

令和 2 年 12 月 23 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] 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] 植込み型補助人工心臓 HeartMate3
[申 請 者] Thoratec Corporation
[選任製造販売業者] ニプロ株式会社
[申 請 日] 令和元年 12 月 26 日（外国製造医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審 議 結 果】

令和 2 年 12 月 23 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、承認することが適当である。

なお、使用成績評価の調査期間は 7 年とすることが適当とされた。

審査報告書

令和2年12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] : 植込み型補助人工心臓 HeartMate3

[申 請 者] : Thoratec Corporation

[選任製造販売業者]: ニプロ株式会社

[申 請 年 月 日] : 令和元年12月26日

(外国製造医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和2年12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] : 植込み型補助人工心臓 HeartMate3
[申請者] : Thoratec Corporation
[選任製造販売業者] : ニプロ株式会社
[申請年月日] : 令和元年12月26日
(外国製造医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)

【審査結果】

「植込み型補助人工心臓 HeartMate3」(以下「本品」という。)は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いる重症心不全患者に対して、循環補助に使用する植込み型左心補助人工心臓システム(以下「LVAD」という。)である。本品は、心臓移植適応の重症心不全患者に対して心臓移植までの橋渡しとしてLVADを使用する治療(Bridge To Transplantation、以下「BTT」という。)に対して承認を取得している(承認番号: 23100BZI00006000)。本申請は、薬物療法や体外式補助人工心臓(以下「体外式 VAD」という。)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いる重症心不全患者のうち、心臓移植の適応とならない患者に対して、生命予後を改善し在宅管理によって QOL を向上させるためにLVADを使用する治療(Destination Therapy、以下「DT」という。)の適応追加を目的とした医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請(以下「本申請」という。)である。

本品の非臨床試験成績に関する資料の提出は、本品の初回承認時に提出された資料による評価の外挿性により省略された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、米国で本品を用いて実施された「MOMENTUM3 試験 LT (Long Term) コホート」の植込み後2年成績、及び本品の前世代品である「植込み型補助人工心臓 HeartMateII」(以下「HMII」という。)を用いた「国内 DT 治験 (P3 治験)」の植込み後1年成績が提出された。また、参考資料として、国内 DT 治験 (P3 治験) の植込み後2年成績 (P4 治験)、本品の前々世代品「HeartMate VE LVAS」(以下「HMVE」という。)を用いて米国で実施された「REMATCH 試験」、HMII 及び本品の前々世代品「植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS」(以下「HMXVE」という。)を用いて米国で実施された「HMII 米国 DT 試験」が提出された。

MOMENTUM3 試験 LT コホートは、HMII を対照とし、治療抵抗性の末期重症心不全患者に対する本品の長期適応の有効性及び安全性を評価するために実施され、対象患者は心臓移植の適応の有無に関わらず合計 366 例(本品群 190 例、HMII 群 176 例)が登録された。患者登録時に DT と分類された被験者は本品群 58% (111/190 例)、HMII 群 60% (106/176 例)であった。主要評価項目である「障害をきたす脳卒中 (mRS (modified Rankin Scale) >3) の発現又はポンプ交換のための再手術のない、移植までの生存、離脱又は 24 か月間の LVAD 使用」の LT コホート全体の達成率は、本品群 79.5% (151/190 例)、HMII 群 60.2% (106/176 例)であり、本品群の HMII 群に対

する非劣性が示された。LT コホートの登録症例のうち DT 症例のみを対象としたサブセット解析においても、主要評価項目の達成率は本品群 77.5% (86/111 例)、HMII 群 55.7% (59/106 例) であり、本品群の HMII 群に対する非劣性が示された。DT 症例において、初回植込み手術後に発生した全ての外科的処置（再手術）については、Kaplan-Meier 曲線により推定される植込み後 2 年の再手術回避率は本品群 52.8%、HMII 群 33.4%であった。DT 症例の植込み後 2 年以内の再入院については、再入院率は両群で 90%前後と高く、1 例あたりの再入院頻度は本品群 3.8 回、HMII 群 4.2 回であった。植込み後 2 年までの全ての有害事象について、DT 症例において、デバイス血栓症疑いの発現率は本品群で HMII 群よりも有意に低く、1 患者年あたりの事象発現率では、出血、主要な感染、脳卒中（全脳卒中及び出血性脳卒中）、デバイス血栓症疑いについて本品群で HMII 群よりも有意に低い結果となった。再手術や再入院、有害事象の状況について、LT コホート全体においても DT 症例と同様の傾向が見受けられた。米国における至適薬物療法との優越性検証を目的に実施された REMATCH 試験、HMII の DT としての有効性及び安全性の評価を目的とした HMII 米国 DT 試験及び国内 DT 治験の成績を踏まえると、本品の DT 使用における有効性及び安全性を有することが確認された。一方、安全性については、前世代品からの設計改良により有害事象及び不具合の発生率は改善していると考えるが、至適薬物療法では発現しない、LVAD 特有の有害事象及び不具合の発現リスクは残存する。DT の対象患者は、心臓移植の適応とならない治療抵抗性の末期重症心不全患者、すなわち現在は緩和ケア等に治療が限られ、生命予後も非常に悪い患者が対象であることを踏まえると、当該患者に対する新しい治療デバイスとして、本品のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

DT は、心臓移植が治療のゴールとなる BTT とは異なり、基本的に生涯にわたって LVAD を装着することで、患者の生命予後及び QOL の向上を期待して選択される治療である。DT の適応を検討する際は、DT は不可逆な治療であることも踏まえると、医学的な基準を満たすほかに、患者等の LVAD 及び終末期医療に対する理解や自己管理能力、植込み後の適切な介護サポートの確保を十分に確認することが最も重要である。さらに、DT の対象患者は BTT と比較して一般的に状態が悪く考えられ、高齢患者への使用に際しては認知機能の衰えによる機器管理方法の逸脱も想定される。植込み後の DT 患者フォローについては、これらを踏まえた十分な管理体制と、在宅治療に関する支援体制を確保することが必要である。適切な市販後安全対策の確保及び適正使用の担保のために、関連学会により作成された適正使用指針を遵守するとともに、DT 治療に対する社会的な理解も得ながら慎重に導入する必要があると考える。

したがって、DT の実施要件として、①BTT 同様に LVAD の植込み術や術後管理の経験を十分に有し、合併症等に対する適切な対応が求められることに加え、②DT の適応に係る慎重な判断が必要となること、③終末期の対応も含め、DT の患者背景を踏まえた適切な患者管理も必要となることから、専門協議の議論も踏まえ、それらの対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要であると判断した。加えて、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、BTT と同様に在宅治療に関する支援体制を構築し、安全性の確保に努めることが必要であると判断した。

DT は本邦において新規適応であり、本品の長期成績は海外も含め知見が少ない。そのため、使用成績調査により本邦における DT の治療成績や有害事象等について情報収集するとともに、製造販売後安全対策による安全性担保を本邦の臨床成績で確認し、必要に応じて追加のリスク低減

化措置を講ずる必要があると判断した。さらに、提出された臨床試験の経年報告を求め、長期成績を確認する必要があると判断した。なお、本品は非臨床試験で5年相当の耐久性が評価されているが、DTではBTTよりも使用期間の長期化が想定されること、及び植込み機器に耐久性の懸念が生じた場合は患者の生死に直結するリスクが高まるため速やかにリスク低減化措置を図る必要があることから、製造販売後においても継続して耐久性評価を実施する必要があると判断した。

以上、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、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本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。本申請にて追加となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

<使用目的>

本品は、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いる重症心不全患者に対して使用する植込み型補助人工心臓システムである。心臓移植適応の重症心不全患者に対する心臓移植までの循環補助、又は心臓移植不適応の重症心不全患者に対する長期循環補助として使用される。

<承認条件>

1. 補助人工心臓植込術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 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。
3. 本品を Destination Therapy として使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。
4. Destination Therapy の適応に係る承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、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。
5. 実施継続中の植込み機器の耐久性試験について、評価が完了するまでの間、経年ごとに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。

以 上

審査報告

令和2年12月8日

審議品目

- [類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器
[一 般 的 名 称] : 植込み型補助人工心臓システム
[販 売 名] : 植込み型補助人工心臓 HeartMate3
[申 請 者] : Thoratec Corporation
[選任製造販売業者] : ニプロ株式会社
[申 請 年 月 日] : 令和元年12月26日
(外国製造医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)
[申請時の使用目的] : 本品は、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いる重症心不全患者に対する循環補助に使用される。

[目次]

1.	審議品目の概要.....	8
2.	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	9
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
ロ.	仕様の設定に関する資料.....	14
ハ.	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	17
ニ.	リスクマネジメントに関する資料	18
ホ.	製造方法に関する資料.....	19
ヘ.	臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	19
ト.	医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	67
チ.	法第63条の2第1項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料.....	68
3.	総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断	68
4.	総合評価.....	68

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
AHA	American Heart Association：米国心臓協会
BMI	Body Mass Index：体格指数
BSA	Body Surface Area：体表面積
BTT	Bridge To Transplantation：重症心不全患者に対して心臓移植までの橋渡しとして補助人工心臓を使用する治療
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患
CRT/CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy / Defibrillator：心臓再同期療法 / 両室ペーシング機能付植込み型除細動器
DT	Destination Therapy：心臓移植の適応とならない重症心不全患者に対して、生命予後を改善し在宅管理によって QOL を向上させるために補助人工心臓を使用する治療
EPY	Events Per Patient-Year：患者年あたりの事象数
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Level
ESC	European Society of Cardiology：欧州心臓病学会
FDA	US Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FEV1	Forced Expiratory Volume in one second：1 秒間努力呼気量
FVC	Forced Vital Capacity：努力性肺活量
IABP	Intra-Aortic Balloon Pumping：大動脈内バルーンパンピング法
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator：植込み型除細動器
IDE	Investigational Device Exemption：治験医療機器への適用免除
INR	International Normalized Ratio：国際標準化比
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
ITT	Intention To Treat：治療企図
J-HMRS	J-HeartMate Risk Score
J-MACS	Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support：日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集
LVAD	Left Ventricular Assist Device：左心補助人工心臓
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction：左室駆出率
MCS	Mechanical Circulatory Support：機械的循環補助
MMSE	Mini-Mental State Examination：ミニメンタルステート検査
mRS	modified Rankin Scale：日常生活自立度
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
OMM	Optimal Medical Management：至適薬物療法
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PI	Pulsatility Index：拍動指数
PMA	Premarket Approval：（米国における）市販前承認
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio：プロトロンビン時間国際標準比
PTT	Partial Thromboplastin Time：部分トロンボプラスチン時間

QOL	Quality Of Life：生活の質
RVAD	Right Ventricular Assist Device：右心補助人工心臓
TIA	Transient Ischemic Attack：一過性脳虚血発作
TMT-B	Trail Making Test-part B
VAD	Ventricular Assist Device：補助人工心臓
VAS	Visual Analogue Scale：視覚的評価スケール

1. 審議品目の概要

「植込み型補助人工心臓 HeartMate3」(以下「本品」という。)は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いる重症心不全患者に対して、循環補助に使用する植込み型左心補助人工心臓システム(以下「LVAD」という。)である。本品は、血液ポンプ、ベンドリリーフ付き送血グラフト及び心尖部カフの体内コンポーネント、モジュールケーブル、システムコントローラ、システムモニタ、パワーモジュール、モバイル電源ユニット、バッテリー、緊急バックアップバッテリー(システムコントローラに内蔵)、その他構成品の体外コンポーネント、手術用付属品及び患者用アクセサリから構成される(図1～図3)。血液ポンプはチタン合金製であり、脱血カニューレの血液接触面には内皮化の促進及びそれによる抗血栓性を目的にテクスチャード加工が施されている。

本品は、心臓移植適応の重症心不全患者に対して心臓移植までの橋渡しとしてLVADを使用する治療(Bridge To Transplantation、以下「BTT」という。)に対して医療機器製造販売承認(以下「初回承認」という。)を取得している(承認番号:23100BZI00006000)。本申請は、薬物療法や体外式補助人工心臓(以下「体外式VAD」という。)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いる重症心不全患者のうち、心臓移植の適応とならない患者に対して、生命予後を改善し在宅管理によってQOL(Quality Of Life)を向上させるためにLVADを使用する治療(Destination Therapy、以下「DT」という。)の適応追加を目的とした医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請(以下「本申請」という。)である。

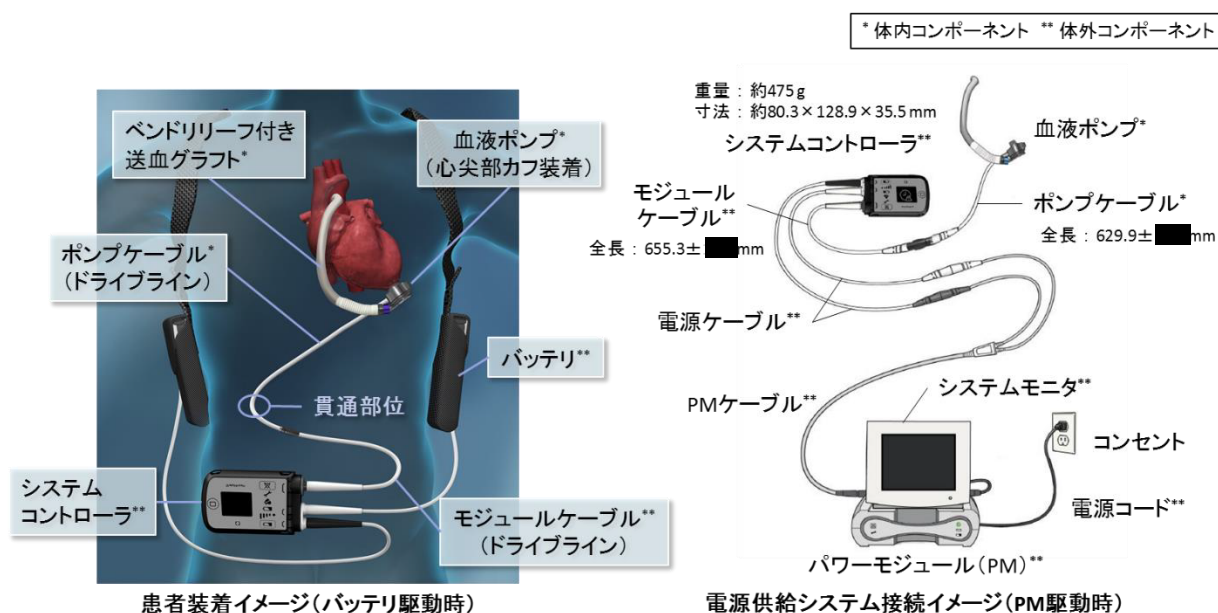


図1 本品のシステム概要



図 2 本品の主な体外コンポーネント・手術用付属品・患者用アクセサリ

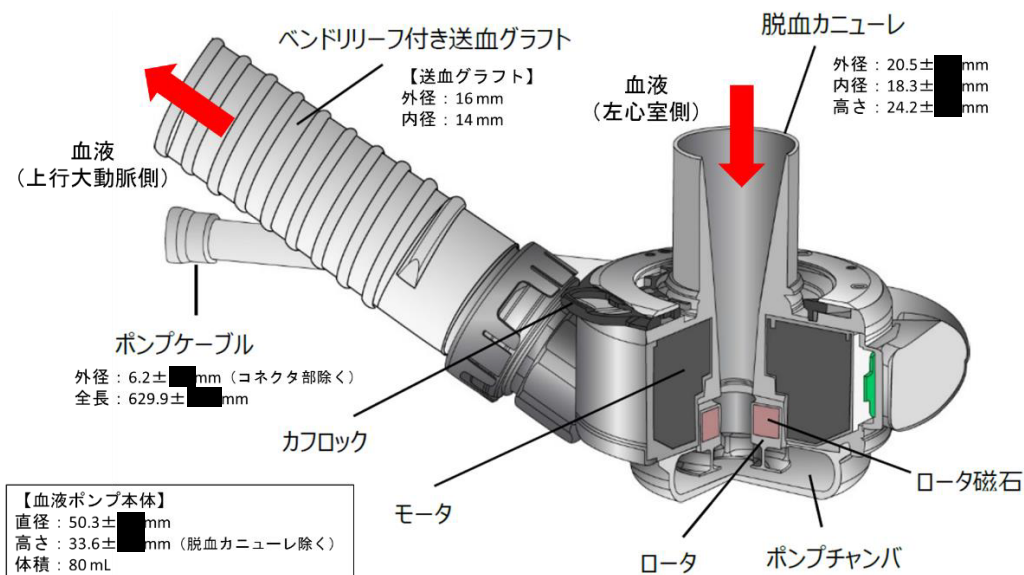


図 3 血液ポンプの内部構造

2. 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。なお、参加した専門委員の一部は、本品についての専門委員からの申出等に基づき、「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」第 4 項 (1) に該当するものの、同第 7 項の規定により指名した。

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>

(1) 開発の経緯

心不全は進行性の臨床症候群であり、大多数の心不全は急性心不全として発症後、代償化され、慢性心不全に移行する。治療抵抗性の末期重症心不全患者は、至適薬物療法 (Optimal Medical Management、以下「OMM」という。) による症状コントロールや緩和ケアが治療目標となり、QOL が低下した状態で生活し、根治療法は心臓移植のみである¹。

米国においては、1900 年代の中頃、それまで薬物療法が唯一の治療方法であった重症心不全に対して、新たな治療方法として人工心臓が考案された。1960 年頃より、重症心不全に対して心臓移植が行われるようになったが、1980 年代に免疫抑制剤シクロスポリンが登場したことにより心臓移植が急速に普及した結果、心臓移植ドナー不足が顕在化した。そのなかで LVAD が BTT として使用されるようになり、Thoratec Corporation (申請者) も LVAD の開発を進めてきた。申請者がこれまでに製品化した主な LVAD を表 1 に示す。LVAD の BTT 使用が普及するのと並行して、心臓移植待機患者に対する BTT に限らず、心臓移植の対象とならない患者への長期循環補助としての使用 (DT) も検討されてきた。本品の前々世代品である「HeartMate VE LVAS」(以下「HMVE」という。) は 1998 年に BTT の適応を米国で承認取得した後、心臓移植不適応の重症心不全患者に対して OMM との無作為化比較を行った REMATCH 試験の成績により、2002 年に DT への適応拡大を米国で承認取得した。その後、HMVE の基本構造を踏襲し、血液ポンプのハウジング高さやカニューレ接続部やドライブライン等を改良した「植込み型補助人工心臓 HeartMate XVE LVAS」(承認番号：22100BZY00011000、以下「HMXVE」という。)、本品の前世代モデルである「植込み型補助人工心臓 HeartMateII」(承認番号：22400BZI00017000、以下「HMII」という。) が開発された。さらにその後本品が開発され、米国ではいずれも BTT 及び DT に用いる LVAD として承認を取得している。HMII は軸流型ポンプであるのに対し、本品の血液ポンプは磁気浮上式の遠心型ポンプであり、血液ポンプ内のロータが回転することで送血グラフトに血液を駆出する (図 3)。本品の血液ポンプの特徴的な機能として、ポンプ内血栓の予防のためにロータの回転速度を規定の回転数に周期的にかつ急速に変化させることによる人工拍動機能 (心臓非同期) を有していることが挙げられる。本品の脱血カニューレは血液ポンプに取り付けられており、心尖部カフにより心尖部に直接固定して植え込むことから、他のモデルとは異なり血液ポンプを留置するスペース (ポンプポケット) の作製が不要である。また、本品と HMII のシステムコントローラの形状や操作性は同様であり、バッテリーやパワーモジュール等の電源は共通である。なお、HMII 及び本品の米国における DT の適応は、上述の REMATCH 試験成績を前提に、それぞれの前世代モデルとの比較検証が行われた臨床試験 (HMII 米国 DT 試験及び MOMENTUM3 試験) の試験成績をもって、承認取得されている。

本邦では、臓器移植法が改正された 2010 年以降、LVAD の新規植込み症例数は 2020 年 6 月時点で 1,000 例を超え、LVAD の BTT 使用は着実に普及してきた。この期間、米国では DT の実績が重ねられてきた一方で、本邦で DT として使用可能な LVAD は承認されておらず、心臓移植の対象とならない治療抵抗性の末期重症心不全患者に対しては、入院環境下で体外式 VAD を使用するか、緩和ケアとして OMM が実施されてきた。体外式 VAD による合併症リスクは低くなく、短期間でポンプ交換を要すること、入院期間の延長や QOL の低下等の問題を有すること、OMM による治療の限界もあることから、本邦での DT に対する臨床的ニーズは高く、補助人工心臓治療関連学会協議会（以下「関連学会」という。）においても DT の導入を見据えた指針「我が国における植込型補助人工心臓適応適正化の考え方：Destination Therapy について（2014.12.22）」が策定され、公表されている。

これらの背景を踏まえ、申請者は、当初、BTT で既に承認を取得していた HMII に対して DT の適応に係る医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請を計画し、国内臨床試験（以下「国内 DT 治験」という。）を実施した。しかしながら、その間に本品の BTT 使用が本邦で承認され、既に海外では HMII から本品に使用が移行している状況であること、臨床試験成績等の臨床経験から HMII よりも本品で高い安全性を有することが確認されていることから、申請者は本邦の DT の適応拡大にかかる医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請を本品に対して行うことが妥当と判断し、本申請に至った。

表 1 本品、前世代品及び前々世代品の主な差分

機種	HeartMate3 (本品)	HMII (前世代品)	HMVE・HMXVE (前々世代品)	
血液ポンプ外観				
米国許認可取得年	BTT: 2017 DT: 2018	BTT: 2008 DT: 2010	<HMVE> BTT: 1998 DT: 2002	<HMXVE> BTT: 2001 DT: 2003
国内承認取得年	BTT: 2019	BTT: 2012	<HMVE> 未承認	<HMXVE> BTT: 2009
駆動原理	磁気浮上遠心型（連続流）	軸流型（連続流）	電気・ダイアフラム拍動型	
血液ポンプ質量	200 g（ポンプ本体のみ）	約 280 g	1.26 kg（全植込み部品）	
回転数	3,000～9,000 rpm	6,000～15,000 rpm	—	
最大補助流量	10 L/min	10 L/min	10 L/min	
人工拍動機能	あり（回転数制御）	なし	（駆動原理により拍動）	
ポンプポケット	不要	要	要	
体表面積（BSA）	> 1.2 m ²	> 1.3 m ²	> 1.5 m ²	
ドライブライン (駆動ケーブル)	1 本（ポンプケーブルと モジュールケーブルが体外 出口部で接続）	1 本	1 本	

(2) 外国における使用状況

本品の海外における許認可状況及び使用状況を表 2 に示す。主要国において、本品は BTT だけでなく DT の適応も承認されている状況である。なお、本邦における本品の使用状況について、■■■ 例（2020 年 10 月 13 日時点）に BTT の適応で使用されている。

表 2 海外における主な許認可状況及び使用状況（2020 年 9 月時点）

国・地域	販売名	使用目的	許認可年月日 (許認可番号)	販売数*
米国	HeartMate3 Left Ventricular Assist System	難治性の重症左心不全患者に対する、BTT 及び DT を使用目的とした、植込み型の左室補助人工心臓システム	BTT : 2017 年 8 月 23 日 DT : 2018 年 10 月 18 日 (P160054)	■■■■■
欧州			BTT・DT : 2015 年 10 月 8 日 (CE638343)	
カナダ			BTT・DT : 2018 年 1 月 17 日 (100383)	
オーストラリア			BTT・DT : 2018 年 3 月 16 日 (300895)	
合計				

* 血液ポンプの販売数

(3) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

本品の国内外における有害事象及び不具合の発生状況の内訳として、米国食品医薬品局 (FDA) に報告された事象を表 3 に、国内で発現が確認された事象を表 4 に示す。

表 3 FDA に報告された主な有害事象及び不具合の発生状況（2018 年 4 月～2020 年 9 月）

有害事象／不具合の種類	件数	発生率* [%] (N= ■■■■■)
アラームー低流量	■■■■■	2.75%
バックアップバッテリー故障		1.06%
ポンプ停止（診断等による意図的な停止を含む）		0.79%
流量に関する障害		0.49%
PI（拍動指数）に関するイベント		0.46%
血栓		0.40%
アラームードライブライン外れ		0.39%
アラームー外部電源なし		0.34%
ポンプ回転数の非定型的な変動		0.30%
ねじれー送血グラフト		0.30%
アラームードライブライン電力障害		0.28%
通信障害		0.22%
アラームー低電圧		0.21%
アラームー不確定／不明		0.21%
心尖部カフロックの障害		0.21%
アラームー血液ポンプ故障		0.19%
血液の漏れ		0.19%
アラームードライブライン通信障害		0.18%
アラームー電源ケーブル外れ		0.18%
構成品の組立てや接続に関するトラブル		0.18%

閉塞－送血グラフト		0.15%
ポンプ噛み合わせトラブルーミニ心尖部カフ		0.15%
その他の損傷		0.88%

* 発現率は各事象の「(発現件数/植込み数)×100」とした。なお、発生件数が10件以上の事象を記載した。

表 4 国内における主な有害事象及び不具合の発生状況 (2020 年 10 月 13 日時点)

