

平成24年11月7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] 植込み型補助人工心臓 HeartMate II  
[申請者] Thoratec Corporation  
[申請日] 平成23年7月5日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成24年11月7日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、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3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. 関連学会と連携の上、実施施設基準・実施医基準を設け、補助人工心臓植込術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術の実施体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 関連学会と連携の上、本品を使用する症例（継続治験後の症例を含む。）全例を対象として、使用成績調査を行い、長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
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講習等を徹底するとともに、十分な支援体制を構築し、安全性の確保に努めること。

## 審査報告書

平成 24 年 10 月 18 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] : 植込み型補助人工心臓 HeartMate II  
[申 請 者] : Thoratec Corporation  
[申請年月日] : 平成 23 年 7 月 5 日  
[審査担当部] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 24 年 10 月 18 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] : 植込み型補助人工心臓 HeartMate II  
[申 請 者] : Thoratec Corporation  
[申請年月日] : 平成 23 年 7 月 5 日

### 審査結果

「植込み型補助人工心臓 HeartMate II」(以下「本品」という。)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、機器の安全性、性能、効能を裏付ける試験の結果等が提出され、特段の問題は認められなかった。

臨床試験の評価資料として、米国 BTT (Bridge-to-Transplant : 心臓移植までの橋渡し) ピボタル試験及び国内治験の試験成績に関する資料等が提出された。米国 BTT ピボタル治験 (194 例) については、観察期間 180 日間に心臓移植に達した被験者、本品の離脱に達した被験者又は補助継続していた被験者の割合は 76% (片側 95%信頼区間下限 71%) であり、Kaplan-Meier 法による 180 日間の生存率は 77.7% (95%信頼区間 : 74.3~81.1%) であった。米国 BTT ピボタル試験においては、2 単位 (900mL 相当) 以上の赤血球輸血又は手術を要した出血が 128 例 (66%) 253 件発生した。出血が多く観察されたことについて、大半は臨床的に対応可能な出血であり、出血を原因として死亡した症例は死亡 41 例中 2 例であるものの、対象疾患の重篤性を考えると、許容できないほどのリスクではないと判断した。しかしながら、出血リスクの最小化のための一つの対応策として、市販後も引き続き、抗凝固・抗血小板療法に関する国内外の情報を収集し、リスク低減のために必要に応じて情報提供及び注意喚起の内容を変更することを指示することとした。また、本品は、コントローラに電源を 2 つ接続することになっているが、電源を同時に外してしまう事象が国内継続治験において 1 件発生した。被験者に対して健康被害が発生しなかったことも踏まえ、現時点ではトレーニングにより対応可能であると考えられるものの、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、仕様の変更を検討するよう申請者に指示することとした。その他の有害事象については、

既存の補助人工心臓で観察された有害事象の発生傾向と大きく変わらないことが示された。国内治験（6例）については、観察期間6ヵ月間に心臓移植が実施された症例はなく、本品による補助を継続して生存した被験者の割合は100%（6/6例）であった。国内継続治験においては、2012年9月14日時点で2例が心臓移植を受け、4例は補助継続して生存している。国内治験及び国内継続治験においても有害事象が観察されたものの、既存の補助人工心臓で観察された有害事象の発生傾向と大きく変わらないことが示された。また、海外において2年以上本品による循環補助を受けている患者数は700例を超えており、長期間の補助の実績があることが示された。ただし、2012年2月に確認されたベンドリリーブが外れる事象への対策として追加された部品（SOBR（sealed outflow graft bend relief：送血グラフトのベンドリリーブ）カラー）については、長期的な評価が十分にされていないことから、市販後に情報収集を行い、必要に応じて更なるリスク低減措置を行うよう指示した。

これらの試験結果等について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性が示されたと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、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. 関連学会と連携の上、実施施設基準・実施医基準を設け、補助人工心臓植込術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術の実施体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 関連学会と連携の上、本品を使用する症例（継続治験後の症例を含む。）全例を対象として、使用成績調査を行い、長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
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講習等を徹底するとともに、十分な支援体制を構築し、安全性の確保に努めること。

以上

## 審査報告

平成 24 年 10 月 18 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 ]	植込み型補助人工心臓 HeartMate II
[ 申請者 ]	Thoratec Corporation
[ 申請年月日 ]	平成 23 年 7 月 5 日
[ 申請時の使用目的 ]	本申請品目は、重症心不全患者で、従来の治療方法（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、心臓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。

### 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補助人工心臓システムである。本品は、体内に植え込まれる血液ポンプ、脱血コンデュイット、ベンドリリーフ付き送血グラフト、SOBR (sealed outflow graft bend relief : 送血グラフトのベンドリリーフ) カラー、心尖部縫合リング、体外に置かれるシステムコントローラ、バッテリー及びその他の構成品で構成される (図 1、2)。血液ポンプは本邦初の軸流式である (図 3)。ポンプ中心長軸方向にチタン製のインペラ (回転子) を配置し、両端は軸受けで固定している。インペラ内部に永久磁石を設け、インペラの周囲、血液流路の外周部分に電磁石 (モーターコイル) を配置している。このコイルとインペラ内部の永久磁石よりモータを構成し、インペラが回転する。ポンプは脱血コンデュイットと送血グラフトによって左室心尖部と上行大動脈に接続され、左室心尖部から脱血し、上行大動脈に送血する。血液ポンプの制御及び血液ポンプへの電力供給は、血液ポンプから延びるケーブル (経皮ドライブライン) により経皮的に行う。経皮ドライブラインは、システムコントローラに接続する。システムコントローラに電源 (携帯式のバッテリー又はパワーモジュール (PM)) が接続され、血液ポンプ及びシステムコントローラに電力を供給する。日常生活を行う際には、システムコントローラに携帯式のバッテリーを 2 つ接続する。就寝時等、移動せず長時間バッテリー交換を行わない場合には、システムコントローラを PM に接続することによって、電力を供給する。また、システムコントローラにはシステムの状態を表示するモニタ類 (システムモニタ又はディスプレイモジュール) を接続することができる。

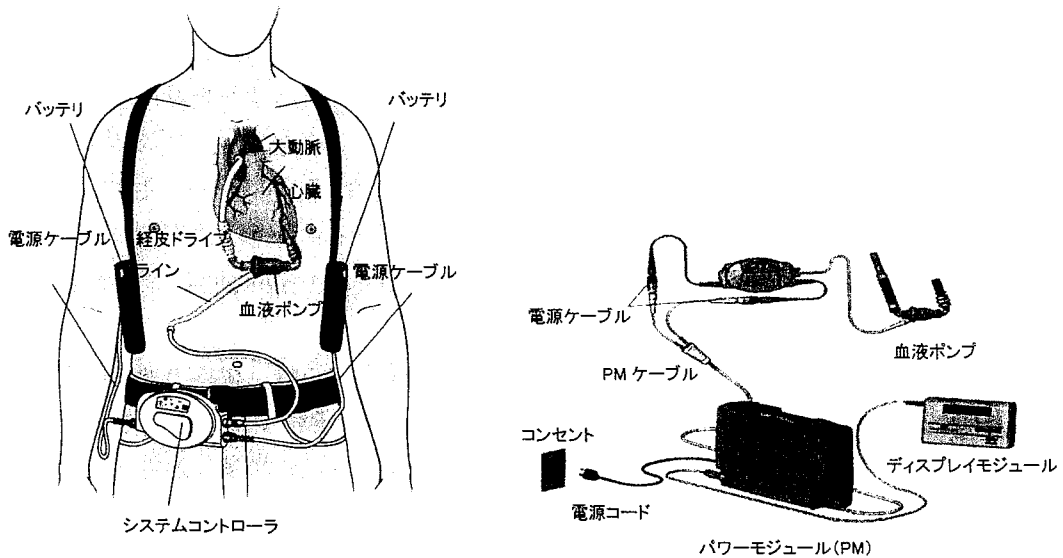


図1 システム構成図

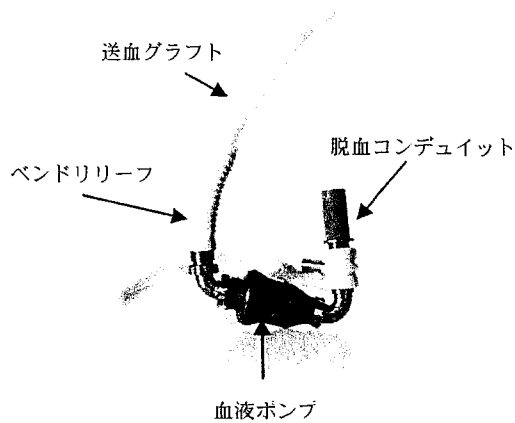


図2 血液ポンプ外観写真

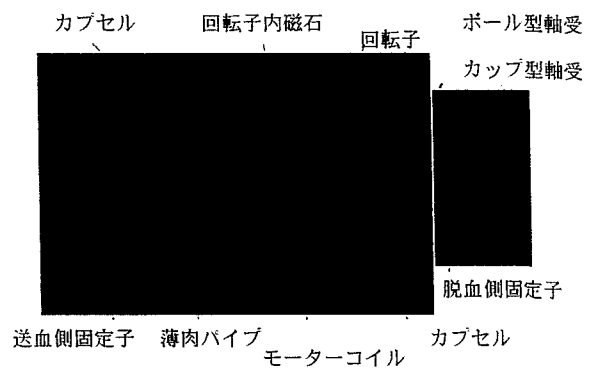


図3 血液ポンプ断面図

### 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、「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」（平成20年12月25日付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】

末期重症心不全患者はQOL (Quality of life) の低い状態で生活し、1年生存率は50%前後であるとされている<sup>1</sup>。根治療法は、心臓移植のみである。しかしながら、国内では、臓器移植法が施行された1997年から2008年まで、60件しか実施されていない。また、心臓移植までの待機期間は平均878日であり、移植待機患者338人のうち、112人が待機中に亡くなっている<sup>1</sup>。このため、待機中の患者に対して、BTT (Bridge-to-Transplant：心臓移植までの橋渡し) 使用を目的として、補助人工心臓が使用される。

本品は、先に申請者によって製品化された拍動型の補助人工心臓「植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS」(以下「XVE LVAS」という。)(承認番号：22100BZY00011000)の後継機種として設計された。拍動型では複数の可動部品からなる複雑な駆動メカニズムが要求されるが、本品は定常流の軸流型ポンプであり可動部品はチタン製回転子1つだけのため、血液ポンプの駆動や管理が簡略化されている。また、定常流方式であるため、血液の逆流を防ぐための人工弁を必要とせず、より小さく軽い設計が可能となった。本品の血液ポンプ部は、XVE LVAS と比べ軽量化を図り小柄な患者への適用、長期使用を可能としたが、ポンプの駆出量においては10 L/min を維持した設計である。なお、XVE LVAS は、製造が中止されており、現在国内に供給されていない。

国内で承認され現在も使用されている植込み型補助人工心臓は、「DuraHeart 左室補助人工心臓システム」(以下「DuraHeart」という。)(承認番号：22200BZX00940000)、「植え込み型補助人工心臓 EVAHEART」(以下「EVAHEART」という。)(承認番号：22200BZX00939000)の2機種である。なお、DuraHeart は、ポンプの通常の回転モード(磁気浮上方式)が維持されない不具合が発生したため2011年12月20日より新規植え込みを見合わせており、2012年9月30日現在、新規植込みは行われていない。本品の血液ポンプは、DuraHeart 及び EVAHEART とは形式が異なる軸流型であり、ポンプ自体の質量及び容積が小さいことが特徴である(表1)(図4)。また、本品の携帯必需品(コントローラ及びバッテリー)の重量は約1.85kg と EVAHEART 及び DuraHeart の約2.2~3.9kg と比較すると軽量であり、補助人工心臓を装着した患者の自宅での移植待機や社会復帰などQOLの向上に寄与することが期待される。

