

平成17年度戦略的技術開発委託費  
医療機器ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)

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分野（高機能人工心臓システム）  
開発WG報告書

平成18年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

## 目 次

1. 当該分野の概要と事業の意義	1
2. 心疾患の臨床統計	2
2.1 心不全の患者数及び死亡数	2
2.2 心疾患による経済的損失	2
2.3 不可逆性重症心不全に対する治療法の現況	3
2.4 次世代型人工心臓の必要性評価	3
2.5 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	4
2.6 人工心臓治療の費用対効果	4
2.7 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	5
3. 人工心臓の臨床統計	6
3.1 人工心臓の臨床例	6
3.2 人工心臓の分類	7
4. 人工心臓の技術動向	8
4.1 はじめに	8
4.2 人工心臓開発の世界的な歴史的変遷	8
4.3 我が国における臨床用デバイス	11
4.4 今後の課題	18
5. ガイドライン検討内容	24
5.1 開発ガイドラインの提案 — AAMI-TIR26 及び ISO 14708 に対応させて	24
5.2 検討経過及び従来案との対応 — とくに日本人工臓器学会ガイドラインとの対応	29
5.3 参考とした文献における評価項目	40
6. 結 言	42
7. 文 献	44
7.1 引用規格 (ISO, IEC, ASTM)	44
7.2 参考文献 (埋め込み型能動機器)	45

## 参考資料

1. 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 委員名簿…………… 47
2. 開発 WG 会議議事概要…………… 48
3. 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」…………… 51
4. NEDO プロジェクト「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…………… 66
5. 補助人工心臓及び全置換人工心臓に関わる米国食品薬品局への申請書の作成と内容に  
関するガイドライン…………… 73

## 1. 当該分野の概要と事業の意義

我が国の医療機器の開発において、診断用医療機器開発は極めて盛んであり世界的にみても極めて高いレベルにあるが、治療用医療機器特に体内埋め込み型能動型機器の開発は世界的に見て遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域においては人工弁やペースメーカーはすべて欧米諸国からの輸入に依存しており、我が国で開発され臨床使用されている製品は皆無である。日本の極めて高い工業生産技術や IT 機器生産技術から見て、技術的に体内埋め込み型能動型機器などの高度医療機器の開発・生産能力が低いことがその原因でないことは明らかであろう。研究施設や開発企業が高度管理医療機器（クラスⅢ、Ⅳ）に分類される医療機器の開発を企画する場合に、開発した医療機器が臨床治験を経て市販製品として市場に提供できるようになるまでに長時間かかることがその大きな要因の一つと考えられてきた。高度医療機器臨床導入の迅速化を図るためには、経済産業省は「開発の迅速化」を図ることが重要な観点と捉え、厚生労働省は「臨床治験審査の迅速化」を図ることが重要な観点と捉えてきた。

厚生労働省は、平成 17 年 4 月 1 日に、医療機器の特性にあった法体系としてを含む医療機器新 GCP (Good clinical practice) 改正薬事法を施行し、医療機器に関する規則を抜本的に改正した。この中で、医療機器の開発・審査等の促進に資する改正が行われたが、これを具体的な形でわかりやすくガイドラインという形で医療機器の研究開発にかかわる研究者や企業に提示することが、「開発の迅速化」と「審査の迅速化」にとって極めて重要と考えられた。

体内埋め込み型人工心臓の開発及び臨床治験の実施に当たっては、既に医薬品と同様に、倫理性、科学性及び信頼性の確保が必要であることから、「医療機器の臨床試験の実施の基準 (GCP)」が定められ、臨床治験を円滑に推進するための具体的な方策について検討が精力的に進められてきた。その一環として、薬事法に基づく承認審査にも活用できる次世代医療機器の評価指標を策定することを目的に、平成 17 年度に経済産業省と厚生労働省が協力して、「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」を開催した。そのなかで、臨床現場への次世代医療機器の一つである「体内埋め込み型能動型機器 (高機能人工心臓システム)」が課題選定され、臨床現場への迅速な導入を目的に、開発 WG 及び審査 WG が組織され、ガイドライン策定に取り組んだ。医療機器は医薬品に比べて多くの構成要素から成っており、また日進月歩の技術革新がその性能を大きく向上させていく可能性が高い。

深刻なドナー心不足のために心臓移植治療を受けるチャンスが極めて制限されている我が国において、難治性心不全症例の治療に有効かつ安全な次世代体内埋め込み型人工心臓の開発・臨床導入は急務である。本開発ガイドラインは、重症心不全に対する次世代体内埋め込み型人工心臓の開発の迅速化を目的として作成されたもので、開発された製品が速やかに臨床治験 (審査) に進むことができるよう我が国の社会状況にも特段の配慮が払われている。WG 各委員はデバイスの安全性と有効性の評価を科学的かつ効率的に、かつ倫理面からも配慮することにより、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努力をした。それらの点も踏まえて、本開発ガイドラインの利用に当たっては、決して硬直した利用をするのではなく、科学技術の進歩が難治性心不全治療成績の向上 (生命予後の改善と QOL の向上) と医療経済の効率化に早急に結びつくよう、機動的かつ弾力的な運用が望まれる。

## 2. 心疾患の臨床統計

### 2.1 心不全の患者数及び死亡数

先進国全体で 2,200 万人以上の人々が心不全を患っており、しかもこの診断を受けた後 5 年以内に 50%以上の患者が死亡している。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。

米国では、心疾患による死亡者数は、治療法の進歩によって 1970 年度に比して 1990 年度では約 42%減少したが、1990 年以降ではほとんど減少していない。American Heart Association の 2005 年の「Heart Disease and Stroke Statistics」での推定によると、現在 1,300 万人の冠疾患患者及び 490 万人のうっ血性心不全患者が存在するとされる。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 67 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 26 万人 (ICD 分類上は 5 万人強) に達する。

我が国の心疾患の患者数及び死亡数については、厚生労働省による統計調査からその概略を推定することができる。まず総患者数とは、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ゆる有病率に近い指標である。厚生労働省「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)を基にした心疾患患者総数の推計では、平成 8 年度の調査では、高血圧症を除く心疾患全体で 204 万人であったが、平成 14 年度では高血圧症を除く心疾患全体で 258 万人と著著に増加している。また、厚生労働省「人口動態調査」(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)を基にした高血圧症を除く心疾患死亡数の推計では、平成 8 年度では総数 13.8 万人で、人口 10 万人当たりの死亡数は 111 人を占めていたのに対して、平成 16 年度では総数 16 万人で、人口 10 万人当たりの死亡数は 127 人へと増加し、総死亡数 103 万人の 15.5% (死因の第 2 位)を占めている。

### 2.2 心疾患による経済的損失

American Heart Association の 2005 年「Heart Disease and Stroke Statistics」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医療費 707 億ドルを含めて 1421 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医療費 253 億ドルを含めて 279 億ドルに達する。

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(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)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 315,375 億円であり、国民一人当たりの医療費は 247,100 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。一般診療医療費(240,931 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 35,857 億円(14.9%)を占めており(うち

高血圧症疾患は 19,114 億円)、新生物の 29,724 億円(12.3%)や呼吸器系の疾患の 20,766 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いる。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。

### 2.3 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 30 例に留まっている。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。

### 2.4 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。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% が心臓置換が必要でかつそれを受けられ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 1~1.5 万人、75 歳以下で年間 3~3.5 万人、全年齢で年間 6~7 万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ふ。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 1~2 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・臨床的研究及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。

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、10M 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 2～4 千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、既に条件として含まれている。

## 2.5 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) 研究が行われ、2001 年にその結果が報告されている。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）を埋め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、埋め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。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%及び 8%である。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 分類 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提起ともなった。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。

## 2.6 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。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; QALY) 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。

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 105,000 ドル（1991 年の貨幣価値）と推定し、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。そして、この C/E 比は心臓移植のそれ（QALY あたり 32,000 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）と比較して米国では高い値ではあるが、基本的結論として QALY あたり 105,000 ドルの C/E 比は受け入れ可能なものであると述べている。

## 2.7 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、及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た。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体内埋込型人工心臓システムを開発し、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、2 年以上の長期耐久性と高い QOL を実現して destination therapy 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生存を可能とするなど、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が重要である。

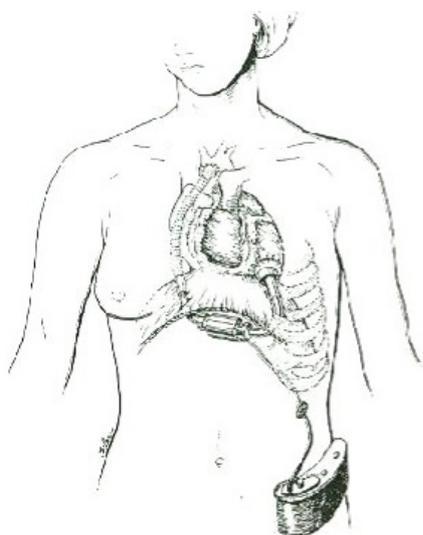
### 3. 人工心臓の臨床統計

これまで世界で使用されてきた人工心臓について、機種ごとに臨床使用数をまとめた。空欄部分は今回の調査ではデータ不詳を示す。以下に、人工心臓の臨床例及び分類表を示す。

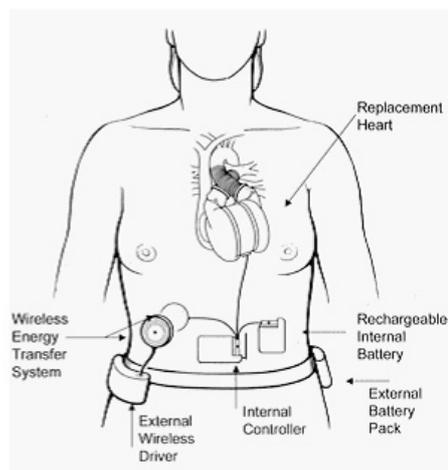
#### 3.1 人工心臓の臨床例

人工心臓の臨床例

種 類	型	原理	臨床例	最長生存 (年)	
補助人工心臓	拍動流	BVS5000 (米)	空気圧	6,000	短期
		AB5000 (米)	空気圧	60	
		Thoratec (米)	空気圧	2,517	1.6
		Heart Mate IP (米)	空気圧	1,317	2.0
		Berlin Heart (独)	空気圧	1,400	
		MEDOS (独)	空気圧	650	1.2
		Toyobo (日)	空気圧	461	3.4
		Aisin-Zeon (日)	空気圧	178	0.5
		Novacor (加)	電磁石	1,500	6.1
		Heart Mate VE (米)	モータ	2,361	4.6
	Lion Heart (米)	モータ	37	2.2	
	連続流	DeBakey VAS (米)	軸流	350	1.4
		Jarvik 2000 (米)	軸流	105	5.0
		Heart Mate II (米)	軸流	105	1.6
		INCOR (独)	軸流	219	2.0
		VentrAssist (豪)	遠心	38	1.8
DuraHeart (日)		遠心	22	1.4	
EVAHEART (日)		遠心	3	0.9	
全置換人工心臓 (拍動流)	Jarvik (米)	空気圧	203	1.8	
	CardioWest (米)	空気圧	227	1.1	
	AbioCor (米)	電器油圧	14	1.4	

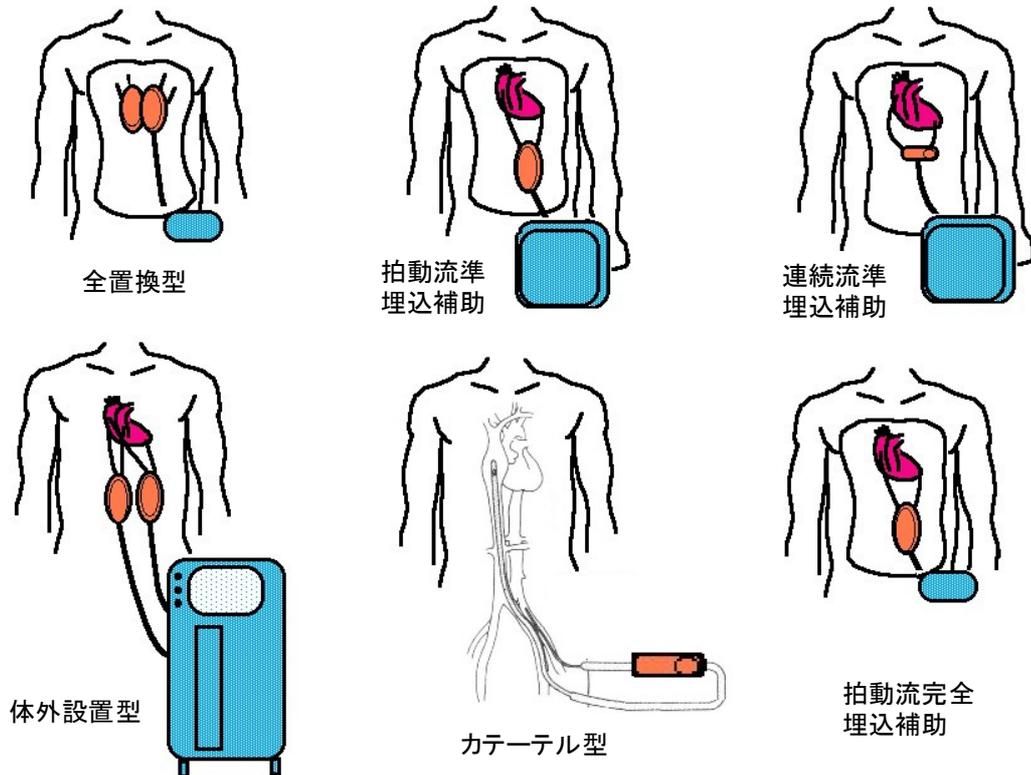
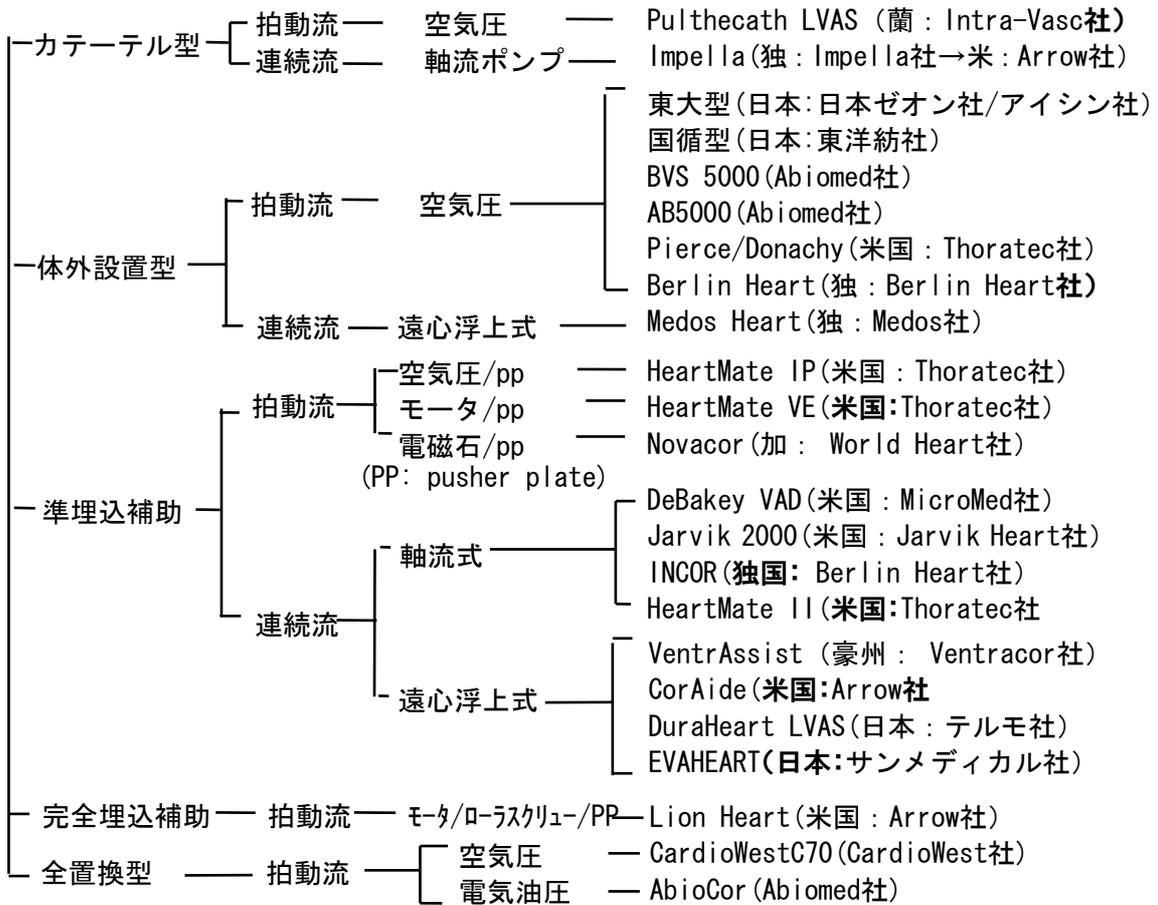


補助人工心臓 (VAS)



全置換人工心臓 (TAH)

### 3.2 人工心臓の分類



## 4. 人工心臓の技術動向

### 4.1 はじめに

欧米では、年間 4,000 例弱の心臓移植が行われているが、ドナー数は減少傾向を示し、人の死に頼らない重症心不全の治療法の開発が進められてきた。その一つに人工心臓があり、米国では、1964 年から国家プロジェクトとして研究開発が進められ、人工心臓は心臓移植を支える重要な役割を果たし、最近では、心臓移植の対象となれない患者において、最終治療 (Destination Therapy, DT) が行われるようになった。我が国では 1999 年に心臓移植は再開されたが、ドナー不足は欧米以上に深刻な問題であり、現在 (平成 18 年 3 月 26 日) までに 30 例 (年平均 3 ~ 4 例) の心臓移植が行われたに過ぎない。30 例の内 21 例 (70%) は VAS からのブリッジである。現在、移植登録している患者数は約 80 名で、年増加率は約 30 名と推測されている。移植を受けた患者の平均待機日数は 550 日と欧米の平均 120 日に比べて著しく長く、如何にドナー問題は深刻であるかが良く分かる。また、2001 年から 2003 年にかけて 6 名を対象に行われた埋め込み式 HeartMate-I VE (Vented Electric, Thoratec Corp, USA) 補助人工心臓 (Ventricular Assist Device, VAS) の臨床試験においても、待機日数 2 年を超えても移植は行われていない。人の死を前提にする移植医療は、日本人の生活習慣、文化には定着しにくいのではないかと考えられる。何時でも、何処でも、誰でも、どの患者にも適用可能な医療の開発が望まれる。

我が国において VAS から移植にブリッジした 21 人の患者の内、大半は体外設置型東洋紡社製 VAS から、残りは欧米の体内埋め込み式 VAS からであった。体内式 VAS の内訳は、米国製の Novacor、HeartMate-I であった。体外設置型 VAS を装着した患者は、管が皮膚を貫通する部位からの感染の危険性などの理由で病院内に待機していたが、Novacor や HeartMate-I を植え込んだ患者は、自宅での待機が認められた。両システムにおける患者の Quality of Life (QOL) の違いが感じられる。1968 年から約 30 年間心臓移植がストップしていた事実は、我が国における人工心臓の開発を遅らせ、外国の製品に頼らざるを得ない状況に追いやったと考えられる。しかし、欧米の製品は日本人には大きすぎ (体表面積 > 1.5 m<sup>2</sup>)、コストも 1 セット 1,400 万円と、誰もが頼れる医療ではない。小型、低コストで埋め込み式臨床用人工心臓の開発は 1995 年ごろより国策として推し進められてきたが、最近、過去 10 年間の集中的な努力がやっと実りつつある。国産の埋め込み式ロータリー血液ポンプの臨床応用が始まった。

### 4.2 人工心臓開発の世界的な歴史的変遷

我が国における人工心臓の研究開発は 1960 年代初めに開始されたが、臨床応用が行われたのは 1980 年代初めである。米国では、1957 年に人工心臓の研究が始まり、1968 年には既に臨床応用が行われており、研究から臨床応用までの迅速な展開が伺える。人工心臓は、1960 年代後半から始まった心臓移植を支える循環補助デバイスとして重要な地位を確保し、目覚ましい進歩を遂げる結果

となった。1997 年まで心臓移植という受け皿が無かった我が国では、人工心臓は研究のための研究として根ざした感じがする。しかし、1960-1970 年代の高度成長、生活の欧米化に伴い我が国においても心血管系疾患が増加し、1980 年代初めには開心術後体外循環から離脱不可能な心原性ショック患者において、体外設置型人工心臓が使用されるようになった。国立循環器病センター・東洋紡績社製や、東京大学・アイシン精機・日本ゼオン社製の空気駆動 VAS がそれらである。両社のポンプは 1990 年には製造承認が、1990 年には保険収載が認められた。

1980 年代後半から 1990 年代初めには、欧米に移植を求め渡航する患者も年々増加してきた。1990 年代には、東洋紡社製及び日本ゼオン社製 VAS が長期循環補助に用いられるようになったが、移植という受け皿が無かった当時、渡航移植が唯一の生存への道であった。1992 年には、拡張型心筋症のため東洋紡社製の VAS で延命していた患者が米国テキサスハートセンターに移植渡航した。その頃、米国では、VAS を植え込んだ患者が移植までの待機中、自宅療養が可能となりつつあった。人工心臓を埋め込み、病院内を自由に動き回る患者と体外設置型人工心臓を装着し、病室に隔離された患者を見た人は誰でも、医療の違いを痛感したに違いない。筆者は当時テキサスハートセンターの隣のペーラー医科大学で研究に従事していたが、両患者を目の前にして埋め込み型人工心臓の有効性に感銘した。厚生省から見学に来られた方を案内し人工心臓を植え込んだ患者さんと面談した時、「日本でもこのような患者さんを一日も早く出せるようにしたいものだ。」と感激されていた。

