表 4. 米国ブリッジ試験中に発生した装置不具合（全 115 件）の内訳の概略

| 装置不具合 | 不具合発生数 (発生率) | 詳細な内訳 |
|---|---|---|
| LVAS 関連 | 35 件（30%） | ポンプ 12 件（34%） |
| | | （電気的誤作動 9 件、流入弁 2 件、流出側グラフト 1 件） |
| | | Y コネクタ 1 件（3%） |
| | | ハンドポンプ 2 件（6%） |
| | | バッテリークリップ 2 件（6%） |
| | | システムコントローラ 17 件（49%） |
| | | ディスプレイモジュール 1 件（3%） |
| 意図的な操作 | 35 件（30%） | |
| 誤操作 | 30 件（26%） | |
| 不明 | 15 件（13%） | |

総合機構は手術関連及び装置関連不具合による死亡例の詳細を分析し、本品使用時の安全性確保に対する対策を構築することの重要性について申請者に見解を求めたところ、以下のように回答した。

当該試験での死亡 21 例（IP LVAS での試験では 116 例中 45 例）の内訳は、原疾患の重篤性や進行により死亡したと考えられる症例が 9 例、手術関連 8 例（装着時の空気塞栓の疑い 2 例、出血 6 例）、装置関連不具合によるもの 4 例であった（表 5）。装置関連不具合による死亡 3 例はポンプ接続部に関するものであり、1 例はコントローラの経皮ドライブラインからの脱落であった。装置関連不具合による死亡はいずれも VE LVAS から本品の改良の過程で改善されており、本品におけるリスクは減少していると考えている。また手術関連不具合については、本品を使用する医師に対するトレーニングにおいて注意喚起することにより対応可能であると考える。

総合機構は第 II 相試験が院外で使用する場合の装置の評価を主眼とし、平均ポンプ係数に加え、院外で治療を受けている患者と院内で治療を受けている患者との比較を行う目的で行われていたことを踏まえ、第 II 相試験の目的を達成したと判断した理由を確認したところ、申請者は以下のように回答した。

第Ⅱ相試験では当初の予定を変更し、IP LVAS 群をヒストリカルコントロールとした比較評価を実施したところ、VE LVAS 群において良好な成績を得ている。また、第 I 相試験を継続した患者（9 例）の術後 15 日以降の平均ポンプ係数は 3.15 L/min/$m^2$ であり、院外患者のそれと同等であったことから、第 II 相試験内での院外患者と院内患者との比較には至らなかったが、第 I 相試験を継続した患者のデータを用いることで、院外の患者と院内の患者に対する本品の有効性に関する比較を行えたものと考える。以上より、第 II 相試験の目的を達成したと判断した。

総合機構は申請者の見解を妥当と判断し、当該 II 相試験をもって、海外における院外使用の有用性が評価可能なものとして了承した。

表 5. 米国ブリッジ試験における死亡例一覧

| 主な死因 | 例数 | 術後（日） | 特記事項* |
|---|---|---|---|
| 脳出血 | 7 | 2、2、5、10、46、50、100 | ポンプ接続不良：1 例 |
| その他の出血 | 6 | 3、3、6、10、41、66 | ポンプ接続不良：2 例、空気塞栓：1 例 |
| 低酸素症 | 2 | 3、5 | 空気塞栓：1 例 |
| 敗血症 | 2 | 15、25 | |
| その他（右心不全、多臓器不全等） | 4 | 2、20、31、88 | コントローラの経皮ドライブラインからの脱落：1 例 |

*装置関連及び手術手技関連不具合について示す

**【REMATCH 試験】**

米国 REMATCH 試験は、至適な内科的治療を受けており心臓移植適応でない（65 歳以上、糖尿病、慢性腎不全、重症合併症）末期慢性重症心不全患者を対象に VE LVAS による総死亡率を内科的治療と比較することを主目的として、米国 21 施設で多施設共同無作為非盲検比較試験として実施された。対象が日本での適用患者と異なるが、心臓移植までの待機期間が米国に比べて長期となる本邦の移植事情に鑑み、長期成績の評価として当該臨床試験成績が提出された。主要評価項目は生存率で、エンドポイントは両群合わせて 92 名の死亡例に達するまでとされた。968 例がスクリーニングを受け、128 例が無作為化により 67 例が LVAS 群に 61 例が内科治療群に割り付けられた。92 例の死亡が確認された時点での Kaplan-Meier 分析により、推定される 1 年生存率（±標準誤差）は LVAS 群 50.8±6.7%、内科治療群 24.4±5.9%、2 年生存率は LVAS 群 24.2±8.1%、内科治療群 8.0±4.1%で、LVAS 群の死亡率が有意（p=0.003）に低下することが示された。LVAS 群における生存日数の中央値は 408 日、内科治療群は 150 日であった（図 3）。

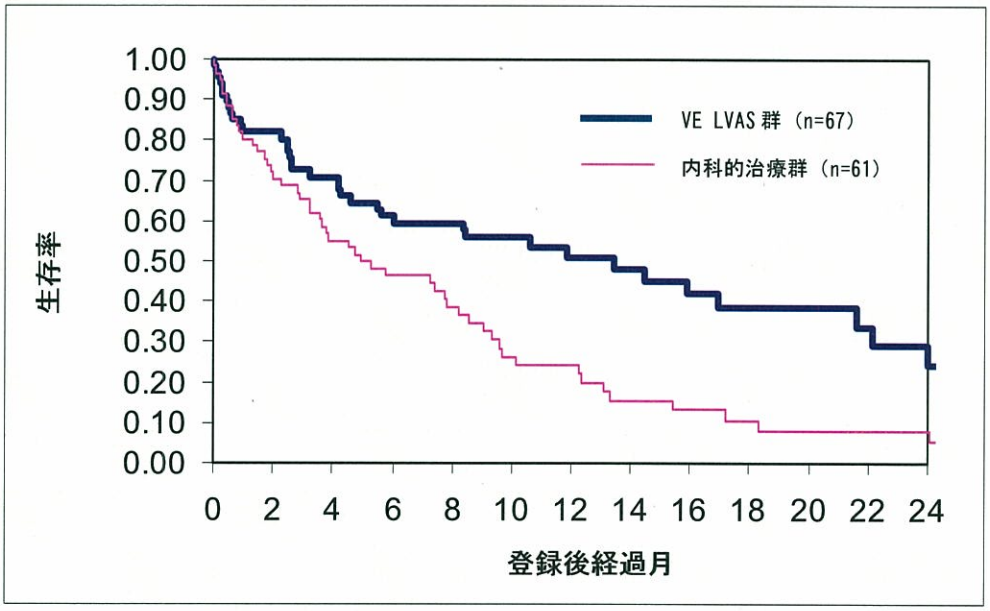


図 3. Kaplan–Meier 法による死亡者が 92 名に達した後の LVAS 装着患者あるいは内科的治療を受けた患者の生存の見込み。Logrank 分析：P=0.003

