

2-2.漏洩電流試験(内部電源機器)

添付資料ニ-1

JIST0601-1の19項に準じて、電池にて作動させ、外装漏れ電流及び患者漏れ電流を測定した。その結果を表ニ-1-(6)に示す。

表ニ-1-(6)

単位:mA

電流の経路		予熱後		湿度前処理後	
		正常状態	単一故障	正常状態	単一故障
外装漏れ電流	実測値	0.024	—	0.024	—
	規格	0.01以下	—	0.01以下	—
	試験結果	適合	—	適合	—
患者漏れ電流 I (AC)	実測値	0.001以下	—	0.001以下	—
	規格	0.01以下	—	0.01以下	—
	試験結果	適合	—	適合	—
患者漏れ電流 I (DC)	実測値	0.001以下	—	0.001以下	—
	規格	0.01以下	—	0.01以下	—
	試験結果	適合	適合	適合	適合
患者漏れ電流 III	実測値	—	0.001以下	—	0.001以下
	規格	—	0.05以下	—	0.05以下
	試験結果	適合	適合	適合	適合

各規格値はJIST0601-1表4におけるCF形の許容値とした。

以上より、内部電源機器としての漏洩電力試験に適合していると判断する。

2-3.耐電圧試験(内部電源機器)

添付資料ニ-1

JIST0601-1の20項に準じて、絶縁部分に基準電圧に対応する試験電圧を1分間印加したとき、これに耐えるか試験した。その結果を表ニ-1-(7)に示す。

表ニ-1-(7)

試験箇所	試験電圧	印加結果	規格	試験結果
F形装着部(患者回路)と、信号入力部および信号出力部を含めた外装との間 1)装着部と外装の間	1000V	異常なし	絶縁破壊なきこと	適合

以上より、内部電源機器としての耐電圧試験に適合していると判断する。

2. 生物学的安全性

総括

本申請品目は体外に設置するものであるため、生物学的安全性に関する資料を省略する。

3. 放射線に関する安全性

総括

本申請品目は放射線を照射しないので、放射線に対する安全性に関する資料を省略する。

3. 機械的安全性

添付資料ニ-2

総括

本申請品目の機械的安全性についての総括、表ニ-3に示す。

表ニ-3

試験項目	試験方法	規格	試験結果
(1)応力試験	JIS0601-1の21a項を準用	応力を加えた後、目だつた損傷、変形および危害がないこと (JIS60101の21a項を準用)	適合
(2)衝撃試験	JIS0601-1の21b項を準用	衝撃を加えた後、目だつた損傷、変形および危害がないこと (JIS0601-1の21b項を準用)	適合
(3)落下試験	JIS0601-1の21.6a項を準用	落下させた後、動作が正常であり、危害がないこと。(JIS0601-1の21.6a項を準用)	適合
(4)転倒試験	JIS0601-1の24.1項を準用	10° 傾けても転倒しないこと。(JIS0601-1の24.1項を準用)	適合

以下いずれの試験も、共試品1S02を使用し、社内で実施した。

(1)応力試験

添付資料ニ-2

外部から押付力が作用した場合に対する耐応力強度を確認するために、JIS0601-1の21a項に準じて供試品の外装および外装に取り付けられた部品に45Nの力を内側方向に加えて、損傷や変形および危害の発生の有無を確認した。その結果を表ニ-3-(1)に示す。

表ニ-3-(1)

試験部分	観察結果	規格	試験結果
外装 (上面、前面、側面、後面)	いずれの部分にも、損傷・変形は見られず、危害は生じなかった。	目だった損傷、変形がなく、危害が発生しないこと (JIS60101の21a項を準用)	適合

以上より、対応力強度に適合していると判断する。

(2)衝撃試験

添付資料ニ-2

外部から衝撃力が作用した場合に対する耐衝撃強度を確認するために、JIS0601の21b項に準じて、衝撃試験機を用いて0.5Jの衝撃を供試品の外装およびそれらに取り付けられた部品に加え、受けた損傷による危害の発生の有無を確認した。その結果を表ニ-3-(2)に示す。

表ニ-3-(2)

試験部分	観察結果	規格	試験結果
外装 (上面、前面、側面、後面)	いずれの部分にも、めだった損傷は認められず、危害は生じなかった。	受けた損傷による危害が発生しないこと (JIS0601-1の21b項を準用)	適合

以上より、耐衝撃強度に適合していると判断する。

(3)落下試験

添付資料ニ-2

携帯型機器ではないが床面より持ち上げられる可能性もあるので、落下強度を確認するために、JIS0601-1の21.6a項に準じて、供試品を作動させた状態で5cmの高さから落下させ、作動の異常の有無を確認した。なお、落下高さはJIS0601-1,21の6a項の落下高さ3cmであるが余裕を見込んで5cmとした。試験結果を表ニ-3-(3)に示す。

表ニ-3-(3)

