

審査報告書

平成 21 年 9 月 28 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] : 器具器械 7. 内臓機能代用器

[一 般 的 名 称] : 植込み型補助人工心臓

[販 売 名] : 植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS

[申 請 者] : ニプロ株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認申請)

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 21 年 9 月 28 日

- [類別] : 器具器械 7. 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 植込み型補助人工心臓
- [販売名] : 植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS
- [申請者] : ニプロ株式会社
- [申請年月日] : 平成 16 年 2 月 27 日 (輸入承認申請)

審査結果

本品は、従来の短期的な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末期心不全患者で、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、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る。

臨床試験は本品の前モデルである「ソラテック植込み型補助人工心臓 VE LVAS」(以下、「VE LVAS」という。) を用いて実施された。心臓移植までのブリッジ使用における有用性を確認する目的で行われた米国臨床試験では、管理された臨床的環境における試験（第 I 相）の院内使用患者（74 例）の 95%、病院外環境での使用に関する試験（第 II 相）の院外使用患者（35 例）の 100% で $2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 以上の平均ポンプ係数を示し、各相の平均ポンプ係数はそれぞれ、 $2.70\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 、 $3.05\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ であった。さらに試験期間中、装置の故障は報告されず、退院プログラムで病院を離れた全ての患者は NYHA 分類のクラス I もしくはクラス II を維持していたため、VE LVAS は院内使用及び院外使用において、有用であると評価された。心臓移植不適格患者を対象に行われた米国臨床試験においては、長期使用（2 年間）の安全性について大きな問題点がないことが確認された。国内 4 施設 6 例において施行された国内臨床試験では、第一相（院内使用）における補助期間は 249～393 日、平均ポンプ係数が $2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 以上となったものは、評価対象から除外された 1 例を除く 5 例中 4 例であった。5 例が第二相（院外を含む使用）に移行し、観察期間中にポンプ摘出となり 1 例が治験中止となつたが、残り 4 例において平均ポンプ係数 $3.02 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ であり、第一相と同様の有効性が認められ、補助期間も 390～575 日であったことから、米国と同等の有効性及び安全性が確保されていることを確認した。なお、4 例中 2 例は問題なく外出や退院を経験した。

非臨床試験として、血液ポンプ部及び経皮ドライブラインに要求される物理的試験、電気的安全性試験、電磁両立性試験、生物学的安全性試験、性能を裏付ける試験（血液ポンプ、流入弁コンデュイット、ベントアダプタ、バッテリーモジュール、ハンドポンプ等に関する性能試験）の試験成績が提出された。前モデルである VE LVAS から本品への主な改良として、①ダイアフラムの座屈を防ぐためのダイアフラムの加熱成形位置の変更、②流出側グラフトのキンク及び摩耗を防ぐためのベンドリリーフの追加、③血

液ポンプと弁の接続方法の変更、④経皮ドライブラインの延長並びに細径化、⑤改良型流入弁コンデュイットの導入が行われ、改良部分に関わらない試験項目（バッテリークリップ、緊急電源パック、シャワーキット等に関する性能試験）では、VE LVAS を用いた試験成績を本品の試験成績として外挿することで評価が行われている。医薬品医療機器総合機構は、VE LVAS 及び本品に関する非臨床試験成績、及び VE LVAS を用いた臨床試験成績から、本品の有効性及び安全性が担保されていると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、心移植以外には救命が困難と考えられる症例においては、本邦において臨床現場で使用できる植込み型人工心臓が存在しないことに鑑み、次の承認条件を付した上で、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

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、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 21 年 9 月 28 日

1. 審査品目

[類別]	器具器械 7. 内臓機能代用器
[一般的名称]	植込み型補助人工心臓
[販売名]	植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS
[申請者]	ニプロ株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 2 月 27 日（輸入承認申請）
[申請時の使用目的]	本左室補助人工心臓システムは、従来の機械的補助循環および最大限の内科的治療によっても生存が困難な、拡張型心筋症、虚血性心疾患、後天性弁膜症、慢性心不全に移行した急性心筋炎症例、その他の心原性循環不全といった末期心不全患者で、心臓移植待機中の患者で重度心不全に陥った症例または長期の循環補助が必要とされる症例に対し患者の心機能及び全身状態の改善に使用される。
[特記事項]	希少疾病用医療機器

2. 審査品目の概要

植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS（以下、「本品」という。）は、電力で駆動する植込み型の左心室補助人工心臓システムであり、従来の短期的な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、拡張型心筋症、虚血性心疾患、後天性弁膜症、慢性心不全に移行した急性心筋炎症、その他の心原性循環不全といった末期心不全患者で、かつ心臓移植待機中に重度心不全に陥った症例または長期の循環補助が必要とされる症例に対し患者の心機能及び全身状態の改善に使用する機器である。

本品は、血液ポンプ、システムコントローラ、電源、緊急用のバックアップ機器、その他いくつかの付属品から構成されている。血液ポンプは、腹部に植え込まれ左室心尖部と大動脈に吻合される。血液は心尖部から血液ポンプに流入し、血液ポンプにより大動脈へ供給される。血液ポンプは、電力伝送と通気用の経皮ドライブラインを有しており、皮膚を介して体外のシステムコントローラと接続される。システムコントローラは、血液ポンプに電力を供給するとともに血液ポンプの動作を制御・監視し、システムの異常を検知した場合はアラームを発する。電源はバッテリもしくはパワーベースユニットの使用が可能である。バッテリは 1 対で使用し、標準的な使用状況で約 6 時間血液ポンプを駆動することが可能である。バッテリは携帯可能なため、従来の機械的補助循環の場合と異なり、状態が良好な患者は自由に活動することができる。パワーベースユニットは商用電源から血液ポンプに電力を供給する機器で、患者の休息時または就寝時に使用する。パワーベースユニットはバッテリの充電、動作状況確認用モニタの接続が可能である。緊急用のバックアップ機器は、緊急電源パック、ハンドポンプ、IP (Implantable

