

体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン(案)

(2016年3月策定)

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

「次世代型補助循環システムの評価方法」ワーキンググループ

目次

1. はじめに	1
2. 目標・目的	3
3. 本ガイドラインによる評価の対象	4
4. 評価において念頭におくべき事項	5
(1) 基本的事項	5
(2) 非臨床試験	5
1) 体外設置型連続流補助人工心臓システムを構成するパーツの基本的な安全性を裏付ける試験	
2) 機器の性能(有効性・安全性・信頼性)を裏付ける試験	
①-1 体外設置型連続流補助人工心臓システム構成するパーツの基本的な性能評価について	
①-2 体外設置型連続流補助人工心臓システムの総合的な性能に関する <i>in vitro</i> 評価	
3) 実験動物を用いた体外設置型連続流補助人工心臓システムの <i>in vivo</i> 試験(使用模擬試験)	
(3) リスク分析	9
(4) 治験	10
1) 基本的な考え方	
2) 実施の要件	
① 医療機器の治験の実施の基準(医療機器 GCP)の遵守	
② 治験の評価	
③ 治験計画書	
ANNEX 動物実験の症例数と期間	13
ANNEX 治験の症例数と期間	14
ANNEX 治験の施設	16
ANNEX 国際ハーモナイゼーション	17
引用規格	19

1. はじめに

人工心肺装置を用いた体外循環は、1953年に初めて臨床応用されて以来開心術の普及とともに発展を遂げ、今日の開心術における最も基本的かつ重要な技術となっている。人工心肺装置に使用される血液ポンプに関しては、長年ローラーポンプが用いられていた。しかし、1970年代に登場した「ディスポーザブル連続流血液ポンプ」が、装置の取り回しの簡便さや回路閉塞時の安全性が高いという特徴によって徐々にローラーポンプに代わって用いられるようになり、現在我が国では標準的に用いられるに至っている。なお、「ディスポーザブル連続流血液ポンプ」とは、一般的には人工心肺装置の一部として用いられる「駆動ユニットに取り付けられて単回使用される連続流型の血液ポンプ」を指す。

一方、本邦における補助人工心臓 (ventricular assist device: VAD) に関しては、1980年に体外設置型の東大型ゼオン社製VAD (2005年に撤退)、続いて1982年には国立循環器病センター型東洋紡社製 (現在ニプロ社製) VADの臨床応用が行われ、これらは1990年に薬事承認 (使用期間は30日間まで) を、さらに1994年には急性心不全例への適応に対して保険償還を受けることとなった。開発当初は心機能回復までのブリッジ (bridge to recovery: BTR) として、数日から数週間の期間を中心に用いられてきた。その後、心臓移植へのブリッジ (bridge to transplantation: BTT) としての使用が増加すると共に使用期間も延びていき、ドナー不足により待機期間の極めて長い我が国において、現在の平均使用期間が3年近くの症例が増加している。

2000年代に入って、世界中で連続流方式の体内植込型VADの開発・臨床応用が大きく進展し、本邦でも2011年には心臓移植へのブリッジとして保険償還が開始され、体外設置型VADの使用数は数年以内に激減するのではないかという予測もなされた。しかし実際には、体内植込型VAD市販後3年以上が経過する現在も、体外設置型VADの使用数はあまり減少することなく用いられている。その使用様態も、従来からのBTRやBTTに加えて、心原性ショックとなった重症心不全症例に対して救命手段として体外設置型VADを装着し、全身状態の回復がみられれば体内植込型VADの適応判断を行うbridge to decision (BTD)、体外設置型VADで心機能が回復しない症例で、体内植込型VADの適応となってから植替え手術を行うbridge to bridge (BTB)、将来的に移植申請可能な状態に到達したら移植適応の判定をするという目的で、当面の移植適応の判断を保留してVAD植込みを行うbridge to candidacy (BTC) 等、極めて多彩となった。

このように、体外設置型VADが近年の体内植込型VADの進展下においても一定の役割を有することが明らかとなり、近年は高性能の体外設置型連続流ポンプ (遠心ポンプおよび斜流ポンプが含まれるが、現時点で体外設置型の軸流ポンプは存在しない) もVADとして用いられるようになりつつある。とくに、INTERMACSのProfile 1に相当するcritical cardiogenic shock (crash and burn)、すなわちJ-MACSでは重度の心原性ショックと規定される症例では、VAD適応までに時間的余裕はなく、体外設置型VADが用いられる。また、このようなBTDを中心とした適用に加えて、左心

VAD (LVAD) 施行中の右心不全に対する一時的右心VAD (RVAD) としての使用なども含めて、体外設置型連続流ポンプを用いたVAD症例数は増加しつつある。なお、VADでは連続流型／拍動流型、そして体外設置型／体内植込型の区別にかかわらず、繰り返し用いられないことがないという点において共通していると言うことができ、人工心肺装置で用いられている「ディスポーザブル」か否かというカテゴリ設定は、本ガイドライン案の対象となる人工心臓用血液ポンプにおいては行わないこととする。

