

審査報告書

平成 22 年 10 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 植込み型補助人工心臓システム
- [販 売 名] : D u r a H e a r t 左心補助人工心臓システム
- [申 請 者] : テルモ株式会社
- [申請年月日] : 平成 21 年 9 月 17 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 22 年 10 月 29 日

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 植込み型補助人工心臓システム
- [販 売 名] : DuraHeart 左心補助人工心臓システム
- [申 請 者] : テルモ株式会社
- [申請年月日] : 平成 21 年 9 月 17 日

審査結果

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

非臨床試験の評価資料として、安定性試験及び耐久性試験に関する資料、電気的安全性、生物学的安全性、機械的安全性等を含む性能に関する資料等が提出された。欧州治験でポンプの一時停止が発生したが、不具合の原因として考えられた[]が生じないように本品を調整することにより、改善が図られている。

臨床試験の評価資料として、欧州治験及び国内治験の試験成績に関する資料が提出された。欧州治験 (33 例) の主要評価項目である植込み後 13 週目の生存率は 81.5% (95% 信頼区間 63.2~91.2% : Kaplan-Meier 法) となり、公表されていた他の植込み型補助人工心臓における生存率のデータから定めた OPC (Objective Performance Criteria : 客観的評価指標) に対して成功基準を満たした。また、植込み後 6 ヶ月の生存率は 76.0% (95% 信頼区間 55.1~88.2% : Kaplan-Meier 法) であった。安全性については、抗凝固・抗血小板療法に関係する重篤な神経学的障害が発生したが、同様の機器における臨床成績と比較して劣るとは言えない成績が得られている。国内治験 (6 例) では全例で植込みに成功し、施術後、評価期間を通じて死亡例はなく、6 例中 5 例が退院し、在宅療法に移行した。心機能、QOL は改善し、ポンプ機能にも特段問題はなく、最終評価実施日である術後 26 週目における補助循環日数は 181 ± 8 日 (平均 $\pm$ 標準偏差) であった。欧州治験における心臓移植までの補助期間は 197 ± 172 日 (平均 $\pm$ 標準偏差)、最長 711 日であった。参考資料の欧州市販後調査結果では 1600 日以上補助を継続している症例も存在する。本品は、コントローラに電源を 2 系統接続して用いることになっているが、欧州治験、国内治験において電源を同時に 2 系統とも外してしまう事象がそれぞれ 23 例、3 例に発生した。患者に対して重篤な健康被害が発生しなかったことも踏まえ、本品のベネフィットに比べて本事象のリスクが許容し難いとは言えないものの、本品はポンプ

への電源が途絶する潜在的リスクを有することは明らかであり、当該リスクの低減措置を継続して検討し、仕様の変更も視野に入れて検討するよう申請者に指示することとした。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本邦において臨床現場で使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勘案し、本品の本邦における臨床上の有効性及び安全性は提出された資料から評価できると考え、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

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。

以 上

審査報告

平成 22 年 10 月 29 日

1. 審議品目

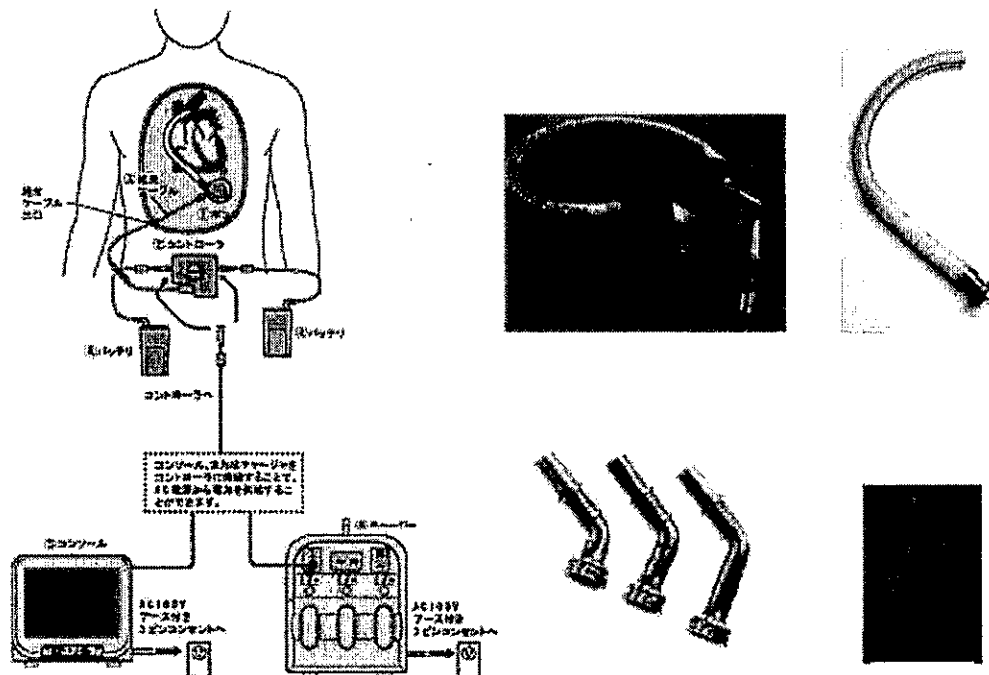
[類 別]	機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称]	植込み型補助人工心臓システム
[販売名]	DuraHeart 左心補助人工心臓システム
[申請者]	テルモ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 17 日
[申請時の使用目的]	本品は、末期の心不全患者で心臓移植が必要な症例に対して循環改善を目的として使用される埋込み型左心補助人工心臓システムである。

2. 審議品目の概要

本品は、末期重症心不全で心臓移植が必要な患者に対し、循環改善を目的として使用する植込み型左心補助人工心臓システムであり、体内埋込みポンプ、ポンプ・コントローラ間をつなぐ経皮ケーブル、体外設置のコントローラ、バッテリー、コンソール、チャージャから構成されている。ポンプは磁気浮上機構により制御されるインペラを有する遠心ポンプであり、磁気浮上制御異常時に通常動作に自動復帰できない場合にはインペラの回転とポンプチャンバー内の動圧溝に由来する動圧浮上により動作を継続することができる。左心室心尖部から流入管を経てポンプに流入した血液はモータによるインペラの回転に伴い、送血管を経て上行大動脈へ送液される。経皮ケーブルはポンプへの電力供給と制御信号の経路であり、患者の皮膚を貫いてポンプとコントローラを接続する。コントローラは体外に設置され、ポンプモータの回転制御、インペラの磁気浮上制御、ポンプ動作のモニタリングと電力供給管理、ユーザーインターフェースの提供を行う。また目標回転数など、患者ごとに設定するパラメータを記憶する他、ポンプの動作状態、異常発生履歴などを記録する機能を有する。ポンプはバッテリー、コンソール又はチャージャから電力供給を受けることができ、常時 2 系統の電源に接続して使用する。接続された電源の一方が使用されるが、もし使用中に電源の異常を検出すると自動的に他方の電源に切り替わる。バッテリーはリチウムイオン二次電池からなる携帯・充電が可能なユニットであり、電力供給機能の他、残量表示機能、充放電回数計数機能、データ通信機能、警報機能を有する。また安全装置として放電時過電流保護、過放電保護、出力短絡保護、過充電保護の各機能を有する。コンソールは病院内で使用される機器であり、システムのセットアップ、調整、モニタリング、トラブルシューテ

イングが可能で、システムへの電力供給も可能である。チャージャは交流商用電源に接続して最大3個のバッテリーを同時に充電できる機器であり、充電機能の他、コントローラを介してポンプに電力を供給する機能も有する。自宅での電力供給はバッテリー又はチャージャによってなされる。

図1 システム構造、外観



3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようのものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

心不全患者は世界で約1500万人おり、そのうち末期心不全患者は5%を占める^{1,2}。米

¹ Deng MC, et al. Mechanical Circulatory Support Device Database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third Annual Report-2005. J Heart Lung Transplant. 2005; 24(9):1182-1187.

国では 500 万人を超える人々が心不全を患っており、末期心不全と診断された患者の半数が 5 年以内に死亡している¹²。末期心不全患者の治療の選択肢は非常に限られており、現在では心臓移植が治療のゴールドスタンダード又は優先的な選択肢である。OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) のデータによると、米国では 2009 年に新たに心臓移植待機登録された患者は約 3500 名であるが、ISHLT (The International Society for Heart & Lung Transplantation) 2009 のデータベースによると心臓のドナーは 2100 名に満たない。本邦でもドナー心の提供は少なく、臓器移植法施行後の 1997 年 10 月～2009 年 10 月に心臓移植に至ったのは 64 人である³。本邦における心臓移植適応患者推定数は年間 228～670 名程度であるが、ここ 5 年間の心臓移植症例数は年間 5～11 例程度に留まっている³。国内で心臓移植を受けた患者の移植待機期間は平均 883 日 (29～2747 日) で、緊急度の高い状態 (status 1) で待機した期間は平均 791 日 (29～1390 日)、補助人工心臓を装着した期間は平均 807 日 (20～1446 日) との報告があり、米国の status 1 患者の待機期間 56 日、機械的補助期間 50 日との報告と比較して長い³。

2001 年に「ノバコア左室補助人工心臓システム」(承認番号 21300BZY00468000、エドワーズライフサイエンス株式会社。以下、「ノバコア」という。) が、2009 年に「植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS」(承認番号 22100BZY00011000、ニプロ株式会社。以下、「HeartMate XVE」という。) が承認されたが、いずれもポンプサイズが大きいため、適用できる患者が限定される。また、ノバコアは既に供給が停止しており、HeartMate XVE はまだ供給されていないことから、現時点で本邦において使用可能な植込み型補助人工心臓は存在しない。以上の状況から、末期重症心不全の患者の血液循環を改善・維持する植込み型補助人工心臓を用いた循環補助療法の必要性は高い。特に本邦においては、移植待機期間からみて長期使用可能であり、合併症が少なく在宅療養が可能で高い QOL (Quality of life) が維持可能な、日本人の体格に合った小型で高性能な植込み型補助人工心臓が求められている。このような状況の下、申請者は、自社が保有していた体外循環用の遠心ポンプを応用することで植込み型補助人工心臓の開発に取り組んだ。この遠心ポンプにおける回転動力の伝達は、インペラに内蔵されたマグネットと、モータに直付けされたマグネットが非接触で磁気結合することにより実現していた。開発当初、回転部分はシャフトとベアリングにより安定に回転し、血液とマグネットはシール部材により遮断されていた。しかし、補助が長期に及んだ場合、シャフトとシール部材の回転摩擦による材料劣化等により不具合が発生することがあったことから、この遠心ポンプの構造、機能を基本として不具合の改善を図り、小型軽量かつ長期使用可能で回転摩擦、血液損傷、血栓形成、キャビテーション発生がない人工心臓を意図して本品が開発された。

¹² Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second Official Adult Heart Transplant Report-2005. J Heart Lung Transplant. 2005;24(8):945-955.

³ 日本移植学会広報委員会編「臓器移植ファクトブック 2009」

【外国及び国内における使用状況】

本品は、欧州で2007年2月26日にCEマークを取得、2010年8月31日の時点で[]台出荷されている。同時点で、欧州治験観察期間終了後の症例も含めて欧州の規制当局に報告された不具合は、①チャージャの電源部故障1件(1/94人)、②警報発生時のコントローラ交換 対応の遅れ1件(1/94人)、③ポンプ浮上部の故障3 類型5 件(5/94人)である。

①チャージャの電源部故障は、電源供給部の[]破損に伴う短絡が原因である。検証の結果、該当製品の製造記録に問題は認められず、組立工程における物理的ストレスの影響についても問題は認められなかった。[]の破損原因は不明であるが、本品の製造元であるテルモ・ハート社は、これまでに同様な事象は発生しておらず、当該電源供給部の供給業者で同種製品の過去7年間での不具合発生率が0.013%(2件/150000個)であることから、他に波及性のある不具合ではないと判断している。なお、当該不具合による患者への健康被害は発生していない。

②警報発生時のコントローラ交換・対応の遅れについては、コントローラの警報発生(保護回路による電源の遮断)に際して、医療従事者によるコントローラ交換対応が遅れた事象であり、本事象による患者への健康被害は発生していない。警報が発生した場合の対処方法については、医療機関、及び患者にトレーニングを行うと共に、取扱説明書にも明記されていた。当該事象を受け、本品の製造元であるテルモ・ハート社では、警報への対処方法について医療機関への再トレーニングを実施し、医療機関・患者への安全情報提供として取扱説明書に注意事項を追加した。これ以降、同様の不具合発生の報告はない。

③ポンプ浮上部の故障3 類型5 件は、磁気浮上センサに関わる部分の接続不良が原因と推測される磁気浮上エラーが発生し、最終的にポンプの植え替えが実施されたものである。3 類型のうち1 類型目(2 件)は、コントローラとポンプの[]の[]と[]の接触不良が原因であることが推測されたため、製造工程において[]と[]の[]検査を追加、仕様にも設定すると共に、電気的接続を確実に確認するための治具の追加設定が行われた。この改良後、同様の事象は発生していない。2 類型目(2 件)は、磁気浮上センサ経路部に断線が確認された例で、断線の原因が疲労破断であることが特定されたため、ポンプケーブルへの想定外の応力を模擬的に再現した検証試験を実施した。3 類型目(1 件)は、ポンプケーブル内の[]の一部が折れて、ケーブル内の回路導線と接触したことが原因であり、疲労破断であることが確認された。本件の発生機序は2 類型目の不具合と同様と考えられることから、同様の試験で検証した。

なお、2010年9月2日に外国にて新たに発生した磁気浮上センサ経路部に断線については、断線に至った機序を調査中であるが、現時点では前述の③の2 類型目の不具合と同様の現象であると考えている。

総合機構は、磁気浮上センサ経路部に断線が確認された事例について、検証試験の結果と不具合対策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。検証試験の結果、本事象はポンプケーブルに対して極度の屈曲、強い負荷が加えられた結果発生した事象と考えられることから、再発防止策として、経皮ケーブルのみを持ってポンプを扱わないこと、ポンプの植込みに際して経皮ケーブルをあらかじめ屈曲させるなどの形状付けを行わないこと、経皮ケーブルを屈曲させた状態で植込みを行わないことを添付文書に追記すると共に、トレーニングでも注意喚起を行うこととした。

総合機構は、極度の屈曲、強い負荷が加えられた結果発生したと考えられるポンプケーブルの断線については、添付文書、トレーニングでの注意喚起を行うことで防止することが可能と考え、申請者の回答を妥当なものと判断した。なお、2010年9月2日に発生した磁気浮上センサ経路部に断線については、現時点では情報が不十分であることから、申請者に引き続き情報収集に努め、原因分析、及び必要な対策を講じるよう指示した。各種治験の状況については「臨床試験成績に関する資料」で後述する。

ロ. 仕様の設定に関する資料

特性・性能又は機能に関する仕様として、ポンプについては方式、吐出流量範囲、使用環境、ポンプ特性が、コントローラについては目標回転数設定範囲、回転制御精度、磁気浮上制御機能、流量予測機能、ポンプ補正機能、表示項目、マルチ言語対応、電源切り替え機能、動作履歴記録機能、自己診断機能、お知らせ音機能、警報機能、安全装置、警報消音機能、警報クリア機能、使用条件（周囲温度、相対湿度、気圧）、保管条件（周囲温度、相対湿度）が、バッテリーについては電力供給機能、残量表示機能、充放電回数計数機能、データ通信機能、XXXXXXXXXX、警報機能、安全装置、使用条件（周囲温度、相対湿度、気圧）、保管条件（周囲温度、相対湿度）が、チャージャについては充電機能、電力供給機能、警報機能、安全装置、警報消音機能、使用条件（周囲温度、相対湿度、気圧）、保管条件（周囲温度、相対湿度）が、コンソールについてはポンプパラメータ設定機能、回転数設定範囲制限機能、コントローラ警報クリア機能、コントローラ設定機能、ポンプ起動／停止機能、表示項目、使用者制限機能、コンソール調整機能、日時同期機能、マルチ言語対応、データ保存機能、XXXXXXXXXX、アップデート機能、自己診断機能、電力供給機能、警報機能、安全装置、警報消音機能、警報クリア機能、バッテリーパックのスタンバイモード、使用条件（周囲温度、相対湿度、気圧）、保管条件（周囲温度、相対湿度）が、緊急用バッテリーについては電力供給機能、使用条件（周囲温度、相対湿度、気圧）、保管条件（周囲温度、相対湿度）が、シャワーパックについては液体浸入に対する保護機能が設定されている。