結局、東洋紡社製の VAS を装着し移植渡航した患者は 112 日間病院内で待機後、無事移植を受け帰国することになった。体外設置型の大きな駆動装置の運搬、渡航に際して莫大な費用を要した事実などが加算し、日本国内での心臓移植再開への要望が更に強くなった。同時に、1995 年頃から、米国で臨床使用が広がりつつあった Novacor や HeartMate-I の埋め込み式 VAS の輸入が進められるようになった。1996 年には、東京女子医科大学で Novacor VAS を植え込んだ患者が、国内で初めて退院し、米国へ移植渡航する事実が報告された。体外設置型と比較して、患者の搬送は簡便であったことは間違いないのであるが、高額な輸入製品（1 個 1,400 万円）、渡航・入院・移植費用等莫大な経費を要した。誰もが追求できる医療ではない。

1990 年頃から米国では、人工心臓計画の見直しが行われていたが、人工心臓は臨床のニーズに対応し十分な治療効果があるとの理由で、1995 年には、Innovative Ventricular Assist Program (IVAS、革新的 VAS プログラム)が開始された。このプログラムの目的は、5 年間の耐久性を有する革新的 VAS を開発し、心臓移植へのブリッジ使用は勿論、循環を維持している間に心機能を回復させる治療方法の開発も目指しており、6 つの案が採択された。6 つの内の 3 つまでが人工弁を要せず、小型化、低価格化が可能な連続流ポンプ (Jarvik2000、HeartMate-II、CorAide)、残り 3 つが拍動流、骨格筋ポンプと心筋収縮補助装置であった。同じ頃我が国でも、国策としての人工心臓計画 (経済産業省 NEDO、科学技術庁、厚生労働省)が立ち上がった。1997 年には脳死法案が認められ、いよいよ心臓移植が再開されることになった。第一例は、1999 年に行われ、患者は 4 ヶ月間の Novacor VAS による循環補助からのブリッジであった。

米国の IVAS 開発プロジェクトは 2000 年前後から、心臓移植へのブリッジを前提に積極的な臨床

応用が開始された。拍動型と比較して、小型で、人工弁を要せず、外科的な処置が容易であるなどの利点はあるが、連続流が生体に及ぼす影響に関しては結論に達していない。連続流の臨床応用と平行して、年齢制限などの理由で心臓移植の対象となれない患者において、拍動型埋め込み式 VAS による生存効果を従来の薬物治療と無作為的に比較する研究が 1999 年に開始された。これは、REMATCH study と呼ばれ、HeartMate-I VE を植え込んだ患者の 2 年生存率が 23%であったのに比較して薬物治療のみによる生存率は約 8%であったことが報告され、VAS の効果が認められ、HeartMate-I VE の DT 使用、2003 年 11 月には DT の保険収載（1セット 6 万ドル）も認められる結果となった。

米国 IVAS プロジェクトと同時に出発した我が国の NEDO プロジェクトのテルモ社磁気浮上遠心血液ポンプ DuraHeart は、2000 年に米国において現地生産に、2004 年には欧州で臨床応用に入った。2006 年 3 月 26 日現在、20 例の臨床試験を終了し欧州における販売承認である CE-Mark の認可待ちの状況であり、米国そして日本への上陸も間近である。移植へのブリッジ使用を目的とした体内埋め込み型アイシンコスモス研究所・国立循環器病センターの全置換型人工心臓と Miwatec 社/Baylor 医科大学の両心バイパスシステムは、プロジェクト終了後の 2005 年 4 月から臨床応用が検討されることになっている。一方、科学技術事業団の支援で開発したサンメディカル社製 EVAHEART は 2005 年 5 月から我が国において 3 例 6 ヶ月間のパイロット臨床試験を開始し、安全性・有効性が立証された。2006 年 4 月から 20 例のピボタル臨床試験が大阪大学、国立循環器病センター、埼玉医科大学と東京女子医科大学で開始される予定である。厚生労働省支援のプロジェクトは東京大学・東北大学・北海道大学・九州大学などの連合で開発が進められているが、実験段階である。これらの他にも、日本各地の大学、病院、研究所、企業で拍動流、連続流、VAS、全置換型人工心臓の要素技術からシステム開発に至る研究開発が進められている（図 1）。

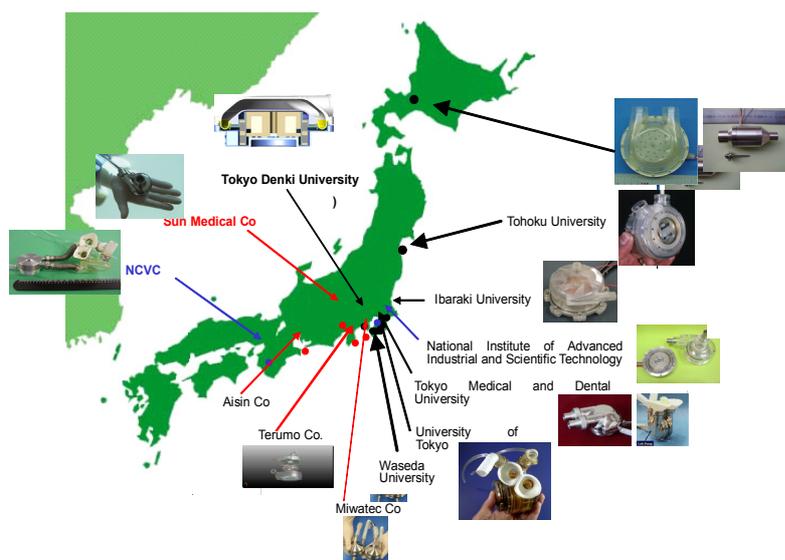


図 1：我が国における人工心臓研究開発のサイトマップ

VAS プロジェクトと並行して、米国では、2000 年の臨床応用を目的に、VAS の技術を応用して 1988 年に全置換型人工心臓の開発事業が開始された。最初 4 つのグループに研究費が支給されたが、1992 年から始まった Phased Readiness プログラムの第一期では、電気機械式、電気流体駆動（低圧）と電気流体駆動（高圧）の 3 つに、1996 年からの第二期では、電気機械駆動と電気流体駆動（低圧）の 2 つに絞られ、2001 年 7 月から、完全埋め込み式電気流体駆動（低圧）AbioCor 全置換型人工心臓が臨床試験に入った。心臓移植から除外され、余命 30 日を予測された末期重症心不全患者を対象とするもので、60 日間の延命が確認された時点で成功とみなされた。この臨床試験は、経皮伝送装置を用い植え込まれた全置換型人工心臓を駆動するもので、現在までに 14 人の患者に植え込まれ、最高生存日数は 2 年近い成績を収めており、心臓移植に代わる完全循環維持法として期待が寄せられているものである。2005 年からは、第二世代システムとして、置換体積を 30%減少させ、第一世代の active fill 機構の電気流体駆動に代わって passive fill 機構の電気機械駆動システムを用いて臨床試験が継続される。

#### 4.3 我が国における臨床用デバイス

我が国における重症心不全の治療法としては、短期循環補助の場合、体外設置型の空気駆動 VAS が使用され、慢性疾患の場合は、体外設置型あるいは埋め込み式 Novacor または HeartMate-I VE VAS が移植へのブリッジとして使用されるが、VAS による DT はまだ認められていない。臨床使用そして保険収載が認めら得ているのは拍動流ポンプ（東洋紡社製、Novacor 社製 VAS）であり、2005 年から治験が開始されたのが連続流ポンプである。

##### (1) 拍動流 VAS

政府の認可を得ているデバイスとして、東洋紡社製、日本ゼオン社製及び米国から輸入された Novacor 社製の 3 つがある。国産の VAS は 1980 年初期に臨床応用が開始されてから、製造承認を得た 1990 年そして保険収載が認められた 1994 年ごろまでに、開心術後人工心肺装置から離脱不可能な 219 例の患者に使用され、一時的な循環補助としての地位を確保した。1993 年ごろから慢性疾患を対象に使用され、現在 7 施設（国立循環器病センター、大阪大学、九州大学、埼玉医科大学、東京大学、東京女子医科大学、東北大学）で約 50 名の患者が東洋紡社製 VAS を装着し、心臓移植を待機している状態である。

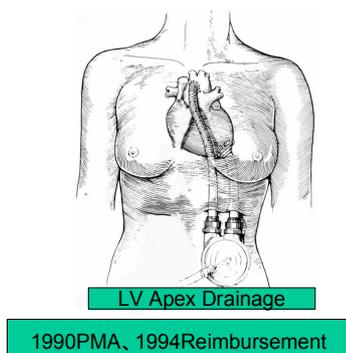


図 2 (a) : 東洋紡社製 VAS 装着図



図 2 (b) : 東洋紡社製 VAS と流入・流出力ニューレ

図2は、東洋紡社製血液ポンプの装着図と流入・流出カニューレを示す。血液ポンプは一回拍出量 70cc で半球状の空気駆動方式で、血液接触面はセグメント化ポリウレタンでコーティングされている。血液ポンプは左室心尖部脱血、上行大動脈送血、ポンプは体外に固定し、駆動装置に直結される仕組みである。日本ゼオン・アイシン装置も体外設置型、空気駆動サック型血液ポンプで、一回拍出量は 40cc である。

埋め込み式 VAS である Novacor と HeartMate-I VE (図3, 4)の内、Novacor は、1995 年から 1999 年に臨床治験を終了し、2001 年に製造承認が、そして 2003 年には保険収載 (1 個 1,400 万円) が認められた。Novacor は電磁石の力でサックを加圧し血液を押し出し、HeartMate-I VE は、モータの回転力をフェースカムの直線運動力に変換し、ダイヤフラムを加圧して血液を拍出する仕組みである。両ポンプ共、流入・流出ポートに生体弁を用い、拍動流を作成している。Novacor は、

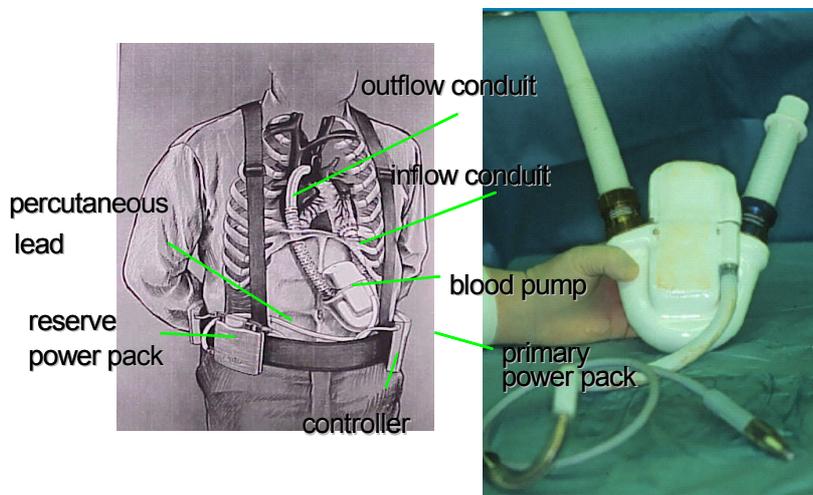


図3 : Novacor VAS

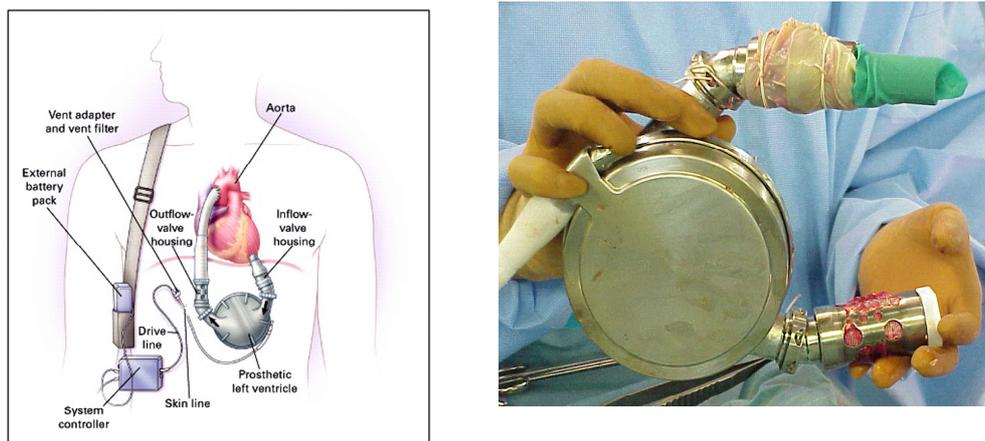


図4 : HeartMate-1 VE VAS

心臓移植を前提に大阪大学と国立循環器病センターでその使用が認められている。後者の HeartMate-I VE は 2003 年に臨床治験を終了し、現在政府の認可を待っている状況である。両ポンプは、欧米において移植へのブリッジ使用(Bridge to Transplantation, BTT)、移植の対象となれ

ない患者において最終治療 DT などにおいて、5,000 人以上の患者に使用され好成績を収めているが、サイズ、コストや許認可の問題で、我が国においては幅広い臨床応用に至っていない。特に、埋め込み条件として、体表面積 1.5 m<sup>2</sup>以上を要し、女性や小児や小柄なアジア諸国の患者への埋め込みは困難である。東京医科歯科大学では、平均体重 50–60Kg の患者に埋め込み可能な電気機械駆動 VAS、全置換型人工心臓の開発を進めている。図 5 は Novacor、HeartMate-I VE、AbioCor と比較したサイズを示す。現在 13 ヶ月の耐久試験、短期慢性動物実験を終了し、臨床応用を前提とした長期動物実験の準備を進めている。

## (2) 連続流 VAS

連続流人工心臓は、拍動流ポンプと比較して、1) 小型軽量、2) 構造が簡単、3) 人工弁不要、4) 高効率、5) 長期耐久性、6) 優れた抗血栓性や耐感染性などの利点を有する。しかし、連続流又は低拍動流が生体に及ぼす影響に関しては、結論に達していない。

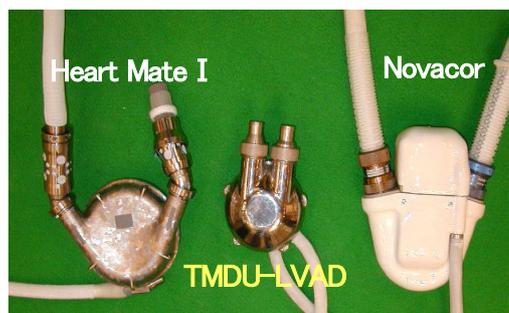
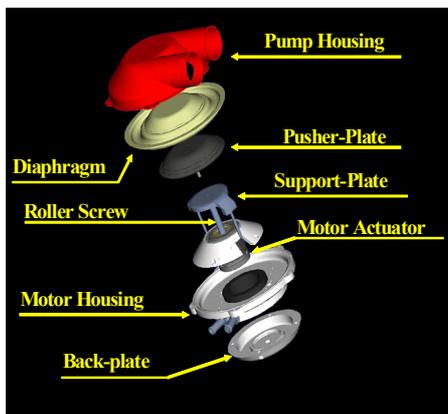


図 5：東京医科歯科大学で開発中の小型、埋め込み式、電気機械駆動拍動流 TAH（上）と VAS（下）。上図は手前が同 TAH で、後方が AbioCor（TAH）である。

我が国において最先端のデバイスは、テルモ社の DuraHeart とサンメディカル社の EVAHEART であり、前者は磁気浮上、完全非接触式遠心血液ポンプ、後者はパージ機構により回転子の軸受部を冷却還流するシステムである。両ポンプは、体表面積が 1.1 m<sup>2</sup>の患者にも埋め込み可能なサイズに

小型化されている。3つ目のシステムは、Miwatec 社と米国 Baylor 医科大学が共同で開発した遠心血液ポンプ式両心バイパスシステムである。この他に、完全非接触式軸流血液ポンプも茨城大学や北海道大学で研究開発されているが、実験段階である。ここでは、DuraHeart, EVAHEART, Miwatec/Baylor システムを取り上げて説明する。

## 2a) テルモ社 DuraHeart

図 6 は、置換体積 180cc、重量 540 g、外径 72mm、高さ 45mm と小型化された連続流磁気浮上式遠心血液ポンプ DuraHeart を示す。このポンプは、軸方向の磁気結合でインペラーを駆動し、回転インペラーは軸方向の磁気軸受で完全非接触に制御される。毎分回転数 1,200 から 2,600 において 2 から 10 L/min の流量が提供でき、モータ電流を基にセンサレス流量計測も可能である。外部コンソールはデバイスや患者の情報を連続的に提供できる仕組みである。



図 6 : テルモ社 DuraHeart

1995 年から 1999 年の NEDO プロジェクトの第一期開発期間において、初期モデルを用い、動物実験で最長 864 日の生存を達成した。1999 年から、テルモは米国に出向し、1999 年から 2001 年は英国オックスフォード大学で慢性動物実験、2001 年から 2002 年は、要素技術の信頼性、安全性、性能試験、血液適合性試験、磁気軸受回転子安定性試験等を重ねた後、米国ユタ大学で、30, 60, 90 日間の前臨床試験を行い、ポンプユニットの血液適合性を確認した。摂氏 37 度の生理食塩水中で行ったシステム信頼性試験では、部品の破損、磨耗耐久性、製造工程による問題点等を確認した。DuraHeart の臨床試験は、2004 年 1 月から欧州の 4 つのセンター (Berlin, Bad Oeynhausen, Paris, Wien) を中心に、薬物治療には反応を示さない NYHA クラス IV の心不全患者を対象に、システムの安全性、有効性の評価を行うことを目標に開始された。現在までに計 22 人の患者に埋め込み、最長循環補助期間は 495 日であり、欧州における販売許可である CE-Mark の認可待ちの状態である。

## 2b) サンメディカル技術研究所 EVAHEART

EVAHEART システムは、埋め込み用の遠心血液ポンプユニットと外部環流システムの 2 点で構成されている (図 7)。ポンプユニット部のインペラーは磁気結合従動部に直結しており、インペラー軸受部 cool-seal は外部還流装置から循環される生理食塩水で冷却、洗浄されることにより、血栓形成を防止、長期耐久性を維持する構造である。ポンプユニットの制御装置やセンサは全て体外の還流制御装置内に組み込むことで植え込んだ血液ポンプの信頼性を確保するように構成されている。全てのシステムは、電気安全規格を満足し、内臓型のリチウムイオン電池で約 11 時間の連続駆動が可能である。AC 電源や自動車の電源によっても駆動可能なように設計されている。

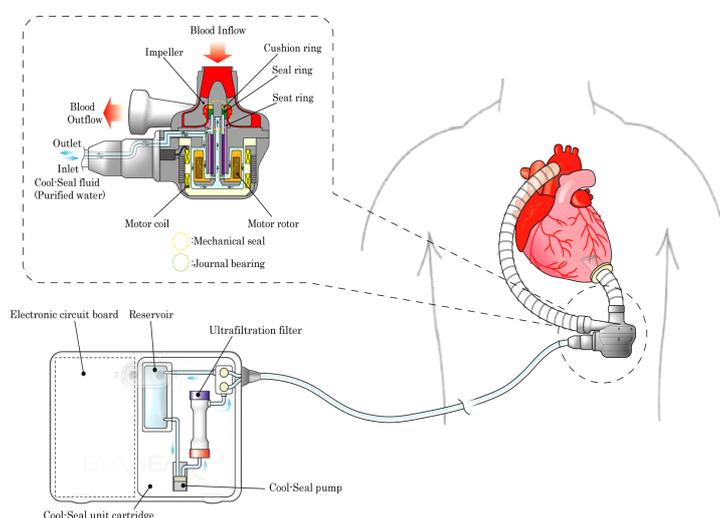
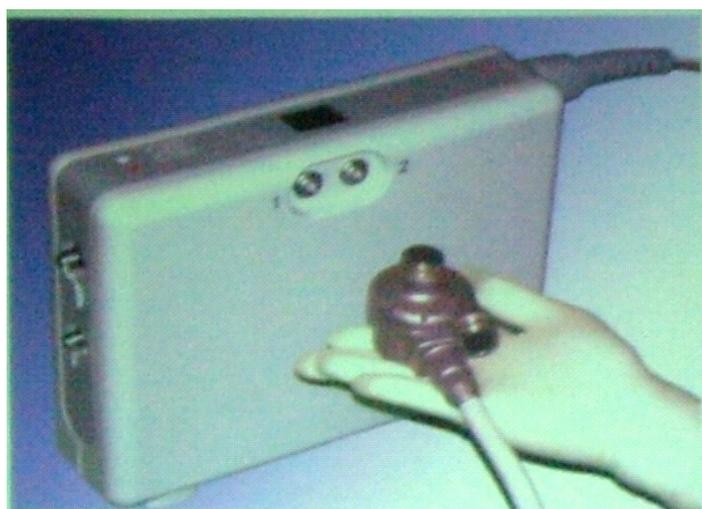


図 7 : サンメディカル技術研究所 連続流 VAS EVAHEART

耐久性試験は、世界で初めて模擬心臓を用い、生体内環境を模擬した環境下で 1 年間行い、18 ユニットが故障無く駆動し、1 年間の信頼性は約 85% であること、メカニカルシール部の磨耗率は 6 ヶ月 21 ミクロン、シールの寿命は約 25 年であることが証明された。ポンプユニットは生体内で

安定した性能を示すチタンで作成されており、更に、血液接触面は血液適合性に優れたメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine, MPC)でコーティングされている。MPCは、生体膜の構造に似たリン脂質からなり、血管内皮細胞の機能をも模倣し、長期安定した抗血栓性を示すことが報告されている。

血液は、左心心尖部より脱血、PTFE人工血管を介して上行大動脈に送血される。慢性動物実験は、米国ピッツバーグ大学とルイヴィル大学で60頭の仔牛で行ってきたが、MPCポリマーの優れた抗血栓性を信頼して抗凝固剤を使用せず進めた。血液ポンプと心臓や大血管を繋ぐ流入・流出コネクターとしてサンメディカル社オリジナルのゼロギャップ流入コネクターを開発し、血栓形成を防ぐことに成功した結果、最長222日の生存が可能になった。また、皮膚を貫通する管と組織との親和性、組織の成長を推進させるために、キトサンコーティングを施すと同時に特別なケーブルホルダーを開発し体動による貫通部へのストレスを緩和し、感染等の発生を防止する工夫を施し、全身的及び局所的な感染を防ぐことができた。

