

総合機構は、本申請品を安全に導入するために使用者及び施設に要求する事項について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本申請品の使用者及び施設の要求事項を表 22 に示す。本申請品の安全性の確保には、カテーテルの操作に習熟した医師だけでなく、本申請品を管理できる医療従事者、他の補助循環への移行を含めて検討できる医師等から構成されたハートチームで使用する必要があると考える。また、当該要求事項を満たす使用者及び施設で用いることが徹底されるよう、関連学会に使用者基準及び施設基準の策定、及び適正使用の指針の周知を依頼し、関連学会から了承を得ている。

総合機構は、以下のように考える。

本申請品の使用においては、ハートチームにより、ポンプカテーテルが留置可能な解剖学的要件を踏まえた適用の可否判断、他の既存の補助循環法への移行を含めた適切な補助循環管理が必要であるとする。以上のことから、関連する学会と協力し、使用者基準、施設基準を含む適正使用の指針を策定し、適正使用の指針を満たした医療機関での使用を徹底し、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（承認条件 1）。

表 22 本申請品の使用者及び施設に要求される事項

対象	要件
施設	心臓血管外科専門医認定機構の基幹施設
ハートチーム	・補助循環に習熟したカテーテル治療において十分な経験がある医師がいること ・心臓血管外科専門医がいること ・体外循環技術認定士がいること ・麻酔科医がいること
設備	補助循環が可能な ICU ^{xxi} 又は CCU ^{xxii} があること
トレーニング	ハートチームが手技施行前のトレーニングを受講していること

2) トレーニング

本申請品の使用者は、ポンプカテーテルの使用条件等の本品 1 の特徴を理解して使用する必要がある。そこで、本申請品を国内へ安全に導入するための本申請品のトレーニングについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本申請品の使用者に向けたトレーニングの概要を表 23 に示す。当該トレーニングは、海

^{xxi} ICU (Intensive Care Unit) : 集中治療室

^{xxii} CCU (Coronary Care Unit) : 冠循環集中治療室

外の本申請品使用者に対して実施しているものである。本申請品の概略、これまでに発現した有害事象及び不具合の周知、ポンプカテーテルの挿入、留置及び抜去に習熟することができるよう、血管モデル及び専用シミュレータを使用したハンズオントレーニングで構成している。また、関連学会と協力し、使用者にトレーニングの受講を遵守させる体制を検討している。

総合機構は、以下のように考える。

本申請品のトレーニングは海外での実績があるものの、ハンズオントレーニングで使用する血管モデルでは、ポンプカテーテルの屈曲の限界（図 8）が考慮されていなかった。そこで、総合機構は、屈曲限界評価試験（表 10）で使用した大動脈弓モデルを参照し、挿入、留置及び抜去が困難な事例を体験することで、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適切に行うためのハンズオントレーニングの追加を申請者に指示し、申請者から同意を得た。本申請品の適用の可否判断を適切に行うためのハンズオントレーニングが追加されたトレーニング内容は、手技における留意点、留置位置を適切に保つための留意点、必要な補助循環流量が得られていない際の対策等が網羅されていると考える。ただし、本申請品の安全性を確保するためには、本申請品を使用するハートチームが本申請品について十分理解することが必須である。以上のことから、ハートチームに対するトレーニングを徹底して、本申請品の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（承認条件 2）。

表 23 トレーニングの概要

形式	概要
オンライン	本申請品の概略を説明する。ハートチームを対象に行う。
座学	本申請品の概略及びこれまでに発現した有害事象及び不具合を説明する。ハートチームを対象に行う。
血管モデルを使用したハンズオン	血管モデルを使用して、以下の項目に習熟することを目的とする。医師を対象に行う。 (1) ポンプカテーテルの吸入口、吐出口及びポンプ部とカニューラ部の接合位置は、ポンプカテーテルの挿入中に X 線透視下で確認すること。 (2) 吐出口の大動脈内での位置は、本品 2 に表示されるポンプカテーテル稼働中の脈動するモータ消費電流及び位置感知センサの信号によって確認すること。
シミュレータを使用したハンズオン	専用の生理的医療シミュレータ ^{xxiii} によるトレーニング。X 線透視及び心エコーの両方を使用してポンプカテーテルの留置、挿入及び抜去に習熟することを目的とする。医師を対象に行う。