Pneumatic) (空気駆動型) ドライブコンソール及びストロークボリュームリミッタ（以下、「SVL」という。）から構成されている。緊急電源パックは、停電時の電源として使用する大型のバッテリで、標準的な使用状況で約 24 時間血液ポンプの駆動が可能である。ハンドポンプは血液ポンプを空気圧で駆動するための手動のポンプで、血液ポンプが停止したときに使用する。IP ドライブコンソール及び SVL も血液ポンプの空気駆動装置で、血液ポンプが電気で駆動できなくなった場合に、商用電源を利用して血液ポンプを空気駆動するために使用する。

本品は、前モデル「ソラテック植込み型補助人工心臓 VE LVAS」（以下、「VE LVAS」という。）の臨床使用で観察された装置の不具合や操作上の問題点（主な問題点として、ダイアフラムの破れ、流出側グラフトの摩耗、血液ポンプ/弁コンデュイットの接続部破れ、経皮ドライブラインの破損、流入弁不具合、SVL 破損）等の情報を基に改良（主な改良点として、ダイアフラムの加熱成形位置の高さの変更、流出側グラフトのリンク及び摩耗を防ぐためのベンドリリーフの追加、血液ポンプと弁の接続方法の変更、経皮ドライブラインの延長並びに細径化、改良型流入弁コンデュイットの導入）が施されたモデルである。米国及び日本で実施された治験は VE LVAS にて行われ、当初日本へも VE LVAS を導入予定であったが、米国における本品の承認取得に伴い、VE LVAS が製造中止となったこと、臨床現場で使用できる植込み型人工心臓が実質的に存在しないこと、既に提出された臨床及び非臨床試験結果で本品の主な評価が可能であることを踏まえ、申請内容に本品の評価を一部追加し、当該申請を本品の申請として扱うことに、厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構は同意した。

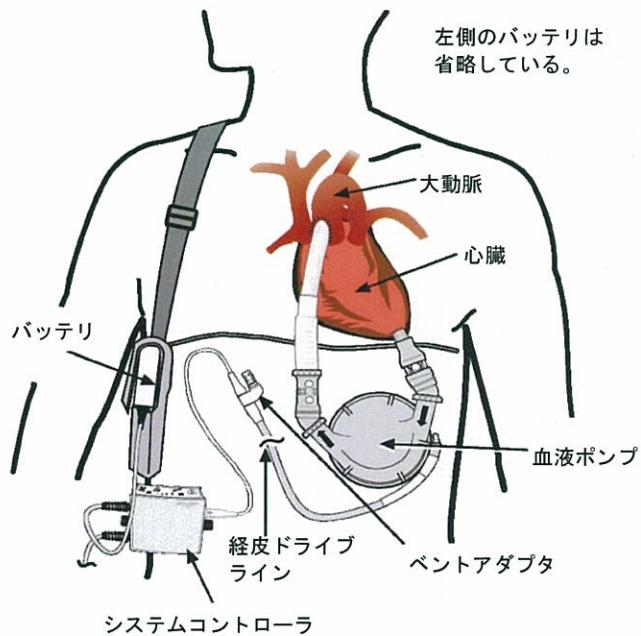


図 1 本品の装着状態

3. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（平成 16 年 3 月末日まで）及び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。）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

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】

心疾患は、先進諸国における主要な死亡原因のひとつであり、本邦においても悪性新生物、脳血管疾患とともに、三大死亡原因を構成している。慢性心不全に対しては各種の治療法が開発され、その治療成績は向上してきた。また、高度心筋障害が広範囲に及ぶ場合には、心臓のポンプ機能を確保するための選択肢として、心臓移植が行われており、安定した成績が得られているものの、ドナーからの心臓提供に依存した治療であるため、その施行数には限界があるのが現状である。

近年、様々な機械的補助循環法の開発が進み、臨床応用が図られている。同時に諸外国では心不全が憎悪した移植待機患者に対してドナー心を得るまでの繋ぎ役（ブリッジ）として補助人工心臓が用いられるようになってきており、心機能やその他諸臓器の機能回復といった点で有用であるといわれている。さらに、心不全に対して補助人工心臓による循環補助を継続しているうちに、心筋の回復が認められ循環補助からの離脱に至るケースも報告¹⁾されている。

本邦で開発され使用可能な補助人工心臓として、「東洋紡 補助人工心臓セット」（承認番号 20200BZZ00035000）、及び「ゼオン拍動型血液ポンプ A」（承認番号 20200BZZ00033000）があるが、従来の薬物療法や既存の補助循環法（大動脈内バルーンパンピングや静-動脈バイパス等）の限界を超えた重症心不全に適用して、心臓を含む全身循環を正常に維持すること及び心不全を回復させることを目的として使用されるものであり、心臓移植までのブリッジ使用や長期の機械的循環補助を必要とする患者に使用することを目的としたものではない。このような国内における医療事情を踏まえ、申請者は VE LVAS の導入を決定した。本品は、自己心に人工心臓を機能的に並列に接続することにより全身への血液駆出を補助するものであり、「補助人工心臓」として分類される人工心臓である。本品と同様の植込み型補助人工心臓としては、日本では「ノバコア 左室補助人工心臓システム」（以下、「ノバコア」という。承認番号：21300BZY00468000）が平成 13 年 8 月 31 日に承認を取得している。ただし、ノバコアは既に供給が停止しており、現在、日本には心臓移植までのブリッジとして新規に使用可能な植込み型補助人工心臓は存在しない。

