

医療機器レギュラトリーサイエンス研究会 第21回研究会
(2020年1月31日 於:産業技術総合研究所臨海副都心センター)

ディスプレイザブル連続流血液ポンプを用いた補助循環システムの
適切な評価と体外式VAD／中長期ECMOシステム開発への展開

国立循環器病研究センター 巽 英介



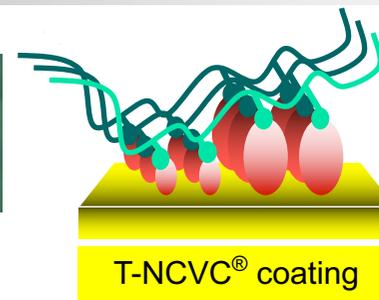
国立循環器病センター人工臓器部における研究開発



NCVC Pneumatic VAD



NCVC Lantern Cannula



T-NCVC® coating



BioCube-NCVC®



Mobart-NCVC®



NCVC New Pediatric Pneumatic VAD



NCVC Axial Flow VAD



NCVC PCPS Endumo®



Wearable VAD Driver



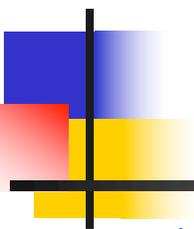
BioFloat-NCVC®



NCVC-Portable ECMO



Skin Button



厚労省・経産省の共同による 次世代医療機器評価指標策定事業

体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）
審査・開発ガイドラインの策定（平成17～19年）

厚労省・経産省の共同による 次世代医療機器評価指標策定事業

(別紙)

第1回 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
議事概要

日時：平成17年8月4日（木） 14:00～16:20

場所：中央合同庁舎5号館17階厚生労働省専用第21会議室

出席者：吉田純委員（座長）、赤松幹之委員、菊地真委員、佐久間一郎委員、澤芳樹委員、
妙中義之委員、辻岡克彦委員、土屋利江委員、橋爪誠委員、平岡真寛委員、比留間潔
委員、山口照英委員（五十音順）

厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室
厚生労働省医政局研究開発振興課
経済産業省商務情報政策局医療・福祉機器産業室

議事：1. 各検討会の設置趣旨について
2. 評価指標ガイドラインについて
3. 評価指標ガイドライン設定の対象候補について
4. その他

- 厚生労働省：審査の迅速化の観点
- 経済産業省：開発の迅速化の観点

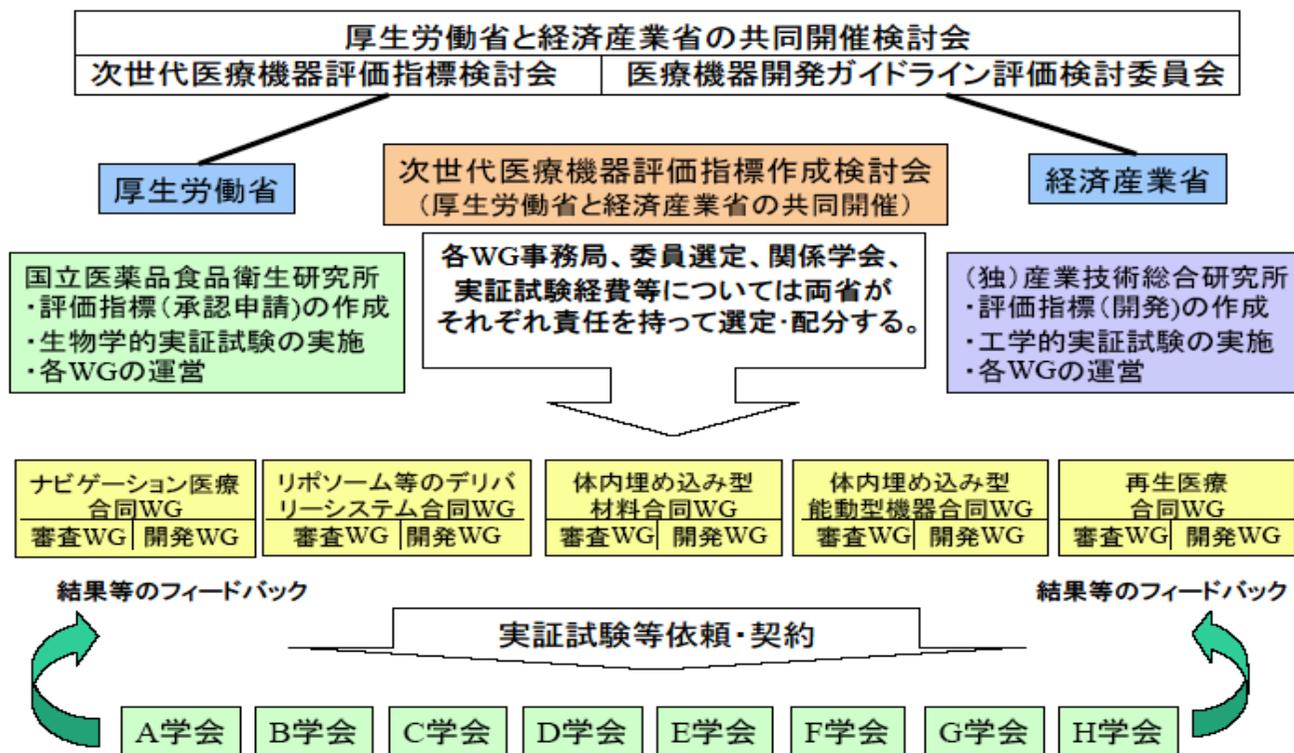
平成17年8月4日：第一回合同検討会

- ・各検討会の設置趣旨について
- ・評価指標ガイドラインについて
- ・評価ガイドライン設定の対象候補について

平成17年9月13日：第二回合同検討会

- ・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
- ・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について

次世代医療機器評価指標策定事業の進め方(概略)



ガイドライン策定事業の経緯と方針

1. 現在開発が進められている様々な**革新的医療機器**が非臨床/臨床試験、承認審査の段階に入った際には、その評価基準の設定に混乱が生じることなく**効率的かつ迅速な試験・審査を推進し得る環境構築**を進めておくことが重要である。
2. かかる観点から、平成17年度より**厚労省・経産省が共同で、次世代医療機器開発評価に関するガイドライン策定支援事業**を開始した。
3. **体内埋込型能動機器**については**次世代型人工心臓**を検討対象として採り上げ、**開発・審査の両ワーキンググループ**による検討が進められた。
4. 審査ワーキンググループでは、「対象が次世代医療機器であるため、患者ベースかつ総合的な内容にすると共に、時代に合わせてリバイスできる形として取りまとめる。また、国際整合性に加え、日本特有の諸問題を考慮する」という基本方針で作業を進めた。

高機能人工心臓システム開発ガイドライン報告書

平成18年度経済産業省委託事業

平成18年度戦略的技術開発委託費
医療機器開発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19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	5	
2. 体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）開発ガイドライン 2007		6
ANNEX A 完全置換型人工心臓への補足		
ANNEX B 耐久試験への補足		
ANNEX C 自宅復帰に関する補足		
3. 今年度の重点検討項目		
3.1 耐久性評価【継続検討課題】	16	
3.1.1 耐久試験条件に関する委員意見と海外事例		
3.1.2 耐久試験に関するまとめ		
3.2 人工心臓による自宅復帰【新規検討課題】	19	
3.2.1 自宅復帰に関する国内アンケート結果		
3.2.2 米国視察からの抽出項目		
3.2.3 欧州情報からの抽出項目		
3.2.4 臨床試験プログラムからの抽出項目（遠心ポンプ）		
3.2.5 臨床試験プログラムからの抽出項目（拍動ポンプ）		
3.2.6 自宅復帰に関する抽出項目のまとめ		
3.3 完全置換型人工心臓（TAH）【新規検討課題】	36	
3.3.1 TAHの成り立ちと現在の臨床応用の状況		
3.3.2 人工心臓審査指針に関連する資料調査によるTAHの取扱の国際動向のまとめ		
3.3.3 TAHの取扱いに関するまとめ		
4. 総括と今後の課題	43	
5. 文献	44	

参考資料

A1. 開発WG会議議事概要	48
A2. 自宅復帰に関する調査結果	
A2.1 米国での在宅治療に関する視察報告	49
A2.1.1 コロンビア大学・ニューヨークプレスビテリアン病院	
A2.1.2 アラバマ大学病院	
A2.1.3 ピッツバーグ大学メディカルセンター・プレスビテリアン病院	
A2.1.4 米国3施設視察まとめ	
A2.2 欧州での在宅治療に関する調査報告	59
A2.2.1 North Rhine-Westphalia Ruhr University of Bochum	
A2.2.2 University of Viennaにおける在宅治療経験	
A2.2.3 Bad Oeynhausen 心臓センターにおけるLVAD 退院プログラム	
A2.3 国内アンケート	
A2.3.1 在宅治療アンケート調査票	62
A2.3.2 在宅治療アンケート集計結果	
A2.4 臨床試験プログラム	78
A2.4.1 在宅治療プログラム概要（遠心ポンプ）	
A2.4.2 在宅治療プログラム概要（拍動ポンプ）	
A3. 耐久試験法に関する実証試験結果	110
A3.1 補助人工心臓の耐久試験回路の例（磁気浮上遠心ポンプ）	
A3.2 補助人工心臓耐久試験法の実証試験結果（1点支持遠心ポンプ）	
A3.3 補助人工心臓の耐久試験法ノウハウ（遠心ポンプ）	
A3.4 完全置換型人工心臓の耐久試験データ取得例（油圧拍動ポンプ）	
A4. 文献資料	118
1) NIH : Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)	
2) ASAIO-STC : Long-term mechanical circulatory support system reliability recommendation (1998)	

高機能人工心臓システム審査ガイドライン報告書

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

平成 18 年度

体内埋め込み型能動型機器(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
検討報告書

機 関 名 日本胸部外科学会
研究責任者 日本胸部外科学会理事長
松田 稔
委 員 井街 宏
梅津光生
許 俊成
佐藤 洋
高谷若雄
渡 美介
中谷武嗣
事 務 局 土屋利江
髙島由二

目 次

はしがき	1
委員名簿	2
次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標	3
Annex	
(A) 完全人工心臓 (TAH) の取扱いに関して	14
(B) 信頼性 (耐久性) 試験	21
(C) 実験動物の症例数と期間	22
(D) 国際ハーモナイゼーション	23
(E) 在宅治療プログラム	27
(F) 審査ガイドラインにおける Destination Therapy について	38
(G) 臨床試験の症例数と期間	40
(H) 臨床試験の施設	41
(I) 最終評価 (有用性評価)	42

審査ガイドラインの実効性を高めるための提言

(1) 市販後調査の必要性	43
(2) 製造販売後臨床試験導入の必要性	45
(3) 人工心臓に係る一部変更承認申請に関する検討	47

総 括	50
-----	----

参考資料

(1) 平成 18 年度次世代型人工心臓会議事要約	53
(2) LVAD による Destination Therapy 検討委員会議事録	55
(3) GHTF SG5 PD N117 : Clinical Evidence - Key Definitions and Concepts 日英対訳版	57
(4) GHTF SG5 PD N217 : Clinical Evaluation 日英対訳版	69
(5) INTERMACS : Manual of Operations 日英対訳版	116
(6) 海外出張報告書	321

