

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、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を審査した結果、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は循環血液に短・中期的接触する構成品として十分な腐食抵抗性が確保されていると判断した。また、本品 2 については、一般電気部品を使用した医療機器であること、体外で使用する医療機器であり、短・中期的な補助循環に使用する場合、物理的、化学的特性は変化しないと考えられるため、物理的、化学的特性の評価の省略は妥当であると判断した。以上のことから、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は、流量補助を行う補助循環システムの構成品として、十分な物理的、化学的特性が確保されていると判断した。

(2) 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 IEC60601-1:1988+A1:1993+A2:1995^{vi}、IEC60601-1-1 : 2000^{vii}及び IEC60601-8 : 2000^{viii}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 : 2001^{ix}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。

＜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、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電気的安全性及び電磁両立性が確保されていると判断した。

(3) 生物学的安全性

＜提出された資料の概要＞

本品 1 については、ポンプカテーテル、ページ用セット、留置用ガイドワイヤ及びイントロデューサキットについて、ISO10993 に準じて実施された、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（血液凝固性及び血液溶血性）に関する資料が提出された。本品 2 については、患者への直接的な接触がないため、生物学的安全性評価は省略された。

^{vi} IEC60601-1 : Medical electrical equipment-Part1:General requirements for basic safety and essential performance

^{vii} IEC60601-1-1 : Medical electrical equipment-Part1-1:General requirements for safety – Collateral standard: safety requirements for medical electrical systems

^{viii} IEC60601-8 : Medical electrical equipment-Part1-8 : General requirements for basic safety and essential performance – Collateral standard: General requirements, tests and guidance for alarm systems in medical electrical equipment and medical electrical systems

^{ix} IEC60601-1-2 : Medical electrical equipment- part1-2: General requirements for basic safety and essential performance- Collateral standard: Electromagnetic disturbances-Requirements and tests

<総合機構における審査の概要>

LP2.5 は表 4 のとおり、評価試験実施後に C12 モデルから C13 モデルへの変更において X 線不透過マーカを追加していたため、C12 モデルを試験検体とした試験では、本邦で製造販売する C16 モデルの評価ができないことが審査の過程で明らかになった。以上のことから、総合機構は、C16 モデルを使用した再試験を基に LP2.5 の生物学的安全性を再評価するよう申請者に指示した。再評価においては、LP2.5 の細胞毒性試験、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、血液適合性試験のいずれの結果にも問題なかった。

以上のことから、総合機構は LP2.5 の再試験及び LP5.0 の試験の資料について審査した結果、本品 1 のポンプカテーテル、パージ用セット、留置用ガイドワイヤ及びイントロデューサキットは、流量補助を行う補助循環システムの構成品として十分な生物学的安全性が確保されていると判断した。

(4) 機械的安全性

<提出された資料の概略>

1) 本品 1

ポンプカテーテルに関する資料として、カニューラの屈曲耐久性試験、カテーテルシャフトの耐キンク性試験、カテーテルの引張強度試験、パージラインの密閉性及び耐久性試験、留置用ガイドワイヤの互換性試験並びにイントロデューサキットの互換性試験に関する試験成績が提出された。パージ用セットに関する資料としては、引張強度試験、密閉性及び耐久性試験に関する試験成績が提出された。

2) 本品 2

IEC60601-1 に準じて実施された機械的安全性試験に関する成績が提出された。

<総合機構における審査の概要>

LP2.5 は、吸入口ストラットの離断に対応するため、ポンプ部とカテーテル部に [] を導入し、また、吸入口のストラットの厚みを増加させる設計変更が C12 モデル（表 4 参照）で実施された。しかしながら、申請時に添付されていた屈曲耐久性試験成績は、高い屈曲性があるカニューラ部のみを試験対象として実施されていたことから、設計変更が不具合対策として妥当であるのか判断できなかった。そこで、総合機構は、屈曲ができないポンプ部を頂点にした場合のポンプカテーテルの屈曲性を評価することを申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ポンプカテーテルの屈曲性は、大動脈弓モデルへの挿入及び抜去の可否から評価した（表 10）。大動脈弓モデルの作製は公表論文^{7,8,9,10,11,12}を参照した。評価の結果、ポンプ部を頂点として屈曲した場合、その近位側と遠位側の距離が、LP2.5 で 52mm、LP5.0 で 69mm であ

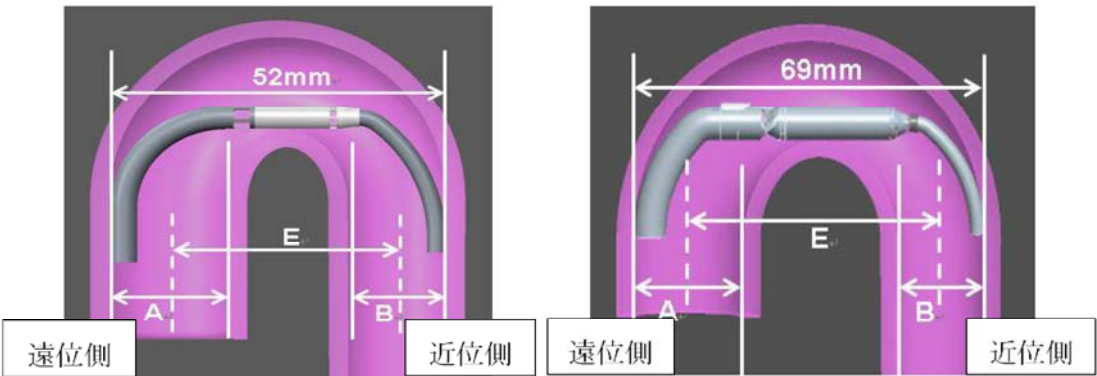
れば、十分な動作が可能であることが示された（図 8）。

総合機構は、以下のように考える。

ポンプカテーテルを使用するためには、大動脈弓を通過する必要があるため、ポンプカテーテルの屈曲性は重要な特性である。そこで、ポンプカテーテルの屈曲の限界を規定すること及び添付文書においてポンプカテーテルの屈曲の限界を図示し、それを参考にポンプカテーテルが留置可能かを判断するように注意喚起することを申請者に求め、申請者の同意を得た。なお、ポンプカテーテルの屈曲の限界も踏まえたポンプカテーテルの使用条件については、後述の＜総合機構の審査の概要＞「③ ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件」（47 頁）に記載する。

表 10 屈曲性評価試験の概要

試験方法	ポンプカテーテルを大動脈弓モデルに挿入し、挿入時抵抗値、作動確認及び抜去時抵抗値を評価した。適合基準を満たしたモデル寸法から、ポンプカテーテルの屈曲性を検討した。
適合基準	➤ ポンプカテーテル挿入力$\leq$■N。挿入後、パージラインは開通し、また、モータ抵抗は仕様範囲内であること。 ➤ ガイドワイヤ抜去力$\leq$■N。ポンプカテーテル抜去力の軸方向の力$\leq$■N。抜去後は、ポンプは安定稼働し、補助レベル P9 で■分間以上作動すること。また、留置位置感知用ラインから作動流体が吐出されること。



(ア) LP2.5

(イ) LP5.0

有効な大動脈弓の幅＝上行大動脈の内径（A）×1/2＋下行大動脈の内径（B）×1/2
 ＋上行及び下行大動脈の軸間距離（E）

図 8 「IMPELLA 補助循環用ポンプカテーテル」の
 ポンプカテーテルの屈曲の限界

(5) 性能を裏付ける試験

＜提出された資料の概略＞

1) 本品 1

ポンプカテーテルの性能を裏付ける資料として、流量特性及び位置感知用センサの測定精度に関する試験成績が提出された。ポンプカテーテルの流量特性試験では、ヘパリン加ブタ血液を使用し、ポンプ速度を P1 から P9 の各補助レベルに固定し、ポンプカテーテルの前後の差圧が 60mmHg の際に、LP2.5 では ■■■ L/min 以上、LP5.0 では ■■■ L/min 以上の拍出が可能であることが確認された。位置感知用センサの測定精度試験では、■■■ mmHg から ■■■ mmHg の圧力範囲で ■■■ %又は ■■■ mmHg のいずれか大きい方の誤差範囲で計測可能であることが評価された。留置用シースの性能を裏付ける試験としては、X 線不透過性が評価された。イントロデューサキットの性能を裏付ける資料としては、シース及びガイドワイヤの X 線不透過性の評価試験に関する資料が提出された。留置用ガイドワイヤの性能を裏付ける資料として、ガイドワイヤの操作性の評価成績が提出された。