特性・性能、機能及び安全性に関する品質規格として、ポンプについてはポンプ表面温度上昇試験、超音波エネルギー曝露試験、ポンプ耐久性試験、経皮ケーブル（ポンプ

側／コントローラ側) 耐久性試験、ポンプ流体特性試験、
、*in vitro* ポンプ溶血試験、ポンプ動作時の機械的外乱試験、
、ヘパリン活性が、流入管についてはヘパリン活性が、アビ
カルカフについてはアビカルカフ縫合保持強さ、アビカルカフの品質試験－外観、アビ
カルカフの品質試験－自由内径、アビカルカフの品質試験－使用可能長さ、アビカルカ
フの品質試験－破裂強度試験、アビカルカフの品質試験－水による有孔度試験、アビカ
ルカフの品質試験－全体の人工血管有孔度試験が、送血管については送血管の引張強度
試験、送血管の耐キックプロテクタのつぶれ耐性試験、送血管の品質試験－外観、送血
管の品質試験－自由内径、送血管の品質試験－使用可能長さ、送血管の品質試験－破裂
強度試験、送血管の品質試験－水による有孔度試験、送血管の品質試験－全体の人工血
管有孔度試験、ヘパリン活性が、コントローラについては試験、
試験、試験、試験、
試験、動作時音響ノイズ試験、動作時ランダム振動試験が、バッテリーについては
試験、動作時ランダム振動試験、試験が、チャージ
ャについては試験、動作時音響ノイズ試験、コンソールについ
ては試験、試験、
試験、動作時音響ノイズ試験が設定されている。その他の仕様として電気的安全性
(IEC60601-1 1988, Amendment 1, Amendment 2) 及び電磁両立性 (IEC60601-1-2:2007)、
抽出微粒子試験、エンドトキシン試験、無菌性保証水準 (SAL) 及び担保の方法
(ISO11135)、残留エチレンオキシド及びエチレンクロロヒドリン (ISO10993-7)、生
物学的安全性 (ISO10993) が設定され、設定が妥当であることを説明する資料が提出さ
れた。

総合機構は、後述する「性能に関する資料」における議論を踏まえ、品目仕様の設定
を追加することで、仕様の設定及び規格値の設定については妥当なものと考え、これを
了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

安定性に関する資料として、本品のヘパリンコーティングに用いられているヘパリン
活性、バッテリー長期保管試験、コンソール内部バッテリー長期保管試験に関する成績が提
出された。本品の血液又は体液に接触する部分に用いられている全ての原材料は体内に
留置する医療機器として承認前例のあるもの、又は規格が定められている
等で基本的に安定性は担保されていると考えられるが、ヘパリンについてはが
保持されていることが本品の有効性及び安全性において重要であることを考慮し、ヘパ
リンの活性評価を指標としたヘパリンコーティング長期安定性試験が実施され、2 年間
の安定性が確認された。また、バッテリーの劣化がないことを確認するために前述の試験
が実施された。その結果、全ての試験において特段問題は認められていない。

耐久性に関する資料として、ポンプ耐久性試験、経皮ケーブル（ポンプ側／コントローラ側）耐久性試験、バッテリー充放電サイクル試験、送血管の屈曲耐久性試験、輸送試験が提出された。ポンプの耐久性については、米国人工臓器学会及び米国胸部外科学会がまとめた信頼性試験の目標値、すなわち1年の駆動において80%の信頼水準で少なくとも80%の信頼性を有することを上回る84.8%の信頼性が確認された。

総合機構は、1. 本邦における心臓移植の特機期間が2年を超えることもある現状を踏まえ、承認申請時には継続中であったポンプ耐久性試験の結果に基づき少なくとも2年の駆動における信頼性について評価すること、2. 本品を適用した患者に供給される血流が拍動流になることも想定される中で耐久性試験を定常流の試験系により実施することの妥当性、の2点について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。1. ポンプ耐久性試験の結果、2年の駆動におけるポンプ耐久性については、試験期間中全く故障が発生せず、同学会で定めた目標値である2年の駆動において80%の信頼水準で少なくとも80%の信頼性を有することを上回る84.7%の信頼性が示された。2. 拍動流条件は定常流条件に比べて試験系を維持するために必要な装置が多く、試験装置の故障などの不安定要因が多くなる点を考慮し、定常流の試験系により耐久性試験を実施した。本品は[]よりはるかに短い間隔（[]回/秒）で[]の[]を行うシステムであり、後述の「性能に関する資料」として提出しているポンプ動作時の機械的外乱試験では、血流の変化よりもはるかに大きな加速度の機械的外乱を与えた場合であっても本品が正常に動作していることが示されている。このことから、本品の機械的外乱に対する耐久性は担保されており、拍動流下でも問題はないと判断している。

総合機構は、今回提出されたポンプ耐久性試験は拍動流において本品を長期間使用した場合の結果を直接示すものではないが、長期拍動流試験の実施は難しい面があること、長期ポンプ動作時の機械的外乱試験で問題が生じなかったこと、本品を用いた治験成績、及び外国における使用実績も踏まえ、本品のポンプ耐久性について現時点で大きな問題はみられないと判断した。

二. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

法第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）：平成17年厚生労働省告示第122号、医療機器の製造管理及び品質管理規則：平成16年厚生労働省令第169号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、法第41条第3項に規定する基準への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【物理的、化学的特性】

物理的、化学的特性に関する資料として、仕様の品質規格に設定した項目に関する試験結果が提出され、いずれも規格に適合することが示されていたことから、総合機構はこれを了承した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

電気的安全性に関する資料として、仕様の品質規格に設定した項目に関する試験結果が提出され、全ての項目について規格に適合することが示された。

電磁両立性に関する資料として、仕様の品質規格に設定した項目に関する試験結果の他、日常生活で遭遇する可能性がある機器を想定した Field EMC 試験結果が提出された。仕様の品質規格に設定した項目については規格に適合することが示された。一方 Field EMC 試験における IH 炊飯器との適合性確認試験では、ポンプを IH 炊飯器に向けた状態で IH 炊飯器の 10cm 程度まで近づけた場合に、インペラ浮上位置の異常を示す浮上エラー警報が発生し、その後、動圧駆動動作に移行し循環は維持された。動圧駆動動作に移行後は IH 炊飯器からの影響は受けなかった。また、電磁調理器との適合性確認試験では、ポンプの電源線を電磁調理器の中央部で 10cm まで近づけた際、インペラ浮上位置の異常を示す浮上エラー警報が発生し、その後、動圧駆動動作に移行し、循環は維持された。ポンプの電源線を同様に近づけると、10cm まで接近させた位置でインペラ浮上位置の異常を示す浮上エラー警報が発生し、その後、動圧駆動動作に移行して、循環は維持された。いずれの場合も動圧駆動動作に移行した後は電磁調理器からの影響は受けなかった。すでに各種電磁波発生源に対する注意事項は添付文書に記載されているが、これらの結果に基づき使用中の IH 炊飯器、電磁調理器は患者の手の届かない距離で使用するか使用を中止するよう添付文書の警告欄で特に注意喚起することとした。

総合機構は、本品は、誤動作があった場合に患者の生命に直接影響を与える恐れがあるため、外部からの影響により誤動作があった場合の安全性がどのように確保されるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日常の使用で想定される問題については、問題なく動作することを検証している。しかし、想定外の問題が発生する可能性を考慮し、コントローラの制御部には CPU (Central Processing Unit : 中央演算装置) を搭載し、障害に強い設計にしている。もし外部からの影響によりシステムに誤動作があった場合、コントローラは異常兆候を検出し警報を発報し患者に注意を促す。異常兆候から異常状態を検出すると自動的に安全装置が働き、補助循環を維持する。また、コントローラに接続された 2 系統の電源のうち、一方に異常が検出された場合、コントローラはもう一方の系統に電源を切り替えて補助循環を維持すると共に、警報を発して対処を促す。こ

れらについては一連の動作が検証され、問題のないことが確認されていることから、外部からの影響により誤動作があった場合であっても安全性が確保されていると考えている。

総合機構は、外部からの影響により本品が誤動作を生じる可能性を否定することはできないが、誤動作の低減及びその場合の対処可能性を念頭において本品の製品実現を図っていること、またその仕様について一連の動作が検証され、問題のないことが確認されていることを踏まえ、これを了承した。

【生物学的安全性】

本品の構成品のうち、循環血液に接触する部材について生物学的安全性にかかる最新のガイドラインへの適合を確認する目的で生物学的安全性試験が実施された。製品が血液又は組織に接触する表面積の比を反映した材料片を試験検体とし、承認前例により生物学的安全性が担保された原材料も含めて、ISO 10993-1 に準じて細胞毒性試験、皮膚感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性物質試験、血液適合性試験（溶血毒性試験）、血液適合性試験（凝固・血小板）、血液適合性試験（補体）、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）、遺伝毒性試験（小核試験）、遺伝毒性試験（マウスリンフォーマ試験）、亜急性全身毒性試験、慢性毒性試験が実施され、埋植試験を除き特に問題ないとする試験成績が提出された。

埋植試験では、送血管の人工血管（ウーブン）部分に使用されている原材料を用いた検体、及び、ポンプの布製ケーブルカバーとアピカルカフに使用されている原材料を用いた検体で軽度の陽性反応が認められたが、陰性対照として用いた高密度ポリエチレンシートと比較して、平滑な表面ではなく織り構造による微細空間を有していた。一般的にこのような織り構造の物質を埋植した場合の組織反応として、肉芽形成や組織形成に伴うマクロファージや異物巨細胞の出現が知られており、それらの知見と一致していることから、生体組織の反応としては特に問題となるものではない旨が説明された。

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、生物学的安全性が確保されているとする申請者の見解を妥当なものと判断した。

【機械的安全性】

機械的安全性に関する資料として、仕様の品質規格に設定した項目に関する試験結果が提出され、特に問題は認められなかったことから、総合機構はこれを了承した。

【その他の性能評価】

上記以外の本品の性能を評価する資料として、仕様の品質規格に設定した、ランダム振動試験、XXXXXXXXXX試験、流量予測機能の性能確認試験が、ポンプについては *in vitro* ポンプ溶血試験、ポンプ流体特性試験、ポンプ動作時の機械的外乱

試験が、コントローラについては動作時音響ノイズ試験が、コンソールについては機能、コンソール内部バッテリー充電持続機能（AC電源接続時）、機能、コンソールの動作時音響ノイズ試験が、チャージャについては短絡バッテリー充電時の保護試験、バッテリー充電特性試験、チャージャの動作時音響ノイズ試験が、バッテリーについてはバッテリー駆動時間試験、残量インジケータ表示試験、データ通信機能試験、試験、バッテリーの保護機能試験が、緊急用バッテリーについては緊急用バッテリー駆動時間試験が、流入管・アピカルカフ・送血管については送血管の引張強度試験、送血管の耐キンクプロテクタのつぶれ耐性試験、アピカルカフ縫合保持強さに関する試験が、シャワーバックについては試験が、さらに、仕様には設定していない動物を用いた長期埋込み試験、ポンプ流体解析が実施され、試験成績が提出された。

動物を用いた長期埋込み試験は、本品を仔ウシ 12 頭に植え込み 60 日間（ISO/TC150/SC6/WG6 Electromechanical Cardiac Circulatory Systems における推奨値）システムを動作させ、本品のヒトに対する使用の適合性を立証することを目的として GLP 下で実施された *in vivo* 試験である。12 例中 5 例で術後合併症を発症し、そのうち 4 例は仔ウシの解剖学的構造に由来して留置が困難であった流入管が原因で発生した心筋血栓形成、心室中隔壁裂傷で、ヒトに適用する際には影響しないと考えられる。1 例はモータのの製造不良が原因であることが明確になったため除外した。生存した 7 例については試験期間中、血流量が維持されており、不具合は認められなかった。

総合機構は、以上の試験で本品の性能を十分評価可能か検討した結果、本品の使用が想定される状況を踏まえ、以下の点についても評価するよう求めた。①振動により流入管及び送血管のポンプとの接続部に緩みが生じないこと、②同接続部から漏れが生じないこと、③流入管が適切な強度を有すること、④バッテリー接続部が適切な強度を有しかつ電氣的接続が維持されること、⑤不具合対策として「起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」で説明のあった、磁気浮上センサに関する電氣的な接続不良が原因と推測される磁気浮上エラーへの対策として製造工程に追加した、との検査結果。

申請者は、①ISO14708-1 に準じた方法によるランダム振動試験結果を提出して流入管及び送血管のポンプとの接続部に緩みが生じないことを、②試験液貯留槽に mmHg の圧力を加えた場合の漏圧試験結果を提出して同接続部から漏れが生じないことを、③流入管の引張試験・ねじれ試験・曲げ試験の結果を提出して流入管が適切な強度を有することを、④ kg の負荷を与えた場合の強度試験結果を提出してバッテリー接続部が適切な強度をもちかつ電氣的接続が維持されることを、⑤ポンプ内の電氣的接続部 の検査結果を提出してと

の検査が妥当であることを説明した。

総合機構は、性能に関する資料について審査した結果、申請時に提出された資料では本品の性能が不十分と考えられた点については、追加提出された資料で評価できると考え、これを了承した。

へ. リスク分析に関する資料

医療機器へのリスクマネジメントの適用に関する規格である ISO 14971 を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

【滅菌方法及び滅菌バリデーション】

滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準と滅菌パラメータ、残留エチレンオキサイド及びエチレンクロロヒドリンに関する資料が提出された。総合機構はこれを了承した。

【ヘパリンの安全性】

コーティングの主たる原材料であるヘパリンは、米国薬局方に適合したヘパリンナトリウムをによって製造される。使用されるヘパリンは、の健康な由来し、ドナー動物については屠殺前後の検査にて、健康であり、用としての適合が確認されている。ヘパリンの製造工程における病原体の不活化／除去工程として、(pH、時間)、処理、pH、C、(時間)、処理、ppm、pH、時間。その後、亜硫酸塩による中和を(時間)が行なわれている。上記工程のうち処理及び処理については、ウイルスバリデーション試験が実施されており、モデルウイルスには関連ウイルスとして、が選択され、それぞれ【 $\geq$ 、 $\geq$ 、 $\geq$ ：処理】、【 $\geq$ 、 $\geq$ 、 $\geq$ ：処理】、【 $\geq$ 、 $\geq$ 、 $\geq$ ：合計】のウイルスクリアランス指数が得られ、ウイルスの不活化／除去能が確認されている。また、ヘパリンの品質及び安全性の確保上必要な情報は必要に応じて速やかに入手できる体制である。

以上より、申請者は、本品の原材料として使用されているヘパリンは生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示 210 号）動物由来原料基準に適合しており、ヘパリンの安全性は確保されていると説明し、総合機構はこれを了承した。

【ゼラチンの安全性】

シーリング工程に使用されるゼラチンは、オーストラリアを原産国とする健康なウシの骨に由来し、BSE（牛海綿状脳症）に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位（ただし、せき柱骨、三叉神経節及び背根神経節を除く）が製造工程中に混入しないよう、採取したウシの骨を原料として製造され、高度精製品に該当する。以上より、申請者は、ゼラチンは生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に適合していると説明し、総合機構はこれを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

欧州治験、国内治験の試験成績が提出された。参考資料として欧州市販後調査、米国治験、国内継続治験の資料が提出された。

【欧州治験】

欧州治験は、末期重症心不全治療における本品の安全性及び性能の評価を行うことを目的として、2004年1月15日から2007年6月15日まで実施された（ただし、**モータ**が植え込まれた患者における一時的なポンプ停止の原因解析を実施するため、2004年10月18日から2005年1月31日まで中断期間あり。結果として**モータ** 16例、**モータ** 17例で試験が実施された）。主要評価項目は植込み後13週目の生存率（13週目以前に心臓移植が行われた場合は心臓移植までの生存。）とし、公表されていた他の植込み型補助人工心臓における生存率のデータから定めた OPC（70%）と比較・評価が行われた。副次評価項目はフォローアップ期間を通じた①有害事象、技術的事象、死亡率、ポンプ摘出後の所見の解析による安全性評価、②ポンプ機能評価、③患者の総合的状況評価、である。被験者数は、欧州で実施された他の植込み型補助人工心臓における症例数が20例前後であったことを含め、実現可能性を考慮して最低20症例とし、既存の植込み型補助人工心臓との同等性を、臨床的に意味のある差5-27%として検証する予定であったが、実際には33例が登録された。33例の被験者の背景は、年齢は平均55.1歳（29～73歳）、BSA（体表面積）は1.90（1.40～2.40）、男性が85%、原疾患は特発性心筋症42.4%、虚血性心疾患42.4%、肥大型心筋症9.1%、その他が30.3%であった。