体外設置型連続流 VAD としては、米国では Thoratec 社の CentriMag (製品化は Levitronix LLC 社) という磁気浮上式遠心ポンプ (我が国では未承認) がよく用いられており、30 日間使用可能な RVAD として FDA 承認取得済みで、現在は 30 日間使用可能な LVAD として治験実施中である (欧州では LVAD, RVAD として 30 日間使用の承認取得済み)。一方、本邦では Maquet 社の ROTAFLOW や Medtronic 社の Gyro Pump、泉工医科工業社のメラ遠心ポンプなどのディスポーザブル遠心ポンプ、ジェイ・エム・エス社のディスポーザブル斜流ポンプのミクスフローなどが主に用いられている。このような体外設置型連続流ポンプを VAD として用いる場合、その回路一式 (以下、「体外設置型連続流 VAD システム」と呼ぶ) は、連続流血液ポンプ・送脱血管・接続チューブ・コネクタなどの部品 (以下、「パーツ」と呼ぶ) が組み合わされて構成される。現在我が国で用いられている体外設置型連続流 VAD システムでは、基本的には開心術用人工心肺装置に用いられているものと同じパーツが使用されており、これらは通常の開心術を想定した 6 時間以内の使用範囲で薬事承認されている。しかしながら、通常の開心術では、人工心肺装置に用いられる血液ポンプは全身へヘパリン投与による強力な抗凝固療法下で数時間程度生体の心臓機能を肩代わりできればよいのに対して、VAD としての使用ではより軽度の抗凝固療法下で数日～数週間に及ぶ長期間の補助を要することが多く、その安全な施行のためには開心術用の人工心肺装置とは異なる高いレベルの性能が求められる。

このように、開心術時の人工心肺装置として短時間用いられることを前提として承認されたパーツで構成される VAD システムでは、30 日間までの使用が承認されているニプロ社製拍動流 VAD とは異なり、所謂オフラベルユースとして 6 時間以上の期間に渡って常態的に用いられる状況が生じている。しかしながら、重症心不全症例の治療に有効かつ安全な 6 時間以上 30 日間までの使用を目的とする高機能の体外設置型連続流 VAD が、システム全体として標榜する使用目的・使用時間に合わせて適切に評価されることが本来あるべき姿であるということは論を待たない。このような体外設置型連続流 VAD システムの開発・審査等を促進する上では、具体的な評価ガイドラインを策定することによって効率的に研究開発が進められ、適切な審査に基づく迅速な薬事承認を経て製品化が促進され、その結果として臨床応用も大きく進展していくことが期待される。

以上のような背景のもと、厚生労働省による革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 (平成 24 年度～平成 28 年度) の実施機関として、当該事業活動として本ガイドライン案の策

定が国立循環器病研究センターで行われた。体外設置型連続流VADシステムの研究開発・臨床応用・製品化に専門的知識と経験を有する研究者・臨床医・医療機器企業集団代表等によって構成されるワーキンググループを形成し、約1年にわたって検討を重ねて改訂を進めた上で最終案に至った。また、PMDAからは1～2名がオブザーバーとして常時参加し、適宜ワーキンググループからの質問に対する回答や情報の提供を行った。ただし、本ガイドラインはあくまで上記ワーキンググループによって作成されたものであり、その内容はPMDAの公式な見解を示すものではない。

本評価指標は、技術開発・性能向上が進められつつある体外設置型連続流VADシステム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べきものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。体外設置型連続流VADシステム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、本評価指標に加えて、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、承認基準の国際標準化および製品のグローバル展開を念頭に置いて考慮すべきである。

2. 目標・目的

本ガイドラインは、重症心不全症例に対して、体外設置型連続流VADシステムを安全かつ有効に標榜する期間(本ガイドライン案では、「標榜する期間」とは6時間以上30日の間で、各自が設定した期間を指すものとする)使用するための評価指標を、科学的根拠に基づいて提案することを目的とする。また、その策定によって、かかる体外設置型連続流VADシステムの研究開発・承認審査・臨床応用・保険収載のプロセスが、効率的かつ円滑に進められることを目標としている。さらに、本ガイドラインの策定が有効に機能して好例となることにより、欧米に遅れをとっている我が国における高リスク先進治療系医療機器(主にクラスⅢ・Ⅳの高度管理医療機器)の製品化が迅速化されることを期待するものである。

本ガイドラインは、以下の点に留意して作成した。

- 現在行われている体外設置型連続流ポンプを用いたVAD治療が、6時間以内の使用範囲での薬事承認が得られている構成パーツの制約を越えて、所謂オフラベルユースとして6時間以上の期間に渡って常態的に施行されているという状態にある我が国の状況にも一定の配慮を払うこと
- デバイス・システムの安全性と有効性の評価を科学的に行うための基準を策定することを原則とすること。
- 本ガイドラインの策定により我が国で現在行われている体外設置型連続流VAD治療の施行が困難になることがないように配慮すること

- 本ガイドラインに基づく研究開発・承認審査を円滑に遂行することができるように、考慮すべき事項について簡潔にまとめること。実際の研究開発や薬事承認申請に必要となるより具体的な評価基準や参考とすべき事項については、可及的詳細にANNEXに記載した。
- 年令と体格が幅広い範囲に及び研究開発・製品化が進み難い環境にある小児患者を対象とする機器の評価についても、それぞれANNEXに記載した。

以上のような点を踏まえて、本ガイドラインの適用に当たっては、決して硬直した利用を推奨するものではなく、それが製品化の促進と重症心不全症例の治療成績の向上に効果的に結びつくように、機動的かつ弾力的な運用を望むものである。

