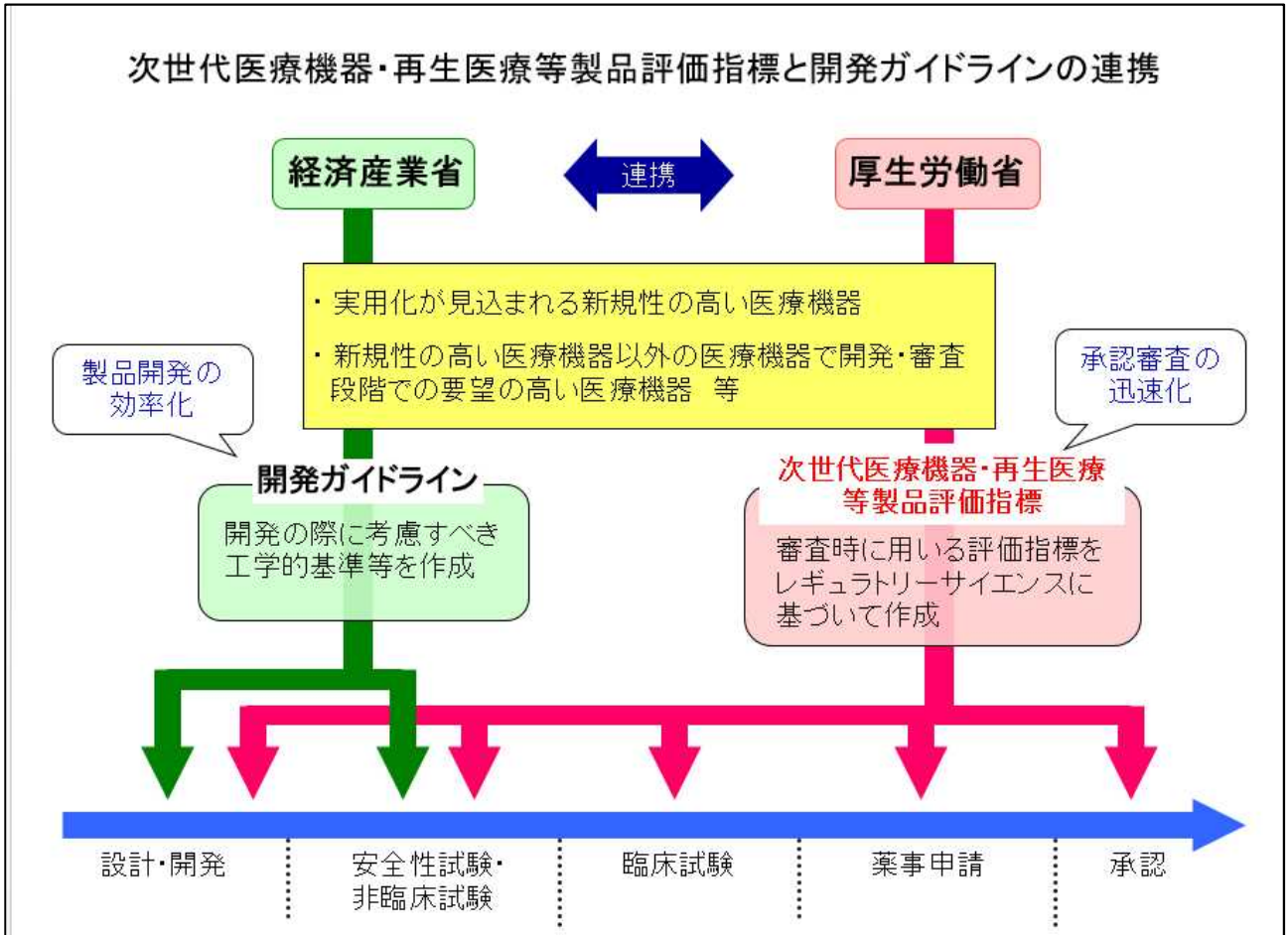


評価指標ガイドライン作成事業について

医療ニーズが高く実用可能性のある医療機器及び再生医療等製品について、審査時に用いる技術的な評価指標等をあらかじめ作成・公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図ることを目的として、平成 17 年度からこれらの評価指標を検討し、公表しているところ。

評価指標は、申請資料の収集や承認審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項を示すものであり、技術開発の著しい次世代の医療機器・再生医療等製品を対象として現時点で考えられる事項について示したものである。なお、評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、製品開発の際に参考とされる事項をまとめたものである。



医療機器・再生医療等製品評価指標(44件)

DNAチップを用いた遺伝子型判定用診断薬	平成20年4月4日付薬食機発第0404002号
次世代型高機能人工心臓の臨床評価	平成20年4月4日付薬食機発第0404002号
関節手術支援装置	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
骨折修復支援装置	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
重症心不全細胞治療用細胞シート	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
角膜上皮細胞シート	平成22年1月18日付薬食機発0118第1号
軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置	平成22年5月28日付薬食機発0528第1号
角膜内皮細胞シート	平成22年5月28日付薬食機発0528第1号
神経機能修飾装置	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
関節軟骨再生	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラント	平成22年12月15日付薬食機発1215第1号
整形外科用カスタムメイド人工股関節	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
歯周組織治療用細胞シート	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
コンピュータ診断支援装置	平成23年12月7日付薬食機発1207第1号
RNAプロファイリングに基づく診断装置	平成24年11月20日付薬食機発1120第5号
整形外科用カスタムメイド人工膝関節	平成24年11月20日付薬食機発1120第5号
活動機能回復装置	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
自己iPS細胞由来網膜色素上皮細胞	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
重症下肢虚血疾患治療用医療機器の臨床評価	平成25年5月29日付薬食機発0529第1号
可動性及び安定性を維持する脊椎インプラント	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
三次元積層技術を活用した整形外科用インプラント	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
同種iPS(様)細胞由来網膜色素上皮細胞	平成26年9月12日付薬食機参発0912第2号
鼻軟骨再生	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
患者の画像データを用いた三次元積層造形技術によるカスタムメイド整形外科用インプラント等	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置	平成27年9月25日付薬食機参発0925第1号
生体吸収性血管ステント	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
ヒト軟骨細胞又は体性幹細胞加工製品を用いた関節軟骨再生	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品を用いた関節軟骨再生	平成28年6月30日付薬生機審発0630第1号
ヒト(自己)表皮(皮膚)再生	平成30年3月20日付薬生機審発0320第1号
ヒト(同種)表皮(皮膚)再生	平成30年7月25日付薬生機審発0725第1号
人工知能技術を利用した医用画像診断支援システム	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号
ホウ素中性子捕捉療法用加速器型中性子照射装置システム	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号
マイクロ流体チップを利用した診断装置	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号
生体由来材料を利用した新規機能を有する医療機器	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号
血流シミュレーションソフトウェア	令和元年5月23日付薬生機審発0523第2号
在宅医療機器	令和2年9月25日付薬生機審発0925第1号
難治性創傷治療機器	令和2年9月25日付薬生機審発0925第1号
ヒト(同種)iPS(様)細胞加工製品を用いた亜急性期脊髄損傷(外傷性)の治療	令和3年2月26日付薬生機審発0226第1号
クローズドループ制御システムを有する医療支援装置	令和3年6月30日付薬生機審発0630第4号
ヒト(自己)骨髄由来間葉系幹細胞加工製品を用いた非代償性肝硬変の治療	令和4年2月17日付薬生機審発0217第1号
ヒト(同種)脂肪組織由来間葉系幹細胞加工製品を用いた非代償性肝硬変の治療	令和4年2月17日付薬生機審発0217第1号
ヒト(自己)末梢血CD34陽性細胞加工製品を用いた非代償性肝硬変の治療	令和4年2月17日付薬生機審発0217第1号
行動変容を伴う医療機器プログラム	令和4年6月9日付薬生機審発0609第1号
乳がん診断支援装置	令和4年6月9日付薬生機審発0609第1号

