

令和4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5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. 植込型補助人工心臓に関する評価指標（案）.....	7
IV. 合同検討会報告資料.....	19
V. 令和4年度WG会議議事概要.....	21

I

はしがき

はしがき

わが国では2011年に国産の植込型補助人工心臓（cf-VAD）が心臓移植への橋渡し（BTT）として保険償還されたことを皮切りに、6機種がBTT目的で臨床使用されてきた。2021年にはcf-VADによるdestination therapy（DT）が初めて保険償還された。重症心不全に対するcf-VADの進歩は著しく、数年のうちに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。

欧米に目を向けると、cf-VAD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。

最初の審査ガイドラインが策定された2007年当時は、欧米においてcf-VAD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った。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した。人工心臓の臨床試験前における*in vitro*と*in vivo*評価はいずれも欠かすことができないが、近年*in vitro*における医学・医工学評価が発展し、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。本ガイドラインでは、進歩した*in vitro*評価を踏まえた改訂を行った。

わが国では、cf-VADのFeasibility studyとPivotal studyをともに実施したデバイスは国産の1機種のみであり、他のデバイスに対しては欧米における臨床試験データをわが国の臨床現場に外挿するかたちで少数例のブリッジ試験が実施されてきた。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cf-VAD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最新デバイス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。わが国は今後のcf-VADの臨床試験のあり方を再考する時期に差し掛かっている。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立て分けることにした。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cf-VAD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作成した。

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（高機能心人工臓システム）

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 心臓病電子医学分野 准教授
(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)

戸田 宏一 獨協医科大学埼玉医療センター 心臓血管外科 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、日本人工臓器学会推薦)

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

中山 智紀 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)

飯島 稔 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課 プログラム医療機器審査管理室長

安藤 麻里子 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

坂部 彩 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 主任専門員（基準担当）

国立医薬品食品衛生研究所（事務局）

山本 栄一 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	上級主任研究員

Ⅲ

植込型補助人工心臓に関する評価指標（案）

植込型補助人工心臓に関する評価指標（案）

1. はじめに

「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」（平成20年4月4日付薬食機発第0404002号）は、次世代医療機器評価指標作成事業における最初の成果物として発出された。当時、国際的には連続流型の植込型補助人工心臓が心臓移植への橋渡し（bridge to transplantation: BTT）として承認されたばかりであり、本邦では国産機器の臨床試験が行われていた。評価指標の策定と時期を同じくして設立された補助人工心臓治療関連学会協議会によって植込型補助人工心臓の実施基準や実施体制が策定された。また、米国 INTERMACS（Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）に倣い、本邦では植込型補助人工心臓登録システムとして J-MACS（Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）が構築された。以上のような取組みを経て、国産の2機種 of 植込型補助人工心臓の承認に至った。

その後、欧米発の複数の植込型補助人工心臓が臨床試験を経て承認され、10年を超える臨床経験が蓄積されてきた。植込型補助人工心臓導入当初からの補助人工心臓治療関連学会協議会、実施施設、実施医ならびに人工心臓管理技術認定士等の不断努力と協力の結晶として、欧米を凌ぐ優れた遠隔成績を生み出した。一方で欧米では、長期生命維持を目的とした destination therapy（DT）を対象とする機器の許認可以降、移植を前提としない植込型補助人工心臓による長期補助が現実的な選択肢として導入された。本邦においては著しく心臓移植ドナーが少ないために、BTTにおいても現行の評価指標作成時の想定を超える長期の補助が必要な状況に直面した。また、本邦においても DT の適応追加が承認された。そのため、長期補助を経験する中で当初予測できなかった新たな不具合等や臨床評価の基本的考え方等について、現行の評価指標の記載内容とそぐわない点等が生じることになった。その状況を鑑み、長期補助の信頼性評価への要求が高まると共に、耐久性試験における評価期間の妥当性については、追加での議論を要した。

植込型補助人工心臓の国内治験については、本評価指標の初版が作成されて以降しばらく実施されてきたが、最新の植込型補助人工心臓においては、新たな国内治験を行わずに承認するに至っている。これより、国内治験のあり方についても改めて検討する必要が生じた。将来的には臨床試験において BTT と DT とを区別する必要がなくなる可能性があるが、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、区別して整理することとなった。加えて「2021年改訂版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：以下、植込型補助人工心臓治療ガイドラインと記載）、並びに「植込型補助人工心臓 DT 実施基準」（補助人工心臓治療関連学会協議会）をふまえ、臨床試験の考え方、並びに植込型補助人工心臓装着患者の在宅管理については、齟齬が生じないように十分考慮する必要もあった。

このような状況を踏まえ、植込型補助人工心臓について現時点での科学的根拠を基盤とし、且つ国際ハーモナイゼーションも考慮した非臨床及び臨床における品質、有効性及び安全性評価を、適正且つ迅速に進める手助けとなることを意図して本評価指標（案）を改訂・作成した。

2. 用語の定義

本評価指標（案）で使用される用語は、「植込型補助人工心臓治療ガイドライン」を参照すること。

3. 本評価指標の対象

本評価指標は、BTT、DT を目的とする植込型補助人工心臓を対象とする。

4. 本評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術革新が著しい機器を対象とするものであることを勘案し、現時点で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積等を踏まえて改訂されるものであり、承認申請内容に対して拘束力を持つものではない。本評価指標が対象とする装置の評価にあたっては、個別の装置の特性を十分理解した上で、科学的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。本評価指標の他、国内外のその他の関連規格・ガイドライン等を参考にすることも考慮するべきである。特に臨床評価においては、レジストリ等の Real World Data (RWD) をはじめ、検証的な臨床試験を行うことが困難な場合の新たな審査制度等の活用も検討されたい。詳細は、(3) 臨床試験を参照すること。

5. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

開発の経緯、品目の仕様、類似品の国内外での使用状況、設計開発及び原理、使用方法等を明確に示すこと。その際、植込型補助人工心臓システムを構成する植込み部、非植込み部、接合部にわけて、それぞれの材料及び特性、設計、特性及び制御・駆動方法等について説明することが望ましい。

また、以下の事項に関する情報を示すこと。

ア. ソフトウェア (参考：IEC 62304 及び JIS T 2304)

ソフトウェアによりシステムの制御を行う場合には、当該ソフトウェアが規定された開発及び保守に関する要求事項を満たしていること等を示すこと。必要な場合には、適切なサイバーセキュリティを備えていることを示すこと。

イ. データの安全性・逸失保護

使用時に収集されるデータがある場合、そのデータを安全且つ正確に保存する仕組みがあることを示すこと。

ウ. リスクマネジメント (参考：ISO 14971 及び JIS T 14971)

システムの特性を踏まえて適切なリスクマネジメントを実施すること。例えば、これまでの審査及び市販後の知見を踏まえ、以下の事項を実施することが想定される。

(ア) 有害事象、不具合に対する原因分析や措置、設計・改良を目的とした、システム動作状況や誤作動等を含めたアラームのログを記録する機能

(イ) 電源途絶リスク低減を目的とした予備電源の数と作動機構

(ウ) 電源ケーブル等の断線に対する対策

(エ) 植込型補助人工心臓構成要素の製造時の形状不適合やシステムの経年劣化に対する対策

(オ) その他、必要となる対策

エ. ユーザビリティエンジニアリング (参考：IEC 62366-1 及び JIS T 62366-1)

医療従事者、患者、ケアギバー等に分け、それぞれの特性を考慮して行うこと。

オ. ライフサイクル

カ. 警告・アラーム (参考：ISO/IEC 60601-1-8 及び JIS T 60601-1-8)

アラーム等、不具合等が生じた場合の警告方法を示すこと。

キ. モニタリング

ク. メンテナンス

ケ. 教育システム

最新の臨床ガイドラインを参考に、治療実施者と治療対象者等に分けたシステムを準備して、それぞれの機器安全性と有効性の理解度に応じた教育が実施できる体制を整えておくこと。

(2) 非臨床試験

試験により得られたデータは、その信頼性が担保される必要があることに十分留意すること¹。

ア. *in vitro* 評価

近年、動物試験数の削減が求められている背景を考慮し、*in vitro* 評価によって充足可能な事項については、できる限り対応することが望ましい。

システムの構成要素、さらに、それらを統合したシステムについて、それぞれ性能評価を行うと共に、生じうるリスクへの対策等の妥当性について示すこと。試験結果の妥当性については、ワーストケースシナリオに基づき、評価すること。装置の動作パラメータの範囲全体にわたり、システムの特性を評価することによって、動作限界を示すことができる。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検討すること。極端な動作が機器と患者（試験装置等）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等である。システムの特性評価に関連する条件は、ISO 14708-5 附属書 C が参考となる。

試験前処理は、滅菌、使用環境の温度及び湿度、振動・落下・圧力等運搬時に生じうる現象、経年変化に対する安定性、劣化に過敏な場合は劣化試験による結果、植込み前後に生じうる負荷及びその他の現象等を考慮し、行うこと。

使用目的に応じ耐久性試験を行うこと。（参考 1：信頼性（耐久性試験））

以下の各事項について、それぞれ具体的なデータをもって明らかにすること。

(ア) 生物学的安全性（参考：薬生機審発 0106 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知、ISO 10993-1 及び JIS T0993-1）

植込型補助人工心臓において重要となる原材料及びシステムの血液適合性については、ISO 10993-4 や薬生機審発 0106 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」の別添を参考に評価すること。

なお、最終製品となるシステムにおける溶血性試験の考え方については、上述した ISO 及び通知に加え、ASTM F1841 が参考となる。

(イ) 安定性（なお、放射線滅菌によるものについては、最大線量を踏まえた妥当な試験検体を使用した材質劣化に関する試験等（参考：平成 30 年 2 月 28 日付け薬生機審発 0228 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべき事項について」の一部改正について、平成 30 年 2 月 28 日付け薬生機審発 0228 第 10 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「滅

¹ 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」（昭和 36 年厚生省令第 1 号）の第 114 条の 22（申請資料の信頼性の基準）

菌医療機器の製造販売承認（認証）申請における滅菌に関する取扱いについて」等))

(ウ) 無菌性（参考:平成 29 年 2 月 15 日付け薬生監麻発 0215 第 13 号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「滅菌バリデーション基準の改正について」等）

(エ) エンドトキシン試験

(オ) 電気的安全性（参考：ISO 14708-1、ISO 14708-5、IEC 60601-1 及び JIS T0601-1）

(カ) 電磁両立性（参考：IEC 60601-1-2 及び JIS T 0601-1-2）

(キ) ポンプ及び付属システム

a. 流体解析結果（*in silico* 含む）

b. キャビテーションの有無（有る場合には発生箇所の特定）

c. 制御及び駆動装置（機構に基づいた安全性及び性能）

d. ユニット温度

e. 体内コンポーネント（脱血管、カフ、送血管及び表面修飾材料等を含む耐久性、生体（血液）適合性、解剖学的適合性等）

f. その他の植込み手技に関連するデバイス（ナイフ等）

g. モニタリングシステム（精度、リスクが生じた際の対策等の妥当性）

(ク) コネクタ及びドライブライン

a. コネクタ（サイクル試験、誤接続、汚染物質侵入等）

b. ドライブライン（伸展、ねじり、折れ、潰れ、引張、振動、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、繰り返し曲げ試験、実環境での負荷試験等）

