

薬生機審発 0326 第 1 号
令和 3 年 3 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業の
成果に基づき策定された評価ガイドラインの公表について
（「中長期間呼吸/循環補助（ECMO/PCPS）システムの評価ガイドライン」
及び「体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン」）

厚生労働省では、革新的な医薬品、医療機器及び再生医療等製品の实用化を促進するため、平成 24 年度から、最先端の技術を研究・開発している大学・研究機関等において、レギュラトリーサイエンスを基盤とした安全性と有効性の評価方法の確立を図り、ガイドラインの作成を行うとともに、大学・研究機関等と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）及び国立医薬品食品衛生研究所の間で人材交流を実施する事業を実施してきたところです。

今般、国立循環器病研究センター（総括研究代表者：巽英介）における検討を経て、下記の評価ガイドラインが別添のとおり策定されましたので、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管内関係事業者に対して周知方御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD委員会委員長、国立医薬品食品衛生研究所所長宛て送付することを申し添えます。

記

中長期間呼吸/循環補助（ECMO/PCPS）システムの評価ガイドライン（別添1）

体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価ガイドライン（別添2）

1. これらの試験方法は、現時点で考えられる評価法の一例として示したものであり、製造販売承認申請において必ずしも当該試験方法による試験の実施を求めるものではないこと。試験方法の選択等については、必要に応じてPMDAの対面助言を活用すること。
2. 革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業におけるロードマップ等においてはPMDAのホームページ（<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/facilitate-developments/0001.html>）を参照されたい。

中長期間呼吸/循環補助(ECMO/PCPS)システムの 評価ガイドライン

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

「次世代型補助循環システムの評価方法」ワーキンググループ

目次

1. はじめに	1
2. 目標・目的	2
3. 本評価ガイドラインによる評価の対象	3
4. 評価において念頭におくべき事項	4
(1) 基本的事項	4
(2) 非臨床試験	4
1) ECMO/PCPS システムを構成するパーツの基本的な安全性を裏付ける試験	
2) デバイスの性能(有効性及び安全性)を裏付ける試験	
① ECMO/PCPS システムを構成するパーツの基本的な性能評価について	
② ECMO/PCPS システムの総合的な性能に関する <i>in vitro</i> 評価	
3) 実験動物を用いた ECMO/PCPS システムの <i>in vivo</i> 試験(使用模擬試験)	
(3) リスク分析	8
(4) 治験	9
1) 基本的な考え方	
2) 実施の要件	
① 医療デバイスの治験の実施の基準(医療機器 GCP)の遵守	
② 治験のデザイン	
③ 計画書及び報告書	
ANNEX I システム及びパーツの評価方法	13
ANNEX II 動物実験の症例数と期間	14
ANNEX III 治験の症例数と期間	15
ANNEX IV 治験の施設	17
ANNEX V 国際ハーモナイゼーション	18
参照文献・規格	22

1. はじめに

人工心肺装置を用いた体外循環は、1953年に初めて臨床応用されて以来開心術の普及とともに発展を遂げ、今日の開心術における最も基本的かつ重要な技術となっている。この間、人工心肺装置の主要構成パーツである人工肺は、多孔質中空糸ガス交換膜の開発などによって性能が向上し、現在では開心術用の使用においては不足のないガス交換性能を有するに至った。また、人工心肺装置に使用される血液ポンプに関しては、長年ローラーポンプが用いられていた。しかし、1970年代に登場したディスポーザブル連続流血液ポンプが、装置の取り回しの簡便さや回路閉塞時の安全性が高いという特徴によって徐々にローラーポンプに代わって用いられるようになり、現在我が国では標準的に用いられるに至っている。

一方、人工肺とディスポーザブル連続流血液ポンプを組み合わせた簡易な人工心肺装置による呼吸補助や循環補助、すなわちECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) やPCPS (Percutaneous Cardiopulmonary Support) の臨床応用が進められつつある。人工肺のECMO/PCPSとしての使用数は2002年頃まで毎年10～20%前後の顕著な増加を示し、近年は増加傾向がやや鈍りつつあるものの、今後も引き続き継続的な使用数増加が予想される。PCPS研究会が行った全国集計調査(回答215施設;伊藤英史、市場晋吾:第40回膜型人工肺研究会アンケート集計結果、膜型肺34,4-11,2013)やJROAD (The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases)の集計(循環器疾患診療実態調査報告書;2018年度実施・公表)などからは、近年の人工肺を用いた心肺補助症例数は年間8,000例前後と推計される。

世界的な集計としては、米国ミシガン大学を拠点とするExtracorporeal Life Support Organization (ELSO)が毎年全世界の主要なECMOセンターにおける症例の登録・解析を行っている。2019年7月の報告によると、調査が開始された1989年以降の累積症例数は119,175例に達し、離脱率は70%、生存退院率は55%となっている。2018年の年間症例数は、12,644症例に上っている。

ECMO/PCPSの回路一式(以下「ECMO/PCPSシステム」という。)は、人工肺、血液ポンプ、送脱血管、接続チューブ、コネクタなどの部品(以下「パーツ」という。)が組み合わされて構成される。現在用いられているECMO/PCPSシステムでは、基本的には開心術用の人工心肺装置に用いられているものと同じパーツが使用されており、これらの医療デバイスは、通常の開心術を想定した6時間以内の使用範囲で承認されている。この状況は我が国だけのものではなく、米国においても同様の状況にある。しかしながら、通常の開心術では人工心肺装置は全身へパリン投与による強力な抗凝固療法下で数時間程度生体の呼吸循環機能を担うことができればよいのに対して、ECMOやPCPSではより軽度の抗凝固療法下で数日～数週間に及ぶ補助を要することが少なくなく、その安全な施行のためには開心術用の人工心肺装置とは異なる高いレベルの性能が求められる。

このように、開心術時の人工心肺装置として短時間用いられることを前提として承認されたパーツで構成されるECMO/PCPSシステムが、所謂オフラベルユースとして中長期間(本ガイドラインで

は、6時間以上30日間以内の期間をいう。以下同じ。)に渡って常態的に用いられているという状況が生じている。しかしながら、重症呼吸/循環不全症例の治療に有効かつ安全な中長期間使用を目的とする高機能を有するECMO/PCPS装置(次世代型ECMO/PCPSシステム)が、システム全体として標榜する使用目的・使用期間に合わせて適切に評価されることが本来あるべき姿であるということとは論を待たない。このような次世代型ECMO/PCPSシステムの開発を促進する上では、具体的な評価ガイドラインを策定することによって効率的に研究開発が進められ、適切な評価に基づく迅速な承認を経て製品化が促進され、その結果として臨床応用も大きく進展していくことが期待される。

以上のような背景のもと、厚生労働省による革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業に基づき、国立循環器病研究センターにおいて本評価ガイドラインの策定が行われた。中長期間ECMO/PCPSの研究開発・臨床応用・製品化に専門的知識と経験をもつ研究者・臨床医・医療機器関連企業団代表等によって構成されるワーキンググループ(委員18名)が形成され、平成25年1月28日に開催された初回会議以降、2年以上の期間にわたって検討を重ねて改訂を進めた上で最終案に至った。また、PMDAからはオブザーバーが常時参加し、適宜ワーキンググループからの質問に対する回答や情報の提供を行った。ただし、本ガイドラインは原則的にはPMDAの公式見解を示すものではないということに注意する必要がある。実際に評価を進めるにあたっては、適宜PMDAとの対面助言も活用することが望ましい。

本評価ガイドラインは、技術開発・性能向上が進められつつある次世代型ECMO/PCPSシステムを対象とするものであることを勘案し、問題点・留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるべきものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。次世代型ECMO/PCPSシステムの評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。なお、本評価ガイドラインに加えて、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも十分に考慮すべきである。

2. 目標・目的

本評価ガイドラインは、重症呼吸不全、重症循環不全及び重症呼吸循環不全(以下「重症呼吸/循環不全」という。)症例に対して、次世代型ECMO/PCPSシステムを安全かつ有効に中長期間使用するための評価ガイドラインを、科学的根拠に基づいて提案することを目的とする。また、その策定によって、かかる次世代型ECMO/PCPSシステムの研究開発・承認申請・臨床応用のプロセスが、効率的かつ円滑に進められることを目標としている。

本評価ガイドラインは、以下の点に留意して作成した。

- デバイス及びシステムの有効性及び安全性の評価を科学的に行うための基準を策定することを原則とすること。
- 本評価ガイドラインに基づく研究開発及び承認申請を円滑に遂行することができるように、考慮すべき事項について簡潔にまとめること。実際の研究開発や承認申請に必要となるより具体的な評価基準や参考とすべき事項については、詳細をANNEXに記載した。

以上のような点を踏まえて、本評価ガイドラインの適用にあたっては、それが製品化の促進と重症呼吸/循環不全症例の治療成績の向上に効果的に結びつくように、機動的かつ弾力的な運用を望むものである。なお、本評価ガイドラインは、人工肺、体外設置型ディスポーザブル連続流ポンプ等を用いたECMO/PCPS治療が6時間以上の期間に渡って施行されている国内の臨床治療状況を否定するものではなく、中長期使用するECMO/PCPSシステムとしての現状に則した適切な評価が行われた製品化の開発促進を目的とするものである。

3. 本評価ガイドラインによる評価の対象

本評価ガイドラインでは、人工肺及び体外設置型ディスポーザブル連続流ポンプを用いた中長期間のECMO/PCPSの最近の開発・製品化状況及び臨床応用状況を踏まえ、かかる中長期間使用を目的とする次世代型ECMO/PCPSシステムについて、これをシステム全体として捉えて評価対象とすることを原則とする。すなわち、既に6時間以内の使用について承認が得られている人工肺、ディスポーザブル連続流ポンプ、人工心肺回路、体外循環用送脱血管などのECMO/PCPSシステムを構成する各パーツの承認時間の延長を目指すものではない。