安全性評価結果については、重篤な有害事象がLVAS群で発生する割合は内科治療群の2.74倍であったが、これらの生存率、心機能、QOLへの影響は認められなかった。LVAS 群に有意に高い頻度で発症した有害事象は、神経学的なイベント（LVAS 群：0.12/100 患者・日、内科治療群：0.03/100 患者・日）（Fisher 直接確率法（両側検定）：p=0.0145）と出血（LVAS群：0.16 /100 患者・日、内科治療群：0.02 /100 患者・日）（Fisher 直接確率法（両側検定）：p<0.0001）であった。LVAS群で発生した有害事象の大半は植込み手術から30日以内に発生した外科的介入（植え込み時及び再手術時）によるものであった。LVAS群では散発的に再手術を施行したため、出血が継続的に認められた。また、LVAS 群が内科治療群に比べて長期間生存したこともあり、LVAS 群で多くの有害事象が観察された可能性もある。出血を除いて、周術期以降は内科的治療を受けた患者におけるそれと同等であった（表6）。

表6. 重篤な有害事象の発生率/100 患者・日

| 有害事象 | 有害事象/100 患者・日 | | リスク比 (95%信頼限界) | P* |
|---|---|---|---|---|
| | LVAS 群(n=67) | OMM 群(n=61) | | |
| 全フォローアップ期間（日数） | 18411 | 11841 | | |
| 全ての重篤な有害事象 | 1.66 | 0.73 | 2.29 (1.80～2.91) | < 0.0001 |
| 神経障害 | 0.12 | 0.03 | 3.54 (1.22～10.27) | 0.0145 |
| 出血 | 0.16 | 0.02 | 9.65 (2.31～40.38) | <0.0001 |
| 局所感染 | 0.12 | 0.07 | 1.85 (0.83～4.14) | 0.1437 |
| 敗血症 | 0.14 | 0.08 | 1.61 (0.77～3.35) | 0.2281 |
| 血栓塞栓症 | 0.04 | 0.02 | 2.25 (0.47～10.84) | 0.4971 |
| 除細動を要する心停止 | 0.03 | 0.05 | 0.54 (0.15～1.76) | 0.3586 |
| 電気的除細動を必要とした持続性心室不整脈 | 0.06 | 0.10 | 0.59 (0.26～1.33) | 0.2068 |
| 薬剤療法あるいは電気的除細動を必要とした持続性上室性不整脈 | 0.03 | 0.03 | 1.29 (0.32～5.14) | 1.0000 |
| 失神 | 0.01 | 0.00 | ---- | 0.5236 |
| 周術期心筋梗塞 | 0.00 | 0.00 | ---- | ---- |
| 非周術期における心筋梗塞 | 0.01 | 0.00 | ---- | 1.0000 |
| 腎不全 | 0.05 | 0.04 | 1.29 (0.44～3.76) | 0.7938 |
| 慢性腎機能障害 | 0.00 | 0.00 | ---- | ---- |
| 肝不全 | 0.01 | 0.00 | ---- | 1.0000 |
| 精神的発作 | 0.02 | 0.01 | 1.93 (0.20～18.55) | 1.0000 |
| その他重篤な有害事象 | 0.40 | 0.28 | 1.42 (0.94～2.15) | 0.1102 |

| LVAS 関連の有害事象 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LVAS 関連右心不全 | 0.05 | | | |
| 周術期における出血 | 0.13 | | | |
| 経皮ドライブライン・ポケット感染 | 0.11 | | | |
| ポンプハウジング・流入側・流出側コンデュイット感染 | 0.06 | | | |
| 装置血栓 | 0.02 | | | |
| 確認済み装置誤作動（20 件、表 18 参照） | 0.10 | | | |
| LVAS システム故障 | 0.01 | | | |

*：Fisher 直接確率法（両側検定）

**【国内試験】**

国内試験は、従来の治療法では救命ないし延命が期待できない重症心不全患者（①拡張型心筋症及び拡張相の肥大型心筋症、②虚血性心筋疾患、③その他（日本循環器学会及び日本小児循環器学会の心臓移植適応及び日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患））を対象に本システムを使用した際の安全性及び有効性を検討するために、オープン試験として以下のように実施された。

・第一相試験

第一相試験は VE LVAS を院内で使用した場合の安全性及び有効性の評価を目的として実施された。被験者は原則として日本臓器移植ネットワークの心臓移植待機リストに登録され、高度心不全状態が持続し、かつ NYHA 分類クラス IV で体表面積が 1.5$m^2$ 以上等の選択基準を満たした症例とされ、基準を満たした 6 例に植え込まれた。評価項目を被験者の身体状態（平均ポンプ係数、循環維持機能、肝機能、腎機能、右心機能、呼吸機能、強心剤投与、NYHA 分類）として、観察期間（6 ヶ月以上）中における平均ポンプ係数が 2.0 L/min/$m^2$ 以上、強心剤の軽減、及び他の項目に関しては憎悪しないことが評価基準に設定された。なお、1 例は植え込み後も右心補助装置として使用された経皮的心肺補助装置から離脱不可能であったため、治験実施計画書での取り決めに則り、植込み 12 日後に脱落症例（当該症例については術後 25 日に死亡）として扱われた。評価対象となった 5 例はいずれも男性で、全例が拡張型心筋症であった。全例が強心剤に依存しており、2 例は補助循環装置（IABP）による補助を受けていた。