3. 本ガイドラインによる評価の対象

本ガイドラインでは、体外設置型連続流ポンプを用いた6時間以上30日間までのVADの最近の開発・製品化状況及び臨床応用状況を踏まえ、かかる期間の使用を目的とする体外設置型連続流VADシステムについて、これをシステム全体として捉えて評価対象とすることを原則とする。すなわち、既に6時間以内の使用について薬事承認が得られている人工心肺用ディスポーザブル連続流ポンプや人工心肺回路、体外循環用送脱血管などについて、体外設置型連続流VADシステムを構成するパーツとして用いることを目的として、それらの承認時間の延長を目指すものではない。また、対象はVADシステムであるため、当然ながらシステムの構成要素に人工肺や血液フィルタなどの開心術時の人工心肺装置に用いられる構成要素は含まれていない。

そもそも各パーツを組み合わせた体外設置型連続流VADシステムにおいては、そのシステムとしての性能は各パーツの性能の集合によって表し得るものではなく、システム全体として表すべきものである。何故ならば、各パーツの性能は、仮に生体側の条件の変動を考慮に入れなくても、その他のパーツの特性やそれらとの組合せによって大きく変化し得るものだからである。例えば、血液ポンプの駆出性能はシステム全体の圧損失や送脱血管を含む回路抵抗全体によって変化し得るし、脱血状態によっても変化する。それらがシステムの使用目的に対して適切であるか否かは、それぞれのパーツとしての性能評価のみでは十分に判断できない。また、体外設置型連続流VADが6時間以上30日間までの期間に渡って施行される場合には、6時間以内の使用では問題とならないような性能の時間的変化も顕在化する可能性が高い。連続流ポンプにおける溶血の進展や軸ぶれ、血栓形成と血液内播種など、各パーツの6時間以内の使用においては問題とならない性能低下・機能不全の可能性も含めて適切に評価する必要がある。さらに、全身ヘパリン投与による強力な抗凝固療法下で、開心術時の人工心肺装置として6時間以内の短時間用いられることを前提とした各パーツの評価では、6時間以上30日間までの期間の体外設置型連続流VADにおける出血合併症と血栓塞栓症に関する安全性や、連続流ポンプ軸周辺部などの回路内血栓形成と、それに伴う装置機能不全や2次的な溶血などを適切に判定しているとは言い難い。これらは、シス

テム全体として目的とする使用時間に見合った検討を行うことによって、はじめて評価し得るものである。現在、複数の体外設置型及び体内植込型のVADシステムにおいて、血液ポンプ・駆動装置・送脱血管などのパーツ単位ではなく、システム全体として評価されているということも同じ考え方に基づくものであり、本ガイドラインにおける、6時間以上30日間までの期間施行目的の体外設置型連続流VADシステムをシステム全体として評価するという方針を支持するものである。

システムとして組み上げた時、その組み合わせは無数に存在するため、本ガイドラインではパーツを固定したシステムを対象とし、その評価もシステム全体で行うことを必須とする。よって、新たな組み込みパーツを評価する場合には、既評価システムのパーツを評価対象パーツと交換し、システム評価を行うべきである。このように、本ガイドラインではシステムとしての評価を必須とするが、その一方で、体外設置型連続流VADシステムを構成する全てのパーツを1社で製造販売し得る企業は殆ど存在せず、現在かかるシステムのパーツを供給する多くの企業が、連続流ポンプ、送血管、脱血管、チューブ、コネクタなどのパーツを単独あるいは数種類のみ製造しているという状況にある。したがって、それぞれのパーツがシステムとして使用される事を十分に考慮した上で適切な評価がなされた場合には、各パーツの使用条件を明確に規定した上でパーツ毎に薬事承認がなされることを否定するものではない。

4. 評価において念頭におくべき事項

(1) 基本的事項

当該医療機器の開発の経緯、品目仕様(システム全体のサイズ及び重量)、国内外での臨床使用状況(臨床研究や医師主導治験を含む)、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。

評価の手法としては、システムとして評価することを原則とするが、システムを構成するパーツ(個別の機能品)のみを評価する場合にあっては、併用する医療機器を特定若しくはその範囲を明確にした上で、妥当性のある併用機器を用いて評価する。動物を用いた使用模擬試験を含む非臨床試験においては、当該機器が標榜する使用条件(右心使用、両心使用など)を可能な限り再現し、評価を実施していることが望ましく、試験項目によっては流量や圧力を特定して評価することを排除しないが、その場合はその妥当性について考察を行う。

(2) 非臨床試験

以下に示す各評価試験を通して、体外設置型連続流 VAD システムの安全性及び有効性の評価を適切に行い、臨床使用の妥当性を検証すること。

1) 体外設置型連続流 VAD システムを構成するパーツの基本的な安全性を裏付ける試験

パーツの基本的な安全性を裏付ける試験は以下の各事項について、それぞれの使用時間を考慮した上で具体的なデータをもって明らかにすること。現時点における科学・技術知識の水準に照らし、実施する試験が各安全性の評価に必要なかつ十分であることを検討すること。また、個別の医療機器を対象とする基準に定めのある試験に合致しない試験については、合致しない箇所及び合致しない理由並びに当該試験の妥当性について検討すること。

- ① パーツを構成する原材料の物理的、化学的特性(高分子材料を応用した医療機器、特に抗血栓性コーティングなどについては、配合成分の特性が医療機器としての本質に係わるので、当該材料の特性に応じ、化学構造、赤外吸収、紫外吸収、原子吸光、融点、沸点、耐久性、硬度、色調、溶出物、表面特性、ウイルスなど病原体に対するバリデーション等について検討する。)
- ② 電気的安全性および電磁両立性(参考:ISO 14708-1、IEC60601-1、JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2)
- ③ 生物学的安全性(参考:薬食機発第 0301 第 20 号、ISO10993-1、JIS T0993)
- ④ 機械的安全性(参考:IEC60601-1、JIS T 0601-1)
- ⑤ 安定性及び耐久性(放射線滅菌済み医療機器については、滅菌による材料劣化についても検討を行う)

