

平成22年11月19日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[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 日] 平成21年9月17日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成22年11月19日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおり。
この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を7年間として承認することが適当である。生物由来製品に該当し、特定生物由来製品には該当しない。

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、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。

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] : 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 [REDACTED]
[REDACTED] 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 カ月の生存率は 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 (平均土標準偏差) 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 (平均土標準偏差)、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、本品のペ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、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. 審査品目

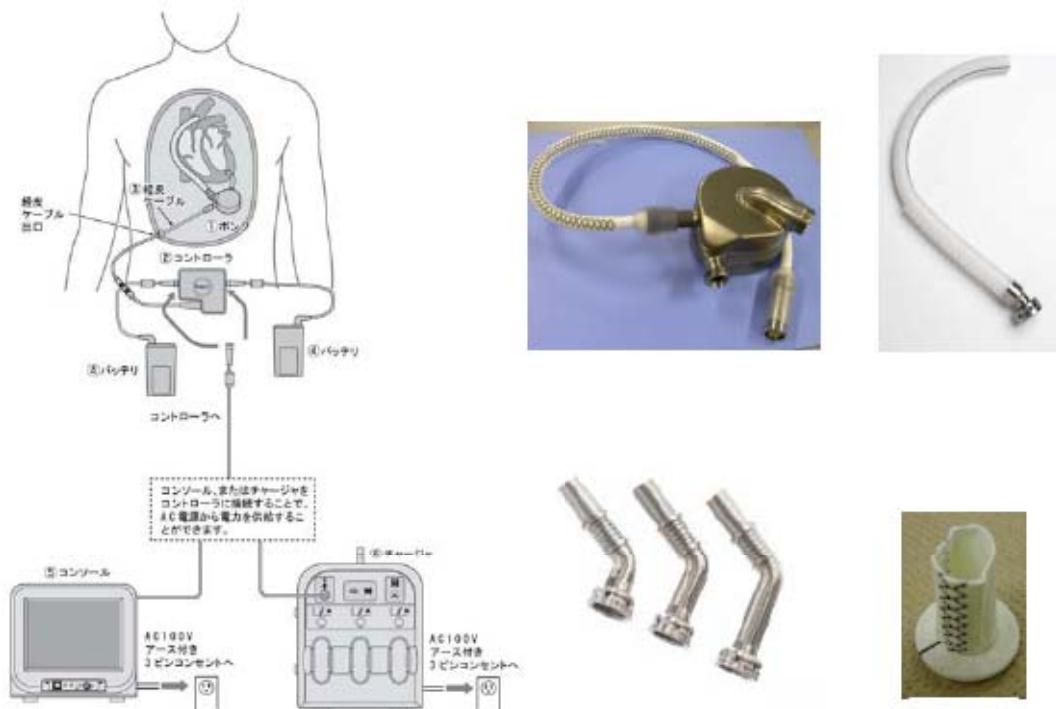
[類別]	機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称]	植込み型補助人工心臓システム
[販売名]	DuraHeart 左心補助人工心臓システム
[申請者]	テルモ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 17 日
[申請時の使用目的]	本品は、末期的心不全患者で心臓移植が必要な症例に対して循環改善を目的として使用される埋込み型左心補助人工心臓システムである。

2. 審査品目の概要

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、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、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、[REDACTED]、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、トラブルシューティング等の機能を有する。

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^{1,2}。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ペ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。

² 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 [REDACTED] 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 [REDACTED] 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。[REDACTED] 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 [REDACTED] の [REDACTED] と [REDACTED] 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 [REDACTED] と [REDACTED] の [REDACTED] 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 [REDACTED] 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な屈曲、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。

四. 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、██████████、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、██████████、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、アピカルカフについてはアピカルカフ縫合保持強さ、アピカルカフの品質試験－外観、アピカルカフの品質試験－自由内径、アピカルカフの品質試験－使用可能長さ、アピカルカフの品質試験－破裂強度試験、アピカルカフの品質試験－水による有孔度試験、アピ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、送血管の耐キン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、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)、残留エチレンオキサイ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、バッテリ長期保管試験、コンソール内部バッテリ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待機期間が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 [REDACTED] を IH 炊飯器に向けた状態で IH 炊飯器の [REDACTED] cm 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 [REDACTED] を電磁調理器の中央部で [REDACTED] cm 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 [REDACTED] を同様に近づけると、[REDACTED] cm 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 [REDACTED] 台搭載し、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

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（マウスリンゴーマ試験）、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。

【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、██████████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充電時の保護試験、バッテリ充電特性試験、チャージャの動作時音響ノイズ試験が、バッテリについてはバッテリ駆動時間試験、残量インジケータ表示試験、データ通信機能試験、██████████試験、バッテリの保護機能試験が、緊急用バッテリについては緊急用バッテリ駆動時間試験が、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、シャワーパックについては██████████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バッテリ接続部が適切な強度を有しつつ電気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気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、██████████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陽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接続部が適切な強度をもちかつ電気的接続が維持されることを、⑤ポンプ内の電気的接続部 ██████████ 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。