【開発の経緯】

Thermo Cardiosystems 社(後に本品の製造元である Thoratec 社が買収。以下、併せて「製造元」という。)は、補助人工心臓の課題である血栓形成の問題を解決するため、循環血液との接触表面に製造元独自のテクスチャード加工を採用した新しいダイアフラム型の血液ポンプの開発を進めてきた。この血液ポンプを中心に、逆流防止用の 2 つの弁コンデュイット、血液ポンプの駆動源からなる LVAS を開発することとし、血液ポンプの駆動源には、空気圧とモータの 2 種類が検討され、まず空気駆動型 LVAS (HeartMate IP LVAS。以下、「IP LVAS」という。1994 年 9 月に FDA の承認を取得。) の開発が進められた。

IP LVAS の開発と平行して、電気駆動型 LVAS である VE LVAS の開発も進められた。VE LVAS はダイアフラムの駆動を電気モータで行うシステムであり、IP LVAS で用いられた血液ポンプの空気チャンバーに電気モータ、ローラー及びカムなどが配置された。この血液ポンプを携帯可能なコントローラ及びバッテリと組み合わせることで、患者が外部コンソールに束縛されることなく自由に歩行することが可能となった。

IP LVAS 及び VE LVAS の臨床使用経験から、装置の不具合や操作上の問題点など多くの情報が製造元へフィードバックされ、これらの情報をもとに VE LVAS に様々な改良が施され、本品が開発された。

【外国及び国内における不具合の発現状況】

本品は米国で平成 13 年 5 月にブリッジ使用を目的として、平成 15 年 4 月に心臓移植の代替治療 (Destination Therapy) を目的として、それぞれ FDA の PMA を取得している。また欧州においては平成 13 年にブリッジ使用を目的として、平成 15 年 6 月に Destination Therapy を目的として、それぞれ CE マークを取得している。海外における使用状況は下表の通りである (表 1)。

表 1. 海外における使用状況 (平成 21 年 9 月 1 日時点、ブリッジ使用)

	IP LVAS		VE LVAS		本品	
	米国	米国以外	米国	米国以外	米国	米国以外
植込み施設数	77	28	88	43	114	34
植込み患者数	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
平均年齢	48	42	51	44	50	47
年齢範囲	8~74	16~69	11~80	14~67	10~75	17~71
男性 (%)	961 (83)	135 (85)	1295 (84)	297 (88)	1506 (85)	151 (92)
女性 (%)	193 (17)	24 (15)	245 (16)	41 (12)	267 (15)	13 (18)
平均補助日数 (日)	89	134	133	173	149	230
最大補助日数 (日)	726	2195	1377	944	1540	1171
虚血性心筋症 (%)	(41)	(33)	(48)	(15)	(45)	(32)
特発性心筋症 (%)	(50)	(57)	(42)	(71)	(40)	(49)
心筋梗塞 (%)	(4)	(3)	(2)	(1)	(1)	0
その他 (%)	(5)	(7)	(7)	(12)	(13)	(18)

植込み期間>90days	417	92	756	215	1025	128
植込み期間>180days	164	56	430	157	705	106
植込み期間>360days	34	32	172	92	388	55
心臓移植へのブリッジ	822	85	1010	146	1053	109
LVAS からの離脱	11	6	31	22	41	8
死亡	319	60	499	153	520	50

IP LVAS : HeartMate IP LVAS、空気駆動型 LVAS。VE LVAS : HeartMate VE LVAS、XVE LVAS : 本品

VE LVAS の重大な不具合として、ダイアフラムの破れ、流出側グラフトの摩耗、血液ポンプ/弁コンデュイットの接続部外れ、経皮ドライブラインの破損、流入弁不具合、SVL 破損があった。本品は VE LVAS から当該不具合を解消するための改良が行われ、不具合の発生率が VE LVAS よりも減少している（平成 21 年 6 月 30 日時点）（表 2）。

表 2. 改良後の不具合発生率

改良内容	改良目的	不具合発生数 (発生率)		p 値 (Fisher)
		VE LVAS	本品	
ダイアフラム取り付け位置変更	ダイアフラム破れの減少	1/1 (0.6%)	0/1 (0%)	0.004
流出側グラフトへのバンドリリーフ設定	流出側グラフト浸食の減少	1/1 (0.6%)	1/1 (0.1%)	0.053
血液ポンプと弁の接続方法変更	接続部外れの減少	1/1 (0.8%)	0/1 (0%)	0.000
経皮ドライブラインの補強と柔軟性向上	血液ポンプリード破損の減少	1/1 (3.0%)	1/1 (0.1%)	0.000
改良型流入弁コンデュイットの導入	流入弁不具合の減少	1/1 (4.9%)	1/1 (1.6%)	0.000
SVL 破損	チューブ接続部、通気弁部分の設計変更	1/1 (6.5%)	0/1 (0%)	0.002

ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

【物理的化学的性質】

物理的試験につき、血液ポンプ部のラチェット型スクリューリングに関する試験（振動試験による緩みの検証）、ラチェット型スクリューリングの使い易さに関する試験（トルク測定及び接続部漏れ試験）、流出側グラフトバンドリリーフを取り付けたラチェット型スクリューリングの振動試験、流出側グラフトバンドリリーフの曲げ寿命及び摩耗試験、流出グラフトバンドリリーフのキング試験、3 年加速劣化後の流出側グラフトバンドリリーフの引張強度試験が申請当初に提出された。その後、本品に関する流入弁サブアセンブリの接続強度試験、流入弁アセンブリの引張強度試験、流入弁アセンブリの曲げ強度試験、流入弁アセンブリのねじり角度試験、流入弁アセンブリの曲げ角度試験、

及び経皮ドライブラインのシリコーンドライブラインとポリエステルベロアの接着強度認定試験、経皮ドライブライン引張試験（垂直方向、軸方向）、経皮ドライブラインのVE LVAD ドライブラインに対する柔軟性向上に関する試験、クイックコネクト軸荷重試験成績が追加提出された。各々の試験において規格に適合する試験成績が示された。

総合機構は流入弁コンデュイット及び流出弁コンデュイットに使用されているブタ由来生体弁（[REDACTED] 社製）の品質、有効性及び安全性の確保について説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

本品では、本邦において承認を取得している「人工心臓弁（ハンコック バルブ）」（承認番号：15100BZY01930000）と同じ生体弁が使用されている。ドナー動物であるブタは、[REDACTED] 社により適格性が確認された農場において、全米豚肉委員会等の基準に従って飼育され、飼料及び健康に関する記録が保管される。農場においてブタの健康状態に関するドナースクリーニングが行われ、問題のないブタのみ屠畜場に出荷される。[REDACTED] 社により適格性が確認された屠畜場において屠畜前検査及び屠畜後検査が行われ、健康状態及び組織観察において問題がないブタから心臓組織が採取され、[REDACTED] 社の標準作業手順書に従って心臓組織の外観検査及び生体弁組織の採取が行われる。摘出された生体弁組織は保存温度 [REDACTED] ℃～[REDACTED] ℃で屠畜場から [REDACTED] 社へ出荷される。

[REDACTED] 社では、生体弁組織受け入れ時に、ブタ及び生体弁組織に関する上記の記録、生体弁組織の保存条件、生体弁組織の外観、微生物数等に関して確認し、適格性が確認された生体弁組織を製造工程に供する。生体弁組織は、0.2%グルタルアルデヒド溶液処理による [REDACTED] 、1%グルタルアルデヒド溶液処理による [REDACTED] (1回目)、[REDACTED] ・ [REDACTED] の [REDACTED] ・検査、[REDACTED] ・検査、1%グルタルアルデヒド溶液処理による [REDACTED] (2回目)、及び0.2%グルタルアルデヒド溶液処理による滅菌工程を経て、流入弁コンデュイット又は流出弁コンデュイットとされ、本品の製造元である米国の Thoratec 社に出荷している。生体弁は製造工程を通してロットにより厳重に管理されており、製品から農場において共に飼育管理されたブタの群まで、また逆にそのブタの群から製品まで追跡調査が可能である。

[REDACTED] 工程 (1回目：室温下、1%グルタルアルデヒド溶液で [REDACTED] 時間処理) (2回目：室温下、1%グルタルアルデヒド溶液で [REDACTED] 時間処理) については、生体弁表面へのモデルウイルスのスパイク試験が実施された。モデルウイルスは、関連ウイルスとして [REDACTED] 、非特異的モデルウイルスとして [REDACTED] 及び [REDACTED] 、特異的ウイルスとして [REDACTED] が選択された。本試験により、それぞれ、 \leq [REDACTED] 、 \leq [REDACTED] 、 \leq [REDACTED] 、 \leq [REDACTED] のウイルスクリアンス指数が得られ、ウイルスの不活化／除去能が確認されている。更に弁組織内部に病原体が存在した場合については、[REDACTED] 及び [REDACTED] (1回目) の段階まで処理した大動脈弁の内側の層を採取し、その組織上面に菌液を接種したところ、組織上面において菌生育が認められなかったことから、弁組織内部へのグルタルアルデヒド溶液の浸透及び病原体の不活化能について説明されている。また、弁組織内部への

グルタルアルデヒド溶液の浸透については、大動脈弁よりも厚い組織である大動脈壁へのグルタルアルデヒド溶液の浸透に関する文献からも考察されている。以上より、生体弁組織の表面及び内部に存在する病原体に対する安全性に問題がないことが確認されている。

また、滅菌工程についてはバリデーション試験が実施され、 10^{-6} の無菌性保証水準 (SAL) が確認されている。

以上を含め、申請者は、本品に用いられる生体弁は、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示 210 号）、動物細胞組織製品原料基準に適合しており、品質、有効性及び安全性が確保されていると説明し、総合機構はこれを了承した。

総合機構は、物理的化学的性質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

【信頼性試験】

信頼性試験として、VE LVAS の血液ポンプの信頼性試験及び流入弁コンデュイットの耐久性試験が設定され、試験成績が提出された。本試験成績から、VE LVAS の長期使用時の信頼性が担保できると考えた理由については、以下のように考察された。

VE LVAS の信頼性試験から、米国人工臓器学会及び米国胸部外科学会のワーキンググループ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 60% 信頼性水準で少なくとも 80% の信頼性を有することを上回る結果が得られており、2 年相当の駆動において片側 60% 信頼性下限限界が 85.6% であったことは日本の移植事情を勘案しても十分であると考える。本試験は VE LVAS を用いた信頼性試験であるが、①VE LVAS と本品の血液ポンプは流量特性が同等であること、②VE LVAS で発生したダイアフラムの破損といった故障モードが本品では是正されており、その効果が確認されていること、③アクチュエータ部の形状・構造に関する変更がないことから、VE LVAS の試験結果により本品の評価も可能であると考える。

