験はDT施設で実施することを記載すべきではないか。
 - これまでの議論のとおり、BTTとDTとを区別することは難しい。
 - DT施設は暫定的な措置であるため、敢えて記載する必要はない。
 - 要件が変更される毎に修正する必要があるため、詳細な記載は不要と考える。

3-2-9. 最終評価（有用性の評価）

- ・ 現行の評価指標では「使用目的に応じた」と記載されているが、使用目的を強調する必要はないと考える。
 - 同意する。
 - 使用目的が異なることを強調しない表現に修正する。
 - 本項を含め、これまでの討議の方向性に賛成する。

(2) 動物実験部分の改訂案について

資料8に従い、西中委員より調査結果が報告された。概要は以下のとおりである。

- ・ VADの動物実験ではウシ、ヤギ、ヒツジ等が使用されている。解剖学的な違いからヒトと同一の手術による検討は不可能であるため、評価項目に応じてヒトで想定される最低限の要求事項や条件に関する考え方を記載すれば良いと考える。
- ・ LVADとRVADを評価指標の対象とした場合、左心室又は右心室から脱血して、それぞれ大動脈又は肺動脈に送血される臨床的状況と補助流量等の条件が同等となるように実験系を構築すべきである。ヒトで想定される流量を規定できる場合、小動物を使用した時と同等な流量の条件を具体的に記載した方が良いと考える。
- ・ 体重が同等でも、解剖学的にヒトと比較して動物の心臓は小さく、強度的に脆弱である。動物実験ではヒトで実施できない事項を評価するが、解剖学的な限界を理解した上で最低限求められる条件を設定して実験系を構築することが重要である。
- ・ 動物実験における評価基準の設定方法、特に臨床における使用目的、使用期間を考慮した妥当な例数、実験期間の設定を要求することとするが、治験への移行を判断する具体的な条件について妥当な数字を明示することは困難である。国際ハーモナイゼーションや動物愛護の観点も踏まえ、参考資料2の「最低6頭60日以上、8頭90日以上」の水準に匹敵する数

字を基準値として提示し、状況に応じて妥当な数字を判断すると良い。

- 実験プロトコルについては、基本的事項が網羅されているため、修正不要と考える。但し、表現のアップデートは必要である。
- 評価については、システムの達成度に関する項目を列記する形で取りまとめると共に、重複した評価項目や合併症に関連する項目を整理する。なお、TAH に関連する項目は対象外として削除する。

報告内容について質疑応答を行った。概要は以下のとおりである。

- 現行の評価指標では、2008 年当時の知見を踏まえて First in Man に移行する前に実施すべき動物実験の例数と評価期間を臨床側と工学側との合意に基づいて設定している。今回も双方が納得する数値を設定することが望ましい。
 - 同意する。動物で 1 年使用できたとしても、臨床での使用可能な期間は予測できない。動物実験では 1 ヶ月後に血栓が多発しても、ヒト適用時に血栓形成が観察されなかった VAD も存在する。臨床側が妥当と考える数値を記載することで差し支えない。
 - 現行の評価指標中、「手術方法の比較考察」に関しては、表現の変更要否について検討する。また、「動物実験の評価基準」の「実験期間」に関しては、本体に記載せずに現行の記載形式を維持することについて検討する方向で良いか。
 - 理解のとおりである。前者については曖昧な表現として記載されているため、臨床時の手術状況を模倣可能な方法により動物実験の実施を検討する表現に変更した方が良いと考えている。最終的な表現は今後検討する。後者については、他の委員から届いている意見を参考にして修正する予定である。
- 動物とヒトの違いを背景として追記した方が良い。動物の心臓はヒトよりも脆弱で、解剖学的にも異なるため、動物実験で一定の性能を達成したとしても、その結果をもって直ちに臨床試験に移行して良いと判断できない。しかし、動物実験と Fist-in-Man との橋渡しに関する考え方を提供した方が丁寧である。
 - 動物試験から臨床試験に移行する間に存在するギャップを理解することは重要であるため、背景に記載する等、適切な修正を依頼する。
- 小児用 VAD を開発する場合も考慮し、サイズに関する記載を追加すべきではないか。
 - 指摘のとおりである。体重とは関係なく、解剖学的な心臓の大きさや血管サイズ、血流量等を模擬して行う必要があると考える。「臨床的に必要とされる解剖学的な大きさや要求される血流量等に可及的に追従した形で実施する」等の文章の追記について検討するので、その後、議論を依頼したい。
- 経皮エネルギー伝送システム (TETS) に関連する記載は必要ないか。
 - TETS に関しては、経済産業省側の開発ガイドライン事業において検討されている。必要があれば参照して追記することも検討する。
 - 用語を追記する必要があるが、現在の修正案でも、TETS の影響に関連する評価項目が含まれていると考えられる。