(ケ) 制御プログラム（制御ロジック、自動化機能（Closed-loop システム）等）

(コ) エネルギー関連機器

a. 電源供給（電源供給が滞った場合の対策等の妥当性）

b. バッテリー（バッテリーの寿命、交換時の対策、その方法等で生じる対策等の妥当性）

c. 経皮的非接触エネルギー給電システム（TETS）

システム自体の基本的事項や必要となる非臨床試験については、最新の科学的知見や公表済の各種ガイドライン等を参考に実施すること。

(サ) 統合システムとしての性能評価

以下の項目が統合システムの性能評価において妥当な設定となっていることを示した上で、最終的な性能評価結果を示すこと。

a. 機器システム性能（植込型補助人工心臓の性能、警報、バックアップ、システム情報のモニター、計測精度、システム不具合等）

b. 外的影響（被験物の滅菌、保管時の温湿度、移動時の振動・落下・圧、経時的変化、力学的負荷等）

c. 部品交換による影響（代替品）

d. 模擬循環試験（モック回路仕様、作動流体、計測機器、トランスデューサー、汎用機器可用性を試験回路性能として含む）

e. 試験条件（臨床使用条件に基づくこと）

f. 血行動態波形（圧流量）

g. 血行動態平均値（圧流量）

h. データ解析（システム性能が要求仕様を満たすことを、期待される設計仕様と比較した結果で示すこと。また得られたシステム性能と期待される臨床

効果の分析を示すこと。)

イ. *in vivo* 評価

以下の各項目を踏まえて適切な動物実験による *in vivo* 評価を行うこと。

(ア) 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)

(イ) 実験プロトコール

以下の事項を明らかにすること。

- a. 実験目的と総括的内容 (植込型補助人工心臓及び設定される各種パラメータ等)
- b. 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、頻度等)
- c. 計測データの状況 (生理学的、血液・生化学的、機械的、電気的データ等)
- d. 実験終了後の剖検内容及び使用後の植込型補助人工心臓等の評価内容

(ウ) 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、植込型補助人工心臓の故障、損傷等の発生状況、発熱、周囲臓器への影響等を含む植込型補助人工心臓 (カニューレ等の送脱血システムを含む) が生体に与える影響、両心植込型補助人工心臓の場合では左右流量バランスについて等)
- b. 合併症の発生状況 (使用する植込型補助人工心臓に起因する生体の異常、これには血栓塞栓症、溶血、感染症、臓器機能障害及び不全等が含まれる)
- c. 実験終了後の剖検所見
- d. 実験使用後の植込型補助人工心臓 (血液ポンプ、カニューレ等の送脱血システムを含む) の各種所見 (血栓形成の有無等を含む)
- e. 実験予定期間に到達しなかった動物の例数とその状況
- f. 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

(3) 臨床試験

ア. 基本的な考え方

(ア) 概要

新規植込型補助人工心臓の設計検証において、非臨床試験の結果のみでは機器の有効性及び安全性を担保することは困難であるため、原則、臨床試験による評価が必要である。臨床試験での対象患者や症例数、期間等の設定に際しては、それに至る根拠や考え方を明確に示すこと。

既承認の植込型補助人工心臓の臨床試験について、その多くは海外 Pivotal

study²及び少数例での国内治験が実施されているが、国内で Feasibility study³及び Pivotal study が行われたものもある。海外 Pivotal study が実施された植込型補助人工心臓については統計学的根拠に基づいた症例数設計がなされており、近年承認されたものは既存の植込型補助人工心臓との比較対照試験として実施されているものもある。

(イ) 国内治験及び植込型補助人工心臓による治療の国内外差

既承認の植込型補助人工心臓において、Pivotal study を海外臨床試験として実施された機器については、本邦における植込型補助人工心臓の植込み手技や管理方法の新規性、国内外の医療環境差等が懸念されてきた。このようなケースでは海外 Pivotal study 成績の国内への外挿性確認を目的として、単群による少数例の国内治験（ブリッジ試験）が実施された。国内治験で得られた知見は本邦での市販後安全対策に活用されると共に、市販後は J-MACS に全例登録され、植込型補助人工心臓の実臨床での使用成績が把握されている。その結果、本邦の植込型補助人工心臓の使用成績は、米国 INTERMACS 等の海外のレジストリ成績と比較してみても遜色ない成績が得られており、これらの RWD を活用し、新たな国内治験を実施せず承認された植込型補助人工心臓も現在認められている。

国内治験の要否については、上述の背景や、近年発出された「医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンス」^{4,5}を踏まえ、信頼性が担保された海外 Pivotal study 成績を有する場合は、機器の新規性のほか、国内外差として想定される事項（外的要因及び内的要因）と、それによる評価への影響について多角的に検討すること。検討の結果、安全性上の懸念がない、又は安全対策等により許容可能と考えられる場合は、ブリッジ試験としての国内治験を省略できる可能性がある。

しかしながら、市販前に国内治験を行うことの意義も引き続き十分あり、市販後を見据えた臨床成績の確認や円滑な導入方法の検討、国内外差に関する新たな知見の入手、それによる確度の高いリスクマネジメントの検討が必要である。そのため、今後の開発の1つのあり方として、海外開発品の国内への導入の検討においては、国際共同治験に参加することも推奨される。なお、作動原理をはじめ、操作や植込み方法等に新規性が高い場合は、従来どおりブリッジ試験等の国内治験の実施が必要となる場合がある。

(ウ) 迅速な臨床導入に向けた承認制度等の活用

小児用植込型補助人工心臓等、開発品の対象患者によっては検証的な臨床試験を行うことが困難な場合も想定される。近年、そのような医療機器を対象とした「条件付き早期承認制度」やレジストリ等の RWD の活用に関するガイドラインが整備されており、それらの活用により迅速な導入を実現できる可能性がある。そのため、開発初期の段階から、PMDA と開発品の臨床評価を見据えて相談を行うことを推奨する。

イ. 臨床試験の実施にあたって

(ア) 医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

² 医療機器の有効性及び安全性について承認申請に必要なデータを取得するために実施される臨床試験

³ 試作品の段階も含め、医療機器の特性、又はその特性が期待どおりに機能するか確かめるための小規模な探索的臨床試験

⁴ 平成 29 年 11 月 17 日付薬生機審発 1117 第 1 号、薬生安発 1117 第 1 号「医療機器の試験成績に関する資料」の提出が必要な範囲等に係る取扱い（市販前・市販後を通じた取組みを踏まえた対応）について

⁵ 平成 29 年 11 月 17 日付事務連絡「医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンスの公表について」

新規植込型補助人工心臓の臨床試験を行う場合は、*in vitro* 及び *in vivo* 評価が充分に行なわれて臨床使用の妥当性が確認された機器を用い、被検者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的にかつ適正に実施されなければならない。具体的には、GCP等の基準を遵守し、信頼性が担保された臨床試験を行う必要がある。

(イ) 臨床試験のデザイン

新規植込型補助人工心臓の臨床試験による評価は、使用目的と想定される使用期間に応じた有効性について適切にデザインされた臨床試験のデータに基づいて行う。Pivotal studyとして実施する場合は、基本的に、既承認品との非劣性又は優越性を統計学的根拠に基づく科学的な試験設計で示す必要がある。比較対照試験での対照群の設定については、既存の植込型補助人工心臓との直接的な比較検証以外に、信頼性の高い国内外のレジストリデータを活用することも可能である。

ウ. 臨床試験計画書

(ア) 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

- a. 治験デザイン
- b. エンドポイント及び成功基準
- c. 対象となる患者に対する既存の治療法との違い
- d. 対照群の設定の必要性の有無及びその妥当性
- e. 適応疾患と適応基準及び除外基準
- f. 患者登録方法（割付け方法も含む）
- g. 収集データ項目及びその収集法、解析法
- h. 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しての十分な説明。DTにおいては、終末期医療に関する説明を含む
- i. 患者管理とフォローアップの方法
- j. 在宅治療に必要な事項
- k. 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、患者管理及びデータ集積を含む臨床試験実施に関する教育計画
- l. 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
- m. 剖検及び使用後の治験機器評価に関するプロトコール
- n. 独立した Data Safety Monitoring Board の設置
- o. 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
- p. データ集積を良質に行うためのデータマネジメント及びモニタリングに関する事項
- q. 監査に関する事項

(イ) 使用目的

使用目的は、BTT、又は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且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。基本となる医学的基準は、「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。

(ウ) 対象患者（適応条件及び除外条件）

適応条件は、「植込型補助人工心臓治療ガイドライン」を参考に、

- 末期的心不全のために著しく QOL が障害された患者であること、
- 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こと

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、補助人工心臓治療の限界や合併症についてよく理解していること、並びに家族等の理解と支援が得られることが求められる。

除外条件についても「植込型補助人工心臓治療ガイドライン」の記載を参考とした基準とする。

対象患者は、適切且つ妥当な基準に従って、使用する植込型補助人工心臓の目的 (BTT、又は DT) に合致した適応を満たしていると判定されていることが求められる。

(エ) 症例数と治験実施期間

a. 症例数

症例数には臨床試験の目的を達成するのに適切な科学的根拠がある数が求められる。臨床試験症例数は、対照群を設定する必要性があるかどうかを考慮して設定すること。具体的には、Pivotal study の場合は基本的に対照群を設定した比較対照試験を想定する必要があり、統計学的に仮説検証できる症例数とすること。

b. 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。開発品の新規性が高く国内へのブリッジ試験を行う場合は、原則、海外 Pivotal study と同様に設定すること。

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、エンドポイントの期間以降もフォローアップとして対象患者の評価を継続すること。

(オ) 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、該当する植込型補助人工心臓実施施設認定を受けていることに加え、植込型補助人工心臓の十分な経験を有していること。

(カ) 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。

(キ) 試験中の有害事象が生じた時の対応

有害事象の定義及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。中止にあたっては、その後の治療や治験機器の取扱いについても示すこと。

(ク) 安全性評価

有害事象の項目毎にその結果を具体的且つ明確に示すこと。

(ケ) 最終評価 (有用性の評価)

臨床試験の目的及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

「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」（補助人工心臓治療関連学会協議会）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。