試験部分	観察結果	規格	試験結果
本体全体	動作は正常であった。	作動に異常が生じないこと。 (JIS0601-1の21.6a項を準用)	適合

以上より、落下強度に適合していると判断する。

(4)転倒試験

添付資料ニ-2

傾斜床面に設置された場合の安定性を確認するために、JIS0601-1の24.1項に準じて、供試品を傾けて転倒する角度を測定した。試験結果を表ニ-3-(4)に示す。

表ニ-3-(4)

試験部分	転倒角測定値	規格	試験結果
本体全体	15°	10° 以上 (JIS0601-1の24.1項を準用)	適合

以上より、安定性に適合していると判断する。

## ホ. 性能

### 1. 効能を裏付ける試験

<p>総括</p> <p>本申請品目は、既承認の医療用具(本資料概要イ-3-(3)に記載)と明らかに異なる新しい効能を有するものではないので、効能を裏付ける試験は省略した。</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------

### 2. 使用方法を裏付ける試験

<p>総括</p> <p>本申請品目は、既承認の医療用具(本資料概要イ-3-(3)に記載)と明らかに異なる新しい使用方法を有するものではないので、使用方法を裏付ける試験は省略する。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3. 性能を裏付ける試験

添付資料ホ-1,ホ-2,ホ-3

<p>総括</p> <p>性能を裏付ける試験についての総括を表ホ-3に示す。</p> <p>表ホ-3</p>			
試験項目	試験方法	規格	試験結果
(1)拍動数/拍出流量試験	本資料概要ロ-3-4の試験方法を準用	拍動数の仕様範囲で最大拍出量がえられること	適合
(2)収縮期比/拍出流量試験	本資料概要ロ-3-4の試験方法を準用	収縮期比の仕様範囲の中心付近で最大拍出量が得られること	適合
(3)類似医療用具と比較試験	本資料概要ロ-3-4の試験方法を準用	類似医療用具との性能に顕著な差異がないこと	適合
(4)動物による類似医療用具との比較試験	類似医療用具から本申請品目へ切り換えて駆動し動物データを比較する	動物データに類似医療用具との差異がないこと	適合
	類似医療用具と本申請品を長期駆動したときの動物データ、血液ポンプ特性を比較する	動物データ、血液ポンプ特性に類似医療用具との差異がないこと	適合
(5)長期動物実験	類似医療用具と本申請品を長期駆動したときの動物データ、血液ポンプ特性を比較する	動物データ、血液ポンプ特性に類似医療用具との差異がないこと	適合
<p>動物実験は国立循環器病センターにて、その他の実験は社内にて実施した。</p> <p>なお、本申請品目は既承認の医療用具(本資料概要イ-3-(3)に記載)と明らかに異なる新しい性能を有するものではないが、念のために実施したものである。</p>			

## (1) 拍動数/拍出流量試験

添付資料 ホ-1

拍動型補助人工心臓の拍出流量は拍動数を高めると増加し、最適拍動数を超えると血液ポンプがフルストロークしないので拍出流量は低下する。そこで最大拍出流量を得られる最適拍動数が、製品仕様の範囲内(130bpm以下)にあるかどうかを確認した。

試験方法: 本添付資料概要ロ-3-(4)と同一試験方法(陽圧240mmHg,陰圧80mmHg)において、拍動数を変えて各拍動数ごとに収縮期間を調整してえられる最大拍出流量を測定した。試験結果を表ホ-3-1に示す。

表ホ-3-1

単位: l/min

拍動数bpm	供試品番号			規格	試験結果
	1S02	1S04	1S07		
90	7.7	7.7	7.6	130bpm以下で最大流量が得られること	適合
100	8.0	8.3	8.3		
110	8.1	8.6	8.3		
120	8.3	8.5	8.4		
130	7.7	8.0	8.1		

試験結果: 拍出流量は100~120bpmで最大となり、8 l/min以上であった。

考察: 製品仕様の130bpm以下で最大拍出量を得られた。また、生体心臓の5 l/min(参考文献: 下記)程度の拍出流量の一部の補助するものであることから、十分な拍出が可能であり実用上の問題はない。

## (2) 収縮期比/拍出流量試験

添付資料 ホ-1

拍動型補助人工心臓の拍出流量は、収縮期比(一拍における駆出期間の比率)を変えることにより調整することもできる。そこで、そこで最大拍出流量を得られる収縮期比が、製品仕様(10~80%)に対してどの程度かを確認した。

試験方法: 本添付資料概要ロ-3-(4)と同一試験方法(陽圧240mmHg,陰圧80mmHg)において、拍動数を100bpmとし収縮期比を変化させたときの拍出流量を測定した。試験結果を表ホ-3-2に示す。

表ホ-3-2

単位: l/min

収縮期比 %	供試品番号			規格	試験結果
	1S02	1S04	1S07		
38	6.2	6.2	6.5	収縮期比の仕様範囲の中心付近で最大拍出量を得られること	適合
40	7.0	7.3	7.3		
42	7.4	7.9	7.7		
44	8.0	8.3	8.0		
46	8.0	7.8	8.3		
48	7.5	7.4	7.7		
50	7.1	6.7	6.8		
52	6.3	5.9	6.2		