有害事象／不具合の種類	件数	発現率* [%] (N=)
主な有害事象		
主要な感染 (ドライブライン)		4.91%
神経機能障害 (脳卒中)		3.68%
心嚢液貯留		3.68%
主要な感染 (肺)		3.07%
右心不全		3.07%
呼吸不全		3.07%
主要な感染 (血液培養陽性)		2.45%
大量出血 (貧血傾向)		1.84%
不整脈		1.84%
主要な感染 (縦隔)		1.23%
主要な感染 (尿路)		1.23%
大量出血 (胸壁)		1.23%
大量出血 (縦隔)		1.23%
大量出血 (上部消化管)		1.23%
大量出血 (部位不明)		1.23%
腎機能障害		1.23%
精神症状の発現		1.23%
ポンプ摘出術		1.23%
その他 (多臓器不全)		1.23%
主な不具合		
併用機器への電磁干渉 (心電図モニタ)		6.75%
頻回の低流量アラーム		6.13%
装置不具合の疑い (シャワーバッグ: 水漏れ)		4.91%
装置不具合 (システムコントローラ: 液晶ディスプレイ不良)		4.29%
装置不具合の疑い (バッテリー: 残量計発光不良)		1.84%
装置不具合の疑い (キャリングバッグ: コントローラ固定部分ゆるみ)		1.23%
装置不具合の疑い (システムコントローラ: 液晶ディスプレイ不良)		1.23%
装置不具合の疑い (バッテリークリップ: 接触不良)		1.23%

* 発現率は各事象の「(発現件数/植込み数)×100」とした。なお、発現率が1%以上の事象を記載した。

本品の本邦での初回承認 (2019 年 4 月) 以降に実施された是正措置を表 5 に示す。当該事象はこれまで本邦では確認されていない。

表 5 海外市販後に実施された是正措置

事象	事象詳細及び原因	件数	対策
モバイル電源ユニットの過剰な静電気による損傷不具合 (2019 年 12 月)	本品をモバイル電源ユニットに接続して使用した場合、過剰な静電気により回復不能な電力喪失やモバイル電源ユニットの損傷を引き起こす可能性がある。	海外 件	過剰な静電気の発生予防について患者ハンドブック及び取扱説明書に反映し、周知及びトレーニングを実施。 本邦では対応完了しており、また事象の発生は確認されていない。

<総合機構における審査の概要>

国内外で発生した本品の有害事象及び不具合について、総合機構は以下のように考える。

本品の市販後において確認されている有害事象のうち、主な事象として感染症や神経機能障害、大量出血が確認されているが、いずれも LVAD における既知の事象である。また、これらの有害事象の発現状況は、本品の初回承認申請時に BTT の有効性及び安全性を評価するための資料として提出された海外臨床試験成績の結果と同様であり、現時点において特段の問題はないと考える。しかしながら、これらの有害事象は死亡につながる重篤な合併症となる可能性があり、再入院の原因となり得るため、引き続きリスク低減化措置により発現リスクの抑制化を図る必要があると考える。

本邦で確認された不具合について、主な事象として併用機器への電磁干渉（心電図モニタ）、頻回の低流量アラームが認められた。併用機器への電磁干渉（心電図モニタ）については、院内で重要パラメータ付き多項目モニタ等の併用機器にノイズが発生し、本品との電磁干渉が疑われたものであり、いずれも健康被害は認められていない。本事象は既に添付文書及び取扱説明書で注意喚起されており、申請者は引き続き本事象について使用者に周知していくと説明した。頻回の低流量アラームについては、患者状態により血液循環量が減少し、血液ポンプの駆出量が 2.5 L/min を下回った場合に鳴動するが、本邦の患者は欧米と比較して体格が小さく、全身の血液循環量も少ない。そのため、欧米よりも低流量アラームが起こりやすい状況にある。この対応として、申請者は、令和 2 年 5 月 21 日付医療機器製造販売承認事項一部変更承認において、アラームの流量閾値を 2.0 L/min に引き下げたシステムコントローラを追加した。モバイル電源ユニットの過剰な静電気による損傷不具合については、海外で重篤な健康被害（ポンプ停止）として 1 件（1 例）報告されており、是正措置として、医療機関及び使用者に対して過剰な静電気の発生が予想される状況や事故防止のための注意喚起が実施されている。本邦では医療機関及び患者への対応は完了しており、是正措置以前も含め、これまでに同様の事象の発生は認めていない。

総合機構は、これらの不具合に対して引き続き注意喚起等の対応は必要と考えるが、現時点において新たな対応は特段不要と考える。

ロ. 仕様の設定に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本申請において、性能及び安全性に関する規格の設定項目に変更はなく、表 6 に示す本品の初回承認時の仕様が設定された。

表 6 性能及び安全性に関する規格

仕様	項目
性能に関する仕様	
血液ポンプ	: ポンプ形式、容積、血液充填量、公称ポンプ速度、リーク速度、脱血カニューレ取付けトルク強度、心尖部カフ引張強度、血液ポンプの信頼性寿命（5 年）、ポンプケーブル端ベンドリリーフ屈曲耐久性、ポンプ表面温度、モータ速度制御、血液ポンプ端ポンプケーブルルト

	ルック、血液ポンプ／ポンプケーブル接続強度
ベンドリリーフ付き送血グラフト	: ベンドリリーフキンク強度、ベンドリリーフ付き送血グラフト血液透過性、ベンドリリーフ付き送血グラフト接合部屈曲耐久性、ベンドリリーフ付き送血グラフト引張耐久性、送血グラフトのトルク
ドライブライン（ポンプケーブル、モジュールケーブル）	: モジュールケーブルインラインコネクタ・ナット回転トルク、ドライブラインコネクタ挿入及び抜去力、ドライブライン柔軟性及びキンク抵抗、ドライブライン挿入部屈曲耐久性、ドライブライン側方及びトルク荷重下強度、モジュールケーブル／ポンプケーブル接続強度
システムコントローラ	: 動作機能、監視機能、ドライブラインロック強度、システムコントローラの電源ケーブル屈曲耐久性、システムコントローラの電源ケーブル引張強度、システムコントローラのモジュールケーブル接合強度
手術用付属品	: 分離力（トンネラランス）、ミニカフホルダ保持力、耐トルク性能（ミニカフホルダ）
安全性に関する仕様	: 電気的安全性一般要求事項、電磁両立性、エンドトキシン、残留エチレンオキサイド、残留エチレンクロロヒドリン、無菌性、生物学的安全性
使用環境に関する仕様	: 許容温度範囲、相対湿度、気圧

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、性能及び安全性に関する規格の設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について、後述する口項「(3) 安定性及び耐久性」の＜総合機構における審査の概要＞で後述する事項も踏まえて総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、機械的安全性、性能、使用方法

＜提出された資料の概略＞

本申請において、機器の形状、構造、原材料、製造方法及び使用方法に変更はない。このため、物理的・化学的特性、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、機械的安全性、性能及び使用方法に関する資料の提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的・化学的特性、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、機械的安全性、性能及び使用方法に関する資料の提出を省略して差し支えないと判断した。

(3) 安定性及び耐久性

＜提出された資料の概略＞

本申請において、機器の形状、構造、原材料、製造方法、使用方法及び有効期間に変更はない。このため、安定性及び耐久性に関する評価資料の提出は省略された。

<総合機構における審査の概要>

DT は、心臓移植が治療のゴール（2019 年心臓移植患者（成人）の平均心臓移植待機期間：約 4 年²⁾）となる BTT と異なり、基本的に生涯にわたって継続して実施される治療であり、LVAD の使用期間は BTT と比較して長期となることが想定される。このため、DT として想定される使用期間を踏まえた本品の耐久性が担保され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。

医療機器の目標寿命は通常、デバイスの実際の使用期間を反映すべきであるものの、設計基準の期間が長ければ長いほど臨床試験開始前の設計検証に時間を要する。申請者は、本品の設計要件において DT のような長期補助に対し、市販前評価における合理的な設計目標として本品の体内コンポーネント（血液ポンプ、ベンドリリーフ付き送血グラフトなど）の目標寿命を 5 年と定義し、関連する非臨床試験成績は本品の初回承認申請時に添付資料として提出済みである。なお、血液ポンプの耐久性試験は規定の 5 年評価（80%以上の信頼水準で 80%の信頼性）を超えて現在も実施中ⁱ⁾であり、故障するまで継続して実施する予定である。今後、長期的な耐久性を向上させるための設計変更等の要否を判断するため、継続して実施予定の血液ポンプの耐久性試験の経過や市販後使用状況ⁱⁱ⁾を引き続きレビューしていく方針である。

また、HMII の目標寿命は設計当初 2 年と定義したが、本邦の使用状況においてポンプ交換回避率は植込み後 2 年で 94%であり、当時の想定よりも長期使用が可能となっているⁱⁱⁱ⁾。これは細かな血圧管理や患者のコンプライアンスの高さなど、国内医療環境の実情が反映された結果と考えられ、本品の使用に対しても同様の影響が期待される。植込み後に耐久性の問題でポンプ交換を余儀なくされる症例が生じる可能性は否定できないが、DT の対象患者の患者背景を踏まえると、本品の耐久性を 5 年と設定することは臨床上許容可能なレベルと考える。

使用者に対しては、本品の各構成品に対する日常点検及び定期点検をはじめ、耐久性に関する潜在的风险を低減するために必要な注意事項について、取扱説明書や添付文書、トレーニングにより周知している。

申請者の説明を踏まえ、総合機構は以下のように考える。

市販前評価における耐久性評価について、平成 20 年 4 月 4 日付薬食機発第 0404002 号「次世代医療機器評価指標の公表について」（以下「次世代評価指標」という。）、別添 1「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」ではシステムに係る耐久性試験を 2 年間以上実施することが推奨されている。現在までに心臓移植不適応で治療抵抗性の末期重症心不全患者に対して緩和ケアに代わる治療は存在しないこと、また市販前評価における科学的及び時間的な合理性を踏まえると、目標寿命を 5 年と設定し、5 年の耐久性評価をもって本品の一定の耐久性を担保するとした申請者の方針は理解できる。一方で、DT は終末期にわたって継続して実施される治療であ

ⁱ⁾ 20 年 11 月に 18 台の試験が開始されて以降、現在までに 45 台が試験対象となり、20 年 11 月時点で 418 日～6.3 年動作中、本品の 5 年における信頼性は 80%の信頼水準で 91.5%。

ⁱⁱ⁾ 本品の海外臨床試験において 5 年のフォローアップを確認したのは 40 例程度（20 年 11 月時点）。

ⁱⁱⁱ⁾ 米国における HMII の最長使用期間は 13.5 年（使用中）、本邦における HMII の最長使用期間（BTT）は 6.8 年（いずれも 20 年 11 月時点）。

り、BTT より長期の補助となることが想定されることから、本品の耐久性評価は 5 年を超える長期評価が必要と考える。したがって、現在 5 年を超えて継続されているシステム耐久性試験を市販後においても継続し、経年ごとに結果を総合機構宛て報告した上で必要に応じ適切な措置を講ずることが重要と考え、承認条件を付すこととした。また、植込み後、植込み機器の耐久性に問題が生じた場合、血液ポンプ等を交換する必要があるが生じるが、そのときの患者の状況によっては、再手術のリスクに耐えられず血液ポンプ等を交換できない場合も想定される。したがって、①本品の 5 年以上の耐久性は現時点では明らかでないこと、②使用中に植込み機器の耐久性に懸念が生じた際はポンプ交換等の再手術が必要となるリスクがあること、③患者状態によってはさらに重篤なリスクにつながる懸念もあることについて、添付文書等により、医療機関だけでなく、患者やその家族等（以下「患者等」という。）に対して、十分に情報提供を行う必要があると判断した。特に患者等に対しては、これらのリスクを十分に理解した上で治療選択ができるよう、事前に適切な情報提供を行う必要があると考える。

ハ．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>

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（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、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 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な使用者（実施医）及び実施施設の選定、適切な患者選択、在宅治療に向けた医療従事者、患者及びその介護者（ケアギバー）へのトレーニングの実施、適正使用指針の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるよう承認条件を付すこととした。

- ② 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述する、へ項及びト項の<総合機構における審査の概要>で述べるように、本邦における DT の対象患者の臨床成績は不明であることから、臨床使用実態下において一定症例に達するまでは本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を評価するとともに、本品が留置された患者の適切性についても確認を行い、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断し、承認条件を付すこととした。

- ③ 医療機器の耐久性について定めた第 4 条への適合性については、以下のとおり判断した。

上述のロ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、DT の適応追加を図るため、本品の長期耐久性について一定の評価は行われているものの、5 年以上の耐久性は明らかでないことから、製造販売後においても継続して評価を実施する必要があると判断し、承認条件を付すこととした。

- ④ 医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床試験における本品の成績は良好であり、DT の特性を理解し、適切な患者選択を行うことで、心臓移植の適応とならない治療抵抗性の末期重症心不全患者において有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- ⑤ 添付文書等による使用者への情報提供について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、医師を始めとする多職種から構成される医療チームが DT の特性を十分理解した上で、患者等の DT に対する十分な理解と同意に基づき、適切な患者選択を行うことが最も重要である。そのため、適正使用指針を遵守した上で、高齢患者等の高リスク患者への適用については特に慎重に判断する必要がある旨、添付文書で注意喚起する必要があると判断した。また、上述のロ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の長期耐久性について一定の評価は行われているものの、5 年を超えた評価は継続して実施中であることから、本品の 5 年以上の耐久性は明らかでないこと、使用中に植込み機器の耐久性に懸念が生じた際はポンプ交換等の再手術が必要となるリスクがあること、患者状態によってはさらに重篤なリスクにつながる懸念もあることについて、添付文書等にて医療機関や患者等に対し十分に情報提供を行う必要があると判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について総合的に判断した結果、特段の問題はないと判断した。

ニ．リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

EN ISO 14971: 2012 及び ISO 14971: 2007 「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、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。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、ハ項「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」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請においては、本品の製造方法に変更はない。このため、製造方法に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の製造方法に関する資料は省略して差し支えないと判断した。

へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

<提出された資料の概略>

本申請の臨床試験成績として、米国で実施された MOMENTUM3 試験 LT (Long Term) コホート及び国内 DT 治験 (P3 治験) の 2 試験の試験成績が提出された。国内 DT 治験は主要評価項目の観察期間である植込み後 1 年までの試験 (P3 治験) 及びその後のフォローアップ (P4 治験) からなる。また、国内 DT 治験 (P4 治験) の植込み後 2 年フォローアップ成績、LVAD の DT としての有効性及び安全性を OMM と比較検証する目的で約 20 年前に米国で実施された REMATCH 試験の試験成績 (HMVE の米国 PMA Supplement 申請資料)、及び HMII の DT における有効性及び安全性を HMXVE と比較した HMII 米国 DT 試験の試験成績 (HMII の米国 PMA Supplement 申請資料) が参考資料として提出された (表 7)。なお、REMATCH 試験の試験成績 (HMVE の米国 PMA Supplement 申請資料) は、本邦における HMXVE の長期成績を示す資料として、HMXVE の初回承認申請時に添付資料として提出済みである。

表 7 本申請で提出された臨床試験成績一覧

	試験名及び実施期間	デザイン (実施施設数)	治験機器・対照 (症例数)	対象	観察期間
(1)	MOMENTUM3 試験 (LT コホート) 20●.9~20●.11	前向き多施設共同非盲検 無作為化比較試験 (米国 52 施設)	本品 (190 例) 対照群: HMII (176 例)	BTT・DT	2 年
(2)	国内 DT 治験 (P3 治験) 20●.9~20●.4	前向き多施設共同単群 国内試験 (国内 7 施設)	HMII (10 例)	DT	1 年
(3)*	国内 DT 治験 (P4 治験) 20●.10~実施中	P3 治験のフォローアップ			2 年
(4)*	REMATCH 試験 19●.5~20●.6	前向き多施設共同非盲検 無作為化比較試験 (米国 21 施設)	HMVE (67 例) 対照群: OMM (61 例)	DT	2 年
(5)*	HMII 米国 DT 試験 (主要試験コホート) 20●.3~20●.1**	前向き多施設共同非盲検 無作為化非劣性試験 (米国 38 施設)	HMII (134 例) 対照群: HMXVE (66 例)	DT	2 年**

* 参考資料

** 目標症例数 200 例の 77%の症例が植込み後 2 年に達した時点で実施した中間解析結果

(1) MOMENTUM3 試験 (LT コホート) (実施期間：20 年 9 月 2 日～20 年 11 月 16 日)

MOMENTUM3 試験 LT コホートは、本品の長期適応の有効性及び安全性評価として、軽度の身体活動により呼吸困難をきたす NYHA 心機能クラス分類 III 度の重症心不全患者、又は重症心不全の管理に抵抗性を有する NYHA 心機能クラス分類 IV 度の重症心不全患者を対象に、HMII（本品の前世代品）に対する非劣性を検証することを目的とした前向き多施設共同非盲検無作為化比較試験である（表 8）。本試験では LVAD の使用目的や心臓移植適応の適否を問わず、単一の基準により被験者が登録された。

なお、MOMENTUM3 試験は米国における市販前承認（Premarket Approval: PMA）を目的とした IDE（Investigational Device Exemption）試験であり、本品の短期的な有効性及び安全性評価（BTT）を目的とした ST（Short Term）コホート（観察期間 6 か月、294 例）、長期的な有効性及び安全性評価（DT）を目的とした LT コホート（観察期間 24 か月、366 例）、植込み後 2 年でのポンプ交換の回避率について本品の HMII に対する優越性を示すことを目的とした全治験コホート（観察期間 24 か月、1028 例）から構成される。LT コホートは ST コホートの登録完了後 72 例を、全治験コホートは LT コホートの登録完了後に 662 例を、それぞれ追加して実施された。また、FDA からの指示を受け、現在 MOMENTUM3 試験の全症例の 5 年フォローアップを実施中である。なお、MOMENTUM3 試験 ST コホートの試験成績は、本品（BTT 使用）の初回承認申請時に添付資料として提出されている。

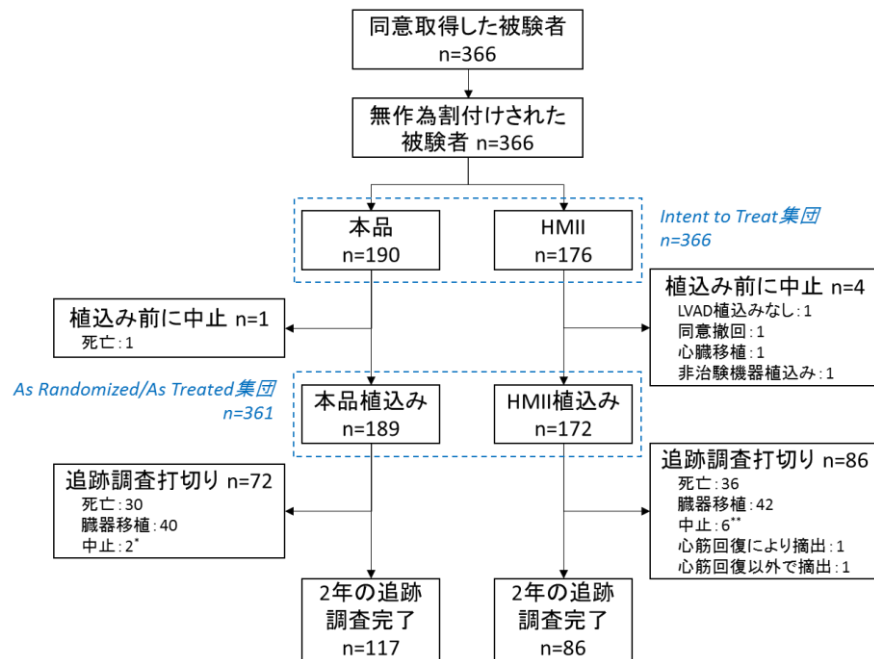
表 8 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) の概要

項目	概略
試験デザイン	前向き多施設共同非盲検無作為化比較試験
対象患者	軽度の身体活動により呼吸困難をきたす NYHA 心機能クラス分類 III 度、又は重症心不全の管理に抵抗性を有する NYHA 心機能クラス分類 IV 度の重症心不全患者
治験機器	本品、HMII（対照群）
主な選択基準	・ 18 歳以上 ・ BSA が 1.2 m^2 以上 ・ 軽度の身体活動時に呼吸困難を伴う NYHA 心機能クラス分類 III 度、又は IV 度の患者 ・ 左室駆出率（LVEF）が 25%以下 ・ a) 強心薬に依存している、又は ・ b) 強心薬を使用していないが、心係数（CI）が 2.2 L/min/m^2 未満であり、かつ以下のいずれかの基準を満たしている： - 過去 60 日間のうち 45 日間以上、最新の心不全診療ガイドラインに基づく OMM を施行し、効果がみられない - 重症心不全を 14 日間以上有し、かつ大動脈内バルーンポンプ（IABP）に 7 日間以上依存している
主な除外基準	・ 心不全の病因为未治療の甲状腺疾患、閉塞性心筋症、心膜疾患、アミロイドーシス又は拘束型心筋症に起因又は関連している ・ 治験責任医師により、手術リスクが異常に高いと判断される技術的障害が存在 ・ IABP 以外の機械的循環補助（MCS）を施行中 ・ LVAD 植込み時に生体弁への置換又は縫合が不可能な機械的大動脈弁の存在 ・ 臓器移植歴 ・ 血小板数が $100,000 \times 10^3 / \text{L}$ 未満（$100,000 / \text{mL}$ 未満） ・ 治験実施計画書及び LVAD 管理の遵守を妨げるような精神疾患／障害、不可逆的な認知障害又は精神的問題 ・ 組入れ前 6 か月以内の直径 5 cm を超える未治療の腹部大動脈瘤の既往歴 ・ 活動性のコントロール不良の感染症 ・ 抗凝固療法又は抗血小板療法、あるいは治験責任医師が患者の健康状態に基づいて必要とするその他の周術期／術後療法に対して不耐

	・ 重度の終末器官障害又は終末器官不全の適応に対して、以下のいずれかのリスク因子が存在 a) 抗凝固療法に起因せず、INR が 2.0 以上 b) 総ビリルビン 43 $\mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dL) 超、ショック肝、又は生検で確認された肝硬変 c) FEV1/FVC が 0.7 未満であり、FEV1 が予測値の 50%未満であることにより定義される重度の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の既往 d) 薬物投与による介入に対して効果を示さない、直近の肺血管抵抗 (PVR) が 8 Wood units 以上の固定した肺高血圧 e) 組入れ前 90 日以内の脳卒中の既往歴、又は顕著な (80%超) 未矯正の頸動脈狭窄を伴う脳血管疾患の既往歴 f) 血清クレアチニン値が 221 $\mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dL) 以上、又は長期の腎置換療法を必要とする g) 安静時疼痛又は下肢潰瘍を伴う重大な末梢血管疾患 (PVD) ・ ポンプ植込み時に外科的介入が予定されない中等度～重度の大動脈弁閉鎖不全 ・ プレアルブミン値が 150 mg/L (15 mg/dL) 未満又はアルブミン値が 30 g/L (3 g/dL) 未満 (両測定値が得られている場合はいずれも該当する場合に除外) ・ 組入れ前に両心補助 (BiVAD) の使用が計画されている ・ 播種性血管内凝固やヘパリン誘発性血小板減少症など、既知の凝血能亢進状態又は凝血能低下状態 ・ 生存期間を 24 か月未満に限定するような心不全以外の病態
主要評価項目	障害をきたす脳卒中 (mRS ^{iv} >3) の発現又はポンプ交換のための再手術のない、移植までの生存、離脱又は 24 か月間の LVAD 使用の複合主要評価項目
副次評価項目	1) EuroQOL (EQ-5D-5L) 及びカンザスシティ心筋症質問票 (KCCQ) による QOL 2) 6 分間歩行試験及び NYHA 心機能クラス分類により測定した機能状態 3) あらゆる再手術の頻度及び発生率 4) あらゆる再入院の頻度及び発生率 5) あらかじめ規定した予測可能な有害事象の頻度及び発生率 6) デバイス不具合の頻度及び発生率
観察期間	スクリーニング、ベースライン、植込み時、術後 1 日、1 週、退院時、30 日、90 日、180 日、以降 180 日ごとに経過観察し、720 日 (2 年) までフォローアップ

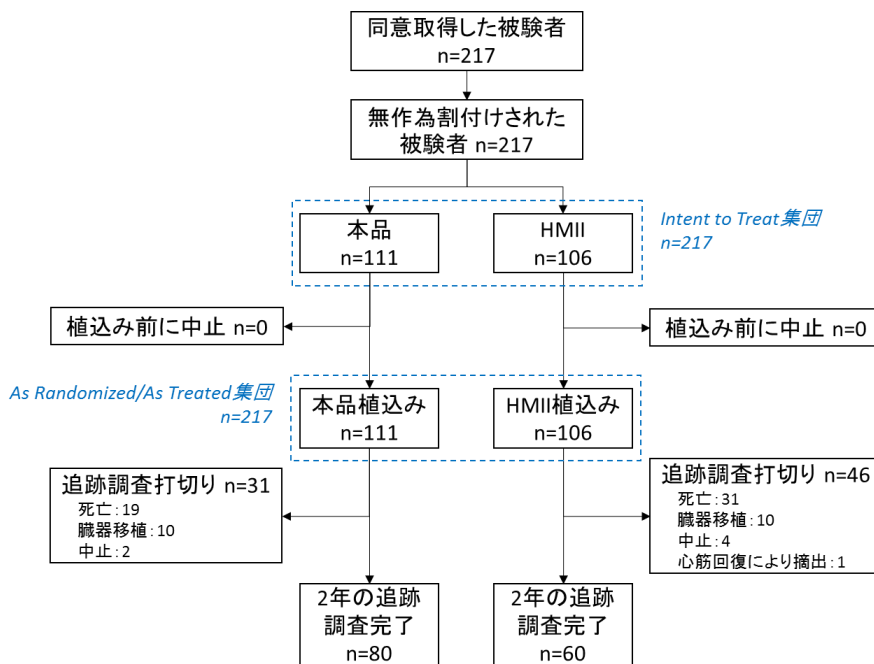
MOMENTUM3 試験 LT コホートでは 366 例が登録され、無作為に割り付けられた本品群 190 例、HMII 群 176 例を Intent To Treat (以下「ITT」という。) 集団、治験機器の植込み前に中止された 5 例 (本品群 1 例、HMII 群 4 例) を除いた 361 例 (本品群 189 例、HMII 群 172 例) を As Randomized / As Treated (AR/AT) 集団とされた。また、LT コホート全症例のうち、LVAD の使用目的として DT (心臓移植不適応) と判断され、治験機器を植え込まれたのは 217 例 (本品群 111 例、HMII 群 106 例) だった (図 4)。

^{iv} mRS (modified Rankin Scale) : 脳卒中発症後の患者の機能自立度の尺度として広く使用されている指標。grade 0 (無症候) から grade 6 (死亡) の 7 段階に分類され、mRS > 3 は、「中等度から重度の障害 (歩行から身体的欲求には介助が必要)」(grade 4)、「重度の障害 (寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする)」(grade 5)、「死亡」(grade 6) が含まれる。



* 不遵守1例、全置換型人工心臓(TAH)のための摘出1例
 ** 同意撤回1例、非治療機器又は割り当てられていないLVADに交換5例

LTコホート全体



LTコホートDT症例

図 4 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 症例の内訳

1) 患者背景

本試験に組み入れられた症例の患者背景及びベースライン特性は、表 9 のとおりである。治療機器の使用目的について、BTT Likely、BTT Moderate Likely、BTT Unlikely は米国 INTERMACS

(Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) ^vでの定義に準じて分類され^{vi}、本品群 58% (111/190 例)、HMII 群 60% (106/176 例) が DT として植え込まれた。本邦において DT は新規治療法であり、国内 DT 治験等の DT 症例の臨床成績や既存療法との比較を行うために、以降の本試験の結果においては、LT コホート全体の成績と併せて、DT として登録され治験機器を植え込まれた症例を対象としたサブセット解析の結果も併せて示す。

^v INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) : 北米における LVAD の市販後レジストリ

^{vi} INTERMACS における VAD の適応の種類と定義

使用目的の分類	定義
BTT Listed	patient already listed for transplant or listed within 24 hours before device implantation.
BTT Likely	patient in whom the transplant evaluation has not been completed, but no contra-indications are anticipated, or in whom a current contra-indication is anticipated to resolve rapidly.
BTT Moderate Likely	patient in whom the transplant evaluation has not been completed, but with some potential concerns that might prevent eligibility.
BTT Unlikely	patient in whom major concerns that might prevent eligibility have already been identified.
Destination Therapy (DT)	the patient is definitely not eligible for transplant.