(5) 市販後の実施体制及び安全対策

これまで既承認の植込型補助人工心臓においては、補助人工心臓治療関連学会協議会により策定された実施体制・実施基準に沿って使用されてきた。また、植込型補助人工心臓の特性も踏まえ、市販後の症例は保険償還とも連動した J-MACS に全例登録され、市販後の安全性が確保されてきた。今後の新規植込型補助人工心臓についても、承認後は補助人工心臓治療関連学会協議会と連携・協力して市販後安全対策に取り組むこと。

信頼性（耐久性試験）

補助人工心臓⁶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等、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、システム全体とは別に、独立して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、植込型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。

植込型補助人工心臓の故障の定義は、植込型補助人工心臓が要求される機能を果たせなくなることで、または最低要求仕様を果たせなくなることで、すなわち血流及び血圧を補助できなくなることで表される。耐久性試験においては、植込型補助人工心臓、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共に、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、等）で試験し、拍動流及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、就寝等）を模した装置の循環条件（流量、圧力、拍動数等）を考慮する。

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 を目的とした植込型補助人工心臓に関しては 6 カ月、さらに DT を目的とした植込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。

⁶ 本邦での補助人工心臓は、体内植込型、体外設置型に大別され、それらの適応は心臓移植への橋渡しを目的とした 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 DT、補助人工心臓の植込み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。BTC や BTD を目的とした体外設置型補助人工心臓においても、本参考を参照して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。

(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の状況や DT における長期使用も踏まえ、承認取得後も長期の耐久性試験を継続することが望ましい。これにより、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。

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、過去の国際的慣例等を考慮し、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頭以上等の実施を検討する。

IV

合同検討会報告資料

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(VAD)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) 日本人工臓器学会推薦
- 戸田 宏一 (獨協医科大学) 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) 日本人工臓器学会推薦
- 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)

山本栄一, 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

サンメディカル技術研究所HPより引用
<http://www.evaheart.co.jp/evaheart/>



Heart Mate3

アポットメディカルジャパン合同会社より提供

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 (bridge to transplantation) の平均期間は3~4年。令和2年にDT (destination therapy) 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。
- 耐用年数を超えた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

評価指標改定に向けた調査
➢ 革新的事業における指摘事項
➢ DT等、長期使用を想定した評価とリスクマネジメントに関する討議(耐久性、動物実験、臨床評価)

関連学会との連携
(委員推薦等)

令和4年度活動

令和3年度の討議内容を基にした評価指標改訂版の作成

関連学会による確認、報告書作成(WG作業完了)

令和5年度(予定)

評価指標改訂案に関するパブコメ募集

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知として評価指標を発出

会議:3回開催

令和4年度第1回会議

- 令和4年度活動内容の確認
- 令和3年度の議論、報告書を基に事務局が作成した評価指標改訂案たたき台の内容と事前に寄せられたコメントの確認
- コメント内容も踏まえた修正作業

(改訂案のブラッシュアップ、メールによる追加コメント収集)

令和4年度第2回会議

- 追加コメントを踏まえた修正改訂案の内容確認
- 修正改訂案に対する総合討議
- 使用する用語の統一や、追加、修正すべき事項に関する最終的な整理

(改訂案事務局修正とメールベースによる査読作業)

令和4年度第3回会議

- 評価指標改訂案最終版の内容確認と追加修正
- 今後の作業内容確認

(評価指標改訂案最終版の追加ブラッシュアップ、完成)

(委員及び関係者による最終確認)

(VAD協議会委員、並びに総会による確認と承認)

(評価指標改訂案を含む報告書案の作成、委員への査読依頼、ブラッシュアップ作業)

令和4年度報告書完成(2月末:3月中に厚労省に提出)

令和4年度の主な討議概要

令和3年度の討議内容、並びに調査研究結果を基に事務局が作成した評価指標改訂案たたき台に対する議論を重ね、改訂案を完成させた。

論点	討議結果
用語に関する関連文書との整合性	用語及び定義は「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」を引用する形とし、将来の修正等を考慮してその改訂年も合わせて文中に明示。
ISOとの差分解析により抽出した非臨床評価における留意点等の整理	現行の評価指標に記載されていなかった評価項目及び留意点を適宜追加し、議論を踏まえ記載を整備。過去の事例に基づくリスクマネジメント参考情報を追記。
現状に即した臨床評価における留意点等の整理	これまでの知見を参考に、リアルワールドデータの活用や最新の審査制度活用も踏まえた評価の考え方を追記。術後の治療管理プログラムの利用も言及。
参考に記載した信頼性、動物試験の例数と期間に関する修正	現行の「参考」をこれまでの知見、並びに国際整合の観点も踏まえ、アップデート。動物試験に関しては、in vivo評価に関する項目も記載整備。

令和4年度の成果概要

<植込型補助人工心臓に関する評価指標改訂案>

1. はじめに
2. 用語の定義
3. 本評価指標の対象
4. 評価指標の位置づけ
5. 評価にあたって留意すべき事項
 - (1) 基本的事項
 - (2) 非臨床試験
 - ア. in vitro評価
 - イ. In vivo評価
 - (3) 臨床評価に関わる事項
 - ア. 基本的な考え方
 - イ. 臨床試験の実施にあたって
 - ウ. 臨床試験計画書
 - (4) 治療管理プログラム
 - (5) 市販後の実施体制及び安全対策

参考 1 信頼性(耐久性試験)

参考 2 動物実験の例数と期間

<報告書>

- I はしがき(小野座長)
- II 審査WG委員等名簿
- III 植込型補助人工心臓に関する評価指標改訂案
- IV 合同検討会報告資料
- V 会議議事概要

<今後>

- 行政修文後、パブリックコメントを経て評価指標改訂案を通知化
- パブリックコメント開始時には、VAD協議会等、本WG連携学会にその旨を周知
- 通知化後、その内容の適切な理解を進めるための啓発活動、英訳版の作成を実施 等

V

令和4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4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4年7月21日

1. 開催日時 2022年7月1日（木曜） 18:00～20:05

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），白石泰之（東北大学：Web），戸田宏一（獨協医科大学：Web），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：Web），増澤 徹（茨城大学：Web）

厚生労働省：中山智紀，飯島 稔，安藤 麻里子，坂部 彩

総合機構：石井健介，望月修一（Web），伊藤拓哉，坂本和歌子，郭 宜（Web），熊谷康顕（Web）

オブザーバ（経済産業省）：重藤 元（Web），伴 知晃（Web）

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

オブザーバ（日本医療研究開発機構）：新木和孝（Web），桜井智也（Web），森内将貴（Web），堀切陽介（Web）

審査WG事務局：山本栄一，中岡竜介，植松美幸

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：今年度審査WG活動予定

資料4：評価指標改訂案たたき台

資料5：たたき台に対するPMDAからのコメント

資料6：「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7：iVAD回収事例

<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, 座長による挨拶後, 人事異動に伴い新規参加されたメンバーの参加者(厚生労働省, 経済産業省, 産業総合研究所, AMED, 審査 WG 事務局)の挨拶がなされた. その後, 事務局より委員に変更はない旨, 紹介された. 配布資料の確認後, 事務局より今年度活動計画概要及び評価指標改訂案たたき台が紹介された. その後, PMDA よりたたき台に対するコメントに関する説明がなされた. 主な内容は以下のとおりである.

5-2. 今年度活動計画概要及び評価指標改訂案(たたき台)説明(事務局)

当審査 WG の背景・目的は前年度と変わらない. 当初単年度計画であった評価指標改訂案の作成が 2 年間計画に変更したことに伴い, 昨年度は改定に係る調査を中心に活動した. 今年度は関連学会との連携の下, 昨年度調査結果に基づいて評価指標改訂案を完成させることを目的に活動する. 完成させた評価指標改訂案は報告書として審査管理課に提出した後, 令和 5 年度にパブコメを経て医療機器審査管理課長通知として発出される予定である. 必要に応じて, 海外配信用の英訳版を作成することもあるため, その際は改めて本 WG の委員に協力を依頼することになる.

事務局では, 令和 3 年度の報告書を基に評価指標改訂案のたたき台を作成した. たたき台の各項については, 報告書において対応する部分を利用している.

1. はじめに: 座長が執筆する部分であるため, 報告書の「1. はしがき」を仮置きした.
2. 用語の定義: 必要に応じて作成する項目であるが, たたき台では最新の「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」を参照する形とした.
3. 本評価指標の対象: 令和 3 年度の討議において決定した内容をそのまま記載した.
4. 本評価指標の位置づけ: 評価指標においては定型文となっているため, 従前の通知の文章をそのまま転載した.
5. 評価にあたって留意すべき事項: 大きくわけて非臨床評価項目, 臨床評価項目があるが, 前者は 3 名の工学系委員による調査報告を基に作成した. 白石委員担当の「評価指標・開発ガイドライン・ISO との差分解析」を基に, 医療機器全般にかかる事項を「(1) 基本事項」に, VAD に特化した内容を「(2) ア. *in vitro* 評価」にまとめた. *in vitro* 評価のうち耐久性試験については, 「参考 1: 信頼性(耐久性試験)」として岩崎委員の報告書を挿入した. 「イ. *in vivo* 評価」及び「参考 2: 動物実験の例数と期間」は西中委員の報告を転載した. 「(3) 臨床試験」は臨床系委員による報告の転載である. 「(4) 治療管理プログラム」は前年度の議論に基づき, 文言が示され, 合意を得たものである.

本省・PMDA に事前査読を依頼したところ, PMDA から多数の意見が寄せられた. それらを取りまとめた文書が, 資料 5「たたき台に対する PMDA からのコメント」である. 第 1 回会議では, PMDA からの意見について説明を受けた後, 「はじめに」に記載する内容, 条件つき承認制度・リアルワールドデータの薬事活用, 小児用 iVAD に関する留意点の取扱い, リスクマネジメントに関する事項の追加要否, 教育訓練に関する事項等の評価指標改訂案への反映の是非について討議する.

5-3. コメントに関する説明(PMDA)

PMDA 担当者より, 資料 5 の概要及びたたき台に直接記載したコメントに関する説明が為された. 具体的な内容は以下のとおりである.