収縮期%: 1心拍における収縮期間の比率を割合

試験結果: 拍出流量は収縮期比44~46%で最大となり、8 l/min以上であった。

考察: 製品仕様の収縮期範囲中央40%付近で最大拍出流量がえられた。生体心臓の5 l/min(参考文献: 下記)程度の拍出流量の一部の補助するものであることから、広範囲の収縮期比で十分な拍出が可能である。

参考文献: 廣川書店「ガイトン著 人体生理学 正常機能と疾患のメカニズム(上)」  
第2版1982年発行、P281

本申請品と類似医療用具が切り換え使用される場合が考えられる。実際には切り換えた後には血液ポンプの動作を観察しながら駆動条件の再設定が行われるので、装置の間の差異は問題にならないが、念のために、どの程度の調整が必要になるかを確認した。

試験方法：本添付資料概要ロ-3-(4)と同一試験方法を用いて収縮期間を変化させたときの拍出流量を測定した。その他の条件は補助人工心臓の駆動条件として一般的な条件(拍動数80bpm、陽圧200mmHg、陰圧-40mmHg)に設定した。測定結果を表ホ-3-3に示す。

表ホ-3-3 単位：l/min

収縮期 %	供試品番号 1S02	類似医療用具 VCT30(A)	規格	試験結果
30	5.6	5.9	類似医療用具との 性能に顕著な差 異がないこと	適合
32	6.2	6.1		
34	6.5	6.2		
36	6.6	6.3		
38	6.7	6.5		
40	6.6	6.4		
42	6.6	6.4		
44	6.0	6.5		
46	5.9	6.5		
48	5.4	6.4		
50	5.3	6.4		
55	4.7	5.9		

試験結果：拍出流量は、収縮期比が本申請品目では34~42%、VCT30(A)では38~50%の時にほぼ最大となり、最大値は同等であった。

考 察：駆動装置を交換する際には、拍出の少ない駆動条件でスタートして血液ポンプの作動や血圧を確認しながら、駆動条件を変えて徐々に拍出量を増やす方法がとられるので、装置間の条件差異は問題にならない。また、もし交換前装置の条件を参照したとしても、数%程度の収縮期比の調整操作は容易であり問題になることはない。

#### (4) 類似医療用具との比較動物実験

本申請品目の血液ポンプとの組み合わせによる性能は同等であり新たな性能を有するものではないので生体への特別な影響は考えられないが、さらに念のために実験動物への影響を類似医療用具と比較した。

##### (4)-1. 装置切替による血液データ比較

試験方法：成山羊に装着された東洋紡製血液ポンプを東洋紡製駆動装置VCTで24時間駆動した後、本申請品目に切り換えてさらに24時間駆動し、その間の血行動態、血液所見、血液生化学所見に関するデータを経時的に測定した。本試験は国立循環器病センターにて行なわれた。

試験結果：試験結果データを表ホ-3-4に示す。  
血行動態、血液所見、血液生化学所見に関する測定データについて、本申請品目とVCTとの間に差異は認められなかった。

考 察：本申請品目による生体への影響は、特にないと判断する。

表ホ-3-4. 動物による類似医療用具との比較実験の実測値

添付資料ホ-2

実験日:平成12年11月15日~16日

実験場所:国立循環器病センター

使用した駆動装置		類似医療用具 東洋紡績㈱製VCT装置						供試品(番号1S01)				
測定時間(開始からの経過時間)		0	3	6	9	12	24	27	30	33	36	48
血行動態	心拍数 bpm	86	104	87	94	98	76	69	94	84	80	89
	大動脈圧(平均) mmHg	94	84	82	98	91	92	95	87	102	91	98
	血液ポンプ流量 l/min	2.5	2.2	2.1	2.1	2	2.1	2	2.1	1.9	2.4	2.1
血液所見	ヘモグロビン g/dl	9.6	10.2	9.5	9.3	10.0	9.5	9.8	10	9.7	10.0	9.7
	血清遊離ヘモグロビン mg/dl	0.0	0.3	0.0	0.0	2.8	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0
	白血球数 /dl	8900	-	-	-	-	5500	-	-	-	-	8400
血液生化学所見	総ビリルリン mg/dl	0.5	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-	0.5
	ALT I.U./l	15	-	-	-	-	21	-	-	-	-	17
	AST I.U./l	59	-	-	-	-	56	-	-	-	-	56
	血中尿素窒素 mg/dl	17	-	-	-	-	18	-	-	-	-	17
	クレアチニン mg/dl	1.6	-	-	-	-	1.5	-	-	-	-	1.5

供試験品と類似医療用具とで、各測定項目に差異は認められなかった。

## (5) 長期動物実験

添付資料 ホ-3

試験方法: 複数の成山羊にそれぞれ装着された血液ポンプを、本申請品、または類似医療用具(東洋紡績(株)製駆動装置VCT)でそれぞれ3ヶ月を目標に連続駆動し、使用中または使用後の操作性、生体への影響および血液ポンプへの影響を比較した。実験は国立循環器病センターにて実施した。