2) 本品 2

ポンプカテーテルの制御に関する性能を裏付ける資料として、ポンプ回転数精度試験並びに位置感知用センサの計測結果の表示性能試験及び解析性能試験の成績が提出された。パージシステムの性能を裏付ける資料として、パージ流量及び圧力の制御性能試験並びに気泡感知性能試験の成績が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の事項について申請者に説明を求めた。

- 1) これまでに実施された構造変更(表 4 及び表 5)を踏まえ、提出された試験で使用された本品 1 のポンプカテーテルが試験検体として妥当であると判断した理由
- 2) ポンプカテーテルの流量特性の評価において、ポンプカテーテルの前後の差圧を 60mmHg に設定した根拠

申請者は、以下のように説明した。

- 1) ポンプカテーテルは血液ポンプであることから、ポンプカテーテルの拍出に関わる性能はポンプ部に依存すると考えられる。ポンプカテーテルはこれまでに構造の変更を実施してきたが、ポンプ部に関しては開発当初から変更がないため、LP2.5 の評価試験で使用した C12 モデル(表 4 参照)と、本邦で製造販売する C16 モデル(表 4 参照)の拍出性能は同一であると考えられる。したがって、性能を裏付ける試験で使用した試験検体は妥当である。
- 2) PCPS に使用される単回使用遠心ポンプ、体外設置型 LVAD では、左心室の拡張期の左心室と大動脈の最大差圧約 100mmHg が拍出の抵抗になることを想定して、その差圧に対して成人の患者が必要とする拍出量約 5L/min が拍出できることを評価することが一般的である。ポンプカテーテルは、簡便かつ一時的な補助循環に使用するために小型の軸流ポンプを採用し、カテーテル形状となるように設計したため¹³、高い流量特性は実現できない。その

ため、本品 1 は、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使用可能である。以上のことから、ポンプカテーテルの前後の差圧を 60mmHg としたポンプカテーテルの流量特性の評価であっても臨床上十分な性能をもつことの評価は可能であると考える。

総合機構は、試験検体の C12 モデル（表 4 参照）と本邦で製造販売する C16 モデル（表 4 参照）はポンプ部が同一であるため、性能を裏付ける試験の試験検体として C12 モデル（表 4 参照）を使用することは妥当であると判断した。本申請品の簡便かつ一時的な補助循環に使用する開発コンセプト、及び後述の＜総合機構の審査の概要＞「(1) 臨床的意義」（38 頁）を踏まえ、本申請品の流量特性は受入可能と判断した。

(6) 効能を裏付ける試験

＜提出された資料の概略＞

効能を裏付ける試験に関する資料として、溶血試験、動物モデル植込み試験が提出された。

本品 1 のポンプカテーテルの抗溶血性を評価するため溶血試験が実施された。溶血試験は LP5.0 と既承認品「サーンズセントリフューガルポンプ」(承認番号:20300BZY00460000)

(以下「既承認品」という。)の比較、及び LP5.0 と LP2.5 の比較によって実施された。各試験検体は最大流量が拍出できるように回転数を設定し (LP5.0 : P9 (表 1 参照)、LP2.5 : P9 (表 1 参照)、既承認品 : 2500±50rpm)、6 時間送血させた際の溶血度 (MIH^{*}) が計測された。各試験対象の抗溶血性は各々 5 台の溶血度 (MIH) (平均±標準偏差) を比較することで評価された。LP5.0 と既承認品における溶血度 (MIH) の比較では、LP5.0 で [] 既承認品で [] で統計学的な有意差は確認されなかった (P=0.09 : スチューデントの t 検定)。また、LP2.5 と LP5.0 の溶血度 (MIH) の比較では、LP2.5 で []、LP5.0 で [] であった (P=0.96 : スチューデントの t 検定)。LP5.0 の溶血度の相違 (既承認品との比較 : []、LP2.5 との比較 : []) は血液の個体差に起因する相違であり、溶血度の相対評価には影響しないと考えた。ポンプカテーテルは、その他の既承認の単回使用遠心ポンプと比較して高回転が必要であることから (表 3)、潜在的风险として高回転によって生じた高剪断力による血球破壊に起因する溶血が考えられる。しかしながら、既承認品との回転数の相違を考慮してもポンプカテーテルの溶血量は十分少なく、溶血に対する安全性が示された。

また、本品 1 のポンプカテーテルの短・中期的使用における抗溶血性及び抗血栓性の評価のため、動物モデル植込み試験が実施された。LP2.5 の試験は、ウシ 4 頭に 5 日間留置することで行われた。試験検体の C12 モデルと本邦で製造販売する C16 モデルは、吸入口から

^{*} MIH : Modified Index of Hemolysis。単位時間 (分) 当たりの血漿遊離ヘモグロビンの上昇量 (PFH/t (mg/dL/min))、ヘマトクリット値の平均値 (Hct (%))、血液量の平均値 (V (L))、血流量 (Q (L/min)) 及び 6 時間後の遊離ヘモグロビン濃度 Hb (mg/dL) から算出する溶血度。MIH = (PFH/t) × ((100 - Hct) / 100) × V × 106 / (Q × Hb)

吐出口までの構造が同一であることから試験検体として妥当であると判断された。また、LP5.0 は直接評価されず、LD を用いて試験が実施された。試験検体として LD を用いることは、本邦で製造販売する LP5.0 の C8 モデルの吸入口から吐出口までの構造が LD と同一であることから妥当であると判断された。LD の試験は、ヒツジ 8 頭に 10 日間留置することで行われた。LP2.5 及び LD の挿入部は、ヒトと動物モデルの大腿部の解剖学的な構造の相違があるため、簡便に挿入可能な総頸動脈が選択された。制御装置に記録されるモータ消費電流から計測した補助流量は、LP2.5 で [REDACTED] L/min、LD で [REDACTED] L/min であった。抗溶血性の評価として、留置中の血漿遊離ヘモグロビンの上昇が評価された。LP2.5 を評価した 4 頭中 1 頭及び LD を評価した 8 頭中 1 頭に血漿遊離ヘモグロビン値の上昇 (LP2.5: 53mg/dL (留置後 2 日間)、LD : 49mg/dL (留置後 5 日のみ)) が確認されたが、その後の補助期間中に十分低下したため、発現した溶血は一過性であると判断された。試験中の総ビリルビン、血清クレアチニン及び尿素窒素は、正常範囲であった。以上のことから、LP2.5 及び LD 使用中に持続的な溶血の発現が確認されなかったため、临床上十分な抗溶血性が確保されていると判断した。さらに、抗血栓性の評価として、抜去後の LP2.5 及び LD の観察及び剖検による血栓評価が実施された。抜去後の LP2.5 及び LD には血栓形成が確認されず、また、剖検による観察においては、LP2.5 を評価した 1 例において腎臓に局所的な微小梗塞が観察されたが、その他の動物モデルにおいて血栓による梗塞は確認されなかった。以上のことから、LP2.5 と LD は临床上十分な抗血栓性が確保されていると判断した。

<総合機構における審査の概要>

ポンプカテーテルは、既承認品の単回使用遠心ポンプと比較し、高回転が必要で、さらに LP2.5 は LP5.0 よりも必要とされる回転数が高いため、潜在的には LP2.5 の溶血のリスクが最も高いことが想定される。しかしながら、溶血試験における既承認品に対するポンプカテーテルの溶血度は、統計学的な有意差は確認されなかったものの、点推定値では既承認品より低いことが示された。また、動物試験において、順行性の血流を拍出することが確認され、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使用可能であることが示された。溶血の発現が確認されたものの、一過性のものに限り、ポンプ内での血栓形成及び血栓形成を起因とする循環器の機能障害の発現も確認されなかった。