1. はじめに

- ・ 改訂に至った背景を説明するため、以下の事項を記載するのが良い
 - 歴史的経緯(関連学会による実施基準, J-MACS 等のレジストリーの構築, 市販後安全対策, 次世代医療機器評価指標をもとにした複数品目の承認)
 - 日本の成績が優れているのは市販後安全の取組に関わる医療スタッフの尽力の結果
 - 医療環境差が減り, 国内治験を実施しなくても承認に至った品目の存在
 - 心臓移植期間の待機期間の延長や DT 用機器の承認がなされたことによって, 長期使用が現実的になり, 現行の評価指標作成時には想定されていない長期の植込みが為される可能性
2. 用語の定義
特にコメントなし
3. 評価指標の対象
- ・ 小児用医療機器の開発が強く望まれている背景, 並びに開発の機運を醸成する必要性も踏まえ小児用 iVAD にも言及する方がより適切であると考えている.
 - ・ 迅速な開発につなげる方向性を示すため, 条件付き承認制度やリアルワールドデータ(RWD)の活用等に関する言及も検討してほしい.
4. 評価指標の位置づけ
特にコメントなし
5. 評価にあたって留意すべき事項
- (1) 基本事項
- ・ 記載項目について示すべき内容が不明瞭であるため, 記載整備を検討いただきたい.
 - ・ 10年間の臨床使用による知見, 判明している残存リスクとその際の設計改良等に関する指示事項を事例にリスクマネジメントの一環を言及いただきたい. 参考までに, 資料 7 に公開されている iVAD の回収例, もしくは不具合の事例, ヒヤリハットの事例を提示した. 可能なら, 海外で公開されている安全性情報, 回収まで至っていないが注意した方がよい事例・事象として企業から関連学会や医療機関と共有されている事項等への言及もあわせて検討いただきたい.
- (2) 非臨床試験
- ・ それぞれの項目における評価目的等を明確に記載いただきたい.
 - ・ 可能であれば評価目的と方法の詳細, 例えば特性評価でよいのか, それとも特定の具体的な安全性を確認する必要があるのか等を記載いただくと非常に好ましい.
- (3) 臨床試験
- ・ 海外 Pivotal study がある際の国内治験実施必要性, 並びに必要となる臨床評価の内容を検討するために参考となる事項を説明する項目を設けていただきたい.
 - ・ 国内治験が不要となる事例がある可能性も言及できればよい. 海外との医療環境差を懸念して, 国内で少数例のブリッジ試験を実施してきたが, 国内外における市販後の iVAD 使用状況を比較すると海外と遜色ない成績が得られていることを踏まえると, 市販後安全として実施していた事項が効果的に機能してきたと考えられる. さらに, 人工心臓に関するレジストリ, 並びに行政側から近年通知等で発出されている市販前後の臨床評価のあり方や臨床試験としてのあり方が国内治験の要否判断に利用できると考えている.
 - ・ 国内治験が必ずしも不要と述べているわけではない. 可能であれば国内治験は実施した方がよいと考えているため, 開発段階によるが国際共同治験も手法の一つとして言及いただきたい.
 - ・ 臨床試験計画書で, 症例数についてはさらに詳細に言及した方がよいと考えている. 今後実施される Pivotal study は科学的検証として基本的に対照群を設定した比較検証試験になると考えている. また, 期間については, 市販後についても言及があったことから, 関連学会との連

携・協力, レジストリを含めて市販後安全対策に取り組む旨を言及した方が良いと考える。

(4) 治療管理プログラム

特にコメントなし

5-4. 総合討論

PMDA 担当者からの説明を受けて, たたき台に対する総合討論を実施した。以下に項目毎の討議概要を示す。

1. はじめに

- ・ 歴史的な経緯の説明を入れた方がよい。
- ・ 欧米では想定されていない長期の植込みがなされることが考えられる。
- ・ 上記を踏まえて, 座長が改訂版を作成する。

2. 用語の定義

特に討議なし。

3. 評価指標の対象

- ・ 令和 3 年度, 小児用デバイスの取り扱いについては大分議論した。小児用デバイスの開発において参考となる記述の追加を検討したが, 成人用と小児用との場合分けに加え, 各々の異なる要求事項を詳細に記述する必要が生じるため, 評価指標として一貫性を欠く懸念が示された。小児用も対象に含むよう作成している旨, 示すことでどうか。どこまで踏み込んだ記載とするのが適切か, 工学系委員のお考えを伺いたい。
 - 小児用デバイスの開発は重要なので, 必要であれば, 別途, ガイドラインを作成することになる可能性を議論したことを記憶している。分けて作成するのも大変だと思うが, その場合, どのような書き方にするのか議論した方が良いのではないか。
 - 小児を対象に含めると安全性評価も含めて表現が多少変わらざるを得ない。
 - 成人用と比較して, 例外処理が多くなると考える。一方, そのまま小児に当てはめることができる場合でも, それが足枷になることもあり得る。小児では難しいが成人の場合にはまず考慮すべき部分もぼやけてしまうと思われるので, 注意して議論するべきである。
 - 理想的には小児用デバイスも含めるとよりよい評価指標になると思うが, 埋め込み型小児用人工心臓で定番になっていて, 項目を検討する際に参考となる製品は世界に存在しない。理想的には, 国内外で定評のある特定の人工心臓を参照してデバイスについての評価指標を作成するのが良いが, 現在存在する Jarvik2015 もそれほど世界に普及しておらず, Berlin Heart の EXCOR や昔の国循による小児用 VAD のような体外式の製品はあるものの本邦でも植え込み型の VAD は存在しない。基本的に成人と一致する部分について小児にも適用することは可能であるが, 小児独特の項目については書き方の問題もあるかもしれない。現在, 参考となるデータがない中で緩い内容の評価指標を決めてしまうと, 逃げ道になってしまい却って好ましくない。一方, 根拠がないまま厳しい評価指標としてしまうと参入も難しくなるため, 成人と一致している項目を明確にし, ある項目については小児における今後の検討課題と明示するという対応が一例として考えられる。
 - 参考資料の ISO 14708-5 では小児用も包含することになっているが, 特化した内容は記載されていない。この形式を踏襲するか, 何らかの表現を追加して対応するのか, 事務局と工学系委員とでの検討を依頼する。
 - 今, 長期補助が前提に議論が進んでいるが, 小児適用の決定的な問題点は成長という因子が入るということである。2 年, 3 年使用するとポンプの要求性能が変わることは考えなくてはならない。そこまで考慮すると収拾がつかなくなる。現実的には無理ではないか。

- ▶ 評価指標に製品のスペックを全て包含するのは不可能である。何を評価するのかはその場で決まる。成長の問題が出てきたのは近年であり、日本から発信するチャンスではあるが、あまり言及すると收拾がつかなくなる。小児適用も考慮しているという最低限の姿勢を盛り込むのはどうか。
 - ▶ 昨年度の議論をふまえ、小児用も含めることを暗に示すため、対象を大きく捉えることができるように記載した。ご議論を考慮して、小児も含めた評価指標であることを世間に向けてアピールする文言を入れるという対応が考えられる。PMDA より、具体的な評価事項とその方法が不明瞭であるというコメントが寄せられたが、現時点では従来の評価指標を踏襲して、現時点で評価すべきと考えられる事項をたたき台では網羅的に並べた。申請者の開発目的、適用に応じてスペックは異なると考えられるため、それぞれのデバイスに応じて評価すべき事項を適宜選択して承認申請を迅速に進めていただくことを想定し、少し柔軟な形での記載とした。このたたき台に対し、小児用に関する留意点も含め、各々の項目に対する評価の考え方を入れ込むのは難しいと思われる。評価指標の対象は BTT, DT を目的とする iVAD としたが、そこに小児用も含めたデバイスを対象にしているという文言を入れた上で、WG の意見を踏まえて他の必要な事項を加筆修正していくのが良いと考える。
 - ▶ 会議後、事務局に修正案作成を進めて欲しい。
 - ▶ 承知した。PMDA からも意見をいただきながらこの部分の修正案を作成し、委員にフィードバックして再度コメントを収集する。
 - ・ 個人的には臨床評価に RWD を活用することに賛成する。RWD の活用は、革新的であり、レジストリ構築が必須な比較的新規なデバイスにも流用できる臨床評価の先駆けとなり得る。米国で類似の考え方をしているため、日本も同様の道を進むべきという提案だと理解した。そのためには、J-MACS の重要性を理解いただいた上で、企業並びに治験を行う施設が適切にデータを入力して、その悉皆性を維持することが重要であることを示したいと感じている。RWD については、検証的臨床試験を行うことが困難な場合、例えば、1) 症例の繰り入れ上困難な場合、2) 倫理的な困難さ、3) 資金的な困難さ、等における活用が考えられる。RWD を用いていく内容をこの評価指標の中に入れることについて意見を伺いたい。
 - ▶ J-MACS は基本的には承認されたデバイスが対象となる。そのため、一定の審査を経た条件付き承認も対象となる一方、承認前の早い段階で生じ得る解決すべき大きな問題は登録されない。厚労省の部会でも、J-MACS レジストリを準備すれば、市販後に生じた不具合等が全てフォロー可能となるため、承認が迅速化することを毎回説明していた。RWD を積極的に取り入れるのであれば、その形を書き込んで示した方がよい。現在は、伝聞のような状態で、実際の委員には共有されている事項であるが、明確にはなっていないと思われたため、その考え方を評価指標内で明示した方が良いと思われる。
 - ▶ 本邦における植込み型補助人工心臓の安全管理という観点から、J-MACS や RWD の活用等は重要であるので、「1. はじめに」で触れることにして、実際の評価における活用方法については、PMDA と相談の上、事務局で文案を考えて欲しい。
 - ▶ PMDA とも相談の上、包括的な考え方として基本事項の前段に記載する方向で検討する。
4. 評価指標の位置づけ
特に討議なし。
5. 評価にあたって留意すべき事項
- (1) 基本事項
- ・ この部分は、シンプルな記載に修正するという議論だったと記憶している。ただ、PMDA からはシンプルにしすぎではないかというコメントが寄せられている。

- ▶ 白石委員と事務局でこの部分のたたき台作成を担当したが、PMDA から寄せられたコメントを踏まえて、事務局側で微修正した。「ア. システム構成」の部分に性能評価の記載があったため、その部分は全て非臨床評価項目に移動させた。リスクマネジメントに関する事項はPMDA のコメントを差し込んで修正した。
- ▶ キーワードとして項目を列挙する形が基本コンセプトであると理解していた。その点では適切に整理できたと思うが、シンプルすぎるという意見も理解できる。
- ▶ 開発者が行うべき評価が分かりにくい印象を受けた。シンプル化しすぎずに、具体的な留意点を添えてリスクマネジメント方法を言及する等、修正を検討いただきたい。
- ▶ 白石委員と事務局とで修正案をまとめて欲しい。
- 教育システムについては、事務局と相談した上で、PMDA のコメントを考慮し、治療を実施する側と受ける側、双方について示して欲しいと修正したが、この内容で良いか。
 - ▶ 対象者が明確になっていなかっただけでなく、年齢、患者の症状、患者と介護者の距離、システムに対する理解度や習熟度に応じた教育システムが必要だと考えた。よって、それらの観点を踏まえた教育システムを開発時点で構築できるよう、必要な事項を検討していただきたい。
 - ▶ デバイスの進歩と共に理解のし易さは変わってくるため、具体的な記載は困難である。現時点では、メディカル側とエンドユーザ側に支障がない程度にすることに留めた。
 - ▶ 方針は理解したが、今後考えるためのポイントがあれば評価指標に提示して欲しい。
 - ▶ 基本的事項として、「教育システムについては、治療実施者あるいは治療対象者等に分類し、最新の情報に基づいた教育システムができるような状態にしておくこと」等と記載する方向で検討する。修正にあたっては、白石委員、PMDA とも相談する。