試験結果: 長期動物実験結果及び途中で中止した動物実験結果を表ホ-3-5、表ホ-3-6に示す

表ホ-3-5 長期動物実験結果

駆動期間 日数	本申請品		類似医療用具	
	'02.5.17~8.16 91日	'02.7.24~12.25 154日	'01.5.16~8.15 91日	'01.8.15~12.5 112日
操作性	すべての動物実験において補助人工心臓装着手術時に類似医療用具、本申請品いずれを用いた場合も良好に駆動を開始することが可能であった。手術終了急性期においてもいずれの駆動装置を用いても良好に血液ポンプを駆動することが可能であった。			
生体への影響	腎臓を除きすべての臓器において病理学的異常所見は一切認めなかった。すべての実験動物において腎臓梗塞の所見を認めたが本所見は、いずれも血液流出管人工血管部に血栓の形成を認めたことから本人工血管使用に由来するもので従来型、新型いずれの駆動装置の使用とも直接的に関係するものではないと判断された。したがって、新型駆動装置の使用に関する病理学的所見から判断される生体への影響は本検討の範囲内においては従来型駆動装置と同等であると判断された。			
血液ポンプへの影響	類似医療用具、本申請品いずれを使用した実験においても未使用ポンプと比較して物理学的特性、化学的特性に関する検討のいずれにおいても経時的劣化の所見を認めたが、従来型駆動装置を使用した場合における血液ポンプの変化と新型駆動装置に使用した場合における変化には有意な差は認めず、同等の変化であった。			

表ホ-3-6 途中で中止した動物実験

駆動期間 日数	'02.3.20~5.16 60日	'02.4.11~7.1 81日
実験中止の理由	感染症の発生および抗生剤使用に起因すると診断された急性腎不全	感染症の発生および血液流出側管の屈曲にともなう血栓症の発生
生体への影響	上記実験中止理由に伴う血液生化学所見の異常の発生を認めたが、これを除くと駆動期間中に於いて生体の各種臓器機能を表す各種の血液生化学的所見においても異常所見を認めることはなかった。	
血液ポンプへの影響	未使用ポンプと比較して物理学的特性、化学的特性に関する検討のいずれにおいても経時的劣化の所見を認めたが、類似医療用具を使用した場合における血液ポンプの変化と比較して有意な差は認めず、同等の変化であった。	

考 察: 血液ポンプの使用期間1ヶ月であり、これを十分越える3ヶ月に渡る上記の長期動物実験の結果より、操作性、生体への影響、血液ポンプへの影響は既承認品と同等であると判断する。



## へ. 臨床試験の試験成績

添付資料 へ-1

### 総括

下記の理由により臨床試験の必要がないことから、臨床試験を行なわなかった。

- (1) 類似医療用具と使用目的や適用病態は同一であり、新たな機能を有すものではない。
- (2) 患者に接続される血液ポンプは既承認品で患者への安全性は担保されている。
- (3) 必要な性能を有しており、さらに既承認医療用具と性能に違いがないことも確認された。
- (4) 長期動物実験により、血液ポンプおよび生体への異常な影響がないことが確認された。
- (5) 安全性への設計配慮を行ったうえ、試験により十分な安全性および性能が確認された。

### 臨床試験を必要としない理由

- (1) 本申請品は、添付資料イ-2に記載したように、既承認医療用具と使用目的や適用病態は同一であり、既承認医療用具の適用される患者で心拍同期を必要としない場合にのみ使用されるもので、新たな機能を有すものではない。
- (2) 空気駆動型の補助人工心臓システムで患者に直接接続されるのは血液ポンプのみであり、本申請品とセットで使用される血液ポンプは既承認品目であり、その有効性および生物学的安全性は臨床試験等によりすでに実証されている。
- (3) 本申請品目は、添付資料ロ-2における駆動性能試験に記載したように必要な性能を有しており、また添付資料ホ-1-(3)項、ホ-2項に記載したように類似医療用具と比較して性能に著しい差異がないことも確認している。
- (4) 本申請品は添付資料ホ-3における長期動物実験に記載したように操作性、生体への影響および血液ポンプに対する影響のいずれについても既承認医療用具と同等であることを確認している。
- (5) 本申請品目は、「別紙1:形状、構造および寸法」の項における【安全装置】の項目に記載したごとく、安全性への設計配慮を行い、また、添付資料ニ-1.電気的安全性および添付資料ニ-2.機械的安全性に記載したように安全性を有すことを確認している。

以上より、

本申請品と東洋紡績(株)製血液ポンプ(承認番号:02B第0035号)からなる補助人工心臓システムは臨床的使用を安全に行いけると判断され、臨床試験の必要はないと考える。