我が国における臨床治験は2005年4月から開始された2施設における3例のパイロット研究において安全性・有効性が承認され、2006年4月から4施設において、20例のピポタル臨床試験が行われる予定である。第一段階の目標は、1)末期重症心不全患者を移植にブリッジすること、又は2)6ヶ月の循環補助において現在臨床応用されているデバイスと比較して、有効性、優位性または非劣勢を証明することである。続いて、米国におけるパイロット試験は、5名での安全性の確認後、6~10施設100~300名の患者において、BTT又はDTとしてのデバイスの評価を行うことを目指している。

## 2c) Miwatec/Baylor 両心バイパスシステム

ポンプシステムは、1995年~1999年の5年間、京セラ(株)とBaylor医科大学の共同で開発を進めたが、2000年からは、Miwatec(株)、ソフトロニックス(株)が血液ポンプと駆動制御装置を開発し、北海道東海大学が経皮伝送装置、富士システム(株)が流入・流出カニューレの開発、Baylor医科大学がシステム評価を行う構成である。回転インペラーは上下のピボットベアリングで支持され(図8)、磁気結合を用いモータの回転力をインペラーに誘導し、遠心力で血液を送り出す仕組みである。アクチュエーターを含めたポンプの置換体積は150cc、重量は420gと小型化されており、毎分回転数2400、使用電力6.5ワットで、9L/minの流量補助が可能である。セラミック・ポリエチレンを用いたピボットベアリング部の耐久性は、加速実験の結果、右心補助ポンプとして約10年、左心補助ポンプとして約8年の寿命が証明された。

慢性動物実験は、現在までに11頭の仔牛で行った結果、生存成績は平均59日(22~90日)であった。3ヶ月間の埋め込み実験において左右血液ポンプの平均流量は、それぞれ4.9、4.7L/minで、ポンプ内に血栓は認めず、遊離ヘモグロビン量は、平均 $4.7 \pm 1.8$  mg/dlと低い値を示した。

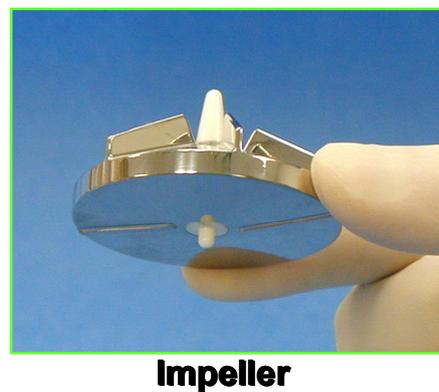
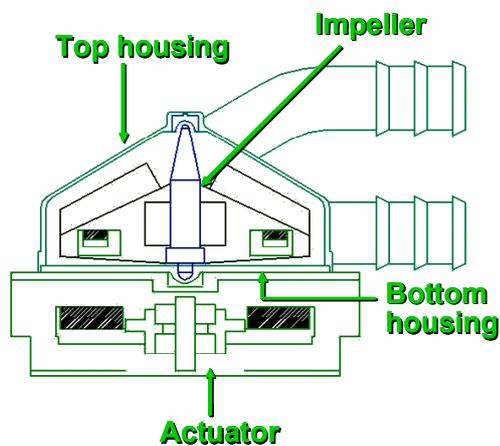


図 8 : Miwatec/Baylor ピボットベアリング遠心血液ポンプを用いた両心バイパスシステム（上）、血液ポンプの構造図（左上）とインペラー（右上）

臨床応用は、図 9 に示すように、体外設置型、ケーブル式と完全埋め込み型の 3 つのタイプが検討されている。体外設置型は、全ての部品は体外に置き、流入・流出カニューレを介して、心臓と大血管に接続する仕組みであり、開心術後の補助、BTT、ECMO、PCPS を含む短期使用を目指す。ケーブル式は、経皮ケーブルを用いて、体内に植え込んだポンプとアクチュエーターにエネルギーを伝送し、ECMO や PCPS を除く開心術後の補助や BTT への応用に適する。完全埋め込み式は、電源以外の全ての部品を体内に植え込むもので、BTT または DT への応用を考えている。血液ポンプは単心または両心補助としての組み合わせが可能であり、欧米及び我が国において臨床チームを結成し、臨床治験に向けて整備を進めている。

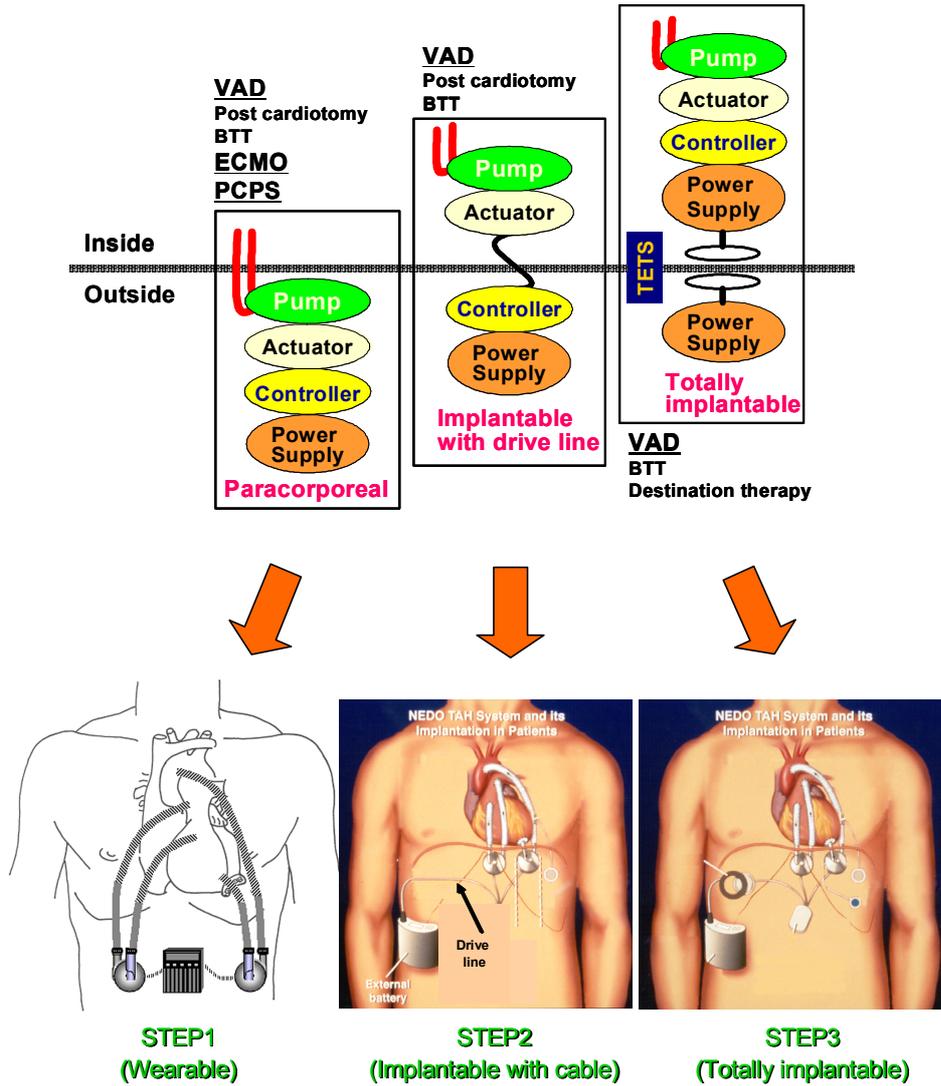


図 9 : Miwatec/Baylor 両心バイパスシステムの臨床応用構想図

#### 4.4 今後の課題

我が国では、1968年から約30年間心臓移植が行われていなかった経緯もあり、人工心臓を含む治療機器の産業化は、欧米に約10年の遅れをとり、輸入超過の現状である。デバイス許認可に関して、政府の方針、助成金の使用方法など、改善を要する課題は少なくない。ここでは、今後の課題について、a) デバイスの選択、b) 単心、両心補助又は置換、c) BTT、DT 又は BTR、d) 機器医療と再生医療、e) デバイスの許認可と医療機器産業について言及する。

##### a) デバイスの選択：拍動流 VS. 連続流

1970年代後半から1980年代初めにクリーブランドクリニックで行われた心室細動下での連続流

による両心バイパス実験は、生体は完全に拍動の無い状態でも十分な圧と流量が確保されれば生存できることが実証された。非拍動流でも酸素消費は拍動流と比較して変わらなかった事や毛細血管での循環が完全に非拍動流である事実は、末梢循環の観点から脈動は必要ないのではないかという意見もある。それ以降の研究においても同様の結果が報告されており、連続流への期待は増している。このような流れに対して、心臓は自己血流を弛緩期に受けるため、弛緩期に高い圧が維持できる拍動流ポンプや大動脈内バルーンポンプなどは冠動脈還流を良くし、心機能回復にとっては利点があることや、拍動成分に含まれた余分のエネルギーが末梢臓器不全の回復に貢献するという意見もある。近年の研究では、連続流を用いた長期補助実験で、大動脈壁が薄くなる現象も報告されているが、最終的な結論は今後の臨床研究からの報告に寄せられている。

連続流ポンプを通る血流は、心臓の拍動の影響を受け小さいながらも拍動成分を有する。特に、左室心尖部から脱血し大動脈に送血する場合、心室の収縮・弛緩により、ポンプ前後のヘッド圧が変わりその結果、流量の変動が発生し、動脈圧に反映される。また、心臓の拍動に同期させて回転数を変動させることや、大動脈内バルーンポンプを併用することで、拍動成分を増すことが可能である。このような論理に基づき、連続流ポンプによる循環補助は低脈圧循環であって完全に非拍動流ではないことを頭に入れておく必要がある。しかし、末期重症心不全患者において、自己心が完全に大動脈弁を介して拍出できないような状況下、低脈圧循環は臨床医学的にどのような結果を生み出すのか、どのような患者選択・除外基準を作成する必要があるのだろうか、議論は絶えない。米国や欧州においては、2000年初期から連続流軸流ポンプが積極的に臨床応用されるようになり、今日までに最長約6年間、低脈圧下で生存している患者も存在する（Jarvik2000）。最近、我が国で開発されたDuraHeartや流体軸受を有するクリーブランドクリニックのCorAideや豪州ヴェントラコア社のVentrAssistの遠心血液ポンプも臨床応用に入った。今日までに連続流ポンプで循環補助を行った患者は移植に成功しており、また心機能の回復も報告されている。以上の事実は、末期重症心不全患者の治療に連続流ポンプを使用するための十分なエビデンスとはいえないのだろうか？我が国でも、EVAHEARTの臨床治験が始まり、安全性・有効性が立証され、2名の患者は退院し自宅待機の状態になった。3例目の患者は病院内で待機しているが、経過も良好であり、自宅待機が許されるのも間近である。我が国では、症例数が希少であるため大型の臨床試験は困難であるが、REMATCH研究のように連続流と拍動流による1年、2年生存率を無作為的に比較することで、臨床医学的な結論を求める必要はないのだろうか？現在、米国では、第2世代人工心臓であるHeartMate-II（回転インペラーを血液内に浸された軸受けで支持する）を用い、REMATCH研究との比較試験も進行している。しかし、そのような臨床研究が患者の生きる権利などを考える時、倫理的に許されることであるかどうかについては疑問である。無作為的な比較研究の結果、連続流デバイスの患者の選択・除外基準、患者の管理方法特に抗凝固療法、耐感染療法、制御方法などに関する知見が得られ、将来的な方向性が得られるものではないかと考える。患者の生きるための権利を保障し最高の医療を提供するのが、医療に従事する者そして国の使命ではないかと考える。

## b) 単心、両心補助、又は全置換

重症心不全患者の内、約 20–25%は両心不全を伴うと言われており、両心バイパスや全置換型人工心臓はそのような患者のために必要である。しかし、心機能の回復が望まれる場合、全置換型よりも両心補助システムが適している。心臓の摘出、全置換型人工心臓の埋め込みは、心室内で起こる血栓形成などを防ぐために有効であるが、心臓を摘出した場合、その回復は望めず、移植に頼るかデバイスによる DT 以外に望みはない。空気駆動式の CardioWest や完全体内埋め込み式の AbioCor は心臓移植へのブリッジ、そして DT においてその有効性を示しているが、全置換型の場合、患者の生命は人工心臓の性能に全面的に依存しており、長期安全性、有効性の確認は必須である。AbioCor の成績は、余命 30 日を宣告された患者において、最長 2 年に近い High Quality の生活を提供したといわれているが、血液接触面で起こる血栓形成や感染は最終的には患者を死に追いやった原因であり、今後の改善を要する課題である。また、制御の面でも生体心に少しでも近い循環動態の維持が望まれる。

埋め込み式 Novacor や HeartMate-I 同様に、AbioCor もアジア系人種にはやはり大き過ぎ、もっと小型化されたデバイスは今後必要である。国内でも、NEDO プロジェクトの一つである Aisin/NCVC の電気流体駆動型、東京大学の undulation 型と東京医科歯科大学の電気機械駆動型システムの開発が進行している。深刻なドナー問題を考える場合、全置換型人工心臓は心臓移植に代わる理想的な代替医療であり、今後の科学技術の進歩と共に大いなる発展を期待するところである。

重症心不全患者の内、75 から 80%の患者は、主に左心不全を起こすため、一個の心室補助ポンプにより循環動態の改善、心機能の回復が期待できる。小型、完全埋め込み式、耐久性に富み、抗血栓機能を有するデバイスによる DT や薬物治療、細胞・組織移植や遺伝子治療との融合医療により、心機能の回復、病因の解明が可能になると考える。心不全患者の治療のニーズに対応するためには、拍動流や連続流を含む多彩なデバイス開発、そしてそれらを用いた治療において、心不全メカニズムの解明を通して新しい治療体系を確立できるものである。デバイスの観点から、抗血栓性の改善、生体活性化材料の開発、耐久性の向上や制御方法の確立が次世代型デバイスに求められる課題である。

## c) BTT、DT、又は BTR

我が国において心臓移植までの待機日数は 500 日を越えており、人の死にたよる移植医療は日本人の風習、文化に適していないのではないかと想像する。欧米においては、移植の対象とならない患者において、人工心臓による DT が開始された。米国政府は、DT のためのデバイスの製造承認、そして保険収載を認めた。REMATCH study の結果（心臓移植 2 年生存率 80%、人工心臓 2 年生存率 28%）は心臓移植と比較するとまだまだ十分な成績とは言えないが、デバイスの改良、術後管理の改善等で生存率は向上している。我が国における BTT 患者における 2 年生存率は米国の REMATCH 以上の成績を収めている事実から判断して、深刻なドナー不足の問題を抱える我が国において、人工心臓による DT は認められるべき治療手段ではないかと考える。BTT や DT 以外にも、末期重症心

不全患者の QOL 改善を目標に、積極的に新しいデバイスの臨床応用を照会そして受け入れる体制を作っていくべきではないだろうか？その一つの方法が Bridge to Recovery (BTR)であり、DT を施行する課程において、薬物治療や細胞・組織移植、遺伝子治療やアフェレーシスなどの先端的な治療を行い、心臓や他の臓器の積極的な回復を促進させることである。心臓が回復すればデバイスは除去し、ドナーが出れば移植を行うかデバイスに依存した DT を続けることも可能な手段となる。この目的を達成するためには、埋め込み式、安全、長期耐久性を有し、信頼性に富んだ補助または全置換型人工心臓の開発は絶対必要である。

#### d) 機器医療と再生医療

最近、胚芽性細胞 (ES) を培養・分化させ、細胞・組織を培養し、移植する組織工学や再生医療の研究が脚光を浴びているが、細胞培養・分化誘導には時間を要し、緊急時には対応不可能であり、未使用時には廃棄しなくてはならないという問題を抱えている。また、倫理面で解決を要する課題も多い。人工心臓を用いた機器医療と融合することで、効果的な治療が可能になる。VAS で臓器循環を維持しておき、培養した筋芽細胞や心筋シートを移植したり、血管増殖因子を導入することにより心機能を修復する融合医療は既に研究されている。このような融合医療を実現するためにも安全・有効な VAS の開発は必要である。VAS 医療が存在して、融合医療も可能になる。

人工臓器の開発には、人工素材のみを基盤とする人工臓器、人工物と生体細胞や組織とを組み合わせたハイブリッド型人工臓器、生体材料のみによるバイオ人工臓器の考えがある。現在の機器医療は、人工物を素材として何らかの表面修飾を施すことで生体適合性を得ている。ハイブリッド型人工臓器は、例えば、人工膵臓では、動物の  $\beta$  細胞を高分子膜に包含することで、免疫反応を抑えたり、ハイブリッド肝臓では、人工膜で肝細胞を剥離し、血液を循環させ血液浄化作用を得たりする試みがある。人工心臓では、血液接触面に血管内皮細胞を播種し、自己組織化することで血液適合性の向上を図る研究も進められている。最近、政府の重点研究領域の一つであるナノテクノロジーの人工臓器への応用でも奨励されているが、ナノ構造を有する材料、分子修飾による血液適合性の改善、生体活性化材料の開発による生体の ageing プロセスに追随し、人工物を使用し、“生命を有する素材としてのバイオニック材料を基盤とした先端的人工臓器”の実現も夢ではなさそうだ。更には、未分化の細胞を培養・分化・誘導することで、将来的には夫々の臓器を創り出すことも可能になるであろう。

科学技術の進歩、多分野の共同研究、倫理面での調整などにより、医療そして QOL の向上に期待したい。現実のニーズへの対応が、将来への夢の架け橋となることを忘れてはならない。

#### e) デバイスの許認可と医療機器産業

次世代型デバイスの臨床応用が始まり、新しい時代が幕を開けようとしている。新しいデバイスの迅速な開発及び審査により先端的治療機器の臨床への早期導入、デバイスの選択、患者の選択そして術後の患者管理などを合理的に施行する体制を整備することにより患者の QOL 向上を目指し

た先端医療の実現そして医療機器産業の発展が期待できる。

革新的デバイスの研究と開発は、科学者、工学者そして臨床医の間にスムーズでより良き連携を基盤として推進すべきである。我が国においては、医療機器産業を発展させるためにもっと積極的な企業の参入が必要であるが、治療用デバイスに関しては、短期的な利益は不可能であり、長期的な展望・投資が必要となる。また、デバイスの市場は国内だけでなく、広く世界に、特に、アジア太平洋地域を目指すべきである。このアジア太平洋地域におけるニーズは、医療機器企業の新たな参入を促進するものとなろう。人口 30 億という人的資源は、安価で信頼性に富んだデバイスの開発を求めていることは間違いない。

新しい次世代型デバイスの開発、審査及び医療経済のためのガイドラインが、新しい企業の参入、迅速な開発及び審査に繋がる。また、国産のデバイスが国際的な競争において生き残っていくためには、その開発・審査過程が迅速であると同時に、国際許認可制度や患者のデータベースの国際協調・共有を確立すべきである。新しいテクノロジーや許認可制度に精通した人材の育成も今後重要である。従って、今回の開発・審査のためのガイドライン策定は、次世代型医療機器の迅速な開発・審査における雛形として、医療機器産業の活性化に繋がることを期待する。

## 参考文献

1. Takatani S, Matsuda H, Hanatani A, Nojiri C, Yamazaki K, Motomura T, Yamane T, Mechanical circulatory support devices (NGSD) in Japan: Current status and future directions. *J Artif Organs* 8(1):13-27, 2005.
2. Japan Organ Transplant Network. Newsletter 7, 2003.
3. Omoto R, Kyo S, Nishimura M, Matsuda H, Matsumiya G, Kitamura S, Nakatani T, Takamoto S, Ono M, Tabayashi K, Yozu R. Japanese multicenter clinical evaluation of the HeartMate VE left ventricular assist system. *J Artif Organs* 8(1):34-40, 2005
4. Rose EA, Annetine CG, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *The New Eng J Med* 345(20):1435-1443, 2001
5. Takano H, Nakatani T. Ventricular assist systems: experience in Japan with TOYOBO pump and ZEON pump. *Ann Thorac Surg.* 61(1):317-22, 1996 Jan.
6. Nojiir C, Kijima T, Maekawa J, Horiuchi K, Kido T, Sugiyama T, Mori T, Sugiura N, Asada T, Uemura W, Ozaki T, Suzuki M, Akamatsu T, Westaby S, Katsumata T, Saito S. Development status of Terumo implantable left ventricular assist system (T-ILVAS). *J Artif Organs* 25:411-413, 2001.
7. Motomura T, Watanabe K, Asai T, Ito S, Sumikura H, Ichihashi F, Shinohara T, Taylor D, Yamane T, Kodama T, Glueck J, Nose Y. Hydraulic suspension gyro pump: A new generation gyro pump. *ASAIO J* 49(2):177, 2003.
8. Yamazaki K, Kihara S, Akimoto T, Tagusari O, Kawai A, Umezu M, Tomioka J, Kormos RL, Griffith BP, Kurosawa H. EVAHEART: an implantable centrifugal blood pump for long-term circulatory support. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 50(11):461-5, 2002 Nov.
9. Takatani S, Sakamoto T. Mechanical circulatory support devices for bridge to heart transplantation, bridge to recovery, or destination therapy. *J Artif Organs* 3:75, 2000.
10. Okada Y, Masuzawa T, Matsuda K, Ohmori K, Yamane T, Konishi Y, Fukahori S, Ueno S, Kim SJ. Axial type self-bearing motor for axial flow blood pump. *Artif Organs* 27(10):887-91, 2003 Oct.
11. Golding LR, Jacobs G, Murakami T, Takatani S, Valdes F, Harasaki H, Nose Y. Chronic

nonpulsatile blood flow in an alive, awake animal 34-day survival. *Trans ASAIO* 26:251-254, 1980

12. Undar A. Energy equivalent pressure formula is for precise quantification of different perfusion models (Letter). *Ann Thorac Surg* 76:1777-1778, 2003.
13. Dowling RD, Gray LA Jr, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, Entwistle J, Couper G, Vlahakes GJ, Frazier OH. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127(1):131-41, 2004 Jan.