流入弁コンデュイットの耐久性試験については、本品が VE LVAS と比較して、高い耐久性を有していることを示す目的で、FDA の代用心臓弁疲労試験ガイドに準拠した試験を行った結果、本品が VE LVAS の 6 倍の耐久性を有することが確認された。なお、VE LVAS の流入弁コンデュイットでは全てのサンプルに交連部離開という弁破損の故障モードが観察されたが、本品の流入弁コンデュイットでは交連部離開は認められず、その他問題となる所見は観察されなかった。

流出弁コンデュイットに対しては、弁が曝される圧力環境が流入弁コンデュイットの方が過酷であるとして、耐久性試験は実施されていない。流入弁コンデュイットは血液ポンプ内圧と左心室圧の圧較差が $350 \pm 50 \text{ mmHg}$ という高負荷であるのに対し、流出弁コンデュイットは動脈圧 120 mmHg 、ポンプ拡張期圧 -20 mmHg (ダイアフラムの成形位置に戻る際若干の負圧を生じる) と仮定した場合 140 mmHg の圧較差であり、約 60% 低い圧力環境にある。なお、実際の米国臨床試験では流入弁逆流が 24 件に対し、流出弁逆流は 2 件であり、流出弁に発生する破損件数は少なかった。

総合機構は国内の移植事情（心移植までの平均待機時間 767 日）を鑑みると、本来であれば、より長期の信頼性試験が必要であるが、本品は少なくとも 2 年の信頼性は確保されていると考えられること、国内外の臨床試験の結果、及び補助人工心臓の現状を踏まえ、信頼性試験及び耐久性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。

【包装試験及び輸送試験】

包装試験としてインプラントキットブリストートレイ妥当性評価が、輸送試験としてインプラントキットパッケージ輸送試験、システムコントローラパッケージ輸送試験、システムモニタパッケージ輸送試験、パワーベースユニットパッケージ輸送試験、ストロークボリュームリミッタパッケージ輸送試験、緊急電源パックパッケージ輸送試験に関する試験成績が提出され、本品の構成品が輸送環境に十分耐えられることが説明された。

総合機構は、包装試験及び輸送試験について了承した。

【使用期限に関する試験】

使用期限に関する試験として VE LVAS の 3 年加速劣化後及び 3 年保存後における機能性保証試験、滅菌梱包材の 3 年加速劣化後及び 3 年保存後における無菌性保証試験の試験成績が提出された。VE LVAS と本品の原材料の違いはドライブラインに用いられたシリコーンの供給元の変更のみであり、変更された原材料も医療機器の原材料として汎用されているものであること、本品の血液ポンプと性能に影響を及ぼす材料や構造に大きな差異がないこと、さらに同様の包装形態であることを考慮すると VE LVAS による試験結果により本品の評価が可能であると説明された。また、流入弁コンデュイット及び流出弁コンデュイットに使用されている [REDACTED] 社製のブタ生体弁 (Hancock I) の安定性については、Hancock I の製造工程にはない処理 ([REDACTED]) が行われているブタ生体弁 (Hancock I 及び Mosaic) を用いた安定性試験（実経時 5 年）の成績が提出され、本品の安定性が評価された。[REDACTED] が安定性に及ぼす影響は少ないと想定されること、及び本安定性試験の成績を踏まえ、流入弁コンデュイット及び流出弁コンデュイットの有効期限は 3 年と設定された。

総合機構は、安定性に関する資料について審査した結果、有効期間を 3 年以上と設定する申請者の見解を妥当と判断した。

ニ. 電気的安全性、生物学的安全性、その他の安全性に関する資料

【電気的安全性】

電気的安全性につき、本品が IEC 60601-1 に適合することを示す資料が提出された。また、電磁両立性につき、本品が IEC 60601-1-2 に適合することを示す資料が提出された。

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、外部からの影響に対して動作が回復可能なことを示すだけでは安全性が確保されていると言えないことから、誤動作があった場合の安全性がどのように確保されているのか、申請者の見解を求めた。

申請者は、停電やポンプのモーター故障、システムの誤動作が発生した場合でも、予備電源や空気圧駆動によるバックアップ手段が設けられており、患者の生命に直接影響が出る可能性は極めて低いと回答した。

総合機構は、本品を安全に使用するためには医療従事者のみならず、使用者、介護者等が本品について熟知することが必要であると考え、本品使用時の安全性の確保に関して、以下の点について申請者に説明を求めた。

1. 使用者が問題なく通常の方法からバックアップ手段に切り替えて使用することができなければ、重大な不具合に繋がると考える。外出時の緊急事態の対応を含めて、どのように指導しているか説明すること。
2. 本品を装着した患者が退院し在宅治療に移行した際に、日常生活を想定した電磁干渉に関する検討が必要であると考える。具体的にどのような機器を想定した試験を実施しているのか、また、その限界について添付文書等でどのように医師や患者に明確に情報提供しようとしているのか説明すること。