主要評価項目については、33例中27例（82%）がエンドポイントに到達し、6例がエンドポイント到達前に死亡した。13週目におけるKaplan-Meier法による推定生存率は81.5%（95%信頼区間：63.2～91.2%）であり、信頼区間の下限値が43%（OPC-5）を上回っていたことから、事前設定のOPCに対して成功基準を満たすことが確認された。**モータ**群（16例）の推定生存率は62%で、**モータ**群（17例）は100%であった（ $p=0.006$ ：Log-rank検定）。

副次評価項目のうち、安全性評価については、フォローアップ期間中の全ての有害事象を表1に、機器との関連ありと判定された有害事象を表2に、時系列に基づく有害事象分布を図2に、技術的事象を表3に示す。死因を「主に死亡に関連した事象」と定義

し、CEC (Clinical Event Committee) が判断した本品と死因との関連性を表4に示す。フォローアップ期間を含め、死亡10例のうち、6例(60%)が機器との関連は否定できないと判定され、4例(40%)は機器との関連なしと判定された。機器との関連ありと判断された事例はなかった。4例でCVA(脳血管障害)が死因と判定されたが、この4例には神経機能障害と同時に他の合併症もあり、重篤と判定された感染もあった。3例が敗血症で死亡した。その他の3例は他の原因により死亡した。入手できた剖検報告を検討した結果、死因に特定の傾向は認められなかった。死因と●●モータの種類(●●モータ、●●モータの別)には関係が認められなかった。

表1 有害事象(欧州治験)

有害事象	被験者数(N(割合))		事象数(件)	
		[重篤なもの]		[重篤なもの]
全ての有害事象	31 (94%)	[28 (85%)]	135	[96]
感染	21 (64%)	[19 (58%)]	35	[25]
不整脈	14 (42%)	[11 (33%)]	17	[11]
神経機能障害	10 (30%)	[9 (27%)]	11	[10]
右心不全	9 (27%)	[9 (27%)]	10	[10]
出血	8 (24%)	[8 (24%)]	8	[8]
急性腎不全	6 (18%)	[4 (12%)]	6	[4]
呼吸不全	5 (15%)	[4 (12%)]	5	[4]
機器障害：一時的なポンプ停止	2 (6%)	[2 (6%)]	3	[3]
肝機能不全	2 (6%)	[2 (6%)]	2	[2]
その他(胸水、再手術、薬剤誘発性血小板減少症など)	21 (64%)	[14 (42%)]	38	[19]

なお、心臓移植後30日以内に発現した有害事象は、一次性移植心不全・敗血症、心原性ショック・感染・再手術、であった。

表2 機器との関連ありと判定された有害事象の要約(欧州治験)

有害事象	被験者数(割合) (N(割合))	発生件数 (件)
感染	10 (30%)	12
重篤な感染	7 (21%)	8
出血	4 (12%)	4
機器障害：一時的なポンプ停止	2 (6%)	3

右心不全	1 (3%)	1
その他：失神、流入管の位置不良	2 (6%)	2

図2 植込み後の一定期間中の有害事象発生率（欧州治験）

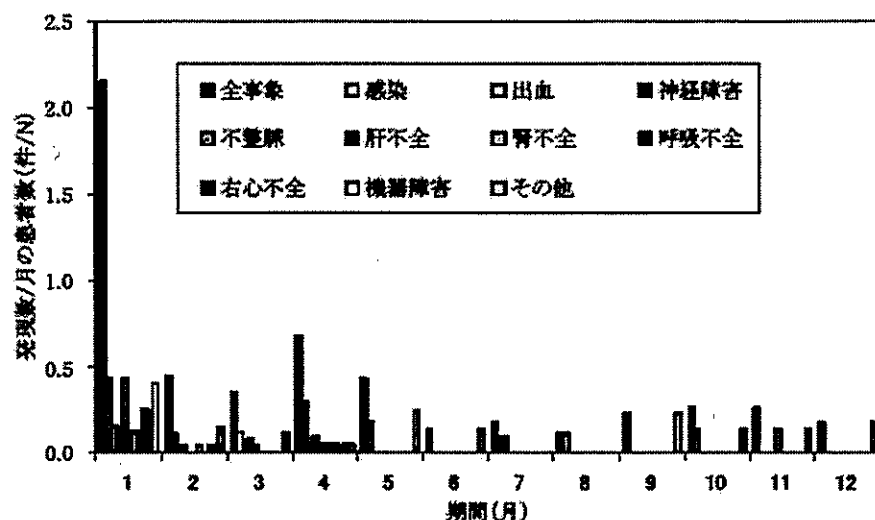


表3 技術的事象の要約（欧州治験）

事象	被験者数 (N)	事象数 (件)	予測できる ／予測でき ない事象	重篤な 事象 (件)	コメント
両電源外れ	23	70	予測できる 事象	0	一時的なポンプ停止の直後に「自動再起動」に至ったあらゆるケーブル接続不良
ケーブル外れ	10	11	予測できる 事象	0	一時的なポンプ停止の直後に「自動再起動」に至ったあらゆるケーブル接続不良
ソフトウェアの更新	6	6	予測できる 事象	1	全コントローラで正常なポンプ動作が維持されていた。緊急な障害は生じなかった。
コントローラ交換	14	17	予測できる 事象	0	全コントローラで正常なポンプ動作が維持されていた。緊急な障害は生じなかった。

ポンプ交換	2	2	予測できる 事象	2	一時的なポンプ停止及びこれに続く各被験者によるポンプ動作再開がなされ、その後にポンプ交換の決定がなされた。
-------	---	---	-------------	---	---

表 4 死亡例の要約（欧州治験）

死亡時の 年齢 モータ	補助日数	原因	補助期間中に発生した有害事象	CEC が判断 した機器と の関連性 (申請者の見解)
エンドポイント前に死亡した 6 例				
67 [A]	28	神経機能障害 (CVA)	急性腎不全、ヘパリン起因性血小板減少症、局所性（尿路）感染、心室性不整脈	否定できない
60 [A]	29	神経機能障害 (CVA)	心室性不整脈、肝機能不全、局所性（肺）感染、胸水、右心不全、イレウス	否定できない
63 [A]	21	硬膜下血腫	出血（開術期）、右心不全、呼吸不全、局所性（肺）感染、急性腎不全	なし（抗凝固療法に起因する可能性あり）
72 [A]	17	心血管不全とクモ 膜下出血		否定できない
66 [A]	86	神経機能障害 (CVA)	感染（敗血症）、気胸	否定できない
56 [A]	37	神経機能障害 (CVA)	感染（敗血症）、滲出	否定できない
植込み後 13 週より後に死亡した 1 例				
61 *	178*	感染（敗血症）	心室性不整脈、局所性（肺）感染、呼吸不全、臓器障害、胸水、急性腎不全、局所性（大腸）感染、貧血、汎胃炎、薬物誘発性血小板減少症、うつ病	なし（肺炎のため）
心臓移植の後、死亡した 3 例				
68 [A]	139	一次性移植心不全 と敗血症	神経機能障害（CVA）、薬物誘発性白血球減少症、神経機能障害（TIA） <POD139 移植、POD141 死亡>	なし（急性拒絶反応治療薬の関連可能性あり）
49 [A]	43	感染（敗血症）	心室性不整脈、経皮ケーブル出口部感染、機器障害、低流量 <POD43 移植、POD44 死亡>	なし（植込み前から敗血症傾向）

61 ■	46	感染（敗血症）	心室性不整脈、右心不全、経皮カテーテル出 口部感染、心原性ショック、再手術（腹部） <POD46 移植、POD53 死亡>	否定できない
---------	----	---------	---	--------

・ ■ モータ（108 日間）から ■ モータ（70 日間）へのポンプ交換が行われた。

TIA：一過性脳虚血発作、POD: post operative day

2 例に計 3 回発生したポンプ停止の事象は、ポンプ一時停止／自動復帰が発生してポンプによる血液循環に障害をきたした事例であり、2 例ともポンプ交換手術が実施された。ポンプ一時停止／自動復帰は、ポンプモータ及び磁気浮上に異常が生じ、インペラの回転を保つことができなくなった場合のリカバリー機能としてコントローラに備わっている機能である。ポンプモータ制御回路では、

■を利用して回転速度を検出し、
■
■
■
■と考えられた。

■こと、また、ポンプ一時停止／自動復帰は
■に生じる現象であり、■本現象が起こることは非常に稀であるものと考えられ、今回観察された 2 例にも何らかの外的要因が影響した可能性は否定できない。しかしながら、

■厳密にコントロールした上で、仕様を設定した製造時の検査で全ポンプモータの

■なお、この対策以後、■による■に伴うポンプ停止は発生していない。

副次評価項目のうち、ポンプ機能の評価については、術後 1 日目の平均ポンプ流量は $5.0 \pm 1.0 \text{ L/min}$ ($3.3 \sim 7.4 \text{ L/min}$) で維持され、平均ポンプ係数は $2.7 \pm 0.5 \text{ L/min/m}^2$ ($1.7 \sim 4.0 \text{ L/min/m}^2$) であった。ポンプ係数の平均は目安となる 2.5 L/min/m^2 以上であったが、 2.0 L/min/m^2 より低い値が 2 例あった。これは、被験者の容態などによるものであり、転帰が良好だったことから問題ないものと考えた。12 カ月のフォローアップ期間中、ポンプ流量の平均は $5.1 \pm 0.8 \text{ L/min}$ ($3.1 \sim 7.7 \text{ L/min}$)、ポンプ係数は平均 $2.7 \pm 0.4 \text{ L/min/m}^2$ ($1.7 \sim 4.1 \text{ L/min/m}^2$) であった。ポンプモータ回転数は平均 $1652 \pm 120 \text{ rpm}$ ($1319 \sim 2176 \text{ rpm}$)、電流値は平均 $0.58 \pm 0.08 \text{ A}$ ($0.4 \sim 1.0 \text{ A}$) であった。

副次評価項目のうち、患者の総合的状況については、2007 年 6 月 15 日時点での被験者の転帰を表 5 に示す。■モータの平均補助循環日数は、149 日（17～497 日）、■

モータの平均補助循環日数は229日（46～711日）で、**A**モータの累積補助循環日数は2380日、**B**モータの累積補助循環日数は4120日であった。

表5 被験者転帰（欧州治験：2007年6月15日時点）

転 帰	値
平均補助期間（日）	197±172（範囲：17～711）
累積補助期間（日）	6500
補助続行中の症例数（N）	13
内 6ヵ月以上の補助続行中の症例数（N）	13
内 1年以上の補助続行中の症例数（N）	5
6ヵ月目でのKaplan-Meier生存推定値（%）	76.0 [95%信頼区間: 55.1～88.2]
継続している13例を除く心臓移植への到達率（%）	65（13/20）
植え込みから心臓移植までの平均期間（日）	185±148（範囲：43～497）
60歳未満の患者数（N）	18
6ヵ月目での生存推定値（%）	94.4 [95%信頼区間: 66.6～99.2]
65歳未満の患者数（N）	24
6ヵ月目での生存推定値（%）	81.3 [95%信頼区間: 56.6～92.7]

Aモータ群と**B**モータ群について、患者背景、試験結果、及び有害事象を表6～表8に示す。平均値はANCOVAで解析し、入院期間と回数はWilcoxon検定し、NYHA（New York Heart Association）心機能分類はFisher's exact検定で解析した。有害事象はカテゴリー分類を行い、年間発生頻度に変換してWilcoxon検定で比較した。生存率はLog-rank検定を行った。**A**モータと**B**モータの2群の比較を行ったところ基礎疾患（特発性心筋症の割合）、ポンプモータ回転数、ポンプモータ電流、植え込み後フォローアップ期間に測定された全データの平均ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、生存率、神経機能障害の換算発生率に統計学的な有意差が認められた。

Aモータと**B**モータの差異は、生産プロセスにおける**A**モータのコントロールを厳密にしたことであり、製品仕様は異ならない。よって、**A**モータ群と**B**モータ群を合わせて評価することが可能である。

表6 **A**モータ群と**B**モータ群の患者背景の比較（欧州治験）

項目	小分類	A モータ群 (16例)	B モータ群 (17例)	p 値
人口統計	平均年齢（歳）	55.3	55.0	0.900
学的背景	平均BSA（m ² ）	1.84	1.94	0.181
	男性割合（%）	81	88	0.656

基礎疾患	特発性 (N (割合))	10 (63%)	4 (24%)	0.037
	虚血性 (N (割合))	4 (25%)	10 (59%)	0.080
	肥大型 (N (割合))	2 (13%)	1 (6%)	0.601
臨床的状態	強心薬投与 (N (割合))	16 (100%)	16 (94%)	1.000
	IABP 補助 (N (割合))	4 (25%)	2 (12%)	0.398
	NYHA 心機能分類IV (N (割合))	16 (100%)	17 (100%)	1.000
術前血行動態	CI (L/min/m ²)	1.81	1.84	0.815
	LVEF (%)	20.0	20.5	0.663
	BP (mmHg)	71.5	72.3	0.986
	PAP (mmHg)	34.9	33.7	0.921
	LAP/PCWP (mmHg)	23.3	19.9	0.158
	CVP (mmHg)	11.3	8.4	0.112
	PVR (dynes·sec/cm ⁵)	272	258	0.188
	SVR (dynes·sec/cm ⁵)	1302	1346	0.766
術前血液生化学	BUN (mg/dL)	40.4	37.3	0.914
生化学	Cre (mg/dL)	1.5	1.5	0.356
	Bil (mg/dL)	1.4	1.3	0.516
	AST (U/L)	43.1	132.1	0.957
	ALT (U/L)	38.4	191.4	0.528

CI: 心排数、LVEF: 左室駆出率、BP: 血圧、PAP: 肺動脈圧、LAP: 左房圧、PCWP: 肺毛細血管楔入圧、

CVP: 中心静脈圧、PVR: 肺血管抵抗、SVR: 体血管抵抗、BUN: 尿素窒素、Cre: クレアチニン、Bil: ビリルビン、

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

表 7 ③モータ群と④モータ群の主要及び副次評価項目比較 (欧州治験)

項目	小分類	③モータ群	④モータ群	p 値
		(16 例)	(17 例)	
生存率	13 週目 Kaplan-Meier 推定生存率 (%)	62	100	0.006
安全性	全有害事象の換算発生率 (%)	27.30	8.53	0.214
	重篤な有害事象の換算発生率 (%)	22.98	4.96	0.062
ポンプ性能*	ポンプ流量 (L/min)	4.81	5.36	0.053
	ポンプ係数 (L/min/m ²)	2.61	2.77	0.372
	ポンプモータ回転数 (rpm)	1597	1701	0.001
	ポンプモータ電流 (A)	0.54	0.62	0.002
血液生化学	BUN (mg/dL)	27.3	28.3	0.943

*	Cre (mg/dL)	1.25	1.40	0.690
	Bil (mg/dL)	1.84	1.12	0.627
	AST (U/L)	54.5	53.8	0.885
	ALT (U/L)	22.5	51.6	0.013
凝固系*	PT-INR	2.0	2.2	0.200
	aPTT (sec)	52.4	51.7	0.843
13週目の	クラス I	2	4	
NYHA 心機能分類	クラス II	5	9	0.656
退院	被験者数 (人 (割合))	10 (63%)	15 (88%)	0.118
	検込み後入院期間 (日)	51.7	36.9	0.053
再入院	被験者数 (人 (割合))	8 (50%)	9 (53%)	1.00
	平均入院期間 (日)	23.7	15.4	0.596

*: 検込み後、フォローアップ期間に測定された全データの平均値

aPTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間、PT-INR: 国際標準化比 (プロトロンビン時間)

表 8 Ⅲa モータ群とⅢb モータ群の有害事象の比較 (欧州治験)

有害事象	換算有害事象発生頻度*				
	全被験者 (件/年)	Ⅲa モータ (件/年)		Ⅲb モータ (件/年)	p 値
		全例 (N=16)	死亡例 (N=6) / 生存例 (N=10) / p 値		
出血	0.91	1.13	2.90/0.08/0.637	0.66	0.178
不整脈	1.94	2.43	4.27/1.33/0.598	1.40	0.575
肝機能不全	0.44	0.91	2.10/0.20/0.637	0.00	0.128
感染	4.29	6.25	11.70/2.98/0.048	2.30	0.282
神経障害	1.53	2.97	6.63/0.78/0.056	0.16	0.038
腎不全	1.10	2.16	5.07/0.41/0.393	0.09	0.232
呼吸不全	0.77	1.30	2.90/0.34/0.637	0.26	0.867
右心不全	1.64	2.19	5.00/0.51/0.393	1.06	1.000
機器障害	0.46	0.95	0.00/1.53/0.258	0.00	0.128
その他	4.81	6.99	15.21/2.06/0.002	2.60	0.065
合計	17.86	27.3	55.8/10.2/0.007	8.53	0.214

