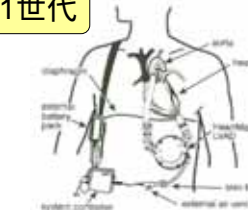


補助人工心臓の開発から承認まで における学会の役割

(独)産業技術総合研究所
主幹研究員 山根 隆志
(独)医薬品医療機器総合機構@2008-2010

1

第1世代



拍動埋込み型
HeartMate XVE
2009年国内承認

第2世代



機械軸受軸流型
Thoratec社 HeartMate II
米国DT承認、国内治験



JarvikHeart社
Jarvik 2000
海外・国内治験

第3世代



第2世代とも称される
メカニカルシール遠心型
サンメディカル技術研究所
EVAHEART 2010国内承認



磁気軸受遠心型
テルモ社Duraheart
2010年国内承認



動圧軸受遠心型
HeartWare社HVAD
欧州承認



動圧軸受軸流型
国産・産総研・三菱重工・ニプロ
(動物実験中)

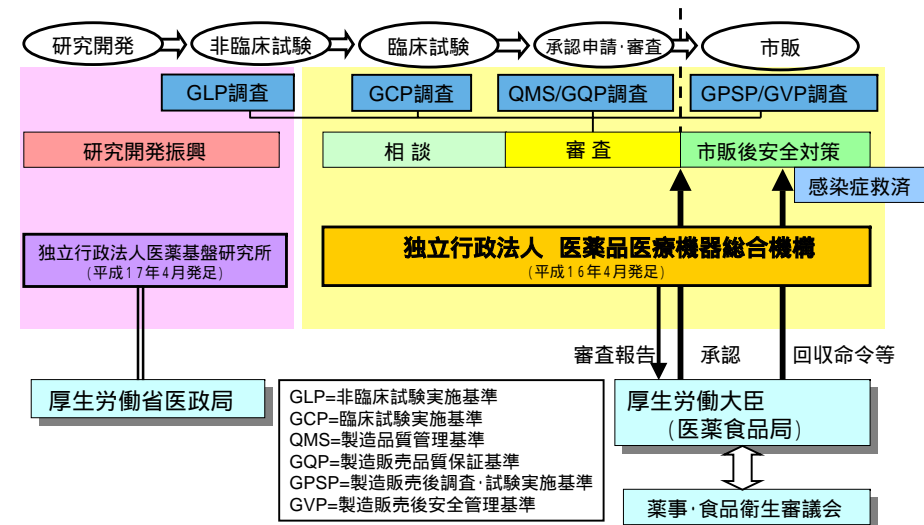
医療機器の分類と規制

平成17年4月より

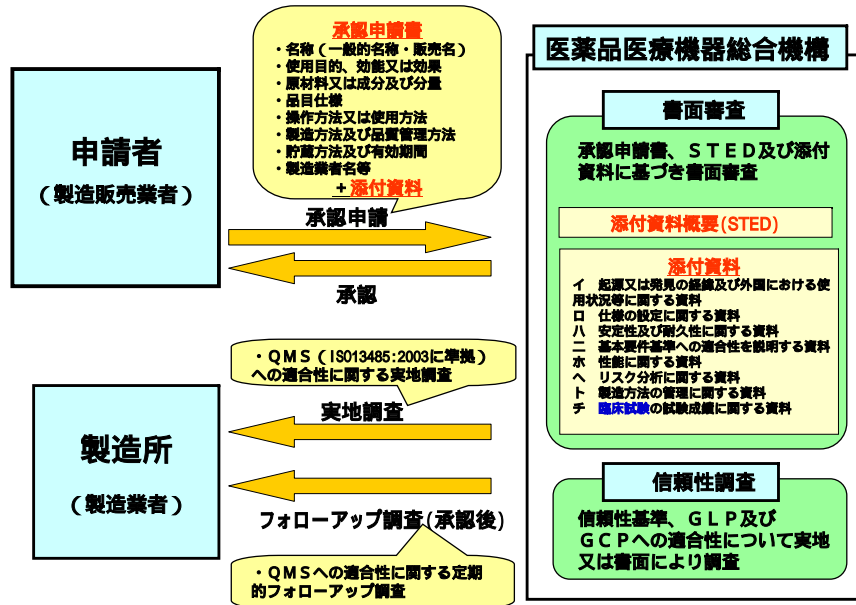
小 ← リスク → 大

| 分類 | 一般医療機器 | 管理医療機器 | 高度管理医療機器 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 規制 | 承認等不要 (届けのみ) | 第三者認証 (認証基準があるもの) | 大臣承認 (総合機構で審査) |
| 具体例 | <ul style="list-style-type: none"> 不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの (例) 体外診断用機器 鋼製小物(メス・ピンセット等) X線フィルム 歯科技工用用品 | <ul style="list-style-type: none"> 不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの (例) MRI装置、電子内視鏡 消化器用カテーテル、超音波 診断装置、歯科用合金 | <ul style="list-style-type: none"> 不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの (例) 透析器、人工骨、人工呼吸器、バルーンカテーテル 患者への優越性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する恐れがあるもの (例) ペースメーカー、人工心臓弁、ステント |