以上のことから、総合機構は、抗溶血性に関して、溶血試験では既承認品より溶血度が点推定値において低い値を示したこと、動物試験では临床上許容できない持続的な溶血が確認されなかったことを踏まえ、既承認品と同程度であると考え。なお、本申請品の抗溶血性は、後述の<総合機構における審査の概要>「①抗溶血性」(43 頁)に記載したとおり、「チ. 臨床試験成績に関する資料」(32 頁)に記載した臨床試験の成績も踏まえて、临床上許容可能であるかを総合的に判断することとした。また、抗凝固療法を適切に行う場合は、臨床使用上、ポンプカテーテルの構造に由来して血栓形成を生じさせる可能性は低いと判断した。なお、動物試験においては、大動脈弓及び左心室の大きさを考慮して留置しなけれ

ばならない等の本品 1 の特徴的な使用方法が考慮されていなかったが、海外の使用状況においては、ポンプカテーテルの不適切な留置を起因とする溶血が発現していることから、溶血のリスクを低減するために後述の＜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）を基に安全対策を講ずる必要があると考える。

へ. リスク分析に関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO14971 : 2007「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、本申請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。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、ハザード及びリスクの分析の結果を審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請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（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）、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、製造方法に関する資料を審査した結果、特段問題を認めなかったためこれを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本申請品の有効性及び安全性の評価資料として、ドイツで実施された臨床試験（ISAR-SHOCK 試験：LP2.5 を評価する臨床試験）及び米国臨床試験（RECOVER I 試験：LP5.0 を評価する臨床試験）の成績が添付資料として提出された（表 11：臨床試験に関する資料一覧、表 12：ISAR-SHOCK 試験及び RECOVER I 試験の概要）。

表 11 臨床試験に関する資料の一覧

試験名	評価期間	試験デザイン	被験者数	主要評価項目
添付資料				
ISAR-SHOCK 試験	2004 年 9 月～ 2007 年 2 月	多施設共同非盲 検前向き無作為 化比較臨床試験	LP 2.5 : 11 例 IABP:12 例	有効性: 被験機器の留置後 1 時間以内の血行 動態指標の改善 (60 分後の心係数 (CI) のベースライン時からの変化) 安全性: 30 日目の生存率
RECOVER I 試験	2006 年 10 月 ～2009 年 5 月	多施設共同単群 前向き非無作為 化臨床試験	LP 5.0 : 4 例 LD : 11 例	有効性: 回復や他治療へのブリッジを含む、 次の治療までの生存率 安全性: 30 日又は退院までのいずれか長期間 での重篤な有害事象 (MAE) の頻度
参考資料				
PROTECT I 試験	2006 年 7 月～ 2007 年 7 月	多施設共同単群 前向き非無作為 化臨床試験	LP 2.5 : 20 例	有効性: PCI 中に血行動態の増悪がないこと 安全性: 退院時又は術後 30 日のいずれか長 期の主要な心血管有害事象 (MACE)
PROTECT II 試験	2007 年 11 月 ～2011 年 3 月	多施設共同非盲 検前向き無作為 化比較臨床試験	LP 2.5 : 226 例 IABP : 226 例	手技の術後 30 日目又は退院時 (いずれか遅 い方) までの間に認められた手技中及び手技 後に出現した MAE の総発現頻度を評価。追 跡調査では MAE の総発現頻度は術後 90 日 でも評価
MACH II 試験	2005 年 12 月 ～2010 年 8 月	単施設非盲検前 向き非無作為化 臨床試験	LP 2.5 : 10 例 IABP : 10 例	有効性: 左室駆出率 (LVEF) の改善 安全性: 補助中及び 4 か月後の主要な脳心 管有害事象 (MACCE)

表 12 ISAR-SHOCK 試験及び RECOVER I 試験の概要

試験名	ISAR-SHOCK	RECOVER I
使用機器	LP2.5 (C4、C5 及び C6 (表 4 参照))	LP5.0 又は LD (C5 (表 5 参照))
目的	急性心筋梗塞 (AMI) 後に心原性ショ ックを起こした被験者の血行動態パ ラメータ、特に心係数 (CI) の改善に 関して IABP に対する LP2.5 の優越性 を立証する。	人工心肺からの離脱後に血行動態の 補助が必要な開心術後の患者に対す る安全性と潜在的な有効性を立証す る。
デザイン	多施設共同非盲検前向き無作為化比 較臨床試験 (2 施設)	多施設共同単群前向き非無作為化臨 床試験 (7 施設)
症例数	23 例 (LP2.5 群 11 例、IABP 群 12 例)	15 例 (単群) (LP5.0 4 例、LD 11 例)
主な選択基 準	1. 臨床的基準 (1) 収縮期血圧 < 90mmHg、 心拍数 (HR) > 90/min 又はカ テコラミン依存 (2) 末梢臓器の灌流低下、又は左 室機能不全 2. 血行動態の基準 (1) 左室駆出分画 (EF) < 30% かつ左心室拡張期圧 (LVEDP) > 20mmHg 又は CI < 2.2L/min/m ² (2) 肺動脈喫入圧 (PCWP) > 15mmHg 3. AMI 発症後 48 時間未満	1. 体表面積 (BSA) 1.5～2.5m ² 2. 強心薬の高用量の単剤又は中用量 の 2 剤点滴静注を規定の時間以上 実施していること。 3. CI 1.3～2.2L/min/m ² 4. 30mmHg ≥ PCWP ≥ 20mmHg 又は 35mmHg ≥ 肺動脈拡張期圧 ≥ 25mmHg 5. 人工心肺離脱後 48 時間以内
評価期間	30 日	1. 30 日目又は退院時のいずれか長 い方の期間

試験名		ISAR-SHOCK	RECOVER I
			2. 追跡評価（術後 3 か月、6 か月及び 1 年）
使用期間		LP2.5 群：26.7±15.3 時間 IABP 群：25.1±17.3 時間	89.0±73.3 時間
主要評価項目	有効性	留置後最初の 60 分間の血行動態指標（特に CI）の改善	生存率（回復*又は他の治療法へのブリッジ） *回復：その他の補助循環装置の使用なく、30 日間の生存又は 30 日間以内の生存退院
	安全性	30 日目の生存率	30 日目又は退院時のいずれか長期間での重篤な有害事象の頻度

(1) ISAR-SHOCK 試験（実施期間：2004 年 9 月～2007 年 2 月）（表 12 参照）

急性心筋梗塞後又は急性冠動脈症候群により心原性ショックを起こした被験者を対象に、血行動態パラメータ、特に心係数（以下、「CI」という。）の改善に関して、IABP に対する LP2.5 の優越性を示す目的で行われた。最大解析対象集団（以下「FAS」（Full Analysis Set）という。）の 23 症例^{xi}（図 9）の患者背景を表 13 に示す。患者背景において両群に有意な差は認められなかった。FAS の 23 例の血行動態の指標を表 14 に示す。有効性の主要評価項目として設定された、補助開始後 1 時間以内に測定された CI のベースラインからの変化量は LP2.5 群 0.44 ± 0.53 、IABP 群 0.13 ± 0.35 であり、LP2.5 の IABP に対する統計学的な優越性は検証できなかった（ $P=0.052$ ：スチューデントの t 検定）。臨床試験実施計画書での規定に適合した PPS（Per protocol set）群（2 例の割り付け違反及び 1 例の除外基準違反の計 3 例を除外した 20 例（LP2.5 群 9 例、IABP 群 11 例））の CI の改善においても、LP2.5 の IABP に対する統計学的な優越性は検証できなかった（ $P=0.079$ ：スチューデントの t 検定）（表 15）。CI 以外の血行動態のパラメータの比較においては、拡張末期動脈圧の変化に両群間で有意な差が認められた（LP2.5： $8.2 \pm 15.0 \text{ mmHg}$ 、IABP： $-5.9 \pm 14.8 \text{ mmHg}$ 、 $P=0.024$ ：スチューデントの t 検定）（表 16）。

安全性は、FAS の 23 例で評価された。術後 30 日時点の生存率は、LP2.5 群では $54.5 \pm 27.2\%$ 、IABP 群 $58.3 \pm 26.1\%$ であった（ $P=0.857$ ：ログランク検定）。植え込み後 30 日以内に発生した死亡以外の有害事象（表 17）において、LP2.5 との因果関係が否定できないものは、多臓器不全 1 件（9.09%）、輸血を必要とするヘモグロビンの低下 1 件（9.09%）、心停止 1 件（9.09%）、脳損傷 1 件（9.09%）、心室細動 3 件（27.3%）及び徐脈 1 件（9.09%）であった。