(2) 非臨床試験

ア. *in vitro* 評価

- 基本事項同様、記載された各事項に対する要求が抽象的すぎて分かりにくいという意見が寄せられている。
 - ▶ リスクマネジメントと絡んだ意見と思われるので、システムにおけるユニットが各々及ぼす影響を補足説明する形で修正する。
 - ▶ あまり冗長にならず、且つ判断の一助になるような内容にして欲しい。

イ. *in vivo* 評価

特に討議なし。

(3) 臨床試験

- 臨床試験を行うのを前提とするのか、臨床試験を行わずオルタナティブな方法で承認することもあるということを少し前面に出して書くのか、その書きぶりは重要である。治験は基本的に必要だが、RWD や海外治験の内容によっては国内治験省略を認めることもあるということを書くこともできるが、どの程度の内容が適切か。
 - ▶ 新規開発の iVAD は、臨床試験が必要である。その上で、海外 Pivotal study データや RWD がある場合等では、国内治験の可否をどう判断するかという流れで記載して欲しい。PMDA 側で考えられる国内治験の可否を判断するための要素例として、手技、管理方法の新規性、併用薬、人種差、移植待機、社会的背景等を挙げた。それらを含めた要素を考慮した結果、安全性上の懸念がない、もしくは市販後の安全性評価で担保可能であるという形で許容される場合は国内治験を省略できる可能性があるという書き方で良いと考えている。但し、全く国内治験なしという前提で進めるのではなく、海外で治験を開始するという開発段階であれ

ば、国内で治験するという可能性も捨てずに国際共同治験に参加する等を考慮することを記載して欲しい。

- ▶ 海外と日本の医療環境の違いは時代背景、社会背景によって変わるものなので、書き込まない方が承認の足枷にならず好ましいと思われる。
- ▶ 懸念は理解するが、今回は iVAD の審査報告書に記された懸念事項や、医療機器全般で臨床評価、国内治験の要否を考える時に参照する発出済みの行政文書に挙げられている項目を記載している。
- ▶ 具体的に踏み込むと、個々のバランスが難しいと感じている。更なる検討が必要である。
- 原則、臨床試験を行うときは対照を置き比較試験とする。その点は明記した上で、既存の植込み型 VAD については、RWD、レジストリのデータがあるので、それを含めて対照群の設定を検討すると書けば良いか。
 - ▶ ご理解のとおりである。
- 承認後の市販後調査(PMS)が必須になっていると思うが、PMDA からのコメントは、安全性確保のために企業がフォローアップを続けていくとしても、患者が生きていく限りデータを収集するという趣旨に読める。どこまでの範囲を念頭に置いた記載が良いか、PMDA の意見を伺いたい。
 - ▶ PMS の必要性は個別に判断している。BTT 用途では、PMS を義務付けずに承認した例もある。補助人工心臓は高リスクな生命維持装置であるため、関連学会と連携して市販後安全に取り組むことという記載で良いのではないかと。レジストリに全例登録を義務付けるといった具体的内容の記載は難しいと思っている。
 - ▶ 修正案を作成する。規制に関する文言は PMDA で適切に修正して欲しい。

(4) 治療管理プログラム

特に討議なし

参考資料 1

- PMDA のコメントで「拍動なしの条件下で評価可能とする根拠が不明である」とあったが、この記述は、拍動なしの条件下で評価を行った場合にその妥当性を示すことを要求する趣旨であり、無条件に拍動なしの条件下での評価を認めているとは理解していない。念のため、担当委員に確認したい。
 - ▶ 事務局の理解のとおりである。拍動を使わない場合は、それが合理的に説明できるものであれば、それを説明して PMDA と相談することを求めている。
 - ▶ 承知した。可能であれば、わかり易い表現に修正して欲しい。
- 耐久性に関しては、体外式 VAD にも参考情報として使用可能のため、関連する記述も残すということになったと理解している。念のため、再確認させて欲しい。
 - ▶ その理解のとおりである。これらは、我が国での補助人工心臓の分類を示したものであり、植込み型と体外設置に分けて記述した。
 - ▶ 体外設置型 VAD については削除してもよいのではないかと。今回の対象は埋め込み型の VAD であるので、記述する必要はないと思われる。
 - ▶ 小児の場合は体外設置型も意図されているため削除は難しいと考える。
 - ▶ 今後小児の体外設置型が出てきた場合等にも適用できる可能性があることを、Supplement に追記する方がよいのではないかと。
 - ▶ 当該記述を Footnote として記載するという手段もある。
 - ▶ BTT を目指して治療を行うことを目的とした BTC や、心原性ショックのところでの BTD についても昨年度の討議にあったが、評価指標では触れないようにすることになったと思う。

Footnote とするのであればすっきりする。

- 体外式 VAD については、国循の革新的事業で作成された評価ガイドラインが出ていると思うので、適宜参照することとして欲しい。
- ・ 「BTT だけでなく、DT の特徴として治療のゴールはなく終末期まで使用すること、まだ体内コンポーネントの交換は高リスクのため容易ではないことも背景としてあると思います」「長期使用の背景として DT は除外できないと考えます」とのコメント対応を検討するため、PMDA に追加説明をお願いします。
 - 心臓移植待機期間が 1,500 日を超えているとの記載があるが、それ以外に長期間の評価が必要となってきた現状がある背景として、DT が実現・使用されていることも踏まえた内容に修正をお願いしたいという趣旨のコメントである。
 - 昨年度議論した事項であり、評価期間の目安として既存の審査結果に合わせて記載した内容である。PMDA 提案の記述のように、BTT を 2 年以上、DT を 5 年以上の耐久性試験を実施し、承認取得後も引き続き進めるという考え方もあるが、その場合、承認取得前に 5 年の耐久性試験を求めることになり、上市に時間がかかってしまう。
 - PMDA の修正案を受け入れると、承認前に 5 年の耐久性評価が必要となり開発の弊害となり得る。昨年度の議論で、承認取得後も可能な限り耐久性評価を継続してもらうのが良いという結論になったと記憶している。特に長期の場合、5 年保つかどうかわからない部品についても、実施したら大丈夫だったということもあり得る。その点も考慮し、臨床上の対応も考えながら耐久性試験を進めるという意図を汲み取った文言になったと考えている。
 - 5 年という数字を出すのであれば、承認前ではなく、承認取得後も続けて行うとした方が良い。連続駆動で 5 年という値は、結構大変なことであり資金も必要となる。柔軟な活用が可能となる方が現状にとって好ましい。
 - これまでの議論を反映しているのは岩崎先生が作成された原案の文章である。PMDA 側の意見も踏まえた文章に修正するかどうか引き続き検討する。
- ・ 「製造販売後臨床試験」という文言は、治験が終了した後も植込まれた患者さんの追跡を GCP 下の市販後臨床試験として全例フォローアップしようという意図か。
 - 安全性担保のためにフォローアップするという意図で記載した。適切な文言があれば変更して欲しい。
 - 適切な文言案を含めて修正案を作成する。

5-3. 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。なお、第 4 回は 17-19 時に開催することになった。また、戸田委員の所属が変わったことから、挨拶がなされた。

今後の予定

- ・ 第 2 回会議(8/4) 18-20 時、第 3 回会議(9/30) 17-19 時、第 4 回会議(11/18) 17-19 時、第 5 回会議(12/15) 16-18 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4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4年9月1日

1. 開催日時 2022年8月4日（木曜） 18:00～20:05

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：Web），白石泰之（東北大学：Web），戸田宏一（獨協
医科大学：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），増澤 徹（茨城大学：Web），築瀬正伸（藤田医科大学：
Web）

厚生労働省：安藤 麻里子，坂部 彩

総合機構：石井健介，望月修一，伊藤拓哉，坂本和歌子，熊谷康顕（Web）

オブザーバ（経済産業省）：重藤 元（Web），伴 知晃

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

オブザーバ（日本医療研究開発機構）：新木和孝（Web），桜井智也（Web），森内将貴（Web），
堀切陽介（Web）

審査 WG 事務局：山本栄一，中岡竜介，植松美幸

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：令和4年度第1回会議議事概要案

資料4：評価指標改訂案

資料5：今回の改訂にあたっての参考資料類

資料6：「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

追加資料：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（令和3年3月26日
付け薬食機審発0326第1号）

<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. 開会及び評価指標改訂案更新内容説明

座長による挨拶後、配布資料の確認を行った。第 1 回会議の議事概要は一週間後を目処に修正を受け付けるが、指摘がなければ配布した案をそのまま確定版とすることが確認された。その後、事務局より、評価指標改訂案の更新内容が説明された。以下に概要を記す。

【経緯】

PMDA からのコメントを踏まえた修正を各担当に依頼した。送付された修正案は、事務局で整備後、PMDA に再確認を依頼した。PMDA からの再コメントを整理後、各担当者へフィードバックし、再修正された改訂案を事務局で取りまとめ、本日の会議で配布した。

【内容】

1. はじめに

- ・ 座長が新たに執筆した内容を記載整備して挿入した。これまでの議論を踏まえ、Feasibility study, Pivotal study の説明については、Footnote で対応した。

2. 用語の定義

- ・ 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）を参照することを明示するため、文言を修正した。

3. 本評価指標の対象

- ・ 小児用植込み型補助人工心臓も対象と明記すべきか、事務局では判断できなかった。WG に再度討議を依頼する。

4. 本評価指標の位置づけ

- ・ コメントを踏まえ、レジストリや条件付き承認制度の活用、国際ハーモナイゼーションへの留意について記載を加えた。臨床評価にも同様の記載を追加したため、削除の余地がある。

5. 評価にあたって留意すべき事項：

(1) 基本的事項

- ・ 各項目に対して実施すべき具体的な事項に関する説明が不足していると PMDA からコメントがあったことを踏まえ、白石委員及び事務局で追記・修正した。

(2) 非臨床試験

ア. *in vitro* 評価

- ・ 生物学的安全性及び電気的安全性は医療機器全般に要求される事項であることから、基本的事項に該当すると考えられる。記載位置について WG による討議を依頼する。
- ・ 制御装置、コントローラ等に関する項目を整理した。
- ・ 統合システムとしての性能評価における内容について、文言を修正した。
- ・ 空気圧駆動式ポンプに対する評価項目は十分に内容となっていないとのコメントが寄せられていたため、植込み型補助人工心臓 (iVAD) の評価項目としての適切性も含め WG による討議を依頼する。