第一相試験の補助期間は 393 日、325 日、362 日、257 日、249 日で、5 例の平均は 317.2 日であった。脱落例を除く 5 例で有効性が評価され、4 例が全ての項目（平均ポンプ係数、循環維持機能、肝機能、腎機能、右心機能、呼吸機能、強心剤投与、NYHA 分類）に対して治験実施計画書に定められていた基準を満たし、残る 1 例に関しては、ポンプ係数の全期間の平均が 2.0 L/min/$m^2$ 以上という基準を満たさなかったが、植込み手術後 2 ヶ月以降のポンプ係数は基準以上を保っていた。ポンプ係数が低値であった理由としては、術後の循環血液量低下によるポンプ係数低下と考えられ、治験機器のポンプ機能自体は有効に動作していた。

有害事象は5例121件に発生し、軽度63件、中等度58件で、重度の有害事象は認めなかった（表7）。死亡は脱落症例として取り扱われた1例に発生した。当該症例は右心機能が戻らなかったため、右心補助を開始したが、その後、腎不全、肝障害の悪化により多臓器不全で死亡した。重篤な有害事象としては、1例で流入弁の誤作動に起因する左室拡大が認められ、症状改善のための弁置換術が施行された。流入弁の誤作動は、血液ポンプ内圧の急激な上昇などが原因で発生するものと考えられたため、植え込まれている人工血管部分が折れ曲がるような血液ポンプに負担のかかる動きを避けるようにする対策について治験実施施設へ連絡が行われ、以後、同様の事態は発生しなかった。これを含め装置誤作動は5例で合計13件発生したが、いずれも部品交換等により対処可能であった。また、血液ポンプ誤作動の前兆である摩耗粉や異音が認められており、引き続き注意が必要とされた。

表7. 第一相試験における有害事象と装置誤作動

| 事象名 | | 例数 | 件数 |
|---|---|---|---|
| 一般的全身障害（発熱、頭痛、倦怠感、痛み、アナフィラキシーショックなど） | | 15 | 22 |
| 肝機能障害、高ビリルビン血症 | | 2 | 3 |
| 関節痛 | | 1 | 1 |
| 血管(心臓外)障害（術後出血など） | | 8 | 10 |
| 呼吸器系障害（咳嗽など） | | 4 | 4 |
| 消化管障害（腹痛、吐き気など） | | 14 | 18 |
| 心・血管障害(一般：右心不全、心拡大など) | | 5 | 5 |
| 心タンポナーデ | | 1 | 3 |
| 心拍数・心リズム障害 | | 5 | 8 |
| 間代性痙攣 | | 1 | 1 |
| 感染症 | | 4 | 7 |
| 皮膚・皮膚付属器障害（皮疹など） | | 8 | 10 |
| 装置誤作動 | システムコントローラ誤作動 | 3 | 4 |
| | バッテリ誤作動 | 2 | 3 |
| | Yコネクタ誤作動 | 1 | 2 |
| | 流入弁誤作動 | 1 | 2 |
| | PBUケーブル誤作動 | 1 | 1 |
| | システムモニター誤作動 | 1 | 1 |
| 装置誤作動の前兆 | ポンプ異音 | 1 | 2 |
| | 摩耗粉 | 1 | 1 |

・第二相試験

第二相試験は院外も含めた使用における VE LVAS の安全性及び有効性の評価を目的として実施され、第一相試験を終了した 5 例が参加した。観察期間は第二相被験者登録から 6 ヶ月、第一相試験と同様、被験者の身体状態（平均ポンプ係数、循環維持機能、肝機能、腎機能、右心機能、呼吸機能、強心剤投与、NYHA 分類）が評価項目とされ、観察期間中における平均ポンプ係数が 2.0 L/min/$m^2$ 以上、強心剤の軽減、及び他の項目に関しては憎悪しないことが評価基準とされた。第二相試験の観察期間中、死亡例は治験中止となった 1 例であった。当該症例は 2 度の脳出血、脳梗塞の原因と考えられた菌の感染巣を取り除くためにポンプを摘出したが、肺うっ血の進行、感染兆候の悪化、脳梗塞巣の拡大により死亡した。2 例に血液ポンプ誤作動が生じたが、共に電気駆動から空気駆動へ切り替えられ、VE LVAS による補助を継続した。

第一相試験も合わせた補助期間に関しては、空気駆動に切り替わった症例も含め、5 例の平均が 478 日（575 日、390 日、550 日、445 日、430 日）であった。なお、外出が可能となった被験者は 5 例中 2 例であった（うち退院 1 名）。また 5 例中 4 例が全ての評価項目（平均ポンプ係数、強心剤投与の軽減、NYHA 分類等）に対して有効性を示した。観察期間中に 2 例が空気駆動へ切り替えられ、そのうち 1 症例で NYHA 分類が憎悪したが、その症状は軽度であり、VE LVAS は末期重症心不全患者に対する補助循環装置として十分な機能を果たしていたものと判断された。外出等が可能となった症例は 2 例のみであったが、ともに問題を認めることなく外出・外泊を実施することができた。有害事象は 5 例全てに発生し、合計 64 件であった。軽度のものが 24 件、中等度のものが 36 件、重度のものが 4 件であった。重度と判定された有害事象 4 件は、ベアリング摩耗が原因と考えられる血液ポンプ誤作動が 2 件（ともに空気駆動に切り替えられたが、両症例において空気駆動装置の一部である SVL の破損が生じ、1 例では脳梗塞を発症）、感染症状の憎悪（症状改善のため血液ポンプ摘出）が 1 件、左室自由壁の心筋菲薄状態が 1 件であった（表 8）。

表 8. 第二相試験における有害事象と装置誤作動

| 事象名 | | 例数 | 件数 |
|---|---|---|---|
| 一般的全身障害（発熱、頭痛、倦怠感など） | | 6 | 8 |
| 血管(心臓外)障害 | | 5 | 5 |
| 消化管障害（嘔吐、吐き気など） | | 6 | 6 |
| 心・血管障害（一般：低血圧、心奇形など） | | 3 | 5 |
| 心拍数・心リズム障害 | | 4 | 4 |
| 感染症 | | 1 | 2 |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | | 4 | 5 |
| 装置誤作動 | SVL 誤作動 | 2 | 5 |
| | Y コネクタ誤作動 | 2 | 3 |
| | システムコントローラ誤 | 2 | 2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 作動 | | |
| | ポンプ誤作動 | 2 | 2 |
| | PBU 誤作動 | 1 | 1 |
| 装置誤作動の前兆 | ポンプ異音 | 3 | 4 |