| 国際分類 | クラス | クラス | クラス |

医療機器が承認されるまでの流れ



承認申請・審査の手続き



承認事例 植え込み型補助人工心臓2機種

DuraHeart 及び EVAHEARTが2010年12月8日薬事承認取得

人工心臓ガイドラインにより、非臨床試験の必要項目 (耐久試験、動物試験など) や、臨床試験数 (パイロット試験5例、ピボタル試験15例) を明示した。ISO 14708-5制定に2年先行し、審査に活用された。

テルモ
DuraHeart



サンメディカル
技術研究所
EVAHEART



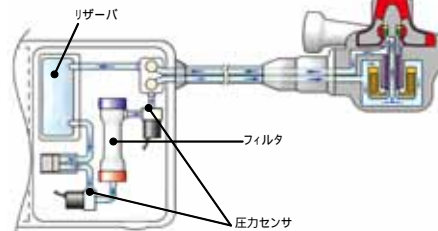
欧州臨床試験 33例
国内臨床試験 6例
申請から15ヶ月で承認。

国内パイロット試験 3例
国内ピボタル試験 15例
申請から24ヶ月で承認。

植込み型補助人工心臓EVAHEARTの審査概要

審査報告書 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/MedicalDeviceSrchInit?>

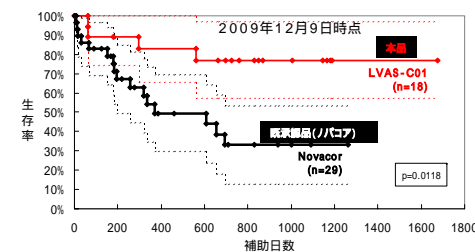
本品は、末期重症心不全で心臓移植が必要な患者に対し、循環改善を目的として使用する植込み型補助人工心臓システム。外国では未承認、未販売。



臨床試験

植込み型補助人工心臓EVAHEART

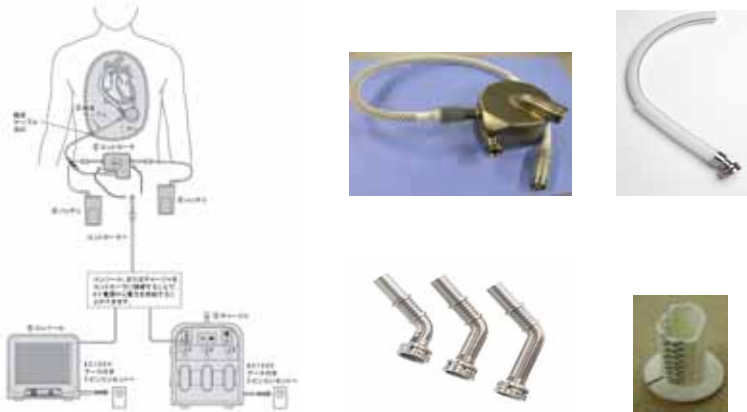
| | 添付資料 | | 参考資料 | |
|------|--------------------------------|------------------|-----------------------|------------------------|
| | パイロットスタディ | ピボタルスタディ | パイロット継続スタディ | ピボタル継続スタディ |
| 目的 | 本品の安全性・有効性の確認、ピボタルスタディの実施可能性評価 | 本品の有効性・安全性の確認 | 本品の安全性・有効性の確認 | 本品の有効性・安全性の確認 |
| 対象 | 心臓移植適応患者 | | | |
| 施設数 | 2施設 | 5施設 | 2施設 | 5施設 |
| 症例数 | 3例 | 15例 | 3例 | 死亡例を除く13例 |
| 評価項目 | 有害事象、不具合、3ヵ月生存率等 | 6ヵ月生存率、有害事象、不具合等 | 有害事象、不具合、6ヵ月・12ヵ月生存率等 | 12ヵ月・24ヵ月生存率、有害事象、不具合等 |