## 5. ガイドライン検討内容

### 5.1 開発ガイドラインの提案 — AAMI-TIR26 及び ISO 14708 に対応させて

特定の能動埋め込み医療機器（人工心臓）への要求事項

— AAMI-TIR26（5～8章）及び ISO 14708（6章）との整合性を考慮して

#### （1）意図する使用目的と効果示唆

- 1) 個別の機器について標記を記述する。総論としては本体が完全に体内に埋め込まれた、拍動流型あるいは連続流型の補助人工心臓を対象とし、心臓移植ないし回復までのブリッジ使用、あるいは半永久的使用が考慮される数年以上の長期使用に耐えるものを対象とする。なお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、本提案では補足として扱う。

#### （2）人的要因（human factors）

- 1) 車、自動車などの乗り物の振動、転倒による機械的な衝撃、運動に伴う回転などによって機器に不具合を生じないこと。
- 2) 航空機などの気圧の変化、環境の温湿度変化によって機器に不具合を生じないこと。
- 3) 放射線 CT の施行で、機器に不具合を生じないこと。（本件は「医学的処置に起因する変化からの能動埋込医療機器の保護」の項目に記述しても良い）
- 4) 通常のヒトの体位や体動により、機器及び体内接続部に、不具合を生じないこと。
- 5) 埋込医療機器及びドライブライン等がヒト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。
- 6) ポンプ及び駆動装置の騒音及び振動が受忍限界内であること。
- 7) 体外携帯のコントローラが、負担無く持ち運べる大きさ及び重量であること。
- 8) バッテリー交換の操作が簡便であること。
- 9) 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。
- 10) アラーム（緊急時対応）：補助人工心臓をそのままの状態に放置した場合に著しい不具合が患者に及ぶ事態となった場合に、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、処置できる者が到着するまでの安全性を確保すること。
- 11) その他、アラームについては IEC 60601-1-8 の規定に準じる。

#### （3）ポンプ流体性能

- 1) 連続流ポンプ性能について > ISO 5198, Centrifugal, mixed flow and axial flow pumps – Code for hydraulic performance tests – Precision grade に準じる。
- 2) 拍動流ポンプ性能について > ISO 4409, Hydraulic fluid power – Positive displacement pumps, motors and integral transmissions – Determination of steady-state performance に準じ

る。

3) 付帯事項 (数値流体解析と可視化実験): 患者の日常使用状態ばかりでなく、動物や患者で試験できない状態に対する、血液適合性評価やキャビテーション評価などを目的として、数値流体解析または流れ可視化実験を用いて血流パターンの検討を行うことができる。

#### (4) 発熱特性

ISO 14708-1 では、能動埋込医療機器が体内に埋め込まれた状態において、通常運転及び1カ所の故障が発生した状態で、機器の表面温度は体温 (37°C) から温度上昇 2°C以内とされているが、人工心臓においては以下の通りとする。

1) 人工心臓が埋め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。特に埋め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傷害が発生しないこと。

#### (5) 電氣的安全性

埋め込み能動機器、及び医用電気機器の電氣的安全性規格を遵守すること。

- ・ ISO 14708-1, Implants for surgery – Active Implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
- ・ IEC 60601-1, Medical electrical equipment – Part 1: General requirements for safety and essential performance

に準じる。

#### (6) 電磁環境両立性(EMC: emissions & immunity)

機器が受ける障害と与える障害、及びその試験条件に関して定める。

- ・ IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for safety – Collateral standard
- ・ IEC CISPR-11 (ed.3.1): Industrial, scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment – Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement

に準じる。

#### (7) 機器制御

本項目は「リスク分析」の中に記述されていてもよい。

- 1) それぞれの機器で想定した補助流量を安定に維持できること。
- 2) 機器が安全限界に至る前に、機械的ストッパないし電氣的リミッタにより動作範囲を限定できる機構を有すること。

#### (8) 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心臓カフ

- 1) 液流入出コンデュイットは、ISO 7198 (Cardiovascular implants. Tubular vascular prostheses)に従った評価がなされること。

- 2) 液流入出コンデュイット・人工血管・心臓カフは、想定し得る陰圧によって流路に有意な狭窄または閉塞が生じたり空気を吸い込んだりすることがないこと。十分な性能を有することを示すためには、予想される最大陰圧を超えた条件で試験すること。
- 3) 血液ポンプ及び生体の血流路との全ての接合部は、引張力、ねじれ、振動、折れ曲がり、及びシールの維持の特性についての評価がなされること。
- 4) 全ての接続面は、合併症を起こし得る血栓形成に結びつくような流路間隙や段差がないこと。
- 5) 装置内の人工弁は、本ガイドラインの耐久性・信頼性に関する試験の一部として試験され、最終形態の装置を用いて評価されること。ただし人工弁を最終形態の装置で評価できなければ、その弁をシステムとは独立した状態で ISO 5840 (Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses) に従って評価し、その評価の正当性を示すことでもよい。

#### (9) 素材安全性

医療機器の生物学的評価については ISO 10993-1 (JIS T 0993) に規定されており、人工心臓は、血液接触の体内埋め込み機器と分類されている。したがって、この ISO に準拠すると、下記試験項目を行うことが必要とされる。

##### 1) 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

##### 2) 検討すべき補足的評価試験

- ・ 慢性毒性
- ・ 発がん性

3) 既に埋め込み材料として使用実績のある材料あるいは、埋め込み材料としての 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ことが可能である。

#### (10) 生体適合性（主に in vitro 試験）

- ・ 生体適合性評価については ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing に準じる。
- ・ とくに血液適合性評価については ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood に準じる。
- ・ とくに溶血特性評価については ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps に準じる。

(11) in vivo 評価 (システム動物実験)

- 1) システムの使用目的と患者の安全性を十分に考慮したプロトコール、生データ、観察記録、及び結果の解釈・考案を記載すること。
- 2) 装置に起因すると考えられる高度の血栓塞栓症があってはならない。「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、通常の臨床及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。
- 3) 動物実験数量は最低6頭60日以上が必要であると考えられるが、国際ハーモナイゼーションの観点も尊重し、8頭90日以上の実験が必要でないか検討を行うことを推奨する。

(12) 信頼性 (耐久性)

- 1) システムの信頼性は、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。
- 2) 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ヶ月の実験が必要であるが、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。
- 3) 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-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

(13) 臨床評価

臨床研究プロトコルは ISO 14155-1, ISO 14155-2 に準じる。

以上

## 5.2 検討経過及び従来案との対応 — とくに日本人工臓器学会ガイドラインとの対応

以下は、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」の非臨床部分に対応した検討経過である。下線部分は調整箇所を示す。

機械的循環補助装置については以下のような試験項目の中から必要とされる項目を選択する。

### 1. 物理的・化学的性能

#### 1-1 ポンプ性能

1) 連続流ポンプ性能について > ISO 5198, Centrifugal, mixed flow and axial flow pumps – Code for hydraulic performance tests – Precision grade

2) 拍動流ポンプ性能について > ISO 4409, Hydraulic fluid power – Positive displacement pumps, motors and integral transmissions – Determination of steady-state performance  
に準じる。

委員意見： 回転型ポンプと往復動型ポンプ、速度型ポンプと容積型ポンプ、弁の有るポンプと無いポンプ、などの名称は使わない。Cavitation test は個別に検討するので記載しない。

#### 1-2 システムの耐久性 (III. に移す)

#### 1-3 流入出コンデュイットの機械的性状、人工血管の性状

(流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心臓カフと変更する：複数委員)

1) これらの全てのパーツは、必要に応じて ISO 10993 (Biological evaluation of medical devices) に従った生物学的安全性評価がなされること。

2) 血液流入出コンデュイットは、ISO 7198 (Cardiovascular implants. Tubular vascular prostheses) に従った評価がなされること。

3) 血液流入出コンデュイット・人工血管・心臓カフは、想定し得る陰圧によって流路に有意な狭窄または閉塞が生じたり空気を吸い込んだりすることがないこと。十分な性能を有することを示すためには、予想される最大陰圧を超えた条件で試験すること。

4) 血液ポンプ及び生体の血流路との全ての接合部は、引張力、ねじれ、振動、折れ曲がり、及びシールの維持の特性についての評価がなされること。

5) 全ての接続面は、合併症を起し得る微小血栓形成に結びつくような流路間隙や段差がないこと。

6) 装置内の人工弁は、本ガイドラインの耐久性・信頼性に関する試験の一部として試験され、最終形態の装置を用いて評価されること。ただし人工弁を最終形態の装置で評価できなければ、その弁をシステムとは独立した状態で ISO 5840 (Cardiovascular implants – Cardiac valve

prostheses)に従って評価し、その評価の正当性を示すことでもよい。

#### 1-4 装置のシール性能（環境試験に含まれる項目である）

#### 1-5 機械的安全性（振動・衝撃試験など）

#### 1-6 発熱

人工心臓が埋め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。特に埋め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傷害が発生しないこと。

埋め込み状態で人工心臓表面でのホットスポットの温度上昇を最高5度未満に抑えられることを、模擬環境での *in vitro* 計測か、*in vivo* 実験での温度計測か、同じく単位面積あたりの組織側への伝熱量かで検証することが望ましい。

委員意見：ISO 14708-1では、能動埋込医療機器が体内に埋め込まれた状態において、通常運転及び1カ所の故障が発生した状態で、機器の表面温度が体温（37℃）から温度上昇2℃以内とされているが、参考に留める。

委員意見：最高温度を、5度上昇以内と書くこともできるが、起点に差があるので、蛋白質変性温度の42℃未満と、絶対値で記載するのはいかがか。

委員意見：絶対値（42度）を決めるのは難しいのではないかな。なぜなら、動物に埋め込んだ状態でホットスポットの温度を測るのは容易でないからである。*in vivo* 実験の終了時に埋め込まれていた部分を見るものであるから、そこに異常があれば分かるはずである。温度で規定したいのであれば、体温プラス5度未満ということにした方がよい。ヤギの体温は39度であるので、42度はきびしい。

委員意見：*In vitro* 試験評価でよいならそれを記載すべきである。発熱評価は総発熱量や、単位面積あたりの発熱量で計測すれば、*in vitro* 評価しやすいかもしれない。

委員意見：組織変性、体温上昇、機器材料変性がないことを条件とすればよい。

委員意見：それならば第1項を残して、計測に関わる第2項を削除する。

#### 1-7 制御性能（機器制御）（リスク解析にも含まれると考えられる）

体内埋め込み式能動機器に関しては、完全体内埋め込み式または経皮ケーブル通信によるのどちらかによって制御方式が異なる。

1) 完全体内埋め込み式システム：無線通信により、毎分拍動数、毎分回転数が変更できることが望ましい。また植え込まれた機器の情報、拍動数、回転数、電流値などが取り出せ、機器の運転状況が把握できることが望ましい。電波障害を与えたり、受けたりしないこと。

2) 経皮ケーブルによる直接通信制御：経皮ケーブルにコンピュータ等を接続し、体内の機器の情報取得、拍動数や回転数の制御ができること。

委員意見：「それぞれの機器で想定した補助流量を安定に維持できること。」と簡潔にする。もともとこれは、在宅医療でのメンテナンス・フリーを意識して立てた項目であった。

委員意見：機器が安全限界に至る前に、機械的ストッパないし電気的リミッタにより動作範囲を限定できる機構を有すること。

委員意見：この内容は「リスク分析」の中で読めれば、それでよいのではないか。改めて項目を立てることは無い。

#### I-8 駆動状況表示部の性能

#### I-9 警報の作動状況 (ISOにあわせて人的要因に含める)

#### I-10 Computational Fluid Dynamics/Flow Visualization

(I-1のポンプ性能の付帯事項とし、項目名を数値流体解析と可視化実験とする)

1) 目的：患者の日常使用状態ばかりでなく、動物や患者で試験できない状態に対する、血液適合性評価やキャビテーション評価などを目的として、数値流体解析及び・または流れ可視化実験を用いて血流パターンの検討を行うことが望ましい。

2) 注意：ただし数値流体解析においては、精度検証が行われたソフトウェアを使用するだけでなく、メッシュジェネレーション、(乱流)解析モデルの選択、境界条件の設定によって解析結果が異なるので、ポンプ揚程など応力関連出力値での較正を行ってから使用することが必要である。流れ可視化実験では既知の流速での較正を行うほか、流出入口を含むモデル形状や、力学相似条件を満たす実験条件を、正確に設定することが必要である。なお実験・解析後はすべての装置と資料を保存する。

委員意見： 必須項目でなくポンプ性能試験の付帯項目とする。

## II. 電氣的安全性

### II-1 漏れ電流試験

## 11-2 耐電圧試験

## 11-3 電源管理

## 11-4 電磁波障害 (項目名を電磁環境両立性と変更)

機器が受ける障害と機器が与える障害に関する。

- ・ IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for safety – Collateral standard
- ・ IEC CISPR-11 (ed. 3. 1): Industrial, scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment – Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement に準じる。

## 111. 信頼性・安定性 (開発 WG の重要検討事項につき項目を立てる)

### 111-1 システム耐久性

非臨床試験の指針として

- a) FDA guidelines (1987)
- b) ASA10-STS (1998)
- c) ISO 14708-5 案 (2005)

があり、記述は以下のようにになっている。

- ・ FDA guidelines (1987) の記述では

4. 1. 3. 3 Reliability objectives: Depending on the proposed indications for use, the device must meet the following objectives:

Short term: At least ---- devices must be run under the specification test conditions with no more than ---- failures over a period of at least twice the intended clinical implant duration.

Long term: At least ---- devices must be run under the specified test conditions with no more than ---- failures over a period of at least ---- years.

- ・ ASA10-STS (1998) の記述では :

#### 1. 4 Reliability Model and Sample Size:

The Weibull model is a good choice for reliability work because its distribution parameters can be adjusted to fit many system life distributions. (中略)

The minimum in vitro test sample size should be 8 systems and the probability of acceptance (Type II error) should be  $\leq 0.20\%$  or a true system reliability of  $\geq 80\%$ . More systems will reduce the likelihood of inaccurate results, but the costs may become prohibitively high.

2. 2 Test Operation Profile: The device operation should be cycled to simulate periods of normal activity, exercise and rest, as appropriate. Test conditions (e. g. , cycling intervals

and flow rates) should be individually justified by the sponsor based on their device and its intended use.

2.3 In Vitro Reliability Goals: The Sponsor should provide test data that demonstrate a calculated 80% reliability with at least 60% confidence for a 1.0 year mission life for all systems tested. The reliability demonstration test should include a minimum of 8 systems that run for at least 1.0 year prior to initiating the IDE clinical trial.

・ ISO 14708-5 案(2005)の記述では :

6.19 Reliability: System reliability is defined as the probability of a system to perform its function for a specified period of time under stated conditions. (For example, the demonstrated reliability of the VAS system shall be X with at least Y confidence for a Z year mission life.)

6.19.4 All implanted components shall be tested in a physiological environment (such as a pH buffered, temperature controlled, saline filled tank) and operated within a pulsatile mock circulatory loop. If a pulsatile mock loop is not to be used, a justification must be provided that lack of pulsatility will not invalidate the test.

第2回議事録より :

- 1) 耐久性試験法は統計学的根拠に基づき、Reliability 80%, Confidence level 80% となる試験法の設計を推奨する。たとえば故障なしで実証できれば8台の試験でよいが、1台故障を許容するには14台の試験が必要となる。これは国際ハーモナイゼーションにも合致する方向と予想される。
- 2) 耐久性試験期間は、早期の臨床導入が可能なブリッジ使用を想定して、6ヶ月を推奨する。最終治療として使用するには、さらなる検討が必要であるが、試験期間として2年間が必要となるであろう。
- 3) 耐久性試験条件は、拍動性、心拍数、流量などを生理学的条件にできるだけ合致させることを推奨する。

システムの信頼性は、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。

・ In Vitro 耐久性試験: 最低限 80% reliability, 60% confidence level で6ヶ月の耐久試験を実施する必要があるが、できるだけ下記条件に該当する 80% reliability, 80% confidence level で6ヶ月の耐久試験を実施することを推奨する。なお試験はそのまま継続して、2年以上実施することが望ましい。

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

- ・ System components: 目的とする機能を遂行するためのシステム要素技術全てを含む。
- ・ テスト環境: 生理学的環境下でのテストが望ましい (pH, 温度、電解質など)。自己心を組み込んだ拍動流循環回路を用いる。

下記の表を掲載する。

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

- ・ 根拠が乏しく、科学的とも言えない部分があるので、審査 WG とのすり合わせが必要と思う。必ずしも拍動流循環回路で試験していない。
- ・ 6 カ月が推奨というのは実施容易になるが、この「ブリッジ使用ならば6 カ月」は、今回の保険改訂で心移植が保険対象となり、移植数の増加が前提となっていると記憶している。実際は、治験のエンドポイントの設定(6 カ月か 12 カ月か)とのリンクと、製造サイドの保証期間との位置付けをはっきりさせないと、実のない項目になってしまう可能性がある。この部分についてはやはり審査 WG とのすり合わせが必要である。

委員意見: 数字を決めるよりも試験条件を決めることが大切ではないか。それぞれのデバイスで、ウイークポイントを克服していることを示す試験条件が必要であろう。

委員意見: 評価基準は年とともに変化するものであるから、絶えず見直しが必要である。

### III-2 搬送、保存、保存期間

## IV. 生物学的安全性

### IV-1 使用材料の安全性

医療機器の生物学的評価については ISO 10993-1 (JIS T 0993) に規定されており、「心室補助機器」は、血液接触の体内埋め込み機器と区分されている。したがって、この ISO に準拠すると、下記試験項目を行うことが必要とされる。

#### 1) 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」

2) 検討すべき補足的評価試験

「慢性毒性」  
「発がん性」

3) しかし、既に埋め込み材料として使用実績のある材料、あるいは埋め込み材料としての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削除することは可能である。

【実例】：生物学的安全性試験の構成

(1) 材料の生物学的安全性

(1-1) ISO 10993 関連

生物学的安全性評価を試験項目に応じて、Pump & Conduits として、または部材として評価を実施。

- ・ Pump & Conduits で試験した項目；  
Cytotoxicity, Irritation and Sensitization, Systemic Toxicity,  
Genotoxicity Carcinogenicity and Reproductive Toxicity
- ・ 部材 (metals & polymers) で試験した項目；  
Local Effect after Implantation, Selection test for interaction with blood,
- ・ Pump で試験した項目；

溶血試験 in vitro

(1-2) 埋込デバイスに使用実績のある材料を選択。

- ・ テルモだけではなく、他社の LVAS、ペースメーカー、人工弁、人工血管、人工関節、口腔内埋込材料。
- ・ ISO、あるいはFDA でリストアップされている材料を基本的には選択。

(2) デバイスとしての生物学的安全性

(2-1) GLP 下での慢性動物実験；牛を用いた左心補助安全性評価

サポート中取得データ；ALT、AST、LDH、Bilirubin、BUN、Creatinine、Plasma Free Hemoglobin、血液流量、血圧、ポンプパラメータなどを定期的に測定

慢性動物実験終了後；埋込デバイスの血栓形成の有無&状態、心臓、腎臓、肺、肝臓、脳などの臓器に関する病理を実施

(2-2) 長期間の左心補助評価 (non-GLP)；上記と同様の血液データ、ポンプパラメータ、病理を実施

- ・ Pump 周辺など埋込部分の病理は見えない。
- ・ 個人的な意見であるが、Pump の表面温度上昇、あるいは振動による周辺細胞組織への影響が懸

念される場合は有効かも知れないが、DH の場合、温度上昇を別途測定し体温の+2°C以内であること、及び振動がほとんど無視出来ることから実施は不要と考える。

・大動物を用いた GLP 試験施設は、残念ながら国内では見当たらない。子牛を用いた慢性動物実験の例は日本ではほとんど報告されておらず、羊、または山羊の例がほとんどである。

#### IV-2 溶血性能

溶血試験は ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps に準じる。

#### IV-3 生体適合性 (抗血栓性を含む in vitro 試験)

全ての血液接触面及び組織接触面の生体適合性は、ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing に準じる。

#### IV-4 In vivo 評価 (動物実験、WG の重要検討事項)

##### 1) 非臨床試験の指針として

- a) FDA (1987)
- b) ASAI0-STS(1998)
- c) ISO 14708-5 案(2005)

があり、記述は以下のようになっている。

・ FDA guidelines (1987)の記述では:

4.2.3 Protocol: A scientific study of the final clinical design is expected to accompany the application for the investigational device exemption (IDE). In vivo testing is expected to demonstrate both durability and performance of the system as a complement to in vitro testing. The device must be tested in animals for at least twice the expected duration of implantation or, intended for permanent implant, must demonstrate operation in vivo for a minimum of five months.

・ ASAI0-STS(1998)の記述では:

##### 3.1 IDE Performance Goals:

An IDE submission should include documentation of continuous system operation of the device designed to be used for the clinical trial in a minimum of 8 animals for a duration equal to or greater than 90 days prior to the initiation of the IDE clinical trial. It should be pointed out that additional animal studies should have been conducted previously to answer specific questions about the suitability of the design (e.g., implantation procedure, seal integrity, etc.).

・ ISO 14708-5 案(2005)では:

6.18.4 Test system: Implantation period: The implantation period should be appropriate

for the intended use of the device. For a device intended for chronic use (> 30 days), an implantation period at least three times longer than 30 days (at least 90 days) is appropriate. Even when the device is intended for longer than 90 days, the information that can be obtained from this animal model is complete within 90 days.