・継続治験

継続治験は VE LVAS の安全性及び有効性の更なる情報収集を目的として実施され、第二相試験を終了した 4 例が参加した。4 例中 2 例は継続治験の観察期間中（植え込み後 513 日、653 日）に死亡した。1 例は海外で心臓移植を受け、治験を中止した（植え込み後 648 日）。また 1 例は国内で心臓移植に移行し、治験を中止した（植込み後 1056 日）。

継続治験の観察期間中、第二相試験終了時に空気駆動により補助されていた 1 例において流入弁逆流が生じ、血液ポンプ交換が行われた（以後は電気駆動を再開）。また、1 例に血液ポンプ誤作動が生じ、電気駆動から SVL を用いた空気駆動へ切り替えられた。有害事象は 4 例全例で認められたが、本治験で新たに有害事象を認めたのは 3 例であり、いずれの症例にも重篤な有害事象が生じた。1 例は血液ポンプ流入側の弁に逆流が認められたために血液ポンプ交換が行われた例で、その後、流出弁コンデュイットと流出側グラフトの接続部が外れたことによるものと考えられる腹腔内出血が原因で死亡した。残る 2 例は、第二相試験で認められたものと同じ血液ポンプ誤作動が生じた例と SVL の不具合を生じた例であった。そのうち SVL の不具合が生じた症例はその後、循環不良が原因とみられる脳梗塞を発症し、感染から敗血症、脳出血により死亡した。

表 9. 国内治験における死亡例一覧

| 術後 | 概要 |
|---|---|
| 第 I 相試験<br>25 日 | 植え込み手術終了後、右心機能が戻らなかったため、右心補助を開始。腎不全、肝障害の悪化により多臓器不全で死亡。 |
| 第 II 相試験<br>390 日 | 第二相試験の同意取得。2 度の脳出血、脳梗塞の原因と考えられた菌の感染巣を取り除くために、ポンプを摘出。流出側グラフト内に真菌感染巣（Candida）を確認。術後肺うっ血の進行、感染兆候の悪化、脳梗塞巣の拡大により死亡。 |
| 継続治験<br>653 日 | 継続治験中、ポンプポケット感染を疑い手術施行。ポケット内容物の培養より真菌（Candida）を検出。右側腹部痛、血圧低下、LVAS 流量の低下（5.4 L/min から 3.5 L/min へ）し、出血により死亡。 |
| 継続治験<br>513 日 | SVL に不具合が発生し、循環不良が原因となり脳梗塞を発症。感染症、脳出血により死亡。 |

総合機構は、国内外3つの臨床試験の結果を踏まえ、以下の点について申請者の見解を求めた。

1．VE LVASによる評価で本品の臨床上の有効性及び安全性が担保できるとすることの妥当性について
2．本邦では未承認のIP LVASとの同等性を検証する目的にて行われた米国ブリッジ試験の結果から本品の本邦における有効性及び安全性を担保できるとする妥当性について
3．海外臨床試験の国内外挿可能性と本品の長期使用における有効性及び安全性について
4．臨床試験において認められた本品の誤作動の原因と対策について
5．本品に関連すると思われる感染症と血栓症のリスク低減措置について
6．国内臨床試験において認めた左室壁の菲薄化について
7．在宅治療への円滑な移行について

申請者は、以下のように回答した。

1．本品はVE LVASの臨床使用で観察された装置の不具合、操作上の問題点等の情報を基に改良が施された。当該改良により、装置関連の不具合は減少し、感染症の発生率の軽減にも寄与するものと考えられる。これらはポンプ性能の改良を意図したものではなく、非臨床試験において確認されたように、本品のポンプ流量特性はVE LVASと同等であり、有効性に関しては、本品はVE LVASと同等であると考えられる。従って、VE LVASによる評価で本品の臨床的な有効性及び安全性評価は可能であると考える。
2．IP LVASとの同等性が検証されたということは、本品が米国における既存の植込み型補助人工心臓と同等の有効性及び安全性を有しているものと考えられる。しかしながら、IP LVASは日本においては未承認であることから、米国ブリッジ試験のVE LVAS群の結果と日本における既承認の植込み型補助人工心臓ノバコアとの比較を行った。

・安全性に関して

ノバコアとVE LVASの臨床試験では、有害事象の定義が異なるため、そのまま比較をすることは困難であり、統計学的検証は不可能だが、血栓症はノバコアに多く出現し、感染及び再手術はVE LVASに多く出現している（表10）。

表10. 装置使用に伴って発生した装置関連の有害事象の比較（ノバコア、VE LVAS）

| ノバコア(n=156) | | | VE LVAS(n=86) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 事象名 | 人数 | 割合(%) | 事象名 | 人数 | 割合(%) |
| 出血 | 10 | 6.41 | 出血 | 8 | 9.30 |
| 血液ポンプの不良 | 1 | 0.64 | 装置故障 | 0 | 0.00 |
| 制御システムの機械的不良 | 0 | 0.00 | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 心タンポナーデ | 1 | 0.64 | | | |
| 心血管機能障害 | 4 | 2.56 | | | |
| 中枢神経系塞栓 | 23 | 14.74 | 血栓症 | 5 | 5.81 |
| 非中枢神経系塞栓 | 1 | 0.64 | | | |
| 溶血 | 0 | 0.00 | 溶血 | 0 | 0.00 |
| 肝機能障害 | 0 | 0.00 | 肝不全 | 0 | 0.00 |
| 感染 | 18 | 11.54 | 感染症 | 28 | 32.56 |
| 神経障害 | 5 | 3.21 | 神経障害 | 7 | 8.14 |
| 腎機能不全 | 0 | 0.00 | 腎不全 | 0 | 0.00 |
| 再手術 | 6 | 3.85 | 再手術 | 12 | 13.95 |
| 呼吸器不全 | 1 | 0.64 | 肺不全 | 0 | 0.00 |
| 右室機能不全 | 0 | 0.00 | 右心不全 | 0 | 0.00 |
| その他 | 4 | 2.56 | | | |
| | | | 死亡 | 1 | 1.16 |

