

平成25年10月31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 07 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] Jarvik2000 植込み型補助人工心臓システム  
[申請者] センチュリーメディカル株式会社  
[申請日] 平成22年1月29日（製造販売承認申請）

### 【審議結果】

平成25年10月31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7年間として承認することが適当である。生物由来製品及び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 25 年 10 月 8 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] : Jarvik 2000 植込み型補助人工心臓システム
- [申 請 者] : センチュリーメディカル株式会社
- [申請年月日] : 平成 22 年 1 月 29 日 (製造販売承認申請)
- [ 特記事項 ] : 希少疾病用医療機器
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 10 月 8 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] : Jarvik 2000 植込み型補助人工心臓システム  
[申 請 者] : センチュリーメディカル株式会社  
[申請年月日] : 平成 22 年 1 月 29 日

### 審査結果

「Jarvik 2000 植込み型補助人工心臓システム」（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、心臓移植適応患者を対象として行われた米国ピボタル臨床試験の一部及び国内治験の試験成績に関する資料等が提出された。

添付資料として、米国ピボタル臨床試験に登録された患者のうち、本品が使用され、GCP 調査対象となった 17 例の試験成績が提出された。主要評価項目である「本品が使用された植込手術後 180 日目までの又は移植に到達するまでの補助循環の成功率」は 100%（17/17 例）であった。ただし、これらの症例は本邦の GCP 調査対応についての再同意が取得された症例に限られていることに留意が必要である。有害事象については、既存の植込み型補助人工心臓で観察された有害事象の内容及び発生率と大きく変わらないことが示された。

参考資料として、米国ピボタル臨床試験に登録された患者のうち上記 17 名を含めた、本品が使用された全 24 例の試験成績が提出された。GCP 調査対象となった 17 例のみを評価することによって本品の有効性及び安全性を過大評価する可能性があることから、参考資料ではあるものの添付資料と合わせて審査した。主要評価項目の結果は 91.7%（22/24 例）であった。有害事象については、既存の植込み型補助人工心臓で観察された有害事象の内容及び発生率と大きく変わらないことが示された。

さらに参考資料として、米国ピボタル臨床試験において旧型のピンベアリングポンプが使用された全 128 例の試験成績が提出された。主要評価項目の結果は 64.1%（82/128 例）であった。有害事象については、本品（コーンベアリングポンプ）の試験成績と比較する

と、ピンベアリングポンプで懸念された血栓性有害事象について統計学的に有意な差はなかったものの、点推定値においては本品について発生率が低かった。

国内治験（6例）においては、旧型であるピンベアリングポンプが使用された。主要評価項目である植込み手術後180日の補助循環の成功率は83.3%（5/6例）であった。国内治験において補助循環が成功した被験者を対象に長期フォローアップを行った国内継続治験（5例）においては、5例全例が心臓移植を受け、平均補助期間は970日であった。国内治験及び国内継続治験において観察された有害事象も、既存の植込み型補助人工心臓で観察された有害事象の内容及び発生率と大きく変わらないことが示された。

また、本品はコントローラーにバッテリーを接続し、バッテリーからの電源供給を受けて使用するものであるが、バッテリー交換の誤操作等により電源が途絶する事象が米国パイロット臨床試験及び米国ピボタル臨床試験において合わせて5件発生した。現時点ではトレーニングによりリスクを低減させることは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。

これらの試験結果等について、専門協議の議論を踏まえ総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は、既存の植込み型補助人工心臓と比較して明らかに劣ることはない判断した。また、本品が左開胸法で植込むことができることを考慮すると、本品を医療現場に供給する臨床的意義があると考えた。

なお、本品の有効性及び安全性を確保するためには、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ことから、この旨を承認条件として付すことが妥当であると判断した。

加えて、国内治験においては本品の使用成績は得られていないことから、使用する症例全例を対象として使用成績調査を行い、長期予後を慎重に観察していくことを承認条件として付すことが妥当であると判断した。

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として付すことが妥当と判断した。

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 25 年 10 月 8 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 ]	Jarvik 2000 植込み型補助人工心臓システム
[ 申請者 ]	センチュリーメディカル株式会社
[ 申請年月日 ]	平成 22 年 1 月 29 日 (製造販売承認申請)
[申請時の使用目的]	循環血流量維持のため、左心室又は右心室を補助する完全な心室バイパスシステムをいう。本品は体内に植え込まれる。通常、心臓移植の待機中に心臓機能の衰弱等のために循環補助が必要な患者に用いる。埋め込み型人工心臓、体外電源供給装置等から構成される。患者は臓器移植手術が可能となる時まで本品を装着して帰宅することも可能である。
[特記事項]	希少疾病用医療機器

### 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、血液ポンプ、アウトフロー人工血管、体内ケーブル、ソーイングカフ、保護用の人工血管、コントローラー、体外ケーブル、携帯型バッテリー、据置型バッテリー、バッテリーケーブル、Y ケーブル、充電器及びコアリングナイフから構成される (図 1~4)。胸骨正中切開法又は左開胸法で血液ポンプ本体を左室心尖部に植え込み、アウトフロー人工血管を上行大動脈又は下行大動脈に接続し、左室心尖部から脱血し、大動脈に送血する。血液ポンプ本体を心腔内に挿入して使用する補助人工心臓は、本邦初のものである。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体内ケーブル、体外ケーブル、コントローラーを接続し、経皮的に行う。コントローラーに電源 (携帯型バッテリー又は据置型バッテリー) が接続され、血液ポンプ及びコントローラーに電力を供給する。日常生活を行う際には、コントローラーに携帯型バッテリーを接続する。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、コントローラーを据置型バッテリーに接続することによって、電力を供給する。



ソーイングカフ

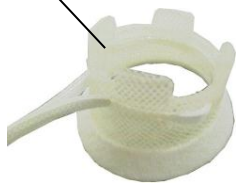


図1 構成品

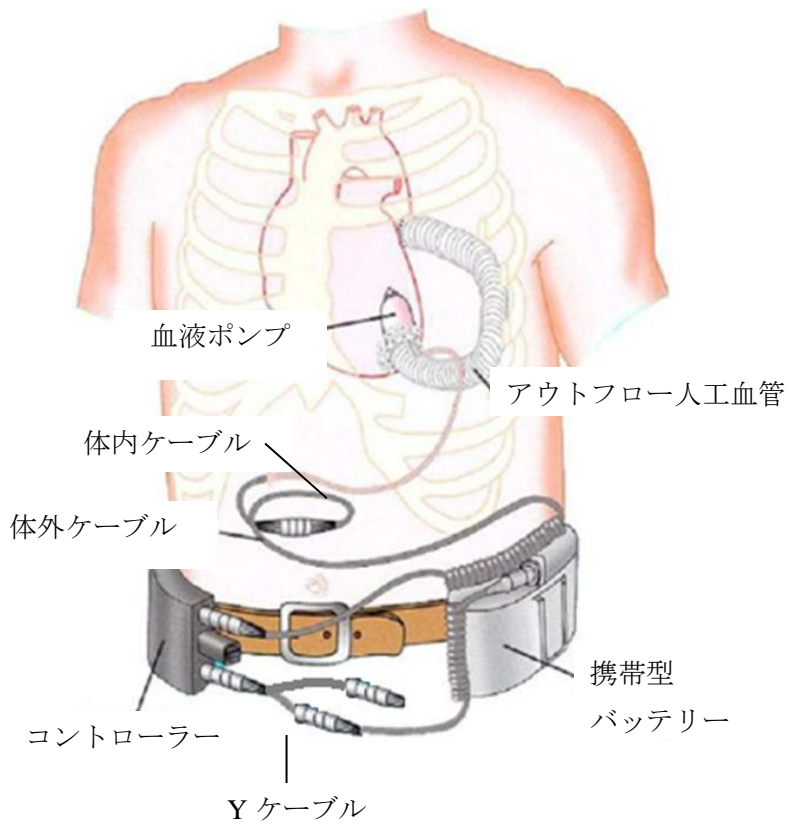
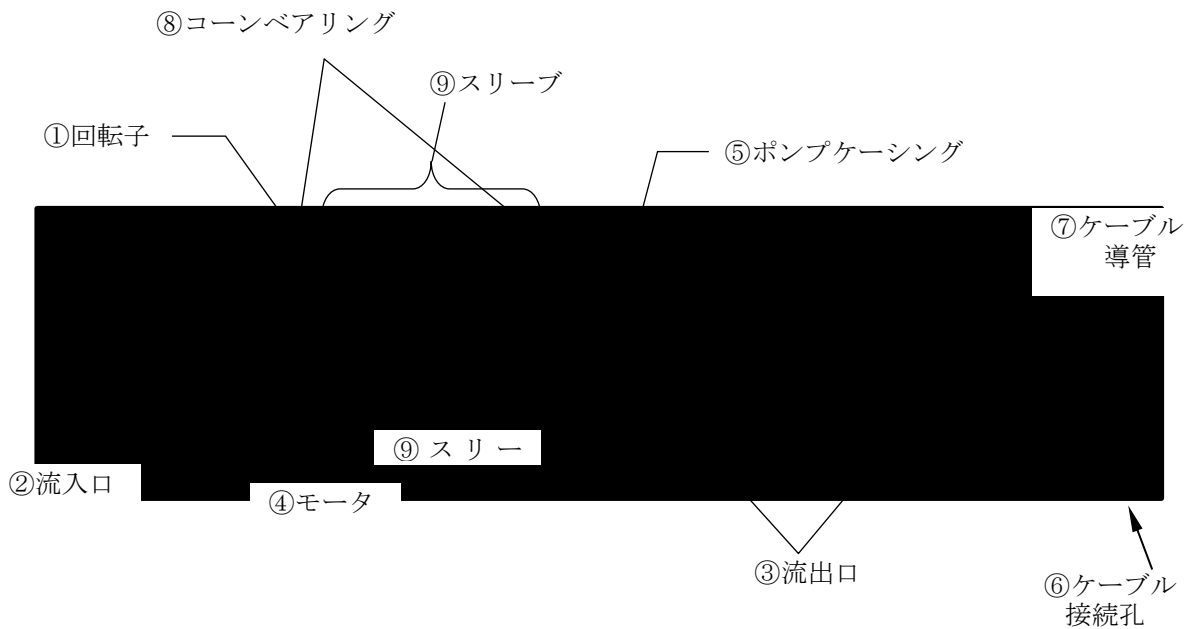


図2 システム構成図



図3 血液ポンプ外観写真





### 3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

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

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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】

心臓疾患を原因とする死亡は、米国では第一位、日本でも第二位を占めている<sup>1</sup>。なかでも心不全による死亡が増加傾向にある<sup>2</sup>。末期重症心不全の究極的治療としては心臓移植があるが、ドナー不足のため米国でも比較的長期間の待機を余儀なくされ、その間に疾患の悪化により死亡に至ることが多い。特に我が国ではドナーが極端に少ない。このため心臓移植までの循環補助を目的として、植込み型の補助人工心臓が開発され、本邦においても使用されている。

本邦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)及び「植込み型補助人工心臓 HeartMateII」(以下「HeartMateII」という。承認番号:22400BZI00017000)の3機種である。本品の血液ポンプは、HeartMateIIと同様に軸流型<sup>1</sup>であり、HeartMateII等他の植込み型補助人工心臓がカニューレを介して左心室から脱血する構造であるのに対して、血液ポンプ自体を左心室心尖部に植え込む構造である。このため、腹部にポンプを留置するスペースが不要であること、質量及び容積が小さいことが特徴である(表1)。また、既承認品が通常胸骨正中切開法による植込みを行うものであることに対して、本品は左開胸法で植込むことが可能であることも特徴である。

本植込み型補助人工心臓システム(以下、改良前後のものを含めて「本システム」という。)は、米国で開発された。米国において20██年██月最初の患者に植込まれ██日間のサポートを経て成功裏に心臓移植された。その後、米国パイロット試験が8施設で63症例に対して行われた。続いて米国ピボタル臨床試験が行われた。

米国ピボタル臨床試験中に次の4点の変更が行われた。

##### (1) ポンプ表面のマイクロソフィア加工

ポンプ外側表面と左室心筋内壁の隙間の血栓形成を防ぐために、血液ポンプ表面を他の人工心臓で実績のあるマイクロソフィア加工に変更した。

<sup>1</sup> 回転子の回転軸方向に血液を送る仕組み。これに対して、回転軸と直交する方向に血液を送るものを遠心型という。

(2) ILS (Intermittent Low Speed) 機能の追加

米国ピボタル臨床試験において、血栓が大動脈弁付近に形成する事象があった。大動脈の圧が高くなることによって大動脈弁の開閉が少なくなる症例が確認され、大動脈弁付近の血液滞留が血栓形成の原因と考えられた。このため、大動脈弁の開閉を促進させるために ILS 機能 (64 秒間中の 8 秒間、ポンプ回転数を 7,000 回転/分に低下させる機能) を追加した。

(3) 体内ケーブルの構造変更

体内ケーブルが原因と考えられるポンプ停止アラーム作動事例の報告を国内で 1 件、体内ケーブルの体外部のワイヤー損傷の事例報告を海外で 5 件受けた。このため、延び及び曲げによる短絡を防ぐため体内ケーブルの構造を変更した。

(4) ポンプ内回転子の軸受けの構造の変更 (図 5)

ポンプ内回転子を 1 点で支えるピンベアリングポンプについて、血栓性の有害事象が多く、血栓の疑いを原因としてポンプ交換を行った症例が、米国パイロット臨床試験及び米国ピボタル臨床試験においてそれぞれ 2 例及び 6 例あった。ピンベアリング部の血流の滞留が血栓発生の原因と考えられたため、構造の変更を行った。ベアリングを、ポンプ内回転子を 3 点で支えるコーン状にすることによって血流をよりスムーズにし、回転子と軸受の摺動面に血液が滞留しない構造 (コーンベアリングポンプ) にすることにより、血栓を減少させることを目的として変更を実施した。

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	センチュリー メディカル 株式会社	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	Jarvik2000 植込み 型補助人工心臓シ ステム (本品)	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	—	22400BZI00017000	22200BZX00940000	22200BZX00939000	
血液 ポン プ	形式	軸流型・定常流	軸流型・定常流	遠心型・定常流	
	質量	90g	280 g	420 g	
	容積	25mL	114 mL	180 mL	132 mL
	長さ	59mm	-	-	-
	径・高さ	25mm	-	45 mm	76 mm
	最大 駆出量	7L/min	-	10 L/min	20L/min
	回転数	8,000~12,000rpm	6,000~15,000rpm	1,200~2,600 rpm	~2,000 rpm