各パーツを組み合わせたECMO/PCPSシステムにおいては、そのシステムとしての性能を各パーツの性能の集合によって表し得るものではなく、システム全体として評価すべきものである。各パーツの性能は、仮に生体側の条件の変動を考慮に入れなくても、その他のパーツの特性やそれらとの組合せによって大きく変化し得る。例えば、血液ポンプの駆出性能は人工肺の圧損失や送脱血管を含む回路抵抗全体によって変化し得るものであり、人工肺のガス交換性能も血流量によって変化する。それらがシステムの使用目的に対して適切であるか否かは、それぞれのパーツとしての性能評価のみでは十分に判断し得ない。また、ECMO/PCPSが中長期間に渡って施行される場合には、6時間以内の使用では問題とならないような性能の時間的変化も顕在化する可能性が高い。連続流ポンプにおける溶血の進展や、人工肺における血流チャンネル増大、結露等によるガス交換性能の低下、血漿漏出の出現など、各パーツの6時間以内の使用においては問題とならない性能低下及び機能不全の可能性も含めて適切に評価する必要がある。さらに、全身へパリン投与による強力な抗凝固療法下で開心術時の人工心肺装置として6時間以内の短時間に用いられることを前提とした各パーツの評価では、中長期間のECMO/PCPSにおける出血合併症と血栓塞栓症に関する安全性、連続流ポンプ軸周辺部などの回路内血栓形成とそれに伴う装置機

能不全や二次的な溶血などを適切に判定しているとは言い難い。これらはシステム全体として目的とする使用期間に見合った検討を行うことによって、はじめて評価し得るものである。現在、複数の体外設置型及び体内埋込み型の補助人工心臓システムが承認されているが、これらが血液ポンプ、駆動装置、送脱血管などのパーツ単位ではなくシステム全体として評価されているということも同じ考え方に基づくものであり、本評価ガイドラインにおける中長期間施行目的の次世代型ECMO/PCPSシステムをシステム全体として評価するという方針を支持するものである。

一方で、評価対象のパーツを他のパーツと組み合わせることでシステムを構築し、さらに評価対象のパーツの使用条件を明確化することによって、当該パーツとしての評価を行うことは可能であるとする。即ち、それぞれのパーツがシステムとして使用される事を十分に考慮した上で適切な評価がなされ、評価対象のパーツが中長期ECMO/PCPSシステムとしての有効性及び安全性に影響しない又は無視できることが明らかな場合には、システム全体の評価を行わず、それぞれのパーツごとの評価のみ行うことを否定するものではない。

4. 評価において念頭におくべき事項

(1) 基本的事項

当該医療デバイスの開発の経緯、使用目的、仕様(システム全体のサイズ、重量等)、国内外での臨床使用状況(臨床研究や医師主導治験を含む)、設計開発とシステムの原理、類似医療デバイスとの差分、目標とされる使用方法、具体的な使用期間(6時間以上 30日間までの間で選択する)等を明確に示す。また、考慮すべきリスクと効果について考察する。

評価の手法としては、実際の使用条件を考慮して適切に組み立てられた試験系であることを確認する。システムとして評価することを原則とするが、システムを構成するパーツ(個別の機能品)のみを評価する場合にあっては、併用する医療デバイスを特定又はその範囲を明確にした上で、妥当性のある併用デバイスを用いて評価する。また、試験項目によっては流量や圧力を特定して評価することを排除しないが、その場合はその妥当性について考察を行う。

(2) 非臨床試験

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

1) ECMO/PCPS システムを構成するパーツの基本的な安全性を裏付ける試験

以下の各事項について、それぞれのパーツの使用期間を考慮した上で具体的なデータをもって明らかにすること。現時点における科学技術知識の水準に照らし、実施する試験が各安全性の評価に必要なかつ十分であることを説明すること。また、個別の医療デバイスを対象とする基準に定

めのある試験に合致しない試験については、合致しない箇所及び合致しない理由並びに当該試験の妥当性について検討すること。

- ・ パーツを構成する原材料の物理的、化学的特性
- ・ 電気的安全性および電磁両立性(参考:ISO 14708-1、IEC60601-1、JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2)
- ・ 生物学的安全性(参考:「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発第 0301 第 20 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知)、ISO10993-1、JIS T0993)
- ・ 機械的安全性(参考:IEC60601-1、JIS T 0601-1)
- ・ 安定性及び耐久性(放射線滅菌済み医療デバイスについては、滅菌による材料劣化についても検討を行うこと)
- ・ 高分子材料を応用した医療デバイスは、配合成分の特性が医療デバイスとしての本質に係わるものであるため、当該材料の特性に応じ、化学構造、赤外吸収、紫外吸収、原子吸光、融点、沸点、耐久性、硬度、色調、溶出物、表面特性、ウイルスなど病原体に対するバリデーション等について検討する。

2) デバイスの性能(有効性及び安全性)を裏付ける試験

① ECMO/PCPS システムを構成するパーツの基本的な性能評価について

システムを構成するパーツについては、一時的使用を目的とした同種のパーツに関する以下の公的規格を満たしていること。その上で、これら規格を参考にデバイスの使用期間、使用条件を考慮したリスク評価を実施し、具体的なデータを持って有効性・安全性を検証すること。公的規格に関しては、最新版を使用することとするが、その際内容が合致するか確認の上、使用の可否を判断すること。

a) 回路(チューブ、コネクタ)

- ・ ISO15676:2016 Cardiovascular implants and artificial organs — Requirements for single-use tubing packs for cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
- ・ 「人工肺および人工心肺用血液回路基準等について」(平成 11 年 12 月 28 日付け医薬発第 1439 号厚生省医薬安全局長通知)

b) 連続流ポンプ

- ・ ASTM F 1841-97 Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps

c) 人工肺

- ・ ANSI/AAMI/ISO7199 : 2016 Cardiovascular implants and artificial organs - Blood-gas exchangers (oxygenators)

d) 連続流ポンプ駆動装置

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

② ECMO/PCPS システムの総合的な性能に関する *in vitro* 評価

本評価ガイドラインにおける *in vitro* 評価には、広義の意味としてベンチテストも含むものとする。

a) ECMO/PCPS システム(血液ポンプ、膜型人工肺、カニューレ、体外回路及び抗血栓性コーティング)の性能

- ・ システム全体として、想定する使用条件下において要求される酸素添加能、二酸化炭素除去能及び流体力学的性能を有していること。
- ・ 標榜する使用条件及び使用期間において、上記の性能が維持可能となる耐久性及び安定性を有すること。
- ・ 回路接続部の固定方法の機械的強度及び血栓対策の評価

b) 駆動装置(モータを含む)及び周辺パーツの性能

- ・ 患者の状態に応じた血流量制御及びガス吹送量制御が可能なこと
- ・ ポンプ流量、ガス吹送量及び吹送ガス内の酸素濃度に関する各種計測装置の測定精度及び範囲に関する妥当性

c) エネルギー関連デバイス(電池、電気コネクタ、ケーブル等)の性能

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

d) 使用目的を勘案した際のシステム全体の耐久性評価(参考: Thomas Fuehner, et al., Extracorporeal Membrane Oxygenation in Awake Patients as Bridge to Long Transplantation Am j Respir Crit Med Vol 185, Iss 7, pp 763-768, Apr 1, 2012)

- ・ システムの信頼性は、申請者が決めた仕様(期間、環境)において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。即ち、reliability と confidence level を達成するために必要な試験台数を設定する。
- ・ 耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability、60% confidence level で使用期間の2倍の試験期間が必要である。

- ・ 耐久性試験環境は、圧力、流量、pH、温度、電解質などの生理学的条件と、デバイスの特徴を勘案して決定する。

3) 実験動物を用いた ECMO/PCPS システムの *in vivo* 試験 (使用模擬試験)

実験動物を用いた ECMO/PCPS システムの *in vivo* 試験 (使用模擬試験) の可否に関しては、生物学的安全性評価が不十分な場合や単純には適用不能な場合のみならず、動物愛護の観点からも、動物実験の実施の意義及び必要とする理由を説明できなければならない。使用期間における臨床上的リスクを踏まえて、国内外での臨床使用実績及び *in vitro* 試験の結果からリスクを考察し、残留リスクが許容できない項目について *in vivo* 試験での評価を行う。特に長時間に及ぶ抗血栓性 (血栓形成性) 評価を目的にした安全性に関する評価試験については、現在のところ実験動物を用いた *in vivo* 試験を凌駕する *in vitro* 試験法が存在しないことから、抗血栓性評価が必要な血液接触性のパーツ又はシステムの評価には実験動物を使用した *in vivo* 試験が不可欠であると考えられる。なお、基本的に動物試験においては、ヒトでの臨床使用の条件を含め、広範囲な条件での評価がなされることが望ましい。

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

a) 実験動物モデル

- ・ 評価実験を行う動物種と馴化 (健康) 状態の妥当性
- ・ 動物福祉を鑑みた実験方法の選択 (3R の遵守) 動物実験の評価基準の設定方法 (特に臨床における使用目的、使用予定期間から見て妥当な例数、実験期間などであるかを示す)

b) *in vivo* 試験計画書

- ・ 使用する ECMO/PCPS システムの詳細 (送血管や脱血管などは、ヒトと動物の解剖学的差異などの問題もあり、*in vivo* 評価にはヒト用モデルとは異なる形状のものを用いる必要がある。動物実験用回路と臨床応用時の回路が異なる場合には、その比較と妥当性を検討すること。)
- ・ 被験デバイスの使用方法及び使用記録
- ・ 使用する動物の飼育環境 (温度、湿度など)
- ・ 使用する動物の種類、性別、体重、馴化 (健康) 状態等の設定条件
- ・ 実験期間及びエンドポイントの設定条件
- ・ 手術方法 (臨床使用時における手術方法と異なる場合には、その比較考察をすること。)
- ・ 実験時におけるバイパス流量設定条件、ガス吹送設定条件等
- ・ 使用薬剤 (抗凝固剤、抗生物質など : 使用量、使用頻度) 及び使用記録
- ・ 計測データ (生理学的、血液学的、生化学的、機械的、電気的など) 及び測定頻度の一覧並びに一般的な正常値

