

総合機構は、以上の回答を踏まえ、以下のとおり判断した。

1. ピボタルスタディで定められた目標症例数 16 例は、臨床的有用性があると判断可能な生存率を 60%と見込んだ場合に、本品の期待生存率を 90%として α (第 1 種過誤) < 0.05 としたとき、統計学的に本品の優越性を検証するために必要な最低限の症例数として算出されているため、15 症例では上述の仮説に基づく前向きな検証は不可能である。また、非盲検試験において試験を途中で中断したことによるバイアス発生の可能性も否定できない。申請者が妥当性の説明に用いた、治験実施計画書における「本治験の試験成績に基づく本治験機器の最終的な安全性と有効性の評価については、本統計解析結果の他、文献的比較評価も可能な限り含めて、総合的に臨床的意義の考察を行う。」の記載については、治験により得られたデータだけでなく、文献的な検討も合わせて実施することを記載したものであり、治験へのエントリーを途中で打ち切れることを正当化する記載ではなく、本試験において、試験途中で症例登録を打ち切ったことに対する妥当性は見い出せない。

2. 総合機構の見解は 1. に記載したとおりであるが、本品が希少疾病用医療機器であること、本邦で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供給されていない現状を踏まえ、本品の治験で得られた成績と、既承認品ノバコアのレジストリとして申請者が提示したデータを比較することにより本品の有用性を評価しようとするものについては、そもそも両者の実施条件が同一ではないため厳密な比較検討は困難であるものの、本品の有用性を評価する上で重要な評価の一つであると考え。これらのデータを比較した結果、本品を用いた治験で得られた生存率がノバコアの場合に比較して統計学的に優れていることは示されていないが、本品群の 6 ヶ月以降の生存率に関する 95%信頼区間の下限値はノバコアの場合を下回っていない。また、継続スタディで得られた 3 年を超えるデータが米国の INTERMACS のデータと比較して劣るとは認められない。安全性については、感染、神経学的機能障害等の重篤な有害事象が発生したが、症例数が少ないため本品特有の事象かどうか判断することは困難であるものの、既承認品と比較して有害事象の発生頻度が高いとは言えない。これらのことから、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、本品が心臓移植までのブリッジに用いる植込み型補助人工心臓としての有用性は既承認品より劣るとは言えないと判断した。日本では心臓移植までのブリッジに使用可能な植込み型補助人工心臓が供給されていない現状を踏まえ、本品を選択肢の一つとして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。ただし、パイロットスタディ及びピボタルスタディでは症例数が少なかったこと、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共に収集し、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。

外国と日本の医療環境差として、本邦の心臓移植事情に伴う補助期間の長期化は看過

できない差であり、本邦への導入に当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。パイロットスタディ、ピボタルスタディ及び各継続スタディを含めた2010年10月19日時点での補助期間は 924.1 ± 526.1 日(平均±標準偏差)、最長で1900日以上補助を継続している例があることを踏まえ、本品が長期使用に耐え得るものであることを補足すると考える。

3. 本品を適用する患者の体表面積については、献体による検証結果を踏まえて原則 1.4m^2 以上としている。治験において胃穿孔を生じた患者は体表面積 1.4m^2 程度で、臓器圧迫が継続的に生じていたと考えられる。専門協議における議論を踏まえ、本症例の死因とされている脳出血と本品の関連性は否定できないと考えるが、脳出血は植込み型補助人工心臓において一般的に予想される有害事象である。また、本症例では、胃穿孔修復術の際にアスピリン及びワルファリンを中止し、術後ワルファリンを増量投与していることから、胃穿孔手術が脳出血のきっかけとなった可能性は否定できないものの、直接の原因ではないものと考え。なお、胃穿孔は植込み型補助人工心臓において予想される有害事象であり、本品特有の事象ではないと考える。一方、体表面積については、植え込みを検討する際の一つの目安になるものであり、体表面積のみをもって本品の適用を判断することは適切ではないと考える。体表面積が 1.4m^2 未満であっても適切な植込み領域が確保できる等、特に本品の適用を必要とする場合には、本品を慎重に適用することを検討することが可能な場合もある。逆に、体表面積が 1.4m^2 以上であっても体格によっては本品を植え込む領域を得ることができない患者が存在する可能性もあり得る。したがって、添付文書の禁忌欄に「十分な経験を有する医師により、患者の体格、体表面積、植込み予定部位の解剖学的状況等を総合的に判断した結果、適切な植込みができないと判断された患者。」と記載することは妥当と判断した。

4. 適切な抗凝固・抗血小板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で注意喚起するよう申請者に指示した。一方、抗凝固療法については、抗凝固・抗血小板薬を過度に使用することは出血合併症の増加を招くリスクがあること、国内外共に植込み型補助人工心臓における確立された抗凝固・抗血小板療法がないことを踏まえ、臨床試験で実施された抗凝固・抗血小板療法を基本として各医療機関における適切な抗凝固・抗血小板療法の実施を徹底すると共に、ポンプ回転数と脳血管障害発生頻度の関連可能性も含めて取扱説明書等で情報提供することが妥当と、専門協議における議論を踏まえて判断した。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。

