





# 植込み型補助人工心臓の審査

独立行政法人  
 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)  
 医療機器審査第一部 審査専門員  
 大槻 孝平



## 医療機器の分類と規制

小 ← リスク → 大

分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
規制	承認等不要 (届け出)	第三者認証 (認証基準があるもの)	大臣承認(PMDAで審査)	
具体例	<p>・不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが極めて低い</u>と考えられるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・(例) 体外診断用機器</li> <li>・鋼製小物(メス・ピンセット等)</li> <li>・X線フィルム、</li> <li>・歯科技工用用品</li> </ul> 	<p>・不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが比較的低い</u>と考えられるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・(例) MRI装置、電子内視鏡、</li> <li>・消化器用カテーテル、超音波</li> <li>・診断装置、歯科用合金</li> </ul> 	<p>・不具合が生じた場合、<u>人体へのリスクが比較的高い</u>と考えられるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・(例) 透析器、人工骨、</li> <li>・人工呼吸器</li> </ul> 	<p>・患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、<u>生命の危険に直結する恐れ</u>があるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・(例) 人工心臓</li> <li>・ペースメーカ、</li> <li>・人工心臓弁</li> <li>・冠動脈ステント</li> </ul> 

# 開発・審査の円滑化及び迅速化 に向けた取組み

## 承認審査における課題と取組み の例

### ■ 課題

- 医療機器の多様性→試験項目、試験方法の多様性。審査に時間を要するケース。

### ■ 取組み

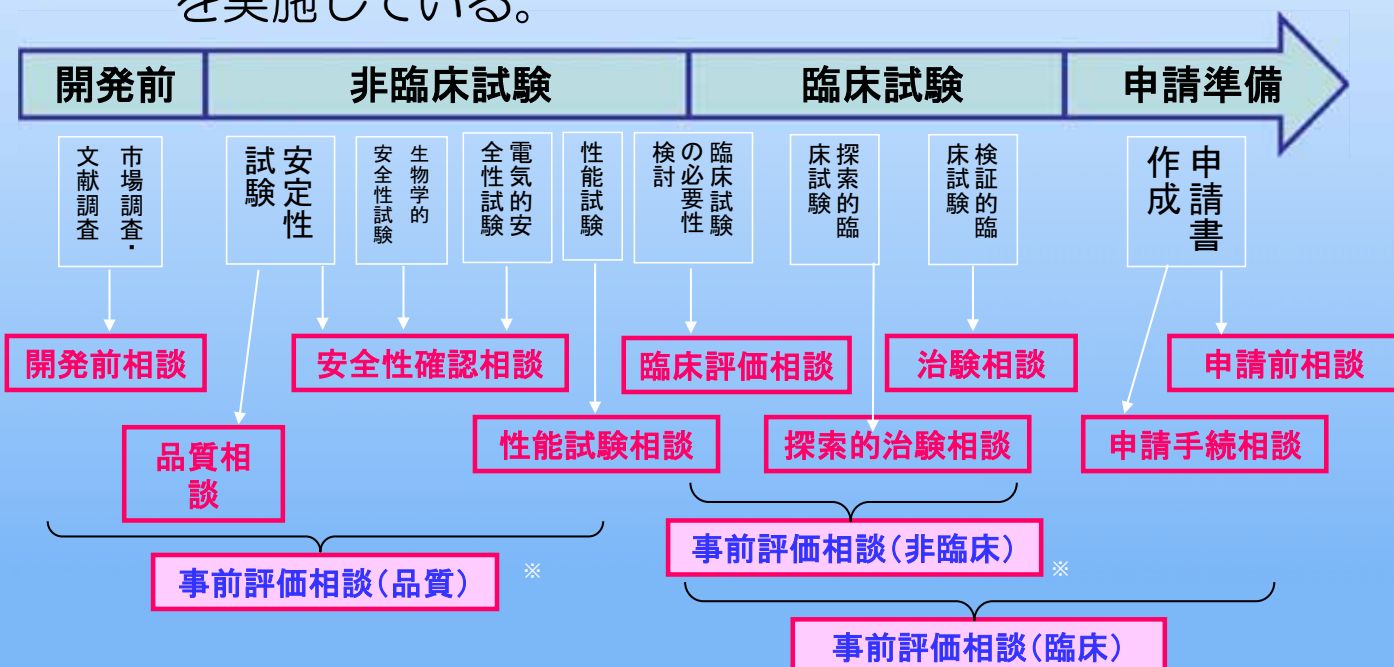
- 厚生労働省：新規技術を活用した次世代の医療機器について、開発の迅速化及び薬事法審査の円滑化に資する評価指標等を策定
- PMDA：各種相談制度を実施
- トラッキング医療機器のデータ収集評価システム