(3)使用上の注意(案)及びその設定理由

使用上の注意(案)	設定根拠
<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本装置を設置する際には以下にご注意ください。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>① 水のかからない場所に設置してください。</li><li>② 温度によりまた、湿度、ほこり、塩分などを含んだ空気などにより悪影響の生ずる恐れのない場所に設置してください。</li><li>③ 傾斜、振動、衝撃(運搬時を含む)など安定状態に注意してください。</li><li>④ 化学薬品の保管場所やガスの発生する場所に設置しないでください。</li><li>⑤ 電源の周波数と電圧及び許容電流値に注意してください。</li></ul> <p>(2)本装置を使用する前に上記に加え以下にご注意ください。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>① 担当の医師、看護師、専門技士は、本装置の操作方法および血液ポンプの取扱方法等を十分に理解した上でご使用ください。</li><li>② 使用する電源について、周波数、電圧及び許容電流値(または消費電力)を確認してください。</li><li>③ 本装置が正常かつ安全に作動することを確認してください。</li><li>④ バッテリーの充電状態及びバッテリー駆動が正常に行われることを確認してください。</li></ul> <p>(3)本装置の使用中は上記に加え以下にご注意ください。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>① 本装置及び患者には常に注意を払ってください。駆動開始時や巡回時には、必ず本装置及び患者に異常がないことを確認してください。</li><li>② 本装置の異常警報もしくは患者に異常が発見された場合には、患者に安全な状態で本装置の作動を止めるなど適切な処置を速やかに行ってください。</li><li>③ 血液ポンプを拍動させない状態で放置しないでください。血栓形成の原因になります。</li><li>④ 本装置に患者が触れることのないように注意してください。</li><li>⑤ 本装置と血液ポンプをつなぐエアースホースが折れ曲がったり、潰れたりしないように注意してください。</li><li>⑥ 電源プラグはロック付きコンセントに接続するなどの外れ防止対策を行ってください。</li><li>⑦ 血液ポンプを拍動しながら移動する場合は、本装置に過度の振動・衝撃を加えないように注意してください。</li><li>⑧ バッテリーでの駆動可能時間は約60分間(工場出荷時)です。バッテリー残量に注意してご使用ください。</li><li>⑨ 不測の事態に備えて、本装置と同等機能・性能を有する別の装置およびハンドポンプをバックアップとして近くに準備してください。</li><li>⑩ 本装置を再起動するときは、OFFからONまでの間隔を5秒以上あけてください。[正常に再起動できないことがあります]</li></ul> <p>2. 相互作用</p> <ul style="list-style-type: none"><li>① 可燃性麻酔剤などが存在する引火性のある環境で使用しないでください。[防爆型の機器ではないため、引火または爆発を誘因する恐れがあります]</li><li>② 冬季など乾燥した環境下において発生する静電気の放電ノイズによって、内蔵するマイクロコンピューターが停止する可能性があります。患者が使用する寝具や衣類等および医療従事者の衣類には、帯電しにくい素材をご使用ください。</li><li>③ 高周波ノイズや電磁波ノイズの強い場所(例えばカテーテル検査室など)では動作が不安定になることも考えられるため、予め実際の使用環境で本装置に影響のないことを確認してください。</li><li>④ 強い磁気は誤動作や故障の原因となることがありますので、本装置に磁気を発生するものを近づけないでください。</li></ul>	<p>医用電気機器の添付文書に記載すべき注意事項について(薬発第495号)、および類似医療用具(イ-3-(3)に記載)の使用上の注意を参考に設定した。</p>

(安全性)

添付資料ニ-1 電気的安全試験の実測値

公的機関(財)日本品質保証機構 試験成績書

(安全性)

## 添付資料ニ-2 機械的安全性試験の実測値

試験実施場所	アイシン精機株式会社 医療ラボ
試験月日	平成13年11月11日
試験条件	温度 25℃
	湿度 46%

試験項目	試験方法	試験規格	試験結果
			供試品1S02
(1)応力試験	表面のあらゆる部分の625mm <sup>2</sup> の面積にわたって45Nの力を内側に向かって徐々に加える(JIS0601-1の21a項を準用)	目視で確認し目だった損傷、変形および危害は認められないこと(JIS0601-1の21a項を準用)	異常なし
(2)衝撃試験	JIS0601-1付属書Gに規定する衝撃試験器によって0.5J±0.05Jの衝撃を装置各表面に3回加える(JIS0601-1の21b項を準用)	目視で確認し目だった損傷、変形および危害は認められないこと(JIS0601-1の21b項を準用)	異常なし
(3)落下試験	装置をコンクリート床面から5cm持ち上げ自由落下させる(JIS0601-1の21.6a項を準用)	目視で確認し目だった損傷、変形および危害は認められないこと(JIS0601-1の21.6a項を準用)	異常なし
(4)転倒試験	正常な使用状態で傾けたときの転倒角度を測定する(JIS0601-1の24.1項を準用)	10° を越えること(JIS0601-1の24.1a項を準用)	15°

