

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 17 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

目 次

はしがき	1
委員名簿	2
次世代型高機能人工心臓審査ガイドライン	3
補 足	
(1) 国内外の心不全の動向	15
(2) 次年度に検討する補足事項	26
審査ガイドラインの実効性を高めるための提言	
(1) 保険適用に関する諸問題	27
(2) 次年度に検討する提言事項	28
検討概要	
(1) 議事要約	29
(2) 平成 17 年度第 2 回次世代医療機器評価指標 検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイド ライン評価検討委員会(経済産業省)合同 検討会報告資料	30
参考資料	
(1) 資料 1:重症心不全に対する治療機器の臨床 試験ガイドライン(日本人工臓器学会)	34
(2) 資料 2:NEDO 人工心臓プロジェクト実験 プロトコル(2001)	51
(3) 資料 3:NHLBI-HV-92-28 (1992). TAH Request for Proposal.	60
(4) 資料 4:FDA Guideline, F89-33838(1987).	98
(5) 資料 5:ASAI0/STS, Long-term mechanical	

circulatory support system reliability	
recommendation(1998).	112

はしがき

わが国でも心疾患患者は増加傾向にあり、死亡順位の第 2 位を維持している。なかでも心不全による死亡が増加傾向にあり、医療経済的に見ても従来の内科的外科的治療に変わる新たな治療戦略が求められている。高度心不全の究極的治療として心臓移植があるが、ドナー不足からわが国では定着するに至っていない。一方では人工心臓の進歩は目覚しく、左室補助装置の心不全治療におけるその役割は年々増加してきている。移植医療に限界があるなかで、人工臓器への期待は大きく、既に人工心臓の bridge to transplantation、また自己心機能回復への bridge to recovery も進み、さらに海外では最終治療としての destination therapy も登場してきている。その背景には、駆動装置も小型化し、埋め込み型（携帯型）が相次いで登場し、臨床応用されてきている。このよう人工心臓は新たな時代に入り、長期補助には埋め込み型が必須となっており、わが国発の遠心ポンプによる埋め込み型人工心臓（左室補助装置）が世に出てきた。また完全置換型人工心臓も今後重要であり、わが国でも開発が進んでいる

かかる世界の人工心臓の技術の目覚しい発展に比べて、わが国では開発から承認に至る過程での障壁が高く、心不全治療の現場と技術提供の間に大きなギャップが存在している。すなわち、臨床治験制度のバリアーが高く、海外での治験開始からのわが国への導入は著しく遅れている。また、保険償還との関連では海外と格差が大きく、有償治験制度の導入のないわが国では新たに開発された医療機器は健康保険制度の恩恵も受けがなくなっている。

かかる背景をもとに、このワーキングは次世代型高機能人工心臓として埋め込み型を取り上げ、特に審査における現状の問題点を踏まえて、海外に遅れることなく新たな機器が速やかにわが国で使われ、迅速に心不全の治療体系に組み入れられよう、最先端の人工心臓の導入における承認審査の面からの適切なガイドライン作りを目指した。時間的に限られた状況であったが、その基本線を提示できたと考えている。

平成 18 年 4 月 3 日

人工心臓審査ワーキンググループ座長
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呼吸器外科 主任教授

佐瀬 一洋 順天堂大学大学院医学研究科臨床薬理学 教授

高谷 節雄 東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授

巽 英介 国立循環器病センター研究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：

山本 弘史 厚生労働省医療機器審査管理室 室長

高江 慎一 厚生労働省医療機器審査管理室 専門官

高畑 正浩 厚生労働省医療機器審査管理室 厚生技官

事務局：土屋 利江 国立医薬品食品衛生研究所療品部 部長

葩島 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審査ガイドライン

(2006 年 3 月 16 日策定)

次世代型高機能人工心臓審査ガイドライン

2006年3月16日

(1) 背景

1-1. 不可逆性重症心不全に対する治療法の現況

心不全の治療対象患者は世界的にみても増加しており、末期的心不全の薬物治療に代わるものとして心臓移植が依然として重要な治療手段であり、それを支えるものとして補助人工心臓（VAS）の役割は年々増加してきている。人工心臓は Bridge to Transplantation (BTT) のみならず Bridge to Recovery (BTR)、さらに海外では Destination Therapy (DT) の概念も登場してきている。かかる背景において、人工心臓は新たな時代に入り、長期補助には埋め込み型が必須となってきた。さらに、駆動装置も小型化し、定常流ポンプが相次いで登場し、臨床応用されてきている。

1-2. 我が国における次世代型人工心臓開発の意義と治療戦略

わが国においても世界に通用する埋め込み型デバイスが開発され、その治験も開始されるようになった。しかし、このような新たな世代のデバイスのわが国の開発ならびに臨床応用の状況は、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。今後も、次世代型の埋め込み型人工心臓、置換型人工心臓が海外のみならず国内でも開発されていくが、恩恵を受けるあるいは求めている患者群の特殊性を考えると、審査承認段階での迅速化が強く求められている。また、開発側や販売側からみると、開発や導入意欲を高める制度に至っていない。臨床治験制度のバリエーションが高く、開発導入意欲を妨げている。さらに、保険償還との関連では海外と格差が大きく、有償治験制度の導入も課題である。このため、科学的根拠を基盤にした安全性有効性の評価を、適正かつ迅速に進めるためのガイドラインが求められている。そこで、本WGは次世代型の能動的埋め込み型デバイスの審査に関するガイドラインを纏めるにいたった。

(2) 目的

本ガイドラインは、日進月歩の人工心臓技術の成果、特に埋め込み型を主とする次世代型人工心臓を安全かつ速やかにこれを必要としている末期的心不全患者へ応用できるよう、製造から臨床試験、ひいては販売承認に至る過程を適切かつ迅速に進めるためのものである。

(3) 定義

次世代型補助人工心臓として、本体が体内に埋め込まれた補助人工心臓ないし置換型人工心臓で、遠心ポンプ型、軸流ポンプ型、拍動型などを対象とし、心臓移植への Bridge や

Bridge to Recovery、あるいは最終的治療など比較的長期の生命維持を目的として開発されたもの。なお、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。

(4) 対象

対象は心臓移植適応基準に準じた末期的心不全患者であり、当面の適応としては心臓移植へのブリッジを主とする。しかし、心不全の治療として今後人工心臓は単に移植へのブリッジにとどまらず、さらに発展するであろう人工心臓技術を移植周辺の末期的心不全患者が恩恵を受けるように、その適応は移植へのブリッジ（BTT）および末期的心不全の QOL 改善を目指した長期補助（自宅での補助）、および離脱を考慮した BTR を包括するものとする。

技術的に優れ長期の安全な補助が可能であることは、装着患者が病院外で自由に生活できるようになることであり、かかる優れた機能を提供できる対象を BTT に限定せずに重症心不全患者に幅広く応用していくことも踏まえた適応の判断も本ガイドラインは包含するものである。