国際ハーモナイゼーションの観点から、LVAS に限定して、動物実験数量は8頭90日以上を推奨することではいかがか。

今後取り上げる TAH では別途検討する。ただし国内で試験できる施設がないとすれば、再考が必要である。

2) システムの使用目的と患者の安全性を十分に考慮したプロトコール、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ってはならない。「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、通常の臨床及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。

委員意見：「8頭90日」と決まった経緯・理由・論理が明確ではないので、CE mark や FDA/IDE の例にあるように、6頭60日に合わせてはいかがか？ 以下にその疑問の根拠を記す。

- 1) 8頭にしても6頭にしても、所詮統計学的な意味合いは殆どないと思う。
- 2) 「6頭で分からないことが8頭なら分かる」ということも私には殆ど考えられない。駄目なもの駄目、いいものはいいということは、3~4例でも十分分かると思う。

委員意見：期間に関しては、

- 1) in vitro 試験と in vivo 試験の評価目的の違い。
- 2) 長期動物実験で見出し得る事象の発症時期（デバイス起因の血栓性や感染抵抗性など生体内評価が主となる項目については、急性期に起こるものは殆どが1ヶ月以内に起こる。一方慢性期に起こるものについては、例え3ヶ月間起こらなかったとしても、それ以後に起こる可能性は殆ど排除できない）。

他方、長期動物実験に特有のデバイスに起因しない事象、つまり動物の成長や拘束飼育環境などが影響する事象やアクシデントなどは逆に2~3ヶ月以上の長期実験で顕著化し（長期実験を多く経験している施設では、同じように感じている人が多いと思われる）、本来のデバイスに起因する事象の判定を困難としたり、デバイスと関係のない原因でエンドポイントが達成ができない結果になる。

以上の点を考慮すると、2ヶ月ではなく3ヶ月にする意味はあまり感じられない。FDA が DeBakey やテルモの feasibility で2ヶ月とし BTT（移植までつなぎ）や DT（最終治療）での申請に求める in vivo 試験の期間を明確にしないこと、そして CE マークで2ヶ月としていること、ISO でも2ヶ月説と3ヶ月説があること。これらは海外においても in vivo 動物実験によって「正しい評価がで

きる期間の限界」が理解されてきたことを反映しているものではないかと思われる。

委員意見：動物実験期間については、欧州の CE マーク承認取得では 60 日（最低 6 頭）であったが、米国 FDA で 90 日と決まれば 90 日やらざるを得ない。特定企業限定の実験条件にならないようにすべきであろう。米国においても、長期拘束の慢性実験は、動物愛護の視点からか、実験施設で引き受けてもらえないとも聞いており、より長期で設定するのであれば、期間設定の理由付けが必要とされよう。

委員意見：ISO 委員会では、試験期間 60 日が提示され、豪州チームが 90 日を主張した。ただし頭数は議論していない。ASAIO では 8 頭 90 日と決めているが、FDA では決めていない。

委員意見：6 頭 60 日という最低ラインは示すべき。

委員意見：数字は例として示せばいかがか。

## V. その他の特性

### V-1 Human Factors（人的要因とする。警報を含む。）

- ・電車、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。
- ・放射線 CT の施行で、機器に不具合を生じないこと（本件は「医学的処置に起因する変化からの能動埋込医療機器の保護」の項目に記述しても良い）。
- ・通常のヒト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。
- ・埋込医療機器及びドライブライン等が、ヒト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。ドライブラインは、皮膚貫通部分が柔軟であること。
- ・ポンプ及び駆動装置の騒音及び振動が受忍限界内であること。
- ・体外携帯のコントローラが、負担無く持ち運べる大きさ及び重量であること。
- ・バッテリー交換の操作が簡便であること。
- ・ドライブラインがある場合には、接続時に誤操作が生じない機構であること。
- ・アラーム：補助人工心臓をそのままの状態に放置した場合に著しい不具合が患者に及ぶ事態となった場合にアラームで警告する機能を備える事。アラームには不具合の種類、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。

第 2 回議事録より：

10) アラーム（緊急時対応）：注意、警告のアラームをつけること。ただし患者がパニックにならないよう、医師到着までの 10 分間程度の安全性を確保すること。アラームについては IEC 60601-1-8 の規定に準じる。

委員意見：

- ・ ISO 14708-1 には除細動器を使用した場合に不具合が生じない事が記載してある。
- ・ 航空機による気圧の変化も ISO 14708-1 に記載してあるが、航空機による移動を特に問題として記載する事には意味があると思う。
- ・ MRI の撮影は不可能と考えられるので、不具合防止を含める事は現時点では実際的ではない。しかし、放射線 CT で不具合を生じない事は VAS を装着した患者にとって必要な診断手段が無くなりかねないので明記すべきと考える。メドトロニック社が出している我が国唯一の CRT 専用のペースメーカーについて、製造会社としては放射線 CT を原則禁忌としているのも問題となっており、放射線 CT で不具合を生じない事というのは明記する必要があると考えられる。

## 5.3 参考とした文献における評価項目

### 5.3.1 人工心臓システムでの評価項目例

AAMI: VAS and TAH, TIR26:2000 (目次)

- 1 目的
- 2 文献
- 3 定義及び略記
- 4 医療用途と適応
- 5 システムの説明
  - 5.1 動作原理
  - 5.2 設計の理由
  - 5.3 システム構成
  - 5.4 システムの性能と動作限界
  - 5.5 設計の分析
  - 5.6 リスク分析
  - 5.7 人的要因
    - 5.7.1 一般
    - 5.7.2 人的要因で特に気をつけるもの
- 6 In vitro での設計検討
  - 6.1 In vitro 試験の設定
  - 6.2 「最悪のケース」の動作条件
  - 6.3 流体力学
  - 6.4 ソフトウェアの検討と検証
  - 6.5 電気の品質管理
    - 6.5.1 電磁中立性
    - 6.5.2 電気の安全性
  - 6.6 電源
    - 6.6.1 経皮エネルギー伝送システム
    - 6.6.2 バッテリー
- 6.7 機械の品質管理
  - 6.7.1 接続及びコネクタ
    - 6.7.1.1 電気の接続
    - 6.7.1.2 気体/ガスの接続
  - 6.7.2 人工血管
  - 6.7.3 弁
  - 6.7.4 材料の品質管理
- 6.8 生体適合性
- 6.9 環境試験
- 7 In vivo 研究デザインの検討
  - 7.1 In vivo 試験計画
  - 7.2 In vivo プロトコル
  - 7.3 In vivo 解析計画
- 8 信頼性
- 9 治験検討項目
- 10 ラベリング
  - 10.1 概説
  - 10.2 使用法の説明
    - 10.2.1 一般
    - 10.2.2 禁忌と関連する事前注意
    - 10.2.3 人的要因への配慮

### 5.3.2 インプラントへの一般要求項目例

ISO 14708-1:2000(E): Implants for surgery – Active implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer (目次)

- 1 適用範囲
- 2 引用規定
- 3 用語及び定義
- 4 記号及び略語
- 5 非能動部品の一般要求事項
- 6 特定の能動埋込医療機器の要求事項 (ガイドライン検討項目)
- 7 包装の一般的な取り決め
- 8 能動埋込医療機器の一般表示
- 9 販売包装上の表示
- 10 販売包装の構造
- 11 滅菌パック上の表示
- 12 再使用不可能なパックの構造
- 13 能動埋込医療機器上の表示
- 14 能動埋込医療機器によって引き起こされる故意でない生物学的結果からの保護
- 15 能動埋込医療機器の外部物理的特徴によって引き起こされる患者又はユーザーに対する危害からの保護
- 16 電気によって引き起こされる患者に対する危害からの保護
- 17 熱によって引き起こされる患者に対する危害からの保護
- 18 能動埋込医療機器から放出又は放射された電離放射線からの保護
- 19 機器によって引き起こされる意図しない結果からの保護
- 20 外部除細動器によって引き起こされる損害からの機器の保護
- 21 患者に直接適用された高電力電界によって引き起こされる変化からの機器の保護
- 22 様々な医学的処置によって引き起こされる変化からの能動埋込医療機器の保護
- 23 機械力からの能動埋込医療機器の保護
- 24 静電気放電によって引き起こされる損害からの能動埋込医療機器の保護
- 25 大気圧変化によって引き起こされる損害からの能動埋込医療機器の保護
- 26 温度変化によって引き起こされる損害からの能動埋込医療機器の保護
- 27 電磁的な非電離放射線からの能動埋込医療機器の保護

## 6. 結 言

先進国全体で 2,200 万人以上の人々が心不全を患っており、しかもその 5 年生存率は 50% 以下である。厚生労働省「人口動態調査」（厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態）を基にした推計では、平成 16 年度の我が国の高血圧症を除く心疾患死亡数は 16 万人で、総死亡数 103 万人の 15.5%（死因の第 2 位）を占めている。難治性心不全患者に対する治療の第一選択は心臓移植であり、米国では年間約 2,000 例以上、欧州でも年間 1,000 例以上の心臓移植が実施されてきたが、我が国では平成 9 年の臓器移植法施行後 8 年間の国内心臓移植症例数は 30 例に過ぎない。我が国では年間 6,000 名以上の 60 歳以下の心疾患死亡が報告されており、臓器移植法の改正による移植治療推進の必要性が叫ばれている。

このような状況の中で、難治性心不全治療手段としての次世代型人工心臓に対する国民的期待は極めて大きい。現時点の我が国で臨床使用可能な人工心臓は、30 日使用を想定された体外設置型東洋紡 VAS と保険償還が著しく制限された心臓移植へのブリッジデバイスとして認可された埋め込み型 Novacor LVAS 以外に無い。心臓移植待機が 2 年に及びしかも年間数例しか移植実績が挙げられてない我が国の心臓移植現状をかんがみした場合、より優れた次世代型人工心臓の開発・臨床導入はまさに緊急事項であろう。完全埋め込み、小型化、高エネルギー効率、低価格、高抗血栓性を持つ次世代型人工心臓は、小児から成人まで特に我が国の小柄な女性にも埋め込み容易で、安全かつ安定した長期間の循環補助可能なデバイスでなければならない。安定した循環補助の下、自宅退院・社会復帰が可能となり、患者さんにとって高い QOL を達成することが次世代型人工心臓の目標である。こうした次世代型人工心臓の開発は、国民の健康と QOL を守ることは基より、入院治療の必要性を最小限に抑えることで優れた医療経済効果を持つことは疑いない。

臨床使用可能な世界初の人工心臓を開発した阿久津哲造博士を始め、歴史的に見て世界の人工心臓開発における日本人の貢献は極めて大きい。むしろ、日本人がその推進役を担ってきたといっても過言ではない。しかしながら、日本人研究者による人工心臓の研究開発が日本の患者さんの治療にどれほどの貢献をしてきたのであろうか？ また、日本人研究者の研究開発努力がどの程度、日本の高度医療産業の形成や日本経済の発展に結びついてきたのであろうか？ 我々に課された役割は、我が国の次世代人工心臓開発を患者さんの治療に貢献すべく迅速に臨床導入し、更に日本経済の発展に結びつけることである。

今回、次世代型医療機器の開発と審査の迅速化の観点から、次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）と医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会において、体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）が取り上げられたことは、両省の慧眼でありまさに国民の要求に答えるものであると考えられる。多くの難治性心不全患者さんが心臓移植待機中にどんどん亡くなっている現状を改善するためのキーワードは「心臓移植の推進」と迅速な「次世代人工心臓の開発・臨床導入」であろう。特に、後者は我が国の優れた研究者の開発努力と産業技術を産官学の協力で組織化することで達成することはそれほど困難なことではないばかりではなく、日本の国益にも結びつくものである。このガイドラインが次世代人工心臓の開発・臨床導入の起爆剤となることを願ってやまない。

平成 17 年度は、体内埋め込み型能動型機器のひとつとして、補助人工心臓の非臨床試験

を中心にガイドラインをまとめ、in vitro 評価や in vivo 評価に統計学的手法を導入する方針を示した。来年度以降、更に重要な全置換型人工心臓や両心補助人工心臓について検討する必要がある。また、今回のガイドライン検討の中で議論された「世界に通用する GLP 基準の動物実験施設の必要性」は次世代人工心臓開発のみならず、世界に通用することを目的とした、あらゆる医療機器開発に通じるものである。今後、広く意見を求め議論を重ねるべき事項と考えられる。

## 7. 文 献

### 7.1 引用規格 (ISO, IEC, ASTM)

- 1) ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps
- 2) IEC 60300-3-2, Dependability management – Part 3-2: Application guide – Collection of dependability data from the field
- 3) IEC 60601-1, Medical electrical equipment – Part 1: General requirements for safety and essential performance
- 4) IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for safety – Collateral standard: Electromagnetic compatibility – Requirements and tests
- 5) IEC 60601-1-6, Medical electrical equipment – Part 1-6: General requirements for safety – Collateral standard: Usability
- 6) IEC 60601-1-8, Medical electrical equipment – Part 1-8: General requirements for safety – Collateral standard: Alarms
- 7) IEC – CISPR-11, Industrial, scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment – Electromagnetic disturbance characteristics – Limits and methods of measurement
- 8) IEC/TR 60878, Graphical symbols for electrical equipment in medical practice
- 9) IEC 62304, Medical device software – Software life-cycle processes
- 10) ISO 5198, Centrifugal, mixed flow and axial flow pumps – Code for hydraulic performance tests – Precision grade
- 11) ISO 4409, Hydraulic fluid power – Positive displacement pumps, motors and integral transmissions – Determination of steady-state performance
- 12) ISO 5840, Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses
- 13) ISO 7198, Cardiovascular implants – Tubular vascular prostheses
- 14) ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing
- 15) ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood
- 16) ISO 13485, Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
- 17) ISO 14155-1, Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1: General requirements
- 18) ISO 14155-2, Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 2: Clinical investigation plans
- 19) ISO 14708-1, Implants for surgery – Active Implantable medical devices –

Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer

20) ISO 14971, Medical Devices – Application of risk Management to medical devices

## 7.2 参考文献（埋め込み型能動機器）

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. ASAIO-STS : Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation (1998)

4. AAMI : TIR26:2000 心室補助及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 (2003)

7. ISO-14708-5 (Draft) : Implants for surgery - Active implantable medical devices Part 5: Particular requirements for circulatory support devices (2005)

8. L.W. Stevenson, R.L. Kormos, et al. : Mechanical cardiac support 2000: current applications and future trial design: June 15-16, 2000 Bethesda, Maryland, Journal of the American College of Cardiology, Vol. 37, No. 1, pp.340-370 (2001) (総説)

9. Nelson W, Weibull. Analysis of reliability data with few or no failures. J Qual Tech 1985;17:140 -146. (信頼性解析)



参考資料



## 1. 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 委員名簿

平成 17 年度開発 WG の体制構築にあたっては、産業技術総合研究所より、日本胸部外科学会及び日本人工臓器学会に依頼して、開発 WG 委員を推挙していただき、METIS 推薦の開発企業を加えて委員体制を構築した。

### 委 員

阿部 裕輔	東京大学大学院医学系研究科 助教授 日本人工臓器学会推薦
片倉 健男	テルモ（株）研究開発センター 主席推進役 METIS 推薦
許 俊鋭（座長）	埼玉医科大学病院心臓血管外科 教授 日本胸部外科学会推薦
高谷 節雄	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 教授 日本人工臓器学会推薦
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、日本人工臓器学会推薦
田林 暁一	東北大学大学院医学研究科 教授 日本胸部外科学会推薦
得能 敏正	（株）サンメディカル技術研究所 顧問 METIS 推薦
増澤 徹	茨城大学工学部 教授 日本人工臓器学会推薦

### 開発WG事務局

山根 隆志 (独)産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門 副研究部門長

## 2. 開発 WG 会議議事概要

### 第 1 回開発 WG 会議（平成 17 年 12 月 24 日）

#### 1. 論点

- 1) 埋込型人工心臓の治療目的は、1 年オーダの延命（50%生存率で）及び自宅復帰ではないのか。
- 2) Bridge to Transplantation, Bridge to Recovery, Destination Therapy は、目的というより結果ではないのか。

#### 2. 検討方針

- 1) 対象機器としては、既に臨床段階に到達している補助人工心臓に焦点をあて、国内臨床例のない全置換型の検討は補足的に行う。
- 2) 開発 WG は非臨床試験を中心に検討を進める。
- 3) 国際競争力の観点から国際ハーモナイゼーションが重要である。
- 4) in vivo 評価（動物実験）は、欧米で最も厳しい条件に合すれば世界に通用する。
- 5) 信頼性評価（耐久試験）には Reliability, Confidence level を評価するワイブル統計理論を導入する。
- 6) 人工心臓の臨床統計の作成：当該医療機器ガイドラインの重要性を示すには、（1）患者の臨床統計及び（2）新技術の臨床導入状況の把握が重要、との観点から統計資料の作成を行うことにした。

#### 3. 能動型埋込医療機器のガイドライン関連文献の抽出

これまで世界で、政府や学会が作成してきた指針を漏れなく抽出した。

- 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) ASAIO-STS : Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation (1998)
- 4) AAMI : TIR26:2000 心室補助及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 (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 (2003)

## 第2回開発WG会議（平成18年1月31日）

1. ガイドライン方針：人工心臓の非臨床試験を中心に検討し、下記の評価項目を抽出し、AAMI-TIR26、ISO-14708、人工臓器学会 GL との整合を図り、Rationale を記述する方針とした。下記項目について各委員が分担執筆した。

### I. 物理化学的性能

1. ポンプ流体性能： 拍動流型及び連続流型との呼称
2. 発熱特性： 組織への影響で定め、温度・計測法は特定しない
3. 電磁環境両立性： 機器が受ける/与える障害について既存の規格を尊重する
4. 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心臓カフ

### II. 生物学的安全性

5. 素材安全性： 素材試験について、既存の規格を尊重する
6. 生体適合性： in vitro 試験について、既存の規格を尊重する
7. in vivo 評価（システム動物実験）：統計学に立脚するが欧州と米国でサンプル数が異なる

### III. 信頼性ほか

8. 信頼性評価（in vitro 耐久試験）：国際学会値も参考に統計学に立脚して定める
9. 人的要因（human factors）：使用環境の抽出とアラーム機能

## 2. 臨床試験、臨床試験に関連した既存の規格の抽出

1. ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps
2. IEC 60601-1, Medical electrical equipment – Part 1: General requirements for safety and essential performance
3. IEC – CISPR-11, Industrial, scientific and medical (ISM) radio-frequency equipment - Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement
4. ISO 5840, Cardiovascular implants – Cardiac valve prostheses ISO 7198, Cardiovascular implants –Tubular vascular prostheses
5. ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing
6. ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices – Part 4: Selection of tests for interactions with blood
7. ISO 14708\_\_1, Implants for surgery – Active Implantable medical devices – Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
8. ISO 14971, Medical Devices – Application of risk Management to medical devices

ほか 10 件

### 第3回開発WG会議（平成18年2月25日）

#### 1. 信頼性評価（耐久試験）の論点

- ・システムの信頼性は、統計学に立脚し、ReliabilityとConfidence Levelを達成するために必要な耐久試験台数で表す方針とする。Mission life 6ヶ月以上。耐久性試験環境（拍動等）は生理学的条件にできるだけ合致させる。

表・80% reliability, 80% confidence levelでの試験台数

(Confidence levelを変えても必要台数が変わる)

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

#### 2. in vivo評価（動物実験）の論点

- ・世界的に見て、異なる動物実験数量が指定された例がある。（6頭60日か、8頭90日か？）
- ・国際ハーモナイゼーションの観点は重視すべき（FDA、CEmark）
- ・VAS, TAHでは？ BTT, BTR, DTでは？ いずれも除外せず検討する方針。
- ・現実的問題点：人工心臓がGLP除外品に扱われても、世界に通用するGLP基準の動物実験施設が国内に無いことは事実。

#### 3. 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報告書目次案の提示

#### 4. 今後の課題：

- ・全置換型人工心臓は部品点数も多いことから、臨床動向を見てガイドラインの追加検討が必要。
- ・今回定めるガイドラインは今後定期的に見直しを行うことが肝要である。

#### I. 緒言

医療機器の開発に関する臨床試験の実施に当たっては、医薬品と同様に、倫理性、科学性及び信頼性の確保が必要であることから、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP: Good clinical practice）」が定められ、またその後も、臨床試験を円滑に推進するための具体的な方策について検討が進められてきている。本ガイドラインは、重症心不全に対する治療機器の臨床試験を、臨床試験の本来の目的である安全性と有効性の評価を科学的かつ効率的に、かつ倫理面からも配慮することにより、円滑に遂行することができるように、考慮する事項についてまとめたものである。医療機器は医薬品に比べて多くの構成要素になっており、また、日進月歩の技術革新がその性能が大きく向上されていく可能性が高い。それらの点も踏まえて、本ガイドラインの利用に当たっては、決して硬直した利用をするのではなく、技術の進歩が患者治療の改善に早急に結びつくよう、機動的な運用が望まれる。

#### II. 非臨床試験

##### 1. 総論

臨床試験の実施にあたっては、各種の安全性試験や動物での適切な非臨床試験が既に行なわれていることが前提であり、その機器がヒトにおいて許容される安全性と有効性を示唆する成績が得られていなければならない。

臨床試験計画書には、当該機器をヒト被験者に使用することを正当化するために今まで実施された非臨床試験と、その試験結果の評価を要約しなければならない。この要約には非臨床試験データを含めるか引用しつつ、設計基準、in vitro 試験、機械的及び電氣的試験、信頼性チェック、ソフトウェアの検証等を含めなければならない。更に、GLP に基づいて、性能試験、ex-vivo 試験、毒性試験及び動物による安全性試験、必要に応じて慢性動物実験などの結果を含むこととし、試験の適切性と試験履歴を含めなければならない。

##### 2. 機械的循環補助装置について

機械的循環補助装置については、以下のような試験項目の中から必要とされる項目を選択する。

物理的・化学的性能

ポンプ性能

システムの耐久性

流入出コンデュイットの機械的性状、人工血管の性状

装置のシール性能

機械的安全性

発熱

制御性能

駆動状況表示部の性能

警報の作動状況

Computational Fluid Dynamics / Flow Visualization

安定性

搬送、保存、保存期間

電氣的安全性

漏れ電流試験

耐電圧試験

電磁波障害

電源管理

生物学的安全性

生体適合性

抗血栓性

溶血性能

使用材料の安全性

その他

Human Factors

### Ⅲ. 臨床試験

#### A. 臨床試験の実施にあたって

##### 1. 「医療機器の臨床試験の実施の基準」(GCP)の遵守

臨床試験はヒトを対象として行なわれるものであり、被検者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもとに、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を遵守して行なわれるべきである。

