

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

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

機 関 名	日本胸部外科学会
研究責任者	日本胸部外科学会理事長 松田 暉
委 員	井街 宏 梅津光生 許 俊鋭 佐瀬一洋 高谷節雄 巽 英介 中谷武嗣
事 務 局	土屋利江 薮島由二

はしがき

初年度の審査ワーキングとしての進め方は、我が国における補助人工心臓の現状把握と問題点の抽出、海外との動向と比較、臨床現場のニーズ、そして開発WGとの連携などに留意した。次世代型人工心臓として拍動流・定常流ポンプの埋め込み型人工心臓で、長期使用が可能でかつ高いQOLが期待できるものとし、適応は当面BTTを基本とし、自宅待機を含めQOLを高めながら長期補助を行える安全性と有効性を検証するものとした。対象は心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全で、エンドポイントは当面6ヶ月とするが、その後も継続して観察し、1年後にも同等の評価を行うこととした。治験症例数としては、feasibility studyでは5例前後、pivotal studyでは15例前後という数値を提案し、信頼できる海外データは症例数設定に勘案できることとした。さらに、承認後、遅滞無く製造販売後臨床試験に移行させながら、評価を継続する、という補足をつけて終了した。

2年目にむけたタスクとしては、臨床評価で設定した数値目標の妥当性の検討のほか、上記の補足にも述べたように、試験終了後から判定までの迅速且つ適切な審査への提言が主な仕事であった。その中に、開発段階におけるコスト削減、保険適用に関する諸問題、治験中あるいは承認後の一変申請制度への意見、市販後調査の義務化、製造販売後臨床試験の導入、総合機構事前相談の利用、などが掲げられていた。

2年目は、開発WGと連携し、上記の懸案事項をまとめながら、米国のNIHや人工心臓臨床研究の先進的センターの視察も行うことが出来た。さらに審査WGとしては米国の市販後調査とレジストリーを行うINTRERMACSとの連携も重要事項として捕らえていたことより、そのメンバーと合同会議をもてたことは有意義であった。

2年間という短い期間に人工心臓のように目覚ましい技術開発と臨床応用が進んでいる医療機器について、内外に大きな影響力を持つガイドラインとしてまとめることにはかなりの苦労も伴った。最終的には初年度の修正も含め、何とか外部に提案できるものとしてここにまとめることが出来たのではないかと思っている。総括には、具体的にガイドラインとして盛り込まれる事項以外に、この関係者のエネルギーが2年間で終わるのではなく、今後は提案事項の具体化と共に、見直しも含めたアクションが出来る継続的なシステムの構築も大事であることを付記した。また、現在新たな医療機器の承認や販売において行政に対して関係者が感じている諸問題についても提言として包含した。

最後に、本ガイドラインによって、我が国の重症心不全治療における埋め込み型人工心臓を包含した体系化を一層進められるようになり、海外と引けをとらない、あるいはリードするような先進的医療が提供できる日が一日も実現するよう、また国産関連企業の一層発展の一助になることを願うものである。最後に、かかる省庁合同の画期的なガイドライン作りを提案された厚生労働省と経済産業省に深謝するとともに、本企画を担当された両省の担当の方々、そして参加した関係学会の諸先生に深謝するものである。

人工心臓審査WG 座長
松田 暉

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) 審査ガイドライン策定ワーキンググループ委員名簿

座長：松田 暉 大阪大学 名誉教授
兵庫医科大学 理事

委員(五十音順)：

井街 宏 東北大学先進医工学研究機構 教授
梅津 光生 早稲田大学理工学術院 教授
許 俊鋭 埼玉医科大学心臓血管外科 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所先進医工学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

厚生労働省：

俵木登美子 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室 室長
高江 慎一 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室
新医療材料専門官
高畑 正浩 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室 厚生技官

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：

木下 勝美 医薬品医療機器総合機構医療機器審査部 部長
新見 裕一 医薬品医療機器総合機構品質管理部 部長
田村 敦史 医薬品医療機器総合機構医療機器審査部 相談調整役
末岡 明伯 医薬品医療機器総合機構品質管理部基準課

審査WG事務局：

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

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標

(2007年4月5日策定)

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、長期補助に必須な埋め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 (最終的治療) 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。

- ・埋込型補助人工心臓 (遠心ポンプ、軸流ポンプなどの回転型、あるいは拍動流型など。電池及びコントローラーが体外。)
- ・完全埋込型補助人工心臓 (体外に電池と経皮エネルギー伝送装置を設置するのみで他のシステムは全て体内に埋め込まれる。)
- ・完全埋込型完全人工心臓 (心臓を切除して人工心臓を接続し両心機能を完全に代行し、電池と経皮伝送装置以外は全て体内に埋め込まれる人工心臓。尚、TAH を示す日本語については、「完全人工心臓」以外にも「完全置換型人工心臓」、「全置換型人工心臓」、「全人工心臓」、「置換型人工心臓」と呼称されることがあるが、本報告書では「完全人工心臓」に統一する。)(参考: Annex A)

3. 指標の位置づけ

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

人工心臓の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、医療機器評価指標ガイドライン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 WG 報告書をはじめとした国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 評価に際して留意すべき事項

(1) 基本的事項

- ・ 開発の経緯、品目仕様（システム全体のサイズ及び重量）、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等を明確に示す。また、考慮すべきリスクと新たに期待できる効果について考察する。
- ・ 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。
 - a) 日常の行動：座位、立位、歩行、走行、転倒時
 - b) 移動環境：車などの振動、航空機などの気圧変化
 - c) 埋め込み機器、体外機器、ドライブラインなどの皮膚、臓器、器官の圧迫
 - d) 機器の騒音、振動
 - e) 荷重負担：バッテリー、駆動制御装置など
 - f) アラーム：種類、表示、一定時間の安全性の確保、患者教育
 - g) 環境：電磁波、低温など

(2) 非臨床試験

臨床試験の開始に当たって、以下に示す *in vitro* 試験、*in vivo* 試験を通して、システムの耐久性、安全性、生物学的有効性等の評価を適切に行うこと。

・ *In vitro* 評価

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。

- 1) 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、耐久性
 - a) 血液ポンプの性能と使用条件・目的との関係
 - b) 血液ポンプ内に血流の鬱滞部やキャビテーションの発生箇所の有無
 - c) 血液ポンプとカニューレや人工弁との接続部のリング状血栓対策、固定方法などの安全対策
 - d) 耐久性に関しての具体的な対策
- 2) 駆動制御装置（モータ、電磁石等を含む）の性能、安全性、耐久性
 - a) 患者の状態に応じた流量制御

- 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) 耐久性に関しての具体的な対策
 - d) ポンプ流量を計測または推定出来るシステムの付与
 - e) 制御のロジックの有無とその妥当性の確認（特に両心バイパスと完全人工心臓における流量制御と左右流量のバランス制御）
- 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）の性能、安全性、耐久性
- a) 体内電池を含めた電池容量の妥当性
 - b) 電池の充放電時、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（体内の場合）、対衝撃性（体内、体外）
 - e) 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
 - f) ケーブルの体内、体外での対屈曲耐久性
 - 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
- 4) 原材料に係る生物学的安全性(参考：ISO 10993-1, JIS T0993)
- 5) 溶血特性（参考：ASTMF1841-97)
- 6) 電気的安全性（参考：ISO14708-1, IEC60601-1)
- 7) 使用目的を勘案した際の信頼性（耐久性）評価の妥当性
（参考：Annex B、体内埋め込み型機器能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007)
- ・ *In vivo* 評価（参考：ISO14708-5, ISO 10993-1, ISO 10993-4)
- 1) 実験動物
- a) 評価実験を行った動物の種類
 - 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考察
 - c) 動物実験の評価基準の設定方法（特に臨床における使用目的、使用予定期間からみて妥当な例数、実験期間等であるかを示す）（参考：Annex C, Annex D)
- 2) 実験プロトコール
- a) 実験プロトコールの詳細（埋込システム、制御パラメータなど）
 - b) 使用した薬剤（抗凝固剤、抗生物質など：量、頻度）
 - c) 計測データ一覧（生理学的、血液・生化学、機械的、電氣的など）
 - d) 実験終了後の剖検プロトコールの内容（臓器、血液、人工心臓システムなど）
- 3) 評価
- a) システムの性能に係る設計仕様の満足度（ポンプ流量範囲、故障、断線、発熱など）

- b) 血液ポンプの設計条件と実際の制御の比較考察（特に両心バイパス、完全人工心臓における左右流量バランス制御など）
- c) 実験中の合併症の有無（生理学的データ異常、血液・生化学データ異常、血栓栓塞症、溶血、感染症、臓器機能不全、起立不能、食欲不振など）
- 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
- e) 埋込システムによる臓器圧迫の有無
- 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
- g) 血栓の有無（臓器塞栓、梗塞、ポンプシステム内、コネクタ一部および弁部の輪状血栓など）
- h) 感染の有無（全身、局所（皮膚貫通部、ポンプなど埋込要素周辺））
- i) 組織適合性（生体反応、火傷など）

(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、使用目的と目標とす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 *clinical data*, *clinical investigation*, *clinical evaluation* 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) 対象群の患者に対する他の治療法との違い
- 3) 臨床試験におけるコントロール群（新たに対照群を設定するか、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）の設定およびその妥当性
- 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) 装置のシステム不良を含む有害事象の予測頻度を含有患者へのインフォームドコンセントの詳細。特に、従来の治療法より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に説明の有無

- 8) 患者管理法とフォローアップの方法。
- 9) 在宅治療プログラム（参考：Annex E）
- 10) 臨床試験研究者及び医療スタッフに対する装置の使用法と管理法、患者管理法およびデータ集積を含む臨床試験プロトコールの実施に関する教育計画
- 11) データ集積及び解析における各臨床試験参加施設間差を生じない対策方法
- 12) 剖検プロトコール
- 13) 独立した Data Safety Monitoring Board の構成員とその会合予定。
- 14) 過度の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詳細な基準
- 15) データ集積を完全にかつ良質に行なうためのモニタリングシステム、施設訪問の頻度およびデータ収集の責任者などの事項を含む具体的なモニタリング方法

3-2-2. 治験対象

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を治験対象とする。

3-2-3. 使用目的と適応条件

使用目的は、心臓移植へのブリッジ(BTT)、BTR ないし DT であり、自宅待機を含めた QOL を高めながら長期補助を安全かつ有効に行うものであること。なお、どの目的を対象としているかについて明確にし、DT を使用目的とする場合には、代替手段がなくより長期の補助になることを考慮すること。

適応条件は、末期的心不全で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、本臨床試験に参加することで、高い QOL が得られ、さらに在宅治療が行え、社会復帰が期待されるものとする。例えば、MYHA クラス 3-4 度で 4 度の既往があり、ジギタリス・利尿薬・アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・硝酸塩・β遮断剤など最大限の薬物治療が試みられていること。さらに、ドブタミン・ドーパミン・エピネフリン・ノルエピネフリン・PDEⅢ Inhibitor 等の強心薬に依存している状態であること。また、補助人工心臓治療の限界や併発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。

除外基準：以下の基準に 1 つでも該当している場合

- 1) 重症感染症を有する症例。
- 2) 不可逆性多臓器不全を有する症例。
- 3) 妊娠中の症例。
- 4) 重度の慢性閉塞性肺疾患を合併した症例。
- 5) 最近 30 日以内に顕著な肺動脈塞栓症の徴候をみた症例。