5. 本品は生命維持に直結する機器であり、かつ医療機関外での使用が想定されている。したがって、患者・介護者が医療機関外にいる場合であっても緊急時に対応が取れるよう、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

体制を構築することが必要である。現時点では、植込み型補助人工心臓のための確立された在宅療養プログラムが存在しないことから、在宅療養中に認められた問題を勘案しつつ臨床試験で実施された在宅療養プログラムを基本として在宅療養プログラムを実施することが現時点での対応としては妥当と、専門協議における議論を踏まえて判断した。したがって、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。

6. 各スタディで発生が報告された不具合については全て対策が実施され、適切に対応されていることを確認した。なお、不具合が生じるリスクをなくすことはできないので、本品の特性に鑑み、慎重に使用されることが重要である。

総合機構は、臨床試験成績に関する資料及び上記回答について審査した結果、これを了承した。

4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

【適合性書面調査結果に対する機構の判断】

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による調査が実施された。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

【GCP 実地調査結果に対する機構の判断】

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（パイロットスタディ、パイロット継続スタディ、ピボタルスタディ、ピボタル継続スタディ）に対して GCP 実地調査が実施された。また、主要な論点については、専門協議を開催して医事法制の専門家、臨床業務等に従事する専門家等外部専門委員の意見を聴いた。

その結果、一部の治験実施医療機関のピボタル継続スタディにおいて、新たな安全性情報に基づく治験継続についての確認³の際に代諾者から提出された文書には、日付及び代諾者の署名の他、代諾者により付記された文書があり、この文書から判断して、代諾者が説明文書の内容を十分に理解した上で治験に継続して参加することに同意する旨の文書に署名したと解することには疑問があり、同意の効力を生じているとは認められないと総合機構は判断し、当該症例のピボタル継続スタディのデータの一部をGCP不適合とすることとした。なお、当該症例のピボタルスタディにおける同意の取得については、GCPの規定に照らして特段の問題は認められなかった。また、上記の評価にあ

³ GCPの規定では、治験期間中に被験者の治験参加の意思決定にかかわる新たな情報が得られた場合には、治験責任医師は当該情報に基づき説明文書を改訂して治験審査委員会の承認を得ると共に、治験の参加の継続についてあらかじめ被験者の同意を得なければならないとされている。

たっては、外部専門委員からなる専門協議を実施すると共に、申請者に対してGCP不適合事項を根拠条文と共に示したところ、治験実施医療機関から意見書が提出されたため、再度の専門協議において当該機関からヒアリングを行った。

その他、以下の事例等が認められたが、GCP 不適合と判断したデータについて承認申請資料中から削除等の措置を講じた上で審査を行うことに支障はないものと総合機構は判断した。

ア. 上記の施設において、被験者の緊急の危険を回避するために治験実施計画書に従わなかった事例（胸郭圧迫式マッサージの実施）に関し、治験責任医師はこの逸脱の内容及び理由を記載した文書を治験依頼者及び実施医療機関の長に提出していなかった。

イ. 他の実施医療機関において、治験責任医師が転勤したため、治験の終了について治験責任医師から実施医療機関の長に終了及び結果の概要が報告されておらず、また、治験分担医師等が行った症例報告書の修正に対して治験責任医師による点検、署名が行われていなかった。また当該医療機関の長は当該治験責任医師の転勤に伴う必要な措置（治験責任医師の変更）を講じていなかった。

ウ. 他の実施医療機関において、治験依頼者より通知された有害事象にかかる治験の継続の可否の治験審査委員会の審議が迅速審査により審査されており、手順書に従った運営がなされていなかった。

エ. 治験依頼者において、ア及びイを把握していたにもかかわらず了承していたこと等、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況であった。

なお、専門協議の議論を踏まえ、GCP の規定に照らして特段の問題は認められないと判断した事項については以下の通りである。

①継続治験参加時の同意について

治験実施計画書では、被験者の同意として、「当該被験者およびその家族の自らの自由意志による治験参加の同意を文書により得るものとする」と規定されている。また、当該被験者の同意能力がない場合の代諾の取り扱いについては、治験実施計画書では特段の規定は設けられていない。

継続治験の開始にあたり、当該被験者から継続治験に参加することの同意を取得することは困難な状況であったことから GCP 第 70 条第 2 項に従って代諾者から文書による同意を取得したことに関しては、専門協議において特段の異論はなく、総合機構としては GCP の規定に照らして問題はなかったと判断した。

②治験の除外基準への該当性について

治験実施計画書では除外基準として「BSA（体表面積） $<1.4\text{m}^2$ の患者」、ベースライン検査として「身長・体重の測定は、直近、または入院時のデータで可とする」

が規定されている。

入院時の BSA が 1.4m^2 以上であり、植込み直前に測定された身長・体重により算出された BSA が 1.4m^2 未満であった患者が被験者として選定されたことについては、専門協議においては、当該被験者は治験実施計画書の除外基準にはあたらないとされ、総合機構としても、GCP の規定に照らして特段の問題があったとは言えないと判断した。