植込み型人工心臓(TAH/VAD)の開発ガイドライン

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)開発ガイドライン2007

【耐久性試験】

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ヶ月の試験が必要であるが、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。

【動物実験】

国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の**数量及び期間**は特に**指定しない**。ただし使用目的に応じて、**6頭60日以上ないし8頭90日以上**の動物実験を行い、これをもって臨床試験に移行しても良いという十分な根拠を示せることが**望ましい**。

植込み型人工心臓(TAH/VAD)の臨床評価指標

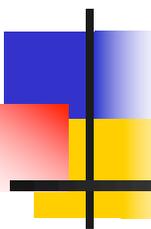
次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標(薬食機発第0404002 H20.4.4)

【治験】

これまでの我が国での実績も考慮すると、症例数は当面安全性を考慮した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。

また、治験実施期間としてFeasibility studyは植込み後3か月を目安に評価を行うことが妥当と考えられ、Pivotal studyにおいては当面移植へのブリッジでは植込み後6か月の時点で、DTでは植込み後12か月をエンドポイントに係る評価を行うことが妥当と考えられる。

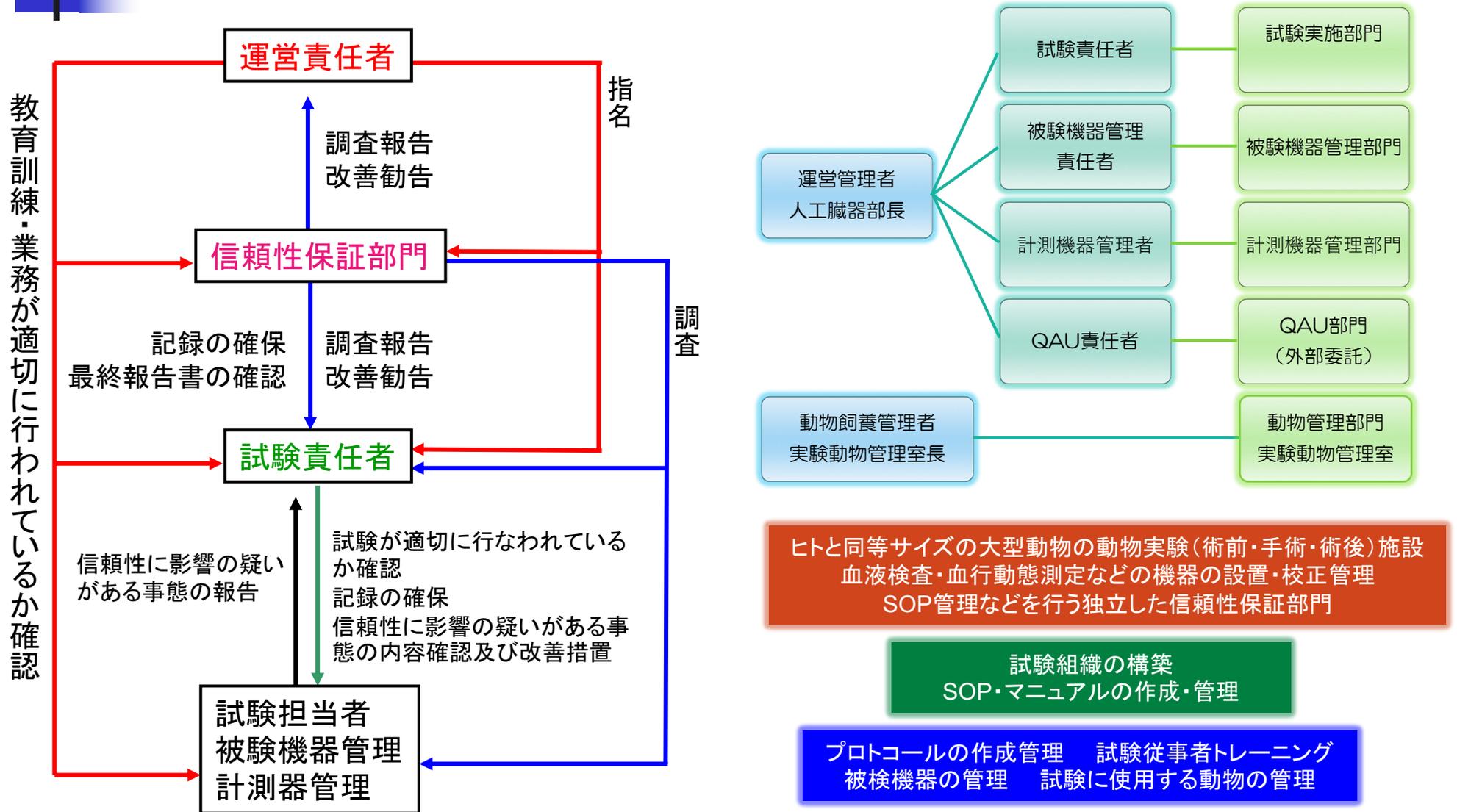
さらに、継続して観察することにより、BTTでは1年後にも、DTでは24か月にも再度評価を行うことが望ましい。また、DTとして使用を開始後心臓移植の適応となり、心臓移植手術がなされた場合には、その時点をエンドポイントとする。



国立循環器病研究センターにおける 非臨床試験信頼性保証体制構築の取組み

GLP準拠試験体制の構築および早期・探索的臨床試験
拠点整備事業に基づくQMS構築とISO13485認証取得

新規カニューレ採用EVAHEARTのin vivo評価試験 GLP準拠試験体制の構築

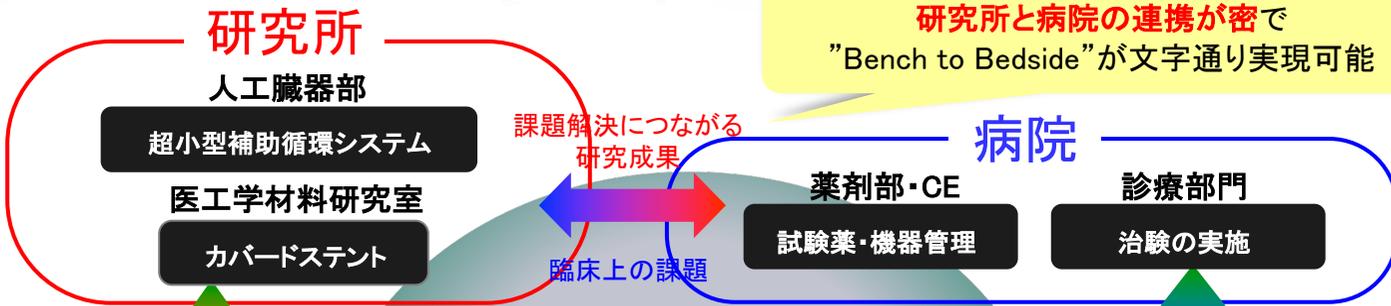


脳・心血管疾患を標的とする革新的医療機器の実用化を目指した 早期・探索的臨床試験拠点整備(2011~2015年度)



『最先端の、その先へ』

研究所と病院の連携が密で
"Bench to Bedside"が文字通り実現可能



製品化シーズ ← 研究資金・権利化 → “早期・探索的臨床試験”
先進医療・新しいデバイス → 臨床データ

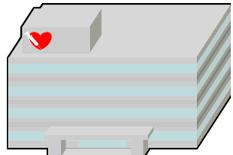
“早期・探索的臨床試験” コンソーシアム



MeDICIプロジェクトにおける主な活動

- 前臨床～臨床試験を推進するための**人員整備・体制整備**
- 先行2シーズ研究開発の支援・**医師主導臨床治験**遂行
- 追加13シーズ研究開発の支援・**医師主導臨床治験**遂行
- **信頼性保証システム**の構築とSOP整備・**具体的開発への応用**
- **ISO13485**取得を目指した体制整備
- **教育活動・機器トレーニング**
- **啓発活動・シンポジウム開催**

従来のアカデミア発医療機器の製品化プロセス



アカデミア



エビデンスが整えられていないとココから検証しなければならない



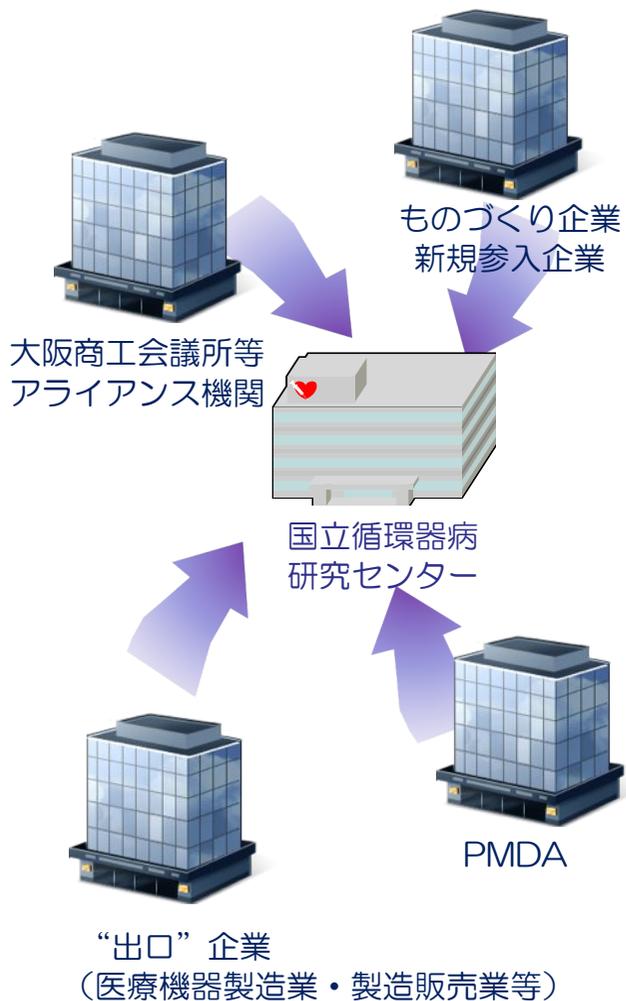
“出口”企業
(医療機器製造業・製造販売業等)