DuraHeart 左心補助人工心臓システムの審査概要

審査報告書 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/MedicalDeviceSrchInit?>

本品は、末期重症心不全で心臓移植が必要な患者に対し、循環改善を目的として使用する植込み型補助人工心臓システム。



DuraHeart 左心補助人工心臓システム

9

臨床試験

DuraHeart 左心補助人工心臓システム

| | 添付資料 | | 参考資料 | | |
|------|----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| | 欧州治験 | 国内治験 | 欧州市販後調査 | 米国治験 | 国内継続治験 |
| 目的 | 本品の安全性及び性能の評価 | 日本における埋込み施術、術後管理及び在宅療法における安全性と有効性の確認 | 本品の安全性と性能の評価 | 本品の安全性と性能の評価 | 日本における埋込み施術、術後管理及び在宅療法における安全性と有効性の確認 |
| 対象 | 心臓移植適応患者 | | | | |
| 施設数 | 4施設 | 実際の登録は4施設 | 2施設 | 16施設 | 実際の登録は4施設 |
| 症例数 | 33例 | 6例 | 55例 | 28例 | 6例 |
| 評価項目 | 有効性:13週生存率等(26週生存率は76.0%) 安全性:有害事象等 | 有効性:26週生存率等、 安全性:有害事象等 | 有効性:6ヵ月生存率等 安全性:有害事象等 | 有効性:6ヵ月生存率等 安全性:有害事象等 | 有効性:生存率等 安全性:有害事象等 |

10

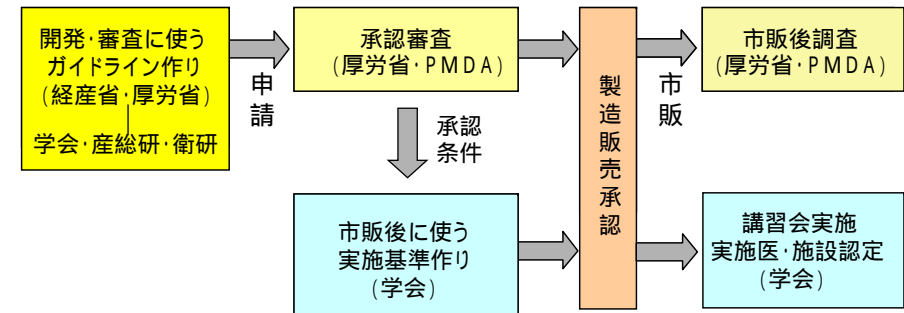
DuraHeart & EVAHEART 承認までの足跡

- 2004 テルモ社DuraHeart 欧州治験開始(33例)
- 2005 サンメディカル社EVAHEART 国内治験開始(18例)
- 2007.6 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入対象品目
- 2007.5 経産省 高機能人工心臓開発ガイドライン制定
- 2008.4 厚労省 高機能人工心臓臨床評価指標通知発出
- 2008 DuraHeart 国内治験開始(6例)
- 2009.1 EVAHEART 承認申請
- 2009.9 DuraHeart 承認申請
- 2009 胸部外科学会等6学会1研究会による「植込型補助人工心臓実施基準案」作成
- 2010 「植込型補助人工心臓実施基準管理委員会」(施設・医師認定)設立
- 2010 人工心臓の早期承認及び保険収載の署名(7万人)
- 2010.11.19 両機種とも部会承認(申請から15ヶ月、24ヶ月)
- 2010.12.08 両機種とも薬事承認。