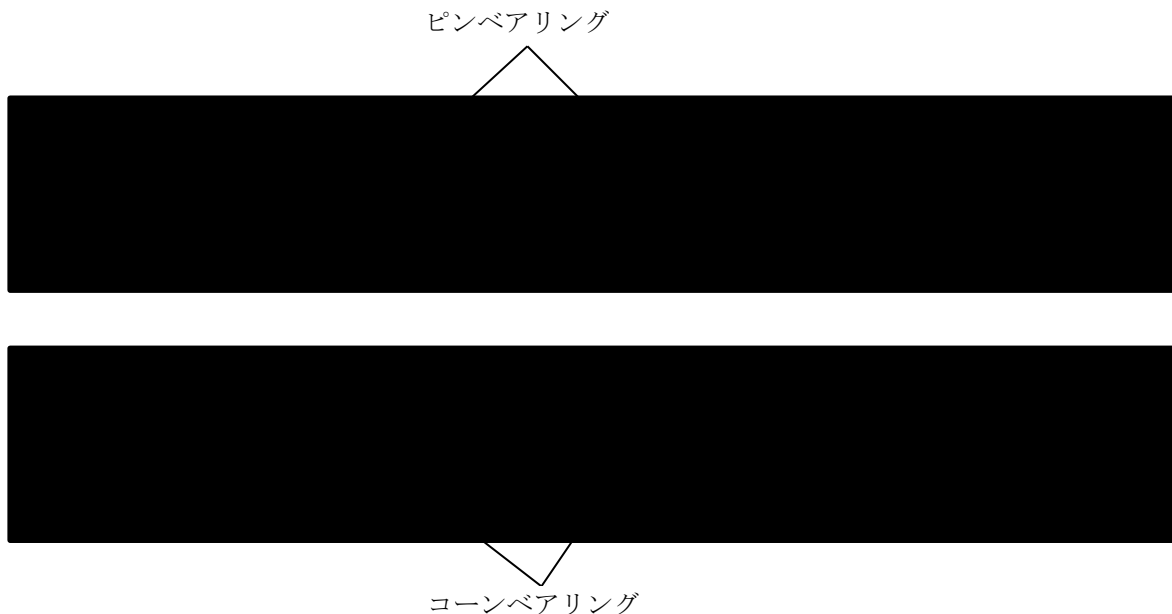


図5 ピンベアリングポンプ（上）とコーンベアリングポンプ（下）

なお、本システムは日本心不全学会、日本心臓血管外科学会、日本胸部外科学会、日本人工臓器学会から、「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」（厚生労働省開催）に要望が挙げられ、本システムは平成 19 年 6 月に開催された第 3 回検討会において早期承認対象品目に選定された。

さらに、本システムは「心臓移植希望者（レシピエント）適応基準に準じる重症末期心不全患者で、心機能の低下により死亡の危険性が切迫している患者に、心移植までのブリッジ使用を目的として使用する。」を予定される使用目的、効能又は効果として、平成 21 年 3 月に希少疾病用医療機器に指定（指定番号（21 機）第 17 号）された。

#### 【国内申請における経緯】

##### (1) 申請に至るまでの経緯

国内では、8 頁から 9 頁までにかけて記載した (1) 及び (2) の変更を行ったもの（ピンベアリングポンプ。以下「旧型」という。）を使用して、20 年 月 から 20 年 月に臨床試験が実施された。申請者は、心臓移植適応患者を対象として行われた米国ピボタル臨床試験の症例登録が進まないことを理由に、米国ピボタル臨床試験の終了を待たずに、国内臨床試験成績、米国パイロット臨床試験及び実施中の米国ピボタル臨床試験のうち 症例の成績を添付して申請する方針を検討し、総合機構の助言（臨床評価相談 平成 21 年（2009 年）12 月 25 日実施）を求めた。

総合機構は、対面助言実施当時、使用可能な植込み型補助人工心臓が国内に存在しなかったこと、本システムが希少疾病用医療機器に指定されていたこと等の国内の状況に鑑みて、臨床試験の途中で製造販売承認申請を行うのは望ましいことではないが、本システムの臨床上の有効性、安全性が評価可能であること等の条件をすべて満たす場合には、承認申請することを拒むものではないと助言した。申請者はこれを受け、ピンベアリングポンプ製品（旧型）の製造販売承認申請を行った。

## (2) 申請時の使用目的について

10 頁に記載したとおり、希少疾病用医療機器に指定された際の予定される使用目的、効能又は効果は、「心臓移植希望者(レシピエント)適応基準に準じる重症末期心不全患者で、心機能の低下により死亡の危険性が切迫している患者に、心移植までのブリッジ使用を目的として使用する。」であったが、申請時の使用目的は、「循環血流量維持のため、左心室又は右心室を補助する完全な心室バイパスシステムをいう。本品は体内に植え込まれる。通常、心臓移植の待機中に心臓機能の衰弱等のために循環補助が必要な患者に用いる。埋め込み型人工心臓、体外電源供給装置等から構成される。患者は臓器移植手術が可能となる時まで本品を装着して帰宅することも可能である。」であった。

総合機構は、希少疾病用医療機器に指定された際と対象患者が異なる可能性があると考えられたことから、対象患者について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、本システムの対象患者を、提出した臨床試験の対象患者とすると回答した。

総合機構は、①希少疾病用医療機器に指定された際には、対象患者が心臓移植適応基準に準じる重症末期心不全患者であり、心臓移植までのブリッジ使用が目的であったこと、②提出された臨床試験は、いずれも心臓移植適応患者を対象として、心臓移植までのブリッジとしての臨床的有効性と安全性を評価するために行われた試験であったこと、を踏まえて、心臓移植適応患者を対象として心臓移植までのブリッジ使用をするための医療機器として審査を継続することが妥当と判断した。

## (3) 申請中の申請内容の変更

申請者は、申請後に、8 頁から 10 頁までにかけて記載した (1) から (4) までの変更を行ったもの（本品）の欧州市販後の使用成績（参考資料：180 日間の補助）が良好であったことから、申請内容を本品に変更することを要望した。

総合機構は、新規申請中の形状、構造等の変更は原則として認められないと考えているが、当初申請品（旧型）において血栓及び溶血並びにこれらを原因とするポンプ交換が既存の植込み型補助人工心臓と比較して多い傾向にあったこと、一方で血栓の対策として構造が変更された本品の欧州市販後の使用成績が比較的良好（参考資料。20 年 月 から 20 年 月 日までに 41 例に植込まれ、補助期間（平均±SD）は 165 日±117 日、生存率（Kaplan-Meier 法）は 1 年において 85.6%[95%信頼区間：77.6%～97.6%]。死亡例は 5 例。）であったこと、さらに本システムが医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討

会において早期承認対象品目に選定されていること、希少疾病用医療機器であり優先審査品目に指定されていること、ピンベアリングポンプから本品に変更されて米国ピポタル臨床試験は継続されていることなどを踏まえ、患者の利益のため迅速な審査を行う必要があることから、申請後に変更することはやむを得ないと判断し、本品の有効性及び安全性に関する資料を追加提出することを指示した。

申請者は、心臓移植適応患者を対象として行われた米国ピポタル臨床試験の本品の試験成績を含む有効性及び安全性に関する資料を追加提出した。

### 【外国における使用状況】

本システムは、2005年4月に欧州にて認証を取得した。欧州においては、本邦未申請の耳介後部からケーブルを体外に出す耳介用ケーブル型ポンプを含め、2013年8月までに $\blacksquare$ 台出荷されている。ただし、米国では未承認である（2013年10月現在）。本システムの使用により発生した不具合のうち、回収、改修又は注意喚起を行うに至った不具合は表2のとおりである。

総合機構は、①及び③から⑦までの事象については、事象の発生数は少なく、健康被害もなかったと説明されたことから、注意喚起等によりリスク低減を行うとする申請者の対応は、現時点においては受入れ可能であると考え。しかしながら、原因特定に至っていない事象については、市販後調査によって情報収集を行い、さらなるリスク低減措置をとる必要があると考える。また、②について追加提出された資料を審査した結果、対策は受入れ可能であると判断した。なお、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」において述べる。

表2 外国における不具合の発生状況（2013年9月現在）

事象	原因	件数	対策
①携帯型バッテリー不良又はその疑い	バッテリー容量/残量表示のLEDを表示させるICの測定誤差が原因と考えられる。	1件	バッテリー容量/残量表示のLEDを表示させるICの測定誤差をリセットする対策を行った。
②体内ケーブルの体外部分のワイヤー損傷	原因特定に至らず。	11件	体内ケーブルの内部構造の変更を実施した（9頁（3）に示す変更。）。
③体外ケーブルの破損	原因特定に至らず。	4件	ケーブルを交換し、機器の稼働に異常がないことを確認した。6ヶ月に1回の交換を規定している。
④コントローラーアラーム音量低下	コントローラーの乾電池の放電が原因と考えられる。	2件	乾電池の定期的交換を実施し、コントローラーのアラーム回路を改良した。また、医療機関への情報提供と今後の発生傾向に注意する対策を取った。
	アラームスピーカーを（手などで）塞いだことによって圧力がかかり、音量が小さくなったと考えられる。	2件	乾電池の交換を実施し、電池の電圧を上げることによって、音量低下を解消した。また、医療機関への情報提供と今後の発生傾向に注意する対策を取った。
⑤停止アラーム作動	ILS機能作動中の瞬間的なポンプの低回転に起因すると考えられる。	2件	ポンプのモータ電圧の固定及びアラームトリガーの追加を実施した。
⑥体外機器の不具合（ポンプ停止アラームの発生）	患者自宅で発生のため、原因特定に至らず。	1件	患者の健康被害はなかった。コントローラーと体外ケーブルを交換した結果、その後の発生報告はない。
⑦ポンプ停止アラームの不作動	事象が再現せず、原因特定に至らず。被験者からの報告では、体外ケーブルをポンプから外したとき、ポンプ停止アラームが鳴らなかったため、体外ケーブルを交換した。体外ケーブルを交換すると、アラームは正常に作動した。	1件	患者の健康被害はなかった。今後の発生傾向に注意することとした。
合計		24件	

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

回転数・流量・圧力相関、電気的安全性に関する一般要求事項（EN60601-1-2:2001）、電磁両立性（EN55011/3:1991、EN60601-1-2:2001）、生物学的安全性（ISO10993-1）、残留エチレンオキシドガス滅菌の残留物（ISO 10993-7:1995）、無菌性保証水準（SAL）として $10^{-6}$ を担保すること、エンドトキシン、各警報機能、体外ケーブル引張強度試験、体外ケーブルコネクタ引張強度試験、体外ケーブル接続／切離し試験、体外ケーブル及びコネクタフレックス試験、バッテリーケーブル引張強度試験、バッテリーケーブル接続／切離し試験、バッテリーケーブルコネクタ引張試験が設定され、設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、体内ケーブルの損傷が不具合として報告されたことを契機として体内ケーブルが改良されたことを踏まえ、体内ケーブルの強度に関する仕様を設定することを指示した。

申請者は、体内ケーブル引張強度試験及び体内ケーブル屈曲試験を仕様に設定すると回答した。

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受入れ可能な仕様を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

##### ＜提出された資料の概略＞

安定性及び耐久性に関する資料として、申請当初には、ピンベアリングポンプを用いたポンプ耐久性試験及びポンプ軸受磨耗試験が提出された。ピンベアリングポンプを用いたポンプ耐久性試験については、4年間以上、18台を稼働させて1台の故障もなく、「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 薬食機発第0404002号)で推奨される「6ヵ月間、80%の信頼水準で80%の信頼性」を上回る信頼性が確認された。ピンベアリングポンプを用いたポンプ軸受磨耗試験は、3年稼働後の磨耗量を測定し、3年以上稼働しても臨床上問題となるほど磨耗しないことが示された。安定性については、滅菌後36ヶ月間保管した検体に異常が認められなかったこと、臨床使用で7年以上の補助使用実績があり、経年劣化の傾向は見られなかったことから、3年以上の安定性は確認できたと説明した。

##### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、コーンベアリングポンプへの変更に伴い、コーンベアリングポンプの耐久性に関する資料の提出を求めた。

申請者は、コーンベアリングポンプのポンプ加速耐久性試験及びポンプ軸受磨耗試験を追加提出した。ポンプ加速耐久性試験については、1年間、8台を稼働させて1台の故障もなく、「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」で推奨される「6ヵ月間、80%の信頼水準で80%の信頼性」を上回る信頼性が確認されたと説明した。また、ポンプ軸受磨耗試験においては、ピンベアリングポンプと同等以上の耐久性を有していることが示されたと説明した。

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。

#### ニ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

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。)への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

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

## ホ. 性能に関する資料

### 【物理的、化学的特性】

#### <提出された資料の概略>

物理的、化学的特性に関する資料として、ベアリングピン剪断強度試験が提出され、問題がないとする試験成績が提出された。体内ケーブル、体外ケーブル及びバッテリーケーブルの強度及び耐久性については、【機械的安全性】において説明された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、コーンベアリング部の強度について、申請者に説明を求めた。

申請者は、原材料がチタン合金と同じであること、ポンプ加速耐久性試験及びポンプ軸受摩耗試験においてピンベアリングポンプと同等以上の耐久性を有していることが示されたことから、強度は十分であることが確認できると考えた。

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】

#### <提出された資料の概略>

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 EN 55011/3.1991 及び EN 60601-1-2 に適合することを示す資料並びに補足資料として JIS T 0601-1-2 に適合することを示す資料が提出された。

#### <総合機構における審査の概要>

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】

#### <提出された資料の概略>

申請時の構成品で生体の血液・組織粘膜に長期に接触するのは、ピンベアリングポンプ、アウトフロー人工血管、ソーイングカフ及び体内ケーブルの一部である。その他に植込み時にコアリングナイフが一時的に接触する。このため、本品の生物学的安全性について、「医療機器の生物学的安全性評価のための試験方法について」(平成 15 年 3 月 19 日付事務連絡 医療機器審査 No.36) 及び ISO 10993-1 を参考に実施した試験成績が提出された。また、ピンベアリングポンプによる溶血性を評価するため、血液ポンプの溶血特性に関する規格である ASTM F1841-97:2005“Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous



Flow Blood Pumps.”に基づく試験成績が提出された。ピンベアリングポンプについては、細胞毒性試験、溶血毒性試験が行われ、問題がないとする試験成績が提出された。アウトフロー人工血管については、XXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX<sup>\*1</sup> と同一の原材料であることから、試験は省略された。ソーイングカフ及び体内ケーブルについては、細胞毒性試験、感作性試験、遺伝毒性試験、刺激性試験及び埋植試験が行われ、問題がないとする試験成績が提出された。コアリングナイフについては、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験が行われ、問題がないとする試験成績が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、①変更されたコーンベアリングポンプ及び審査の過程において追加された保護用の人工血管（追加された経緯については、「チ.臨床試験成績に関する資料（4）保護用の人工血管の使用」において述べる。）の生物学的安全性の評価、②コーンベアリングポンプの溶血特性、③ピンベアリングポンプについて、感作性試験、刺激性試験、発熱性物質試験、急性全身毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、遺伝毒性試験及び埋植試験を行わなかった理由、④ソーイングカフ及び体内ケーブルについて、急性全身毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験を行わなかった理由について、回答を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

- ① コーンベアリングポンプに使用されている原材料は、ピンベアリングポンプに使用されていた原材料と同一のものであることから、ピンベアリングポンプを使用した試験成績によって評価することが可能である。また、追加された保護用の人工血管はXXXXXXXXXX  
XXXXXXXXXX<sup>\*2</sup> と同一のものであることから、新たな試験は不要である。
- ②コーンベアリングポンプの溶血特性試験を新たに行った結果、遊離ヘモグロビン濃度は、ピンベアリングポンプと比較して低値を示したことから、本試験条件下においては溶血のリスクはピンベアリングポンプと比較して小さいと判断した。
- ③ピンベアリングポンプの主たる原材料は、長期埋植医療機器において広く使用されているチタン合金であることから、新たな試験は不要であると判断した。他の原材料であるエポキシ樹脂については同等の使用条件での使用実績のあること、周辺組織への直接接触がないことから、確認試験としての細胞毒性試験及び溶血毒性試験以外は省略した。シリコンカーバイドについては、原材料の物理化学的特性として、熱及び酸・アルカリ、有機溶媒に対して非常に安定であること、既承認の植込み型補助人工心臓システムにおいて使用前例があることから細胞毒性試験及び溶血毒性試験以外は省略した。実施されたこれらの細胞毒性試験及び溶血毒性試験の結果、特に問題のある所見は認められなかった。なお、ウシを用いた前臨床試験及び臨床における長期植込み症例においても、他の植込み型補助人工心臓システムで認められた有害事象と比べ、生物学的安全性の観点で特に問題となる所見は認められていない。

\*1 一般的名称：合成繊維製人工血管（承認情報公開時に置換えした）

\*2 一般的名称：中心循環系人工血管（承認情報公開時に置換えした）

④急性全身毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験については、埋植試験及びその他の試験において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。

総合機構は、これらの回答を慎重に検討した結果、これを了承した。

### 【機械的安全性】

#### ＜提出された資料の概略＞

機械的安全性に関する資料として、ピンベアリングポンプを用いたポンプ落下衝撃試験、コントローラー落下衝撃試験、体外ケーブル引張強度試験、体外ケーブルコネクタ引張強度試験、体外ケーブル接続／切離試験、体外ケーブル及びコネクタフレックス試験、バッテリーケーブル引張強度試験、バッテリーケーブル接続／切離試験、バッテリーケーブルコネクタ引張強度試験が提出され、機械的安全性が確保されると説明された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、コーンベアリングポンプに関する機械的安全性及び臨床試験において報告された不具合への対策として改良された体内ケーブルの機械的安全性を示す資料の提出を求めた。

申請者は、コーンベアリングポンプを用いたポンプ落下衝撃試験、体内ケーブル引張強度試験及び体内ケーブル屈曲試験を提出した。また、体内ケーブルについては構造変更後28例（最長補助期間281日）に使用されているが、不具合が生じていないことが説明された。

総合機構は、構造変更後の体内ケーブルについては機械的安全性が評価されているものの、実際の臨床現場において使用数が少ないこと、また、ケーブルの断線については、構造変更後の製品に現時点で不具合は報告されていないものの、断線の恐れが全くなくなったとは言えないと考えられることから、市販後調査において注意深く観察することを指示した上で、これを了承することとした。

### 【性能を裏付ける試験に関する資料】

#### ＜提出された資料の概略＞

性能を裏付ける試験に関する資料として、ピンベアリングポンプを用いたポンプ性能試験、コントローラー性能試験、ウシを用いた前臨床試験<sup>ii</sup>の試験成績が提出された。ポンプ性能試験として、回転数、流量、圧力の関係を測定する試験及び模擬循環装置を用いた拍動流下での動作を確認する試験が行われ、十分な流量が得られることが確認された。コントローラー性能試験として、コントローラーにより回転数を制御する試験及び警報装置に関する試験が行われ、適切に動作することが確認された。前臨床試験は、ウシ6頭に植え込み、最大8週間観察をした試験の成績が提出された。感染のため術後25日目又は28日目に安楽死させた2頭を除く4頭で、8週間の補助に成功した。

<sup>ii</sup> 臨床の模擬試験

### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、コーンベアリングポンプへの変更に伴い、コーンベアリングポンプの性能に関する資料の提出を求めた。

申請者は、コーンベアリングポンプをウシ6頭に植え込み、60～65日観察した前臨床試験の成績を追加提出した。試験期間中各検体において死亡や重篤な有害事象が認められなかったこと、バッテリーケーブル等の接続外れや破損によりポンプ停止する事象が発生したが、機器に関連性のある血栓や不具合によるポンプ停止は発生しなかったこと、試験結果からコーンベアリングポンプ使用時の血液適合性及び生化学検査値に異常は認められなかったことから、60日間の心機能の補助についての信頼性が確認されたと説明した。なお、ポンプ性能試験については、ベアリング部以外の構造は同じであること、ピンベアリングポンプより溶血のリスクは小さいと考えられたことから、性能は十分であることが確認できると考え、追加試験の必要はないと説明した。コントローラー性能試験については、コントローラーに変更がないことから追加試験の必要はないと説明した。

総合機構は、コーンベアリングポンプを用いた前臨床試験において、6頭中3頭に血便が認められている点について、本品使用による消化管出血のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。6頭のウシは、クロストリジウム・ディフィシレに陽性であった。この細菌は下痢症や腸炎の主な原因菌であり、本血便の原因はクロストリジウム・ディフィシレに起因するものと考えられたため、コーンベアリングポンプと関連性はないと判断した。

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、その他の非臨床試験及び臨床試験の成績も踏まえると、①植込み型補助人工心臓としての性能は有すること、②植込み型補助人工心臓として許容できない問題点が生じる可能性は低く抑えられていること、が確認されたと判断した。ただし、血便については本品との関連性が完全に否定されたとは言えないと考えるため、臨床試験の結果等も踏まえ、消化管出血についてリスク分析を行うことが必要であるとする。なお、消化管出血に関するリスクについては、「チ. 臨床試験に関する資料」において述べる。

### へ. リスク分析に関する資料

ISO14971“Application of Risk Management to Medical Devices”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】

#### ＜提出された資料の概略＞

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。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法、滅菌方法及び滅菌バリデーションに関する資料について審査した結果、これを了承した。

#### 【コラーゲンの安全性】

#### <提出された資料の概略>

本品のアウトフロー人工血管のポリエステルに含浸されているコラーゲンは、オーストラリア産の健康なウシの真皮に由来する。ウシはオーストラリア政府の飼育基準に則って管理されており、輸出肉規制に準じて屠殺および真皮が採取され、輸出の許可を取得している業者から真皮が供給されていると申請者は説明した。

また、申請者は [REDACTED] から [REDACTED] が本邦で承認を取得した [REDACTED] [REDACTED]<sup>\*1</sup> に使用されているコラーゲンと本品のコラーゲンは同一であることを証明する書類を入手し提出した ([REDACTED]<sup>\*1</sup> のコラーゲンについては、既に一部変更承認申請 (ヒト・動物申請) においてウイルスバリデーション試験結果に基づきウイルス安全性が確認されている。)

なお、本品のコラーゲンはウイルス不活化工程として、石灰処理 ( [REDACTED] % [REDACTED] pH > [REDACTED]、処理時間 [REDACTED] 時間以上) 及び低 pH 処理 (pH [REDACTED] ~ [REDACTED]、処理時間 [REDACTED] 日以上) が行われていることなどから、生物由来原料基準 (平成 15 年厚生労働省告示第 210 号) 反芻動物由来原料基準及び動物由来原料基準に適合しており、コラーゲンの安全性は確保されていると説明した。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、コラーゲンの安全性に関する申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

#### チ. 臨床試験成績に関する資料

当初申請時においては、ピンベアリングポンプ (旧型) を用いて心臓移植適応患者を対象に実施した米国パイロット臨床試験、米国ピポタル臨床試験及び CMI-JHI-01<sup>iii</sup> 国内臨床試験 (以下「国内治験」という) の試験成績が提出された。なお、米国ピポタル臨床試験については、本邦における承認申請のための添付資料を作成するために、臨床試験の途中で予定されていない中間解析を行い、これをまとめた報告書が提出された。

<sup>\*1</sup> 一般的名称：合成繊維製人工血管 (承認情報公開時に置換えした)

<sup>iii</sup> 治験識別記号。ポンプはピンベアリングポンプである。

その後、申請者は「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」で述べたとおり、主に血栓性の有害事象のリスクを低減させるためにピンベアリングポンプからコーンベアリングポンプへの変更を実施し、コーンベアリングポンプの欧州における市販後の治療成績が良好であることを理由に、申請内容をピンベアリングポンプからコーンベアリングポンプへ変更することを要望した。

総合機構は、原則として申請後の申請内容の変更は受け入れることはできないと考えるが、専門協議の議論を踏まえ、米国ピボタル臨床試験におけるコーンベアリングポンプ植え込み症例の成績がピンベアリングポンプの症例に比べて良好であることが示された場合には、患者の利益のために変更を受け入れることはやむを得ないと判断した。このため、コーンベアリングポンプを使用した症例が、有効性及び安全性を一定程度評価可能な症例数に達した時点で報告書をまとめ、提出するよう指示した。また、国内治験において使用されたものはすべてピンベアリングポンプであるものの、コントローラー等の体外機器を含むシステム全体が、本邦においても在宅使用も含めて適切に使用され、管理されることが可能であることは確認できると考えられたことから、コーンベアリングポンプの有効性及び安全性が米国ピボタル臨床試験により評価可能であれば、国内において新たに追加の臨床試験を行う必要はないと判断した。

申請者は、米国ピボタル試験においてコーンベアリングポンプの症例が、「次世代型高性能人工心臓の臨床評価のための評価指標」で Pivotal Study において必要とされる症例数 15 例に達した時点で試験成績を報告書にまとめ、これを提出した。

しかしながら、米国ピボタル臨床試験において被験者の同意取得に用いた説明文書に、米国 FDA 以外の機関が GCP 実地調査を行うことに関する記載がなかったことから、医療機関が総合機構の GCP 実地調査を拒否した。このため、米国ピボタル臨床試験の GCP 省令への適合性の確認のための実地調査を行うことができなくなった。

申請者は、追加説明文書により再同意の取得をすることとした。再同意が取得できない被験者がいる可能性を考慮し、米国ピボタル臨床試験の追加の症例登録を待ち、最終的にはコーンベアリング植え込み症例（本品群）は 24 例、このうち再同意が取得された症例（再同意群）は 17 例となった。申請者は、再同意が取得された症例のみを解析対象として報告書（再同意群：17 例。）を再構成した。再同意を得られなかった患者を含むコーンベアリングポンプ植え込み症例全例（本品群：24 例）を含む報告書及びピンベアリングポンプ植え込み症例（旧型群：130 例）の報告書は、参考資料として提出された。

#### <提出された資料の概略>

【米国ピボタル臨床試験 概要（添付資料及び参考資料）】（20●●年●●月●●日（最初の被験者登録日）～20●●年●●月●●日（データ固定日：治験実施依頼者 Jarvik Heart 社からのデータ入手日））

本試験は、米国で行われた多施設共同・非盲検・非対照試験である。末期重症心不全（UNOS ステイタス<sup>iv</sup>1A,1B）患者を対象に、心臓移植までのブリッジとしての臨床的有効性と安全性を評価するために行われた。試験全体では主要評価項目の解析対象症例数 150 例を目標として、脱落を考慮して 160 例の登録を目標として実施された。試験中にポンプ等に改良が実施され、ピンベアリングポンプが使用された症例は 130 例（旧型群）、本品（コーンベアリングポンプ）が使用された症例は 24 例（本品群）、本品群のうち GCP 調査対象となった症例は 17 例であった（再同意群）。

主要評価項目は、「植込手術後 180 日間の又は移植に到達するまでの補助循環の成功率<sup>v</sup>」であり、臨床試験計画当時米国にて承認されていた、他の補助人工心臓に関する文献<sup>3 4 5 6 7 8</sup>等から成功率 65%を目標とした。結果は表 3 のとおりである。

表 3 登録患者の内訳及び主要評価項目の結果

試験	米国ピボタル臨床試験		
	旧型群（参考資料）	本品群（参考資料）	再同意群（添付資料）
ポンプ	ピンベアリングポンプ	コーンベアリングポンプ	
症例数	全 152 例		-
	130*	24*	17
主要評価項目 （成功率） [95%信頼区間]	64.1%（82/128 例） [55.1%-72.3%]	91.7%（22/24 例） [86.0%-97.3%]	100%（17/17 例） [83.8%-100.0%]

\*ピンベアリングポンプからコーンベアリングポンプに交換した 2 症例を含む。

#### 【米国ピボタル臨床試験：再同意群（コーンベアリングポンプ）（添付資料）】

本試験成績は、米国ピボタル臨床試験において本品（コーンベアリングポンプ）を植え込まれた症例のうち、GCP 調査対象 17 例の試験成績である。なお、このうち 2 症例はピンベアリングポンプからコーンベアリングポンプに交換された症例である。ただし、これらの症例の評価に当たっては、本邦の GCP 調査対応についての再同意が取得できた症例に限られていること（死亡症例などは再同意がとれない）に留意が必要である。