イ. *in vivo* 評価

特に修正なし

(3) 臨床試験

- *in vitro* および *in vivo* 評価では小児用適応も意識した表現が要求されているが、内容整理が困難となるため、臨床試験の評価項目は iVAD に限定することが望ましいとの指摘があった。
- 「ウ. 臨床試験計画書/(ア) 基本的な事項/f. 患者登録方法(割り付け方法等)」については、各施設で適格と判断した症例を試験へ繰り入れるプロセスのことを意味した記載とした。
- これからの時代、いわゆる家族の形が法律上の家族とは異なるケースが増えてくると思われ、法的な家族ではない同居者がケアギバーとなるケースはすでに存在していることを踏まえ、「ウ. 臨床試験計画書/(ウ) 対象患者(適応条件及び除外条件)」の文言を「家族等の理解と支援」とした。
- 「ウ. 臨床試験計画書/(オ) 実施医療機関」について、PMDA より管理施設も含まれる可能性がコメントされたが、座長より管理施設での試験管理は GCP 上現実的でないという回答があったため、現状の記載とした。なお、現在の記載と「補助人工心臓実施施設認定」の内容との重複の可能性が指摘されたが、実施施設の中から一定の基準による選定が企業側で行われている状況を踏まえた記載であることを確認した。

(4) 治療管理プログラム

特に修正なし

(5) 市販後の実施体制及び安全対策

- 関連学会は補助人工心臓治療関連学会協議会と同義であり、協議会の立ち位置を明確にするため、「補助人工心臓治療関連学会協議会」に修正した。

参考 1

- 前回の討議を踏まえ、iVAD に内容を特化する目的で補足事項は Footnote に移動させた。
- 基本的に、耐久性評価は承認のタイミングに関係なく完了するまで続けられるものと理解しているため、承認後に何年以上あれば良いという内容は違和感があるとのコメントが寄せられたことに対して、担当委員からは「科学的には、何かしらのポンプ交換につながるようなイベントが起こるまで試験を継続することが望ましい。一方、補助人工心臓の耐久性評価では実時間で行うことが必要である。一般的に、他の治療機器で数年以上試験を継続する機器は思い当たらず、iVAD の耐久性試験は極めて多くのリソースを要することを踏まえた昨年度討議の結果、現案となった。」との回答があった。修正の可否については WG での討議を依頼する。

参考 2

特に修正なし

5-2. 総合討論

コメントに対する PMDA からの補足説明後、改訂案に対する総合討論を実施した。以下に項目毎の討議概要を示す。

1. はじめに

- 追加修正等が必要な箇所な場合には、コメントをお願いする。

2. 用語の定義

特になし

3. 本評価指標の対象

- ・ 本評価指標の対象となる完全植込み型補助人工心臓はどのようなシステムを意図しているか。置換型を意図していないのであれば、削除しても良いのではないか。また、置換型を意図した場合でも、全てを置換することはないと思われるので削除して良いと思われる。
 - ▶ 現行の評価指標における用語をそのまま使用している。電池及びコントローラを体外設置しているシステムを植込み型補助人工心臓(iVAD)、体外に電池と経皮エネルギー伝送装置を設置するのみのシステムを完全植込み型と定義されている。
 - ▶ 置換型人工心臓を意味していないのであれば、完全植込み型補助人工心臓は記載する必要はないと考える。現行の評価指標が作成された 2008 年頃、完全植え込み型補助人工心臓は iVAD と全く別物であるという発想があった可能性がある。
 - ▶ 現行の評価指標作成に携わった立場からも、全てを埋め込むということはあり得ないので、「完全」という用語の定義が難しい。今となっては違和感もあるので、「完全」という用語は削除した方が良い。
 - ▶ 「完全植込み型」は、バッテリーも植え込まれる Total heart ではなく、補助人工心臓(VAD)を意図した記載だと思われる。しかしながら、これまでヒトに1か月あるいは3か月以上完全植込みされた VAD は恐らく存在しない。1年間の使用もかなり難しいと思われる。これを含むと開発における Durability をどの程度要求するかかなり変わってくるため、完全植え込み型を除くかどうか、WG で決めたほうが良いと思う。
 - ▶ これまでに完全植込み型で臨床応用された製品は Lion Heart だけだが、将来、開発される可能性を否定することもない。ただ、現時点ではその開発可能性はあまりないため、あえて切り出す必要はなく、iVAD に一括して含めた方が良いのではないか。全てのパーツが植え込まれる可能性も意識した書きぶりにするのか留意する必要があるが、iVAD の一つとして Total implantable のシステムを含めて対象とするのが良いと思われる。
 - ▶ 完全植込み型とすると、バッテリーを体内に植え込むことになるため、今の評価指標で対応できるか考える必要がある。
 - ▶ 現行の評価指標で対象と考えられていないシステムまで改訂案に入れ込むのは、特に *in vitro* の評価項目を書換える必要性が生じる。対象を単に iVAD とすれば Total implantable も入っていることを匂わせるファジーな表現になり、当該評価項目の大幅な書き換えは避けられる。今回の改訂では従来対象と考えられていなかったシステムにまで踏み込んで検討する必要があるか、委員の考えを伺いたい。
 - ▶ 未知の技術についての記載を評価指標に加えるのは現実的でなく、好ましくない。
 - ▶ 理想的には想定されるシステムを分けて評価項目を記載することが望ましいし、将来的には必要であると思われるが、現状ではあえて分けずに広義に捉えることにして、ファジーな表現を受け入れるしかないと考える。
 - ▶ バッテリーを植え込んだ場合は対象外であることを明記してほしい。対象を iVAD とした場合に、バッテリーも植え込んでテザーフリーのものが出てきたときに、技術的に現在の内容で対応できるか懸念がある。また、「植込み型医療機器への非接触給電システムに関するガイドライン」(平成 29 年 8 月 9 日付 薬生機審発 0809 第 7 号)によると、iVAD の TETS は適用できないことになっている。当該ガイドラインは、ペースメーカー等、小電力用の機器に関するものであるため、iVAD 用として昨年度の開発ガイドライン WG で見直し検討を行った。ただ、残念ながら、現時点では総務省が所管する電波法への対応が必要であり、実用化における課題となっている。そのため、開発ガイドライン WG の成果物は参考にならない。
 - ▶ Total implantable の VAD を作れるかもしれないのであれば、今回の改訂案の中で適用できるよう含めた方がよいのではないか。

- 電波法への対応が難しいため、改訂案に入れ込むことは困難だと思われる。
- 植込み型補助人工心臓の一部として、**Total implantable** を意識した記載とするのは良いと思う。現状、TETS を記載することは難しいと思うが、将来的に患者さんのためになるシステムを作る意味においては、要求事項を含める形としても良いと思う。技術的には分けて記載することが必要かもしれないが、現段階ではフuzzyな記載で良いと思う。
- 完全植込み型を切り出さない形とすることで意見は一致したと思われる。本項については、議論を踏まえ PMDA と事務局とで適切に修文するよう依頼する。
- ・ 小児用についての取り扱いはどうするのか。
 - これまでの議論では、小児用 VAD も包含した内容とすることでコンセンサスが取れていたと理解している。しかしながら、要求されるスペックは成人用とは大きく異なるため、その詳細を記載することは現実的ではないことも同意が取れているという点も理解している。現実的には、現在、小児用 VAD として承認されているのは、体外設置型で拍動流ポンプを用いた EXCOR (Berlin Heart) のみだと思われる。拍動流となると、空気駆動型システムとなると思われるが、今後の開発動向は不明である。参考までに、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を追加配付資料としたが、対象が連続流のシステムに限定されており、空気駆動型拍動流ポンプを利用したシステムは対象外である。それらの情報も考慮した上で、小児用 iVAD、特に拍動流ポンプを利用したシステムに関する事項を改訂版に記載すべきか討議を依頼する。
 - iVAD を対象とするのであればポンプは体内に植え込むことになるので、小児用の体外設置型の補助人工心臓は入らないのではないかな。
 - 評価指標の対象についてはコンセンサスが得られているので、植込み型に限定した記載とすべきである。植込み型の拍動流型ポンプを利用したシステムの研究開発が行われている可能性は否定しないが、主流は連続流であるため現実的に出てくる可能性はなく、残すメリットはない。体外設置型の小児用拍動式については開発される可能性があるが、この評価指標とは別に考えるべきであると思う。
 - 小児を対象にする場合、成長の問題があるため考え方を考える必要がある。基準も成人とは変わるので、小児は別立てにした方が良い。
 - 小児用の連続流 iVAD については、最低限の留意点を示すレベルに留めることにすることでコンセンサスが得られていたと理解している。その点を考慮して変更が必要な箇所がある場合には対応することとしたい。
- ・ 配布資料には、拍動流型に関する評価項目が残っているが、そのままの記載とするのか、連続流の植え込み型のみ絞るのか、あるいは体外設置型も考慮した項目も追加するのか、将来開発され得るシステムを把握されているエンジニア側の考えを伺いたい。
 - 評価指標を完成させるため、一貫性を重視するのが良い。
 - 拍動流に関する記述を残すのであれば、簡単な内容で良いと思われる。
 - 誤解を招かないよう、体外設置型の空気駆動式(拍動流)を灰めかす記述は削除してはどうか。
 - 同意する。あるいは、対象を成人用 iVAD としてはどうか。
 - これまでの議論を考慮すると、対象を成人用に限定するのは好ましくない。大きな体格の小児に対しては使用可能な場合もあり得るため、審査時のことも考慮してそこはあえて言及しないこととしたい。
 - 連続流という記述を追記してはどうか。
 - フランスで連続流と拍動流の中間型のポンプが開発されており、実用化される可能性がある

ため、連続流とは記載しない方が良い。空気駆動型は削除した方が良いと考える。

➤ 白石委員と事務局とで内容を整理し、当該部分は修正する。

4. 本評価指標の位置づけ

- ・ 追記部分は臨床評価に関する内容であるが、「臨床評価」にも同様の追記があり重複している。重要な事項であるためあえて 2 箇所に記載して強調するか、重複は冗長なので本項の記載を削除するか、検討を依頼する。
 - 冗長と判断された場合は、一方を削除することで問題ない。
 - 位置づけは簡潔な記載とするのが良い。
- ・ HBD(Harmonization by Doing)は何の略であるか記載すべきである。
 - 承知した。残す場合には正式名称を追記する。

5. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

- ・ ユーザビリティを考慮する対象については、介護者のみならず、患者も含むことにしてはどうか。
 - 外科医が対象として別に記載されていることから、手術中のユーザビリティのみが対象となるように理解されてしまう。使用時のユーザビリティを意図した記載であれば、看護師や臨床工学技士も対象となる。
 - ご指摘のとおり、この部分は患者マネジメントのユーザビリティを意図した表現だと理解している。誤解を避けるため、外科医は削除して医療従事者のみを記載することでどうか。
 - その提案で問題ない。
- ・ 生物学的安全性及び電気的安全性についてはホリゾンタルな評価項目であるので、基本的事項に含めてはどうか。また、現在、システム構成に含めているリスクマネジメント事例は、リスクマネジメントの項に移してはどうか。
 - 体裁の問題なので、記載位置については PMDA と事務局とで協議するよう依頼する。

