

「DuraHeart左心補助人工心臓システム」 の審査報告

医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第一部

申請者:テルモ(株)

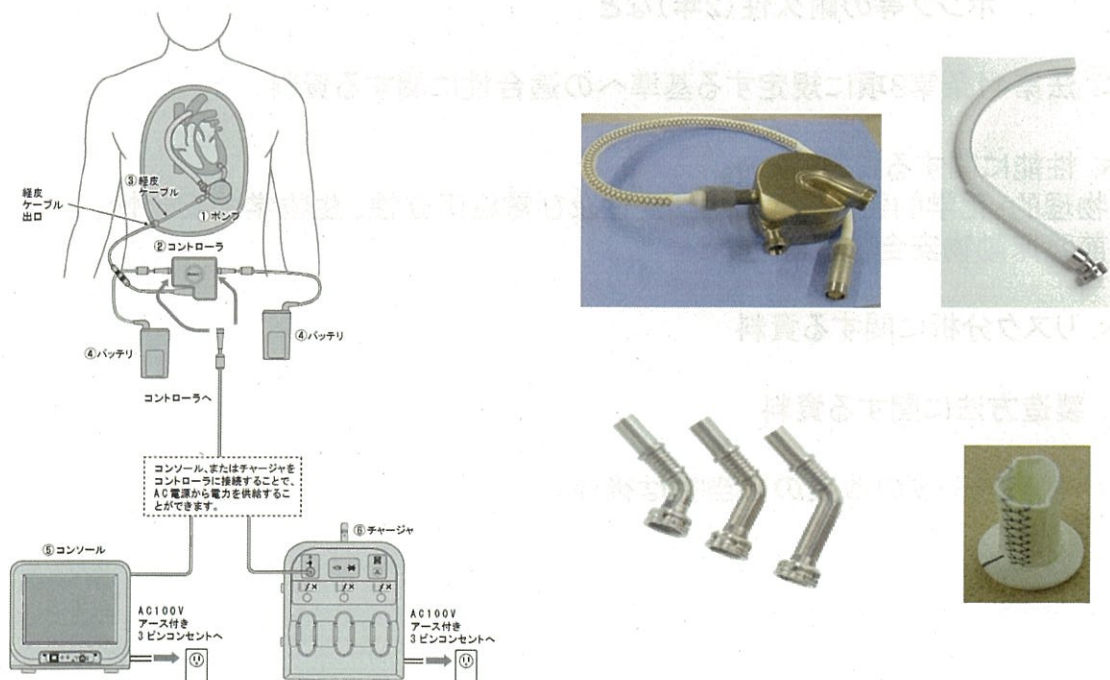
申請年月日:平成21年 9月17日

承認年月日:平成22年12月 8日

1

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補助人工心臓システム。



2

外国における使用状況

- 承認・使用状況
 - EU 2007年2月CEマーク取得(使用目的:末期心不全で心臓移植が必要な症例の循環改善)
 - CEマーク取得後の出荷台数  (2010年8月31日時点)
- 不具合(欧州治験観察期間終了後の症例含む。)
 - チャージャの電源部故障1件(1/94人)、警報発生時のコントローラ交換対応の遅れ1件(1/94人)、ポンプ浮上部の故障3類型5件(5/94人)
 - 不具合分析、必要な対策済

3
審査報告書p.7,8

提出された資料の概要(臨床を除く。)

- ロ. 仕様の設定に関する資料
- ハ. 安定性及び耐久性に関する資料
ポンプ等の耐久性(2年)など
- ニ. 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
- ホ. 性能に関する資料
物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、前臨床動物安全性試験 など
- ヘ. リスク分析に関する資料
- ト. 製造方法に関する資料
- 了承(モータの改良の妥当性は後述)

臨床試験

	添付資料		参考資料		
	欧州治験	国内治験	欧州市販後調査 (2010/1/15時点)	米国治験 (2010/2/26時点)	国内継続治験 (2010/8/31時点)
目的	本品の安全性及び性能の評価	日本における埋込み 施術、術後管理及び 在宅療法における安 全性と有効性の確認	本品の安全性と性能 の評価	本品の安全性と性 能の評価	日本における埋込 み施術、術後管理 及び在宅療法にお ける安全性と有効 性の確認
対象	心臓移植適応患者				
施設数	4施設	5施設(実際に登録さ れたのは4施設)	2施設	16施設	5施設(実際に登録 されたのは4施設)
症例数	33例(Aモータ16 例、Bモータ17例)	6例	55例	28例	6例
評価項目	有効性:13週生存率 等(26週生存率は 76.0%) 安全性:有害事象等	有効性:26週生存率 等、安全性:有害事 象等	有効性:6ヵ月生存率 等 安全性:有害事象等	有効性:6ヵ月生存 率等 安全性:有害事象 等	有効性:生存率等 安全性:有害事象 等
結果 考察	有効性:13週生存率 81.5% 安全性:有害事象 135件(重篤なもの96 件)(機器関連ありは 22件)、両電源外し 70件	有効性:26週生存率 100% 安全性:有害事象42 件(機器との関連性 が否定できないもの 17件)、両電源外し3 件	有効性:6ヵ月生存率 92.4% 安全性:重篤な有害 事象207件(機器関 連あり18件)	補助継続中12例、 移植10例、死亡5例、 機器交換1例	有効性:4例補助継 続中、2例移植 安全性:機器との関 連性が否定できな い重篤な有害事象3 件、重篤な不具合1 件