2) 機器の性能(有効性・安全性・信頼性)を裏付ける試験

① -1 体外設置型連続流 VAD システムを構成するパーツの基本的な性能評価について

システムを構成するパーツについて、以下の公的規格を参照して、使用時間を踏まえたリスク評価を実施し、具体的なデータを持って有効性・安全性を検証すること。公的規格に関しては、特に指定のない場合には、当該する最新版を使用すること。

a) 回路(チューブ、コネクタ)

・ISO15676: Cardiovascular implants and artificial organs — Requirements for single-use tubing packs for cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

b) 連続流ポンプ

・CD/ISO 18242 Cardiovascular implants and extracorporeal systems — Centrifugal blood pumps
・ASTM F 1841-97 Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps

c) 連続流ポンプ駆動装置

・IEC60601-1、IEC60601-1-2、JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2 など

d) カニューレ

・ISO10555-1 Intravascular catheters -- Sterile and single-use catheters -- Part 1: General requirements

①-2 体外設置型連続流 VAD システムの総合的な性能に関する *in vitro* 評価

a) 体外設置型連続流 VAD システム(血液ポンプ、カニューレ、体外回路)の性能

- ・ システム全体として、想定する使用条件下において要求される流体力学的性能を有していること。
- ・ 標榜する使用条件及び使用期間において、上記の性能が維持可能となる耐久性、安定性を有すること。
- ・ 回路接続部の固定方法の機械的強度、血栓対策の評価

b) 駆動装置(モータを含む)及び周辺パーツの性能

- ・ 患者の状態に応じた血流量制御が可能なこと
- ・ ポンプ流量に関する各種計測装置の測定精度に関する妥当性

c) エネルギー関連機器(電池、電気コネクタ、ケーブル等)の性能

- ・ 駆動装置(外部電源を含む)の電池容量、電池寿命及び再充電回数の限界の妥当性
- ・ 電池の充放電時の発熱
- ・ 電池破裂や腐食による液漏れなどに対する安全対策
- ・ 電気コネクタの長期耐久性、耐衝撃性
- ・ ケーブルの体外での耐屈曲耐久性

d) 使用目的を勘案した際のシステム全体の耐久性評価(参考:耐久性試験)

- ・ システムの信頼性は、申請者が決めた仕様(期間、環境)において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。即ち、reliability と confidence level を達成するために必要な試験台数を設定する。
- ・ 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 で使用期間の2倍の試験期間が必要である。
- ・ 耐久性試験環境は、圧力、流量、pH、温度、電解質などの生理学的条件と、デバイスの特徴を勘案して決定する。

3) 実験動物を用いた体外設置型連続流 VAD システムの使用模擬(*in vivo*)試験

実験動物を用いた体外設置型連続流 VAD システムの使用模擬試験(*in vivo* 試験)の要否に関しては、動物実験の実施の意義及び必要とする理由を説明できなければならない。使用期間における臨床上的リスクを踏まえて、国内外での臨床使用実績及び *in vitro* 試験の結果からリスクを考察し、残留リスクが許容できない項目について *in vivo* 試験での評価を行う。特に長時間に及ぶ抗血栓性(血栓形成性)評価を目的にした有効性及び安全性に関する評価試験については、現在

のところ実験動物を用いた *in vivo* 試験を凌駕する *in vitro* 試験法が存在しないことから、抗血栓性評価が必要な血液接触性のパーツ又はシステムの評価には実験動物を使用した *in vivo* 試験が不可欠であると考えられる。また、本評価試験については、得られたデータの品質保証については十分に留意して、試験結果の信頼性を担保し、試験に関する記録を保全しなければならない。特に評価者と開発者が同一の場合には、試験結果に影響するバイアスを可能な限り排除するように配慮する必要がある。

以下の各項目を踏まえて、適正な動物実験を行うこと(ANNEX Ⅱ:動物実験の症例数と期間)。

a) 実験動物

- ・ 評価実験を行う動物種と馴化(健康)状態の妥当性
- ・ 動物福祉を鑑みた実験方法の選択(3Rの遵守)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、使用予定期間から見て妥当な例数、実験期間などであるかを示す)

b) 実験プロトコール

以下の事項を明らかにすること。

- ・ 使用する体外設置型連続流 VAD システムの詳細(動物実験用回路と臨床応用時の回路が異なる場合には、その比較と妥当性を検討する。)
- ・ 実験時におけるバイパス流量設定条件等
- ・ 使用する動物の飼育環境(温度、湿度など)
- ・ 使用する動物の種類、性別、体重、馴化(健康)状態等の設定条件
- ・ 実験期間及びエンドポイントの設定条件
- ・ 被験機器の使用方法及び使用記録
- ・ 手術方法(臨床使用時における手術方法と異なる場合には、その比較考察をする)
- ・ 使用薬剤(抗凝固剤、抗生物質など:使用量、使用頻度)及び使用記録
- ・ 計測データ一覧と一般的な正常値(生理学的、血液学的、生化学的、機械的、電氣的など)、測定頻度、試験に関わる機器の保守点検などの実施および記録
- ・ 実験終了後の剖検プロトコールの内容(実験動物の剖検時所見、病理組織学的所見及び体外設置型連続流 VAD システムの所見など)

c) 評価

以下の事項について、具体的なデータを持って明らかにすること。

- ・ システム性能に係わる設計仕様の満足度(ポンプ流量範囲等)

