

厚生労働大臣 舩 添 要 一 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 御中

植込み型補助人工心臓 LVAS-C01 (EVAHEART) についての

調査委員会設置等に関する要望書

2009年3月10日

薬害オンブズパーソン会議
代表 鈴木利廣

〒160-0022

東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4F

TEL.03-3350-0607 FAX.03-5363-7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

URL <http://www.yakugai.gr.jp>

要望の趣旨

植込み型補助人工心臓 LVAS-C01(EVAHEART)について、以下のとおり要望する。

- 1 その開発と治験の各担当者や担当機関相互の利益相反関係を調査した上で、治験が適正に実施されているか否か、及びその結果の客観性・正確性につき厚生労働省内に調査委員会を設置して調査すること。
- 2 機器自体の安全性、とりわけ医療事故の疑いのある東京女子医科大学と国立循環器病センターの各1例を含めた有害事象5例の死亡例について調査すること。
- 3 上記1、2の調査結果を公表するとともに、厚生労働省において公開検討を行い、承認審査に反映させること。

要望の理由

1 はじめに

重症心不全症の患者は心臓移植の適応となるが、ドナー不足のため移植実施まで長期間を要することが多く、その間、心臓の動きを助ける補助人工心臓が使用されることがある。

植込み型補助人工心臓 LVAS-C01 (EVAHEART、以下「エヴァハート」という) は、東京女子医科大学(以下「東京女子医大」という)心臓血管外科山崎健

二准教授（以下「山崎准教授」という）が考案し、同大学、早稲田大学、東京大学、(株)サンメディカル技術研究所（以下「サンメディカル」という）とで協同開発されたものである（資料1、2）。

エヴァハートは、2005年5月から2008年4月までの間に18症例に対する臨床試験（うち15例が治験）が実施された。なお、現在サンメディカルが製造販売承認申請をなし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という）において審査中のようである。

しかし、これらの臨床試験には以下の問題点が存するため、御庁にて調査のうえ、その結果を公表するとともに、調査結果につき公開で検討を行い、承認審査に反映していただくよう要望する。

2 有害事象（高頻度の死亡）の調査

臨床試験実施総数18例のうち5例が死亡（有害事象）に至っていることからすると、機器自体の安全性に問題がある可能性がある。

報道では、「エヴァハート装着後に心臓移植を行った患者が三名おり、胸を開いてみたら横隔膜に穴が開いていた。体内に埋め込む機器は、周辺臓器に優しくなければならぬ。しかし、エヴァハートには構造的に臓器を傷つける恐れがあった。また、その異変はCT等では発見できず、検査方法が確立していないという問題もある。」との指摘もある（資料3の ）。

また、国立循環器病センターの1例（資料2 p54表1のcase9と推測される）及び東京女子医大の1例（資料2 p54表1のcase11と推測される）の計2例については、近時の報道によれば医療事故の疑いもある。また、後者については治験計画書に違反した治験であるとの指摘もある。（資料3、4）

3 本件臨床試験と利益相反

（1）臨床試験の実施

エヴァハートの臨床試験は、2005年5月に東京女子医大で開始された。その後、試験施設は拡大し、国立循環器病センター、埼玉医科大学（以下「埼玉医大」という）、大阪大学及び東京大学（以下「東大」という）でも実施され、2008年4月までの3年間で合計18例実施された。その内訳は次のとおりである（資料2 p54表1）。

東京女子医科大学	8例（2名死亡）
埼玉医科大学	4例（1名死亡）
東京大学	1例
国立循環器病センター	3例（2名死亡）
大阪大学	2例

合計18例（5名死亡）

と の死亡症例数には、資料2 p54表1の集計時点（2008年4月2日）以降に死亡した者それぞれ1名を含む。

(2) 開発者・治験依頼者と治験実施医療機関との関係

サンメディカルと山崎准教授、東京女子医大の関係

エヴァハートを開発製造するサンメディカルは、山崎准教授が考案した補助人工心臓の実用化を目的に1991年に設立された会社で、代表者は山崎准教授の血族である。

山崎准教授の所属する東京女子医大では、臨床試験18例のうち8例(44%)も実施されている。そして、治験実施計画書では、山崎准教授の治験への参画について、判定・評価にバイアスが生じる可能性があることを指摘しながらも、治験分担医師としての関与を否定していない(資料5 2.2.2の3) p7)。