本資料は私が実施した試験結果に基づいて作成されたものに相違ありません。

試験実施者氏名 \_\_\_\_\_

## 添付資料ホ-1 性能を裏付ける試験の実測値

目的:補助人工心臓は患者の不全心が回復するまで、その不全心に代わり患者の血液循環を維持す  
 事を目的に使用されるので補助人工心臓駆動装置の最終的な性能は、拍出流量である。  
 本申請品の性能を(1)拍動数/拍出流量試験(2)収縮期比/拍出流量試験(3)類似医療用具との  
 拍出流量の比較試験を行うことで評価する

## (1)拍動数/拍出流量試験

試験方法:駆動装置を負荷装置に接続し、圧力設定を陽圧240mmHg/陰圧-80mmHgにして、  
 拍動数を変えて各拍動数ごとに収縮期間を調整して得られる最大拍出流量を測定する

## 測定結果

試験月日:平成14年3月12

試験条件:温度 24℃、湿度 30%

試験実施場所:アイシン精機㈱医療機器ラボ

単位: l / min

拍動数bpm	供試品番号			規格	試験結果
	1S02	1S04	1S07		
90	7.7	7.7	7.6	130bpm以下 で最大流量が 得られること	適合
100	8.0	8.3	8.3		
110	8.1	8.6	8.3		
120	8.3	8.5	8.4		
130	7.7	8.0	8.1		

## (2)収縮期比/拍出流量試験

試験方法:駆動装置を負荷装置に接続し、圧力設定を陽圧240mmHg/陰圧-80mmHg、拍動数を  
 100bpmにして、収縮期比を変化させたときの拍出流量を測定する

## 測定結果

試験月日:平成14年3月12

試験条件:温度 24℃、湿度 30%

試験実施場所:アイシン精機㈱医療機器ラボ

単位: l / min

収縮期 %	供試品番号			規格	試験結果
	1S02	1S04	1S07		
38	6.2	6.2	6.5	収縮期比の仕 様範囲の中心 付近で最大拍 出量を得られ ること	適合
40	7.0	7.3	7.3		
42	7.4	7.9	7.7		
44	8.0	8.3	8.0		
46	8.0	7.8	8.3		
48	7.5	7.4	7.7		
50	7.1	6.7	6.8		
52	6.3	5.9	6.2		

## (3)類似医療用具との拍出流量の比較試験

試験方法:駆動装置を負荷装置に接続し、圧力設定を陽圧240mmHg/陰圧-80mmHg、拍動数を80bpmにして、収縮期比を変化させたときの拍出流量を本申請品と類似医療用具で測定する

## 測定結果

試験月日:平成14年2月25～26日

試験条件:温度21～25℃、湿度28～30%

試験実施場所:アイシン精機㈱医療機器ラボ

単位: l / min

収縮期 %	供試品番号 1S02	類似医療用具 VCT30(A)	規格	試験結果
30	5.6	5.9	類似医療用具との性能に顕著な差異がないこと	適合
32	6.2	6.1		
34	6.5	6.2		
36	6.6	6.3		
38	6.7	6.5		
40	6.6	6.4		
42	6.6	6.4		
44	6.0	6.5		
46	5.9	6.5		
48	5.4	6.4		
50	5.3	6.4		
55	4.7	5.9		

本資料は私が実施した試験結果に基づいて作成されたものに相違ありません。

試験実施者氏名:

## 添付資料ホ-2 動物による類似医療用具との比較実験の実測値

実験日:平成12年11月15日～16日

実験場所:国立循環器病センター

実験方法:成山羊に装着された東洋紡製血液ポンプを東洋紡製駆動装置VCTで24時間駆動した後、本申請品目に切り換えてさらに24時間駆動し、その間の血行動態、血液所見、血液生化学所見に関するデータを経時的に測定し、比較する。

## 実験結果:

使用した駆動装置		類似医療用具 東洋紡製VCT装置						供試品(番号1S01)					
		0	3	6	9	12	24	27	30	33	36	48	
測定時間(開始からの経過時間)													
血行動態	心拍数 bpm	86	104	87	94	98	76	69	94	84	80	89	
	大動脈圧(平均) mmHg	94	84	82	98	91	92	95	87	102	91	98	
	血液ポンプ流量 l/min	2.5	2.2	2.1	2.1	2	2.1	2	2.1	1.9	2.4	2.1	
血液所見	ヘモグロビン g/dl	9.6	10.2	9.5	9.3	10.0	9.5	9.8	10	9.7	10.0	9.7	
	血清遊離ヘモグロビン mg/dl	0.0	0.3	0.0	0.0	2.8	0.0	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	白血球数 /mm <sup>3</sup>	8900	-	-	-	-	5500	-	-	-	-	8400	
血液生化学所見	総ビリルビン mg/dl	0.5	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-	0.5	
	ALT I.U./l	15	-	-	-	-	21	-	-	-	-	17	
	AST I.U./l	59	-	-	-	-	56	-	-	-	-	56	
	血中尿素窒素 mg/dl	17	-	-	-	-	18	-	-	-	-	17	
	クレアチニン mg/dl	1.6	-	-	-	-	1.5	-	-	-	-	1.5	