“製品化”を意識していても医療機器として要求されることの洗出しが充分ではない

設計開発過程におけるデータ・資料などがエビデンスとして蓄積されていない

ワンストップで医療機器の製品化へ



病院・研究所・基盤センターとの三位
一体によるサイエンスの強化

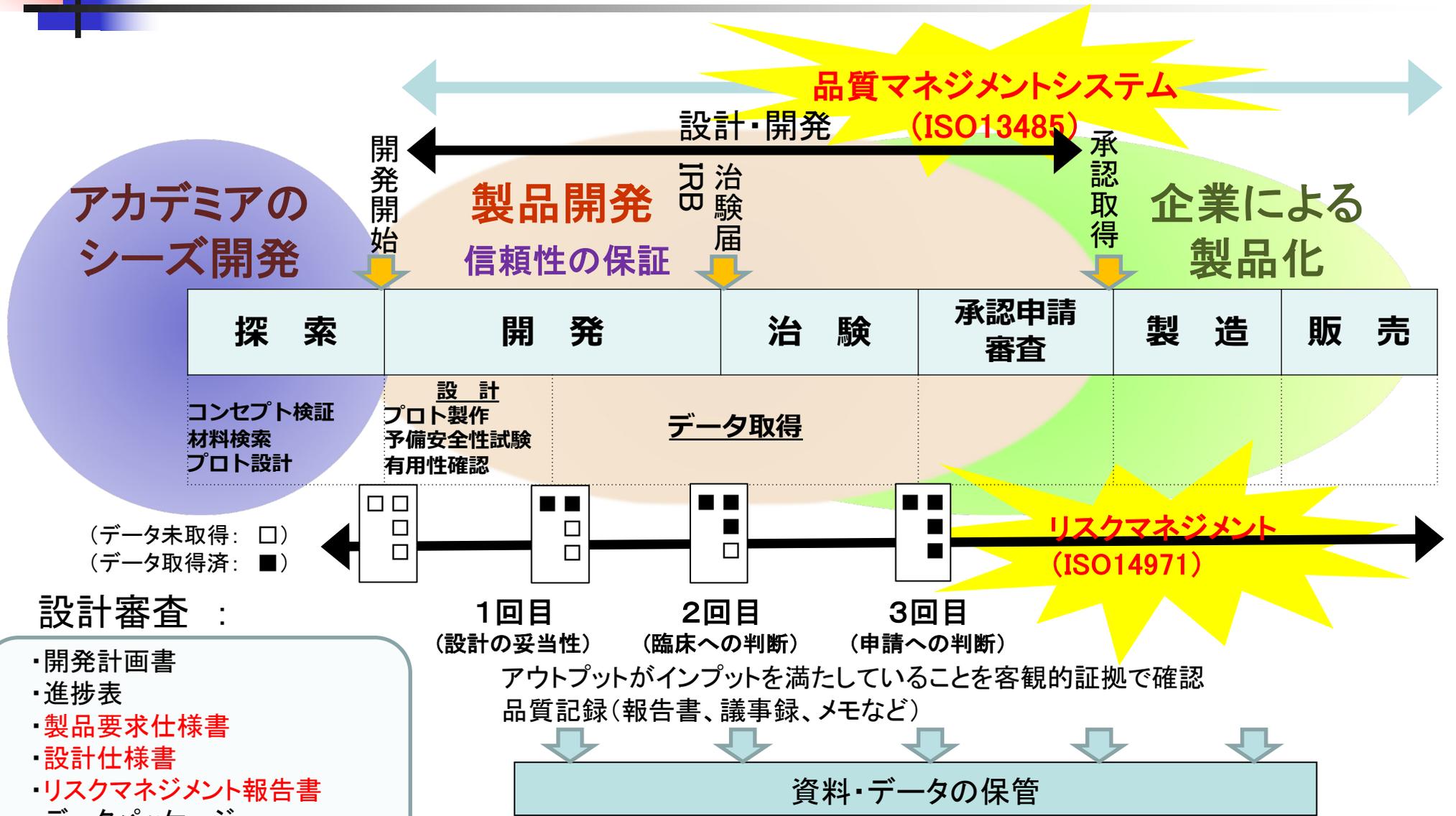
臨床ニーズ探索，基礎
研究，開発計画，試作，
設計検証，リスクマネ
ジメント

臨床評価
デザインレビュー

補助循環システムの
設計開発と非臨床試
験をScopeとする
ISO13485（医療機
器品質マネジメント
システム）を取得

ISO13485の整備・運用による設
計開発の系統化によって企業へ早
期に技術移転！

医療機器開発プロセス

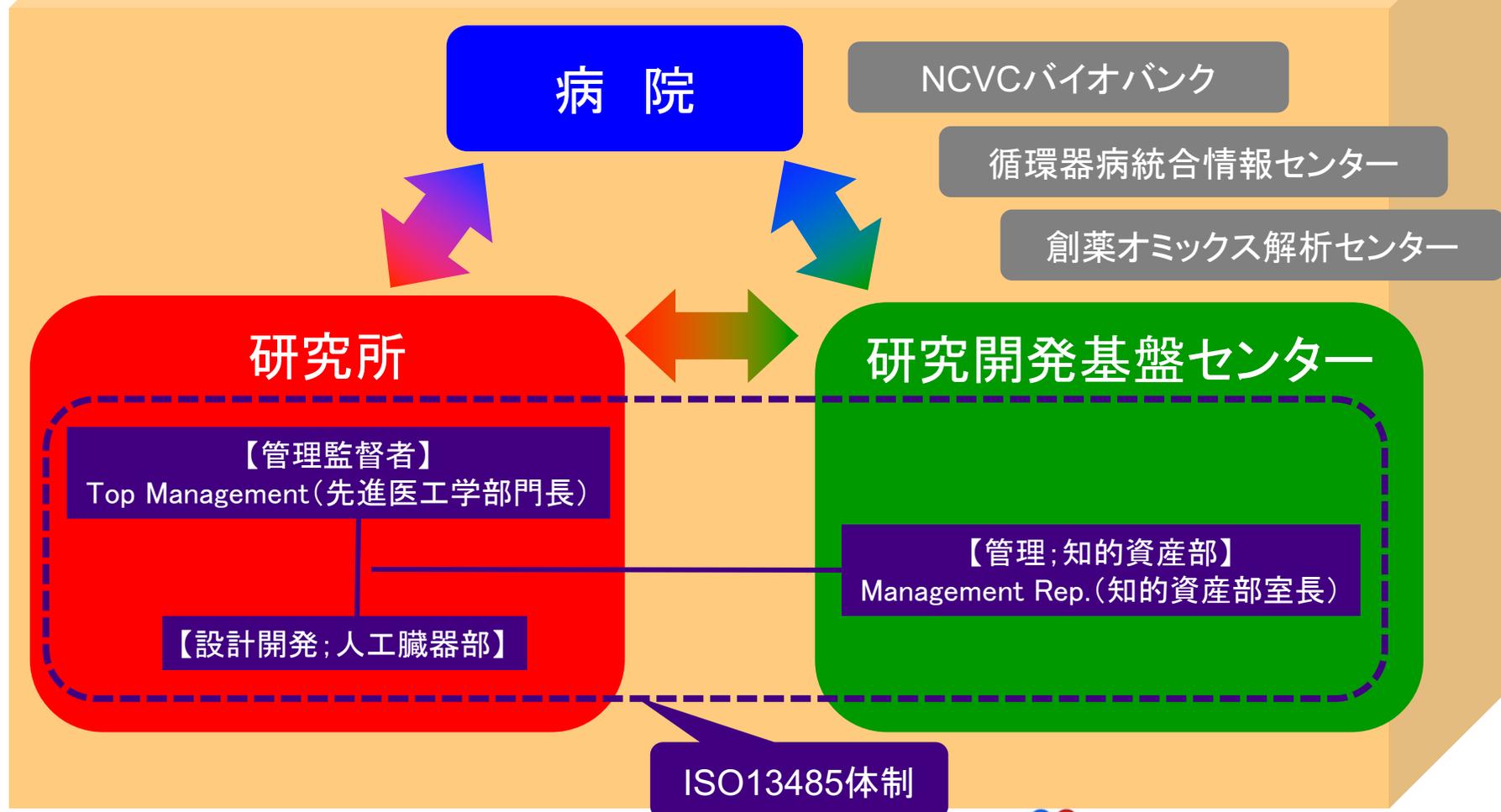


QMS構築とISO13485認証取得の経緯概要

2011年8月	<u>早期・探索的臨床試験拠点整備事業 (MeDICI project) 開始</u> <ul style="list-style-type: none">・ 研究開発・臨床治験・製品化をワンストップで実施する医療機器開発基盤の整備を目的とする
～2013年	<u>品質マネジメント体制 (QMS) の構築に必要な人材の雇用</u> <ul style="list-style-type: none">・ 薬事専門家、プロジェクトマネジメント担当医師、IT技術者、品質管理担当者、実務担当者等
2013年 ～2014年2月	<u>基礎調査検討</u> <ul style="list-style-type: none">・ 体制検討・業務内容検討 (“企業向け”資料・手順の“アカデミア向け”への転換・翻訳)・実施計画立案
2014年3月 ～2014年9月	<u>必要な体制及び手順書等の整備</u> <ul style="list-style-type: none">・ 各種規定 (設計開発管理規定、リスクマネジメント規定、文書記録管理規定、教育訓練規定等)、文書・記録類の整備・ 教育訓練 (国循環内での関連知識普及と品質管理意識の徹底)
～2015年3月	<u>品質マネジメントシステムの運用訓練</u> <ul style="list-style-type: none">・ プロセスの実施 (マネジメントレビュー、デザインレビュー、設計管理)・ 内部監査

国循でのISO13485の整備体制

国立循環器病研究センター（国循）



QMS構築とISO13485認証取得の経緯概要

2014年12月～
2015年8月

第三者認証機関によるISO13485認証の監査段階

- ULによるPre-assessment(2015年1月)
- ULによる第一段階審査(2015年6月)
- ULによる第二段階審査(2015年7月)
- **認証取得(2015年8月27日)**



ULによる第二段階審査終了後の記念撮影
(2015年7月24日、Lead Auditorとともに)

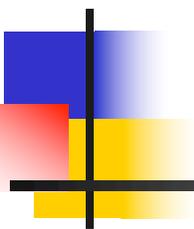
医療・健康・介護の技術革新で新産業を
日経デジタルヘルス

2015年11月6日、UL Japanに
て合同メディア発表

アカデミア発の医療機器、いち早く臨床へ



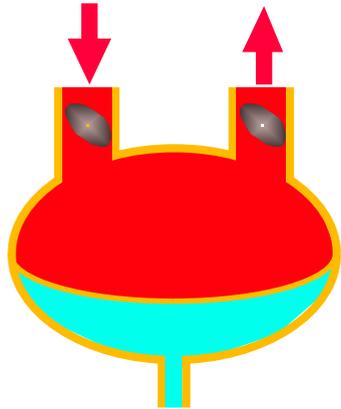
向って右から順に、国循の巽氏、妙中氏、監査企業の担当者、UL Japan 代表取締役 社長の山上英彦氏



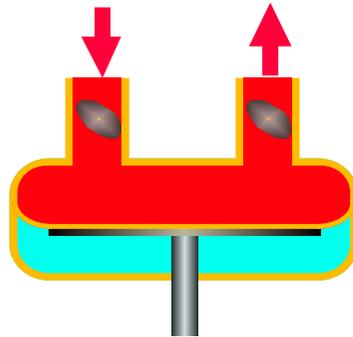
ディスポーザブル連続流血液ポンプを用いた ECMOシステムおよび体外型VAD システムの 評価ガイドライン案の策定

ガイドライン必要性の背景と革新的医薬品・医療機器・
再生医療製品実用化促進事業による体制構築

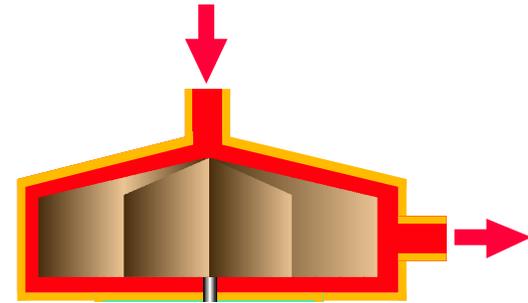
人工心臓の種類(駆出方式)



