

次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標

1. はじめに

心不全の治療対象患者は世界的にみても増加しており、薬物治療に代わる不可逆性重症心不全に対する治療法としては心臓移植が依然として重要な治療手段であるが、その中で補助人工心臓 (VAS あるいは VAD) の役割は年々増加してきている。また、その臨床への適用方法として、心臓移植までの補助である Bridge to Transplantation (BTT) のみならず心機能改善までの補助としての Bridge to Recovery (BTR)、さらに海外では長期生命維持を目的とする Destination Therapy (DT) という概念も登場してきている。このような状況下、人工心臓の開発は新たな時代に入り、長期補助に必須な植込み型や駆動装置の小型化、定常流ポンプなどが相次いで開発されてきている。

しかし、このような革新的な医療機器のわが国の開発及び臨床応用の状況は、各種要因により迅速かつ臨床のニーズにあったものとはいえない状況である。このような状況を踏まえ、人工心臓について科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の評価を、適正かつ迅速に進めるために、特に臨床評価に関し、本評価指標を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標は、人工心臓の最近の開発状況を踏まえ、心臓移植への Bridge のみならず、Bridge to Recovery あるいは Destination Therapy など比較的長期の生命維持と高い QOL の維持を目的とする以下の人工心臓を対象とする。

- ・植込み型補助人工心臓 (遠心ポンプ、軸流ポンプなどの回転型、あるいは拍動流型など。電池及びコントローラーが体外。)
- ・完全植込み型補助人工心臓 (体外に電池と経皮エネルギー伝送装置を設置するのみで他のシステムは全て体内に植込まれる)
- ・完全植込み型完全人工心臓 (心臓を切除して人工心臓を接続し両心機能を完全に代行し、電池と経皮伝送装置以外は全て体内に植込まれる人工心臓。なお、TAH を示す日本語については、「完全人工心臓」以外にも「完全置換型人工心臓」、「全置換型人工心臓」、「全人工心臓」、「置換型人工心臓」と呼称されることがあるが、本報告書では「完全人工心臓」に統一する。)

3. 指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい高機能人工心臓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。

人工心臓の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、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考慮すべきである。

4. 評価に当たって留意すべき事項

(1) 基本的事項

- ・開発の経緯、品目仕様（システム全体のサイズ及び重量）、国内外での使用状況、設計開発とシステムの原理、目標とされる使用方法等を明確に示す。また、考慮すべきリスクと新たに期待できる効果について考察する。
- ・システム全体の安全性や患者の QOL が確保されているかという観点から以下の事項に対する影響の可能性について示す。
 - a) 日常の行動：座位、立位、歩行、走行、転倒時
 - b) 移動環境：車などの振動、航空機などの気圧変化
 - c) 植込み機器、体外機器、ドライブラインなどの皮膚、臓器、器官の圧迫
 - d) 機器の騒音、振動
 - e) 荷重負担：バッテリー、駆動制御装置など
 - f) アラーム：種類、表示、一定時間の安全性の確保、患者教育
 - g) 環境：電磁波、低温など

(2) 非臨床試験

臨床試験の開始に当たって、以下に示す *in vitro* 評価、*in vivo* 評価を通して、システムの信頼性・耐久性、安全性、生物学的安全性等の評価を適切に行い、臨床使用の妥当性を検討すること。

・ *In vitro* 評価

以下の各事項についてそれぞれ具体的なデータをもって明らかにすること。

- 1) 血液ポンプ、カニューレ、人工弁、心房・心尖カフの性能、安全性、信頼性
 - a) 血液ポンプの性能と使用条件・目的との関係
 - b) 血液ポンプ内に血流の鬱滞部やキャビテーションの発生箇所の有無
 - c) 血液ポンプとカニューレや人工弁との接続部のリング状血栓対策、固定方法などの安全対策
 - d) 信頼性を確保するための具体的な対策
- 2) 駆動制御装置（モータ、電磁石等を含む）の性能、安全性、信頼性

