

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

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

一方、このような評価ガイドライン案策定の先駆的な事業として、平成17年度から19年度にかけて、厚生労働省および経済産業省が共同して次世代医療機器開発評価に関するガイドライン策定事業を行った。この事業では、代表的な次世代医療機器について、両省および関連学会をはじめとする産学官連携の下で意見の集約を図りつつ、具体的なガイドライン策定が行われた。その事業の中の次世代医療機器の代表的分野の一つとして「体内埋込型能動機器」が採り上げられ、具体的機器として「次世代型人工心臓」を検討対象としてガイドライン案の策定が行われた。次世代型人工心臓評価ガイドライン策定のために設けられた開発ワーキンググループおよび審査ワーキンググループには、日本胸部外科学会や日本人工臓器学会などに属する大学や国研などのアカデミアや産業界からも複数の委員が参加し、開発ガイドライン案および審査ガイドライン案が策定され、審査ガイドライン案については一部変更を経て、平成20年度に厚生労働省から通知として発出された。ガイドライン案の発出に引き続き、その基準に準じて評価を実施した2機種の国産の体内植込型人工心臓は、承認審査の段階で極めて順調かつ迅速な審査が行われ平成22年に製造販売承認を得るに至った。

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

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

表．現状からみた評価指標（医薬機発第 0404002 号にて公表）の留意点

頁数	章節	評価指標での内容	現状からみた留意点
1	2. 本評価指標の対象	対象となる人工心臓の種類	体内植込み VAD の後発を主な対象としているが TAH についての記載が一部に残る。
2	4. 評価に当たって留意すべき事項 (1) 基本的事項	目標とされる使用方法等	「目標とされる」とは治療的な意味なのか，スペック的な意味なのか曖昧。
2	4. 評価に当たって留意すべき事項 (1) 基本的事項	影響ある項目リスト a) - g) の項目建て	取扱説明書が十分なら不要ではないか。細かい項目を書き出すとともっとある。
2	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2) 非臨床試験	in vitro 評価 要素毎に確認事項が細かく規定	例えば抗血栓性の一指標として血流の鬱滞部等が示されているが，判定基準がない具体的項目は削除。
2	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2) 非臨床試験	信頼性を確保するための具体的な対策	信頼性はトレーサビリティを意味しているのか。
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2) 非臨床試験	駆動装置の性能 a) 患者の状態に応じた流量制御	流量は駆動において制御対象にはなっていない。
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2) 非臨床試験	駆動装置の性能 e) 制御のロジックの有無とその妥当性の確認	TAH についての記載が一部に残る。
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2) 非臨床試験	ケーブルの体内，体外での対屈曲性	屈曲に加え，ねじれ，表面にかかる摩擦等でも破断する。
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2) 非臨床試験	5) 溶血特性	ポンプによる不具合の一項目なので 1) に含めてはどうか。
3	4. 評価に当たって留意すべき事項 (2) 非臨床試験	非臨床試験項目に，機械的試験が無記載	駆動装置の対落下強度等の試験があげられていない。

3	4.評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	invivo 評価 2)実験プロトコール	詳細な項目があがっているがGLP準拠で信頼性調査に耐えうる資料であれば自ずと満たされる。
4	4.評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	invivo 評価 3) 評価	b)制御関係についてはVADについては不要か。 b)TAHについての記載が一部に残る。
4	4.評価に当たって留意すべき事項 (2)非臨床試験	invivo 評価 3) 評価	d) 各要素の解剖学的適合性と設計条件の関係：固体差に依存するため評価は不可能ではないか。
6	3-2. 治験計画書 3-2-3. 使用目的と適応条件	DT を使用目的とする場合には、心臓移植適応基準に準じた末期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	DT 患者選択基準については、日本臨床補助人工心臓研究会（JACVAS）が平成27年3月に提示した「我が国における植込型補助人工心臓適応適正化の考え方：Destination Therapyについて」に記載している。
8	参考2	動物実験の例数と期間	本評価指標公開後のデータとして以下のようなものがある。 評価指標に記載された望ましい症例数と期間は、使用目的に応じて最低6頭、6ヶ月以上や8頭90日以上であった。 本評価指標の発行後に承認審査が実施された補助人工心臓に関して、申請に使用された動物試験の概要については下記の通りである。 EVAHEARTは、10頭の仔ウシを用いて実施された。10頭中6頭が90日に達し、90日に達しなかった4頭中3頭は、敗血症、カニューレの閉塞、事故的な心停止であり、1頭は回転制御不能による死亡である。 DURAHEARTは、仔ウシ12頭に植込み60日間実施している。12例中5例で術後合併症を発生しているが、その他、7例につい

			<p>ては試験期間中，血流量が維持されており，不具合は認められなかった。</p> <p>HEARTMATE2 は，開発段階にあった 6 試験の結果をまとめた 65 例および仔ウシ 3 頭による 30 日試験を実施している。最終製品での試験は 5 例実施されている（期間不明）。</p> <p>Jarvik2000 は，ウシ 6 頭に植込み，最大 8 週間の観察を実施している。その内，4 頭は 8 週間の補助に成功し，その他 2 頭は感染のため 25，28 日で試験を終了している。</p>
10	参考 3 在宅治療プログラム	我が国でのこれまでの補助人工心臓装着例における在宅治療プログラムに関してアンケート調査を行ったが，その結果もふまえ，下記の要件を含む在宅治療プログラムを作成すること	アンケートからかなり時間が経過している。
11,12	参考 4	治験の症例数と期間	参考データからかなり時間が経過している。症例数については，古い前例を参考にするのではなく，統計学的な根拠も踏まえて設定すべきである。
13	参考 5 治験の施設	3) 補助人工心臓の装着経験が 5 例以上あり，内 3 例は最近 3 年間に経験していること また，1 例は 90 日以上 の補助を行なった経験があること	治験の施設については，日本臨床補助人工心臓研究会（JACVAS）が平成 27 年 9 月に提示した，「植込型補助人工心臓実施施設の新規認定申請に関わる審査要領」に記載されている。
14	参考 6 最終評価(有用性の評価)	QOL の評価方法としては SF-36®などがあるのでそれらが参考となる。	民間の有償の尺度であり，載せない方が良いのでは？

14	参考6 最終評価(有用性の 評価)	完全人工心臓(TAH) Destination Therapy (DT): 2 か月以上良好な QOL を保ちながら生存した場 合	完全人工心臓(TAH)は対象とな っていないのではないか。
追 加 資料	Annex F 審査ガイ ドラインにおける Destination Therapy について		Annex F の内容は、DT への使 用が始まっていない当時に始ま った時を想定して書かれており 問題がある。