表 9 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 患者背景及びベースライン特性 (ITT 解析)

評価項目	LTコホート全体 (N=366)			DT症例 (N=217)		
	本品群 (n=190)	HMII群 (n=176)	p値*	本品群 (n=111)	HMII群 (n=106)	p値*
人口統計学的特性						
年齢 [歳] 平均±標準偏差 (min, max)	61 ± 12 (19, 81)	59 ± 12 (24, 84)	0.2288	65 ± 10 (26, 81)	61 ± 13 (24, 84)	0.0472
BSA [m²] 平均±標準偏差 (min, max)	2.1 ± 0.3 (1.4, 2.9)	2.1 ± 0.3 (1.3, 2.9)	0.4938	2.1 ± 0.3 (1.4, 2.9)	2.1 ± 0.3 (1.3, 2.9)	0.5022
BMI [m²] 平均±標準偏差 (min, max)	29.0 ± 6.2 (13.2, 52.9)	28.4 ± 5.8 (16.5, 49.9)	0.3150	28.7 ± 6.4 (13.2, 52.9)	28.7 ± 6.4 (16.5, 49.9)	0.9567
体重 [kg] 平均±標準偏差 (min, max)	89.1 ± 20.9 (41.7, 167.5)	87.5 ± 20.1 (40.2, 151.6)	0.4471	87.3 ± 21.9 (41.7, 167.5)	89.0 ± 21.7 (40.2, 151.6)	0.5642
性別 男性	79% (150)	81% (143)	0.6028	78% (87)	81% (86)	0.7358
人種 白人	67% (127)	74% (131)	0.1636	70% (78)	75% (79)	0.6380
黒人・アフリカ系アメリカ人	27% (52)	18% (32)		22% (24)	20% (21)	
アジア人	1% (2)	1% (2)		2% (2)	2% (2)	
ハワイ先住民・その他太平洋諸島系	0% (0)	1% (2)		0% (0)	1% (1)	
その他	5% (9)	5% (9)		6% (7)	3% (3)	
心血管系の既往						
冠動脈疾患	54% (102)	55% (97)	0.8338	62% (69)	58% (61)	0.4926
心筋梗塞	33% (63)	36% (64)	0.5828	37% (41)	35% (37)	0.7787
不整脈	74% (141)	73% (129)	0.9055	77% (85)	72% (76)	0.4407
先天性心疾患	1% (1)	1% (1)	1.0000	1% (1)	0% (0)	1.0000
弁閉鎖不全症	87% (166)	85% (149)	0.5460	88% (98)	83% (88)	0.3327
高血圧	67% (127)	68% (119)	0.9115	68% (75)	70% (74)	0.7706
心血管系の治療歴						
血行再建術	37% (71)	43% (76)	0.2863	45% (50)	46% (49)	0.8921
弁置換術／修復術	9% (18)	4% (7)	0.0400	12% (13)	7% (7)	0.2429
CRT／CRT-D	39% (75)	35% (62)	0.4495	40% (44)	39% (41)	0.8904
除細動器 (ICD／CRT-D)	64% (122)	70% (123)	0.2673	60% (67)	69% (73)	0.2041
ペースメーカー	5% (10)	6% (11)	0.8228	5% (6)	7% (7)	0.7800
補助継続中のIABP	13% (25)	15% (26)	0.7628	9% (10)	11% (12)	0.6554
病歴						
神経学的病歴	21.6% (41)	21.0% (37)	1.0000	23.4% (26)	18.9% (20)	0.5067
一過性脳虚血発作 (TIA)	9.5% (18)	6.3% (11)	0.3332	8.1% (9)	5.7% (6)	0.5955
脳血管発作－虚血性	7.9% (15)	9.7% (17)	0.5827	9.0% (10)	9.4% (10)	1.0000
脳血管発作－出血性	0.0% (0)	0.6% (1)	0.4809	0.0% (0)	0.9% (1)	0.4885
精神医学的病歴	17.9% (34)	26.7% (47)	0.0448	16.2% (18)	27.4% (29)	0.0498

心理社会的問題	4.2% (8)	5.1% (9)	0.8051	5.4% (6)	5.7% (6)	1.0000
薬物乱用	3.2% (6)	6.3% (11)	0.2145	4.5% (5)	7.5% (8)	0.4005
消化器系の病歴	38.9% (74)	33.5% (59)	0.3277	46.8% (52)	34.0% (36)	0.0719
腎機能不全	20.0% (38)	26.7% (47)	0.1385	21.6% (24)	30.2% (32)	0.1647
腎不全	5.8% (11)	4.0% (7)	0.4756	7.2% (8)	2.8% (3)	0.2159
悪性腫瘍	15.8% (30)	14.8% (26)	0.8846	20.7% (23)	17.9% (19)	0.6115
内分泌系	57.9% (110)	55.1% (97)	0.5995	62.2% (69)	58.5% (62)	0.6772
糖尿病－インスリン依存性	24.2% (46)	15.9% (28)	0.0516	26.1% (29)	12.3% (13)	0.0104
糖尿病－インスリン非依存性	21.6% (41)	23.3% (41)	0.7084	25.2% (28)	26.4% (28)	0.8775
使用目的						
BTT	26% (49)	24% (42)	0.9903	0% (0)	0% (0)	—
BTT Likely	9% (18)	10% (17)		0% (0)	0% (0)	
BTT Moderate Likely	5% (9)	5% (9)		0% (0)	0% (0)	
BTT Unlikely	2% (3)	1% (2)		0% (0)	0% (0)	
DT	58% (111)	60% (106)		100% (111)	100% (106)	
INTERMACS Profile ^{vii}						
1	1% (1)	2% (4)	0.5717	1% (1)	0% (0)	0.8333
2	32% (61)	29% (51)		33% (37)	31% (33)	
3	53% (101)	52% (91)		51% (57)	52% (55)	
4	13% (24)	16% (28)		14% (15)	17% (18)	
5	1% (2)	1% (2)		1% (1)	0% (0)	
6・7	0% (0)	0% (0)		0% (0)	0% (0)	
NYHA心機能クラス分類						
クラスIIIB	6% (11)	2% (4)	0.1150	5% (5)	2% (2)	0.4463
クラスIV	94% (179)	98% (172)		95% (106)	98% (104)	

* Fisher の正確確率検定又は χ^2 検定

^{vii} INTERMACS (J-MACS) Profile : 補助人工心臓の適応判断のための心不全重症度の指標

レベル	INTERMACS	J-MACS	INTERMACS のニックネーム	VAD 適応決定までの時間
1	Critical cardiogenic shock	重度の心原性ショック	Crash and burn	hours
2	Progressive decline	進行性の衰弱	Sliding fast	days
3	Stable but inotrope dependent	安定した強心薬依存	Dependent stability	few weeks
4	Resting symptoms	安静時症状	Frequent flyer	months
5	Exertion intolerant	運動不耐用	House-bound	-
6	Exertion limited	軽労作可能状態	Walking wounded	-
7	Advanced NYHA III	安定状態	-	-

2) 主要評価項目

MOMENTUM3 試験 LT コホートの主要評価項目「障害をきたす脳卒中（mRS（modified Rankin Scale）＞3）の発現又はポンプ交換のための再手術のない移植までの生存、離脱又は24か月間のLVAD使用」について、LT コホート全体の結果とDT 症例のみ抽出した結果を表10に示す。LT コホート全体の主要評価項目の達成率は、本品群79.5%（151/190例）、HMII群60.2%（106/176例）であり、本品群のHMII群に対する非劣性が示された（ $p < 0.0001$ ：Farrington-Manning検定）。また、二項分布の正規近似によるZ検定により、本品群のHMII群に対する優越性も示された（ $p < 0.0001$ ）。主要評価項目の構成要素の影響の解析結果は表11のとおりである。LT コホート全体の未達例のうち、死亡や後遺障害を伴う脳卒中の発現率に有意差は認めなかったが、ポンプ交換の発現率について二群間で有意差を認め、主要評価項目の結果に影響を及ぼしていることが示された（ $p < 0.0001$ ：両側 χ^2 検定）。

LT コホートの登録症例のうちDT 症例のみを対象としたサブセット解析においても、主要評価項目の達成率は本品群77.5%（86/111例）、HMII群55.7%（59/106例）であり、本品群のHMII群に対する非劣性（ $p < 0.0001$ ：Farrington-Manning検定）が示された。また、優越性（ $p = 0.0003$ ：二項分布の正規近似によるZ検定）も示され、LT コホート全体と同様の傾向が確認された。DT 症例の主要評価項目のKaplan-Meier（以下「K-M」という。）曲線を図5に示す。

表 10 MOMENTUM3 試験（LT コホート）：主要評価項目の結果（ITT 解析）

	状態又はイベント	LT コホート全体 (N=366)		DT 症例 (N=217)	
		本品群 (n=190)	HMII 群 (n=176)	本品群 (n=111)	HMII 群 (n=106)
達成例	後遺障害を伴う脳卒中及び 機器交換を回避した生存	58.4% (111)	42.6% (75)	68.5% (76)	48.1% (51)
	待機的移植	21.1% (40)	17.0% (30)	9.0% (10)	6.6% (7)
	心筋回復により摘出	0% (0)	0.6% (1)	0% (0)	0.9% (1)
	達成例の合計	79.5% (151)	60.2% (106)	77.5% (86)	55.7% (59)
未達例	死亡	11.6% (22)	14.8% (26)	12.6% (14)	20.8% (22)
	後遺障害を伴う脳卒中 (mRS > 3)	5.8% (11)	4.0% (7)	6.3% (7)	6.6% (7)
	機器不具合により移植	0% (0)	4.5% (8)	0% (0)	2.8% (3)
	血液ポンプ交換	1.6% (3)	11.9% (21)	1.8% (2)	12.3% (13)
	植込み前に中止	0.5% (1)	2.3% (4)	0% (0)	0% (0)
	中止（植込み後）	0.5% (1)	0.6% (1)	0.9% (1)	0.9% (1)
	治験機器以外の機器との 交換により中止	0.5% (1)	1.1% (2)	0.9% (1)	0.9% (1)
	心筋回復以外の理由で摘出	0% (0)	0.6% (1)	0% (0)	0% (0)
	未達成例の合計	20.5% (39)	39.8% (70)	22.5% (25)	44.3% (47)

表 11 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 主要評価項目の構成要素の影響 (ITT 解析)

主要評価項目の構成要素	本品群 [95%信頼区間]	HMII 群 [95%信頼区間]	差 (HMII 群－本品群) [95%信頼区間]	p 値*
LT コホート全体	(n=190)	(n=176)		
死亡	11.6% [7.4, 17.0]	14.8% [9.9, 20.9]	3.2% [-7.1, 13.4]	0.3658
後遺障害を伴う脳卒中 (mRS > 3)	5.8% [2.9%, 10.1%]	4.0% [1.6%, 8.0%]	-1.8% [-12.0%, 8.4%]	0.4231
血液ポンプ交換	1.6% [0.3%, 4.5%]	16.5% [11.3%, 22.8%]	14.9% [4.7%, 24.9%]	< 0.0001
DT 症例	(n=111)	(n=106)		
死亡	12.6% [7.1%, 20.3%]	20.8% [13.5%, 29.7%]	8.1% [-5.2%, 21.4%]	0.1070
後遺障害を伴う脳卒中 (mRS > 3)	6.3% [2.6%, 12.6%]	6.6% [2.7%, 13.1%]	0.3% [-13.1%, 13.6%]	0.9290
血液ポンプ交換	1.8% [0.2%, 6.4%]	15.1% [8.9%, 23.4%]	13.3% [-0.2%, 26.4%]	0.0004

* 両側 χ^2 検定

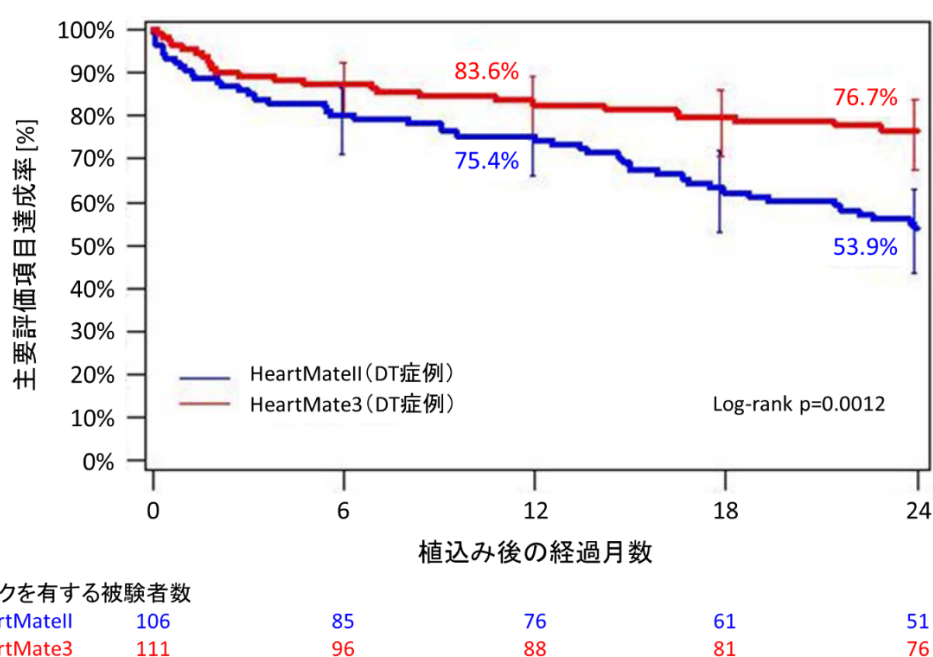
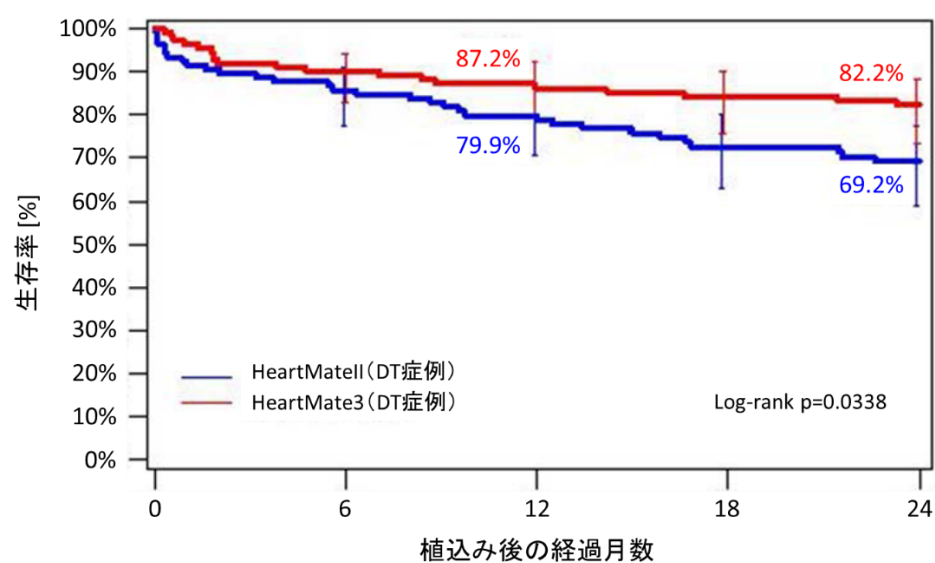


図 5 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : DT 症例の主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析)

主要評価項目の構成要素である死亡に関して、死因を表 12 に、DT 症例の生存率の K-M 曲線を図 6 に示す。K-M 曲線により推定される植込み後 2 年の生存率は、LT コホート全体で本品群 82.8%、HMII 群 76.2%と二群間で同等であったが ($p = 0.1624$: Log-rank 検定)、DT 症例では本品群 82.2%、HMII 群 69.2%であり、本品群で有意に高い結果が得られた ($p = 0.0338$: Log-rank 検定)。

表 12 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 死因 (AR/AT 解析)

死因	本品群		HMII群	
	全体 (n=189)	DT症例 (n=111)	全体 (n=172)	DT症例 (n=106)
心不全	1	0	0	0
右心不全	6	4	9	6
呼吸不全	1	1	1	1
心室性不整脈	2	1	1	1
脳卒中	6	3	6	6
外傷性硬膜下血腫 (転倒)	1	0	0	0
無酸素脳損傷 (呼吸不全に続発)	1	1	0	0
頭蓋内出血 (外傷)	0	1	1	0
腹部出血又は消化管出血	1	0	2	2
大動脈解離	0	0	1	1
感染	6	5	6	5
肺炎	0	0	1	1
ドライブライン切断	2	1	0	0
デバイス血栓症	0	0	4	4
癌	2	1	0	0
肝不全	0	0	2	2
静注薬物使用	1	1	0	0
不明	0	0	2	2
合計	30	19	36	31



リスクを有する被験者数

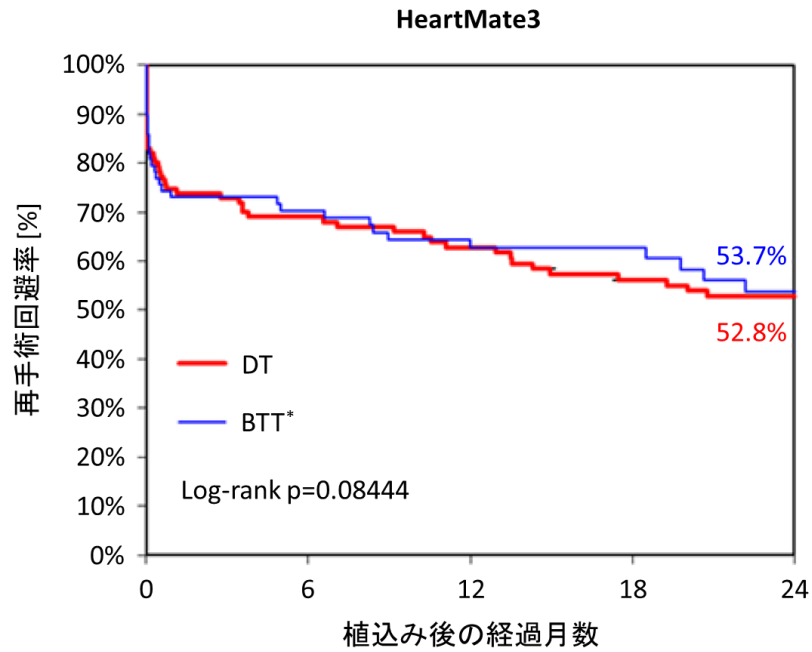
HeartMateII	106	89	79	66	60
HeartMate3	111	98	91	84	80

図 6 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : DT 症例の生存率の Kaplan-Meier 曲線 (AR/AT 解析)

3) 副次評価項目

QOL について、EuroQOL (EQ-5D-5L の合計スコア及び VAS スコア)、カンザスシティ心筋症質問票 (全体サマリースコア及び臨床サマリースコア) とともに LT コホート全体の二群それぞれで、植込み後 24 か月までベースラインから有意な改善を認めた他、6 分間歩行試験、NYHA 心機能クラス分類についても、同様に植込み後 24 か月までベースラインから有意な改善を認めた。なお、いずれの評価項目についても二群間に差は認めず、DT 症例においても同様の結果が確認された。

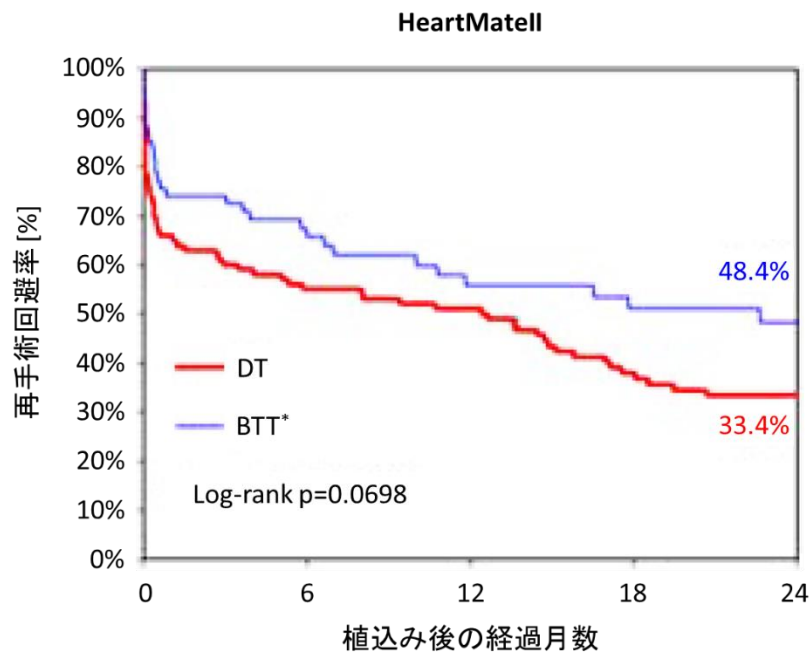
初回植込み手術後に発生した全ての外科的処置 (再手術) の状況として、使用目的別の再手術回避率の K-M 曲線を図 7、再手術の理由を表 13 に示す。LT コホート全体では本品群 178 件 (82/189 例)、HMII 群 226 件 (97/172 例) の再手術が実施された。K-M 曲線により推定される植込み後 2 年の再手術回避率は本品群 53.3%、HMII 群 38.7%であり、本品群で HMII 群よりも有意に高い結果が得られた ($p=0.014$: Log-rank 検定)。DT 症例においても、LT コホート全体や BTT 症例の傾向と類似していた。



* BTT、BTT Likely、BTT Moderate Likely、BTT Unlikelyとして治験機器を植え込まれた症例

リスクを有する被験者数

BTT	78	51	39	30	22
DT	111	72	61	51	46



* BTT、BTT Likely、BTT Moderate Likely、BTT Unlikelyとして治験機器を植え込まれた症例

リスクを有する被験者数

BTT	66	38	27	23	17
DT	106	56	50	34	27

図 7 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 再手術回避率の Kaplan-Meier 曲線 (AR/AT 解析)

表 13 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 再手術の理由

再手術の理由 [件 (合計に占める割合)]	本品群		HMII群	
	全体	DT症例	全体	DT症例
再手術した患者数	82	49	97	67
機器の交換	3 (1.7%)	2 (1.7%)	24 (10.6%)	15 (9.2%)
LVADの植込み (本品又はHMII以外)	0 (0%)	0 (0%)	4 (1.8%)	2 (1.2%)
送血グラフトの交換	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
機器不具合による心臓移植	0 (0%)	0 (0%)	8 (3.5%)	3 (1.8%)
機器の摘出	1 (0.6%)	1 (0.9%)	2 (0.9%)	1 (0.6%)
胸部又は腹部関連				
胸部閉鎖遅延	22 (12.4%)	9 (7.8%)	10 (4.4%)	7 (4.3%)
縦隔の診査又は排液	26 (14.6%)	18 (15.5%)	37 (16.4%)	28 (17.2%)
その他の腹部又は胸部の診査	3 (1.7%)	2 (1.7%)	6 (2.7%)	5 (3.1%)
消化器関連				
消化管出血に対する手術	8 (4.5%)	7 (6.0%)	5 (2.2%)	4 (2.5%)
その他の胃腸手術	9 (5.1%)	3 (2.6%)	11 (4.9%)	8 (4.9%)
心血管関連				
心嚢液貯留	1 (0.6%)	0 (0%)	6 (2.7%)	3 (1.8%)
弁又は血管手術	13 (7.3%)	11 (9.5%)	13 (5.8%)	4 (2.5%)
RVADの植込み又は抜去	12 (6.7%)	7 (6.0%)	10 (4.4%)	8 (4.9%)
感染関連				
組織のデブリードマン又は創傷管理	6 (3.4%)	5 (4.3%)	27 (11.9%)	24 (14.7%)
ドライブラインの手術	26 (14.6%)	23 (19.8%)	17 (7.5%)	14 (8.6%)
その他				
呼吸器外科手術	14 (7.9%)	8 (6.9%)	13 (5.8%)	9 (5.5%)
ICDの補正又は交換	19 (10.7%)	12 (10.3%)	9 (4.0%)	5 (3.1%)
整形外科手術	1 (0.6%)	1 (0.9%)	8 (3.5%)	8 (4.9%)
その他*	13 (7.3%)	7 (6.0%)	16 (7.1%)	15 (9.2%)
合計	178	116	226	163