- 6) 高度の肺高血圧症を有する症例。
- 7) 開心術後早期（2週間程度）の症例。
- 8) 重度の肝臓疾患を合併した症例。
- 9) 重度の中樞神経障害を有する症例。
- 10) 治療不可能な腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患を合併した症例。
- 11) 重度の出血傾向、慢性腎不全、癌など生命予後不良な悪性疾患を合併した症例。
- 12) 著しい肥満のある症例。
- 13) 薬物中毒またはアルコール依存の既往がある症例。
- 14) プロトコールに従えない、あるいは理解不可能と判断されるほどの精神神経障害の既往歴がある症例。
- 15) その他担当医師が不相当と判断した症例。

なお、BTT を使用目的とする場合には、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適応と判定されており、当面 65 歳以下を対象とすること（参考：Annex F）。

3-2-4. 症例数と治験実施期間（参考：Annex D, Annex G）

1) 症例数

基本的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。ただし、埋め込み型人工心臓の治験症例数は、適応症例がその他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、さらに対照群をおきがたい状況があることも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に組み込むことができるものとする。

2) 期間

安全性を考慮した Feasibility study は埋め込み後 3 ヶ月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

試験数を考慮した適切な施設数とする。施設の資格要件としては、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、臨床工学技士等が連携して総合的な治療体制が稼働し、補助人工心臓の経験を有していること。その他は、関連学会のアドバイスによることとする（参考：Annex H）。

3-2-6. 臨床試験データの取得方法

臨床的な安全性、有効性の判断を優先する。
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療の継続、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：Annex I）。

【参考】引用規格および参考資料（年号未記入の規格は最新版を意味する）

(日本)

1. 医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて（薬食機発 0216003 号 2005. 2. 16)
2. 医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について（2005. 1. 13)
3. 医療用具の製造（輸入）申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について
厚生労働省医薬局審査管理課長通知（医薬審発第 0213001 号、2003. 2. 13)
4. 生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について
厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡（医療機器審査 No. 36、2003. 3. 19)
5. 生物由来原料基準を定める件
厚生労働大臣告示 No. 210(2003. 5. 20)
6. JIS T 0 993-1:2004 医療機器の生物学的評価 一 第 1 部：評価及び試験方法
7. 医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令 厚生労働省令第 37 号、
2005. 3. 23)
8. 医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生労働省令第 36 号、2005. 3. 23)
9. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令
（厚生労働省令第 135 号、2004. 9. 22)
10. 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令
（厚生労働省令第 136 号、2004. 9. 22)
11. 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令
（厚生労働省令第 169 号、2004. 12. 17)
12. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令
（厚生労働省令第 38 号、2005. 3. 23)

(ISO)

1. ISO 9000: 2000, Quality management systems - Fundamentals and vocabulary.
2. ISO 9001: 2000, Quality management systems - Requirements.
3. ISO 9004: 2000, Quality management systems - Guidelines for performance improvements.
4. ISO 10993-1: 2003 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing
5. ISO 10993-2: 1998, Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements
6. ISO 10993-3: 2003, Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity
7. ISO 10993-4: 2002, Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests

- for interaction with blood
8. ISO 10993-5: 1999, Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
 9. ISO 10993-6: 1994, Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
 10. ISO 10993-7: 1996, Biological evaluation of medical devices – Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
 11. ISO 10993-9: 1999, Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
 12. ISO 10993-10: 2002, Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed – type hypersensitivity
 13. ISO 10993-11: 1996, Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
 14. ISO 10993-12: 1996, Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials
 15. ISO 10993-13: 1998, Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric materials
 16. ISO 10993-14: 2004, Biological evaluation of medical devices – Part 14: Identification and quantification of degradation from products from ceramics.
 17. ISO 10993-15: 2000, Biological evaluation of medical devices – Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
 18. ISO 10993-16: 1997, Biological evaluation of medical devices – Part 16, Toxicokinetic study design for degradation products and leachables.
 19. ISO 10993-17: 2003, Biological evaluation of medical devices – Part 17, Methods for the establishment of allowable limits for leachable substances.
 20. ISO 10993-18: 2004, Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of materials.
 21. ISO 10993-19 : 2005, Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials.
 22. ISO TS 10993-20: 2003, Biological evaluation of medical devices – Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
 23. ISO 14415-1, Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1: General requirements
 24. ISO 14415-2. Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 2: Clinical investigation plants
 25. ISO 13485:2003, Medical devices – Quality management systems – Requirements for

regulatory purposes.

26. ISO 13448:1996, Quality systems – Medical devices – Particular requirements for the application of ISO 9002.
27. ISO 14971: 2000, Medical Devices – Application of risk management to medical devices.
28. ISO/DIS 22442-1 Application of risk management, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
29. ISO/DIS 22442-2 Control on sourcing, collection and handling, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
30. ISO/DIS22442-3 Validation of the elimination and / or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
31. ISO 11134 Sterilization of health care products-Requirements for validation and routine control – industrial moist heat sterilization
32. ISO 11135:1994 Medical devices; validation and routine control of ethylene oxide sterilization
33. ISO 11137; 1995, Sterilization of health care products – Requirements for validation and routine control – Radiation sterilization
34. ISO 11737-1; 1995, Sterilization of medical devices – Microbiological methods – Part 1; Estimation of population of microorganisms on products
35. ISO 13408 series, Aseptic proceeding of health care products
36. ISO 13638; 1997, Sterilization of health care products – Requirements for Validation and routine control of moist heat sterilization in health care facilities
37. ISO 14160; 1998, Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin – Validation and routine control of sterilization by liquid sterilants
38. ISO 14937, Sterilization of health care products – General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
39. ISO 17664, Sterilization of medical devices – Information to be provided by manufacture for the processing of resterilizable medical devices
40. ISO/DIS 17665; 2004, Sterilization of health care products – Moist heat – Development, Validation and routine control of a sterilization process for medical devices
41. ISO 14708-1;2000, Implants for surgery – Active Implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
42. ISO-14708-5: 2005, Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 5: Particular requirements for circulatory support devices (2005)

43. ISO 5198, Centrifugal, mixed flow axial flow pumps - Code for hydraulic performance tests - Precision grade
44. ISO 4409, Hydraulic fluid power - Positive displacement pumps, motors and integral transmissions - Determination of steady-state performance
45. ISO 5840, Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses
46. ISO 7198, Cardiovascular implants - Tubular vascular prostheses

(IEC)

1. IEC 60300-3-2, Dependability management - Part 3 - 2: Application guide - Collection of essential performance
2. IEC 60601-1, Medical electrical equipment - Part 1: General requirement for safety and essential performance
3. IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment - Part 1: General requirement for safety - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
4. IEC 60601-1-6, Medical electrical equipment - Part 1; General requirement for safety - Collateral standard: Usability
5. IEC 60601-1-8, Medical electrical equipment - Part 1 - 8: General requirement for safety - Collateral Standard: Alarms
6. IEC - CISPR-11, Industrial scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment - Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement
7. IEC/TR 60878, Graphical symbols for electrical equipment in medical practice
8. IEC 62304, Medical device software - Software life - cycle processes

(その他)

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. ASAI0-ST5 : Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation (1998)
4. AAMI : TIR26:2000 心室補助および心臓置換システム (2000)
5. NEDO : 臨床応用に向けた体内埋め込み型人工心臓システム総合評価実験プロトコール (NEDO プロジェクト) (2001)
6. 日本人工臓器学会 : 重症心不全に対する治療機器の臨床試験ガイドライン (案) (2003)
7. ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標

Annex

- (A) 完全置換型人工心臓（TAH）の取扱いに関して
- (B) 信頼性（耐久性）試験
- (C) 実験動物の症例数と期間
- (D) 在宅治療プログラム
- (E) 審査ガイドラインにおける Destination Therapy について
- (F) 臨床試験の症例数と期間
- (G) 国際ハーモナイゼーション
- (H) 臨床試験の施設
- (I) 最終評価（有用性評価）

Annex A

完全人工心臓 (TAH) の取扱いに関して

1. はじめに

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)合同検討会の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では、初年度(平成17年度)の検討で「次世代型高機能人工心臓」として「本体が体内に埋め込まれた補助人工心臓(VASあるいはVAD)ないし置換型人工心臓(TAH)」と定義したが、同時に「次世代型人工心臓としては完全置換型人工心臓も近い将来には対象となるであろうことから、これについては補足として扱う」とし、実際の作業内容としては主として補助人工心臓(VAD)を想定した検討を中心として進めた。

この経緯を受け、本年度は継続検討事項の1つとしてTAHの取扱いについての検討を行った。検討作業を進める上での考え方として、TAHの臨床応用が全く行われたことのない我が国の現時点での状況を十分考慮しつつも、1) 提言するガイドラインが、将来の我が国におけるTAHも含めた次世代人工心臓の審査に幅広く適用可能でかつ有用であること、2) 国際整合化の観点からみて、米国や欧州などTAHの臨床応用が先行して広く行われている地域の指針と比較して齟齬を来すものではないこと、の2点について十分な配慮を払った。

具体的検討作業の手順としては、1) TAHの開発・臨床応用の歴史的背景に基づく成り立ちと現在のTAH臨床応用状況の調査とまとめ、2) 人工心臓審査指針に関連する資料の調査によるTAHの取扱いの国際的動向のまとめ、3) これらの調査結果・知見に基づく本ガイドライン策定作業でのTAHの取扱いに関する提案、の3項目を設定し、これらを報告書の主要部分とした。

2. TAHの成り立ちと現在の臨床応用の状況

1) TAHの開発・臨床応用の歴史的背景に基づく成り立ちの概略

我が国で「人工心臓」という場合、開発・臨床応用に関与する人の多くは「TAH」ではなく「VAD」を想定するものと思われる。実際我が国においては、VADが1980年の最初の臨床応用から四半世紀以上を経て850例以上の症例に対して用いられてきたのに対して、TAHの臨床例は全くないため、現実的な問題として想像し難い環境であると言える。しかしながら、世界の人工心臓開発の歴史に目を向けた場合、TAHはVADと並行して発展を遂げるとともに、欧米を中心に積極的な、またある意味ではVADよりも果敢に臨床応用が進められてきたことも事実である。

世界最初の人工心臓の動物実験は、1957年にAkutsu、KolfによるTAHの動物実験とされており、1958年に行われたKusserowによるVADの最初の実験よりも先行している。臨床応用については、1963年のDeBakeyによる空気圧駆動ダイアフラム型VADによる左心補助よりは遅れたものの、1969年にはCooleyが空気圧駆動型のLiotta型TAHを用いて世界初の人工心臓による心臓移植へのブリッジを行っている。1981年にはAkutsu TAHによる第2例目のブリッジ使用埋込みが行われ、1982年からはJarvik-7 TAHがFDAの承認を得て永久使用を目的として臨床応用された。このDestination TherapyとしてのTAH

の使用は5例で中止された（患者の最長生存記録は620日）が、1980年代後半には心臓移植へのブリッジとして継続して用いられた。Jarvik-7 TAHはその後、血栓塞栓症や感染症などの合併症、製造工程の問題などにより一時用いられなくなったが、新しい製造会社の CardioWest 社に技術移転するとともに品質向上を図り、現在は SynCardia Systems 社へと移転して良好な成績でブリッジ使用として用いられている。

2) 現在臨床応用されている TAH

欧米では、実際に空気駆動方式の TAH である SynCardia Systems 社製の CardioWest temporary Total Artificial Heart (TAH-t)が、心臓移植へのブリッジとして世界中の 20 の施設で使用されている。ユタ大学で開発された Jarvik-7 TAHの技術は、1993年に Symbion 社から Tuson のアリゾナ大学 University Medical Center (UMC) に移って CardioWest 社となり、IDE を取得して 81 例にブリッジとして使用された。2001年には UMC からのスピアウトベンチャである SynCardia Systems 社に技術と IDE を移転、2004年10月に BTT 目的の使用で FDA 承認を取得し、2005年5月には CE マークを取得している。IDE の pivotal study では、control 群の1年生存率 31%に対して、CardioWest TAH 群（79%がブリッジ移植に成功、当時の BTT デバイスの中では最高の成功率）の1年生存率は 70%であり (NEJM 2004; 351: 859-867)、またブリッジ心臓移植症例の1年及び5年生存率はそれぞれ 86 および 64%と極めて良好であった。また、Excor TAH-t portable driver は 2006年7月に CE マークを取得し、2007年には米国で院内使用および退院使用を目的とした使用の承認を申請する予定である。