- ・ 試験に関わる測定デバイスの保守点検などの実施及び記録
- ・ 実験終了後の剖検方法及び検討項目
- c) *in vivo* 試験の評価項目

以下の事項について、具体的なデータを持って評価すること。なお、有無を示している項目については、その程度も評価すること。

- ・ システム性能に係わる設計仕様の満足度(ポンプ流量範囲、膜型人工肺ガス交換能範囲等)
- ・ 実験期間中における動物の異常所見の有無(起立不能、食欲不振、発熱、下痢、便秘、尿異常、生理学的データ異常、血球成分・血液ガス・血液凝固能異常、血液生化学データ異常等)
- ・ 実験期間中における被験デバイスの異常所見の有無(故障、断線、発熱、破損、異音、振動、血液又は血漿漏出の発生等)
- ・ 実験期間中における血球破壊(溶血)の有無
- ・ 剖検時の病理解剖所見
- ・ 血栓形成の有無(実験期間中または実験終了後の ECMO/PCPS 回路内、コネクタ部の輪状血栓、臓器塞栓、梗塞等)
- ・ 出血の有無(急性期、慢性期出血、カニューレ刺入部出血等)
- ・ 感染の有無(全身及び局所(カニューレ刺入部等))
- ・ 組織適合性(炎症、壊死等)
- ・ 実験予定期間に達しなかった動物の例数とその原因
- ・ 上記評価を基にした総合的なシステムの性能
- ・ 試験終了時における被験デバイスの異常所見(ポンプ内部の摺動痕や摩耗、人工肺や回路内における抗血栓性コーティングの残存性、血栓付着等)

(3) リスク分析

当該医療デバイスの設計検証及び妥当性の確認を行い、リスク分析の実施結果を示す(参考: JIS T14971)。リスク分析にあたり、当該想定されるリスクが臨床上の有用性と比較して受容可能であることを説明する。代表的なリスク分析項目を以下に例示するがデバイス固有のリスクが想定される場合には適宜それらのリスク分析を行う。

- a) デバイスを装着した患者の状態
 - ・ 手術台又はベッド上
 - ・ ベッド上での座位
 - ・ 院内移動時の立位、歩行、転倒時
 - ・ デバイス交換作業

b) 移動環境

- ・ 移動時の振動(例えば自動車や段差を乗り越える際)
- ・ 航空機での移動中に発生しうる気圧変化
- ・ 予備電源の有無

c) デバイスの騒音、振動

d) 荷重負荷

- ・ バッテリー、駆動制御装置など

e) アラーム

- ・ 種類、表示、一定時間の安全性の確保及び使用者教育

f) 環境

- ・ 電磁波、気温(異常な高温あるいは低温)、気圧

(4) 治験

1) 基本的な考え方

動物試験結果のみで臨床使用時の有効性及び安全性を担保することは困難であるため、臨床評価が必要である。臨床評価について、海外臨床データの信頼性担保や国内への外挿性説明が困難な場合は、新たな治験を行い評価する必要がある。その際には、治験対象や症例数、期間などを設定するが、それに至る根拠、考え方も明確に示す。ただし治験においては、被験者の病態に応じて使用期間が判断されるため、また症例数も限られることから、治験データのみで標榜する期間の有効性及び安全性をすべて担保することは難しい。また、国内外での臨床使用報告等が一定数以上ある場合は、有効性及び安全性の説明を補足できる場合もある。

2) 実施の要件

① 医療デバイスの治験の実施の基準(医療機器GCP)の遵守

次世代型ECMO/PCPSの治験はヒトを対象として行なわれるものであり、*in vitro*及び*in vivo*評価が充分に行なわれて臨床使用の妥当性が確認されたデバイスを用いて、被験者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的かつ適正に実施されなければならない。具体的には医療機器GCPを遵守しなければならない。

② 治験のデザイン

次世代型ECMO/PCPSは、使用目的と目標とする使用期間に応じた性能を妥当なリスク内で示すことを適切にデザインされた治験のデータに基づいて評価されることになる。比較試験をデザインすることが困難であることも想定されるため、単群試験で行うことを否定しない。ただし、

その場合においても主要評価項目の妥当性について十分に検討し、達成すべき成績については根拠に基づいて設定すること。

③ 計画書及び報告書

③-1 基本的な事項

治験計画書においては、医療機器GCP省令第7条(治験実施計画書)を参考に、以下の事項を明確に示すこと。

- a) 治験の目的(対象患者や疾患、その他の治療法との違いなど)
- b) 治験デバイスの概要
- c) 治験の方法
 - ・ プライマリーエンドポイント
 - ・ 治験におけるコントロール群(新たに対照群を設定するか、これまでに得られているレトロスペクティブなデータを用いるか)の設定及びその妥当性
 - ・ 選択・除外基準など、患者登録方法
 - ・ 収集データ項目並びにその収集法及び解析法
 - ・ データ集積及び解析における各治験参加施設間差を生じない対策方法
 - ・ 患者管理法(推奨する抗凝固・抗血小板療法も含む)とフォローアップの方法
 - ・ 研究者及び医療スタッフに対する装置の使用法と管理法、患者管理法及びデータ集積を含む治験プロトコールの実施に関する教育計画
- d) 装置のシステム不良を含む有害事象の予測頻度を含む患者へのインフォームドコンセントの詳細(特に、従来の治療法より有害事象の予測頻度が高い場合には、当該デバイスの使用に伴うリスクとベネフィットに関しての十分な説明の有無を確認すること)
- e) 剖検プロトコール
- f) 独立したデータ安全性モニタリング委員会(DSMB: Data Safety Monitoring Board)の構成員とその会合予定
- g) 重大な有害事象発生時あるいは臨床上の利益が無いと判断された場合における治験全体の中止に関する詳細な基準及び、個々の被験者の治験の中止基準
- h) データ集積を完全にかつ良質に行なうためのモニタリングシステム、施設訪問の頻度及びデータ収集の責任者などの事項を含む具体的なモニタリング方法
- i) 監査に関する事項を追記する

③-2 治験対象

基本的には、ELSOのGeneral Guidelines for all ECLS Cases (Version 1.1)及び循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告)の急性心不全治療ガイドライン(2011年改訂版)に準じた医学的基準による心肺停止状態、ないし心原性ショック状態での心肺蘇生、難治性心不全での呼吸循環補助、開心術後低拍出状態、薬剤抵抗性難治性不整脈、肺炎や急性呼吸窮迫症候群による重症呼吸不全や肺移植へのブリッジ等が対象となる。使用目的に応じて組入れ基準に該当する患者群を対象とする。

③-3 症例数と治験実施期間(ANNEX III:治験の症例数と期間)

a) 症例数

原則、治験の目的に対して科学的な根拠がある症例数が求められる。一方、すべての治験対象患者において当該デバイスが設定する最長の使用期間の有効性及び安全性を確認することは困難と想定され、また症例数も限られることから、仮説検証試験の実施が困難である可能性も考えられる。その際、当該品目の標榜する期間における有効性及び安全性は、動物試験を含む非臨床試験成績と治験結果を踏まえ、総合的に評価することとなる。治験の目的を明確にした上で、設定する症例数の科学的妥当性について説明する必要がある。また、品質が担保された信頼できる海外臨床データや国内外の臨床研究データは、治験症例数を設定する際に勘案してもよい。

b) 期間

安全性を考慮したFeasibility studyは装着後被験デバイスが標榜する最長の使用期間を目安に評価を行うこと。その後、継続して目的に応じた使用・評価を継続してもよい。Pivotal studyにおいては治験の目的に応じた期間を設定すること。

③-4 実施医療機関

症例数を考慮した適切な施設数とする必要があり、製造販売後の実施医療機関の一般化可能性を考慮すると、多施設での実施が望ましい。施設の資格要件としては、心不全治療及び呼吸不全治療について循環器、呼吸器及び救急などに関連する科と看護部、臨床工学技士等が連携して総合的な治療体制が稼働し、ECMO/PCPSの経験を有していること。その他は、関連学会のアドバイスによることとする(ANNEX IV:治験の施設)。

③-5 試験中の有害事象が生じた時の対応

想定される有害事象については判断基準を明確に定義する。また、各有害事象発生時の対応を明確にすること。また、有害事象発生頻度が多い場合の治験の継続、中断、あるいは中止について明確にすること。

③-6 安全性評価

有害事象の項目毎にその評価結果を具体的かつ明確に示すこと。

例えば、

- ・ 死亡例については、死亡に至った経緯、本品との因果関係の有無、そのように判断した根拠等
- ・ 血栓性事象については、一定の判断基準をもとに評価し、本品との因果関係の有無、そのように判断した根拠、併用療法の評価等

③-7 最終評価(有用性の評価)

治験の目的に鑑み、あらかじめ設定した治験の成功基準を達成できたか。適応した期間、諸臓器の機能を保ちながら生存し、使用目的に応じた科学的に妥当な有用性を認めたか。発生した有害事象も踏まえ、リスクベネフィットバランスが保たれていたか、についても記載する。