*: 換算有害事象発生頻度 = ある事象の被験者換算有害事象発生数の総和 / 被験者数

被験者換算有害事象発生数 = ある事象が発生した被験者のその事象の発生数 × (365.25 / その被験者の補助循環日数)

【国内治験】

国内治験は、末期重症心不全患者に対して本品を使用し、日本における植込み施術、術後管理及び在宅療法における安全性と有効性を確認することを目的として、2008年4月4日から2009年4月23日まで国内5施設で6症例を対象に実施された。評価期間は、植込み施術開始時から植込み施術後26週目まで、心臓移植又は離脱した場合は植込み開始時から心臓移植後4週目/離脱後4週目までとし、有効性については①埋込み施術の成功の有無、②生存の有無、③NYHA心機能分類及びQOL評価、④ポンプ機能評価、⑤補助循環日数を評価項目とした。安全性については①有害事象及び不具合、②バイタルサイン及び臨床検査値の推移を評価項目とした。本治験では、被験者がリハビリテーション等により十分に回復し、日常生活が可能となった場合、退院し、在宅療法に移行できるとされた。退院時には、自宅復帰プログラムに基づいてトレーニングが実施され、退院の条件が満たされていることは、治験責任医師又は治験分担医師によって確認された。なお、自宅復帰プログラムは、施設ごとに下記の項目を含む内容について協議して、設定された。①人工心臓を扱う病院医療チームの設置、②患者及び介護者に対するトレーニングシステム、③住宅条件を含めた退院許可準備の手順、④在宅時における緊急時の患者、介護者及び病院の対応方法を明らかにすると共に、必要な関係機関（消防等）への協力依頼体制、⑤在宅時の患者及び機器のモニタリング方法の手順、⑥機器の保守点検方法の手順。

6例の被験者の背景は、年齢は 45 ± 9 歳（29～55歳）、BSAは $1.69 \pm 0.16 \text{ m}^2$ （ $1.46 \sim 1.91 \text{ m}^2$ ）、男性5例女性1例、原疾患は拡張型心筋症4例・拡張相の肥大型心筋症1例・虚血性心疾患1例であった。有効性については、①全症例で植込みに成功し、②施術後、評価期間を通じて死亡した症例はなく、植込み施術後26週目まで6例全例が生存した。さらに、植込み施術後、26週目までに、6例のうち5例が退院し、在宅療法に移行した。しかし、退院した5例のうち1例が抗凝固療法コントロール不良（食事の影響が疑われるPT-INR低下）により再入院となった（再入院期間11日）。③SAS（Specific Activity Scale：身体活動指数）及びSF-36（MOS Short-Form 36-Item Health Survey）によるQOL評価の結果、QOLが改善したことが示された。また、登録時のNYHA心機能分類はクラスIVが3例、クラスIIIが3例であったが、26週目にはクラスIが5例、クラスIIが1例と心機能の改善が見られた。④植込み1日目の平均ポンプ流量は $4.3 \pm 1.0 \text{ L/min}$ （ $3.1 \sim 6.0 \text{ L/min}$ ）であり、平均ポンプ係数は $2.55 \pm 0.48 \text{ L/min/m}^2$ （ $1.82 \sim 3.14 \text{ L/min/m}^2$ ）であったが、26週目では $3.8 \pm 0.4 \text{ L/min}$ （ $3.4 \sim 4.4 \text{ L/min}$ ）、 $2.28 \pm 0.22 \text{ L/min/m}^2$ （ $1.91 \sim 2.56 \text{ L/min/m}^2$ ）となり、術後から26週目までの評価期間を通じて平均ポンプ流量は安定していた。⑤植込み施術後26週目までの補助循環日数は 181 ± 8 日、植込み後の入院日数は 82 ± 53 日、在宅日数は 99 ± 50 日、累積補助循環日数は1083日であった。また、退院した5例の植込み施術から退院までの期間は 58 ± 6 日であった。なお、6例全例に自宅復帰プログラムが実施され、プログラムの中で、本品が各患者の住環境に適応でき

ることが確認された。在宅療養中特に問題となる事象は発生しなかった。一方、在宅療養とならなかった1例は、当初の自宅復帰予定の家屋が変更になり、在院が長期に及んだ結果であり、26週目の観察終了後、退院となった。

安全性について、有害事象を表9に示す。入院中及び在宅時に発生した有害事象を比較したところ、入院中の有害事象は植込み施術に関連した事象が多く、本品に特有な事象としてポンプ埋込み部の痛み、ケーブル出口部の感染等の発生が認められた。一方、在宅時には抗凝固療法に関連したPT-INRの低下、PT-INR及びaPTT上昇等が認められた。植込み施術開始から26週目までの評価期間を通じて、本品の不具合及び作動不良は発生しなかった。また、警報については、コンソールコントローラ間の通信エラー、コントローラのセルフテストエラー、電源エラー、コントローラエラーが検出された。これらはいずれも、単発のエラーでノイズ等による誤検出が原因であり、機器の異常によるものではなかった。技術的な不具合は3例5件発生した。その内訳は、コントローラに接続する2系統の電源の両方が同時に外された事象2例3件、経皮ケーブル（コントロール側）の損傷、バッテリーコネクタ部分の破損がそれぞれ1例1件であった。2系統の電源が同時に外された事象については追加でトレーニングを実施した。経皮ケーブル（コントロール側）の損傷は、ケーブル固定テープを除去しようとハサミを使用したところ、誤ってケーブルを損傷したものであり、後日修復した。バッテリーコネクタ部分の破損については、バッテリーをチャージャから外す際にバッテリーコネクタの先端部分が破損したものであり、バッテリーを交換して対応すると共に、治験実施施設から患者に対し、バッテリーを落下させたりしないように丁寧に取り扱い、コネクタ接続部に衝撃を与えないよう指導した。

2例に抗凝固療法に伴う臨床検査異常値の有害事象が見られた。1例は、術後17週目に高コレステロール血症の治療のために用いられたフルバスタチンとワルファリンの相互作用によりワルファリンの作用が増強され、PT-INRが3.0への上昇が見られ、ワルファリンの投与量の調節が行われた。2例目は、食事の影響によりPT-INRが2.0以下に低下したため再入院し、ワルファリン量の再調整が行われた。本症例は再入院が必要となったことから重篤な有害事象として取り扱われたが、抗凝固療法の再調整が行われた後、退院した。

血液学的検査項目の推移に関しては、術前のRBC（赤血球数）、Hct（ヘマトクリット）、Hb（ヘモグロビン）について、それぞれ6例のうち4例が低値を示した。また、いずれの患者も、植込み施術直後には検査値の減少が認められたが、26週目には基準値まで改善した。これは、本品のポンプ機能による体内循環の改善によると考えられる。一方、WBC（白血球数）は、術直後に、手術の影響と考えられる一時的な上昇が見られたが、経過と共に徐々に減少し、全ての症例において基準値まで回復した。また、PLT（血小板数）については、術後、手術の影響と考えられる減少と一時的な上昇が見られたが、その後、全ての症例が基準値まで回復した。肝機能関連検査項目であるAST及

び ALT は、術後、手術の影響による一時的な上昇があったが、その後、基準値まで回復した。しかし、1 例に薬剤の影響とみられる一時的な AST、ALT の上昇が認められた。腎機能関連項目については、2 例に BUN の、3 例に Cre の異常値が術前に見られた。術直後、検査値の一時的な上昇が見られたが、その後ほとんどの患者が基準値まで回復し、心拍出量の増加による腎機能の改善が認められた。

表 9 事象別・因果関係別有害事象（国内治験）

因果関係	明らかに因果関係あり		おそらく因果関係あり		因果関係あるかもしれない		因果関係なし		合 計	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数	例数	件数
全体	3(50%)	5	2(33%)	6	2(33%)	6	5(83%)	25	6(100%)	42
心室性頻脈	0(0%)	0	1(17%)	1	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1
心臓血腫	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
胃痛	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	0(0%)	0	1(17%)	1
胃不快感	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	3	1(17%)	3
下痢	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
嘔気	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
胸部絞扼感	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
胸痛	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	0(0%)	0	1(17%)	1
下肢浮腫	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	2(33%)	2	2(33%)	2
肝機能障害	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
感冒	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
膀胱炎	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
術後出血	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
処置後腫脹	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
術後痛	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
CPK 増加	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
血中カリウム増加	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
高コレステロール血症	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
立ちくらみ	0(0%)	0	0(0%)	0	2(33%)	2	0(0%)	0	2(33%)	2
失見当識	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
胸水	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1	2(33%)	2

気胸(外傷性を除く)	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
鼻出血	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
不正子宮出血	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	0(0%)	0	1(17%)	1
接触性皮膚炎	0(0%)	0	1(17%)	1	0(0%)	0	1(17%)	1	2(33%)	2
ポンプ埋込み部の痛み	1(17%)	1	1(17%)	1	0(0%)	0	0(0%)	0	2(33%)	2
ケーブル出口部出血	1(17%)	1	1(17%)	1	0(0%)	0	0(0%)	0	2(33%)	2
ケーブル出口部の痛み	1(17%)	1	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1
警報音による睡眠の妨げ	0(0%)	0	1(17%)	2	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	2
ケーブル出口部感染	1(17%)	1	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1
ケーブル出口部肉芽形成	1(17%)	1	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1
PT-INR 及び aPTT 上昇	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1
FE-INR の低下	0(0%)	0	0(0%)	0	0(0%)	0	1(17%)	1	1(17%)	1

CPK：クレアチンキナーゼ

欧州治験をピボタル試験と位置づけ、日本における施術・術後管理・在宅療法への適合性を確認するために実施した国内治験の成績が提出されている。これらの結果から、本品を本邦で用いたときの臨床上的有効性及び安全性を評価するためには、欧州治験が本邦へ外挿可能であるかどうかが重要になる。国内外の主な相違と考えられる患者背景、抗凝固療法、心臓移植待機期間を以下のとおり比較した。この比較結果を踏まえ、欧州治験の結果は、国内に外挿可能であると考えられる。

<欧州治験と国内治験における患者背景の比較>

欧州治験における選択基準及び除外基準を「次世代医療機器評価指標の公表について」(平成20年4月4日薬食機発第0404002号)別添1「次世代型高機能人工心臓の臨

床評価のための評価指標」(以下、「ガイドライン」という。)と比較すると、欧州治験では数値による具体的な規定となっているもののガイドラインでの規定と同等である。国内治験についても欧州治験及びガイドラインに基づいて設定されている。欧州治験と国内治験における患者背景の比較を表 10 に示す。欧州治験では、国内治験と比較して平均年齢が約 10 歳以上高かった。これは、心臓移植対象年齢が欧州、国内とで異なることが影響していると考ええる。欧州治験における 6 ヶ月生存率は全年齢において 76%であったが、年齢による比較を行うために、欧州治験での 33 例の結果を層別解析した結果においては、年齢が低い方が生存率は高い傾向が見られた。特に、国内治験に登録された症例の年齢は 45 ± 9 歳 (29~55 歳) で全例が 6 ヶ月目まで生存したが、欧州治験における 60 歳未満 (18 例) での 6 ヶ月生存率の成績は 94% となり、また、65 歳を上限とした場合 (24 例) でも欧州治験における 6 ヶ月生存率は 81% を示した。

表 10 欧州治験と国内治験における患者背景の比較

	欧州治験 (N=33)	国内治験 (N=6)	p 値
年齢	55 ± 13	45 ± 9	0.047
男性割合	85%	83%	0.660*
BSA (m^2)	1.90 ± 0.19	1.69 ± 0.16	0.017
LVEF (%)	20.2 ± 7.0	20.0 ± 4.6	0.769
LVDd (mm)	75 ± 13	79 ± 19	0.734
CI ($L/min/m^2$)	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.3	0.938
PCWP (mmHg)	22 ± 7	24 ± 9	0.618
CVP (mmHg)	10 ± 5	8 ± 6	0.270
強心薬投与 (%)	97	100	0.846*

※: Fisher 正確確率検定 (片側)。印なしは Wilcoxon 順位和検定。

LVDd: 左室拡張終末期径

<欧州治験と国内治験における抗凝固療法の比較>

植込み型補助人工心臓の管理においては、適切な抗凝固療法が不可欠である。欧州治験、国内治験における抗凝固療法の概要を表 11 に示す。欧州治験における本品の抗凝固療法は、臨床実績のあるノバコアの抗凝固療法を参考に、米国の臨床アドバイザー医師の聞き取り調査や治験者会議における議論を経て設定された。ただし、これらの具体的な数値設定は、治験中の抗凝固療法の管理を行う際の参考とされ、患者の状態に応じて変更可能とされていた。

欧州治験では、当初 PT-INR 目標値 2.5~3.5 を推奨して開始されたが、治験施設での過去の補助人工心臓管理経験などから、過剰な抗凝固療法が実施された。これに対し、発生した出血関連の有害事象への対策として、2004 年 9 月 23 日の治験者会議において、

PT-INR 目標値の範囲内で可能な限り低い値を目標としてコントロールすることについて治験医師の合意が得られ、56% (5/9 例) であった出血関連有害事象は 17% (1/6 例) まで改善した (括弧内の数値は、2005 年 1 月時点での中間報告のデータに基づく)。

国内治験では、欧州治験の PT-INR 実測値 2.0~3.0 を基に、機械弁の管理 PT-INR 値が 2.0~3.0 であることも考慮して推奨 PT-INR 値 2.0~3.0 を設定した。本治験では少数例での検討であったが、PT-INR 2.0~3.0 での抗凝固療法のコントロールは可能であり、出血性の有害事象は発生したものの血栓につながるような有害事象は発生しなかった。国内販売時には、国内治験と同様の抗凝固療法を取扱説明書で推奨する予定としている。

表 11 抗凝固療法の概要

欧州治験	・ 治験機器を使用中の全被験者は抗凝固療法を受けなければならない。 ・ 最低限の抗凝固療法は、顕著な出血が生じた場合を除いて術後 8~12 時間にヘパリンを静脈投与し、aPTT は 50~80 秒に維持する。経口投与を行えるようになったら、ワルファリンを投与して PT-INR を 2.5~3.5 に維持すると共に、81mg のアスピリンを連日投与する (ただし、PT-INR は、上記の目標値内で可能な限り低い値を目標としてコントロールするよう治験途中で合意が得られた)。 ・ 治験責任医師の最善の医学的判断に従って、追加的抗凝固療法を行うこともある。
国内治験	・ 外科的出血がコントロールされてからヘパリン (低分子ヘパリンを含む。) の投与を開始し (およそ術後 8~12 時間後)、aPTT が 50~80 秒間になるよう維持する。 ・ 顕著な出血が生じた場合を除いて、経口投与が行えるようになったら、ワルファリンの投与を開始する。ワルファリンの投与においては、PT-INR が 2.0 を超えるまではヘパリンを併用し、PT-INR を 2.0~3.0 に維持すると共に 75~150mg のアスピリンを連日投与することを基本とする。 ・ ワルファリン、アスピリン以外の他の抗凝固薬、抗血小板薬の使用については制限しないが、ワルファリン、アスピリンでのコントロールが難しいと判断した場合にのみ用い、使用に当たっては慎重に投与する。

<心臓移植待機期間の比較>

本邦における平均心臓移植待機期間が 2 年程度である現状を踏まえ、本品の長期使用成績について考察する。欧州治験では 33 例のうち 1 年以上の使用例は 13 例 (33 例に対して 39.4%)、4 例 (12.1%) は 2 年以上、1 例 (3.0%) は 3 年以上生存であったが、欧州市販後調査では 1 年以上が 27 例 (55 例に対して 49.1%)、2 年以上が 13 例 (23.6%)、3 年以上が 5 例 (9.1%)、4 年以上が 1 例 (1.8%) であることから、本品の使用時の患者ケア方法の情報蓄積により、抗凝固療法のコントロールの工夫等、患者ケア方法が向上して生存率の向上につながったと考えている。日本においては市販後により長期的なデータの蓄積が必要だが、移植待機期間が長い国内においても本品の有用性は期待でき