動物実験に関する部分については、今回の議論内容を踏まえて西中委員に修正案の更新を依頼した。

(3) 信頼性（耐久性試験）部分の改訂案について

資料9に従って、岩崎委員より調査結果が報告された。概要は以下のとおりである。

- ISO 14971 に基づいたリスク解析を行い、VAD の構成要素に関する故障モードを評価できる試験を行う形に修正した。また、故障モードを定義した。
- 耐久性試験においては、VAD システム及び耐久性試験システムに関する全てのイベントを記録し、その解析・評価結果を保管することを要求した。
- Reliability, Confidence Level については、統計学的手法を用いて試験に供するシステムの数と許容可能な故障数を決定することにより、試験結果の信頼性を示すことを推奨した。具体的な数値は記載しない方向としたが、その可否について検討する必要がある。
- 耐久性試験の環境・条件を設定する上で考慮すべき要因は、圧力、拍動性、pH、温度等の生理学的条件と、運動時や就寝時等の生活パターンとに分けて整理した。
- VAD は体内植込み型、体外設置型に大別される。適応も BTT, DT, BTC、BTD 等がある。要求される耐久性試験の期間は、これらの使用目的に応じて異なることを明記した。
- 欧米と異なり、日本では臓器提供者数が心臓移植希望登録者数の増加に追従していないため、BTT 患者の心臓移植待機期間は 1,500 日を超えている。この現状も考慮して、BTT 及び DT を目的とした VAD の市販前に担保すべき耐久性は 2 年以上とすることを推奨した。
- 示すべき耐久性を長期に設定すると開発を阻害する恐れもあるため、承認申請時は原則 2 年以上の耐久性試験データの提示を求める一方、承認後も引き続き 5 年間まで耐久性試験を継続することを推奨した。

報告内容について質疑応答を行った。概要は以下のとおりである。

- 耐久性試験を開始した後に部品交換や一変は許容されない。治験用システムの確立後、2 年以上の耐久性を示すために何年を要するか。
 - 一回の試験に供する台数に依存する。一度に 18 台の耐久性試験を実施すれば 2 年で信頼性のある結果が得られる。
 - 目安を議論してから具体的な数値を決めるべきである。また、その目安が開発企業や臨床現場の負担となれば本末転倒である。
 - 最初から厳格な耐久性を要求すると、優れた機器の開発まで妨げる懸念がある。必要最低限の安全性を担保できる期間を定め、臨床結果をフィードバックして改良を進める考え方が必要である。
 - 提案された期間の場合、臨床に移行する時期が遅れる懸念がある。米国では承認後も耐久性試験を継続しており、破損が確認された時期を踏まえて、臨床における対策を事前に検討できる体制を整えていた。耐久性試験を先行させ、一定期間後に承認を与えるが、その後も継続することを要求する内容に修正する方が良いと考える。
 - 耐久性試験については、治験を開始するまでに必要な期間、治験後の継続期間について再検討を依頼する。台数や Reliability についても、可能な限り内容を整理する。
 - 承知した。Confidence level に関する記載についても検討した後、改めて WG における議論を依頼する。
- 保守と交換は、他の ISO 規格における重要なキーワードである。DT 適用を考慮すると、メンテナンス計画の信頼性等についても記載してはどうか。