- ・ 実験期間中における動物の異常所見の有無(起立不能、食欲不振、発熱、下痢、便秘、尿異常、生理学的データ異常、血球成分・血液ガス・血液凝固能異常、血液生化学データ異常等)
- ・ 実験期間中における血球破壊(溶血)の有無
- ・ 血栓形成の有無(体外設置型連続流 VAD システム回路内、心部内、コネクタ部の輪状血栓、臓器塞栓、梗塞等)
- ・ 出血の有無(急性期、慢性期出血、カニューレ刺入部出血等)
- ・ 感染の有無(全身、局所(カニューレ刺入部等))
- ・ 組織適合性(炎症、壊死等)
- ・ 実験予定期間に達しなかった動物の例数とその原因
- ・ 上記評価を基にした総合的なシステムの性能
- ・ 実験期間中における被験機器の異常所見の有無(故障、断線、発熱、破損、異音、振動、血液ないし血漿漏出の発生等)

(3)リスク分析

当該医療機器の設計検証及び妥当性の確認を行い、リスク分析の実施結果を示す(参考:JIS T14971)。リスク分析にあたり、当該想定されるリスクが临床上の有用性と比較して受容可能であることを説明する。ハザードのうち、厚生労働省などから安全対策上の対応を求められたハザードのリスク分析及び行ったリスク軽減措置を示す。

a) デバイスを装着した患者の状態

- ・ 手術台あるいはベッド上
- ・ ベッド上での座位
- ・ 院内移動時の立位、歩行、転倒時
- ・ デバイス交換作業

b) 移動環境

- ・ 移動時の振動(例えば自動車や段差を乗り越える際)
- ・ 予備電源の有無

c) 機器の騒音、振動

d) 荷重負荷

- ・ バッテリー、駆動制御装置など

e) アラーム

- ・ 種類、表示、一定時間の安全性の確保、使用者教育

f) 環境

電磁波、気温(異常な高温あるいは低温)

(4) 治験

1) 基本的な考え方

慢性動物試験や、国内外での臨床使用報告等、他の方法で安全性・有効性を明らかにし得ない、又は担保し得ない場合は、治験を行うことを原則とする。その場合、治験対象や症例数、期間などを設定するが、それに到る根拠、考え方も明確に示す。ただし治験のみで安全性・有効性をすべて担保するものではない。

2) 実施の要件

① 医療機器の治験の実施の基準(医療機器GCP)の遵守

体外設置型連続流VADシステムの治験はヒトを対象として行なわれるものであり、*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、科学的かつ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。

② 治験の評価

体外設置型連続流VADシステムの評価は、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適切にデザインされた治験のデータに基づいて行う。

③ 治験計画書

③-1 基本的な事項

治験計画書においては、以下の事項を明確に示すこと

- a) エンドポイント
- b) 対象群の患者に対する他の治療法との違い
- c) 治験におけるコントロール群(新たに対照群を設定するか、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)の設定及びその妥当性
- d) 適応疾患と適応基準及び除外基準
- e) 患者登録方法
- f) 収集データ項目及びその収集法、解析法
- g) 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する十分な説明の有無
- h) 患者管理法とフォローアップの方法

- i) 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、患者管理法及びデータ集積を含む治験プロトコールの実施に関する教育計画
- j) データ集積及び解析における各治験参加施設間差を生じない対策方法
- k) 剖検プロトコール
- l) 独立したData Safety Monitoring Boardの構成員とその会合予定
- m) 重大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治験全体の中止に関する詳細な基準及び、個々の被験者の治験の中止基準
- n) 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、施設訪問の頻度及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
- o) 監査に関する事項を追記する

③-2 治験対象

基本的には、重症心不全ないし心原性ショックで、従来の薬物療法や補助循環法(大動脈内パルーンポンピングまたはVAバイパス)では十分に改善しない状態の患者が対象であるが、設定には、当該デバイスの性能、期間および特徴を十分に考慮すること。

③-3 使用目的と適応条件

使用目的は、心不全状態の心機能を部分的もしくは完全に、一定期間(6時間から30日間)補助し、臓器の回復や植え込みデバイスへの移行、及び臓器移植へと導くこと。

適応条件は、上記患者において、体外設置型連続流VADシステム使用により想定されるリスクより患者の利益が上回ると予想される場合に適応となる。

③-4 症例数と治験実施期間(ANNEX : 治験の症例数と期間)

a) 症例数

原則、治験の目的に対して科学的な根拠がある症例数が求められる。但し、体外設置型連続流VADシステムの治験症例数は、適応患者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、品質が担保された信頼できる海外臨床データや国内外の臨床研究データは、治験症例数を設定する際に勘案してもよい。

b) 期間

安全性を考慮したFeasibility studyは装着後被験機器が標榜する最長の使用期間を目安に評価を行うこと。その後、継続して目的に応じた使用・評価を継続してもよい。Pivotal studyにおいては治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、対象患者の評価を継続すること。

③-5 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及び救急などに関連する科と看護部、臨床工学技士等が連携して総合的な治療体制が稼働し、VADシステム装着患者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（ANNEX :治験の施設）。