(5) 非臨床試験の要件

臨床試験に入る要件として、以下に示す人的要因、in vitro 試験、in vivo 試験を通して、システムの耐久性、安全性、生物学的有効性等が立証されていることが望まれる。

5-1. 人的要因

以下の項目をクリアしていることが望ましい。

- 1) 車、自動車などの乗り物の振動、航空機などの気圧の変化、転倒による機械的な衝撃によって機器に不具合を生じないこと。
- 2) 放射線 CT の施行で、機器に不具合を生じないこと。
- 3) 通常の人々の体位や体動により、機器とくに体内接続部に、不具合を生じないこと。
- 4) 植え込み医療機器およびドライブライン等が人の体型に合致していて、組織、臓器、器官の圧迫、壊死を生じないこと。
- 5) ポンプおよび駆動装置の騒音および振動が受忍範囲内であること。
- 6) 体外携帯のコントローラおよびバッテリーが、負担無く持ち運べる大きさおよび重量であること。
- 7) バッテリー交換の操作が安全且つ簡便であること。
- 8) ドライブライン等がある場合には、その接続に誤操作が生じない機構であること。
- 9) アラーム（緊急時対応）：補助人工心臓をそのままの状態で放置した場合に著しい不具合が患者に及ぶ状態となった場合に、アラームで警告する機能を備えること。アラームは不具合の種類、内容を明確に表示し、それに対する最も適切な対応方法がマニュアルに記載されていること。ただし、患者がパニックにならないよう、医療従事者

到着までの 10 分間程度の安全性を確保する機構になっていること。

10) その他、アラームについては、IEC60601-1-6 の規定に準じる。

5-2. in vitro 試験

以下の項目をクリアしていることが望ましい。

- 1) ポンプ流体性能：連続流ポンプに関しては IS05198、拍動流ポンプに関しては IS04409 などに準じ、流体性能を明確にすること。
- 2) 発熱特性：人工心臓が植え込まれた状態において、発熱が周囲組織に障害を及ぼさないこと。特に、植え込まれた部位における隣接組織への影響を考慮し、機器表面でのホットスポットによる局所的な組織障害が発生しないこと。
- 3) 電磁環境両立性：機器が周囲から受ける障害と周囲に与える障害に関して、IEC60601-1-2 や IEC61326-1 に準じて、両立性能を満足していること。
- 4) 機器制御：夫々の機器で想定した補助流量を安全に維持できること。
- 5) 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心臓カフに関しては、IS07198 や IS05840 に準じ、性能をクリアしたことが望まれる。
- 6) 素材安全性：医療機器の生物学的評価に関しては、ISO10993-1 (JIS T 0993) に規定されており、心室補助機器は、血液接触の体内植え込み機器と区分されており、この規格に準拠し、以下の項目試験をクリアしていることが望まれる。

a) 検討すべき主要評価試験

「細胞毒性」
「感作性」
「刺激性又は皮内反応」
「全身（急性）毒性」
「亜急性及び亜慢性毒性」
「遺伝毒性」
「埋植」
「血液適合性」

b) 検討すべき補足的評価試験

「慢性毒性」
「発ガン性」

c) 既に植え込み材料として使用実績のある材料あるいは、植え込み材料としての ISO、JIS 等の規格における生物学的安全性試験を満たしている材料については、実績のある試験項目について省略する。

- 7) 生体適合性：生体適合性評価については、ISO10993-1 に準じて行う。
- 8) 血液適合性：血液適合性評価については、ISO10993-4 に準じて行う。
- 9) 溶血特性：溶血特性評価については、ASTM F1841-97 に準じて行う。

10) 信頼性（耐久性）評価

- a) システムの信頼性（耐久性）は、決められた仕様（期間、環境）において、目的とするシステムとしての機能を遂行するために必要な台数、即ち、Reliability と Confidence Level を達成するために必要な台数で表す。
- b) 耐久試験の試験条件と期間については、国際ハーモナイゼーションの観点から、最低限 80% の Reliability で 60% の Confidence Level で 6 ヶ月以上の試験を実施することを推奨するが、6 ヶ月が終了しても、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。
- c) 耐久試験環境は、拍動性、圧力、流量、pH、温度、電解質などをできるだけ生理学的条件に合致させることを推奨する。

・（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-STIS	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

5-3. in vivo 試験

以下の項目をクリアしていることが望まれる。

- 1) 国際ハーモナイゼーションの観点も尊重し、動物実験数量及び期間は、最低 6 頭 60 日以上を推奨するが、目的に応じて 8 頭 90 日以上の試験について検討を行うこととする。
- 2) システムの使用目的と患者の安全性を充分考慮してプロトコール、生データ、観察記録及び結果の解釈・考案を記載すること。
- 3) 装置に起因すると考えられる高度の血栓塞栓症があつてはならない。「高度の」とは、動物の生命を脅かしたり状態悪化を引き起こすような事象を含むものと定義される。高度の血栓塞栓症は、通常の臨床および検査所見において、上で定義されたような臨床的に許容不可能なレベルの腎又は肝機能障害を引き起こすこと、鎮痛剤投与や他の鎮痛処置によっても制御できない痛み、動物の状態を悪化させ介助を必要とするような体動不能、などによって確認される。

(6) 臨床試験の要件

6-1. 臨床試験の実施にあたって

6-1-1. 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の GCP を遵守しなければならない。

6-1-2. プロトコール

臨床試験プロトコールにおいては、以下を明確にすること

- 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ーこれまでのデータを用いる）の設定およびその妥当性。
- 4) 適応疾患と適応基準および除外基準。
- 5) 患者登録の方法。
- 6) 集めるデータと、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む患者へのインフォームドコンセント。特に、従来の治療法より予測頻度が高い場合には、危険性と得るべき利益に関して十分に説明すること。
- 8) 患者管理法とフォローアップの方法。
- 9) 臨床試験研究者およ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。
- 10) データ集積およ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。
- 11) 剖検プロトコール。
- 12) 独立した Data Safety Monitoring Board の構成員と会合予定および過度の有害事象発生時あるいは臨床上の利益がない場合における臨床試験を中止する詳細な基準。
- 13) 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を含む方法。

6-1-3. 報告書

試験結果が明確に判るようにまとめる。

6-2. 臨床治験計画書

6-2-1. 対象

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。

6-2-2. 適応疾患と適応条件

適応としては、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が安全かつ有効に行う。なお、当面は BTT を基本とする。

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、さらに社会復帰が期待されるもの。NYHA 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。

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) 重度の中枢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适当と判断した症例。

なお、心臓移植へのブリッジ使用例では、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。

6-2-3. 症例数と期間

1) 症例数

基本的には臨床試験の目的に科学的な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療症例数は、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きたい状況があることも考慮して設定すべきである。従って、これまでの我が国での実績も考慮し、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 例前後が適切であろう。なお、信頼で

きる海外データは症例数設定に勘案できるものとする。

医療機器においては多数例使用後に問題が明らかになる場合もあり、承認後「製造販売後臨床試験」に移行して、評価を継続すること。

2) 期間

Feasibility study は3ヵ月とし、その後継続して移植へのブリッジとして検討すること。移植へのブリッジないしこれに準じた長期補助では、当面6ヶ月をエンドポイントする。しかし、その後も継続して観察し、1年後にも評価を行うこと。