この特徴は、学会によるガイドラインの申請前制定、実施基準案の部会前制定。

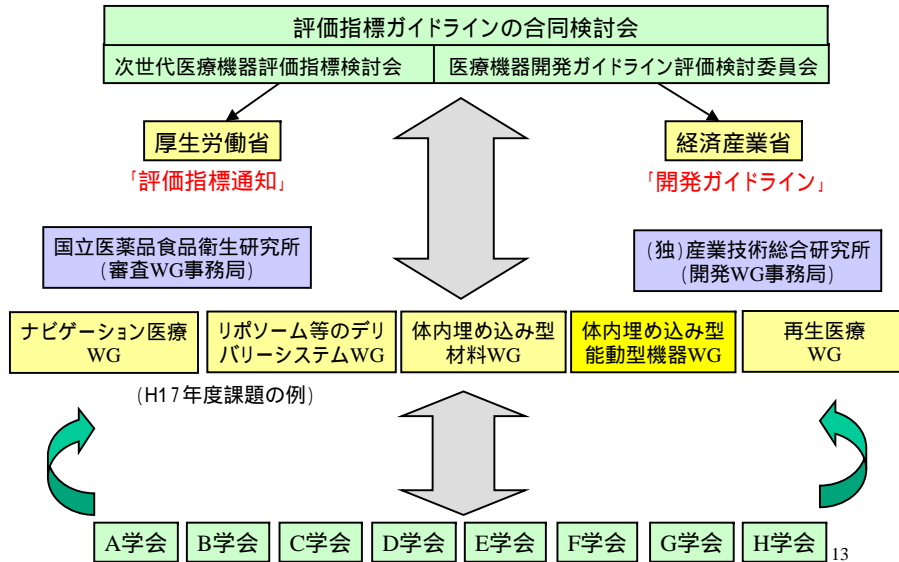
青字:学会作業

新医療機器の承認までに必要となる学会の役割(1)

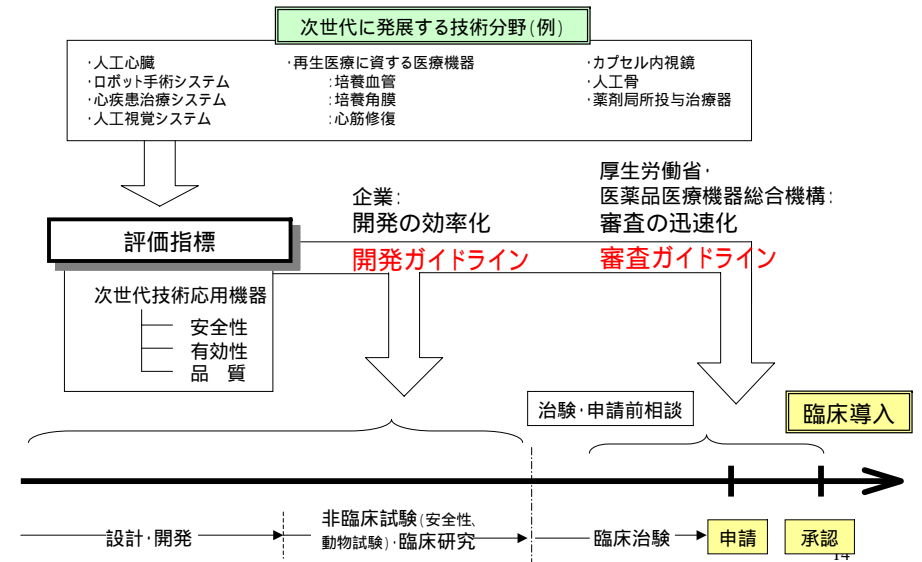


12

医療機器ガイドライン策定事業とは



医療機器ガイドライン策定事業とは



高機能人工心臓開発ガイドライン（例）

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>意図する使用目的</p> <p>物理化学的性能</p> <ol style="list-style-type: none"> ポンプ流体性能 発熱特性 電気的安全性 電磁環境両立性(EMC) 機器制御・モニタ 流入出コンデュイット・人工血管・人工心臓弁・心臓カフ | <p>生物学的安全性</p> <ol style="list-style-type: none"> 素材安全性 生体適合性 (in vitro評価) 動物実験 (in vivo評価) <p>信頼性ほか</p> <ol style="list-style-type: none"> 信頼性 (耐久性試験) 使用環境と人的要因 <p>臨床評価</p> <p>ANNEX A 完全置換型人工心臓への補足 ANNEX B 耐久性試験への補足 ANNEX C 自宅復帰に関する補足</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

審査前に、必要な治験数と、必要な試験評価項目が、すべて明示されたことに意義があった。

開発ガイドラインWG座長 許 俊鋭 先生
審査ガイドラインWG座長 松田 暉 先生
人工心臓ガイドライン事務局 山根 隆志

論文: Takashi Yamane, Shunei Kyo, Hikaru Matsuda, et al.:
Japanese Guidance for Ventricular Assist Devices/Total
Artificial Hearts, Artificial Organs, Vol.34, No.9, 2010