3) 使用成績評価

総合機構は、①本申請品を使用した補助循環法は、既存の補助循環法と異なる手技上の特

^{xxiii} 患者の大動脈及び心臓の解剖学的形状、患者の血行動態並びにポンプカテーテルの形状がプログラムされた、本申請品による補助循環法を再現するシミュレータ。

徴があること、②国内治験が行われておらず、海外臨床試験の症例数が比較的少数例であったこと、③海外臨床試験で用いられなかった、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）は、非臨床試験の成績も踏まえて有効性及び安全性が確保されていることが評価されたものの、臨床試験における有害事象発現率は確認されていないことから、本邦の製造販売後には、本申請品を使用した症例について一定数情報を収集し、本邦の実臨床下における安全性を確認する必要があると判断した。

申請者から提出された使用成績調査実施計画書（案）の概要を表 24 に示す。

表 24 使用成績評価実施計画書（案）の概要

目的	心原性ショック等の薬物療法抵抗性の急性心不全に対する本申請品による補助循環の安全性及び有効性の検討
予定症例数	350 例
予定施設数	211 施設
調査期間	4 年（販売準備期間 6 か月、症例登録期間 38 か月、症例追跡期間 1 か月、調査データの固定・解析期間 3 か月）
調査項目	・重点調査事項：溶血及び血栓症 ・その他の主な調査事項：患者背景、本申請品の使用状況、併用治療、臨床検査、有害事象、生存率、治療機器の異常（不具合）

申請者は、使用成績評価について以下のように説明した。

本申請品の使用においては、既存の連続流型の血液ポンプと同様にポンプの回転によって発生した高剪断力が血球に影響を及ぼすことが考えられる。以上のことから、使用成績評価の重点調査項目は、溶血及び血栓症とする。使用成績評価の症例数は、海外臨床試験は少数例での評価であったことを考慮し、海外臨床試験での有害事象の発現率及び米国における製造販売後の有害事象の発現率から検討した。ISAR-SHOCK 試験においては、輸血を必要とするヘモグロビンの低下が 11 例中 1 例（9.09%）に、RECOVER I 試験においては溶血が 15 例中 1 例（6.67%）に、血栓形成が 15 例中 1 例（6.67%）に発現した。また、米国において許認可取得直後に製造販売された LP2.5 の C8 モデル（表 4 参照）における溶血は、販売台数 983 台中 7 件（0.713%）であった。以上のことから、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）の安全性情報を確認するためには、前述の有害事象の発現率で最も低いものが 0.713%であったことを踏まえ、約 1%の発現率の有害事象を 95%の確率で検出可能な 300 例を必要症例数として考えた。さらに、有効性の観点で生存率を評価するためには、ISAR-SHOCK 試験と同時期に評価された心原性ショックを伴う心筋梗塞に関する公表論文^{26,27,28}から術後 1 か月の生存割合 45.9%^{xxiv}をコントロールとして、ISAR-SHOCK 試験における LP2.5 群の生存率の点推定値 54.5%がコントロールよりも高いことを検出力 0.9 で検証する場合、前述の 300 例で十分検討が可能であ

^{xxiv} 2736 例中 1255 例（583 例中 344 例（59.0%）、1333 例中 615 例（46.1%）、820 例中 522 例（63.7%）

る。本申請品による補助を開始する前に原疾患により死亡することも考えられるため、脱落症例を見込んで使用成績評価の目標症例数を 350 例とし、各施設での連続症例での登録を予定している。また、十分な情報収集が重要であると考え、施設数を 211 施設とした。

総合機構は、以下のように考える。

使用成績評価においては、本申請品の本邦の実臨床下において、溶血及び血栓症が適切にリスク低減されていることを確認すること、本邦における使用経験がないことを踏まえ、手技等に伴う未知の有害事象を検出し、リスク低減に活用することが必要と考える。また、本申請品は本邦での使用経験がないため、使用成績評価で有効性についても評価するという申請者の見解は受入可能である。以上の観点から、調査項目はおおむね妥当と判断した。症例数は、海外臨床試験が少数例で実施されたことを考慮し、海外臨床試験の成績だけでなく米国の使用状況も考慮して検討され、本邦における製造販売後に発生する可能性が否定できない未知の有害事象が使用成績評価の中で観察できるよう設定され、本申請品使用患者の生存率についても十分検討可能な症例数であることから、申請者が提案した症例数は妥当と判断した。また、施設数については、実臨床下における使用データを十分に収集することが可能な施設数とすることが必要であると考え。以上のことから、各施設の使用例を連続で観察することとし、予定症例数 350 例及び予定施設数 211 施設とすることは受入可能である。