* ヘルニア修復 6 例、眼手術 5 例、生検・泌尿生殖器手術 8 例、開頭・口腔手術 6 例、血腫除去 2 例、中止された心臓移植 1 例、透析カテーテル挿入 1 例が含まれる

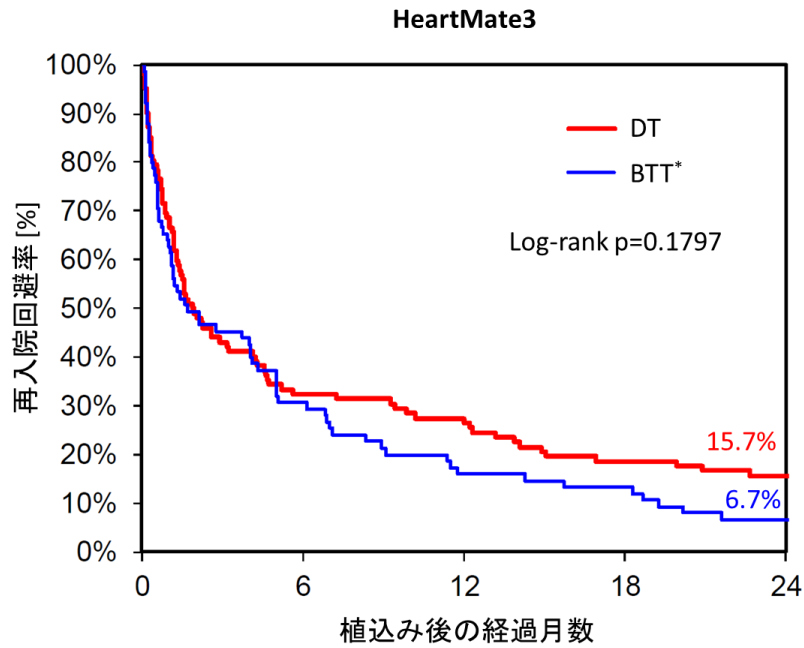
MOMENTUM3 試験 LT コホートにおける植込み後 2 年以内の再入院の状況を表 14、使用目的別の再入院回避率の K-M 曲線を図 8、再入院頻度を図 9、再入院の理由を表 15 に示す。LT コホート全体において、再入院率は両群で 90%前後と高く、再入院回避率及び院外滞在期間は二群間に差は認められなかった。再入院の理由に関して、本品群で多い傾向が見受けられた理由として、抗凝固療法の管理、疼痛又は外傷等が、HMII 群で多い傾向が見受けられた理由として、神経機能障害、装置血栓症疑い等が見受けられた。DT 症例でも LT コホート全体と同様の傾向が確認されたが、再入院の理由については、本品群及び HMII 群それぞれで感染や出血を理由とした再入院が全体症例と比較して多い傾向が確認された。

表 14 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 再入院の状況 (AR/AT 解析)

項目	本品群		HMII 群	
	全体 (n=189)	DT 症例 (n=111)	全体 (n=172)	DT 症例 (n=106)
植込み後の退院患者数	177	102	160	98
植込み後初回退院までの期間* [日] 平均±標準偏差 (min, max)	23.8 ± 17.2 (7, 144)	21.7 ± 12.0 (7, 90)	21.0 ± 11.9 (7, 78)	21.3 ± 12.5 (7, 78)
再入院患者数	156	86	147	90
再入院率*	88.1%	84.3%	91.9%	91.8%
再入院回数 (累計) [回]	579	331	545	376
1 例あたりの再入院頻度 [回]	3.7	3.8	3.7	4.2
1 患者あたりの総再入院期間* [日] 平均±標準偏差 (min, max)	28.6 ± 35.2 (1, 221)	32.1 ± 37.4 (1, 221)	34.9 ± 43.9 (1, 325)	40.9 ± 50.0 (1, 325)
1 患者あたりの院外滞在期間** [日] 平均±標準偏差 (min, max)	514.1 ± 250.8 (0, 770)	549.8 ± 245.8 (0, 770)	464.3 ± 261.2 (0, 839)	486.4 ± 260.6 (0, 839)

* 植込み後退院した患者数を母数として算出

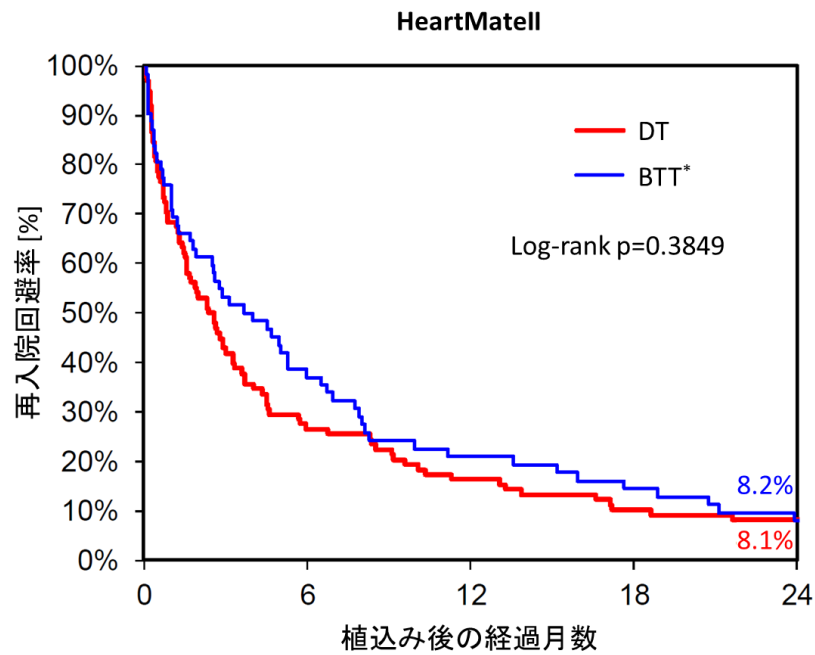
** 退院せず死亡した症例を含む



* BTT、BTT Likely、BTT Moderate Likely、BTT Unlikelyとして治験機器を植え込まれた症例

リスクを有する被験者数

BTT	75	24	13	11	5
DT	102	34	28	20	16



* BTT、BTT Likely、BTT Moderate Likely、BTT Unlikelyとして治験機器を植え込まれた症例

リスクを有する被験者数

BTT	62	26	14	10	5
DT	98	28	17	11	8

図 8 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 再入院回避率 (AR/AT 解析)

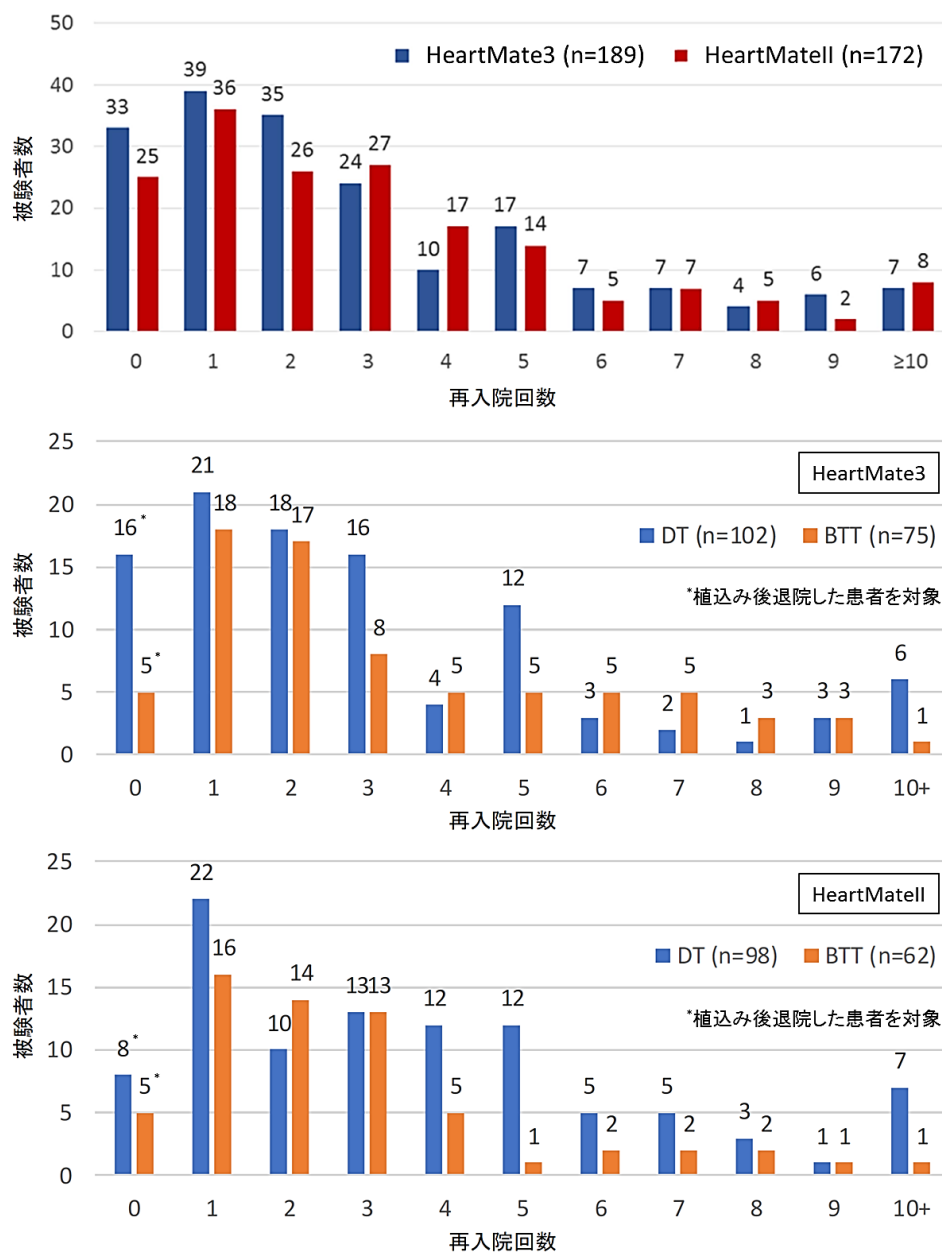


図 9 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 再入院頻度 (AR/AT 解析)

表 15 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 再入院の理由

再入院の理由 [件 (合計に占める割合)]	本品群		HMII群	
	全体	DT症例	全体	DT症例
再入院患者数	156	86	147	90
感染	113 (19.5%)	76 (23.0%)	119 (21.8%)	89 (23.7%)
出血	87 (15.0%)	60 (18.1%)	92 (16.9%)	74 (19.7%)
移植又は移植の評価	41 (7.1%)	9 (2.7%)	40 (7.3%)	9 (2.4%)
不整脈	36 (6.2%)	18 (5.4%)	35 (6.4%)	20 (5.3%)
抗凝固療法の管理	47 (8.1%)	25 (7.6%)	15 (2.8%)	12 (3.2%)
疼痛又は外傷	35 (6.0%)	20 (6.0%)	21 (3.9%)	13 (3.5%)
神経機能障害	22 (3.8%)	11 (3.3%)	32 (5.9%)	21 (5.6%)
心不全	31 (5.4%)	18 (5.4%)	23 (4.2%)	21 (5.6%)
失神又は目まい	28 (4.8%)	13 (3.9%)	20 (3.7%)	14 (3.7%)
装置血栓症疑い	3 (0.5%)	2 (0.6%)	25 (4.6%)	15 (4.0%)

装置誤作動疑い	5 (0.9%)	2 (0.6%)	15 (2.8%)	9 (2.4%)
経皮リード	—	—	12 (2.2%)	8 (2.1%)
血液ポンプ	2 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)
システムコントローラ	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)
モジュールケーブル	1 (0.2%)	1 (0.3%)	—	—
送血グラフトバンドリリース	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
高血圧	12 (2.1%)	7 (2.1%)	4 (0.7%)	3 (0.8%)
アラーム	10 (1.7%)	6 (1.8%)	6 (1.1%)	6 (1.6%)
胃腸関連の問題	11 (1.9%)	5 (1.5%)	5 (0.9%)	4 (1.1%)
呼吸困難	8 (1.4%)	7 (2.1%)	7 (1.3%)	5 (1.3%)
血液量増加又は血液量減少	10 (1.7%)	2 (0.6%)	5 (0.9%)	3 (0.8%)
胸水	5 (0.9%)	3 (0.9%)	7 (1.3%)	5 (1.3%)
右心不全	9 (1.6%)	6 (1.8%)	3 (0.6%)	2 (0.5%)
筋骨格系の問題	3 (0.5%)	2 (0.6%)	9 (1.7%)	9 (2.4%)
所定の検査又は予定された検査	5 (0.9%)	1 (0.3%)	5 (0.9%)	3 (0.8%)
LDHの上昇	0 (0%)	0 (0%)	9 (1.7%)	4 (1.1%)
腎臓関連の問題	4 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)	2 (0.5%)
精神医学的エピソード	3 (0.5%)	2 (0.6%)	4 (0.7%)	3 (0.8%)
心臓関連の問題	5 (0.9%)	4 (1.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
高血糖又は低血糖	0 (0%)	0 (0%)	5 (0.9%)	4 (1.1%)
低血圧	1 (0.2%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)	2 (0.5%)
腎機能障害	4 (0.7%)	3 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
呼吸不全	2 (0.3%)	2 (0.6%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)
動脈性非中枢神経系血栓塞栓症	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)
心筋梗塞	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)
呼吸関連の問題	2 (0.3%)	2 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)
心嚢液採取	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)
離脱プロトコル	2 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
創傷離開	2 (0.3%)	2 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)
溶血	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
肝機能障害	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
静脈血栓塞栓症	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)
その他の理由	29 (5.0%)	20 (6.0%)	22 (4.0%)	18 (4.8%)
合計	579	331	545	376

MOMENTUM3 試験 LT コホートの植込み後 2 年までの全ての有害事象及び重篤な有害事象の発現状況について、LT コホート全体では、脳卒中（全脳卒中及び虚血性脳卒中）及びデバイス血栓症疑いの発現率は HMII 群と比較して本品群で有意に低く、1 患者年あたりの事象発現率（EPY : Events Per Patient-Year）では、出血、脳卒中（全脳卒中、出血性脳卒中及び虚血性脳卒中）及びデバイス血栓症疑いの発現頻度は HMII 群と比較して本品群で有意に低かった。DT 症例における植込み後 2 年までの重篤な有害事象の発現状況を表 16 に示す。DT 症例における重篤な有害事象の発現状況について、デバイス血栓症疑い及び精神医学的エピソードの発現率は HMII 群と比較して本品群で有意に低く（ $p < 0.0001$ 、 0.0306 : Fisher の正確確率検定）、1 患者年あたりの事象発現率では、出血、主要な感染、脳卒中（全脳卒中及び出血性脳卒中）、デバイス血栓症疑い及び精神医学的エピソードの発現頻度は HMII 群と比較して本品群で有意に低かった（ $p = 0.0063$ 、 0.0254 、 0.0146 、 0.0361 、 0.0026 、 0.0401 : ポアソン回帰）。また、消化管出血、後遺障害を伴う脳卒中（mRS > 3 ）の発現率及び発生頻度に関して群間差は認められず、有害事象の全体的な発現状況の傾向は LT コホート全体と DT 症例で同様であった。

表 16 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : DT 症例の重篤な有害事象 (AR/AT 解析)

有害事象の種類	本品群 (n=111)		HMII 群 (n=106)		p 値	
	例数 (件数)	発現率 (EPPY**)	例数 (件数)	発現率 (EPPY**)	発現率 ¹⁾	EPPY ²⁾
動脈性非中枢神経系血栓塞栓症	2 (2)	2% (0.01)	3 (3)	3% (0.02)	0.6775	0.5447
出血	51 (118)	46% (0.65)	60 (143)	57% (0.91)	0.1356	0.0063
手術を要する出血	16 (22)	14% (0.12)	22 (25)	21% (0.16)	0.2838	0.3464
消化管出血	35 (73)	32% (0.40)	33 (71)	31% (0.45)	1.0000	0.4729
心不整脈	37 (53)	33% (0.29)	37 (48)	35% (0.31)	0.8863	0.8084
心室性不整脈	27 (35)	24% (0.19)	19 (27)	18% (0.17)	0.3189	0.6616
上室性不整脈	14 (18)	13% (0.10)	17 (18)	16% (0.11)	0.5616	0.6583
肝機能障害	4 (4)	4% (0.02)	4 (4)	4% (0.03)	1.0000	0.8349
高血圧	4 (4)	4% (0.02)	6 (7)	6% (0.04)	0.5311	0.2593
主要な感染	53 (111)	48% (0.61)	60 (128)	57% (0.82)	0.2218	0.0254
限局性	36 (53)	32% (0.29)	37 (67)	35% (0.43)	0.7741	0.0378
敗血症	14 (21)	13% (0.12)	19 (20)	18% (0.13)	0.3450	0.7523
ドライブライン	22 (35)	20% (0.19)	19 (37)	18% (0.24)	0.7325	0.3893
ポンプポケット 又は疑似ポケット	0 (0)	0% (0.00)	1 (1)	1% (0.01)	0.4885	0.9999
血液ポンプ 又は血液ポンプ構成品	1 (1)	1% (0.01)	2 (2)	2% (0.01)	0.6147	0.4925
心筋梗塞	0 (0)	0% (0.00)	1 (1)	1% (0.01)	0.4885	0.9999
脳卒中	11 (14)	10% (0.08)	19 (27)	18% (0.17)	0.1151	0.0146
出血性脳卒中	5 (5)	5% (0.03)	12 (13)	11% (0.08)	0.0778	0.0361
虚血性脳卒中	7 (9)	6% (0.05)	11 (14)	10% (0.09)	0.3297	0.1678
後遺障害を伴う脳卒中 (mRS > 3)	8 (10)	7% (0.05)	8 (10)	8% (0.06)	1.0000	0.7417
その他の神経学的事象	12 (13)	11% (0.07)	8 (8)	8% (0.05)	0.4849	0.4518
脳症	3 (3)	3% (0.02)	2 (2)	2% (0.01)	1.0000	0.7774
痙攣発作	3 (3)	3% (0.02)	1 (1)	1% (0.01)	0.6219	0.4101
一過性脳虚血発作 (TIA)	2 (2)	2% (0.01)	4 (4)	4% (0.03)	0.4372	0.3317
その他 ³⁾	5 (5)	5% (0.03)	1 (1)	1% (0.01)	0.2130	0.1820
心嚢液貯留	2 (3)	2% (0.02)	4 (5)	4% (0.03)	0.4372	0.3674
精神医学的エピソード	2 (3)	2% (0.02)	9 (10)	9% (0.06)	0.0306	0.0401
腎機能障害	17 (19)	15% (0.10)	14 (14)	13% (0.09)	0.7013	0.6538
呼吸不全	28 (39)	25% (0.21)	24 (28)	23% (0.18)	0.7507	0.4577
右心不全	31 (35)	28% (0.19)	34 (37)	32% (0.24)	0.5544	0.3893
RVAD	3 (3)	3% (0.02)	5 (5)	5% (0.03)	0.4910	0.3674
静脈血栓塞栓症	4 (5)	4% (0.03)	4 (4)	4% (0.03)	1.0000	0.9101
創離開	2 (2)	2% (0.01)	1 (1)	1% (0.01)	1.0000	0.6559
デバイス血栓症の疑い	1 (1)	1% (0.01)	16 (19)	15% (0.12)	<0.0001	0.0026
溶血 (デバイス血栓症 疑いの関連なし)	1 (1)	1% (0.01)	1 (1)	1% (0.01)	1.0000	0.9170
その他の有害事象 ⁴⁾	75 (182)	68% (1.00)	61 (137)	58% (0.87)	0.1602	0.2271

** 1 患者年あたりの事象数

¹⁾ Fisher の正確確率検定

²⁾ ポアソン回帰

³⁾ 無酸素脳損傷、外傷性脳損傷外傷による頭蓋内出血が含まれる

⁴⁾ 本試験の有害事象の定義を満たさない有害事象であり、主に心不全、胸水、INR 管理の問題、浮動性目まい又は失神、消化器系の問題、疼痛、外傷などが含まれる

MOMENTUM3 試験 LT コホートの植込み後 2 年までの不具合の発現状況は表 17 のとおりである。報告された不具合のうち、システムコントローラやドライブライン関連の構成品に多く不具合が認められた。なお、バッテリークリップ、ベルトアタッチメント、バッテリー、パワーモジュール、モバイル電源ユニット、バッテリーチャージャは本品と HMII で共通であり、システムコントローラについてもソフトウェアを除き、外観、ケーブル接続部等の基本的な仕様は同様である。これらの不具合等の対応として、本試験中及び試験後に心尖部カフやトンネリングアダプタ、送血グラフトベンドリリーフ等の改良、システムコントローラにインストールされているソフトウェアのアップデート等が既に実施されている。なお、本邦では既に BTT における使用状況下で対応済みの事項である。

表 17 MOMENTUM3 試験 (LT コホート) : 不具合疑い

	構成品	0 日～ 30 日	31 日～ 1 年	1 年～ 2 年	時期 不明	合計
本品						
植込み構成品	血液ポンプ	3	1	1	0	5
	送血グラフトベンドリリーフ	0	0	1	0	1
	心尖部カフアセンブリ	4	0	0	0	4
	ポンプケーブル	0	0	2	0	2
体外構成品	バッテリークリップ	0	2	0	0	2
	ベルトアタッチメント	1	0	0	0	1
	緊急バックアップバッテリー	3	7	6	0	16
	バッテリー	1	5	3	0	9
	パワーモジュール	1	0	0	0	1
	システムコントローラ	15	36	26	1	78
	トンネリングアダプタ	2	0	0	0	2
	モジュールケーブル	1	9	6	0	16
	患者ケーブル	1	0	0	0	1
	モバイル電源ユニット	0	1	3	0	4
	バッテリーチャージャ	0	0	1	0	1
合計 (発生頻度 [EPPY])		32 (2.1)	61 (0.4)	49 (0.4)	1	143 (0.5)
HMII						
植込み構成品	血液ポンプ	1	0	4	0	5
	送血グラフト	1	0	0	0	1
	経皮リード	0	8	12	0	20
体外構成品	バッテリークリップ	0	3	0	0	3
	バッテリー交換	0	4	0	0	4
	バッテリーチャージャ	1	1	1	0	3
	モバイル電源ユニット	0	1	1	0	2
	パワーモジュール	0	1	0	0	1
	システムコントローラ	13	31	6	0	50
	患者ケーブル	1	1	0	0	2
	緊急バックアップバッテリー	0	1	2	0	3
	ベルトアタッチメント	0	0	1	0	1
	トンネリングアダプタ	1	0	0	0	1
合計 (発生頻度 [EPPY])		18 (1.3)	51 (0.4)	27 (0.3)	0	96 (0.4)

(2) 国内 DT 治験 (P3 治験) (実施期間：20 年 9 月 21 日～20 年 4 月 1 日)

(3) 国内 DT 治験 (P4 治験) (実施期間：20 年 10 月 30 日～実施中) (参考資料)

国内 DT 治験 (P3 治験・P4 治験) は、心臓移植の適応とならない重症心不全患者を対象に、HMII (本品の前世代品) の DT 使用について国内医療・生活環境における適合性を確認することを目的とした、前向き多施設共同単群国内試験である (表 18)。イ項「起源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」の (1) 開発の経緯に示したとおり、本治験が計画された当時、本品は開発中であり、BTT に使用する LVAD として承認を取得していた HMII で DT の適応拡大が検討されていたため、国内 DT 治験は本品ではなく HMII を使用して実施された。なお、主要評価項目の観察期間は 1 年であり、主たる臨床試験成績として提出された MOMENTUM3 試験 LT コホートの主要評価項目の観察期間 (2 年) と異なるが、次世代評価指標を参考にして設定された。