(2) 非臨床試験

ア. *in vitro* 評価

- ・ コメントを踏まえて、制御装置及び関連する装置をポンプの付属システムと取り扱うこととし、コントローラーも同様に扱う体裁とした。それに伴い、プログラムを単独の評価事項とした。
 - リスクマネジメントと関連したコメントを反映した修正と思われるので、システムにおけるユニット各々が及ぼす影響を補足説明する記述を追記する。
 - コントローラー側、駆動装置となるポンプ側双方に分けて制御が入ることもあるため、ハードとなる制御装置と制御プログラムを分けて、それぞれを評価する形とすることを提案した。
 - 工学的にいうと駆動装置はモーターであり、ポンプは駆動されるものである。体内、あるいは体外の制御装置とするのはどうか。
 - PMDA と事務局とによる記載内容の整備を依頼する。
 - 外部モニターは何を意図した記載か。
 - 単なるモニターとして表示する機器ではなく、他情報も読み取る監視装置兼表示装置と理解いただきたい。適切な表現を事務局と検討する。
 - 制御プログラムは単独の項目とした方が良いのか。
 - プログラムと装置とを分けて評価可能かという懸念があるとは思いますが、最近はハードウェアとソフトウェアを分けておいて、必要に応じてプログラムをアップデートすることがあると思うので、それを意識して単独の項目とした。
 - ハードウェアに依存したプログラムの場合には切り分けが難しくならないかという懸念があるので、その点は留意すべきである。

- ・ データ解析は、性能評価結果を示すことを意図した記載だと理解した。それ以上の説明は不要ではないか。
 - データ解析においては、非臨床評価の結果を解析する手順や手法を示すことが重要だと考えるので、その理解を促す上では追加説明が必要だと思われる。
 - 承知した。コメントを踏まえて修正する。

イ. *in vivo* 評価

特に討議なし。

(3) 臨床試験

ウ. 臨床試験計画書/(オ)実施医療機関

- ・ 補助人工心臓実施施設認定を受けていれば理論的には実施医療機関になれるが、現在 46 程度存在する植込み型実施施設で臨床試験に関与した経験のある施設は、多く見ても、施設認定を受け且つ一定程度の実施経験を有している 10 程度である。その現状も考慮して、実施施設認定を受け且つ心不全についての循環器内科、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を有することを実施医療機関に要求する表現としている。
 - 実施施設認定を受けていることに加え、VAD の十分な経験を有しているという程度の記載にしてはどうか。それ以上の要求を具体的に記載すると認定制度自体が疑われかねない。
 - 総合的な治療体制が稼働し、VAD、または iVAD の十分な経験を有していることとすれば良いと思う。
 - 植込み型の補助人工心臓実施施設であれば提案させていただいた事項は当然備わっているものと判断し、「植込み型補助人工心臓の十分な経験を有していること」と修正する。

(4) 治療管理プログラム

特に討議なし

参考 1

- ・ 耐久性試験については、承認のタイミングに関係なく完了するまで継続されるものと理解しており、承認後の具体的な試験期間の記載は違和感があるとのコメントが寄せられていることに対し、今の記載については昨年度の議論でコンセンサスが得られているため問題はないとの回答が担当委員から寄せられている。この件について何か追加意見はあるか。
 - 個人的には、委員会としてのコンセンサスが得られた内容とするのが良いと考える。
 - 耐久性評価という特性上、具体的な年数を規定するのは望ましくないと考える。想定される完了のタイミングまで試験を行うことが望ましいという記載ではどうか。
 - 何をもって耐久性試験が完了すると考えるのか。
 - 経験が不足しているので想定でしか答えられないが、例えばポンプへの影響につながるような想定されるイベント等が起こっていることが示せる場所、もしくは全てが故障した段階で完了と判断できると考えられる。
 - 評価完了を、ポンプが止まる等して試験が継続できないという意味で考えているのか。
 - ポンプの寿命を試験完了と判断するのであればその理解で差し支えないが、基本的には故障の状況や原因に応じてケースバイケースで完了時期を判断することになると考える。
 - 昨年度の議論を踏まえた折衷案として年数も明記した内容になったと理解しているが、ケースバイケースで完了時期を判断するのであれば当該記載は削除するのが良い。

- ▶ 承認に関する部分では、6ヶ月、2年が望ましいと書いてあるので、その記載とは異なった試験期間であっても承認はされる可能性があることを読み手は理解できると思う。規制当局の立場としては、現在の記載のとおり、耐久性試験を継続して、例えば、3年目にポンプ停止が起こったとしたら、使用患者が3年目に到達する前に対応を検討する時間が確保できることが期待でき、安全性がより高くなることを期待していると理解した。従って、現在の文章で十分だと思われる。
- ▶ 規制当局のコメントについては、最後に記載している「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。」で対応できていると考える。あるいは、「何かしらのポンプ交換につながるようなイベントが起こるまで試験を継続することが望ましい」の文章に入れ替えるという手段がある。
- ▶ 当該文章を前の方に移動した方がその趣旨や年数の背景が分かりやすくなるのではないか。
- ▶ 数字が一人歩きするのは好ましくない。当該文章はもう少し詳細に記載して良いと思われる。
- ▶ 市販後にリコールが起こった EVAHEART におけるクールシールユニットの不具合等を審査で見抜けなかった原因等が議論にもなったこともあり、承認までは BTT が 6 か月、DT が 2 年を推奨している。しかしながら、市販後に想定外の不具合が生じる可能性は否定できないため、承認取得後の耐久性試験継続を希望するものである。PMDA としてもこの部分の修正案を検討する。

5-3. その他(次回の会議日程)

- ・ 植え込み型補助人工心臓と iVAD とが混在しているため、評価指標案の用語統一等、記載整備を事務局が実施する。
- ・ 9/30 に開催する次回 WG 会議を最終版確認作業に費やすため、この後の評価指標改訂案の修正に係る作業をメールベースで 2, 3 回行いたい。関係者にはそのための迅速な対応等、協力を依頼する。
- ・ オブザーバー参加された産総研鎮西氏より、本審査 WG のカウンターパートとなる開発 WG の現状に関する情報提供がなされた。

今後の予定

- ・ 第 3 回会議(9/30) 17-19 時, 第 4 回会議(11/18) 17-19 時, 第 5 回会議(12/15) 16-18 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4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4年12月13日

1. 開催日時 2022年9月30日（金曜） 17:00～19:15

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（獨協医科大学：Web），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：Web），築瀬正伸（藤田医科大学：Web）

厚生労働省：高畑正浩，安藤 麻里子，坂部 彩

総合機構：望月修一（Web），伊藤拓哉，坂本和歌子，郭 宣（Web），熊谷康頭（Web）

オブザーバ（経済産業省）：重藤 元（Web），伴 知晃

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

オブザーバ（日本医療研究開発機構）：新木和孝（Web），桜井智也（Web），堀切陽介（Web）

審査WG事務局：山本栄一，中岡竜介，植松美幸

4. 配付資料

資料1：座席表

資料2：委員名簿

資料3：令和4年度第2回会議議事概要案

資料4：評価指標改訂案

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

追加資料：評価指標改訂案（部分記載整備案）

<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:

5. 議事内容

5-1. 開会及び評価指標改訂案更新内容説明

座長による挨拶後、配布資料の確認を行った。第 2 回会議の議事概要は一週間後を目処に修正を受け付けるが、指摘がなければ配布した案をそのまま確定版とすることが確認された。その後、事務局より、評価指標改訂案の更新内容が説明された。以下に概要を記す。

【内容】

改訂案全体

座長や委員からの指摘を受け、以下の用語統一及び修正を行った。

- ・ 漏れがあったため、本文中の記載を全て「植込型補助人工心臓」に統一した。
- ・ 一般的な用語ではないため「iVAD」を全て「植込型補助人工心臓」に修正した。
- ・ 評価指標改訂時の状況に合わせるため、「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の記載を「2021 年改訂版」に変更すると共に、冗長さを避けるため「植込型補助人工心臓治療ガイドライン」を略称として再掲部分に使用することとした。

1. はじめに

- ・ PMDA より軽微な修正があり、受け入れることとした。また、ブリッジ試験と区別するため、「心臓移植へのブリッジ」を「心臓移植への橋渡し」に記載変更した。

2. 用語の定義

特に修正なし

3. 本評価指標の対象

特に修正なし

4. 本評価指標の位置づけ

- ・ 記載整備が必要との座長から指摘を受け、「技術開発」を「技術革新」に修正した。

5. 評価にあたって留意すべき事項

(1) 基本的事項

- ・ センサーワイヤーの断線等も想定されるため、電源ケーブル等に修正した。
- ・ 「ケアギバー」の補足説明を脚注として追加できないかとの意見があったが、事務局レベルでは判断が難しいことから本会議での討議を依頼する。

(2) 非臨床試験

ア. *in vitro* 評価

- ・ 「試験により得られたデータは、その信頼性が担保される必要があることに十分留意すること」の補足説明として、脚注で該当する省令を記載した。
- ・ (イ)安定性について、参考となる通知等を追記した

イ. *in vivo* 評価

- ・ (ウ)評価/a 項の BiVAD に関する表記は、メールベースでの質疑を踏まえ「両心植込型補助人工心臓」に変更した。

(3) 臨床試験

- ・ PMDA と相談しながら、重複記載を削除してより簡潔な記載となるよう修正を行った。

(4) 治療管理プログラム

特に修正なし

(5) 市販後の実施体制及び安全対策

特に修正なし

参考 1

- ・ 時代変遷に伴う技術進歩で変わってくると考えられるため、承認取得前の具体的な期間は示したが、承認取得後の継続期間については記載を削除し、「承認取得後も長期の耐久性試験を継続することが望ましい」と、規制当局と相談の上、担当委員が修正された。