6-2-4. 施設

試験数を考慮した適切な施設数とし、施設の資格要件として下記を満たしていること。

- 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組めること。
- 5) メーカーが指定するトレーニングを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・看護する体制が組めること。
- 7) 体外設置型補助人工心臓駆動装置を有し、緊急時に装着がいつでも施行可能であること。

6-2-5. 臨床データ

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。

6-2-6. 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。

6-2-7. 安全性評価

有害事象の項目を記載する

6-2-8. 最終評価（有用性の評価）

心臓移植へのブリッジ：

- 6（12）ヶ月以上良好なQOLを保ちながら生存した場合
- 6（12）ヶ月以内に心臓移植手術が実施された場合

6 (12) ヲ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、50%以上の症例において有用性を認めること。

6-2-9. 総合的評価

試験を行なった患者群と対照群あるいは対照と想定される患者群とにおいて上記の有用性の評価において、妥当な成績であること。

(7)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 0993-1:2004 医療機器の生物学的评价 — 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-STIS : 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審査ガイドライン

補 足

- (1) 国内外の心不全の動向
- (2) 次年度に検討する補足事項

国内外の心不全の動向と次世代型人工心臓の必要性

(1) 心不全の患者数および死亡数

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

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

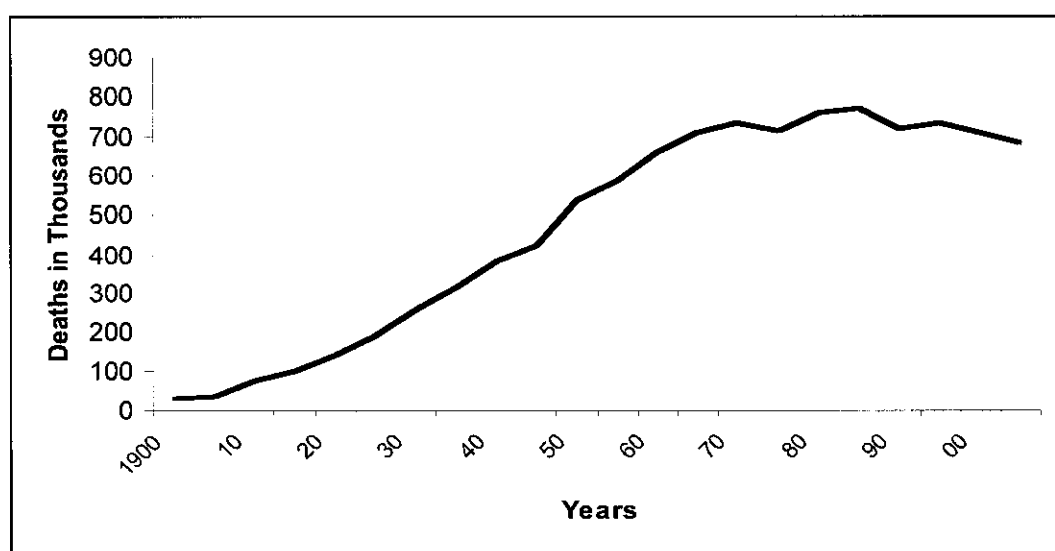
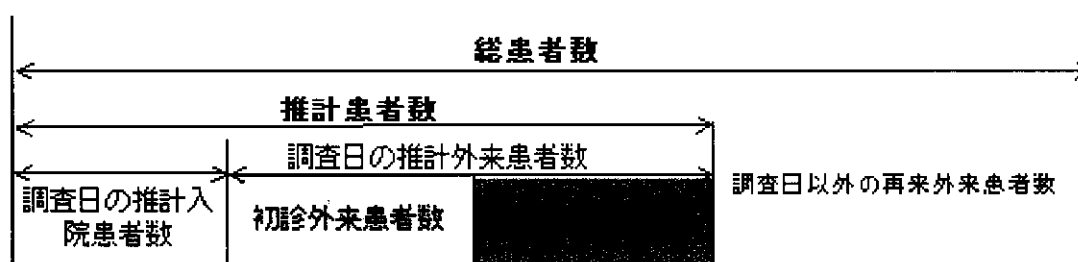


図 1 米国における心疾患による死亡者数の推移

表1 米国における心疾患の患者数および死亡数

	国内患者数	年間発症数	年間死亡数
心血管疾患全体	71,300,000		910,000
冠動脈疾患	13,200,000	1,200,000	653,000
うっ血性心不全	5,000,000	550,000	286,700 (ICD 分類上 57,200)

我が国の心疾患の患者数および死亡数については、厚生労働省による統計調査[3]からその概略を推定することができる。まず総患者数についてであるが、これは患者調査当日に受診していない再来患者数を調整して計算した患者数で、医療施設を受療している患者をあらわす有病率に近い指標である（図2）。



総患者数＝入院患者数＋初診外来患者数＋再来外来患者数×平均診療間隔×調整係数（6／7）

図2 総患者数の推定手法

厚生労働省患者調査の概況を基にした心疾患患者総数の推計では、平成14年度の調査では、高血圧性を除く心疾患全体で166.7万人となっている（表2）。

表2 我が国における心疾患の推定患者数

	推定患者数		総患者数
	推計入院患者数	推計外来患者数	
心疾患全体 (高血圧性を除く)	59,400	140,800	1,667,000
虚血性心疾患	24,300	76,100	91,100
うっ血性心不全	22,500	19,300	225,000
心筋症	1,200	3,000	4,100

また、厚生労働省人口動態調査[4]および心疾患-脳血管疾患死亡統計の概況[5]を基にした高血圧性を除く心疾患死亡数の推計では、平成 7 年度では 13 万 9,200 人で人口 10 万人当たりの死亡数は 112. 0 人を占めていたのに対して、平成 16 年度では 15 万 9,600 人で人口 10 万人当たりの死亡数は 126. 5 人へと増加し、総死亡数 102 万 8,600 人の 15. 5%（死因の第 2 位）を占めている（表 3）。

表 3 我が国における心疾患死亡数の推移（高血圧性を除く）

	平成 7 年	平成 12 年	平成 16 年
総死亡数	922, 139	961, 653	1, 028, 602
心疾患死亡総数	139, 206	146, 741	159, 625
心疾患死亡数 （人口 10 万人当たり）	112. 0	116. 8	126. 5
総死亡数に占める割合 および死因順位	15. 1%（第 3 位）	15. 3%（第 2 位）	15. 5%（第 2 位）

（2）心疾患による経済的損失

American Heart Association の Heart Disease and Stroke Statistics の最新版[2]の推定によると、米国では冠疾患患者による年間の経済損失は直接経費 752 億ドルを含めて 1425 億ドルに、またうっ血性心不全患者による年間の経済損失は直接経費 268 億ドルを含めて 296 億ドルに達する（表 4）。なお、直接経費の主な内訳は、病院経費、医師等の専門家経費、家庭看護経費、薬剤経費などであり、間接経費には生存中および死亡後の逸失利益が含まれる。