一方、体内完全埋込み型の電気油圧駆動 TAH である AbioCor は、AbioMed 社によって開発された完全体内埋込式電気駆動 TAH システムである。1988年に開始された NIH の NHLBI による Request for Proposal (RFP)での TAH 開発プロジェクト、さらに 1993年から開始された2期に渡る Phased Readiness プログラムを通して開発が進められ、2001年7月に最初の臨床例での埋込みが行われた。以後 2004年9月までに 14 人の末期両心不全患者（4週間以内に死亡する可能性が高い患者）に埋め込まれ、手術死亡は 2 例、最長生存は 512 日間であった。2006年5月には Humanitarian Device Exemption (HDE)として FDA の承認を得て、限定的な使用が認められている。なお、HDE は米国連邦食品医薬品化粧品法 (FDCA) に規定される人道倫理面での医療機器の使用枠であり、「医療用具の臨床試験に関する例外規定」という内容で、我が国には該当法はない。

3. 人工心臓審査指針に関連する資料の調査による TAH の取扱いの国際動向のまとめ

1) FDA : Preparation and contents of application for ventricular assist devices and total artificial hearts, FDA No. F89-33838 (1987)

1-1 タイトルに VAD と TAH の両者に関する GL であることが明記されている。

“GUIDELINES: PREPARATION & CONTENTS OF APPLICATION FOR VENTRICULAR ASSIST DEVICES AND TOTAL ARTIFICIAL HEARTS”

1-2. 基本的に VAD と TAH を区別する表現は殆どないが、1箇所のみ VAD についての特記がみられる。

4.0 TESTING, 4.1 IN VITRO TESTING, 4.1.2 System Characterization

“For a VAD, with the jock (mock の typographical errorと思われる) ventricle in a passive state, characterize the VAD response to simulated ventricular fibrillation.”

2) NIH: Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)

2-1 基本的に、完全埋込み型 TAH に関する RFP であるので、requirements は TAH を前提としている。

2-2 それらの中でも、STATEMENT OF WORK, Proposal Guidelines に記載される以下のような事項は、TAH に特異的な事項であると考えられる。

2-2-1) “The TAH must be capable of supporting the full cardiac output as described below”
→ TAH では 100% の循環補助が必要であり、その能力を有すること。これは TAH の定義からして当然であり、敢えて記載する必要はないと思われる。

2-2-2) “It is required that the implantable TAH be specifically designed for a selected anatomical position in the human and the appropriate dimensions.” → TAH では同所性に血液ポンプが埋込まれるため、「解剖学的適合性」を考慮した形状・サイズを有することが求められる。ただ、程度の差はあっても、VAD でも解剖学的適合性は重要であり、両者に共通した考慮事項として記載すべきであると思われる。

2-2-3) “It is desirable that control of the systems emphasize auto-regulation (e.g., Frank-Starling mechanism). → TAH では、フランク・スターリングの法則 (natural heart の有する鋭敏な preload sensitivity) などに基づいた自動調節性を有することが望ましい。

2-2-4) “Appropriate control techniques must be developed to account for the flow differences between the right and left ventricles.” → TAH に特徴的な「左右流量バランス」のコントロールが適切に行えるような手法ができていないこと。これについては、TAH だけではなく BVAD にも同様のことが言えるので、本ガイドラインに置いては、TAH のみに関する記載事項とはせずに TAH・BVAD についての記載とすべきと思われる。

2-2-5) “It is necessary that potential catastrophic failure mechanism be eliminated from the TAH design.” → TAH における fail-safe 対策の重要性についての言及である。しかし、程度の差こそあれ VAD についても言えることであり、あえて特記する必要はないと思われる。

3) ASAI0-ST5: Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation. (1998)

3-1 General Requirements にこの paper で取り扱う MCSS の定義として、VAD と TAH の両者が明記されている。

1 General Requirements, 1.1 Definition of a Long-Term Mechanical Circulatory Support System, “A long-term mechanical circulatory support system may provide single or

biventricular support (e.g., a ventricular assist device), total cardiac replacement (e.g., a total artificial heart), or other innovative methods to provide circulatory support. These systems may be used as, but not required to be, an alternative to cardiac transplantation.”

3-2 VAD と TAH を区別する表現はみられない。

4) AAMI Technical Information Report TIR26-2000 Ventricular assist and heart replacement systems (2000)

4-1 タイトルに VAD と TAH の両者に関するガイダンスであることが明記されている。

“Ventricular assist and heart replacement systems”

4-2 VAD と TAH を区別する表現はみられない。

5) JACC CONSENSUS CONFERENCE REPORT. Mechanical Cardiac Support 2000: Current Application and Future Trial Design (2001)

5-1 Mechanical Cardiac Support の現状について述べているのであり、VAD と TAH を区別した議論はない。

5-2 但し、具体的な現状説明の殆どは LVAD に関するもので、TAH を意識して記載した部分はみられない。

6) ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices - Part1: Evaluation and testing (2003)

6-1 VAD と TAH の区別に関する記載は全くない。

6-2 4.2 Categorization by nature of body contact, 4.2.4 Implant device, b) blood には、あげられている例に VAD はあるが TAH はない。

“devices principally contacting blood; examples include pacemaker electrodes, artificial arteriovenous fistulae, heart valves, vascular grafts, internal drug-delivery catheters and ventricular assist devices.”

7) ISO 10993-4 Biological evaluation of medical devices - Part1: Selection of tests for interactions with blood (2002)

7-1 VAD と TAH の両者とも対象に含まれていることが明記されている。

5 Types of devices in contact with blood, 5.3 Implant devices

“circulatory support devices (ventricular-assist devices, artificial hearts, intra-aortic balloon pumps),”

7-2 6.2 Categories of tests and blood interactions, 6.2.4 Implant devices には、テストの選定において特に VAD と TAH の区別を記載してはいない。

“Test selection criteria depend on the specific device evaluated.”

と記載されているのみ。

7-3 Annex A (informative) Preclinical evaluation of cardiovascular devices and prostheses, A.5 Ventricular-assist devices and total artificial hearts においても “These devices can induce ……” のように、両者を区別せず纏めて注意点が記載されている。

7-4 Table 2 においても、TAH と VAD は纏めて同じ項目に分類されている。

8) 2003 年 ISO14155-1 Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1: General requirements および

8-1 VAD と TAH を区別した記載事項は見られなかった。VAD、TAH を表す記載も全くみられなかった。

9) ISO14155-2 同 Part2: Clinical investigation plans

9-1 VAD と TAH を区別した記載事項は見られなかった。VAD、TAH を表す記載も全くみられなかった。

10) 2000 年 ISO14708-1 Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer

10-1 VAD も TAH もこの文書の対象に含まれる代表的な機器であるが、VAD、TAH を表す記載が全く見られず、もちろん VAD と TAH を区別した記載事項もみられない。

11) 2005 年 ISO/CDV14708-5 ISO/TC 150/SC6 Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part5: Particular requirements for circulatory support devices

11-1 3 Terms and definitions, 3.3 atrial cuff において TAH に特異的な心房カフの定義がみられる。

11-2 最新の draft では、各所に total artificial heart および ventricular assist system/device (VAS/VAD) の記載がみられ、本文書が両者を取り扱うことが明瞭となっている。両者を含めるという基本姿勢で、むしろ VAD に特徴的な部分について特記するという記載形態となっている。

11-3 現在も改訂が進行中の資料であるが、以前の draft では VAD のみを想定していたと思われる箇所が、TAH を含めた記述へと改訂されている

11-3-1 6.6 In Vitro design evaluation and system performance testing, 6.6.1 Objective において、“This testing includes the characterization of all time dependent parameters in either pulsatile or continuous flow systems as both types of circulatory assist devices can operate with the natural heart in a pulsatile environment.” と記載されており、VAD のみを前提として書かれていた。この部分は最新の draft では “In both a volume displacement pump and a rotary pump VAD systems, this testing includes the characterization of all time dependent parameters as they operate with (or as a replacement for) the natural heart in a pulsatile environment.” と全面改定され、VAD のみに関する記載であることが明記されている。

11-3-2 6.6.4 Test equipment, 6.6.4.2 Circulatory simulation models, 6.6.4.2.1 Physiologic limitsには、以前の draft では自己心臓が存在する状態を前提にした記載があった。“Mock circulatory loop limits on systolic and diastolic pressures and flows, natural heart beat rates and S/D ratios, and vascular compliances and resistances must be appropriate to the intended diseased patient population and not limited to those ranges found within “normal” human patients.” すなわち、VAD のみを念頭においた記載があったが、最新の draft ではこの部分は全面的に書き換えられて、TAH の場合にも齟齬が生じない記載はとなった。むしろ、VAD に関する特記という形となった。“Mock circulatory loops shall be appropriate to the intended diseased patient population, and not limited to those ranges found within the “normal” population. For those devices used in conjunction with a patient’s native heart, the in vitro performance testing shall account for native heart rates, and systolic/diastolic pressures and flows.”

4. 本ガイドライン策定作業での TAH の取扱いに関する提案

- 1) 「本ガイドラインでは VAD と TAH の両者を取り扱うこと」を明記する。ガイドライン案の(3)定義にある文章「なお、次世代人工心臓としては完全人工心臓も近い将来には対象となるであろうことから、これについては補足として扱う。」を削除する。
- 2) 原則として「VAD と TAH を区別する記載は行わない。即ち、VAD と TAH に共通する一般原則についての指針の記載を行う。ただし、VAD と TAH について、それぞれの機器の特徴に合わせた合理的な評価を行うことは当然である。VAD および TAH それぞれに特異的な留意事項については、必要に応じて言及対象のデバイスを明記した上で記載する（ISO/CDV14708-5 の draft では、TAH・VAD 共通の記載を大原則としつつ、一部に VAD に関する特記事項の形態をとる記載がみられる）。
- 3) 前項に関連して、VAD と TAH の相違による評価項目の差異などについてあまり詳細な内容にまで言及すると、意図しない不条理な規制事項につながる可能性もあり、将来の新規機器評価の合理性を縛る危険性が生じないように十分に配慮する。
- 4) 評価基準設定に影響する VAD と TAH の差異の特徴は、以下のような項目がある。これらの特記事項または補足としてガイドラインに記述すべきかどうかはさらに検討を要する。
 - 4-1 Atrial cuff は TAH 特有の構成部品である。逆に、VAD の場合は、送脱血コンデュイット、心尖カフ、脱血管チップなどが特有の構成部品といえる。
 - 4-2 Mock circuit の構成は、ISO/CDV14708-5 にも記載されているが、デバイスによって差異がある。TAH と VAD では、まず native heart に相当するパーツや pulsatility の付与の必要性に差がある。また、送脱血コンデュイットと心房カフで、管路抵抗のレベルが大きく異なる。