# 次世代医療機器評価指標の活用

- 医療機器の開発、審査に関するガイドライン
  - 開発ガイドライン（経産省、産総研）
  - 次世代医療機器評価指標（厚労省、国立衛研）
- 評価に際して留意すべき事項（抜粋）
  - 基本的事項
    - 開発の経緯、品目仕様、国内外での使用状況、設計開発とシステムの原理、目標とされる使用方法等を明確に示す。
    - システム全体の安全性や患者のQOLが確保されているかという観点から様々な環境に対する影響の可能性について示す。
  - 非臨床試験 In vitro評価 & In vivo評価
  - 臨床試験の要件

## PMDAの相談制度

- 相談制度
  - 医療機器の開発のさまざまなステージにおいて、円滑な製造販売承認取得を念頭においた各種相談制度を実施している。



# 薬事戦略相談

- 革新的医療機器の実用化に向けて、ロードマップも含めて助言をする制度
- 事前の無料相談は、東京、大阪（PMDA-WEST）、神戸（一部のみ、国際医療開発センター）で実施

Pharmaceutical Affairs Consultation on R&D Strategy

**Pmda**

## 薬事戦略相談

厚生労働省の補助を受けて、革新的医薬品・医療機器の実用化に向けて、開発初期から必要に応じて、治験に関するアドバイスをいたします！

**薬事戦略相談とは？**

医薬品の開発・製造、医療機器の開発・製造において、開発初期から必要に応じて、治験に関するアドバイスをいたします。

**お申し込みの方法は？**

お申し込みは、PMDAのホームページから行うことができます。お申し込みの際は、PMDAのホームページをご覧ください。

**お問い合わせ先**

医薬品医療機器総合機構  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency  
薬事戦略相談室

〒100-8585 東京都千代田区千代田1-1-1  
TEL 03-5985-5000 FAX 03-5985-5001  
E-MAIL pmda@pmda.go.jp

<http://www.pmda.go.jp>

PMDA 薬事戦略相談  検索

薬事戦略相談  検索

PMDAは薬事法に基づいて医薬品・医療機器の手続き等を実施する機関です。

## 植込み型補助人工心臓システムにおける承認審査の実例

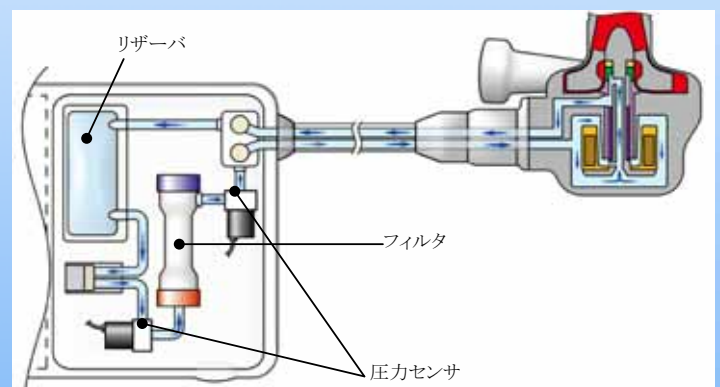


# 植込み型 補助人工心臓システムの例

1. 「植込み型補助人工心臓EVAHEART」  
(株式会社サンメディカル技術研究所 承認番号：22200BZX00939000)
2. 「DuraHeart左心補助人工心臓システム」(テルモ株式会社 承認番号：22200BZX00940000)
3. 「植込み型補助人工心臓 HeartMate II」  
(Thoratec Corporation 承認番号：22400BZI00017000)