るものと考えている。

総合機構は、以下の点について回答を求めた。

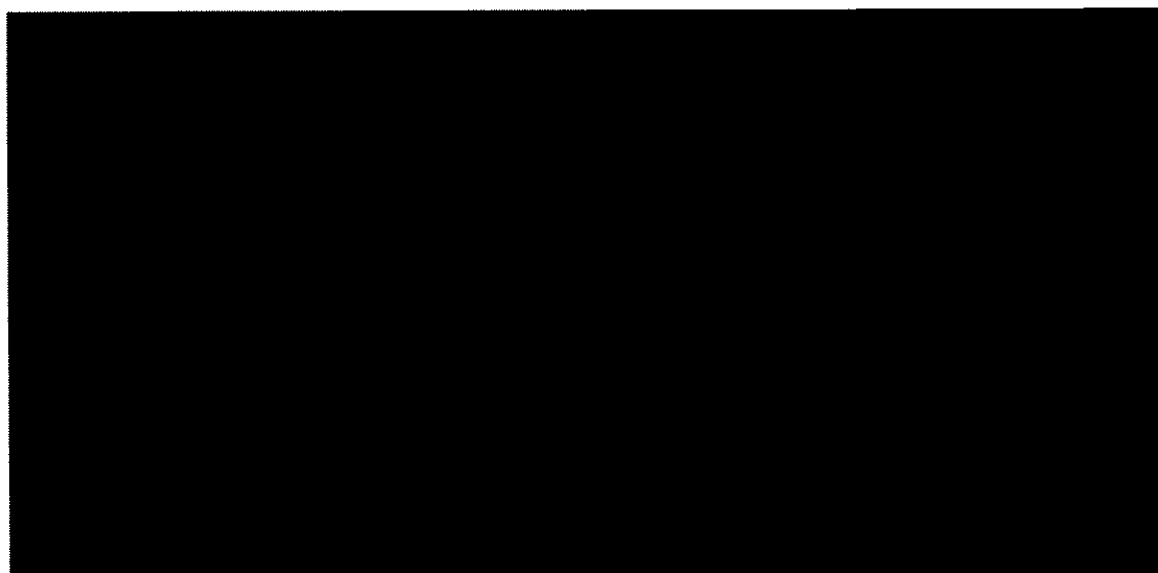
1. Ⅱモータで生じたポンプ一時停止／自動復帰の事象への対策として、Ⅰモータでは 厳密にコントロールした上で、 の確認を実施することにより当該不具合が発生しないことを担保する旨説明されている。その規格として設定された「 」については、歪みの判断基準が明確ではないので、規格の妥当性について説明すること。
2. 欧州治験におけるⅡモータとⅠモータの患者の成績を比較すると、その試験成績に大きな差が生じている。この原因について考察し、これらを一群として評価することの妥当性について説明すること。
3. 欧州と本邦における患者背景の差異を説明し、欧州治験の本邦への外挿性について考察すること。また、国内治験以外で本品が用いられた事例も含めて本品の成績を評価し、本品が既承認品と比較して有用性が許容されるのかどうか説明すること。
4. 本品の適用対象となる患者の体表面積の設定の妥当性について説明すること。
5. 欧州治験、国内治験において、同時に二つの電源を外す事象が発生している。この点に対する対策、及びその妥当性について説明すること。
6. 外出時の緊急事態の対応を含めて患者・介護者をどのように指導するのか説明すること。

申請者は、以下のように回答した。

1. 厳密にコントロールした場合の

と定めていることから、品目仕様の規格の記載を実際の製造工程における判定基準に基づいた記載に変更し、かつ と を区別するために具体的な も明示して判定基準を明確に記載する。

図3 生産プロセスの改良前後での[]の比較



2. []モータ群と[]モータ群を比較して統計学的な有意差が認められた点、すなわち心不全病因の特発性 (割合)、ポンプモータ回転数、ポンプモータ電流、植込み後フォローアップ期間に測定された全データの平均 ALT、生存率、神経機能障害の換算発生率について考察し、両群を一群として評価することが妥当と考える理由を説明する。

心不全病因の特発性の割合については、心不全病因の差異と補助循環を行った際の臨床成績の関係が明らかになっておらず、植込み型補助人工心臓の現時点での選択基準については心不全の病因によらず重症心不全であれば適応としている。ポンプモータ回転数については[]モータ群の BSA の方が大きいことから、ポンプ流量が高めに設定された可能性が考えられる。統計学的な有意差は認められなかったが[]モータ群では BSA、ポンプ流量、ポンプ係数が高めであったこともポンプモータ電流に統計学的な有意差が生じた要因と考えている。これらの違いはモータの差異に起因するものではなく、患者背景に起因すると考えられる。植込み後フォローアップ期間に測定された全データの平均 ALT については、特定の症例における特異的な血液生化学値によるものであり、モータの違いに起因するものではないと考えられる。神経機能障害の換算発生率については、合併症などの患者背景に起因するものと考えられること、さらに治療当初、やや過剰な抗凝固コントロールが実施されていたことの影響も考えられる。

年齢が植込み型補助人工心臓装着患者の生存に対する独立したリスクであることが知られているが、[]モータの患者の内、死亡した患者の平均年齢は 64 歳、死亡せずエンドポイントに到達した患者の平均年齢は 50 歳であった。一方、[]モータ群は全例が 13 週のエンドポイントに到達し、平均年齢は 55 歳であった。この年齢の違いが生存率に影響を与えた要因の一つと考えられる。

モータとBモータの差異は、生産プロセスにおけるAのコントロールを厳密にしたことであり、製品仕様は異なる。実際にAモータのうち、モータAが発生した患者においても、使用中のほとんどの期間で正常に作動しており、特に大きな負荷が加わった条件でのみ異常動作を認めた。このような異常動作が発生する特殊な条件以外では、AモータとBモータは全く同様に作動するため、被験者の安全性やデータ収集に臨床上の差異が生じることはないと判断した。

以上のことから、Aモータ群とBモータ群を一群として扱うことに対する問題はないものと考えている。

3. 市販後の治療対象患者の条件は治験参加条件と同様であるため、国内治験と市販後の患者背景が大きく異なることはないと考えている。表 10 に示すとおり、欧州治験と国内治験では体表面積、平均年齢に統計学的な有意差が認められた。体表面積については欧州人と日本人の体格の違いが反映されているものと考え。しかし、本品は、体表面積 1.1m²程度の患者にも植え込むことを想定して設計されたものであり、また、体表面積 2.5m²程度の患者の心機能補助も想定した拍出性能を有する。欧州治験、国内治験のいずれにおいても、体表面積が小さいことによる植え込み不能症例、体表面積が大きいことによる拍出性能不足症例は存在しなかった。したがって、体表面積の差異が、臨床上の生存率に直接影響することはないと考える。年齢については、国内治験と同様、国内の市販後の患者群についても、欧州治験より低年齢になることが予想されるが、高齢になるほど生存のリスクが高くなるため、生存率については欧州治験より良好になる可能性がある。したがって、欧州治験成績を本邦に外挿して評価することは可能と考える。

国内及び欧州で実施された本品や他社類似品の国内治験の試験結果を表 12 に示す。いずれの試験も症例数が少なく、患者背景の議論も困難であるが、導入された患者の年齢、BSA は、本品の国内治験で導入された症例とほぼ同様であった。6 ヶ月の生存率はノバコア 80%、HeartMate VE 100%であり、本治験で得られた生存率の結果も同様であった。発生した有害事象については、報告例が少なく比較は難しいが、国内で最初に承認されたノバコアにおいて出血、神経学的症状を伴う血栓塞栓症、出血傾向に伴う神経学的障害、感染、腎機能低下、癒着性イレウスが発現したことが報告されていた。一方、本治験においては、ケーブル出口部の感染は見られたものの、血栓塞栓症、出血に伴う神経学的障害等の発生は見られなかった。また本品では治験中に 5 例が、最終的には 6 例が自宅復帰している。

表 12 本品の欧州治験（60 歳未満）と各種国内治験の比較

	本品 欧州治験 症例解析	本品 国内治験	HeartMateVE [®]	NOVACOR [®]
症例数	18 (60 歳未満)	6	5	6 (内 1 例は 適用外使用)

年齢 (歳)	46 (29-59)	45(29-55)	38.6(21-50)	—
BSA (m ²)	1.94 (1.69-2.40)	1.69(1.46-1.91)	1.63(1.50-1.77)	—
平均補助循環日数 (日)	216 (37-564)	180.5(173-191)	478(390-575)	349(65-1090)
6 ヶ月の生存率	94%	100%	100%	4/5 例
自宅復帰 (例)	—	5	1	—
移植 (例)	10	0	0	—

a) Omoto R, Kyo S, Nishimura M et al. J Artif Organs. 2005;8 :34-40

b) ノボコア左室補助人工心臓システム審査資料

参考資料として欧州市販後調査、米国治験、及び国内継続治験に関する資料を追加提出する。欧州市販後調査の概要は以下のとおりである。表 13 にベースライン時の患者背景を示す。55 例中 29 例は、2010 年 1 月 15 日時点で、本品による補助を継続中であつた。全 55 例の転帰の概要を表 14 に示す。

表 13 患者背景 (欧州市販後調査 : 55 例。2010 年 1 月 15 日時点)

患者背景	平均	標準偏差	最小値	最大値
年齢 (歳)	59	9.7	30	73
BSA (m ²)	2.01	0.21	1.57	2.58
	例数 (N)	割合 (%)		
男性	52	95		

注 : 欧州治験から移行した 10 例を含む。

表 14 被験者転帰 (欧州市販後調査 : 55 例。2010 年 1 月 15 日時点)

平均補助期間 (日)	498 (17~1656)
累積補助期間 (日)	27376
補助継続中の患者数 (N)	29
6 ヶ月以上補助を行った患者数 (N)	44
1 年以上補助を行った患者数 (N)	27
2 年以上補助を行った患者数 (N)	13
6 ヶ月生存率 (%)	92.4
12 ヶ月生存率 (%)	84.3

参考資料として追加提出した米国治験の概要は以下のとおりである。2010 年 2 月 26 日時点で 28 例が登録されている。補助継続中 12 例、心臓移植 10 例、死亡 5 例、機器交換 1 例である。全 28 例の転帰の概要を表 15 に示す。

表 15 患者背景と転帰（米国治験：2010 年 2 月 26 日時点）

性別	年齢 (歳)	BSA (m ²)	最新の状況・ 機器使用日数	性別	年齢 (歳)	BSA (m ²)	最新の状況・ 機器使用日数
男	62	1.86	移植・180	男	37	2.07	移植・23
女	51	1.70	死亡・36	男	59	2.15	移植・47
女	63	1.98	継続中・526	男	66	2.00	継続中・44
女	51	2.18	継続中・513	男	57	2.42	死亡・285
男	43	1.62	移植・170	男	52	2.17	継続中・284
男	70	1.92	継続中・401	男	56	2.47	死亡・31
男	65	2.21	死亡・10	男	56	2.35	継続中・234
男	40	2.36	移植・88	女	47	2.21	死亡・13
男	66	2.25	移植・222	女	57	1.78	継続中・99
男	61	2.12	移植・270	男	62	2.51	継続中・99
男	45	2.02	継続中・259	男	53	2.17	機器交換・14
男	67	2.11	移植・156	女	29	1.63	継続中・121
男	58	2.31	継続中・179	男	55	2.61	継続中・13
男	65	2.35	移植・151	平均	54.7	2.25	165.6
男	38	2.13	移植・165				

参考資料として追加提出した国内継続治験の2010年8月31日時点の概要は以下のとおりである。本治験は、添付資料として提出されている国内治験終了日から、本品の製造販売が承認されるまでの期間引き続き国内で実施が予定されている治験である。登録された6例については評価期間を通して死亡、中止及び脱落症例はなく、全例が自宅復帰し、2例に心臓移植が実施された。補助循環の要約を表16に、重篤な有害事象を表17に示す。重篤な有害事象のうち本品との因果関係が否定できなかった事象は倦怠感、TIAの疑い及び菌血症の3件であった。倦怠感は、発現した症状から心不全又は自律神経障害を疑い精査目的に入院措置を行ったことによる。TIAの疑いは、出現した症状（手足のしびれ）から脳血管障害を疑い入院を要し、頭部CTでは明らかな病変を指摘できなかったが、時間経過と共に症状の改善を認め、臨床症状からTIAと推察され、退院した。これら二つの事象は、本品との因果関係は否定できないと判断された。菌血症は、ケーブル貫通部からの感染による入院であり、回復し、退院となったが、術後からケーブル貫通部においてMRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）が検出されており、本品との因果関係は否定できないと判断された。これらの3件の事象は、いずれも欧州治験においても報告された事象で未知の事象ではなかった。重篤な不具合は1件報告された。

コントローラエラーアラームが1回発生し、その後浮上エラーアラームが出現した。2回は自然回復を認めていたが定期外来受診時に同アラームが発生し緊急的にコントローラ交換を行った。コントローラ交換により問題が解決したため、コントローラの不具合が疑われた事象であるが、原因が判明していないため、今後同様のコントローラの不具合が発生した場合の対策の要否を再検討する必要があると考える。

表 16 補助循環の要約（国内継続治験：2010年8月31日時点）

項 目		計	
		例数 (%)	
対象例数		6	
累積補助循環日数（日）		3822	
補助循環日数 （日）	平均値±標準偏差	637±98	
	中央値	677	
	最小値～最大値	437～690	
退院	無	0	(0)
	有	6	(100)
退院までの 日数 （日）	平均値±標準偏差	91±80	
	中央値	61	
	最小値～最大値	51～253	

表 17 重篤な有害事象（国内継続治験：2010年8月31日時点）

患者の別	術後経過 日数（日）	有害事象名	治験実施者が 判断した機體 との因果関係 （見解）
1	318	急性胆嚢炎	否定できる（食 事の影響の可能性 大）
	481	CRT-D バッテリー消耗、 リード不全	否 定 で き る （CRT-D、リードの 問題）
	495	術後出血	否定できる（通 常の術後出血の範 囲）
2	228	歯周病の悪化	否定できる（植 込み前からの現

			象)
	282	意識消失	否定できる (コントロール交換操作のミス)
3	648	倦怠感	否定できない
4	468	TIA の疑い	否定できない
5	272	菌血症	否定できない
	282	心室頻拍	否定できる (植込み以前にも認められ、原疾患由来)
	371	抗凝固療法コントロール不良	否定できる (抗凝固療法によるもの)
	406	抗凝固療法コントロール不良	否定できる (抗凝固療法によるもの)

さらに、米国の市販後レジストリである INTERMACS のデータベース⁴ (本邦で承認されているノバコア、及び HeartMate XVE も対象。) を基に、参考資料として提出した欧州市販後調査における生存率との比較を表 18 に示す。INTERMACS と比較する場合の生存率の扱いについては、文献において年齢によるリスクが高いことが示されていること等を踏まえると単純な比較は困難であるが、欧州市販後調査の結果は INTERMACS の BTT (Bridge to transplantation) 使用の結果より高い生存率が得られた。また、有害事象に関する比較結果を表 19 に示す。同一条件での実施ではないため厳密な比較検討は困難であるが、本品における有害事象は、既存機器に比べて同等又はそれ以下の発生率であった。また、発生した有害事象の種類は、心臓移植までのブリッジとして使用されている既存機器の標準的な使用において観察されるものと同様であった。

表 18 生存率の比較

	INTERMACS	欧州市販後調査
3 ヶ月	88(91)*	96.4
6 ヶ月	83(90)*	92.4
12 ヶ月	74(84)*	84.3

*括弧内は BTT 使用での生存率を示す。

⁴ Second INTERMACS annual report

表 19 有害事象の比較

	INTERMACS	欧州市販後調査
症例数(N)	1092	55
死亡数(N)	191	13
累積補助年数(年)*	476	75
平均補助日数(日)*	159	498
	発生頻度 有害事象/100 患者-月	
機器不具合	1.98	0.56
出血	16.52	3.78
	心臓血管	
右心不全	1.89	0.33
心筋梗塞	0.07	NA
不整脈	7.68	3.11
心臓ドレナージ	1.50	NA
高血圧	2.31	NA
動脈血栓	0.35	0.22
静脈血栓	1.45	NA
溶血	0.54	NA
感染症	17.45	3.00
神経機能障害	2.87	2.66
腎不全	2.48	0.44
肝不全	0.91	0.11
呼吸障害	4.50	1.22
創傷裂開	0.47	NA
精神障害	1.96	0.11

* 全有害事象発生数及び発生頻度より換算

4. 本品を適用する患者の推奨体表面積は $1.4 \sim 2.5 \text{m}^2$ と考えている。下限値は献体による検証 (BSA $1.12 \sim 1.96 \text{m}^2$ の 3 献体に植込み可能であった。)、欧州治験で適用となった患者の BSA を参考に、上限値は本品の最高吐出量、循環補助時に確保すべき心係数から算出し、ノバコア等での上限値も考慮して設定した。ただし、推奨体表面積を満たすことのみをもって本品の適用を判断すべきではなく、医師による解剖学的状態の観察等により総合的に判断して適用の可否を決定することが必要であるため、添付文書の警告欄で、本システムに対する適性を加味して適用の可否判断を行う旨記載し、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、適切な埋込みができないと判断された患者」を記載する。