5

審査報告書p.15～40

審査における主な論点 (1)

① A 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 B 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、規格が妥当と言えるのか。

- ・
 - ・
 - ・
- 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。

→実際の製造工程における合否判定基準に基づいた設定。も示されたことから妥当。

6

審査における主な論点(臨床試験) (2)

② 欧州治験における **A** モータと **B** 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。これらを一群として評価することは妥当と言えるのか。

・ **A** モータと **B** モータの差異は、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。

→ **A** モータでポンプ一時停止／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** モータ群と **B** モータ群で生存率、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。

→ **A** モータ群と **B** モータ群でみられた結果の違いは、モータ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える。ただし、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。

・ しかし、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。

黒: 申請者の見解 緑: 機構の判断

7
審査報告書p.29,30,31,38

審査における主な論点(臨床試験) (3)

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可能性について。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たとき、本品が既承認品と比較して有用性が許容されると言えるのか。

・ 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: 欧州の移植事情を反映したもの。本品の市販後の治療対象患者は欧州治験に比べてむしろ低年齢となることが予想される。また、国内治験の患者背景と大きく異なることはない。

・ 体表面積及び年齢の治験結果への影響: 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。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。

・ ピ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。

→ 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。

黒: 申請者の見解 緑: 機構の判断

8
審査報告書p.29,31-36,38,39

審査における主な論点(臨床試験) (4)

③ (続き) 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可能性について。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たとき、本品が既承認品と比較して有用性が許容されると言えるのか。

- ・ 欧州治験における抗凝固・抗血小板療法に基づき国内治験で設定した処方を推奨する予定
- 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で注意喚起することが妥当と判断。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判断。不具合及び有害事象に迅速かつ適切に対処できることが必要 → 承認条件2
- ・ 欧州治験33例中1年以上生存(13例39.4%)、2年以上生存(4例12.1%)、3年以上生存(1例3.0%)、欧州市販後調査55例中1年以上生存(27例49.1%)、2年以上生存(13例23.6%)、3年以上生存(5例9.1%)、4年以上生存(1例1.8%)
- 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。欧州治験等の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判断。ただし、長期成績は十分得られていない → 承認条件1

9

黒: 申請者の見解 緑: 機構の判断

審査報告書p.29,31-36,38,39

審査における主な論点(臨床試験) (5)

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。

- ・ 推奨体表面積は $1.4 \sim 2.5\text{m}^2$ (下限値: 献体による検証($\text{BSA } 1.12 \sim 1.96\text{m}^2$ の3献体に植込み可)、欧州治験で適用となった患者のBSA。上限値: 最高吐出血量、循環補助時に確保すべき心係数から算出)。
- ・ 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。

→ 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。体表面積については、植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。添付文書の禁忌・禁止欄に「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。」と記載することが妥当。

10

黒: 申請者の見解 緑: 機構の判断

審査報告書p.29,36,37,39

審査における主な論点(臨床試験) (6)

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の妥当性。

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・しかしながら、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。この事態を踏まえ、欧州治験後に実施された国内治験で本問題が再発した後、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。

審査における主な論点(臨床試験) (7)

⑤(続き)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の妥当性。

- 同時に二つの電源を外すと直ちにポンプが停止。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、当然発生させてはならない事象。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。
- ・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。

審査における主な論点(臨床試験) (8)

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。

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

13

黒: 申請者の見解

審査報告書p.29,37,38,39,40

審査における主な論点(臨床試験) (9)

⑥(続き)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。

- ・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。

→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。→ 承認条件3

14

黒: 申請者の見解 緑: 機構の判断

審査報告書p.29,37,38,39,40

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。

15
審査報告書p.42,43

総合評価

● 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。

● 再審査:

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年とする。

● 生物由来製品又は特定生物由来製品の該当性:

該当(生物由来製品)

16
審査報告書p.40-43