令和4年度の医療機器分野の評価指標テーマ

テーマ	開始年度	令和5年度 継続状況
評価指標を3月部会で公表 植込型補助人工心臓<次世代型高機能 人工心臓の臨床評価(※)(改訂)>	令和3年度	× (作業終了)
脱細胞化組織	令和4年度	○
半月板修復再建用医療機器	令和4年度	○

(※) 元の評価指標は平成20年4月4日付薬食機発第0404002号にて発出。

令和5年度の医療機器分野の評価指標テーマ

テーマ	開始年度	新規/継続
包括的高度慢性下肢虚血用医療機器 <重症下肢虚血用医療機器(※)(改訂)>	令和5年度	新規
脱細胞化組織	令和4年度	継続
半月板修復再建用医療機器	令和4年度	継続

(※) 元の評価指標は平成25年5月29日付薬食機発0529第1号にて発出。

植込型補助人工心臓に関する評価指標

<目標>

平成20年4月4日付け厚生労働省医療機器審査管理室長通知として発出された「次世代型高機能人工心臓の臨床評価(以下、旧評価指標)」の現状に即した改訂である。

<背景>

○平成23年4月に植込型補助人工心臓が“心臓移植までの待機目的(Bridge to transportation: BTT)”での使用に対し保険収載された。

○令和2年4月に植込型補助人工心臓が“長期在宅補助人工心臓治療目的 (Destination Therapy: DT)”での使用に対し保険収載された。

○上記評価指標では、当時本邦で主であったBTTを念頭に耐久性評価は最低6ヶ月、2年以上を推奨していたところ、現在本邦では、BTTでの移植前待機期間が想定以上に長期化していること、またDTも普及するようになったことから、旧評価指標策定時より一層、長期の使用を想定する必要が出てきており、旧評価指標の内容の修正が求められた。

○さらに、この9年間でクラスI回収3件(ポンプ、バッテリー、コネクタのトラブル)が生じており、耐用年数を超えたリスクマネジメントについても検討する必要が出てきた。

○また、平成29年度革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業でも旧評価指標が現状に即していない旨、指摘を受けた。

<評価指標の策定プロセス>

○国立医薬品食品衛生研究所に委託し、令和3・4年度に専門家等で構成されたワーキングを実施した。

○ワーキングにて評価指標(案)を作成した後、パブリコメ(2023/1/30~2/28)に実施済み、意見0件)を経て3月部会に報告し、令和4年度内に通知発出予定。

植込型補助人工心臓に関する評価指標 の策定についての活動内容

令和3年度

評価指標改訂に向けた調査

- 革新的事業における指摘事項
- DT等、長期使用を想定した評価
とリスキミングメントに関する討議
(耐久性、動物実験、臨床評価)

一般社団法人 補助人工心
臓治療関連学会協議会
(VAD協議会)との連携
(委員推薦等)

令和4年度

討議内容を基にした評
価指標改訂案の作成

VAD協議会による確
認、報告書作成
(ワーキング作業完了)

評価指標改訂案に
関する
パブリック募集
(2023/1/30-2/28)

厚生労働省医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課長通知
として評価指標を
令和4年度内に発出予定

評価指標策定の過程における主な討議内容

論点	討議結果
用語に関する関連文書との整合性	用語及び定義は「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」を引用する形とし、将来の修正等を考慮してその改訂年も合わせて文中に明示。
ISOとの差分解析により抽出した非臨床評価における留意点等の整理	旧評価指標に記載されていなかった評価項目及び留意点を適宜追加し、議論を踏まえ記載を整備。過去の事例に基づくリスクマネジメント参考情報を追記。
現状に即した臨床評価における留意点等の整理	これまでの知見を参考に、リアルワールドデータの活用や最新の審査制度活用も踏まえた評価の考え方を追記。術後の治療管理プログラムの利用も言及。
旧評価指標の「参考」に記載した「信頼性」、「動物試験の例数と期間」の記載整備	これまでの知見、並びに国際整合の観点も踏まえ、アップデート。BTで6ヶ月、DTで2年間の耐久性を示すこと、耐久性試験は国際整合の観点で一定の条件をクリアすることの推奨を明記。

植込型補助人工心臓に関する評価指標(案)の概要

(注：赤字は旧評価指標から内容に明らかな変更がある項目)

<植込型補助人工心臓に関する評価指標(案)>

1. はじめに
2. **用語の定義**
3. 本評価指標の対象
4. 評価指標の位置づけ
5. **評価にあたって留意すべき事項**
 - (1) 基本的事項
 - (2) 非臨床試験
 - ア. In vitro評価
 - イ. In vivo評価
 - (3) 臨床評価に関わる事項
 - ア. 基本的な考え方
 - イ. 臨床試験の実施にあたって
 - ウ. 臨床試験計画書
 - (4) 治療管理プログラム
 - (5) **市販後の実施体制及び安全対策**

「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」を引用する形とし、将来の修正等を考慮してその改訂年も合わせて本指標案の文中に明記。

BTT/DTの両方を目的とした植込型補助人工心臓が対象であることを明記（従来通りだが、今回はDTを一層考慮）。

植込型補助人工心臓システムのリスクマネジメントや警告/アラームの設定等について規格を参照して実施することに留意し、それらに関する情報提示を行うことを明記。

In vitro評価では各評価項目について確認すべき事項を具体的に明記し、参照すべき規格や通知についても明記。In vivo評価では従来の項目を踏襲。

新規の植込型補助人工心臓は、非臨床試験の結果のみではヒトでの有効性・安全性の担保が困難であり臨床試験による評価が原則必要であるが、RWDの活用や迅速な臨床導入に向けた承認制度等の活用についても考慮するよう明記。

市販後の安全対策に配慮することを改めて明記。

BTTで6ヶ月、DTで2年間の耐久性を示すこと、耐久性試験は国際整合の観点で一定の条件をクリアすることの推奨を明記。動物実験の例数及び期間の推奨内容は変更なし。

- 参考 1 信頼性(耐久性試験)
参考 2 動物実験の例数と期間

植込型補助人工心臓に関する評価指標（案）

1. はじめに

「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」（平成20年4月4日付薬食機発第0404002号）は、次世代医療機器評価指標作成事業における最初の成果物として発出された。当時、国際的には連続流型の植込型補助人工心臓が心臓移植への橋渡し（bridge to transplantation: BTT）として承認されたばかりであり、本邦では国産機器の臨床試験が行われていた。評価指標の策定と時期を同じくして設立された補助人工心臓治療関連学会協議会によって植込型補助人工心臓の実施基準や実施体制が策定された。また、米国 INTERMACS（Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）に倣い、本邦では植込型補助人工心臓登録システムとして J-MACS（Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）が構築された。以上のような取組みを経て、国産の2機種 of 植込型補助人工心臓の承認に至った。