表 4 米国における心疾患による経済的損失（\$10 億）

	直接経費	間接経費	合計
心血管疾患全体	257. 6	145. 5	403. 1
心疾患全体	148. 1	110. 4	258. 5
冠動脈疾患	75. 2	67. 3	142. 5
うっ血性心不全	26. 8	2. 8	29. 6

我が国においては、心疾患の経済損失に関する特別な調査は行われていない

が、国民医療費の概況[6]から、循環器疾患にかかわる直接医療費の概略を知ることができる。それによると、平成 15 年度の国民医療費は 31 兆 5,375 億円であり、国民一人当たりの医療費は 24 万 7,100 円、また国民所得に対する割合は 8.55%となっており、これらは年々増加しつつある（図 3）

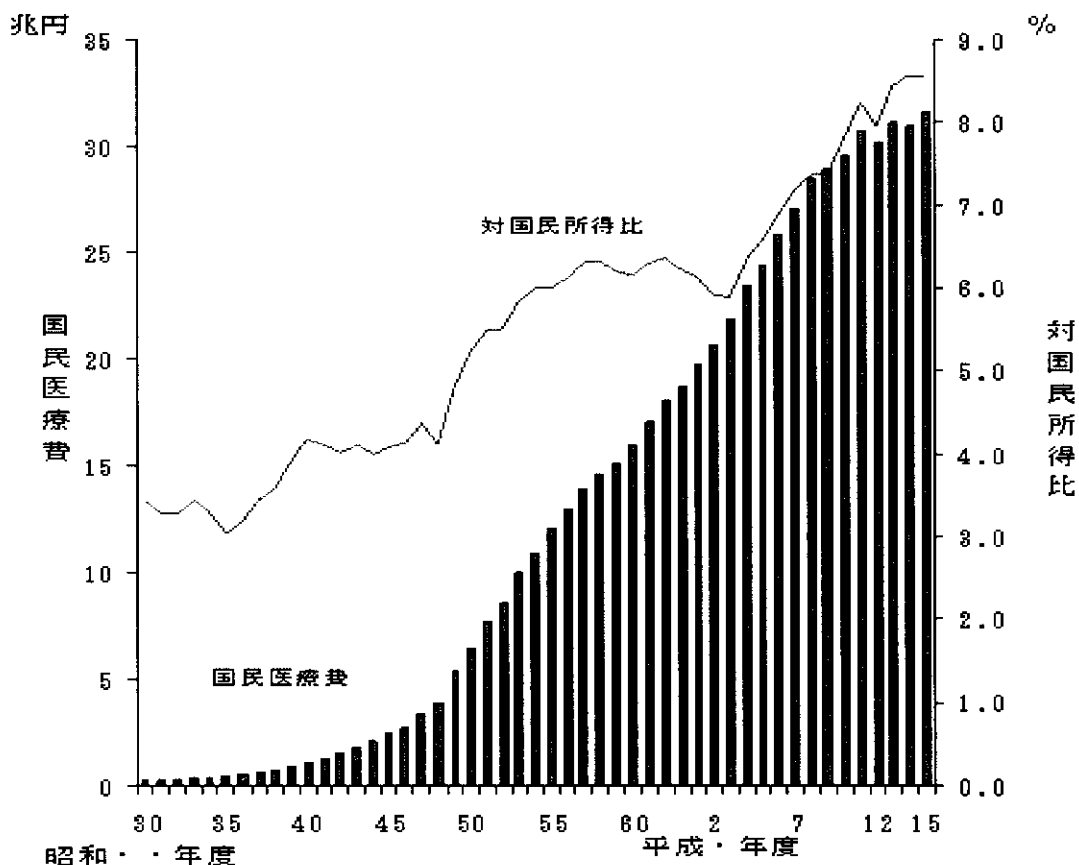


図 3 国民医療費および対国民所得比の推移

一般診療医療費（24 兆 0,931 億円）を主傷病による傷病分類別にみると、脳血管疾患を除く循環器系疾患は 3 兆 5,857 億円（14. 9%）を占めており（うち高血圧性疾患は 1 兆 9,114 億円）、新生物の 2 兆 9,724 億円（12. 3%）や呼吸器系の疾患の 2 兆 0,766 億円（8. 6%）などを大きく上回って、医療費を費やす最大の疾患となっており（図 4）、とくに 65 歳以上における医療費の割合が高くなっている（表 5）。逸失利益等の間接的損失を含めた経済的損失について、

心疾患に係るもののみを厳密に推定することは困難であるが、米国 AHA の推計を参考にすると、少なくとも数兆円規模の損失額に達するものと思われる。

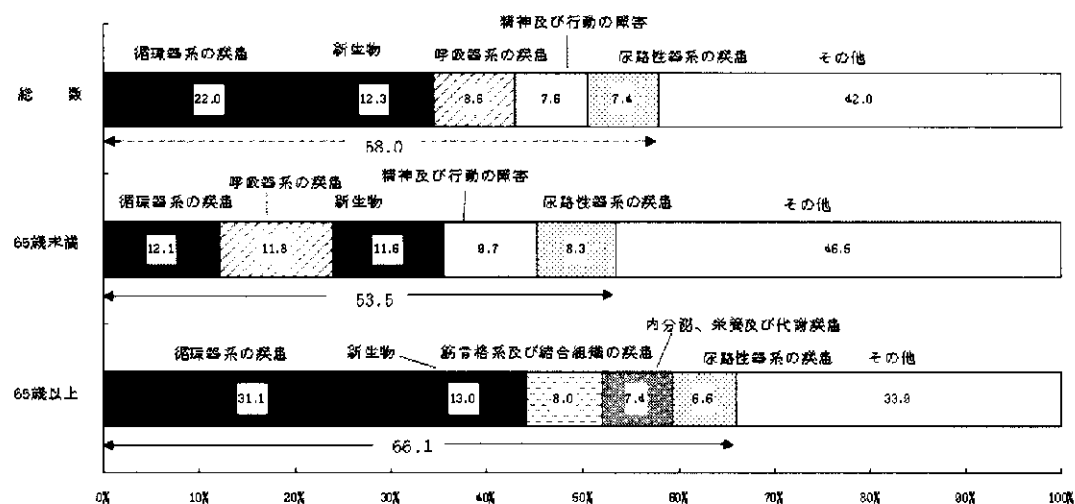


図4 上位5傷病別一般診療医療費構成割合

表5 我が国における平成15年度の一般診療医療費(億円)

	65歳未満(%)	65歳以上(%)	全体(%)
総数	115,124(100.0)	125,807(100.0)	240,931(100.0)
循環器系疾患	13,955(12.1)	39,084(31.1)	53,039(22.0)
（脳血管疾患）	3,725(3.2)	13,457(10.7)	17,182(7.1)
（高血圧性疾患）	5,606(4.9)	13,508(10.7)	19,114(7.9)
（他の循環器系疾患）	4,624(4.0)	12,119(9.6)	16,743(6.9)
新生物	13,384(11.6)	16,340(13.0)	29,724(12.3)