副次評価項目として評価された補助循環開始後 48 時間及び 96 時間における乳酸の放出量及び使用するカテコールアミンの増減においては、両群間に統計学的な有意差は認めら

^{xi} 提出された ISAR-SHOCK 試験の資料においては 27 例（LP2.5 群：14 例、IABP 群：13 例）が登録症例とされていたが、解析集団に関する照会・回答の結果、割り付け未実施 2 例、本申請品未使用 2 例の計 4 症を除く 23 症例（LP2.5 群 11 例、IABP 群：12 例）を FAS とすることが妥当であると判断し、申請者に再解析を求めた。

れなかった（フィッシャーの正確確率検定）。



図 9 ISAR-SHOCK 試験の患者登録の内訳

表 13 ISAR-SHOCK 試験の患者背景

	全患者	LP 2.5 群	IABP 群	P 値*
被験者数	23	11	12	
年齢（平均±標準偏差）	65 ± 13	61 ± 13	69 ± 12	0.147
左室駆出分画率（平均±標準偏差）（%）	27 ± 11	28 ± 10	26 ± 14	0.755
ベースライン時点でのカテコールアミンの投与回数（平均±標準偏差）	1.2 ± 0.7	1.4 ± 0.9	1.0 ± 0.4	0.233
Killip 分類（平均±標準偏差）	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.9	3.3 ± 0.7	0.928
動脈性高血圧症の被験者の割合（%）	39	27	50	0.637
前壁心筋梗塞の被験者の割合（%）	48	55	42	0.684
PCI による再血行再建術実施割合（%）	87	82	92	0.590
急性心筋梗塞発生から補助循環までの時間（平均±標準偏差）	9.6 ± 6.3	8.7 ± 5.6	10.4 ± 7.1	0.582

*スチューデントの t 検定

表 14 ISAR-SHOCK 試験の解析結果（FAS 群）

項目	LP2.5 群	IABP 群	P 値*
被験者数	11	12	
補助循環前の心係数（平均±標準偏差）[L/min/m ²]	1.75 ± 0.44	1.64 ± 0.74	0.663
補助循環後の心係数（平均±標準偏差）[L/min/m ²]	2.20 ± 0.48	1.77 ± 0.97	0.201
心係数の変化（平均±標準偏差）[L/min/m ²]	0.44 ± 0.53	0.13 ± 0.35	0.052

*スチューデントの t 検定

表 15 ISAR-SHOCK 試験の解析結果（PPS 群）

項目	LP2.5 群	IABP 群	P 値*
被験者数	9	11	
補助循環前の心係数（平均±標準偏差）[L/min/m ²]	1.78 ± 0.48	1.69 ± 0.75	0.760
補助循環後の心係数（平均±標準偏差）[L/min/m ²]	2.22 ± 0.53	1.81 ± 1.01	0.224
心係数の変化（平均±標準偏差）[L/min/m ²]	0.43 ± 0.59	0.12 ± 0.37	0.079

*スチューデントの t 検定

表 16 留置直後の血行動態に関する測定値の変化（FAS 群）

項目	LP 2.5 群	IABP 群	P 値*
被験者数	11	12	
心拍数の変化（平均±標準偏差） [bpm]	8.4± 20.2	-0.8± 15.3	0.241
収縮期動脈圧の変化（平均±標準偏差） [mmHg]	2.0± 17.0	-0.3± 16.9	0.753
拡張末期動脈圧変化（平均±標準偏差） [mmHg]	8.2± 12.6	-5.9± 14.8	0.024
平均動脈圧の変化（平均±標準偏差） [mmHg]	8.2± 15.0	1.4± 16.7	0.319
肺動脈楔入圧の変化（平均±標準偏差） [mmHg]	-2.9± 6.1	-1.9± 3.3	0.628
中心静脈圧の変化（平均±標準偏差） [mmHg]	-0.4± 6.6	0.8± 3.0	0.601

* スチューデントの t 検定

表 17 植込み後 30 日以内に発現した死亡以外の有害事象

有害事象の種類	発現件数	
	LP2.5 群	IABP 群
心停止	1	0
心室細動	2	1
心室頻拍	0	1
心室性不整脈	0	2
心原性ショック	0	1
徐脈	1	0
心房細動による頻脈	0	1
心不全	0	2
血圧低下	2	1
脳損傷	1	0
多臓器不全	1	2
進行性の腎不全	1	0
一過性の溶血	1	0
輸血で対処したヘモグロビンの低下	1	0
穿刺部位の血腫	1	0
穿刺部位の出血	1	0

(2) RECOVER I 試験（実施期間：2006 年 10 月～2009 年 5 月）（表 12 参照）

人工心肺からの離脱後に血行動態の補助が必要な開心術後の患者に対する LP5.0（大腿動脈からカットダウン法で挿入するモデル）及び LD（上行大動脈に縫着した人工血管から挿入するモデル）の使用の安全性と潜在的な有効性を評価する目的で実施された。15 症例^{xii}（図 10）の患者背景を表 18 に示す。

有効性の主要評価項目として設定された生存率（表 12 参照）は 15 例中 14 例（93.3%）、1 年時の生存率は 73.3%（11/15 例）であった（図 11）。また、PPS（Per protocol set）群（選択除外基準に抵触した 1 例を除いた 14 例）の生存は 14 例中 14 例（100%）、LP5.0 を使用した 4 症例の生存は 4 例中 4 例（100%）であった。なお、LP5.0 及び LD の留置手技及び補

^{xii} 提出された RECOVER I 試験の資料では 19 例が登録症例とされていたが、解析集団に関する照会・回答の結果、同意未取得の 1 例、不適切な同意取得の 1 例、同意の撤回症例 1 例、不適切な登録症例 1 例の計 4 例を除く 15 例を FAS とすることが妥当であると判断し、申請者に再解析を求めた。

助循環はいずれも成功し、LP5.0 及び LD の補助循環開始によって平均 CI は 1.55 ± 0.35 (n=11) から 2.42 ± 0.54 L/min/m² に改善した (P=0.009 : 対応のある t 検定)。平均大動脈圧は 68.91 ± 13.65 mmHg から 80.05 ± 10.88 mmHg に上昇した (P=0.0252 : 対応のある t 検定)。安全性は、15 例を対象に 30 日目又は退院時のいずれか長期間での重篤な有害事象の頻度で評価された。死亡が 4 症例に認められ、このうち 1 例は入院中に死亡した。退院後に死亡した症例 3 例は、LP5.0 又は LD の使用との明らかな因果関係は確認されなかった (表 20)。LP5.0 及び LD の植込み後 30 日以内に発現した死亡以外の有害事象 (表 20) において、LP5.0 又は LD との因果関係が否定できない有害事象は、敗血症の 1 件 (6.67%) と溶血の 1 件 (6.67%) であった。また、試験後のポンプ内血栓評価において 1 件 (6.67%) 血栓形成が確認されたが、ヘパリンが適切に被験者に投与されなかったことに起因して発現したと判断された。