- 4-3 1987年のFDAガイドラインでは、VADの場合にはin vitro試験でVf時の駆動特性を模擬する必要性が記載されている。TAHにはもちろん必要ない。一方、VADにおいてin vitro試験でVfの模擬をガイドラインとして要求することが必要かどうかは検討を要する。
- 4-4 VADはBTT、BTR、DTの全ての使用機会あり、TAHにはBTRの可能性はない。本ガイドライン案の(4)対象には、このことをとくに意識しない表現となっているが、とくに大きな問題はないと思われる。
- 4-5 TAHは100%の循環補助能力が必要であるが、VADは(個々のデバイスの目的にもよるが)必ずしもそうではない。当然、in vitro試験、in vivo試験で条件に差異が生じ得るが、使用目的・使用環境を定義してそれに沿った合理的な試験を行えばよいのであって、TAH・VADそれぞれで特異的な記載をする必要はないと思われる。
- 4-6 TAHの左右流量バランスについては、BVADとともに制御上の重要な課題であり、デバイスを規定した上で記載するべきであると思われる。ガイドライン案の5-2.in vitro試験の4)に、「TAHおよびBVADにおいては、左心系および右心系の流量に配慮した安全なバランス制御が行えること。」を追加する。
- 4-7 TAHの解剖学的適合性はVADよりも厳しいのは当然なのであるが、体内埋込み機器において解剖学的適合性を考慮するのは共通して求められる事項なのであり、敢えてTAHにおいてのみ記載する必要はないと考える。
- 4-8 同様の理由で、TAHの拍出量のauto-regulationについても敢えて記載する必要はないと考える。デバイスの拍出特性としてin vitro試験で示される内容に含まれるものと思われる。
- 4-9 fail-safeの深刻さの程度にもTAHとVADで差があるという議論もあるが、device failureにおいて患者の病態が悪化するという点では共通の事項であり、failureの事態に対する対応を機器の機能に組み込むこともTAHのみに要求されるべき性質の事項ではない。従って、これについても敢えて記載する必要はないと思われる。

Annex B

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、耐久試験の目的とする。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。
- (2) システムの信頼性の指標は、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台数で表す。即ち、Reliability と Confidence Level を達成するために必要な台数で表す。
- (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。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。

- ・（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台の故障も許さない場合	80%	80%	8台
1台の故障を許した場合	80%	80%	14台
2台の故障を許した場合	80%	80%	21台

- ・（参考）異なる confidence level での試験台数

推奨者	Reliability	Confidence level	試験台数(1台故障可)
ASAI0-ST5	80%	60%	9台
検討案	80%	70%	11台
検討案	80%	80%	14台
検討案	80%	90%	18台

Annex C

動物実験の症例数と期間

国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の数量及び期間は本ガイドラインでは特に指定しないが、過去の国際的慣例などを考慮すると使用目的に応じて最低 6 頭 60 日以上や 8 頭 90 日以上の試験が行われていることが望ましい。しかし、いずれにしても行われた動物実験の例数や期間が、*in vitro* 評価も総合して使用目的や使用予定期間の安全性や信頼性を十分に満足するもので、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と論理性を示せるものでなくてはならない。

Annex D

国際ハーモナイゼーション

わが国における次世代型高機能人工心臓の審査ガイドラインは、海外データを評価するという観点と、国内データを世界に発信するという観点の両方から、国際ハーモナイゼーションを視野に入れた形で策定されることが重要である。

今年度は、審査ガイドライン策定ワークグループ、開発ガイドライン策定ワークグループが合同で国内会議を重ねるとともに、海外視察として米国 FDA、NIH や先進的医療機関を訪問し、国際ハーモナイゼーションの現状についての情報収集と意見交換を行った。

今後、HBD (Harmonization by Doing) や INTERMACs (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) といった具体的プロジェクトを実践することにより海外との交流を深め、わが国でも迅速かつ円滑な臨床評価を実現するとともに、国際的水準での情報発信が期待される。

(1) 背景

医療機器の開発が国際化するなかで、ISO あるいは GHTF (Global Harmonization Task Force) といった医療機器規制の国際統合化が着実に進みつつある。特に、治験や市販後調査を含めた臨床評価については、ISO/TC194 と GHTF/SG5 が相互に交流しながら用語や手順が統合化されている。

一方、わが国では基礎研究の成果は国際的に高い評価を得ているものの、臨床研究についてはスピード・質・コストなど多くの課題が指摘されている。特に、医療機器は、メーカーの規模が小さい、製品のライフサイクルが短い、日米欧の薬事規制や医療保険に相違点が多いといった特徴があり、日本で医療機器の臨床評価を実施する体制が整備されているとは言い難い。

実際には、医療機器は医薬品と比較して薬物動態などの内的要因の影響を受けにくいものの、移植医療の現状などの外的要因は地域によって大きく異なる。更に、最近では REMATCH 試験や SCD-HeFT 試験に代表されるように、単なる医療機器の性能評価にとどまらず、薬物療法を含めた標準治療と比較して医療上の位置づけを明らかにするような臨床評価が益々重要になっている。

今後、いわゆるデバイス・ラグや治験の空洞化といった問題を解決し、イノベーションを推進するためにも、国際ハーモナイゼーションの実践が急務と考えられている

(2) ISO/TC194 と ISO14155

現行の ISO14155 は 2002 年に EU の CEN/TC194 において TC258/WG2 と共同で策定された。Part-1 と Part-2 の 2 部構成になっている。EU における医療機器規制の中心は第三者認証機関による適合性評価であり、ISO による標準化作業は重要な意味をもっている。

ISO14155-1 は臨床試験の実施の基準、すなわち GCP に相当するものである。わが国では、医療機器について平成 17 年 4 月に改正薬事法が施行され、製造工程では GMP、ラボデータには GLP、臨床試験には GCP、そして市販後の GVP と GPSP が整備された。いずれも危機管理の観点から PDCA による品質保証活動が重視されている。医療機器 GCP は、ISO14155 も視野に入れつつ、最終的には医薬品と同様、ICH-GCP

に準拠した構成になった。ヘルシンキ宣言に基づき、試験実施計画書の作成、研究者から独立した倫理審査委員会による審議、インフォームド・コンセントの必要性が明記されている。

ISO14155-2 「ヒト被験者を対象とする医療機器の臨床試験—パート 2: 試験計画書」は臨床試験実施計画書の作成に関する技術的な基準である。その構成は、緒言、序文および「適用範囲」、「参照規範」、「用語と定義」、「要求事項」の 4 大項目で、「要求事項」では最新の臨床知識・臨床経験による試験の科学的妥当性と再現性の担保を求めている。

2006年7月10日から2日間にわたり、シカゴにて ISO/TC194/WG4 が開催された。昨年12月のベルリン会議での議論を踏まえ、ISO14155の Part1 と Part2 を統合して大幅に ICH-GCP に近づける作業が進行している。9月にはワーキング・ドラフトが発表され、意見聴取のために各国に配布された。TC194/WG4 は後述の GHTF/SG5 と覚書 (MoU) を交わしており、GHTF は主として各種法規制面の国際調和を目指し、ISO は臨床試験の技術的な基準作りを行うことで、相補的な役割を担うことが期待されている。

(<http://dmd.nihs.go.jp/iso-tc194/>)

(3) GHTF: Global Harmonization Task Force

GHTF は、1992年に日、米、欧およびカナダ、オーストラリアを構成員として活動を開始した、医療機器に関する各種規制を検討するための会議である。ステアリング・コミッティーを中心に5つの分科会 (Study Group) があり、主として第一分科会 (SG1) は医療機器承認に関する基本要件 (Essential Principles) を含めた各国の規制を、第二分科会 (SG2) は有害事象報告や市販後不具合報告を、第三分科会 (SG3) は品質管理・品質保証活動を、第四分科会 (SG4) はモニタリングや監査を担当している。

新たに設置された第五分科会 (SG5) は、2005年1月にオーストラリアのキャンベラで第1回 SG5 会議が開催され、臨床評価 (Clinical Evaluation) について用語の定義や方法論を検討している。

臨床評価のコンセプトと用語の定義 (文書コード: SG5/N1) では、臨床評価、臨床データ、臨床研究、臨床試験といった用語の定義が整理されている。たとえば、臨床試験については英語でも Clinical Research、Clinical Trial、Clinical Investigation、IND Trial (Clinical Trial for Investigational New Device) 等、用語の定義はまちまちであり、試験の計画や結果の審査において整合化が必要とされている。

臨床評価 (文書コード: SG5/N2) は、医療機器の臨床評価に関するガイダンス文書である。医療機器の性能評価に加え、臨床評価は市場への導入前の適合性評価段階から市販後にいたるまで継続的なリスク分析として実施されるものである。ある医療機器の臨床評価を実施する際には、まず「基本要件」の中で臨床データの裏づけが必要となるものを同定する。更に、当該機器の使用目的に該当する臨床データを特定し、安全性および性能を立証する見地から個々の臨床データを吟味する。必要な場合には臨床試験を実施して新たな臨床データを作成しなければならない。最終的には、全ての臨床データを総合的に判断して有効性と性能に関する結論を導き、臨床評価報告書を作成する。

GHTF の第5分科会では、上記2文書 (案) について各国でパブリック・コメントを募集している。今後、臨床試験に関する新たな文書を作成するとともに、IVD (In vitro diagnostics ; 体外診断用医薬

品)について検討する小委員会を立ち上げる予定である。

(<http://www.ghtf.org/>)

(4) HBD: Harmonization by Doing

平成 18 年 10 月 19 日に FDA の医療機器審査部門である CDRH (Center for Devices and Radiological Health) で開催された Harmonization by Doing (HBD) 会議第二作業部会 (WG2) に、審査ガイドライン策定ワーキンググループと開発ガイドラインワーキンググループが合同で出席し、人工心臓の市販後登録調査である INTERMACs (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) について、日米の連携の可能性を協議した。

HBD は、日米の産学官が共同で取り組んでいるプロジェクトで、国際共同治験や共同審査等を実践することにより、GHTF (Global Harmonization Task Force) や ISO (International Organization for Standardization) 等を補完する役割が期待されている。

米国では学会等で FDA を招いたタウンホール・ミーティングが盛んであったが、日本でも 2004 年 3 月の日本循環器学会に FDA の医療機器審査官が参加してファイアサイドセミナーが開催されたことを皮切りに、2004 年度には日本動脈硬化学会、日本心血管カテーテル治療学会、日本人工臓器学会、中国地区心血管インターベンション研究会等の学術集会において産学官によるシンポジウムが開催されるようになった。また、CCT2004 Town Hall (神戸)、HBD Think Tank (東京)、FDA Think Tank (Washington DC) など、FDA や Duke 大学を交えた患者指向型の国際シンポジウムも開催された。

HBD の成果として特筆すべき点は、日米の規制当局が主体となって、薬剤溶出型ステントや人工心臓等の国際共同治験の計画、実施、および承認審査を視野に入れた交流を開始したことにある。2006 年には、HBD 運営委員会が毎月電話会議を開催し、4 つの作業部会を立ち上げた。第一作業部会は薬剤溶出型ステント等、循環器系医療機器の国際共同治験、第二作業部会は人工心臓の市販後登録調査、第三作業部会は医療機関における臨床研究実施支援体制、第四作業部会は日米規制当局間の整合性向上が主要なテーマである。

2007 年 1 月には、公開シンクタンク会議である第 1 回 HBD-West が米国ノースカロライナ州の Duke 大学で開催された。

(<http://www.fda.gov/cdrh/international/hbdpilot.html>)

(5) INTERMACs

INTERMACs は Destination Therapy や在宅管理を視野にいれた省庁横断型のプロジェクトで、研究費は NIH の一部門である NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) が公募した。研究計画はアラバマ大学バーミングハム校のカークリン教授を主任研究者として、生物統計家の David Naftel 氏を中心とするグループが立案、実施運営を担当している。FDA は研究の計画段階から関与しており、事後的な自発報告に依存していた市販後安全性監視について、事前に有効性・安全性の評価項目を明確化したり、企業間で共有できない情報は規制当局のみが閲覧できる仕組みを確立したりすることで、有用性を高めている。CMS (Center for Medicare & Medicaid Services) は保険償還の条件として INTERMACs