策定された医療機器ガイドライン一覧

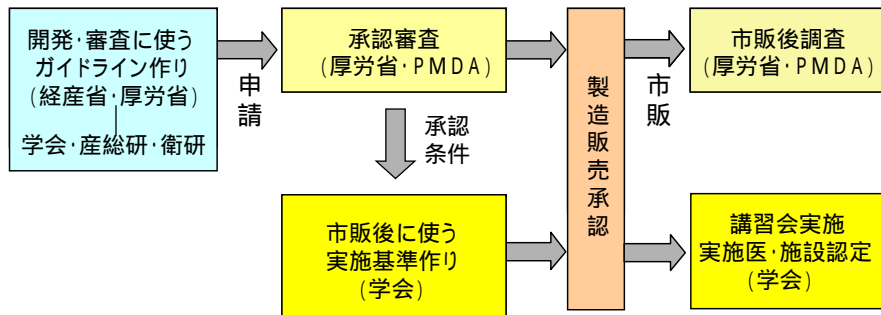
(平成17年度～平成22年度)

| 医療機器開発ガイドライン (経産省 / 産総研) | 医療機器評価指標通知 (厚労省 / 衛研) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>高機能人工心臓システム DNAチップ 骨折修復支援システム 脳腫瘍焼灼レーザーシステム ナビゲーション医療機器の共通 次世代(高機能)人工股関節</p> <p>ハイブリッド型人工骨・骨補填材 ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保 除染パスボックス設計ガイドライン 植込み型神経刺激装置 カスタムメイド骨接合材料</p> | <p>次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標 DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標 骨折修復支援装置に関する評価指標 関節手術支援装置に関する評価指標 重症心不全細胞治療用細胞シートに関する評価指標 角膜上皮細胞シートに関する評価指標 角膜内皮細胞シートに関する評価指標 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標 関節軟骨再生評価指標 神経機能修飾装置に関する評価指標 整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標</p> |

承認に寄与したガイドラインの例
補助人工心臓 2品目
DNAチップ 1品目

医療機器開発ガイドライン公開HP:
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html

新医療機器の承認までに必要となる学会の役割(2)



17

審査の承認条件で要求される「実施基準」の策定 －植え込み型補助人工心臓2機種の場合－

使用目的

本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。

承認条件

- 再審査期間においては、関連学会と連携の上、継続試験後の症例も含む全例を対象に**使用成績調査**を行うと共に、植え込まれた患者の長期予後を観察し、その解析結果を報告すること。(これはJ-MACSをさす)
- 関連学会と連携の上、**実施施設基準及び実施医基準**を設け、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師及び施設で用いられるように適切な措置を講じること。
- 在宅治療**への移行が安全かつ円滑に行われるように、医療従事者、患者及びその介護者に対する**トレーニング**を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

18
スライド順序変更

実施基準の策定例

2008年3月
植込型補助人工心臓に使用に係る体制等の要件策定委員会代表
前日本胸部外科学会理事長 松田 暉
日本胸部外科学会監事(座長) 許 俊鋭
各関係学会代表

| | |
|-----------------|--------|
| 日本胸部外科学会理事長 | 田林 暁一 |
| 日本心臓血管外科学会理事長 | 高本 真一 |
| 日本人工臓器学会理事長 | 福井 康裕 |
| 日本循環器学会理事長 | 山口 徹 |
| 日本心臓病学会理事長 | 永井 良三 |
| 日本心不全学会理事長 | 堀 正二 |
| 日本臨床補助人工心臓研究会代表 | 北村 惣一郎 |

「植込型補助人工心臓」実施基準(案)