・有効性に関して

補助循環装置としての性能は、VE LVAS と大きな差がないものと考えられた(表 11)。

表 11. 補助循環装置としての能力比較（ノバコア、VE LVAS)

| 項目 | ノバコア | VE LVAS |
|---|---|---|
| 平均ポンプ係数 2.0 L/min/$m^2$ 以上を示した患者数（割合） | 104/104 (100%) | 82/86 (95%) |
| NYHA 分類の改善度 | NYHA 分類クラスⅢまたはそれより良い状態の患者の割合：72/72 (100%) | NYHA 分類クラスⅠまたはⅡを維持した患者の割合：45/45(100%)　※第Ⅱ相試験 |
| 院外患者の割合 | 55/156(35.3%) | 33/86(38.4%) |

・機器の耐久性に関して

日本臨床補助人工心臓研究会の資料によると、19[redacted]年から 20[redacted]年[redacted]月までに国内で使用されたノバコアと VE LVAS の成績（治験を含む）は表 12 の通りである。

表 12.　19[redacted]年から 20[redacted]年[redacted]月までに国内で使用されたノバコアと VE LVAS の成績

| ポンプ | 例数[施行中] | 補助期間 | | | 移植数 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 期間 | 平均 | 中央値 | |
| Novacor | 27 [3] | 6～1157 | 400 | 608 | 8 |
| HeartMate VE LVAS | 7 (個人輸入含む) | 25～1056 | 613 | 653 | 3 |

最長補助期間ではノバコアがやや長いが、全体的にはVE LVASの方が長期間の補助が行われており、補助循環装置としての有効性や耐久性についてはほぼ同等であると考えられる。安全性の比較は困難ではあるが、VE LVASに多く認める装置の不具合、感染症について、改良モデルである本品の装置不具合はVE LVASと比べると減少していることから、ほぼ同様の安全性が見込まれると考える。従って、米国ブリッジ試験の結果をもって本品の本邦における有効性及び安全性は担保できると考える。

3．VE LVASに関する米国での臨床試験成績を日本での評価に外挿するにあたり、下記の項目における日米間の差異を含め考察する。

・体格の差異について

米国の臨床試験について体表面積（BSA）1.9m$^2$を境界として層別解析を行った。その結果、体表面積による合併症発生率、患者退院状況及び生存率に有意な差は認められなかった（表13）。日本人の体表面積（BSA）は1.73 m$^2$であることから、適用基準である「体表面積1.5m$^2$以上」を満たす患者であれば、本品は日本人でも使用可能であると考える。

表13. 体表面積別による合併症発生率

| | 全患者 | BSA≦1.9m$^2$ | BSA＞1.9m$^2$ | P* |
|---|---|---|---|---|
| 患者数 | 279 | 119 | 160 | — |
| 感染 | 94(34%) | 38(32%) | 56(35%) | 0.611 |
| ドライブライン感染 | 73(26%) | 27(23%) | 46(29%) | 0.273 |
| 出血 | 31(11%) | 15(13%) | 16(10%) | 0.565 |
| 中枢神経障害 | 11(4%) | 6(5%) | 5(3%) | 0.537 |
| 血栓塞栓症 | 12(4%) | 7(6%) | 5(3%) | 0.372 |
| 右心不全 | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | — |
| 肝不全 | 2(1%) | 0(0%) | 2(1%) | 0.509 |
| 腎不全 | 2(1%) | 0(0%) | 2(1%) | 0.509 |
| 肺不全 | 3(1%) | 0(0%) | 3(2%) | 0.264 |
| 再手術 | 39(14%) | 21(17%) | 18(11%) | 0.182 |
| 死亡 | 77(28%) | 34(29%) | 43(27%) | 0.562 |

*：Fisher検定

・長期使用における有効性及び安全性について

REMATCH試験においては、対象患者は本品の患者背景とは異なるが、平均補助期間408日（内科的治療群は150日）を示し、本品の長期使用に対する有効性及び安全性を支持している。さらに国内臨床試験においてはVE LVASの長期使用を経て、2例が心移植に至っている。非臨床試験である信頼性試験においても2年の長期使

用における性能を担保する成績が得られており、本品の長期使用における有効性及び安全性は確保されていると考える。

4．米国ブリッジ試験において誤作動が散見された理由は、使用されたシステムが主に初期のタイプであったことが挙げられる。現在では製造工程中にバーンインテスト（[redacted]時間の[redacted]）が導入されており、すべての血液ポンプについてシステムチェックが実施されているが、当該試験に使用された血液ポンプはその多くがバーンインテスト導入前に出荷されたものであった。またハードウェア及びソフトウェアの面でも是正処置が施されており、当該試験で確認された事象の発生頻度を最小限に抑えるように対応が行われている。

REMATCH 試験において確認された VE LVAS の誤作動は計 70 件であった（植込み構成品：20 件、外部構成品：50 件）。外部構成品に発生した誤作動のうちコントローラ上のリードワイヤの破損の発生頻度が最も高く、19 件報告された。この誤作動はこれまで使用していた銅コンダクタを強度が高く疲労寿命が長いカドミウム銅合金線に交換することで修復された。次に多く発生した外部構成品の誤作動は Y コネクタの破損（9%、70 件中 6 件）であり、Y コネクタは設計が見直され、強度が増した（表 14）。植え込み構成品については、流入弁逆流が 10 件報告され、複数の因子が弁の完成度に影響する多面的な問題であったが、流出側グラフトベンドリリーフにより弁に作用する圧較差を低下させることにより修復した（ベンドリリーフによって血液ポンプの内圧上昇から生じるグラフトのよじれも防げる）（表 15）。