その後、欧米発の複数の植込型補助人工心臓が臨床試験を経て承認され、10年を超える臨床経験が蓄積されてきた。植込型補助人工心臓導入当初からの補助人工心臓治療関連学会協議会、実施施設、実施医ならびに人工心臓管理技術認定士等の不断努力と協力の結晶として、欧米を凌ぐ優れた遠隔成績を生み出した。一方で欧米では、長期生命維持を目的とした destination therapy（DT）を対象とする機器の許認可以降、移植を前提としない植込型補助人工心臓による長期補助が現実的な選択肢として導入された。本邦においては著しく心臓移植ドナーが少ないために、BTTにおいても現行の評価指標作成時の想定を超える長期の補助が必要な状況に直面した。また、本邦においても DT の適応追加が承認された。そのため、長期補助を経験する中で当初予測できなかった新たな不具合等や臨床評価の基本的考え方等について、現行の評価指標の記載内容とそぐわない点等が生じることになった。その状況を鑑み、長期補助の信頼性評価への要求が高まると共に、耐久性試験における評価期間の妥当性については、追加での議論を要した。

植込型補助人工心臓の国内治験については、本評価指標の初版が作成されて以降しばらく実施されてきたが、最新の植込型補助人工心臓においては、新たな国内治験を行わずに承認するに至っている。これより、国内治験のあり方についても改めて検討する必要性が生じた。将来的には臨床試験において BTT と DT とを区別する必要性がなくなる可能性があるが、現時点では BTT と DT という明らかに目的の異なる適応があるために、区別して整理することとなった。加えて「2021年改訂版重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン」（日本循環器学会／日本心臓血管外科学会／日本胸部外科学会／日本血管外科学会合同ガイドライン：以下、植込型補助人工心臓治療ガイドラインと記載）、並びに「植込型補助人工心臓 DT 実施基準」（補助人工心臓治療関連学会協議会）をふまえ、臨床試験の考え方、並びに植込型補助人工心臓装着患者の在宅管理については、齟齬が生じないように十分考慮する必要もあった。

このような状況を踏まえ、植込型補助人工心臓について現時点での科学的根拠を基盤とし、且つ国際ハーモナイゼーションも考慮した非臨床及び臨床における品質、有効性及び安全性評価を、適正且つ迅速に進める手助けとなることを意図して本評価指標（案）を改訂・作成した。

2. 用語の定義

本評価指標（案）で使用される用語は、「植込型補助人工心臓治療ガイドライン」を参照すること。

47 3. 本評価指標の対象

48 本評価指標は、BTT、DT を目的とする植込型補助人工心臓を対象とする。

49

50 4. 本評価指標の位置づけ

51 本評価指標は、技術革新が著しい機器を対象とするものであることを勘案し、現時点
52 で重要と考えられる事項を示したものである。今後の技術革新や知見の集積等を踏まえ
53 て改訂されるものであり、承認申請内容に対して拘束力を持つものではない。本評価指
54 標が対象とする装置の評価にあたっては、個別の装置の特性を十分理解した上で、科学
55 的な合理性を背景にして、柔軟に対応する必要がある。本評価指標の他、国内外のその
56 他の関連規格・ガイドライン等を参考にすることも考慮するべきである。特に臨床評価
57 においては、レジストリ等の Real World Data (RWD) をはじめ、検証的な臨床試験を行
58 うことが困難な場合の新たな審査制度等の活用も検討されたい。詳細は、(3) 臨床試験
59 を参照すること。

60

61 5. 評価にあたって留意すべき事項

62 (1) 基本的事項

63 開発の経緯、品目の仕様、類似品の国内外での使用状況、設計開発及び原理、使用方
64 法等を明確に示すこと。その際、植込型補助人工心臓システムを構成する植込み部、非
65 植込み部、接合部にわけて、それぞれの材料及び特性、設計、特性及び制御・駆動方法
66 等について説明することが望ましい。

67

68 また、以下の事項に関する情報を示すこと。

69 ア. ソフトウェア（参考：IEC 62304 及び JIS T 2304）

70 ソフトウェアによりシステムの制御を行う場合には、当該ソフトウェアが規定
71 された開発及び保守に関する要求事項を満たしていること等を示すこと。必要
72 な場合には、適切なサイバーセキュリティを備えていることを示すこと。

73 イ. データの安全性・逸失保護

74 使用時に収集されるデータがある場合、そのデータを安全且つ正確に保存する
75 仕組みがあることを示すこと。

76 ウ. リスクマネジメント（参考：ISO 14971 及び JIS T 14971）

77 システムの特性を踏まえて適切なリスクマネジメントを実施すること。例えば、
78 これまでの審査及び市販後の知見を踏まえ、以下の事項を実施することが想定
79 される。

80 (ア) 有害事象、不具合に対する原因分析や措置、設計・改良を目的とした、
81 システム動作状況や誤作動等を含めたアラームのログを記録する機能

82 (イ) 電源途絶リスク低減を目的とした予備電源の数と作動機構

83 (ウ) 電源ケーブル等の断線に対する対策

84 (エ) 植込型補助人工心臓構成要素の製造時の形状不適合やシステムの経年劣
85 化に対する対策

86 (オ) その他、必要となる対策

87 エ. ユーザビリティエンジニアリング（参考：IEC 62366-1 及び JIS T 62366-1）

88 医療従事者、患者、ケアギバー等に分け、それぞれの特性を考慮して行うこと。

89 オ. ライフサイクル

90 カ. 警告・アラーム（参考：ISO/IEC 60601-1-8 及び JIS T 60601-1-8）

91 アラーム等、不具合等が生じた場合の警告方法を示すこと。

92 キ. モニタリング

- 93 ク. メンテナンス
94 ケ. 教育システム
95 最新の臨床ガイドラインを参考に、治療実施者と治療対象者等に分けたシステム
96 ムを準備して、それぞれの機器安全性と有効性の理解度に応じた教育が実施で
97 きる体制を整えておくこと。
98
99 (2) 非臨床試験
100 試験により得られたデータは、その信頼性が担保される必要があることに十分留意す
101 ること¹⁾。
102 ア. *in vitro* 評価
103 近年、動物試験数の削減が求められている背景を考慮し、*in vitro* 評価によって充足
104 可能な事項については、できる限り対応することが望ましい。
105 システムの構成要素、さらに、それらを統合したシステムについて、それぞれ性
106 能評価を行うと共に、生じうるリスクへの対策等の妥当性について示すこと。試験
107 結果の妥当性については、ワーストケースシナリオに基づき、評価すること。装置の
108 動作パラメータの範囲全体にわたり、システムの特性を評価することによって、動作
109 限界を示すことができる。システム性能の変化が患者に及ぼす影響と、患者の変化
110 がシステム性能に及ぼす影響を検討すること。極端な動作が機器と患者（試験装置
111 等）の両方に与える影響を決定する必要がある。極端な動作とは、最小血流量と最大
112 血流量、高血圧、低血圧、流量の変化に対する反応、圧力、流入／流出の制限の可能
113 性等である。システムの特性評価に関連する条件は、ISO 14708-5 附属書 C が参考と
114 なる。
115 試験前処理は、滅菌、使用環境の温度及び湿度、振動・落下・圧力等運搬時に生じう
116 る現象、経年変化に対する安定性、劣化に過敏な場合は劣化試験による結果、植込み
117 前後に生じうる負荷及びその他の現象等を考慮し、行うこと。
118 使用目的に応じ耐久性試験を行うこと。（参考 1：信頼性（耐久性試験））
119
120 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。
121 (ア) 生物学的安全性（参考：薬生機審発 0106 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生
122 局医療機器審査管理課長通知、ISO 10993-1 及び JIS T0993-1）
123 植込型補助人工心臓において重要となる原材料及びシステムの血液適合性
124 については、ISO 10993-4 や薬生機審発 0106 第 1 号厚生労働省医薬・生活
125 衛生局医療機器審査管理課長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要
126 な生物学的安全性評価の基本的考え方についての改正について」の別添を
127 参考に評価すること。
128 なお、最終製品となるシステムにおける溶血性試験の考え方については、上
129 述した ISO 及び通知に加え、ASTM F1841 が参考となる。
130 (イ) 安定性（なお、放射線滅菌によるものについては、最大線量を踏まえた妥当
131 な試験検体を使用した材質劣化に関する試験等（参考：平成 30 年 2 月 28 日
132 付け薬生機審発 0228 第 7 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理
133 課長通知「「医療機器の製造販売承認申請書添付資料の作成に際し留意すべ
134 き事項について」の一部改正について」、平成 30 年 2 月 28 日付け薬生機審
135 発 0228 第 10 号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知「滅