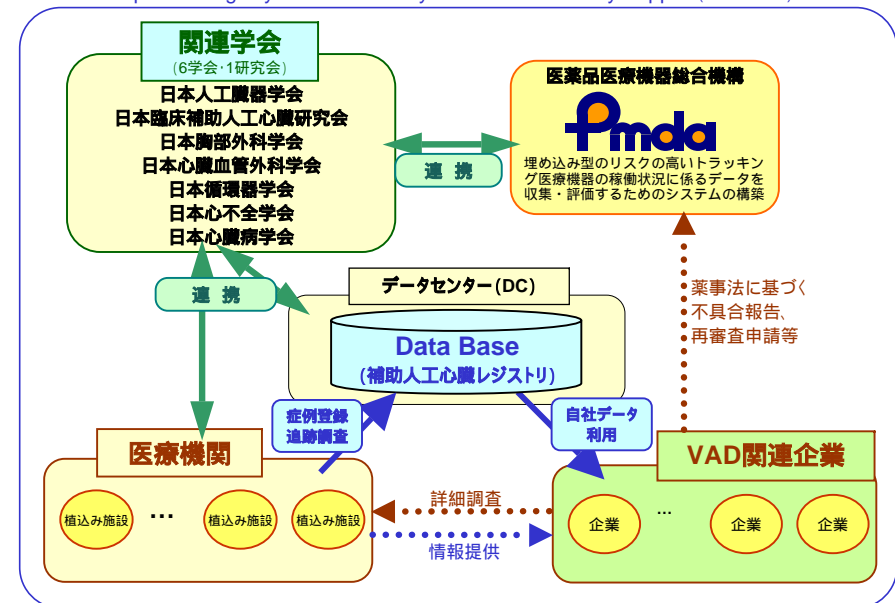
- 適応基準
- 施設基準
- 実施医基準
- 在宅治療安全管理基準付帯事項

(付録)
(参考資料1) 在宅治療安全管理基準に関する内容説明
(参考資料2) 在宅治療安全管理基準の遵守に必要な体制のまとめ
(参考資料2) 在宅経過観察基準の例

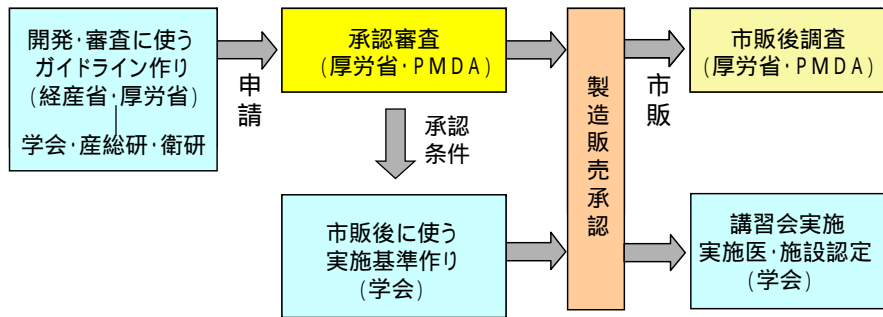
19

補助人工心臓の市販後レジストリーの構築

Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS)



新医療機器の承認までに必要となる学会等の役割(3)



審査基準としての国内・国際標準作り 「医療機器の生物学的評価」(ISO 10993-1/JIS T 0993-1) ISO 10993-4血液適合性評価は改訂計画あり

表1 検討すべき主要評価試験

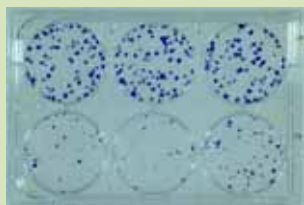
| 医療機器のカテゴリ | 接触時間 A:一時的接触 (< 24 時間) B:短・中期の接触 (1~30日) C:長期的接触 (> 30 日) | 生物学的作用 | | | | | | |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----|-----|--------|-------|------|-------|
| | | 細胞毒性 | 感受性 | 刺激性 | 急性全身毒性 | 亜慢性毒性 | 遺伝毒性 | 血液適合性 |
| 身体接触の性質 | | | | | | | | |
| カテゴリ | 接触部位 | | | | | | | |
| 表面接触機器 | 皮膚 | A B C | | | | | | |
| | 粘膜 | A B C | | | | | | |
| | 損傷表面 | A B C | | | | | | |
| 体内と体外を連結する機器 | 血液流路 | A B C | | | | | | |
| | 組織/骨 | A B C | | | | | | |
| | 循環血液 | A B C | | | | | | |
| 体内植込み機器 | 組織/骨 | A B C | | | | | | |
| | 血液 | A B C | | | | | | |
| | | | | | | | | |

備考 この表は、評価プログラムを作成するための枠組みであり、チェックリストではない。

審査基準としての国内・国際標準作り 「医療機器の生物学的評価」(ISO 10993-1/JIS T 0993-1)