また、各症例追跡期間は、本申請品が一時的な補助循環に使用することから 1 か月とし、使用成績期間を 4 年（販売準備期間 6 か月、症例登録期間 38 か月、症例追跡期間 1 か月、調査データの固定・解析期間 3 か月）とすることで差し支えないと判断した。

(6) 添付文書

添付文書の記載内容については、当初申請者が設定した事項だけでは不十分と判断した。しかしながら、審査の過程で、関連学会が推奨する適正使用の指針を遵守して使用することに関する注意喚起等の追記、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関する注意喚起の追記、推奨する抗凝固療法を適切に行うことに関する注意喚起の追記、本申請品との因果関係が否定できない有害事象に関する注意喚起の追記がなされたことから、専門協議における使用者に対する注意喚起の充足性についての議論を踏まえ、現時点での記載内容に特段の問題はないと判断した。

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

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^{xxv}。その結果、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

^{xxv}本申請品は薬事法下で承認申請された後、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（以下「医薬品医療機器法」という。）の下での QMS 調査の対象とするために医薬品医療機

と総合機構は判断した。

5. 総合評価

本申請品は、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、経皮的に大腿動脈からカテーテル形状の血液ポンプを左心室内腔まで挿入し、左心室脱血、大動脈送血により補助循環を行う医療機器である。本申請品の臨床評価として、LP2.5 と IABP を比較した臨床試験及び LP5.0 を使用した単群の臨床試験に関する資料が提出された。本申請品の審査における主な論点は、(1) 本申請品を心原性ショック等の薬物療法抵抗性の急性心不全に使用した場合の有効性及び安全性、(2) 本申請品の使用目的及び適応、並びに (3) 製造販売後安全対策についてであった。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 心原性ショック等の薬物療法抵抗性の急性心不全に対する一時的な補助循環に使用した場合の有効性及び安全性

海外臨床試験成績を国内に外挿することは、海外と本邦の医療環境を比較して妥当であると判断した。LP2.5 を評価した ISAR-SHOCK 試験の結果及び LP5.0 を評価した RECOVER I 試験の結果から、本申請品を使用した緊急的かつ一時的な補助循環は、少なくとも IABP と同等の有効性を有する。安全性に関しては、本申請品の構造又は使用方法だけでなく、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行うことをトレーニングで熟知したハートチームが本申請品を使用することにより安全性を確保することが可能であると判断した。

(2) 使用目的

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使用することについては特に問題ない。一方、申請者が本申請品の使用目的としていた予防的使用及び医療用輸送手段については根拠資料が十分ではなく、本申請品の使用目的に含めないことが妥当であると判断した。

(3) 製造販売後安全対策

本申請品を使用して、ハートチームが、トレーニングにより本申請品の使用方法等に習熟する必要があるだけでなく、施設の設備として、補助循環の実施が可能である ICU 又は CCU を有することが必要である。さらに、関連学会と協力して作成する適正使用の指針を運用し、使用者基準及び実施施設基準を遵守させることが必要である。

本申請資料では、少数例の海外臨床試験の成績が示されているのみであり、国内における

器法下での承認申請に移行した。本申請品の適合性書面調査については薬事法に基づき実施したが、医薬品医療機器法の調査と同等のものとして対応した。

使用実績は示されていない。したがって、本邦の医療環境下での本申請品の安全性を評価するために、使用成績評価を行うことが必要である。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る。

以上の結果を踏まえ、総合機構は本申請品の承認条件を以下のとおり付与した上で、使用目的を次のとおり変更して本申請品を承認して差し支えないと判断した。

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の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。

本申請品は、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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は4年とすることが妥当と判断した。