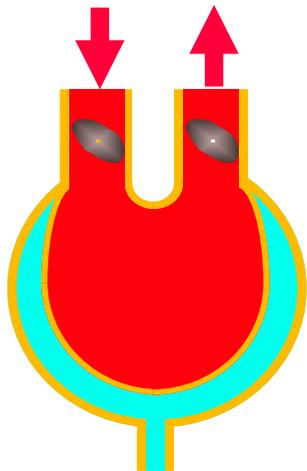
ダイアフラム型



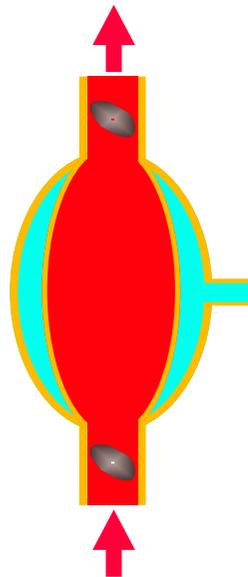
プッシュプレート型



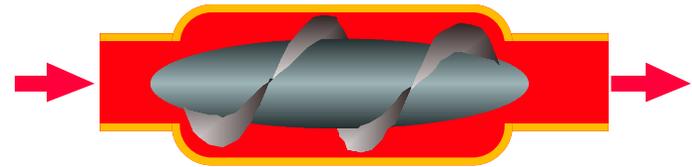
遠心型



サック型



チューブ型



軸流型

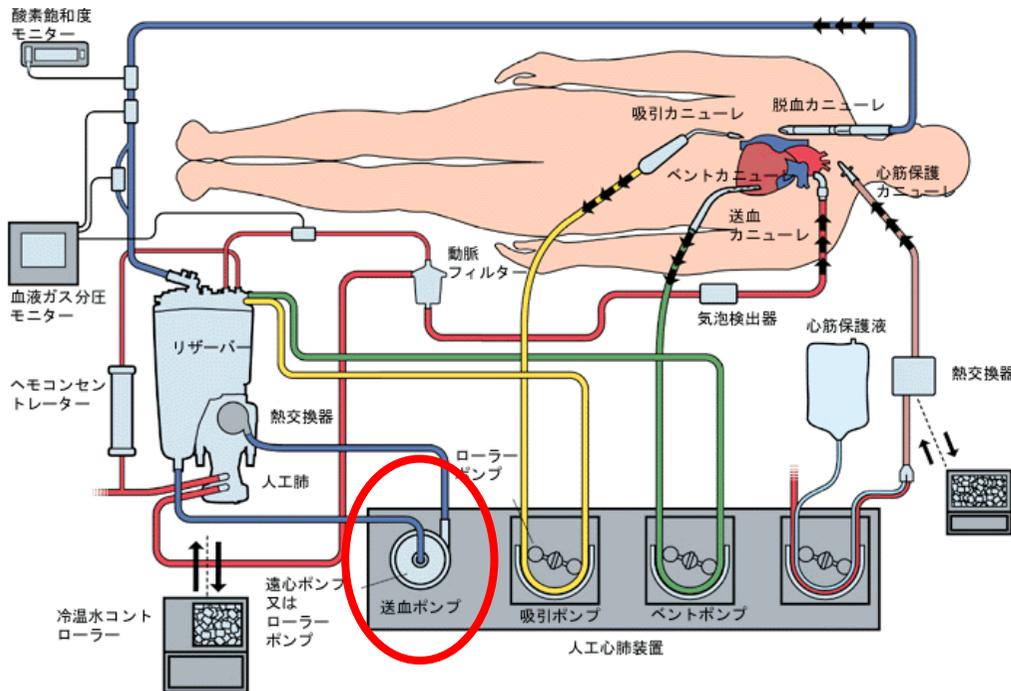
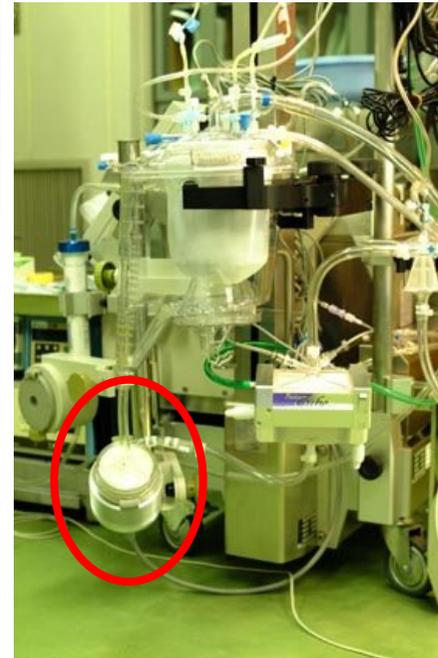
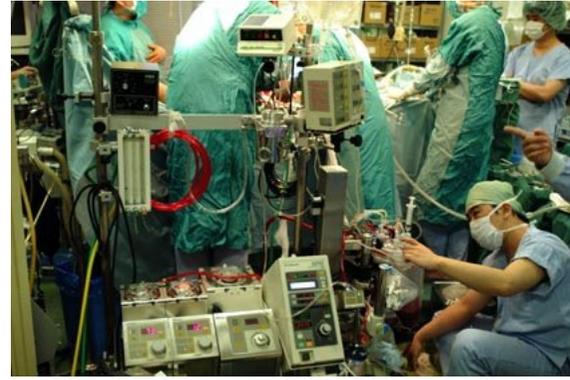
連続流型

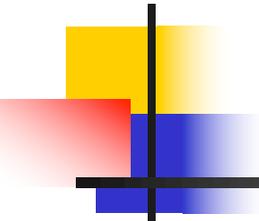
拍動流型

遠心ポンプ開発の歴史

1. JE Hallが遠心ポンプを含む**5種類の工業用ポンプ**を用いた**溶血試験**を実施。**遠心ポンプは溶血量最大** (Thorax 13, 34-38, 1958)
2. GA Saxtonが「**体内設置式置換型人工心臓には溶血を起こさない遠心ポンプが理想的**」と述べている (Trans ASAIO 6, 288-290, 1960)
3. UCSDとMedtronicの共同研究で低溶血の**遠心ポンプmodel 1861**が開発、EH Raffertyは“**人工心肺にも使える**”可能性に言及 (Minn Med 51, 11-16, 1968)
4. LR GoldingらによってMedtronic Hemadyn model 1861を用いた**最初の臨床応用** : LVADとして**8日間** (Trans ASAIO 24, 93, 1978)
5. BioMedicus社から**BioPump**が販売され (1974)、補助循環用として使用される。**1980年代後半から人工心肺用**としての使用が普及
6. **植込型VAD**はNovacorやHeartMate-Iなど拍動流型から始まったが、その後連続流型 (軸流型、遠心型) の開発臨床応用が進展して全例を占める
7. **ディスポーザブル**の遠心ポンプは、**軸支持**から**ピボット支持**へと移っていくが、接触回転による血栓形成などにより長期使用には問題が残されていた
8. **磁気浮上非接触回転型**の**CentriMag**の開発・製品化 (ThoratecがLevitronixから180億円で買収:2010年)