5. コントローラ電源接続ポートにはロック機構が備えられており、ロックを外す動作を行わない限り、コネクタを引っ張っただけでは外れない仕組みになっている。しかし、電源の切り離し自体は、使用者の操作により発生する事象であるため、バッテリー交換操作に際して、二つの電源を同時に外さないように医療従事者、患者、介護者に対してトレーニングを実施するだけではなく、取扱説明書においても注意喚起を行っている。またコントローラから片方の電源が外れた場合や、トラブルが発生した場合でも、もう片方の電源により正常に機能し続ける仕組みになっており、同時に警報によって異常が知らされる。万が一、同時に二つの電源を外した場合ポンプは停止するが、全電力損失時警報が発生し、一つの電源を外した場合よりも判りやすくコントローラの警報ランプを点滅させ、警報音を鳴らすという二段階の警報システムになっている。全電力損失時警報の発生後、バッテリー又はチャージャをコントローラに接続すれば、直ちに安全装置であるオートスタート動作が実行され、インペラは浮上・回転し循環が速やかに再開される。

以上、医療従事者、患者、介護者に対する注意喚起、及びに設計上の安全担保により、同時に二つの電源を外してしまうことに対する予防措置が図られているが、欧州治験で23例（70件）、国内治験で2例（3件）に同事象が発生した事象を踏まえ、退院後も継続的にトレーニングを実施するようにした結果、それ以降同事象は再発していない。引き続き患者及び介護者へのトレーニングを継続すると共に、今後の仕様変更、あるいは将来的な次世代製品における課題として対応したいと考えている。

6. 退院前には自宅復帰プログラムに従って、患者及び介護者が医療スタッフを伴わずに病院外で安全に療養生活を送れるよう、医療スタッフが指導を実施する予定である。患者の安全性と緊急時を考慮し、介護者の付き添いを伴わずに外出、外泊、在宅療養することは現時点では許容していない。医療スタッフは取扱説明書に従い、緊急警報時の対処方法について、患者及び介護者にトレーニングを実施する。患者及び介護者の習熟度を確認するために、電源管理、日常の点検、警報の対処、緊急時のコントローラ交換等に関する実技試験を行い、全ての項目に合格できるまで繰り返し指導を実施する。さらに医療スタッフは緊急時に患者及び介護者が取る行動について患者、介護者と打ち合わせを行い、連絡方法についても決定する。また、患者の居住地を管轄する消防署に本品を装着している患者が居住すること、並びに緊急時の病院への搬送時の注意点等について連絡することとしている。患者は緊急時対応のために病院から交付される患者緊急カードを常時携帯し、すぐに医療機関と連絡が取れる体制を取っている。なお、上記の自宅復帰プログラムは、既に本品の販売が行われている欧州で使用されているものと基

本は同じであり、国内治験を通じて、日本の医療環境にも適用可能な内容であると判断している。

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. A モーターで生じたポンプ一時停止／自動復帰の事象への対策として、B モーターでは [] を厳密にコントロールした上で、 [] ことから判定は適切に実施できるものと考えた。
2. A モーターと B モーターの差異は、 [] コントロールを厳密にしたことであり、製品仕様は異なる。A モーターでポンプ一時停止／自動復帰が発生する特殊な条件以外では両者に差異はないと考えられる。欧州治験において A モーター群と B モーター群で生存率、神経機能障害等いくつかの項目に違いが認められた。各項目について詳細に解析した結果、年齢等結果に影響を与えることが予想される因子にやや違いがみられた。したがって、A モーター群と B モーター群でみられた結果の違いは、モーターの違いよりはむしろ患者背景が影響している可能性があると考え。これらは患者選択基準を満たした中でのばらつきであり、両群を合わせて評価することは妥当であると判断する。ただし、これらの解析から、患者背景は、生存率等の結果に影響することが明らかとなったことから、これらの情報を適切に医療現場に提供することが必要と考える。
3. 欧州治験の本邦への外挿性については、以下のように考える。欧州治験と国内治験との間に体表面積、平均年齢の差が認められた点については、欧州の移植事情を反映したものであり、本品の市販後の治療対象患者はむしろ国内治験の患者背景と大きく異なることはないと考え。体表面積及び年齢の治験結果への影響については、両治験で本品を適用された患者の体表面積と生存率を踏まえると、その差異が直接影響することはないと考えること、国内で本品が適用される患者の年齢は、欧州治験より低年齢になると考えられ、生存率については欧州治験より良好になる可能性があることから、欧州治験成績を本邦に直接外挿することは難しいものの、欧州治験成績を基に本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

ビボタル試験の位置づけである欧州治験の結果を、国内で製造販売が承認されているノバコア及び HeartMate XVE も対象に含まれている INTERMACS のデータと比較考察した結果、患者背景、有害事象の定義が異なる可能性がある等、両データを比較することは容易ではないものの、本品の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ことから、欧州治験のデータで本品の臨床上的有効性及び安全性は確認できると考える。

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

については添付文書で注意喚起することが妥当と判断した。しかしながら抗凝固・抗血小板薬を過度に使用することは出血性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療法がないことを踏まえ、現時点の対応としては臨床試験で実施された抗凝固療法を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。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。欧州治験における心臓移植までの補助期間は 197 ± 172 日（平均±標準偏差）で、最も長かった患者では711日であったこと、また参考資料の位置づけではあるが欧州市販後調査では1600日以上補助を継続している例もあることを踏まえ、欧州治験結果は本品が心臓移植対象患者に対する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。

4. 適用対象となる患者の体格については、臓器穿孔等のリスク、及び必要な血流量を確保する観点から、本品を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。本品を適用することができる患者の体表面積については献体による検証結果等に基づいて下限値を 1.4m^2 としている。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。 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。

5. 本品は同時に二つの電源を外すと直ちにポンプが停止することから、本品による補助中に電源が途絶することは患者生命維持に直結したハザードであり、当然発生させてはならない事象であると考え。トレーニングによる注意喚起を継続的に実施することによりその後同様の事例が発生していないことも踏まえると、両電源を同時に外すことが可能な現行の仕様によるリスクが、本品の使用により想定されるベネフィットに比べて許容できないとまでは言えないと考える。しかしながら、電源が途絶するリスクをより低減できる仕様に変更すること等により、さらなるリスク低減を図ることは製造販売業者として当然の義務であることから、電源が途絶するリスクの低減措置を継続して検討し、仕様の変更も検討するよう、専門協議における議論を踏まえて申請者に指示することにした。

6. 本品は生命維持に直結する機器であり、かつ医療機関外でも使用される可能性が十分にある。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。

以上、欧州治験、国内治験及び参考資料等の成績を踏まえ、心臓移植対象患者に対する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、国内治験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。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・維持が考えられる。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. 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、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（チ-1-2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、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。

【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

する植込み型左心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. 欧州治験及び国内治験成績により、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. 欧州治験（33 例）の主要評価項目である植込み後 13 週目の生存率は 81.5%（95%信頼区間 63.2～91.2%：Kaplan-Meier 法）となり、公表されていた他の植込み型補助人工心臓における生存率のデータから定めた OPC に対して成功基準を満たした。また、植込み後 6 ヶ月の生存率は 76.0%（95%信頼区間 55.1～88.2%：Kaplan-Meier 法）であった。安全性についても大きな問題点のないことが確認された。国内治験（6 例）では全例で植込みに成功し、施術後、評価期間を通じて死亡した症例はなく、6 例中 5 例が退院し、在宅療法に移行した。心機能、QOL は改善し、ポンプ機能にも特段問題はなかった。以上より、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と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、臨床試験を参考に適切な抗凝固・抗血小板療法が各施設で実施され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。

欧州治験において、XXXXXXXXXXが原因でポンプ一時停止／自動復帰が発生したが、改良に伴い講じられた措置によりこの不具合は改善されていると考える。欧州治験、国内治験において、同時に二つの電源が外される事象が発生したことについては、両電源を外すことが可能な現行の仕様が、本品の使用により想定されるベネフィットに比べて許容不可能とまでは言えないと考える。しかしながら、電源が途絶するリスクをより低減できる仕様に変更すること等により、さらなるリスク低減を図ることは製造販売業者として当然の義務であることから、電源が途絶するリスクの低減措置を継続して検討し、仕様の変更も検討するよう申請者に指示することとした。

本品を有効かつ安全に使用していくためには、不具合及び有害事象に適切に対応して

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、及び欧州治験における心臓移植までの補助期間は 197 ± 172 日（平均±標準偏差）で、最も長かった患者では711日であったこと、また参考資料として提出された欧州市販後調査結果で最長1600日以上補助を継続している例が報告されていることも踏まえ、本品の長期使用に対する有効性及び安全性がある程度評価できると考える。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、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、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. 電源が途絶するリスクの低減措置を継続して検討し、仕様の変更も検討すること。
2. 2010年9月2日に発生した磁気浮上センサ経路部に断線について、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。

以 上

審査報告書

平成 19 年 2 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 冠動脈ステント
- [販 売 名] : TAXUS エクスプレス 2 ステント
- [申 請 者] : ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- [申請年月日] : 平成 17 年 12 月 22 日
- [審査担当部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 19 年 2 月 19 日

[類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 冠動脈ステント
[販 売 名] : TAXUS エクスプレス 2 ステント
[申 請 者] : ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
[申請年月日] : 平成 17 年 12 月 22 日

審査結果

本品は、経皮的冠動脈ステント留置術を実施するに際し、血管内腔確保を目的に、病変部に挿入留置して使用する冠動脈ステントとステントの送達に使用するデリバリーシステムであり、ステント表面には、再狭窄抑制作用を期待してパクリタキセルがコーティングされている。

海外で行われた本品の臨床試験では、主要評価項目である手技後 9 ヶ月間の標的血管再血行再建術の発生率は、本品 4.7%、対照群（金属ステント）12.0%と対照群に比して有意に低下した。また、有効性の二次評価項目である手技後 9 ヶ月間の標的病変不全率、手技後 9 ヶ月間の再狭窄率、手技 9 ヶ月後の新生内膜肥厚容積は、本品群においていずれも有意に低下し、安全性の二次評価項目である 9 ヶ月間主要心事故の発現率についても、本品群において有意に低下した。

非臨床試験として、金属ステント及びデリバリーシステムに要求される物理的、化学的試験に加え、薬剤溶出型ステントとしての性能を担保するために、パクリタキセルに関する確認試験、放出速度、含量均一性等の試験成績が提出された。また、正常ブタ冠動脈を用いて、本品留置後の有効性及び安全性に関する前臨床試験の成績が提出された。これらの試験結果について、総合的に評価した結果、本品を承認して差し支えないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を別紙の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

対照血管径が 2.50mm から 3.75mm の範囲にあり、病変長 28mm 以下の新規冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者の治療。

別紙

承認条件

1. 市販前臨床試験として実施された TAXUS I 試験、TAXUS II 試験、TAXUS IV-SR 試験、及び国内臨床試験における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告すること。
2. 市販後調査（2,000 例）により長期予後を観察し、経年解析結果を報告すること。
3. 再審査期間中に国内においてステント血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1 年ごとに集計した成績を提出すること。

審査報告

平成 19 年 2 月 19 日

1. 審議品目

〔 類 別 〕	機械器具 7. 内臓機能代用器
〔 一般的名称 〕	冠動脈ステント
〔 販売名 〕	TAXUS エクスプレス 2 ステント
〔 申請者 〕	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
〔 申請年月日 〕	平成 17 年 12 月 22 日（輸入承認申請）
〔 申請時の使用目的 〕	対照血管径が 2.50mm から 3.75mm の範囲にあり、病変長 28mm 以下の新規冠動脈病変を有する虚血性疾患患者の治療。

2. 審議品目の概要

本品は、経皮的冠動脈ステント留置術を実施するに際し、血管内腔の確保を目的に病変部に挿入留置して使用するステントと病変部に送達させるために使用するデリバリーカテーテルから構成されており、ステントには、ステント留置部でステント内再狭窄の原因と考えられる血管平滑筋細胞の増殖を局所的に抑制する目的でパクリタキセルがコーティングされている。



図1 ステントの外観図

本ステントは、316L ステンレススチール製のエクスプレスコロナリーステントシステム（承認番号：21500BZY00575000）を土台ステントとして使用し、抗がん剤として市販されているパクリタキセル（図 2）とコーティング基材であるスチレン・イソブチレン・スチレントリブロックコポリマー（SIBS ポリマー）の混合物がコーティングされている。なお、デリバリーシステムは、前述のエクスプレスコロナリーステントと同一のものである。

薬剤溶出型ステントの前例としては、免疫抑制剤であるシロリムスをコーティングした Cypher ステント（承認番号：21600BZY00136000、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社）があるが、本品は本邦初のパクリタキセルコーティングステントである。

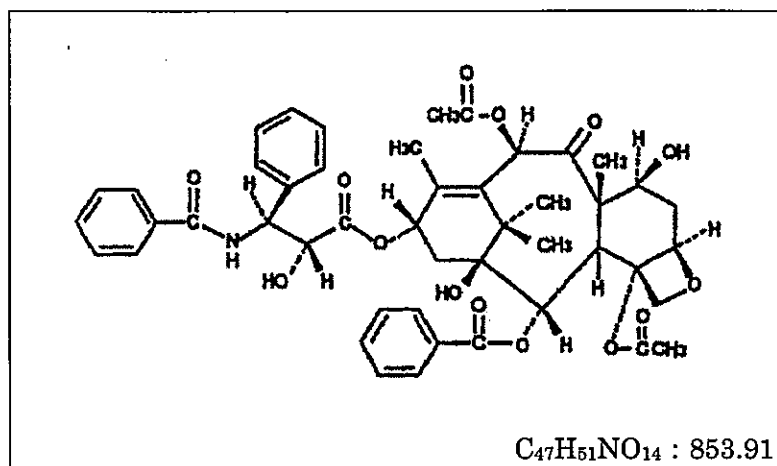


図2 パクリタキセルの化学構造式

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

ステント留置術の導入以来、冠動脈インターベンションの70%以上においてステント留置術が用いられているが、ステントを留置された患者の20～30%において、ステント内の再狭窄に伴う再治療が必要となる点が、本治療法の課題とされている。再狭窄の原因は、インターベンションに用いるデバイスが引き起こす、血管壁の損傷に対する治癒過程に伴い生じる生体反応と考えられている。この治癒過程における生体反応は、血小板活性化、白血球浸潤、平滑筋細胞の増殖、細胞外基質合成及び再内皮化といった細胞及び分子レベルの現象が連続して起こる結果であると言われていることから、冠動脈ステントの問題点の一つである再狭窄を低減する薬剤の探索が、再狭窄化過程のそれぞれの過程を標的として探索されてきた。

米国 Boston Scientific 社は、再狭窄化の過程を抑制することが知られている種々の薬剤を検討し、薬物動態特性を評価した結果、多様な機能を有し、投与量に応じて異なる細胞に作用する能力があるパクリタキセルを、再狭窄抑制を担う薬剤として選択した。実際、パクリタキセルは、再狭窄に至る経路において低用量で炎症反応を抑制し、細胞毒性を引き起こすことなく平滑筋細胞増殖を阻害することが確認されている。

このコンセプトによる再狭窄治療には、標的血管の局部へ薬剤であるパクリタキセルを徐放させることが必要である。薬剤キャリアーとして必要な条件である血管に対する生体適合性、生体安定性を有しており、かつ薬剤キャリアーとして十分機能し、ステン

レス製ステントの性能要求事項に適合する力学的特性を持つポリマーの探索を行った結果、トリブロックコポリマーであるスチレン・イソブチレン・スチレン (SIBS) を選択した。

【外国における使用状況】

本品は、欧州諸国においては対照血管径 2.25mm から 5.00mm の新規冠動脈病変(病変長は 32mm 未満)の冠動脈内径の改善および再狭窄低減を適応症として 2003 年 1 月 CE マーク (TUV) を取得して販売を開始している。

また、米国において、対照血管径 2.5mm から 3.75mm の新規病変(病変長 28mm 以下)を有する虚血性心疾患患者の冠動脈狭窄の改善を適応症として 2004 年 3 月 FDA より承認され、販売を開始している。

その他、2006 年 11 月現在、世界 88 ヶ国 (約 ■■■ 万本) で使用されている。

【本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況】

2006 年 11 月現在での不具合発生率は、0.17%(■■■ 件)であり、このうち機器に関連または関連の可能性を否定できない死亡が 0.013% (■■■ 件)、ステント血栓症は 0.025% (■■■ 件)、ステント塞栓 0.01% (■■■ 件)であった。