主要評価項目は、「植込手術後 180 日間の又は移植に到達するまでの補助循環の成功率」であり、結果は 100%（17/17 例）であった（表 3）。

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

【Status1A: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/又は）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

【Status1B:1A 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/又は）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

【Status7】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

<sup>v</sup> 成功：補助循環を継続した状態で生存していること。

副次評価項目は、①移植後 60 日間の生存率、②NYHA（ニューヨーク心臓協会）クラス分類における心機能の改善、③生活の質（QOL）、④神経認知機能の評価であった。①については、17 例中 4 例が移植に到達し、移植後 60 日間の生存率は 100%（4/4 例）であった。②については、ベースライン時クラス IV（14 例）の症例は、術後 180 日時点でクラス I が 4 例、クラス II が 5 例、クラス III が 1 例、ベースライン時クラス III（3 例）の症例は、術後 180 日時点でクラス I が 2 例であった。180 日時点における 3 例のデータは欠落している。③については、ミネソタ式質問票（MLHFQ）を用いた評価が行われ、ベースラインで（平均±SD）86.7±14.3（12 例）、術後 180 日時点で 46.5±25.5（10 例）であった。④については、NIH 脳卒中スケールを用いた評価等が行われ、植込み前のスコア（平均値±SD）は 0.40±0.74（15 例）、術後 180 日時点のスコアは 0.09±0.30（11 例）であった。

安全性に関して、死亡例はなく、表 4 に示す重篤な有害事象が認められた。

表 4 重篤な有害事象（再同意群 17 例中）（括弧内は旧型使用時の有害事象）

	機器関連/原因不特定の 重篤な有害事象（因果関係あり）			機器関連ではない 重篤な有害事象（因果関係なし）		
	発現 症例数	発現率	発現 総件数	発現 症例数	発現率	発現 総件数
多量出血	0	0.0%	0	2 (1*)	11.8%	3 (1)
溶血	1 (1)	5.9%	1 (1)	0	0.0%	0
機器の血栓	1 (1)	5.9%	1 (1)	0	0.0%	0
血栓塞栓症 （非中枢神経性）	0	0.0%	0	0	0.0%	0
脳卒中	1	5.9%	1	0	0.0%	0
一過性脳虚血発作	1	5.9%	2	1	5.9%	1
感染症	0	0.0%	0	8 (2)	47.1%	11 (3)
心血管系機能障害	0	0.0%	0	0	0.0%	0
右心不全	0	0.0%	0	0	0.0%	0
肝機能障害	1 (1)	5.9%	1 (1)	1 (1)	5.9%	1 (1)
腎機能障害	1 (1)	5.9%	1 (1)	0	0.0%	0
胃腸機能障害	0	0.0%	0	0	0.0%	0
肺機能障害	0	0.0%	0	2	11.8%	4
再手術	0	0.0%	0	1	5.9%	2
出血による再手術	0	0.0%	0	3	17.6%	7
その他の外科的治療	0	0.0%	0	3	17.6%	3
植込み機器の不具合	0	0.0%	0	0	0.0%	0
体外機器の不具合	3 (1)	17.6%	3	0	0.0%	0
その他の有害事象	1 (1)	5.9%	4 (4)	12 (1*)	70.6%	34 (4)
その他の神経機能障害	0	0.0%	0	1	5.9%	1
凝固障害	0	0.0%	0	0	0.0%	0
手技による不具合	1	5.9%	1	0	0.0%	0
神経認知性障害	0	0.0%	0	0	0.0%	0
空気塞栓	0	0.0%	0	0	0.0%	0

\*同一症例でピンベアリング及びコーンベアリングポンプの両補助期間中に発現あり。

**【米国ピボタル臨床試験：本品群（コーンベアリングポンプ）（参考資料）】**

本試験成績は、米国ピボタル臨床試験において本品（コーンベアリングポンプ）を植え込まれた症例 24 例の試験成績である。なお、このうち 2 症例はピンベアリングポンプから



コーンベアリングポンプに交換された症例である。

主要評価項目の結果は 91.7% (22/24 例) であった (表 3)。

副次評価項目は、①移植後 60 日間の生存率、②NYHA クラス分類における心機能の改善、③生活の質 (QOL)、④神経認知機能の評価であった。①については、24 例中 4 例が移植に到達し、移植後 60 日間の生存率は 100% (6/6 例) であった。②については、ベースライン時にクラス IV (15 例) の症例は、術後 180 日時点でクラス I が 6 例、クラス II が 5 例、クラス III が 1 例、クラス IV が 1 例であった。ベースライン時にクラス III (3 例) の症例は、術後 180 日時点でクラス I が 2 例であった。ベースライン時の 6 例のデータは欠落し、さらに 180 日時点の 3 例のデータは欠落している。③については、ミネソタ式質問票 (MLHFQ) を用いた評価が行われ、ベースラインで (平均±SD) 86.7±14.3 (12 例)、術後 180 日時点で 46.5±25.5 (10 例) であった。④については、NIH 脳卒中スケールを用いた評価等が行われ、植込み前のスコア (平均値±SD) は 0.40±0.74 (15 例)、術後 180 日時点のスコアは 0.09±0.30 (11 例) であった。

安全性に関して、死亡例は 2 例であり、詳細を表 5 に示す。また、表 6 に示す重篤な有害事象が認められた。

表 5 死亡原因 (本品群)

被験者識別コード	植込み日	機器補助期間 (日)	死亡原因	剖検の実施	剖検されなかった理由
■	20■■■	157	特定されず。	未実施	在宅ホスピス中であったため、剖検しなかった。
■	20■■■	64	多臓器不全、急性右室心筋梗塞、大動脈基部血栓。	一部実施	家族により剖検を拒否されたため、本品の摘出のみ行った。

表6 重篤な有害事象（本品群 24 例中）（括弧内は旧型使用時の有害事象）

有害事象名	機器関連/原因不特定の 重篤な有害事象（因果関係あり）			機器関連ではない 重篤な有害事象（因果関係なし）		
	発現 症例数	発現率	発現 総件 数	発現 症例数	発現率	発現 総件数
多量出血	0	0.0%	0	2 (1*)	8.3%	3 (1)
溶血	1 (1)	4.2%	1 (1)	0	0.0%	0
機器の血栓	1 (1)	4.2%	1	0	0.0%	0
血栓塞栓症（非中枢神経系）	0	0.0%	0	0	0.0%	0
脳卒中	4	16.7%	5	0	0.0%	0
一過性脳虚血発作	1	4.2%	2	1	4.2%	1
感染症	3	12.5%	3	9 (2)	37.5%	13 (3)
心血管系機能障害	1	4.2%	1	0	0.0%	0
右心不全	1	4.2%	1	0	0.0%	0
肝機能障害	2 (1)	8.3%	2 (1)	1 (1)	4.2%	1 (1)
腎機能障害	1 (1)	4.2%	1	0	0.0%	0
胃腸機能障害	0	0.0%	0	1	4.2%	1
肺機能障害	0	0.0%	0	4	16.7%	8
再手術（出血を除く。）	0	0.0%	0	1	4.2%	2
出血による再手術	1	4.2%	1	4	16.7%	8
その他の外科的治療	0	0.0%	0	3	12.5%	3
植込み機器の不具合	0	0.0%	0	0	0.0%	0
体外機器の不具合	4 (1)	16.7%	4 (1)	0	0.0%	0
その他の有害事象	2 (1)	8.3%	5 (4)	15 (1*)	62.5%	37 (4)
その他の神経機能障害	1	4.2%	1	1	4.2%	1
凝固障害	0	0.0%	0	0	0.0%	0
手技による不具合	1	4.2%	1	0	0.0%	0
神経認知性障害	0	0.0%	0	2	8.3%	3
空気塞栓	0	0.0%	0	0	0.0%	0

\*同一症例でピンベアリング及びコーンベアリングポンプの両補助期間中に発現あり。

**【米国ピボタル臨床試験：旧型群（ピンベアリングポンプ）（参考資料）】**

本試験成績は、米国ピボタル臨床試験において旧型（ピンベアリングポンプ）を植え込まれた症例 130 例の試験成績である。なお、このうち 2 例はピンベアリングポンプからコーンベアリングポンプに交換されたため、主要評価項目の解析対象からは除外している。

主要評価項目の結果は 64.1% (82/128 例) であった (表 3)。

安全性に関して、死亡例は 41 例であった。死亡例の詳細を表 7 に、重篤な有害事象を表 8 にそれぞれ示す。また、ILS 機能の有無による有害事象の発生状況を表 9 に示す。さらに、ポンプの交換に至った症例について、詳細を表 10 に示す。

表 7 死亡原因 (旧型群)

死亡原因	件数	発現率 (事象/41 例)
多臓器不全	15	36.6%
心不全	6	14.6%
脳出血、頭蓋内出血	4	9.8%
敗血症、敗血性ショック	3	7.3%
呼吸器不全	3	7.3%
冠動脈心疾患	2	4.9%
出血性 (脳) 梗塞	2	4.9%
虚血性心筋症	1	2.4%
脳卒中 (治療の中止希望により死亡)	1	2.4%
脳卒中	1	2.4%
虚血性大腸炎	1	2.4%
血栓塞栓症	1	2.4%
肝不全	1	2.4%
重度凝固障害	1	2.4%
心原性ショック	1	2.4%
脳ヘルニア	1	2.4%
脳卒中後合併症	1	2.4%
無酸素性脳傷害	1	2.4%
肝機能障害	1	2.4%
真菌性動脈瘤破裂	1	2.4%
心室細動	1	2.4%
腎不全	1	2.4%
不特定 (心停止)	1	2.4%
合計	51 (重複あり)	

表 8 重篤な有害事象（旧型群:128 例中）

	発現 症例数	発現率	発現 総件数
多量出血	19	14.6%	19
溶血	20	15.4%	22
機器の血栓	12	9.2%	13
血栓塞栓症（非中枢神経系）	12	9.2%	16
脳卒中	29	22.3%	34
一過性脳虚血発作	6	4.6%	6
その他の神経機能障害	19	14.6%	22
感染症	77	59.2%	191
心血管系機能障害	10	7.7%	10
右心不全	5	3.8%	5
肝機能障害	29	22.3%	30
腎機能障害	37	28.5%	42
胃腸機能障害	13	10.0%	19
肺機能障害	57	43.8%	84
再手術	27	20.8%	40
その他の外科的処置を要するもの	30	23.1%	50
植込み機器の不具合	3	2.3%	3
体外機器の不具合	4	3.1%	4
その他の有害事象	103	79.2%	316
出血による再手術	23	17.7%	30
予測不能な有害事象	0	0.0%	0
凝固障害	8	6.2%	9
手技による不具合	3	2.3%	4
神経認知性障害	0	0.0%	0

表9 ILS機能の有無による重篤な有害事象（機器との関連あり）の発生状況

	ILS機能 未使用症例 (81例)			ILS機能 使用症例 (49例)			P値 Fisher's 直接比較法
	発現 症例数 (例)	発現率 (%)	発現 総件数 (件)	発現 症例数 (例)	発現率 (%)	発現 総件数 (件)	
多量出血	2	2.5%	2	0	0.0%	0	0.5267
出血による再手術	6	7.4%	6	2	4.1%	2	1.0000
再手術	10	12.3%	12	3	6.1%	4	0.3684
その他の外科的治療	0	0.0%	0	1	2.0%	1	0.3769
溶血	15	18.5%	17	3	6.1%	3	0.0656
血栓塞栓症 (非中枢神経系)	5	6.2%	7	3	6.1%	4	1.0000
機器の血栓	7	8.6%	8	5	10.2%	5	0.7635
脳卒中	10	12.3%	11	10	20.4%	10	0.2228
一過性脳虚血発作	2	2.5%	2	2	4.1%	2	0.6319
その他の神経機能障害	0	0.0%	0	4	8.2%	4	0.0187
心血管系機能障害	1	1.2%	1	1	2.0%	1	1.0000
右心不全	1	1.2%	1	0	0.0%	0	1.0000
肝機能障害	2	2.5%	2	3	6.1%	3	0.3647
胃腸機能障害	1	1.2%	1	0	0.0%	0	1.0000
腎機能障害	0	0.0%	0	4	8.2%	4	0.0187
肺機能障害	3	3.7%	3	0	0.0%	0	0.2900
植込み機器の不具合	1	1.2%	1	2	4.1%	2	0.5562
体外機器の不具合	1	1.2%	1	3	6.1%	3	0.1500
感染症	8	9.9%	9	2	4.1%	3	0.3180
その他の有害事象	11	13.6%	15	14	28.6%	29	0.0414
予測不能な有害事象	0	0.0%	0	0	0.0%	0	1.0000
凝固障害	0	0.0%	0	0	0.0%	0	1.0000
手技による不具合	0	0.0%	0	0	0.0%	0	1.0000
神経認知性障害	0	0.0%	0	0	0.0%	0	1.0000

表 10 ポンプの交換

番号	症例の有害事象	交換に至る経緯
1	体内ケーブルの短絡 (本品の交換)	ケーブルの耐久性又はケーブル固定に原因があったと考えられる。ケーブルの改良が加えられている。
2	溶血の悪化、ビリルリン、 LDH、BNP の増加 (本品の交換)	術後 121 日目にポンプ交換しており、327 日目に心臓移植となるまでポンプ交換となる事象は発現しなかった。ポンプの植込み手技や抗凝固療法に問題の可能性がある。
3	溶血の悪化 (本品の交換)	臨床事象判定委員会の判断は、アウトフロー人工血管が短く、溶血となった。術者のエラーとした。
4	機器の血栓によるポンプ交換 (他ポンプへの交換)	INR のコントロールは、1.0 から 4.0 で概ね 2.0 以下が多かった。INR レベルの管理に問題があったと考えられる。
5	機器の血栓によるポンプ交換 (他ポンプへの交換)	事象前の抗凝固療法の情報が CRF 上に記載なく原因は不明である。
6	機器の血栓によるポンプ交換 (他ポンプへの交換)	事象前の抗凝固療法の情報が CRF 上に記載なく原因は不明である。
7	体内ケーブルの短絡 (本品の交換)	ケーブルの耐久性またはケーブル固定に原因があったと考えられる。ケーブルの改良が加えられている。
8	大動脈内に血栓があったためポンプ交換 (他ポンプへの交換)	事象前の抗凝固療法の情報が CRF 上に記載なく原因は不明である。
9	機器の血栓によるポンプ交換 (本品の交換)	術後 4 日目に発現した。INR のコントロールは、術後から発現日まで 1.2 から 1.8 であった。INR レベルの管理に問題があったと考えられる。
10	体内ケーブルの短絡 (本品の交換)	術後 62 日目に発現した。ケーブルの耐久性またはケーブル固定に原因があったと考えられる。ケーブルの改良が加えられている。
11	体内ケーブルの短絡 (本品の修理)	術後 160 日目に発現した。ケーブルの耐久性またはケーブル固定に原因があったと考えられる。ケーブルの改良が加えられている。
12	体内ケーブルの体外部分の短絡 (本品の交換)	術後 176 日目に発現した。ケーブルの耐久性またはケーブル固定に原因があったと考えられる。ケーブルの改良が加えられている。
13	機器の血栓によるポンプ交換 (本品の交換)	術後 123 日目血栓のためポンプを摘出し、コンベアリングのポンプに交換した。

【国内治験（添付資料）】（20■■年■■月■■日（最初の被験者登録日）～20■■年■■月■■日（最終の被験者観察日））

本試験は、国内5施設で実施された非盲検非対照試験である。重症心不全で心臓移植適応となる患者の心臓移植までの生存率向上及び安全性について評価するために、旧型であるピンベアリングポンプを用いて行われた。（登録施設数3施設、症例数6例）。

有効性主要評価項目は、「治験機器植込み手術後180日の成功率、又は植込み手術後180日以内に心臓移植された症例においては心臓移植術後2ヶ月の生存率」であり、手術後82日目に死亡した1例を除き、5例が180日後に心臓移植に移行しないまま補助を継続しており、成功率は83.3%（5/6）であった。

副次評価項目は、①CMI-JHI-01 植込み手術後3ヶ月間の生存率又はCMI-JHI-01 植込み手術後3ヶ月以内に心臓移植された症例においては心臓移植後2ヶ月間の生存率、②被験者のQOL変化の評価、③CMI-JHI-01 植込み手術の前後における血行動態及び心エコー測定値の比較、④ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス分類が定める被験者の心不全状態の改善の評価であった。①は、手術後82日目に1例の死亡があり、心臓移植に到達した症例はなかったことから、83.3%（5/6例）であった。②は、ミネソタ式質問票（MLHFQ）を用いた評価が行われ、術前ベースラインと植込み手術後180日（術後6ヶ月）を比較したQOLの総合評価結果は、同意取得後の平均（平均±SD）72.9±10.8（5例）であり、植込み手術後180日の平均では32.4±19.8（5例）であり、変化量は-46.8±28.1（5例）であった。なお、試験実施中に質問票に質問事項の重複及び脱落があることが判明したが、脱落した質問事項は16番「心配事」であり、主たる評価に使用する身体的要因及び心理的要因の質問に分類されていないため、身体的要因及び心理的要因の各スコア合計点の平均点数にも影響はなく、各々比較することができることから、脱落した質問事項を除いて解析した結果は、QOL評価へ主要な影響を及ぼさないと説明した。③について、血圧の変化量はICU入室後から術後6日目では（平均±SD）76.8±4.3mmHg（6例）から71.8±6.4mmHg（4例）、変化量は2.3±11.7mmHg（4例）であった。また、左室駆出率は同意取得後（平均±SD）20.08±4.90%（6例）に対し、植込み手術後180日（術後6ヶ月）では24.10±2.46%（5例）であった。④は、手術後3ヶ月以上の生存例5例において、ベースラインである同意取得後の時点でClassIVが3例、ClassIIIが2例であったのに対し、植込み手術後3ヶ月時点では、ClassIが2例、ClassIIが3例と推移し、植込み手術後180日（術後6ヶ月）では、ClassIが4例、ClassIIが1例という結果であった。

安全性については、死亡例、有害事象、不具合について観察された。死亡例1例についての死亡に至るまでの経過は表11のとおりである。有害事象は6例で67件観察された（表12、13）。機器の不具合については、表14のとおりである。

表 11 死亡例の詳細

番号	経過
1	<p>20 年 月 日に治験機器（旧型）を植込み、<sup>*3</sup>日に退院した。<sup>*4</sup>日（退院後 1 週の評価のため受診）に溶血が疑われたため、翌<sup>*5</sup>日ポンプ回転数を低下させた。<sup>*6</sup>日精査、ポンプの回転数の調節及び薬剤治療の目的で再入院した。<sup>*7</sup>日夜間から、体温 39 度、WBC、CRP の上昇が見られた。造影 CT・エコー検査にてドライライン沿いの胸膜、筋膜、筋層、皮下に炎症所見があり、膿胸と診断した。このため開創し、生食で洗浄し皮下膿瘍ドレーンを留置した。<sup>*8</sup>日に膿胸所見増悪しショック状態となり、CCU で挿管、人工呼吸管理となった。<sup>*9</sup>日に開胸デブリードメントを行い、人工血管表面に膿の多量付着を認めたため、アウトフロー人工血管を覆っていたリング付き PTFE グラフト及びシートをできる限り除去した。下行大動脈近傍の癒着剥離時に肺表面出血があり縫合にて止血した。術後、左肺出血を認め、呼吸状態悪化のため、経皮的心肺補助装置（PCPS）にて呼吸補助開始。その後<sup>*10</sup>日脳死状態となり、翌<sup>*</sup>術後 82 日目<sup>*</sup>に死亡に至った。</p>

表 12 重症度別有害事象発現件数

器官別大分類(SOC) <sup>*1</sup>	基本語(PT) <sup>*2</sup>	発現件数	重症度		
			軽度	中等度	高度
血液およびリンパ系障害	貧血	4	3		1
	溶血	16	12	4	
	出血性素因	2	2		
心臓障害	不整脈	1		1	
	心房細動	3	2	1	
	心室性頻脈	1	1		
耳および迷路障害	回転性めまい	1		1	
胃腸障害	便秘	2	2		
	齲歯	1		1	
全身障害および投与局所様態	異常感	2	2		
	末梢性浮腫	2	1	1	
	適用部位びらん	4	4		
感染症および寄生虫症	带状疱疹	1		1	
	鼻咽頭炎	4		4	
	皮膚感染	1		1	
	尿路感染	1	1		
	適用部位感染	7	2	3	2
傷害、中毒および処置合併症	関節脱臼	1	1		
臨床検査	体重増加	1		1	
	白血球数増加	1		1	
神経系障害	脳出血	1		1	
	浮動性めまい	1		1	
	感覚障害	3	3		
精神障害	適応障害	1	1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺出血	1			1
皮膚および皮下組織障害	発疹	2	2		
血管障害	起立性低血圧	1		1	
	出血	1			1

<sup>\*1</sup> MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) による副作用の分類。System Organ Class。

<sup>\*2</sup> MedDRA による副作用の分類。Preferred Terms。

<sup>\*3</sup> 術後 58    <sup>\*4</sup> 術後 67    <sup>\*5</sup> 術後 68    <sup>\*6</sup> 術後 70  
<sup>\*7</sup> 術後 73    <sup>\*8</sup> 術後 75    <sup>\*9</sup> 術後 76    <sup>\*10</sup> 術後 81



表 13 因果関係別有害事象発現件数

器官別大分類(SOC)* <sup>1</sup>	基本語(PT)* <sup>2</sup>	発現件数	因果関係	
			無	否定できない
血液およびリンパ系障害	貧血	4	1	3
	溶血	16		16
	出血性素因	2	2	
心臓障害	不整脈	1		1
	心房細動	3	1	2
	心室性頻脈	1		1
耳および迷路障害	回転性めまい	1		1
胃腸障害	便秘	2	2	
	齲歯	1	1	
全身障害および投与局所様態	異常感	2		2
	末梢性浮腫	2	2	
	適用部位びらん	4	1	3
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	1	1	
	鼻咽頭炎	4	4	
	皮膚感染	1	1	
	尿路感染	1	1	
	適用部位感染	7		7
傷害、中毒および処置合併症	関節脱臼	1	1	
臨床検査	体重増加	1	1	
	白血球数増加	1		1
神経系障害	脳出血	1		1
	浮動性めまい	1	1	
	感覚障害	3	3	
精神障害	適応障害	1	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺出血	1		1
皮膚および皮下組織障害	発疹	2	2	
血管障害	起立性低血圧	1	1	
	出血	1	1	

表 14 機器の不具合

不具合	植込み手術 180日間の発現件数
携帯型バッテリー不良の疑い	1
携帯型バッテリー用充電器の故障	1
計	2件

【国内継続治験（参考資料）】

国内治験の被験者のうち、6ヶ月間の観察期間終了後も補助を継続していた被験者5例は継続治験に組み入れ、観察を継続した。この結果、5例全例が心臓移植を受けた(表15)。この間観察された有害事象を表16に、機器の不具合を表17にそれぞれ示す。携帯型バッテリーとコントローラーアラームの不具合等は原因が特定でき、改良措置を講じることにより、これらの不具合は発現しなくなっている。なお、体内ケーブルの体外部分に損傷を受けたケースでは、ポンプが停止状態に至る可能性が考えられたため、ポンプ交換手術が施行された。当該体内ケーブルは改良前のものであり、改良後の体内ケーブルでは断線は報告されていない。国内においても、本品補助後に心臓移植を行うことが可能であった。

表 15 国内継続治療における被験者の状況

番号	植込み日	心臓移植実施日	補助期間 (日)
1	20 年 月 日	20 年 月 日	596
2	20 年 月 日	20 年 月 日	1,193
3	20 年 月 日	20 年 月 日	988
4	20 年 月 日	20 年 月 日	1,089
5	20 年 月 日	20 年 月 日	983

表 16 国内継続治療で認められた重篤な有害事象の一覧

有害事象名	発現例数	発現件数	発現率 (件数/患者・年)
溶血	3	3	0.23
感染症	3	4	0.30
機器の血栓	1	1	0.08
脳卒中	4	8	0.60
右心不全	2	2	0.15
消化管の機能障害	1	1	0.08
その他の有害事象	2	6	0.45

表 17 国内継続治療で認められた装置不具合の要約

不具合名	件数	原因	対策
体内ケーブルの体外部分のケーブル損傷	1	体内ケーブルの断線が原因と考えられる。	体内ケーブル内部構造の変更を実施した新しいポンプ（体内ケーブル付）に交換した。
携帯型バッテリーの充電不良	19	バッテリーの残量表示ランプを表示させる電子回路の誤差。	同不具合発生時にはバッテリーを回収し、電子回路のリセットを行った。
コントローラーのアラーム異常	7	アラームスピーカーを（手などで）塞いだことによって圧力がかかり、警告音量が小さくなったと考えられる。	スピーカーを塞がないように注意喚起をした。また、電池交換を実施し、電池の電圧を上げることによって、音量低下を解消した。さらに、医療機関への情報提供と今後の発生傾向に注意する対策を取った。
充電器の不良	7	充電器の機械的不具合	充電器を交換した。
コントローラーの破損	2	落下等の体外的衝撃による。	コントローラーを交換した。
体外ケーブルの不具合	2	ドアに挟む等の体外的衝撃による。	体外ケーブルを交換した。予備の体外ケーブルの所持と6ヶ月に1回の交換を規定している。
コントローラーの連結クリップの部分破損	1	体外的衝撃による。	コントローラーの作動には問題ない不具合のため、交換の依頼があれば交換する。
携帯型バッテリーと電池ケーブルのコネクタ不良	1	コネクタの雌と雄の溝を合わせずに無理に押し込む、又は回して接続したと考える。	取扱説明書にコネクタの溝を合わせて接続すること、回して接続しないことと記載している。
携帯型バッテリーの残量表示ボタンが押しにくい	1	残量表示ボタンへの体外的衝撃によると考える。	機能に問題ないため、交換の依頼があれば交換する。

## ＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

### 【有効性】

(1) 米国ピボタル臨床試験成績の一部をもって本品の臨床評価を行うことの妥当性について

本品を評価するにあたり、当初申請を予定していたピンベアリングポンプ（旧型）の試験成績を主な評価資料とし、申請途中で改良されたコーンベアリングポンプ（本品）については、ピンベアリングポンプの成績と比較して少なくとも劣ることがないことを確認することができる程度の症例数の結果を評価する予定であった。しかしながら、ピンベアリングポンプ 100 例の臨床試験結果は予定されていなかった中途解析結果であり、被験者の同意取得に用いた説明文書の記載が不十分であったため、日本の GCP 調査が行えず、添付資料とできなかったことから、結果として少数例のコーンベアリングポンプの中途解析結果のみをもって承認審査を行うこととなった。当該臨床試験成績から本品の評価が可能とする理由について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本品は血栓性の有害事象を抑制することを目的にピンベアリングポンプからコーンベアリングポンプへの改良を行った。この改良によりポンプは約 4mm 長く、1mm 太くなったが、外観の形状に変更はなく、またポンプの作動原理にも変更はなかった。したがって、同一プロトコルにより本品の有用性に関する検証を継続した。

米国ピボタル臨床試験では、当初、臨床試験計画時に米国で承認されていた他の補助人工心臓の成績に関する文献を参考に、本品の目標成功率 65% 及び 95% 信頼区間下限値が 57% 以上であることを 150 症例において評価する予定であり、データ固定時において 152 例が解析対象となったが、うちコーンベアリングポンプ症例は 24 例であった。本品使用症例 24 例は臨床試験成績の一部ではあるものの「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」において示される、Pivotal Study での症例数（15 例前後）を満たしている。また、GCP 適合性調査に関し、日本の規制当局による原資料閲覧に関する再同意可能であった症例 17 例についても、本症例数をもって評価指標に示される評価可能な症例数を満たしている。このため、十分評価可能な症例数であると判断した。

総合機構は、ベアリングの変更は、「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】に記載した他の 3 点の改良も含めて、有効性及び安全性に影響を及ぼす変更であると考え。よって、本来であれば、再度試験を計画し、実施することが必要であったと考える。しかしながら、改良前には有害事象が多かったものが、治験機器の変更によってリスク低減が期待されたことが非臨床試験等から示されていることを踏まえると、被験者の健康被害を防ぐために治験機器を変更したことについては、否定するものではなく、治験を継続して実施したことにも合理性があると考え。

コーンベアリングポンプ症例のみを抜粋して解析することについては原則として受け入れられるものではなく、新たに試験を計画し、実施することが必要であったと考える。しかしながら、希少疾病用医療機器であることに鑑みて、有効性及び安全性を評価可能な症例数があれば受け入れることもやむを得ず、現時点において得られている参考資料などもあわせて総合的に評価することは致し方ないと、専門協議の議論も踏まえ、判断した。

(2) 本品の有効性について

本申請においては、コーンベアリングポンプの症例 24 例のみをサブグループ解析した結果が提出された。うち、再同意が得られている症例は 17 例である。これらの結果が本品の有効性の担保となると考える根拠について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

主要評価項目である成功率について、ピンベアリングポンプ症例 128 例とコーンベアリングポンプ症例 24 例を合算した全 152 例における成功率は 68.4% (104/152 例：104 例の内訳；生存 48 例、心臓移植 56 例)、成功率の 95%信頼区間下限値は 60.4%となり、あらかじめ設定されていた目標成功率 65%及び 95%信頼区間下限値が 57%以上という基準を達成した。コーンベアリングポンプに限っては、24 例中 22 例が成功し、成功率は 91.7%であった。

提出した臨床成績について、症例数は「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」に示される症例数は満たしているが、死亡例については再同意が取得不可能であったことから、GCP 調査症例のみでは有効性を過大評価する可能性がある。このため、GCP 調査の対象とならなかった症例についても解析を行う必要があると考え、24 例のうち GCP 調査の対象とならなかった 7 例がすべて不成功であったと仮定した場合について解析を行った。この結果、成功率は 70.8%であり、表 18 に示すように国内で使用可能な他の人工心臓の臨床試験成績と比較して統計学的に有意な差はなかった。

表 18 各機器の成功率

	総症例数	成功例数	成功率	95%信頼区間	コーンベアリング (最悪条件) との比較
コーンベアリング (最悪条件)	24	17	70.8%	-	-
コーンベアリング	24 (17)	22 (17)	91.7% (100.0%)	86.0%～97.3%	-
EVAHEART ピポタル試験	15	13	86.7%	77.9%～95.4%	$\chi^2=1.304$ p=0.253
DuraHeart	33	26	78.8%	71.7%～85.9%	$\chi^2=0.474$ p=0.490
HeartMateII	126	89	70.6%	66.6%～74.7%	$\chi^2=0.004$ p=0.984

総合機構は、24 例中 22 例が成功であり、表 18 のとおり再同意が取得できなかった症例がすべて不成功であったと仮定しても、国内で使用されている他の植込み型補助人工心臓の臨床試験成績に比べて明らかに劣るとまでは言えず、本品の植込み型補助人工心臓としての有効性の評価は受入れ可能であると判断した。

## 【安全性】

### (1) 本システムの安全性

総合機構は、当初申請時のピンベアリングポンプ（旧型）の試験成績について、特に溶血、機器の血栓、脳卒中、再手術及びポンプ交換の発生率の点で、既存の植込み型補助人工心臓と比べて安全性上の懸念があると考えた。その後、旧型から本品（コーンベアリングポンプ）に申請内容が変更されたことを踏まえ、①申請時から変更された部分が安全性に及ぼす影響、②安全性について国内で使用可能な他の植込み型補助人工心臓と比較し十分な安全性を有すること、について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

- ① 米国ピボタル臨床試験においてピンベアリングポンプ（旧型）症例とコーンベアリングポンプ（本品）症例のそれぞれの有害事象を表 19 に示す。ピンベアリングポンプでは溶血 15.4% (20/130)、機器の血栓 9.2% (12/130)、脳卒中 22.3% (29/130) 等が観察された。これに対してコーンベアリングポンプでは溶血 4.2% (1/24)、機器の血栓 4.2% (1/24)、脳卒中 16.7% (4/24) であった。コーンベアリングポンプ症例 (N=24 (再同意群 N=17)) の脳卒中と一過性虚血発作 (Transient Ischemic Attack。以下「TIA」という。) を合わせたときの発現率の 95%信頼区間は、12.5%~29.1% (4.0%~19.6%) であった。一方、溶血と機器の血栓の 95%信頼区間は、いずれも 0.1%~8.3% (0.2%~11.6%) であった。これらの有害事象については、統計学的な有意差はなかったものの、変更によって減少傾向があると考えられる。

また、ピンベアリングポンプでポンプ交換に至った症例が多いことについて、その原因は表 10 に示すようにポンプ内の血栓が 5 件、ケーブルの断線が 5 件、溶血が 2 件、大動脈の血栓が 1 件であった。症例数は少ないものの本品（ケーブルの構造変更後であるコーンベアリングポンプ）群ではポンプ交換は起きていない。

- ② コーンベアリングポンプの成績を既存の類似機器と比較すると、DuraHeart、EVAHEART 及び HeratMateII における脳卒中の発現頻度はそれぞれ 15.2% (5/33 例)、46.7% (7/15 例) 及び 8.7% (11/126 例) で、この時の 95%信頼区間はそれぞれ 8.9%~21.4%、34.9%~58.4% 及び 6.2%~11.2% であった。TIA の発現頻度は各々 15.2% (5/33 例)、13.3% (2/15 例) 及び 7.9% (10/126 例) で、この時の 95%信頼区間は各々 8.9%~21.4%、5.3%~21.3% 及び 5.5%~10.3% であった。脳卒中と TIA を合わせた発現頻度は各々 30.3% (10/33 例)、60.0% (9/15 例) 及び 16.7% (21/126 例) であった。この時の 95%信頼区間は各々 22.3%~38.3%、48.5%~71.5% 及び 13.3%~20.0% となり、EVAHEART が再同意

群 (N=17) の発現頻度 11.8% (2/17 例) よりも有意に高い脳卒中と TIA の発現頻度を示した ( $p=0.028$  ; フィッシャーの直接比較法)。一方、本品群 (N=24) の発現頻度 20.8% (5/24 例) より有意に低い発現率を示す既存の類似製品はなかった。溶血に関しては DuraHeart 及び EVAHEART では認められなかったが、HeartMateII で 3 例 (2.4%、95%信頼区間 : 1.0%~3.7%) が報告された。

以上の検討から、本品は植込み型補助人工心臓として受入れ可能な安全性を有すると考  
える。

表 19 重篤な有害事象に関する旧型群と本品群の比較

	旧型群 (ピンベアリングポンプ) (N=130 <sup>*</sup> )			本品群 (コーンベアリング・ポンプ) (N=24(N=17) <sup>*</sup> )			P 値 Fisher's 直接比較法
	発現 症例数	発現率	発現 総件数	発現 症例数	発現率	発現 総件数	
多量出血	19	14.6%	19	2(2)	8.3%(11.8%)	3(3)	0.5324
溶血	20	15.4%	22	1(1)	4.2%(5.9%)	1(1)	0.2007
機器の血栓	12	9.2%	13	1(1)	4.2%(5.9%)	1(1)	0.6932
血栓塞栓症 (非中枢神経系)	12	9.2%	16	0(0)	0.0%(0.0%)	0(0)	0.2151
脳卒中	29	22.3%	34	4(1)	16.7%(5.9%)	5(1)	0.7867
一過性脳虚血発作	6	4.6%	6	2(2)	8.3%(11.8%)	3(3)	0.6113
その他神経機能障 害	19	14.6%	22	2(1)	8.3%(5.9%)	2(1)	0.5324
感染症	77	59.2%	191	12(8)	50.0%(47.1%)	16(11)	0.5007
心血管系機能障害	10	7.7%	10	1(0)	4.2%(0.0%)	1(0)	1.0000
右心不全	5	3.8%	5	1(0)	4.2%(0.0%)	1(0)	1.0000
肝機能障害	29	22.3%	30	3(2)	12.5%(11.8%)	3(2)	0.4123
腎機能障害	37	28.5%	42	1(1)	4.2%(5.9%)	1(1)	0.0093
胃腸機能障害	13	10.0%	19	1(0)	4.2%(0.0%)	1(0)	0.6979
肺機能障害	57	43.8%	84	4(2)	16.7%(11.8%)	8(4)	0.0127
再手術	27	20.8%	40	1(1)	4.2%(5.9%)	2(2)	0.0798
その他の外科的処 置を要するもの	30	23.1%	50	3(3)	12.5%(17.6)	3(3)	0.2929
植込み機器の不具 合	4	3.1%	4	0(0)	0.0%(0.0%)	0	0.0005
体外機器の不具合	3	2.3%	3	4(3)	16.7%(17.6)	4(3)	0.0118
その他の有害事象	103	79.2%	314	15(12)	62.5%(70.6%)	42(38)	0.1121
出血による再手術	23	17.7%	30	5(3)	20.8%(17.6%)	9(7)	0.7738
予測不能な有害事 象	0	0.0%	0	0(0)	0.0%(0.0%)	0(0)	1.0000
凝固障害	8	6.2%	9	0(0)	0.0%(0.0%)	0(0)	0.3589
手技による不具合	3	2.3%	4	1(1)	4.2%(5.9%)	1(1)	0.4959
神経認知性障害	0	0.0%	0	2(0)	8.3%(0.0%)	3(0)	0.0234
空気塞栓	0	0.0%	0	0(0)	0.0%(0.0%)	0(0)	1.0000

\* 米国ピポタル臨床試験に参加した 152 例中 24 例がコーンベアリングポンプを使用し、このうち 2 例はピンベアリングポンプからコーンベアリングポンプへの交換症例である。

総合機構は、以下のとおり考える。

- ① ピンベアリングポンプからコーンベアリングポンプに変更した目的である血栓性の有害事象の抑制については、旧型群と本品群の重篤な有害事象の発現率を比較したが統計学的に有意な差はなかった。しかしながら、ポンプ交換が本品群においては1件もなかったことも考慮すると、症例数が少なくかつ点推定値による比較ではあるが、本品群において血栓性の有害事象の発現率が低い傾向があるとする申請者の推定を否定するものではない。ただし、同一の臨床試験の中で旧型群と本品群の植込み時期が異なることから、臨床現場で本システムの使用経験が蓄積されたことによる影響等、別の要因があった可能性も否定できない。
- ② 申請者の考察はすべ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が、消化管出血を除き、既存品と比較して明らかに上回る事象は見られなかった（消化管出血については、別途検討し、(5)に記載した。）。このため、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する植込み型補助人工心臓として、既存品と比べ明らかに安全性が劣るとは言えないと判断した。ただし、症例数が少ないことから十分に評価可能であったとは言えない。

以上を踏まえて、症例数が少ないことから本品の安全性について十分に評価可能であったとは言えないが、現時点で得られた試験成績からは、植込み型補助人工心臓として許容できないほどのリスクはないと考える。ただし、市販後に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と考えます。

## (2) 術式の違いによる影響

本品は、他の植込み型補助人工心臓で行われる胸骨正中切開法の他に、左開胸法で植え込むことが可能であることから、申請者に術式の違いによる有効性及び安全性への影響を尋ねた。

申請者は、以下のとおり回答した。

有効性については、表 20 に示すとおり、ピンベアリングポンプの症例も含めて検討した結果、胸骨正中切開法と左開胸法とを比較したときに手術後 180 日間の成功率に大きな差はない。安全性については、胸骨正中切開法群に比べ、左開胸法群において重篤な有害事象の発現率が 2 倍以上多い事象は 16 事象あった。このうち機器関連あり（因果関係不特定を含む。）の重篤な有害事象の発現率差（左開胸法群の発現率-胸骨正中切開法群の発現率）は、溶血（7.1%）、機器の血栓（7.1%）、脳卒中（11.4%）、一過性脳虚血発作（7.1%）、心血管系機能障害（7.1%）、右心不全（7.1%）、肝機能障害（14.3%）、腎機能障害（7.1%）、体外機器の不具合（11.4%）、出血による再手術（7.1%）、手技による不具合（10.0%）であったが、この発現率差は、胸骨正中切開法に比べ左開胸法を用いた患者数が多いなど各被験者群の症例数の違いが影響していると考えられる。また他の重篤な有害事象の発現率差



においても、各被験者群の症例数の違いや、一方の被験者群の発現率が 0%であることによる率差への影響があったが、開胸の術式の違いによる重篤な有害事象の発現率に大きな差はなかった（表 21）。

総合機構は、症例数が少ないことから、術式の違いによる本品の使用成績への影響は十分に確認できていないと考えるものの、それぞれの術式について明らかに有害事象の発現率が高い術式はなく、許容できないほどのリスクは検知されていないと考える。

表 20 開胸の術式及び人工血管の吻合部による植込み手術後 180 日の成功率

被験者群 術式・吻合部位	ピポタル臨床試験/ピンベアリング		ピポタル臨床試験/コーンベアリング	
	被験者数及び その割合 (相対度数)	心臓移植到達、 180 日生存 (割合)	被験者数及び その割合 (相対度数) 上段:N=24 下段 N=17	心臓移植到達、 180 日生存 (割合) 上段:N=24 下段 N=17
胸骨正中切開 上行大動脈	41 例 (33.6%)	63.4% (26/41 例)	10 例 (41.7%)	100.0% (10/10 例)
			8 例 (47.1%)	100.0% (8/8 例)
左開胸 下行大動脈	65 例 (53.3%)	66.2% (43/65 例)	14 例 (58.3%)	85.7% (12/14 例)
			9 例 (52.9%)	100.0% (9/9 例)
その他*	16 例 (13.1%)	62.5% (10/16 例)	0 例 (0.0%)	0.0% (0/0 例)
			0 例 (0.0%)	0.0% (0/0 例)
全体	122 例 (100%)	64.8% (79/122 例)	24 例 (100.0%)	91.7% (22/24 例)
			17 例 (100.0%)	100.0% (17/17 例)
被験者群差	—	—	—	14.3% (p=0.62)
			17 例 (100.0%)	0.0% (p=1.00)

\*臨床試験の早期においては、様々な植込み方法（肋骨下からのアプローチ等）が行われていた。

表 21 術式の違いによる有害事象の発生状況（本品群。括弧内は再同意群。）

有害事象名	発現 総症例数	左開胸：n=14 (n=9)		胸骨正中切開：n=10 (n=8)	
		発現例数	発現率	発現例数	発現率
多量出血	2 <sup>*</sup> (2) <sup>*</sup>	1 <sup>*</sup> (1) <sup>*</sup>	7.1% (11.1%)	1 (1)	10.0% (12.5%)
溶血	1 <sup>*</sup> (1) <sup>*</sup>	1 <sup>*</sup> (1) <sup>*</sup>	7.1% (11.1%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
機器の血栓	1 <sup>*</sup> (1) <sup>*</sup>	1 <sup>*</sup> (1) <sup>*</sup>	7.1% (11.1%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
血栓塞栓症(非中枢 神経系)	0 (0)	0 (0)	0.0% (0.0%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
脳卒中	4 (1)	3 (1)	21.4% (11.1%)	1 (0)	10.0% (0.0%)
一過性脳虚血発作	2 (2)	2 (2)	14.3% (22.2%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
その他神経機能障 害	2 (1)	1 (0)	7.1% (0.0%)	0 (1)	0.0% (12.5%)
感染症	12 <sup>*</sup> (8) <sup>*</sup>	8 <sup>*</sup> (5) <sup>*</sup>	57.1% (55.6%)	4 (3)	40.0% (37.5%)
心血管系機能障害	1	1	7.1%	0	0.0%

有害事象名	発現 総症例数	左開胸：n=14 (n=9)		胸骨正中切開：n=10 (n=8)	
		発現例数	発現率	発現例数	発現率
	(0)	(0)	(0.0%)	(0)	(0.0%)
右心不全	1 (0)	1 (0)	7.1% (0.0%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
肝機能障害	3* (2) *	3* (2) *	21.4% (22.2%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
腎機能障害	1* (1) *	1* (1) *	7.1% (11.1%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
胃腸機能障害	1 (0)	1 (0)	7.1% (0.0%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
肺機能障害	4 (2)	3 (1)	21.4% (11.1%)	1 (1)	10.0% (12.5%)
再手術	1 (1)	0 (0)	0.0% (0.0%)	1 (1)	10.0% (12.5%)
その他の外科的処 置を要するもの	3 (3)	1 (1)	7.1% (11.1%)	2 (2)	20.0% (25.0%)
植込み機器の不具 合	0 (0)	0 (0)	0.0% (0.0%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
体外機器の不具合	4* (3) *	3* (2) *	21.4% (22.2%)	1 (1)	10.0% (12.5%)
その他の有害事象	15* (12) *	8* (6) *	57.1% (66.7%)	7 (6)	70.0% (75.0%)
出血による再手術	5 (3)	4 (2)	28.6% (22.2%)	1 (1)	10.0% (12.5%)
予測不能な有害事 象	0 (0)	0 (0)	0.0% (0.0%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
凝固障害	0 (0)	0 (0)	0.0% (0.0%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
手技による不具合	1 (1)	0 (0)	0.0% (0.0%)	1 (1)	10.0% (12.5%)
神経認知性障害	2 (0)	2 (0)	14.3% (0.0%)	0 (0)	0.0% (0.0%)
空気塞栓	0 (0)	0 (0)	0.0% (0.0%)	0 (0)	0.0% (0.0%)

\*ピンベアリング・ポンプによる補助期間中に発現した事象を含む。

### (3) 保護用の人工血管の使用

審査の過程で、米国ピボタル臨床試験及び国内治験において、本品のアウトフロー人工血管の補強のため、アウトフロー人工血管の外側に他の人工血管を装着して使用していた症例があることが判明した。

総合機構は、申請者に経緯及び実際の使用状況について尋ねた。

申請者は、以下のとおり回答した。

他の人工血管を使用することは臨床試験の計画にはなく、本品の人工血管が柔軟で変形しやすいものであることから、キンク防止のため臨床現場の判断で使用されることになったと考えられる。米国パイロット臨床試験及び米国ピボタル臨床試験において合計6例にアウトフロー人工血管のキンクが確認されておりその症例での他の人工血管の使用状況を表22に示す。

表22 アウトフロー人工血管のキンク症例に関する他の人工血管の使用状況

番号	他の人工血管の使用の状況	BSA	植込み手技
米国パイロット臨床試験			
1	他の人工血管は使用していない。	2.1m <sup>2</sup>	胸骨正中切開
米国ピボタル臨床試験			
2	他の人工血管は使用していなかった。人工血管のキンクを修復するために再手術を施行してリング付き人工血管を併用した。	2.1m <sup>2</sup>	左開胸
3	同上	2.0m <sup>2</sup>	左開胸
4	同上	1.6m <sup>2</sup>	胸骨正中切開
5	他の人工血管は使用していない。	2.3m <sup>2</sup>	胸骨正中切開
6	ポンプの植込み手術の時にリング付き人工血管を併用した。	2.3m <sup>2</sup>	胸骨正中切開

米国パイロット臨床試験及び米国ピボタル臨床試験では、症例報告書等によっては保護用の人工血管の使用の有無が確認できないため、製造業者及び治験実施依頼者であるJarvik Heart社が使用状況について医療機関に聞き取り調査を行った。調査の結果、不明であった施設が多かったものの、治験実施施設21施設中使用有無の確認ができた10施設については9施設で保護用人工血管が使用されていた。

また、国内治験では6症例全例において、治験機器の植込み時に本邦承認済の人工血管である[ ]<sup>\*2</sup>がアウトフロー人工血管のキンクを防止することを目的に使用されたことを確認した。

総合機構は、本人工血管は当該使用方法が想定されていないため本品と併用した際の有効性と安全性は不明確であるものの、併用はキンクという補助人工心臓にとっては致命的な有害事象を低減するために行われたものであり、リスク低減措置として臨床現場の判断で行われたことはやむを得ないとする。本品の臨床試験成績が本人工血管を使用している成績であることを踏まえ、海外においては使用した症例でも1例キンクが生じているものの、キンクのリスク低減措置として認め得るものであると考えられることから、申請者が

\*2 一般的名称：中心循環系人工血管（承認情報公開時に置換えした）

併用品として保護用の人工血管を供給し、使用を推奨することを指示した。また、市販後にも継続して国内外の最新の情報を収集し、保護用の人工血管の有無による安全性への影響を考察し、さらなるリスク低減措置を検討することが必要であると考え。

申請者は了承し、本品の構成品に保護用の人工血管を含めることとした。

#### (4) 電源途絶のリスク

本品は、1つのバッテリーにより電源供給を受けて駆動する。Y型のケーブルを使用することにより、電源を途絶させずにバッテリーを交換することが可能であるが、誤操作等によりバッテリーが外れてしまうとポンプの回転が停止する。

総合機構は、本リスクは患者又は介護者の操作によって生じる可能性があり、在宅使用时も含めたリスク低減措置が必要であると考え、本品における電源途絶のリスクについて、申請者の考えを尋ねた。

申請者は、以下のとおり回答した。

電源供給の途絶によるポンプ停止は生命維持に直結する重大なリスクを伴うことから、本品では在宅療養における当該リスクの低減処置として、退院前に以下の「ポンプ停止テスト」の実施を課している。以下に示すポンプ停止テストにより電源交換中の電源途絶（3分間）への忍容を確認し、適格と判断されれば在宅療法に向けたトレーニングが開始される。

#### (ポンプ停止テスト)

- 1) 医師は、患者のポンプを3分間に渡り停止状態にし、血行動態に問題となる異常を認めないことを確認する。
- 2) 3分間のポンプ停止状態の間に血圧測定と心エコー検査を実施する。心エコー検査により大動脈弁の開閉を確認する。

なお、本品は専用Yケーブル（図6矢印）を使うことによって、ポンプへの電力供給を継続しながらバッテリー交換を行うことが可能となっている。Yケーブルはコントローラーに標準的に接続されている。バッテリー交換時、消耗バッテリーをYケーブル（図6矢印A）に接続した状態で満充電バッテリーを他方のYケーブル（図6矢印B）に接続する。この際、消耗バッテリーと満充電バッテリーが同時に接続された状態になるが、電力供給は満充電バッテリーから供給されるよう設計されている。さらに、満充電バッテリーを接続する前に消耗バッテリーが取外された場合又はケーブルが外された場合、コントローラーが電源途絶を感知し警報（連続音）を発し、患者に電力供給再開を促す危機回避機構が備えられている。

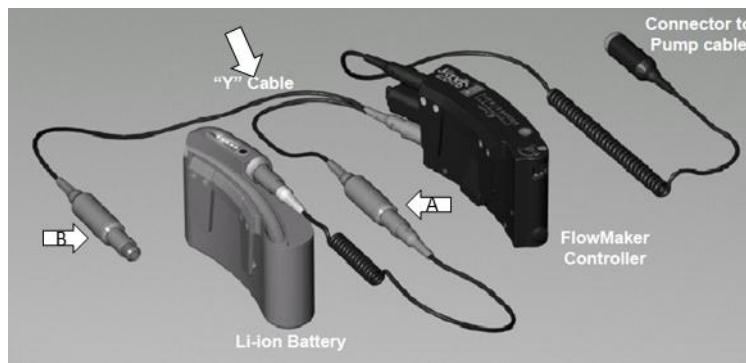


図 6 本品の構成部品

実際に電源途絶が発生した事例は米国パイロット臨床試験（N=63）において 3 件、米国ピポタル臨床試験（N=152）において 2 件の計 5 件であった（表 23）。国内治験においては、電源途絶の不具合は発生しなかった。電源途絶の原因は、①体内ケーブルと体外ケーブルの接続離断（4 件）、②バッテリー未交換（1 件）であった。

①体内ケーブルと体外ケーブルの接続離断については、患者及び介護者の誤使用が原因であったことから、機器取扱いと接続離断時の対処法に関する教育を強化した。患者又は介護者の人為的誤りにより発生し得るため、不具合発生は完全に消失するには至っていないものの、発生頻度は米国パイロット臨床試験の 4.8%（63 例中 3 件）から米国ピポタル臨床試験の 0.7%（152 例中 1 件）に低減された。

②バッテリー未交換 1 件は、術後 1 日目に発生しており機器取扱いの不慣れが原因と考えられ、医療従事者に再度、機器取扱い教育を行った。当該不具合は本件以降に認められておらず、リスク低減が図られたと考える。

表 23 米国臨床試験における電源途絶の内容（N=215）

不具合	件数	発生率
① 体内ケーブルと体外ケーブルの接続離断	4	1.9%
② バッテリー交換の未実施	1	0.9%
合計	5	2.3%

総合機構は、以下のように考える。

本品は電源を外すとただちに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重大なハザードであり、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られる。しかしながら、同様に交換式のバッテリーのみで電源を供給している既承認品 DuraHeart 及び HeartMateII においても、電源が途絶する事象が確認されているように、トレーニングを徹底したとしても、誤って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。また、ポンプ停止テストを行っても、退院前の状態の確認のみであり、その後の状態の変化を考慮すると実際にポンプが停止した際に意識消失せずバッテリー交換が行えることを保証するものではないと考える。

一方、本品は既承認品と違い、小型であること、左開胸法で植え込むことが可能であることから、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、本品を医療現場に提供することは臨床的意義があると考え、現行仕様（1つのバッテリーによる電源供給を行う仕様）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、電源の途絶は、死亡する可能性のある非常に重大な事態であり、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リスク低減措置を行うように、指示事項1として申請者に指示することにした。

#### (5) 消化管出血について

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>9 10</sup>ことから、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内治験、米国パイロット試験及び米国ピボタル臨床試験より消化管出血の発現状況を調査したところ、国内試験では発生なし、米国パイロット臨床試験では8件、ピボタル臨床試験では39件であった（表24）。

表 24 米国パイロット臨床試験と米国ピボタル臨床試験の消化管出血の発現状況

	例数（件数）	発現率	機器との因果関係（件数）	
			あり	なし
米国パイロット臨床試験（N=63）				
非重篤	3（4）	4.8%	0	4
重篤	4（4）	6.3%	0	4
米国ピボタル臨床試験（N=152）				
非重篤	5（5）	3.3%	0	5
重篤	29（34）	19.1%	1	33
全体（N=215）	41（47）	19.1%	1	46

米国ピボタル臨床試験における重篤な消化管出血の発現率は19.1%（29/152例）であったが、1例1件を除いて機器との因果関係は否定された。しかしながら軸流型補助人工心臓では消化管出血の発現が非軸流型に比し多いという報告があり<sup>11</sup>、その要因として von Willebrand 因子の減少、連続流による脈圧低下のための動静脈奇形（AVM：Arteriovenous malformation）の発生などが挙げられている。von Willebrand 因子は血小板の血管内皮損傷

部への吸着/凝集の契機となる重要な因子であるが、これがポンプ内で高速回転するローターによって生ずる *sheer stress* のために破壊され、血小板凝集が抑制されると考えられている<sup>12</sup>。下血等の消化管出血が見られる場合には、AVM からの出血も考慮し適切な検査及び治療を行う必要があり、添付文書にて当該リスクの明記と適切な検査及び治療の実施について注意喚起を行うこととする。

総合機構は、以下のように考える。

本品使用時の消化管出血は、前臨床試験（ウシ 6 頭中 3 頭で血便が観察されたこと。）及び臨床試験において観察されているが関連性を否定されていること、また、現時点では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、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十分な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、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。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行うことも重要であると考え。以上のことを踏まえ、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 AVM の関与を指摘する文献もある<sup>13 14</sup>が、現時点では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、本品についても、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及び治療を行うよう、情報提供を行うことを指示した。

## 【国内に導入する際の問題点について】

### (1) 心臓移植待機期間の違い

申請者は、国内外の心臓移植待機期間の違いがあることを踏まえ、本邦の心臓移植待機期間の補助が継続可能であることを以下のとおり説明した。

旧型（ピンベアリングポンプ）を使用した国内継続治験の 5 例における心臓移植までの機械的補助期間は平均 970 日で、その後、5 例すべてに心臓移植が施行可能であった。また、米国パイロット臨床試験（N=63）における心臓移植 36 例の待機期間は平均 126 日であった。米国ピボタル臨床試験（N=152）における心臓移植 82 例の待機期間は平均 155 日であった。また、本品（コーンベアリングポンプ）に限っては、海外における市販後の 1 年以上の長期使用例は 73 例であり、1 年以上 2 年未満 41 例、2 年以上 3 年未満 25 例、3 年以上 4 年未満 7 例である（2013 年 10 月現在）。一方、本邦での心臓移植例における機械的補助期間は平均 874 日と報告されている<sup>15</sup>（表 25）。

以上の補助期間を比較すると、国内継続治験の補助期間と本邦心臓移植例における機械的補助期間は同様であるが、一方で各米国臨床試験では心臓移植までの期間が本邦より短かったものの、これは臓器移植実態の国内外の相違が反映された可能性が高い。したがっ

て医療環境の影響を無視できる国内継続治験の結果をもって、本品により本邦の心臓移植待機期間の補助は継続可能であると考える。

表25 本品による平均補助期間および本邦における機械的補助期間の比較

		平均
本品	国内継続治験 (5例)	970日
	米国パイロット臨床試験 (36例)	126日
	米国ピポタル臨床試験 (82例)	155日
本邦心臓移植例における機械的補助期間		874日

注) 国内継続試験、米国パイロット臨床試験及び米国ピポタル臨床試験における例数は心臓移植例の数

総合機構は、本邦での心臓移植待機期間が2年以上であると言われているが、本システムとしては旧型(ピンベアリングポンプ)を使用して本邦で5例心臓移植に到達したこと、本品(コーンベアリングポンプ)については海外で2年以上の長期間の補助を行った実績が32例あることから、心臓移植待機期間が長い国内においても補助継続することが期待できると考える。しかしながら、国内では本品(コーンベアリングポンプ)は使用されていないこと、長期間の補助が行えることについて十分な症例数で検討されていないことから、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と考える。

## (2) 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、申請者に説明を求め、申請者は以下のとおり回答した。

国内治験(N=6)において体表面積(Body Surface Area。以下「BSA」という。)が $1.5\text{m}^2$ 未満の症例は2例あり、いずれも転帰は心臓移植であった(表26)。2例の本品による補助期間はそれぞれ983日及び1,089日であり、その後、心臓移植が施行された。安全性に関しては、1例において重篤な有害事象として体内ケーブルの皮膚貫通部感染(本品との因果関係は否定できない。)が認められた。国内治験では、BSAが $1.5\text{m}^2$ 以上の患者群においても皮膚貫通部感染(非重篤)を1例に認めている。また、国内継続治験では本品との関連性が否定できない皮膚貫通部感染(重篤)を、BSAが $1.5\text{m}^2$ 以上の患者群で2例に認められたのに対して、BSAが $1.5\text{m}^2$ 未満の患者群では認められていない。これらのことから、皮膚貫通部感染に対する体格の関連性は低いといえる。

表26 国内治験における体表面積が $1.5\text{m}^2$ 未満の症例

転帰	症例数
心臓移植	2

また、2005年4月のCEマーク取得以降から20██年██月末までの欧州における本品臨



床使用例 255 例の成績についての調査を行っている。対象症例 255 例のうちコーンベアリングポンプ適用例は 41 例であり、41 例中 3 例が  $1.5\text{m}^2$  未満の BSA であった。3 例はいずれも本品による補助中（生存）で、それぞれの補助期間はそれぞれ 58、134 及び 398 日（表 27）、平均補助期間は  $196.7\pm 178.5$  日であった（表 28）。本使用成績における 41 例全体の平均補助期間は  $166.0\pm 117.9$  日、BSA が  $1.5\text{m}^2$  以上の 38 例では  $163.5\pm 115.0$  日、BSA が  $1.5\text{m}^2$  以上の生存 33 例では  $178.8\pm 115.5$  日であり、補助期間に BSA による違いはないと考えられた。また、評価例数が限られているものの生存率に関しても体格の影響は示唆されなかった。

表27 欧州市販後調査における体表面積 $1.5\text{m}^2$ 未満症例の一覧（コーンベアリングポンプ適用例）

症例番号	BSA ( $\text{m}^2$ )	補助期間 (日)	転帰
	1.41	134	ポンプ補助下 (生存)
	1.39	398	ポンプ補助下 (生存)
	1.48	58	ポンプ補助下 (生存)

表28 欧州市販後調査における本品補助期間（コーンベアリングポンプ適用例）

	症例数	補助期間 (日)	生存率
全体	41	$166.0\pm 117.9$	87.8% (36/41)
$\text{BSA} < 1.5\text{m}^2$	3	$196.7\pm 178.5$	100% (3/3)
$\text{BSA} \geq 1.5\text{m}^2$	38	$163.5\pm 115.0$	86.8% (35/38)
$\text{BSA} \geq 1.5\text{m}^2 \cdot$ 生存例	33	$178.8\pm 115.5$	—

以上より、体格 ( $\text{BSA} < 1.5\text{m}^2$ ) が本品の有効性及び安全性に影響する可能性は少なく、本品は小柄な患者 ( $1.5\text{m}^2$  未満) に対しても適応可能と考えられた。

総合機構は、BSA が  $1.5\text{m}^2$  未満の患者に対する使用実績を踏まえると、実績は限られたものであるが、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、植込み部位の空間の広さ、心臓の大きさ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 等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。

### 【市販後の安全対策】

総合機構は、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よう求め、申請者は以下のとおり回答した。

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としては、本品のトレーニングプログラムが該当する。本トレーニングの目的は、患者の安全な在宅治療/療養生活の確保であり、医療機関の医療従事者が患者及びその介護者に対しトレーニングを実施する。

本トレーニングプログラムの手順は図7のとおりである。本トレーニングは、国内治験においても実施されたものである。

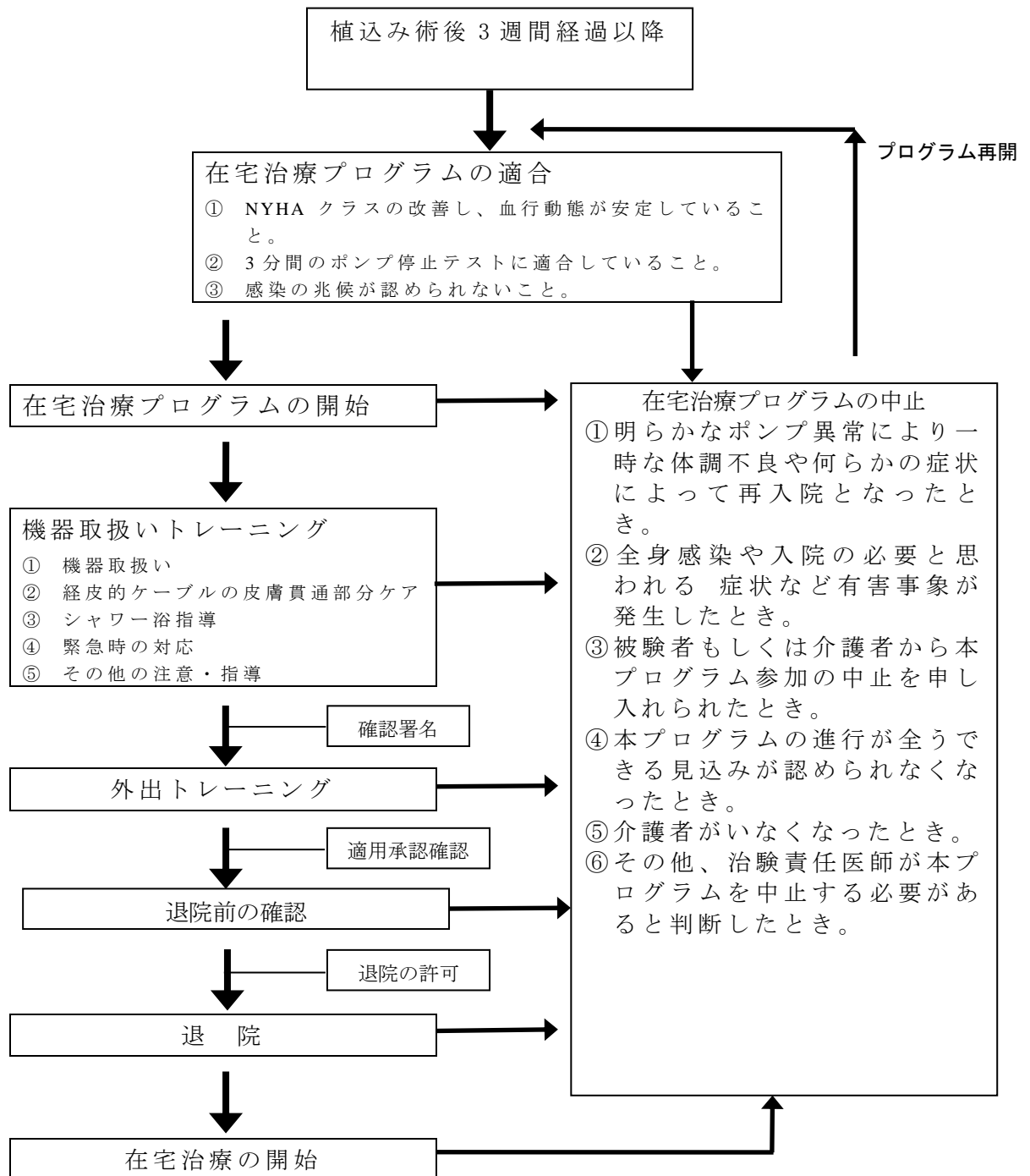


図7 在宅トレーニングフロー

総合機構は、以下のように考える。

本品は、生命維持に直結する医療機器であり、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バッテリーを外す事象やバッテリー切れによる電源喪失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える。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並びに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える。

以上、米国ピボタル臨床試験、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既承認の植込み型補助人工心臓に比べて劣るものではなく、許容できるものであると考ええる。本品の使用に当たり安全対策上重要な点として、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、コーンペアリングポンプが使用されなかったこと、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、保護用の人工血管を使用することについて有効性及び安全性が十分に検証されていないことから、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】**

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、チ-1-3において、症例報告書から得られた結果が、治験総括報告書及び症例一覧表に適切に反映されていなかった。以上の改善すべき事項は認められたものの、その後再集計され提出された修正後資料も含め、提出された承認申請資料に基づいて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。

### 【GCP 実地調査】

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（チ-1-1 及びチ-1-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（NIH Stroke Scale、Neurocognitive studies 及び Quality of Life Questionnaire の未実施）が認められた。以上の改善すべき事項が認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、総合機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 【その他】

本品目の審査中に、米国ピボタル臨床試験において、被験者の同意取得に用いた説明文書の記載が不十分であることが明らかとなり、申請者は、追加説明文書により再同意を取得できた症例のみを解析対象として承認申請書添付資料を再構成した。このことにより、改訂後の資料の提出、適合性書面調査及び GCP 実地調査の開始までに 1 年余の期間を費やすこととなった。また、適合性書面調査の開始後、症例報告書から得られた結果が適切に承認申請資料に反映されていないことが明らかになり、度重なる修正及び再集計に半年弱の期間をさらに費やすこととなった。

総合機構は再構成された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断したが、同様の事象が再発しないように体制を整備する必要があると考え、申請者に再発防止の対策を行うよう指示した。

申請者は、今後体制を整備すると回答し、総合機構はこれを了承した。

## 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. 本品の有効性、2. 本品の安全性、3. 市販後の安全対策、4. 本品の長期使用時の有効性及び安全性であった。

1. 米国ピボタル臨床試験において、本品が使用され、かつ、本邦の GCP 調査対応についての再同意が取得された 17 例の 180 日間の又は移植に到達するまでの補助循環の成功率は 100%（17/17 例）であった。ただし、これらの症例は再同意が取得された症例に限られていることに留意が必要である。本品が使用された 24 例の植込み手術後 180 日間の又は移植に到達するまでの補助循環の成功率は 91.7%（22/24 例）であった。国内治験（6 例）については、植込み手術後 180 日の成功率は 83.3%（5/6 例）であった。有効性について、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、本品の植込み型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られる。

2. 症例数は限られているものの、安全性について、死亡原因は、他の植込み型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。有害事象についても、他の植込み型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。本品は、腹部にポンプを留置するスペースが不要であること、重量及び容積が小さいこと、左開胸法で植込むことが可能であることなどの特徴があり、本品を臨床現場に提供することは意義があるものと考ええる。

3. 既に国内で承認された植込み型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。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として課すことが妥当と判断した。

また、本品はバッテリーが外れることによるポンプ停止により患者死亡のリスクがあると考ええる。このため、患者に対してバッテリーが外れること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1）。申請者は指示事項1を了承した。

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。

4. 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。海外においては本品の2年以上の長期の補助実績があるが長期の有効性及び安全性については十分な検討がされていないこと、国内においては本品の使用成績は得られていないことから、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。

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、EVAHEART 及び HeartMateII 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える。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、EVAHEART 及び HeartMateII 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られる。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。なお、本品は特定医療機器に該当し、トラッキングの対象である。

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、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> 厚生労働省 平成 24 年人口動態統計
- <sup>2</sup> 米国商務省 Stastical abstract of United States
- <sup>3</sup> Frazier OH, Rose EA, OzMC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist System in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 Dec;122 (6) : 1186-95
- <sup>4</sup> El-Banatosy A, Korfer R, Arusoglu L, Kizner L, Morshuis M, Milting H, et al. Device and patient management in a bridge-to-transplant setting. *Ann Thorac Surg* 2001 Mar; 71 (3 Suppl) : S98-102.
- <sup>5</sup> El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, Tenderich G, Minami K, Inoue K, et al. Novacor left ventricular assist system versus Heartmate vented electric left ventricular assist system as a long-term mechanical circulatory support device in bridging patients: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 Mar; 119 (3) :581-7
- <sup>6</sup> DiBella I, Pagani F, Banfi C, Ardemagni E, Capo A, Klersy C, et al. Results with the Novacor assist system and evaluation of long-term assistance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 Jul; 18 (1) : 112-6.
- <sup>7</sup> Minami K, El-Banayosy A, Sezai A, Arusoglu L, Sarnowsky P, Fey O, et al. Morbidity and outcome after mechanical ventricular support using Thratec, Novacor, and HeartMate for bridging to heart transplantation. *Artif Organs* 2000 Jun; 24 (6) : 421-6
- <sup>8</sup> Farrar DJ, Hill JD, Pennington DG, McBride LR, Holman WL, Kormos RL, et al. Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and biventricular support with the Thoratec ventricular assist device as a bride ro cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 Jan; 113 (1) :202-9.
- <sup>9</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>10</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>11</sup> 戸田宏一. 植込み型心臓の現状 HeartMate II . *心臓*, 2011; 43: 865-870
- <sup>12</sup> Crow S et al., Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg*, 2010; 90: 1263-1269
- <sup>13</sup> Letsou GV, Shah N, Gregoric ID, Myers TJ, Delgado R, Frazier OH. Gastrointestinal bleeding from arteriovenous malformations in patients supported by the Jarvik2000 axial-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:105-9.
- <sup>14</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>15</sup> 臓器移植ファクトブック 2012. 日本移植学会発行