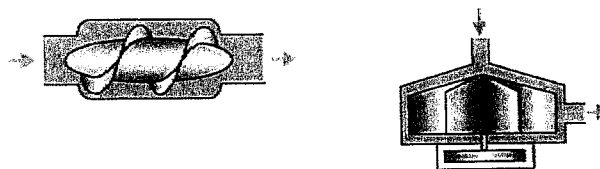


図4 軸流型ポンプ(左)と遠心型ポンプ(右)<sup>2</sup>

表1 国内で使用可能な植込み型補助人工心臓との比較

製造販売業者	Thoratec Corporation	テルモ株式会社	株式会社サンメディカル技術研究所
販売名	植込み型補助人工心臓 HeartMate II	DuraHeart 左心補助人工心臓システム	植込み型補助人工心臓 EVAHEART
承認番号	—	22200BZX00940000	22200BZX00939000
血液ポンプ	形式	軸流型・定常流	遠心型・定常流
	質量	281 g	540 g
	容積	63 mL	196 mL
	長さ	81 mm	73 mm
	径・高さ	43 mm	45 mm
	駆出量	10 L/min	10 L/min
	回転数	6,000~15,000 rpm	1,200~2,600 rpm

本品は、2012年3月31日時点で10,000台以上が使用されており、海外において最長では6年以上の継続使用例がある。米国の人工心臓データベースである INTERMACS (The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) のデータによれば、植え込み1年後の時点で、既に心臓移植が行われた患者、本品から離脱した患者又は本品による補助を継続している患者の割合が85% (n=169) という報告<sup>3</sup>があり、末期心不全患者に対して有効な機械的循環補助を提供し、患者の血行動態を十分に改善し、身体機能及びQOLの改善に寄与している。

【外国における使用状況】

2012年3月31日時点における海外の承認・許可の状況は表2、使用状況は表3のとおりである。本品の使用により発生した不具合の内、回収、改修、改善に至った不具合は表4のとおりである。

表2 主要国における承認・許可の状況

国・地域	販売名 (原語)	許可 (申請) 年月 又は使用開始年月	使用目的・効能効果
米国	Thoratec® HeartMate® II Left Ventricular Assist System	2008年4月21日：BTT承認 2010年1月20日：DT*承認	BTT及びDTを使用目的とした 植込み型の左室補助人工心臓シ ステム
EU		2005年11月7日	
カナダ		2009年5月20日：BTT承認 2010年10月27日：DT承認	



\*DT (Destination Therapy)：糖尿病、高年齢等の理由で心臓移植の適応外の患者に対して永続的に使用すること



表3 海外における主な使用状況 (2012年3月31日現在)

国・地域	使用総数 (台)
北米	9,346
EU	2,235
アジア	47

表4 回収、改修、改善に至った不具合 (2012年3月31日現在)

事象	原因	件数	対策
①経皮ドライブライン (体外部分) の破損 (2008年10月)	過度の屈曲による破損	1,972 例中 72 件	医師に対する安全情報として、手術時の取扱いにおいて曲げ過ぎないように注意喚起をするとともに、屈曲強度を強化する改良を行い、2010年から改良後のものを出荷した。改良後に出荷されたものについて、経皮ドライブラインが破損したという不具合は報告されていない。
②バッテリークリップ (鉛蓄電池タイプ用) の不具合: バッテリーとの接続部においてバッテリー取り外し時にクリップ側受口の離脱 (2009年10月)	バッテリークリップを構成する部品の一部に接着不足の部品が混在	バッテリークリップ (鉛蓄電池タイプ用) 8,194 個の回収	製造工程中の部品受入れ試験の見直しを行った。
③システムコントローラにおける電源接続コネクタの不具合 (2010年9月)	過度の屈曲、無理な接続によるワイヤの断線及びコネクタ内にあるピンの変形	米国: 15 件 本邦: 1 件 (治験中)	ワイヤの断線については、製造作業にばらつきがあったため、製造工程の見直しを行った。また、ピンにおいてはデザイン変更を行った。
④バンドリリーフ付き送血グラフトにおけるバンドリリーフ部の不具合 (2012年2月)	脱着 (取り外し) 可能なバンドリリーフとねじリングとの接続部分において、バンドリリーフの外れ <接続状態>  <外れた状態> 	脱着 (取り外し) 可能なバンドリリーフ装着患者 3,282 例中、発生件数 29 件 (うち、外科的措置を行った件数 5 件)	国内治験及び海外治験で使用された従来のバンドリリーフはロック式 (取り外し不可能) であったため、装着後に、送血グラフトにねじれやつぶれが生じたり出血が確認された場合に、手術侵襲が大きいグラフト交換が必要となるという問題があった。このため本バンドリリーフは、脱着 (取り外し) 可能なタイプにデザイン変更を行ったものである。  植え込み手術時の接続不十分が懸念されるため、注意喚起の警告を添付文書に追記した。また、バンドリリーフと送血グラフトを固定する部品 (SOBR カラー) を開発した。

①経皮ドライブラインの改良については、改良によって耐久性が向上したことを示す資料が追加提出された。②不具合が生じたバッテリークリップ（鉛蓄電池タイプ用）は、本品の構成部品であるバッテリーが鉛蓄電池タイプからリチウムイオンタイプに変更されたことに伴いバッテリークリップも変更されたため、既に本品の構成部品には含まれていない。③システムコントローラにおける電源接続コネクタの不具合については、デザイン変更によって耐久性が向上したことを示す資料が追加提出された。

総合機構は、①、③について追加提出された資料を審査した結果、対策は十分であると判断した。追加提出された資料については、「ハ、安定性及び耐久性に関する資料」にて述べる。

#### <ベンドリリーフ付き送血グラフトにおけるベンドリリーフ部の不具合>

総合機構は、申請後に確認されたベンドリリーフ付き送血グラフトにおけるベンドリリーフ部の不具合について原因が特定されていないこと、発生した場合には再手術に至る可能性があることから、注意喚起により十分なリスク低減が図れたとは言えないと考え、構造変更等も含めた追加措置を求めた。

申請者は、ベンドリリーフ部と送血グラフトを固定するために使用する部品（SOBR カラー）（図5）を開発したと回答し、SOBR カラーを申請に含めることとした上で、SOBR カラーに関する追加資料を提出した。

総合機構は、追加された資料を審査した結果、SOBR カラーを適切に使用することにより、ベンドリリーフが外れるリスクを許容可能な範囲に低減可能であると判断した。しかしながら、長期間の耐久性を示す成績及び臨床使用の実績がないことから、添付文書にベンドリリーフが外れるリスクについて記載するとともに、市販後に慎重に観察し、必要に応じて更なるリスク低減措置を行うことを指示することとした。

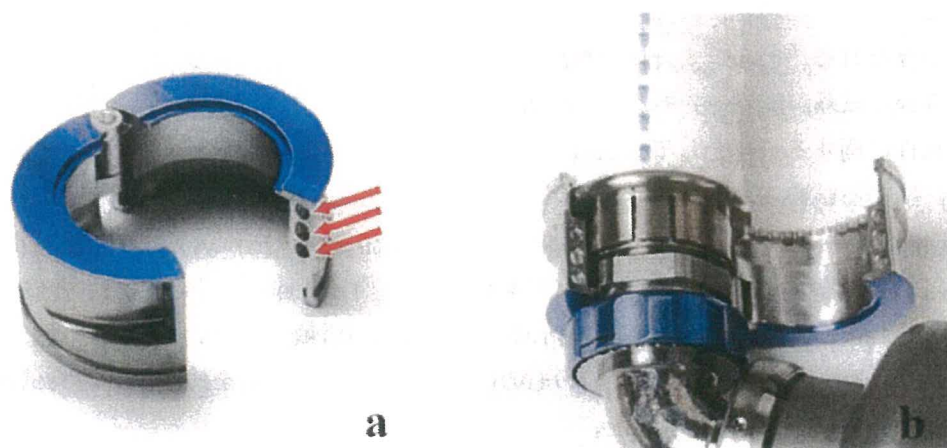


図5 a:SOBR カラー外観図 b:取り付け図（矢印の穴に手術用の糸を通し、結紮する）

#### 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、血液ポンプについては、ポンプ形式、容積、血液充填量、公称ポンプ速度、リーク速度、トルク強度、経皮ドライブラインペロア接着強度、経皮ドライブライン引張強度の各項目が、脱血コンデュイットについては、陰圧強度及びグラフト接続部トルク強度の各項目、バンドリリーフ付き送血グラフトについては、バンドリリーフキック強度の項目が、システムコントローラについては、動作機能、監視機能、ドライブラインロック強度、ベルトクリップ強度の各項目が設定された。安全性に関する仕様としては、電気的安全性（IEC60601-1:2nd Edition1988+Amendment1:1991+Amendment 2:1995）及び電磁両立性（IEC60601-1-2:2001）、生物学的安全性（ISO10993-1）、無菌性保証水準（SAL）として $10^{-6}$ を担保することが設定され、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、バンドリリーフ付き送血グラフトの送血グラフト部の、滅菌残留物、エンドトキシン試験、血液ポンプの耐久性、バンドリリーフの引張負荷に関する仕様が設定されていなかったことから、その妥当性について説明を求めた。

申請者は、各項目について仕様に追加設定すると回答した。また、「外国における使用状況」で述べた追加されたSOBRカラーに関する仕様に追加設定した。

総合機構は、性能に関する資料も踏まえて審査した結果、植込み型補助人工心臓としての仕様が十分設定されていると考え、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、血液ポンプ及びシステムコントローラについて、滅菌後2年間相当の加速劣化環境に曝露し、さらに実時間1年経過した検体において、過酷な輸送環境に耐えること及び仕様に満たすことを示す資料が提出された。さらに、滅菌包装の形態が変わったことから、滅菌後3年間相当の加速劣化環境に曝露した検体について、無菌性等が保たれることを示す資料が提出された。なお、これらとは別に、実時間による3年間長期保存試験が実施中であることが説明された。

耐久性に関する資料として、血液ポンプ信頼性試験及び経皮ドライブライン屈曲耐久性試験に関する試験成績が提出された。ポンプの耐久性については、拍動流を生じさせた模擬循環回路に接続し、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」（平成20年4月4日付け薬食機発第0404002号）で推奨される「6ヵ月間、60%の信頼水準で80%の信頼性」を上回る「2年間、60%の信頼水準」で95.2%の信頼性が確認された。経皮ドライブラインの耐久性については、改良前のものについて、5年の使用を想定した屈曲試験が行われ、損傷がないことが確認された。

総合機構は、不具合対策として「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」で説明のあった改良後の経皮ドライブラインの耐久性及びシステムコント

ローラの電源接続コネクタの耐久性について説明を求めた。

申請者は、改良後の経皮ドライブラインと改良前の経皮ドライブラインを比較する屈曲耐久性試験及び引張り試験の成績を追加提出し、改良前と比較して屈曲に対する耐久性が向上し、引張り力に対する耐久性は同等であったことを説明した。また、改良後の経皮ドライブラインについては、2010年12月より出荷されているが、断線発生の報告はないと説明した。

また、改良後のシステムコントローラの電源接続コネクタと改良前のシステムコントローラの電源接続コネクタの耐久性を比較する試験成績を追加提出し、改良前と比較して耐久性が向上したことを説明した。

総合機構は、改良後の経皮ドライブラインにおける断線発生の報告はないものの、強い負荷が加わったときに断線が生じる可能性は否定できないことから、添付文書等にてドライブラインに強い負荷を与えないよう注意喚起することを指示した。申請者は了承した。