##### 2. 臨床試験の進め方

臨床試験の実施にあたっては、以下の臨床試験計画書に従って進めなければならない。また、その結果は臨床試験総括報告書としてまとめなければならない。

##### 3. 臨床試験計画書

臨床試験計画書は、臨床試験依頼者と臨床試験担当医師の間で合意された文書でなければならない。試験の目的を達成するために、臨床試験計画書は、最新の臨床知識及び臨床

経験などをよく勘案し、試験の結果の科学的妥当性と再現性を適切に確保出来るように設計されなければならない。試験プロトコル作成にあたっては、(1) 文献レビュー、(2) 非臨床試験、(3) リスク分析、(4) 予備試験や医学的経験等から有効性及び安全性の両面から十分な検討をおこない、ヒトを対象とした試験を実施することの妥当性を明記すべきである。

#### **4. 臨床試験総括報告書**

臨床試験総括報告書は試験結果が明確に判るようにまとめる必要がある。その構成と内容としては、まず簡潔なサマリーである「概要」に続き、「倫理」、「組織」、「緒言」、「目的」、「計画」、「対象患者」、「有効性の評価」、「安全性の評価」、「考察と全般的結論」、「文献」の順でまとめることが望ましい。

## B. 機械的循環補助装置の臨床試験

### 1. 臨床試験計画書の構成例

#### 1) はじめに

#### 2) 治験の目的

#### 3) 治験用具

##### 3.1 治験用具の型式名、形状、性能及び仕様

###### 3.1.1 治験用具の型式名

###### 3.1.2 治験用具の形状

###### 3.1.3 治験用具の性能及び仕様

##### 3.2 治験用具の使用方法

###### 3.2.1 装着手術手技

###### 3.2.2 操作方法

###### 3.2.3 抗凝固療法

#### 4) 対象疾患及び選択・除外基準

##### 4.1 対象疾患

##### 4.2 選択基準

##### 4.3 除外基準

##### 4.4 実施目標症例数

###### 4.4.1 実施目標症例数

###### 4.4.2 根拠

#### 5) 治験の方法（適用手順）

##### 5.1 被験者の登録

###### 5.1.1 各治験実施施設内における審査

###### 5.1.2 被験者の同意（インフォームドコンセント）

###### 5.1.3 被験者の登録

##### 5.2 植込み手術

##### 5.3 植込後の管理

###### 5.3.1 術後管理

###### 5.3.2 抗凝固療法

###### 5.3.3 日常管理

###### 5.3.4 リハビリテーション

##### 5.4 治験の終了

###### 5.4.1 観察期間

###### 5.4.2 ポンプの摘出

##### 5.5 被験者の登録から終了

##### 5.6 緊急事態の対応

###### 5.6.1 治験用具の動作不良による緊急事態

###### 5.6.2 治験用具の動作不良以外による緊急事態

###### 5.6.3 治験依頼者の連絡先及びその対応

###### 5.6.4 緊急事態の対応の流れ

## 6) 成績評価

- 6.1 用具の有効性 (1)
- 6.2 用具の有効性 (2)
- 6.3 安全性
  - 6.3.1 判定基準
  - 6.3.2 有害事象の定義
  - 6.3.3 治験用具に起因する有害事象及び起因しない有害事象の判定指針
- 6.4 心移植移行時、移行後の被験者に対するフォローアップ
- 6.5 データの収集
  - 6.5.1 用具の有効性 (1) に関わるデータ
  - 6.5.2 用具の有効性 (2) に関わるデータ
  - 6.5.3 安全性評価に関わるデータ
- 6.6 項目別観察検査周期

## 7) 治験の中止

- 7.1 被験者が同意の撤回を申し出た場合
- 7.2 評価継続が困難と判断される有害事象が発生した場合
  - 7.2.1 治験用具を摘出することにより有害事象が改善される場合
  - 7.2.2 治験用具を用いても循環血液量が維持できない場合

## 8) 治験の脱落

## 9) 記録

## 10) 治験の安全性を確保するための事項

- 10.1 トレーニング
- 10.2 装置の点検及び予備装置の確保
- 10.3 治験終了後のフォローアップ
- 10.4 被験者の院内散歩等について

## 11) 治験実施施設

## 12) 治験調整医師、治験責任医師及び治験分担医師

- 12.1 治験調整医師
- 12.2 治験責任医師
- 12.3 治験分担医師

## 13) 治験評価委員会

## 14) 治験実施期間

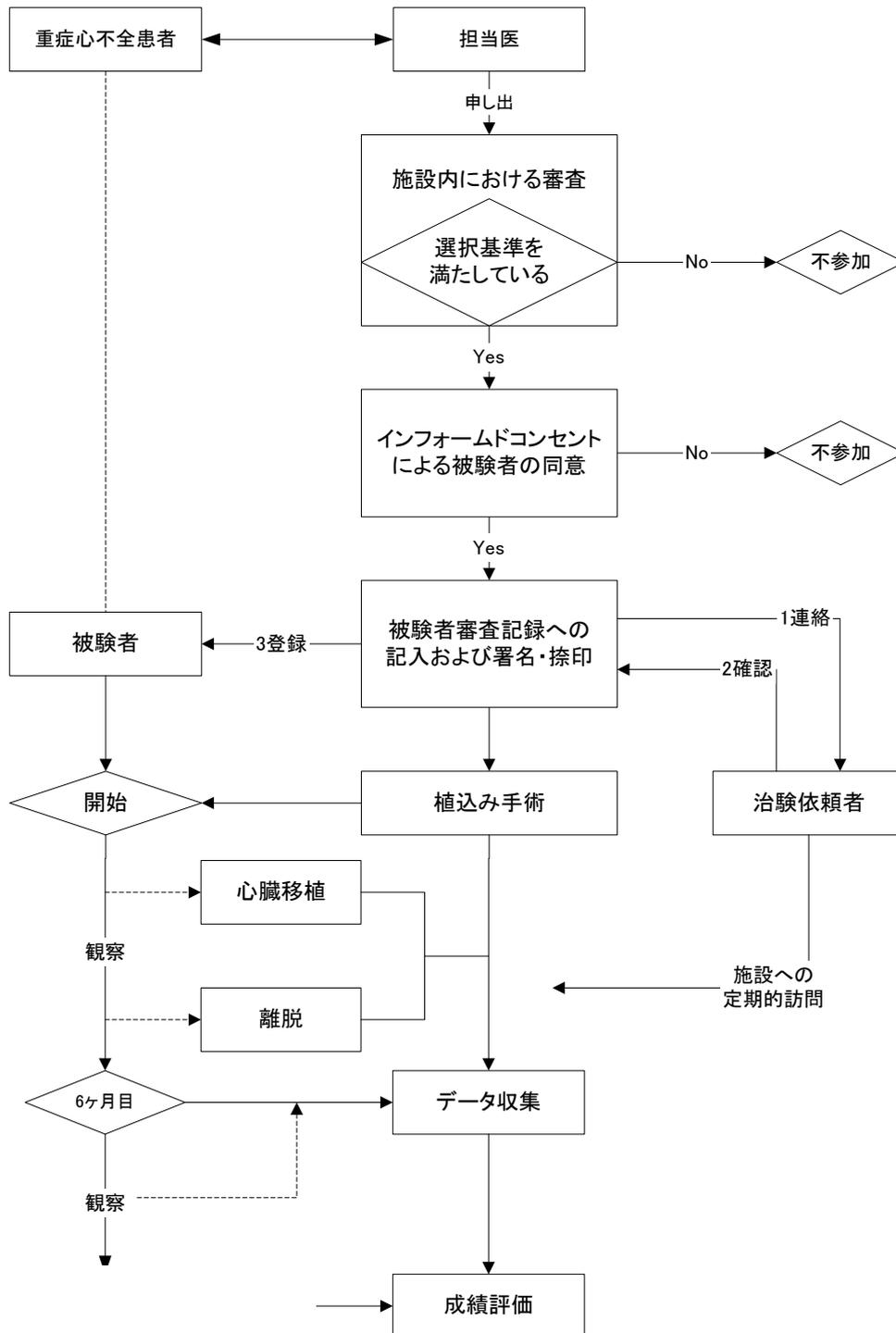
## 15) 会社連絡先

## 2. 機械的循環補助装置の臨床試験で検討すべき事項

### 1) 臨床試験のデザイン

機械的循環補助装置の臨床試験では Randomized Control Trial を行うことは必ずしも適切ではない。探索的臨床試験と検証的臨床試験の2段階試験、市販後臨床調査の積極的活用、承認後の一部変更の奨励のための非臨床試験の活用などが望まれる。

### 2) 治験の方法（適用手順）



### 3) 対象疾患及び選択・除外基準

#### 3.1) 対象疾患

長期使用循環補助装置は心臓移植待機中の極めて重症な心不全患者で、心不全が増悪した症例に対して使用することを原則とする。適応となる疾患は従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない以下の重症心疾患である。

1. 拡張型心筋症、及び拡張相の肥大型心筋症
2. 虚血性心筋疾患
3. その他（日本循環器学会及び日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患）

#### 3.2) 選択基準

原則として被験者は以下の選択基準 A に該当し、かつ選択基準 B に該当しなければならない（項目 4 は a, b, c のいずれか 1 つ）。

ただし、選択基準 A に該当しないが、選択基準 B に該当し、長期使用循環補助装置以外に救命ないし延命の期待がもてない患者を被験者として登録する場合には、心臓移植の適応者として（社）日本臓器移植ネットワーク心臓移植待機リストへの登録手続きを速やかに行うものとする。

##### 選択基準 A

1. （社）日本臓器移植ネットワークの心臓移植待機リストに登録されていること。

##### 選択基準 B

1. 高度心不全状態が持続し、かつ NYHA 分類クラス IV の心不全症例。ただし、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・ $\beta$  遮断剤など最大限の薬物治療によっても効果が見られないこと。
2. 年齢は原則として 15 歳以上であること。
3. 原則として体表面積 (BSA) が  $1.5\text{m}^2$  以上の症例。
4. 以下の項目 (a)、(b)、(c) いずれかを満足している症例。
  - (a) 内科治療にても収縮期圧 80mmHg 以下あるいは心係数 (CI) が  $2.0\text{ l/min/m}^2$  以下でかつ肺動脈楔入圧が 20mmHg 以上である症例。
  - (b) 下記の強心剤に依存している症例。  
ドブタミン・ドーパミン・エピネフリン・ノルエピネフリン・PDE III Inhibitor 等

(c) 下記の機械的循環補助に依存している症例。

IABP・PCPS・国産型補助人工心臓等

5. 被験者が本治験の意義を十分理解し、被験者本人からの文書によるインフォームドコンセントが得られていること。被験者が未成年である場合は、被験者の親権者または実質的保護者からも同意が得られていること。被験者が意識を喪失している等、被験者本人の判断が不可能な場合であって、かつ本治験用具の使用が被験者の生命予後によって不可欠と考えられる場合には、代諾者による同意が得られていること。

NYHA (New York Heart Association) 心機能分類

クラス I	器質的心疾患があるが、身体的活動には制限が無い。普通の身体的労作では疲労、動悸、呼吸困難または狭心痛を起こさない。	クラス III	器質的心疾患があり、身体的活動は著明に制限される。安静時には自覚症状はないが、普通の軽い身体的労作でも疲労、動悸、呼吸困難または狭心痛を起こす。
クラス II	器質的心疾患があり、身体的活動は軽度制限される。安静時には自覚症状はないが、普通の身体的労作で疲労、動悸、呼吸困難または狭心痛を起こす。	クラス IV	器質的心疾患があり、どんな身体的労作でも自覚症状を伴う。心不全徴候または狭心症が安静時にも認められ、わずかな身体的労作でも、症状が悪化する。

### 3.3) 除外基準

以下の基準に1つでも該当している場合は、長期使用循環補助装置被験者として認められない。

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。

### 3.4) 実施目標症例数

○症例（施設は○グループ最大○施設）

## 4) エンドポイント、成績評価

エンドポイントの例（略）

### 1 成績評価

長期使用循環補助装置の成績評価を、次の通り評価することとする。

#### 1.1 機器の有効性（1）

長期使用循環補助装置を用いることにより被験者の心臓を十分に補助する血液ポンプとしての機能を有するかどうか、下記評価基準に対する適合の可否を評価する。

評価項目	評価基準	適合する
平均ポンプ係数 (計算値)	観察期間中における平均ポンプ係数が 2.0 l/min/m <sup>2</sup> 以上であること。	はい/いいえ

#### 1.2 機器の有効性（2）

心臓移植待機中に長期使用循環補助装置を装着することによる被験者の状態として下記評価項目を観察し、被験者の治験前臨床所見と治験観察期間中の臨床所見とを比較し、下記評価基準に対する適合の可否を評価する。

評価項目	評価基準	適合する
循環維持機能	全身循環が改善するもしくは増悪しないこと。	はい/いいえ

肝機能	総ビリルビン、GOT、GPTが改善するもしくは増悪しないこと。	はい／いいえ
腎機能	BUN、クレアチニンが改善するもしくは増悪しないこと。	はい／いいえ
右心機能	右心機能が改善するもしくは増悪しないこと。	はい／いいえ
呼吸機能	呼吸不全が改善するもしくは増悪しないこと。	はい／いいえ
強心剤投与	投与されている強心剤の種類が軽減したこと、及び／または投与量が軽減したこと。	はい／いいえ
NYHA心機能分類	NYHA心機能分類が改善するもしくは増悪しないこと。	はい／いいえ

### 1.3 安全性

#### 1.3.1 判定基準

有害事象の有無に関して長期使用循環補助装置に直接起因する有害事象の程度から下記の4段階で安全性を判定する。なお有害事象は長期使用循環補助装置装着後新たに発生したものとし、有害事象の程度は重症度、持続期間及び回復度から治験責任医師または治験分担医師が判断する。

判定項目	判定基準
極めて安全	長期使用循環補助装置に直接関連した有害事象を認めなかった。
安全	長期使用循環補助装置に直接関連した軽微な有害事象を認めたが、処置を施すことによって完全に改善し得た。
安全性にやや問題あり	長期使用循環補助装置に直接関連した有害事象を認め、いかなる処置を施しても完全には改善されなかったが、被験者に重篤な影響を与えなかった。
安全性に重大な問題あり	長期使用循環補助装置に直接関連した有害事象を認め、いかなる処置を施しても改善し得ず、被験者に重篤な影響を与えた。

#### 1.3.2 有害事象の定義

予測され得る主な有害事象とその定義を以下に示す。

- 感染症**

白血球数の上昇、発熱、及び抗菌剤治療を伴い、血液、尿、痰、または組織の培養結果が陽性であること。
- 出血**

手術（例えば、心タンポナーデのように）が必要な大量出血または死に至るような大量出血。
- 血栓塞栓症**

装置挿入中または摘出後の突発的な神経、肺、腎臓、肝臓または末梢血管等の疾患の臨床的兆候。もし被験者が死亡すれば、1つまたは複数の臓器に血栓または梗塞の存在が病理解剖により明らかにされる場合。
- 溶血**

遊離ヘモグロビン値が2回続けて40 mg/dlより大きい場合。なお、2回目の測定は1回目の測定から24時間以内に行うことが望ましい。
- 装置植込み後の手術**

装置植込み後や取り外し後の装置に関連しない理由による手術（例えば、虫垂切除）。
- 装置誤作動**

システムの構成品が意図した通り動かない場合、誤作動とみなされる。装置によるディスプレイの非表示、バッテリーでの作動不可、及び一時的な生命維持の欠落は誤作動と考える。
- 装置故障**

装置故障は多くの外部バックアップ部品や機器類を含め、長期使用循環補助装置が被験者の生命を維持できないこととして定義される。

### 1.3.3 治験用具に起因する有害事象及び起因しない有害事象の判定指針

上記有害事象が発生した場合に、その有害事象が長期使用循環補助装置に起因して発生したものか、もしくは被験者やその他の要因によるものなのか判定しなければならない。以下にその判定基準を示す。

- 感染症**

装置関連 術前に特定の菌が同定されなかった場合に、LVAS装着中に生じる感染症。経皮ドライブラインの感染症とは抗菌治療を必要とする皮膚貫通部周辺部より採取した陽性培養の感染として定義される。

被験者関連 術前に特定の菌が存在した場合に生じる感染症。（除外基

準である重症感染症とは異なり、適応前に発見された症状を伴わない排菌もしくは症状があっても軽微な感染症の場合は、短期間に治癒が可能とみなされ治験の対象である。)

その他 記録された陽性培養が装置からではなく、カテーテル、胸腔ドレーンチューブ、気管チューブから分離された明らかな感染症。

- **出血**

装置関連 コネクタやグラフトといった装置から、または植込み部位や装置取り付け位置からの出血。装置からの出血が見られる場合の挿入後における心タンポナーデは装置関連の出血の一例である。

被験者関連 装置ではなく手術操作あるいは確認された血液疾患による出血。装置からの出血が全く見られない場合の挿入後における心タンポナーデは被験者関連の出血の一例である。

- **血栓塞栓症**

装置関連 装置植込み時または摘出による血栓塞栓症。血栓塞栓症は装置の補助中または摘出時に発生する。例えば、装置内血栓はコネクターから外れたり、または摘出中に起こる低流量状態により遊離される。装置摘出中または摘出後すぐに見られる装置に由来する（装置内に塞栓の残りが見受けられるところの）血栓塞栓症は、装置関連の血栓塞栓症と見なされる。

被験者関連 摘出時における装置ではなく、装置摘出後の血栓塞栓。血栓塞栓は被験者関連の理由によりポンプ摘出時に生じることがある。例えば、血栓は吻合部から生じるし、あるいはドナー心臓の細動により発生する塞栓。

その他 補助中、装置摘出時、または摘出後 24 時間以内の血栓塞栓症は、もし血栓が装置に起因しているかわからないならば、疑装置関連として分類される。血栓塞栓症が起き、しかしそれが装置と関連しているかどうかははっきりしないならば、その血栓塞栓症の発現は疑装置関連と見なされる。

- **溶血**

装置関連 植込み後 3 日以降に見られる溶血。

被験者関連 植込み後 3 日以内の溶血。

- **装置植込み後の手術**

装置関連 ヘルニア、癒着、腸閉塞または他の装置に帰する医学的な問題を治すための装置植込み後の手術。

被験者関連 装置植込み後や取り外し後の装置に関連しない理由によ

る手術（例えば、虫垂切除）。

#### 1.4 データの収集

長期機械的循環補助装置の有効性及び安全性を評価する為に以下のデータを収集する。

##### 1.4.1 用具の有効性（1）に関わるデータ

- 用具の状態（モニタからの読み取り）
  - ポンプ拍出量
  - 駆動モード（Auto/Fixed Rate）
  - ポンプ流量
  - ポンプ拍動数

##### 1.4.2 用具の有効性（2）に関わるデータ

- 心機能等（心電図、血圧モニタ、心エコー、胸部 X 線）
  - 心拍数(H. R.)
  - 中心静脈圧(CVP)\*
  - 血圧(AoP)
  - 肺動脈圧(PAP)\*
  - 心拍出量(CO)\*
  - 心胸郭比(CTR)
  - 左室拡張期径(LVDd)
  - 肺動脈楔入圧(PCWP)\*
  - NYHA 分類
- 血液検査（血液学、血液生化学、血液ガス\*）
  - 白血球(WBC)
  - コレステロール
  - 尿素窒素(BUN)
  - 総ビリルビン(T-Bil)
  - クレアチニン(CRE)
  - 中性脂肪(Trig)
  - 尿酸
  - 総蛋白(T-Protein)
  - Na
  - アルブミン(ALB)
  - K
  - GOT
  - Cl
  - GPT
  - Ca
  - LDH
  - P
  - CPK
  - FDP
  - PaO<sub>2</sub>(動脈血酸素分圧)
  - PaCO<sub>2</sub>(動脈血炭酸ガス分圧)

\*心拍出量、肺動脈楔入圧、中心静脈圧、肺動脈圧及び血液ガスは術前、術後 1 日及びこれ以降カテーテルを抜去するまで観察を実施する。カテーテル抜去後は治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に観察を実施する。

### 1.4.3 安全性評価に関わるデータ

- 血液検査（血液学）
  - 赤血球 (RBC)
  - 血小板 (PLTC)
  - 遊離ヘモグロビン (PFHb)
  - プロトロンビン時間 (PT)
  - ヘモグロビン (Hb)
  - ヘマトクリット (Ht)
  - 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

### 1.5 項目別観察検査周期

項目別観察検査周期は下表に示すとおりとする。

項目	植込前	体外循環終了時	植込み後						
			1日	1週	2週	3週	1ヶ月	2, 3, 4, 5, 6, 12ヶ月目	
既往症	○	/	/	/	/	/	/	/	
現病歴	○	/	/	/	/	/	/	/	
ポンプの状態	/	/	毎日					毎月	
心機能等	心拍数	○	○	○	○	○	○	毎月	
	血圧	○	○	○	○	○	○	毎月	
	心拍出量*	○	○	*					
	左室拡張期径	○	/	/	/	/	○	毎月	
	肺動脈楔入圧*	○	/	○	*				
	中心静脈圧*	○	/	○	*				
	肺動脈圧*	○	/	○	*				
	心胸郭比	○	/	○	○	○	○	○	毎月
	NYHA 分類	○	/	○	○	○	○	○	毎月
血液検査	血液学	○	○	○	○	○	○	○	毎月
	血液生化学	○	○	○	○	○	○	○	毎月
	血液ガス*	○	○	○	*				
強心剤の使用状況	○	/	○	○	○	○	○	毎月	
有害事象の有無	/	/	有害事象発生時						

\*心拍出量、肺動脈楔入圧、中心静脈圧、肺動脈圧及び血液ガスは術前、術後一日及びこれ以降カテーテルを抜去するまで観察を実施する。カテーテル抜去後は治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合に観察を実施する。

心移植移行後については、術後1週目、2週目、3週目、1ヶ月目、2ヶ月目及び1

年目に長期機械的循環補助装置装着中と同様の検査を行う。

長期機械的循環補助装置 離脱症例（心移植移行以外の場合）に関してはフォローアップとして、離脱後1週目、1ヶ月目、2ヶ月目及び1年目に長期機械的循環補助装置装着中と同様の検査を行う。