開心術で用いる人工心肺装置と遠心ポンプ

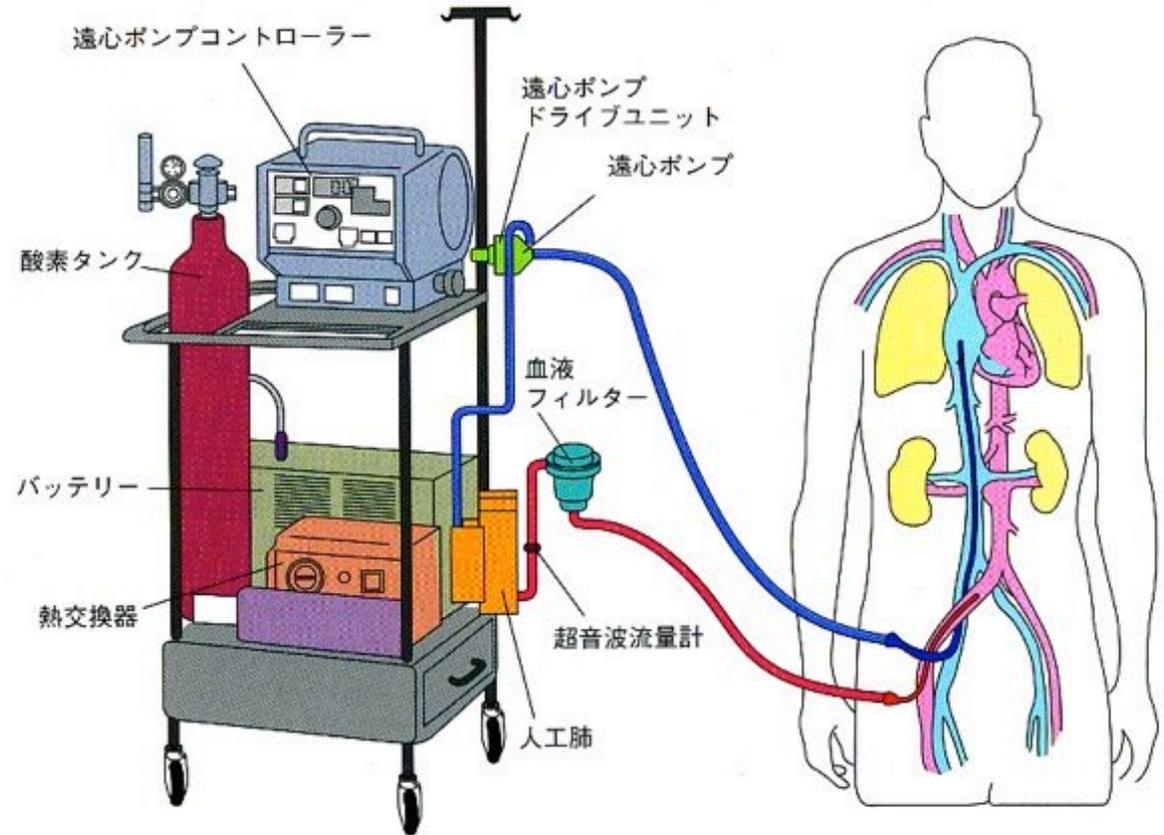




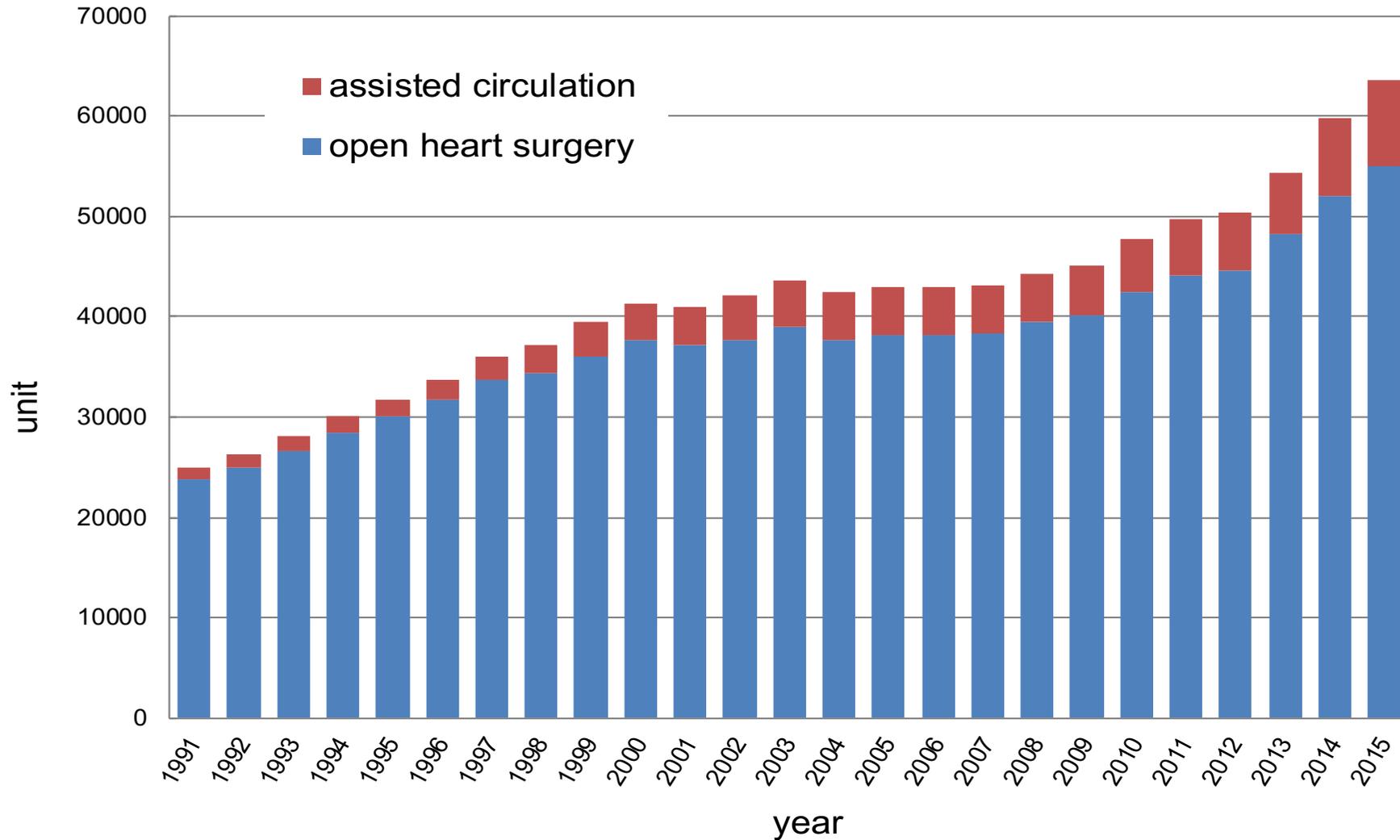
背景

- ディスポーザブル連続流血液ポンプは、**6時間以内**の使用範囲で**薬事承認**されてきた（実際に使用時間の規定はないが、申請データ範囲で**企業が自己認証**）。
- 抗血栓性などの性能向上に伴い、**6時間を超えて**体外式VADとして使用する、所謂「**オフラベルユース**」としての使用が常態化している。
- ポンプの保険償還は**4.7～6.7万円**（拍動流体外型VADは一式で**327～950万円**）。診療報酬は「経皮的心肺補助」で**初日11100点、2日目以降3120点**（体外VAD**初日54370点、2～30日5000点、以後4000点**）

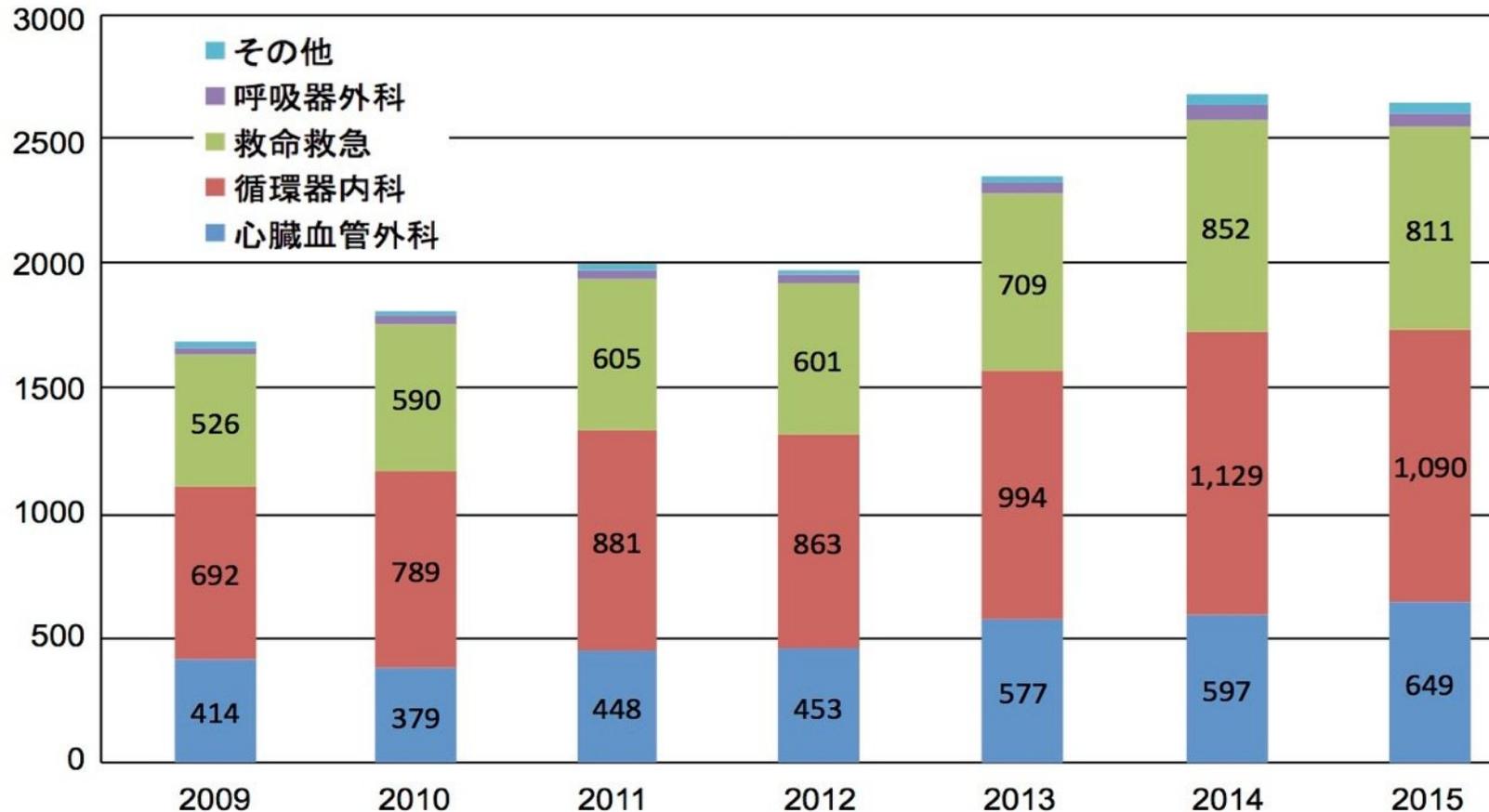
ECMO / PCPSシステム



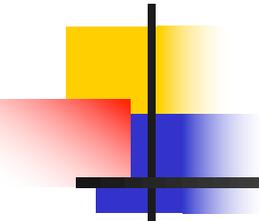
我が国の人工肺使用数(出荷ベース)の年次推移



PCPS施行数 (PCPS研究会、2009～2015年)



ECMO/PCPSの推定年間症例数は、年間7000～8000例(あるいはそれ以上)



背景

- ECMOは、K602経皮的心肺補助法で保険収載（初日11,100点、2日目以降3,120点）
- カニューレ、回路、血液ポンプ、人工肺はほぼすべて6時間以上の使用は認可されていないが、患者救命のため延長して使用しているのが現状
- 機器の承認期間が6時間以内なのに、2日目以降の診療報酬がある矛盾した状態が、20年近く継続
- 今回の医師主導治験によりこの状態が解消される

中長期間呼吸/循環補助 (ECMO/PCPS) システム評価指標の必要性

ECMO/PCPSの使用に関する現状の課題

ECMO/PCPSは構成機器(パーツ)ごとの承認で、薬事規制上の使用期間は6時間だが、臨床では多くの症例に対して6時間以上使用されている(オフラベルユース)

- ・ 患者は科学的エビデンスの不確定な装置を適用され、新技術の恩恵を受けることから遠のく
- ・ 医療者は、自身の責任の下にデバイスを使用しなければならず、訴訟リスクを負う
- ・ 企業は、新技術が利益として還元されず、目的外使用による風評被害のリスクを負う
- ・ 規制当局は、安全管理を十分に行うことができなくなる

革新的医薬品・医療機器・再生医療製品 実用化促進事業

Office of Business
Devel., Dept. of
Employment
and Economic
Devel., state of
MN

BioBusiness
Alliance of MN

早期・探索的臨床試験拠点整備事業

研究開発基盤センター



国循

総括研究代者
(部長)

総括代表者
(センター長)

副総括研究代者
(部長)

知的資産部

事業化
医療機器開発
知財戦略
研究倫理

先進医療・治験推進部

治験
薬事戦略
統計解析

WGメンバーと連携し
てガイドラインへの活
用を踏まえた研究およ
び人材育成



高度医療を含む臨床研
究・医療機器治験の経
験を活かした
医療機器の審査業務

「次世代型補助循環システムの評価方法」WG

「革新的医療機器の有効性又は
安全性の評価方法確立のための調査研究」WG

出向

超小型補助循環システム

カバードステント

研究倫理
チーム

派遣

人工臓器部

医工学材料研究室

薬剤部・CE

診療部門

その他研究室

研究所

病院

ニプロ(株)
<共同研究実施>

富士システムズ(株)

<秘密保持契約 → 共同研究へ>

(株)日本ステントテクノロジー<共同研究実施>

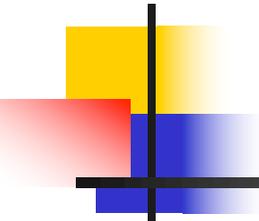


ガイドライン策定事業の進め方

- ✓ 2012年度から革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業において「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(WG)を設置した
- ✓ 国立循環器病研究センター内外から多様なバックグラウンドをもつ委員を招聘した
- ✓ WG全体会議10回、WG企業メンバー会議3回、PMDAオブザーバーとの意見交換会議数回、WG内部委員会会議約20回を開催し討議を行った
- ✓ PMDAからのオブザーバーを通じてPMDA内の意見収集を行った



写真:WG全体会議での議論の様子



委員の構成(延べ通算)

- ✓ 多様なバックグラウンドの専門家を招聘
- ✓ 議題に応じて随時委員・オブザーバーの追加・更新を行う

外部メンバー(13名)