¹⁾ 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」（昭和 36 年厚生省令第 1 号）の第 114 条の 22（申請資料の信頼性の基準）

- 136 菌医療機器の製造販売承認（認証）申請における滅菌に関する取扱いについて」等))
- 137
- 138 (ウ) 無菌性（参考:平成 29 年 2 月 15 日付け薬生監麻発 0215 第 13 号厚生労働省
- 139 医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「滅菌バリデーション基準の
- 140 改正について」等)
- 141 (エ) エンドトキシン試験
- 142 (オ) 電気的安全性（参考：ISO 14708-1、ISO 14708-5、IEC 60601-1 及び JIS T0601-
- 143 1)
- 144 (カ) 電磁両立性（参考：IEC 60601-1-2 及び JIS T 0601-1-2)
- 145 (キ) ポンプ及び付属システム
- 146 a. 流体解析結果（*in silico* 含む）
- 147 b. キャビテーションの有無（有る場合には発生箇所の特定）
- 148 c. 制御及び駆動装置（機構に基づいた安全性及び性能）
- 149 d. ユニット温度
- 150 e. 体内コンポーネント（脱血管、カフ、送血管及び表面修飾材料等を含む耐久
- 151 性、生体（血液）適合性、解剖学的適合性等）
- 152 f. その他の植込み手技に関連するデバイス（ナイフ等）
- 153 g. モニタリングシステム（精度、リスクが生じた際の対策等の妥当性）
- 154 (ク) コネクタ及びドライブライン
- 155 a. コネクタ（サイクル試験、誤接続、汚染物質侵入等）
- 156 b. ドライブライン（伸展、ねじり、折れ、潰れ、引張、振動、摩損、経年劣化、
- 157 紫外線、潰れ抵抗、切断抵抗、写真観察、リークテスト、繰り返し曲げ試験、
- 158 実環境での負荷試験等）
- 159 (ケ) 制御プログラム（制御ロジック、自動化機能（Closed-loop システム）等）
- 160 (コ) エネルギー関連機器
- 161 a. 電源供給（電源供給が滞った場合の対策等の妥当性）
- 162 b. バッテリー（バッテリーの寿命、交換時の対策、その方法等で生じる対策等
- 163 の妥当性）
- 164 c. 経皮的非接触エネルギー給電システム（TETS）
- 165 システム自体の基本的事項や必要となる非臨床試験については、最新の科学的
- 166 的知見や公表済の各種ガイドライン等を参考に実施すること。
- 167 (サ) 統合システムとしての性能評価
- 168 以下の項目が統合システムの性能評価において妥当な設定となっていることを
- 169 示した上で、最終的な性能評価結果を示すこと。
- 170 a. 機器システム性能（植込型補助人工心臓の性能、警報、バックアップ、シス
- 171 テム情報のモニター、計測精度、システム不具合等）
- 172 b. 外的影響（被験物の滅菌、保管時の温湿度、移動時の振動・落下・圧、経時的
- 173 変化、力学的負荷等）
- 174 c. 部品交換による影響（代替品）
- 175 d. 模擬循環試験（モック回路仕様、作動流体、計測機器、トランスデューサー、
- 176 汎用機器可用性を試験回路性能として含む）
- 177 e. 試験条件（臨床使用条件に基づくこと）
- 178 f. 血行動態波形（圧流量）
- 179 g. 血行動態平均値（圧流量）
- 180 h. データ解析（システム性能が要求仕様を満たすことを、期待される設計仕様
- 181 と比較した結果で示すこと。また得られたシステム性能と期待される臨床

182 効果の分析を示すこと。)

183

184 イ. *in vivo* 評価

185 以下の各項目を踏まえて適切な動物実験による *in vivo* 評価を行うこと。

186 (ア) 実験動物

187 a. 対象となる実験動物を選定する場合には、ヒトと動物の解剖学的等の違い
188 に留意して、評価する目的に応じた選定を行うこと。

189 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について考察を行う
190 こと。

191 c. 動物実験の評価する目的とその評価基準を適切に設定し、これらに応じた
192 妥当な例数、実験期間等を設定すること。

193 (参考 2 : 動物実験の例数と期間)

194 (イ) 実験プロトコール

195 以下の事項を明らかにすること。

196 a. 実験目的と総括的内容 (植込型補助人工心臓及び設定される各種パラメー
197 タ等)

198 b. 使用薬剤の状況 (抗血栓療法、抗菌剤等の使用薬剤の状況と、用量、頻度等)

199 c. 計測データの状況 (生理学的、血液・生化学的、機械的、電気的データ等)

200 d. 実験終了後の剖検内容及び使用後の植込型補助人工心臓等の評価内容

201 (ウ) 評価

202 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。

203 a. システムの設計仕様の達成状況 (ポンプ流量を含む設定された各種パラメー
204 タの状況、システムの機械的トラブル、植込型補助人工心臓の故障、損傷
205 等の発生状況、発熱、周囲臓器への影響等を含む植込型補助人工心臓 (カニ
206 ューレ等の送脱血システムを含む) が生体に与える影響、両心植込型補助人
207 工心臓の場合では左右流量バランスについて等)

208 b. 合併症の発生状況 (使用する植込型補助人工心臓に起因する生体の異常、こ
209 れには血栓塞栓症、溶血、感染症、臓器機能障害及び不全等が含まれる)

210 c. 実験終了後の剖検所見

211 d. 実験使用後の植込型補助人工心臓 (血液ポンプ、カニューレ等の送脱血シス
212 テムを含む) の各種所見 (血栓形成の有無等を含む)

213 e. 実験予定期間に到達しなかった動物の例数とその状況

214 f. 上記の評価をもとにした実験目的に関する総合的な評価

215

216 (3) 臨床試験

217 ア. 基本的な考え方

218 (ア) 概要

219 新規植込型補助人工心臓の設計検証において、非臨床試験の結果のみでは機器
220 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、臨床試験による評
221 価が必要である。臨床試験での対象患者や症例数、期間等の設定に際しては、そ
222 れに至る根拠や考え方を明確に示すこと。