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、これを了承した。

## 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（平成17年厚生労働省告示第122号。以下「基本要件」という。）、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等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のうち、血液ポンプに関する資料として血液ポンプ物理的特性試験、血液ポンプリーク試験、解剖学的適合性試験、血液ポンプ構造適合性試験、血液ポンプ温度試験、バッテリー充電サイクル試験、ポンプ流量精度試験が提出され、脱血コンデュイット及びベンドリリーフ付き送血グラフトに関する資料として脱血コンデュイット耐陰圧性試験、脱血コンデュイットトルク試験、脱血コンデュイット引張試験、送血グラフト及びベンドリリーフのキンク試験、ショートタイプのベンドリリーフの妥当性試験、経皮ドライブラインに関する資料としてポリエステルペロアとシリコンチューブの接着強度試験、経皮ドライブライン引張試験、経皮ドライブラインストレインリリーフ強度試験、システムコントローラに関する資料としてシステムコントローラ機械的強度試験、ドライブラインロック耐久性試験、ドライブラインの人的要因試験、システムコントローラベルトクリップ試験、航空機内環境適合性試験、アラーム試験、電池安全性試験、サイズに関する資料としてサイズ再使用試験、サイズ形状妥当性試験が提出され、いずれも規格に設定した基準を満たし、設定した仕様を満たすことが示された。

総合機構は、追加で設定された送血グラフトに関する仕様、ベンドリリーフに関する仕様について、根拠となる資料を提出するよう求めた。

申請者は、送血グラフトについてはグラフト透過性、グラフト引抜き力に関する試験成績を、ベンドリリーフについては、ベンドリリーフ引張り試験を提出した。

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料を審査した結果、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、仕様に設定した IEC60601-1 に適合することを示す資料が提出され、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、仕様に設定した IEC60601-1-2 に適合することを示す資料及び体外除細動器に対する安全性を示す資料として、EN45502-1:1997 (Active implantable medical devices Part1.General requirements for safety, marking and information to be provided by the manufacturer) の 20.2 に適合することを示す資料が提出された。

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料を審査した結果、これを了承した。

#### 【生物学的安全性】

本品の構成品で体内に植え込まれ血液・体液に接触する部材のうち、血液ポンプの軸受部に使用されるルビー、シリコンカーバイト強化アルミナ、脱血コンデュイット及びベンドリリーフ付き送血グラフトに使用されるグラフト以外は、XVE LVAS と同一の原材料が使用されている。また、グラフトについては、「XXXXXXXXXX」(承認番号：XXXXXXXXXX) と同一のものが使用されている。さらに、血液ポンプのうち、新たに追加された原材料の生物学的安全性を評価するために、生物学的安全性試験が提出された。ISO10993-1 に準じて、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性及び皮内反応試験、全身毒性試験(急性毒性)、発熱性物質試験、血液適合性試験(溶血、C3a、プロトロンビン時間、部分 тромбоプラスチン時間)、慢性毒性試験が行われ、いずれも問題がないとする試験成績が提出された。

総合機構は、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験及び埋植試験を行わなかった理由を尋ねた。

申請者は、亜急性毒性試験については、血液適合性試験及び慢性毒性試験により保証できるため省略したと回答した。遺伝毒性試験及び埋植試験については、新規原材料は血液ポンプの軸受部のみに使用されており、血液ポンプを植え込んだ周辺組織への直接接触はないこと、その他の生物学的安全性試験結果から生物学的安全性に問題があるとの所見はなかったことを理由に省略できると判断したと回答した。

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、これを了承した。

#### 【性能を裏付ける試験に関する資料】

性能を裏付ける試験に関する資料として、血液ポンプ流量特性試験成績及び拍動を考慮した血液ポンプ流量特性試験成績が提出された。血液ポンプ流量特性試験では、ヒトの血液と物理的特性（比重及び粘度）が類似した液体を使用し、ポンプ速度を固定して、ポンプ流量とポンプ前後の差圧を測定し、仕様を満たすことが確認された。拍動を考慮した血液ポンプ流量特性試験では、ヒトの血液と物理的特性（比重及び粘度）が類似した液体を使用し、心臓が正常な状態と心不全の状態を模した回路で、血液ポンプの流量特性を測定し、安定して動作することが確認された。

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】

効能を裏付ける試験に関する資料として、19[ ]年から20[ ]年の間に行われた6試験の結果をまとめた仔ウシ全65頭の動物試験結果を解析した資料及び仔ウシ3頭による30日間植込み試験成績（以下「30日間植込み試験」という）が提出された。

仔ウシ全65頭の動物試験は、19[ ]年から20[ ]年の間に行われた6試験をまとめたものであり、各試験において[ ]、[ ]、[ ]及び[ ]などの設計が異なるものが使用された。本資料からは、最終製品と同じ[ ]を採用した10頭（補助日数[ ]～[ ]日）の血液ポンプ内の血栓、最終製品と同じ[ ]を採用した5頭（補助日数[ ]～[ ]日）のコンデュイットへの血栓形成を解析した。その結果、血液ポンプ内に中等度の血栓（血液ポンプは正常に動作する）が2頭、送血コンデュイットには中等度の血栓付着が1頭見られた。

30日間植込み試験に用いられた検体は、コンデュイットの構造をウシに合わせて変更されたこと以外は本品と同じである。下行大動脈に送血グラフトを吻合し、左室心尖にチューブを挿入し縫合した。補助中は、血行動態、血液ポンプ状態及び仔ウシの臨床状態の観察、血液検査を定期的に行った。観察期間終了後、仔ウシを安楽死させ、剖検を実施して血液ポンプを摘出し、血栓形成、故障の有無を評価した。評価の結果、血行動態及び血液ポンプ状態については、送血グラフトの外部から測定したポンプ流量は[ ]～[ ]L/min、ポンプ速度は[ ]～[ ]rpm、ポンプ出力は[ ]～[ ]W、平均動脈圧は[ ]～[ ]mmHgであり、正常範囲内であった。血液検査においては、血漿遊離ヘモグロビンは試験中を通して異常は認められなかった。植込み後早期に全3頭でヘマトクリットの低下が、2頭で血小板の上昇が見られたがいずれも3週までにベースラインに戻った。白血球は2頭でわずかに上昇した。総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、クレアチニン、尿素窒素（BUN）は正常範囲であった。剖検の結果、1頭の脱血側ベアリング及び別の1頭の送血側ベアリングに極わずかな血栓が認められた。また、2頭で左肺が潰れて機能しなかったが、手術によるものと判断された。全ポンプは線維組織の膜で覆われていたが、組織が過度の熱にさらされた痕跡はなかった。その他臓器に異常は認められなかった。

総合機構は、仔ウシ全 65 頭の動物試験において血液ポンプ内に中等度の血栓が 2 頭、送血コンデュイットには中等度の血栓付着が 1 頭見られたことについて、本試験は設計開発段階で行われたものであり開発途中のものであったこと、本品と同等の仕様のものであることを使用した 30 日間植込み試験においてはわずかな血栓が見られるのみであり血行動態及び臓器への異常等が見られなかったことから、臨床試験結果も踏まえ、抗凝固療法を適切に行うことなどの対策を講じることにより本品を临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。

#### へ. リスク分析に関する資料

ISO14971「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

##### 【製造方法、滅菌方法及び滅菌バリデーション】

本品の製造工程と製造所に関する資料、滅菌方法に関する情報として、滅菌バリデーション、残留エチレンオキサイドに関する資料が提出された。また、本品の品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

総合機構は、これを了承した。

##### 【ゼラチンの安全性】

本品の構成部品である脱血コンデュイット及びベンドリリーフ付き送血グラフトにゼラチンが使用されていることから、総合機構は使用されるゼラチンの品質及び安全性について、説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本品の構成部品である脱血コンデュイット及びベンドリリーフ付き送血グラフトに使用されるゼラチンは、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）第 4 動物由来製品原料総則 3 動物由来原料基準 の適用除外とされる「細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のもの」に該当する。また当該ゼラチンは、オーストラリアの法規制に従った飼育管理及び屠畜場管理により健康であることが確認されたウシから、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）第 4 動物由来製品原料総則 1 反芻動物由来原料基準 に規定されている、用いてはならない部位が混入しないよう採取されたオーストラリア産ウシの骨を原材料として製造され、ゼラチ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が整えられている。

総合機構は、以上の回答を踏まえ、本品の原材料として用いられているゼラチンは生物由来原料基準に適合し、当該ゼラチンの品質及び安全性は確保されていると判断した。

#### チ. 臨床試験成績に関する資料

添付資料として、米国 BTT ピポタル試験及び国内治験の試験成績が提出された。また、参考資料として、初期臨床試験、パイロット試験、カナダでの BTT 試験、米国 DT 試験の試験成績が提出された。

#### <提出された資料の概略>

##### 【米国 BTT ピポタル試験】(2005 年 3 月 8 日～2007 年 3 月 16 日)

本試験は、米国 32 施設で実施された非無作為化前向き試験である。心臓移植候補者で死が切迫した末期心不全患者を対象に、BTT 使用における本品の安全性及び有効性を評価するために行われた。

当初 133 例（小 BSA (Body Surface Area : 体表面積) 患者を含む。）が組み入れられた。その後、FDA (Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局) により公衆衛生上の必要性があると判断され、被験者を追加することとなった。最終的には、追加患者群として 146 例を組み入れ、279 例が登録された。そのうち、多くの患者を組み入れるため、FDA の指示により 2007 年 3 月 16 日時点までに観察期間 (180 日) に到達した 194 例が解析対象とされた (図 6)。

主要評価項目は、「被験者が心臓移植まで生存すること、又は UNOS (United Network for Organ Sharing) 1A か 1B<sup>1</sup>のいずれかにリストアップされたまま LVAS 補助により 180 日生存することを成功とする。75%の被験者がこの転帰に達したなら本試験を成功とみなす。」であった。成功率の基準である 75%は、Thoratec Corporation 社の HeartMate VE LVAS (本邦未承認) の BTT でのヒストリカルデータから定められたと説明された。結果は表 5 のとおりであり、成功率は基準とした 75%を下回った。この件について、申請者は、以下のよう  
に考察した。

当初の成功の定義における「被験者が 1A 又は 1B に登録されていること」との要件は、

<sup>1</sup> United Network for Organ Sharing による移植待機リストのステータス。

【Status 1 A:最優先】移植センターに登録されている患者であり、下記の少なくとも 1 つに該当する患者

(a) 機器による補助が必要な重篤患者

(1) 左室 (及び/または) 右室の補助人工心臓を移植している

(2) 全人工心臓

(3) 動脈内バルーンポンプ

(4) 体外式模型人工肺 (ECMO)

(b) 機器による循環補助を行っている患者

(c) 人工換気を行っている患者

(d) 強心薬の持続投与が必要であり、左室駆出力の継続モニタリングの必要な患者

【Status 1 B: 1 A に次ぐ優先度】機器による補助又は治療が必要な患者であり、下記の少なくとも 1 つに該当する患者

(1) 左室 (及び/または) 右室の補助人工心臓を移植している

(2) 強心薬の持続静注を行っている

【Status 7】感染症、経済的な問題などにより、移植リストから一時的に除外されている患者



患者が移植を希望しない等の理由により移植待機リストから外れた場合に、補助が成功しているにもかかわらず不成功とみなされてしまうという影響があった。このため、成功の定義を「移植までの生存又は不可逆的な移植禁忌状態にならずに 180 日間の補助継続すること」として別途解析した。その結果、表 6 のとおり成功率は 75.8% (片側 95%信頼区間下限 70.7%) となった。また、Kaplan-Meier 法による 180 日生存率は、77.7%[95%信頼区間：74.3~81.1%]であった。