参加を求めた。これにより事実上全数調査が可能になり、バイアスを最小限にとどめることが期待されている。

既に、欧州も INTERMACs に参加している。わが国でも、承認までに必要な基準と市販後の適正使用のバランスを考慮し、保険医療の枠組みを活用しつつ質の高い臨床研究を継続的に実施するために、省庁横断型プロジェクトとして INTERMACs への対応を進めることが期待される。

(<http://www.intermacs.org/>)

Annex E
在宅治療プログラム

次世代型の人工心臓では、病院外で良好な QOL を保つことが望まれる。そのためには、臨床試験を行う人工心臓に応じた在宅治療プログラムが必須となる。

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。

- 1) 人工心臓を扱う病院医療チームを整える。
- 2) 患者および介護者のトレーニングシステムを整える。
- 3) 住宅条件を含めた退院許可基準を定める。
- 4) 在宅時における緊急時の患者、介護者および病院の対応方法を明らかにするとともに、必要な地域（消防等）への協力要請も検討すること。
- 5) 在宅時の患者および機器のモニタリング方法を整える。
- 6) 機器の保守点検法を整える。

なお、アンケート調査結果を下記に示す。

人工心臓による在宅治療：在宅治療に関する国内アンケート結果

出典：平成 18 年度開発 WG 報告書

本アンケート調査は本邦における補助人工心臓装着症例の在宅治療・社会復帰の現状を明らかにし、Destination Therapy を含めた長期補助人工心臓患者の QOL の向上を目指した補助人工心臓在宅療養プログラムを促進するための関係者の意見を集約することを目的として、補助人工心臓治療実施施設 18 施設より回答を得た。この 18 施設においては、399 例の補助人工心臓症例を経験し、うち、329 例 (82.5%) が体外設置式東洋紡補助人工心臓であった。在宅治療可能と考えられるデバイスの使用は、HeartMate VE 7 例、Novacor LVAD 24 例、Jarvik 3 例、EVAHEART 6 例の 40 例 (10%) であった。

本アンケート調査においては、狭義の在宅療養のみならず、在宅療養へ患者がスムーズに移行するための外泊プログラムおよび外出プログラムも広義の在宅療養の一部として扱い、集計した。

それぞれの在宅治療プログラムに関する用語を下記のごとく定義した。

(1) 在宅療養

在宅療養とは、患者が退院して、日常生活を営むために使用する場所で主として起臥寝食する

場所（住居）を確保してそこを本拠に療養生活を送ることをいう。

(2) 外泊

外泊とは、患者が退院せず、病院にベッドを確保したまま（個室か多人数部屋かを問わない）、連続して3日以内（2泊3日以内）の期間、病院敷地外の場所に宿泊することをいう。

(3) 外出

外出とは、患者が院内療養中、病院敷地外の場所に移動することをいう。

(4) 介護者

介護者とは、原則として、患者の住居に同居して責任をもって介護することができる患者の家族とする。

1. 在宅治療プログラム

1-1 在宅治療プログラムは必要と考えますか

9施設(50%)の施設が「①全てのVAD装着症例に必要である」と回答し、7施設(38.9%)が「②心臓移植待機に必要である」、5施設(27.8%)が「③Destination therapyに必要である」と回答した。在宅治療プログラムに否定的な意見は殆ど見られないが、現在臨床使用されているシステムで在宅治療プログラムを推進することの不安が少数意見ながら見られた。

1-2 在宅治療プログラムの目標をどのように考えますか

1-3 在宅治療プログラム(文章となっているもの)を作成していますか?

在宅治療プログラムの目標は10施設(55.6%)の施設が「③自宅退院」することを目標とし、更に6施設(33.3%)が「④社会復帰(何らかの仕事に就く、主婦として家事に従事など)」と回答し、極めて高いレベルの在宅治療プログラムを目標としている。しかしその一方、在宅治療プログラム(1-3)については、13施設(72.2%)が「⑤現時点では在宅治療プログラムはない」と回答しており、現時点では目標と現実の乖離はきわめて大きいと考えられる。

2. 在宅治療プログラムを現時点で持っている施設の先生に対する質問

2-1 在宅治療プログラムは誰が作成しましたか(複数回答可)

在宅治療プログラムを実施している4施設では、在宅治療プログラムの作成は、医師と看護師が1施設、医師と看護師および臨床工学技士が1施設、他の2施設では医師・看護師・臨床工学技士・理学療法士・コーディネータなど広範な医療スタッフによるチーム医療として在宅治療プログラムを作成していた。

2-2 現時点で在宅治療プログラムを実施(一時外出を含む)していますか

在宅治療プログラムは3施設で22例に対して実施され、1例が実施に向けての訓練中である。在宅治療プログラムを実施しているデバイスは3施設で①埋め込み型VAD(Novacor, HM-IP, HM-VE, EVAHEART,

DuraHeart, Jarvik 2000 など)であり、②体外設置型 VAD(東洋紡 VAD など)は 1 施設で実施されていた。

2-3 在宅治療プログラムを実施しているデバイスの選択

在宅治療プログラムは 3 施設で①埋め込み型 VAD(Novacor, HM-IP, HM-VE, EVAHEART, DuraHeart, Jarvik 2000 など)装着症例で実施されているが、1 施設では②体外設置型 VAD(東洋紡 VAD など)装着症例でも実施されていた。

2-4 在宅治療プログラムは誰が患者・家族に指導しますか。 また、複数の関係者が指導する場合、その時間比率はどれくらいですか。(複数回答 可)

在宅治療プログラムの指導は複数の関係者が指導しており、医師・看護師・臨床工学技士・コーディネータ・デバイス製造企業が分担して実施していた。こうした分業が継続的に在宅治療プログラムの指導に必要と考えられる。特にコーディネータの指導割合が 27.5%ともっと高く、今後の在宅プログラムの適応拡大においてはコーディネータの役割が大きくなっていくものと予測される。

3. 在宅プログラムの現状と将来

3-1 貴院でのこれまでの補助人工心臓装着症例数は? また今後各デバイス症例の外出、外泊、在宅プログラムの実施の可能性についてどのように考えますか?

各デバイスで外出・外泊・在宅プログラムの実施の可能性についての意見は体外設置型の東洋紡 VAD でもモバートの導入により半数の施設で外出プログラム、28%の施設で外泊プログラムの実施が可能との回答をしており、また、空気駆動型 HeartMate IP でも 60%の施設が外出プログラム・外泊プログラム可能とし、40%の施設で在宅プログラムの実施が可能との回答をした。在宅プログラムを基本とする HeartMate VE、Novacor LVAD、Jarvik、EVAHEART では、すべての回答者が在宅プログラムの実施が可能との回答をした。

3-2 貴院で外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラムを実施した経験がありますか? これまで何症例で実施しましたか? (症例数は外出まで進んだ症例を外出に、外泊まで進んだ症例を外泊に、在宅まで進んだ症例を在宅として重複させないでください。)

外出プログラム実施症例は 14 例、外泊プログラム実施症例は 1 例、在宅プログラム実施症例は 11 例であった。東洋紡 VAD では外出プログラム 5 例が実施され、外泊・在宅プログラムは HeartMate、Novacor LVAD、Jarvik、EVAHEART などの植込み型 VAD であった。

3-3 外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラム等の適用条件

どの適応条件が必要項目と考えていますか?

在宅プログラム適応条件についての調査では、VAD 装着 1 ヶ月以後から在宅治療プログラム実施可能

とする意見が 47.1%、3ヶ月以後とすべきという意見が 41.2%であり意見が分かれた。外出範囲としては病院到着まで 1~2 時間以内の範囲とする意見が 65%を占める一方、特に制限はないという回答が 29.4%を占めた。介護者の付き添いはすべての回答者が必須または状態によって必須と回答しており、トラブル発生時の介護者の役割は大きいと考えられる。それ故に、在宅治療プログラム実施には患者の同意のみではなく、患者・家族両者の同意が必須と 94.1%が回答した。NYHA 心機能クラスはクラス II まで、血液抗凝固療法の安定が必要、運動機能としては自律歩行または介助歩行が可能、精神状態の安定、感染兆候の完全消失、腎機能・肝機能の正常化が望ましいとする意見が大半を占めた。

・外出、外泊、在宅(退院)プログラム等の以下の訓練内容は必須ですか。

また、在宅治療プログラムの実施において、機器の取扱トレーニング、皮膚貫通部ケアトレーニング、シャワー浴トレーニング、緊急時の対処方法トレーニング、患者日記(日常記録)の記入トレーニング、バッテリーの交換ができる(電源管理ができる)こと、外出したときに身体に極度の疲労、息切れ等が発生しないこと、医療従事者が外出中の患者に電話をしてコントローラの状態、体の状態を尋ねた時に、的確な回答ができること、無停電装置が使用できること、医療機関から住居所在地まで公共交通機関を用い目処として2時間以内で到着できることなどが、必須事項とする意見が大半を占めた。

集計結果

1. 在宅治療プログラム

1-1 在宅治療プログラムは必要と考えますか？	肯定割合
① 全ての VAD 装着症例に必要である。	0.500
② 心臓移植待機に必要である。	0.389
③ Destination therapy に必要である。	0.278
④ 在宅治療プログラムは現時点では困難である(将来は必要)。	0.056
⑤ 在宅治療プログラムは現時点・将来ともに必要ではない	0.000
⑥ その他のご意見(現時点では、在宅可能なシステムは心臓移植待機に必要である。 現存システムは、在宅可能なシステムへの発展を進める。今後 DT に必要である。)	0.056

1.279

1-2 在宅治療プログラムの目標をどのように考えますか？	肯定割合
① 自宅へ外出	0.000
② 自宅へ外泊(1-2泊程度)	0.111
③ 自宅退院	0.556
④ 社会復帰(何らかの仕事に就く、主婦として家事に従事など)	0.333
⑤ その他のご意見(自宅では無理。共同生活できる施設を考慮したほうが良い。)	0.056

1.056

1-3 在宅治療プログラム(文章となっているもの)を作成していますか？	肯定割合
① 特定のデバイスにおいてプログラムを作成している	0.167
② 一般的なデバイスで作成している	0.056
③ 在宅治療プログラムは企業のプログラムに依存している	0.000
④ 現在作成中である	0.056
⑤ 現時点では在宅治療プログラムはない	0.722
⑥ その他のご意見(

1.000

2. 在宅治療プログラムを現時点で持っている施設の先生に対する質問

2-1 在宅治療プログラムは誰が作成しましたか？(複数回答 可)	作成者割合
① 医師	0.222
② 看護師	0.167
③ 臨床工学技士	0.167
④ 理学療法士	0.111
⑤ 事務職員	0.000
⑥ デバイス製造企業	0.056
⑦ その他(コーディネータ)	0.222

0.945

2-2 現時点で在宅治療プログラムを実施(一時外出を含む)していますか?	総数
① 実施している(これまで何名の症例が在宅治療されましたか。 _____ 名)	24
② 実施していない	
③ 近日中に実施予定である	
④ その他(トレーニング中 名)	1

2-3 在宅治療プログラムを実施しているデバイスの選択	選択割合
① 埋め込み型 VAD(Novacor, HM-IP, HM-VE, EVAHEART, DuraHeart, Jarvik 2000 など)	0.167
② 体外設置型 VAD(東洋紡 VAD など)	0.056
③ 埋め込み型 VAD と体外設置型 VAD の両方	0
④ 現在のデバイスでは在宅治療プログラムを実施は困難	0.056
⑤ その他のご意見(

0.279

2-4 在宅治療プログラムは誰が患者・家族に指導しますか? また、複数の関係者が指導する場合、その時間比率はどれくらいですか? (複数回答可)	指導比率 (凡そで回答下さい)	指導割合(%)
① 医師	(%)	17.50
② 看護師	(%)	15.00
③ 臨床工学技士	(%)	16.25
④ 理学療法士	(%)	11.25
⑤ 事務職員	(%)	0.00
⑥ デバイス製造企業	(%)	10.00
⑦ その他(コーディネータ)	(%)	27.50
⑧ その他(CRC)	(%)	2.50

100.000

3. 在宅プログラムの現状と将来

3-1 貴院で、これまでの補助人工心臓装着症例数は?