表 14.　外部構成品に発生した確認済みの誤作動

| 外部構成品 | 患者数(%) | 発生頻度 |
|---|---|---|
| コントローラ | | |
| リードワイヤ破損 | 11 (16.2%) | 19 |
| ベルトクリップ破損 | 1 (1.5%) | 1 |
| コントローラバッテリが機能しない | 2 (2.9%) | 2 |
| コントローラ不調―リードの外れ― | 1 (1.5%) | 1 |
| パワーベースユニット | | |
| ケーブルワイヤ破損 | 2 (2.9%) | 2 |
| 内蔵バッテリ動作不良 | 1 (1.5%) | 1 |
| 過剰使用によるケーブル破損 | 2 (2.9%) | 3 |
| 充電不良 | 1 (1.5%) | 2 |
| バッテリ | | |
| LVAS 電源バッテリ | 4 (5.9%) | 4 |
| バッテリークリップ | 2 (2.9%) | 2 |
| モニタ | | |
| モニタの誤作動 | 1 (1.5%) | 1 |
| Y コネクタ／経皮リード | | |

| | | |
|---|---|---|
| 経皮ドライブラインのリードワイヤ破損 | 2 (2.9%) | 3 |
| Y コネクタ破損 | 5 (7.4%) | 6 |
| 液体の浸入 | 1 (1.5%) | 1 |
| 経皮ドライブラインの空気漏れ | 1 (1.5%) | 1 |
| ディスプレイモジュール | | |
| ディスプレイモジュールの誤作動 | 1 (1.5%) | 1 |
| 計 | 38 名* | 50 件* |

*：2 回以上の誤作動を経験した患者がいた

表 15.　植え込み構成品に発生した確認済みの誤作動

| 植込み構成品 | 患者数(%) | 発生頻度 |
|---|---|---|
| 血液ポンプ | | |
| 感作マグネットの劣化 | 1 (1.5%) | 1 |
| 外側カムフォロワーベアリングの故障 | 1 (1.5%) | 1 |
| 白色テフロンワッシャの歪曲 | 1 (1.5%) | 1 |
| ダイアフラム破損、穿孔 | 1 (1.5%) | 1 |
| 血液ポンプ停止 | 1 (1.5%) | 1 |
| 流入弁コンデュイット | | |
| 弁逆流 | 9 (13.2%) | 10 |
| グラフト穿孔 | 1 (1.5%) | 1 |
| 流出弁コンデュイット | | |
| グラフトのよじれ | 0 | 0 |
| グラフト穿孔 | 2 (2.9%) | 2 |
| 弁逆流 | 1 (1.5%) | 1 |
| 接続の外れ | 0 | 0 |
| 白色テフロンワッシャの歪曲 | 1 (1.5%) | 1 |
| 計 | 19 名* | 20 件* |

*：2 回以上の誤作動を経験した患者がいた

国内臨床試験で認められた装置誤作動の大半は、装置の交換により被験者に影響を与えず解消する軽微なものであったが、流入弁、ベアリング、SVL に生じた重大な誤作動は、被験者の身体状態や QOL に大きな影響を与える結果につながった。流入弁及びベアリングの誤作動は、駆動時の血液ポンプ内圧の急激な上昇に原因があると考えられており、本品ではその問題点を解消するために、自動モードでの目標ポンプ一回拍出量を増やすための改良がソフトウェア面で行われ、血液チャンバーに血液が十分充填されてから拍出が開始され、カムとベアリングが接触するまでの時間が短くなることで、瞬間的な内圧上昇が抑えられている。SVL に発生した誤

作動は、その大半がチューブ接続部の破損であった。米国においても市販後に同様の事象が頻発したため、設計上の不備があるものとしてSVLはリコール対象となり、その結果、SVLには設計変更が行われチューブ接続部の強度が高められた。継続治験において空気駆動で補助されていた1例に対して改良型のSVLを導入したところ、当該症例が心臓移植に至るまでの約11ヶ月間、SVLの不具合は報告されなかった。また、海外においても改良型のSVLに関する不具合の報告はない（757件中0件）（表2参照）。これらの装置改良は、そのいずれもが装置の耐久性や患者のQOLの向上に寄与するものと考えられるが、実際の臨床面での効果を有しているかについては、使用成績調査等により確認することを考えている。また、国内治験で退院中に装置誤作動を生じた患者が無事に病院へ戻ることができたように、患者に対して装置の操作や緊急時の対応に関する適切なトレーニングを行うことは非常に重要と考えられるため、その点について医師等にも周知徹底する予定である。

5．補助人工心臓において、感染症と血栓塞栓症は常に起こりうる合併症である。国内臨床試験では評価対象症例5例のうち4例に感染が認められた。感染症の発生頻度にはばらつきがあり、米国ブリッジ試験の第I相試験では27%、第II相試験では14%の患者に感染が発生している。REMATCH試験ではドライブラインの感染は50%の患者に認められ、装置に起因しない局所感染では69%に至っている。本品の場合、ドライブラインの細径化と柔軟性向上により創部に与える影響を最小限に抑える工夫が施されており、患者の適切な管理に加え、本品の導入により感染症発生率は今後軽減していくことが期待できる。装置起因の血栓塞栓症は、日本国内の治験では評価対象となった5例のうち1例に発生したが、これは電気駆動が不可能で空気駆動が行われた際に発生したものであり、電気駆動が不可能となっても血液ポンプを交換することで早期に電気駆動を再開する米国と、空気駆動を長期的に継続する傾向のある日本では、背景が若干異なる。また、日本で発生した血栓塞栓症は空気駆動のシール不足が原因と考えられており、この点については、装置の不良や医師等への適切な説明・トレーニングを提供することにより、同様の事象の発生を低減させることが可能である。

6．左室壁の菲薄化については、血液ポンプ流入側コンデュイットが左室壁に近接しており、これが原因となった可能性も否定できないが、これまでに海外でも同様の事象は報告されておらず、明らかな原因の特定には至っていない。当該被験者は日常生活における過度な姿勢変化などが左室破裂を誘引する可能性があると考えられたため院内滞在を余儀なくされたが大きな制限を受けることなく、菲薄化が発覚してから約8ヶ月間問題なく補助が行われた結果、米国へ渡航して移植に至っている。

7．在宅治療への円滑な移行については、患者に対する事前のトレーニング（装置の操作方法、院外での注意事項、緊急時の対処方法等）と、院外環境に慣れるための「外出→外泊→退院」の各段階毎の実施を徹底する。患者に対しても緊急時対応マニュアルを提供し、院外での偶発的な事故に対しても十分に対応できるように配慮する。また介護人に対しても患者と同様にトレーニングの受講を課する予定である。

総合機構は、VE LVAS から本品への変更に際し講じられた措置がポンプ性能等の基本的な性能に影響を及ぼさないことが非臨床試験において確認されていること、VE LVAS の臨床使用で観察された装置の不具合、操作上の問題点等の情報を基にした本品への改良部分についても非臨床試験において有効性及び安全性が評価可能であることから、VE LVAS による評価で本品の臨床的な有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