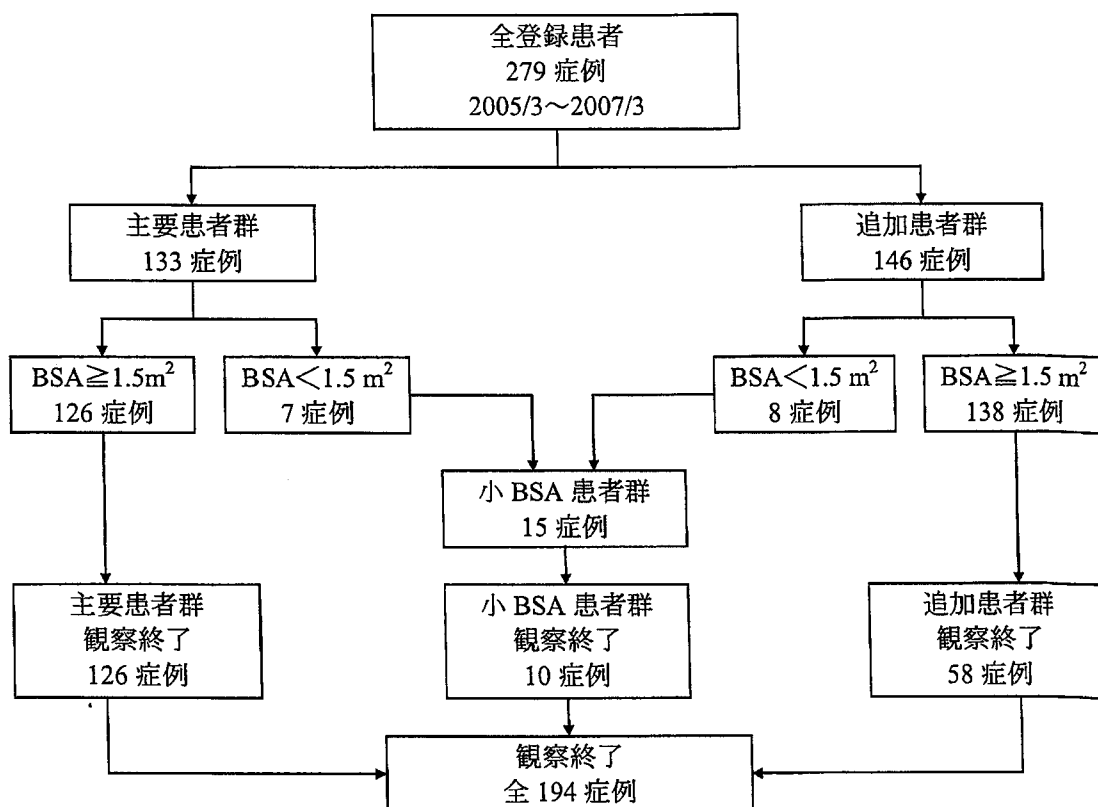


図 6 登録患者の内訳

表 5 主要評価項目の結果

成功	症例数	症例数に占める割合	95%信頼区間下限
移植	98	50.5%	60.9%
心機能の回復による離脱	4	2.1%	
補助 $\geq$ 180日でUNOS 1A/1B にリストアップされている。	27	13.9%	
合計	129	66.5%	
不成功	症例数	症例数に占める割合	95%信頼区間下限
補助 $<$ 180日で死亡	36	18.6%	27.9%
補助 $\geq$ 180日でUNOS 1A/1B にリストアップされていない。	26	13.4%	

他の血液ポンプへの交換	3	1.5%
合計	65	33.5%

表 6 定義を変更し、再解析をした主要評価項目の結果

成功	症例数	症例数に占める割合	95%信頼区間下限
移植	98	50.5%	70.7%
心機能の回復による離脱	4	2.1%	
補助 $\geq$ 180 日で UNOS 1A/1B にリストアップされている。	27	13.9%	
補助 $\geq$ 180 日で UNOS 1A/1B にリストアップされていないが、不可逆的な理由ではない。	18	9.3%	
合計	147	75.8%	
不成功	症例数	症例数に占める割合	95%信頼区間下限
補助 $<$ 180 日で死亡	36	18.6%	19.2%
補助 $\geq$ 180 日で不可逆的な理由により、UNOS 1A/1B にリストアップされていない。	8	4.1%	
他の血液ポンプへの交換	3	1.5%	
合計	47	24.2%	

副次評価項目は、①有害事象、②臨床的信頼性（故障/不具合）、③再手術、④身体機能状態（NYHA（New York Heart Association）心機能分類、6分間歩行試験、身体活動能力質問票（METs：Metabolic Equivalents、代謝当量）、⑤QOL（ミネソタ心不全 QOL 質問票、カンザスシティ心筋症質問票）、⑥神経認知機能、⑦移植又は離脱後 30 日目及び 1 年目の生存であった。①及び②については、死亡原因の概要は表 7、有害事象は表 8、重篤な有害事象は表 9 のとおりであった。③については、被験者の 62%（120/194 例）が再手術を受けた。これら再手術の多く（73.9%、187/253 件）は植込みから 30 日以内に行われていた。再手術の発生件数及び理由を表 10 に、血液ポンプ交換を受けた症例一覧を表 11 に示す。④については、NYHA 心機能分類、6分間歩行試験及び身体活動能力質問票（METs）は、ベースラインに対して、植込み後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月の時点で改善していた。⑤については、ミネソタ心不全 QOL 質問票及びカンザスシティ心筋症質問票は、ベースラインに対して、植込み後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月の時点で改善していた。⑥については、神経認知機能に関する調査は 86 例しか行えなかったが、調査可能な範囲において、植込み後 1 ヶ月目と 3 ヶ月目、植込み後 1 ヶ月目と 6 ヶ月目の間で認知能力の有意な低下は無かった。視覚記憶及び聴覚記憶遅延、処理スピードに関し、植込み後 1 ヶ月目と比較し 3、6 ヶ月での有意な改善があった。その他 5 項目については、改善も悪化も見られなかった。⑦移植後 30 日及び 1 年目の生存割合は、それぞれ 97%（88/91 例）及び 83%（20/24 例）であった。観察期間中の離脱患者は 3 例のみであり、離脱後 30 日及び 1 年目の生存割合は、それぞれ 100%（3/3 例）及び 100%（1/1 例）であった。

表7 本品補助中の死亡例の概要

死亡原因	症例数	補助期間(日)	全症例に占める割合(n=194)	死亡原因に占める割合(n=41)
敗血症	8	10、59、74、80、130、133、191、229	4%	20%
出血性脳卒中	5	15、18、27、67、93	3%	12%
虚血性脳卒中	5	7、13、30、102、127	3%	12%
装置関連	5		3%	12%
体外機器、電力供給停止、使用者起因	(2)	184、326	(1%)	(5%)
体内機器、血液ポンプの故障、脱血コンデュイットのねじれ	(1)	6	(1%)	(2%)
体外機器、血液ポンプの損傷、ドライブラインの損傷	(1)	145	(1%)	(2%)
体内機器、装置血栓	(1)	1	(1%)	(2%)
多臓器不全	4	8、38、64、141	2%	10%
右心不全	4	10、26、33、144	2%	10%
無酸素性脳傷害	3	10、10、20	2%	7%
出血	2	20、20	1%	5%
腺癌	1	104	1%	2%
呼吸不全	1	672	1%	2%
不明	1	59	1%	2%
心原性ショック	1	29	1%	2%
高熱による血管虚脱	1	5	1%	2%
合計	41		26.1%	

表8 有害事象

	n=194				
	症例数	症例数に占める割合(%)	95%信頼区間上限	95%信頼区間下限	発生件数
出血*	128	66%	73%	59%	253
手術が必要な出血	55	28%	35%	22%	65
脳卒中	16	8%	12%	4%	17
周術期(術後2日以内)	5	3%	5%	0%	5
術後(術後3日以降)	11	6%	10%	3%	12
その他の神経機能障害**	16	8%	12%	4%	19
局所感染	57	29%	36%	23%	104
ドライブライン部の感染	23	12%	16%	7%	30
ポケット部の感染	3	2%	3%	0%	3
敗血症	34	18%	23%	12%	45
右心不全	35	18%	23%	13%	36
末梢系の血栓塞栓	11	6%	9%	2%	12
呼吸不全	50	26%	32%	20%	63
不整脈	107	55%	62%	48%	188
腎不全	25	13%	18%	8%	26
肝機能障害	3	2%	3%	0%	3
装置血栓	3	2%	3%	0%	3
溶血	6	3%	6%	1%	6

精神症状の発現	12	6%	10%	3%	14
心筋梗塞	2	1%	2%	0%	2
確認された装置の不具合	55	28%	35%	22%	84

\*2単位 (900mL相当) 以上の赤血球輸血あるいは手術を要した出血

\*\*一過性脳虚血発作 (TIA) 及び脳卒中ではない神経機能障害

表9 重篤な有害事象

	n=194				
	症例数	症例数に占める割合 (%)	95%信頼区間上限	95%信頼区間下限	発生件数
出血*	113	58%	65%	51%	210
手術が必要な出血	55	28%	35%	22%	65
脳卒中	16	8%	12%	4%	17
周術期 (術後2日以内)	5	3%	5%	0%	5
術後 (術後3日以降)	11	6%	10%	3%	12
その他の神経機能障害**	14	7%	11%	4%	17
局所感染	41	21%	27%	15%	64
ドライブライン部の感染	13	7%	10%	3%	15
ポケット部の感染	3	2%	3%	0%	3
敗血症	33	17%	22%	12%	44
右心不全	35	18%	23%	13%	35
末梢系の血栓塞栓	10	5%	8%	2%	11
呼吸不全	50	26%	32%	20%	62
不整脈	77	40%	47%	33%	125
腎不全	25	13%	18%	8%	26
肝機能障害	3	2%	3%	0%	3
装置血栓	3	2%	3%	0%	3
溶血	4	2%	4%	0%	4
精神症状の発現	3	2%	3%	0%	5
心筋梗塞	2	1%	2%	0%	2
確認された装置の不具合	15	8%	11%	4%	15

\*2単位 (900mL相当) 以上の赤血球輸血あるいは手術を要した出血

\*\*一過性脳虚血発作 (TIA) 及び脳卒中ではない神経機能障害

表10 再手術の発生件数及び理由

再手術の発生	症例数	対象症例数	症例数に占める割合 (症例数/対象症例数)	件数	再手術の理由		
					血液ポンプ交換	出血*	その他**
術後30日以内	109	194	56% (109/194)	187	4	93	90
術後31日以降	35	165	21% (35/165)	66	2	12	52
合計	120***	194	62% (120/194)	253	6	105	142

\*有害事象の定義「2単位 (900mL相当) 以上の赤血球輸血あるいは手術を要した出血」とは異なり、出血の疑いがあるために行われた再手術

\*\*その他の主な内訳: 胸骨閉鎖 41例、感染部の通常のケア 11例、感染 7例、呼吸不全 7例、栄養チューブ挿入 6例、植込み型除細動器 (ICD) 交換 5例、右心補助人工心臓 (RVAD) 離脱 5例、右心不全 5例、気管切開術 5例等