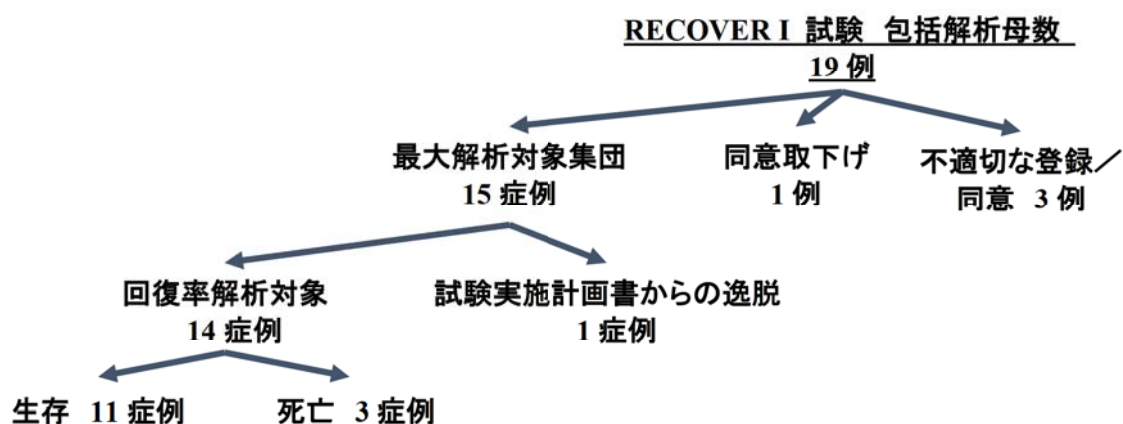


図 10 RECOVER I 試験の登録患者の内訳

表 18 RECOVER I 試験の患者背景

被験者数 (例)	15
年齢 (歳)	58.4 ± 8.9 (範囲 43.0~72.0)
性別 (%)	男性 81.3 / 女性 18.8
左室駆出分画率 (%)	$23. \pm 7.0$ (範囲 10.0~35.0)
鬱血性心不全を発症していた被験者の割合 (%)	75.0
NYHA 分類 III/IV の被験者の割合 (%)	75.0
心筋梗塞を発症していた被験者の割合 (%)	68.8
高血圧を発症していた被験者の割合 (%)	62.5
不安定狭心症を発症していた被験者の割合 (%)	43.8
弁疾患を発症していた被験者の割合 (%)	46.7

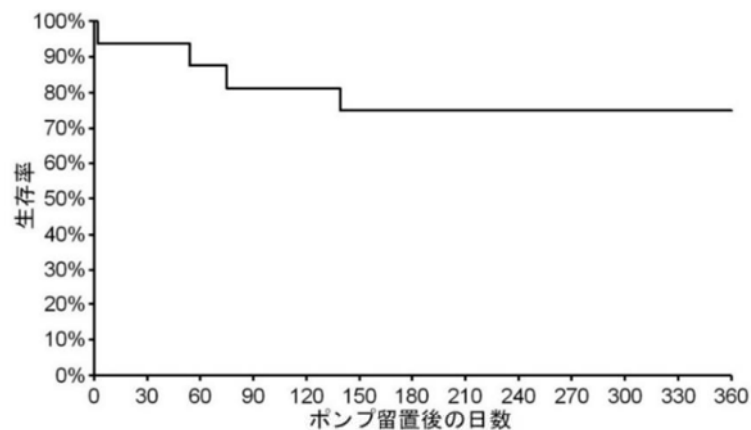


図 11 術後 1 年の生存率

表 19 死亡症例の詳細

	死亡までの日数	死亡原因	備考
1	3 日後（入院中）	多臓器不全	心臓移植後に本申請品を使用
2	53 日後（退院後）	真菌性脳動脈瘤破裂	LVAD へ移行
3	74 日後（退院後）	消化管出血、肺炎、敗血症	CABG ^{xiii} 後に本申請品を使用
4	138 日後（退院後）	心不全・腎不全	CABG 及び僧帽弁形成術後に本申請品を使用

表 20 LP5.0 及び LD の植込み後 30 日以内に発現した死亡以外の有害事象

有害事象の種類	発現件数
48 時間以上の人工呼吸管理	16
輸血の必要な出血	15
敗血症	7
手術を要する出血	6
不整脈	5
心房細動	3
心タンポナーデ	3
肝機能障害	3
感染症	3
腎不全	3
心原性ショック	2
血栓性血管合併症	2
肝不全	1
心筋梗塞	1
脳卒中	1
溶血	1

<総合機構における審査の概要>

(1) 臨床的意義

本品 1 のポンプカテーテルは軸流型血液ポンプであり、左心室から脱血して大動脈に送

^{xiii} CABG (Coronary artery bypass grafting) : 冠動脈バイパス術

血する拍出原理を有し、圧補助タイプの IABP や肺機能補助も可能な PCPS とは異なるメカニズムで補助循環を行う。ポンプカテーテルは左心室に挿入して使用することから、下行大動脈に留置する IABP の使用方法よりも困難かつリスクが高いと考えられる。以上を踏まえ、総合機構は、国内における本申請品の臨床的意義について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

IABP は下行大動脈に留置するため、本申請品の大動脈弓を通過し左心室まで挿入するポンプカテーテルの挿入、留置及び抜去に伴う手技上のリスクは、IABP よりも高いことが考えられるが、本申請品は、圧補助を行う IABP には不可能な順行性の血流を発生する流量補助が原理的には可能である。一方、流量補助が可能な体外設置型 LVAD は、本申請品よりも血流を多く拍出することが可能で、完全補助が必要な重症心不全等の重篤な病態に対しても使用可能であるが、導入には開胸手術が必要であるため、経皮的な導入が可能な本申請品よりも侵襲性が高く、容易に使用することができない。以上のことから、本申請品は、IABP と同様に心原性ショック等の急性心不全に対する初期対応において簡便に使用することが可能であり、また、IABP によって十分な補助循環ができないが、体外設置型 LVAD に移行するほど重篤ではない病態に対しても使用可能であると考えられる。

さらに、PCPS は、本申請品よりも拍出量が多く心肺機能を代替できるが、大腿動脈からの送血によって、左心室の拍出抵抗が増加するため、心機能の改善には直接的に寄与しない。一方、本申請品は、左心室からの脱血によって前負荷を軽減することで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、原理的には心機能の改善に寄与することが期待される。また、LP5.0 ではカットダウン法による外科的な挿入が必要であるものの、大腿動脈から挿入可能なため、一般的に 2 本のカニューラの挿入が必要である PCPS と比較すると、本申請品は低侵襲かつ簡便に一時的な補助循環が可能である。

総合機構は、以下のように考える。

機械的補助循環は、それぞれの治療の目的、原理等の相違から、対象となる患者及び治療目的が異なっており、IABP 及び PCPS は短・中期的な補助として用いられる。本申請品は、重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン¹⁴において、経皮的補助人工心臓に分類されており、臨床現場においては、短期的ではあるものの、流量補助を行う機器として認識されている。

本申請品が順行性の血流を発生させて流量補助に使用可能であることは、前述の「(5) 性能を裏付ける試験」(28 頁) で示されていることから、本申請品は、IABP と比較して手技上のリスクが高くなる懸念はあるものの、流量補助法ではない IABP では十分な補助循環が困難な病態に対しても、本申請品は、原理的には循環動態の改善が期待できる。また、体外設置型 LVAD は開胸手術が必要であり、主に長期補助循環が必要とされる場合に用いられるが、本申請品は経皮的に使用可能であるため、低侵襲かつ簡便な補助循環が可能である。

したがって、急性心筋梗塞^{15,16}、心筋症^{17,18}、心筋炎^{19,20,21,22}等、一定期間後には心機能の改善が見込まれるものの、一時的に心臓のポンプ機能の代償機転が破綻し、機械的補助循環が必要な病態、かつ手術後の循環動態の維持が困難な病態に臨床ニーズがあるものと考えられる。

さらに、PCPSは右心房からの脱血、大腿動脈からの送血による心肺機能の代替法であるため、心機能の改善に直接的に寄与しないが、本申請品は、左心室からの脱血、上行大動脈への送血で補助循環を行うため、原理的には、左心室の前負荷の軽減によりPCPSよりも心機能の改善への寄与が期待できる。また、PCPSは装着のために2本のカニューラが必要であり、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が、本申請品は、挿入カテーテルが1本であるため、適切な挿入部の管理によってPCPSよりも低侵襲で補助循環に使用可能である。

以上のことから、治療選択肢の一つとして、本申請品を医療現場へ提供する臨床的意義はありと判断した。ただし、「⑤ 適正使用」(48頁)で述べるように、本申請品の適用、管理は、より多い流量補助が可能な他の補助循環装置に移行することを含めてハートチームで行うべきであるとする。