ヘ. 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[REDACTED]ヘパリン[REDACTED]は、米国薬局方に適合したヘパリンナトリウムを[REDACTED]によって[REDACTED]し製造される。使用されるヘパリンは、[REDACTED]産の健康な[REDACTED]に由来し、ドナー動物については屠殺前後の検査にて、健康であり、[REDACTED]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、[REDACTED](pH[REDACTED]～[REDACTED]時間)、[REDACTED]処理([REDACTED]%, pH[REDACTED]C、[REDACTED]時間)、[REDACTED]処理([REDACTED]ppm, pH[REDACTED]時間)。その後、([REDACTED]～[REDACTED]%)亜硫酸塩による中和を([REDACTED]時間)が行なわれている。上記工程のうち[REDACTED]処理及び[REDACTED]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[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]が選択され、それぞれ【[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]:[REDACTED]処理】、【[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]:[REDACTED]処理】、【[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]: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、A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Aモータ16例、B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δ=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-δ）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。Aモータ群（16例）の推定生存率は62%で、B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「主に死亡と関連した事象」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(Aモータ、B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）

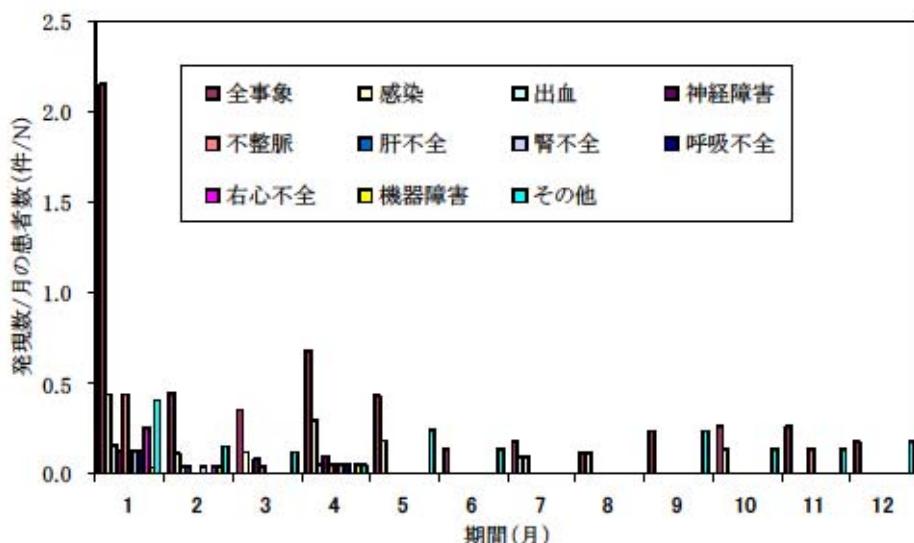


表 3 技術的事象の要約（欧州治験）

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（周術期）、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、機器障害、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 B	46	感染（敗血症）	心室性不整脈、右心不全、経皮ケーブル出 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
---------	----	---------	--	--------

* A モータ（108 日間）から B モータ（70 日間）へのポンプ交換が行なわれた。

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、[REDACTED]

[REDACTED] を利用して回転速度を検出し、[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

と考えられた。[REDACTED]

[REDACTED] こと、また、ポンプ一時停止／自動復帰は [REDACTED]
[REDACTED] に生じる現象であり、[REDACTED] 本現象が起こること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、[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED] 繁密にコントロールした上で、仕様に設定した製造時の検査で全ポンプモータの [REDACTED]

[REDACTED] なお、この対策以後、[REDACTED] による [REDACTED] 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 2.5L/min/m^2 以上であったが、 2.0L/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。A モータの平均補助循環日数は、149 日 ($17 \sim 497$ 日)、B

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 カ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 カ月目での 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 カ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 カ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 ■ 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。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	■ B モータ群	p 値
		(16 例)	(17 例)	
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
	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 : 心係数、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 A モータ群と B 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	A 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 選目の クラス I		2	4	
NYHA 心機 クラス II		5	9	0.656
能分類				
退院	被験者数 (人 (割合))	10 (63%)	15 (88%)	0.118
	植込み後入院期間 (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

* : 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 A モータ群と B 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)	A モータ (件/年)		B 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 $1.69\pm0.16\text{m}^2$ （1.46～1.91 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 $4.3\pm1.0\text{L}/\text{min}$ （3.1～6.0 L/min ）であり、平均ポンプ係数は $2.55\pm0.48\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ （1.82～3.14 $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ）であったが、26週目では $3.8\pm0.4\text{L}/\text{min}$ （3.4～4.4 L/min ）、 $2.28\pm0.22\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ （1.91～2.56 $\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ ）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、コンソールー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。バッテリコネクタ部分の破損については、バッテリをチャージャから外す際にバッテリコネクタの先端部分が破損したものであり、バッテリ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	
事象名	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
心囊血腫	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 ム增加	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
PT-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の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る。欧州治験における 6 カ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 カ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 カ月生存率の成績は 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 カ月生存率は 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が栓塞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	<ul style="list-style-type: none">・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	<ul style="list-style-type: none">・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. 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 [REDACTED] 厳密にコントロールした上で、[REDACTED] 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「[REDACTED]」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 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。