参考 2

特に修正なし

5-2. 総合討論

コメントに対する PMDA からの補足説明後、改訂案に対する総合討論を実施した。以下に項目毎の討議概要を示す。

- ・ Destination therapy (DT) が長期在宅補助人工心臓治療と同義という認識は相応しくない。評価指標初版作成時の議論において、DT は終末期医療を目指したものであるという位置づけであり、長期在宅治療とは分けていた。
 - 以前、心臓移植の代替治療として、補助人工心臓が開発されていたことは確かである。連続流補助人工心臓の開発により長期補助が可能となった時点で、心臓移植代替のみならず心臓移植適応外の患者治療方法としても使用可能と考え方が変化してきたというのが歴史的には正しいと思われる。
 - 歴史認識としてはご指摘のとおりであるが、現在の DT 研究会での認識としては、DT の定義として長期在宅治療を受け入れたと記憶している。
 - DT は補助人工心臓、並びに在宅治療に限定した用語ではない。現実的かは別として、海外では完全人工心臓を使った治療も範疇に含めている。DT という用語を使用するのであれば、表現を工夫するのが良い可能性がある。
 - 表現方法の問題になると思われる。評価指標初版では「長期生命維持を目的とする DT」と記載されており、長期在宅治療と同義の記載とはなっていない。DT を上位概念とする表現を検討したい。
 - DT 研究会の見解は決まっているので、ここで定義を変えるのは好ましくない。
 - 理解した。この改訂案では、疑義が生じないよう長期在宅補助人工心臓治療という用語は使わない表現を検討する。
- ・ ケアギバーの表記については、これまでも議論があった。欧米の論文等でケアギバーという表現が出てくるが、日本語の「介護者」とは定義が異なっているため、最終的に本邦でもケアギバーとすることになった。該当する対象を定義すると、家族の定義が変わってきている中、法的な家族以外の方がケアギバーになれない懸念が生じる。
 - 他人であってもケアギバーになり得ることを示す必要がある。患者のお世話をする人であり、雇用された人でもよい。
 - 10 年経つとさらに状況は変わるはずであり、具体的な定義は足枷になる可能性がある。
 - ケアギバーはそのままの表現でよく、細かく定義する必要はない。
- ・ 機器使用者の範疇にケアギバーが入っているため、ケアギバーによる医行為が可能になるの

ではという誤った議論を引き起こす懸念がある。

- ▶ 機器使用者という用語の定義が定まっていないことが原因と思われる。緊急時にケアギバーが必要な処置を行うことは世界的にも認められている一方、機器の回転数を変える場合等、医師しか実施できないことがある。機器使用という用語だと両者を含んでしまうので、その表現を削除するか別の用語を使用すべきである。
- ▶ 医師法との適合性を考えると明確に記載するのは難しいため、機器使用者という記載を削除することに同意する。
- ▶ 患者とケアギバーが行うことは機器の自己管理であるため、その範疇の行為であれば許容できるはずである。
- ▶ 治療実施者は医療者であり、治療対象者が患者・ケアギバーであれば、それ以上細かく書かなくてもよいのではないか。
- ▶ これまでの議論では、教育システムの対象を具体的に記載すべきという流れだったため、医療従事者、ユーザー各々に対する教育システムを整えるよう要求する記載となっている。
- ▶ 医師に対してだけでなく、周辺のサポートする人々に対しても教育システムが必要という意図が伝わる表現であれば良い。
- ▶ 前後の文章を統合すれば、懸念の原因となる機器使用者の記載も削除できると思われる。
- ▶ 実施者と治療対象者等に分けた形で統合するのが望ましい。特に異論がなければ、その方向で事務局に修正を依頼する。
- 安定性に関する修正案に対する異論はないようなので、そのまま了承することとする。
- エンドトキシン試験は承認申請資料で要求するのか。QMS で見るとではないか。
 - ▶ 必ずしも要求するものではないが、申請資料として添付されていれば見ることがあるため、項目として記載することは問題ない。
- BiVAD の表記についてご意見を伺いたい。
 - ▶ 3 点の理由から、「両心補助人工心臓」とするのが適切であると考え。①日本における出版物ではほとんどが両心と書かれている。②海外では両心とは Biventricular VAD, Biventricular support というのが通常である。③両心は左と右以外あり得ない。
 - ▶ 両心補助人工心臓というのは、両心を 1 個の補助人工心臓で補助するシステムを指すこともあるのではないかとこの質問があったが、その場合は完全置換型補助人工心臓になるのではないかと思ったので念の為ご意見を伺っている。
 - ▶ 補助人工心臓である以上、左右双方を対象とするのが両心だという認識である。
 - ▶ 仮に両心が 1 個になった人工心臓が将来開発されたとしても、右と左、両方補助する際、そのバランス等を考える必要があると記載されているこの文章ではその人工心臓が排除されることはない。肺循環と体循環の両方を補助するようなシステムについては左と右のサポートをするようにという記載だと理解できるので、これ以上詳細に記載する必要はないと思われる。
 - ▶ エンジニアサイドとしても同意する。
 - ▶ 「両心を対象とした」とするのがよいのではないか。植込型左室補助人工心臓という言い方に慣れている臨床現場の人間からすると、そのほうが分かりやすい。
 - ▶ 両心植込型補助人工心臓というのは一般的にいろいろな教科書等でも使われている言葉である。ここは、用語の定義を決める WG ではないので、心室や心房という詳細な表現まで議論する必要はないと思う。
 - ▶ 了承した。
 - ▶ いただいた意見を踏まえ、両心植込型補助人工心臓と記載することにする。

- ・ 追加配布された資料に、記載整備された(3)臨床試験が掲載されているので確認いただきたい。これまでの日本での植込型補助人工心臓の臨床試験の考え方と HeartMate3 の承認申請、今後はどのような形で新規デバイスに対する臨床試験あるいは承認申請の取組を進めていくのか、という基本的な考え方が示されている。さらに、国内の治験及び植込型補助人工心臓による治験の内外差についての記述もあるが、より簡潔な記載に修正されている。修正に対して委員から意見があれば伺いたい。
 - 特に異論はないようなので、原則、この内容を受け入れることとする。
 - ・ 参考1「耐久性試験」の修正内容について、追加説明をお願いします。
 - 承認前の試験期間は記載したが、承認後については、デバイスによって設定すべき期間が異なること、時代とともに関連するテクノロジー等も変わる可能性があるため、具体的な継続期間を記載しないこととした。
 - 可能な限りという趣旨が含まれているので問題ないとする。
 - 同意する。
 - ・ 時代と共に変遷することがあるので、対象患者の適応判定についての記述は簡略化の方が良い。例えば、「諸手続を経て」とするのはどうか。
 - 未来永劫、心臓移植委員会で全部決める仕組みが継続するとは限らないので、簡略化に同意する。
 - BTT を目的とする場合には心臓移植適応基準に従い適応と判定されていること、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適切な形でDT 適応と判定されていること、という程度の表現に修正することで同意が得られたと理解した。
 - BTT または DT の適応に関する判断については適切な手続を経て行うこと、という程度の記載ではどうか。
 - 評価指標改訂案に記載された適応判定は治験を考慮しての内容であると理解している。そのことを考慮しても、適応には沿っているという記述は残すべきだと考える。
 - 適応判断を行う具体的な機関は示さず、目的に応じた適応を満たしていることが要求される旨を簡潔に記載することとする。
 - ・ 植込込みという言葉については、文書内で統一を図った方がよい。動詞は送り仮名をつけ、名詞や修飾語として使うときは送り仮名を取ることでどうか。
 - 「植込型補助人工心臓」はひとつの決まった用語とする。植込型補助人工心臓治療ガイドライン作成時にも議論し、決定した。個人的には「植込み」部品の「み」は入れてもよいと思う。
 - 一般的な用語については「み」を入れると決めて運用することを提案する。
 - 了承した。
 - ・ 40 行目にある「国際整合」との表現は「国際ハーモナイゼーション」と統一するのがよい。
 - 了承した。
 - ・ 「動物実験の例数と期間について」で記載されている期間について伺いたい。60 日間、あるいは90 日間の使用を予定した試験と書かれているが、それぞれに対応する具合的な目的等が分かりにくい。
 - この記載はあくまでも試験事例を示したもので、具体的な試験目的は想定していない。また、実際の実施日数や頭数を縛る意図はない。新しく数字を変える根拠がないので、現行の評価指標の記載を改訂せずにそのままの文言とした。その点は昨年も十分議論していただいた。
 - 現行の評価指標にも記載されている内容であり、例えば6頭60日ということは、6

頭が全部 60 日以上生存することを要求しているのかについて、昨年も議論した。実際、EVAHEART の場合はそうではなかったという具体的な前例があったので、6 頭 60 日を目指して実施するという意味に解釈し、あえて変更する必要はないということでこの文言に落ち着いたと理解している。また、この日数に対応する具体的な内容については不毛な議論に終わってしまうことが予想されたため、その議論を打ち切ったと記憶している。

- 日本語として違和感を生じる表現なので確認させていただいた。
- 令和3年度第4回議事録には「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。」と議論したことが記録されている。
- 現行の評価指標作成時には、60 日間 6 頭の試験を実施する予定だったが途中で全頭死んだら試験が成立しないのかという点も議論になった。その場合でも、考え方によっては試験として成立する可能性もあるため、あえて曖昧な表現に落ち着いた経緯がある。
- 「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 頭以上等の実施を検討する」としてはどうか。そうすれば、この記載は明確に例示であるとわかる。
- 同意する。
- 提案された修正案を反映させることとする。
- ・ 5/(1)/エ項「ユーザビリティ」に、医療従事者、患者、ケアギバー等に分けてとあるが、「教育システム」での記載と同様、治療実施者と治療対象者等に分けた記載に統一できないか。
 - ユーザビリティは使い勝手であり、医行為とは関係ない。装置の扱いはユーザビリティの中に想定していないが、想定した方がよいのか。
 - 教育システムでは、治療実施者と治療対象者等とすることで、ケアギバー等の記載がなくなったので、ユーザビリティでも同様にできないか提案した。
 - その形に修正するとケアギバーが消えるので、曖昧さがなくなるということを意図した提案だと理解した。ただ、企業としてはわかりやすくなるを考え、ケアギバーをあえてここに分けて入れたという経緯がある。
 - ケアギバーというコンセプトをここに入れた方がいいと思う。
 - ケアギバーと医療行為との関係に関する法律論的な忌避感というのが非常にもどかしい。曖昧だからと言って削ってしまうと、結局何を意味しているかわからなくなる。必要なことはちゃんと表面に出すべきだと思う。そうでないと、治療対象者等が誰を指しているか分からなくなってしまう。
 - ISO での記載はどのようになっているのか。
 - ヒューマンファクターを重要と考えて記載されている。単に医療という観点で分けてはおらず、ケアギバー等も含めて各々の特性を考慮することが重要と考えた記載となっている。
 - ISO に則った記載としたい。
 - 承知した。現状の記載で差し支えない。

5-3. その他(次回の会議日程)

- ・ 対面式の会議は今回をもって終了する。評価指標改訂案については、本日の議論内容を踏まえて事務局で PMDA と相談しながら修正し、メールベースでその内容を WG 委員に審議いただくこととする。
- ・ その後、事務局より VAD 協議会にメールベースでの審議を経た評価指標改訂案の査読を依頼する。場合によっては、協議会経由で関連学会への査読も依頼していただく。
- ・ 開発 WG での作業は、審査 WG での評価指標に沿った形で検討を依頼するため、適宜改訂案を提供する。なお、提供する改訂案はあくまでも案であるということも提供時に申し添える。

以上