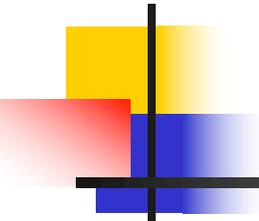
臨床医	4名(心臓外科医3名, 救命救急医1名)
研究者	5名(医師1名, 工学者2名, レギュラトリーサイエンス2名)
医療機器関連企業代表	4名

内部メンバー(11名)

臨床医	4名(心臓外科医3名, 小児心臓外科医1名)
研究者	4名(外科医2名, 工学者1名, 獣医師1名)
薬事・事業化	3名(薬事専門家1名, 事業化担当1名, 法律家1名)

オブザーバー(5名)

PMDA審査官	5名
---------	----



WGの活動目標

2012年度から2016年度までの5か年計画で、2つの新しい評価指標案の提案と1つの評価指標に関する検討課題の抽出を行う

1. 中長期間呼吸／循環補助(ECMO/PCPS)システム評価指標案の提案
(~2014年度)
1. 体外設置型連続流補助人工心臓システムの評価指標案の提案
(~2015年度)
1. 「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」の検討課題抽出(~2016年度)

2002年発足の医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業で設置された厚生労働省と経済産業省の合同検討会が2007年に発行した「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」について現状に即した検討課題の抽出を試みる

ガイドライン策定ロードマップ

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

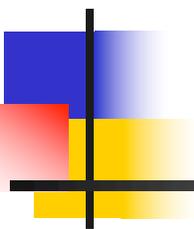
タスク \ 年度	2012	2013	2014	2015	2016
WGメンバー選定	→				
治療コンセプト見直しと整理		→			
非臨床試験の評価方法検討			→		
臨床試験の評価方法検討			→		
評価に関するガイドライン案の検討				→	

この時点でガイドライン案を提出

② 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

タスク \ 年度	2012	2013	2014	2015	2016
WGメンバー選定	→				
治療コンセプト見直しと整理		→			
非臨床試験の評価方法検討			→		
臨床試験の評価方法検討			→		
評価に関するガイドライン案の検討				→	

この時点でガイドライン案を提出



ディスポーザブル連続流血液ポンプを用いた ECMOシステムおよび体外型VAD システムの 評価ガイドライン案の策定

具体的な策定プロセス: 中長期間呼吸／循環補助
(ECMO/PCPS)システム評価ガイドラインを中心に

中長期間ECMO・PCPSシステムの評価における検討課題

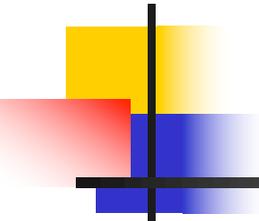
- 本ガイドラインで取り扱う「中長期間ECMO・PCPSシステム」の期間はどのような範囲にするか？ 研究開発と臨床使用の現状を考慮し、必要十分な使用期間を決定する必要がある
- 長期間の安全性・有効性・信頼性は、システムとして発現されるのであるからシステムとして評価するべきではないか？
 - 人工肺／遠心ポンプ／回路など部品ごとの評価・承認ではなく、VADと同じようにシステムとして評価するべきではないか？
 - 標榜する使用期間に一致する試験が必要ではないか？
 - VADと同様の非臨床試験（耐久性試験・動物試験）・臨床治験などが必要ではないか？

論点1: 使用期間の定義

- ✓ 6時間以上のうち、想定される使用期間を議論した
- ✓ 臨床ニーズや今後の開発の発展性を考慮して6時間以上30日間までとした

【委員からの意見】

- 臨床的には2週間程度までの使用が多いと考えられる
- 使用期間を見込んでの臨床適用が難しい場合も考えられる
- 現状のオフラベルユースを担保する観点と併せて、今後の治療戦略の転換も考慮すべきではないか
- 中長期間使用の製品開発に対する企業のモチベーションは？ 保険償還への言及は？



論点2:「システム」の定義

- ✓ システムとして含まれるパーツの範囲を議論した
- ✓ 回路・連続流ポンプ・人工肺・駆動装置・カニューレが含まれるとし、原則として評価はシステム全体で、申請は使用条件を明記した上でパーツでも可とした

【委員からの意見】

- システム全体で安全性が証明されていれば安心して使用できる
- 臨床ニーズの変化に対応できる考え方も必要ではないか
- 申請範囲をシステムのみとして定義すると対応できる企業が非常に少なくなり、ガイドラインの実効性に欠ける
- 「システム」という新しい製品カテゴリ・市場を創出するという考え方も重要

論点3: 治験の要否

- ✓ 中長期間呼吸／循環補助（ECMO/PCPS）システムの評価に際し、治験の要否を議論した
- ✓ 慢性動物試験や国内外での臨床使用報告等で安全性・有効性を明らかにし得ない、又は担保し得ない場合は、治験を行うことを原則とした

【委員からの意見】

- 患者・家族への説明など臨床で使用する際の理論的なバックグラウンドとして治験データが有用である
- 本システムについての治験は対象症例をそろえるのが困難であると想定され、必要例数は最小限に抑えるべき
- 臨床上のリスクを可能な限り動物試験等で確認するための検討が重要
- 治験コストを考慮し、企業が対応しうる範囲も検討するべき

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(案):目次

1.	はじめに	1
2.	目標・目的	2
3.	本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	5
	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) 機器の性能(有効性・安全性・信頼性)を裏付ける試験	
	①-1 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	
	①-2 ECMO/PCPSシステムの総合的な性能に関するin vitro評価	
	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)	
	(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医療機器の治験の実施の基準(医療機器GCP)の遵守	
	②治験の評価	
	③治験計画書	
ANNEX A	システムおよびパーツの認可の単位と評価の方法	12
ANNEX B	動物実験の症例数と期間	13
ANNEX C	治験の症例数と期間	14
ANNEX D	治験の施設	16
ANNEX E	国際ハーモナイゼーション	17
ANNEX F	次世代型補助循環システムの開発と保険適用の検討にあたって	21
	引用規格および参考資料	25
	引用規格	
	参考資料 1: 人工心肺用パーツ(6時間以内使用の薬事承認)を用いたECMO/PCPS臨床の問題点	

ANNEX A: システムおよびパーツの認可の単位と評価の方法

	回路 (チューブ、 コネクタ)	連続流 ポンプ	人工肺	連続流 ポンプ駆 動装置	カニユ ーレ	評価の方法
システム	○	○	○	○	○	機能品ごとの評価: 左記該当機器について、ISO・JIS・ASTMI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)。
パーツおよび パーツの組み 合わせ	1	○	○	○	○	機能品ごとの評価: 左記該当機器について、ISO・JIS・ASTMIに従って行う (in vitro 評価)。システム評価: カニユーレを特定し、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)。カニユーレはシステム評価を行ったうえで、添付文書上で推奨する。
	2	○	○	○	—	同上
	3	○	○	—	—	同上
	4	○	—	○	—	同上
	5	○	—	—	—	同上
	6	—	○	—	—	同上
	7	—	—	○	—	同上
	8	—	—	—	○	同上
	9	—	—	—	—	○

ANNEX B: 動物実験の症例数と期間

- ✓ 事前のin vitro（性能確認）試験実施と適切なリスク評価に基づく試験デザイン、試験結果の精度を保證できる例数・期間
- ✓ 試験結果をもって臨床応用に移行しても良いという十分な根拠と論理性を示せるもの
- ✓ 具体的な数量及び期間として、ヤギ、ヒツジ、ウシなどの大型動物3～5例に対して、被験デバイスが標榜する使用期間に対応する期間の試験を実施
- ✓ 全身麻酔下の急性動物実験で適切な評価を行い得る期間は最長でも2日間程度までであり、それ以上の使用期間を標榜する評価は、原則的に覚醒下の慢性動物実験を施行

ANNEX C: 治験の症例数と期間

- ① これまでの臨床経験が豊富に蓄積されており、また臨床的適用基準や外科的装着手技、機器管理、患者管理等に関しては既にほぼ確立されている。
 - ② 中長期間のin vivo試験の評価手法が確立されており、安定した評価が可能。
 - ③ ECMO/PCPSは生命予後を左右する重症化急性期に緊急使用されることが多く、安定して治験を実施し得る基準の設定や症例の登録が容易ではない。
- ✓ 以上のような次世代型ECMO/PCPSシステムの特徴を考慮し、本ガイドラインにおいては、**治験実施を推奨するが、安全性を確認するために必要な最少の数で良い。**
 - ✓ 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用症例を制限**したり、又は**市販後の臨床評価を系統的**に行いながら使用実績を重ねていくこと。
 - ✓ 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。

中長期間呼吸/循環補助(ECMO/PCPS)システムおよび体外設置型連続流補助人工心臓システム評価指標案の現状

ホーム > レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 > レギュラトリーサイエンス推進業務 > 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 > 国立循環器病研究センター

レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方

- レギュラトリーサイエンス推進業務
- レギュラトリーサイエンス推進業務の概要
- 研究推進業務
- 包括的連携
- 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業
- 科学委員会運営業務
- 基準作成調査業務
- シンポジウム・ワークショップ

国立循環器病研究センター

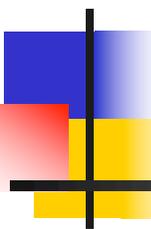
実施機関	国立循環器病研究センター
ガイドライン	次世代型補助循環システムの評価方法 革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究
主体	医療機器
総括研究代表者 (所属機関)	巽英介(国立循環器病研究センター 人工臓器部、知的資産部)
副総括研究代表者 (所属機関)	山本晴子(国立循環器病研究センター 先進医療、治験推進部)
開始年度	平成24年度 事業概要 平成24年度末の評価会議に提出されたロードマップ及び成果*
報告	H25年度 平成25年度末の評価会議に提出されたロードマップ及び成果*
	H26年度 H26年度ロードマップ及び成果 中長期間呼吸/循環補助(ECMO/PCPS)システムの評価ガイドライン(案)
	H27年度 H27年度ロードマップ及び成果 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(案) 革新的医療機器の有効性又は安全性の評価方法確立のための調査研究WG
	H28年度
備考	*ただし、公表可能なものに修正しています ここに掲載するロードマップ、成果及びその他の資料は、実用化促進事業の実施機関により作成されたものであり、医薬品医療機器総合機構の公式見解ではないことに留意してください。

[ご意見・ご要望](#) > [サイトポリシー](#) > [プライバシーポリシー](#) > [リンク集](#)

 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
 法人番号 3010005007409
 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2 新霞が関ビル
 [地図・交通案内](#)

Copyright © 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 All Rights Reserved

- ✓ PMDAおよび厚生労働省医療機器・再生医療品等製品審査管理室に提出(2014年12月および2016年3月)
- ✓ PMDAホームページに公開中(左図)
- ✓ 両ガイドラインとも、PMDAのコメントを反映させた最終案の策定中
- ✓ 関連学会への周知とその後のパブコメを経て本省通知発出へ