\*\*\*複数回再手術を受けた症例がある

表 11 血液ポンプ交換を受けた症例一覧

番号	植込み日	血液ポンプ交換日と新しく植込まれた血液ポンプ	経緯	被験者の状態(2007年3月16日時点)	回収した血液ポンプの解析結果
1	2006年3月22日	2006年3月23日 (植込みから1日目) XVE LVAS	植込みから24時間以内に、被験者は無尿、溶血及び左室負荷軽減が十分にできない状態となった。原因を突き止めるため、手術室に移送された。因果関係は不明だが、血液ポンプをXVE LVASに交換することが決定された。医師は、摘出時に血液ポンプ内に異物(綿撒糸)を発見した。	治療失敗、 治験から脱落	報告された綿撒糸は機器と一緒に返却されなかった。付着物又はその他の異常は、解析上認められなかった。
2	2005年10月3日	2005年11月28日 (植込みから56日目) 本品	急性の心不全症状により、自宅から移送された。ポンプ速度が上昇しているにも関わらず、心臓超音波検査所見では、左室負荷が軽減されていなかったことが分かった。血液ポンプは交換された。	補助継続中	薄膜状の血栓が回転子の中央部及び脱血側軸受部に認められた。組織病理では、原因を特定できなかった。
3	2006年3月31日	2006年4月23日 (植込みから24日目) 本品	植込みから1日後、ポンプ係数(PI:pump index)が低下し、左室負荷の軽減効果が制限された。数週間後、出力が上がり始め、ポンプ係数が減少した。植込みから20日、23日、24日後に、アラームが発生し、血液ポンプが停止した。血液ポンプは交換された。	補助継続中	熱により変性した組織が血液ポンプ外表面に認められた。組織病理により、血液ポンプから得られたサンプルから溶血した細胞の付着物が見つかった。熱による血栓の発生日は特定できなかった。
4	2005年8月17日	2005年9月1日 (植込みから32日目) PVAD	心室頻拍により意識消失した。エコーにより心外膜液が認められ、右心補助を行うためにPVAD(Thoratec社製の空気駆動型的人工心臓(本邦未承認))を設置した。術後本品から低流量アラームが発生し、PVADにより本品の流出側グラフトがキンクしていることが判明したため、本品を取り外さず結紮し、左心補助を行うためにPVADを設置した。	治療失敗、 治験から脱落	薄膜状の血栓が脱血側軸受部、送血側軸受部に認められ、流路障害となっていた。
5	2005年12月1日	2006年1月2日 (植込みから15日目) XVE LVAS	胃腸出血、ラインからの出血、鼻出血等を認め、管理が困難であった。また、本品の流量の維持が脱血カニューラの位置取りにより困難であった。そのため、血液ポンプを抗凝固療法の不要なXVE LVAS*に交換した。	治療失敗、 治験から脱落	付着物、血栓又は異常は、解析上認められなかった。
6	2006年8月16日	2006年8月16日 (植込みから0日目) 本品	植込み手術中に左心房に血栓が認められたが、除去されなかった。植込み手術中、左心室を完全には減圧できなかった。術後、血液ポンプの出力が上昇し、血液ポンプ交換が行われ、血液ポンプから血栓が見つかった。	死亡 2006年8月17日	血栓で脱血エルボーが閉塞していた。

\*XVE LVASの抗凝固・抗血小板療法は、ワルファリンによる抗凝固療法を行わず、アスピリンによる抗血小板療法のみを行うこととされていた<sup>4</sup>

【国内治験】(20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日)

本試験は、国内 5 施設で実施された非盲検試験である。心臓移植適応基準に準じる末期重症心不全の患者を対象として、本品の国内での医療・生活環境における有効性及び安全性を評価するために行われた。本試験では、6 ヶ月間の評価を行い、6 ヶ月時点で補助を継続していた患者は継続治験に登録された。

有効性の主要評価項目は、「心臓移植まで生存、心機能の回復により離脱するまで生存又は不可逆的な心臓移植禁忌状態にならず 6 ヶ月間(180 日間)補助を継続した被験者の割合」であり、結果は 100% (6/6 例) [95%信頼区間下限: 54.1%]であった。6 例の被験者は全て補助を継続していた。

有効性の副次評価項目は、①NYHA 心機能分類、②身体活動能力質問票、③6 分間歩行試験、④QOL (SF-36)、⑤心臓移植又は離脱後 1 ヶ月目の生存率であった。①NYHA 心機能分類は、術前には 3 例 (50%) がクラス III、3 例 (50%) がクラス IV であったが、術後には一定程度の改善が見られ、6 ヶ月目の時点では 3 例 (50%) がクラス II、3 例 (50%) がクラス I となった。②身体活動能力 (質問票により、非常に低強度、低強度、中等度、高強度、非常に高強度で評価) は、術前には 6 例 (100%) が「低強度 (METs1-2)」であったが、術後 3 ヶ月目より一定程度の改善が見られ、6 ヶ月目の時点では 5 例 (83%) が「中等度 (METs2-4)」以上の活動レベルを示した。③6 分間歩行試験に関しては、術前には 223.3±137.1 m (平均値±標準偏差) であった歩行距離 (5 例で実施。1 例は心不全症状が強いため未実施。) が、術後 6 ヶ月目の時点では 399.3±105.0 m (6 例で実施) と有意な差は認められなかったものの、運動耐容能の向上が示唆された。④QOL の評価では、植込み前と比較し、6 ヶ月後のスコアは、身体機能、日常役割機能 (身体)、全体的健康感、日常役割機能 (精神)、心の健康で有意に改善したが、体の痛み、活力、社会生活機能では、有意な改善は認めなかった。⑤心臓移植又は離脱後 1 ヶ月目の生存率については、観察期間中に心臓移植に達した症例はなかったことから評価不可能であった。

安全性の評価項目は、観察期間 (6 ヶ月) における①有害事象、②不具合、③再手術であった。①6 例中 4 例 (67%) において 16 件の有害事象が発現した。有害事象を表 12 に示す。重篤な有害事象は、1 例で 1 件観察された。拡張型心筋症の ●●歳 ●●性で、植込み手術 11 日後に、息切れ及び動悸が出現し、左胸水貯留を認めた事例である。その後、左胸水貯留が増加したため、術後約 3 週間後に胸腔鏡下左胸水ドレナージ術を施行し、漿液性胸水 1,000mL を吸引した後、状態が安定した。②6 例全例 (100%) において、重篤なもの 1 件を含む 39 件の不具合が発生したが、いずれも構成品の交換により消失・回復しており、不具合に起因する被験者の健康被害も認められなかった。発生した不具合の一覧を表 13 に示す。重篤と判断された 1 例は、●●の ●●歳 ●●性で、植込み約 4 ヶ月後に、「Power Cable Disconnected」によるアラームが頻回に発報し、パワーベースユニット (PBU)<sup>ii</sup>のケーブル

<sup>ii</sup> パワーベースユニット (PBU) は、システムコントローラへの電源供給等を行う構成品であったが、現在はパワーモジュール (PM) に変更されているため、製造されていない。

交換によっても再発したため、システムコントローラの交換を行ったところ消失した症例である。原因は特定されていない。

表 12 国内治験で認められた有害事象の一覧

有害事象名	発生数		因果関係を否定できない事象の件数	重篤な事象の件数	未消失の事象の件数
	例数	件数			
局所感染	4	6	2	0	1
ドライライン部の感染	1	1	1	0	0
呼吸不全	1	1	1	0	0
不整脈	3	4	3	0	1
肝機能障害	1	1	0	0	1
その他（胸水）	1	1	1	1	0
その他（低流量アラーム）	2	2	2	0	1
合計		16	10	1	4

表 13 国内治験で認められた装置不具合の要約

分類	装置	全ての事象の件数	重篤な事象の件数	健康被害が発生した事象の件数
	構成品			
体外機器	システムコントローラ	5	1	0
	バッテリー*	22	0	0
	パワーベースユニット	1	0	0
	PBU ケーブル	6	0	0
	患者用アクセサリ類	5	0	0
	合計	39	1	0

\*バッテリーの不具合は鉛蓄電池であることによる使用時間の短縮であり、リチウムイオンタイプのバッテリーに交換することで解決した。

#### 【継続治験】

国内治験の被験者は、6ヵ月間の観察期間終了後は継続治験に組み入れ、観察を継続している。20██年██月██日までに、2例が心臓移植を受け、4例が補助を継続している。経過を表14、この間観察された有害事象を表15、不具合を表16に示す。国内においても、2年以上の長期補助実績が得られた。

表 14 国内継続治験における被験者の状況（2012年9月14日時点）

番号	植込み日	継続治験登録日	補助期間（日）	心臓移植の有無（心臓移植日）	現時点の状況
1	20██/██/██	20██/██/██	843	無	補助継続 在宅療養
2	20██/██/██	20██/██/██	844	無	補助継続 在宅療養
3	20██/██/██	20██/██/██	714	有（20██/██/██）	—
4	20██/██/██	20██/██/██	857	無	補助継続 在宅療養
5	20██/██/██	20██/██/██	786	有（20██/██/██）	—
6	20██/██/██	20██/██/██	829	無	補助継続 在宅療養

表 15 国内継続治験で認められた重篤な有害事象の一覧 (2012年9月14日時点)

有害事象名	発生数		因果関係を否定できない事象の件数	未消失の事象の件数
	例数	件数		
局所感染	1	3	3	0
ドライブライン部の感染	1	1	1	0
呼吸不全	1	1	0	0
不整脈	3	5	3	0
肝機能障害	1	1	0	0
その他 (胸水)	1	1	1	0
その他 (低流量アラーム)	1	1	0	0
合計		13	8	0

表 16 国内継続治験で認められた装置不具合の要約 (2012年9月14日時点)

分類	装置	全ての事象の件数	重篤な事象の件数	健康被害が発生した事象の件数
	構成品			
体外機器	血液ポンプ (体外の経皮ドライブライン)	1	0	0
	コントローラ*	1	0	0
	バッテリー (鉛蓄電池タイプ)	2	0	0
	バッテリー (リチウムイオンタイプ)	2	0	0
	バッテリークリップ (リチウムイオンタイプ)	1	0	0
	パワーモジュール	5	0	0
	患者用アクセサリ類	12	0	0
合計		24	0	0

\*誤操作により2本の電源ケーブルを同時に外してしまい、血液ポンプが一時停止した

【米国臨床試験成績を国内に外挿する際の問題点について】

・心臓移植待機期間の違い

本邦においては、心臓移植待機期間が2年以上と言われており、長期の補助が必要となると考えられるため、申請者は長期補助成績について、以下のとおり説明した。

長期の補助に関し、非臨床試験 (耐久性試験) の成績では、本品が2年間の駆動において60%の信頼水準で95%の信頼性を示している。また、臨床使用においても、表17に示したように、長期の使用経験は一定程度あり、海外において5年以上の補助を受けた症例も認められる。以上より、本品は更なる長期の補助も可能であることが推察され、日本国内で心臓移植を待つ患者の長期循環補助に有用であると考えられる。



表 17 海外における1年以上の使用経験

補助期間	例数 (人)		
	米国	米国以外	合計
1～2年	1073	309	1382
2～3年	362	123	485
3～4年	133	48	181
4～5年	35	10	45
5～6年	13	3	16
6年以上	1	0	1

・体格の小さい患者への適用

本邦においては、米国と比較して体格が小さい患者が多いことに鑑み、体格が比較的小さい患者に対する本品の有用性について、申請者は以下のとおり説明した。

米国 BTT ピボタル試験においては、選択基準の1つに体表面積 (Body Surface Area: BSA) を指標として、「 $BSA \geq 1.5m^2$ 。BSA が 1.2 から  $1.5m^2$  の間の場合、患者は他の基準に適合していれば、小 BSA 患者群に登録する」との規定があり、試験全体の評価に加えて、これらの症例について、別途有効性主要評価項目の解析が行われた。解析対象症例は 10 例であり、結果は表 18 のとおりであった。

国内治験においては、選択基準の1つに「BSA が  $1.3 m^2$  以上の患者。BSA が  $1.5m^2$  未満の場合は、治験責任医師又は治験分担医師が体格を十分に考慮し、外科的に適応可能と判断した患者」とされており、2 例の体表面積が  $1.5 m^2$  未満であった ( $1.47 m^2$ 、 $1.42 m^2$ )。限られた例数の本品との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められたものの、体表面積  $1.5m^2$  以上であった 4 例と比べて有効性及び安全性の観点において明確な差はないと思われ、米国に比べて体格の小さい日本人においても、本品は有用であると考えられる。

表 18 体格の小さい患者の有効性主要評価項目

成功例	患者数	患者の割合	95%信頼区間の下限
移植実施	6	60.0%	
回復	0	0.0%	
装着期間 $\geq 180$ 日間であり、ステータス 1A 又は 1B に分類	1	10.0%	
成功例計	7	70.0%	46.2%
不成功例	患者数	患者の割合	95%信頼区間の下限
装着期間 $< 180$ 日間	0	0.0%	
装着期間 $\geq 180$ 日間であるが、ステータス 1A 又は 1B に分類されず	3	30.0%	
不成功例計	3	30.0%	6.2%

### <機構における審査の概略>

【米国臨床試験成績を国内に外挿する際の問題点について】

#### ・心臓移植待機期間の違い

総合機構は、申請者の説明を踏まえると、海外において2年以上補助継続されている患者数は700例を超えており、長期間の補助を行える実績は一定程度以上存在していると認められるため、心臓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されると判断し、これを了承した。