ANNEX I

システム及びパーツの評価方法

	回路(チューブ、コネクタ)	連続流ポンプ	人工肺	駆動装置	連続流ポンプ	カニューレ	評価の方法
システム	○	○	○	○	○	○	機能品ごとの評価:左記該当デバイスについて、ISO・JIS・ASTMに従って行う。(in vitro 評価) システム評価:システム全体を踏まえた in vivo 評価を行う。(in vitro 評価においても、項目によってはシステム評価を行う)
パーツ及びパーツの組み合わせ	①	○	○	○	○		機能品ごとの評価:左記該当デバイスについて、ISO・JIS・ASTMに従って行う。(in vitro 評価) システム評価:カニューレを特定し、そのことを踏まえた in vivo 評価を行う。(in vitro 評価においても、項目によってはシステム評価を行う) カニューレはシステム評価を行ったうえで、添付文書上で特定する。
	②	○	○	○			機能品ごとの評価:左記該当デバイスについて、ISO・JIS・ASTMに従って行う。(in vitro 評価) システム評価:装置とカニューレを特定し、そのことを踏まえた in vivo 評価を行う。(in vitro 評価においても、項目によってはシステム評価を行う) 連続流ポンプ駆動装置とカニューレはシステム評価を行ったうえで、添付文書上で特定する。
	③	○	○				機能品ごとの評価:左記該当デバイスについて、ISO・JIS・ASTMに従って行う。(in vitro 評価) システム評価:人工肺、連続流ポンプ駆動装置とカニューレを特定し、そのことを踏まえた in vivo 評価を行う。(in vitro 評価においても、項目によってはシステム評価を行う) 人工肺、連続流ポンプ駆動装置とカニューレはシステム評価を行ったうえで、添付文書上で特定する。
	④	○		○			機能品ごとの評価:左記該当デバイスについて、ISO・JIS・ASTMに従って行う。(in vitro 評価) システム評価:連続流ポンプ、連続流ポンプ駆動装置とカニューレを特定し、そのことを踏まえた in vivo 評価を行う。(in vitro 評価においても、項目によってはシステム評価を行う) 連続流ポンプ、連続流ポンプ駆動装置とカニューレはシステム評価を行ったうえで、添付文書上で特定する。
	⑤	○					機能品ごとの評価:左記該当デバイスについて、ISO・JIS・ASTMに従って行う。(in vitro 評価) システム評価:連続流ポンプ、人工肺、連続流ポンプ駆動装置とカニューレを特定し、そのことを踏まえた in vivo 評価を行う。(in vitro 評価においても、項目によってはシステム評価を行う) 連続流ポンプ、人工肺、連続流ポンプ駆動装置とカニューレはシステム評価を行ったうえで、添付文書上で特定する。
	⑥		○				機能品ごとの評価:左記該当デバイスについて、ISO・JIS・ASTMに従って行う。(in vitro 評価) システム評価:回路、人工肺、連続流ポンプ駆動装置とカニューレを特定し、そのことを踏まえた in vivo 評価を行う。(in vitro 評価においても、項目によってはシステム評価を行う) 回路、人工肺、連続流ポンプ駆動装置とカニューレはシステム評価を行ったうえで、添付文書上で特定する。
	⑦			○			機能品ごとの評価:左記該当デバイスについて、ISO・JIS・ASTMに従って行う。(in vitro 評価) システム評価:回路、連続流ポンプ、連続流ポンプ駆動装置とカニューレを特定し、そのことを踏まえた in vivo 評価を行う。(in vitro 評価においても、項目によってはシステム評価を行う) 回路、連続流ポンプ、連続流ポンプ駆動装置とカニューレはシステム評価を行ったうえで、添付文書上で特定する。
	⑧					○	機能品ごとの評価:左記該当デバイスについて、ISO・JIS・ASTMに従って行う。(in vitro 評価) システム評価:回路、連続流ポンプ、人工肺とカニューレを特定し、そのことを踏まえた in vivo 評価を行う。(in vitro 評価においても、項目によってはシステム評価を行う) 回路、連続流ポンプ、人工肺とカニューレはシステム評価を行ったうえで、添付文書上で特定する。
	⑨						○

ANNEX II

動物実験の症例数と期間

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

本項で取り扱う *in vivo* 試験は、被験デバイスとして治験で使用を予定とする製品と同等のデバイスを使用した使用模擬試験であり、当該製品の性能、有効性及び安全性、治験では評価できない事項並びに懸念点(期間、例数、剖検所見)について非臨床試験として最終評価をする試験と位置づけられる。

動物実験の数量及び期間については、事前に使用方法、使用条件を考慮した *in vitro* (性能確認) 試験が実施され、その試験において事前の血栓症などのリスク評価が適切に行われた上で、試験の目的に応じた試験デザインを計画し、試験結果の精度を保証できる例数及び期間を満たす必要がある。

今回、本評価ガイドラインでは委員会で討議された意見を集約し、具体的な数量及び期間としては、体外設置型補助人工心臓(以下VADという。)の装着実験手技がある程度確立されている点、及び体外式のためデバイスによる試験条件の制約が少ない点を考慮し、上記の条件を踏まえた上で、大型動物であるヤギ、ヒツジ、ウシ又はブタを3～5例用い、被験デバイスが標榜する使用期間に対応する期間及び一定の安全率を考慮した期間の試験を実施する。

ANNEX III

治験の症例数と期間

本評価ガイドラインにおいて参考となり得る治験の例として、適応患者の背景が比較的類似した高リスク治療系デバイスであるVADの治験例を挙げる。

そもそも我が国では、1980年代後半に行われた体外設置型の東洋紡(株)製及び日本ゼオン・アイシン精機製VADシステムの治験について、急性心不全を対象にそれぞれ60例の症例数が求められ、両者とも4年以上に及ぶ治験を実施した後承認を得た。しかしながら、この治験で求められた症例数は企業のみならず臨床現場にも多大な負担をもたらすと共に、欧米と比較して適応症例の絶対数が少ない我が国において治験期間の長期化に繋がった。その後行われた、植込み型VADであるNovacor LVAD及びHeartMate-VEの治験においては、海外データがあることを考慮して6例の症例数の実施により承認された。さらに、その後定められた「体内埋め込み型能動型デバイス（高機能人工心臓システム）審査ガイドライン」に基づいて行われた治験として、海外臨床使用実績を持たないEVAHEARTについてはFeasibility study 3例、Pivotal studyは16例が、海外臨床使用実績のあるDuraHeartとJarvik2000では6例が行われたのち、承認された。このように、体内植込み型VADの治験では、国内治験実施可能性に鑑み、国内治験症例数を極力抑制することで早期の製品化・普及が果たされた。一方、少ない治験症例数によって患者が不利益を被らないよう安全性を担保するために、市販後調査の強化・徹底と、植込み実施施設・実施者の資格認定とトレーニングが、関連学会が主導する形で定められ、極めて有効に機能したのである。

これらVADにおける治験の推移と背景、結果などを考慮しつつ、本評価ガイドラインで対象とする次世代型ECMO/PCPSについて俯瞰すると、以下のような特徴を挙げることができる。

1. 以前からの長年に渡るオフラベルユースでの中長期使用（国内連続使用期間中央値：7日．伊藤英史，市場晋吾：第40回膜型人工肺研究会アンケート集計結果，膜型肺34，4-11，2013）や国際連続使用期間中央値（呼吸補助）：11日．ECLS Registry Report．The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO))により臨床経験が豊富に蓄積されており、また臨床的適応基準や外科的装着手技、デバイス管理、患者管理等に関しては既にほぼ確立されている。
2. ECMO/PCPSは生命予後を左右する重症心不全や重症呼吸不全の急性期に緊急使用されることが多く、特に心原性の場合には原疾患による死亡率も非常に高い。安定して治験を実施し得る基準の設定や症例の登録が困難であり、必要となる症例数によっては、治験の遂行・完了自体が極めて困難となる。

以上のような次世代型ECMO/PCPSシステムの特徴を考慮し、本評価ガイドラインにおいては、治験実施を推奨するが、いままでの臨床エビデンス、非臨床試験結果等も踏まえ、治験で明らかにすべき内容を明確にした上で、できるだけ効率的なデザインとすることが望ましい。早期承認を推進する一方で、承認後の臨床使用において学会の監督下に、初期の使用施設や適応症例を制限したり、又は市販後の臨床評価を系統的に行い、使用実績を重ねていくことにより患者の安全を担保しながら迅速な普及に繋げることで、より大きな患者の利益に繋がるものと考えられる。

治験実施期間については、治験デバイスとなる次世代型ECMO/PCPSシステムが標榜する最長使用期間とし、その期間に到達する前に、①パーツを交換、②左心補助等の他の補助手段への移行、③肺移植の実施④心不全又は呼吸不全から回復して離脱に成功、⑤死亡、等に至った場合には、その時点をエンドポイントとする。原疾患による死亡率も高いことが予想され、回復離脱や次段階の治療に移行する場合も含めて、標榜する最長使用期間を満たさずに終了(途中終了)する機会が多くを占める可能性が高いと考えられるが、臨床例での最長使用期間にわたる有効性及び安全性の確認が必要であるという観点を考慮すると、治験実施前に慢性動物試験等の非臨床試験で安全性が確認された範囲内で、標榜する最長使用期間を越えて継続施行した症例を含むことが望ましい。また、途中終了した症例については、終了した時点までのデバイスの性能と耐久性、患者に与えた影響について詳細に検討し、デバイスの有効性及び安全性を担保するに足りる情報の収集に努める。

ANNEX IV

治験の施設

治験の施設の資格要件として当面下記を満たしていることが望ましい。

1. 最近3年間にECMO/PCPSの装着を5例以上経験していること。また、1例は7日以上補助を行なった経験がある。
2. 医師、臨床工学技士、看護師等によるECMO/PCPSの実施体制を有している。
3. 集中治療室など、装着患者を統合的に治療・看護する設備・備品等が備わっている。
4. 心臓・肺移植施設や、植込み型VAD実施施設など、治験終了後の患者の次段階治療を行い得る受け皿となる施設と協力体制が構築できている。
5. 治験を行う企業が指定するトレーニングについて、治験実施の医療関係者が受講済みである。

ANNEX V

国際ハーモナイゼーション

ガス交換能の低下した肺を補助する ECMO と全身の循環補助と呼吸補助を行う PCPS は、開心術を伴わない緊急心肺蘇生、重症心不全への補助などに広く使用されているが、近年ではインフルエンザに合併した劇症型肺炎患者の救命などその適用の範囲も拡大されつつある。わが国では、ここ数年 ECMO/PCPS などの補助循環に用いられる人工肺は 5500 個あたりを推移しており、一方で米国においては、従来の ECMO の適応疾患の市場規模は 10～20 億円程度と推定されている。前述のように急性にも対応でき、生体へより長期に適合する呼吸補助システムの開発が進めば、このシステムが治療の対象とする疾患も現行の ECMO より拡大することが予想され、例えば米国では 5000 億円に達している呼吸不全全般の市場に占める割合も高くなり得る。