補助人工心臓		症例数
東洋紡		334
日本ゼオン		7
HeartMate IP		17
HeartMate VE		7

Novacor LVAD		24
Jarvik		3
EVAHEART		6
その他(Abiomed)		6
計		404

また今後各デバイス症例の外出、外泊、在宅プログラムの実施の可能性についてどのように考えますか？

補助人工心臓	外出、外泊、在宅	可能と見る施設割合		
		外出プログラム	外泊プログラム	在宅プログラム
東洋紡	可能 不可	0.50	0.28	0.00
日本ゼオン	可能 不可	0.20	0.20	0.00
HeartMate IP	可能 不可	0.60	0.60	0.40
HeartMate VE	可能 不可	1.00	1.00	1.00
Novacor LVAD	可能 不可	1.00	1.00	1.00
Jarvik	可能 不可	1.00	1.00	1.00
EVAHEART	可能 不可	1.00	1.00	1.00
その他(Abiomed)	可能 不可	0.00	0.00	0.00

3-2 貴院で外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラムを実施した経験がありますか？

これまで何症例で実施しましたか？(症例数は、外出まで進んだ症例を外出に、外泊まで進んだ症例を外泊に、在宅まで進んだ症例を在宅として重複させないでください。)

プログラム	症例数	補助人工心臓の種類	実施した症例数
外出		東洋紡	7
		HM LVAD	4
		Novacor	2
		Jarvik	0
		EVAHEART	3
外泊		HM LVAD	0
		Novacor	1
		Jarvik	0
在宅(退院)		HM LVAD	0
		Novacor	7
		Jarvik	3
		EVAHEART	1

3-3 外出プログラム、外泊プログラム、在宅(退院)プログラム等の適用条件

どの適応条件が必要項目と考えていますか？

在宅プログラム適応条件	貴院の方針		該当割合
装着後外出実施	①1ヶ月以後、		0.471
時期	②2ヶ月以後、		0.118
	③3ヶ月以後、		0.412
	④()ヶ月以後		0
外出範囲(病院到着時間)	①1時間以内、		0.294
	②2時間以内、		0.353
	③()時間以内、		0
	④特に制限はない		0.294
	⑤その他(患者の状態により延長)		0.063
介護者の付き添い	①必須、		0.765
	②状態による、		0.235
	③不要		0
患者・家族の同意	①患者・家族ともに必須、		0.941
	②患者だけでよい		0.059
NYHA 心機能クラス* (*複数回答可)	① I、		0.412
	② II、		0.941
	③ III、		0.059
	④ IV		0.059
血液抗凝固療法の安定	①必須、		0.706
	②状態による、		0.235
	③不要		0.059
運動能力	①自立歩行可能		0.765
	②介助歩行可能、		0.118
	③車椅子移動が可能、		0.118
	④その他		0
精神状態の安定	①必須、		0.882
	②状態による、		0.118
	③不要		0
感染徴候の完全消失	①必須、		0.706
	②状態による、		0.294

	③不要		0
腎機能の正常化	①必須、		0.412
	②状態による、		0.588
	③不要		0
肝機能の正常化	①必須、		0.412
	②状態による、		0.588
	③不要		0

3-4 外出、外泊、在宅(退院)プログラム等の以下の訓練内容は必須ですか？

訓練	評価項目(必須項目の追加があれば記載ください)	訓練の要・不要	必須とみる施設割合
病院内訓練	①機器の取扱トレーニング	①必須、②不要	1.000
	②皮膚貫通部ケアトレーニング	①必須、②不要	1.000
	③シャワー浴トレーニング	①必須、②不要	0.882
	④緊急時の対処方法トレーニング	①必須、②不要	1.000
	⑤患者日記の記入トレーニング	①必須、②不要	0.875
病院外訓練 A段階 医療従事者を伴う 外出	①患者・介護者共に外出中にバッテリーの交換ができること。	①必須、②不要	0.882
	②公共交通機関バス、タクシー、電車等に問題なく乗れること。	①必須、②不要	0.529
	③外出したときに身体に極度の疲労、息切れ等が発生しないこと。	①必須、②不要	0.882
	④患者および介護者が B 段階に移行する意思があると認められること。	①必須、②不要	0.529
病院外訓練 B段階 医療従事者を伴わない 外出	①医療従事者が外出中の患者に電話をしてコントローラの状態、体の状態を尋ねた時に、的確な回答ができること。	①必須、②不要	1.000
	②患者および介護者が C 段階に移行する意思があると認められること。	①必須、②不要	0.706
病院外訓練 C段階 医療従事者を伴う 一時帰宅	①各部屋の構造、備品が LVAD 装着患者の支障になっていないこと。	①必須、②不要	0.882
	②住居でシャワー浴が問題なくできる。	①必須、②不要	0.765
	③自宅で皮膚貫通部のケアができる。	①必須、②不要	0.941
	④就寝時に支障がないことを確認する。	①必須、②不要	0.941
	⑤自動車や自家発電機等緊急時の電力確保の方法が確立されている。	①必須、②不要	0.353
	⑥無停電装置が使用できる。	①必須、②不要	0.824
	⑦患者および介護者が D 段階に移行する意思があること。	①必須、②不要	0.588

	⑧医療機関から住居所在地まで公共交通機関を用い 目処として2時間以内で到着できること。	①必須、②不要	0.765
病院外訓練 D段階 医療従事者を伴わ ない2泊3日の試験 外泊	①患者日記が正しく付けられる。	①必須、②不要	0.824
	②電源管理ができる。	①必須、②不要	1.000
	③患者と介護者のみでシャワー浴が問題なくできる。	①必須、②不要	0.941
	④皮膚貫通部のケアができる。	①必須、②不要	0.941
	⑤就寝がスムーズにできる。	①必須、②不要	0.941

3-5 病院外訓練 D段階が完了した時点で、退院プログラムに移行する際の患者・家族のトレーニングに関する追加条件があれば、記載ください。

3-6 その他、外出、外泊、在宅(退院)プログラムについてのご意見をなんでも記載ください。

1	上記には記載しませんが、現在どこの病院でも体外式VADの消毒は、トレーニングした外科医が行っていると思う。これは、創部の状態を十分に観察し対応するためですが、「皮膚貫通部ケア」にはこういった創部の状態に関するトレーニングが必要である。実際、対応は問題があった場合にすぐ来院するという事に尽きるわけだが。
2	東洋紡LVADのみ使用しているが、より高いQOLを目指して、在宅治療プログラムを進めたい。
3	DTも含めてよりQOLを実現するため積極的に在宅治療を進めたい。(在宅治療はEVAHEART及び東洋紡で実施している。) 遠隔期の感染回避の点から、安定した症例は在宅治療をした方が病院内で管理されるより感染の合併症が低下する可能性がある。
4	心臓移植待機期間が異常に長い日本においては、VAD退院プログラムは是非とも必要である。待機期間が長いと、その間に心不全が重症化し、VAD装着となる患者は多くなると考えられる。また、VAD装着後も長い待機となるとVAD装着患者が病院内にあふれることになる。これは、長期入院患者を多く抱える結果となり、病院経営や医療経済上好ましくない。また、長期の入院はVAD患者の精神的安定から考えてみても好ましいとは思えない。以上より、VAD退院プログラムは必要であるが、現在日本では保険診断として利用できるVADシステムでは退院プログラムは極めて厳しい。早期の退院可能なシステムの導入が必要である。
5	病院(VAD植え込み施設)から自宅に移行する前に、リハビリ施設を充実すべきと考える。
6	一般病院では使用できるデバイスが限られおり、本プログラムは困難と考える。 (多くの施設では駆動装置も業者から借りている状況である。)
7	心臓移植待機例に限定して考えた方がよいと思います。当院としては、移植実施施設ではないので、TOYOBOレベルのVAD装置装着後、実施可能施設への転送までを想定しています。在宅への移行は、実施施設でお願いしたいと思います。外泊も実施施設周辺に限定されると思うので、自宅ではなく、専用の宿泊施設を考慮した方が現実的ではないでしょうか。

8	システムが在宅プログラムへどのように対応しているかで、大きくプログラムが変わりえる。
9	異常事態が発生する可能性があることと、それに対する対応を決めていること、いかなる事態になっても受け入れる気持ちを本人、ファミリー等が一致して持っていることと、その確認。

審査ガイドラインにおける Destination Therapy について

わが国における次世代人工心臓の審査ガイドライン作りを始めるにあたって、米国を中心に広まりつつある VAD を最終治療とする選択肢である Destination Therapy (DT) を含めるか否かについても議論がなされた。その際、初年度からこれを含めて議論することは現状からみて無理な印象があったことから次年度に見送られた。その間、この WG としては、循環器内科も含めたサブコミッテイーを作り、検討を始めることとした。

その後、最終案をまとめるにあたってその扱いを議論し、VAD の応用を BTT に限定することは本来の次世代機器を対象にしていることから後ろ向きであり、近い将来には自然と DT が心不全治療体系に含まれるであろうことを考慮して、BTT、BTR および DT を包括的にしたガイドラインでまとめることとなった。

(1) 背景

次世代の埋め込み型 VAD の開発は、安全性、耐久性、そして QOL の向上が重要な指標となる。その適応も、急性心不全対応から慢性心不全へとさらに大きくシフトし、基盤となっていた心臓移植へのブリッジから、再生型医療へのブリッジ、さらに VAD を最終治療とするいわゆる Destination Therapy (DT) まで視野を広げなければならない状況にある。また、医療経済的観点からもこれまでの入院を基本とした VAD 治療から在宅医療へと大きな転換しなければならない時期に至っている。

一方、我が国における心臓移植はいまだその数で低迷しており、社会情勢の変化があつたとしても移植適応患者に広く適用されることは困難である。また、免疫抑制治療を要する移植の適応要件から逸脱する症例も少なくない。さらに高齢化社会においては心不全による入院治療、死亡が増加することから、その治療体系の中でも VAD による QOL を考慮した在宅治療は考慮されるべき選択肢となるであろう。

(2) 審査ガイドラインワーキングとしての方針

かかる背景から、審査ワーキングとしては DT についても最終案に盛り込むことが次世代機器への対応として必須のこと考える。その作業として、DT の海外での現状の分析、これまでの我が国での VAD の経験よりみた長期補助、循環器内科医の意見や候補患者等のアンケート調査を進めながら DT への今後対応を広く学会レベルで検討することとする。

(3) 循環器内科との検討委員会〈参考資料あり〉

心臓外科関連学会および循環器系学会からのメンバーによる、DT 検討ワーキングを発足させた。その WG において、DT の名称について議論がなされ、わが国の実情を踏まえ、また最終的という意味がそぐわない場合も予想されることから、Life-Long Support が提案された。

(4) DT の定義

末期の心不全で従来の治療では延命が困難で、かつ継続する入院治療を要する患者に対して、心臓移植を選択肢とせず、延命を図り、かつ在宅管理によって患者の QOL の改善を図るもの。ゴールは、入院での強心剤持続投与から開放し、自宅を中心に在宅管理を行い、社会復帰期をするなど、QOL の高い生活に復帰させることである。期間を特に定めるものではないが、6 ヶ月から数年にわたって上記の目的が達成されることを目標とする。