(3) 不可逆性重症心不全に対する治療法の現況

不可逆性重症心不全患者に対する第一選択の治療法は心臓移植であるが、世界的にドナーの不足がその症例数を制限しているのが現状である。米国では心臓移植施行数は年間約2,000例強、欧州でも年間1,000例強で推移しており、また我が国では平成9年10月の臓器移植法施行後8年間の国内心臓移植症例数

は 28 例に留まっている[7]。一方、近年再生医療に関する研究の進展に伴い、かかる手法の心不全治療への応用が新たな治療手段として期待されつつある。しかしながら、心臓に関する再生医療的治療法の進展と臨床応用の普及には今後さらに相当の期間を要することや、重症心不全患者死亡例の多くを占める急性症例において再生医療的治療では迅速な循環補助効果が得られないことなどにより、近い将来に心臓移植を補完または代替する治療法になることまでは期待できない。また、豚心等を利用した異種心臓移植の研究も進められつつあるが、未だ免疫学的問題や未知のウィルス感染の危険性、倫理上の問題等の多くの障害が存在し、やはり広く臨床応用されるまでには相当の期間を要するものと考えられる。

(4) 次世代型人工心臓の必要性評価

以上のような状況により、現時点では世界的に、長期ないし恒久使用を目的とした人工心臓が重症心不全における心臓移植治療を補完または代替する手段として最も有力な選択肢と考えられている。米国では、人工心臓の必要性を客観的に評価するために、National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) が 1989 年に各分野の専門家による独立した評価機関 Institute of Medicine を設立し、多角的な必要性評価を行い、1991 年に報告を行っている[8]。それによると、Minnesota 州 Olmsted 郡を全米の平均的モデルとしてみなして行われた 5 年間の review study では、全心疾患死亡患者のうち 14% が心臓置換または機械的循環補助が必要でかつそれを受けることができる状況にあったと推定され、これを全米にあてはめた場合、55 歳以下で年間 10,000～15,000 人、75 歳以下で年間 30,000～35,000 人、全年齢で年間 60,000～70,000 人の患者が心臓移植または人工心臓の半永久的使用の絶対的適用対象になり得るという(表 6)。また、これらの患者のうち両心補助あるいは完全心臓置換を必要とするものは 1 万～2 万人と考えられている。これらの無条件で機械的補助を必要とする患者群に加え、その有用性が現在の心臓移植と同等あるいはそれ以上に良好であった場合に適用対象となる患者、すなわち第 2 グループの患者の数は最大 20 万人と推定される。ただしこの群は、装置の有用性が証明される使用開始後 15～20 年からの適用となる。以上より、2020 年までに米国内で最高 27 万人の患者が機械的循環補助または機械的心臓置換の対象となる可能性がある。また、これらの数字に影響を及ぼす因子としては、医療保険によるカバーの状態

や従事する専門家の人数の問題、さらに現在進行しつつある基礎的・臨床的研究および予防医学プログラムの進展状況やその成果等が挙げられている。

表 6 心臓置換または機械的循環補助の適用可能推定年間患者数

対象	推定
～55 歳	10,000～15,000
～75 歳	30,000～35,000
～85 歳	60,000～70,000
BVAD または TAH 適用対象	10,000～20,000
第 2 グループ患者	～200,000

我が国では人工心臓必要患者に関する同様の推計調査は行われていないが、IOM のデータにもとづいて我が国の状況を推察してみると、心疾患死亡数を米国の 20～25%（全人口を米国の 40～45%とすると死亡率は米国の 45～60%）と仮定した場合、心臓移植または人工心臓の半永久的使用の絶対適応対象となり得る患者数は 55 歳以下に限っても 2,000～4,000 人程度は存在するものと思われる。この数字には、上述の如く、病院まで搬送され人工心臓装着の機会があることも、すでに条件として含まれている。

5) 人工心臓の恒久的使用の有効性に関する大規模臨床試験

人工心臓の有効性に関する大規模臨床試験としては、米国で REMATCH（Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure）試験が行われ、2001 年にその結果が報告されている[9]。これは、心臓移植に不適格であった末期心不全患者 129 例（全例 NYHA 分類 IV 度）を植え込み型左室補助人工心臓（68 例）または最適な内科的治療（61 例）に無作為に割り付け、植え込み型左室補助人工心臓の恒久使用の有効性を検討したものである(図 5)。その結果、1 年生存率は補助人工心臓群で 52%、内科治療群で 25%であり、補助人工心臓群で総死亡リスクが相対的に 48%有意に減少し、予想を超える成績をおさめた。2 年生存率はそれぞれ 23%および 8%。QOL も 1 年の時点で補助人工心臓群に有意な改善が見られ、解析し得た 24 例全例が NYHA II 度になった。その一方で、死亡例には人工心臓に特徴的な合併症、すなわち感染症、血栓症、機器故障がみられたため、恒久使用目的としてはさらなる改善が必要であるという問題定義ともなった。その結果、現在は 2