また、総合機構は、海外臨床試験が本邦未承認である IP LVAS との比較により有効性及び安全性を評価していることを踏まえ、本邦において承認されているノバコアと比較考察を行った結果、有害事象の定義が異なる等、両試験を比較することは容易ではないものの、本品への改良により有害事象のリスクも低減されることに鑑み、本品が心臓移植までのブリッジに用いる左室補助装置としての有用性はノバコアより劣るものではないと判断した。また、国内には心臓移植までのブリッジに使用可能な補助人工心臓が国内に存在しない現状を踏まえ、本品を医療現場に提供することは、移植医療の観点からも重要と考える。

海外臨床試験の外挿性に関して、体格の差異に関する考察は重要であり、本品を患者に植え込む際に十分考慮しなければならない条件の一つである。まず、体格については、献体を使用した血液ポンプの体内植込み及び固定評価結果に基づいて設定された適用基準「体表面積 1.5$m^2$ 以上」が設定されている。本設定について概ね妥当であるが、BSA1.5$m^2$ 以上であっても体格によっては本品を植え込むスペースを得ることができない患者が存在する可能性もあるとの専門協議における議論を踏まえ、各症例で本品が植え込み可能かどうか十分検討するよう医師に注意喚起することが妥当と考える。さらに、類似医療機器において長期留置に伴う臓器穿孔が報告されており、本品の留置においては体動及び体位により周辺臓器を損傷、穿孔させることのないよう十分な空間の確保及び本品の固定方法の工夫が重要であり、患者選択にあたり十分に注意する旨、併せて注意喚起することが必要と考える。

海外と国内の医療環境差として、移植事情に伴う補助期間の長期化は看過できない課題であることから、本邦への導入にあたり長期使用時の有効性及び安全性の確保は重要であると考える。本邦における臨床使用を想定するにあたり、まず既承認医療機器であるノバコアと比較して、その補助期間に関しては同程度であると考えられる。また、米国 REMATCH 試験の試験成績では、対象患者は本品の患者背景とは異なるものの、平均補助期間 408 日を示し、当該試験結果は本品が長期使用に耐えうるものであることを十分に補足すると考える。このことから、日本で利用できる植込み型補助人工心臓が存在しない現状も加味すると、本品は心移植以外の治療法では延命が難しい末期重症心不全患者に、心移植への道を切り開く可能性を十分に与えうると判断した。

総合機構は、申請者の説明及び見解を踏まえ、VE LVAS で問題となった機器の不具合及び誤作動に関し、慎重に解析を行い、VE LVAS から改良された本品の安全性について検討した。特に、米国ブリッジ試験及び国内の継続治験で起きた血液ポンプとコンデュイットとの接続不良、国内臨床試験の第一相試験で起きた流入弁の誤作動、及び国

内臨床試験の第二相試験で見られたベアリング摩耗が原因と考えられる血液ポンプの誤作動については、いずれも本品への改良において実施された措置によって改善されることが期待される不具合及び誤作動と考えられ、実際に市販後の不具合情報（表2参照）において本品への改良により減少しておりVE LVASで発生した問題については安全性が向上しているという申請者の見解を妥当なものと判断した。

国内臨床試験で5例中4例に感染が発生しており、海外臨床試験と比較して高い発生率を示している。その要因として、国内臨床試験においては海外に比して長期的に補助されていることが考えられ、補助期間を加味した100患者・日あたりの発生頻度で比較すると、国内臨床試験では概算で0.16であってREMATCH試験の発生頻度と大きく異なるものでなく、国内における高い発生率は長期補助が一因であると考察された。しかしながら、国内の移植事情では長期補助が避けられないことを鑑みると、感染に対する対策は非常に重要である。その一環として本品への改良に際し実施されたドライブラインの細径化・柔軟化は感染症発生率の軽減に寄与するとした申請者の見解は妥当と考えるが、専門協議での意見を踏まえ、皮膚貫通部における物理的固定方法の工夫を添付文書等に記載し、医師や患者に十分な情報提供を行うことが重要であることから、添付文書及びマニュアルにおいて注意喚起することとした。

血栓症は補助人工心臓全般の課題であるが、本品ではワーファリンを要する他の補助人工心臓と比較すると、抗凝固剤の管理は容易であり、アスピリンによる抗血小板療法のみで血栓塞栓症を発現することなく左室補助が可能と説明があったことから、総合機構はこの説明の妥当性について専門協議で議論した。抗凝固剤の使用を積極的に推奨することは出血合併症の増加を招き得るという観点もあること、現時点においては、国内外ともに植込み型補助人工心臓における確立された抗凝固療法はないことを踏まえ、臨床試験において実施された抗凝固療法を添付文書において示すとともに、症例毎に適切な抗凝固療法が各施設で担当医師の判断の下に実施されることを添付文書において推奨することが妥当と判断した。一方、適切な抗凝固療法は、本品の安全性を担保することにつながることから、その重要性については、添付文書にて注意喚起を行うこととした。

VE LVASの使用による左室壁の菲薄化の発現に関しては、現時点で1例のみの発生であり、原因が十分に解明されていないため、提出された資料から評価を行うことは困難である。左室壁の菲薄化に関しては海外における臨床試験または市販後使用においても見られなかったが、国内臨床試験の6例の中に本事象が発現したこともあり、重点調査項目として使用成績調査で確認する必要があると考える。

以上、海外臨床試験及び国内臨床試験の成績を踏まえ、本品の有効性及び安全性が担保されているとする申請者の見解を妥当と考えるが、国内臨床試験では症例数が少なかったこと、本品を用いた臨床試験が行われていないこと、長期補助時の安全性を確保する観点から、市販後により多くの症例において評価した成績を長期予後とともに収集し、さらなる有効性及び安全性の確保に努めることが重要であるため、その旨を承認条件に

課すことが妥当であると判断した。さらに、本品の有効性及び安全性を確保していくためには、本品を使用する医師及び医療機関が本品について十分に理解することが必須であることから、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師及び施設で用いられる旨を承認条件に付すこととした。また、本品は生命維持に直接関わり、医療機関外での使用も十分に想定される医療機器であることから、医療従事者、患者及びその介護者に対するトレーニングを徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努める旨を承認条件に付すことが妥当であると判断した。