(4) 評価指標、開発ガイドライン及び ISO 14708-5 の差分解析表について

時間の関係上、内容の確認と討議は次回会議で行うことが了承された。また、差分解析の内容には、動物実験及び耐久性試験部分の改訂に係る参考情報が含まれているため、事務局から担当委員に事前確認を依頼した。

5-5. その他

座長及び事務局から、今後の進め方について以下のとおりに説明された。

- ・ 第 5 回会議では、今回議論できなかった差分解析表のほか、動物実験及び耐久性試験部分の改訂案について詳細に討議する。
- ・ 動物実験及び耐久性試験部分の改訂については、作業が終わり次第、更新版を事務局に提出する。
- ・ 次回会議は事前の日程調整結果のとおり、以下の日時に開催する。

第 5 回会議 (1/13)

時間：午後 5-8 時 場所：オフィス東京 T3 会議室 (WebEx 併用)

以上

次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業
体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム） 審査ワーキンググループ（WG）
令和3年度第5回会議議事概要

審査WG事務局（国立医薬品食品衛生研究所）

作成月日：令和4年1月28日

1. 開催日時 2022年1月13日（木曜） 17:00～19:20

2. 開催場所 オフィス東京 T3 会議室（Web 併催）
東京都中央区京橋 1-6-8

3. 出席者（敬称略）

審査WG座長：小野 稔（東京大学附属病院）

委員：岩崎清隆（早稲田大学），絹川弘一郎*（富山大学），白石泰之*（東北大学），
戸田宏一*（大阪大学），中谷武嗣*（牧病院），西中知博*（国立循環器病研究センター），
増澤 徹*（茨城大学），築瀬正伸*（藤田医科大学）

厚生労働省：関野秀人，立野陽子，安増孝太，前原諒一

総合機構：望月修一，伊藤拓哉，坂本和歌子，郭 宜*，熊谷康顕*

オブザーバ：鎮西清行*（産業技術総合研究所），小坂 亮*（産業技術総合研究所），

新木和孝*（日本医療研究開発機構），河野 健*（日本医療研究開発機構）

審査WG事務局：齋島由二，中岡竜介，植松美幸

* Web 参加

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：令和3年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業体内埋め込み型能動型
機器（高機能人工心臓システム）審査WG第3回会議議事概要案

資料4：「次世代医療機器評価指標の公表について」（平成20年4月4日付け薬食機発040402号
通知）別添1「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」委員等コメント
部分マーク版（青色：委員、黄色：革新的事業、緑色：両者）

資料5：評価指標に対する委員コメント

資料6：評価指標、開発ガイドライン及びISO 14708-5の差分解析表

資料7：動物試験改訂案

資料8：信頼性（耐久性試験）改訂案（当日配布）

<会場閲覧限定>

参考資料1：Heartmate3 審査報告書

（URL: https://www.pmda.go.jp/medical_devices/2021/M20210115001/navi.html）

参考資料2：Interventional procedures guidance entitled “Implantation of a left ventricular assist device for destination therapy in people ineligible for heart transplantation”, published by UK

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on 27 March 2015.

参考資料 3 : ISO 14708-1:2014 “Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer” (著作権の関係上、画面共有のみ)

参考資料 4 : ISO 14708-5:2020 “Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 5: Circulatory support devices” (著作権の関係上、画面共有のみ)

5. 議事内容

5-1. 開会にあたり

座長挨拶後、配布資料及び第 4 回会議議事概要(案)の内容を確認した。後者については修正に係る追加コメントがなければ、第 5 回会議終了後 1 週間をもって確定することとした。

5-2. 総合討論

5-2-1. 調査研究報告

(1) 差分解析表について

資料 6 に従って、白石委員より調査結果が報告された。黄色マーカで示した箇所は、評価指標及び開発ガイドラインに記載がなく検討を要する項目、水色マーカ箇所は事務局及び白石委員からのコメントであることが事務局より補足説明された。概要は以下のとおりである。