(5) 適 応

1. 心機能的には心臓移植が適応となる程度の高度の心不全の要件を満たしているが、年齢、医学的条件で心臓移植が適応とならない患者、ないしは移植を希望しないで自宅治療や社会復帰を希望する患者。
2. DT の意義を本人および家族が充分理解していること。
3. その他、VAD の一般的適応基準を満たしているもの。

(6) VAD としての要件

1. 数年以上の耐久性、安全性が備わっているもの
2. 埋め込み型、携帯型であって在宅管理ができるもの
3. 患者および家族が管理および安全管理ができるもの
4. デバイスの不具合に対して迅速な対応および置換が可能なもの
5. 社会的順応が出来るもの

(7) 実施施設

これまで埋め込み型 VAD では BTT という縛りのもとで、施設は移植実施施設に限られてきた。この対応は、重症心不全の治療に VAD を組み込んで考える時代にあっては硬直した対応であり、新しい治療手段を広める上でも、より自由な環境が必要であろう。即ち、重症心不全治療への総合的診療体制が取れていて、循環器内科では心不全治療の幅広い経験と実績を持ったチームを持ち、心臓外科も VAD や左室形成術といった幅広い実績と経験あるチームであること、さらに臨床工学士、VAD、移植コーディネーターなどが要件になる。本件については、関連学会の意見の下に進めるべきである。

(8) 海外での実績

REMATCH Trial は 1998-2001 年にかけて NIH が指導し、20 の心臓移植施設で HeartMate VE を用いて移植非適応患者でランダムに内科治療と VAD を選択し、生存率を出したものである。結果、1 年生存率では、VAD と内科治療では、52% と 25%、3 年で 23% と 8% であり、VAD が有意に良好であった。これを受けて、米国では Medicare が保険適応とした。その後、この DT は継続して分析がされ、感染症を避けるなど適応や管理法の改良で成績はさらに良好となっている。その他のデバイスでも治験が進行中である。

Annex G

臨床試験の症例数と期間

米国 Thoratec 社の米国における臨床試験は下記のようなものであった。

1) HeartMate®

臨床試験を開始するにあたり、FDA から試験症例数の指示はなかった。HeartMate-IP は 75 症例、HeartMate-VE は 86 症例でそれぞれ PMA 及び Supplement の承認を得た。その後、HeartMate-VE の改良版 HeartMate-XVE が作成されたが VE とのデザインの違いが軽微と判断され、臨床試験は不要であった。REMATCH についても、必要症例数は設定されなかったが、臨床試験開始前に全死亡症例数 92 例と指定され、92 例の患者死亡時、LVAD グループに 67 名、内科的治療グループに 61 名の合計 128 名が試験に参加していた。

2) PVAD (体外設置型補助人工心臓)

1982 年に臨床試験開始。1995 年に心臓移植へのブリッジユース (BTT) として左心、右心、両心補助で 81 例を元に Dual Drive Console と併せて PMA 承認取得。1998 年には、適応を開心術後の心筋回復を待つ間への使用まで拡大。2001 年に、TLC-II ポータブルドライバークラスが、13 例の試験に基づき院内及び外出用として認可され、2003 年には 18 例試験を行い、家庭での使用が認められた。

3) IVAD (PVAD の体内植込み型)

2001 年に臨床試験が開始され、2004 年に PVAD と同適応で 30 例 (16 例米国、14 例ヨーロッパ) を元に承認された。

我が国では、体外設置型の東洋紡製および日本ゼオン・アイシン精機製補助人工心臓システムについて、急性心不全を対象に 60 例の臨床試験が求められ、両者とも 60 例以上の臨床試験を行い、製造承認を得た。また、埋め込み型として Novacor LVAD および HeartMate-VE において、海外データがあることを考慮して 6 例の臨床試験が行われた。その結果により、Novacor はすでに製造承認を得ている。HeartMate-VE も臨床試験を終えて、現在審査中である。

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 は埋め込み後 3 ヶ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、埋め込み後 6 ヶ月の時点で、DT では埋め込み後 12 ヶ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 ヶ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、その時点をエンドポイントとする。

Annex H
臨床試験の施設

施設の資格要件として当面下記を満たしていることが望ましい。

- 1) 補助人工心臓使用認定施設であること。
- 2) 年間100例（過去3年間平均）以上の心臓手術症例を有すること。
- 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。
- 4) 心臓移植施設であるか、心臓移植施設と心臓移植について協力体制が構築できること。
- 5) メーカーが指定するトレーニングについて、関係者が受講済みであること。
- 6) 補助人工心臓装着の適応を検討する循環器内科医を含めた委員会が存在し、装着患者を統合的に治療・看護する体制が構築できること。
- 7) 体外設置型補助人工心臓駆動装置を有し、緊急時にはいつでも装着可能であること。

Annex I

最終評価（有用性の評価）

評価を行う期間は目的および適応により異なるが、clinical data, clinical investigation, clinical evaluationに基づいて評価する GHTF の定義（SG5 N1 及び N2）を参照し、下記を参考として臨床試験開始前に設定すること。

補助人工心臓（VAS）

心臓移植へのブリッジ（BTT）および Bridge to Recovery（BTR）：

- 6 ヶ月以上良好な QOL を保ちながら生存した場合
- 6 ヶ月以内に心臓移植手術が実施された場合
- 6 ヶ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

Destination Therapy（DT）：

- 12 ヶ月以上良好な QOL を保ちながら生存した場合
- 12 ヶ月以内に心臓移植手術が実施された場合
- 12 ヶ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
なお、在宅治療を 2 ヶ月以上行っていること

完全人工心臓（TAH）

Destination Therapy（DT）：

- 2 ヶ月以上良好な QOL を保ちながら生存した場合

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
- (2) 製造販売後臨床試験導入の必要性
- (3) 人工心臓に係る一部変更承認申請に関する検討

提言(1)

市販後調査の必要性

(1) 背景

米国では、人工心臓の在宅管理や Destination Therapy (DT) を視野に入れた省庁横断型の市販後調査として INTERMACs 研究が開始された。わが国では平成 17 年 4 月に医療機器の市販後安全管理体制が全面的に見直され、再審査・再評価制度に焦点をあてた製造販売後調査及び試験の実施の基準 (GPSP) と、自発報告制度を基本にした製造販売後安全管理基準 (GVP) が整備された。

(2) 目的

事後対応型の市販後安全性対策に加え、医薬品で導入された ICH-E2E に準じた予測予防対応型の安全性監視計画を導入することにより、適正使用を推進しつつあらかじめ特定されているリスクへの曝露や健康被害の発生を最小限度にとどめるとともに、医療現場における使用実態下の安全性や性能評価を継続的に実施することで承認前の治験中には特定できなかったリスクの評価を可能にする。

(3) 提言

3-1. ICH-E2E (安全性監視の計画) に準じた市販後調査を実施

① 安全性監視事項 (Safety Specification)

安全性監視事項は、特定されたリスク、潜在的なリスク、不足情報についてまとめる。非臨床 (前臨床) 性能評価試験の検討に加え、臨床評価結果として、ヒトにおける安全性データベースの限界について言及し、承認前に検討されなかった集団を明示する。

特に、特定された不具合、副作用、適応症および重篤な有害事象の疫学的特徴 (発現率、有病率及び死亡率等) や、当該機器群に共通するリスク (クラス・エフェクト) には十分に注意しなければならない。

② 通常の安全性監視 (Routine Vigilance)

通常監視 (Routine vigilance) は、追加の対策をとるか否かに関わらず、全ての医療機器に対して実施される。具体的には、企業や規制当局における症例報告、研究報告、定期的安全性報告に加え、地域の規制当局により規定されたその他の要件を含めて安全性プロフィールを継続的に監視する。

わが国で GPSP に規定されている使用成績調査、特定使用成績調査 (旧・特別調査)、製造販売後臨床試験 (旧・市販後臨床試験) に加え、GVP に規定されている市販直後調査を含む副作用・感染症報告もこれに相当すると考えられる。

③ 特定の課題/重要な不測情報に対する監視計画 (Vigilance Plan)

従来の市販後調査に代表される通常監視は、治験では検出できなかった副作用が「生じてから対応を検討する」という「事後対応型」の安全性確認であった。

一方、あらかじめ安全性監視事項をまとめたうえで「疑わしきを監視する」というスタン

すで「予想される副作用の有無」をより効率的に検出して確実な安全対策を実施することを目的としたものが、ICH E2E で新たに規定された「予測予防対応型」の監視計画である。

予測予防対応型の安全性確認の根底には、「副作用は不可避である以上、副作用情報の全容が早期に明らかになっている製品こそが安全な製品である」という危機管理的な考え方がある。

監視計画には、焦点をあてるリスク／不足情報を明示し、安全対策の目的、方法、論理的根拠、問題点、管理方法、そして評価予定日および報告予定日を記載する。

3-2. INTERMACs に参加あるいは同様のレジストリの立ち上げ

① 競争的資金の確保

INTERMACs (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) は、米国で開始された補助人工心臓の市販後調査に関する省庁横断型のプロジェクトである。研究費は NIH の一部門である NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) が研究契約という形で競争的資金を提供している。

② 中核的研究施設の選定

米国では、アラバマ大学バーミングハム校のカークリン教授を主任研究者とするグループが競争的資金を獲得して調査計画を立案、実施運営している。主任研究者の下で医学的妥当性を十分に検討するとともに、生物統計家、データマネージャー、プロジェクトマネージャーを配置して実行可能性を高めることが重要である。

③ 規制当局による継続的助言

INTERMACs では、計画段階において、あらかじめ予想される機器関連有害事象、手技関連有害事象、そして疾患関連有害事象の定義が確認された。また、調査期間中は参加各企業の知的所有権を保全しつつ規制当局は全ての有害事象報告を比較検討することが必要になる。HBD の枠組みを活用し、日米の規制当局が継続的に助言できるようにする体制が望ましい。

④ 市販後調査の質を向上させるための取り組み

市販後調査の実施にあたっては、中止・脱落例の取り扱いやイベント（分子）に対する施行症例数（分母）の把握が重要な鍵を握るが、CMS (Center for Medicare & Medicaid Services) が保険償還の条件として INTERMACs 参加を求めたことにより、事実上全数調査が可能となった。わが国でも、質の高い調査を進めるための方策を検討することが必要である。

提言(2)

製造販売後臨床試験導入の必要性

(1) 背景

高齢化社会を迎えるなかで、知財立国を目指すわが国では、イノベーションの推進として科学技術の成果をいち早く医療現場に届けるための橋渡しが重要である。しかしながら、臨床開発には種々の隘路が存在し、治験中の被験者保護や、製造販売承認後（市販後）の適正使用など、国民の健康と福祉を担保するための薬事規制の重要性は益々高まっている。

これまで、医療機器、特に治療用機器については、大幅な輸入超過、内外価格差、デバイス・ラグなど、種々の問題が指摘されてきた。しかしながら、医療機器の臨床評価に困難が伴うことはわが国に限った問題ではなく、FDA もクリティカル・パス・イニシアチブとして開発の初期段階、承認申請前の治験、更に製造販売承認後までを円滑に連携させながら、継続的評価を可能にするシステムを提案している。

医療機器の臨床評価における問題点のひとつに、費用負担の問題がある。平成 14 年より医療用具（当時）の治験に特定療養費制度が適用されるようになり、治験中の費用負担が明確化されたが、米国の IDE 制度のような有償治験ではないため、組み入れる症例数が少なく、結果的にその評価が困難になることが懸念されている。