(2) 海外臨床試験成績の本邦への外挿性

総合機構は、海外臨床試験の成績を本邦に外挿するにあたり、1) 既存の医療機器の使用と比較した本申請品の手技の新規性、2) 本申請品の適応患者の国内外の差、及び 3) 国内外の医療環境差を踏まえた上で、海外臨床試験の成績を本邦に外挿して評価することの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 1) 心臓カテーテル検査システム等、左心室にカテーテルを送達させて行う手技は既に広く行われている。本品1のポンプカテーテルは、カテーテル径によって挿入の方法が異なるものの、挿入及び留置方法に関しては、大腿アプローチの心臓カテーテル検査等の経験を有する医師にとっては新規性の高い手技ではないと考える。
- 2) 日本人の平均体表面積は男性 1.61m²、女性 1.41 m² であるため^{xiv}、欧米と比較して小柄な患者に適用されることが考えられる (ISAR-SHOCK 試験の体表面積: 1.9±0.1m²、RECOVER I 試験の体表面積 2.05±0.29m²)。しかしながら、患者の大動脈弓及び左心室内腔の大きさが十分でない場合には本申請品の安全性は確保できず、本申請品の使用は推奨されないことは国内外で相違がないため、国内外の体格(身長、体重、体表面積等)の違いに

^{xiv} 体表面積は、Fujimotoらの式(体表面積=88.83×身長(cm)^{0.663}×体重(kg)^{0.444})に、総務省統計として2016年4月20日に公開されている日本人の平均身長162.2cm(男性)、151.0cm(女性)、平均体重60.9kg(男性)、50.4kg(女性)を代入して計算

よって本申請品のリスクは変わらないと考えられる。

3) 心原性ショック等の急性心不全の定義及び急性心不全の初期治療における治療戦略は、国内の急性心不全治療ガイドライン¹と欧米のガイドライン^{23,24}とで相違はないため、本申請品を使用する医療環境に国内外差はないと考える。

以上のことから、海外臨床試験の成績を本邦の評価に外挿することは可能であると考えられる。

総合機構は、専門協議における本申請品の手技の新規性、適応患者の国内外差及び医療環境差についての議論を踏まえ、海外臨床試験成績を外挿することについて以下のように考える。

1) 本申請品の使用者は、後述の「2) トレーニング」(50 頁)に記載するように、ポンプカテーテルの屈曲の限界等の構造の特徴を熟知することが必要である。しかしながら、大腿部から経皮的に挿入し、左心室に送達させる手技自体は、本邦で一般的に実施されている心臓カテーテル検査システム等の手技と類似している。以上のことから、心臓カテーテル検査システム等の経験を有する医師にとっては、新規性は大きいものではないとの申請者の説明は妥当と考え、本品の特徴を十分に理解するためのトレーニングを受講することで、海外と同様に手技を行うことは可能である。

2) 海外臨床試験の被験者の平均体表面積は本邦に比べて大きいものの、本申請品の適応の可否判断は、欧米においても大動脈弓及び左心室内腔の大きさから判断されている。したがって、本邦の患者に使用する場合の特有のリスク、及び発現率の増大が懸念されるリスクは現時点では想定されていない。以上のことから、国内外における平均体表面積の差が本申請品の有効性及び安全性の評価に影響しないとの申請者の説明は妥当である。

3) 本邦においては、薬物療法抵抗性の急性心不全に対する初期治療の治療戦略として、急性心不全治療ガイドラインにおいて機械的補助法は標準的な治療とされている。したがって、本申請品を、心原性ショック等の急性心不全に使用する機械的補助法として使用する場合は、本申請品を使用した治療に関する医療環境の国内外差はないと考える。

以上のことから、海外臨床試験の成績を本邦に外挿することは妥当であると判断した。

(3) 本申請品による補助循環法の有効性及び安全性

1) 有効性

① LP2.5

ISAR-SHOCK 試験においては、LP2.5 群の CI の回復は点推定値では IABP 群に勝るものの、統計学的な有意差は認められなかった。総合機構は、ISAR-SHOCK 試験が少数例であったことを踏まえて、LP2.5 を対象にした文献調査の結果も提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

平成 27 年 4 月までの PubMed^{xv}において、LP2.5 を使用した急性心筋梗塞、開心術後ショック又は低拍出症候群患者への治療に関する文献調査を行った。検索式は、「(Impella) OR (Axial pump) AND (Cardiogenic shock) OR (Myocardial infarction)」として検索し、319 報が該当した。全 319 報の抄録を検証し、重複している文献、英語以外で記載された文献、LP2.5 の使用に関連しない文献、抄録に救急デバイスとして使用したことが記載されていない文献、10 例以下の報告である文献は除外した。その結果、LP2.5 を装着した文献報告 10 報（被験者の合計：369 例）が同定された。このうち、LP2.5 を IABP と比較した文献は 1 報であった。Manzo-Shilberman ら²⁵は、院外心停止患者に対する補助循環の効果を術後 28 日の合併症のない生存で評価し、LP2.5 群 35 例中 8 例と IABP 群 43 例中 13 例（ $p=0.61$: Wilcoxon の順位和検定）と両群間に差はなかったことを報告している^{xvi}。また、他 9 報においても、LP2.5 を使用することに否定的な事実は報告されていなかった。

以上のことから、ISAR-SHOCK 試験後の LP2.5 に関連した文献において、IABP と同程度の補助循環が可能であることを否定する事実は確認されなかった。

② LP5.0

総合機構は、LP5.0 と LD を比較し、両モデルを被験機器とした RECOVER I 試験を基に LP5.0 を評価することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LP5.0 と LD の相違を図 12 に示す。LP5.0 は、大腿動脈をカットダウンして吻合した人工血管から挿入後、大動脈弓を通過して左心室まで送達する。大動脈弓を通過しやすいように吸入口から送血口まではカーブ形状となっており、左心室穿孔を防ぐために先端部にピグテール（6Fr.）を有する。一方、LD 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、左心室まで送達する。吸入口から送血口までにカーブがなく、ピグテールが存在しない。しかしながら、ポンプ部は同一であるため、発生可能な血流量は同一である。

^{xv} PubMed : MEDLINE（米国国立医学図書館が収録する医学・薬学の文献データベースへアクセスするためのポータルサイト）

^{xvi} 米国保健社会福祉省（DHHS）／品質調査機構（AHRQ）によるエビデンスレベルの定義では、本公表論文は 3（対照を有する観察研究）とされた。

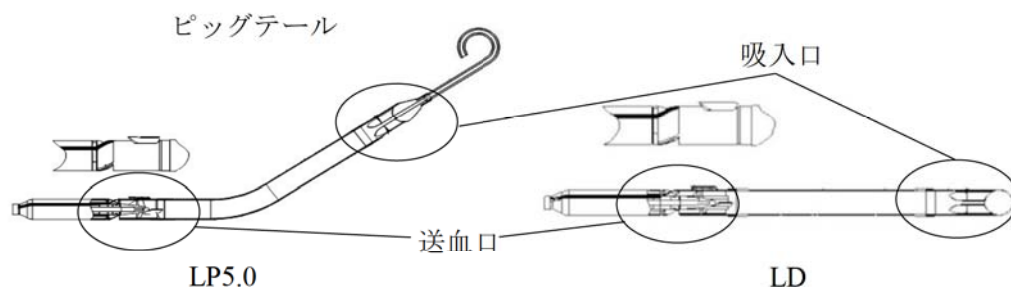


図 12 LP5.0 と LD の先端部の相違

総合機構は、専門協議における海外臨床試験の成績に関する議論を踏まえて、本申請品の有効性について以下のように考える。

- i) ISAR-SHOCK 試験において、LP2.5 群における CI の改善は、IABP に対する優越性を検証することはできなかったが、点推定値において高く、また、文献検索の結果、本申請品の治療成績が既存の IABP の治療成績を明らかに下回ることを報告している文献はなかった。ISAR-SHOCK 試験成績及び文献調査から、本申請品の使用により IABP と同程度の補助循環が可能であることを明確に否定する事実は確認されなかったこと、及び前述の「(5) 性能を裏付ける試験」(28 頁)に記載したとおり、非臨床試験において 60mmHg の差圧に対して約 ■■■ L/min の拍出量が確保可能であることが検証されていることを踏まえると、LP2.5 により IABP と同程度の補助循環は可能であると考ええる。
- ii) LP5.0 と LD は、吸入口、カニューラ部、ポンプ部及び吐出口が同一であるため、拍出量は同一である。また、LP5.0 と LD は、溶血の発現要因と考えられる回転数が同一であるため、抗溶血性は同等であると考えられる。さらに、ポンプ部での血栓形成を防ぐため、ページ用セットを使用することも同一であるため抗血栓性も同等であると考えられる。以上のことから、RECOVER I 試験の成績から LP5.0 の有効性を評価可能であるとする申請者の説明は受入可能と考える。RECOVER I 試験は、少数例での限定的な評価であったが、術後 30 日の生存率は 93.3%と良好な結果であった。LP5.0 は、LP2.5 と拍出のメカニズムが同一であるため、LP5.0 が使用可能な患者が適切に判断可能である場合は、LP5.0 は、LP2.5 と同様に補助循環装置として使用可能であると考ええる。