- ・ ISO 14708-5 最新版から評価指標、開発ガイドラインで言及されていない項目を抽出する目的で差分解析を行った。
- ・ ISO 14708-5 は、試験品目、試験前の処理、試験条件が詳細に記載された構成となっている。
- ・ 考慮すべきヒューマンファクター要素が明示されている。具体的な対象としては、患者、ケアギバー、医療者、内科医、外科医が挙げられている。
- ・ ソフトウェアのメンテナンス、Failure の発生リスク評価、プログラムの内容、モニタリング等に関する項目も存在する。
- ・ ハードウェアの *in vitro* 試験では長期の評価を考慮し、部品交換も準備することが要求されている。
- ・ 過去に記載されていなかった事項としては、長期使用を想定した評価と関連するワーストケースシナリオの用意に関する要求が最も重要と考えられる。
- ・ 差分を踏まえた改訂に係るコメントは水色マーカで示している。コンポーネント毎に評価すべき項目を整理する必要がある。システムとしては、動作パラメーターの範囲、限度値及びアラームの閾値等を示すことが有効と考えられる。その他、操作限界等に関する記載の要否について検討する必要がある。

報告内容について質疑応答を行った。概要は以下のとおりである。

- ・ 動作パラメーターの範囲や限度値、アラームの閾値等については、ISO 規格に具体的に記載されていない限り、数値等を明示しない方が良い。ISO 規格は機器毎の特性を踏まえて、具体的な記載を避けていると考えられる。ソフトウェアに関する項目は追加すべきであるが、日本固有の規則では具体的に記載せず、「PMDA と協議すること」等の表現が良いと考える。
- ・ 部品交換に関する記載は ISO 14708-5 の何項に相当するか。

- 6.6.2.3.3 Substitution of device components である。
- Substitution（代替品）を準備しておくことと理解した。

本事業は継続する予定であるため、来年度の審査WG第1回会議までに、資料6で示された差分及びコメントを参考として、事務局が評価指標改訂案のたたき台を作成することが確認された。資料6に対する追加コメント等がある場合は、個々の委員から事務局へ直接連絡することとした。

(2) 動物実験部分の改訂案について

資料7に従って、西中委員より調査結果が報告された。概要は以下のとおりである。

- ・ ヒトと比較して体重が同等でも、解剖学的には動物の心臓が小さい等の差異に関する第4回会議の討議結果を踏まえて、動物実験部分の改訂案を取りまとめた。
- ・ 動物実験も重要な評価方法の一つであるが、その結果のみで臨床試験に移行できるわけではないため、現行の評価指標に記載されている「これをもって治験に移行しても良いという十分な根拠と論理性を示せるものでなくてはならない」を「in vitro 評価と総合して目的とする評価内容を科学的に提示し得るものであることとする」に修正した。また、同評価指標/参考資料2「動物実験の例数と期間」の記述も同様に修正した。
- ・ 参考資料2に記載されている匹数及び期間については妥当な変更理由がないため、現行どおりとした。
- ・ 実験プロトコルの項については、現行評価指標の重複記載を整理し、in vitro 実験の目的及び内容の総括（植込みシステム及び設定される関連パラメーター等）と使用薬剤の状況（抗血栓療法や抗菌剤等の使用状況、用量、頻度等）に取りまとめて明示した。
- ・ 明示すべき計測データについても、重複記載が認められたため、全てを包括するように「生理学的、血液・生化学的、機械的、電気的データ等」に修正した。
- ・ 最終的には、実験終了後の剖検内容及び使用後の人工心臓システム等の所見を明示するように修正した。
- ・ 評価については、システムの達成度に関する項目を列記する形で取りまとめると共に、重複事項及び合併症に関連する項目を整理した。TAHに関連する項目は対象外として削除した。