2004 年 7 月、本品のデリバリーカテーテルにおいて、総苦情率は低いものの、規格よりも部分的に細いシャフト径が原因と見られるバルーンが収縮しないという苦情が発生し (0.008%、■■■ 件)、製造工程検査の是正措置を講じる以前の製品を上市していた海外市場からすべて自主回収している。■■■ 件の内訳は、死亡 ■■ 例、緊急手術 ■■ 例、追加インターベンション ■■ 例、健康被害なし ■■ 例であった。なお、是正措置後の製品では同様の問題は生じていない。また、この海外の自主回収に伴い、本品と同じカテーテルを使用していたエクスプレス コロナリーステントについて、日本においても自主回収を実施した。ただし、国内で同様の原因で生じたと考えられる不具合は発生していない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品のパクリタキセル コーティング ステントおよびステントシステムに関する性能および物理的要求事項については、米国 FDA ガイダンス「Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Interventional Cardiology Devices: Intravascular Stents, May 1995」および「冠動脈ステントの承認申請に係る取扱いについて」(薬食審査発第 0904001 号、平成 15 年 9 月 4 日)に基づき、以下の項目について仕様に設定し、仕様と仕様の設定に関する資料として提出された。すなわち、ステント部分については、ステント材料分析、引張強度及び伸長率、表面汚染、ニッケル溶出、表面耐食性、拡張後フリーオープンエリア、拡張前後のステント長変化率、

展開均一性、ラディアルフォース、リコイル、最大拡張による亀裂検査、MRI 適合性、寸法検証、エックス線不透過性、ステント有限要素解析 (FEA)、ステント加速疲労の各項目が設定された。デリバリーシステムについては、バルーン最大拡張圧、システム推奨拡張圧及びコンプライアンス、ステント拡張圧、カテーテル引張・接合強度、バルーン収縮性、バルーンの疲労試験、システム/ステント径、ステント保持強度、システム追従性、展開前及び展開後の抜去力の各項目が設定され、薬剤溶出型ステントとしての仕様については、パクリタキセルの確認試験、パクリタキセルの類縁物質、残留溶媒、パクリタキセルの放出速度、パクリタキセルの含量均一性、パクリタキセルの定量法、不溶性微粒子試験およびエンドトキシン試験が設定され、評価された。

総合機構は、以上の仕様に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本機器に使用している土台ステント及びデリバリーシステムについては既承認医療機器であるエクスプレスコロナリーステントシステムと同一であるため、エクスプレスコロナリーステントの ■■■ 年間の実時間経時検体を用いた安定性試験の成績が提出された。パクリタキセルコーティングに関しては、薬剤含量の定量、類縁物質の分析、薬剤放出試験、確認試験、含量均一性試験、残留溶媒、エンドトキシン試験、無菌性の各項目について、長期試験として ■■■ ヶ月経過した検体を用いて試験された成績が提出された。また、過酷試験として強制劣化試験、熱サイクル試験、光安定性試験の成績が提出された。さらにパクリタキセル原薬の安定性について、ICH ガイドラインに則った保存条件で保存した検体を用いて、外観、確認試験、旋光度、水分、不純物、定量に関する各試験が実施され、長期試験としては ■■■ ヶ月経過検体を用いた成績が提出された。なお、薬剤放出試験における暫定 ■■■ 法において、一部規格外の結果が得られ、試験法を現行 ■■■ 法に変更し、問題ないとする結果が提出された以外、特段安定性上の問題は認められていない。

総合機構は、パクリタキセルコーティングに関する試験である薬剤放出試験において、■■■ を用いてパクリタキセルを抽出する暫定 ■■■ 法から、■■■ で抽出する現行 ■■■ 法に変更した理由について、申請者に回答を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

- ・ 暫定 ■■■ 法により規格外製品が見られた原因を検討したところ、製品そのものの製剤塗布量の問題ではなく抽出率のばらつきによるものであると判断する。現行 ■■■ 法は、■■■ を用いた暫定 ■■■ 法による抽出率のばらつきを小さくするために、米国 FDA と協議の上選択された試験法であり、製品の品質管理に適切な方向へ変更することを意図している。現行 ■■■ 法は ■■■ を用いているが、■■■ を用いた暫定 ■■■ 法、及びウサギを用いた *in vivo* 試験と薬剤放出機

序が同一である。また、製品処方の変化や重要な工程中の変化などを検出することが出来ること、及び分析時間を短縮でき、高い頑健性及び真度を有することから、現行法は工程管理に最適な薬剤放出試験方法であると考ええる。

総合機構は、薬剤放出試験が製造工程管理の目的で行われているのであれば、抽出率の安定した方法への変更は工程管理上妥当と考えられることから、専門協議の議論を踏まえ、薬剤放出試験の試験方法の変更に関する申請者の見解を了承した。

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験の結果、18 ヶ月間の有効期間を担保することが出来るとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ妥当と判断した。

二. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）：平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、医療機器の製造管理及び品質管理規則：平成 16 年厚生労働省令第 169 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

本品の土台ステント、デリバリーシステムについては、エクスプレスコロナリーステントシステムと同一であることから生物学的安全性試験を省略している。SIBS ポリマーについては、ISO10993 に準じた細胞毒性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、急性全身毒性試験、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験、発熱性試験、埋植試験、血液適合性試験が行われ、特に問題ないとする試験成績が提出された。

パクリタキセルに関する医薬品としての一連の毒性試験については、単回投与毒性試験（ラット、イヌ）、反復投与毒性試験（ラット、イヌ）、生殖・発生毒性試験（ラット、ウサギ）、抗原性試験（モルモット、マウス）、血管刺激性試験（ウサギ）、変異原性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験、マウス小核試験）の成績が参考資料として提出されているが、ステントに塗布したパクリタキセルが全て一度に溶出したとしても、医薬品として使用される場合の静脈投与用量の 1/820 以下という極めて低い用量であること、医薬品の申請時の毒性データからパクリタキセルの毒性が用量依存的であると考えられることから、パクリタキセルによる全身的な毒性は問題にならない程度であると想定される。しかし、変異原性については、医薬品の申請時の毒性試験で陽性が見られていたことから、本ステントでのパクリタキセル用量域を包含する $20 \sim 0.0002 \mu\text{g/kg}$ の用量において、Ames 試験、マウス小核試験、CHO 細胞を使った染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の各試験が行われ、特に問題ないとする試験成績が提

出された。

総合機構は、本品の安全性を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本ステントのコーティングについては、品目仕様に設定した項目のほかに、コーティング表面微粒子、コーティングの完全性の各項目について評価され、試験成績が提出された。デリバリーシステムについては、品目仕様に設定した項目と同じ項目について評価され、試験成績が提出された。包装及びラベル表示試験として、包装シール強度、滅菌包装の完全性について評価され、いずれも問題がないとする成績が提出された。

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【効能を裏付ける試験に関する資料】

本品の効能を裏付ける試験として、パクリタキセルの薬理作用、薬物の体内動態に関する検討を行った成績が添付された。パクリタキセルの薬理作用については、十分に解明されていない部分もあるが、開発元で行われた試験や公表論文から、p21^{waf1} 誘導により細胞周期を G1 期で停止させることにより、血管平滑筋細胞の増殖を抑制すると申請者は推測している。

ヒト冠動脈平滑筋細胞に及ぼすパクリタキセルの影響について明らかにするために、細胞増殖及び細胞周期に及ぼす影響を検討した成績が提出された。パクリタキセルは 3 nM(2.6 ng/mL)の用量から細胞増殖抑制作用を発現し、高濃度域においても抑制作用は維持されていた。また、6~12 nM の濃度範囲において、p53 の発現が最大となり、サイクリン依存性キナーゼの阻害タンパクである p21 の発現も伴っていた。パクリタキセル 60 ng/mL 存在下で 21 日間培養したヒト冠動脈平滑筋細胞を用いた検討において、G1 期で停止した細胞が多いとする成績が得られていることは、前述の作用メカニズムの推測を裏付ける成績と考えられる。

総合機構は、パクリタキセルによる再狭窄抑制の作用機序に関する以下の点について説明を求めた。

- 1) 抗がん剤の作用機序(微小管脱重合阻害による細胞周期の G2/M 期における停止)よりも上流の G1 期で低用量パクリタキセルが作用を及ぼす理由について説明すること。
- 2) 血管平滑筋細胞への増殖抑制効果が発揮される濃度と血管内皮細胞の増殖抑制効果が発揮される濃度が近接し、用量反応曲線が急峻なことから、血管平滑筋細胞の増殖が抑制される濃度範囲では血管内皮細胞の増殖も抑制されていることが推

察される。血管内皮細胞の増殖が抑制されることに伴う内皮化への影響について説明すること。

これらに対し、申請者は以下のように回答した。

- 1) これまでに公表されているいくつかの研究により、細胞周期におけるパクリタキセルの効果が細胞種によって、また濃度によって異なることが判明している。すなわち、癌細胞では、通常の抗がん剤としての用量で G2/M 期で停止し、低用量では G1 期で停止するのに対し、ヒト動脈平滑筋細胞では濃度にかかわらず G1 期で停止することが明らかになっている。
- 2) 低濃度のパクリタキセルに対する血管内皮細胞の感受性は平滑筋細胞に比べて低い。ブタを用いた試験では本ステント留置後 20 日目以降中膜平滑筋細胞の増殖は阻害されるが、血管内皮細胞による被覆は完全であり、ベアメタルステントとの差はなかった。このことは、本ステントから溶出する低濃度のパクリタキセルが血管内皮細胞の遊走と増殖を阻害しないことを裏付けるものである。中膜平滑筋細胞の減少と共に血管内皮細胞の集簇化が同時に生じることが明らかになっていることから、パクリタキセルはこの 2 種類の細胞に対して異なる作用を及ぼすと考える。

総合機構は、申請後に提出された正常ブタ冠動脈モデルにおける検討において、本ステント留置後 20 日以降で中膜平滑筋細胞の増殖が抑制されているが、血管内皮細胞には影響が見られていないことから、パクリタキセルへの感受性が細胞種により異なる可能性が示唆されるが、パクリタキセルによる再狭窄抑制作用に関する作用機序について十分に解明できていない点が見られることから、慎重な評価が必要と考える。特に、パクリタキセルによる血管内皮細胞に対する作用については、動物モデルにおいて内膜化の遅れが観察されていないものの、*in vitro* から推測すると血管内皮細胞の増殖抑制が発生する可能性が否定できないと考えることから、ステント留置後の内皮化の遅れが発症要因の一つと推測されるステント血栓症について情報を収集することが重要と考え、ステント血栓症が生じた症例について全例報告することを承認条件に課すこととした。

本機器を留置することに伴い放出されるパクリタキセルの薬物動態について、薬剤放出挙動に関する *in vitro* 試験と、ウサギ、ブタを用いた動物モデルにおける薬物血中濃度測定、ヒトにおける薬物血中濃度測定、及びウサギを用いたステント留置部位における薬物の組織内分布に関する各試験が行われ、試験成績が提出された。ウサギ、ブタを用いた動物モデルにおける薬物血中濃度測定では、いずれも検出限界値以下であり、臨床試験の中で行ったヒトにおける薬物血中濃度測定においても検出限界 (10 ng/mL) 以下であった。ウサギを用いた留置部位における薬物の組織内分布に関する試験では、最高組織内濃度(C_{max})は組織 1mg 当たり 3~5ng であり、T_{max} は 30~60 日と推測された。これらの成績から、本機器の留置に伴い放出されるパクリタキセルは、ステント留

置部位に取り込まれるものの、血中濃度は薬理作用を発現する血中濃度と比べて著しく低く、パクリタキセルによる全身性の薬理作用及び副作用が起こる可能性は極めて低いことが示唆された。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

本品の使用方法を裏付ける試験として、正常ブタ冠動脈モデルを用いた用量設定試験（高速度：パクリタキセル 35%、中速度：パクリタキセル 25%、低速度：パクリタキセル 8.8%、単位面積当たりのパクリタキセル量として $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ の各用量のステントを使用）、安全域試験、中速度放出処方ステント重複留置試験、低速度放出処方ステント重複留置試験、チクロピジン投与下のステント留置試験、低速度放出処方/非コーティングステント重複留置比較試験、Cypher/非コーティングステント重複留置比較試験が行われ、試験成績が添付された。

正常ブタ冠動脈モデルを用いた用量設定試験において、高速度 ($1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ 又は $0.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) 放出処方のコーティングステントにおいて死亡例や有害事象が見られたため、その後の前臨床試験の検討から外された。用量設定の各試験において、低速度 ($1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$)、中速度 ($1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) 放出処方のコーティングステントによると見られる死亡例、心臓死、ステント血栓症または心筋梗塞は見られず、形態計測学的検査、病理組織学的検査において大きな問題点がみられなかったことから、中速度 ($1.0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) 放出処方を安全性の上限と設定した。その他の試験においては特記すべき問題は認められていない。

総合機構は、正常ブタ冠動脈モデルに各用量のコーティングステントを留置した試験において、再狭窄抑制作用の作用機序と想定される新生内膜増殖の抑制効果が確認できていないことから、臨床使用上の有効性を非臨床において検証できていないのではないかと考え、この点について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

- ・ 現在この分野で一般に確立されているブタモデルは、安全性評価モデルであり、臨床上の有効性を評価するためのモデルではない。ステント内再狭窄は、ヒトのアテローム性動脈硬化症でみられる新生内膜形成の促進の結果生じる平滑筋細胞の遊走、増殖、細胞外基質の産生のすべてが関与している。パクリタキセルは、*in vitro* で増殖因子に誘発された平滑筋細胞の増殖を阻害し、*in vivo* で中膜平滑筋細胞を減少させることから、臨床使用上の有効性を間接的に示唆していると考えている。なお、有効性評価を実施しうる動物モデルの探索研究は継続している。

総合機構は、本機器の有効性に関して、動物モデルにおいて十分証明できていないと考えるが、有効性を検証する動物モデルが確立していないため、これ以上の検討は難しいとする申請者の見解を専門協議の議論を踏まえ、妥当と判断した。しかし、さらなる有効性及び安全性の確保のため、今後も継続して病態モデルを含めた動物モデルの探索

を続けることが望ましいと考える。

次に、病理組織学検査において、著明な好酸球の増加が本ステント留置群において多く見られていること、及びストラット周囲に石灰化が見られている点について、申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

- ・ プロトタイプの本ステントを用いた初期の動物試験では好酸球の増加がみられたが、工程変更後の本ステントでは認められなかった。また、臨床試験成績では、本品のステント本体、ポリマーまたは薬剤が過敏性反応を引き起こすということを裏付ける証拠はなかった。海外上市後の不具合報告による過敏性反応事象の発現は稀であり、現時点で過敏性反応の懸念は少ないと考える。
- ・ 前臨床試験で認められた石灰化は、本ステントとベアメタルステントの両方で見られ、血管壁にステントのストラットを押し付けることで死滅した赤血球及び白血球によると考えられる。これは、ステントを留置したブタ冠動脈の正常な創傷治癒の事象であり、本ステントに固有の現象ではないと言える。

総合機構は、海外での使用経験の中で過敏症に関する報告はほとんどないこと、添付文書において各構成成分に対する過敏症の既往について注意喚起していることから、臨床使用上許容できる範囲にあると考えており、石灰化については、現時点で得られているデータから本ステントとの因果関係があるとするには不十分であること、認められた石灰化部位も内膜に覆われていることから、専門協議の議論を踏まえ、申請者の回答を了承した。

へ．リスク分析に関する資料

JIS T 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が添付された。また、重要なハザードとリスク低減措置については、金属製ステント及び薬物溶出型ステントについて厚生労働省等から安全対策上の対応を求められたハザードのリスク分析及び行ったリスク低減措置の結果について要約した資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準と滅菌パラメータ、残留エチレンオキシドに関する資料が提出された。また品質管理に関する情報として、パクリタキセルの原材料としての管理に関する資料、SIBS ポリマーの原材料としての管理に関する資料、及び製造工程管理と検査に関する資料、薬剤部分の管理（出荷規格）に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

【TAXUS I 試験】

本ステントを開発するにあたり、大規模臨床試験を行う前のパイロット試験として、病変長 12 mm 以下、対照血管径 3.0 mm 以上、3.5 mm 以下の冠動脈に新規又は再狭窄病変を有する患者 61 人を対象に TAXUS I 試験を実施した。本臨床試験では低速度放出処方パクリタキセルをコーティングした TAXUS ニアーステント群 31 例、対照として非コーティングのニアーステント群 30 例に割付け、手技 30 日後の主要心事故（MACE：心臓死、心筋梗塞、標的血管再血行再建術）を主要評価項目に設定し、実施された。主要評価項目である手技 30 日間において MACE は両群とも認められず、また 6 ヶ月の MACE 発現率は、被験群 0%、対照群 7%であり、低速度放出処方パクリタキセルコーティングステントの安全性が確認された。