223 既承認の植込型補助人工心臓の臨床試験について、その多くは海外 Pivotal

224 study²及び少数例での国内治験が実施されているが、国内で Feasibility study³及び
225 Pivotal study が行われたものもある。海外 Pivotal study が実施された植込型補助人
226 工心臓については統計学的根拠に基づいた症例数設計がなされており、近年承認
227 されたものは既存の植込型補助人工心臓との比較対照試験として実施されている
228 ものもある。

229 (イ) 国内治験及び植込型補助人工心臓による治療の国内外差

230 既承認の植込型補助人工心臓において、Pivotal study を海外臨床試験として実施
231 された機器については、本邦における植込型補助人工心臓の植込み手技や管理方
232 法の新規性、国内外の医療環境差等が懸念されてきた。このようなケースでは海
233 外 Pivotal study 成績の国内への外挿性確認を目的として、単群による少数例の国
234 内治験（ブリッジ試験）が実施された。国内治験で得られた知見は本邦での市販
235 後安全対策に活用されると共に、市販後は J-MACS に全例登録され、植込型補助
236 人工心臓の実臨床での使用成績が把握されている。その結果、本邦の植込型補助
237 人工心臓の使用成績は、米国 INTERMACS 等の海外のレジストリ成績と比較して
238 みても遜色ない成績が得られており、これらの RWD を活用し、新たな国内治験
239 を実施せず承認された植込型補助人工心臓も現在認められている。

240 国内治験の要否については、上述の背景や、近年発出された「医療機器の迅速
241 かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンス」^{4,5}を踏まえ、信頼性が担保さ
242 れた海外 Pivotal study 成績を有する場合は、機器の新規性のほか、国内外差とし
243 て想定される事項（外的要因及び内的要因）と、それによる評価への影響につい
244 て多角的に検討すること。検討の結果、安全性上の懸念がない、又は安全対策等
245 により許容可能と考えられる場合は、ブリッジ試験としての国内治験を省略でき
246 る可能性がある。

247 しかしながら、市販前に国内治験を行うことの意義も引き続き十分あり、市販
248 後を見据えた臨床成績の確認や円滑な導入方法の検討、国内外差に関する新たな
249 知見の入手、それによる確度の高いリスクマネジメントの検討が必要である。そ
250 のため、今後の開発の1つのあり方として、海外開発品の国内への導入の検討に
251 においては、国際共同治験に参加することも推奨される。なお、作動原理をはじめ、
252 操作や植込み方法等に新規性が高い場合は、従来どおりブリッジ試験等の国内治
253 験の実施が必要となる場合がある。

254 (ウ) 迅速な臨床導入に向けた承認制度等の活用

255 小児用植込型補助人工心臓等、開発品の対象患者によっては検証的な臨床試験
256 を行うことが困難な場合も想定される。近年、そのような医療機器を対象とした
257 「条件付き早期承認制度」やレジストリ等の RWD の活用に関するガイドライン
258 が整備されており、それらの活用により迅速な導入を実現できる可能性がある。
259 そのため、開発初期の段階から、PMDA と開発品の臨床評価を見据えて相談を行
260 うことを推奨する。

261 イ. 臨床試験の実施にあたって

262 (ア) 医療機器の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

² 医療機器の有効性及び安全性について承認申請に必要なデータを取得するために実施される臨床試験

³ 試作品の段階も含め、医療機器の特性、又はその特性が期待どおりに機能するか確かめるための小規模な探索的臨床試験

⁴ 平成 29 年 11 月 17 日付薬生機審発 1117 第 1 号、薬生安発 1117 第 1 号「医療機器の試験成績に関する資料」の提出が必要な範囲等に係る取扱い（市販前・市販後を通じた取組みを踏まえた対応）について

⁵ 平成 29 年 11 月 17 日付事務連絡「医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイダンスの公表について」

263 新規植込型補助人工心臓の臨床試験を行う場合は、*in vitro* 及び *in vivo* 評価が充
264 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、被検者の安全と人権
265 の保護に対する倫理的配慮のもと、科学的にかつ適正に実施されなければならない
266 ため。具体的には、GCP 等の基準を遵守し、信頼性が担保された臨床試験を行う必
267 要がある。

268 (イ) 臨床試験のデザイン

269 新規植込型補助人工心臓の臨床試験による評価は、使用目的と想定される使用
270 期間に応じた有効性について適切にデザインされた臨床試験のデータに基づいて
271 行う。Pivotal study として実施する場合は、基本的に、既承認品との非劣性又は優
272 越性を統計学的根拠に基づく科学的な試験設計で示す必要がある。比較対照試験
273 での対照群の設定については、既存の植込型補助人工心臓との直接的な比較検証
274 以外に、信頼性の高い国内外のレジストリデータを活用することも可能である。

275 ウ. 臨床試験計画書

276 (ア) 基本的な事項

277 臨床試験計画書においては、以下の事項を明確に示すこと

- 278 a. 治験デザイン
- 279 b. エンドポイント及び成功基準
- 280 c. 対象となる患者に対する既存の治療法との違い
- 281 d. 対照群の設定の必要性の有無及びその妥当性
- 282 e. 適応疾患と適応基準及び除外基準
- 283 f. 患者登録方法（割付け方法も含む）
- 284 g. 収集データ項目及びその収集法、解析法
- 285 h. 予測される有害事象の予測頻度を含み患者へのインフォームドコンセント
286 の内容。想定される有害事象の予測頻度が高い場合には、当該機器の使用に
287 伴うリスクとベネフィットに関しての十分な説明。DT においては、終末期
288 医療に関する説明を含む
- 289 i. 患者管理とフォローアップの方法
- 290 j. 在宅治療に必要な事項
- 291 k. 臨床試験実施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
292 理及びデータ集積を含む臨床試験実施に関する教育計画
- 293 l. 臨床試験対象者及び介護者に対する装置の使用法と管理法に関する教育計
294 画
- 295 m. 剖検及び使用後の治験機器評価に関するプロトコール
- 296 n. 独立した Data Safety Monitoring Board の設置
- 297 o. 重篤な有害事象発生時あるいは临床上の利益が無いと判断された場合にお
298 ける臨床試験の中止に関する事項
- 299 p. データ集積を良質に行うためのデータマネジメント及びモニタリングに関
300 する事項
- 301 q. 監査に関する事項

302 (イ) 使用目的

303 使用目的は、BTT、又は DT であり、在宅治療を中心とした QOL の高い長期補
304 助を安全且つ有効に行うものであること。なお、原則的にはどの目的を対象とし
305 ているかについて明確にすることを考慮する。基本となる医学的基準は、「植込型
306 補助人工心臓治療ガイドライン」に準じた末期的重症心不全とし、使用目的に応
307 じた適応条件に該当する患者群を対象とする。