報告内容について質疑応答を行った。概要は以下のとおりである。

- ・ 動物実験の項については、2008年当時と状況が異なるため、in vitro 評価及び動物実験により総合的な科学的根拠を示すことを要求する形の修正で良いと考える。
 - 動物実験のデータを広く解釈して適切な形に整えるための修正と理解した。
 - 理解のとおりであり、特に異存はない。
- ・ 実験プロトコルの項は、簡潔にまとまっており問題ないと思われる。
- ・ ISO規格では、動物実験における成功及び失敗を予め定義することが示されている。改訂案にも同様の記載があると良い。
 - 実験プロトコルの目的と内容総括に含まれるが、指摘のとおり明確化した方が良いと思われる。記載方法については検討する。
- ・ 使用する頭数が記載されていたが、試験途中で脱落した場合の例数をどのように考えるか。
 - 脱落せずに動物実験を達成した数が6頭60日以上であると理解していた。現行評価指標の作成当時の検討内容を確認したい。臨床試験と同様、脱落時の合併症の発生が機器に起因す

る有無について検討することも必要になると思われる。

- ▶ 当時の審査 WG における議論では、計画した 6 頭の結果を報告する形で取りまとめられたと記憶している。6 頭 60 日以上を目指して動物実験を行うが、脱落例が生じた場合の評価は要求することになっていた。脱落例が多い場合は例数を追加し、その結果を加味して報告して差し支えないと理解していたと思われる。
- ▶ 必要に応じて、当時の審査 WG 委員に確認すると良い。
- ▶ 仮に 6 頭 60 日と設定した場合、それを達成する必要があると理解していた。過去の事例も含めて確認した上で適宜修正し、再度議論を依頼する。
- ▶ EVAHEART の審査報告書には、牛 6 頭に植込み、8 週間観察した試験の成績が記載されている。感染のために、術後 25 日目又は 28 日目に安楽死させた 2 例を除き、最終的には 4 頭で 8 週間の補助循環に成功したことが示されている。この内容に鑑みると、当時は 6 頭で試験を開始し、60 日後の成績を全て提出する趣旨の記載と推察される。
- ▶ 読者毎に理解が異なる記載は好ましくないため、再検討する必要がある。
- 合併症の発生状況に血栓塞栓症が挙げられているが、血栓は別項目にした方が良いと思われる。動物の場合、脳の血流が少ないため脳血栓は発生し難い印象がある。合併症として発生した場合、症状のみではなく、ポンプラインやシステムに生じた血栓を個別に評価する必要があると考えている。
- ▶ 医学的に血栓塞栓症は症状の有無と無関係である。しかし、症状のみを観察すれば良いとの誤解を招かないよう、記載方法について再度検討したい。

動物実験部分の修正については問題ないことが確認されたことから、現在の方針に基づいて、ブラッシュアップ作業を継続することとした。

(3) 信頼性（耐久性試験）部分の改訂案について

資料 8 に従って、岩崎委員より調査結果が報告された。概要は以下のとおりである。

- BTT の場合、全埋植型や小型化等、異なる要素により患者 QOL の向上を図ると共に、患者の選択肢を広げる製品が開発されることも期待されるため、現行の評価指標に記載されている「使用目的に応じて求められる耐久性の期間は異なる」を残し、「今後、さらなる QOL の向上や低侵襲な植込み型補助人工心臓の研究開発が期待される」を追記した。
- 研究開発・事業化を促進する観点として、国際ハーモナイゼーションも重要であることから、耐久性試験の条件と期間は BTT と DT を分けて記載した。BTT を目的とした体内植込み型補助人工心臓に関しては 6 ヶ月、DT の場合は 2 年間の耐久性を示すことを推奨する内容とした。
- 国際ハーモナイゼーションの観点も勘案し、現行の評価指標と同様、80% reliability, 80% confidence level で試験を実施することを推奨したが、試験期間は機器の使用目的に応じて異なることを考慮して削除した。
- 1 台の故障を許容する場合と比較して試験台数が少なくなることから、開発者の一助となるよう 1 台の故障も許容しない時の参考表を新たに追加した。
- 承認前に実施する試験と承認後に安全対策の側面から継続的に行う試験との位置づけの違いを明確化する目的で、参考表の下に新たな文章を追記した。BTT を目的とした植込み型補助人工心臓について推奨した 2 年間以上の耐久性試験の実施は現行評価指標にも記載されている。