申請者は、以下の通り回答した。

1. 申請者は、医療従事者に対して、トレーニングを実施し、各種マニュアルを配布することで教育訓練を行い、緊急事態に適切に対応できるようにすること、及び患者及び介護人に関しては、必要な教材を提供し、医療従事者が教育訓練を実施し、特に院外に出る際には、患者及び介護人が緊急事態に適切な対応が取れることを事前に確認した上で、医師から外出の許可が出るように指導している。
2. 本品は患者が退院することも想定した設計になっている。特定の機器（携帯電話、電子レンジ、盗難防止装置等）との電磁干渉を想定した試験は行っていないが、本品は IEC 60601-1-2:2004 に適合しており、本品が生命維持機器であり日常生活での電磁干渉に関する安全性を十分確保する必要があることを踏まえ、製造元は当該規格のイミュニティ試験について要求されている以上の過酷な試験条件で試験し、本品が影響を受けないことを確認している。当該試験結果及び本邦での治験及び海外における臨床実績（約 5000 例）において、電磁干渉に起因すると考えられる重篤な有害事象が発生していないことから、日常生活での電磁干渉によるリスクを想定して使用上の注意を設定し、医師及び患者には注意を促している。また、現在は電気メス、核磁気共鳴装置（MRI）、除細動装置等の機器との使用について、添付文書で注意が促されているが、家電製品を含め電磁干渉を引き起こす危険性のある機器について新たな情報を入手した場合は、医師及び患者に速やかに情報提供する。

総合機構は、医療機関外で使用された際の安全性を確保するためには、医療従事者、患者及びその介護人に対する実技を含めたトレーニングを徹底することが必要である

と考え、「在宅治療への移行が安全且つ円滑に行われるよう、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取ること」を承認条件に課すことが妥当と判断した。

【超音波及び温度変化に対する安全性】

超音波曝露試験の試験成績が提出され、prEN45502-1 の規格値の 30 倍のエネルギーに VE LVAS を曝露し、規格に適合することが示されている。また、温度変化曝露試験については、prEN45502-1 に基づき VE LVAS の性能評価試験に関する試験成績が提出され、規格に適合することが示されている。なお、本品については VE LVAS と同等の構造を有していることから、本品を用いた試験は省略されている。

総合機構は、超音波及び温度変化に対する安全性に関する資料について審査した結果、超音波及び温度変化に対する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。

【生物学的安全性】

本品の構成品のうち、健常皮膚と接触する原材料については、既承認品との同一性から生物学的安全性が確認されているとして、生物学的安全性の試験は省略されている。

植込み部（血液ポンプ、流出側グラフト、流入弁/流出弁コンデュイット（弁を含まない）、経皮ドライブライン及び心尖部縫合リングの血液及び体液に接触する原材料に関して、VE LVAS の構成部品を検体とした細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験/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、慢性毒性試験が実施され、いずれも生物学的安全性について問題ないとする成績が得られた。なお、VE LVAS から本品への改良に際し変更された原材料のうち、血液接触部材として経皮ドライブラインに使用されているシリコーンが挙げられるが、従来から医療機器に使用されている原材料であることなどから、本品を検体とした生物学的安全性試験は省略されている。

総合機構は、一部の試験についてガイドラインと異なる抽出溶媒で抽出された検体で実施されているが、抽出溶媒選択の妥当性に関する説明、及び使用されている原材料の新規性等に鑑み、当該試験を用いて生物学的安全性を評価することは妥当とする申請者の見解を妥当と考え、生物学的安全性に関する資料について了承した。

ホ. 性能に関する資料

【性能を裏付ける資料】

本品の性能を裏付ける資料として、血液ポンプの性能試験、流入弁コンデュイット性能試験、ベントアダプタ性能試験、システムコントローラ性能試験、バッテリーモジュール試験、バッテリークリップ性能評価試験、ストロークボリュームリミッタ性能試験、緊急電源パック性能試験、シャワーキット性能試験、アクセサリ製品の性能試験、ビュレット軸方向強度試験及びソフトウェアに関する性能試験、動物実験に関する資料が提

出された。血液ポンプの性能試験、及び動物実験については詳細に記載するが、血液ポンプの性能試験以外の試験については、規格を満たすとする試験成績が提出された。

血液ポンプの性能試験では、米国国立心肺血液研究所が要求している補助人工心臓の最大流量 10L/min を各種後負荷条件下で満足していることが確認された。また、Forrester 分類では心係数 2.2L/min/m² が心不全の閾値とされることから、生命維持には心係数 2.2L/min/m² 以上の循環流量が確保されることが望ましい。本品の適用基準は体表面積 1.5m² 以上であることから、最低流量は 3.3L/min となり、本品の最低拍動数における 4.0L/min は通常使用される環境下で本品の血液ポンプは流量特性として十分な拍出性能を有していると判断された。また、本品と VE LVAS における血液ポンプの性能試験の中に含まれるダイアフラム性能比較試験から本品の血液ポンプは座屈形成を示さず、VE LVAS とは異なり、摩耗も観察されなかった。これはダイアフラム破損の危険性を抑制することを示唆する結果であり、前モデルと比較し耐久性が向上していることが示されたとしている。

動物実験では 23 頭の仔牛に VE LVAS が植え込まれ、基礎的な血行動態的データ、血液学及び生化学データ、検死データ及び摘出ポンプ等に関するデータが得られ、血液細胞に著しい損傷を与えることなく、脳を含んだ末梢臓器に対して有害事象を伴わずに、血行動態を保持できるとする結果が提出された。平成 20 年 4 月 4 日 薬食機発第 0404002 号「次世代医療機器評価指標の公表について」（以下、「ガイドライン」という）では、動物実験の例数及び期間は特に指定されていないが、過去の国際的慣例などを考慮すると使用目的に応じて最低 6 頭 60 日以上や 8 頭 90 日以上の試験が望ましいとされている。当該動物試験において、VE LVAS の平均移植持続時間は 55.7 日であり、ガイドラインに記載されている期間よりもやや短くなっているが、総合機構は本品の血液ポンプ性能試験及び VE LVAS の信頼性試験等の非臨床試験結果を総合的に判断し、本品を臨床上使用することで大きな問題点が生じる可能性は低いと判断した。