表 18 国内 DT 治験 (P3 治験・P4 治験) の概要

項目	概略
試験デザイン	前向き多施設共同単群国内試験
対象患者	心機能としては心臓移植の適応になると判断される重症心疾患の患者であり、心機能以外の理由により心臓移植基準を満たさない患者 (基礎疾患には拡張型及び拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患、弁膜症、先天性心疾患、心筋炎後心筋症等が含まれる)
治験機器	HMII
主な選択基準	・ 20 歳以上 ・ 心機能としては心臓移植の適応になると判断される重症心疾患の患者であり、心機能以外の理由により心臓移植基準を満たさない (基礎疾患には拡張型及び拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患、弁膜症、先天性心疾患、心筋炎後心筋症等が含まれる) ・ NYHA 心機能クラス分類 IIIb～IV、又は心不全の進展度ステージ D ・ 心不全以外の他疾患がない、又は、他疾患があるが、専門家によりその疾患による平均余命が 5 年以上と判断される ・ BSA が 1.3 m² 以上を目安とし、治験責任医師又は治験分担医師が体格を十分に考慮して外科的に適応可能と判断 ・ 介護者がいること、家族等から十分な支援が得られること、又はそれに準ずる条件 (訪問介護の契約等) が満たされること ・ 患者及び家族が、DT 及び DT の終末期医療について理解し承諾して事前指示書等を作成できる
主な除外基準	・ 矯正することができない甲状腺疾患、閉塞性心筋症、心膜疾患、アミロイド症等に起因する心不全 ・ J-MACS Profiles 1 (重度の心原性ショック) に該当 ・ 活動性でコントロールできない重症感染症 ・ 呼吸器系疾患 (重度の COPD、又は 30 日以内に発症した肺動脈塞栓症) を持つ ・ 以下の循環器系疾患を持つ a) 開心術後早期 (2 週間以内) b) 治療不可能な腹部大動脈瘤 (未治療で 5 cm 以上) c) 安静時疼痛又は四肢の潰瘍を伴う重度の末梢血管疾患 d) 治療不可能な胸部大動脈瘤 (未治療で 5 cm 以上)、心室瘤、心室中隔破裂 e) 中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症、大動脈弁位機械弁 (植込み時に修復・置換予定のものは除く) f) 胸部大動脈に重篤な石灰化 ・ 以下の神経障害を持つ a) 重度の中枢神経障害 (mRS > 3 又は未回復の脳卒中及び未治療の脳血管障害) b) 薬物中毒又はアルコール依存の既往 c) プロトコルに従えない、あるいは理解不能と判断されるほどの精神神経障害 ・ その他の回復不能と考えられる以下の重症臓器障害 a) 重度の肝疾患、肝硬変

	b) 下記いずれかに該当する重度の出血傾向 - 抗凝固療法によらず PT-INR$\geq$2.5 5 日以内にプラビックスを投与 - 血小板数が 50000/μL 未満 - 抗凝固療法、抗血小板療法に耐えられない c) 治験責任医師又は治験分担医師が患者の健康状態に基づいて必要と判断する他の術中術後の手術療法に耐えられない患者 d) 高度慢性腎不全、慢性腎不全による透析症例 - 著しい肥満の患者又は高度の栄養障害（プレアルブミン 15 mg/dL 未満又はアルブミン 3 g/dL 未満） - 術後に右心不全のため退院困難となることが予測される
主要評価項目	植込み後 12 か月時点における、mRS > 3 の脳卒中の発生がない状態又は血液ポンプの修理又は交換のための再手術がない状態での生存
副次評価項目	1) 植込み後 12 か月時点における生存症例の割合 2) NYHA 心機能クラス分類 3) 身体活動能力質問票 4) 6 分間歩行試験 5) QOL（EuroQOL（EQ-5D-5L）、ミネソタ心不全質問票（MLHFQ）） 6) 心理状態（PHQ-9、治療に対する満足度） 7) 術後経過期間（院外滞在期間、人工呼吸器不使用期間、持続点滴不使用期間）
観察期間	スクリーニング、ベースライン、植込み時、7 日、28 日、1 か月、3 か月、6 か月、9 か月、12 か月、以降 P4 治験として 3 か月ごとに経過観察

本治験の目標症例数は 9 例だったが、7 例植込み時点で 8 例目及び 9 例目の症例登録を開始したところ、4 例の申請があり、症例登録検討会による検討の結果、1 例は不適当、3 例は登録可と判断され、合計 10 例に治験機器が植え込まれた。

1) 患者背景

本治験に登録された患者の患者背景及びベースライン特性を表 19 に、心臓移植不適応の理由を表 20 に示す。

表 19 国内 DT 治験：患者背景及びベースライン特性

評価項目	HMII群 (n=10)
人口統計学的特性	
年齢 [歳] 中央値（範囲）	66 (33-68)
BSA [m ²] 中央値（範囲）	1.68 (1.39-2.23)
BMI [kg/m ²] 中央値（範囲）	24.62 (14.60-35.32)
体重 [kg] 中央値（範囲）	62.25 (41.2-106.1)
性別 男性	70% (7)
原疾患	
拡張型心筋症	60% (6)
冠動脈疾患	10% (1)
冠動脈疾患、拡張型心筋症	10% (1)
拡張型心筋症、心サルコイドーシス疑い	10% (1)
拡張相肥大型心筋症	10% (1)
心血管系の既往	
冠動脈疾患	20% (2)
心筋梗塞	20% (2)
不整脈	90% (9)
心室性不整脈	60% (6)
先天性心疾患	0% (0)

弁閉鎖不全症	100% (10)
脳卒中	10% (1)
高血圧	30% (3)
心血管系の治療歴	
血行再建術	20% (2)
弁置換術／修復術	10% (1)
CRT／CRT-D	70% (7)
除細動器 (ICD／CRT-D)	70% (7)

表 20 国内 DT 治験：心臓移植不適應の理由

心臓移植不適應の理由	HMII群 (n=10)
年齢	40% (4)
腎機能障害、肝機能障害、年齢	20% (2)
悪性腫瘍	10% (1)
腎機能障害、肝機能障害、インスリン依存性糖尿病	10% (1)
腎機能障害、肝機能障害、肥満	10% (1)
肥満	10% (1)

2) 主要評価項目

主要評価項目「植込み後 12 か月時点における、mRS>3 の脳卒中の発生がない状態又は血液ポンプの修理又は交換のための再手術がない状態での生存」について、植込み後 24 か月時点の臨床データ（暫定値、データ未固定）と併せて表 21 及び図 10 に示す（24 か月時点の臨床データの取扱いについては以下同様）。主要評価項目の達成率は、植込み後 12 か月で 60%（6/10 例）、24 か月で 40%（4/10 例）であった。血液ポンプの交換又は修理のための再手術の 2 例について、1 例は HMII の血液ポンプの回転数低下からのドライブライン断線疑いによるポンプ交換（術後 247 日）、1 例は感染症からの消化管穿孔により全身状態改善後に HMII を再導入することを見据えた血液ポンプの摘出（術後 379 日）であった。

表 21 国内 DT 治験：主要評価項目の結果（植込み後 2 年）

	状態又はイベント*	HMII 群 (n=10)	
		植込み後 1 年	植込み後 2 年
達成例	後遺障害を伴う脳卒中及び機器交換を回避した生存	60% (6)	40% (4)
	その他	0% (0)	0% (0)
	達成例の合計	60% (6)	40% (4)
未達成例	死亡	20% (2)	40% (4)
	後遺障害を伴う脳卒中 (mRS>3)	0% (0)	0% (0)
	血液ポンプ交換又は修理のための再手術	20% (2)	20% (2)
	その他	0% (0)	0% (0)
	未達成例の合計	40% (4)	60% (6)

* 脳卒中又はポンプ交換・修理が発生しても生存未達成の場合は死亡としてカウント

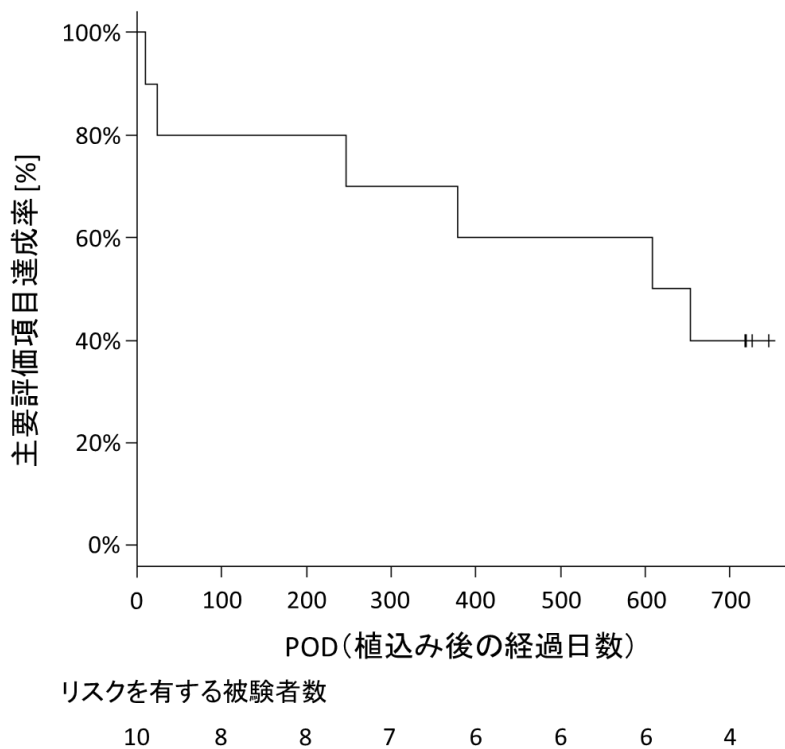


図 10 国内 DT 治験：主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線（植込み後 2 年）

主要評価項目の構成要素である死亡に関して、死因を表 22 に、生存率の K-M 曲線を図 11 に示す。植込み後 2 年までに 4 例の死亡が確認された。植込み後 1 年以内に死亡した 2 例は国内 DT 治験 1 例目、2 例目の症例で、いずれも植込み後 30 日以内（初回退院前）に脳出血、急性循環不全により死亡した。このうち脳出血により死亡した症例は、抗凝固療法をヘパリンからワーファリンへの置換中に発生した多発性脳出血・水頭症による脳幹圧迫が死亡の原因と考えられた。また、急性循環不全により死亡した症例は、ドライブラインが腹腔内を通過し、小腸を損傷した結果引き起こされた菌血症が循環不全の原因と考えられた。

表 22 国内 DT 治験：死因（植込み後 2 年）

項目	HMII 群 (n=10)
脳出血	30% (3/10)
急性循環不全の疑い	10% (1/10)

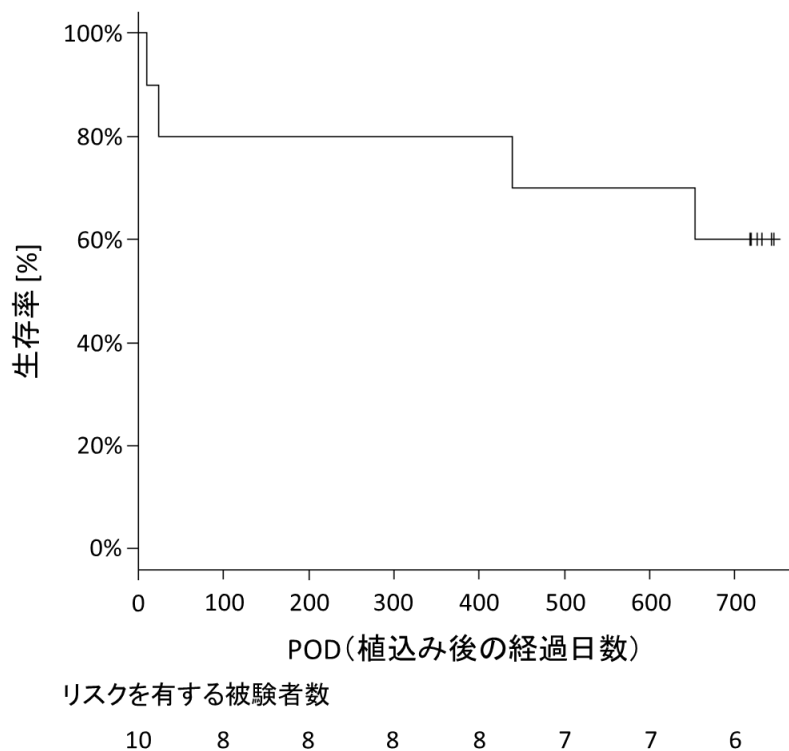


図 11 国内 DT 治験：生存率の Kaplan-Meier 曲線（植込み後 2 年）

3) 副次評価項目

QOL に関して、EuroQOL 及びミネソタ心不全質問票のスコアはともに 1 か月目でベースラインよりも悪化した、3 か月目以降はベースラインよりも改善した状態を維持していた。心理状態に関して、PHQ-9 は、ベースライン（平均 9.2、標準偏差 7.5）に対し、3 か月目以降 18 か月目まではベースラインを下回ったものの 21 か月目以降はベースラインを上回った（24 か月目；平均 10.0、標準偏差 8.3）。治療に対する満足度は 4 段階（満足、やや満足、やや不満、不満）で評価され、6 か月目に 88%（7/8 例）で満足又はやや満足と回答され、24 か月目まで同程度の水準を維持していた。6 分間歩行試験は、ベースラインに実施できた患者は 60%（6/10 例）で、未実施の 4 例の理由は心不全症状であった。3 か月目以降は 70%以上の患者で実施でき、未実施の理由は全て有害事象によるものであった。歩行距離の平均値は、3 か月目以降でベースライン値（平均 266 m、標準偏差 63.0 m、4 例は心不全症状のため未実施）を継続して上回った。身体活動能力質問票による評価について、ベースラインでは中等度以上の患者は認められなかったが、3 か月目以降は 50%以上の患者が中等度以上に改善した。NYHA 心機能クラス分類は、ベースラインでの内訳はクラス IV 60%（6/10 例）、クラス III 40%（4/10 例）だったが、3 か月目以降は 21 か月目まで 80%以上の患者が、24 か月目では 67%（4/6 例）が、クラス I 又はクラス II であった。

初回手術後に発生した再手術の状況について図 12 及び表 23 に示す。植込み後 2 年で 30 件（8 例）実施され、植込み後 2 年での再手術回避率の K-L 推定値は 26.3%であった。血液ポンプ交換のための再手術の 3 例について、1 例はドライブライン断線疑いによる血液ポンプ交換（術後 247 日）、1 例は感染症悪化のため全身状態改善後に治験機器を再導入することを見据えた血液ポンプ摘出（術後 379 日、その後 439 日で死亡）、1 例はポンプ不具合疑いによる血液ポンプ交換（術後 609 日）であった。

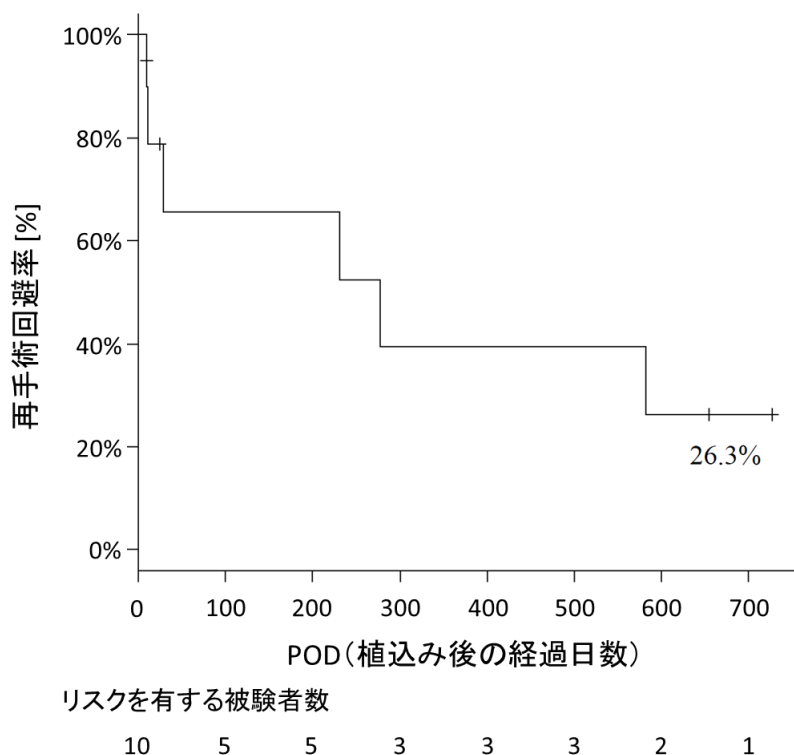


図 12 国内 DT 治験：再手術回避率（植込み後 2 年）

表 23 国内 DT 治験：再手術の理由（植込み後 2 年）

再手術の理由	HMII 群 (n=8)			
	例数	割合	件数	EPPY
本品の血液ポンプを摘出又は他のポンプに交換	1	13%	1	0.07
本品の血液ポンプから本品の血液ポンプに交換	2	25%	2	0.13
血液ポンプの修理修復	0	0%	0	0.00
出血	4	50%	9	0.60
その他	5	63%	18	1.19
心嚢液貯留	1	13%	1	0.07
心嚢液が増加を認めた	1	13%	1	0.07
右胸腔に大量の血腫	1	13%	1	0.07
左胸腔に多発性の血腫を認めた	1	13%	1	0.07
左胸水	1	13%	1	0.07
左脛骨骨折	1	13%	1	0.07
感染部位の除去	1	13%	4	0.26
正中創皮膚潰瘍に対する治療	1	13%	1	0.07
ドライブライン貫通部感染	2	25%	2	0.13
穿孔部の修復	1	13%	1	0.07
血腫形成	1	13%	1	0.07
併存疾患に対する治療	1	13%	1	0.07
腎腫瘍凍結療法後の後腹膜血腫合併に対して治療	1	13%	1	0.07
溶血	1	13%	1	0.07
合計	8	100%	30	1.99

植込み後 2 年以内の再入院の状況を表 24、再入院回避率の K-M 曲線を図 13、再入院頻度を図 14、再入院の理由を表 25 に示す。再入院の理由に関して、感染や出血等の有害事象に起因する再入院が多く認められた。

表 24 国内 DT 治験：再入院の状況（植込み後 2 年）

項目	HMII 群 (n=10)
植込み後の退院患者数	8
植込み後初回退院までの期間* [日] 平均±標準偏差 (min, max)	132.8 ± 92.2 (62, 341)
再入院患者数	8
再入院率*	100%
再入院回数（累計） [回]	21
1 例あたりの再入院頻度* [回]	2.6
1 患者あたりの総再入院期間* [日] 平均±標準偏差 (min, max)	90.3 ± 53.7 (31, 166)
1 患者あたりの院外滞在期間** [日] 平均±標準偏差 (min, max)	363.6 ± 231.5 (0, 631)
1 患者あたりの人工呼吸時使用期間** [日] 平均±標準偏差 (min, max)	7.1 ± 8.0 (0, 23)
1 患者あたりの持続点滴使用期間** [日] 平均±標準偏差 (min, max)	79.5 ± 19.7 (9, 189)

* 植込み後退院した患者数を母数として算出

** 退院せず死亡した症例 2 例含む

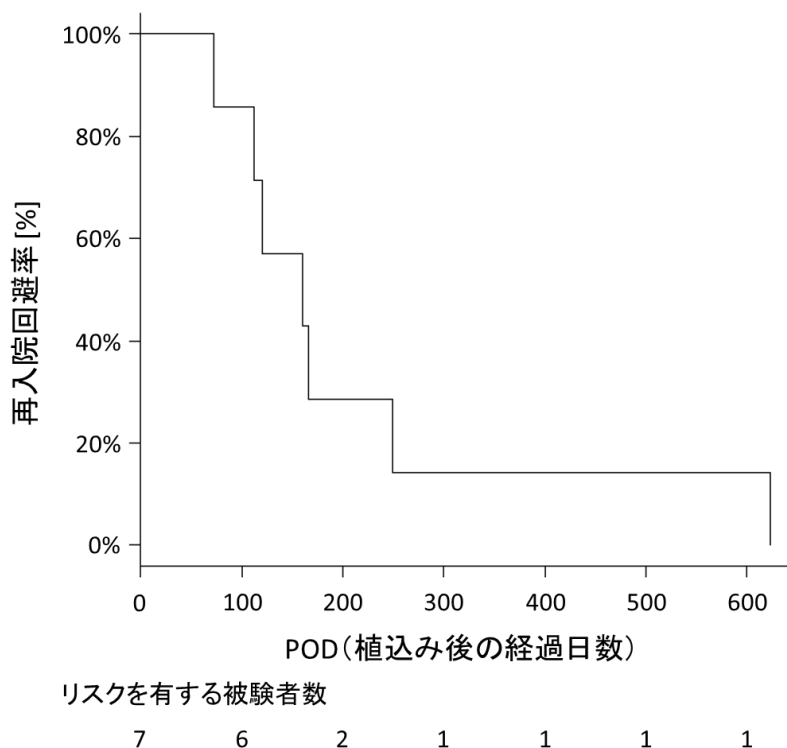


図 13 国内 DT 治験：再入院回避率（植込み後 2 年）

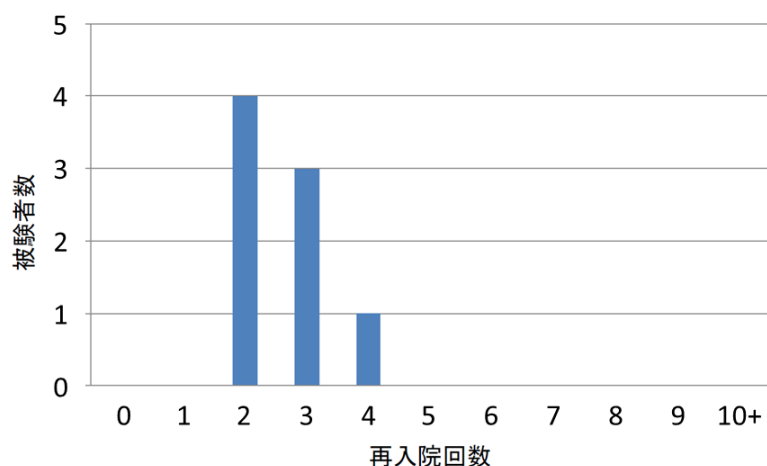


図 14 国内 DT 治験：再入院頻度（植込み後 2 年）

表 25 国内 DT 治験：再入院の理由（植込み後 2 年）

再入院の理由	HMII 群 (n=8)			
	例数	割合*	件数	EPPY
装置不具合の疑い	1	13%	1	0.07
ポンプ異音	1	13%	1	0.07
心機能の回復による離脱	0	0%	0	0.00
心臓移植	0	0%	0	0.00
有害事象**	6	75%	16	1.06
主要な感染	3	38%	7	0.46
大量出血	2	25%	3	0.20
心不全	2	25%	2	0.13
体重増加	1	13%	2	0.13
神経機能障害	1	13%	1	0.07
精神症状の発現	1	13%	1	0.07
その他**	2	25%	4	0.26
心機能評価	1	13%	1	0.07
植込み 1 年検査予定入院	1	13%	1	0.07
併存症に対する治療目的	1	13%	1	0.07
転院	1	13%	1	0.07
合計	8	100%	21	1.39

* 植込み後退院した患者数（8 例）を母数として算出

** 重複あり

国内 DT 治験の植込み後 2 年までの重篤な有害事象の発生状況詳細を表 26 に示す。全ての有害事象において、溶血、腎機能障害、肝機能障害等の発現は認められなかった。重篤な有害事象においては、主要な感染（40%）や大量出血（50%）など MOMENTUM3 試験 LT コホートと同様の傾向が確認されたが、不整脈や右心不全の発現は認められなかった。

表 26 国内 DT 治験：重篤な有害事象（植込み後 2 年）

	期間別の 1 患者年あたりの重篤な有害事象の発生件数 (EPPY)						植込み後 2 年	
	0 日～ 7 日	8 日～ 30 日	31 日～ 90 日	91 日～ 180 日	181 日～ 365 日	366 日～	割合 (例数)	EPPY (件数)
累積患者年	0.19	0.56	1.32	1.97	4.01	7.01	—	15.1
主要な感染	5.21	0.00	0.76	0.51	0.74	0.43	40% (4)	0.60 (9)
神経機能障害	0.00	1.80	0.00	0.00	0.00	0.14	20% (2)	0.13 (2)
大量出血	0.00	0.00	0.76	0.00	0.49	0.57	50% (5)	0.46 (7)
呼吸不全	5.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	10% (1)	0.07 (1)
精神症状の発現	0.00	0.00	0.00	0.51	0.25	0.00	20% (2)	0.13 (2)
その他	5.21	1.80	2.28	0.51	0.00	1.14	60% (6)	0.93 (14)

国内 DT 治験の植込み後 2 年までの不具合の発現状況は表 27 のとおりである。そのうち、血液ポンプ及びシステムコントローラに関する不具合の 4 件（うち 2 件は一症例における一連の事象であり、実質 3 件。また、1 例は血液ポンプとシステムコントローラ別個に発生した。）は、健康被害として再手術が生じた。血液ポンプの不具合 2 件は、返却後の調査で異常は認められなかった。

表 27 国内 DT 治験：不具合疑い（植込み後 2 年）

	構成品	0～30 日	31 日～1 年	1 年～2 年	合計
HMII					
植込み構成品	血液ポンプ	0	2	0	2
体外構成品	バッテリー	0	2	1	3
	システムコントローラ	0	1	1	2
	バッテリーチャージャ	0	0	1	1
	パワーモジュール	0	1	1	2
合計（発生頻度 [EPPY]）		0 (0)	6 (0.82)	4 (0.57)	10 (0.66)