- ・また、「故障の要因となる構成要素とその予兆を分析し、市販後における予防保守やデバイスの交換計画への活用が期待される。」の文章を追記して安全対策上の意義を補足した。

報告内容について質疑応答を行った。概要は以下のとおりである。

- ・耐久性試験については、ISO 規格よりも具体的な数値が記載されている。これ以上の言及は不要と思われる。
- ・改訂案では、補助人工心臓システム（VAD）のみならず、耐久性試験システムに発生した全イベントも記録・解析し、評価結果を保管することになっている。この全てが必要か。
 - 耐久性試験は耐久性試験システム自体の耐久性試験でもある。試験途中で試験システムが故障した時や、計画に則ったメンテナンス目的で試験システムを意図的に停止する場合、その記録がないと試験の中断理由を示すことができない。場合によっては、耐久性試験をやり直すことになるため、耐久性試験システムにおけるイベントの記録等も必要であると考えられる。
 - 全てのイベントではなく、試験中断時の記録等の保管を要求する形に修正してはどうか。
 - 試験が中断する等、何らかの問題が生じていた場合、審査側はその詳細について必ず照会する。十分な回答を提示する上で、信頼性を有するデータが必要になる。全てのイベントを記録する要否は議論が必要と思われるが、耐久性試験システムに関するイベントも記録して解析・評価・保管することは重要である。海外製品においても、当該データがなく照会事項への回答が困難な場合は、追加試験が要求される可能性がある。
- ・BTT と DT を分ける必要性はあるか。BTT 目的の VAD を植込んだ患者に対するドナーが見つからない状態で数年経過した場合、DT 目的の VAD に植え替える必要性が生じてしまう懸念がある。
 - 植込み段階における VAD の使用目的に依存する。移植を前提とする場合は BTT、移植を前提としない時は DT となる。日本ではドナーが非常に少ないため、BTT 対象の患者が結果的に DT となる独特の問題が生じているが、国際整合性の観点から BTT 及び DT を理解すると良い。欧米の場合、Momentum3 を例に挙げると、表面上は BTT, DT のいずれでも良いとされているが、実際には患者個々の臨床的適応が登録されている。将来的に区別がなくなる可能性はあるが、現在の国際ハーモナイゼーションの観点からは患者の適応が BTT, DT のいずれかに分けられている。米国においても 3 ヶ月使用の BTT は殆どなく、現実として 1 年を超えて使用されている。また、心臓移植における配分システムポリシーが 2018 年 10 月から変更されたため、現状では BTT 目的で VAD を使用する患者が減っている。現在の欧州における BTT の期間は、概ね 1~2 年程度である。移植を目的としない植込みが DT として扱われると考えられる。国際的に見ても、DT 目的で使用した場合の補助期間が長くなるため、耐久性の観点からは長期間の試験を実施することが好ましい。BTT 目的でも長期間の使用となる可能性を過度に考慮すると、製品開発のハードルを上げてしまう懸念があるため、耐久性試験は従来どおり 6 ヶ月で実施することになっている。DT の場合、国際標準的な評価期間でも治験は 2 年となっている。今回提案された耐久性試験の期間は治験期間と整合していると理解した。
 - 国際的に認知されている BTT の期間を示すべきである。治験は 2 年生存した患者を対象に評価しており、VAD の耐久性を証明しているわけではない。治験対象の患者の生存期間をそのまま耐久性試験期間として採用することには懸念がある。5 年以上の耐久性試験は実行