以上のことから、総合機構は、本申請品を使用した緊急的な補助循環は、IABP と同程度の有効性が認められると判断した。

2) 安全性

① 抗溶血性

総合機構は、本品 1 のポンプカテーテルは既存の遠心型血液ポンプと比較して高回転であることから溶血のリスクが懸念されるため、ポンプカテーテルの溶血のリスクについて

申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

LP2.5 については、ISAR-SHOCK 試験において輸血が必要な溶血が 12 例中 1 例 (8.33%) に確認され、その他の患者では総ビリルビン値^{xvii}又は LDH 値^{xviii}の上昇が確認されたが、溶血を起因とする輸血は必要とされなかった (表 21)。LP5.0 については、RECOVER I 試験の対象患者が体外循環を伴う心臓手術後の患者であったため、輸血の有無、総ビリルビン値又は LDH 値の上昇から LP5.0 の使用を起因とする溶血の有無を評価することはできなかった。参考資料として提出した臨床試験 (表 11) の安全性の解析では、溶血は MACH II 試験では 10 例中 9 例、PROTECT I 試験では 20 例中 2 例で溶血が確認された。これらの溶血事象は一過性であり、24 時間以内に溶血は消失し、ポンプカテーテルの抜去、輸血等が必要な溶血は確認されなかった。

一方、本邦で製造販売する LP2.5 の C16 モデル (表 4 参照) 及び LP5.0 の C8 モデル (表 5 参照) を対象にした溶血試験において、既承認品と比較して 6 時間の溶血度は同等であることが示された。また、LP2.5 の C12 モデル (表 4 参照) を対象にした動物試験においては、明らかに LP2.5 の使用に起因するとの結論には達しなかったものの、溶血が 4 頭中 1 頭 (25.0%) に確認された (「(6) 効能を裏付ける試験」(30 頁))。LP5.0 とポンプ部が同一である LD を対象にした動物試験 (「(6) 効能を裏付ける試験」(30 頁)) においては、溶血は確認されなかった。

海外において発現した有害事象においては、ポンプカテーテル挿入直後の溶血が ■ 件 (0.003%) 及び腎不全を併発した溶血 ■ 件 (0.003%) が確認されていることから (表 6)、本申請品使用中において溶血が確認されているがそのほとんどは軽度なものであり、非臨床試験の結果も踏まえると、ポンプカテーテルに起因する重篤な溶血の発生リスクは高いとはいえない。

その他参考資料として提出された 3 試験に関しては、MACH II 試験において本申請品が使用された 10 症例のうち 9 症例に溶血が認められ遊離ヘモグロビン量が一過性に 40mg/dL を超えたが、補助開始 24 時間後には全例で補助循環中に正常化した。Protect I 試験、Protect II 試験の 246 例においては溶血の報告はない。

^{xvii} 血漿中のビリルビン量を計測することで、溶血の程度を評価する。

^{xviii} LDH (Lactate Dehydrogenase) 血漿中の LDH 量を計測することで、赤血球の障害の程度を評価する。

表 21 ISAR-SHOCK 試験の LP2.5 群の総ビリルビン値の推移

	補助 期間 (時)	総ビリルビン値 (mg/dL)			有害事象
		ベース ライン	補助中 (測定回数)	抜去後 (測定回数)	
A-01	24.5	0.8	0.8 (1)	1.05±0.05 (5)	
A-03	21.5	0.8	1.02±0.19 (5)	N/A (0)	死亡、多臓器不全、 輸血を必要とした 溶血
A-05	42.5	0.5	0.60±0.10 (2)	0.65±0.05 (2)	血腫
A-06	14.0	1.8	2.8 (1)	2.16±0.72 (5)	肝機能障害
A-09	41.8	0.6	1.00±0.19 (5)	0.53±0.06 (3)	
A-11	40.3	0.6	1.08±0.26 (4)	1.33±0.06 (3)	
A-15	34.0	0.4	0.63±0.22 (4)	0.47±0.2 (3)	
A-16	5.1	0.8	0.7 (1)	N/A (0)	死亡
A-18	46.0	0.4	0.53±0.13 (4)	0.67±0.15 (3)	
B-02	2.0	0.4	N/A (0)	N/A (0)	死亡、肝機能障害
B-05	20.2	1.3	1.90 (1)	0.90±0.30 (3)	急性肝不全

② 抗血栓性

総合機構は、本品 1 のポンプカテーテルが血液中に留置されることを踏まえ、ポンプカテーテルが臨床上十分な抗血栓性を有していることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ポンプカテーテルはインペラ底部に血流が停滞する可能性が考えられるが、ページ用セットによるウォッシュアウトにより、血栓形成を低減するよう工夫されている（図 5）。ISAR-SHOCK 試験においては、肉眼的な血栓形成の観察は行われなかったが、使用中モータ消費電力の異常な上昇等、血栓形成を理由とする回転抵抗の上昇が疑われる事象は確認されなかった。参考資料として提出した臨床試験（表 11）の安全性の解析では、LP2.5 を使用した例において血栓形成は報告されていなかった。RECOVER I 試験では、使用後の LP5.0 の観察において 15 例中 1 例（6.67%）に血栓形成が確認されたが、ヘパリンが適切に投与されなかったことに起因すると考えている。また、動物試験における長期使用時の抗血栓性評価では、LP2.5 及び LP5.0 使用後に剖検で発見が可能であるような小さな血栓塊による腎梗塞が観察されたものの、臨床上使用して問題となる事象は観察されなかった。また、参考資料として提出された 3 試験（被験者の合計：256 例）では、血栓症の事象は報告されていなかった。以上のことから、海外臨床試験における症例数は非常に限られているものの、現時点で血栓に関連した本申請品特有の有害事象の発現は確認されておらず、適切な抗凝固療法を行う場合は、ポンプカテーテルの血栓形成のリスクは許容可能であると考えられる。なお、海外においては、ポンプカテーテルの挿入時にはヘパリンを投与して、ACT^{xix}を 250 秒から 500 秒に、また留置中は、ヘパリンを投与して、ACT を 160 秒から 180 秒に延長する必要がある。

^{xix} ACT (Activated Clotting Time)：活性化全凝固時間

あるとされている。また、ポンプカテーテル挿入後の管理は ACT を 2 時間毎に 8 時間後まで、その後 4 時間毎に ACT 又は PTT^{xx} を 24 時間後まで測定すること、さらに 48 時間まで ACT 又は PTT を 8 時間毎に測定すること、その後は PTT を 12 時間毎にポンプカテーテルを取り除くまで測定することを推奨している。海外の使用経験においては、血栓症の発現率は低値である。

③ 不整脈

総合機構は、本品 1 のポンプカテーテルは、左心室内腔に先端部を留置することを踏まえ、本申請品使用時の不整脈の発現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ISAR-SHOCK 試験においては、LP2.5 を使用した 11 例中 2 例 (18.2%) に心室細動が観察された。また、RECOVER I 試験においては、LP5.0 又は LD を使用した 15 例中 4 例 (26.7%) に不整脈が観察された。海外臨床試験においては、ポンプカテーテルと左心室の壁の接触に起因したものではなかったものの、本申請品の使用と不整脈の因果関係は完全に否定できなかった。

ポンプカテーテルの挿入、留置及び抜去時に、先端部が左心室壁に接触することが考えられるため、本申請品の使用者には、トレーニングで適切な留置方法の習熟を促している。海外において発現した有害事象において、本申請品使用時の不整脈は報告されていないことから、本申請品使用時の不整脈の発現リスクは、使用者にトレーニングを遵守させることで低減できると考える。