308 (ウ) 対象患者（適応条件及び除外条件）

309 適応条件は、「植込型補助人工心臓治療ガイドライン」を参考に、
310 • 末期的心不全のために著しく QOL が障害された患者であること、
311 • 他の治療では延命が望めず、本臨床試験に参加することで高い QOL を伴う在
312 宅治療が行え、社会復帰が期待されること
313 とする。例えば、NYHA クラス 3-4 度で 4 度の既往があり、強心薬を含むエビ
314 デンスに基づいた最大限の薬物治療等が試みられていること、補助人工心臓治療
315 の限界や合併症についてよく理解していること、並びに家族等の理解と支援が得
316 られることが求められる。
317 除外条件についても「植込型補助人工心臓治療ガイドライン」の記載を参考と
318 した基準とする。
319 対象患者は、適切且つ妥当な基準に従って、使用する植込型補助人工心臓の目
320 的 (BTT、又は DT) に合致した適応を満たしていると判定されていることが求め
321 られる。
322 (エ) 症例数と治験実施期間
323 a. 症例数
324 症例数には臨床試験の目的を達成するのに適切な科学的根拠がある数が求
325 められる。臨床試験症例数は、対照群を設定する必要性があるかどうかを考慮
326 して設定すること。具体的には、Pivotal study の場合は基本的に対照群を設定
327 した比較対照試験を想定する必要がある、統計学的に仮説検証できる症例数と
328 すること。
329 b. 期間
330 安全性を考慮した Feasibility study は植込み後 6 カ月 (BTT) または 1 年 (DT)
331 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。
332 Pivotal study においては臨床試験の目的に応じたエンドポイントを設定するこ
333 と。開発品の新規性が高く国内へのブリッジ試験を行う場合は、原則、海外
334 Pivotal study と同様に設定すること。
335 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
336 なかった問題が明らかになる場合もあることから、エンドポイントの期間以降
337 もフォローアップとして対象患者の評価を継続すること。
338 (オ) 実施医療機関
339 必要症例数に基づいた適切な施設数とする。施設の資格要件としては、該当す
340 る植込型補助人工心臓実施施設認定を受けていることに加え、植込型補助人工心
341 臓の十分な経験を有していること。
342 (カ) 臨床試験データの取得方法
343 試験対象者の安全性を最優先とし、臨床的な有効性の判断を重視する。侵襲的
344 検査は最小限にする。
345 (キ) 試験中の有害事象が生じた時の対応
346 有害事象の定義及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
347 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。
348 中止にあたっては、その後の治療や治験機器の取扱いについても示すこと。
349 (ク) 安全性評価
350 有害事象の項目毎にその結果を具体的且つ明確に示すこと。
351 (ケ) 最終評価 (有用性の評価)
352 臨床試験の目的及び適応に応じた期間において良好な QOL を保ちながら生存
353 し、科学的に妥当な有用性を認めること。
354

355 (4) 治療管理プログラム

356 「植込型補助人工心臓治療ガイドライン」、並びに「植込型補助人工心臓 DT 実施基
357 準」(補助人工心臓治療関連学会協議会)を参考に治療管理プログラムを作成し、適切
358 な在宅治療安全管理を実施すること。

359

360 (5) 市販後の実施体制及び安全対策

361 これまで既承認の植込型補助人工心臓においては、補助人工心臓治療関連学会協議会
362 により策定された実施体制・実施基準に沿って使用されてきた。また、植込型補助人工
363 心臓の特性も踏まえ、市販後の症例は保険償還とも連動した J-MACS に全例登録され、
364 市販後の安全性が確保されてきた。今後の新規植込型補助人工心臓についても、承認後
365 は補助人工心臓治療関連学会協議会と連携・協力して市販後安全対策に取り組むこと。

366

信頼性（耐久性試験）

367

368

369

370

371

372

373

374

補助人工心臓⁶の耐久性試験においては、合理的な限りシステムとしての耐久性を評価することが望ましい。しかし、拍動型補助人工心臓における構成要素となる生体弁等、システムとして組み込んだ *in vitro* 耐久試験では臨床で想定されない負荷が作用することもあり、これらの構成要素に関しては、システム全体とは別に、独立して耐久性試験を行っても良い。

375

376

377

耐久性試験においては、ISO14971:2019 に基づくリスク分析により、植込型補助人工心臓の構成要素について故障モードを評価し、それらの想定される故障モードの発生や予兆を評価できる試験を行うことが望ましい。

378

379

380

381

382

383

植込型補助人工心臓の故障の定義は、植込型補助人工心臓が要求される機能を果たせなくなることで、または最低要求仕様を果たせなくなることで、すなわち血流及び血圧を補助できなくなることで表される。耐久性試験においては、植込型補助人工心臓、耐久性試験システムにおける構成品の交換や不具合等のイベントを記録すると共に、その解析・評価結果を保管する必要がある。それらの記録は求めに応じて提出できるように管理しておくことが求められる。

384

385

386

387

システムの信頼性とは、予め定めた試験環境・条件の下で、システムが一定期間その機能を果たす確率で表される。達成すべき信頼性を示すために、Reliability と Confidence level を設定し、試験するシステムの数と許容可能な故障数を決定して試験を計画する等、統計的手法を用いて信頼性を示すことが推奨される。

388

389

耐久性試験においては、臨床での使用環境・条件を踏まえ、試験環境・条件を設定することが求められる。

390

391

392

393

(1) 全ての埋め込み要素は、生理学的な模擬環境（pH、電解質、温度、等）で試験し、拍動流及び拍動圧力のある模擬循環試験装置を用いて評価するものとする。拍動性のある模擬循環試験装置を使用しない場合は、拍動性がなくても耐久性を評価できることを、使用目的を踏まえて科学的に示すことが推奨される。

394

395

396

(2) 人の生理学的状態（通常の活動、運動、就寝等）を模した装置の循環条件（流量、圧力、拍動数等）を考慮する。

397

398

399

400

401

使用目的に応じて求められる耐久性の期間は異なる。今後、更なる QOL の向上や低侵襲治療を目指した植込型補助人工心臓の研究開発が期待され、また、研究開発・事業化の促進という観点で、国際ハーモナイゼーションも重要である。BTT を目的とした植込型補助人工心臓に関しては 6 カ月、さらに DT を目的とした植込型補助人工心臓では 2 年間の耐久性を示すことが推奨される。

402

403

404

405

406

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 で試験を実施することを推奨する。機器の特性を考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。

⁶ 本邦での補助人工心臓は、体内植込型、体外設置型に大別され、それらの適応は心臓移植への橋渡しを目的とした BTT、心臓移植を目的としない長期在宅補助人工心臓治療を目的とした DT、補助人工心臓の植込み前に移植適応判定を下せない場合に BTT を目指して治療を行うことを目的とした (bridge to candidacy: BTC)、心原性ショック等の救命治療を目的とした (bridge to decision: BTD) 等がある。BTC や BTD を目的とした体外設置型補助人工心臓においても、本参考を参照して使用目的に応じた数カ月の耐久性を示すことが推奨される。

407 (参考) 80% reliability, 80% confidence level での試験台数

想定故障台数	Reliability	Confidence level	試験台数
1 台の故障も許容しない場合	80%	80%	8 台
1 台の故障を許容する場合	80%	80%	14 台
2 台の故障を許容する場合	80%	80%	21 台

408

409

410 (参考) 異なる confidence level での試験台数 (1 台の故障も許容しない場合)

Reliability	Confidence level	試験台数
80%	60%	5 台
80%	70%	6 台
80%	80%	8 台

411

412

413 (参考) 異なる confidence level での試験台数 (1 台の故障を許容する場合)

Reliability	Confidence level	試験台数
80%	60%	9 台
80%	70%	11 台
80%	80%	14 台

414

415

416

417

418

419

420

421

欧米と異なり、わが国では臓器提供数が心臓移植希望登録者数の増加に追いついておらず、BTT の患者の心臓移植待機期間が 1500 日を超えている。わが国における心臓移植待機期間の状況や DT における長期使用も踏まえ、承認取得後も長期の耐久性試験を継続することが望ましい。これにより、故障の要因となる構成要素とその予兆について分析し、市販後における予防保守やデバイスの交換計画への活用が期待される。