年間以上イベントフリーかつ高 QOL で使用可能な次世代型人工心臓の開発が大きな目標となっている。

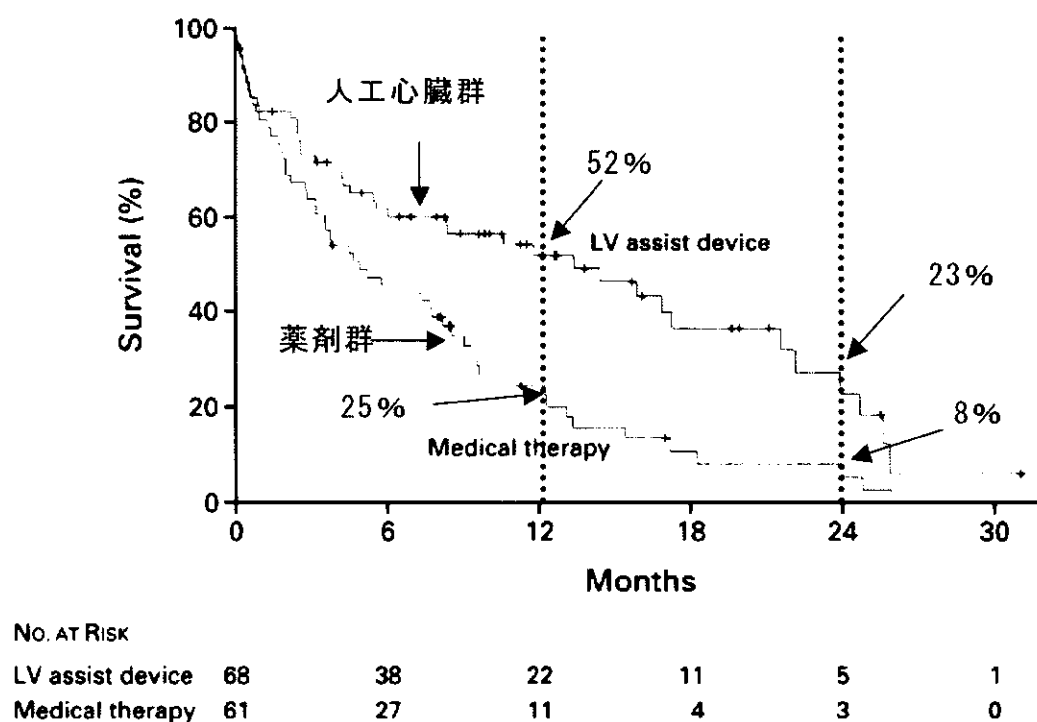


図 5 米国 REMATCH 試験

(6) 人工心臓治療の費用対効果

費用対効果 (C/E) は、人工心臓使用による医療費全体の増加が患者の治療成績の改善に見合うことを確認する上で重要である。我が国には、このような C/E 評価の元となるデータはなく、医療機器に関してはマーケット規模も含めて種々の分散したデータを集積/解析することによって実際の予測を行わざるを得ない。また、人工心臓の C/E に関しては、米国では国家プロジェクトとしての妥当性を評価する上で客観的な C/E が不可欠であるという発想の元に、必要性評価の一環として IOM による調査・報告が行われている[8]。それによると、人工心臓の C/E 評価を他の治療法との比較においてできる限り公平に行うために、治療前後の健康状態に対する患者の意見/満足度を用いることにより、QOL を C/E 評価に反映させている。QOL 調整を行った生存年数 (quality-adjusted life

years; QALYs) を様々な形態の治療間の比較に用いており、C/E 比はある治療で得られた QALY あたりの費用の増加分として、他の治療法との比較において表される(表 7)。この報告では、内科的治療に代わって全置換型人工心臓を使用した場合の C/E の増加を延長する QALY あたり 10 万 5,000 ドル (1991 年の貨幣価値) と推定している。そして、この C/E 比は心臓移植のそれ (QALY あたり 3 万 2,000 ドル、我が国では実質的にこの 10 倍くらいとなっているのが現状) と比較して米国においては高値ではあるが、基本的結論として、これを受容可能性のボーダーラインであると評価している。

表 7 機械的循環補助システムの C/E 評価 (IOM, 1991 年)

	QOL 調整生存年数 (QALY) あたりの経費
PTCA	\$ 7,000~13,000/QALY
心臓移植	\$ 32,000/QALY
冠動脈バイパス (2 本バイパス)	\$ 34,000/QALY
慢性腎不全に対する血液透析	\$ 50,000/QALY
全置換型人工心臓	\$ 105,000/QALY

(7) 我が国における次世代型人工心臓開発の意義と治療戦略

上述の如く、現在我が国では心疾患により毎年 16 万人以上が死亡し、死因の第 2 位を占めている。また、心不全罹患患者は QOL が低く、その治療体系の確立は我が国の医療戦略上極めて重要な課題である。現在我が国では、元来 1 ヶ月以内の短期使用を前提に開発された補助人工心臓を心臓移植へのブリッジとして 1 年以上使用する例も多く認められ、それに伴って血栓症や感染症などの合併症の発生、および過大な駆動装置に繋がれ続けることによる低い QOL が大きな問題となってきている。この現状を心臓移植の側から見てみると、国内外における状況の違いが浮かび上がる。国内で心臓移植を受けた患者は全て緊急度が最も高い status 1 であり、そのうちの 70% 以上が補助人工心臓装着下にあった。米国では status 1 の患者は約 75% であり、補助人工心臓装着下の患者は 45% 程度とされている。また、国内で心臓移植を受けた患者の平均待機期間は 665 日、補助人工心臓を含む機械的補助期間は平均 586 日 (20~1,304 日) であり、それぞれ平均 56 日および 50 日の米国と比べて極めて長い期間の人工心臓によるブリッジが必要である。

そもそも心臓移植の圧倒的なドナー不足がボトルネックとなっている現状を考えると、これを根本的に解決することが可能な治療体系を確立していく必要がある。そこで、我が国における重症心不全患者救命のための戦略として長期使用可能な次世代型体内埋込式人工心臓システムを開発し、長期耐久性と高いQOLを実現して安全なブリッジによる心臓移植の効率化を図るとともに、回復へのブリッジやさらなる長期使用を可能とすることを目指すことが望まれる。また、これら次世代型人工心臓と今後の発展が期待される再生型治療を連携・融合することで、自己心機能を最大限に回復させて心臓移植を受けることなく人工心臓からの離脱を可能とするなど、高性能の次世代型人工心臓の有効性を活用した新しい治療戦略を確立していくことも重要である。

参考文献

- 1) Vasan RS and Levy D, Heart failure due to diastolic dysfunction: Definition, diagnosis and treatment, in McMurray JJV, Pfeffer MA, eds., Heart Failure Updates, Taylor & Francis, Independence, 2003
- 2) Thom T, Haase N, Rosamond W, et al, Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006; 113: e85-e151
- 3) 平成 14 年度患者調査の概況. 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課保健統計室傷病統計係.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/02syoubyo/index.html>
(accessed on March 13, 2006)
- 4) 平成 16 年人口動態統計(確定数)の概況. 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課年報第一係・第二係
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei04/index.html>
(accessed on March 13, 2006)
- 5) 心疾患-脳血管疾患死亡統計の概況.人口動態統計特殊報告. 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課計析第一係
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/sinno05/index.html>
(accessed on March 13, 2006)

- 6) 平成 15 年度国民医療費の概況. 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課保健統計室調査係
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/03/index.html>
(accessed on March 13, 2006)
- 7) 中谷武嗣, 臓器移植の現状と展望-心臓および心肺移植. 外科治療 2006; 94: 50-56
- 8) Committee to Evaluate the Artificial Heart Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Health Care Service, Institute of Medicine, The Artificial Heart: Prototypes, Policies, and Patients, JR Hogness, M VanAntwerp, eds, Washington DC, National Academy Press, 1991
- 9) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al.: Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Eng J Med 2001; 345: 1435-43

次年度に検討する補足事項

- (1) 臨床試験審査に関する要件および臨床試験の要件に関する詳細
- (2) 国際動向
- (3) FDA 承認品目、CEM 取得品目の取り扱い
- (4) 完全置換型人工心臓への対応

審査ガイドラインの実効性を高めるための提言

- (1) 保険適用に関する諸問題
- (2) 次年度に検討する提言事項

次世代人工心臓の公的医療費支払いに関する提言

人工心臓システムに対する公的医療費の支払い見込みについては、現時点では確立の高い予測は非常に困難である。多くの要因が影響し得るが、その中で比較的考えやすい因子としては、1) 国家予算とその医療費配分による全体枠の制限、2) 人工心臓のコスト（開発コスト、治験コスト、製造コスト、収益など）とそれを用いない場合に必要となる重症心不全患者医療費の比較に基づく費用対効果（C/E）評価、3) 人工心臓の QOL とそれを用いない場合の重症心不全患者 QOL 比較に基づく C/E 評価、4) 患者数の疫学的調査・推定と予測臨床使用数、5) 人工心臓の代替となる可能性がある開発途上治療（異種移植、再生医療）の相対的效果、6) 人工心臓治療に影響を及ぼす可能性がある開発途上心臓病予防・治療手段（予防的遺伝子改変など）の相対的效果、7) 以上を鑑みた社会の意見や要望、などが将来の保険収載に影響を及ぼし得るものと思われる。