#### ・体格の小さい患者への適用

総合機構は、BSAが1.5m<sup>2</sup>未満の患者における成功率が、米国BTTピポタル試験で70%（7/10例）、国内治験で100%（2/2例）と、それぞれの試験成績に劣るとは判断できないことから、体格が比較的小さい患者に対して使用することを否定するものではないと考える。一方、患者の選択においては、BSAのみで植込みの可否が判断できるものではなく、埋込部位の空間等も判断材料となることから、適用対象患者の選択基準としてBSAについて明確な数値は示さず、十分な経験を有する医師が総合的に判断する必要がある旨、注意喚起することを指示した。申請者はこれを了承した。

総合機構は、提出された臨床試験成績等について、以下の点に対する回答を求めた。

1. 米国BTTピポタル臨床試験の主要評価項目について、試験終了後に成功の定義を変更して評価した結果は原則として受け入れえない。定義の変更と追加解析の結果により評価することの妥当性を説明すること。
2. 本邦において承認され現在も使用されているEVAHEART及びDuraHeartと比較して、本邦で使用される植込み型補助人工心臓として十分な有効性及び安全性を有することを説明すること。
3. 本品の有害事象として、出血が128例（66%）253件発生している。そのうち、重篤と判断されたものは113例（58%）210件、手術が必要な出血が55例（28%）65件あった。再手術に至った症例が多いことを踏まえると安全性について懸念がある。リスク低減措置について、申請者の考えを説明すること。
4. 近年、文献において、軸流型の補助人工心臓に特有の有害事象として消化管出血が報告されている<sup>5 6</sup>。本事象に関する申請者の考えを説明すること。
5. 装置関連の死亡例の詳細を説明し、対策を説明すること。
6. 本品の構造上、送血グラフトとバンドリリーフの隙間に体液等が入り込み、感染源となる可能性について、当該部位が原因となる感染の発生状況と対処方法を説明すること。
7. 本品は通常電源供給を2つのバッテリーから受けるが、同時に外すことが可能な構造であり、同時に外すと直ちにポンプが停止する。国内継続治験において、両方の電源ケーブルを外した事象が1件発生した。機構は患者又は介護者の操作によってポンプが停止

するリスクの低減措置が必要であると考え、申請者の考えを説明すること。

8. 患者、介護者が市販後も適切に使用するために必要な対策を説明すること。

申請者は、以下のように回答した。

1. 不成功例から成功例として事後に変更された症例に関する資料を追加提出する。本試験の主要評価項目を「移植までの生存又は不可逆的な移植禁忌状態にならずに 180 日間の補助継続すること」を成功とすることを意図して、主要評価項目を決定したが「UNOS 1A か 1B のいずれかにリストアップされたまま」という要件は、補助が成功しているにもかかわらず不成功とみなされてしまうという意図せぬ影響があった。本来成功とすべきであるにも関わらず不成功となった症例には、例として①心臓移植に適格であるが、本品とは無関係の理由（本人が移植の希望を撤回する等）により 180 日目に 1A 又は 1B に登録されていなかった（3 例）、②被験者の一時的な医学的状態及び社会的状況に応じて、患者の心臓移植待機ステータスを変更した（10 例）、③移植適格の被験者が本品による補助継続を選択した（5 例）等があった。

そのため、主要評価項目について成功の定義を、臨床的に成功と考えられる「移植までの生存又は不可逆的な移植禁忌状態にならずに 180 日間の補助継続すること」として別途解析を行ったことは妥当であると判断した。

2. 本邦で既に承認されている EVAHEART、DuraHeart 及び本品の国内外の臨床試験での主要評価項目（装着後の生存率（移植・離脱を含む））の結果は表 19 のとおりである。既承認品目である EVAHEART、DuraHeart の国内外臨床試験成績と本品の成績を直接数値のみで比較評価することは困難であるが、Kaplan-Meier 法による生存率を比較すると、本品の成績が他の補助人工心臓に比べて劣るとは言えないと考える。また、国内治験においては、6 例全てが成功した。以上を踏まえると、他の治療法がない重症心不全患者を対象とした循環改善に用いる植込み型補助人工心臓として、本品は十分に受け入れることができると考える。

安全性については、植込み型補助人工心臓特有のものとして知られている有害事象（感染、溶血、脳卒中等）について EVAHEART 及び DuraHeart の審査報告書より抜粋し、比較考察を行った。EVAHEART 及び DuraHeart の有害事象を表 20 から表 23 に示す。

ドライライン感染は、本品の米国 BTT ピボタル試験では 23 例（12%）に観察された。EVAHEART では、パイロット継続スタディで限局性感染（皮膚貫通部）3 例、ピボタル継続スタディでは限局性感染症（皮膚貫通部）8 例で観察された。DuraHeart では欧州治験で感染として 21 例の報告があるが、ドライライン感染の有無は不明である。また国内治験ではケーブル出口部感染として 1 例の報告がある。

溶血は、本品の米国 BTT ピボタル試験で 6 例 6 件観察された。4 件は回転数を一時的に低下させる等を行うことにより解消していること、溶血が原因となる死亡はないこと

から、許容できないほどのリスクではないと考える。EVAHEART 及び DuraHeart では溶血は観察されていない。

脳卒中は、本品の米国 BTT ピボタル試験では 16 例 (8%) に観察された。EVAHEART では、パイロット継続スタディで脳出血が 2 例、ピボタル継続スタディで脳出血 6 例、脳梗塞 3 例、脳梗塞疑い 1 例、一過性脳虚血発作が 3 例に認められた。DuraHeart では欧州治験で神経機能障害が 10 例に認められたが、国内治験では観察されていない。

EVAHEART においては、症例数はパイロットスタディ 3 例、ピボタルスタディ 13 例であり、DuraHeart の症例数は欧州治験 33 例、国内治験 6 例ある。それぞれの類似医療機器における症例数が少ないため単純に比較することはできない。しかしながら、発生した有害事象は、植込み型補助人工心臓特有の有害事象として避けることはできないものであり、本品使用による有害事象を評価すると植込み型補助人工心臓として安全性が大きく劣ることはないと考える。

以上から、本邦で使用される植込み型補助人工心臓として十分な有効性及び安全性を有するものとする。

表 19 EVAHEART、DuraHeart と本品の生存率の比較

装置		評価時期	有効性主要評価項目(成功率)	Kaplan-Meier 法による生存率
EVAHEART	国内(パイロット試験とピボタル試験を合わせた結果)	6 ヶ月	13/15 例 (86.7%) *	86.7% (95%信頼区間: 69.5~100%)
DuraHeart	海外	13 週間	27/33 例 (81.8%) **	81.5% (95%信頼区間: 63.2~91.2%)
		6 ヶ月	—	76.0% (95%信頼区間: 55.1~88.2%)
	国内	26 週間	6/6 例 (100%)	—
本品	海外	180 日	147/194 例 (75.8%)	77.7% (95%信頼区間: 74.3~81.1%)
	国内	6 ヶ月	6/6 例 (100%)	—

\* 植込み後 6 ヶ月生存した患者

\*\*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。)

表 20 EVAHEART のパイロット継続スタディ (n=3) での有害事象 (2009 年 12 月 9 日時点) (抜粋)

有害事象	発現件数 (発現例数)
菌血症の疑い	1 (1)
限局性感染 (皮膚貫通部)	12 (3)
敗血症	4 (1)
脳出血	2 (2)

表 21 EVAHEART のピボタル継続スタディ (n=13) での有害事象 (2009 年 12 月 9 日時点)  
(抜粋)

有害事象		発現件数 (発現例数)
重大な感染症	限局性感染症 (皮膚貫通部)	19 (8)
	限局性感染疑い	3 (1)
	敗血症	3 (3)
	胆嚢炎の疑い	1 (1)
神経学的機能障害	一過性脳虚血発作	3 (3)
	脳梗塞疑い	1 (1)
	脳梗塞	12 (3)
	脳出血	8 (6)

表 22 DuraHeart の欧州治験 (n=33) での有害事象 (抜粋)

有害事象	被験者数 (N (割合)) [重篤なもの]		事象数 (件) [重篤なもの]	
	感染	21 (64%)	[19 (58%)]	35
神経機能障害	10 (30%)	[9 (27%)]	11	[10]
急性腎不全	6 (18%)	[4 (12%)]	6	[4]

表 23 DuraHeart の国内治験 (n=6) での有害事象 (抜粋)

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
ケーブル出口部感染	1 (17%)	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)	0	1 (17%)	1

3. 出血のため再手術が必要となった事象は、55 症例に 65 件発生した。その内、血管内治療を含む心臓手術の既往がある症例は 27 症例、開心術の既往がある症例は 4 例であった。心臓手術以外の既往についてはデータがなかった。65 件中 50 件が植込み手術後 7 日以内に発生しており、65 件中 30 件で抗凝固・抗血小板療法が行われていた。出血部位は、縦隔、胸腔チューブ、胸部等の植込み手術に関連するものが多かった。植込み手術後 8 日以降に発生した 15 件では、13 例で抗凝固・抗血小板療法が行われていた。

出血関連有害事象は、手技、抗凝固・抗血小板療法、患者の状態、機器の不具合等の要因が複合し、発現すると考えられ、操作方法の徹底や注意喚起により全てを防ぐことは困難と考える。しかしながら、出血による死亡は 2 例であり、大半の出血関連有害事象は、再手術、抗凝固・抗血小板療法の調整などで対応が可能であると考えられ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる重症心不全患者の心臓移植までの循環補助に使用する本品は、出血関連有害事象のリスクを上回るベネフィットがあると考えられる。Boyleら



よる [ ] を仮定して行われた市販後調査(本品群 n=[ ]、対照群 拍動型 n=[ ]) 結果では、本品群 [ ] 例、対照群 [ ] 例を除く症例に [ ] の [ ] の傾向が見られ、本品群 [ ] 例に出血が見られた。

出血リスクに寄与する可能性がある因子は消化管の動静脈奇形 (AVM: Arteriovenous malformation) の有無が考えられ、AVM が存在する患者に [ ] の [ ] が生じたときに出血に至る可能性がある。

また、抗凝固療法は非拍動型補助人工心臓における出血合併症のリスクの主要な寄与因子である可能性が最も高い。本品植込み患者には抗凝固療法としてワルファリンを投与するため、患者の INR (International normalized ratio) が高い場合に出血が発生する可能性が考えられる。Boyle らは、外来患者の INR 測定値を月 1 回、6 ヶ月間検討し、出血合併症は INR 値の大小に関わらず観察されたが、INR が 2.5 を上回った時には高い割合で発生したと報告している。

現時点での対策は、医師が患者の臨床状態 (下血等) を注意深く観察し、抗凝固・抗血小板療法を行うことである。

本邦においては、現在市販されている補助人工心臓は全て J-MACS (Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) に登録することとされており、本品についても登録する場合には、同様に消化管出血に関して追加調査を行うことは可能である。

5. 2007 年 3 月 16 日時点において、本品による補助中に 21% (41/194 例) が死亡し、このうち、装置関連の死亡は 5 例であった (表 7 参照)。装置関連の死亡例の詳細を以下のとおり示す。

- ① 2 例はいずれも、バッテリー使用中に眠り込んだとみられ、正しくバッテリー交換されず、ポンプが停止して無酸素性脳傷害をきたして死亡した。取扱説明書と患者ハンドブックには睡眠中はバッテリーを使用すべきでなく、パワーベースユニット (PBU) やパワーモジュール (PM) に接続すべきことを記載して注意喚起している。
- ② 1 例は、患者に植え込まれた血液ポンプとシステムコントローラを接続する経皮ドライブラインを車のドアに挟み、断線してポンプが停止し死亡した。取扱説明書と患者ハンドブックには、経皮ドライブラインに関する注意事項を強調した記載項目を設けて注意喚起している。
- ③ 1 例は、血栓によるポンプの閉塞が原因であった。ポンプ植込み時に左心房に血栓が認められたが、ポンプ内の血栓との関連性は特定できなかった。
- ④ 1 例は、ねじれた脱血コンデュイットにより溶血及び多臓器不全を起こし死亡した。ねじれを防ぐために、チタン合金へのフレキシブルシリコーンの接着を改良し、脱血コンデュイットの製造手順の変更を行った。2006 年 3 月にデザイン変更を実施してから類似の事象は起こっていない。