422
423
424
425
426
427
428
429
430
431

動物実験の例数と期間

国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の例数及び期間は本ガイドラインでは特に指定しないが、動物実験の例数や期間は、*in vitro*評価と総合して目的とする評価内容を科学的に提示しうるものであることとする。例としては、過去の国際的慣例等を考慮し、評価目的に応じて、60日間の人工心臓使用を予定とした試験を6頭以上、90日間の人工心臓使用を予定とした試験を8頭以上等の実施を検討する。

体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）

審査ワーキンググループ委員名簿

座長：小野 稔 東京大学医学部附属病院 心臓外科 教授

委員（五十音順）：

岩崎 清隆	早稲田大学 理工学術院 教授
絹川弘一郎	富山大学大学院医学薬学研究部 内科学第二講座 循環器内科 教授
白石 泰之	東北大学加齢医学研究所 心臓電子医学分野 准教授
戸田 宏一	獨協医科大学 埼玉医療センター 心臓血管外科 准教授
中谷 武嗣	医療法人 清翠会 牧病院 院長
西中 知博	国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部 部長
増澤 徹	茨城大学 副学長
築瀬 正伸	藤田医科大学 循環器内科 教授

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

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

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところである。

今般、次世代型人工心臓及び DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬の評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめたので、下記に留意の上、販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願いたい。

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、日本製薬団体連合会会長、社団法人日本臨床検査薬協会会長、在日米国商工会議所医療機器・IVD小委員会委員長及び欧州ビジネス協会協議会体外診断用医薬品委員会委員長あて送付することとしている。

記

1. 評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。
2. 個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に（独）医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

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：ASTMF1841-97）
- 6) 電気的安全性（参考：ISO14708-1, IEC60601-1）
- 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：ISO14708-5, 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、実験期間等であるかを示す）（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
コンセンツの詳細。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相当と判断した患者

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））。

信頼性（耐久性試験）

- (1) リスク解析等に基づいて、日常の使用において信頼性に関わると思われる箇所を含めて、システムに問題ないことを実証することを、耐久性試験の目的とする。全てのイベントを記録するとともに、その解析・評価結果を保管すること。それらの記録は求めに応じて提出できるように管理しておくこと。また、イベントが生じた場合に試験を中止するか続行するかについての判断基準をあらかじめ決めておくこと。
- (2) 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台数を設定する。
- (3) 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か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か月以上の試験について検討することを推奨する。なお試験はそのまま継続して、2年間以上実施することが望ましい。機器の特性を考慮して、下表を参考として試験条件の設定を行うこととする。
- (4) 耐久性試験環境は、圧力、流量、拍動性、pH、温度、電解質などの生理学的条件や生活パターンを勘案して決定することを推奨する。

(参考) 80% reliability, 80% confidence level での試験台数

想定故障台数	Reliability	Confidence level	試験台数
1 台の故障も許さない場合	80%	80%	8 台
1 台の故障を許した場合	80%	80%	14 台
2 台の故障を許した場合	80%	80%	21 台

(参考) 異なる confidence level での試験台数

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

動物実験の例数と期間

国際ハーモナイゼーションの観点を尊重し、動物実験の例数及び期間は本ガイドラインでは特に指定しないが、過去の国際的慣例などを考慮すると使用目的に応じて最低 6 頭 60 日以上や 8 頭 90 日以上の試験が行われていることが望ましい。しかし、いずれにしても行われた動物実験の例数や期間が、*in vitro* 評価も総合して使用目的や使用予定期間の安全性や耐久性を十分に満足するもので、これをもって治験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でなくてはならない。

在宅治療プログラム

次世代型の人工心臓では、病院外で良好なQOLを保つことが望まれる。そのためには、治験を行う人工心臓に応じた在宅治療プログラムが必須となる。

我が国でのこれまでの補助人工心臓装着例における在宅治療プログラムに関してアンケート調査を行ったが、その結果もふまえ、下記の要件を含む在宅治療プログラムを作成すること。

- 1) 人工心臓を扱う病院医療チームを整える。
- 2) 患者および介護者のトレーニングシステムを整える。
- 3) 住宅条件を含めた退院許可基準を定める。
- 4) 在宅時における緊急時の患者、介護者および病院の対応方法を明らかにするとともに、必要な地域（消防等）への協力要請も検討すること。
- 5) 在宅時の患者および機器のモニタリング方法を整える。
- 6) 機器の保守点検法を整える。

治験の症例数と期間

米国Thoratec 社の米国における臨床試験は下記のようなものであった。

1) HeartMate®

臨床試験を開始するにあたり、FDA から試験症例数の指示はなかった。HeartMate-IP は75 症例、HeartMate-VE は86 症例でそれぞれPMA 及びSupplement の承認を得た。その後、HeartMate-VE の改良版HeartMate-XVE が作成されたがVE とのデザインの違いが軽微と判断され、臨床試験は不要であった。REMATCH についても、必要症例数は設定されなかったが、臨床試験開始前に全死亡症例数92 例と指定され、92 例の患者死亡時、LVAD グループに67 名、内科的治療グループに61 名の合計128 名が試験に参加していた。

2) PVAD (体外設置型補助人工心臓)

1982 年に臨床試験開始。1995 年に心臓移植へのブリッジユース (BTT) として左心、右心、両心補助で81 例を元にDual Drive Console と併せてPMA 承認取得。1998 年には、適応を開心術後の心筋回復を待つ間への使用まで拡大。2001 年に、TLC-II ポータブルドライバが、13 例の試験に基づき院内及び外出用として認可され、2003 年には18 例試験を行い、家庭での使用が認められた。

3) IVAD (PVAD の体内植込み型)

2001 年に臨床試験が開始され、2004 年にPVAD と同適応で30 例 (16 例米国、14 例ヨーロッパ) を元に承認された。

我が国では、体外設置型の東洋紡製および日本ゼオン・アイシン精機製補助人工心臓システムについて、急性心不全を対象に60 例の臨床試験が求められ、両者とも60 例以上の臨床試験を行い、製造承認を得た。また、植込み型としてNovacor LVAD およびHeartMate-VE において、海外データがあることを考慮して6 例の臨床試験が行われた。その結果により、Novacor はすでに製造承認を得ている。HeartMate-VE も臨床試験を終えて、現在審査中である。

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、その時点を終点とする。

治験の施設

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) 補助人工心臓使用認定施設であること。
- 2) 年間100 例（過去3 年間平均）以上の心臓手術症例を有すること。
- 3) 補助人工心臓の装着経験が5 例以上あり、内3 例は最近3 年間に経験していること。
また、1 例は90 日以上補助を行なった経験があること。
- 4) 心臓移植施設であるか、心臓移植施設と心臓移植について協力体制が構築できること。
- 5) メーカーが指定するトレーニングについて、関係者が受講済みであること。
- 6) 補助人工心臓装着の適応を検討する循環器内科医を含めた委員会が存在し、装着患者を統合的に治療・看護する体制が構築できること。
- 7) 体外設置型補助人工心臓駆動装置を有し、緊急時にはいつでも装着可能であること。

最終評価（有用性の評価）

評価を行う期間は目的および適応により異なるが、GHTFにおける臨床評価(clinical evaluation)の定義(SG5/N1R8:2007及びSG5/N2R8:2007)を参照し、下記を参考として治験開始前に設定すること。QOLの評価方法としてはSF-36®などがあるのでそれらが参考となる。