(4) REMATCH 試験（実施期間：19 年 5 月 15 日～20 年 6 月 28 日）（参考資料）

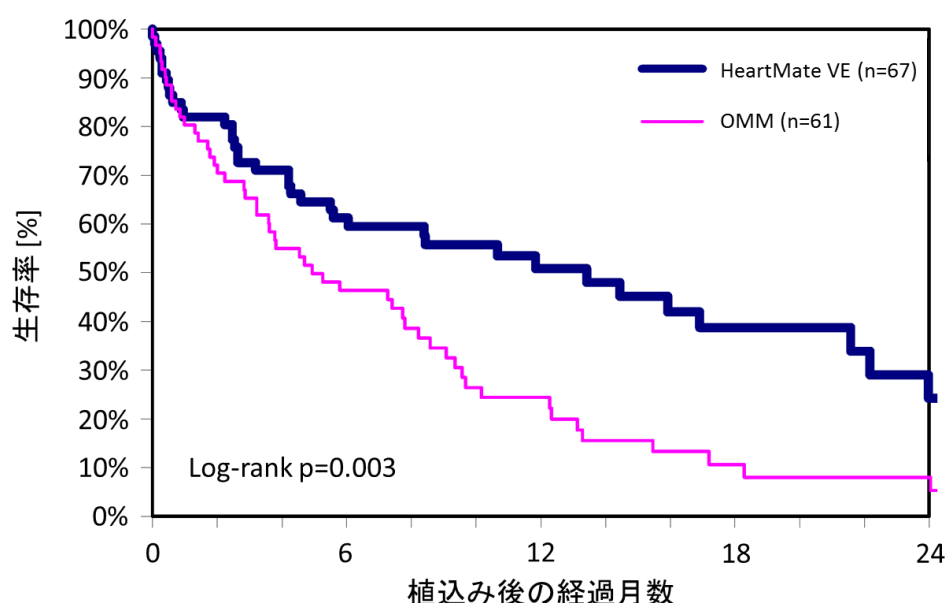
REMATCH 試験は、LVAD（HMVE（本品の前々世代品））の DT の有効性及び安全性評価として、OMM を受けており心臓移植の適応とならない末期重症心不全患者を対象に、死亡率について OMM に対する優越性を検証することを目的とした前向き多施設共同非盲検無作為化比較試験である。

主要評価項目は「生存率」であり、エンドポイントは両群合わせて 92 例目の死亡まで、観察期間は 2 年（エンドポイントで打ち切り）と規定された。エンドポイントまでに 128 例（HMVE 群 67 例、OMM 群 61 例）が登録され、治療が実施された。患者背景に関して、NYHA 心機能クラス分類についてクラス IV の症例は HMVE 群 97%（65/67 例）、OMM 群 98%（60/61 例）であり、その他の症例は全てクラス III であった。本試験の登録症例の心臓移植不適応の理由の多くは年齢であり（HMVE 群 47/67 例、OMM 群 48/61 例）、ベースラインの年齢の中央値（max, min）は HMVE 群 67 歳（34 歳, 84 歳）、OMM 群 70 歳（40 歳, 80 歳）であった。

有効性評価に関して、92 例目の死亡が確認された時点での K-M 法により推定される 1 年生存率（±標準偏差）は HMVE 群 $50.8 \pm 6.7\%$ 、OMM 群 $24.4 \pm 5.9\%$ 、2 年生存率は HMVE 群 $24.2 \pm 8.1\%$ 、OMM 群 $8.0 \pm 4.1\%$ であり、HMVE 群の死亡率が有意に低下することが示された（図 15、 $p = 0.003$: Log-rank 検定）。生存日数の中央値は、HMVE 群 408 日、OMM 群 150 日であった。ま

た、NYHA 心機能クラス分類は、OMM 群ではほとんどの患者がクラス III までの改善に留まった一方、HMVE 群は OMM 群と比較して統計学的有意に改善していた。QOL 及び 6 分間歩行試験はベースラインと比較して両群でおおむね向上していたが、HMVE 群でより良好な傾向であった。

安全性評価に関して、重篤な有害事象の発現率は、OMM 群（0.73 件/100 患者日）と比較して HMVE 群（1.66 件/100 患者日）で有意に高かった（ $p < 0.0001$: Fisher の正確確率検定）。HMVE 群に有意に高い頻度で発現した有害事象として、神経機能障害（HMVE 群 0.12 件/100 患者日、OMM 群 0.03 件/100 患者日）、出血（HMVE 群 0.16 件/100 患者日、OMM 群 0.02 件/100 患者日）が確認された（ $p = 0.0145$ 、 $p < 0.0001$: Fisher の正確確率検定）。また、出血を除いて、HMVE 群で確認された有害事象の大半は植込み後 30 日以内の周術期に観察された。



HeartMateVE	経過時間 [月]					
	0-1	1-3	3-6	6-12	12-18	18-24
開始時の被験者数	67	54	46	36	19	11
この期間に死亡した被験者数	12	6	7	5	4	3
累積死亡被験者数	12	18	25	30	34	37
この期間に打ち切られた被験者数	1	2	3	12	4	3
累積打ち切り被験者数	1	3	6	18	22	25
この期間での生存確率	0.819	0.726	0.613	0.508	0.387	0.242
この期間終了時の+/-95%信頼限界	0.09	0.11	0.12	0.16	0.18	0.18
OMM	経過時間 [月]					
	0-1	1-3	3-6	6-12	12-18	18-24
開始時の被験者数	61	49	38	27	11	4
この期間に死亡した被験者数	12	9	11	11	6	1
累積死亡被験者数	12	21	32	43	49	50
この期間に打ち切られた被験者数	0	2	0	5	1	0
累積打ち切り被験者数	0	2	2	7	8	8
この期間での生存確率	0.803	0.653	0.464	0.244	0.106	0.080
この期間終了時の+/-95%信頼限界	0.10	0.12	0.13	0.13	0.10	0.09

図 15 REMATCH 試験：主要評価項目（生存率）の Kaplan-Meier 曲線

(5) HMII 米国 DT 試験 (主要試験コホート) (実施期間: 2011 年 3 月 16 日 ~ 2013 年 1 月 20 日)
(参考資料)

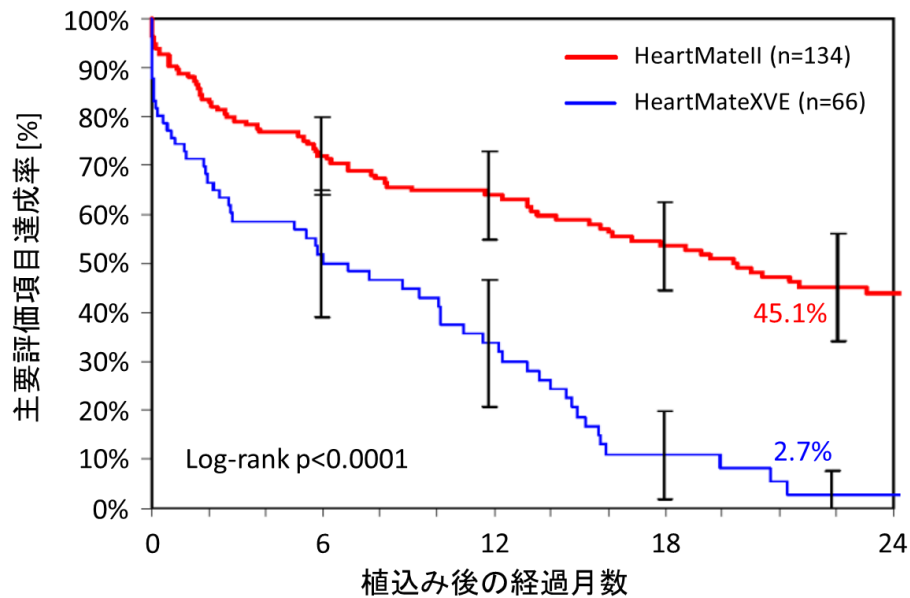
HMII 米国 DT 試験 (主要試験コホート) は、HMII (本品の前世代品) の DT の有効性及び安全性評価として、心臓移植の適応とならない治療抵抗性の末期重症心不全患者を対象に、HMII の前世代品である HMXVE に対する非劣性を検証することを目的とした前向き多施設共同非盲検無作為化比較試験である。本試験成績を示す資料として、HMII の米国 PMA Supplement 申請資料が提出された。本資料は、目標症例数 200 例の 77% の症例 (153/200 例) が植込み後 2 年に達した 2009 年 1 月 20 日時点の成績を基に行った中間解析の結果である。

主要評価項目は「Rankin Scale^{viii} > 3 の脳卒中又は血液ポンプの修理・交換のための再手術を伴わない状態での生存」であり、観察期間は 2 年と規定された。治験機器として、HMII と対照群には HMXVE が使用され、HMII と HMXVE を 2 : 1 で割付けして登録された (HMII 群 133 例、HMXVE 群 67 例)。実際に治験機器が植え込まれたのは、HMII 群 133 例、HMXVE 群 59 例であった。患者背景に関して、本試験の登録症例の心臓移植不適応の理由の多くは年齢であり (HMII 群 50/134 例、HMXVE 群 25/66 例)、ベースラインの平均年齢 ($\pm$ 標準偏差) (max, min) は HMII 群 62 $\pm$ 12 歳 (26 歳, 79 歳)、HMXVE 群 63 $\pm$ 12 歳 (29 歳, 81 歳) であった。

有効性評価に関して、K-M 法により推定される植込み後 2 年の達成率は HMII 群 45.1%、HMXVE 群 2.7% で、HMII 群の達成率は HMXVE 群と比較して有意に高かった (図 16、 $p < 0.0001$: Log-rank 検定)。2 年生存率は HMII 群 56.1%、HMXVE 群 38.7% で、HMII 群の生存率は HMXVE 群と比較して有意に高かった ($p = 0.0037$: Log-rank 検定)。NYHA 心機能クラス分類、QOL 及び 6 分間歩行試験はベースラインと比較して両群で有意に向上していたが、QOL 評価のうちカンザスシスティ心筋症質問票 (KCCQ) で HMII 群が有意に高かったことを除き二群間に差は見受けられなかった。再手術について、1 患者年あたりの事象発生率で二群間を比較すると統計学的な差が認められ、HMII 群で低かった (リスク比 0.55、95%信頼限界 0.37-0.81)。再入院については、植込み後退院した症例のうち心臓移植又は治験機器離脱以外の理由で再入院が必要となった症例の割合は HMII 群 92% (105/114 例)、HMXVE 群 89% (39/44 例) であり、再入院期間の中央値 (max, min) は HMII 群 6 日 (0 日, 161 日)、HMXVE 群 7 日 (0 日, 67 日) であった。

安全性評価に関して、重篤な有害事象について HMXVE 群で HMII 群と比較して有意 (ポアソン回帰) にリスク比が高い事象 (リスク比) として局所感染 (0.34)、ポンプポケット感染 (0.30)、敗血症 (0.34)、右心不全 (0.31)、呼吸不全 (0.37)、腎不全 (0.30) が認められたが、HMII 群で有意にリスク比が高い事象は確認されなかった。

^{viii} Rankin Scale : 脳卒中発症後の患者の機能自立度の尺度であり、mRS と比較して grade 0 が規定されていない。grade 3 以上は mRS と同義。



HeartMateII	経過時間 [月]						
	0-1	1-3	3-6	6-9	9-12	12-18	18-24
開始時の被験者数	134	119	104	92	80	77	61
この期間に事象を有した被験者数	15	13	9	8	2	12	9
累積患者事象数	15	28	37	45	47	59	68
この期間に打ち切られた被験者数	0	2	3	4	1	4	15
累積打ち切り被験者数	0	2	5	9	10	14	29
この期間での無事象生存確率	0.888	0.790	0.720	0.656	0.640	0.536	0.451
この期間終了時の+/-95%信頼限界	0.05	0.07	0.08	0.08	0.09	0.09	0.11
HeartMateXVE	経過時間 [月]						
	0-1	1-3	3-6	6-9	9-12	12-18	18-24
開始時の被験者数	66	49	37	30	25	18	5
この期間に事象を有した被験者数	17	10	4	4	6	12	3
累積患者事象数	17	27	31	35	41	53	56
この期間に打ち切られた被験者数	0	2	3	1	1	1	1
累積打ち切り被験者数	0	2	5	6	7	8	9
この期間での無事象生存確率	0.742	0.586	0.519	0.449	0.337	0.109	0.027
この期間終了時の+/-95%信頼限界	0.11	0.12	0.13	0.13	0.13	0.09	0.05

図 16 HMII 米国 DT 試験 (主要試験コホート) : 主要評価項目の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 解析)

<総合機構における審査の概要>

(1) 海外臨床試験成績の本邦への外挿性

総合機構は、海外臨床試験である MOMENTUM3 試験を主たる臨床試験成績として、本品の本邦における DT 使用の有効性及び安全性を評価するにあたり、1) LVAD の国内医療・生活環境への適合性、2) DT 対象患者の国内外差、3) HMII（本品の前世代品）を使用した国内治験成績の外挿性を踏まえ、本品の海外臨床試験成績を本邦へ外挿することの妥当性を評価した。

1) LVAD の国内医療・生活環境への適合性

本邦で承認され現在も使用されている LVAD は、本品と HMII（本品の前世代品）の他、「植込み型補助人工心臓 EVAHEART」（承認番号：22200BZX00939000）、「DuraHeart 左室補助人工心臓システム」（承認番号：22200BZX00940000）、「Jarvik2000 植込み型補助人工心臓システム」（承認番号：22500BZX00504000）及び「植込み型補助人工心臓システム HVAD」（承認番号：23000BZX00373000）を含めた 6 機種が存在し、いずれも BTT として合計 1,000 例以上で使用されている³。本邦へ LVAD の BTT 使用を本格的に導入する機運が高まったことを受け、2008 年、本邦における LVAD の実施体制の整備と安全性の担保を目的として、LVAD に関連する 6 学会 1 研究会から推薦された医師により関連学会が設立された（現在 8 学会 2 研究会^{ix}より構成）。本邦への BTT の導入に際しては、LVAD の本邦における心臓移植までの長期待機期間における有効性・安全性等を確認する目的から、米国 INTERMACS に準じ、本邦の LVAD の市販後レジストリである J-MACS（Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）が構築され、2010 年 6 月より患者登録が開始された。さらに、関連学会が実施施設・実施医基準や在宅治療安全管理基準などの BTT 実施体制を構築するとともに、J-MACS への全例登録を実施施設の認定条件とした上で、行政、企業と協力して J-MACS を運用し、LVAD の市販後使用成績を集積してきた。LVAD の製造販売業者は J-MACS を活用し、製造販売承認後の市販後調査の実施や不具合及び有害事象に対する安全対策等、必要な措置を講じてきた。J-MACS 等の本邦の既承認の LVAD（BTT 使用）の市販後臨床データにおいて、国内医療・生活環境の適合性が懸念されるような本邦特有の有害事象等はこれまで確認されていない³。BTT の生存率も、海外の公表データ^{4,5,6}と比較して同等以上の有効性が得られている。また、申請者の自社既承認品である HMII は 2012 年より ■■■ 例、本品は 2019 年より既に ■■■ 例に使用されてきた（いずれも 2020 年 7 月 31 日時点）。本品のシステムコントローラの操作性や電源管理は HMII と同様であり、BTT と DT で基本的な機器管理方法に違いはない。上述した BTT 導入時の背景から、本邦における LVAD の基本的な植込み手技や周術期の患者管理は、既に BTT の経験が蓄積されていると考えられる。加えて、本品は、一部構成部品が共通する HMII も含め、既に BTT で一定の使用実績があり、機器の管理方法そのものに新規性はない。DT に関する国内医療・生活環境の適合性については BTT との差分を踏まえて評価する必要があると考えるが、本品の DT 使用を本邦に導入する上で、LVAD の国内医療・生活環境への適合性に大きな問題はないと判断した。DT に関する国内医療・生活環境の適合性については、「3) 国内 DT 治験成績の外挿性」に記載する。

^{ix} 日本胸部外科学会、日本心臓血管外科学会、日本人工臓器学会、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心不全学会、日本臨床補助人工心臓研究会、日本心臓移植研究会、日本小児循環器学会、日本心臓リハビリテーション学会

2) DT の対象患者の国内外差

総合機構は、DT の対象患者の患者背景に関する国内外差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。

DT は心臓移植の適応を満たさない症例が対象となることから、心臓移植の適応基準を日米で比較することで、日米の DT の患者背景を考察した。米国の基準⁷と本邦の基準⁸を比較すると、心臓移植の患者選択条件は同等であるが、除外条件として①年齢（米国：70 歳以上相対的除外、本邦：65 歳以上）、②BMI（米国：35 kg/m² 以上、日本：25 kg/m² 以上）、③喫煙（米国：絶対的除外、本邦：規定なし）、④薬物依存（米国：活動期のみ除外、日本：既往含め除外）に差分が認められる。

「①年齢」については本品の DT 使用における適応が心臓移植不適応の患者となることから、本邦における DT の対象患者像としては、米国よりも低い年齢層が対象になり得ると考えられる。しかしながら、米国で実施された MOMENTUM3 試験 LT コホートによると、DT 症例の年齢の中央値は 65 歳前後であり、本邦の DT の対象患者の年齢層と大きな差分はないと考える。「②BMI」については、米国よりも日本で厳しい基準が定められている。MOMENTUM3 試験 LT コホートの DT 症例の BMI（平均 28 kg/m² 程度）と国内 DT 治験の BMI（23.5 kg/m²）を比較すると、日本人は米国人よりも痩せ型の体型であり、DT の有効性及び安全性に対して一般的に良い影響を与えると考えられる。「③喫煙」については本邦では除外条件ではないが、禁煙指導を徹底することが基準に記載されており、米国と実質的に同等と考える。「④薬物依存」については本邦では全てが心臓移植不適応となるが、LVAD の BTT 患者選択基準において除外基準として規定されており⁹、国内 DT 治験においてもアルコールを含む薬物依存患者は除外基準と規定されている。

また、米国における DT 症例の患者背景として、MOMENTUM3 試験 LT コホートでは、DT 症例の心臓移植不適応の理由が収集されていないため、INTERMACS に登録された HMII 及び本品の DT 症例（2014 年 1 月～2019 年 12 月に登録された ■■■ 例）における心臓移植不適応の理由を確認した。主な理由は、高齢 24.3%（■■■ 例）、BMI 高値 16.2%（■■■ 例）、肺高血圧症 11.7%（■■■ 例）、慢性腎疾患 10.9%（■■■ 例）、喫煙歴 10.0%（■■■ 例）であった。

以上より、米国と本邦とでは心臓移植の適応基準について差分が認められるものの、MOMENTUM3 試験の心臓移植不適応の理由は、国内 DT 治験の心臓移植不適応の理由や国内で想定される DT の対象患者とおおむね同等であったと推定される。実際には、心臓移植適応基準の差から、米国の DT 症例と比較して本邦の DT 症例のほうが年齢層は低くなると考えられるが、患者背景としては米国と比較してリスクが低下すると考える。

総合機構は、DT の対象患者の患者背景に関する国内外差について、以下のように考える。

LVAD の対象患者の国内外差としては、一般的に①体格差及び②血栓・出血リスクが考えられる。①体格差については、本品及び HMII（本品の前世代品）が既に本邦で BTT として使用されており、体表面積（BSA）に関する適用基準が規定されている（表 1）。これらの本邦での BTT 使用実績からは、体格差が原因となるような有害事象等は特段見受けられていない。DT の対象患者においては、MOMENTUM3 試験 LT コホートの DT 症例と国内 DT 治験の登録症例の人口統計学

的特性の比較から、やはり国内 DT 治験で体格が小さい傾向が見受けられるが（表 28）、国内 DT 治験において体格差に起因する有害事象は認めなかった。②血栓・出血リスクについては、日本人は欧米人と比較して出血リスクが高い傾向にあることが知られているが¹⁰、本品の術前及び術後において推奨される抗凝固療法及び抗血小板療法は本邦と米国で同一であり、BTT と DT で推奨療法に差分はない。患者の状態に応じ、医師の最善の医学的判断に従って薬剤の投与量増減が推奨されている。本品及び HMII の使用実績においては、血栓性や出血性の有害事象の発生率や重症度について日米で大きな差は認められていない。総合機構は、一般的な LVAD の対象患者の差分として考えられる①体格差、②血栓・出血リスクの国内外差について、本品が既に本邦で一定の使用実績があることも踏まえ、評価が困難となるほどの大きな懸念は見受けられないと考える。

表 28 臨床試験成績（DT 症例）の患者背景（人口統計学的特性）の比較

項目	MOMENTUM3 試験 LT コホート (DT 症例)		国内 DT 治験
	本品群 (n=111)	HMII 群 (n=106)	HMII 群 (n=10)
年齢 [歳] 平均±標準偏差 (min, max)	65 ± 10 (26, 81)	61 ± 13 (24, 84)	60.8 ± 11.18 (33, 68)
BSA [m ²] 平均±標準偏差 (min, max)	2.1 ± 0.3 (1.4, 2.9)	2.1 ± 0.3 (1.3, 2.9)	1.73 ± 0.24 (1.39, 2.25)
BMI [kg/m ²] 平均±標準偏差 (min, max)	28.7 ± 6.4 (13.2, 52.9)	28.7 ± 6.4 (16.5, 49.9)	23.51 ± 6.58 (14.6, 36.0)
体重 [kg] 平均±標準偏差 (min, max)	87.3 ± 21.9 (41.7, 167.5)	89.0 ± 21.7 (40.2, 151.6)	65.52 ± 18.16 (41.2, 106.1)

一方、DT の対象患者の国内外差に関して、LVAD の対象患者の国内外差として述べた①体格差、②血栓・出血リスクのほか、③心臓移植の適応とならない患者状態や併存疾患等の患者背景が考えられる。DT の対象患者における①体格差及び②血栓・出血リスクの国内外差については、DT の対象患者に特有の、評価上の大きな懸念となるようなリスク因子は考えにくく、基本的に BTT 症例と同様の状況と考える。血栓性や出血性の有害事象の発現傾向について MOMENTUM3 試験 LT コホートと本邦の臨床成績を比較しても、国内 DT 治験や BTT の市販後成績で懸念となるような状況は見受けられない（表 29）。③DT の対象患者の患者背景については、MOMENTUM3 試験 LT コホートの DT 症例の年齢は 60 歳代と高齢であり（表 9）、上述の INTERMACS における心臓移植不適応の理由の状況や MOMENTUM3 試験 LT コホートの DT 症例の患者背景を踏まえると、MOMENTUM3 試験 LT コホートでも INTERMACS と同様の患者背景を有する症例が登録されていると推定される。また、MOMENTUM3 試験 LT コホートと国内 DT 治験の患者選択基準は心臓移植適応の有無を除き同様である。日米の心臓移植適応基準から想定される心臓移植不適応となる患者像や、国内 DT 治験に登録された患者の心臓移植不適応の主な理由は年齢 60%（6/10 例）、腎機能障害・肝機能障害 40%（4/10 例）であったことを踏まえると、MOMENTUM3 試験 LT コホートの登録症例は、高齢や肥満、腎機能不全、肝機能不全など、本邦で想定される DT の対象患者をおおむね網羅していると考えられる。

以上から、MOMENTUM3 試験 LT コホートの DT 症例の心臓移植不適応となった年齢や併存疾

患等の患者背景は、本邦で想定される DT 対象患者と比較して評価が困難となるほどの大きな相違はないと判断した。

表 29 臨床試験成績（DT 症例）の血栓性・出血性有害事象の 1 患者年あたりの事象数の比較

項目	MOMENTUM3 試験（LT コホート）				国内 DT 治験	J-MACS	
	本品群（n=189）		HMII 群（n=172）		HMII 群	本品**	HMII***
	DT 症例 (n=111)	BTT 症例* (n=78)	DT 症例 (n=106)	BTT 症例* (n=66)	DT 症例 (n=10)	BTT 症例 (n=■)	BTT 症例 (n=■)
出血	0.649	0.493	0.911	0.623	0.464	0.176	0.408
手術を要する出血	0.121	0.064	0.159	0.106	0.132	0.082	0.142
消化管出血	0.401	0.292	0.452	0.306	0.331	0.031	0.069
神経機能障害	0.148	0.182	0.223	0.282	0.132	0.062	0.142
脳卒中	0.077	0.073	0.172	0.188	0.132	0.052	0.120
出血性脳卒中	0.027	0.027	0.083	0.047	0.132	0.031	0.064
虚血性脳卒中	0.049	0.046	0.089	0.141	0	0.021	0.052
デバイス血栓症 (疑いを含む)	0.005	0.009	0.121	0.165	0	0	0.034

* BTT、BTT Likely、BTT Moderate Likely、BTT Unlikely として治験機器を植え込まれた症例

** J-MACS 登録データ及び申請者の追跡データ（2020 年 10 月 13 日時点）

*** J-MACS 登録データ（2012 年 11 月 29 日～2017 年 11 月 28 日時点）

3) 国内治験成績の外挿性

国内 DT 治験は、本品の前世代品である HMII を使用し、DT に関する国内医療・生活環境の適合性を確認することを目的として実施された。本品の DT に関する国内医療・生活環境の適合性を HMII で実施した国内 DT 治験の試験成績により評価することの妥当性について、総合機構は以下のように考える。

DT は BTT と比較して、①対象患者（予後不良因子を有すること）、②治療のゴール及び治療期間（高い QOL の維持を目的に、終末期にわたって長期間治療が続くこと）が異なる。DT の国内医療・生活環境の適合性の確認においては、①の差分を踏まえた事項として、適応の判断基準や機器の自己管理能力、植込み後の介護サポート体制に懸念はないか等を確認する必要がある。②の差分は、長期間の安全性を確保するために必要な介護サポートだけでなく、DT としての終末期医療が問題なく実施可能か、確認する必要があると考える。①に関して、国内 DT 治験においては、患者の自己管理能力に応じた植込み後の介護サポートは BTT での症例経験を基に行われ、被験者の転居に伴う転院も含め、これまで特段の懸念なく実施されている。植込み前の機器の自己管理能力を含めた DT の患者選択基準や DT 症例の植込み後の介護サポート体制については、国内 DT 治験の経験も踏まえ、関連学会において後述する DT 実施基準案が策定された。②に関して、国内 DT 治験では終末期医療を見据えた事前指示書の作成や植込み後の多職種による医療チームによる患者ケアが実施され、国内医療・生活環境において大きな問題が生じることなく実施されている。