サンメディカルには、エヴァハートの開発に関して、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構()からの融資(1999年から2003年)もなされている(資料6)。なお、同社は、科学技術振興事業団(現独立行政法人科学技術振興機構)から1997年に開発委託(6年間で10億円)されたが(資料1)その後には解約されている。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づき、2004年4月、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター、及び財団法人医療機器センターの一部の業務を統合して、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が設立された。

東京女子医大と埼玉医大の関係

被験者の選択基準の1つとして、心臓移植の適応があると判定された患者であることが挙げられている。被験者がエヴァハートを装着中に心臓移植手術を受けることとなった場合には、エヴァハートから離脱して移植手術が実施されることになる。ところが、東京女子医大病院は、臨床試験が開始された2005年当時、心臓移植自粛中であったことから、埼玉医大病院を協力医療機関として定め、被験者が心臓移植手術を受ける場合は、同院で行われることになっていた(なお、東京女子医大病院は、2008年2月7日に自粛解除となっている)。

埼玉医大と東大の関係

埼玉医大で治験が始まった2006年ころ、心臓血管外科には許俊鋭教授と高本眞一客員教授が所属していた。また、当時から、高本教授は東大心臓外科の教授も務めていた。(資料7)

なお、両教授は大学の先輩後輩の関係にあり、高本教授が1973年、許教授が1974年にそれぞれ東大医学部を卒業している。

サンメディカルと東大の関係

許教授は、2008年5月に東大大学院医学系研究科「重症心不全治療開発」の寄付講座特任教授として迎えられた。サンメディカルは、2008年4月からこの講座に寄付を行っている。(資料8、9)

協同開発者

サンメディカル、東京女子医大、東大は協同開発者である(資料1、2)。

(3) 利益相反問題

近年我が国においても、研究者の利益相反問題が研究の公正を害する懸念があることが重要視されている。

世界医師会総会による医学研究の倫理原則であるヘルシンキ宣言(2004年東京総会修正)によれば、被験予定者に対し、研究の資金源、起こりうる利害の衝突、研究者の関連組織との関わりについて十分に説明されなければならないとされている(第22項、2008年ソウル総会修正第24項)。

今日、人間を対象とする医学研究において、ヘルシンキ宣言を遵守することは当然のこととされており、本臨床試験の治験実施計画書もこれを遵守する旨定めている(資料5 2.3 p8)。

本臨床試験については、開発者であり治験依頼者であるサンメディカルと治験実施機関である東京女子医大、東大との間には利益相反関係があり、埼玉医大との間にも利益相反関係が疑われる。このような医療機関で18例中13例(72%)もの臨床試験が行われ、うち3例に死亡という有害事象が生じている。

利益相反の存在を前提にすると、有害事象の評価にバイアスがかかっている可能性もあり、利益相反関係について被験者への説明がなされていない場合は倫理原則違反でもある。

以上のとおり、本治験結果の評価にあたって、開発と治験の各担当者や担当機関相互の利益相反関係を調査することは必須であるが、PMDAは独立行政法人化以前に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構からエヴァハートの開発に対して融資を行っており、適切に調査をなしうるか疑問が存することから、御庁に調査委員会を設置して調査を行い、結果を公表のうえ、公開で検討を行い、その結果を審査に反映していただくよう要望する次第である。

以上

(資料)

- 1 株式会社サンメディカル技術研究所ホームページ資料
- 2 山崎健二「本邦発の次世代型補助人工心臓 EVAHEART」循環制御第29巻第1号(2008年)p50~55
- 3 週刊文春
2008.12.25号、2009.1.22号、2009.1.29号
- 4 毎日新聞社ホームページ記事(2009年2月16日)
- 5 治験実施計画書
- 6 独立行政法人医薬品医療機器総合機構平成16事業年度業務報告
- 7 医育機関名簿2006-07
- 8 東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座ホームページ資料
- 9 東京大学寄付講座・寄付研究部門設置調(部局別)