生物学的安全性には、多種多様の試験法があるが、必要な試験項目については国際的合意に達している。

細胞毒性試験は、標準的な科学的評価法として受け入れられた。



細胞毒性試験の例(コロニー形成)

感受性試験法の例として、モルモットで6週間程度実施する従来のGPMT法やBuehler法もあるが、最近マウスで1週間程度の試験を行うLLNA法が、代替試験法として使われ始めている。



感受性試験の例(GPMT法)

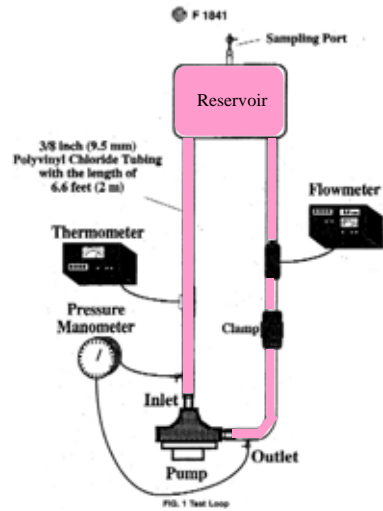
審査基準としての国内・国際標準作り 各種血液適合性試験法(ISO10993-4)改訂予定

表1 血液適合性試験における評価方法

| 評価カテゴリー | 評価方法 | 内容 |
|---------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 血栓性 | 定常型電子顕微鏡での観察 | 血小板の形態や凝集、血小板や白血球の形態等を観察します。 |
| | 9-Dイマーの測定 P ₁₊₂ の測定 | 凝固系が活性化した時に産生されるマーカ-の変化の有無を調べます。 |
| 血液凝固系 | 血液フィブリン-ゲン濃度の測定 | 血液中のフィブリン-ゲンの濃度変化を調べます。 |
| | 血小板数の測定 | 血小板の数の増減を調べます。 |
| | トロンボキサンBの測定 血小板活性化因子の測定 血小板凝集能の測定 | 血小板が活性化した時に産生されるマーカ-の変化の有無を調べます。 血小板の凝集の有無を調べます。 |
| 血液学的項目 | 溶血毒性試験の実施 | 医療機器の抽出液に赤血球を加え、赤血球が破壊されないことを確認します。 |
| | 血液ヘモグロビン濃度の測定 | 赤血球が破壊されて遊離するヘモグロビンの量を調べます。 |
| | 白血球数および白血球百分率の測定 | 白血球の量的変化をとりえる目的で、白血球に占める好中球・好酸球・好塩基球・リンパ球・単球の割合を調べます。 |
| 腫瘍系 | 血液腫瘍値(CPE)の測定 | 腫瘍活性が起るかを総合的に調べます。 |
| | Ci ₀ またはCi ₅₀ の測定 | 腫瘍活性の初期反応時に産生される分解産物の増加を調べます。 |

*P₁₊₂:プロトロンビンアクティベーションフラグメント₁₊₂

連続流血液ポンプの溶血性評価 (ASTM F1841-97)



血漿遊離ヘモグロビン濃度を測定する方法:

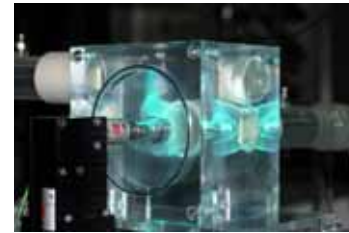
試験条件:
血液: ヒト、ウシ、又はブタ血、
Ht=30%、 37 ± 1
流量: 5 ± 0.25 L/min
時間: 6 h