総合機構は、通常使用時及び緊急時に使用されるハンドポンプや SVL を使用した場合であっても、様々な患者の血行動態にて十分な血液流量を確保できること、また本品を構成する様々な周辺機器（シャワーキット、各種アクセサリ製品等）についても、日常の使用に十分耐えうることが示されていることも踏まえ、性能に関する資料について了承した。

ヘ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績として、米国で実施された心臓移植までのブリッジ使用を目的として行われた臨床試験（以下、「米国ブリッジ試験」という。）、心臓移植の代替療法を目的として行われた臨床試験（Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure：以下、「REMATCH 試験」という。）及び本邦で実施された臨床試験（以下、「国内試験」という。）の試験成績が提出された。

【米国ブリッジ試験】

米国ブリッジ試験では、「VE LVAS が IP LVAS（空気駆動）（ブリッジ目的にて 1994 年 9 月に FDA 承認取得）と機能的に同等であること」、及び「VE LVAS が病院外での使用に対して安全に機能することの検証」を目的として実施された。この臨床試験は 2 つの相で構成されており、第 I 相試験では末期重症心不全で心臓移植適応患者（体表面積 1.5m^2 以上）を対象に、VE LVAS 群単群で、管理された臨床的環境において VE LVAS が設計されたとおりに機能することの確認が行われた。エンドポイントを①12 名以上の患者において、VE LVAS の延べ使用期間が最小 1 患者・年に到達した場合、及び②データが解析され、試験結果の有効性が証明された場合とし、血液ポンプ係数と有害事象が評価項目とされた。また第 II 相試験では VE LVAS が病院外での使用に際して安全に機能することを検証することが目的とされ、第 I 相試験の症例のうち、VE LVAS 植え込み後 14 日以上経過し、その時点で NYHA I または II で、病院に 2 時間で到着できる場所に居住している患者を対象に、「院外での使用に関する安全性及び有効性が確認された場合」をエンドポイントとし、血液ポンプ係数、身体的能力悪化の有無及び有害事象が評価項目として、試験が実施された。

米国ブリッジ試験は全米 25 施設において、86 例で第 I 相試験が実施され、そのうち 45 例が第 II 相試験へ移行した。第 I 相試験では、血行動態データは毎日確認され、「全ての患者に関する平均ポンプ係数の平均値が $2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ よりも大きい」、「83%以上の患者で個々の平均ポンプ係数が $2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ よりも大きい」(IP LVAS の臨床試験において 83% の患者が $2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ を超える平均ポンプ係数を有することが示されている)かつ「装置の機能停止の発生率が 10%未満である」であれば、病院内の使用に関して安全かつ有効であると評価し、患者は第 II 相試験に登録されるか、第 I 相試験のプロトコルに従って追跡された。第 II 相試験は、対象患者を院内対照と院外患者に登録し、血行動態データは毎週確認され、両群間でその有効性（補助を受けている期間中の平均ポンプ係数、NYHA 分類）に差がなく、装置故障の発生率が 10%未満であれば病院外での使用に関して、安全かつ有効であることを評価する計画であった。しかし、院内対照と院外患者の比較評価が予定されたものの、院内対照となる被験者が得られなかつことから解析計画の変更が行われ、最終的には IP LVAS の臨床試験結果をヒストリカル コントロールとした評価が行われた。なお、有害事象の評価は VE LVAS を留置した全症例（86 例）について行われ、有効性評価等については脱落症例を除くコア症例において行われた。

<有効性評価>

VE LVAS を植え込まれた症例の内訳は図 2 に示したとおりである。第 I 相試験の患者登録基準に適合した患者（コア患者）は 74 例であった。第 I 相試験の期間中に、コア患者の 10 例（13%）が心臓移植を受け、16 例（22%）が移植前に死亡した。39 例（53%）は続く第 II 相試験に移行し、残る 9 例（12%）は第 I 相試験を継続した。VE LVAS は第 I 相試験の患者の 95%（70 例）で $2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 以上の平均ポンプ係数を示した。これはプロトコルに定義された「患者の 83%において平均ポンプ係数 $2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ であること」

という有効基準を超えるものであり、患者個々の平均ポンプ係数を基にした平均ポンプ係数もプロトコルに定義された $2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ という有効基準を満足していた ($2.70\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$)。以上の結果から、VE LVAS は IP LVAS と機能的に同程度であることが検証された。