③-6 治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。

侵襲的検査は必要最小限にする。

③-7 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。

③-8 安全性評価

有害事象の項目毎にその評価結果を具体的かつ明確に示すこと。

③-9 最終評価(有用性の評価)

治験の目的及び適応に応じた期間、諸臓器の機能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。

ANNEX : 動物実験の症例数と期間

動物実験等の実施に際しては、科学的合理性に基づくとともに、「動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律(平成24年9月5日法律第79号)」に明文化された動物実験の国際原則である「3R(Replacement: 科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること、Reduction: 科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限りその利用に供される動物の数を少なくすること、Refinement: その利用に必要な限度において、その動物に苦痛を与えない方法によってすること)」に則って立案され、実行されなければならない。したがって、動物実験等は当該研究の目的を達成するために必要な限度において、3Rの原則に配慮して適切に行われるべきものである。

本項で取り扱う *in vivo* 試験は、被験機器として治験で使用を予定とする製品と同等の機器を使用した使用模擬試験であり、当該製品の性能、安全性および有効性について非臨床試験として最終評価をする試験と位置づけられる。

動物実験の数量及び期間については、事前に使用方法、使用条件を考慮した *in vitro* (性能確認) 試験が実施され、その試験において事前の血栓症などのリスク評価が適切に行われた上で、試験の目的に応じた試験デザインを計画し、試験結果の精度を保証できる例数および期間を満たす必要があり、この試験結果をもって臨床応用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。また、未知の課題に対する新しい動物実験等においては、実験方法の設定や使用動物数の算出が困難な場合がある。このような場合は予備実験を行うなどして適切と考えられる方法と使用動物数を検討した上で、本実験の計画を立案するように努める。

今回、本ガイドラインでは委員会で討議された意見を集約し、具体的な数量及び期間としては、上記の条件を踏まえた上で、ヤギ、ヒツジ、ウシなどの大型動物3～5例に対して、被験デバイスが標榜する使用期間に対応する期間の試験を実施し、臨床応用に必要とされる *in vivo* 試験の結果の精度を満たすことを推奨するとした。また、全身麻酔下の急性動物実験で適切な評価を行い得る期間は、全身麻酔の影響を考慮すると最長でも2日間程度までであり、それ以上の使用期間を標榜するシステムやパーツの評価については、原則的に覚醒下の慢性動物実験の施行を強く推奨する。

ANNEX:治験の症例数と期間

本ガイドラインにおいて参考となり得る治験の例として、適応患者の背景が類似した高リスク治療系機器であるVADの治験例を挙げる。

そもそも我が国では、1980年代後半に行われた体外設置型の東洋紡製及び日本ゼオン・アイシン精機社製VADシステムの治験について、急性心不全を対象にそれぞれ60例の症例数が求められ、両者とも4年以上に及ぶ治験を実施した後製造承認を得た。しかしながら、この治験で求められた症例数は企業のみならず臨床現場にも多大な負担をもたらすと共に、欧米と比較して適応症例の絶対数が少ない我が国において治験期間の長期化に繋がった。その後行われた、植込型VADであるNovacor LVAD System及びHeartMate VE LVASの治験においては、海外データがあることを考慮して6例の症例数の実施により薬事承認された。さらに、その後「体内埋め込み型能動機器(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」が作成し厚労省が策定した、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」では、治験の症例数は「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。」と述べられており、それに基づいて行われた治験として、海外臨床使用実績を持たない。

EVAHEARTについてはfeasibility study 3例、pivotal studyは15例が、海外臨床使用実績のあるDuraHeartとJarvik2000では6例が行われたのち、薬事承認された。このように、体内植込型VADの臨床治験では、治験症例数を極力抑制することで早期の製品化・普及が果たされた。一方、少ない治験症例数によって患者が不利益を被らないよう安全性を担保するために、市販後調査の強化・徹底と、植込み実施施設・実施者の資格認定とトレーニングが、関連学会が主導する形で定められ、極めて有効に機能したのである。

これらVADにおける治験の推移と背景、結果などを考慮しつつ、本ガイドラインで対象とする体外設置型連続流VADシステムについて俯瞰すると、以下のような特徴を挙げることができる。

- ① これまでにオフラベルユースでの中長期使用により臨床経験がある程度蓄積されており、また臨床的適用基準や外科的装着手技、機器管理、患者管理等に関しては既にほぼ確立されている。
- ② 中長期間の*in vivo*試験の評価手法が確立されており、安定した評価が行われている。
- ③ 体外設置型連続流VADシステムは生命予後を左右する重症化急性期に緊急使用されることも多く、死亡率も高い。安定して治験を実施し得る基準の設定や症例の登録が困難であり、求められる症例数が相当以上大きい場合には、治験の遂行・完了自体が極めて困難となる。

特に③については、求められる治験症例数が過大に設定されると、治験の実施自体が医療者及び企業にとって高すぎるハードルとなってしまう、それが直接の原因となって新規高性能機器の研究開発意欲や臨床導入の意欲が損なわれ、結果としてそれによって救われるべき患者が、その恩恵を受ける可能性を閉ざされてしまうことで不利益を被ってしまうことになる。このような事態は、患者、臨床家、企業、薬事行政、医療行政、産業促進、国際競争力育成、そして社会インフラ整備のどの観点からも決して好ましいことでないことは明らかである。