6. 送血グラフトとベンドリリーフの隙間に体液等が貯留し感染源となった症例は、報告されていない。感染の予防としては、植込み手術時に無菌操作を徹底すること等が考えられる。感染が確認された時には、起因菌を明らかにして、抗生物質を投与する。解消しない場合は、外科的に感染部位の洗浄や感染組織の除去を行う。それでも解消しない場合は、ポンプの抜去や植替えを検討することとなる。
7. 2012年5月9日までに、国内外において両方のバッテリーを外してしまう症例の報告はなかったが、2012年9月14日までに、国内において1件発生した。発生した事象は、操作上の誤りで2本の電源ケーブルを同時に外してしまい血液ポンプが一時停止したが、アラームが鳴り、すぐに接続は戻され患者に健康被害はなかった。本品は、実際の使用に際しては、患者に対して2つのバッテリーは故意に外さないことを徹底するトレーニングを行うこととしているため、再度トレーニングを徹底することとする。
8. 国内治験においては、医療従事者、患者及び介護者にトレーニングを課すことにより、適切に使用されるよう努めた。在宅治療に移行する際には、在宅プログラムと呼ばれるトレーニングを徹底した。しかしながら、それでも国内継続治験においては、1件電源を同時に外してしまうという事象があったことを踏まえると、市販後に安全に使用するためには、より厳格に治験と同様のトレーニングプログラムを徹底することが必要であると考へ、必ず実行することとする。

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. 米国 BTT ピポタル試験においては、当初規定されていた主要評価項目について、事前に規定した基準を達成されなかった。臨床試験の主要評価項目は試験の計画段階において十分に検討した上で設定するべきであり、さらに、非無作為化試験である本試験において試験開始後に主要評価項目の成功の定義を変更して評価することは、本品の有効性を過大評価する可能性があることから適切ではないと考へる。よって、本来であれば試験成績を踏まえ、適切な主要評価項目を設定した上で、再度試験を計画、実施することが必要であったと考へる。しかしながら、本品による補助の成否に関わらないリストからの除外の可能性や、既に承認された植込み型補助人工心臓の有効性主要評価項目において、180日目における移植待機リストへの登録は成功の定義とされていなかったことも踏まえると、変更後の成功の定義は、当初設定されるべきものであり、その内容は必ずしも否定するものではないと考へられた。また、定義の変更によって新たに成功と見なされた症例について個々に検討したところ、その理由は妥当であると判断した。以上を踏まえて、総合機構は新たに設定した成功の基準に基づく結果も評価の対象とすることとした。有効性があると判断することの妥当性については、「2」において述べる。



2. EVAHEART 及び DuraHeart との比較については、以下のように考える。患者背景や試験の実施時期、実施地域等に違いがあり、正確な比較を行うことは困難である。しかしながら、有効性について、既承認品の国内外の臨床成績と比較して有効性が明らかに劣ることはないと考えられる。本品の国内治験（6例）では、6ヵ月間の生存率は100%であり、有害事象等を理由に心臓移植を行えない状態に至る症例はなかった。国内継続治験では、2012年9月14日時点で2例が心臓移植に達し、4例は本品による補助を継続している。

安全性については、申請者の考察は全ての有害事象を比較したものではないため、総合機構は他の事象も含めて、既存品を上回るリスクについて検討した。まず、出血及び再手術については別に回答を求め、検討した（「3」に記載）。消化管出血については、別途検討した（「4」に記載）。感染については、「6」に記載した。その他の事象について、以下に述べる。

血栓塞栓症については、米国 BTT ピポタル試験において、虚血性脳卒中 5%（10/194例）、末梢系の血栓塞栓 6%（11/194例）で認めた。国内治験及び継続治験では、血栓性の有害事象は報告されなかった。これらの発現率は、既承認品と比較して明らかに大きいとは言えないと考える。

溶血は、本品について6例6件（3%）確認されている。一方、EVAHEART 及び DuraHeart の治験では明らかな溶血として報告されている有害事象はない。このため、回転数が高い（表1）本品又は軸流型補助人工心臓での発生頻度が高い可能性があると考え。1件は被験者が植込み24時間以内に無尿、溶血及び左室負荷軽減が十分にできない状態になりポンプ交換に至っているが、4件は回転数を一時的に低下させる等を行うことにより解消していること、1件は脱血コンデュイットのねじれが原因であり、脱血コンデュイットの改良後は同じ事象は発生していないことを踏まえると、許容できないほどのリスクではないと考える。ただし、本品使用中は、溶血の発現に留意する必要はあり、添付文書上での注意喚起は必要と考える。

以上の理由により、出血及び出血のための再手術を除き、本品の成績は、他の治療法がない重症心不全患者を対象として心臓移植までの循環改善に用いる補助人工心臓として、安全性が劣るとは言えないと判断した。

3. 出血が多く、さらに再手術まで至った症例が多いことについては、本品を使用する上で大きなリスクであり、出血関連の有害事象について十分な注意が必要であると考え。総合機構は、申請者の回答及び追加提出された資料から出血部位の確認や出血しやすい患者背景も検討したが、周術期の再手術が多い傾向が見られること（出血を原因とした再手術65件中50件が植込み手術後7日以内に発生）を除き好発因子は特定できず、本品特有の原理、構造、植込み手技等に起因するものであるかは判断することはできなかった。しかしながら、出血が原因となった死亡は限られており（2007年3月16日までの

死亡例に占める割合 5%、2/41 例)、臨床的に止血可能な出血が大半であったと考えられる。このため、本品の適応となる疾患の重篤性を考慮すると、本品を臨床現場に提供することは十分に意義があるものと考えられる。

ただし、出血は少ない方が望ましいことから、出血に関する更なるリスク低減措置は必要であると考えられる。まず、周術期の出血が多い傾向が見られるので、術直後は特に注意するよう注意喚起を行うことが必要であると判断した。次に、抗凝固・抗血小板療法について検討した。申請者が回答した通り、実際の臨床現場においては、申請者が推奨する抗凝固・抗血小板療法は、治験時にも遵守はされておらず、各施設で改良して行っている施設も少なくないと考えられる。特に、国内治験においては、「推奨する抗凝固・抗血小板療法」が規定されたものの、いずれの症例においても同一の抗凝固・抗血小板療法が実施されず、各施設でそれぞれの患者の状態に合わせた抗凝固・抗血小板療法が行われていた。国内で行われた抗凝固・抗血小板療法との因果関係は不明であるものの、国内治験期間中の出血は認められず、また、血栓塞栓症も認められなかった。しかしながら、国内試験において各症例で同様の抗凝固・抗血小板療法が実施されたわけではないことから、現時点においては今までの治験で推奨されてきた抗凝固・抗血小板療法に変えて、国内における独自の「推奨する抗凝固・抗血小板療法」を見出すことはできないと考える。以上を踏まえると、「推奨する抗凝固・抗血小板療法」を変えるほどの根拠はないが、「推奨する抗凝固・抗血小板療法」によらずとも患者に合わせた適切な管理が行われれば、出血を抑えられる可能性はあると考える。このため、本品に関する十分な知識・経験を有する医師による植込み、個々の患者に合わせた適切な抗凝固・抗血小板療法の実施が重要であると判断し、添付文書においては臨床試験で推奨された抗凝固・抗血小板療法を記載するとともに、患者の状態を観察して薬剤の投与量を増減することを注意喚起するよう指示した。また、更なるリスク低減措置として、市販後に国内外の本品を使用している医療現場における情報を収集し、必要に応じて「推奨する抗凝固・抗血小板療法」を変更することを指示することとした。

4. 本品使用患者における消化管出血は、米国 BTT ピボタル試験では 33 件、国内継続治験でも 1 件認められ、市販後においても消化管出血が多いとする文献報告がある。一方、遠心型のポンプにおいて消化管出血の発生が多いという文献報告はない。しかしながら、現時点では消化管出血が本品又は軸流型ポンプ特有の事象であると判断するほどの根拠はないと考える。

本品使用時の消化管出血の原因は特定されていないものの、申請者が報告した市販後調査の結果、本品による後天性 von Willebrand 症候群が報告されていること、本品使用中には抗凝固・抗血小板療法が併用されることを踏まえて、本品使用時には、消化管出血に十分注意する必要があると考える。申請者は、「医師が患者の臨床状態（下血等）を注意深く観察し、抗凝固・抗血小板療法を行うこと」が重要としているが、本品は、在宅

での使用も可能であるため、血便、下血、貧血症状の出現時に、すみやかに医療機関への受診などをおこなうことも重要であると考えられる。市販後も消化管出血に関しては特に注意して患者管理に努めるように医療現場に情報提供を行うことを指示した。なお、消化管の動静脈奇形（AVM：Arteriovenous malformation）の関与を指摘する文献もあること<sup>10</sup>については、現時点では本品使用時の消化管出血の高リスク因子であったとしても、事前にスクリーニングする手段が確立していない。このため、下血等の消化管出血が見られた場合には、消化管 AVM からの出血の可能性も考慮し適切な精査および治療を行うよう、情報提供を行うことを指示した。

5. 装置関連の死亡 5 例のうち、①睡眠中の電源途絶例（2 例）及び②ケーブル断線例（1 例）についてはヒューマンエラーであり、リスク低減措置として、定期的なトレーニング及び更なる注意喚起の徹底を図ることは、同様の事象の発生を完全に回避することまでは困難であるにしても必要不可欠であると考えられる。このため、①については、添付文書に、睡眠時等で長時間の使用を行う際にはバッテリーではなくパワーベースユニット又はパワーモジュールに接続するよう注意喚起の徹底を指示した。②については、添付文書に、ドアに挟むなど強い物理的負荷をかけると血液ポンプが停止することを情報提供し、強い物理的負荷をかけることがないように注意喚起の徹底を指示した。

③血栓によるポンプ閉塞例（1 例）については、左心房内の血栓との関連性は不明であるものの、左心房、左心室内の血栓は除去してから本品を接続すること、超音波検査等による定期的な血栓検索を行う必要があることを、医師に注意喚起をするよう指示した。

④ねじれた脱血コンデュイットによる溶血及び多臓器不全例（1 例）については改善策を講じたことにより一定程度のリスク低減が図れたと考える。

6. 植込み型補助人工心臓における感染は、他の補助人工心臓でも報告されており、植込み型補助人工心臓の臨床上的有用性を考慮すると感染の一定程度の発生は止むを得ないと考えられる。例えば、体内の血液ポンプと体外のコントローラを接続する経皮ドライブラインは感染の頻発部位であり、ポンプ交換に至る可能性もあることから感染の対策は徹底して行うことが必要である。EVAHEART 及び DuraHeart においてはベンドリリーフを使用せず同様の隙間は存在しないが、本品の送血グラフトとベンドリリーフには隙間があり、本品の植込み患者の CT 画像において気体がたまった像が見られ、感染と判断している文献報告<sup>11</sup>があることから、本品特有のリスクとして潜在的に感染源となり得る可能性は否定できないと判断し、添付文書で医師に対して注意喚起することを指示した。

7. 本品は同時に 2 つの電源を外すとポンプの回転が停止する。ポンプの停止は、患者の生命維持に直結したハザードであり、このような事象の発生を回避するための最大限の安全対策が必要である。第一に、患者及び介護者に対する定期的なトレーニングの徹底