④ 左心室損傷、大動脈損傷等のリスク

前述の屈曲性評価試験（表 10 及び図 8）で示したとおり、一般的な左室挿入カテーテルと異なり、本品 1 のポンプカテーテルのポンプ部分は硬く屈曲には限界があるため、大動脈弓の大きさによっては安全な挿入が困難な可能性がある。また、海外の有害事象報告（表 6 参照）では、大動脈弁若しくは僧帽弁の損傷例並びに左心室の穿孔が発現しており、左心室より脱血し、大動脈へ送血するポンプカテーテルの特徴を踏まえ、先端部が留置可能である左心室内腔には、解剖学的要件があると考えられる。そこで、総合機構は、ポンプカテーテルによる左心室損傷、大動脈損傷等に関するリスクを低減するためのポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ポンプカテーテルの留置は、大動脈弓の通過と左心室内腔への挿入を安全に行う必要が

^{xx} PTT (Partial Thromboplastin Time) : 部分トロンボプラスチン時間

ある。屈曲評価試験によって、ポンプ部を頂点にした際に遠位部と近位部の距離が LP2.5 では 52mm、LP5.0 では 69mm となる屈曲が限界であることが分かった (図 8)。ポンプカテーテルが安全に通過するためには、ポンプカテーテルが屈曲の限界に達しない十分な大きさの大動脈弓に適用することが必要である。また、本申請品で十分な補助循環を行うためには吸入口を左心室内腔に留置する必要がある。先端部による組織損傷を防ぐため、LP2.5 においてはスタンダードタイプで 40mm、ショートタイプ(ピッグテールが短いタイプ)で 14mm、LP5.0 においては 30mm のピッグテールを備えている。ピッグテールの長さを考慮すると、左心室内腔への挿入が必要な長さは、LP2.5 ではスタンダードタイプで 80mm、ショートタイプで 44mm、LP5.0 では 70mm であると考ええる。

一方、大動脈弓及び左心室の大きさを患者の体格(身長、体重、体表面積等)から規定することは困難であるため、海外での使用においては、本申請品使用の可否判断は臨床現場に委ねられている。また、小児患者を対象に使用した場合に、成人への使用と比較して特異的な有害事象及び不具合が発現していることは確認されていない。

総合機構は、本申請品の安全性について以下のように考える。

① 抗溶血性及び抗血栓性

本申請品には潜在的な溶血リスクがあるものの、海外臨床試験においては、ポンプカテーテルに起因する溶血の発現率は低く、また、海外不具合においても顕著な発現傾向は確認されていない。また、海外臨床試験成績では本申請品に由来する血栓形成は認められていないことから、適切な抗凝固療法の実施を前提に、ポンプカテーテルは臨床上十分な抗溶血性及び抗血栓性を有していると考ええる。なお、申請者は、海外と同様の抗凝固療法を推奨するとしているが、一般的に抗凝固薬の至適用量には人種差があることが知られている。しかしながら、抗凝固療法は、患者の状態を十分に観察し、医師の最善の医学的判断に従って実施することが必要であるため、添付文書【警告】欄にて、患者の状態を観察しながら医学的判断に従って抗凝固療法を行う旨を十分に注意喚起するのであれば、本邦においても海外同様の抗凝固療法を推奨することは受け入れ可能と判断した。

② 不整脈

本申請品を必要とする心原性ショック等の薬物療法抵抗性の急性心不全においては心室性の不整脈を合併する可能性が高く、不整脈の発現を抑制するために抗不整脈薬等による管理が不可欠である。申請者が述べているように、ポンプカテーテルの先端が左心室壁に接触することで不整脈が発現する可能性が考えられるため、ポンプカテーテルの接触による不整脈の発現リスクを低減するには、後述の「④ 左心室損傷、大動脈損傷等のリスク」に記載するように、ポンプカテーテルを適正な位置に留置することが必要である。

③ ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件

本申請品の使用にあたり、患者の大動脈弓及び左心室内腔の大きさが、ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件を満たしていることを確認する必要がある。

本申請品は、体格（身長、体重、体表面積等）の小さい患者（特に小児患者）に使用されることが想定されるが、本申請品を使用する患者の解剖学的要件として大動脈弓及び左心室の大きさを規定することは困難であるため、海外での使用においては、本申請品の適用の可否判断は臨床現場に委ねられている。一方、本申請に際して申請者に検討を要求した、ポンプカテーテルの使用条件（ポンプカテーテルの左心室内腔への挿入する必要がある長さ（LP2.5 ではスタンダードタイプで 80mm、ショートタイプで 44mm、LP5.0 では 70mm）及び前述の「ホ、性能に関する資料」に記載したポンプカテーテルの屈曲の限界（図 8））は、ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件を満たすことの判断に有用であると考ええる。

そこで、総合機構は、ポンプカテーテルの使用条件を構造的な特徴として本品 1 に規定し、添付文書【形状・構造及び原理等】欄にポンプカテーテルの使用条件を記載することを申請者に求め、申請者から同意を得た。なお、ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件を基に検討した左心室損傷、大動脈損傷等に関するリスク低減化措置については、「④ 左心室損傷、大動脈損傷等のリスク」において述べる。

④ 左心室損傷、大動脈損傷等のリスク

大動脈弁若しくは僧帽弁の損傷並びに心尖部の穿孔の発現については、ポンプカテーテルの吸入口及び吐出口が適切な位置に留置できていないことや、カテーテル部に硬いポンプを有するポンプカテーテルの特徴も一因と考えられる。したがって、本申請品の使用者は、ポンプカテーテルの使用条件を参照して使用の可否を判断する必要がある。本申請品は、大動脈弓又は左心室内腔の小さい患者（特に小児患者）に使用されることも想定されるため、リスク低減化措置として、ポンプカテーテルが安全に留置可能な患者の体格を規定することも検討したが、申請者の説明どおり、大動脈弓及び左心室の大きさを患者の体格から規定することは困難である。したがって、臨床現場で本申請品の適用の可否判断を行うことができるよう、添付文書の【警告】欄にポンプカテーテルの使用条件を参照して本申請品が適用可能か検討することを記載するよう申請者に求め、申請者から同意を得た。

⑤ 適正使用

本申請品を適正に使用するためには、ポンプカテーテルの使用条件を参照して、適切に使用の可否を判断することが必要である。また、ポンプカテーテルの拍出量は限定的であるため、補助循環量が不十分である場合には、他の流量補助法への移行を含めて適切な補助循環を検討する必要がある。また、本申請品の使用期間については ISAR-SHOCK 試験において 1 患者あたり LP2.5 は 26.2 ± 15.5 時間、RECOVER I 試験において LP5.0 又は LD は 86.4 ± 71.6 時間に使用されており、一時的な補助循環として使用可能であることが示されているが、持

続的な溶血や血栓形成が確認された場合には、速やかに他の既存の補助循環法に移行すべきである。以上のことから、総合機構は、本申請品は、カテーテル治療において十分な経験ある医師、補助循環に精通した心臓血管外科専門医等で構成されるハートチームで使用することが適切であると考え、添付文書の【警告】欄に補助循環に精通した心臓血管外科専門医、カテーテル治療の十分な経験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ハートチームで検討し、使用することを記載するよう申請者に求め、申請者は了承した。

以上、総合機構は、本申請品の安全性について評価を行った結果、臨床上許容可能と判断した。

(4) 使用目的

前述の「1. 審議品目」(5 頁)に記載した、申請時の使用目的に関連して、総合機構は申請者に以下の点を説明するよう求めた。

- 1) 予防的使用が適応に含まれていることについて、提出された海外臨床試験等の資料(表 11)では、本邦において本申請品を使用する意義が明確に示されていなかったこと、また、臨床試験成績から、本邦で想定される対象患者に対する評価については説明されていなかったことから、本邦で想定される予防的使用の対象患者並びに予防的使用の臨床的意義及び臨床成績。
- 2) ポンプカテーテルは X 線透視下で留置する必要があるため医療用輸送手段に関する安全性。

申請者は、根拠資料の提示や安全性の確保の説明が困難であると判断し、予防的使用及び医療用輸送手段を使用目的から削除した。

総合機構は、前述の「(1) 臨床的意義」(38 頁)を踏まえ、本申請品の使用目的を以下のように修正するよう指示し、申請者は了承した。

【本品 1 の使用目的又は効果】

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 の使用目的又は効果】

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。

(5) 製造販売後安全対策

1) 使用者及び施設