以上のような体外設置型連続流VADシステムの特徴を考慮し、本ガイドラインにおいては、feasibility studyを目的とする治験の実施を推奨し、その具体的症例数として5、6例が妥当である。これにより早期承認を推進する一方で、承認後の臨床使用において学会の監督下に初期の使用施設や適用症例を制限したり、又は市販後の臨床評価を系統的に行いながら使用実績を重ねていくことにより、患者の安全を担保しながら迅速な普及に繋げることで、より大きな患者の利益に繋がるものと考えられる。

治験実施期間については、治験機器となる体外設置型連続流VADシステムが標榜する最長使用期間とし、その期間に到達する前に① パーツを交換、②他の補助手段への移行、③ 心臓移植の適応となって心臓移植手術の実施、④ 心不全から回復して離脱に成功、⑤ 死亡、等に至った場合には、その時点をエンドポイントとする。原疾患による死亡率も高いことが予想され、離脱や次段階の治療に移行する場合も含めて、標榜する最長使用期間を満たさずに終了(途中終了)する機会が多くを占める可能性が高いと考えられるが、臨床例での最長使用期間に渡る安全性・有効性・信頼性の確認が必要であるという観点を考慮すると、標榜する最長使用期間に達する継続施行した症例を含むことが望ましい。標榜する期間を超える場合には、患者のリスク・ベネフィット、非臨床試験の成績等を考慮して継続使用を検討する。1例も含まない場合には、動物実験等で標榜期間使用時の安全性・有効性を十分に担保する。また、途中終了した症例については、終了した時点までのデバイスの性能と耐久性、患者に与えた影響について詳細に検討し、信頼性の保証となる情報の収集に努める。

ANNEX:治験の施設

治験の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) VAD(体外設置型)に関する施設基準を満たしている。
- 2) 医師・臨床工学技士・看護師等によるECMO/PCPSシステムおよびVADシステムの実施体制を有している。
- 3) 集中治療室など、装着患者を統合的に治療・看護する設備・備品等が備わっている。
- 4) 治験を行う企業が指定するトレーニングについて、治験実施の医療関係者が受講済みである。

ANNEX :国際ハーモナイゼーション

本ガイドラインで対象とする体外設置型連続流 VAD システムの適応基準には、INTERMACS の Profile level としては、主として Level 1 (Crash and burn) や状況によっては Level 2 (Sliding fast) から Level 1 への移行などが想定されるであろう。このようなデバイスで市販化されたものとしては RVAD としての 30 日補助で、米国 FDA において HDE (humanitarian device exemption) での承認を得たものがある。このデバイスについては、患者移送に関して国際的な基準に沿った比較検討が為されている。上市に影響を及ぼす規制についての各国間での整合の動きは予てより進められてきたところであるが、開発に携わる工業的な観点からは、国際的な標準規格である ISO (International Organization for Standardization) に医療機器の製品化を進めるうえで考慮すべきところが定められている。また、各国の規制当局の連携した取り組みとしては、医療機器規制の国際統合化を進める国際会議として GHTF (Global Harmonization Task Force) が創設され、その後 IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) として将来の方向性を議論するところへと継続的に展開しているところである。特に、日米両国間においては産官学が協力した HBD (Harmonization by Doing) が構成され、国際共同治験の推進、日米で協力して審査を実施する体制の構築、効率的かつ迅速な審査を進めるための施策の検討が進められている。例えば、米国での長期使用型 VAD のレジストリである INTERMACS® (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) での経験を活かして J-MACS (Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: 日本における VAD に関連した市販後のデータ収集) の立ち上げがスムーズに行われた実績についても、HBD の成果に因るところがあろう。このような場においては、医療機器における有効性と安全性についての十分な検証と治験に要する条件、規模、期間などとのトレードオフを勘案し、市販後調査を含めたトータルでのライフサイクルに立脚した医療機器の特性に応じた規制の重要性が共有認識されてきた。本 ANNEX においては、国際的なハーモナイゼーションについて、上記に関わることをまとめた。

(1) ISO (国際標準化機構)

多国間での製品やサービスの交換を助けるため、標準化活動の発展を促進することと知的・科学的・技術的・経済的活動における国家間協力を発展させることを目的として 1947 年に設立された国際的な標準化機関が国際標準化機構 (International Organization for Standardization: ISO) である。世界各国の代表的な標準化機関からなり、電気・通信および電子技術分野を除く全産業分野に関する国際規格を作成している。

なお ISO には製品共通の規格として、品質保証の規格である ISO13485、リスクマネジメントの規格である ISO14971、医療機器の治験基準である ISO14155、生物学的安全性を評価するための

ISO10993 などがあり、これら共通規格はほとんど翻訳され JIS 化されている。また、国際電気標準会議 (International Electrotechnical Commission: IEC) の一部については ISO とも関連するところがあり、例えば IEC60601-1 は医療機器の電気安全性試験についての規格であって ISO ともほぼ共通する必須のものである。