これらの事項を、本品ではなく前世代品 HMII を用いた国内 DT 治験成績により評価を行うことについて次のように考える。

MOMENTUM3 試験 LT コホートの試験成績において、本品の DT としての有効性及び安全性は、HMII と同等以上であることが示されている。また、本品と HMII では、コントローラの操作性や電源管理方法に差分は認めず、患者、介護者及び医療従事者のトレーニングを含む使用方法も同等であり、ともに既に BTT 使用の LVAD として一定の使用実績を有する。

したがって、DT の国内医療・生活環境の適合性を確認する上で国内治験の治験機器に前世代品 HMII を使用することの大きな懸念はないと考え、本品の DT に関する国内医療・生活環境の適合性を示す資料として、前世代品 HMII で実施した国内 DT 治験の試験成績を外挿することは受入れ可能と判断した。

以上、1) から 3) を踏まえ、MOMENTUM3 試験 LT コホートの試験成績をもって本品の本邦における DT としての有効性及び安全性は評価可能と判断した。

(2) 本品の DT としての有効性及び安全性

1) 本邦における DT の対象患者に対する既存治療との比較

申請者から提出された臨床試験成績では、本邦における DT の対象患者に対する既存治療(OMM)との比較検証は行われておらず、また、主たる臨床試験成績とされた MOMENTUM3 試験 LT コホートは、米国において当時 DT で既承認であった本品の前世代品 (HMII) との比較試験である。総合機構は、本邦において DT は心臓移植不適応の重症心不全患者に対する新規治療法であり、本品の DT の有効性及び安全性を検討する上では、本邦における DT の対象と想定される患者の OMM の成績と比較する必要があると考える。本邦における既存治療及びその成績について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本邦で想定される DT の対象患者の OMM による予後等について文献等を検索したが、直接的な評価は見当たらなかった。参考として、心機能としては心臓移植や LVAD 治療が必要と考えられる、心臓移植適応の重症心不全患者の補助人工心臓（以下「VAD」という。）を使用しない状態（以下「VAD-free」という。）での生存率に関する文献報告及びそれを基に集計したデータを以下に示す。

- ・ 末期重症心不全患者に対する心臓再同期療法 (CRT: Cardiac Resynchronization Therapy、以下「CRT」という。) の有効性を単施設でレトロスペクティブに検討した文献報告において、静注カテコラミン依存患者 (INTERMACS Profile 3 相当) で、CRT を実施した 14 例のうち離脱できなかった患者群 5 例について、K-M 法により推定される VAD-free での 1 年生存率は約 40%であった¹¹。
- ・ 進行形心不全患者に対する両室ペーシング機能付植込み型除細動器 (Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator、以下「CRT-D」という。) を用いた CRT の有効性を単施設での臨床研究により検討した文献報告¹²の臨床データを基に、静注カテコラミン依存の CRT 治療患者 19 例について、K-M 法により推定される VAD-free での 1 年生存率を再集計すると、約 40%であった。

- ・ 心臓移植レシピエント選択基準の優先順位 Status 2^{*}に登録された心不全ステージ D の重症心不全患者の予後を単施設で検討した文献報告¹³において、Status 1 で VAD を装着していない患者群 54 例の VAD-free での生存率は約 10%であった。また、当該患者群を INTERMACS Profile 2 (23 例) と Profile 3 (31 例) に分けて VAD-free での生存率を集計すると、K-M 法により推定される Profile 2 患者群の VAD-free での 1 年生存率はほぼゼロであった。

DT の対象となる患者は、心臓移植適応にならない因子（高齢、腎機能不全など）を有していることから BTT 症例と比較してハイリスクであり、これらのデータで示された生命予後を上回ることはないと考える。急性・慢性心不全診療ガイドライン（2018）においても、心不全ステージ D の重症心不全患者への治療は緩和ケアしか残されていない旨が記載されており¹、本邦では既存治療として比較に値する臨床成績が得られていないことが推察される。

総合機構は、本邦で想定される DT の対象患者に対する既存治療を踏まえた、本邦における本品の DT としての有効性及び安全性について、以下のように考える。

申請者から示された、本邦で想定される DT の対象患者に対する既存治療の臨床データは、いずれも心臓移植適応の重症心不全患者の VAD-free での生存率であり、心臓移植不適応の重症心不全患者の既存治療の成績として直接比較可能なデータではない。一方、DT の対象患者は OMM 等によっても代償不能な重症心不全に陥っており、心機能としては心臓移植しか治療法がない前提であり、心不全重症度が同程度の心臓移植適応の患者と比較して一般的にハイリスクである。したがって、DT の対象患者の生命予後は心臓移植適応の重症心不全患者と同等もしくはさらに不良であると考えられる。

また、REMATCH 試験の試験成績を基に 2002 年に HMVE、2003 年に HMXVE が米国において DT として承認されて以降、海外では、DT は AHAMCS ガイドライン（2013）（推奨クラス I、エビデンスレベル B）¹⁴や ESC ガイドライン（2016）（推奨クラス IIa、エビデンスレベル B）¹⁵において心臓移植不適応の末期重症心不全患者に対する標準治療として推奨され、既に広く実施されている状況と考えられる。REMATCH 試験は 20 年以上前に実施された臨床試験であるが、近年米国で実施された前向き多施設共同非無作為比較観察研究 ROADMAP Study において心臓移植不適応の末期重症心不全患者に対する HMII と OMM の比較検討が行われている。本試験の主要評価項目「6 分間歩行距離 75 m の改善を伴う生存率」の植込み後 2 年の達成率は HMII 群 30% (20/67 例)、OMM 群 12% (9/77 例)、K-M 曲線により推定される 2 年生存率（±標準偏差）は HMII 群 70

^{*} 心臓移植レシピエント選択基準の治療等の状況による優先度（Status 1、Status 2 の順に優先する。また、Status 3 への登録中は選択対象から外れる。）

Status 1：次の（ア）から（エ）までのいずれか 1 つ以上に該当する状態

- （ア） VAD を装着中の状態
- （イ） IABP、経皮的心肺補助装置（PCPS）又は動静脈バイパス（VAB）を装着中の状態
- （ウ） 人工呼吸管理を受けている状態
- （エ） ICU、CCU 等の重症室に収容され、かつ、カテコラミン等の強心薬の持続的な点滴投与を受けている状態

Status 2：待機中の患者で、上記以外の状態

Status 3：Status 1、Status 2 で待機中、除外条件（感染症等）を有する状態のため一時的に待機リストから削除された状態

±5%、OMM 群 41±5%といずれも HMII 群で有意に高く、心臓移植不適応の重症心不全患者において、OMM に対する HMII による DT の優越性が確認されている（ $p<0.001$: Log-rank 検定）¹⁶。

したがって、海外臨床試験成績の国内外挿性に大きな問題は見受けられないことも踏まえ、本品の DT としての有効性及び安全性は、申請者から提出された臨床試験成績を基に、本邦における既存治療に勝ると判断することは可能と考える。

2) 本品の DT としての有効性及び安全性

提出された臨床試験成績において、REMATCH 試験では生存率に関して HMVE 群の OMM 群に対する優越性、HMII 米国 DT 試験では HMII 群の HMXVE 群に対する非劣性、MOMENTUM3 試験 LT コホートでは、本品群の HMII 群に対する非劣性が示された。また、MOMENTUM3 試験 LT コホートの DT 症例においても、全体症例と同様に HMII 群に対する非劣性が示された（表 30）。なお、HMII 米国 DT 試験及び MOMENTUM3 試験 LT コホートにおいては、それぞれ追加解析により対照群に対する優越性も確認されている。

QOL 評価については、いずれの海外臨床試験でも、LVAD を使用した症例で、植込み直後の周術期を除き、ベースラインから経時的に有意な改善が認められた。特に、OMM 群を対照群とした REMATCH 試験や上述の ROADMAP Study において、LVAD 症例は、OMM 群と比較して QOL 改善に関して良好な結果が得られた。国内 DT 治験の QOL 改善評価は各評価期間の結果でばらつきが見受けられるが、申請者は、症例数が少数であったことで 1 例の影響が大きいことが理由と考えられると説明した（表 31）。

表 30 臨床試験成績（DT 症例）の主要評価項目の達成率及び生存率の比較

臨床試験	治療群	植込み後 1 年		植込み後 2 年	
		主要評価項目*	生存率	主要評価項目*	生存率
MOMENTUM3 試験 LT コホート（DT 症例）	本品群 (n=111)	83.6%	87.2%	76.7%	82.2%
	HMII 群 (n=106)	75.4%	79.9%	53.9%	69.2%
国内 DT 治験	HMII 群 (n=10)	60%	80%	40%	60%
HMII 米国 DT 試験	HMII 群 (n=134)	64.0%	66.8%	45.1%	56.1%
	HMXVE 群 (n=66)	33.7%	51.9%	2.7%	38.7%
REMATCH 試験	HMVE 群 (n=67)	—	50.8%	—	24.2%
	OMM 群 (n=61)	—	24.4%	—	8.0%

* MOMENTUM3 試験 LT コホート、国内 DT 治験、HMII 米国 DT 治験における複合主要評価項目

表 31 MOMENTUM3 試験 LT コホート（DT 症例）と国内 DT 治験の
EuroQOL VAS のベースラインからの変化

評価期間	ベースラインからの変化量 平均値（標準偏差）		
	MOMENTUM3 試験 LT コホート（DT 症例）		国内 DT 治験
	本品群	HMII 群	HMII 群
3 か月	23.10 ± 2.57	24.22 ± 3.07	4.28 ± 14.24
6 か月	23.69 ± 2.64	29.00 ± 3.30	16.57 ± 16.22
12 か月	26.08 ± 2.83	25.68 ± 3.54	25.00 ± 12.00
18 か月	25.32 ± 3.06	29.35 ± 4.00	23.29 ± 14.96
24 か月	24.28 ± 3.24	27.86 ± 4.06	12.50 ± 13.28

安全性について、上述した REMATCH 試験や ROADMAP Study では感染症、神経機能障害、出血、右心不全、不整脈等の有害事象や不具合の発現リスクが、心不全の悪化を除き OMM 群と比較して LVAD 群で高リスクであることが確認されている。また、これら有害事象や不具合の発現が主な理由となる再入院について、LVAD の機種を問わず、MOMENTUM3 試験及び国内 DT 治験のいずれも高い結果を認めている（表 32）。ただし、これらの DT 症例における有害事象や不具合、再入院のリスクは、MOMENTUM3 試験の BTT 症例や J-MACS レジストリの本邦における BTT 症例の状況（過去に体外式 VAD の使用歴がない LVAD 症例（以下「Primary LVAD 症例」という。）の植込み後 2 年再入院回避率 25%³⁾）と比較して、大きな差はなかった。

表 32 臨床試験成績（DT 症例）の再入院の比較（植込み後 2 年）

項目	MOMENTUM3 試験 LT コホート (DT 症例)		国内 DT 治験
	本品群 (n=111)	HMII 群 (n=106)	HMII 群 (n=10)
植込み後の退院患者数	102	98	8
植込み後初回退院までの期間* [日]	21.7 ± 12.0	21.3 ± 12.5	132.8 ± 92.2
平均±標準偏差 (min, max)	(7, 90)	(7, 78)	(62, 341)
再入院患者数	86	90	8
再入院率*	84.3%	91.8%	100%
再入院回数（累計） [回]	331	376	21
1 例あたりの再入院頻度* [回]	3.8	4.2	2.6
1 患者あたりの総再入院期間* [日]	32.1 ± 37.4	40.9 ± 50.0	90.3 ± 53.7
平均±標準偏差 (min, max)	(1, 221)	(1, 325)	(31, 166)
1 患者あたりの院外滞在期間** [日]	549.8 ± 245.8	486.4 ± 260.6	363.6 ± 231.5
平均±標準偏差 (min, max)	(0, 770)	(0, 839)	(0, 631)

* 植込み後退院した患者数を母数として算出

** 退院せず死亡した症例含む

本邦で想定される DT の対象患者として、高齢のため心臓移植不適応となる患者への適応が想定される。一般的に年齢は予後不良因子であり、本邦の BTT においても 60 歳以上の生存率は 60 歳以下の患者と比較して低くなることが示唆されている³⁾。総合機構は、高齢患者への適応を検討するため、高齢患者への使用リスクについて臨床試験成績を基に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように説明した。

MOMENTUM3 試験 LT コホートにおける主要評価項目及び重篤な有害事象の年齢比較を表 33 に示す。主要評価項目の達成状況に関して、70 歳以上のグループではそれ以下の年齢層と比較して達成率が低い傾向が見受けられ、未達成の主な理由は死亡であった。重篤な有害事象に関しても、年齢が高いグループで脳卒中や消化管出血の発生率が高くなる傾向であった。それぞれのグループのサンプル数が少なく十分な検出力を有しているとは言えないが、LVAD 治療において一般的に年齢はリスク因子であることも踏まえ、添付文書において高齢患者への本品の適応は慎重に判断するよう注意喚起を行うこととする。

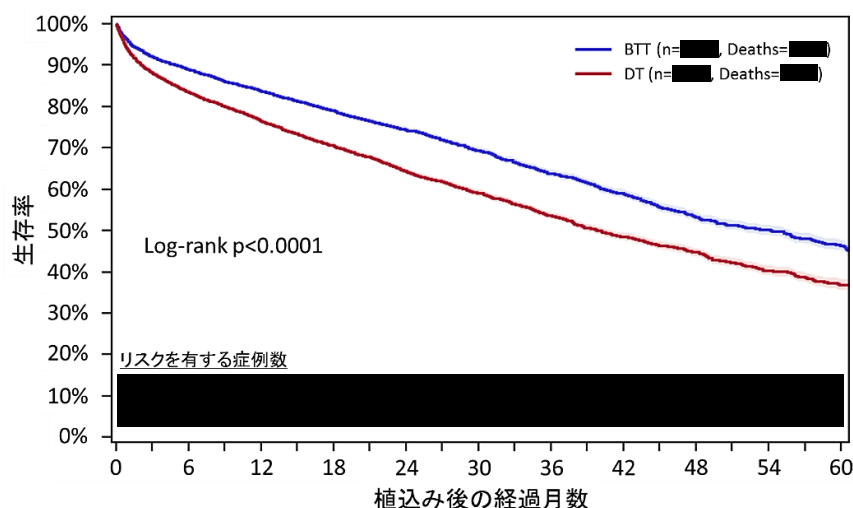
表 33 MOMENTUM3 試験 LT コホート：主要評価項目及び重篤な有害事象の年齢比較

	18～59 歳	60～69 歳	70 歳以上	p 値*
本品群	(n=69)	(n=75)	(n=45)	
主要評価項目	85.5% (59)	82.7% (62)	66.7% (30)	0.0437
重篤な有害事象				
消化管出血	14% (10)	34% (26)	31% (14)	0.0168
脳卒中	3% (2)	13% (10)	15% (7)	0.0427
デバイス血栓症疑い	0% (0)	3% (2)	0% (0)	0.3440
HMII 群	(n=83)	(n=50)	(n=39)	
主要評価項目	62.7% (52)	68.0% (34)	51.3% (20)	0.2598
重篤な有害事象				
消化管出血	25% (21)	38% (19)	17% (7)	0.0922
脳卒中	19% (16)	20% (10)	17% (7)	0.9703
デバイス血栓症疑い	15% (13)	16% (8)	15% (6)	0.9968

* Fisher の正確確率検定

また、DT は生涯にわたって継続される治療であり、治療のゴールは高い QOL を維持した生存であることから、DT の有効性及び安全性評価においては、可能な限り長期間使用した成績が重要と考える。申請者から提出された臨床試験成績はいずれも植込み後 2 年までの成績であったため、本品の長期使用時における DT の有効性及び安全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。

本品の長期使用の臨床データについて、MOMENTUM3 試験の被験者登録は 20 年 9 月から 20 年 8 月まで行われたため、現時点で長期使用の臨床データは限定的である。現在、MOMENTUM3 試験に登録された全 1028 例の患者を対象に 5 年間の追跡調査を実施しており、20 年に解析が完了する予定である。一方、前世代品である HMII に関して、INTERMACS における HMII の Primary LVAD 症例の長期成績（20 年 3 月時点）では、①植込み後 24 か月の生存率は BTT 症例 74.4%、DT 症例 64.3%、②植込み後 48 か月は BTT 症例 53.2%、DT 症例 44.8%、③植込み後 60 か月は K-M 曲線において BTT 症例 50%程度、DT 症例 40%程度であった（図 17）。また、2019 年 INTERMACS Annual Report では、HMII の Primary LVAD 症例の植込み後 2 年の生存率は 83%、植込み後 5 年は 46%であった⁶。これらの植込み後 2 年の生存率は MOMENTUM3 試験 LT コホートの結果と同様であり、本品の植込み後においても前世代品である HMII と同等の生存率になると考える。



植込み後の経過月数	生存率 [70%信頼区間]	
	BTT	DT
1	95.8% [95.5% - 96.0%]	93.5% [93.2% - 93.8%]
3	92.0% [91.7% - 92.4%]	88.2% [87.8% - 88.6%]
6	89.0% [88.6% - 89.4%]	83.5% [83.0% - 84.0%]
12	83.7% [83.2% - 84.2%]	76.6% [76.0% - 77.2%]
24	74.4% [73.7% - 75.1%]	64.3% [63.6% - 65.0%]
36	63.8% [63.0% - 64.7%]	53.6% [52.8% - 54.5%]
48	53.2% [52.1% - 54.3%]	44.8% [43.8% - 45.7%]

図 17 INTERMACS における HMII 長期成績 (2006 年 6 月～20 年 3 月)

総合機構は、MOMENTUM3 試験 LT コホートにおいて本品群の HMII 群に対する優越性が示されており、過去の米国臨床試験成績から、本品の米国での OMM 群に対する優越性も担保されていると考える。安全性について、前々世代品から前世代品、前世代品から本品と製品の改良とともに有害事象や不具合の発現リスクの改善が認められるものの、本品でも LVAD 特有の合併症等について一定の発現リスクは残存する。しかしながら、DT が心臓移植の適応とならない患者、すなわち LVAD 以外に有効な心不全治療が望めず、緩和ケア等に治療が限られる患者が対象であることを踏まえると、生命予後及び QOL の一定の改善が見込まれる DT の臨床的意義は大きい。

国内治験成績は、へ項の＜総合機構における審査の概要＞(1)「3) 国内治験成績の外挿性」で述べたように国内医療・生活環境の適合性を評価する上で特段の懸念は見受けられなかった。試験成績については症例数が 10 例と限られていることから評価に限界はあるものの、HMII (前世代品) を用いた HMII 米国 DT 試験や MOMENTUM3 試験 LT コホートの HMII 群の DT 症例と同様の成績であった。また、安全性についても国内 DT 治験での特有の有害事象や不具合の発現は確認されていないことから、本邦においても MOMENTUM3 試験 LT コホートの本品群の DT 症例と同様の成績が得られることが期待されたと考える。ただし、国内治験成績は限られた医療機関で実施された結果であり、DT は BTT と比較して対象患者の状態も一般的に悪いことから、十分な患者管理体制を確保する必要があると考える。

また、高齢患者は低年齢の患者と比較して生存率等の成績が劣る傾向が示されており、合併症等のリスクが高いことが示唆されている。申請者が説明した高齢患者への使用に関する添付文書上の注意喚起は妥当と考えるが、LVAD の合併症は QOL の不良因子であり、DT は基本的に不可

逆な治療であることから、腎機能や肝機能等の患者状態により高リスクと想定される患者についてもその適用判断は十分慎重に検討される必要があると考える。そのため、DT の適応を検討する際は、患者等に対して DT によるリスク及びベネフィットを十分に説明し、理解が得られた上で、後述する関連学会が作成した適正使用指針を遵守して慎重に判断されるよう、添付文書で注意喚起を行うことが必要と判断した。DT の長期成績に関しては、DT 患者の長期の安全性や QOL 評価について明らかでないことから、使用成績調査の実施に加えて MOMENTUM3 試験及び国内 DT 治験の長期予後について解析結果を総合機構宛て報告した上で必要な措置を講ずることが重要と考え、承認条件を付すこととした。

以上より、適切な患者選択や DT における患者管理体制の構築、長期成績の収集等について適切な市販後安全対策を進めることで、本品による DT のベネフィットはリスクを上回ると判断した。市販後安全対策の詳細は、「(3) 本邦における DT 導入に際してのリスク低減措置」に記載する。

(3) 本邦における DT 導入に際してのリスク低減化措置

総合機構は、DT は BTT と比較して、以下の特徴を有すると考える。

- ・ 治療ゴール：基本的に生涯にわたって LVAD を装着することで、患者の生命予後及び QOL の向上を期待して選択される治療であること。
- ・ 患者背景：高齢又は併存疾患により心臓移植の適応基準を満たさない患者であり、BTT と比較して状態は悪く、植込み後の合併症等のリスクは BTT 症例と比較して高くなる可能性があること。特に高齢患者では認知機能の衰えによる機器管理方法の逸脱も想定されること。
- ・ 患者選択にあたり配慮すべき事項：心臓移植を治療ゴールとせず、不可逆な治療であることを踏まえると、植込み前に終末期医療を意識する必要がある、植込み前に DT のリスク・ベネフィットについて患者等に十分に説明し同意を得る必要があること。

本邦への DT の導入に際しては、これらの DT の特徴を十分に考慮した市販後安全対策が必要と考える。このため、申請者に DT の市販後安全対策について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

2008 年に本邦における LVAD 治療の安全性の担保を目的として複数の学会及び研究会の協力のもと設立された関連学会により BTT の実施体制が構築され、現在まで適切に運用されてきた。DT においても、BTT の普及とともに本邦に DT を導入する機運が高まったことを受け、2014 年に関連学会において「我が国における植込型補助人工心臓適応適正化の考え方：Destination Therapy について (2014.12.22)」が作成された。今般、国内 DT 治験等で得られた知見を基に、DT に関する適正使用指針「我が国における植込型補助人工心臓を使用した Destination Therapy の指針」案が新たに作成され、実施基準についても検討中である。BTT と同様に、DT においても関連学会において作成されたこれらの指針等を遵守して使用されるよう、関連学会と協力のもと適切な措置を講じていく。

総合機構は申請者の説明を踏まえ、関連学会が作成した適正使用指針案や「植込型補助人工心臓」DT 実施基準案の内容を確認した。

1) 実施施設・実施医基準

これまで BTT においては、2010 年に LVAD の植込み・管理を行う LVAD 実施施設及び LVAD 実施医について関連学会で基準が定められた。その後 2017 年に LVAD の医療体制の拡充を目的に LVAD 植込み後の患者管理のみを行う LVAD 管理施設及び LVAD 管理医の基準が定められ、関連学会により認定された医療機関において治療が行われてきた。関連学会から示された DT 実施施設・実施医基準については、基本的に BTT の実施施設・実施医基準及び LVAD 管理施設・管理医基準を踏襲するが、実施施設については DT の導入初期は国内 DT 治験実施施設に限定して開始し、使用状況を確認しながら今後 BTT の経験豊富な施設（直近の過去 3 年間 10 例以上の LVAD 装着術を経験した施設）にも拡大するとしている。

総合機構は、DT の適応検討については、後述する患者選択基準に基づきリスク評価や自己管理能力、介護サポート、患者等の治療に対する理解等を踏まえて慎重に判断する必要があると考える。DT の在宅医療体制については、患者によっては実施施設と自宅との距離や転居によりその他の LVAD 実施施設や LVAD 管理施設との連携や地域医療等の連携が重要である。国内 DT 治験の症例数は 10 例と非常に限定されていることから慎重な導入が必須であるとの専門協議での意見も踏まえ、本邦における DT の使用経験が少ない現状では、導入段階では実施施設を限定し、終末期の対応も含め、使用経験を重ねながら患者管理体制等を構築する必要があると考える。その上で、適応に係る判断が問題なく実施され、患者管理体制が十分に整備されていることを使用実態から確認した後に、実施施設の拡大を判断する必要があると考える。関連学会から示された DT 実施施設認定基準案は、導入初期は国内 DT 治験実施施設、すなわち DT の適応判断や患者管理について一定の経験を有する医療機関に限定して導入されることから、受入れ可能と考える。ただし、今後、実施施設の拡大を行う際には、上述のとおりそれまでの使用状況や患者管理体制が整備されていること等を踏まえ、行政とも協議の上で慎重に判断する必要があると考える。DT 実施医基準については、DT 症例の LVAD 装着手術及び術後急性期の患者管理自体は BTT 症例と大きく変わることはないと考えられる。また、LVAD 管理施設基準及び LVAD 管理医基準についても、それぞれ BTT での LVAD 管理経験を一定以上有する医療機関及び医師であり、それらの医療機関での DT 症例の患者管理は、DT 実施施設と十分に連携を取りながら実施されることから、妥当と判断した（承認条件 1）。

2) 患者選択基準と適正使用について

DT は、心臓移植が治療のゴールとなる BTT とは異なり、基本的に生涯にわたって LVAD を装着することで、患者の生命予後及び QOL の向上を期待して選択される治療である。すなわち、心臓移植の適応がない重症心不全患者が、終末期までの時間をより長く、より満足できるよう過ごすことを目的とする。関連学会から示された DT 患者選択基準案はこのような DT の臨床的位置づけを組み入れつつ、国内 DT 治験のプロトコルも踏まえて作成された。その概要を表 34 に示す。