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。

以上

引用文献

- ¹ 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010 年度合同研究班報告）急性心不全治療ガイドライン（2011 年改訂版）
- ² Nicholas T. K. "Kirklin/Barratt-Boyes Cardia Surgery. 3rd ed." Saunders. pp.91-93
- ³ Wampler RK et al. Treatment of cardiogenic shock with the Hemopump left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 1991;52:506-513.
- ⁴ Sweeney MS: The Hemopump in 1997: a clinical, political, and marketing evolution. *Ann Thorac Surg* 68: 761-763, 1999.
- ⁵ Meyns B, Sergeant P, Wouters P, et al: Mechanical support with microaxial blood pumps for postcardiotomy left ventricular failure: can outcome be predicted? *J Thorac Cardiovasc Surg* 120: 393-400, 2000.
- ⁶ 高野久輝「そこが聞きたい！補助循環」メジカルビュー社
- ⁷ 松永和歌子（2009）「X 線 CT による健常日本人の大動脈径の計測」『東京女子医科大学雑誌』59 巻 7 号 pp.809-20
- ⁸ 井門浩美ら（2010）「超音波断層法による小児期の正常大動脈径と形態的特徴の評価」『日本小児循環器学会雑誌』26 巻 3 号 pp.219-22
- ⁹ Sugawara J, et al. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc imaging*. 2008 ;1(6):739-48.
- ¹⁰ Redheuil A, et al. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. 2011;58 (12) :1262-70.
- ¹¹ Wolak A et al. Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender and body surface area. 2008;1 (2) :200-9.
- ¹² Li AE et al. Using MRI to assess aortic wall thickness in the multiethnic study of atherosclerosis: distribution by race, sex and age. 2004; 182 (2) :593-7.
- ¹³ Siess T. et al. From a Lab Type to a Product: A Retrospective View on Impella's Assist Technology. *Artif Org*. 2001; 15 (5) :414-421.
- ¹⁴ 日本循環器学会／日本心臓血管外科学会合同ガイドライン（2011-2012 年度合同研究班報告）重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療ガイドライン
- ¹⁵ Seyfarth M, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardio shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 (19) :1584-8
- ¹⁶ Sjaauw KD, et al. Left ventricular unloading in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients is safe and feasible and provides acute and sustained left ventricular recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1044-46
- ¹⁷ Rashed A, et al. Use of the Impella 2.5 left ventricular assist device in a patient with cardiogenic shock secondary to takotsubo cardiomyopathy. *BMJ Case Rep*. 2015 May 7;2015.
- ¹⁸ An unexpected post-pericardial tamponade fulminant heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Dec 15;177 (2) .
- ¹⁹ Andrade JG, et al. Facilitated cardiac recovery in fulminant myocarditis: pediatric use of the Impella LP 5.0 pump. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Jan;29 (1) .
- ²⁰ Suradi H, et al. Successful Use of the Impella Device in Giant Cell Myocarditis as a Bridge to Permanent Left Ventricular Mechanical Support. *Tex Heart Inst J*. 2010;38 (4) :437-40.
- ²¹ Chaparro SV, et al. Combined use of Impella left ventricular assist device and extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to recovery in fulminant myocarditis. *ASAIO J*. 2012 May-Jun;58 (3) :285-7.
- ²² Burns DJ, et al. Use of the Impella 5.0 Device as a Bridge to Recovery in Adult Fulminant Viral Myocarditis. *Innovations (Phila)*. 2015 Jul-Aug;10 (4) :279-81.
- ²³ John J.V. McMurray et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787-1847
- ²⁴ Yancy CW, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the

American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013 Oct 15;62 (16)

- ²⁵ Manzo-Shilberman S et al. Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. Resuscitation. 2013;84 (5) :609-615.
- ²⁶ Harold L, et al. Revascularization, stenting and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Am j Cardiol 2002;90:838-842
- ²⁷ Uwe Zeymer et al: Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI) Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK) European Heart Journal (2004) 25, 322–328
- ²⁸ Hasdai D, et al. Frequency and clinical outcome of cardiogenic shock during acute myocardial infarction among patients receiving reteplase or alteplase. Results from Gusto-III. Global use of strategies to open occluded coronary arteries. Eur Heart J. 1999 Jan;20 (2) :128-35