## EVAHEART

本品は、末期重症心不全で心臓移植が必要な患者に対し、循環改善を目的として使用する植込み型補助人工心臓システム。外国では未承認、未販売。



## 提出された資料

### (薬事法施行規則に基づく項目)

ロ. 仕様の設定に関する資料

ホ. 性能に関する資料

(例)

電気的安全性 (IEC規格)、電磁両立性 (EMC)、生物学的安全性 (ISO規格)、  
圧流量特性、強度等

前臨床動物安全試験(仔ウシ、10頭、90日)

## 提出された資料

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

(例) ポンプ等の耐久性 (2年) など

ニ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性  
に関する資料

ヘ. リスク分析に関する資料

ト. 製造方法に関する資料

# 臨床試験

	添付資料		参考資料	
	パイロットスタディ	ピボタルスタディ	パイロット継続スタディ	ピボタル継続スタディ
目的	本品の安全性・有効性の確認、ピボタルスタディの実施可能性評価	本品の有効性・安全性の確認	本品の安全性・有効性の確認	本品の有効性・安全性の確認
対象	心臓移植適応患者			
施設数	2施設	5施設	2施設	5施設
症例数	3例	15例	3例	ピボタルスタディでの死亡例2例を除く13例（うち1例は有効性評価から除外。）
評価項目	有害事象、不具合、3カ月生存率等	6カ月生存率、有害事象、不具合等	有害事象、不具合、6カ月・12カ月生存率等	12カ月・24カ月生存率、有害事象、不具合等
結果考察	有害事象13件（重篤なものは0）、不具合2件（重大なものは0）、全例生存	6カ月生存率86.7%、死亡2例、有害事象41件（重篤：22件）、不具合32件（重大なものは0）	（2009年12月9日時点）有害事象37件（重篤17件）、不具合43件（重大なものは0）、6カ月・12カ月生存率100%	（2009年12月9日時点）12カ月生存率79.4%、24カ月生存率72.2%、死亡3例、有害事象93件（重篤：47件）、不具合27件（重大なものは0）

植込み型補助人工心臓EVAHEART

## 審査における主な論点(臨床試験)

- ① ピボタルスタディのエントリを途中で打ち切ったこと
- ② 心移植までの待機期間が長い本邦で、6カ月の成績で評価すること
- ③ 適用対象となる患者の体表面積(体の大きさ)
- ④ 治験で観察された神経学的機能障害
- ⑤ 適切な在宅療養プログラム

植込み型補助人工心臓EVAHEART

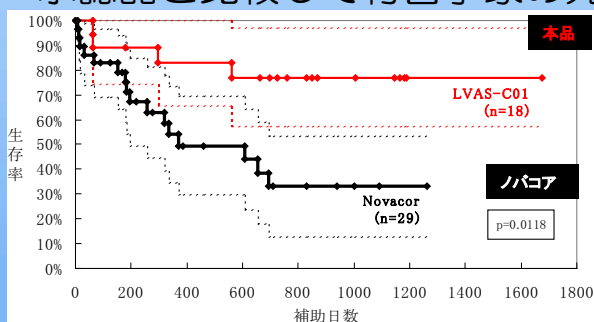
# 審査における主な論点（臨床試験）（1）

- ① ピボタルスタディは、途中で試験へのエントリーが中断されている。試験を打ち切って解析を行い、本品の有効性及び安全性を評価する妥当性。
- 当初想定していた統計学的な検証（ピボタル試験の仮説検証）を前向きに実施することは不可能。
  - ピボタルスタディの治験実施計画書における治験へのエントリーを途中で打ち切ることを正当化する記載はない。
- 試験途中で症例登録を打ち切ったことに対する妥当性は見い出せない。  
（前向きに検証できないので、申請者は別の観点から長期の成績を評価した。詳細は②）