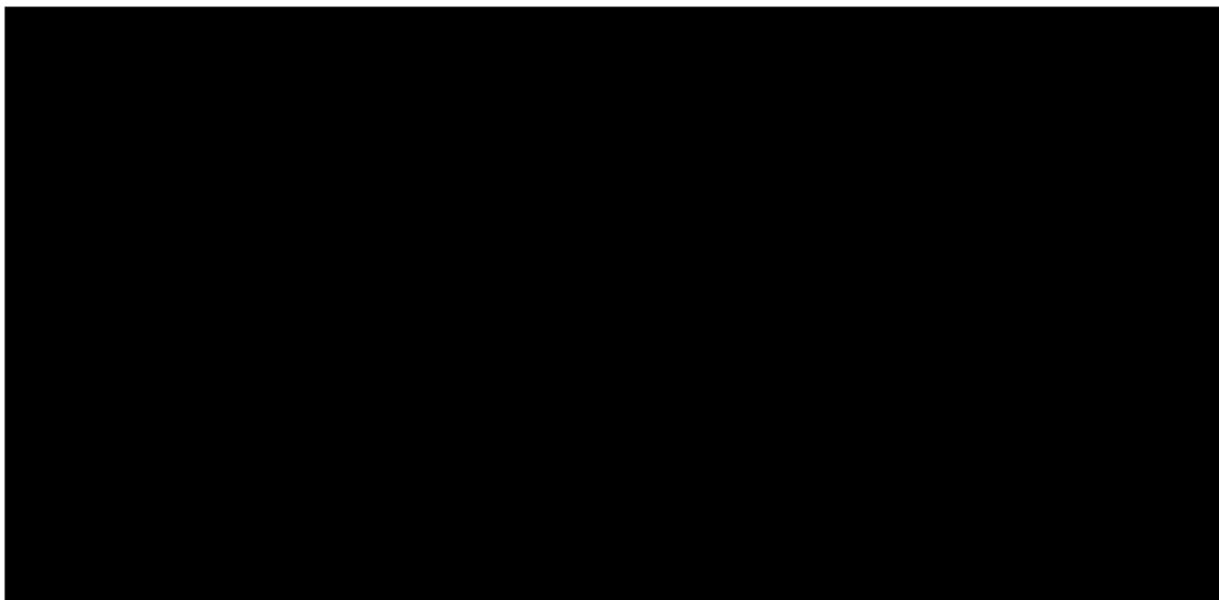
申請者は、以下のように回答した。

1 [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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 [REDACTED] と [REDACTED] を区別するために具体的な [REDACTED] 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[REDACTED]の比較



2. [A]モータ群と[B]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[B]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[B]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、さらに治験当初、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、[A]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、[B]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。

A モータと B モータの差異は、生産プロセスにおける [REDACTED] 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 [REDACTED] 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る。しかし、本品は、体表面積 1.1m^2 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 2.5m^2 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 カ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 層別解析	本品 国内治験	HeartMateVE ^{a)}	NOVACOR ^{b)}
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カ月の生存率	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) ノバ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った。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カ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カ月生存率（%）	92.4
12カ月生存率（%）	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・515	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ームが1回発生し、その後浮上エラーアームが出現した。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 判断した機器 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）

			(象)
	282	意識消失	否定できる (コントローラ交換操作のミス)
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 カ月	88(91)*	96.4
6 カ月	83(90)*	92.4
12 カ月	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	歐州市販後調査
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
心膜ドレナージ	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	17.46	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 $1.4\sim2.5m^2$ と考えている。下限値は献体による検証 (BSA $1.12\sim1.96m^2$ 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態を踏まえ、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 [REDACTED] を厳密にコントロールした上で、[REDACTED]

[REDACTED] ことから判定は適切に実施できるものと考えた。

2. A モータと B モータの差異は、[REDACTED] 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。したがって、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る。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る。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。

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プ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の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る。欧州治験における心臓移植までの補助期間は 197 ± 172 日（平均士標準偏差）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、当然発生させなければならない事象であると考える。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つたことから、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ない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、本品の臨床上の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ヵ月の生存率は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取ることが重要である。血栓塞栓症に対しては抗凝固・抗血小板療法を適切に行うことが重要であるが、抗凝固・抗血小板薬の過度の使用は出血合併症の増加を招き得ることから、本品の使用に際し、臨床試験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、[REDACTED]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ペ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（平均士標準偏差）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、心臓移植までのプ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、效能又は効果」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、医療従事者、患者及びその介護者に対するトレーニングを徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

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

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

<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