このように ECMO/PCPS が治療法として国際的に広く展開している状況において、新しいデバイスの臨床への導入は望まれているところであり、上市に影響を及ぼす規制についての各国間での整合の動きは予てより進められてきた。開発に携わる工業的な観点からは、国際的な標準規格である ISO (International Organization for Standardization) に医療デバイスの製品化を進めるうえで考慮すべきところが定められている。なお、このような規格としては、一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会(旧:日本医療器材工業会)において用語の統一のためのガイドラインが提示されているが、ECMO と PCPS について各々の呼称を定義したものは認められない。また、各国の規制当局の連携した取り組みとしては、医療機器規制の国際統合化を進める国際会議として GHTF (Global Harmonization Task Force) が創設され、その後 IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) として将来の方向性を議論するところへと継続的に展開しているところである。特に、日米両国間においては産官学が協力した HBD (Harmonization by Doing) が構成され、国際共同治験の推進、日米で協力して審査を実施する体制の構築、効率的かつ迅速な審査を進めるための施策の検討が進められている。このような場においては、医療デバイスにおける有効性と安全性についての十分な検証と治験に要する条件、規模、期間などとのトレードオフを勘案し、市販後調査を含めたトータルでのライフサイクルに立脚した医療デバイスの特性に応じた規制の重要性が共有認識されてきた。医療デバイスにおいては、国内外差がデバイスの有効性及び安全性に大きく影響しない場合も多く、デバイスの効率的な開発や国内への早期導入のため、国際開発をすすめることも一案である。本 ANNEX においては、ECMO/PCPS の国際的なハーモナイゼーションについて、上記に関わることをまとめた。

1. ISO (国際標準化機構)

多国間での製品やサービスの交換を助けるため、標準化活動の発展を促進することと知的・科学的・技術的・経済的活動における国家間協力を発展させることを目的として1947年に設立された国際的な標準化機関が国際標準化機構 (International Organization for Standardization: ISO) である。世界各国の代表的な標準化機関からなり、電気・通信及び電子技術分野を除く全産業分野に関する国際規格を作成している。評価ガイドラインに最も近い規格であるものの、ECMO/PCPSシステムに関するISOはまだ存在せず、次のように構成品ごとに定められたISOが現在利用できる数少ない規格である。

- ・ 連続流ポンプ: ISO18242: 2016 Cardiovascular implants and extracorporeal systems— Centrifugal blood pumps; 本規格ではシングルユースのポンプ単体について規定しており、VADは除外している。
- ・ 人工肺および熱交換器: ISO7199:2016 Cardiovascular implants and artificial organs -- Blood-gas exchangers (oxygenators)
- ・ 心肺回路 (チューブ): ISO15676:2016 Cardiovascular implants and artificial organs -- Requirements for single-use tubing packs for cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
- ・ リザーバ: ISO15674:2016 Cardiovascular implants and artificial organs -- Hard-shell cardiotomy/venous reservoir systems (with/without filter) and soft venous reservoir bags
- ・ 血液フィルタ: ISO15675:2016 Cardiovascular implants and artificial organs -- Cardiopulmonary bypass systems -- Arterial blood line filters
- ・ 血液濃縮器: ISO8637-1:2017 Extracorporeal systems for blood purification — Part 1: Haemodialysers, haemodiafilters, haemofilters and haemoconcentrators
- ・ ISO 8637-2:2018 Extracorporeal systems for blood purification — Part 2: Extracorporeal blood circuit for haemodialysers, haemodiafilters and haemofilters

なお ISO には製品共通の規格として、品質保証の規格である ISO13485、リスクマネジメントの規格である ISO14971、医療デバイスの治験基準である ISO14155、生物学的安全性を評価するための ISO10993 などがあり、これら共通規格はほとんど翻訳され JIS 化されている。また、国際電気標準会議 (International Electrotechnical Commission: IEC) の一部については ISO とも関連するところがあり、例えば IEC60601-1 は医療デバイスの電気安全性試験についての規格であって ISO ともほぼ共通する必須のものである。

2. 日本・米国・欧州における規格と規制の状況

通常の開心術及び ECMO/PCPS に用いる人工心肺製品に関して、2013 年での日本、米国、欧州の規格と規制の状況を別添の表「通常開心術及び PCPS/ECMO に用いる人工心肺製品の各国の規格及び規制」に追記した。なお、米国でも、1982 年に制定された「長期呼吸補助用の膜型肺」に関する規定を改正するための活動が進んでいる。現時点では、膜型肺のみを規制対象として Premarket Approval (PMA)が必要なクラス 3 扱いとなっているが、日本同様オフラベル使用されているのが現状である。Food and Drug Administration (FDA)では、現状での使用状況に適した内容とするために ECMO 回路製品の再分類すべく検討を進めており(2014 年 3 月現在)、今後もその動向を注視していく必要がある。

現在検討されている主要な論点は以下の 3 点である。

- ・ ECMO 回路について、現在のクラス 3 からクラス 2 へと再分類する
- ・ ECMO 回路の全ての構成品を対象に含める
- ・ 再分類される製品の対象患者は新生児・幼児の呼吸不全患者または小児呼吸循環不全患者である

3. GHTF 及び IMDRF

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

4. HBD

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

○ 参考文献・規格

(日本)

1. 伊藤英史、市場晋吾:第40回膜型人工肺研究会アンケート集計結果、膜型肺34, 4-11, 2013
2. 循環器疾患診療実態調査報告書(2018年度実施・公表)JROAD(The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases)
3. 平成14年9月30日付け医薬審発第0930001号 医療用具の安全性に関する非臨床試験の実施の基準の施行について(実験動物を用いたECMOシステムの使用模擬実験)
4. 平成24年3月1日付け薬食機発第0301第20号 医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方
5. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告)・急性心不全治療ガイドライン(2011年改訂版)
6. 研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年文部科学省告示第71号)
7. 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準(平成18年環境省告示第88号)
8. 平成11年12月28日付け医薬発第1439号 人工肺および人工心肺用血液回路基準等について
9. 動物実験の適切な実施に向けたガイドライン(2006年日本学術会議)
10. 動物の愛護及び管理に関する法律(昭和48年10月1日法律第105号)
11. 厚生労働省の所管する実験機関における動物実験等の実施に関する基本指針
12. 農林水産省の所轄する実験機関における動物実験などの実施に関する基本指針

(ISO)

13. ANSI/AAMI/ISO7199:2016 Cardiovascular implants and artificial organs -- Blood-gas exchangers (oxygenators)
14. ISO10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
15. ISO10993-2:2006 Biological evaluation of medical devices -- Part 2: Animal welfare requirements
16. ISO10993-4:2002 Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood
17. ISO 14708-1:2000 Implants for surgery -- Active implantable medical devices -- Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer

別添1

18. ISO14708-5:2010 Implants for surgery -- Active implantable medical devices -- Part 5: Circulatory support devices
19. ISO15676:2005 Cardiovascular implants and artificial organs – Requirements for single-use tubing packs for cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
Implants cardiovasculaires et organs

(IEC)

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

(JIS)

22. JIS T 0601-1:2012 医用電気機器－第1部:基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項
23. JIS T 0601-1-2:2012 第 1-2 部:安全に関する一般的要求事項-電磁両立性-要求事項及び試験
24. JIS T 0601-2
25. JIS T0993 医療機器の生物学的評価
26. JIS T14971 医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用

(その他)

27. Thomas Fuehner,et al.,Extracorporeal Membrane Oxygenation in Awake Patients as Bridge to Long Transplantation Am j Respir Crit Med Vol 185,Iss 7,pp 763-768, Apr 1,2012
28. ASTM F 1841-97 Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps
29. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)の General Guidelines for all ECLS Cases (Version 1.1)

別添1

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

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

◎ 総括研究代表者 ○ 事務局

石原 敏 泉工医科工業株式会社
市場 晋吾 岡山大学医歯薬学総合研究科
押山 広明 テルモ株式会社 心臓血管カンパニーCVグループ
迫田 亨 株式会社ジェイ・エム・エス
戸田 宏一 大阪大学心臓血管外科
中野 壮陸 公益財団法人 医療機器センター
西中 知博 東京女子医科大学心臓血管外科
西村 隆 東京都健康長寿医療センター心臓外科
増澤 徹 茨城大学工学部機械工学科
望月 修一 山梨大学大学院総合研究部医学域融合研究臨床応用推進センター
山根 隆志 神戸大学大学院工学研究科 機械工学専攻 熱流体エネルギー講座

◎ 巽 英介 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部/研究開発基盤センター知的資産部
中谷 武嗣 国立循環器病研究センター病院移植部門
福嶋 教偉 国立循環器病研究センター病院移植医療部
市川 肇 国立循環器病研究センター病院小児心臓外科
藤田 知之 国立循環器病研究センター病院心臓血管外科
稲垣 悦子 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター
赤川 英毅 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部
武輪 能明 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
築谷 朋典 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
水野 敏秀 国立循環器病研究センター研究所人工臓器部
○中田 はる佳 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター知的資産部

オブザーバー

濱崎俊光 国立循環器病研究センター研究開発基盤センターデータサイエンス部
医薬品医療機器総合機構より4名

体外設置型連続流補助人工心臓システムの 評価ガイドライン

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

「次世代型補助循環システムの評価方法」ワーキンググループ

目次

1. はじめに	1
2. 目標・目的	3
3. 本評価ガイドラインによる評価の対象	4
4. 評価において念頭におくべき事項	5
(1) 基本的事項	5
(2) 非臨床試験	5
1) 体外設置型連続流 VAD システムを構成するパーツの基本的な安全性を裏付ける試験	
2) デバイスの性能(有効性及び安全性)を裏付ける試験	
① 体外設置型連続流 VAD システムを構成するパーツの基本的な性能評価について	
② 体外設置型連続流 VAD システムの総合的な性能に関する <i>in vitro</i> 評価	
3) 実験動物を用いた体外設置型連続流 VAD システムの <i>in vivo</i> 試験(使用模擬試験)	
(3) リスク分析	9
(4) 治験	10
1) 基本的な考え方	
2) 実施の要件	
① 医療デバイスの治験の実施の基準(医療機器 GCP)の遵守	
② 治験のデザイン	
③ 計画書及び報告書	
ANNEX I 動物実験の症例数と期間	14
ANNEX II 治験の症例数	15
ANNEX III 治験の施設	17
ANNEX IV 国際ハーモナイゼーション	18
参照文献・規格	21