植込み型補助人工心臓EVAHEART

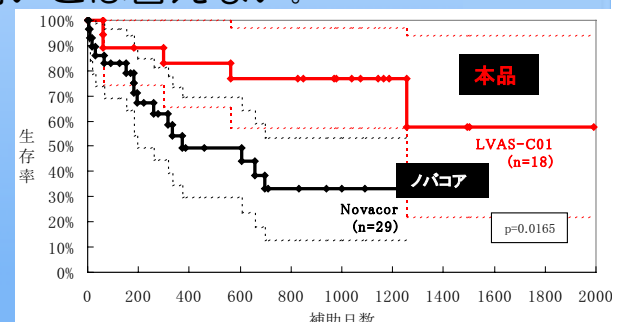
# 審査における主な論点（臨床試験）（2）

- ②心移植までの待機期間が長い本邦で、6か月の成績で評価すること
- 本邦では移植待機期間は2年程度を想定せざるを得ない。
  - 有効性：本品の全18例の生存率は6ヵ月88.9%、12ヵ月83.0%、24ヵ月77.0%（2009年12月9日時点、及び2010年10月19日時点共に。）。一方、ノバコアの国内成績6ヵ月79.0%、12ヵ月54.0%、24ヵ月33.0%。本品群の6ヵ月以降の生存率に関する95%信頼区間の下限値はノバコアの場合を下回らない。
  - 安全性：感染、神経学的機能障害等の重篤な有害事象が発生したが、既承認品と比較して有害事象の発生頻度が高いとは言えない。



植込み型補助人工心臓EVAHEART

2009年12月9日時点



2010年10月19日時点



## 審査における主な論点（臨床試験）（3）

- ① ピボタルスタディのエントリを途中で打ち切ったこと
- ② 心移植までの待機期間が長い本邦で、6か月の成績で評価すること

→希少疾病用医療機器、植込み型補助人工心臓が供給されていない現状・・・後ろ向きな比較もやむを得ない。

- ・本品の有効性及び安全性が担保されているとする申請者の見解を妥当と考え、本品が心臓移植までのブリッジに用いる植込み型補助人工心臓としての有用性は既承認品より劣るとは言えないと判断。

## 審査における主な論点（臨床試験）（4）

- ③ 本品の適用対象となる患者の体表面積の設定の妥当性
    - ・BSA1.4m<sup>2</sup>相当の献体で植込み可能であることを検証。
    - ・治験において胃穿孔を生じた患者、BSA1.4m<sup>2</sup>程度、臓器圧迫が継続的に生じていたと考えられる。胃穿孔は、死因である脳出血の直接の原因ではないと考える。
    - ・体表面積のみをもって本品の適用を判断することは適切ではない。
- 胃穿孔手術が脳出血のきっかけになった可能性は否定できないが、直接の原因ではないものとする。体表面積は植込みを検討する際の一つの目安。
- 添付文書 禁忌・禁止欄
- 「十分な経験を有する医師により、患者の体格、体表面積、植込み予定部位の解剖学的状況等を総合的に判断した結果、適切な植込みができないと判断された患者」と記載することが妥当と判断。

## 審査における主な論点（臨床試験）（5）

### ④神経学的機能障害発生の原因とその防止策

- 抗凝固・抗血小板療法 参考処方→統一処方 により、神経学的機能障害の発現、減少。
- ポンプ回転数と神経学的機能障害発生の影響の関連性、少数例だが高回転数群のほうが発生頻度が高かった。

➤適切な抗凝固・抗血小板療法の重要性、添付文書で注意喚起。

国内外共に植込み型補助人工心臓における確立された抗凝固・抗血小板療法がないことを踏まえ、臨床試験で実施された抗凝固・抗血小板療法を基本として各医療機関における適切な抗凝固・抗血小板療法の実施を徹底すると共に、ポンプ回転数と脳血管障害発生頻度の関連可能性も含めて取扱説明書等で情報提供することが妥当。