本ガイドラインは、基本的な立場として保険収載に関して拘束力をもつものではない。しかしながら、次世代型人工心臓システムに代表される、近い将来の我が国の医療を支える次世代医療機器の開発、製品化、臨床普及全体を促進するためには、我が国においては公的医療費の支払いがなされることが極めて重要な条件であり、評価ガイドラインの策定のみでかかる過程が推進される訳ではないことは明白である。従って、本ガイドラインではその過程全体の推進を想定しつつ策定を進める立場から、次世代型人工心臓システムに対する公的医療費の支払いに関しても、可及的早期の保険収載の実現について十分な配慮が払われるように提言する。そのためには、上述のような疫学的調査に基づく次世代人工心臓の必要性評価や、そのコストや QOL に関する C/E 評価に関する客観的かつ科学的な分析が重要である。その観点から、本ガイドライン策定に引き続いて、今後早期に次世代型人工心臓に関する社会経済的評価ガイドラインが策定されることが強く望まれる。

次年度に検討する提言事項

- (1) 開発段階におけるコスト削減
- (2) 治験中での一変申請
- (3) 市販後調査の義務化
- (4) 製造販売後臨床試験の導入、義務化
- (5) 医薬品医療機器総合機構事前相談の利用
- (6) 医薬品医療機器総合機構の審査システムの充実(審査官の増員など)

検討概要

- (1) 議事要約
- (2) 平成 17 年度第 2 回次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)
／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同
検討会報告資料

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検討状況報告
－ 審査WG会議議事要旨 －

審査WG座長 松田 暉
審査WG事務局 土屋利江、配島由二

(1) 第1回開発WG・審査WG合同会議（2005年12月24日・霞ヶ関ビル）

今回作成する審査ガイドラインは、対象が次世代医療機器であるため、患者ベース、且つ総論的な内容にすると共に、時代に合わせてリバイスできる形として取りまとめることで合意した。第1段階の対象機器として最も多用されている左心補助心臓システム（LVAS）を選択したと共に、審査ガイドラインの作成にあたっては国際整合性に加えて日本特有の諸問題を考慮しつつ、臨床試験及び非臨床試験の設定法に関して詳細に調査、検討することになった。また、既承認機器のほか、開発段階の製品も含め、承認審査における問題点を把握すると共に、関連学会との連携を保って作業を進めることで合意した。その他、開発段階におけるコスト削減の問題、保険適用に関する問題、治験中での一変申請に関する問題、市販後調査に関する問題など、次世代型人工心臓を速やかに上市化するための諸問題についても提言することとした。

(2) 第2回審査WG会議（2006年1月20日・厚生労働省）

国際調和を考慮して、審査ガイドラインの項目出しはISO 14155-1及び14155-2に準拠することで合意した。非臨床試験の設定法に関するFDAやCEマークの考え方、並びにISO、AAMI、ASAIO-STs、GHFなどの内容を把握することにより、審査ガイドラインの各論部分を構築する体制が整いつつあり、引き続き作業及び議論を進めることになった。臨床試験に関しても議論された結果、人工心臓治療により恩恵を受ける心不全患者数と治療の実態を把握することにより、審査ガイドラインの概念部分を構築すると共に、海外の動向及び日本の実情も考慮して、日本人工臓器学会が作成した「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）」に記載されている対象患者及び有用性評価に関する項目の改訂作業を進めることで合意した。その他、第1回会議においても話題となった保険適用の問題に関し、GCP管理下での製造販売後臨床試験導入の必要性を審査ガイドラインにおいて提言することとなった。

(3) 第3回開発WG・審査WG合同会議（2006年2月25日・霞山会館）

時間的制約から、今年度はLVASに焦点を当てたガイドラインを作成し、将来、全置換型人工心臓（TAH）までアップグレードする予定であったが、世界的に見てLVASに特化したガイドラインは存在しないため、今回作成する審査ガイドラインは対象機器として両心補助装置、TAHなどにも応用できる内容とすることになった。対象はbridge to transplantationを中心とするが、末期的心不全のQOL改善を目指した長期補助及び離脱を考慮したbridge to recoveryなど、重症心不全患者に幅広く応用していくことを包含することにした。ISO 14155は医療機器全般が対象であるのに対し、ISO 14708はactive implantを対象としているため、審査ガイドラインの項目出しは後者の規格に準拠するように変更された。ガイドライン本体は基本概念としてまとめ上げ、必要な項目には補足説明を付けることで合意した。3月中旬の完成を目指して、審査ガイドラインの作成作業を進めると共に、報告書の最後には審査WGからの提言を付すことになった。

(4) 今後の予定

非臨床から臨床に移行するタイミング、臨床試験の数値設定（minimum requirement）についての関連学会や行政の考え方を踏まえた更なる議論と科学的根拠の構築、国際的ハーモナイゼーション、destination therapyやTAHへの対応など、次年度以降も作業を継続する必要があると思われる。

第2回次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイド
ライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会報告資料

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

体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）
審査WG検討状況報告

平成18年3月16日

審査WGメンバー構成

座長

松田 曜 大阪大学名誉教授
兵庫医科大学理事

事務局

国立医薬品食品衛生研究所
土屋利江 薬品部部長
配島由二 薬品部第一室長

委員

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

次世代型人工心臓の開発と臨床応用（1）

【背景】

- 世界的にみても心不全の治療対象患者は増加している。
- 心臓移植とそれを支える補助人工心臓（VAS）の役割は年々増加してきている。
- 人工心臓は Bridge to Transplantation のみならず Bridge to Recovery、さらに海外では Destination Therapy も登場してきている。
- 駆動装置も小型化し、定常流ポンプが相次いで登場し、臨床応用されてきている。
- 人工心臓は新たな時代に入り、長期補助には埋め込み型が必須となってきている。
- 完全置換型人工心臓も今後重要であり、わが国でも開発が進んでいる
- わが国からも世界に通用する埋め込み型デバイスがやっと出てきた。

【課題】

- VAS の開発ならびに臨床応用を見ると臨床のニーズからは程遠い。
- 今後、次世代型の埋め込み型人工心臓、置換型人工心臓が海外のみならず国内でも開発されていくが、恩恵を受ける（求めている）患者群の特殊性を考えると、審査承認段階での迅速化が強く求められている。
- 開発側や販売側からみると、開発や導入意欲を高める制度に至っていない。
- 臨床治験制度のバリアーが高く、開発導入意欲を妨げている。
- 保険償還との関連では海外と格差が大きい。有償治験制度の導入。