(2) GHTF 及び IMDRF

患者の安全性を確保しつつ安全・有効・臨床的に有益な医療技術を世界中へ提供することを目的として 1992 年に創設された医療機器規制の国際統合を進める国際会議が GHTF (Global Harmonization Task Force) である。ここでは、アジア・オセアニア地域、北米地域、欧州地域それぞれの代表である日本・オーストラリア、米国・カナダ、欧州連合の規制当局と産業界の代表者らによって作業グループが構成され、ガイダンスの作成や議論がなされてきた。作業グループ1では市販前審査、作業グループ2では市販後調査・監視、作業グループ3では品質システム、作業グループ4では査察、作業グループ5では臨床安全・性能についての課題に取り組んできた。これらの GHTF での作業を礎として、国際的な医療機器規制の調和と融合を加速させる目的で規制当局の自主的組織に継承されたのが IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) である。オーストラリア、ブラジル、カナダ、中国、欧州連合、日本、米国の医療機器規制当局とともに世界保健機構も参加して 2011 年の会議にて設立され、日本からは厚生労働省と医薬品医療機器総合機構が管理委員会に参加している。アジア地域の取り組みとしては、もともと GHTF の liaison body であった AHWP (Asian Harmonization Working Party) がある。メンバー国はブルネイ、カンボジア、チリ、中国、台湾、香港、インド、インドネシア、韓国、ラオス、マレーシア、フィリピン、サウジアラビア、シンガポール、南アフリカ、タイの 16 カ国・地域が参加し、GHTF 文書をベースとしたアジア地域の規制の調和、キャパシティ・ビルディングを推進している。

(3) HBD

心血管系の医療機器の承認審査の日米の規制の統合化を図ることを目的として 2003 年に活動を開始した HBD (Harmonization by Doing) には、日米両国の産官学が参加している。現在のところ 4つのワーキンググループ (WG) が機能し、WG1の責務は治験の単一プロトコールの障壁に対する解決策を議論する場の提供、WG2の責務は多施設同地開発技術の応用に関する日米の方針についての討議および協力の促進、WG3の責務は安全で有効な新医療機器を遅滞なく導入できるような国際治験の実施の支援、WG4の責務は新医療技術を遅滞なく世界的に導入を促進することである。

○ 引用規格

(日本)

1. 平成 14 年 9 月 30 日付け医薬審発第 0930001 号 医療用具の安全性に関する非臨床試験の実施の基準の施行について(実験動物を用いた ECMO システムの使用模擬実験)
2. 平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発第 0301 第 20 号 医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方
3. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010 年度合同研究班報告)・急性心不全治療ガイドライン(2011 年改訂版)
4. 研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(平成 18 年文部科学省告示第 71 号)
5. 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準(平成 18 年環境省告示第 88 号)
6. 平成 11 年 12 月 28 日付け医薬発第 1439 号 人工肺および人工心肺用血液回路基準等について
7. 動物実験の適切な実施に向けたガイドライン(2006 年日本学術会議)
8. 動物の愛護及び管理に関する法律(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号)
9. 厚生労働省の所管する実験機関における動物実験等の実施に関する基本指針
10. 農林水産省の所轄する実験機関における動物実験などの実施に関する基本指針

(ISO)

11. ANSI/AAMI/ISO7199:2009 Cardiovascular implants and artificial organs -- Blood-gas exchangers (oxygenators)
12. ISO7199:2009;2012 Amendment Cardiovascular implants and artificial organs -- Blood-gas exchangers (oxygenators)
13. ISO10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
14. ISO10993-2:2006 Biological evaluation of medical devices -- Part 2: Animal welfare requirements
15. ISO10993-4:2002 Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood
16. 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
17. ISO14708-5:2010 Implants for surgery -- Active implantable medical devices -- Part 5: Circulatory support devices

18. ISO15676:2005 Cardiovascular implants and artificial organs – Requirements for single-use tubing packs for cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
Implants cardiovasculaires et organs

19. ISO18242 Cardiovascular implants and extracorporeal systems -- Centrifugal blood pumps

(IEC)

20. IEC60601-1 Medical electrical equipment - Part 1: general requirements for basic safety and essential performance

21. IEC60601-1-2 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for safety -- Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests

(JIS)

22. JIS T 0601-1:2012 医用電気機器－第1部:基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項

23. JIS T 0601-1-2:2012 第 1-2 部:安全に関する一般的要求事項-電磁両立性-要求事項及び試験

24. JIS T 0601-2

25. JIS T0993 医療機器の生物学的評価

26. JIS T14971 医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用

(その他)

27. ASTM F 1841-97:2013 Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps

28. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)の General Guidelines for all ECLS Cases (Version 1.1)

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業

「次世代型補助循環システムの評価方法」ワーキンググループ委員名簿（本案策定時）

押山広明 テルモ株式会社 心臓血管カンパニーCV グループ
鈴木友人 東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター
戸田宏一 大阪大学心臓血管外科
中野壮陸 公益財団法人 医療機器センター
西中知博 東京女子医科大学心臓血管外科
西村 隆 東京都健康長寿医療センター心臓外科
堀江政雄 ニプロ株式会社総合研究所開発薬事部
増澤 徹 茨城大学工学部機械工学科
望月修一 山梨大学大学院総合研究部医学域融合研究臨床応用推進センター
山根隆志 神戸大学大学院工学研究科 機械工学専攻 熱流体エネルギー講座

巽 英介（総括研究代表者） 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部/
研究開発基盤センター知的資産部
中谷武嗣 国立循環器病研究センター病院移植部門
福嶋 教偉 国立循環器病研究センター病院移植医療部
市川 肇 国立循環器病研究センター病院小児心臓外科
藤田知之 国立循環器病研究センター病院心臓血管外科
稲垣悦子 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター
赤川英毅 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部
武輪能明 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
築谷朋典 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
水野敏秀 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
中田はる佳（事務局） 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部

オブザーバー

医薬品医療機器総合機構より 2名