できない可能性もあり、実施根拠が必要と思われる。

- 承認取得後の追加推奨事項として記載しているため、行政側との議論が必要である。
- 通常、バッテリーの寿命は1年である。2年間稼働する保証はない。
- 今回の改訂案では、VADの故障の定義を「要求される機能を果たせなくなること、または、最低要求仕様を果たせなくなること」と明記した。耐久性試験中にバッテリーを交換しても問題ない表現と考えるが、追加修正についても検討する。
- 臨床使用上、植込んだVADの動作が保証される期間について説明する必要がある。米国でも2年間程度の耐久性試験を実施した上で臨床試験を行っている。その後も耐久性試験を継続し、トラブルが発生する時間を想定できれば、臨床使用中の患者へのフィードバックが可能となり、VAD故障時のリスクを回避し得る。耐久性試験の期間は、これを考慮して設定されていると考える。部品交換で対応することも想定されるため、単に装置自体の長期耐久性を要求することなく、必要な部品を交換して長期使用を可能とする設計を考慮しても良い。今回提案された耐久性試験の期間は問題ないと考える。
- 現状、BTT目的で承認されたVADは全て2年以上の耐久性試験を行っている。DT目的で承認されたHeartMate 3では、既に5年以上の耐久性を評価している。今後開発される新しい人工心臓で5年以上の耐久性試験が行われていない場合、患者がどのように判断するか問題は生じ得る。既存製品の経緯を踏まえると2年、若しくは5年の耐久性を検討して欲しい。
- 5年の耐久性を要求された場合、磁気浮上ポンプ以外対応できないと考える。3年程度の耐久性を有するその他のポンプは全て使用できなくなる可能性がある。
- 目的に応じて要求される耐久性は変化する。現状としてDT目的では承認前2年、承認後を含めて総計5年の耐久性が確認された磁気浮上ポンプがあるため、それよりも劣る製品の受入は難しい。適用患者も同様に考えると思われる。
- DT対象の患者でも再手術は可能な場合がある。1年間補助後に一旦離脱し、新たに埋植し直す使用方法を想定したVADが開発されても良い。それを考慮すると、耐久性を一律に要求する必要はないと思われる。現状のみに着目して期間を決めると、新しい発想のVAD開発を阻害する可能性がある。
- 性能が劣っても、安価且つ低侵襲で頻回交換可能なVADの開発が考えられる場合、今回改訂する評価指標の対象機器から除外し、PMDAと適宜相談することを促す補足文を追加してはどうか。
- 今回の審査WGは、現行の評価指標に工学的及び臨床的な現状を反映させることが目的であるため、10年後の使用を見据えた改訂は要求されていない。将来、安価で一定の性能を有する汎用性の高いVADが開発された場合、その耐久性については、評価指標が対象としている長期使用を想定したVADと異なる議論が必要になる。
- 耐久性試験の期間については、「VADの使用目的に応じて柔軟に対応すること」等の表現にしてはどうか。
- 耐久性試験の期間は一律に決める必要がないことを意図して発言してきた。
- 耐久性試験の項目は柔軟な対応が可能となる内容に修正することが望ましい。
- 同意する。開発を阻害しない記述にするのが望ましい。

上記の討議内容を踏まえ、事務局と連携してブラッシュアップすることとした。

5-3. その他

今後の予定等について、事務局から以下の事項が説明された。

- 非臨床及び臨床試験改訂案に係る資料は、担当委員が討議内容を踏まえた修正を行うと共に、前書きに相当する説明文を A4 用紙 1 ページ以内で追記し、報告書に掲載する体裁を整える。資料は 1 月 21 日までに事務局に提出する。
- 提出された資料等を取りまとめて事務局が報告書案を作成し、2 月中旬までに関係者に回覧する。修正すべき箇所があれば、2 月末までにコメントを事務局にメール送付する。
- 報告書は 3 月末までに印刷製本して厚生労働省に提出する。また、連携学会にも討議結果をフィードバックする。
- 今年度実施した調査研究の結果に基づいて事務局が評価指標改訂案のたたき台を作成し、次年度の第 1 回会議から内容精査を開始する。

以上