③インフォームドコンセントの取得経緯について

治験実施計画書では、本治験機器の考案者であり治験依頼者の役員と血縁関係にある医師が治験分担医師に加わっていても症例報告書の作成記入等、評価判定に一切関与しないこととする旨規定されている。総合機構の実施した GCP 調査においては、当該医師が症例報告書の作成・記入を行った記録は確認されなかった。また、治験参加への同意取得の前に、当該医師から当該被験者本人及び家族に対して疾患や治験機器に関する説明が行われたことが記録され、同意取得の際には、他の治験分担医師から説明が行われ治験参加の意思確認がなされたことが記録されていた。

専門協議の議論を踏まえ、総合機構としては、当該実施医療機関における被験者の治験参加に関する同意取得の経過について、GCP の規定に照らして特段の問題はないものと判断した。

④ビデオ撮影について

治験実施計画書では、全ての実施症例につき、植込み手術の開胸から閉胸までの全手術過程につき、当該実施医療機関にてビデオカメラで撮影すること、及び当該映像は、原資料として保管する他、治験依頼者にそのコピーを提供する旨、規定されている。

当該医療機関で実施された 1 症例についてビデオ撮影が行われず、治験実施計画書から逸脱したことについては、治験責任医師から治験依頼者へ文書により報告され、GCP の規定に基づいた逸脱時の手続きが適正に実施されていたこと、また、治験依頼者のモニターによる手術当日のモニタリング報告書に、治験実施計画書からの逸脱としてビデオ撮影が行われなかったことが記録されていたこと等から、専門協議の議論を踏まえ、GCP の規定に照らして特段の問題はないものと判断した。

【QMS に係る書面及び実地適合性調査結果に対する機構の判断】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならぬ事項はないと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、末期重症心不全で心臓移植が必要な患者に対して循環改善を目的として使用する植込み型補助人工心臓システムである。

本品の審査における論点は、1. パイロットスタディ及びピボタルスタディに関する成績により、本品の臨床上的有効性及び安全性が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が確保されていると考えられるか、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とおりである。

1. ピボタルスタディで当初定められた目標症例数に達しない段階で治験へのエントリーが打ち切られたことから、当初設定した仮説を臨床成績から前向きに検証することは不可能であり、試験途中で患者のエントリーを打ち切ったことに対する妥当性は見いだせない。しかしながら、本品が希少疾病用医療機器であり症例数が限られていること、本邦では心臓移植までのブリッジに使用可能な植込み型補助人工心臓が供給されていない現状を踏まえ、パイロットスタディ及びピボタルスタディの成績と本邦における既承認品の臨床成績等を比較した場合、本品が既承認品と比較して劣るものではないと判断した。

2. 本品の使用に当たり安全対策上重要な点として、適切な抗凝固・抗血小板療法の実施、一定の基準を有する実施医・実施施設における本品の使用、適切なトレーニング・サポート体制の構築・維持が挙げられる。植込み型補助人工心臓では、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と考えられ、特に血栓塞栓症は重篤化した際に転帰が不良になることが懸念されることから適切に対策を取ることが重要である。血栓塞栓症に対しては抗凝固・抗血小板療法を適切に行うことが重要であるが、抗凝固・抗血小板薬の過度の使用は出血合併症の増加を招き得ることから、本品の使用に際し、臨床試験で実施された抗凝固・抗血小板療法を基本として各施設で抗凝固・抗血小板療法を実施することが妥当と判断し、適切に抗凝固・抗血小板療法を実施することを添付文書に明記し、取扱説明書などで臨床試験における抗凝固・抗血小板療法を明記して情報提供することが妥当と判断した。

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、また介護者が本品について十分に理解し、適切な対応が取れるようにすることが重要と考える。したがって、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 として課すことが妥当と判断した。

本品は医療機関外での使用が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取ることが必要である旨を承認条件3として課すことが妥当と判断した。

3. 日本の心臓移植事情を踏まえると、本品による補助期間が長期化することが懸念されるが、非臨床試験で2年の耐久性が確認されていること、及びパイロットスタディ、ピボタルスタディ及びそれらの継続スタディを含めた2010年10月19日時点での補助期間は 924.1 ± 526.1 日(平均±標準偏差)、最長で1900日以上補助を継続している例があることを踏まえ、本品の長期使用に対する有効性及び安全性はある程度示されていると考える。血栓塞栓症については、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さらなるリスクの低減が見込まれる。このことから、日本での心臓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供給されていない現状も加味すると、本品は心臓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対して心臓移植までの間本品を使用することで、心臓移植の可能性を高め得ると判断した。なお、本品による長期成績は十分に得られていない点に鑑み、後述する承認条件1を課すことにより、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、以上の論点を踏まえ、本品は、国内で承認を取得しているノバコア及びHeartMate XVEと比較して、心臓移植までのブリッジに用いる植込み型補助人工心臓としての有用性が劣るとは認められないことから、本品を医療現場に提供することは有益であると考え、提出された申請書の「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

本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの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、継続治験後の症例も含む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か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える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。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。

<指示事項>

1. 2010年10月7日に発生した腸閉塞の有害事象については、引き続き情報収集、原因分析を実施し、必要な対策を講じること。