供試験品と類似医療用具とで、各測定項目に差異は認められなかった。

本資料は私が実施した試験結果に基づいて作成されたものに相違ありません。

試験実施者氏名: 国立循環器病センター 研究所 人工臓器部

添付資料ホ-3 長期動物実験報告書



アイシン精機株式会社製駆動装置モバート NCVC と  
東洋紡績株式会社製血液ポンプによる  
補助人工心臓の生体内評価に関する報告書

国立循環器病センター

研究所人工臓器部

## 1.はじめに

補助人工心臓とは心不全に陥った心臓のポンプ機能の一部を代行する機械的な血液ポンプシステムである。急性心筋梗塞や心筋症をはじめとする重症心不全の治療成績の向上のためには今日必要不可欠となっている。東洋紡績(株)製空気圧駆動式補助人工心臓は今日まで数多くの臨床例に対して適用されてきた実績を有するが、その治療成績の向上に伴い院内における人工心臓装着患者の生活の質の向上への要求が極めて高くなりつつあり、そのために現在まで使用されてきた従来型駆動装置の小型化、可搬性の向上が求められている。今回、このような要求を満たすべく、従来の駆動装置に比べて小型で可搬性に優れた駆動装置をアイシン精機(株)、東洋紡績(株)および国内の主な補助人工心臓使用施設とタイアップして開発した。

開発された駆動装置モバート NCVC(以下、新型駆動装置と記載)を用いて東洋紡績(株)製補助人工心臓血液ポンプ(以下、当該血液ポンプと記載)を駆動した場合の安全性の確認を目的として、臨床的使用状況を模擬した状況の慢性動物実験による生体内評価を行ったのでその結果を報告する。

## 2. 目的

本検討の目的は、新型駆動装置の当該血液ポンプに対する適用に関して、臨床的使用状況を模擬した状況における動物実験による生体内の評価を行うことによって臨床使用上の安全性に関して検討を行うこととする。

## 3. 方法

体重 55-65kg の成山羊 4 頭を ketamine hydrochloride (10mg/kg) と atropine sulfate(0.05mg/kg)で前処置、気管内装管を行い、Forane(0.1-3%)と酸素で維持した。左第5肋骨床で開胸し、血液流出側管の人工血管部を下行大動脈に装着した。次に血液流入側管を左心房または左心室心尖部に装着したカフを通して挿入し、それぞれを血液ポンプと接続した。引き続いて血行動態を記録し、採血用カテーテルを挿入した後に閉胸を行った。手術後は観察用のケージに移し管理を行った。補助人工心臓の駆動条件は、拍動数を毎分60拍に設定し、この条件下に最大の血液流量が確保できる条件に設定した。抗凝血剤は血液ポンプの装着時にヘパリン1mg/kgの投与を行った以外はその後一切使用しなかった。血液ポンプにはすべて当該血液ポンプを使用し、2個の血液ポンプにおいては東洋紡績(株)製の従来型駆動装置 VCT30(以下、従来型装置と記載)を使用、6個においては新型駆動装置を用いて駆動を行った。使用した成山羊は4頭で、1頭の山羊において以下のように血液ポンプ、駆動装置を交換することによって連続的に5個の血液ポンプを用いて評価を行った(表1に示すように、1個目の血液ポンプを使用した実験番号 Mobart1 は新型駆動装置にて、2個目の血液ポンプを使用した実験番号 VCT1、および3個目の血液ポンプを使用した実験番号 VCT2は従来型駆動装置にて、4個目の血液ポンプを使用した実験番号 Mobart2-1, Mobart2-2、および5個目の血液ポンプを使用した実験番号 Mobart3 は新型駆

動装置にて駆動した)。その他の3頭の成山羊においてはすべて人工心臓装着直後から同一の新型駆動装置と血液ポンプの組み合わせのまま実験終了まで駆動を行った(実験番号 Mobart4, Mobart5, Mobart6)。なお、使用した従来型駆動装置は1台で、これを実験番号 VCT1 および VCT2 に対して使用した。新型駆動装置は開発用モデル2台と製品化モデル3台で表1のように使用した。開発用モデルは駆動部分のみを有するが、製品化モデルはこれにモニター、安全機構など臨床使用上必要な駆動部分以外の機能も装填された駆動装置である。このうち実験番号 Mobart1, Mobart2-1 では開発用モデルを使用し、実験番号 Mobart2-2, Mobart3, Mobart4, Mobart5, Mobart6 では製品化モデルを使用した。

予定観察期間は3ヶ月とし、これに達した際に、可及的低侵襲下に犠死せしめ病理学的解剖によって全身所見の探査を行うと同時に血液ポンプの精査を行った。新型駆動装置を用いた1例のみは予定観察期間を5ヶ月とした。駆動装置に由来すると考えられる生体への異常所見の発生または血液ポンプへの損傷の発生が認められた際には実験を中止することとした。一方、感染症、血栓塞栓症の発生、その他の駆動装置に由来しない事態によって実験を継続することが困難、または動物愛護的観点から妥当ではないと判断された場合においても実験を中止することとした。