表 34 DT 患者選択基準案（概要）

適応・除外基準	内容
対象	
疾患・病態	- 重症心不全であるが、心臓移植の不適応となる条件がある患者。 - 対象となる基礎疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症、虚血性心疾患、弁膜症、先天性心疾患、薬剤性心筋炎、心筋炎後、心サルコイドーシスなどが含まれる。
選択基準	
INTERMACS Profile	Profile 2～4（65 歳以上の場合、Profile 2 は除外*）
J-HeartMate Risk Score (J-HMRS) ^{xi}	適応判断に際して参考とする。
年齢	65 歳以上は血行動態・他臓器機能・栄養状態・高次機能などをより慎重に考慮する。
条件	他の治療では延命が望めず、また著しく QOL が障害された患者で、治療に参加することで高い QOL が得られ、長期在宅治療が行え、社会復帰が期待できる患者。
併存疾患	併存疾患によって規定される余命が 5 年以上あること。
介護サポート	初回退院後 6 か月程度の同居によるサポートが可能なケアギバーがいること（6 か月以降もケアギバーまたは公的サービスによる介護の継続が可能であることが望ましい。）。
自己管理能力	65 歳以上の場合、術前に MMSE24 点以上かつ TMT-B300 秒以下であることを確認する*。 65 歳未満の場合は術前に植込み施設で判断する。 いずれの場合も、退院前に十分な自己管理能力が維持されているかどうかを再確認し、ケアギバーの介護レベルを計画する。
治療の理解	服薬アドヒアランスが得られ、禁酒禁煙が継続可能で、補助人工心臓の限界や併発症を理解し、患者の協力のもとに家族の理解と支援が得られる。
終末期医療に対する理解	患者と家族が DT の終末期医療について理解・承諾をしていること。
除外基準	
精神神経障害	- 重度の中枢神経障害 - 薬物中毒またはアルコール依存の既往 - デバイスの自己管理が困難なことが予想される脳障害または神経筋疾患
その他の臓器不全	- 維持透析中 - 肝硬変
妊娠	妊娠中
その他	- 著しい肥満 - 低用量ステロイド以外の免疫抑制剤投与中 - 抗がん剤投与中 - 輸血拒否など施設内適応委員会が不適当と判断した症例

* 当面、規定する

総合機構は、DT は生涯にわたる患者自己管理が必須であり、適切な自己管理の可否が安全性に大きく影響することから、適応検討時の適切な患者選択が DT の安全性を担保する上で必須であるとの専門協議での意見を踏まえ、以下の①から④を中心に、提示された DT 適応・除外基準案を確認した。

^{xi} J-HMRS (J-HeartMate Risk Score) : 米国での HMII の臨床データから得られた有意な術前危険因子を用いて HMII 植込み患者の予後を予測するリスクスコアを基に、本邦での LVAD リスク指標として経験豊富な施設の定義を「2 年間で LVAD 植込み経験が 3 例以上ある施設」としたものの。以下の式で計算され、low risk < 1.58 ≤ medium risk ≤ 2.48 < high risk と分類される。

$$J-HMRS = 0.0274 \times \text{年齢} - 0.723 \times \text{alb [g/dl]} + 0.74 \times \text{Crn [mg/dl]} + 1.136 \times \text{INR} + 0.807 \times (0 \text{ or } 1)$$
（経験豊富な施設ならば 0）

- ① 「高リスク」の判断基準と高リスク患者を対象に含めることの妥当性について
- ② 患者管理体制（自己管理能力の確認及び介護サポート）に関する適応判断について
- ③ 患者の治療への理解及び意思決定プロセスについて
- ④ 適正使用の担保について

- ① 「高リスク」の判断基準と高リスク患者を対象に含めることの妥当性について

LVAD は、術後の合併症や、再入院が一定程度見込まれるため、BTT と比較して予後不良因子を有する DT の特に導入初期においては、低リスク患者から慎重に導入されるべきであると考え。高リスク患者への DT 使用は、患者本人の DT の終末期医療への十分な理解とともに、医療機関側にも十分な経験や管理体制が確保された上で行われる必要があり、導入初期はこれらが十分に整備されているとはいえないことから、極めて慎重に判断される必要がある。DT 患者選択基準案において、適応に係るリスク評価は J-HMRS（J-HeartMate Risk Score）を参考としているものの、高リスクの患者、特に 65 歳以上の患者の場合は「血行動態・他臓器機能・栄養状態・高次機能などをより慎重に考慮する」とあり、判断基準が明確でないと考える。

本来であれば、DT の適応を慎重に判断できるようリスク評価に係る判断基準を明確にし、導入初期は低リスク患者に限定するべきであると考え、判断基準について、

- i) リスク評価の参考として記載されている J-HMRS は LVAD のリスク評価ツールとしてはエビデンスが十分ではないこと、
 - ii) DT の適応判断については様々な要因を総合的に判断する必要があること、
- から、「高リスク」に関する一定の基準を明確に規定することが困難であることは理解できる。また、高リスク患者への使用に関する事項として、BTT では心臓移植適応から実質的に除外される 65 歳以上の患者の場合は、DT 患者選択基準案において、
- i) J-HMRS で low risk の患者のみを適応とするよう周知していること、
 - ii) 導入初期は特に慎重に適応を判断する必要がある、重症度が高く緊急性が求められる INTERMACS Porfile 2 の症例は除外されていること、
- とされており、高リスクと想定される患者への適用を推奨しない、又は除外するよう記載されている。

以上を踏まえ、安全性を確保するために必要な、低リスク患者から導入される体制は担保されていると判断した。

- ② 患者管理体制（自己管理能力の確認及び介護サポート）に関する適応判断について

LVAD は通常の医療機器とは異なり、患者等による自己管理が治療成績に大きく影響し、特に高齢患者は植込み後に認知機能の衰えによる機器管理方法の逸脱及びそれによる事故が懸念される。そのような場合の介護サポートのあり方を、多職種から構成される医療チームで植込み前のある程度想定し、対応可能か検討しておく必要がある。

65 歳以上の患者の場合は MMSE 及び TMT-B 300 の基準が数値として規定されており、施設間のばらつきなく、自己管理能力が著しく懸念される症例は除外されると考える。介護サポートについては、LVAD 植込み後の初回退院後 6 か月程度の同居による介護サポートが可能なケアギバーがいることが選択基準として規定されている。DT は心臓移植が治療ゴールとなる BTT

とは異なり、心臓移植の適応がない重症心不全患者が、終末期までの時間をより長く、患者の家族等も含めてより満足できるよう過ごすことを目的とすることから、退院して一定期間後、患者のケアギバーとの生涯にわたっての同居を必須とは規定されていない。ただし、DT 実施基準として併せて策定された在宅治療安全管理基準により、ケアギバーは精神的・経済的サポート、遠方外出時（外来受診を含む）の付添いなどの患者ケアは 6 か月以降も原則必須と規定されている。さらに、患者がケアギバーと別居することが想定される場合についても、あらかじめ訪問介護や公的サービスの準備を行い、ケアギバーあるいは公的サービス等により介護体制を継続することと規定されている。

以上を踏まえ、安全性を確保するために必要な患者管理体制は植込み時に担保され则认为る。

③ 患者の治療への理解及び意思決定プロセスについて

DT 患者選択基準案において、65 歳未満の患者の場合は、INTERMACS Profile 2 症例が適応に含まれる基準となっているが、INTERMACS Profile 2 症例の DT の適応判断は、心不全状態が悪いことから速やかな治療方針の決定が求められる。DT は、上述したように終末期までに継続した治療と自己管理が必須である特徴を踏まえると、医学的な基準を満たすほかに、患者の LVAD 及び終末期医療に対する理解や、植込み後の適切な介護サポートを、多職種から構成される医療チームで十分に確認した上で行う必要がある。そのため、INTERMACS Profile 2 症例においても DT の適応は慎重に判断されるべきであり、DT ではこれらの適応判断に係るプロセスが適切に行われる体制が整備されている必要がある。

患者選択基準には、治療の理解として「服薬アドヒアランスが得られ、禁酒禁煙が継続可能で、補助人工心臓の限界や併発症を理解し、患者の協力のもとに家族の理解と支援が得られること」、終末期医療に対する理解として「患者と家族が DT の終末期医療について理解・承諾をしていること」が規定されている。また、関連学会において、事前指示として患者の意思を確認しておくべき項目の統一、患者への説明・同意取得に用いる文書の共有についても検討され、臨床倫理の専門家及び法律家も交えてそれぞれの案を作成中である。これらにより、患者の意思決定プロセスが適切に行われる体制が確保されていると考える。また、導入初期は国内 DT 治療実施施設に実施施設が限定されるため、国内 DT 治療の経験を踏まえ、終末期医療の説明も含めた患者の治療に対する理解の確認は適切に実施可能と考える。

④ 適正使用の担保について

高齢患者をはじめ、高リスク患者への適応判断について、実施施設間のずれが生じないように、また適応判断が適切であったか等、症例選択の透明性を確保する必要がある。そのため、必要に応じて適正使用指針や各種基準の見直しが可能となるよう、市販後の適応症例に係る情報を収集し、症例選択の適切性について客観的に評価される仕組みを組み入れることが望ましい。

DT 実施基準の付帯事項として、初回植込み前及び植込み後約 6 か月の時点でチェックリスト（移植適応除外基準、主な DT 適応除外基準への一致など）を記入し、関連学会へ提出することとされている。これらについては、関連学会内の所定の委員会で植込み後 6 か月を目途に、レビューを行うと規定されている。委員会のメンバーは、関連学会に所属する心臓血管外科医

や循環器内科医だけでなく、DT の治療にあたる多職種から構成される医療チームのメンバー（緩和ケア医、病院の安全管理担当医師、在宅診療医やコメディカル等）、臨床倫理、法律の専門家も参画している。総合機構は、専門協議での意見も踏まえ、DT の適正使用を担保するためには、LVAD 植込み前の審査が最適とは考える。事前審査に関して、BTT では本邦の移植ドナー数が極めて少ない背景から、日本循環器学会心臓移植委員会等による心臓移植の適応判定が原則 LVAD 植込み前に必須とされている。一方、DT においては、心臓移植を治療ゴールとする BTT とは異なり、根治療法がない末期重症心不全患者に対する LVAD 治療の適否を、心臓移植の適応判定と同様に第三者が事前に判断することが非常に困難であることは理解できる。この点について DT 実施基準では、植込み前の患者選択基準への遵守状況及び植込み後一定期間後の患者状態に関して上述の委員会に報告を行い、これを同委員会でレビューすると規定されている。これにより DT の使用状況の把握は可能であり、また行政からも委員会にオブザーバー参加することで、一定の透明性及び客観性は保たれると考える。

したがって、これらのレビュー結果を参考として、必要に応じて適正使用指針等の見直しや適応判断に係る注意喚起を行うことで、DT の適正使用を担保するために必要な体制は確保されたと判断した。

以上、総合機構は、導入初期は、国内 DT 治験実施施設に限定して DT 使用が実施され、多職種から構成される委員会において全症例についてのレビューが行われることを踏まえ、関連学会が作成した DT 実施基準を遵守することで、市販後の安全性は担保可能と判断した（承認条件 1）。また、高齢等の高リスク患者への適用については慎重に判断されるよう、へ項の＜総合機構における審査の概要＞「(2) 本品の DT としての有効性及び安全性」で記載したとおり、添付文書等で適切な注意喚起が必要と考える。

3) 患者管理体制

総合機構は、DT における患者管理体制について、以下の①から③を考慮して対応する必要があると考える。

- ① LVAD の安全性は使用者の機器管理の習熟度が大きく影響すると考えられ、特に高齢患者の場合は認知機能の衰えによる機器管理方法の逸脱及びそれによる事故が想定される。また DT の対象患者は BTT よりも一般的に合併症リスク及びそれに伴う再入院リスクが高いと考えられることから、植込み後の介護体制や緊急時の対応、患者等への再教育等、多職種から構成される医療チームにより、適切でかつ継続的なフォローアップを行う必要があること。
- ② 植込み後の患者フォローは、患者の必要性に応じて DT 実施施設だけでなく、LVAD 管理施設や地域医療との連携を検討していく必要があること。また、LVAD の患者数（特に、高齢患者）が増加することにより医療現場の負担が増加すること。
- ③ DT の目的は、LVAD を装着することで患者の生命予後及び QOL の向上を期待して、終末期までの時間をより長く、より満足できるよう過ごすことである。この治療目的を踏まえ、患者が高い QOL 水準を維持しながらより良い最期を迎えられるために、多職種から構成さ

れる医療チームにより、治療中においても終末期医療の意思形成・意思確認と、継続的なメンタルヘルスケアが極めて重要であること。

これらの事項について、国内 DT 治験の症例数は限られており DT の臨床経験が乏しいこと、また既に DT が導入されている米国等の海外とは国民性や社会環境も異なることから、DT の導入に際しては、使用経験を積み重ねながら、LVAD に対する社会的な理解も得つつ、医療体制等（高い QOL 水準を維持するための適切な患者管理方法及び医療環境や、患者等への意思確認、心理的フォロー等）を整備し、柔軟に運用を進めていくことが重要であると考えます。

この点について、関連学会では、実施基準として LVAD の在宅治療安全管理基準及び DT に関する在宅経過観察基準を作成する予定である。さらに、実施基準では①患者の自己管理能力や患者等のメンタルヘルスを定期的に確認することとし、必要に応じて介護サポート体制を見直すこと、②患者及びケアギバーに対する機器の取扱い等に関する再教育プログラムを定めること、③ DT の導入初期は限られた医療機関でのみ実施し、実施施設での臨床経験を実施施設間や関連学会内で共有する仕組みを構築する予定であること、及び④実施基準は使用状況を踏まえて定期的に見直すこと、と規定されている。

総合機構は、DT の導入に際し患者管理体制に関して一定水準以上の安全性は確保されていると判断した（承認条件 2）。

（4）使用目的

総合機構は、本品の治療対象となる BTT と DT では、対象患者及び治療目的が異なることから、本品の使用目的において BTT と DT が明確になるよう、以下のとおりとすることが妥当と判断した。本申請にて追加となる使用目的を下線にて示す。

<使用目的>

本品は、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いる重症心不全患者に対して使用する植込み型補助人工心臓システムである。心臓移植適応の重症心不全患者に対する心臓移植までの循環補助、又は心臓移植不適応の重症心不全患者に対する長期循環補助として使用される。

また、DT による治療のベネフィットを患者が最大限享受するためには、植込み前の医学的なリスク評価だけでなく、適切な自己管理能力を有していることの確認とそれに対応した介護サポート体制の整備、患者等の DT に対する理解が極めて重要である。高齢等の予後不良因子を有する高リスク患者への適応については、上述の議論を踏まえ、適正使用の観点からも慎重に判断される必要があると考える。そのため、DT の適応の考え方については、関連学会により作成中の適正使用指針等を参考に、慎重に判断する必要がある旨を添付文書で注意喚起することとした。

ト．医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第２条第１項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品に予定される使用成績調査の概要を表 35 に示す。症例数について、MOMENTUM3 試験 LT コホートとの比較が可能となる 150 例以上が登録されるよう設定した。また、DT は段階的に導入を進められることが予想され、市場への浸透度も勘案し、3 年の症例登録期間全例を登録することとした。

表 35 使用成績調査実施計画（案）の概要

項目	内容
目的	本邦市販後の日常診療における本品の DT に対する安全性及び有効性の確認
対象患者	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いる重症心不全患者のうち、心臓移植の適応を満たさず、DT の適応となる患者
目標症例数	症例登録期間 3 年間に登録された症例全例
観察時期	植込み前、植込み時、植込み後 1 週間・1 か月・3 か月・6 か月・以後 6 か月ごと（J-MACS 実施計画書に準ずる）
調査期間	7 年間（販売準備期間：4 か月、症例登録期間：3 年、追跡期間：最低 3 年、解析期間：8 か月）
重点調査項目	・ mRS>3 の脳卒中の発現又は血液ポンプの修理・交換のための再手術が無い、心臓移植までの生存、離脱又は LVAD 使用中の生存 ・ 心臓移植不適応の理由（DT と判断された理由） ・ 自己認知能力（植込み時） ・ あらゆる再手術の頻度及び発生率 ・ あらゆる再入院の頻度及び発生率 ・ 再手術の理由 ・ 再入院の理由 ・ 院外滞在期間（総入院期間）
その他の調査項目	・ DT として LVAD を植込み後に BTT となった場合はそれまでの使用期間 ・ 生存率 ・ 障害をきたす脳卒中（mRS>3）の頻度及び発生率 ・ 6 分間歩行試験及び NYHA クラス分類により測定した機能状態 ・ QOL（EuroQOL） ・ デバイス不具合の頻度及び発生率 ・ 予想される有害事象の頻度及び発現率（主要な感染、神経機能障害、大量出血、右心不全、心筋梗塞、不整脈、心嚢液貯留、高血圧、非中枢神経系の動脈血栓塞栓、静脈血栓塞栓、溶血、腎機能障害、肝機能障害、呼吸不全、精神症状の発現、創傷哆開、その他の重篤な有害事象）

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、DT は終末期まで続くことを前提とした長期の LVAD 治療であり、患者等の QOL が重要となるが、以下の点を踏まえ、DT の導入後一定期間は、全例を対象として使用成績調査を実施し、情報を収集する必要があると考える。

- ・ 本邦の医療・生活環境下における LVAD の長期成績、特に長期使用時の QOL 評価は明らかでないこと。
- ・ 前世代品を用いた国内 DT 治験は少数例で実施されたため本邦における DT の治療経験は限定的であり、高い QOL 水準を維持するための適切な患者管理方法や医療体制の整備、患者等への意思確認や心理的フォローなどについて、十分な経験が蓄積されたとはいえない

が、DT の在宅医療や終末期医療の実施体制は症例経験を重ねながら柔軟に運用を進めていくことで最適化を目指すとされていること。

- ・ 高齢患者では感染症、神経機能障害や出血等の合併症リスクが高いことが想定され、臨床試験の試験成績では高い再入院率が確認されていること。

また、使用成績調査を行うことで、必要に応じて医療現場への情報提供や追加のリスク低減化措置を講じる等、市販後の有効性及び安全性を確保することが必要と考える（承認条件 3）。申請者が計画している使用成績調査案は、臨床試験で実施された評価項目について一定の確度で評価できること、植込み後 3 年から最大 6 年程度の症例が含まれること、また既承認の LVAD と同様に J-MACS への症例登録による実施計画となっており、関連学会と連携して実施されることから、これを妥当と判断した。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

<提出された資料の概略>

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

<総合機構における審査の概要>

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、ロ項「(3) 安定性及び耐久性」の<総合機構における審査の概要>及びへ項の<総合機構における審査の概要>に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

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の規定に基づき、承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

4. 総合評価

本品は、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いる重症心不全患者に対して使用する植込み型左心補助人工心臓システムである。本申請は、DT の適応拡大を目的とした医療機器製造販売後承認事項一部変更承認申請である。本申請の審査における主な論点は、(1) 本品の DT としての有効性及び安全性、(2) 製造販売後安全対策についてであり、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) 本品の DT としての有効性及び安全性

臨床試験の結果、本品による DT は、前世代品 HMII と比較して主要評価項目の達成率、特にポンプ交換の回避率は高く、生存率や QOL 評価は同等であった。また、有害事象の発現リスクは同等であり、懸念されるような不具合は認めていないことから、本品の DT 使用において前世代品

HMII と同等以上の有効性及び安全性を有することが確認された。

しかしながら、安全性については、本品においても前世代品 HMII と同様、LVAD 特有の有害事象及び不具合の発現リスクは残存し、有害事象の発現リスクは OMM と比較して高いことが示唆された。これらのリスクについては、本邦における BTT の使用状況も踏まえ、一定のリスク低減化は可能と判断した。また、薬物療法や体外式 VAD 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いる重症心不全患者で、心臓移植の適応とならない患者、すなわち現在は緩和ケア等に治療が限られる患者が対象であることを踏まえると、生命予後及び QOL の一定の改善が見込まれる DT の臨床的意義は大きいと考える。

したがって、十分なリスク低減化措置を講ずることで、心臓移植の適応とならない末期重症心不全患者に対する新しい治療デバイスとして、本品のベネフィットはリスクを上回ると判断した。

(2) 製造販売後安全対策

DT は、BTT とは異なり、基本的には植込み後生涯にわたって LVAD を装着することで、患者の生命予後及び QOL の向上を期待して選択される治療である。すなわち、心臓移植の適応がない重症心不全患者が、終末期までの時間をより長く、より満足できるよう過ごすことを目的とする。DT は不可逆な治療であることも踏まえると、DT の適応を検討する際は、医学的な基準を満たすほかに、患者等への LVAD 及び終末期医療に対する理解や、植込み後の適切な介護サポートの確保を十分に確認することが最も重要である。また、本邦では、既に DT が導入されている海外とは国民性や社会環境等が異なることから、使用経験を積み重ねながら、適切な実施体制を構築していくことが必要と考える。さらに、BTT と比較して DT の対象患者は一般的に状態が悪いと考えられること、高齢患者への使用に際しては認知機能の衰えによる機器管理方法の逸脱が想定される。LVAD 患者数の増加による実施施設の負担も想定され、植込み後の患者フォローについては、BTT よりも他施設との連携が重要であり、LVAD 治療に対する社会的な理解も得ながら、慎重に導入を進める必要があると考える。

上述した DT を導入する上での懸念を踏まえ、本品による DT は、BTT 同様に LVAD の植込み術や術後管理の経験を十分に有し合併症等に対する適切な対応に加え、DT の適応に係る慎重な判断が必要と考える。また、終末期も含め、DT の患者背景を踏まえた適切な患者管理も必要となることから、専門協議の議論を踏まえ、それらの対応が可能となる医師及び医療機関で実施されることが必要と考える。これらの事項については、関連学会により作成された適正使用指針及び実施基準を遵守して使用される必要があると判断した（承認条件 1）。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、BTT と同様に、在宅治療プログラムにおける医療従事者、患者及びそのケアギバー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と判断した（承認条件 2）。本品の長期成績は海外も含め知見が少なく、DT は本邦において新規適応であることから、使用成績調査により、本邦における DT の治療成績や有害事象等について情報収集するとともに、製造販売後安全対策の充足性を確認し、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずる必要があると判断した（承認条件 3）。経過観察期間は最低 3 年とし、使用成績評価の調査期間は 7 年（販売準備期間 4 か月、症例登録期間 3 年、経過観察期間最低 3 年、解析期間 8 か月）とすることが妥当と判断した。さらに、提出された臨床試験の経年報告を求め、長期成績を確認する必要があると判断した（承認条件 4）。また、本品は非臨床試験で 5 年相当の耐久性が

評価されているが、①DT では BTT よりも使用期間の長期化が想定され、5 年以上の使用は十分に想定される。さらに、②植込み機器に耐久性の懸念が生じた場合は患者の生死に直結するリスクが高まるため速やかにリスク低減化措置を図る必要がある。そのため、現在 5 年を超えて実施中のシステム耐久性試験を製造販売承認後においても継続し、評価が完了するまでの間、経年ごとに結果を総合機構宛て報告した上で必要に応じ適切な措置を講ずることが必要と判断した（承認条件 5）。

以上の結果を踏まえ、総合機構は以下の使用目的で承認して差し支えないと判断した。本申請にて追加となる使用目的及び承認条件を下線にて示す。

<使用目的>

本品は、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いる重症心不全患者に対して使用する植込み型補助人工心臓システムである。心臓移植適応の重症心不全患者に対する心臓移植までの循環補助、又は心臓移植不適応の重症心不全患者に対する長期循環補助として使用される。

<承認条件>

1. 補助人工心臓植込術に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において使用目的及び使用方法を遵守して本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 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。
3. 本品を Destination Therapy として使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。
4. Destination Therapy の適応に係る承認申請に当たって提出された臨床試験成績に係る試験における対象患者の長期予後について、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。
5. 実施継続中の植込み機器の耐久性試験について、評価が完了するまでの間、経年ごとに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。

本品は、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 7 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 日本循環器学会／日本心不全学会合同ガイドライン. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)
- ² 日本心臓移植研究会. 心臓移植の現状 20191231 現在 (心臓移植レジストリ報告)
- ³ 日本胸部外科学会 J-MACS 委員会. J-MACS Statistical Report (2010 年 6 月-2020 年 9 月)
- ⁴ Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, Myers SL, Miller MA, Baldwin JT, Young JB, Naftel DC. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. J Heart Lung Transplant 2017; 36: 1080-86.
- ⁵ Kormos RL, Cowger J, Pagani FD, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database Annual Report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. Ann Thorac Surg. 2019; 107: 341-353.
- ⁶ Teuteberg JJ, Cleveland Jr JC, Cowger J, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing landscape of devices and indications. Ann Thorac Surg 2020; 109: 649-60.
- ⁷ Mancini D. Heart transplantation in adults: Indications and contraindications.
<https://www.uptodate.com/contents/heart-transplantation-in-adults-indications-and-contraindications>
(retrived on Dec 1, 2020)
- ⁸ 2016 年版心臓移植に関する提言
- ⁹ 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型補助人工心臓治療ガイドライン (2014/4/28 更新版)
- ¹⁰ 2020 年 JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法ガイドライン
- ¹¹ Hara M, Mizuno H, Mizote I, et al. Clinical impact of off-label cardiac resynchronization therapy in end-stage heart failure patients on continuous intravenous inotrope. Clin Cardiol 2011; 34: 714-20.
- ¹² Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, et al. Should cardiac resynchronization therapy be a rescue therapy for inotrope-dependent patients with advanced heart failure? J Card Fail 2015; 21: 535-8.
- ¹³ Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, et al. Status 2 patients had poor prognosis without mechanical circulatory support. Circ J 2014; 78: 1396-404.
- ¹⁴ Peura JL, Colvin-Adams M, Francis GS, et al. Recommendations for the use of mechanical circulatory support: device strategies and patient selection: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2012; 126: 2648-67.
- ¹⁵ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129-200.
- ¹⁶ Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA et al. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results. JACC Heart Fail. 2017; 5: 518-27