補助人工心臓（VAS）

心臓移植へのブリッジ（BTT）およびBridge to Recovery（BTR）：

- 6 か月以上良好なQOL を保ちながら生存した場合
- 6 か月以内に心臓移植手術が実施された場合
- 6 か月以内に心機能の回復により離脱し、離脱後1 か月以上生存

Destination Therapy（DT）：

- 12 か月以上良好なQOL を保ちながら生存した場合
- 12 か月以内に心臓移植手術が実施された場合
- 12 か月以内に心機能の回復により離脱し、離脱後1 か月以上生存
なお、在宅治療を2 か月以上行っていること

完全人工心臓（TAH）

Destination Therapy（DT）：

- 2 か月以上良好なQOL を保ちながら生存した場合

○ 引用規格および参考資料（年号未記入の規格は最新版を意味する）

（日本）

1. 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 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「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
2. 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No. 19 厚生労働省医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室事務連絡「医療用具の有効性、安全性評価手法に関する国際ハーモナイゼーション研究『医療用具の製造（輸入）承認申請書における原材料記載について』の報告書の送付について」
3. 平成 15 年 2 月 13 日付け医薬審発第 0213001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知「医療用具の製造（輸入）申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」
4. 平成 15 年 3 月 19 日付け医療機器審査 No. 36 厚生労働省医薬局審査管理課事務連絡「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」
5. 「生物由来原料基準を定める件」（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）
6. JIS T 0993-1:2004 医療機器の生物学的評価 — 第 1 部：評価及び試験方法
7. 「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 37 号）
8. 「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 36 号）
9. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 135 号）
10. 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 136 号）
11. 「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）
12. 「医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 17 年厚生労働省令第 38 号）

（ISO）

1. ISO 9000: 2000, Quality management systems - Fundamentals and vocabulary.
2. ISO 9001: 2000, Quality management systems - Requirements.
3. ISO 9004: 2000, Quality management systems - Guidelines for performance

improvements.

4. ISO 10993 - 1: 2003 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing
5. ISO 10993 - 2: 1998, Biological evaluation of medical devices - Part 2: Animal welfare requirements
6. ISO 10993 - 3: 2003, Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity
7. ISO 10993 - 4: 2002, Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interaction with blood
8. ISO 10993 - 5: 1999, Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
9. ISO 10993 - 6: 1994, Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation
10. ISO 10993 - 7: 1996, Biological evaluation of medical devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
11. ISO 10993 - 9: 1999, Biological evaluation of medical devices - Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
12. ISO 10993 - 10: 2002, Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and delayed - type hypersensitivity
13. ISO 10993: 11: 1996, Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
14. ISO 10993 - 12: 1996, Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
15. ISO 10993: - 13: 1998, Biological evaluation of medical devices - Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric materials
16. ISO 10993 - 14: 2004, Biological evaluation of medical devices - Part 14: Identification and quantification of degradation from products from ceramics.
17. ISO 10993 - 15: 2000, Biological evaluation of medical devices - Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
18. ISO 10993 - 16: 1997, Biological evaluation of medical devices - Part 16, Toxicokinetic study design for degradation products and leachables.
19. ISO 10993 - 17: 2003, Biological evaluation of medical devices - Part 17,

- Methods for the establishment of allowable limits for leachable substances.
20. ISO 10993 - 18: 2004, Biological evaluation of medical devices - Part 18: Chemical characterization of materials.
 21. ISO 10993 - 19 : 2005, Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials.
 22. ISO TS 10993 - 20: 2003, Biological evaluation of medical devices - Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
 23. ISO 14415-1, Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 1: General requirements
 24. ISO 14415-2. Clinical investigation of medical devices for human subjects - Part 2: Clinical investigation plants
 25. ISO 13485:2003, Medical devices - Quality management systems - Requirements for regulatory purposes.
 26. ISO 13448:1996, Quality systems - Medical devices - Particular requirements for the application of ISO 9002.
 27. ISO 14971: 2000, Medical Devices - Application of risk management to medical devices.
 28. ISO/DIS 22442-1 Application of risk management, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
 29. ISO/DIS 22442-2 Control on sourcing, collection and handling, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
 30. ISO/DIS22442-3 Validation of the elimination and / or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives
 31. ISO 11134 Sterilization of health care products-Requirements for validation and routine control - industrial moist heat sterilization
 32. ISO 11135:1994 Medical devices; validation and routine control of ethylene oxide sterilization
 33. ISO 11137; 1995, Sterilization of health care products - Requirements for validation and routine control - Radiation sterilization
 34. ISO 11737-1; 1995, Sterilization of medical devices- Microbiological methods - Part 1; Estimation of population of microorganisms on products
 35. ISO 13408 series, Aseptic proceeding of health care products
 36. ISO 13638; 1997, Sterilization of health care products - Requirements for Validation and routine control of moist heat sterilization in health care facilities

37. ISO 14160; 1998, Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin - Validation and routine control of sterilization by liquid sterilants
38. ISO 14937, Sterilization of health care products - General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
39. ISO 17664, Sterilization of medical devices - Information to be provided by manufacture for the processing of resterilizable medical devices
40. ISO/DIS 17665; 2004, Sterilization of health care products - Moist heat - Development, Validation and routine control of a sterilization process for medical devices
41. 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
42. ISO-14708-5: 2005, Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 5: Particular requirements for circulatory support devices (2005)
43. ISO 5198, Centrifugal, mixed flow axial flow pumps - Code for hydraulic performance tests - Precision grade
44. ISO 4409, Hydraulic fluid power - Positive displacement pumps, motors and integral transmissions - Determination of steady-state performance
45. ISO 5840, Cardiovascular implants - Cardiac valve prostheses
46. ISO 7198, Cardiovascular implants - Tubular vascular prostheses

(IEC)

1. IEC 60300-3-2, Dependability management - Part 3 - 2: Application guide - Collection of essential performance
2. IEC 60601-1, Medical electrical equipment - Part 1: General requirement for safety and essential performance
3. IEC 60601-1-2, Medical electrical equipment - Part 1: General requirement for safety - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
4. IEC 60601-1-6, Medical electrical equipment - Part 1; General requirement for safety - Collateral standard: Usability
5. IEC 60601-1-8, Medical electrical equipment - Part 1 - 8: General requirement for safety - Collateral Standard: Alarms
6. IEC - CISPR-11, Industrial scientific and medical (ISM) radio-frequency

- equipment - Electromagnetic disturbance characteristics - Limits and methods of measurement
7. IEC/TR 60878, Graphical symbols for electrical equipment in medical practice
 8. IEC 62304, Medical device software - Software life - cycle processes

(その他)

1. FDA : Preparation and contents of application for ventricular assist devices and total artificial hearts, FDA No. F89-33838 (1987)
2. NIH : Phased readiness testing of implantable total artificial hearts, request for proposal, NHLBI-HV-92-28 (1992)
3. ASAI0-STIS : Long-Term Mechanical Circulatory Support System Reliability Recommendation (1998)
4. AAMI: TIR26:2000 心室補助および心臓置換システム (2000)
5. NEDO: 臨床応用に向けた体内埋め込み型人工心臓システム総合評価実験プロトコール (NEDO プロジェクト) (2001)
6. 日本人工臓器学会 : 重症心不全に対する治療機器の臨床試験ガイドライン (案) (2003)
7. ASTM F1841-97, Standard practice for Assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps