

平成 28 年 6 月 29 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

- [類 別] 1. 機械器具 7 内蔵機能代用器
2. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一般的名称] 1. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル用制御装置
2. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル
- [販 売 名] 1. I M P E L L A 制御装置
2. I M P E L L A 補助循環用ポンプカテーテル
- [申 請 者] A b i o m e d , I n c .
- [申 請 日] 平成 27 年 4 月 9 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 28 年 6 月 29 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。

医療機器「循環補助用心内留置型ポンプカテーテル用制御装置」については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当する。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

医療機器「循環補助用心内留置型ポンプカテーテル」については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器には該当しない。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 4 年とすることが適当とされた。また、部会の審議において、委員より別添の意見があり、全例調査を行うことが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

1. 関連学会と連携の上、適正使用の指針を設け、手技等に関する十分な知識・経験を有するハートチームにより、補助循環治療の実施体制が整った医療機関において本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。
2. 本品の適正使用の指針が遵守されるよう、ハートチームに対する講習を徹底し、安全性の確保に努めること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、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、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。

別添

1. 本品の臨床試験のデータは限られているので、全例調査をすべきである。

審査報告書

平成 28 年 6 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[類 別] : 1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

2. 機械器具 7 内臓機能代用器

[一 般 的 名 称] : 1. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (新設予定)

2. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル用制御装置 (新設予定)

[販 売 名] : 1. I M P E L L A 補助循環用ポンプカテーテル

2. I M P E L L A 制御装置

[申 請 者] : A b i o m e d , I n c .

[申 請 年 月 日] : 平成 27 年 4 月 9 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第三部

審査結果

平成 28 年 6 月 9 日

[類 別]: 1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

2. 機械器具 7 内臓機能代用器

[一 般 的 名 称]: 1. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル（新設予定）

2. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル用制御装置（新設予定）

[販 売 名]: 1. IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル

2. IMPELLA 制御装置

[申 請 者]: Abiomed, Inc.

[申 請 年 月 日]: 平成 27 年 4 月 9 日

審査結果

「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」（以下「本品 1」という。）は、心機能低下によるポンプ失調を伴う患者に対し、補助循環を目的として使用する軸流型の血液ポンプである。本品 1 は、ポンプカテーテル、ページ用セット、イントロデューサキット、留置用ガイドワイヤ及びその他の構成品から構成される。小型軸流ポンプを搭載したポンプカテーテル（サイズによって IMPELLA2.5（以下「LP2.5」という。）と IMPELLA5.0（以下「LP5.0」という。）がある。）を、先端の吸入口が左心室に、吐出口が大動脈に位置するように留置して順行性の血流を発生させる。発生可能な血流量は限定的ではあるものの、原理的には左心室から脱血が行われるため、心不全の際に生じている前負荷を減少させる効果（左心室の除荷）が期待される。ページ用セットは、ポンプカテーテルのインペラ底部にヘパリン加ブドウ糖液を供給し、インペラ底部への血液の浸入を防ぐ。

「IMPELLA 制御装置」（以下「本品 2」といい、本品 1 と本品 2 を合わせて「本申請品」という。）は、本品 1 のポンプカテーテル及びページ用セットと接続することにより、ポンプカテーテル及びページ用セットの制御、ポンプカテーテルへの電源供給、ポンプカテーテルの留置位置の監視を行う体外設置型の制御装置である。

非臨床試験の評価資料として、性能、効能を裏付ける試験の結果等が提出され、審査において、ポンプカテーテルの屈曲限界が再評価され、特段問題は認められなかった。

臨床試験の評価資料として、LP2.5 について心原性ショックを呈する急性心筋梗塞患者を対象に、大動脈内バルーンポンピング（以下「IABP」という。）を対照として行われた多施

設共同非盲検前向き無作為化比較臨床試験（ISAR-SHOCK 試験）の成績が提出された。また、LP5.0 に関しては体外循環からの離脱困難症例及び開心術後の血行動態不安定症例を対象に行われた多施設共同単群前向き非無作為化臨床試験（RECOVER I 試験）の成績が提出された。LP2.5 に関しては心原性ショックを呈する急性心筋梗塞症例に対して IABP と同等の補助循環が可能であることが示された。一方、LP5.0 に関しては体外循環からの離脱困難症例及び開心術後の血行動態不安定症例に対して、93.3%に 30 日の生存が認められた。以上のことから、本申請品は心筋梗塞後の心原性ショック症例等の薬物療法抵抗性の急性心不全、開心術後の体外循環離脱困難症例等の比較的少ない補助循環量で循環動態を維持できる病態に対して、一時的な補助循環を提供することが可能であることが示された。ただし、本申請品による補助循環量は、既存の補助循環機器よりも少ないため、他の補助循環への移行が必要となるような事態が発生する懸念もあり、適切な管理が必要と考える。また、本品 1 の構造上の特徴から、ポンプカテーテルの左心室内腔への挿入が必要な長さ及び屈曲の限界を踏まえ、大動脈弓及び左心室内腔の大きさ（ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件）を十分に考慮した上で使用する必要がある。したがって、本申請品は「補助循環に精通した心臓血管外科専門医、カテーテル治療において十分な経験がある医師及び体外循環技術認定士等の補助循環に精通した技師で構成される医療チーム（ハートチーム）」が、ポンプカテーテルの左心室内腔への挿入が必要な長さ及び屈曲の限界を踏まえて適用の可否を判断し、管理する必要があることを添付文書及びトレーニングで周知することが重要であると判断した。なお、臨床試験における症例数が限られていることを踏まえ、使用成績評価において、本申請品に係わる溶血、血栓症等既知の事象に加え、本邦の医療環境下における未知の有害事象について、安全性に関する情報を収集し、適切なリスク低減措置を取る必要があると考えた。また、本申請品は本邦での使用経験がないため、使用成績評価では有効性についても評価すべきであると考え。以上を踏まえ、総合機構は、トレーニングを受けたハートチームが心原性ショック等の薬物療法抵抗性の急性心不全に対して本申請品を一時的な補助循環に使用する場合、有効な補助循環装置となり得ると判断した。

以上、専門協議での議論を踏まえた独立行政法人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申請品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 1：

本品は、心原性ショック等の薬物療法抵抗性の急性心不全に対して、大腿動脈から左心室内に挿入・留置し、左心室から直接脱血し、上行大動脈に送血することにより体循環を補助するカテーテル式の血液ポンプである。

本品 2：

本品は、専用のカテーテル式の血液ポンプの制御及び留置位置の監視並びに専用のパー
ジ用セットの流量制御を行う体外式の制御装置である。

承認条件

1. 関連学会と連携の上、適正使用の指針を設け、手技等に関する十分な知識・経験を有するハートチームにより、補助循環治療の実施体制が整った医療機関において本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。
2. 本品の適正使用の指針が遵守されるよう、ハートチームに対する講習を徹底し、安全性の確保に努めること。

審査報告

平成 28 年 6 月 9 日

1. 審議品目

- [類 別] : 1. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
2. 機械器具 7 内臓機能代用器

- [一 般 的 名 称] : 1. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (新設予定)
2. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル用制御装置 (新設予定)

- [販 売 名] : 1. IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル
2. IMPELLA 制御装置

[申 請 者] : Abiomed, Inc.

[申 請 年 月 日] : 平成 27 年 4 月 9 日

[申請時の使用目的] : 1. 本品は、専用の体外式制御装置と接続し、循環補助システムとして、一定期間 (IMPELLA2.5 は 5 日間、IMPELLA5.0 及び LD は 10 日間) の血行動態の改善及び心筋の保護の目的に、主に次のような患者に適用とする :

- ・心臓手術 (外科的治療及びカテーテル治療) 後、低拍出症候群、急性心筋梗塞後の心原性ショックなど、左心室機能が低下している患者

- ・急性心筋梗塞後に心筋保護を要する患者

- ・術前駆出率が不良のために術後低拍出症候群となるリスクが高い、心拍動下冠動脈バイパス術などの心臓手術を受ける患者

- ・ハイリスク経皮的冠動脈インターベンション術 (PCI) など、ハイリスクな心臓カテーテル手術を受ける患者

本補助循環システムは、医療機関内あるいは救急車、ヘリコプタ、固定翼機などの医療用輸送手段中にて、熟練した医療従事者によって使用されることを目的とする。

2. 本装置は、循環補助用心内式軸流ポンプカテーテルと接続し、循環補助システムとして、血行動態の改善及び心筋の保護を目的に、主に次のような患者に適用とする :

- ・心臓手術 (外科的治療及びカテーテル治療) 後、低拍出症候群、

急性心筋梗塞後の心原性ショックなど、左心室機能が低下している患者

- ・急性心筋梗塞後に心筋保護を要する患者
- ・術前駆出率が不良のために術後低拍出症候群となるリスクが高い、心拍動下冠動脈バイパス術などの心臓手術を受ける患者
- ・ハイリスク経皮的冠動脈インターベンション術（PCI）など、ハイリスクな心臓カテーテル手術を受ける患者

本循環補助システムは、医療機関内あるいは救急車、ヘリコプタ、固定翼機などの医療用輸送手段中にて、熟練した医療従事者によって使用されることを目的とする。

2. 審議品目の概要

「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」（以下「本品 1」という。）は、心原性ショック等の薬物療法抵抗性の急性心不全に陥った患者に対して、循環改善を目的に使用する血液ポンプである。本品 1 は、ポンプカテーテル、ページ用セット、イントロデューサキット、留置用ガイドワイヤ及びその他の構成品から構成される。ポンプカテーテル（図 1）は、小型の軸流式ポンプを備えたカテーテル型の血液ポンプであり、補助流量の異なる IMPELLA2.5（以下「LP2.5」という。）（図 2）と IMPELLA5.0（以下「LP5.0」という。）（図 3）がある。ポンプカテーテルを大腿動脈から挿入して大動脈弓を通過させ、吸入口が左心室内腔に、吐出口が大動脈に位置するように留置することにより（図 4 の内（ア））、血液は左心室内の吸入口から吸引され、ポンプカテーテル内部の血液ポンプを介して吐出口から送出される（図 4 の内（イ））。ポンプカテーテルの吐出口には、留置位置を監視するための位置感知用センサが備えられており、LP2.5 では吐出口外の圧力を、LP5.0 では吐出口内外の圧力を計測している。LP2.5 は経皮的なセルジンガー法、LP5.0 ではカットダウン法により挿入される。ページ用セット（図 5 の内（ア））は、ポンプカテーテルのポンプ部への血液の侵入及び羽根車であるインペラ底部での血栓形成を防止するため、インペラ底部に向けてページ液（ヘパリン加ブドウ糖液）を持続的に供給する（図 5 の内（イ））。

「IMPELLA 制御装置」（以下「本品 2」といい、本品 1 と本品 2 を合わせて「本申請品」という。）は、本品 1 のポンプカテーテルとページ用セットを接続することによりポンプカテーテルとページ用セットの制御、ポンプカテーテルへの電力供給、ポンプカテーテルの留置位置の監視を行う体外設置型の制御装置である（図 6）。ポンプカテーテルの回転数は、必要な補助量から検討した補助レベル（P0 から P9）を選択する（表 1）。ポンプカテーテルの回転中は、心臓の拍動によって変動するポンプカテーテルのモータ消費電流並びに位置感知用センサで測定された左心室及び大動脈圧の差圧を監視することにより、吸入口と吐出口が共に大動脈内に存在する場合、又は吸入口と吐出口が共に左心室内に位置している場合、適切な左心室脱血、大動脈送血が行えないため、アラームを発する。

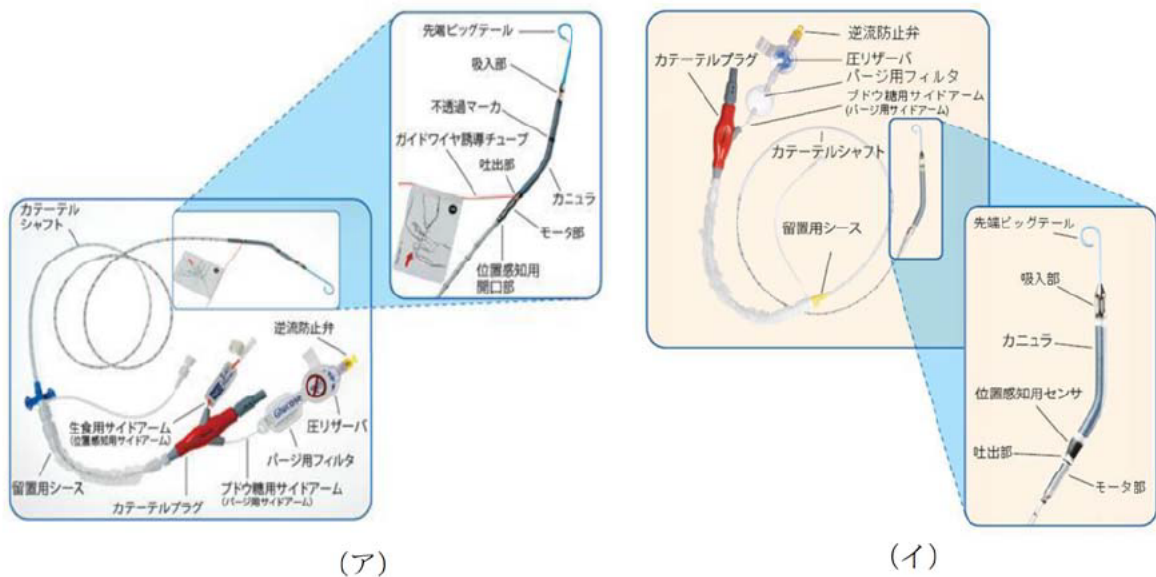
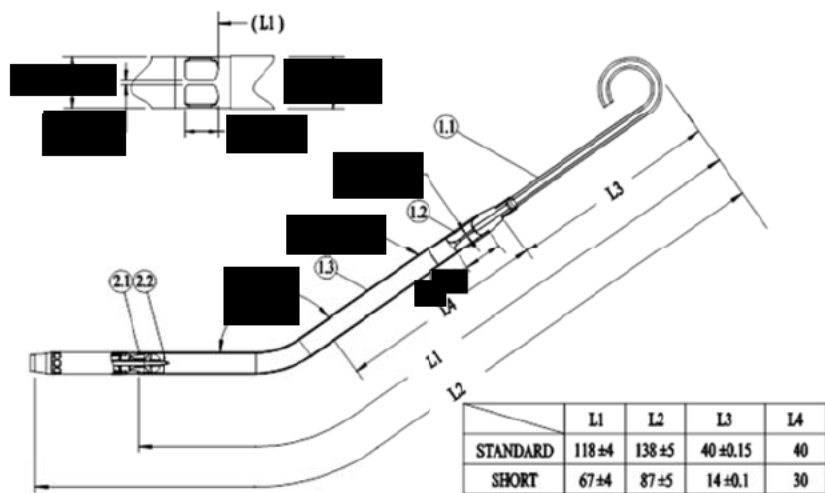
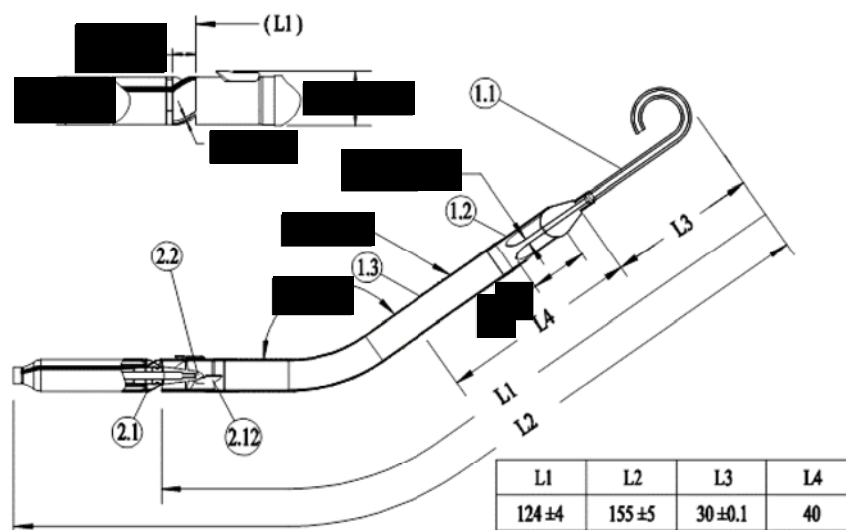


図 1 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」のポンプカテーテル
((ア) LP2.5、(イ) LP5.0)の外観



注：L3+L4 心室内への挿入が必要な長さ

図 2 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の
ポンプカテーテル (LP2.5) の先端部外観図



注：L3+L4 心室内への挿入が必要な長さ

図 3 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の
ポンプカテーテル (LP5.0) の先端部外観図

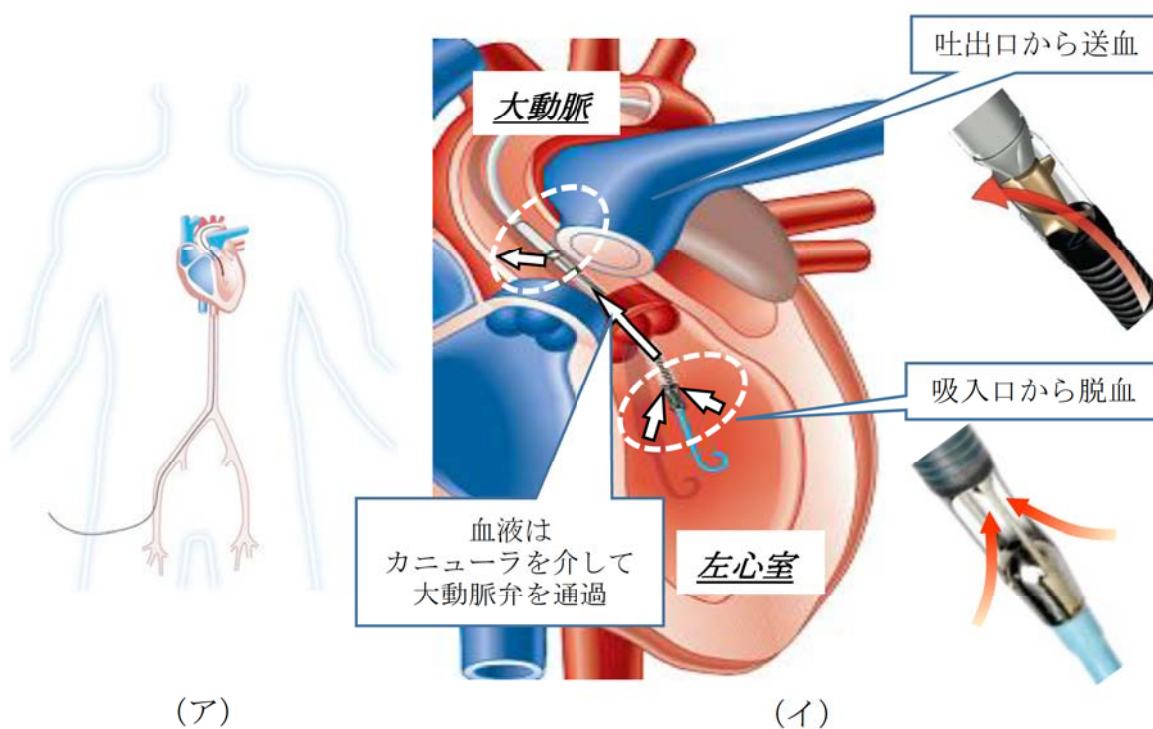
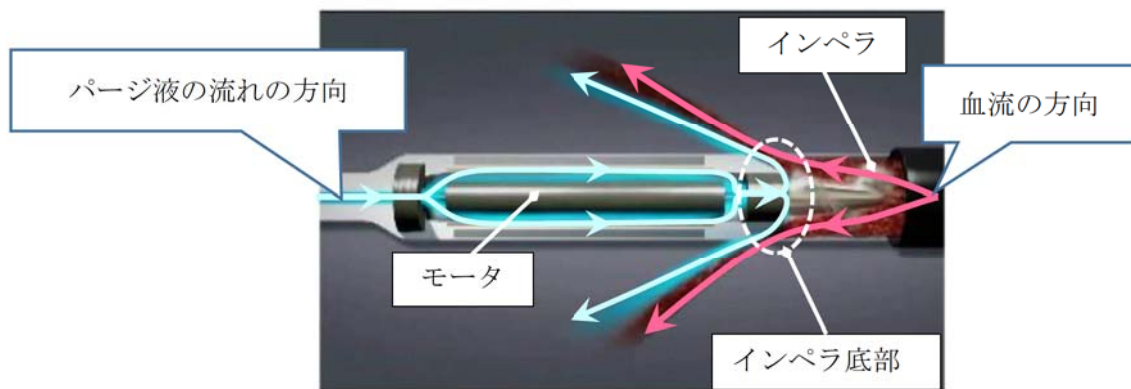


図 4 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の
(ア) 挿入方法、(イ) 留置位置 (図中矢印：血流の方向)



(ア)



(イ)

図 5 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の
パージ用セットの (ア) 概観、(イ) インペラ底部のウォッシュアウト説明図

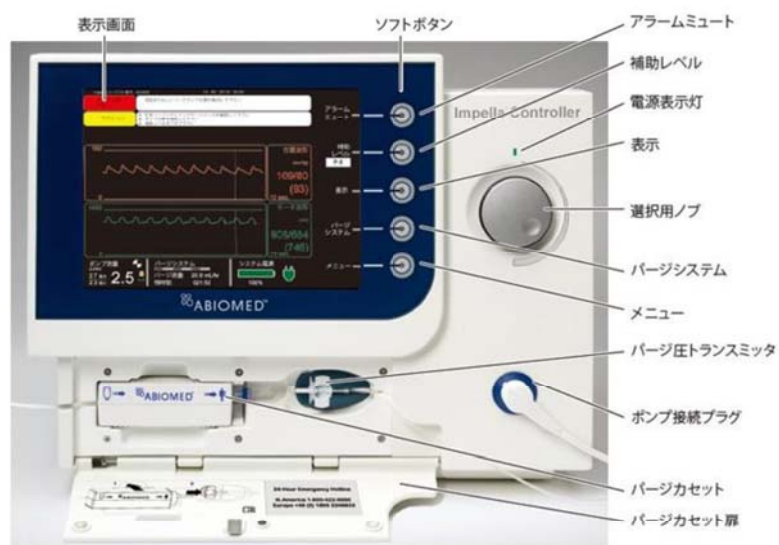


図 6 「IMPELLA 制御装置」の外観

表 1 設定可能な回転数

LP 2.5		LP 5.0	
補助レベル	ポンプ回転数 (rpm)	補助レベル	ポンプ回転数 (rpm)
P0	0	P0	0
P1	25,000	P1	10,000
P2	35,000	P2	17,000
P3	38,000	P3	20,000
P4	40,000	P4	22,000
P5	43,000	P5	24,000
P6	45,000	P6	26,000
P7	47,000	P7	28,000
P8	50,000	P8	30,000
P9	51,000	P9	33,000

3. 提出された資料の概略及び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及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）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、本申請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の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 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

<提出された資料の概略>

【起原又は発見の経緯】

本邦の急性心不全治療ガイドライン¹において、急性心不全の初期治療の目的は、(1) 救命、生命兆候の安定、(2) 呼吸困難等の自覚症状改善、及び (3) 臓器鬱血の軽快を図ることにあるとされており、急性心不全については可能な限り早期に介入を開始し、医療負担やリスク負担が少ない介入法で病状の安定と維持に努める必要がある。そのためには急性心不全の発症機転、血行動態、病態及び重症度等を的確に判断する必要がある。特に収縮期血圧が 90mmHg 未満の心原性ショック患者に対しては酸素投与や人工呼吸管理、循環血液の喪失に対する容量負荷、不整脈に対する抗不整脈薬の投与を行うとともに、強心剤であるカテコールアミンや PDE 阻害薬ⁱ等の薬物療法を速やかに適用して血行動態を改善し、臓器障害を最小限に留めることが重要である。適切な薬物療法でも血行動態が安定しない場合は、大動脈バルーンポンピング（以下「IABP」という。）、経皮的心肺補助（以下「PCPS」という。）又は体外設置型左心補助人工心臓（以下「体外設置型 LVAD」という。）を使用した機械的な補助循環により末梢臓器への循環血液量の確保を試みる。

ⁱ PDE (Phosphodiesterase) 阻害薬：心筋収縮力を高めることで心不全を治療する医薬品

機械的な体外循環の特徴を表 2 に示す。IABP は、大腿動脈から挿入したバルーンポンプを下行大動脈に留置し、バルーンの収縮及び拡張によって、後負荷の軽減効果及び冠動脈血流量の増加を得る圧補助タイプの補助循環法である。PCPS は、遠心ポンプと膜型人工肺を用いた閉鎖回路の人工心肺装置による心肺補助法であり、大腿静脈から挿入した脱血管を介して右心房から脱血し、酸素化した後、大腿動脈から送血する。十分な末梢循環血液量が確保でき、急性心不全と共に呼吸不全を合併している場合には呼吸補助としての役割が期待できるが、大腿動脈からの送血は大動脈において左心室の拍出に逆行するため、左心室の後負荷（左心室の拍出の抵抗）が増大する。大腿動脈と大腿静脈にカニユーラを 2 本挿入する必要がある、カニユーラ挿入部の合併症や下肢の血流障害を惹起する可能性がある。また、人工肺が PCPS 回路に組み込まれていることから、血小板数の減少及び血小板の機能が低下し出血のリスクが高い²等の問題点が指摘されている。体外設置型 LVAD は、左心房又は左心室から脱血し、上行大動脈に送血する補助循環装置であり、ヒトで想定される心拍出量（成人の場合、約 5L/min）と同程度の拍出が可能であるため、心機能の代替が可能である。通常数か月単位で使用され、回復・離脱が見込める心不全患者の補助循環に使用されるが、挿入のために開胸手術が必要である。

1980 年代に欧州において、IABP 及び PCPS とは異なる拍出原理の心内式ポンプ Hemopump（本邦未承認）が開発された³。Hemopump のポンプ部は、小容積を実現するために軸流型（図 7）が採用されており、経心房中隔的に左心室から脱血し、大動脈弓に送血することで、左心室の収縮の補助及び冠動脈灌流の増補が期待された。欧州では臨床で使用されたものの、欧米の臨床試験^{4,5}において、血栓形成、脳梗塞、重症虚血肢等の重篤な有害事象が発現したことから米国では許認可を取得できなかった。

本申請品は、簡便に挿入して左心室脱血及び大動脈送血を行うカテーテル形状のポンプをコンセプトに、低侵襲でかつ一時的な補助循環を行う心内式軸流型カテーテル式血液ポンプシステムとして開発された。国内で使用可能な PCPS の循環回路に含まれる単回使用遠心ポンプや体外設置型 LVAD に比べて最大拍出量は少なく、高速回転が必要である（表 3）。しかしながら、順行性に血流を発生させて左心室の拍出を一部代替することにより、IABP による圧補助では十分な循環が維持できない病態に対する循環の維持が期待されている。また、大腿動脈送血によって左心室の拍出の抵抗を増加させる PCPS とは異なり、本申請品は、心不全の際に過剰に生じている前負荷を脱血によって軽減する効果（左心室の除荷）があり、その効果によって左心室の収縮力が改善する可能性があるため、本申請品は、原理的に、PCPS よりも心機能の改善に寄与することが期待されている。

なお、申請時のポンプカテーテルのモデルバリエーションには、開胸術中に上行大動脈に吻合した人工血管から挿入して、左心室脱血及び大動脈送血を行う LD（Left Direct aorta）が含まれていた。LD は、大動脈を部分遮断する等侵襲性が高い外科的な手技が必要となるが、PCPS や体外設置型 LVAD 等、その他の流量補助タイプの補助循環装置ほどの拍出流量は確保できなかった。総合機構は、LD の臨床的意義について、申請者に説明を求めたとこ

ろ、申請者はLD のリスクを越えるベネフィットの説明が困難であると判断し、LD を本申請から削除した。

ポンプカテーテルは、後述の【有害事象及び不具合の発現状況】(15 頁)に記載した、米国及び欧州で製造販売後に発現した不具合の抜本的な対策を含めて複数回の構造変更が行われている(表 4: LP2.5 の経緯、表 5: LP5.0 の経緯)。本邦では、LP2.5 は C16 モデル(表 4 参照)を、LP5.0 は C8 モデル(表 5 参照)を製造販売する。

本品 2 は、ポンプカテーテルの制御装置である。第 1 世代の装置は、ポンプカテーテルへの電源供給及び回転数の制御を行うものであり、パージ液を持続注入するための輸液用シリンジポンプは別筐体としていた。第 2 世代である本品 2 は、ポンプカテーテルへの電源供給及び回転数制御の機能と、パージ液を持続注入するパージ用セットの制御機能が一筐体化されている。

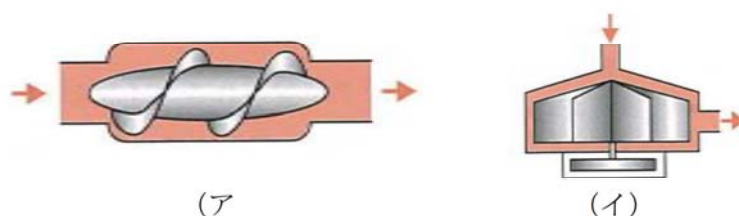


図 7 軸流型ポンプ (ア) と遠心型ポンプ (イ) の構造の概略⁶

表 2 本申請品と既存の体外補助循環の種類と特徴

	本申請品	IABP	PCPS	体外設置型 LVAD
原理	左心室脱血 大動脈送血	流量補助は 行わない (圧補助)	右心房脱血 大腿動脈送血	左心室脱血 大動脈送血
挿入方法	経皮的	経皮的	経皮的	外科的 (開胸手術)
補助様式	低流量	流量補助は 行わない (圧補助)	中流量	高流量
肺機能補助 (人工肺の有無)	無し	無し	有り	無し
体内に挿入するチ ューブの本数及び 太さ	1 LP2.5 : 12Fr LP5.0 : 24Fr	1 約 8Fr	2 脱血側 : 約 20Fr 送血側 : 約 18Fr	2 脱血側 : 約 36Fr 送血側 : 約 36Fr

表 3 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」と
単回使用遠心ポンプのポンプに関する比較

	本品 1	既承認品 1	既承認品 2
製造販売業者	Abiomed, Inc.	テルモ株式会社	泉工医科工業株式会社
販売名	IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル	キャピオックス遠心ポンプ	メラ遠心ポンプ TPC
一般的名称	循環補助用心内留置型ポンプカテーテル	単回使用遠心ポンプ	単回使用遠心ポンプ
承認番号		21500BZZ00085000	22500BZX00413000
形式	軸流型	遠心型	遠心型
最大駆出量 (L/min)	(LP2.5) 2.5 (LP5.0) 5.3	8	7
回転数 (rpm)	(LP2.5) 25,000 から 51,000 (LP5.0) 10,000 から 33,000	最大 3,000	最大 5,000
挿入方法	(LP2.5) 経皮的 (セルジンガー法) (LP5.0) 経皮的 (カットダウン法)	経皮的	経皮的

表 4 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の
ポンプカテーテル (LP2.5) の改良の経緯

日付	モデル番号	改良の概要
2004.06.04	C1	の相関を特定し、 の相関を EEPROM ⁱⁱ に記録
2004.12.07	C2	パージ用サイドラインをシリンジによってフラッシュすることを禁止する警告表示を追加
2005.06.08	C3	の接着剤の変更 の内径の縮小 吐出口の開窓を拡大
2005.07.27	C4 (ISAR-SHOCK 試験にて使用)	ビーズブラスト工程に を採用、 工程の最適化
2005.10.05	C5 (ISAR-SHOCK 試験にて使用)	工程の順番の変更
2006.02.21	C6 (ISAR-SHOCK 試験にて使用)	モータ部の の拡大
2007.01.25	C7	モータ部の から の削除 EEPROM ⁱⁱ に記録されるデータ構造の変更
2007.05.29	C8 (米国で許認可を 取得した製品)	の形状の変更 の材質の変更
2008.06.05	C9	の変更 の材質の変更 輸液フィルタの変更 接着工程の変更

ⁱⁱ EEPROM : Electrically Erasable Programmable Read-Only Memory 電源を切っても記録内容が消えない不揮発性メモリ。

日付	モデル番号	改良の概要
2009.07.24	C10	カテーテルプラグ内の位置感知用センサの改良及び EEPROM 回路の接着方法の改良 接合ピンの表面仕上がりの変更
(市場には 供給されて いない)	C11	の材質及び耐キンク補強材の変更 輸液フィルタの変更 によるコーティングの採用
2010.06.04	C12	の採用 カテーテル表面材料の変更 吸入口のストラット厚みの変更 の材質及びの変更 輸液フィルタの変更 ポンプ部とカテーテル部の接合部にの導入
2011.03.22	C13	カニューラに X 線不透過マーカを追加 縫合リング付ハブのデザインの変更 の延長及びの外径の拡大 ガイドワイヤ挿入ガイドの追加
2012.02.09	C14	留置用シースの止血弁のデザインを変更 EEPROM のバージョンを部品表で管理 (モデル番号、 IMPELLA 制御装置のソフトウェア及び EEPROM のバー ジョンの関連性を管理するため)
2013.01.21	C15	カニューラの外装素材の変更
2013.03.06	C16 (本邦申請品)	の配合量との変更 モータ巻線部のの最適化

表 5 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の
ポンプカテーテル (LP5.0) の改良の経緯

日付	モデル番号	改良の概要
2004.08.05	C1	を採用
2004.10.11	C2	接着剤の変更
2005.06.29	C3	にシリンジによってフラッシュを 禁止する警告表示を追加
2005.08.16	C4	EEPROM のデータ構造の変更 EEPROM のバージョンを部品表で管理 (モデル番号、 IMPELLA 制御装置のソフトウェア及び EEPROM のバー ジョンの関連性を管理するため)
2006.01.09	C5 (RECOVER I 試験にて使用)	センサのを増加 カテーテル表面材料の変更 センサのの変更 カニューラ両端の接着面の変更
2006.07.25	C6 (米国で許認可を 取得した製品)	吸入口先端 (ピグテール接合) の形状の変更 コーティング業者の変更

iii NiTi : ニッケルチタン

日付	モデル番号	改良の概要
2010.10.12	C7	によるカテーテルシャフトの補強を採用
		カテーテル外装材料の変更
		の材質及びの変更
		輸液フィルタの変更
		の改良
		パージ用チューブの変更
		処理の採用
2011.01.31	C8 (本邦申請品)	カテーテル、パージチューブ、位置感知用センサケーブルやモータ類ケーブルの長さを LP2.5 と統一
		縫合リング付ハブのデザインの変更
		留置用シースの止血弁のデザインを変更

【外国における使用状況】

本品 1 の LP2.5 は、欧州において 2004 年 2 月 3 日に、米国において 2008 年 5 月 30 日に販売が許可され、LP5.0 は、欧州において 2001 年 9 月 24 日に、米国において 2009 年 4 月 15 日に販売が許可された。また、本品 2 は、欧州において 2010 年 1 月 27 日に販売が許可され、米国において 2009 年 4 月 15 日に許可された。平成 27 年 2 月までに本品 1 は、LP2.5 が 台、LP5.0 が 台販売され、本品 2 は 台が販売されている。

【有害事象及び不具合の発現状況】

海外で発現した本品 1 の有害事象を表 6 に、不具合を表 7 に示す。本品 2 には有害事象及び不具合は発現していない。本品 1 の有害事象及び不具合の概要は以下のとおりである。なお、発現率は平成 27 年 2 月の販売台数（LP2.5： 台、LP5.0： 台、イントロデューサキット： 台、パージ用セット： 台、留置用ガイドワイヤ： 台、本品 2： 台）を母数として算出した。

(1) 有害事象（死亡）

海外で発現した有害事象として、死亡例が 件（0.007%）（LP2.5 の C10 モデル（表 4 参照）及び C16 モデル（表 4 参照）使用時に発現）報告されている。LP2.5 の C10 モデル（表 4 参照）使用時に発現した死亡については、本申請品使用中の不十分な止血が死因とされた。そこで、十分な止血が可能になるよう留置用シースの延長及び穿刺部シールの外径の拡大が行われた。LP2.5 の C13 モデル（表 4 参照）の販売が開始された後、同様の事象は報告されていないため、申請者は、当該構造変更によって十分にリスクは低減されていると判断した。本邦で製造販売する LP2.5 の C16 モデル（表 4 参照）使用時に発現した死亡については、ポンプカテーテルの無理な挿入に伴う吐出口の変形により十分な補助が行えなかったことから、当該死亡はポンプカテーテルの回転不全が死因とされた。回収された製品に確認された吐出口の変形を元に戻すとポンプカテーテルは正常に機能していたこと、また、同一

製品ロットから同様の不具合が報告されなかったことから、申請者は、使用者がポンプカテーテルを無理に挿入したためにキンクして正常に作動しなかったと判断し、ポンプカテーテルの挿入について担当医師を再度教育した。

(2) 有害事象（死亡以外）

本品 1 使用時の重篤な有害事象を表 6 に示す。ポンプカテーテルの不適切な留置を原因とする溶血は、LP2.5 で計 1 件（0.049%）、LP5.0 で 1 件（0.020%）発現した。当該有害事象発生後に、使用中ポンプカテーテルの留置位置を常に注視することがトレーニングに追加され、さらに、発現率が高かった LP2.5 では、抜本的な対策として C13 モデル（表 4 参照）においてカニューラに X 線不透過マーカを追加することで X 線透視下の視認性を向上させた。C13 モデルの導入以降、不適切な留置を起因とする溶血は、一過性の発現はあるものの、重篤な合併症の併発は確認されていないため、十分にリスクは低減されていると考えられた。また、LP2.5 使用時の溶血 1 件（0.007%）は、ポンプカテーテル抜去後に症状が回復しているものの、原因不明であるため LP2.5 との因果関係について継続して調査している。留置用シースからの出血は、LP2.5 で 1 件（0.049%）、LP5.0 で 1 件（0.020%）発現した。留置用シースの止血弁に起因する有害事象であったため、LP2.5 では C14 モデル（表 4 参照）で、LP5.0 では本邦で製造販売する C8 モデル（表 5 参照：止血弁を 1 に変更）で止血弁を変更した。変更後は同様の有害事象が発現していない。僧帽弁の破損 1 件（0.007%）及び乳頭筋の損傷 1 件（0.003%）、LP5.0 で発現した重度の大動脈弁閉鎖不全症 1 件（0.020%）はいずれも、ポンプカテーテルを適切な位置に留置していないことが原因で発現したため、当該有害事象を発現させた各施設に対して、適切な留置位置を再度教育した。虚血による下肢の切断は（1 件（0.007%））、留置用シースを適切に使用しなかったために発現したものであったため、トレーニングにおいて当該有害事象が周知された。なお、LP2.5 使用時に発現した心室の穿孔は、使用者の操作が適切でなかったために発現したもので、使用者の手技上のミスであると判断されたため、本申請品との因果関係は否定された。

イントロデューサキットで発現した止血弁からの出血 1 件（0.003%）は、止血弁の 1 に変更されたことに起因するものであった。2009 年 2 月（LP2.5 C9 モデル（表 4 参照）の導入時）に、1 を増加させ、シーリングを向上させた。1 の変更後、同様の有害事象は発現していない。他 1 件（0.003%）は術者の取り扱い方法に問題があり、取り扱い方法は既存のトレーニングに含まれているため、有害事象の発現状況を周知することとした。

留置用ガイドワイヤにおいて発現した右腸骨動脈の解離は、外科的な処置によって回復した。発現件数は 1 件（0.003%）のみであったためトレーニングの改訂は実施していないが継続して調査している。

(3) 不具合

海外において発生した不具合を表 7 に示す。

LP2.5 においては、挿入時の吸入口ストラットの折れ・砕け 1 件 (0.049%)、ポンプカテーテル挿入、留置及び抜去に影響する事象が発現した。それに対応するため、LP2.5 の C12 モデル (表 4 参照) において、抜本的な構造変更としてポンプ部とカテーテル部の接合部に 1 本の導入及び吸入口ストラットの引張強度の強化が行われ、当該構造変更が、不具合対策として効果があることが非臨床試験で評価された。また、構造変更後、同様の不具合の発現は報告されていない。

その他の不具合として、本品 1 ではモータの高電流によるポンプ停止 1 件 (0.0069%)、手動操作を要するパージ圧警告 1 件 (0.046%)、挿入時のキンク 1 件 (0.026%)、挿入不良 1 件 (0.030%) 及び位置感知用チューブのキンクによる留置位置の感知停止 1 件 (0.003%) が報告されたが、これらは、C10 モデル (表 4 参照) で挿入時のカニューラ部の破損を起因として発現したため、C12 モデル (表 4 参照) において補強のためカニューラ部に 1 本の導入し、以降のモデルに同様の不具合は発現していない。C12 モデル (表 4 参照) において、カニューラ部の収縮性チューブの剥離によるポンプの停止が 1 件 (0.217%) 発現したため、C16 モデル (表 4 参照) において、1 本の配合量と 1 本の変更及びモータ巻き線部の 1 本の最適化が行われた。本邦で製造販売する C16 モデル (表 4 参照) においては発現率が低下しているが、収縮性チューブの剥離との関係性が否定できないポンプ停止例も発現しているため (0.183%)、継続的に調査が行われている。

LP5.0 においては、位置感知用センサの故障 1 件 (1.023%) は、C5 モデル (表 5 参照) においてセンサ部の 1 本が不十分であることに起因して発現したため、C5 モデル (表 5 参照) において 1 本を増す変更が行われた。構造変更後の C5 モデル (表 5 参照) 以降においては発現率が低下しているものの (0.4217%、販売台数 1 台中 1 件)、センサの故障が発現しているので、留置位置の監視は感知用センサだけでなくモータ消費電流のモニタリングと合わせて行うことを、使用者にトレーニングで周知している。C6 モデル (表 5 参照) において挿入時のカニューラの破損を起因として、手動操作を要するパージ圧警告 1 件 (0.118%)、挿入不良 1 件 (0.039%)、患者へ補助循環中のポンプ停止 1 件 (0.079%) が報告されたため、C7 モデル (表 5 参照) においてカニューラ部に補強するため 1 本の導入し、本邦で製造販売する C8 モデル (表 5 参照) においては同様の不具合は発現していない。

イントロデューサキット、パージ用セット及び留置ガイドワイヤにおいて発現した、原因が特定できた不具合 (表 7) は、健康被害に発展しなかった不具合であった。構造の変更又は製造の改善以降は同様の不具合は発現していない。

また、発現原因が特定できていない不具合については継続的に調査しているが、本申請品を使用した補助循環を中止しなければならない事象はなく、また、その発現率は極めて低い

と考えられる。

＜総合機構における審査の概要＞

本申請品の使用により発現した有害事象のうち手技由来の事象については、医師への再教育及びトレーニングでの周知が適切に行われ、また、構造変更によって極めて低い発現率に低減されていると考える。ただし、ヘマトクリット値が高い場合は、溶血のリスクが高くなるため、他の補助循環装置への移行を含めて「補助循環に精通した心臓血管外科専門医、カテーテル治療において十分な経験がある医師及び体外循環技術認定士等の補助循環に精通した技師で構成される医療チーム（以下「ハートチーム」という。）」が本申請品の適用の可否判断を行うことを、添付文書の【警告】欄で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了承した。また、原因が特定できない有害事象については、重篤性が低く極めて低い発現率であることから、当該有害事象のリスクは臨床上許容可能と判断した。一方、大動脈弁・僧帽弁の損傷及び心尖部の穿孔の発現については、留置用ガイドワイヤの誤った操作又はポンプカテーテルの吸入口及び吐出口を適切な位置に挿入若しくは留置できないことが原因であると考えられるため、後述の左心室内腔への挿入が必要な長さを構造上の特徴として規定し、添付文書にも記載することで使用者に周知するよう申請者に指示し、申請者は了承した（＜総合機構における審査の概要＞「④左心室損傷、大動脈損傷等のリスク」（48 頁））。また、LP2.5 で発現した虚血による下肢の切断については、一般的に大腿動脈をアクセスルートとして用いる医療機器に共通する有害事象であると考えられる。下肢虚血発現の疑いがある場合は本申請品の使用を中止し、大腿部からの挿入を伴わない補助循環デバイスの使用に移行することを周知するように、トレーニングの変更を申請者に指示し、申請者は了承した。

海外において発現した不具合は、構造又は原材料の変更の結果、同様の不具合の発現は低下している。ただし、大動脈弓及び左心室内腔の大きさが適合しない患者にポンプカテーテルを使用した場合、ポンプカテーテルの破損、左心室損傷、大動脈損傷等が発現する可能性が考えられる。ポンプカテーテルの使用に関する安全対策については、後述の＜総合機構における審査の概要＞「③ ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件」（47 頁）及び「⑤ 適正使用」（48 頁）において述べる。

表 6 海外で発現した「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の有害事象

内容		発現件数	発現率 (%)
ポンプカテーテル (LP2.5)		(販売台数)	台を母数とした発現率)
死亡			0.007
ポンプカテーテルの不適切な留置を起因とする溶血	腎不全の併発		0.003
	一過性の発現		0.046
原因不明の溶血			0.007
留置用シースからの出血			0.049
僧帽弁の破損			0.007

内容		発現件数	発現率 (%)
虚血による下肢の切断			0.007
乳頭筋の損傷			0.003
心室の穿孔 (LP2.5 との因果関係なし)			0.003
ポンプカテーテル (LP5.0) (販売台数		台を母数とした発現率)	
重度の大動脈弁閉鎖不全症			0.020
大動脈弁閉鎖不全/大動脈弁の損傷			0.059
ポンプカテーテルの不適切な留置を起因とする一過性の溶血			0.020
留置用シースからの出血			0.020
イントロデューサキット (販売台数		台を母数とした発現率)	
出血	止血弁の機能不全		0.059
	(イントロデューサとの因果関係なし)		0.003
留置用ガイドワイヤ (販売台数		台を母数とした発現率)	
右腸骨動脈の解離			0.003
心室の穿孔 (留置用ガイドワイヤとの因果関係なし)			0.010

表 7 海外で発現した「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の不具合

内容		発現件数	発現率 (%)
ポンプカテーテル (LP2.5) (販売台数		台を母数とした発現率)	
構造変更で対策した不具合			
挿入時の吸入ロストラットの折れ・砕け			0.049
モータの高電流によるポンプ停止			0.069
手動操作を要する高パージ圧警告			0.046
挿入時のキンク			0.026
挿入不良			0.030
位置感知用チューブのキンクによる留置位置の感知停止			0.003
原材料変更で対策した不具合			
収縮性チューブの剥離によるポンプ停止			0.217
製造の改善で対策した不具合			
モータ巻線の不具合によるポンプ停止			0.033
コーティングの剥離によるポンプ停止			0.026
シャフト上のインペラの動作不良によるポンプ停止			0.003
輸液フィルタとパージ用サイドラインの接合部分からの漏れ			0.125
PCB ボードのはんだ結合部にあった故障によるポンプ停止			0.003
輸液フィルタの漏れ			0.043
発現の原因が特定できないため継続的に調査している不具合			
想定流量以下の吐出			0.023
モータの高電流			0.013
ベアリングの故障によるポンプ停止			0.003
カテーテルプラグからのパージ液の漏れ			0.010
ポンプカテーテル (LP5.0) (販売台数		台を母数とした発現率)	
構造変更で対策した不具合			
位置感知用センサの故障			1.023
手動操作を要する高パージ圧警告			0.118
挿入不良			0.039
患者へ補助循環中のポンプ停止			0.079
製造の改善で対策した不具合			
輸液フィルタからの漏れ			0.020
輸液フィルタとパージ用サイドラインの接合部分からの漏れ			0.039

内容	発現件数	発現率 (%)
カニューラとポンプハウジング又はビッグテールの脱離	■	0.039
発現の原因が特定できないため継続的に調査している不具合		
モータ部の磁石の破損	■	0.020
イントロデューサキット (販売台数 ■ 台を母数とした発現率)	■	
構造変更で対策した不具合		
挿入時の曲げ、キンク	■	0.013
機械的構造に由来するシースの分裂	■	0.020
強い力を加えた際の破損	■	0.007
製造の改善で対策した不具合		
カテーテルとの嵌合	■	0.039
挿入中のシースキャップの脱落	■	0.007
ページ用セット (販売台数 ■ 台を母数とした発現率)	■	
構造変更で対策した不具合		
RFID ラベルの検出不可	■	0.025
製造の改善で対策した不具合		
ページ圧伝送器からの漏れ	■	0.031
ページ用ラインからの漏れ	■	0.048
ページ用ラインの閉塞やキンクによるプライミング不可	■	0.011
スプリット・ピンの紛失によるプライミング不可	■	0.003
発現の原因が特定できないため継続的に調査している不具合		
ページカセットのシール及び弁からの漏れ	■	0.014
留置用ガイドワイヤ (販売台数 ■ 台を母数とした発現率)	■	
構造変更で対策した不具合		
チップとコイルの分離	■	0.023
取扱説明書の改訂で対策した不具合		
キンク	■	0.007
発現の原因が特定できないため継続的に調査している不具合		
先端コイルの破損	■	0.007
コーティングの削損	■	0.003
カテーテルとの嵌合	■	0.023

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

本品 1 の性能に関する仕様として、ポンプカテーテルの引張強度、耐キンク性、最大吐出性能、溶血性、モータ発熱性、カニューラ屈曲耐久性、ポンプ耐久性、補助流量精度及び位置感知用センサ精度、ページ用セットの密閉性、引張強度及び耐久性が、安全性に関する仕様として、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、無菌性保証基準及び残留エチレンオキサイドガスが設定された。また、本品 2 の性能に関する仕様として、補助流量測定精度、位置感知用センサ測定精度、ページ圧測定精度、ページ流量測定精度、内蔵電池での作動時間が、安全性に関する仕様として電気的安全性及び電磁両立性が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の事項について申請者に説明を求めた。

(1) 本品 1

- 1) ポンプカテーテルの仕様として、位置感知用サイドラインの耐久性、フラッシュ弁の露出率及び耐久性、留置用シースの耐圧性、止血弁耐圧性、引張強度及び X 線不透過性並びに留置性能が設定されていないことの妥当性
- 2) ポンプカテーテルの先端部が、ピッグテール、吸入口ストラット、カニューラ、ポンプ部及びカテーテルシャフトから構成されていることを考慮したとき、単一の規格で屈曲耐久性を規定することの妥当性
- 3) 留置用ワイヤの仕様として、引張強度、トルク強度、コーティング強度、コーティング摩擦耐久性及び X 線透過性が設定されていないことの妥当性
- 4) イントロデューサキットの仕様として、ダイレーターの嵌合性及び破断強度、シースの耐圧性、止血弁耐圧性、破断強度、ピールアウェイ適合性及び X 線不透過性、並びにガイドワイヤの表面異常、腐食抵抗性、破断強度、破損強度、屈曲耐久性、コーティング潤滑性及び X 線不透過性が設定されていないことの妥当性
- 5) 不具合発現以前の適合基準を準用して、本品 1 の安全性が十分に評価可能であると考えた理由

(2) 本品 2

- 6) 仕様として、ポンプの回転数制御、交換機能、留置位置感知機能及び陰圧感知機能、パージシステムの制御機能、気泡感知機能並びに警告アラームの発信機能が設定されていない妥当性

申請者は、以下のように回答した。

(1) 表 8 及び表 9 に示すように、前述の 1)、3)、4) 及び 6) に対応し、本品 1 及び本品 2 に仕様を追加設定した。

(2) 前述の 2) に対応し、ポンプカテーテルの先端部の屈曲耐久性は、接合部 (LP2.5 : 10 か所、LP5.0 : 8 か所) に区別して設定した。

(3) 前述の 5) に対応し、適合規格が再設定した。挿入時の吸入口ストラットの折れ/碎けに対応し、ポンプ部とカニューラの接合部は、接合が補強 (LP2.5 : XXXXXXXXXX LP5.0 : XXXXXXXXXX) されたことを考慮して、ポンプカテーテルの引張強度の規定値を「>XXXXN」から「>XXXXN」に変更した。

総合機構は、追加された仕様を確認し、性能に関する資料も踏まえて審査した結果、本申請品の仕様に設定された項目、試験方法及びその規格値が流量補助を行う補助循環システムとして必要な仕様が十分設定されていると判断した。なお、後述の「ハ. 安定性及び耐久性に関する資料」及び「ホ. 性能に関する資料」に記載するように、再検討された適合基準

を本品 1 が満たしていることは再試験によって評価された。

表 8 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の
性能及び安全性に関する仕様の一覧

性能
ポンプカテーテル：最大吐出性能、溶血性、腐食抵抗性、引張強度、先端部の屈曲性、シャフトの耐キンク性、パージ用チューブの耐圧性及び密閉性、ポンプ部の耐久性及びモータ発熱性、位置感知用センサの測定範囲及び精度、位置感知用サイドラインの耐圧性、フラッシュ弁の漏出率及び耐久性、カニューラ部の屈曲耐久性、留置用シースの耐圧性、止血弁耐圧性、止血弁耐久性、引張強度及び X 線不透過性 パージ用セット：密閉性、引張強度、耐久性 留置用ガイドワイヤ：表面、腐食抵抗性、破断強度、破損、屈曲耐久性、トルク耐久性、コーティングの耐久性及び潤滑性、X 線不透過性 イントロデューサキット：ダイレーターの嵌合性及び破断強度、シースの耐圧性、止血弁の耐圧性、破断強度、ピールアウェイの実現性及び X 線不透過性、ガイドワイヤの表面、屈曲耐久性、コーティング潤滑性及び X 線不透過性
安全性
電氣的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、無菌性保証基準（SAL）、残留エチレンオキサイドガス、エンドトキシン

表 9 「IMPELLA 制御装置」の性能及び安全性に関する仕様の一覧

性能
補助流量の測定精度、位置感知用センサの測定精度、ポンプの回転数制御、パージ圧の測定精度、パージ流量の測定精度、ポンプ留置位置感知の精度、陰圧感知の精度、気泡混入の感知性能、交換機能、パージ用セットのセンサ干渉、内蔵電池での作動時間
安全性
電氣的安全性、電磁両立性

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＞

本品 1 の安定性に関する資料として、ポンプカテーテル、パージ用セット及びイントロデューサセットについて、各構成品に想定される保存期間（LP2.5：24 か月、LP5.0：17 か月、パージ用セット：24 か月、イントロデューサセット：36 か月）が経過した試験検体を使用した評価試験成績が提出され、仕様を満たすことが示された。留置用ガイドワイヤの原材料は、安定性に関する知見等がよく知られている金属であるため、平成 20 年 9 月 5 日付け薬食機発第 0905001 号^{iv}を参照し、安定性試験での評価は省略された。また、本品 2 の安定性に関する資料として、本品 2 の接続安定性、内蔵電池使用時の作動安定性、40 度の高温環境下での作動安定性及び長期作動安定性に関する試験成績が提出された。本品 1 の耐久性に関する資料として、ポンプカテーテルの屈曲強度及び引張強度、並びにパージ用セットの

^{iv} 平成 20 年 9 月 5 日付け薬食機発第 0905001 号「医療機器の有効期間の設定と安定性試験について」

引張強度及び密閉性に関する試験成績が提出された。また、本品 2 の耐久性に関する資料として、パージ用セットのセンサ干渉及び内蔵電池作動に関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、本品 1 に関連した以下の事項について申請者に説明を求めた。

(1) LP2.5 の C2 モデル又は C9 モデル（表 4 参照）を試験検体として、本邦で製造販売する C16 モデル（表 4 参照）の先端部屈曲性、引張強度及び耐久性を評価することが可能と考える理由

(2) 留置用ガイドワイヤ及びイントロデューサキットの引張強度及び耐久性

申請者は、以下のよう回答した。

(1) 不具合対策のため、LP2.5 の C12 モデル（表 4 参照）においてポンプカテーテルの剛性を改良した。そのため、本邦で製造販売する C16 モデル（表 4 参照）を試験検体として、ポンプカテーテルの先端部屈曲性、引張強度及び耐久性を再評価した結果、前述の「ロ、仕様の設定に関する資料」（20 頁）に記載した適合基準を満たすことを確認した。

(2) 留置用ガイドワイヤ及びイントロデューサキットの引張強度及び耐久性は、本品 1 に必要な評価項目であるため、評価資料を追加提出する。

総合機構は、以下のよう考える。

追加提出されたポンプカテーテルの先端部屈曲性、引張強度及び耐久性の評価では、前述の「ロ、仕様の設定に関する資料」に記載した再設定された仕様を満たしていることが確認された。また、海外においては、前述の「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」（10 頁）に記載したとおり、C12 モデル（表 4 参照）の販売以降、ポンプカテーテル先端部の破損は発現していない。以上のことから、本邦で製造販売する C16 モデル（表 4 参照）は適切な先端部屈曲性、引張強度及び耐久性が確保されていると考える。また、追加提出された資料から、本品 1 の留置用ガイドワイヤ及びイントロデューサキットが臨床上十分な引張強度及び耐久性を確保していることが確認された。

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、本申請品は、流量補助を行う補助循環システムとして十分な安定性及び耐久性が確保されていると判断した。

二. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

薬事法第 41 条第 3 項の規定により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「旧基本要件^v」という。)、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（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。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本申請品に関する旧基本要件への適合性について審査した結果、申請者自身による申請当初の評価結果について、以下に示す問題点が明らかになったため、申請者に対応を指示した。

(1) 医療機器設計の際の前提条件（特に、本申請品の使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条に対する適合性については、後述の＜総合機構における審査の概要＞「(5) 製造販売後安全対策」(49 頁)に記載するように、ポンプカテーテルの左室内腔への挿入が必要な長さ及び屈曲の限界（以下「ポンプカテーテルの使用条件」）について、トレーニングにおける周知が不十分と判断した。そのため、後述の＜総合機構における審査の概要＞「③ ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件」(47 頁)に示したポンプカテーテルの使用条件を参照して本申請品の適用の可否判断を行うことに習熟させるトレーニングを追加するよう指示し、申請者はこれを了承した。

また、本申請当初、申請者が設定した事項だけでは、適切な補助循環を妨げるリスクが懸念されたことから不十分と判断した。そのため、本申請品の適用の可否判断を適切に行うための医師及び医療チームの体制を十分に整えるためのリスク低減化措置の追加実施を指示した。申請者は、本申請品の適用の可否判断を適切に行うためにハートチームで使用されるよう、補助循環に関連する学会（以下「関連学会」という。）と連携し、使用者基準及び施設基準を含む本申請品の適正使用の指針を整備する旨の方針を提示した。

(2) リスク低減化後の最終的な残留リスクの開示について定めた第 2 条第 4 号に対する適合性については、以下の審査を行った。

後述の＜総合機構における審査の概要＞「① 抗溶血性及び抗血栓性」(47 頁)に記載するように、本申請品の使用には適切な抗凝固療法が必要であることから、当初申請者が行ったリスク低減化措置のみでは推奨する抗凝固療法の周知は不十分と判断した。そのため、ISAR-SHOCK 試験及び RECOVERI 試験（以下 2 試験を合わせて「海外臨床試験」という。）を参考に推奨する抗凝固療法を検討し、それを添付文書【警告】欄で注意喚起するよう指示し、申請者はこれを了承した。

また、後述の＜総合機構における審査の概要＞「(5) 製造販売後安全対策」(49 頁)に記載するように、本申請当初、申請者が設定した事項だけでは、適切な補助循環を妨げるリス

^v 旧基本要件と新基本要件基準の相違点：設計及び製造等に係る配慮、使用環境に対する配慮、プログラムを用いた医療機器に対する配慮、一般使用者が使用することを意図した医療機器に対する配慮、及び添付文書等による使用者への情報提供について、変更及び追加された。

クが懸念されたことから不十分と判断した。そのため、本申請品の適用の可否判断を適切に行うためにハートチームで使用されるよう、関連学会が策定する適正使用の指針に則って使用すること、後述の＜総合機構における審査の概要＞「③ ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件」(47 頁) に示したポンプカテーテルの使用条件を踏まえて本申請品の適用の可否判断をすることを添付文書【警告】欄において注意喚起するよう指示し、申請者はこれを了承した。

さらに、リスク低減化措置として、本申請品との因果関係が否定できない有害事象を添付文書に追記し、使用者に情報提供することを申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

(3) 医療機器の有効性について定めた第 6 条に対する適合性については、以下の審査を行った。

申請時点においては、後述の＜総合機構における審査の概要＞「(4) 使用目的」(49 頁) に記載するように、本申請品の適応及び使用目的について「急性心筋梗塞後に心筋保護を要する患者」、「術前左室駆出率が不良のために術後低拍出症候群となるリスクが高い、心拍動下冠動脈バイパス術などの心臓手術を受ける患者」、「ハイリスク経皮的冠動脈インターベンション術 (PCI) など、ハイリスクな心臓カテーテル手術を受ける患者」(以下「予防的使用」) 及び「救急車、ヘリコプタ、固定翼機などの医療用輸送手段中にて、熟練した医療従事者によって使用されること」(以下「医療用輸送手段」という。) が含まれていた。後述の＜総合機構における審査の概要＞「(4) 使用目的」(49 頁) に記載するように、申請時点で提出された海外臨床試験を含む資料からは予防的使用にあたる患者が定義できないこと、ポンプカテーテルは X 線透視下で留置位置を確認する必要があること等の特徴的な使用方法を踏まえると、本申請品を医療用輸送手段に使用する際の有効性及び安全性は提出された資料から確認できないことから、本申請品は、海外臨床試験において評価されていたように一時的に院内で行う補助循環に使用することが妥当であると判断した。そのため、本申請品の使用目的から予防的使用及び医療用輸送手段を削除し、本申請品を一時的な補助循環に使用する血液ポンプとするよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、本申請品に関する旧基本要件への適合性について了承した。

ホ. 性能に関する資料

(1) 物理的、化学的特性

＜提出された資料の概略＞

本品 1 のポンプカテーテル、イントロデューサキット及び留置用ガイドワイヤについて腐食抵抗性に関する資料が提出された。本品 2 については、一般電気部品を使用していることから、配合成分等が医療機器の特性に関わるものではないとの理由で、試験資料の提出は省略された。