医薬品の場合でも、承認申請時には総死亡や心血管イベントなどの真のエンドポイントを設定することは困難な場合が多く、血圧やコレステロールなどのサロゲート（代用）エンドポイントで治験を実施することが多い。

(2) 目的

GCP が適用される製造販売承認後臨床試験制度を活用し、市販後に真のエンドポイントを設定したより大規模な臨床試験を実施して、適正使用を推進するとともに、有効性や安全性を継続的に評価する制度を確立する。

(3) 提言

REMATCH 試験に準じた臨床試験を実施

① 試験実施計画書の作成

BTT、BTR、DT 等、対象疾患に応じて現時点における最善の医療を担保しつつ、治療目標を設定し、リスク・ベネフィットについて十分に検討したうえで有効性、安全性の評価を実施する。

② 競争的研究資金の供給と保険医療との整合性確保

米国では NIH が中核施設および実施拠点を公募して大規模臨床試験を実施した。わが国においても、治験と同様に、保険医療制度との整合性を確保しつつ臨床研究を実施することが重要である。

③ 被験者の保護

治験では治験届の提出、施設での治験審査委員会による審議、そして治験中の安全性情報の収集および徹底が求められている。利益相反問題に配慮しつつ、第三者による定期的な評価を組み入れる形で、臨床試験に参加する被験者を保護するための体制整備が必要である。

④ 臨床試験の登録と公開

いわゆる出版バイアスとして、ポジティブな結果は公表されやすいという問題が知られており、臨床試験の登録と公開制度の整備が求められている。既に、主要な医学雑誌の編集者会議においては未登録の試験はその結果を掲載しない方針を打ち出しており、医薬品の治験についても各国の規制当局や業界団体がこれに対応を進めている。医療機器の臨床試験についても同様のシステムを確立することが急務となろう。

提言(3)

人工心臓に係る一部変更承認申請に関する検討

(1) はじめに

医療機器の一部変更承認申請については、平成17年2月16日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知である薬食機発第0216001号「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」において、下記のように規定されている。

第4 その他/3 一部変更承認申請について/(2)項

医療機器の製造販売の承認申請に当たり、新規品目として申請すべきか承認事項の一部変更承認申請すべきかについては、その変更により当該品目の同一性が失われるか否かにつき総合的に判断して決めるべきものである。その医療機器の承認事項の一部変更承認申請、新規承認申請が必要な変更の範囲の事例については別紙2のとおりであるので参考とされたい。

同通知の別紙2には、一般的事例のほか、個別製品群ごとの事例として器具器械14例、医療用品4例、歯科材料6例及び衛生用品1例の一部変更例が記載されている。しかし、先端的機器の場合、具体的事例の積み上げがないため、一変をどこで切るか非常に難しく、個別のケースで判断せざるを得ないのが現状となっている。

医療機器は日進月歩のテクノロジーによって進化し、改良されて行く性質を持つが、人工心臓製造販売承認後の改良について、どこまで一部変更が認められるか明確な基準・事例はない。そこで、本提言においては、一部変更承認申請に関して臨床試験の必要性の有無、想定される性能試験など人工心臓について具体的な変更を例示することができれば非常に有意義と思われることから、カテゴリ分類も含め、リバイスモデルの早期承認の重要性に関する提言をまとめる。

(2) 新たな治験実施を必要としない「一変」範囲の考え方の提案

前提条件

1. 効能・効果、適応に変更がないこと。
2. 十分なリスク分析が行なわれていること。

その上で、以下の条件のいずれかを満たす機器の改良については、臨床試験結果を添付せずに「一変」申請を行なうことができる。

- (A) 性能特性の同等性が証明されている改良であること。
- (B) 安全性・有効性に明らかなメリットがあると認められる改良であること。

これらの証明には、リスク分析に基づいて科学的・統計学的に十分に吟味されたプロトコールを作成した上で、信頼性の高いベンチ試験、動物試験を実施することが必要である。さらに、承認後のPMS継続等、臨床成績の監視徹底の義務化も必要と思われる。

(3) 一部変更承認申請に関する提案

3-1 国内製品に関する原則

① ポンプ本体に関する改良

ポンプ性能そのものの変更の無い場合は「一部変更」で随時改良可能とする。ポンプ機能に変更が生じる場合は「一部変更」の適用とはならない。

② ポンプアクセサリ（ポンプ以外の部分）に関する改良

原則的に「一部変更」で随時改良可能とする。

3-2 海外製品に関する原則

① ポンプ本体・ポンプアクセサリともに海外で承認が得られている場合は「一部変更」で随時改良可能とする。

3-3 人工心臓一変に関する具体的検討項目

① 血液接触面の抗血栓性コーティングの追加または変更

他の機器で使用・承認前例のあるコーティング技術であることを前提とする。

② 人工弁の機種（メーカー）変更

流体力学特性試験等で同等性を証明すること。

③ インフロー・カニューレの形状等バリエーションの追加

動物実験（比較的短期、3例程度）で問題のないことを確認すること。

④ アウトフロー部の人工血管の変更・バリエーションの追加

すでに臨床での人工血管としての実績があること。

⑤ ドライブラインの変更

小径化、耐久性向上等のメリットがあり、かつ十分なベンチテストで安全性の確認がされること。

⑥ 体外コントローラーの小型化

駆動条件（駆動圧波形、モーター駆動方法等）が同等であること。

⑦ 電池を含めた電源部分の改良

小型化、容量アップ等のメリットがあり、かつ十分なベンチテストで安全性の確認がされること。

⑧ 制御系の変更やアラーム・システムの改良等、ソフトウェアに関する改良

必要なソフトウェア・バリデーションを実施すること。

【参考情報】

人工心臓におけるこれまでの一変事例

1. 国内製品におけるこれまでの「一部変更」で承認された補助人工心臓の改良

- ・東洋紡 VAD の左室脱血方式
- ・東洋紡 VAD のヘパリンコーティング
- ・東洋紡 VAD の人工弁の変更（基本的には同じ弁）

- ・東洋紡 VAD 用の小型駆動装置（モバート）承認

2. 海外製品における「一部変更」事例

- ・Novacor LVAD のバッテリー

人工心臓審査 WG

総 括

審査 WG 総括

2005 年より開始された次世代高機能医療機器人工心臓審査ワーキングにおいてこれまで議論を進めてきた結果を以下にまとめる。

まず、我が国の心不全治療体系の将来を考えるにあたって、海外では既に高度心不全治療の中核をなしている心臓移植がいまだに実施数の上で低迷し、医療としての形を呈していない。一方、欧米での補助人工心臓は移植へのブリッジはもとより独自の治療手段としてその役割は大きく、さらに人工心臓開発技術の革新は著しく、将来的には人工心臓の適応はさらに拡大されることが予想される。人工心臓の領域では我が国でもようやく国産の埋め込み型、かつ小型のものが誕生してきたことは、この領域での新たな時代に入りつつあることを物語っている。しかし、現実的には日本の末期的心不全患者は、海外で応用されている最新のデバイス、あるいは国産の新しいデバイス、などの恩恵を受ける機会は著しく制限され、1-2 世代前のデバイスの使用が続いている。

このように我が国でも欧米に匹敵した心不全治療体系の構築を、高度の機能を持った人工心臓の時期を得た応用とともに実現させねばならない。即ち、心不全治療体系の確立を、心臓移植と人工心臓が両輪としてその役割を果たすよう、さらに心臓移植へのブリッジに限定せず再生型医療や最終治療も含めた適応拡大のため、社会的及び科学的支持基盤を構築するとともに、人工心臓の新たな展開を目指して、開発及び審査のうえでの大きな改革が必要である。このような時期に、厚生労働省と経済産業省があい寄って、次世代医療機器の開発及び審査ワーキングを立ち上げたことは画期的であり、時期を得たものである。

臨床試験が円滑に進まない原因は、一つには審査基準のバリアーが高いことである。臨床試験開始や輸入承認を得る上での手続きで企業の負担が大きく、これが大きな非関税障壁となっていることは広く知られている。次の課題は試験終了後保険償還までの期間が長いことである。これらに加えて、心臓移植が低迷しているにも拘らず、人工心臓ではいまだに頑なに心臓移植のブリッジという縛りが存在しているため、承認されても販売数が限られ、企業として人工心臓医療への魅力が少ないことである。

ここで、重症心不全への VAD の応用についてはこれまで移植へのブリッジを基本とする考え堅持してきたが、海外では既に BTR や DT 治療へ幅広く応用されており、その適応拡大がまたデバイスの開発や臨床使用に拍車を掛けている。我が国では移植が低迷している状況を考え、次世代人工心臓を対象とする本ガイドラインとしては、適応を、移植へのブリッジと限定しないで対応することで意見がまとまった。

また、一般医療と異なり、対象数がどうしても限られる分野であり、かつデバイス自体が高額であるということ、さらに人工心臓装着や管理に伴う危険率が高いということも普及に影響している。もともと生命の危機が及んでから適応が始めて考慮されるという特殊な状況にあることより、一般の治療手段とは異なった対応が求められる。

一方、新薬事法においてもオーファンデバイスについては優先する項目が出ているが、クラス分類では、高度になるほど審査、承認においてより慎重な対応が求められる。ここで、次世代人工心臓を

考えると、前者は優遇措置が適応されるであろうが、後者では慎重な対応がなされるという一見相反する方向性も存在する。

保険償還については、審査、承認とは別に、医療保険制度での検討になり、製造承認や輸入承認後の新たな大きな関門が立ちはだかっている。オーファンデバイスなどでは、治験終了後ある一定期間に限って保険制度の中で市販調査を行い、その上で評価を行い、継続承認の妥当性を検討するなどの制度改革も考慮すべきではないかと考えられる。

以下に、次世代高機能人工心臓の審査ガイドラインWGからの要望をまとめる。

- (1) 承認審査手続きにおいて、制度上の障壁によって日本人患者が最先端の器機の恩恵が受けられない不利益を極力避ける仕組みが必要である。
- (2) 埋め込み型で携帯型の人工心臓の承認と応用は、我が国の心不全治療においてこれが必須のものであることを考慮して、迅速に対応できる審査基準を考えるべきである。
- (3) 適応については、BTTに限定せず、BTRならびに最終治療も含めた高度心不全としての包括的な対応が必要である。施設についても、これに応じた柔軟な対応が求められる。
- (4) 国際ハーモナイゼーションを重視した審査基準を実施する。
- (5) オーファンデバイスの適応が容易には進んでいない状況を考慮し、弾力的対応が必要である。
- (6) 臨床治験は、まず pilot study を必要最小限の数で行い、pivotal study は海外のように市販後調査の形態で進めことを検討する。
- (7) 有償の pivotal study を期限と症例数を区切って行い、その上で再度評価を行って、継続して市販するに適しているかどうかを判断する制度を検討する。
- (8) 治験や承認過程で要する費用を適性にするこゝで、償還価格面で国際価格競争に強いものを世に出せるようにする。
- (9) 一部変更における審査手順が硬直していることより、企業が製品に質の向上を目指した結果であるデバイスの改良については、柔軟に対応するべきである。

以上、本審査ワーキングを終了するに当たって、ここにまとめたものが速やかに審査基準や承認審査において活用され、我が国において人工心臓の開発と応用が臨床現場の要望に適切に対応でき、ひい

ては重症心不全患者さんの恩恵につながることを説に期待する。また、人工心臓の分野は、開発技術のみならず臨床現場のニーズが当然のことながら刻々と変化していくことから、本ガイドラインも今後は適宜、点検評価されながら、社会の要求にあった対応を遅滞なく進められるよう、見直しを含めたシステムの構築が求められることを付記するものである。