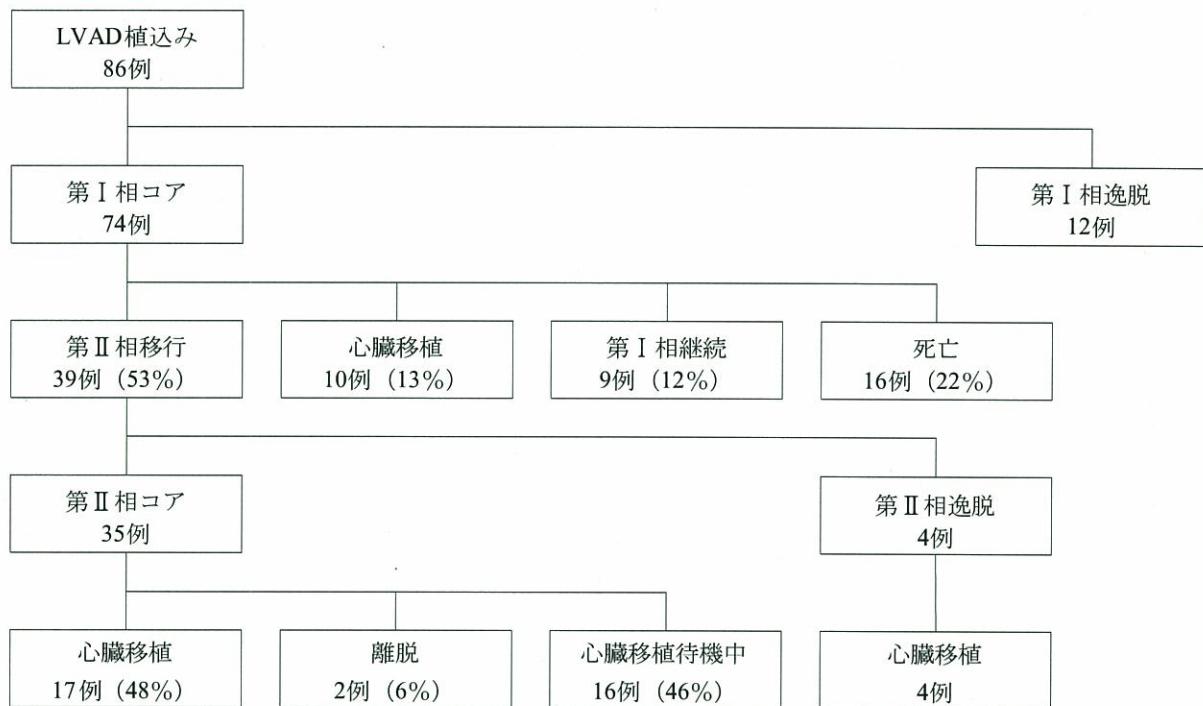


図 2. 米国ブリッジ試験：VE LVAS 装着患者の内訳

続く第 II 相試験では、第 I 相試験から第 II 相試験へと移行した 39 例のうち 4 例は患者登録基準を満たさなかったため（いずれも心臓移植を受けた）、35 例がコア患者として取り扱われた。ただし、第 II 相試験に登録された患者は全員が退院を希望したため、対照群の例数を確保することはできなかった。一方、すべての症例が NYHA 分類のクラス I または II を維持し、身体能力の悪化を認めなかった。また II 相コア患者 35 例のうち 17 例（48%）が心臓移植を受け、2 例（6%）が離脱し、死亡例はなかった。心臓移植又は離脱に至らなかった 16 例（46%）は第 II 相試験を継続し、心臓移植を待った。第 II 相の患者の 100%（32 例）で $2.0\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 以上の平均ポンプ係数を示し、プロトコルに定義された有効基準（83%）を超えるものであった。患者個々の平均ポンプ係数を基にした平均ポンプ係数は $3.05\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ であり、第 II 相試験の有効性判定基準項目はすべて満足されていた。

<安全性評価>

全 VE LVAS 植込み患者 86 例における死亡は 21 例（第 I 相コア群 16 例、第 I 相逸脱患

者 5 例) であった。第 I 相コア群における死亡は 22% であり、ヒストリカルコントロールである IP LVAS 群 116 例中 45 例 (39%) と比較して少なかった。また、有害事象の発生件数についても、IP LVAS 群 (116 例で 162 件) に比して本品群では 74 例で 60 件と少なく、良好な成績が得られた。第 I 相、第 II 相試験とも装置の故障は報告されず、プロトコルに定義された 10% 未満の装置故障という有効基準を満足した。血液学検査データ (ヘマトクリット、ヘモグロビン、遊離ヘモグロビン及び血小板数) の平均値も IP LVAS と同程度であり、退院プログラムで病院を離れた全ての患者は NYHA 分類のクラス I もしくはクラス II を維持していた。装置に起因する有害事象を表 3 に示すが、IP LVAS 群と比較して概ね減少傾向であった。

表 3. 装置起因の有害事象に関する要約

有害事象	IP LVAS 患者*			第 I 相試験コア患者 (n=74)			第 II 相試験コア患者 (n=35)		
	患者数	%	件数	患者数	%	件数	患者数	%	件数
出血	11	9	13	6	8	7	0	0	0
溶血	5	4	5	0	0	0	0	0	0
感染症	37	32	104	20	27	29	5	14	14
血栓症	4	3	4	5	7	5	0	0	0
右心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0
再手術	15	13	25	9	12	12	2	6	2
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経障害	9	8	9	7	9	7	0	0	0
肺不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0
装置故障	1	0.9	1	0	0	0	0	0	0
死亡	1	0.9	1	0	0	0	0	0	0
計	-	-	162	-	-	60	-	-	16

* : historical data

装置に関連した感染症は、第 I 相試験では 27% (74 例中 20 例) の患者に、第 II 相試験では 14% (35 例中 5 例) の患者に生じた。なお、第 I 相試験で発生した装置起因の出血、血栓塞栓症及び神経障害は、第 II 相試験の間には観察されなかった。また 35 件の装置誤作動が生じたが (表 4)、プロトコルに定義されたような故障 (予備の空気駆動型構成品を含むバックアップによっても解決しない) はなかった。

以上の結果から、VE LVAS は IP LVAS と機能的に劣るものではなく、適切なトレーニングとサポートが提供された場合に VE LVAS が自宅での使用に対して安全であることが示された。