また、12ヶ月以降長期機械的循環補助装置による補助循環治療が継続している場合は、各治験実施施設で1ヶ月毎にそれまでと同様の観察及び臨床検査を継続する。

## 2 有用性の評価

2.1. 2.0L/min/m<sup>2</sup> 平均ポンプ係数が得られ、患者が長期機械的循環補助装置装着前に陥っていた多臓器不全を含む末期的循環不全から回復し、以下の結果が得られた場合、当該デバイスによる治療有効症例と評価する。

- ①長期機械的循環補助装置補助により12ヶ月以上生存した場合
- ②心臓移植手術が実施された場合
- ③心機能の回復により長期機械的循環補助装置離脱した場合（離脱後1か月以上生存）
- ④海外で心移植を受けるために渡航した場合

2.2. 2.1の基準で6例中3例以上の治療有効症例が得られた場合、長期機械的循環補助装置の臨床的有用性を認める。6例中2例の治療有効症例が得られた場合、更に有用性を明確にする目的で4例追加して治験を続行し、10例中4例(40%)の有効例が得られた場合、長期機械的循環補助装置の臨床的有用性を認める。

## ガイドライン作成委員会委員名簿（略）

## 参考文献（略）

#### 4. NEDO プロジェクト「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

##### 構 成

- I. 基本方針
- II. 慢性動物実験プロトコール
- III. 耐久試験プロトコール

##### I. 基本方針

1. 本プロジェクトで開発する人工心臓システムの性能が基本計画に掲げた目標仕様を達成しているかどうかの評価、あるいは目標達成及び改良のために必要な、性能の評価をするための科学的なデータに基づいた総合評価実験プロトコールを作成する。

2. 本プロトコールの第一の目標は、本プロジェクトで開発する人工心臓システムの臨床応用の可能性を証明するためのものである。そのためにはシステムの有効性、安全性、信頼性、及び耐久性を動物実験及び耐久試験をもって証明する事が必要である。ここでは、上記に示す実験を行うために規定しておくべき実験条件を定める。また、評価のために必要な記録項目、注目して観察すべき項目を定める。

3. この人工心臓及び両心バイパスシステムは適応とされる成人の両心機能の代替を行ったことが立証できる実験手法を用いる必要がある。また、生理的な要求に対して満足する流量制御ができるシステムであることを証明する必要もある。

4. 基本的に、全システムについて動物実験を行い、また全システムについて耐久試験を行うこととする。但し、完成した要素から順次、実験を行うことを妨げない。

## II. 慢性動物実験プロトコール

### 1. ポンプユニット（血液ポンプ、駆動装置及びコントローラ）

#### 1) 規定しておくべき実験条件

ア. 使用する動物の埋め込み時の体重を明記。

イ. 周術期を除いて経口抗凝固剤、経口抗血小板剤を使用、不使用。術中及び周術期はヘパリンを用いても構わない。尚、経口抗凝固剤、ワーファリンを使用する場合、PTの測定値には信頼性の高いINRを用いる。

#### 2) 評価のために必要な記録事項

ア. 埋め込み方式

・ 同所性置換か、異所性埋め込みか？ 異所性の場合、埋め込み場所は？

イ. 動物種

ウ. 体重

エ. 手術記録（麻酔、体外循環記録含む）

オ. 術後経過記録（表1）

カ. 生理学的パラメータの記録（流量、左右心房圧、大動脈・肺動脈圧等）（表1）。

尚、各種生体モニターラインの故障はそれが、実験の継続に支障を来さない限り、それをもって実験を中止する必要はない。

キ. デバイスパラメータの記録（入力電力、デバイス温度（生体接触面）、その他モータ電流、電圧、モータ回転数等必要に応じてモニター）（表1）

ク. 血液・生化学検査（表2）

ケ. 経口抗凝固剤、経口抗血小板薬、抗生物質、輸血、輸液を含む投薬記録（表1）

コ. 合併症の記載（出血、血栓塞栓症、感染症、多臓器不全、デバイス不具合等）（表1）

サ. 解剖所見（血栓塞栓症、熱傷の有無、感染、装置近傍組織所見）

シ. 摘出デバイスの分析（血栓形成、石灰沈着、感染、機能劣化、体液の侵入等）

\* 尚、各種パラメータ記録におけるサンプリング法に関しては、各自の方法で連続モニターが可能なシステムを用いる。

### 2. T E T

#### 1) 規定しておくべき実験条件

特になし。

#### 2) 評価のために必要な記録事項

ア. 動物種、埋め込み部位、実験期間

イ. 装置温度（生体との接触表面の最高温度）

ウ. 入力電力、伝送効率

- エ. 人工心臓システムや模擬負荷などへの出力電力
- オ. 合併症（出欠、感染、機械の故障等）
- カ. 解剖所見（熱傷、感染、装置近傍の病理組織所見等）
- キ. 摘出デバイスの所見（感染、体液の侵入等）及び機能維持度

### 3. 情報伝送部

- 1) 規定しておくべき実験条件  
特になし
- 2) 評価のために必要な記録事項
  - ア. 伝送する情報の明記
  - イ. 動物種、埋め込み部位、実験期間
  - ウ. 伝送速度、認識率
  - エ. 許容偏心距離
  - オ. 合併症（出血、感染、機械の故障等）
  - カ. 解剖所見（熱傷、感染、装置近傍の病理組織所見等）
  - キ. 摘出デバイスの所見（感染、体液の侵入等）及び機能維持度

### 4. 体内バッテリー

- 1) 規定しておくべき実験条件  
特になし
- 2) 評価のために必要な記録事項
  - ア. 充放電頻度（時間）
  - イ. 動物種、埋め込み部位、実験期間
  - ウ. 人工心臓システムや模擬負荷などへの出力電力、駆動可能期間
  - エ. 充放電時表面温度
  - オ. その他の合併症（出血、感染、機械の故障等）
  - カ. 解剖所見（熱傷、感染、装置近傍の病理組織所見等）
  - キ. 摘出デバイスの所見（感染、体液の侵入等）及び機能維持度

### 5. 運動負荷試験

- ア. 動物種
- イ. 運動負荷時体重
- ウ. 運動負荷の条件（トレッドミルの場合には、速度、負荷時間など）
- エ. 血行動態や生理学的パラメータの変化
- オ. 人工心臓駆動パラメータの変化

## 6. 構造・被覆材料

### A. 抗血栓性の評価

#### 1) 規定しておくべき実験条件

周術期を除いて経口抗凝固剤、経口血小板剤を使用、または不使用。

#### 2) 評価のために必要な記録事項

ア. 動物種、埋め込み部位、実験期間

イ. 経口抗凝固剤、経口血小板剤の種類、量、期間

ウ. 血液・生化学検査

エ. 合併症（出血、感染、機械の故障等）の記録

オ. 解剖所見（熱傷、感染、装置近傍の病理組織所見等）

カ. 摘出デバイスの所見（血栓、感染、劣化、体液の侵入等）

キ. 血液接触面の表面解析（光学及び電子顕微鏡等による解析）

### B. 組織適合性

#### 1) 規定しておくべき実験条件

特になし。可能ならば ISO 10993-6 に準じて評価を行う。

#### 2) 評価のために必要な記録事項

ア. 動物種、埋め込み部位、実験期間

イ. 合併症（出血、感染等）

ウ. 解剖所見（感染、材料近傍臓器の病理組織所見等）

エ. 摘出デバイスの所見（感染、劣化、体液による侵入等）

オ. 表面の解析（光学、電子顕微鏡等による解析）

## Ⅲ. 耐久試験プロトコール

本プロトコールは、基本計画に示された、人工心臓システムについての埋め込み模擬環境下における機械的耐久性を検証するための、2年間の耐久試験に関するものである。拍動流型及び連続流型の人工心臓に関する試験条件及び記録項目は、別表に示すとおりとする。

耐久試験7°プロトコル比較表

項目		(拍動流)	試験条件等 (連続流)
供試品	対象システム	体内埋め込みシステム	
試験期間	目標個数	8セット 2年以上	
試験条件	環境	温度	37±2℃
	負荷条件*	使用液	生理食塩水
		平均前負荷	5mmHg～15mmHg
		平均右心後負荷	20mmHg～40mmHg
平均左心後負荷	100mmHg～120mmHg		
平均流量	5L/min以上	5L/min±20%	
駆動条件	規定した負荷に対して規定した流量を得られるよう駆動条件を設定。		
試験装置	生体内使用条件を模擬したモック回路を使用する。 体内システムは生理食塩水に浸す。		
エネルギー供給、貯蔵	1日1回30分のバッテリー駆動及び充電		
判定基準 (継続不可)	流量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・30秒間平均流量3l/min以下または、平均後負荷60mmHgを維持できない場合</li> <li>・3l/min以下の流量(平均)の低下が60分に2回以上頻回に発生</li> </ul>	
	モニター項目	人工心臓システム	流量 TET入力電力 モーター電流、電圧(または電力) 人工心臓拍動数 モーター回転数(左右)
その他	試験環境	温度 塩分濃度 前後負荷圧力	— 回転数
	性能試験	試験前後に実施	
	試験終了後 連続試験の定義	全数分解調査 停電等外的要因による中断は許容	

注\*: 連続流において前負荷、後負荷として規定するのではなく、圧較差を導入する。

慢性動物実験術後経過表

表 1

実験 #	動物種 :	体重 :	埋め込み場所 :	POD :	POD :	POD :
項目	実験前 (日時)	POD : (日時)	POD : (日時)	POD : (日時)	POD : (日時)	POD : (日時)
抗凝固剤	薬剤 (量)					
投与薬剤 輸液・輸血	薬剤 (量)					
生理パラメータ	大動脈圧 (mmHg) 肺動脈圧 (mmHg) 右心房圧 (mmHg) 左心房圧 (mmHg) 右心流量 (L/min) 左心流量 (L/min)					
デバイス パラメータ	温度 : モータ 温度 : コントローラ モータ電流 入力電力					
合併症等						
その他特記事項						

表 2 慢性動物実験データシート (血液・生化学)

実験#	項目	正常値	実験前 Date:	POD:	POD:	POD:	POD:	POD:	POD:	シート#
	Ht (%)									
	Hb (g/dl)									
	RBC (x10 <sup>4</sup> / . l)									
	WBC (/ . l)									
	Platelet (x10 <sup>4</sup> / . l)									
	Platelet Aggregation									
	Free Hb (mg/dl)									
	PT (sec)									
	(INR)									
	PTT (sec)									
	ACT* (sec)									
	Fibrinogen (mg/dl)									
	FDP ( . g/ml)									
	ALT** (IU/L)									
	AST*** (IU/L)									
	LDH (IU/L)									
	Creatinine (mg/dl)									
	BUN (mg/dl)									
	Na (mEq/l)									
	K (mEq/l)									
	Total Protein (g/dl)									
	Albumin (g/dl)									
	Total Bilirubin (mg/dl)									
	Urine 潜血									
	タンパク									
	Blood Gas PH									
	P02 (mmHg)									
	PC02 (mmHg)									
	HC03 <sup>-</sup> (mmol/L)									
	BE (mmol/L)									

\*ACT: Activated Clotting Time,

\*\*ALT: L-alanine:2-oxoglutarate aminotransferase = GPT,

\*\*\*AST: L-aspartate:2-oxoglutarate aminotransferase = GOT

5. 補助人工心臓及び全置換人工心臓に関わる米国食品薬品局への申請書の作成と内容に関するガイドライン

GUIDELINES: PREPARATION & CONTENTS OF APPLICATION FOR VENTRICULAR ASSIST DEVICES AND TOTAL ARTIFICIAL HEARTS PP: 33.

FDA NO.: F89-33838

DEVICE CLASSIFICATION: ARTIFICIAL HEART.

SOURCE: FOI SERVICES FULL TEXT (FT).

PUBLICATION DATE: December 4, 1987 (19871204)

RECORD TYPE: Fulltext

WORD COUNT: 6608

(Long)

DOCUMENT TYPE:

GUIDELINES (GLS).

Freedom of Information Act Request

LANGUAGE: English

PRELIMINARY DRAFT

GUIDELINE FOR THE PREPARATION AND CONTENT OF APPLICATIONS TO THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION FOR VENTRICULAR ASSIST DEVICES AND TOTAL ARTIFICIAL HEARTS

Division of Cardiovascular Devices (HFZ-450)  
Center for Devices and Radiological health  
Food and Drug Administration  
8757 Georgia Avenue  
Silver Spring, MD 20910.  
(301) 427-7594

1.0 PURPOSE

2.0 SYSTEM DESCRIPTION

Detailed Description

System Design

3.0 MANUFACTURING

Process Description

Process Validation

Sterilization

Shelf Life

4.0 TESTING

In - Vitro Testing

System Characterization

Durability and Reliability Testing

Biocompatibility

In - Vivo Testing

Summary of Literature

Summary of Prototype Studies

Protocol

Data Analysis

Relationship to Clinical Study

5.0 CADAVER STUDIES

6.0 CLINICAL INVESTIGATION

Protocol Development for the Clinical Trial

Characteristics of Investigational Centers

Standardization of Procedures

Data Collection

Patient Selection

Control Group

Consent Forms

Operative Procedures

Laboratory Procedures

Patient Management  
Definition of Adverse Events  
Pathology Studies and Device Analysis  
Deviations from the Protocol  
Follow - up Plan  
Training  
Participants  
Content  
Continuing Education  
Investigators Manual  
Monitoring  
Reports

## 1.0 PURPOSE

This guidance is intended to address the specific information that must be collected to support the safety and effectiveness of a ventricular assist device (VAD) or total artificial heart (TAH). This guidance was written to cover both temporary and permanent use including partial support, biventricular support, and total replacement devices. Because of the broad scope intended for this document, there may be instances where the information requested may not be applicable or alternative information may be more suitable. Some of these instances are discussed in this document, but any questions will be addressed by the Division of Cardiovascular Devices (DCD) at (301) 427-7594.

This guidance is intended to complement, but not replace, the general information necessary for an investigational device exemption application (IDE) or a premarket approval application (PMA). These and additional requirements such as the Good Laboratory Practice Regulation, Current Good Manufacturing Practice Regulations, etc., are referenced in Appendix I. For your convenience, a glossary of terms is provided in Appendix II.

To evaluate the safety of a device in an IDE application, information describing the device, the manufacturing process, and performance data from in - vitro, in - vivo, and clinical tests are required. Some of the requirements have been explicitly stated, but many requirements have not. Instead, some general considerations, particularly in the clinical investigation section, are presented that must be addressed.

At this time, this document is still in draft and under revision. A copy of this guidance, as well as other guidance documents, is available on an electronic bulletin board. Through this electronic bulletin board, you can download copies of the guidance documents, and enter your comments, suggestions, or questions. The electronic bulletin board can be accessed on (301) 443-7496. If you do not have access to a computer and communication equipment, please contact DCD.

## 2.0 SYSTEM DESCRIPTION

### 2.1 DETAILED DESCRIPTION

Provide a detailed description of the system (pump and controller) including design, dimensions, and materials. Diagrams, engineering drawings, and photos can be used to clarify details of the system and each component of the system.

#### 2.1.1 Pump Placement

Describe the placement of the pump in the body (internal or external) and how it is connected to the circulatory system. How is fit determined? Is implantation limited to patients of certain anatomical dimensions?

#### 2.1.2 Design Features

Describe features of the device designed to modify or lessen the incidence of clinical complications generally attributed to heart pump devices, i.e., thromboembolism, hemolysis, bleeding, infection, calcification, device failure, immune deficiency, neurological

deficiencies, etc.

#### 2.1.3 Operation

Describe the algorithm or modes of operation. Indicate whether VAD operation will be synchronous or asynchronous with the natural heart, and whether adjustment of beat rate and flow is automatic or manual.

#### 2.1.4 Safety Factors

Describe anticipated loads, transvalvular pressures, power requirements, and design safety factors. Discuss the worst case conditions under which the pump can operate and compare to physiological conditions expected.

#### 2.1.5 Alarm Systems

Describe alarm systems. What physiological conditions or control system states is the software designed to detect?

#### 2.1.6 Materials

Provide a complete listing of all materials used in the fabrication of the pump and leads that are implanted in the body. Include the chemical generic name or biological source. Indicate the thermal/mechanical/chemical condition of all constituent materials in both the raw material and finished product form (e.g., for metals - cast, solution annealed, percent cold - worked, etc.; for polymers - degree of crystallinity, molecular weight distribution, etc.).

Provide information on the relevant properties of all materials in the condition of the finished product. Test samples shall have undergone sterilization by the process described in Section 3.3, subjected to the recommended maximum number of resterilization cycles using the worst case method and/or conditions specified. Include the effects of the service environment, as appropriate.

#### 2.1.7 Environmental Assessment

Provide an environmental assessment as described by 21 CFR 25.31(a), or claim a categorical exclusion from this requirement by stating that approval of this IDE or PMA will not result in release of substances that, at the expected levels of exposure, may be toxic to organisms in the environment as provided in 21 CFR 25.24(e).

### 2.2 SYSTEM DESIGN

Provide a description of the engineering considerations that went in to the design specifications for the device. Include a description of the loads applied to all critical structural members throughout the entire cardiac cycle. Consideration of worst - case, within - tolerance conditions for geometry, material properties, configuration of placement, power system, etc., should be included, as well as an evaluation of the effects of all forming, joining, and other manufacturing processes of each component on the design life of the device.

#### 2.2.1 Design Qualifications

Provide the design qualification for the console including mechanical tests, electrical tests, component tests, pressure tests, and environmental tests. If the console will be used to transport patients, the entire system must be qualified for this purpose.

#### 2.2.2 Performance Specifications

Provide performance specifications including tolerance of error. This information must be included in the labeling. See Appendix II for the definition of labeling.

#### 2.2.3 Accuracy

Document the accuracy and range of the console in estimating blood flow and other control parameters. Provide a description of the methods used to verify the accuracy of the controller including assurance that the test equipment has been accurately calibrated or standardized. Describe potential causes of controller failure and the intended response of backup systems.

#### 2.2.4 Limits of Operation

Describe conditions under which the pump or pump components will fail and compare this with worst case physiological conditions expected in order to calculate a safety margin.

#### 2.2.5 Software Validation

Describe the validation of your system software including:

- o the numerical input boundaries of the software.
- o an overview of the software algorithm and the methods used to verify its performance.
- o a description of safety features and an analysis of possible errors and failures (i.e., a failure mode and effects analysis) for both the software alone and the total system. This analysis should indicate the conditions that may lead to erroneous information and/or cause patient injury, the steps taken to minimize these occurrences, and the steps the user should take in the event of failure. The results of this analysis should be consistent with indications, warnings, and precautions in the labeling.

#### 2.2.6 Heat Generation

If the pump is implanted, quantify the amount of heat generated that will be transferred to body tissues. Discuss the physiologic heat absorption capacity in the area in which the device will be implanted comparing heat generation to dissipation capacity. Under worst case conditions (i.e., maximum heat generation), what is the safety factor of heat output to heat absorption capacity?

### 3.0 MANUFACTURING

#### 3.1 PROCESS DESCRIPTION

Identify the critical components of the system, describe the steps involved in manufacture of the device including components, subassemblies, system integration, key equipment, testing, packaging, and the layout and location of your manufacturing facility.

#### 3.2 PROCESS VALIDATION

Provide documentary evidence that establishes a high degree of assurance in the processing and quality assessment procedures used in the manufacture of the device. Guidance in the establishment of the documentation of process validation as outlined below is provided in the 'Principles of Manufacturing Process Validation' in Appendix III.

##### 3.2.1 Quality Control

Specify acceptance/rejection criteria for critical quality control tests. Explain the rationale behind the test and why the criteria were chosen. Specify the schedule of quality control tests (e.g., 100% test, lot testing, periodic, etc.). If an automated inspection or test system is used, information demonstrating validation of the system must be provided.

##### 3.2.2 Specification Tolerance

Demonstrate that the window of specification tolerances and test acceptance criteria is adequate to consistently produce a device of life supporting quality. See Appendix III for a general discussion of process validation.

##### 3.2.3 Records (PMA Applications)

The manufacturer must certify that adequate records are maintained to comply with Current Good Manufacturing Practices.

### 3.3 STERILIZATION

For any implanted device, a sterilization assurance level of  $10^{-6}$  (SAL) must be accomplished. See Appendix IV for references.

#### 3.3.1 Procedure

Specify in detail the sterilization procedure including cycle parameters, corrective action levels, and indicator use and placement. Specify residue levels after aerating (when a gas sterilant such as

ethylene oxide (ETO) is used) or rinsing (when a liquid sterilant is used) as specified in the labeling, the worst case size and configuration of the device. Appendix IV contains a copy of the Federal Register notice that specifies the allowable limits of ETO residuals. Include procedures and sampling requirements for sterility testing done for lot release.

#### 3.3.2 Resterilization

Discuss provisions for resterilizing returned or failed goods, if applicable. Provide results of physical and performance testing that show resterilization does not affect the properties of the device. If resterilization or disinfection by the user will be recommended, specific instructions must be given in the labeling including maximum number of times the device may be resterilized. If resterilization is not recommended, a contraindication must appear in the labeling.

#### 3.3.3 Validation

Supply data used to validate the sterilization process, including the sterility assurance level achieved, chemical or biological indicators used, product functionality tests performed, and results of testing. Specify any standards followed to validate the sterilizer and cycle.

#### 3.4 SHELF LIFE

Provide results of testing or a protocol describing testing to be performed to establish a sterile shelf life date which is to appear in the labeling. Testing must include exposure of an adequate sample size of may be subjected during shipment, handling, and storage. Testing should include, but is not limited to, exposure to dropping, vibration, humidity, atmospheric pressure changes, temperature extremes, and shock. Provide a rationale for all parameters chosen. After stress, aging, and exposure, testing must demonstrate the package and product integrity. FDA recommends that a protocol be submitted prior to testing and aging.

#### 4.0 TESTING

##### 4.1 IN VITRO TESTING

The following is needed to document bench testing done before clinical trials are initiated. All final testing must be done with final design devices, using devices sterilized by the method described in Section 3.3.