国立循環器病研究センターにおける
高機能ディスポーザブル遠心ポンプを用いた
体外型VAD および中長期ECMOシステムの開発

策定された評価ガイドラインに基づいた
効率的な研究開発・臨床応用の推進

国立循環器病研究センターにおける ECMOシステム研究開発の歴史

- 1986 PDMS-PU共重合体均質ガス交換膜 の開発に着手(東洋紡との共同研究)
- 1988 PP-PU 3層構造複合ガス交換膜の開発に着手(三菱レイヨンとの共同研究)
- 1988 PP-PU 膜使用試作人工肺を用いた慢性動物実験で1週間の連続ECMOを達成
- 1989 PMP物質交換膜の人工肺ガス交換膜への応用開発を開始(クラレ・DICとの共同研究)
- 1991 世界初のPMPガス交換膜使用人工肺の製品化を達成(Menox:クラレとの共同研究)
- 1995 Menox人工肺を用いた慢性動物実験で2週間の連続ECMOを達成
- 1998 中空系を細径化したPMP 膜使用人工肺の製品化(Menox-α: DICとの共同研究)
- 1998 Menox-α人工肺を用いた慢性動物実験で1ヶ月の連続ECMOを達成
- 1999 新規の強力な抗血栓性ヘパリンコーティング (T-NCVC coating) を開発(Toyoboとの共同研究)
- 2000 Menox-αにT-NCVC coatingを施した人工肺を用いた慢性動物実験で2ヶ月のヘパリンフリー連続ECMOを達成
- 2001 微小孔径を最適化した高性能PMP膜使用人工肺の製品化 (α-Cube: DIC・エドワーズとの共同研究)
- 2001 α-CubeにT-NCVC coating施した人工肺を製品化(PlatinumCube-NCVC: DIC・エドワーズとの共同研究)
- 2004 PlatinumCube-NCVC人工肺を用いた慢性動物実験で3ヶ月のヘパリンフリー連続ECMOを達成
- 2004 小児用のPlatinumCube-NCVC 2000を製品化(DIC・エドワーズとの共同研究)
- 2006 PlatinumCube-NCVCがDIC・エドワーズ からニプロに移管され、製品名もBioCubeに改名
- 2006 世界初の動圧浮上方式ディスコ遠心ポンプ (BioFloat-NCVC) の開発を開始(三菱重工との共同研究)
- 2011 BioCubeとBiofloat-NCVCを用いた慢性動物実験で1ヶ月のヘパリンフリー連続ECMOを達成
- 2011 世界最小最軽量の超小型ECMO system(BioSaver-NCVC)の開発を開始(ニプロとの共同研究)
- 2017 Biofloat-NCVCの短時間用血液ポンプとしての製品化達成 (ニプロとの共同研究)
- 2018 Biofloat-NCVCの体外式連続流補助人工心臓システムとしての医師主導治験を完了
- 2018 超小型ECMO system(BioSaver-NCVC)製品化モデルの慢性動物実験による1ヶ月の連続ECMOのQMS非臨床試験を完了(ニプロ・レクザムとの共同研究)

Long-Term Respiratory Assistance Using a Right Ventricular Assist Device System and a Membrane Oxygenator

(Tatsumi E, et al, Artif Organs 15, 1991)

Artificial Organs
15(3):206-211, Raven Press, Ltd., New York
© 1991 International Society for Artificial Organs

Long-Term Respiratory Assistance Using a Right Ventricular Assist Device System and a Membrane Oxygenator

Eisuke Tatsumi, Hisateru Takano, Yoshiyuki Taenaka, Takeshi Nakatani, Hiroyuki Noda, Masayuki Kinoshita, Hiroyoshi Sekii, Akihiko Yagura, Eisaku Sasaki, Haruhiko Akagi, and Tetsuzo Akutsu

National Cardiovascular Center, Research Institute, Department of Artificial Organs, Osaka, Japan

Abstract: A new method for long-term respiratory assistance using a right ventricular assist device (RVAD) system and a membrane oxygenator (MO) was designed and evaluated. An air-driven RVAD was implanted between the right atrium and the pulmonary artery in five goats and an MO was set on the outlet conduit of the RVAD 2 weeks postoperatively. Two types of MOs [the SciMed (Life Systems) silicone sheet MO and a prototype MO using a novel multilayered composite membrane] were used in this study. Respiratory support with this system

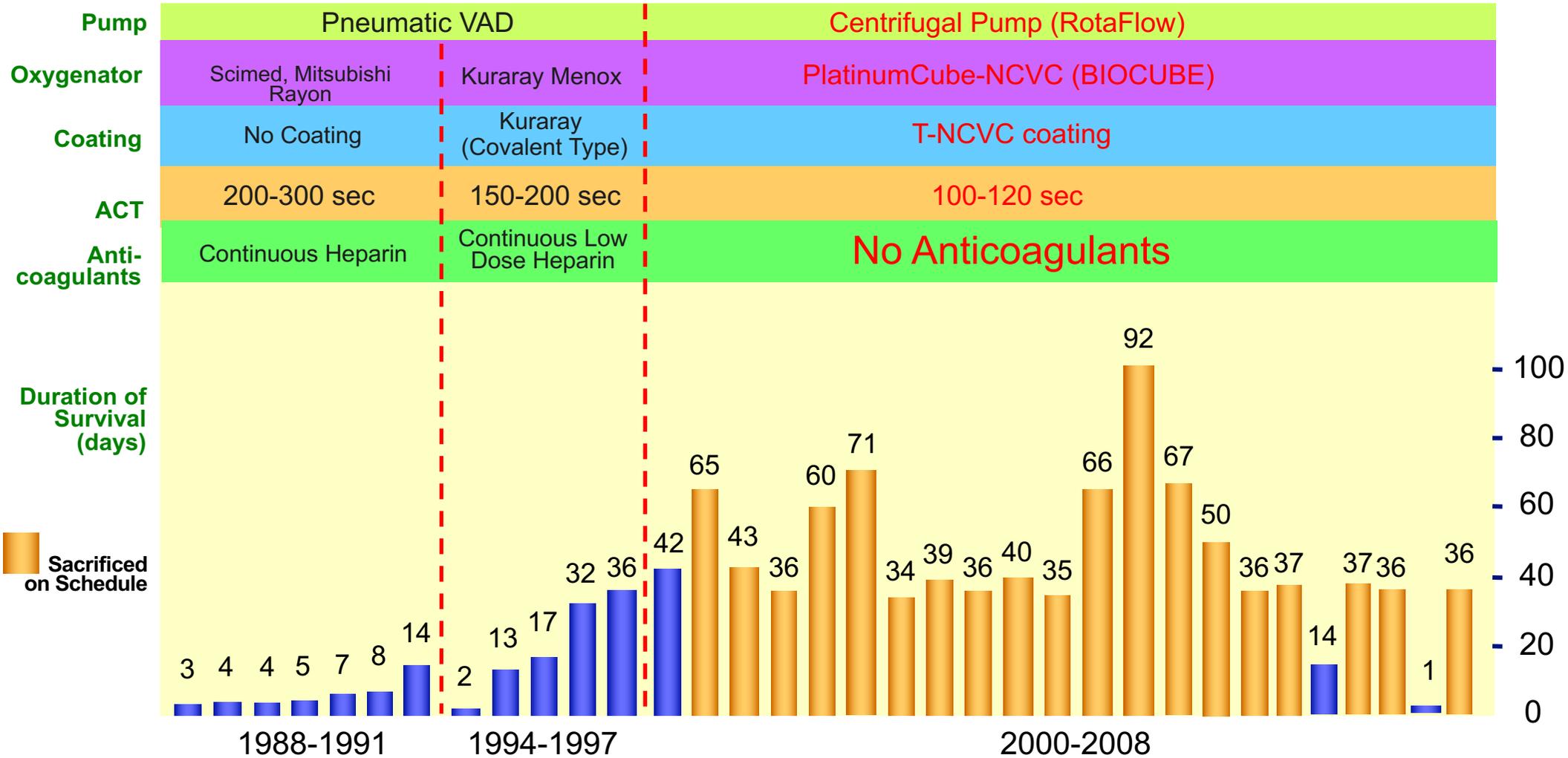
under systemic heparinization could be conducted for 4-8 days without major problems accompanied with conventional extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) such as surgical bleeding, destruction of the blood components, serum leakage, insufficient bypass flow, and fatal systemic thrombosis. This method opened the possibility for ECMO to be used as a bridge before lung or heart-lung transplantation. **Key Words:** Membrane oxygenator—Long-term respiratory assistance—RVAD system.

TABLE 1. Summary of experiments

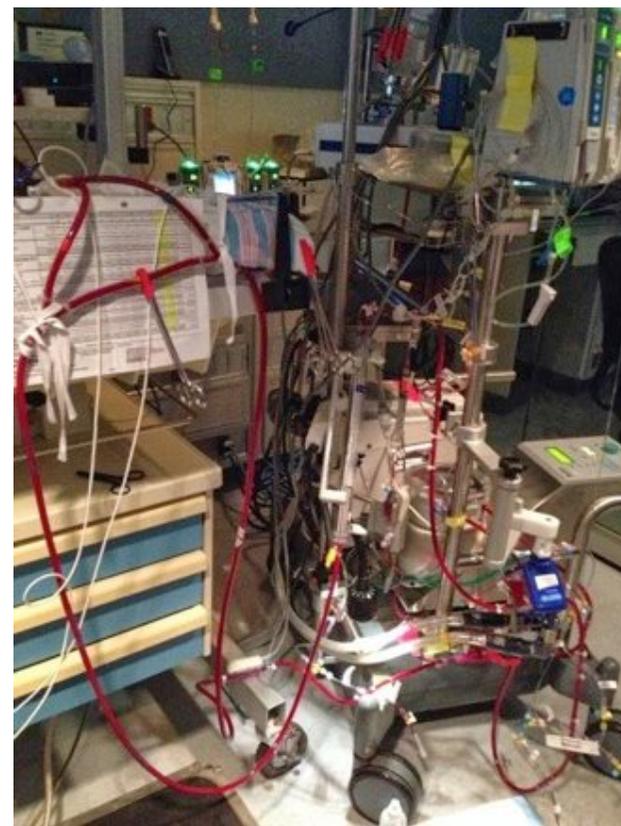
Animal	BW (kg)	CO (L/min)	VAD	MO	MSA (m ²)	maxBF (L/min)	$\dot{V}O_2$ (ml/min/m ²)	$\dot{V}CO_2$ (ml/min/m ²)	Duration (hour)	Pulmonary infarction
P8808	50	4.1-6.6	S	MHF	1.1	2.2-2.4	15-75	10-65	131	++
P8811	36	3.2-5.7	S	MHF	1.1	1.8-2.2	30-70	15-55	96	+
P8818	41	3.3-5.6	S	MHF	1.1	2.0-2.4	35-75	15-65	191	±
P8902	38	3.2-5.6	L	SciMed	2.5	3.0-3.3	50-70	25-40	110	+
P8907	45	3.6-6.0	L	SciMed	3.5	3.0-3.5	35-55	20-40	162	±

BW, body weight; CO, cardiac output; VAD, ventricular assist device; MO, membrane oxygenator; MSA, membrane surface area; maxBF, maximum bypass flow rate; $\dot{V}O_2$, oxygen transfer rate; $\dot{V}CO_2$, carbon dioxide removal rate; S, S-size (stroke volume 20 ml); L, L-size (stroke volume 70 ml); MHF, prototype MO made with newly developed multilayered composite membrane (Mitsubishi Rayon); SciMed, silicone sheet MO (SciMed, Life System).