は必要不可欠であると考える。

一方、トレーニングを徹底したとしても、誤って同時に 2 つの電源を外す事象の発生を完全に回避することまでは困難であると考える。本品については米国 BTT ビポタル試験及び国内治験において、同時に 2 つの電源を外すことによる死亡及び健康被害は報告されていないが、国内継続治験において、バッテリーを同時に外してしまう事象が 1 件報告された。本事例についてはアラームの発生により速やかに対応することができたため、患者に健康被害は発生していない。また、システムコントローラとバッテリーの接続は、システムコントローラとバッテリークリップ（図 7）を接続し、バッテリークリップにバッテリーを差し込み固定することにより行われる。システムコントローラとバッテリークリップの接続部はコネクタ差し込み後にナットにより固定する構造であり、一度固定すれば、意図的に外さない限りは外れない構造である。バッテリークリップとバッテリーの接続部はロック機構が付いたカセット式の構造であり、意図的に外さない限りは外れない構造である。このため、本品は意図的に電源交換を行うとき以外に 2 つの電源が外れてしまうリスクは小さく、電源交換時に誤って 2 つの電源を外してしまった場合であっても、患者及び介護者がアラームに気づき、速やかに再度接続することが可能であれば、健康被害が生じる可能性は小さいと考える。また、新規植込みが可能な植込み型補助人工心臓は、2012 年 9 月 30 日現在 EVAHEART のみである。本品の血液ポンプは軽量であり、形状も異なることから、患者によっては本品の使用が適している場合もあると考える。以上を踏まえると、有効性の点において EVAHEART に劣るとは言えない本品を医療現場に提供することは意義があると考え、現行仕様（両電源を同時に外すことができるという仕様）の製品を流通させるリスクが、本品の使用により想定される臨床的な有用性に比べて、許容できないとまでは言えないと考える。しかしながら、トレーニングを行っていても 2 つの電源を外してしまったという国内継続治験の事例は、死亡する可能性がある非常に重大な事例である。患者の生命に関わる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、更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、必要に応じて仕様の変更を含めたりリスク低減措置を行うように、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。

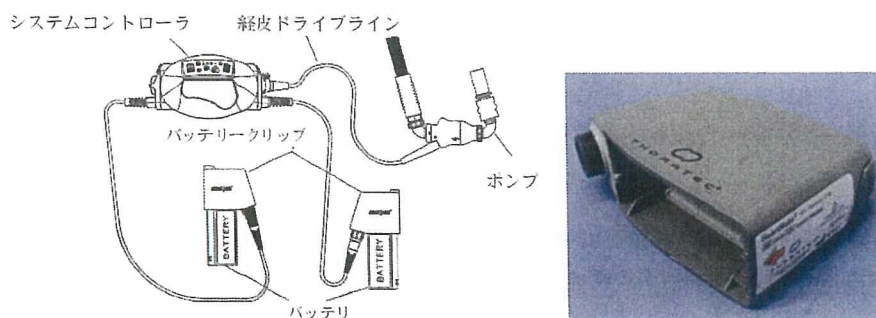


図 7 バッテリークリップの接続図及び外観写真

8. 本品は生命維持に直結する機器であり、かつ、医療機関外での使用が想定されている。したがって、患者・介護者が医療機関外にいる場合であっても緊急時に対応が取れるように医療従事者、患者及びその介護者に対するトレーニングを徹底し、十分な支援体制を構築することが必要不可欠である。国内外の治験において両電源外し、バッテリー切れによる電源喪失、ケーブル切断等の問題が生じたように、トレーニングを行ってもヒューマンエラーを完全に回避することまでは困難であると考え。このため、市販後においても治験と同様のトレーニングプログラムを徹底するとともに、国内外の治験及び市販後に生じた問題については医療従事者、患者及びその介護者に対して十分に情報提供を行うこと、更なるリスク低減措置を検討し、必要に応じてトレーニングの内容や支援体制等を改善することが必要であると考え。

以上、米国 BTT ピポタル試験及び国内治験等の成績を踏まえ、本邦における心臓移植対象患者に対する本品の有効性及び安全性は確保されていると考える。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、一定の基準を満たす実施医・実施施設における本品の使用、適切な講習・支援体制の構築・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、植込み手技等に関する十分な知識・経験を有する医師により、実施体制の整った医療機関で用いられるように必要な措置を講ずるべき旨の承認条件を付すこととした。

また、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については限られた検討しか行われていないこと、軸流型特有の有害事象についての情報が十分でないことから、市販後に、より多くの症例において長期予後を含めた有効性及び安全性の情報を収集し、更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、その旨の承認条件を付すことが妥当であると判断した。

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講習等を徹底し、十分な支援体制を構築し、安全性の確保に努めるべき旨の承認条件を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】

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を実施した。その結果、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】

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 GCP 実地調査を実施した。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補助人工心臓システムである。

本品の審査における主な論点は、1. 米国 BTT ピポタル試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か、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えるか、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か、であった。

1. 米国 BTT ピポタル試験の主要評価項目である 180 日間の生存又は補助成功率は、75.8%[95%信頼区間下限：70.7%]であった。また、Kaplan-Meier 法による生存解析では、77.7%[95%信頼区間：74.3～81.1%：Kaplan-Meier 法]であった。既承認品である DuraHeart の欧州治験（33 例）の成功率は 76.0% [95%信頼区間：55.1～88.2%：Kaplan-Meier 法]、EVAHEART の国内ピポタル治験（15 例）の成功率は 86.7%[95%信頼区間：69.5%～100%：Kaplan-Meier 法] であった。患者背景や試験を行った時期、国等に違いがあるため単純に比較を行うことは困難であるものの、本品の補助人工心臓としての有効性が既承認品と比較して大きく劣ることはないと考える。

安全性について、死亡原因は、他の補助人工心臓のデータと大きく変わらないことが示された。有害事象は、出血を除いて、他の人工心臓で観察された有害事象の発生傾向と大きく変わらないことが示された。米国 BTT ピポタル試験において、出血事象が多く（66%、128/194 例、253 件）、出血を原因とした再手術が一定の割合で見られたが（28%、56 例）、出血性事象が多く見られた原因は明らかではない。しかしながら、大半は臨床的に対応可能な出血であり、出血を原因として死亡した症例は死亡 41 例中 2 例（2007 年 3 月 16 日までの死亡例に占める割合 5%、2/41 例）であるものの、本品の適応となる疾患の重篤性を考慮すると、本品を臨床現場に提供することは十分に意義があるものと考えられる。

ただし、総合機構は、血栓性の有害事象が増えない範囲で出血は少ない方が望ましい

と考えることから出血に関する更なるリスク低減措置は必要であるとする。海外の市販後は輸血が必要な出血症状を呈している患者は減少傾向にあるという文献報告があること、米国 BTT ピボタル試験の後に行われた国内治験では、少数例のデータではあるが出血や血栓事象は観察されていないことから、申請者が推奨する抗凝固・抗血小板療法については、国内外の本品を使用している医療現場において得られた情報を収集することにより、必要に応じて変更することを指示することとした（指示事項 1）。申請者は指示事項 1 を了承した。

2. 既に国内で承認された補助人工心臓の使用成績も踏まえると、植込み型補助人工心臓については、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。また、本品は本邦初の軸流型補助人工心臓であり、軸流型であるために生じた可能性がある有害事象（消化管出血、溶血）が報告されている。本品を有効かつ安全に使用していくためには、市販後に生じた不具合及び有害事象に対する適切な対応により健康被害を最低限に留めることが重要である。したがって、不具合に対する迅速な対応が図られることや本品について十分に理解した医師により、実施体制の整った医療機関において使用されることが重要と考える。また、在宅治療においては、本品を植え込まれた患者及びその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。以上を踏まえて、本品について十分に理解した医師により実施体制の整った医療機関で使用されるように必要な措置を講ずるべき旨を承認条件 1 とし課すことが妥当と判断した。

2012 年 2 月に発生したベンドリリーフ外れの対策については、注意喚起をするとともに、外れを防止するための固定具（SOBR カラー）を追加することとした。しかしながら、長期間の耐久性を示すデータ、臨床使用された実績がないことから、当該事象の発生状況について情報収集を行い、定期的に報告し、必要に応じて更なるリスク低減措置を行うことを指示することが妥当と判断した（指示事項 2）。また、本品は両電源を同時に外すことによるポンプ停止及び患者死亡のリスクがあるとする。このため、患者に対して両電源外しが死亡に直結することを講習で定期的に徹底するとともに、電源が途絶するリスクの低減措置を検討し、必要に応じて仕様の変更を含めたリスク低減措置を行うことを指示することが妥当と判断した（指示事項 3）。申請者は指示事項 2 及び指示事項 3 を了承した。

3. 日本の心臓移植に関する現状を踏まえると、本品による補助期間が長期化することが懸念される。非臨床試験で 2 年の耐久性が確認されていること、海外において 2 年以上本品による循環補助を受けている患者数は 700 例を超えており、長期間の補助の実績は十分にあることから、心臓移植待機期間が長い国内においても心臓移植まで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。しかしながら、本邦における本品

の長期成績は十分に得られていないこと、本邦初の軸流型の補助人工心臓であることから、以下に示す承認条件 2 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。

さらに、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講習等を徹底し、十分な支援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。

総合機構は、以上の論点を踏まえ、本品は、国内で承認を取得している DuraHeart 及び EVAHEART 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、これらと同様に本品を医療現場に提供することは有益であると考えます。また、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 DuraHeart 及び EVAHEART と記載を統一することが適切であると判断し、以下に示すように修正することとし、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. 関連学会と連携の上、実施施設基準・実施医基準を設け、補助人工心臓植込術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術の実施体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 関連学会と連携の上、本品を使用する症例（継続治験後の症例を含む。）全例を対象として、使用成績調査を行い、長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
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講習等を徹底するとともに、十分な支援体制を構築し、安全性の確保に努めること。

なお、本品は高性能医療機器であることから、再審査期間は3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ます。また、生物由来製品に該当すると考える。さらに、本品を装着したまま患者が退院すること等も想定されるため、特定医療機器に指定し、トラッキングを実施できるようにすることが適当であると考えます。

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. 抗凝固・抗血小板療法について、本品を使用している国内外の医療機関から情報を収集し、必要に応じて対策を講ずること。
2. SOBR カラー導入後のバンドリリーフが外れる不具合の発生状況について情報収集を行い、必要に応じて更なるリスク低減措置を行うこと。
3. 電源が途絶するリスクの低減措置を継続して検討し、必要に応じて更なる対策を講ずること。

以 上

## 引用文献

- <sup>1</sup> 日本移植学会広報委員会編「臓器移植ファクトブック 2008」
- <sup>2</sup> 高野久輝「そこが聞きたい！補助循環」メジカルビュー社
- <sup>3</sup> Starling RC et al, Results of the Post-U.S. Food and Drug Administration-Approval Study With a Continuous Flow Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Heart Transplantation. A Prospective Study Using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), *J Am Coll Cardiol.* 2011;57 (19) :1890-8.
- <sup>4</sup> 「植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS」審査報告書、平成 21 年 9 月 28 日
- <sup>5</sup> Meyer AL et al, Acquired von Willebrand Syndrome in Patients With an Axial Flow Left Ventricular Assist Device. *Circulation:Heart Failure.*2010;3:675-81
- <sup>6</sup> Uriel N et al, Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long-term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56 (15) :1207-13
- <sup>7</sup> Boyle AJ et al, Low Thromboembolism and Pump Thrombosis With the HeartMate II Left Ventricular Assist Device: Analysis of Outpatient Anti-coagulation. *J Heart Lung Transplant* 2009 Sep;28(9):881-7
- <sup>8</sup> Slaughter MS et al, Post-operative heparin may not be required for transitioning patients with a HeartMate II left ventricular assist system to long-term warfarin therapy. *J Heart Lung Transplant* 2010;29 (6) :616-24
- <sup>9</sup> Ranjit John et al, Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Outcomes in Commercial Use Compared With the Prior Clinical Trial. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1406-13
- <sup>10</sup> Demirozu ZT et al, Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2011;30 (8) :849-53
- <sup>11</sup> Carr CM et al, CT of Left Ventricular Assist Devices. *RadioGraphics* 2010;30:429-44