- a) 患者の状態に応じた流量制御
 - b) ホットスポットを含めて生体組織に火傷を与える発熱の有無
 - c) 信頼性を確保するための具体的な対策
 - d) ポンプ流量を計測または推定出来るシステムの付与
 - e) 制御のロジックの有無とその妥当性の確認 (特に両心バイパスと完全人工心臓における流量制御と左右流量のバランス制御)
- 3) エネルギー関連機器 (電池、経皮エネルギー伝送装置、電気コネクタ、ケーブル等) の性能、安全性、信頼性
- a) 体内電池を含めた電池容量、電池寿命及び再充電回数の限界の妥当性
 - b) 電池の充放電時、経皮エネルギー伝送装置の伝送時の発熱
 - c) 電池破裂や腐食による液漏れなどに対する安全対策
 - d) 電気コネクタの長期耐水性 (体内の場合)、耐衝撃性 (体内、体外)
 - e) 経皮エネルギー伝送装置の体外コイルの固定方法、位置ずれに対する対策
 - f) ケーブルの体内、体外での耐屈曲耐久性
 - g) 経皮エネルギー伝送装置と体内電池との間の切り替えの扱いやすさ
- 4) 原材料に係る生物学的安全性 (参考: ISO 10993-1, JIS T0993)
- 5) 溶血特性 (参考: ASTM F1841-97)
- 6) 電気的安全性 (参考: ISO 14708-1, IEC 60601-1)
- 7) 使用目的を勘案した際の信頼性評価の妥当性
(参考 1: 信頼性 (耐久性試験))
- ・ *In vivo* 評価 (参考: ISO 14708-5, ISO 10993-1, ISO 10993-4)
- 以下の各項目を踏まえて適切な動物実験を行うこと。
- 1) 実験動物
- a) 評価実験を行った動物の種類
 - b) 動物の手術方法と臨床応用における手術方法との比較考察
 - c) 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、使用予定期間からみて妥当な例数、実験期間等であることを示す) (参考 2: 動物実験の例数と期間)
- 2) 実験プロトコール
- 以下の事項を明らかにすること。
- ・ 実験プロトコールの詳細 (植込みシステム、制御パラメータなど)
 - ・ 使用した薬剤 (抗凝固剤、抗生物質など: 量、頻度)
 - ・ 計測データ一覧 (生理学的、血液・生化学、機械的、電氣的など)
 - ・ 実験終了後の剖検プロトコールの内容 (臓器、血液、人工心臓システムなど)
- 3) 評価

以下の事項について科学的データをもって明らかにすること。

- a) システムの性能に係る設計仕様の満足度（ポンプ流量範囲、故障、断線、発熱など）
- b) 血液ポンプの設計条件と実際の制御の比較考察（特に両心バイパス、完全人工心臓における左右流量バランス制御など）
- c) 実験中の合併症の有無（生理学的データ異常、血液・生化学データ異常、血栓栓塞症、溶血、感染症、臓器機能不全、起立不能、食欲不振など）
- d) 血液ポンプ、カニューレ、カフなどの解剖学的適合性と設計条件との関係
- e) 植込みシステムによる臓器圧迫の有無
- f) 実験予定期間に到達しなかった動物の例数とその原因
- g) 血栓の有無（臓器塞栓、梗塞、ポンプシステム内、コネクター部および弁部の輪状血栓など）
- h) 感染の有無（全身、局所（皮膚貫通部、ポンプなど植込み要素周辺））
- i) 組織適合性（生体反応、火傷など）
- j) 上記の評価を元にした総合的な耐久性

(3) 臨床試験（治験）の要件

3-1. 治験の実施にあたって

3-1-1. 医療機器の臨床試験の実施の基準（医療機器 GCP）の遵守

次世代型人工心臓の治験はヒトを対象として行なわれるものであり、*in vitro*および *in vivo* 評価が充分に行なわれて臨床使用の妥当性が確認された機器を用いて、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 GCP を遵守しなければならない。

3-1-2. 治験の評価

次世代型人工心臓の治験の評価は、使用目的と目標とする使用期間に応じた性能を妥当なリスク内で示すことを適切にデザインされた治験のデータに基づいて行う。

3-2. 治験計画書

3-2-1. 基本的な事項

治験計画書においては、以下の事項を明確に示すこと

- 1) エンドポイント
- 2) 対象群の患者に対する他の治療法との違い
- 3) 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）の設定およびその妥当性
- 4) 適応疾患と適応基準及び除外基準

- 5) 患者登録方法
- 6) 収集データ項目及びその収集法、解析法
- 7) 装置のシステム不良を含む有害事象の予測頻度を含む患者へのインフォームド
コンセントの詳細。特に、従来の治療法より有害事象の予測頻度が高い場合には、
当該機器の使用に伴うリスクとベネフィットに關しての十分に説明の有無
- 8) 患者管理法とフォローアップの方法
- 9) 在宅治療プログラム（参考3：在宅治療プログラム）
- 10) 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、患者管理法およびデ
ータ集積を含む治験プロトコールの実施に關する教育計画
- 11) 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
- 12) 剖検プロトコール
- 13) 独立した Data Safety Monitoring Board の構成員とその会合予定
- 14) 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
治験の中止に關する詳細な基準
- 15) データ集積を完全にかつ良質に行なうためのモニタリングシステム、施設訪問
の頻度およびデータ収集の責任者などの事項を含む具体的なモニタリング方法