【TAXUS II 試験】

パクリタキセルコーティングの適正処方を確認するため、病変長 12 mm 以下、対照血管径 3.0 mm 以上、3.5 mm 以下の冠動脈に新規狭窄病変を有する 536 例の患者を対象に、欧州、南米の 38 施設において TAXUS II 試験が行われた。TAXUS II 試験は薬物の放出挙動の異なる 2 種類のコーティングした TAXUS ニアーステント（中速度放出処方、低速度放出処方）を用いて、非コーティングのニアーステントとの比較試験が行われた。主要評価項目である 6 ヶ月後の血管内超音波検査（IVUS）によるステント内正味容積狭窄度(%)は、それぞれ対照群と比較して低速度放出処方群（被験群 $7.85 \pm 9.87\%$ 対 対照群 $23.17 \pm 18.19\%$; $P < 0.0001$: Student's *t*-test）、中速度放出処方群（被験群 $7.84 \pm 9.66\%$ 対 対照群 $20.54 \pm 16.68\%$; $P < 0.0001$: Student's *t*-test）いずれも減少し、統計的に有意な差が認められた。6 ヶ月間の MACE 発現率は、低速度放出群 8.5%（対照群 19.5%）、中速度放出群 7.8%（対照群 20.0%）であり、それぞれ対照群に比して発現率が少なかった。以上の結果より、適正処方を低速度放出処方とした。

【TAXUS IV-SR 試験】

本品の安全性および有効性を評価するため、本品群（低速度放出処方コーティングのエクスプレスコナリーステント）662 症例と対照群（非コーティングのエクスプレスコナリーステント）652 症例による多施設無作為比較臨床試験（73 施設 1314 症例）が冠動脈に病変長 10-28 mm、対照血管径 2.5-3.75 mm の新規狭窄病変を有する患者を対象に、米国で実施された（TAXUS IV-SR 試験）。主要評価項目は 9 ヶ月間の標的血管再血行再建術（TVR）の発現率とし、安全性に関する二次評価項目として手技後 30

日間、4、9ヶ月間、及び手技後1、2、3、4、5年のMACE発現率、ステント血栓症発現率を設定し、有効性に関する二次評価項目として、9ヶ月間の標的血管不全(TVF)発現率、急性期手技成功、9ヶ月後の血管造影上の再狭窄、9ヶ月後の新生内膜肥厚容積を設定し、実施された。また、手術後の抗血小板療法は、原則としてアスピリン及び硫酸クロピドグレル(アレルギーがある場合には塩酸チクロピジン)を少なくとも6ヶ月投与としている。

主要評価項目である手技後9ヶ月間のTVR率は、本品群では4.7%、対照群では12.0%と対照群に比して有意($P<0.0001$: Fisher's exact test)に低下した。また、手技後9ヶ月間の標的病変血行再建術(TLR)率は、本品群で3.0%、対照群で11.3%であり、本品群において有意($P<0.0001$: Fisher's exact test)に減少した。

有効性の二次評価項目である9ヶ月間のTVF発現率(本品群7.6%、対照群14.4%; $P=0.0001$: Fisher's exact test)、9ヶ月間の再狭窄率(本品群7.9%、対照群26.6%; $P<0.0001$: Fisher's exact test)、9ヶ月後の新生内膜肥厚容積(本品群 17.56 ± 18.21 mm³、対照群 41.48 ± 23.02 mm³; $P<0.0001$: Student's *t*-test)はいずれも有意に低下した。また、手技的成功率は本品群97.3%に対し、対照群97.4%と両群間に差は認められなかった。

安全性の二次評価項目である9ヶ月間MACE発現率は、対照群の15.0%に対して、本品群で8.5%と有意($P=0.0002$: Fisher's exact test)に低下した。詳細な内訳については表1に示す。30日間MACE発現率(本品群2.9%、対照群2.5%)、4ヶ月間MACE発現率(本品群5.0%、対照群7.5%)については、両群間に有意差は見られなかった。また、9ヶ月間のステント血栓症発現率は、本品群0.6%、対照群0.8%であり、両群間に有意差は見られなかった。

表1 手技後30日間、4ヶ月間、9ヶ月間のMACE発現率

評価項目	本品群	対照群	P値
30日間 MACE	2.9%(19/662)	2.5%(16/652)	0.7327
4ヶ月間 MACE	5.0%(33/662)	7.5%(49/652)	0.0677
9ヶ月間 MACE	8.5%(56/662)	15.0%(98/652)	0.0002
心臓死または心筋梗塞	4.7%(31/662)	4.3%(28/652)	0.7905
心臓死	1.4%(9/662)	1.1%(7/652)	0.8025
心筋梗塞	3.5%(23/662)	3.7%(24/652)	0.8826
Q波心筋梗塞	0.8%(5/662)	0.3%(2/652)	0.4520
非Q波心筋梗塞	2.7%(18/662)	3.4%(22/652)	0.5237
再血行再建術	4.7%(31/662)	12.0%(78/652)	<0.0001

MACE とステント血栓症以外の重篤な有害事象のうち、出血性有害事象、血管性有害事象、血液障害の発現率について表 2 に示す。いずれの有害事象も、両群間に有意な差は見られなかった。有害事象を詳細に分類した成績については記載しないが、詳細に分類した場合にあっても、カテーテル留置部位の血腫が対照群で多く発生した他は、両群間に有意差は見られず、本品群において有害事象の発症率が高くなることは観察されなかった。

表 2 重篤な有害事象発現率

評価項目	本品群	対照群	P値
出血性有害事象	2.6%(17/662)	1.8%(12/652)	0.4536
血管性有害事象	1.5%(10/662)	1.8%(12/652)	0.6729
脳血管障害	1.5%(10/662)	0.8%(5/652)	0.2992
血小板障害	0.6%(4/662)	0.8%(5/652)	0.7513
その他の血液障害	1.5%(10/662)	0.5%(3/652)	0.0908

総合機構は、主要評価項目において、対照群に対する優越性が示され、有効性及び安全性に関する二次評価項目についても問題となる成績は観察されなかったことから、米国における本品の有効性及び安全性が確認できたとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえた承した。

【国内臨床試験（ 臨床試験）】

日本の医療環境下、特にアスピリンと塩酸チクロピジンを用いた時の本品の安全性を確認する目的にて、冠動脈に病変長 28 mm 以下、対照血管径 2.5-3.75 mm の新規狭窄病変を有する患者を対象に、多施設前向きオープン試験（5 施設 40 症例）が実施された。主要評価項目は手技後 30 日間の MACE 発現率、二次評価項目として治験手技 30 日後に評価した MACE の各要素（心臓死、TVR、TLR、心筋梗塞）の発現率、血栓によるステント閉塞の発現率、初期成功の各項目について評価された。

主要評価項目である手技後 30 日間の MACE 発現率は 7.5%（3 例）、二次評価項目である手技後 30 日間の MACE 発現率の各要素は、心臓死 0%、TVR0%、TLR0%、心筋梗塞 7.5%（3 例）であり、その他の二次評価項目であるステント血栓症は 0%であり、手技的成功は 92.5%であった。

総合機構は、国内臨床試験において主要評価項目として設定した 30 日間の MACE 発現率が 7.5%であり、海外臨床試験の 30 日間 MACE 発現率 2.9%に比して、高い発現率となっていることから、日本人における本品の安全性が担保できると考える理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ・ 国内臨床試験での 30 日 MACE 発現率 (7.5%) は、標的病変径の目視評価不良という手技に関係するものと考えられた。国内臨床試験では、ステント血栓症、再血行再建術、死亡、試験ステントに起因した重篤な有害事象は認められていない。また、塩酸チクロピジンの副作用発現率も既報¹⁻³と同等あるいは低値であり、塩酸チクロピジンとアスピリン併用下での日本人の患者に対する本ステントを使用した際の安全性を確認するという目的は達成されたと考える。

総合機構は、国内臨床試験で観察された 3 例の心筋梗塞の詳細を確認したところ、いずれも本品に固有の有害事象ではないと考えられたこと、及び専門協議の議論を踏まえ、本臨床試験の試験成績から日本の医療環境における本品の安全性が確認できたとする申請者の見解を妥当と判断した。

【ステント血栓症と抗血小板療法について】

ベアメタルステントにおけるステント血栓症は手技後 30 日以内に発症することが多く、抗血小板療法は概ね 1 ヶ月程度であるが、薬剤溶出型ステントにおいては、手技後 30 日を越えて発現する遅発性ステント血栓症が知られており、薬剤溶出型ステント留置後の抗血小板療法は安全対策上極めて重要である。

さらに、本品を含めた薬剤溶出型ステントの留置患者において、最近、手技後 1 年又はそれ以上経過した時期に発症する遅発性ステント血栓症が国内外で報告されており、ステント血栓症と抗血小板療法のあり方について注目されている。薬剤溶出型ステントの遅発性ステント血栓症の問題については、2006 年 12 月に米国 FDA が開催したパネルミーティングにおいて、これまで得られているデータに関して専門家の検討が行われたが、リスクの高い患者を除き適応の範囲内で使用する場合には、現時点で得られているデータからは遅発性ステント血栓症のリスクが薬剤溶出型ステントの有用性を上回るとは言えないこと、抗血小板療法の最適投与期間は評価できないこととされ、今後、より長期のデータを収集していくことが必要であるとされた。

総合機構は、本品留置後の抗血小板療法をどのように推奨していく方針か申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ・ 薬剤溶出型ステントについては、より長期の抗血小板療法が有用かもしれないが、チエノピリジン系薬剤の最適投与期間は現時点で不明である。本品について海外で実施した TAXUS IV-SR 試験では、無期限のアスピリン投与と、少なくとも 6 ヶ月のチエノピリジン系薬剤の投与をプロトコルに規定し実施された結果（服用率は、少なくとも 6 ヶ月間服用した症例は 91.8%、手技 1 年後で 40.8%、2 年後 34.7%、3 年後 34.6%）、ステント血栓症について問題となる成績は得られなかった。従って、現時点では『本品を留置した患者への無期限のアスピリンの投与と、術後少なくとも

も6ヶ月間の塩酸チクロピジン製剤の投与を推奨する』と添付文書に記載し、無期限のアスピリン投与と、少なくとも6ヶ月間の塩酸チクロピジンの投与を推奨することとする。

総合機構は、本申請において提出された臨床試験では、少なくとも6ヶ月以上チエノピリジン系薬剤を投与され、有効性及び安全性が確認されていること、TAXUS IV-SR試験では、約40%の患者に1年間チエノピリジン系薬剤が投与されており、また国内臨床試験では約70%の患者に塩酸チクロピジンが少なくとも1年間投与されていることを考慮し、専門協議の議論を踏まえ、申請者の見解のごとく塩酸チクロピジン製剤の投与を「少なくとも6ヶ月間」とするのは妥当と考える。

なお、薬剤溶出型ステントを使用する際には、ベアメタルステントに比して長期の抗血小板療法が必須となるため、抗血小板薬の副作用や外科手術等に伴う抗血小板薬の中断により、ステント血栓症を発症するリスクが高くなることを使用医師が十分理解し、それらのリスクを上回るベネフィットが期待できる症例に限定して使用することが望ましいと考え、「患者それぞれにおけるリスクとベネフィットを考慮し、使用患者の選定を慎重に行うこと」を添付文書において注意喚起することとした。また、本品を使用する患者には、本品が留置された場合に長期間の抗血小板療法が必須となること、及び抗血小板療法に伴うリスクと抗血小板薬の休薬によるリスクについて情報提供し、患者が十分理解した上で使用することが重要と考え、「使用前に、本品の特性（利点とリスク）とともに、留置後の抗血小板療法に伴うリスク等について患者に十分説明し、理解したことを確認した上で使用すること」を添付文書において注意喚起することとした。

4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法第14条第5項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、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は支障の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】

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判断した。

【GCPに係る書面及び実地調査結果】

GCPに係る書面調査及び実地調査の結果、GCP上問題となる症例は無かったことからGCP適合と判断した。

5. 総合評価

本品は、経皮的冠動脈ステント留置術を実施するに際し、血管内腔確保を目的に、病変部に挿入留置して使用する冠動脈ステントシステムであり、本ステントは再狭窄抑制作用を期待してパクリタキセルをコーティングした薬剤溶出型ステントである。本品の審査における問題点は、①パクリタキセルの効果として期待される新生内膜増殖抑制作用は *in vitro* 試験においては血管平滑筋細胞の増殖抑制効果として確認できるものの、正常ブタ冠動脈を用いた留置試験において確認できないこと、②パクリタキセルの細胞への作用を見た *in vitro* 試験において、血管平滑筋細胞に対する増殖抑制効果が認められる濃度範囲と、血管内皮細胞に対する増殖抑制効果が認められる濃度範囲が近接しており、新生内膜増殖抑制が認められる用量において、内皮形成遅延による血栓症発症リスクが懸念されたこと、③遅発性を含めたステント血栓症のリスクを踏まえた適切な抗血小板療法を規定することについてであった。その論点を含め、2度専門協議を行い、専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

1. 正常ブタ冠動脈への留置試験において、新生内膜の増殖抑制作用が確認できないため、パクリタキセルを用いた *in vitro* における検討から推測される再狭窄抑制作用が、ヒトにおける冠動脈の狭窄病変において同じメカニズムで発現するかについて十分確認できていない。しかし、正常ブタ冠動脈への留置試験において、臨床使用における安全性について懸念されるような結果は得られておらず、海外で行われた臨床試験において再狭窄の抑制効果が見られており、有効性を上回る著しい安全性上の問題点は確認されていないことから、本品の有用性が認められると考える。
2. 動物試験においてはステント留置部位の内皮化が確認されているものの、パクリタキセルの細胞への作用を見た *in vitro* 試験では、血管平滑筋細胞の増殖抑制が生じる濃度範囲において、血管内皮細胞の増殖抑制が見られる可能性が高いことから、内皮化の遅延が生じ、ステント血栓症の発症リスクを高めるおそれがあるが、これまでに得られているデータからは、適切に使用された場合、遅発性ステント血栓症のリスクが本品の有効性を上回るといえないと判断する。しかしながら、最近、薬剤溶出型ステントについて、亜急性血栓症だけでなく、遅発性ステント血栓症の発症が指摘^{4~7}されており、慎重な検討が必要であることから、今後、本品留置患者に関する長期的なデータの収集を行うことが必要である。
3. ステント血栓症の発現を予防するための抗血小板療法の実施期間については、最適な期間を評価できるようなデータは現時点までに得られておらず、臨床試験の結果を踏まえ、少なくとも6ヶ月とすることは妥当と考える。

4. 遅発性を含めたステント血栓症の発症リスクの評価等を行うため、本品留置後の患者の情報を継続して収集することが重要であり、以下の情報収集を行うべきである。
- ① 本品を用いて行われた臨床試験である TAXUS I 試験、TAXUS II 試験、TAXUS IV-SR 試験、及び国内臨床試験の対象患者の長期予後データ
 - ② 国内 2000 例についての長期予後データ
 - ③ 国内におけるステント血栓症患者に関するデータ

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す使用目的で承認して差し支えないと判断した。ただし、本品については長期予後について慎重に観察し、情報を収集することが重要と考えられることから、下記に示す承認条件を付すことが望ましいと考える。

使用目的『対照血管径が 2.50mm から 3.75mm の範囲にあり、病変長 28mm 以下の新規冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者の治療。』

承認条件

1. 市販前臨床試験として実施された TAXUS I 試験、TAXUS II 試験、TAXUS IV-SR 試験、及び国内臨床試験における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告すること。
2. 市販後調査（2,000 例）により長期予後を観察し、経年解析結果を報告すること。
3. 再審査期間中に国内においてステント血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1 年ごとに集計した成績を提出すること。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は 3 年とすることが適当と考える。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。

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。

引用文献

1. 遠藤悟郎、上妻謙、渡辺優、本吉健太郎、石川秀一、鈴木伸明他、経皮的冠動脈インターベンション後の塩酸チクロピジンの適正使用状況と副作用に関する検討、心血管インターベンション Vol.20 No.3 : 203-210, 2005
2. Bertrand ME et al.: Double-Blind Study of the Safety of Clopidogrel With and Without a Loading Dose in Combination With Aspirin Compared With Ticlopidine in Combination With Aspirin After Coronary Stenting: The Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). Circulation 102 :624-629, 2000

3. Christian Muller et al.: A Randomized Comparison of Clopidogrel and Aspirin Versus Ticlopidine and Aspirin After the Placement of Coronary-Artery Stents. *Circulation* 101 : 590-593, 2000
4. Gregg W. Stone et al.: Safety and Efficacy of Sirolimus and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med.* 356: 998-1008, 2007
5. Andrew Farb et al.: Stent Thrombosis Redux — The FDA Perspective. *N Engl J Med.* 356: 984-987, 2007
6. Laura Mauri et al.: Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med.* 356: 1020-1029, 2007
7. Miriam Shuchman, M.D.: Debating the Risks of Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med.* 356: 325-328, 2007