##### 4.1.1 Preliminary Studies

Report the results from any performance characterization studies done with prototypes claimed to simulate the final design. Discuss changes made to the prototype device that have lead to the current configuration.

##### 4.1.2 System Characterization

Operation of the device/system must be demonstrated to characterize the operating domain and limits of performance. Demonstrate the device performance on a mock circulatory system in all modes of operation under a full range of steady state conditions under which the device is expected to clinically operate. Demonstrate the full range of cardiac outputs that the device will provide under varying operating conditions such as fill pressure, drive pressure, cycle rate, stroke volume, and any other applicable parameters that affect device output. Characterize the device's response under transient conditions that include rapid changes in systemic pressure and flow, beat rate, and when applicable, changes in stroke volume and switching between synchronous and asynchronous modes. Demonstrate system response to simulated cardiogenic shock, i.e., AOP (LESS THAN) 20 mmHg, fill pressure (GREATER THAN) 20 mmHg, CO (LESS THAN) 2-3 L/min. For a VAD, with the jock ventricle in a passive state, characterize the VAD response to simulated ventricular fibrillation.

##### 4.1.2.1 Test conditions

Describe the mock loop, test fluid, operating temperature range, measurement instrumentation, and calibration equipment. Define a range of

beat rates and cardiac outputs including the upper and lower limits of expected physiological conditions of operation as described above. Explain the rationale for these limits.

#### 4.1.2.2 Test results

Provide output flow data for the device as a function of all loop and control parameters that determine this flow and for the modes of operation described above including the norms and extremes of steady state flow, simulated cardiogenic shock, and ventricular fibrillation where applicable. Report peak pressure gradients (dP/dt) across each valve and peak outlet pressure for the range of flows and modes described above.

For battery operated devices, report the electrical power consumption per unit time for the device in operation in each mode.

#### 4.1.3 Durability and Reliability Testing

Describe the experimental protocol for durability and reliability testing of the final clinical model of the pump and console.

##### 4.1.3.1 Test apparatus

Provide a detailed description of the durability test loop and its ability to simulate physiological pressures and flows. Describe the instrumentation used to test the system. Specify the actual flow conditions during the tests, the role of the mock ventricle, if one is used, and the duty cycle for each operating mode.

Where applicable, describe the number and duration of each internal battery run and the pressure/flow conditions during each run.

Describe the environmental conditions under which the test was conducted and the instrumentation used to monitor inlet/outlet and drive pressures, flows, pressure gradients, temperature, viscosity, run time, (electrical) power consumption, and other relevant parameters.

At this time, it is expected that durability testing be done in real time. At some point in the future, however, testing done at an accelerated rate may be accepted if it can be shown that equivalent wear will occur.

##### 4.1.3.2 Failure criteria

Define the failure criteria used to evaluate reliable performance of the system over a specified short or long term (permanent) duration. These criteria should not be limited to simple component failure but should extend to circumstances when, for any reason, the system is unable to meet specified clinical pressure and flow requirements. When applicable, failure criteria must also be specified for an implantable battery in terms of the system's ability to provide minimum periods of operation, at specified clinical pressures and flows, without an external power source.

##### 4.1.3.3 Reliability objectives

Depending on the proposed indications for use, the device must meet the following objective:

Short term: At least ---- devices must be run under the specified test conditions with no more than ---- failures over a period of at least twice the intended clinical implant duration.

Long term: At least ---- devices must be run under the specified test conditions with no more than ---- failures over a period of at least ---- years.

##### 4.1.3.4 Results and documentation

Provide a tabular description of the overall test results including run times, down times, operational conditions, duty cycles, cycle rates, input/output flows, pressures, pressure gradients, and for battery operated devices, electrical power consumption. If a failure occurred, identify the failure and indicate the time of occurrence.

For those devices that did not fail, compare the results of functional performance tests over the full range of system operating parameters, with similar results obtained before durability testing. Provide the results

from a detailed examination of all components for wear and fatigue using SEM, thermal imaging, or other high resolution examination methods with emphasis on the blood sac or diaphragm and valves, and where application, the energy converter. Discuss the performance of the controller/console used in the durability testing, noting all failures.

#### 4.1.4 Biocompatibility/Toxicity

Describe testing and results to ensure the biocompatibility, non-pyrogenicity and non-toxicity of the implantable components of the system.

### 4.2 IN VIVO TESTING

#### 4.2.1 Summary of Literature

Summarize the results of animal studies published in scientific journals using the device proposed for this study or similar devices. Discuss definitive findings from these studies and questions posed by the results that require further investigation.

#### 4.2.2 Summary of Prototype Studies

Describe the animal tests that were done to develop your prototype model and subsequent studies leading to your final design for clinical evaluation. Include all evaluations of the device in animal failure models such as artery ligation or induced fibrillation.

#### 4.2.3 Protocol

A scientific study of the final clinical design is expected to accompany the application for the investigational device exemption (IDE). In-vivo testing is expected to demonstrate both durability and performance of the system as a complement to in-vitro testing. The device must be tested in animals for at least twice the expected duration of implantation for intended for permanent implant must demonstrate operation in-vivo for a minimum of five months. The following are minimum protocol expectations for this study:

A. Provide standardized procedures and data collection techniques.

B. Discuss the rationale for the choice of animal(s) selected in the study.

C. Provide the rationale for the number of animals to be studied and the duration of the studies (a minimum of eight animals for each model is expected).

D. Describe the implant techniques and the post operative care procedures.

E. Submit a complete evaluation of system effects including all of the following:

1. a discussion of the anticoagulation regimen(s) tested and a coagulation profile for the study;

2. a discussion of hemolysis in the animal model accompanied by a profile of relevant studies (hematocrit, hemoglobin, plasma hemoglobin, reticulocytes, LDH); and

3. blood chemistry profiles including blood gases, electrolytes, SGPT, bilirubin, creatinine, and BUN.

The test data requested above are suggested as the minimum test data needed to evaluate the system effects.

F. Provide an evaluation of the safety of the weaning protocol.

G. Describe and evaluate all of the device-related and non-device-related adverse events.

H. Submit all of the pathology studies for all animals that expire on the device or are sacrificed. The information that is submitted must include:

1. a description and photos of the device in situ;

2. a gross necropsy examination with conventional histologic studies of major organs; and

3. histological evaluation of all areas of grossly evident pathology.

I. Provide an evaluation of the explanted device including:

1. a description and pictures of the total explanted device and its individual parts;
2. a detailed examination for wear and fatigue at susceptible areas; and
3. a gross and microscopic evaluation of any tissue attached to the device or any damaged material.

#### 4.2.4 Data Analysis

Data analyzed should be presented in a systematic way to facilitate assimilation of the results. Laboratory data should include normal values for the type of animal in that laboratory, and data points on charts should indicate the number of animals represented by each data point. Device analysis results should be presented in a manner that compares the results for animals by date and should include other relevant information such as anticoagulation and adverse events.

#### 4.2.5 Relationship To Clinical Studies

The results of this study must be discussed in relationship to the proposed clinical study. Discuss the purpose of animal studies using your device including your hypotheses for use of the intervention.

#### 5.0 CADAVER STUDIES

Provide a summary of the cadaver studies that were performed to arrive at the optimum configuration for the device. Discuss the variables that were studied, the basis for your conclusions, the specific limitations on the size of the patient, and the specific recommendation for insertion.

#### 6.0 CLINICAL INVESTIGATION

to

call or write the Division of Cardiovascular Devices (DCD), and to discuss

their plans and ideas before submitting an IDE or PMA application.

#### 6.1 PROTOCOL DEVELOPMENT FOR THE CLINICAL TRIAL

The accrual of a sufficient number of subjects into a heart pump study requires the inclusion of more centers than are ordinarily required in a clinical trial. This section of the guidance includes minimum requirements to facilitate a scientific study of a complicated device within a limited patient population in a large number of institutions. For scientifically valid conclusions to be drawn from the study, the study must have clear objectives with a fully developed protocol that is developed by both the investigators involved in the study and the sponsors of the study. From the experience of past clinical investigations, if the clinical investigators have participated in development, or agree to adhere to the protocol, conduct of the investigation will be uniform.

Note: FDA encourages the sponsor of a multi - center investigation to establish an investigation steering committee composed of the investigators involved in the investigation.

##### 6.1.1 Objectives

The purpose of the study including the specific objectives and the specific study design are the first considerations. Based on the study objectives, discuss the following:

A. How you intend to demonstrate success or failure to meet the objectives of the investigation, and

B. How the data collected during the investigation will be used to determine whether the criteria for success have been met.

##### 6.1.2 Study Size

A proposal for the size of the study with a rationale for the number of patients and institutions required to draw statistically valid conclusions about the safety and efficacy of the device and its indications for use should be submitted. If you anticipate evaluating several patient groups (i.e., post - cardiectomy, post acute myocardial infarction, chronic

degenerative heart disease), the proposal should reflect the effect of multiple patient subgroups in study size. The time frame should be outlined taking into consideration planning time, center recruitment, patient entry, data analysis and the preparation of a final report.

#### 6.1.3 Preliminary Investigations

It may be beneficial to do a preliminary IDE study of five to ten patients at one or two centers to test the device, study design, procedures (implant, patient management, weaning, follow - up, etc.), to determine the feasibility of extending the study to multiple centers. In order to get meaningful data from such a study, characteristics discussed below should be incorporated. Based on the results of this study, the design may be modified for the final study design.

Note: If a preliminary investigation is conducted, the investigation should be designed to reduce as many variables and confounding factors as possible, e.g., a single system configuration, strict limits on patient selection, etc.

### 6.2 CHARACTERISTICS OF INVESTIGATIONAL CENTERS

#### 6.2.1 Investigational Center

Special attention should be given to the characteristics of an investigational center to assure that the center is a viable study participant. For instance, what is the annual cardiovascular caseload and does it support the projected annual rate of patient entry into the study? Are the surgeons, the surgical team, and the hospital sufficiently experienced in cardiac transplant procedures and the management of transplantation patients? Are the facilities adequate? Can the laboratory perform the required testing and can the pathology department carry out the autopsy and device evaluation protocols? How committed is the center to participation in this multicenter study? Are there sufficient qualified people that can be assigned to the study for data management, operation and maintenance of the equipment, and patient care? Include this information in the IDE application. The wholehearted commitment of the investigator and the center will facilitate your progress. A monitoring plan which addresses all of these issues should be included with the clinical protocol. For bridge to transplant studies, the investigational center must be an established heart transplant center (Section 6.2.3).

#### 6.2.2 Principal Investigator

IDE submissions should include pertinent information on the principal investigator's background and characteristics of the center that make them an appropriate combination for inclusion in the investigation.

#### 6.2.3 Established Heart Transplant Center

An established center is one that has performed a minimum of 12 heart transplants in the 12 months prior to submission with an overall success rate (survival) of 70 percent or better at the time of the submission. All submissions must include:

- A. the number of heart transplants at an institution in the last 12 months and the number of patients alive in that group,
- B. the total number of heart transplants performed at the center to date and the overall success rate at 12 months, 2 years, etc.,
- C. whether the heart transplant surgeon is the same person as the investigator for the proposed study, and
- D. the experience of the heart transplant surgeon.

#### 6.2.4 Institutional Review Board

Heart pumps are complex devices that have stimulated considerable public debate concerning their use in humans. FDA therefore requires that an institutional review board (IRB) considering that institution's participation in a TAH/VAD study must have at least:

- A. one member or consultant who is knowledgeable about the engineering -

related aspects of the device development and who is not directly associated with the study; and

B. one member who is considered to be an expert in regard to the moral and ethical issues concerning artificial implantations, organ transplants, etc.

#### 6.2.5 Permanent Dependence

FDA also requires that the IRB of each study center certify its understanding that patients implanted for temporary use may become permanently dependent upon the device and that the center is prepared, should such dependence occur, to provide for the needs of such patients. Based on experience with the permanent implant study, the needs of these patients would include full time availability of cardiac surgeons and TAH/VAD technicians, additional backup equipment, adaptation of the hospital environment to patient's needs, transportation, housing for the patient's family, social and psychiatric services for patients and their families, nutritional, physical and occupational therapy services, on-going medical consultations, and continued staff training.

#### 6.2.6 Cost and Reimbursement

A study center policy must also make clear who will pay for the care associated with continued implantation of the device.

#### 6.2.7 Backup System

Each center must have at least one complete backup system that is available and ready to be used in the event of a failure of the system in use.

### 6.3 STANDARDIZATION OF PROCEDURES

A critical element in a manufacturer - sponsored clinical trial is the elimination of conflicting issues that might arise during the progress of the study. Obtaining agreement early in protocol development among centers on the conduct of the study (i.e., methodologies, judgments, and data collection procedures) facilitates an unbiased multi - center study. When planning a multi - center study, it is useful to have a steering group that includes several investigators plus investigator committees to develop different aspects of the protocol. In any case, procedures must be standardized for use at each study center. This requires a written description of procedures, specific data collection formats, with instructions for use. Study personnel at each center must be trained in the use of methods and form completion and must be monitored on a regular basis. The following are areas in which study management agreement must be reached.

#### 6.3.1 Data Collection Forms

Uniform assessment criteria and data collection forms for pertinent pre - op, on study, and post - op information should be in place, (i.e., past history, operative assessments, post - op procedures). As the study population increases, this information will foster an insightful analysis.

#### 6.3.2 Patient Selection

Patient selection criteria and patient exclusion criteria should be sufficiently specific to allow for a valid analysis of who may and who may not benefit from the intervention. Particular attention should be given to the development of TAH/VAD implant criteria for bridge to transplant patients that can be implemented at each center and are also consistent with each center's heart transplant criteria. A theoretical or empirical rationale for each criterion must be given.

#### 6.3.3 Control Group(s)

There must be a control group(s) for the study. The ideal group would be subjects similar to the study group in all ways except that they do not receive the intervention. Prospective or retrospective patient groups as well as morbidity and/or mortality statistics may be appropriate. A

rationale for the choice of control group must be included in the submission.

#### 6.3.4 Consent Form

In addition to the requirements of 21 CFR part 50, the following items must be added when appropriate for your protocol:

A. a statement of the center's experience in obtaining a donor heart (i.e., longest wait, average wait, and recent experience for patients in the most urgent category);

B. situations that might cause the waiting period to be extended;

C. complications arising from use of the device that could preclude transplantation;

D. that the study center is prepared to care for the needs of patients should they become permanently dependent upon the device; and

E. whether the study center, the manufacturer, the patients or other will bear the cost of the patient's extended care as a permanent implantee.

#### 6.3.5 Operative Procedures

In order to decrease potential bias in study results, variations in operative technique must be kept to a minimum. The operative procedures should be described in detail in the investigator manual and training manual, and should be fully reported on the appropriate patient forms.

#### 6.3.6 Laboratory Procedures

Reliability of the data depends on standardization of results across study sites. A methodology should be specified for standardizing results among centers in order that data between centers can be compared and combined. The selection, assessment, and schedule of testing should be standard among centers.

#### 6.3.7 Patient Management

Based upon experience to date, specific areas that warrant systematic evaluation in studies of these devices include infection control, hemodynamic control, management of bleeding, the anticoagulation regimen, renal, hepatic, pulmonary, neurological, metabolic, nutritional, and immune system function. Procedures for the assessment of these issues must be included in the submission.

#### 6.3.8 Definitions of Adverse Events

Standard definitions of adverse events must be developed for use at each study site. Consideration should be given and criteria developed for use in the evaluation of each adverse event in terms of its severity, its significance, its relationship to the device being tested, the outcome of the event, and whether the subsequent death of the patient was related to the event. For instance, in the event that a transplanted patient develops an acute episode of rejection or infection, it should be evaluate as to whether implantation of the bridging device caused or contributed to the occurrence. Procedures should be developed for following up on the occurrence of all adverse events.

#### 6.3.9 Pathology Studies

Submit all of the pathology studies on all patients who expire. Precise procedures including location of samples, number of samples, type of photographs, number of photographs, etc., must be included in protocols for use at each study site. The information that is submitted must include:

A. a description and photos of the device in situ;

B. a gross necropsy examination with conventional histological studies of major organs; and

C. histological evaluation of all areas of grossly evident pathology.

#### 6.3.10 Device Analysis

Provide an evaluation of the explanted device including:

A. a description and pictures of the total explanted device and its individual parts;

I. pertinent information on other centers participating in the study (names, addresses, telephone numbers).

#### 6.6 MONITORING

Frequent and close monitoring of subject recruitment, adherence to protocols, the quality of data collection and processing, and the quality of laboratory procedures is required. Monitoring concerns when preparing for a multicentered trial are: the number of monitors, the qualifications of the monitors, types of monitoring (telephone, site visit), frequency of site visits, monitoring report forms, and resolving problems.

IDE submissions for TAH/VAD multicenter trials should include a proposed monitoring plan that takes all areas mentioned above into consideration. Site visits must be scheduled prior to start - up and as soon as possible following the first implant. A schedule should be proposed for subsequent visits.

#### 6.7 REPORTS

##### 6.7.1 Adverse Events

A complete description of all adverse events must be reported.

##### 6.7.2 Investigator List

A list of each investigator and clinical center participating in the investigation must be provided every 6 months from the date of the original approval of the IDE application.

##### 6.7.3 Annual Report

The annual progress report must provide a comprehensive picture of what has occurred in each center and in the study as a whole at the time of the report. A summary is required for each new case entered into the study in the current report year, accompanied by a presentation of the data for all patients entered in to the study to date. It should be formatted in such a way that the information is readily assimilated by the reader, readily updated at regular intervals, and readily developed into a final report or PMA application.

##### 6.7.3.1 Content

The annual report must address experience as discussed in section 6.3.7 with the patients entered into the study, with the performance of the entire system and components (number of failure/error free operations, description of failures or problems, etc.), and with the investigators and investigational team (evaluation of the training program, etc.). Documentation such as patient case report forms (CRFs) and raw data must be submitted unless specifically exempted by FDA.

##### 6.7.3.2 Analysis

In addition to the CRFs on all patients, raw data must be provided on specific analyses. An analysis for each individual center and aggregated multicenter data should include, but need not be limited to, the following:

A. descriptive statistics on demographic data and summary data on patient characteristics (i.e., age, sex, etiology, device size, NYHA, hematology studies, blood chemistries, device evaluation, autopsy results, complement activation, etc.);

B. survival analysis (comparison of control and study groups and/or subgroups of interest);  
and nondevice related  
adverse events;

D. examination of the similarities and differences among patients in the control and study groups; and

E. analysis of additional hypotheses (relationships of disease etiology versus outcomes of interest, complication rate profiles versus outcomes, waiting times versus outcomes, etc.).

##### 6.7.3.3 Summary and conclusions

The report generated as a result of this aggregation and analysis should

B. detailed examination of the device for wear and fatigue; and  
C. a gross and microscopic evaluation of any tissue attached to the device or any damaged material.

#### 6.3.11 Deviations from the Protocol

Any deviations from established clinical plan must be noted on the appropriate patient record and all reasons for the deviations provided.

#### 6.3.12 Follow - up Plan

This plan should include standardized assessments, e.g., at one month, six months, and one year. A rationale must be included for timing of assessments and the type of data to be collected at each assessment. Patients should be seen at follow - up by the principal investigator or other members of the investigational team. Followup exam by a non - study physician is not recommended unless the physician has been oriented to the study test and data protocols.

### 6.4 TRAINING

Training is an essential element in promoting standardization and quality in a multi - center study. IDE submissions must include a detailed training protocol that assures the proper training and retraining of study participants.

#### 6.4.1 Participants

The principal investigator and all staff associated with the investigation should receive training appropriate to their level of involvement. Trainees should include the following types of participants: physicians (surgeons, cardiologists, anesthesiologists), biomedical engineers, perfusionists, OR nurses, ICU nurses, laboratory personnel, data managers, etc.

#### 6.4.2 Content

The content of the training and the location of the training should be appropriate to the needs of the trainees. Some items that have been included are: theory and practice (lecture); practical experience (implanting and explanting animals; setup, running, and trouble shooting; overview of clinical protocol; data collection and management; inservice education; dry run; etc.). All trainees should receive adequate instruction regarding the clinical protocol, standardization of procedures, and data collection methods.

#### 6.4.3 Continuing Education

The use of periodic evaluation and the retraining of study participants should be considered in the overall plan for assuring safety and quality. This issue should probably be addressed by the steering committee of participating physicians or another committee of center participants.

### 6.5 INVESTIGATOR'S MANUAL

A manual that contains all information about the clinical trial must be site. Some of the items that should be included are:

A. a description of the study;

B. the investigator's responsibilities (21 CFR, 812.100);

C. the protocol (information on control groups, patient selection criteria, preoperative history/assessments, operative procedures, laboratory procedures, patient management procedure, adverse event reporting, autopsies and device analysis, deviations from the protocol, and follow - up procedures);

D. data management (data collection forms and instructions for use);

E. maintenance/repair of equipment (routine procedures, contacts);

F. procedures for updating/maintaining the skills of participants (physicians, nurses, lab technicians, etc.);

G. approved consent form;

H. emergency guidelines; and

be disseminated for in - depth review by the investigator steering committee and follow - up discussion at investigator meetings. It should also be submitted to FDA and each reviewing IRB annually, along with the general information in the attached 'Suggested Format for IDE Progress Reports' (Appendix V).

APPENDICES

- I. Federal Regulations
  - II. Glossary
  - III. Process Validation
  - IV. Sterilization
  - V. IDE Report Format
- PRELIMINARY DRAFT

END OF DOCUMENT

この報告書は、平成17年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成17年度 戦略的技術開発委託費  
医療機器ガイドライン策定事業  
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)  
体内埋め込み型能動型機器分野(高機能人工心臓システム)  
開発WG報告書

連絡先

〒100-8901

東京都千代田区霞が関1-3-1

経済産業省商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室

TEL:03-3501-1562

FAX:03-3501-6613

URL:<http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566

茨城県つくば市東 1-1-1

独立行政法人 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

医療機器開発ガイドライン検討実務委員会

TEL:029-861-7014

FAX:029-861-7848

E-Mail:[human-ws@m.aist.go.jp](mailto:human-ws@m.aist.go.jp)