1. はじめに

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

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

2000年代に入って、世界中で連続流方式の開発・臨床応用が大きく進展し、本邦でも2011年には心臓移植へのブリッジとして保険償還が開始された。体内植込型VADの普及とともに体外設置型VADの使用様態は、従来からのBTRやBTTに加えて、心原性ショックとなった重症心不全症例に対して救命手段として体外設置型VADを装着し、全身状態の回復がみられれば体内植込型VADの適応判断を行うbridge to decision (BTD)、体外設置型VADで心機能が回復しない症例で、体内植込型VADの適応となってから植替え手術を行うbridge to bridge (BTB)、将来的に移植申請可能な状態に到達したら移植適応の判定をするという目的で、当面の移植適応の判断を保留してVAD植込みを行うbridge to candidacy (BTC) 等、極めて多彩となった。

このように、体外設置型VADが近年の体内植込型VADの進展下においても一定の重要な役割を有することが明らかとなり、近年は高性能の体外設置型連続流ポンプ (遠心ポンプ及び斜流ポンプが含まれるが、現時点で体外設置型の軸流ポンプは存在しない) もVADとして用いられるようになりつつある。とくに、INTERMACSのProfile 1に相当するcritical cardiogenic shock (crash and burn)、すなわちJ-MACSでは重度の心原性ショックと規定される症例では、VAD適応までに時間的余裕はなく、体外設置型VADが用いられる。また、このようなBTDを中心とした適用に加えて、左心VAD (LVAD) 施行中の右心不全に対する一時的右心VAD (RVAD) としての使用なども含めて、体外設置型連続流ポンプを用いたVAD症例数は増加しつつある。なお、VADでは連続流型

／拍動流型、そして体外設置型／体内植込型の区別にかかわらず、繰り返し用いられることがないという点において共通していると言うことができ、人工心肺装置で用いられている「ディスプレイブル」か否かというカテゴリー設定は、本評価ガイドライン案の対象となる人工心臓用血液ポンプにおいては行わないこととする。

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

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

以上のような背景のもと、厚生労働省による革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業 (平成 24 年度～平成 28 年度) の実施機関として、当該事業活動として本評価ガイドラインの策定が国立循環器病研究センターで行われた。体外設置型連続流 VAD システムの研究開発・臨床応用・製品化に専門的知識と経験を有する研究者・臨床医・医療機器企業集団代表等によっ

て構成されるワーキンググループを形成し、約2年にわたって検討を重ねて改訂を進めた上で最終案に至った。また、PMDAからは1～2名がオブザーバーとして常時参加し、適宜ワーキンググループからの質問に対する回答や情報の提供を行った。ただし、本評価ガイドラインはあくまで上記ワーキンググループによって作成されたものであり、その内容はPMDAの公式な見解を示すものではない。実際に評価を進めるにあたっては、適宜PMDAとの対面助言を活用することが望ましい。

本評価ガイドラインは、技術開発・性能向上が進められつつある体外設置型連続流VADシステムを対象とするものであることを勘案し、問題点・留意すべき事項を網羅的に示したのではなく、現時点で考えられる点について示したものである。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるべきものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。体外設置型連続流VADシステムの評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。なお、本評価ガイドラインに加えて、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも十分に考慮すべきである。。

2. 目標・目的

本評価ガイドラインは、重症心不全症例に対して、体外設置型連続流VADシステムを安全かつ有効に標榜する期間(本評価ガイドライン案では、「標榜する期間」とは6時間以上30日の間で、各自が設定した期間を指すものとする)使用するための評価ガイドラインを、科学的根拠に基づいて提案することを目的とする。また、その策定によって、かかる体外設置型連続流VADシステムの研究開発・承認申請・臨床応用のプロセスが、効率的かつ円滑に進められることを目標としている。なお本評価ガイドラインは既に承認を受けている体外設置型拍動流VADと同様の位置づけで開発される連続流体外設置型VADを対象とするものであり、これを超える位置づけの開発品や新規性が高い開発品については本評価ガイドラインのみに依らないこととする。

本評価ガイドラインは、以下の点に留意して作成した。

- デバイス及びシステムの有効性及び安全性の評価を科学的に行うための基準を策定することを原則とすること。
- 本評価ガイドラインに基づく研究開発及び承認申請を円滑に遂行することができるように、考慮すべき事項について簡潔にまとめること。実際の研究開発や承認申請に必要なより具体的な評価基準や参考とすべき事項については、詳細をANNEXに記載した。

以上のような点を踏まえて、本評価ガイドラインの適用に当たっては、それが製品化の促進と重症心不全症例の治療成績の向上に効果的に結びつくように、機動的かつ弾力的な運用とともに必要に応じて適宜ガイドライン自体の改訂なども検討することが望まれる。なお、本評価ガイドラインは、体外設置型連続流ポンプを用いたVAD治療が6時間以上の期間に渡って施行されている国内の臨床治療状況を否定するものではなく、6時間以上30日までの期間使用する体外設置型連続

流VADシステムとしての現状に則した適切な評価が行われた製品化の開発促進を目的とするものである。

3. 本評価ガイドラインによる評価の対象

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

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

システムとして組み上げた時、その組み合わせは無数に存在するため、本評価ガイドラインではパーツを固定したシステムを対象とし、その評価もシステム全体で行うことを必須とする。よって、新たな組み込みパーツを評価する場合には、原則、既評価システムのパーツを評価対象パーツと交換し、あらためてシステムとして評価を行う必要がある。一方で、それぞれのパーツがシステムとして使用される事を十分に考慮した上で適切な評価がなされ、評価対象のパーツが体外設置型連続流VADシステムとしての有効性及び安全性に影響しない又は無視できることが明らかな場合には、システム全体の評価を行わず、新たなパーツの評価のみ行うことを否定するものではない。

4. 評価において念頭におくべき事項

(1) 基本的事項

当該医療デバイスの開発の経緯、使用目的、仕様(システム全体のサイズ、重量等)、国内外での臨床使用状況(臨床研究や医師主導治験を含む)、設計開発とシステムの原理、類似医療デバイスとの差分、目標とされる使用方法等を明確に示す。また、考慮すべきリスクと効果について考察する。

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

(2) 非臨床試験

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

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

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

- ・ パーツを構成する原材料の物理的、化学的特性
- ・ 電気的安全性および電磁両立性(参考:ISO 14708-1、IEC60601-1、JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2)
- ・ 生物学的安全性(参考:「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」(平成 24 年 3 月 1 日付け薬食機発第 0301 第 20 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知)、ISO10993-1、JIS T0993)
- ・ 機械的安全性(参考:IEC60601-1、JIS T 0601-1)
- ・ 安定性及び耐久性(放射線滅菌済み医療デバイスについては、滅菌による材料劣化についても検討を行うこと)
- ・ 高分子材料を応用した医療デバイス、特に抗血栓性コーティングなどについては、配合成分の特性が医療デバイスとしての本質に係わるので、当該材料の特性に応じ、化学構造、赤外吸収、紫外吸収、原子吸光、融点、沸点、耐久性、硬度、色調、溶出物、表面特性、ウイルスなど病原体に対するバリデーション等について検討する。)

2) デバイスの性能(有効性及び安全性)を裏付ける試験

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

システムを構成するパーツについて、以下の公的規格を参照して、使用期間や使用条件を踏まえたリスク評価を実施し、具体的なデータを持って有効性・安全性を検証すること。公的規格に関しては、特に指定のない場合には、当該する最新版を使用することとするが、その際内容が合致するか確認の上、使用の可否を判断する。

a) 回路(チューブ、コネクタ)

- ・ ISO15676:2016 Cardiovascular implants and artificial organs — Requirements for single-use tubing packs for cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

b) 連続流ポンプ

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

c) 連続流ポンプ駆動装置

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

d) カニューレ

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

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

a) 体外設置型連続流 VAD システム(血液ポンプ、カニューレ、体外回路及び抗血栓性コーティング)の性能

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

b) 駆動装置(モータを含む)及び周辺パーツの性能

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

c) エネルギー関連デバイス(電池、電気コネクタ、ケーブル等)の性能

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

d) 使用目的を勘案した際のシステム全体の耐久性評価(参考: Thomas Fuehner, et al., Extracorporeal Membrane Oxygenation in Awake Patients as Bridge to Long Transplantation Am j Respir Crit Med Vol 185, Iss 7, pp 763-768, Apr 1, 2012)

- ・ システムの信頼性は、申請者が決めた仕様(期間、環境)において、目的とするシステムとしての機能を検証するために必要な試験台数と故障台数で表す。即ち、reliability と confidence level を達成するために必要な試験台数を設定する。
- ・ 耐久性試験の試験条件と期間については、最低限 80% reliability、60% confidence level で使用期間の2倍の試験期間が必要である。
- ・ 耐久性試験環境は、圧力、流量、pH、温度、電解質などの生理学的条件と、デバイスの特徴を勘案して決定する

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

実験動物を用いた体外設置型連続流 VAD システムの使用模擬試験(*in vivo* 試験)の要否に関しては、生物学的安全性評価が不十分な場合や単純には適用不能な場合のみならず、動物愛護の観点からも、動物実験の実施の意義及び必要とする理由を説明できなければならない。使用期間における臨床上的リスクを踏まえて、国内外での臨床使用実績及び *in vitro* 試験の結果からリス

クを考察し、残留リスクが許容できない項目について *in vivo* 試験での評価を行う。特に長時間に及ぶ抗血栓性(血栓形成性)評価を目的にした有効性及び安全性に関する評価試験については、現在のところ実験動物を用いた *in vivo* 試験を凌駕する *in vitro* 試験法が存在しないことから、抗血栓性評価が必要な血液接触性のパーツ又はシステムの評価には実験動物を使用した *in vivo* 試験が不可欠であると考えられる。

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

a) 実験動物

- ・ 評価実験を行う動物種と馴化(健康)状態の妥当性
- ・ 動物福祉を鑑みた実験方法の選択(3Rの遵守)動物実験の評価基準の設定方法(特に臨床における使用目的、使用方法、使用予定期間から見て妥当な例数、実験期間などであるかを示す)

b) *in vivo* 試験計画書

以下の事項を明らかにすること。

- ・ 使用する体外設置型連続流 VAD システムの詳細(送血管や脱血管などは、ヒトと動物の解剖学的差異などの問題もあり、*in vivo* 評価にはヒト用モデルとは異なる形状のものを用いる必要がある。動物実験用回路と臨床応用時の回路が異なる場合には、その比較と妥当性を検討すること。)
- ・ 被験デバイスの使用方法及び使用記録
- ・ 使用する動物の飼育環境(温度、湿度など)
- ・ 使用する動物の種類、性別、体重、馴化(健康)状態等の設定条件
- ・ 実験期間及びエンドポイントの設定条件
- ・ 手術方法(臨床使用時における手術方法と異なる場合には、その比較考察をすること。)
- ・ 実験時におけるバイパス流量設定条件等
- ・ 使用薬剤(抗凝固剤、抗生物質など:使用量、使用頻度)及び使用記録
- ・ 計測データ(生理学的、血液学的、生化学的、機械的、電気的など)及び測定頻度の一覧、並びに一般的な正常値、
- ・ 試験に関わるデバイスの保守点検などの実施及び記録
- ・ 実験終了後の剖検方法及び検討項目

c) *in vivo* 試験の評価項目

以下の事項について、具体的なデータを持って明らかにすること。なお、有無を示している項目については、その程度も評価すること。

- ・ システム性能に係わる設計仕様の満足度(ポンプ流量範囲等)
- ・ 実験期間中における動物の異常所見の有無(起立不能、食欲不振、発熱、下痢、便秘、尿異常、生理学的データ異常、血球成分・血液ガス・血液凝固能異常、血液生化学データ異常等)
- ・ 実験期間中における被験デバイスの異常所見の有無(故障、断線、発熱、破損、異音、振動、血液又は血漿漏出の発生等)
- ・ 実験期間中における血球破壊(溶血)の有無
- ・ 剖検時の病理解剖所見
- ・ 血栓形成の有無(体外設置型連続流 VAD システム回路内、心部内、コネクタ部の輪状血栓、臓器塞栓、梗塞等)
- ・ 出血の有無(急性期、慢性期出血、カニューレ刺入部出血等)
- ・ 感染の有無(全身及び局所(カニューレ刺入部等))
- ・ 組織適合性(炎症、壊死等)
- ・ 実験予定期間に達しなかった動物の例数とその原因
- ・ 上記評価を基にした総合的なシステムの性能
- ・ 試験終了時における被験デバイスの異常所見(ポンプ内部の摺動痕や摩耗、回路内における抗血栓性コーティングの残存性、血栓付着等)

(3) リスク分析

当該医療デバイスの設計検証及び妥当性の確認を行い、リスク分析の実施結果を示す(参考: JIS T14971)。リスク分析にあたり、当該想定されるリスクが临床上の有用性と比較して受容可能であることを説明する。代表的なリスク分析項目を以下に例示するがデバイス固有のリスクが想定される場合には適宜それらのリスク分析を行う。

- a) デバイスを装着した患者の状態
 - ・ 手術台又はベッド上
 - ・ ベッド上での座位
 - ・ 移動時の立位、歩行、転倒時
 - ・ デバイス交換作業
- b) 移動環境
 - ・ 移動時の振動(例えば自動車や段差を乗り越える際)
 - ・ 航空機での移動中に発生しうる気圧変化
 - ・ 予備電源の有無
- c) デバイスの騒音、振動

d) 荷重負荷

- ・ バッテリー、駆動制御装置など

e) アラーム

- ・ 種類、表示、一定時間の安全性の確保及び使用者教育

f) 環境

- ・ 電磁波、気温(異常な高温あるいは低温)、気圧

(4) 治験

1) 基本的な考え方

動物試験結果のみで臨床使用時の有効性及び安全性を担保することは困難であるため、原則、治験による評価が必要である。その場合、治験対象や症例数、期間などを設定するが、それに至る根拠、考え方も明確に示す。ただし治験においては、被験者の病態に応じて補助循環期間が判断されるため、また症例数も限られることから、治験データのみで標榜する期間の有効性及び安全性をすべて担保することは難しい。また、国内外での臨床使用報告等が一定数以上ある場合は、有効性及び安全性の説明を補足できる場合もある。

2) 実施の要件

① 医療デバイスの治験の実施の基準(医療機器GCP)の遵守

体外設置型連続流VADシステムの治験はヒトを対象として行なわれるものであり、*in vitro*及び*in vivo*評価が充分に行なわれて臨床使用の妥当性が確認されたデバイスを用いて、被験者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的かつ適正に実施されなければならない。具体的には医療機器GCPを遵守しなければならない。

② 治験のデザイン

体外設置型連続流VADシステムは、使用目的と目標とする使用期間に応じた性能を妥当なリスク内で示すことを適切にデザインされた治験のデータに基づいて評価されることになる。比較試験をデザインすることが困難であることも想定されるため、単群試験で行うことを否定しない。ただし、その場合においても主要評価項目の妥当性について十分に検討し、達成すべき成績については根拠に基づいて設定すること。

③ 計画書及び報告書

③-1 基本的な事項

治験計画書においては、医療機器GCP省令第7条(治験実施計画書)を参考に、以下の事項を明確に示すこと。

- a) 治験の目的(対象患者や疾患、その他の治療法との違いなど)
- b) 治験デバイスの概要
- c) 治験の方法
 - ・ プライマリーエンドポイント
 - ・ 治験におけるコントロール群(新たに対照群を設定するか、これまでに得られているレトロスペクティブなデータを用いるか等)の設定及びその妥当性
 - ・ 選択・除外基準など、患者登録方法
 - ・ 収集データ項目並びにその収集法及び解析法
 - ・ データ集積及び解析における各治験参加施設間差を生じない対策方法
 - ・ 患者管理法(推奨する抗凝固・抗血小板療法も含む)とフォローアップの方法
 - ・ 研究者及び医療スタッフに対する装置の使用法と管理法、患者管理法及びデータ集積を含む治験プロトコールの実施に関する教育計画
- d) 装置のシステム不良を含む有害事象の予測頻度を含む患者へのインフォームドコンセントの詳細(特に、従来の治療法より有害事象の予測頻度が高い場合には、当該デバイスの使用に伴うリスクとベネフィットに関しての十分な説明の有無を確認すること)
- e) 剖検プロトコール
- f) 独立したデータ安全性モニタリング委員会(DSMB: Data Safety Monitoring Board)の構成員とその会合予定
- g) 重大な有害事象発生時あるいは臨床上の利益が無いと判断された場合における治験全体の中止に関する詳細な基準及び、個々の被験者の治験の中止基準
- h) データ集積を完全にかつ良質に行なうためのモニタリングシステム、施設訪問の頻度及びデータ収集の責任者などの事項を含む具体的なモニタリング方法
- i) 監査に関する事項を追記する

③-2 治験対象

基本的には、重症心不全ないし心原性ショックで、従来の薬物療法や補助循環法(大動脈内バルーンポンピングまたはVAバイパス)では十分に改善しない状態の患者を対象とする。当該デバイスの性能、意図する使用期間及び特徴を十分に考慮して選択・除外基準を設定すること。

③-3 症例数と治験実施期間(ANNEX II : 治験の症例数)

a) 症例数

原則、治験の目的に対して科学的な根拠がある症例数が求められる。一方、すべての治験対象患者において当該デバイスが設定する最長の補助循環の有効性及び安全性を確認することは困難と想定され、また症例数も限られることから、仮説検証試験の実施が困難である可能性も考えられる。その際、当該品目の標榜する期間における有効性及び安全性は、動物試験を含む非臨床試験成績と治験結果を踏まえ、総合的に評価することとなる。治験の目的を明確にした上で、設定する症例数の科学的妥当性について説明する必要がある。また、品質が担保された信頼できる海外臨床データや国内外の臨床研究データは、治験症例数を設定する際に勘案してもよい。

b) 期間

安全性を考慮したFeasibility studyは装着後被験デバイスが標榜する最長の使用期間を目安に評価を行うこと。その後、継続して目的に応じた使用・評価を継続してもよい。Pivotal studyにおいては治験の目的に応じた期間を設定すること。

③-4 実施医療機関

症例数を考慮した適切な施設数とする必要があり、製造販売後の実施医療機関の一般化可能性を考慮すると、多施設での実施が望ましい。施設の資格要件としては、心不全治療について循環器及び救急などに関連する科と看護部、臨床工学技士等が連携して総合的な治療体制が稼働し、VADシステム装着患者の経験を有していること。その他は、関連学会のアドバイスによることとする(ANNEX III :: 治験の施設)。

③-5 試験中の有害事象が生じた時の対応

想定される有害事象については判断基準を明確に定義する。また、各有害事象発生時の対応を明確にすること。また、有害事象発生頻度が多い場合の治験の継続、中断、あるいは中止について明確にすること。

③-6 安全性評価

有害事象の項目毎にその評価結果を具体的かつ明確に示すこと。

例えば、

- ・ 死亡例については、死亡に至った経緯、本品との因果関係の有無、そのように判断した根拠等
- ・ 血栓性事象については、一定の判断基準をもとに評価し、本品との因果関係の有無、そのように判断した根拠、併用療法の評価等

③-7 最終評価(有用性の評価)

治験の目的に鑑み、あらかじめ設定した治験の成功基準を達成できたか。適応した期間、諸臓器の機能を保ちながら生存し、使用目的に応じた科学的に妥当な有用性を認めたか。発生した有害事象も踏まえ、リスクベネフィットバランスが保たれていたか、についても記載する。

ANNEX I

動物実験の症例数と期間

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

本項で取り扱う *in vivo* 試験は、被験デバイスとして治験で使用を予定とする製品と同等のデバイスを使用した使用模擬試験であり、当該製品の性能、有効性及び安全性、治験では評価できない事項並びに懸念点(期間、例数、剖検所見)について非臨床試験として最終評価をする試験と位置づけられる。