次世代型人工心臓の開発と臨床応用（2）

【目的】

本ガイドラインは、日進月歩の人工心臓技術の成果、特に埋め込み型を主とする次世代型人工心臓を安全かつ速やかにこれを必要としている末期的心不全患者へ応用できるよう、製造から臨床試験、ひいては販売承認に至る過程を適切かつ迅速に進めるためのものである。

【次世代型人工心臓の定義と適応】

次世代型補助人工心臓として、本体が体内に埋め込まれた補助人工心臓ないし置換型人工心臓であって、心臓移植への Bridge や Bridge to Recovery、あるいは最終的治療など比較的長期の生命維持を目的として開発されたもの。

第1回会議の課題とポイント

平成17年12月24日開催

基本方針

対象が次世代医療機器であるため、患者ベース、且つ総合的な内容にすると共に、時代に合わせてリバイスできる形として取りまとめる。
また、国際整合性に加え、日本特有の諸問題を考慮する。

【検討事項】

- (1) 次世代型人工心臓の定義
- (2) 初年度対象機器の選定
- (3) 適用対象範囲
- (4) 非臨床・臨床試験の設定法（科学的根拠）
- (5) 現行の問題点
- (6) 関連学会との連携

【審査WGからの提言】

- (1) 開発段階におけるコスト削減
- (2) 保険適用に関する諸問題
- (3) 治験中での一変申請
- (4) 市販後調査の義務化

【作業分担】

- (1) 耐久性試験および動物試験
- (2) 承認審査時における問題点の洗い出し
- (3) FDAおよびCEMに関する調査
- (4) ISO規格の調査（非臨床・臨床試験項目）
- (5) 日本人工臓器学会ガイドラインのリバイス

【次回会議への方向性】

患者のメリット、今年度の焦点を明確にし、全委員のベクトルを合わせると共に、回答を導くための道順を考える

第2回会議の課題とポイント

平成18年1月20日開催

【作業報告】

- (1) 耐久性試験および動物試験
- (2) 承認審査時における問題点の洗い出し
- (3) FDAおよびCEMに関する調査
- (4) ISO規格の調査（非臨床・臨床試験項目）
- (5) 日本人工臓器学会ガイドライン

【調査事項】

ガイドラインの概念部分を構築するため、人工心臓治療により恩恵を受ける心不全患者数と治療の実態を把握する

【審査WGからの提言】

- (1) 製造販売後臨床試験の導入
- (2) 総合機構事前相談の利用

【検討事項】

- (1) 耐久性試験、動物試験の理念
- (2) 海外における審査状況（FDA, CEM）
- (3) 実験数、実験期間の設定と科学的根拠
- (4) GLP対応実験施設
- (5) 総合機構および関連企業の意見・要望
- (6) 臨床試験（対象患者、選択基準、除外基準）
- (7) 有害事象
- (8) 項目出しのひな形

【次回会議への方向性】

各論部分を構築する準備が整いつつあり、検討結果に基づき、審査ガイドラインの骨格を作成する

第3回会議の課題とポイント

平成18年2月25日開催

【作業報告】

- (1) 審査ガイドライン骨格案
- (2) 審査ガイドライン序論部分の案
- (3) 臨床試験要件案

【検討事項】

- (1) 作業報告内容に関する検討
 - ・項目出しのひな形（ISO14055に決定）
 - ・適応疾患と対象患者
 - ・症例数と期間
 - ・対照群の設定（ヒストリカルコントロール）
 - ・その他
- (2) 非臨床試験項目（開発WGとの整合性）
- (3) ガイドライン作成に向けた作業分担

【ガイドライン作成に向けた基本方針】

- (1) 対象機器として左心補助心臓システムのほか、両心補助装置、全置換型人工心臓などにも応用できる内容とする
- (2) 対象はBridge to Transplantationを中心に、末期的心不全のQOL改善を目指した長期補助及び離脱を考慮したBridge to Recoveryなど、重症心不全患者に幅広く応用して行くことを包含する
- (3) 基本概念として簡潔にまとめ上げ、必要な項目には補足説明を付ける
- (4) 3月中旬を目安にまとめ上げ、4月10日までに報告書を提出する

審査ガイドラインの目次案と今後の予定

作成作業進行中

- | | |
|---|---|
| <p>(1) 背景
1-1. 不可逆性重症心不全に対する治療法の現状
1-2. 我が国における次世代型人工心臓の開発の意義と治療戦略</p> <p>(2) 目的
次世代型人工心臓システムの製造から臨床試験、販売承認に至る過程を適切かつ迅速に進めること</p> <p>(3) 定義
完全体内埋め込み型補助人工心臓（通心ポンプ型、連続ポンプ型、拍動型）で、BTT、BTR 又は長期使用に耐える機器</p> <p>(4) 対象
末期的心不全患者も適応疾患として、BTT、QOL 改善を目指した長期使用、BTR を包含する</p> <p>(5) 非臨床試験の要件
5-1. 人的要因
5-2. in vitro 試験
5-3. in vivo 試験</p> <p>(6) 臨床試験の要件
6-1. 臨床試験の実施にあたって
6-1-1. 医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守
6-1-2. プロトコル
6-1-3. 報告書
6-2. 臨床試験計画書
6-2-1. 対象
6-2-2. 適応疾患と適応条件
6-2-3. 症例数と期間
6-2-4. 施設
6-2-5. 臨床データ
6-2-6. 試験中の有害事象が生じた時の対応
6-2-7. 安全性評価
6-2-8. 最終評価（有用性の評価）
6-2-9. 総合的評価</p> | <p>(7) 参考資料
ISO 規格を初めとした関連資料を掲載</p> <p>補足
(1) 国内外の心不全の動向
(2) 臨床試験審査に関する要件および臨床試験の要件に関する詳細
(3) 国際動向
(4) FDA 承認品目、CEM 取得品目の取り扱い</p> <p>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
(1) 開発段階におけるコスト削減
(2) 保険適用に関する時間差
(3) 治験中での一変申請
(4) 市販後調査の義務化
(5) 製造販売後臨床試験の導入
(6) 総合評価事前相談の利用</p> <p>今後の予定
下記項目等について、次年度以降も作業を継続する必要がある。
(1) 非臨床から臨床に移行するタイミング
(2) 臨床試験の最低限度（minimum requirement）についての関係学会や行政の考え方を踏まえた更なる議論
(3) 国際的ハーモナイゼーション
(4) Destination Therapy や TAH への対応
(5) 海外事例の更なる情報収集及び海外への情報発信</p> |
|---|---|

総括：審査ガイドラインのポイント

【次世代型人工心臓】

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、高い QOL が期待できるもの。

【エンドポイント】

当面 6 ヶ月とするが、その後も継続して観察し、1 年後にも評価を行う。

【適応】

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が安全かつ有効に行う。なお、当面は BTT を基本とする。

【治験症例数】

Feasibility Study では 5 例前後、Pivotal Study では 15 例前後とする。なお、信頼できる海外データは症例数設定に勘案できる。

【対象】

心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全。

【承認後】

製造販売後臨床試験に移行させながら評価を継続させる。