国立循環器病研究センターにおける ECMO動物実験成績の推移



これまでのECMO/PCPSシステムの問題点

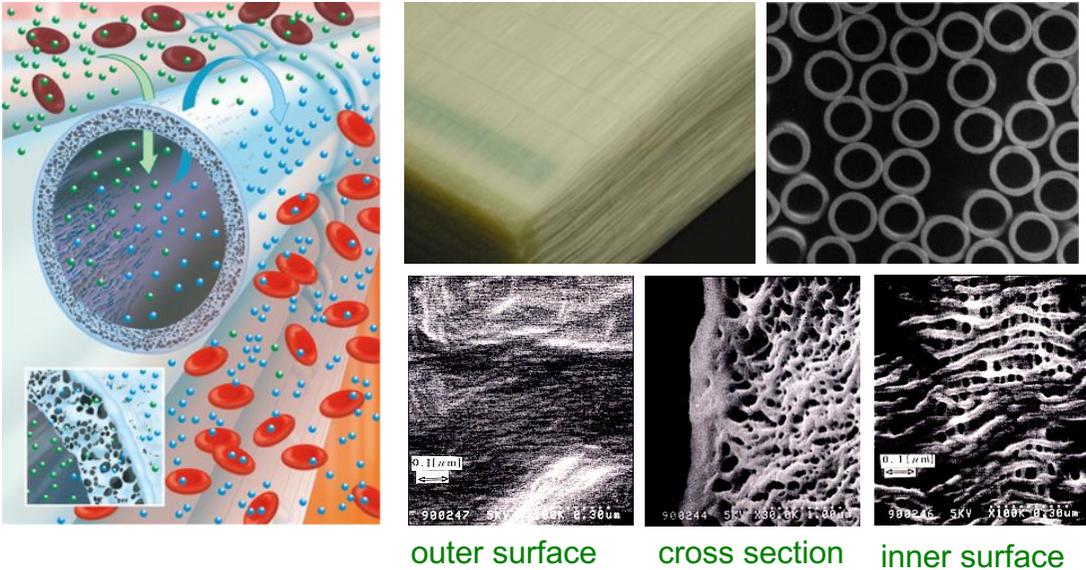


- # **耐久性**に乏しい
→ 数日ごとに交換が必要・患者にダメージ
- # **抗血栓性**に乏しい
→ 全身へパリン投与が必要・出血合併症
→ 人工肺だけではなく血液ポンプも大きな問題

- # **移動性・携帯性**に乏しい
→ ICU/重症室のみでの使用

長期耐久性と抗血栓性に優れた次世代型人工肺 PlatinumCube-NCVC(現BIOCUBE)の開発

PMP製中空糸ガス交換膜を用いた人工肺の世界初の製品化



outer surface cross section inner surface

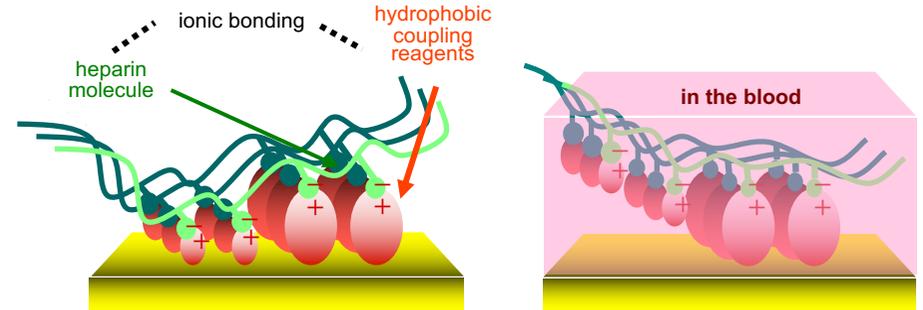
スーパーカミオカンデに蓄えられる超純水作成用の
PMP製物質交換膜をガス交換膜に応用

- 世界初のPMPガス交換膜人工肺“Menox”(1991年)
(参考:世界で2番目の製品Quadrox-Dは1998年)
- 継続的改良: “Menox-α”(1998年) “α-Cube”(2001年)



人工肺長期使用に伴う血漿漏出が解消 → 月単位の耐久性

新規の強力な抗血栓性ヘパリンコーティング
T-NCVC® コーティングの開発(1999年)



単位面積当たり従来より50倍以上の
ヘパリン分子を表面固定

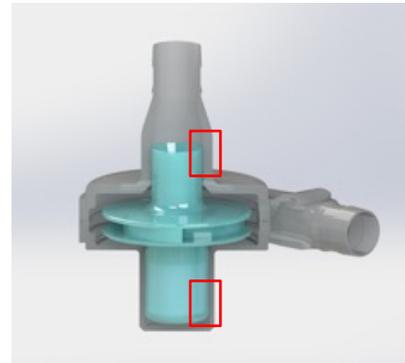
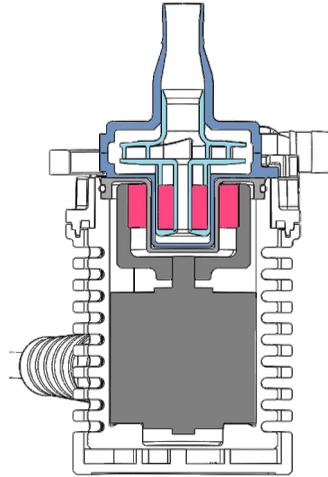


極めて強力な抗血栓性



PlatinumCube-NCVC (現BIOCUBE)

世界初かつ唯一の動圧浮上非接触回転型 ディスク遠心ポンプBIOFLOAT-NCVCの開発



インペラの上下2カ所に動圧
軸受を実装し安定駆動

超小型ポンプヘッド・動圧軸受ディスクポ
→ PV : 16mL、3/8 in. ports

コンパクトなモータユニット
→ 131 mm x φ64 mm 635 g

最高回転数 : 7000 rpm

最大流量 : 9.0 LPM

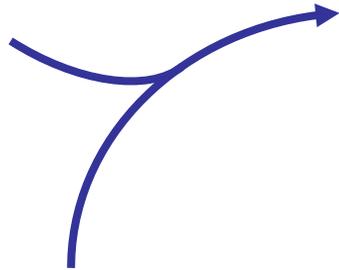
非接触駆動→長期耐久性・抗血栓性

平成28年に、まず人工心肺用遠心ポンプとして製品化を達成(BIOFLOAT-NCVC®と命名)

BIOCUBEとBIOFLOAT-NCVCを用いたECMOシステムによるヘパリンフリーでの長期動物試験



BIOCUBE-NCVC



T-NCVC coating



BIOFLOAT-NCVC

ヘパリンフリー V-A ECMOの長期動物試験
成山羊使用の慢性動物試験で、
抗凝固療法非施行下で30日間のECMOを実施

世界最小・最軽量の次世代型ECMOシステムの開発

- 緊急使用が可能

→ 充填時間: 3.5分

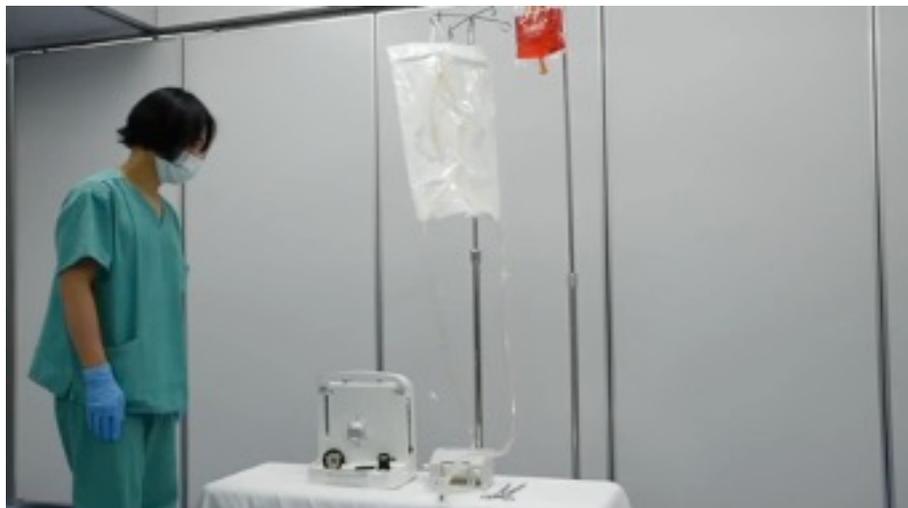
- 安全な長期使用が可能

→ BIOCUBE, BIOFLOAT,
T-NCVCの集積による

優れた長期耐久性と抗血栓性

- ポータブルシステム

→ 世界最小・最軽量システムで、スタンドアローン
状態で1時間以上の連続使用が可能



新興感染症による重症肺炎とECMO治療

ELSO H1N1 Registry, 2011, Apr 13

	N	%
Neonatal	4	1
Pediatric	94	29
Adult	225	70

- 323例の登録(平均24才)
- ECLS時間:
平均11.7日、中央値8.8(0-59.9)日
生存者で最長50日(22才)
- 312例中196例(63%)が離脱・生存
- ELSO重症呼吸不全累積生存率54%より良好

H1N1に対する本邦のECMO成績

Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H₁N₁) severe respiratory failure in Japan

(Takeda S, et al. J Anesth. 2012; 26: 650–657)

14例中5例(36%)のみが離脱・生存
ECMO時間: 平均8.5日
ECMO回路使用時間: 平均4.0日

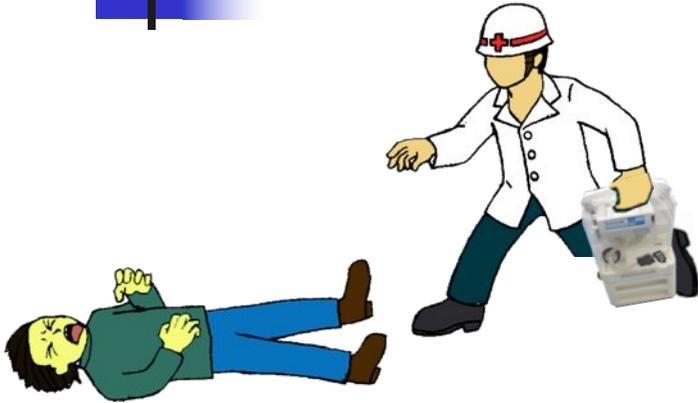
2002: SARS(新型コロナウイルス)
2004: H5N1(鳥インフルエンザ)
2009: H1N1(豚インフルエンザ)
2012: MERS(新型コロナウイルス)
2013: H7N9(新型鳥インフルエンザ)
2019: 新たな新型コロナウイルス

...

↓
将来のPandemicへの対策が必須!

↓
ECMOの役割は大きい!

Possible Application of BioSaver-NCVC Portable ECMO System



Emergency Life-Support



Transport on Support



Alternative Treatment of Respiratory Failure
Bridge to Lung/Heart-Lung Transplantation



Destination Therapy ??

Thank you for your attention!