➤本品の有効性及び安全性確保の観点から、本品を使用する医師及び医療機関が本品について十分に理解することが必須

## 審査における主な論点（臨床試験）（6）

### ⑤適切な在宅療養プログラムについて

- 治験の際、退院前の院内、院外トレーニング、患者、介護者に対して実施。退院後も定期的に実施。
- 機器の不適切な取り扱いによる重篤な不具合事象や事故なし。トレーニングの効果はあったものと認識。

→生命維持に直結する機器、医療機関外での使用も想定される。患者・介護者が医療機関外にいる場合であっても緊急時に対応が取れるよう、医療従事者、患者、介護者に対するトレーニングを徹底し、十分なサポート体制を構築することが必要。

- 治験で実施された在宅療養プログラムを基本として在宅療養プログラムを実施することが現時点での対応としては妥当と判断。

## 総合評価

- 本品は、国内で承認を取得しているノバコア及びHeartMateXVEと比較して、心臓移植までのブリッジに用いる植込み型補助人工心臓としての有用性が劣るとは認められないことから、本品を医療現場に提供することは有益である

- 使用目的：

本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。

植込み型補助人工心臓EVAHEART

## 承認条件

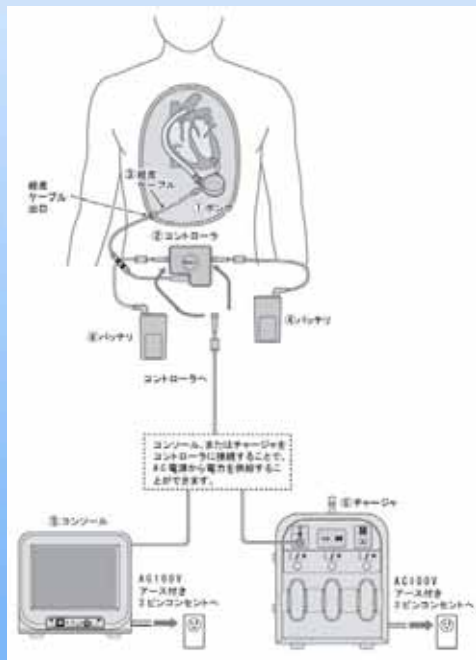
1. 再審査期間においては、関連学会と連携の上、継続試験後の症例も含む全例を対象に使用成績調査を行うと共に、植え込まれた患者の長期予後を観察し、その解析結果を報告すること。
2. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施医基準を設け、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師及び施設で用いられるように適切な措置を講じること。
3. 在宅治療への移行が安全かつ円滑に行われるように、医療従事者、患者及びその介護者に対するトレーニングを徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

植込み型補助人工心臓EVAHEART



# DuraHeart

本品は、末期重症心不全で心臓移植が必要な患者に対し、循環改善を目的として使用する植込み型補助人工心臓システム。



DuraHeart 左心補助人工心臓システム

## 外国における使用状況

- 承認・使用状況
  - EU 2007年2月CEマーク取得（使用目的：末期心不全で心臓移植が必要な症例の循環改善）
- 不具合（欧州治験観察期間終了後の症例含む。）
  - チャージャの電源部故障1件（1/94人）、警報発生時のコントロールラック交換対応の遅れ1件（1/94人）、ポンプ浮上部の故障3類型5件（5/94人）  
→不具合分析、必要な対策済



## 提出された資料

ロ. 仕様の設定に関する資料

ホ. 性能に関する資料

(例)

電気的安全性 (IEC規格)、電磁両立性 (EMC)、生物学的安全性 (ISO規格)、ポンプ溶血試験、流体特性試験、強度等

前臨床動物安全試験(仔ウシ、12頭、60日)