**４．GCP に係る書面及び実地調査結果**

薬事法の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面及び実地による調査を実施した結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

**５．総合評価**

本品は、電力で駆動するダイアフラム型の植込み型左心室補助人工心臓システムであり、従来の機械的補助循環及び最大限の内科的治療によっても生存が困難な心不全患者で、心移植以外には救命が困難と考えられる患者の循環改善を目的として使用される。

本品の審査における論点は、1.VE LVAS による評価で本品の臨床上の有効性及び安全性を担保できるとすること、2.本品使用時の不具合、有害事象を適切に評価し、市販後の安全対策を適切に行うこと、3.本品の長期使用時の有効性及び安全性を担保できるとすることについてであった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

１．　VE LVAS を用いた米国及び国内の臨床試験結果から、VE LVAS の臨床上の有効性及び安全性は認められると考える。VE LVAS の臨床使用で観察された装置の不具合、操作上の問題点等の情報を基にした本品への改良部分については非臨床試験において有効性及び安全性が評価されていることから、VE LVAS による評価を本品の臨床的評価に外挿することは可能と判断した。なお、海外での市販後成績によると、改良後の不具合の発生率は、改良前の発生率と比較して減少しているため、本品は VE LVAS よりも高い安全性を保持している可能性が期待される。しかしながら、本邦では本品を用いた臨床試験が行われていなこと、本邦における本品の使用成績の蓄積により更なる有効性および安全性の確保が期待できることから、後述する承認条件 1 を課すことが妥当と判断した。

２．　補助人工心臓において、疾患の重篤性のみならず医療機器の特性から有害事象の発生は避けられない事象であると考えられ、特に血栓塞栓症と感染症は重篤化した際に転帰が不良となることが懸念されることから適切に対策をとることが重要である。血栓塞栓症に対しては抗凝固療法を適切に行うことが重要であるが、抗血栓

性が比較的よいとされる本品において、抗凝固剤を積極的に推奨することは出血合併症の増加を招き得ること、及び臨床試験においてアスピリンによる抗血小板療法のみを用いるプロトコルで基本的に管理されていたこと等から、本品の使用に際し、臨床試験を参考に適切な抗凝固療法が各施設で実施されることが妥当と判断し、添付文書に臨床試験における抗凝固療法を明記し、情報提供することとした。感染対策に関しては、本品はVE LVASと比較して、ドライブラインの細径化と柔軟性向上が図られており、創部に与える影響を最小限に抑える試みがなされており、患者の管理を適切に行うことで感染症発生率の低減は可能であると考える。

VE LVASの臨床試験において、血液ポンプとコンデュイットの接続不良、流入弁の誤作動、ベアリング摩耗といった機器関連の不具合及び誤作動が観察されている。その後、本品への改良に伴い講じられた措置により、これらの不具合は改善されており、本品はVE LVASより安全性が向上していると考える。

本品を有効かつ安全に使用していくためには、市販後に生じた不具合及び有害事象に対する適切な対応により重篤化させないことが重要であることから、不具合に対する迅速な対応や本品について十分に理解した医師及び医療機関において使用されるのは当然のこと、在宅治療においては、本品を留置された患者、介護人が本品について十分に理解し、適切な対応がとれるようにすることが重要と考える。従って、本品について十分に理解した医師及び医療機関で使用される旨を承認条件2に課すことが妥当と判断した。また、本品は医療機関外での使用も十分に想定される医療機器であることから、在宅プログラムにおける医療従事者、患者及びその介護人に対するトレーニングを徹底し、十分なサポート体制を取ることが必要である旨を承認条件3に課すことが妥当と判断した。

3．日本の移植事情に鑑み、本品による補助期間が長期化することが懸念されるが、米国REMATCH試験の試験成績では、対象患者は本品の患者背景とは異なりながらも平均補助期間408日（内科的治療群は150日）を示し、当該試験結果は本品の長期使用に対する有効性及び安全性を支持している。さらに国内臨床試験においてはVE LVASの長期使用を経て、2例が心移植に至っている。提出されたVE LVASを用いた臨床試験において、装置の不具合・有害事象が散見されたが、海外での臨床使用成績では、本品への改良によりそのリスクが低減されており、本品はVE LVASよりも高い安全性を保持していることが期待される。また残存するリスク（感染症、血栓症）についても、適切な患者管理や医療従事者、患者への十分な情報提供等により更なるリスクの低減が見込まれる。このことから、日本での心移植までの待機期間は長期になることが予想されるが、日本で利用できる植込み型補助人工心臓が存在しない現状も加味すると、本品は心移植以外の治療法では延命が難しい末期重症心不全患者に、心移植への道を切り開く可能性を十分に与えうると判断した。なお、本品による長期成績は十分に得られていないことに鑑み、後述する承認条件1に課すことにより、長期予後を慎重に観察していく

ことが必要であると判断した。

総合機構は、国内で唯一、植込み型補助人工心臓として承認を取得しているノバコアとVE LVASの比較において、VE LVASは心臓移植までのブリッジに用いる左室補助装置としての有用性はノバコアと同等以上であると考えられ、VE LVASから改善が施され、海外の臨床使用成績でもその臨床的効果が示されている本品を医療現場に提供することは有益であるとし、提出された申請内容について、「性能、使用目的、効能又は効果」欄の使用目的を以下に示すように変更の上、次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的
本左室補助人工心臓システムは、重症心不全患者で、従来の治療法（薬物療法や既存の補助循環法）にも関わらず継続した代償不全に陥っており、かつ、心移植以外には救命が困難と考えられる症例に対する循環改善に使用される。

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

なお、本品は、生物由来製品に該当する新性能医療機器であり、希少疾病用医療機器に指定されていることから、再審査期間は7年とし、使用例全数について使用成績調査を行うことが適当であると考える。また、本品を装着したまま患者が退院すること等も想定されているため、特定医療機器に指定し、トラッキングすることが適当であると考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以　上

引用文献

1）Mancini DM, Beniaminovitz A, Levin H, Catanese K, Flannery M, DiTullio M, Savin S, Cordisco ME, Rose E, Oz M. Low incidence of myocardial recovery after left ventricular assist device implantation in patients with chronic heart failure. Circulation. 1998; 98: 2383-2389