なお、評価した項目は以下のとおりとした。

- 1) 操作性に関する従来型駆動装置と新型駆動装置の相違点の有無: 操作性において従来型駆動装置と新型駆動装置の相違点の有無があるかどうかについて検討する。
- 2) 生体への影響に関する従来型駆動装置と新型駆動装置の相違点の有無: 溶血の増強の有無、血液生化学的所見、主要臓器への影響(肝臓、心臓、腎臓、肺臓、腸管、脳などの機能障害の有無)に関して検討する。
- 3) 血液ポンプへの影響: ポンプの物理学的、化学的特性の変化についての検討によって従来型駆動装置と新型駆動装置が与えるポンプの耐久性に関する相違点の有無について検討する。なお、ポンプの物理学的、化学的特性に関する検討は表3に記載する方法によって行った。未使用の血液ポンプ4個を同様の方法で解析を行い、この未使用血液ポンプ、従来型駆動装置を用いた血液ポンプ、新型駆動装置を用いた血液ポンプに関して検討を行った。また、この比較検討においては血液ポンプを駆動した駆動装置、使用期間に加えて血液脱血部位を考慮したうえで検討することとした。

## 4. 結果

### 概要

表1に実験結果の概要を示す。すべての動物実験において補助人工心臓装着手術時に従来型駆動装置、新型駆動装置いずれを用いた場合も良好に駆動を開始することが可能であった。血液ポンプを交換した場合においても数分間の駆動停止のみで特に問題なく血液ポンプの交換を安全に施行しえた。手術終了急性期においてもいずれの駆動装置を用いても良好に血液ポンプを駆動することが可能であった。

全例において、駆動装置に由来すると考えられる生体または血液ポンプへの損傷の発生はなく実験を施行しえた。実験番号 Mobart3 は抗生剤使用に起因すると診断された急性腎不全、実験番号 Mobart4 は血液流出側管の屈曲にともなう血栓症の発生によって予定期間達成以前のそれぞれ駆動時間 60 日、81 日にて実験を中止したが、この他の例においてはいずれも予定観察期間である約 3 ヶ月または約 5 ヶ月経過の後の予定期間終了の後に(駆動時間 91 日,92 日,105 日,154 日)実験を終了しえた。従来型駆動装置を用いた実験番号 VCT1、VCT2 においてはそれぞれ 91 日、112 日の駆動を行ったが特に駆動に関する問題の発生を認めることなく安全に駆動の継続が可能であった。

開発用モデルを用いた実験番号 Mobart1 においては 92 日間に渡って特に駆動に関する問題の発生を認めることなく安全に駆動の継続が可能であった。開発用モデルを用いた実験番号 Mobart2-1 においては 63 日目に駆動を一時停止させた後再駆動を試みるも復旧せず、このため製品化モデルに変更しその後 42 日間(実験番号 Mobart2-2)問題なく駆動した。製品化モデルを用いたこのほかの 4 例、実験番号 Mobart3, Mobart4, Mobart5, Mobart6 においてはそれぞれ 60 日、81 日、91 日、154 日とおよそ 2 か月から 5 か月間に渡って駆動装置に問題点の発生を認めることなく安定した駆動を行うことが可能であった。開発用モデルにおいて発生した駆動の異常の発生に関しては別の検討によって問題点の解決がはかられて問題解決後に施行した 3 台の製品化モデルを用いた 5 件の動物実験の駆動(延べ駆動時間 428 日間)において一切の問題点を認めなかったことから、適正に問題点の解決がなされていると判断された。

#### 1) 操作性に関する従来型駆動装置と新型駆動装置の相違点の有無

新型駆動装置は安定かつ良好な補助人工心臓の駆動を行うことが可能であり、操作性においても従来型駆動装置と同等に駆動運転できるほか、駆動状態を常にモニターすることが可能で、さらに製品化モデルにおいては従来では不可能であった血液流量の連続的なモニタリングも可能であったことから高い信頼性をもって駆動することが可能であった。

#### 2) 生体への影響

表2に定期的に測定した動物の血液所見および血液生化学所見に関するデータを示す。血液ポンプを新型駆動装置を用いて駆動した際においても、溶血の程度は従来型駆動装置と同等以下で極めて軽微であった。新型駆動装置を用いた実験番号 Mobart3 は感染症の発生および抗生剤使用に起因すると診断された急性腎不全、実験番号 Mobart4 は感染症の発生および血液流出側管の屈曲にともなう血栓症の発生によって予定期間達成以前のそれぞれ駆動時間 60 日、81 日にて実験を中止したが、これら 2 例においてはこれらに伴う血液生化学所見の異常の発生を認めたが、これを除くと生体の各種臓器機能を表す各種の血液生化学的所見においても異常所見を認めることはなかった。実験途中で全身状態、血液生化学所見に異常を認め実験を中止した例において、その原因は上述のとおりで、駆動装置に起因するものではなかったことから新型駆動装置の使用に関する全身状態、血液生化学所見から判断される生体への影響はなく、本検討の範囲内においては従来型駆動装置と同等に使用しうるものであると判断された。