3-2-2. 治験対象

基本となる医学的基準は日本循環器学会心臓移植検討委員会による心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全とし、使用目的に応じた適応条件に該当する患者群を治験対象とする。

3-2-3. 使用目的と適応条件

使用目的は、心臓移植へのブリッジ(BTT)、BTR ないし DT であり、自宅待機を含めた QOL を高めながら長期補助を安全かつ有効に行うこと。なお、どの目的を対象としているかについて明確にし、DT を使用目的とする場合には、代替手段がなく、より長期の補助になることを考慮すること。

適応条件は、末期的重症心不全で他の治療では延命が望めず、また著しく QOL が障害された患者で、本治験に参加することで、高い QOL が得られ、さらに在宅療法が行え、社会復帰が期待されるものとする。例えば、NYHA クラス 3-4 度で 4 度の既往があり、ジギタリス・利尿薬・アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・硝酸塩・遮断剤など最大限の薬物治療が試みられていること。さらに、ドブタミン・ドーパミン・エピネフリン・ノルエピネフリン・PDEIII Inhibitor 等の強心薬に依存している状態であること。また、補助人工心臓治療の限界や併発症についてよく理解し、家族の理解と支援が得られること。

除外基準：以下の基準に1つでも該当している場合

- 1) 重症感染症を有する患者
- 2) 不可逆性多臓器不全を有する患者
- 3) 妊娠中の患者
- 4) 重度の慢性閉塞性肺疾患を合併した患者
- 5) 最近30日以内に顕著な肺動脈塞栓症の徴候をみた患者
- 6) 高度の肺高血圧症を有する患者
- 7) 開心術後早期（2週間程度）の患者
- 8) 重度の肝臓疾患を合併した患者
- 9) 重度の中樞神経障害を有する患者
- 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患者
- 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患者
- 12) 著しい肥満のある患者
- 13) 薬物中毒またはアルコール依存の既往がある患者
- 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患者
- 15) その他担当医師が不適当と判断した患者

なお、BTTを使用目的とする場合には、日本循環器学会心臓移植検討委員会による心臓移植適応基準に従い、各施設における心臓移植適応検討会において心臓移植の適応と判定されていること。またDTを使用目的とする場合には、心臓移植適応基準に準じた末期的心不全で各施設における補助人工心臓の適応を検討する委員会において適応と判定されており、当面65歳以下を対象とすること。

3-2-4. 症例数と治験実施期間（参考4：治験の症例数と期間）

1) 症例数

基本的には治験の目的に科学的な根拠がある数が求められる。ただし、植込み型人工心臓の治験症例数は、適応患者がその他の治療法では予後改善や救命が望めない重篤な状態であること、さらに対照群をおきがたい状況があることも考慮して設定すること。また、信頼できる海外データは症例数設定に勘案できるものとする。

2) 期間

安全性を考慮したFeasibility studyは植込み後3か月を目安に評価を行うこと。その後、継続して使用目的に応じた検討を行うこと。Pivotal studyにおいては治験の目的に応じたエンドポイントを設定すること。

また、医療機器においては、多数例・長期間の使用後に、治験では観察されなかつ

た問題が明らかになる場合もあることから、承認後には、対象患者の評価を継続すること。

3-2-5. 実施医療機関

試験数を考慮した適切な施設数とする。施設の資格要件としては、心不全治療について循環器内科、心臓外科及び関連科と看護部、臨床工学技士等が連携して総合的な治療体制が稼働し、補助人工心臓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（参考5：治験の施設）。

3-2-6. 治験データの取得方法

臨床的な安全性、有効性の判断を優先する。
侵襲的検査は最小限にする。

3-2-7. 試験中の有害事象が生じた時の対応

有害事象の定義および各有害事象発生時の対応を明確にすること。また、有害事象発生頻度が多い場合の治験の継続、中断、あるいは中止について明確にすること。

3-2-8. 安全性評価

有害事象の項目毎にその評価結果を具体的かつ明確に示すこと。

3-2-9. 最終評価（有用性の評価）

治験の目的および適応に応じた期間、良好なQOLを保ちながら生存し、使用目的に応じた科学的に妥当な有用性を認めること（参考6：最終評価（有用性の評価））。