動物実験の数量及び期間については、事前に使用方法、使用条件を考慮した *in vitro* (性能確認) 試験が実施され、その試験において事前の血栓症などのリスク評価が適切に行われた上で、試験の目的に応じた試験デザインを計画し、試験結果の精度を保証できる例数及び期間を満たす必要がある。

今回、本評価ガイドラインでは委員会で討議された意見を集約し、具体的な数量及び期間としては、体外設置型VADの装着実験手技がある程度確立されている点、及び体外式のためデバイスによる試験条件の制約が少ない点を考慮し、上記の条件を踏まえた上で、大型動物であるヤギ、ヒツジ、ウシ又はブタを3～5例用い、被験デバイスが標榜する使用期間に対応する期間及び一定の安全率を考慮した期間の試験を実施する。

ANNEX II

治験の症例数

本評価ガイドラインにおいて参考となり得る治験の例として、適応患者の背景が類似した高リスク治療系デバイスである VAD の治験例がある。

そもそも我が国では、1980 年代後半に行われた体外設置型の東洋紡織製及び日本ゼオン・アイシン精機社製 VAD システムの治験について、急性心不全を対象にそれぞれ 60 例の症例数が求められ、両者とも 4 年以上に及ぶ治験を実施した後承認を得た。しかしながら、この治験で求められた症例数は企業のみならず臨床現場にも多大な負担をもたらすと共に、欧米と比較して適応症例の絶対数が少ない我が国において治験期間の長期化に繋がった。その後行われた、植込型 VAD である Novacor LVAD System 及び HeartMate VE LVAS の治験においては、海外データがあることを考慮して 6 例の症例数の実施により承認された。さらに、その後「体内埋め込み型能動型（高機能人工心臓システム）審査ガイドライン」策定ワーキンググループが作成し厚労省が策定した、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」では、治験の症例数は「安全性を考慮した feasibility study の性格を持つものは 5 例前後、pivotal study は 15 例前後が適切だと考えられる」と述べられている。それに基づいて行われた治験として、海外臨床使用実績を持たない EVAHEART については feasibility study 3 例、pivotal study は 15 例が、海外臨床使用実績のある DuraHeart と Jarvik2000 では 6 例が行われたのち、承認された。このように、体内植込型 VAD の治験では、国内治験実施可能性に鑑み、国内治験症例数を極力抑制することで早期の製品化・普及が果たされた。一方、少ない治験症例数によって患者が不利益を被らないよう安全性を担保するために、市販後調査の強化・徹底と、植込み実施施設・実施者の資格認定とトレーニングが、関連学会が主導する形で定められ、極めて有効に機能したのである。

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

1. これまでにオフラベルユースでの中長期使用により臨床経験がある程度蓄積されており、また臨床的適応基準や外科的装着手技、デバイス管理、患者管理等に関しては既にほぼ確立されている。
2. 体外設置型連続流 VAD システムは生命予後を左右する重篤な症例に対して緊急使用される重症心不全の急性期に緊急使用されることも多く、死亡率も高い。安定して治験を実施し得る基準の設定や症例の登録が困難であり、必要となる症例数によっては、治験の遂行・完了自体が極めて困難となる。

以上のような体外設置型連続流 VAD システムの特徴を考慮し、いままでの臨床エビデンス、非臨床試験結果等も踏まえ、治験で明らかにすべき内容を明確にした上で、できるだけ効率的なデザインとすることが望ましい。一般的な考え方として、「臨床試験のための統計的原則」(厚生省医薬安全局審査管理課長通知・医薬審第 1047 号・平成 10 年 11 月 30 日)に述べられているように、臨床試験の症例数を設計する際、試験はどの段階か、試験の目的は何か、どのような試験デザインを用いるか、どのような評価指標を主要変数とするか、どのような集団を解析対象とするかといった点を考慮し、臨床試験の症例数設計の方法を適切に選択することが望ましい。代表的な方法としては、推定の精度に基づく方法、検定の感度に基づく方法、事前情報を利用する方法(Bayes 流接近法)、選択の正しさに基づく方法などがある。これらの方法は一般的に大きい症例数を与えることがあるが、「臨床試験のための統計的原則」に関する質疑応答にあるように、疾患そのものの性質により十分な症例数を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとることが考えられる。また、とくに小規模試験のデザインには、適応的デザイン、逐次デザイン、多段階デザインなどの利用が提案されており、これらのデザインに対応した症例数設計の方法が利用可能である。

このように速やかに治験を完了し早期承認を推進する一方で、承認後の臨床使用において学会の監督下に、初期の使用施設や適応症例を制限したり、市販後の臨床評価を系統的に行い使用実績を重ねていくことにより患者の安全を担保しながら迅速な普及に繋げることで、より大きな患者の利益に繋がるものと考えられる。

ANNEX III

治験の施設

治験の施設の資格要件として当面下記を満たしていることが望ましい。

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

ANNEX IV

国際ハーモナイゼーション

本評価ガイドラインで対象とする体外設置型連続流 VAD システムの適応基準には、INTERMACS の Profile level としては、主として Level 1 (Crash and burn) や状況によっては Level 2 (Sliding fast) から Level 1 への移行などが想定されるであろう。このようなデバイスで市販化されたものとしては RVAD としての 30 日補助で、米国 FDA において HDE (humanitarian device exemption) での承認を得たものがある。このデバイスについては、患者移送に関して国際的な基準に沿った比較検討が為されている。上市に影響を及ぼす規制についての各国間での整合の動きは予てより進められてきたところであるが、開発に携わる工業的な観点からは、国際的な標準規格である ISO (International Organization for Standardization) に医療デバイスの製品化を進めるうえで考慮すべきところが定められている。また、各国の規制当局の連携した取り組みとしては、医療デバイス規制の国際統合化を進める国際会議として GHTF (Global Harmonization Task Force) が創設され、その後 IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) として将来の方向性を議論するところへと継続的に展開しているところである。特に、日米両国間においては産官学が協力した HBD (Harmonization by Doing) が構成され、国際共同治験の推進、日米で協力して審査を実施する体制の構築、効率的かつ迅速な審査を進めるための施策の検討が進められている。例えば、米国での長期使用型 VAD のレジストリである INTERMACS® (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) での経験を活かして J-MACS (Japanese Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: 日本における VAD に関連した市販後のデータ収集) の立ち上げがスムーズに行われた実績についても、HBD の成果に因るところがあろう。このような場においては、医療デバイスにおける有効性と安全性についての十分な検証と治験に要する条件、規模、期間などとのトレードオフを勘案し、市販後調査を含めたトータルでのライフサイクルに立脚した医療デバイスの特性に応じた規制の重要性が共有認識されてきた。医療デバイスにおいては、国内外差がデバイスの有効性及び安全性に大きく影響しない場合も多く、デバイスの効率的な開発や国内への早期導入のため、国際開発をすすめることも一案である。本 ANNEX においては、国際的なハーモナイゼーションについて、上記に関わることをまとめた。

1. ISO (国際標準化機構)

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

なお ISO には製品共通の規格として、品質保証の規格である ISO13485、リスクマネジメントの規格である ISO14971、医療デバイスの治験基準である ISO14155、生物学的安全性を評価するための ISO10993 などがあり、これら共通規格はほとんど翻訳され JIS 化されている。また、国際電気標準会議 (International Electrotechnical Commission: IEC) の一部については ISO とも連関するところがあり、例えば IEC60601-1 は医療デバイスの電気安全性試験についての規格であって ISO ともほぼ共通する必須のものである。

2. GHTF 及び IMDRF

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

3. HBD

心血管系の医療デバイスの承認審査の日米の規制の統合化を図ることを目的として 2003 年に

活動を開始した HBD (Harmonization by Doing) には、日米両国の産官学が参加している。現在のところ4つのワーキンググループ(WG)が機能し、WG1の責務は治験の単一プロトコールの障壁に対する解決策を議論する場の提供、WG2の責務は多施設同地開発技術の応用に関する日米の方針についての討議及び協力の促進、WG3の責務は安全で有効な新医療デバイスを遅滞なく導入できるような国際治験の実施の支援、WG4の責務は新医療技術を遅滞なく世界的に導入を促進することである。

○ 参考文献・規格

(日本)

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

(ISO)

11. ANSI/AAMI/ISO7199:2009 Cardiovascular implants and artificial organs -- Blood-gas exchangers (oxygenators)
12. ISO7199:2009;2012 Amendment Cardiovascular implants and artificial organs -- Blood-gas exchangers (oxygenators)
13. ISO10993-1:2009 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
14. ISO10993-2:2006 Biological evaluation of medical devices -- Part 2: Animal welfare requirements
15. ISO10993-4:2002 Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood
16. ISO 14708-1:2000 Implants for surgery -- Active implantable medical devices -- Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer
17. ISO14708-5:2010 Implants for surgery -- Active implantable medical devices -- Part 5: Circulatory support devices

18. ISO15676:2005 Cardiovascular implants and artificial organs – Requirements for single-use tubing packs for cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)
Implants cardiovasculaires et organs
19. ISO 14708-5: 2010 Implants for surgery — Active implantable medical devices — Part 5: Circulatory support devices

(IEC)

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

(JIS)

22. JIS T 0601-1:2012 医用電気機器－第1部:基礎安全及び基本性能に関する一般要求事項
23. JIS T 0601-1-2:2012 第 1-2 部:安全に関する一般的要求事項-電磁両立性-要求事項及び試験
24. JIS T 0601-2
25. JIS T0993 医療機器の生物学的評価
26. JIS T14971 医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用

(その他)

27. ASTM F 1841-97:2013 Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps
28. Thomas Fuehner,et al.,Extracorporeal Membrane Oxygenation in Awake Patients as Bridge to Long Transplantation,Am j Respir Crit Care Vol 185, Iss 7, PP 763 -768 Apr, Apr 1,2012
29. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)の General Guidelines for all ECLS Cases (Version 1.1)

別添2

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

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

◎ 総括研究代表者 ○ 事務局

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

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

オブザーバー

濱崎俊光 国立循環器病研究センター研究開発基盤センターデータサイエンス部
医薬品医療機器総合機構より2名