米国を中心に、溶血性評価にはこの試験法を用いることで合意に達している。

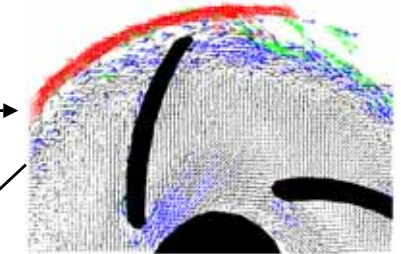
25 25

産業技術総合研究所による技術的な申請支援例(A) 補助人工心臓EVAHEAERTの可視化実験

サンメディカル技術研究所との共同研究による流れの可視化実験データを使用して、米国IDE承認(2009)、薬事承認(2010)を取得。



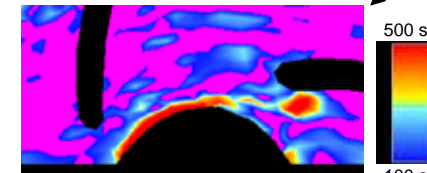
可視化用3倍拡大模型



(回転数2000rpm, 流量5.2L/min)
回転羽根と静止軸間の相対速度分布

| | |
|-------|------------------|
| Black | ~ 0.26[m/s] |
| Blue | 0.26 ~ 0.52[m/s] |
| Green | 0.52 ~ 0.78[m/s] |
| Red | 0.78 ~ [m/s] |

(模型速度)

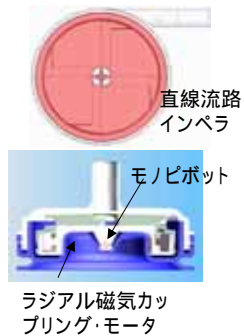


回転羽根と静止軸間の剪断速度分布

26

産業技術総合研究所による技術的な申請支援例(B) 泉工医科補助循環ポンプの血液適合性評価

共同研究により、可視化実験および模擬血栓試験を行った「メラ遠心ポンプ」が2011年1月に薬事承認を取得。



羽根直径: 50 mm
形式: クローズド直線流路
充填体積: 22mL
軸受: モノピボット



流れの可視化実験



模擬血栓試験



メラ遠心ポンプ
型式: HCP-MP23

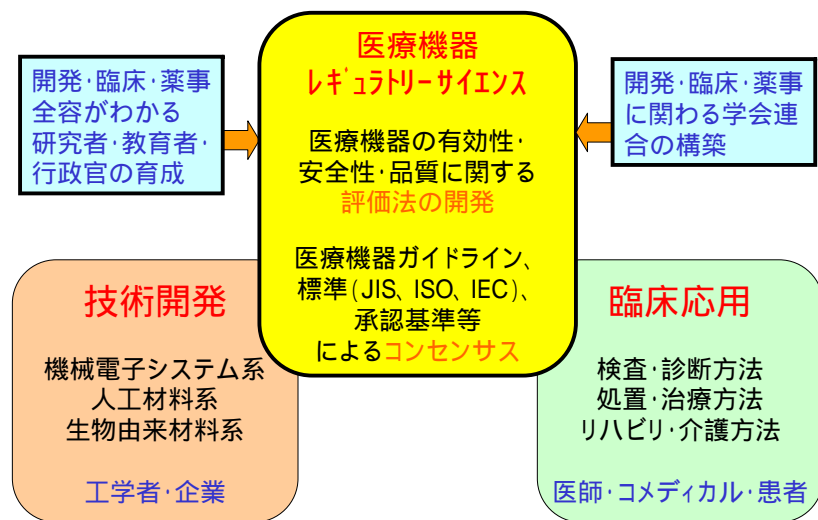
27

補助人工心臓の開発から承認までにおける学会の役割

1. 新医療機器の「ガイドライン作り」
開発・審査ガイドラインは、経産省と厚労省の合同事業であり、専門学会の協力が必須。
2. 市販後の「実施基準作り」
使用ルールである、施設と医師の認定や、講習会の実施基準作りでは、学会でのルール決定が必須。
3. 審査に使用する「JIS・国際規格作り」
規格作りには時間がかかるが、工業会と学会で息の長い活動が必要。

・植込み人工心臓の場合、専門学会の協力により、ガイドラインと実施基準が早期に制定され、早期承認に到達したことは歴史に残る実績である。新技術には、新評価法とそのコンセンサスが必要。

医療機器レギュラトリーサイエンス構築の必要性



おわりに

医薬品と違って医療機器はその多様性に特徴があり、しかも近年の先進医療機器では、そのリスクとベネフィットは、使い方次第で大きく変わります。そこで開発・審査・安全に客観的な物差しとして、レギュラトリーサイエンス(評価科学)が必要です。

「医療機器レギュラトリーサイエンス研究会」では、審査経験者による審査事例の研究会を継続します。さらに、医療機器の評価試験や申請の基本に関するご相談にも応じています。

【問合せ先】

E-mail: rs-seminar@m.aist.go.jp

<http://staff.aist.go.jp/yamane.t/RS/index.htm>

ご清聴有難うございました