DuraHeart 左心補助人工心臓システム

## 提出された資料

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

(例) ポンプ等の耐久性 (2年) など

ニ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

ヘ. リスク分析に関する資料

ト. 製造方法に関する資料

DuraHeart 左心補助人工心臓システム

# 臨床試験

	添付資料		参考資料		
	欧州治験	国内治験	欧州市販後調査 (2010/1/15時点)	米国治験(2010/2/26時点)	国内継続治験 (2010/8/31時点)
目的	本品の安全性及び性能の評価	日本における埋込み施術、術後管理及び在宅療法における安全性と有効性の確認	本品の安全性と性能の評価	本品の安全性と性能の評価	日本における埋込み施術、術後管理及び在宅療法における安全性と有効性の確認
対象	心臓移植適応患者				
施設数	4施設	施設(実際に登録されたのは4施設)	2施設	16施設	施設(実際に登録されたのは4施設)
症例数	33例	6例	55例	28例	6例
評価項目	有効性: 13週生存率等(26週生存率は76.0%) 安全性: 有害事象等	有効性: 26週生存率等、 安全性: 有害事象等	有効性: 6ヵ月生存率等 安全性: 有害事象等	有効性: 6ヵ月生存率等 安全性: 有害事象等	有効性: 生存率等 安全性: 有害事象等
結果考察	有効性: 13週生存率81.5% 安全性: 有害事象135件(重篤なもの96件)、 両電源外し70件	有効性: 26週生存率100% 安全性: 有害事象42件(機器との関連性が否定できないもの17件)、 両電源外し3件	有効性: 6ヵ月生存率92.4% 安全性: *	補助継続中12例、移植10例、死亡5例、機器交換1例	有効性: 4例補助継続中、2例移植 安全性: 機器との関連性が否定できない重篤な有害事象3件、重篤な不具合1件

DuraHeart 左心補助人工心臓システム

## 審査における主な論点 (1)

- ① 欧州治験で発生したポンプ一時停止/自動復帰の事象への対策
- ② 欧州治験における、製造工程改善前のモータ群と製造工程改善後のモータ群の成績を比較すると、その試験成績に大きな差が生じていること
- ③ 欧州治験成績を本邦の成績に替えて評価すること。国内治験以外で本品が用いられた事例も含めた本品の成績の評価
- ④ 本品の適用対象となる患者の体表面積
- ⑤ 欧州治験、国内治験において、同時に二つの電源を外す事象が発生していること
- ⑥ 患者・介護者の指導方法

DuraHeart 左心補助人工心臓システム

## 審査における主な論点 (2)

① 欧州治験で発生したポンプ一時停止／自動復帰の事象への対策の妥当性。

→製造工程の改善により、妥当な不具合対策が実施されていると判断。

→製造工程改善前のモータ群と製造工程改善後のモータ群を一群として評価できるか？ →論点②

## 審査における主な論点 (3)

② 欧州治験における、製造工程改善前のモータ群と製造工程改善後のモータ群の成績を比較すると、その試験成績に大きな差が生じている。これらを一群として評価することは妥当と言えるのか。

・ 両モータの差異は、製造工程の改善によりコントロールを厳密にしたことであり、製品仕様は異なる。

→製造工程改善前のモータでポンプ一時停止／自動復帰が発生する特殊な条件以外では両者に差異はないと考えられる。

・ 欧州治験において両群間に生存率、神経機能障害等いくつかの項目に違いが認められた。

・ 各項目について詳細に解析した結果、年齢等結果に影響を与えることが予想される因子にやや違いがみられた。

→両群間にみられた結果の違いは、モータの違いよりはむしろ患者背景が影響している可能性があると考えられる。ただし、患者選択基準を満たした中でのばらつきであり、両群を合わせて評価することは妥当である。

・ しかし、患者背景は、生存率等の結果に影響することが明らかとなったことから、これらの情報を適切に医療現場に提供することが必要。

## 審査における主な論点（臨床試験）（4）

③欧州治験成績をピボタル試験として評価すること。国内治験以外で本品が用いられた事例も含めた本品の成績の評価

- 欧州治験の結果を、INTERMACS(米国の補助人工心臓レジストリ)のデータと詳細に比較考察した結果、本品の心臓移植までのブリッジに用いる**植込み型補助人工心臓としての有用性**は本邦の既承認品より劣るとは言えない。

→欧州治験成績を基に本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは可能。

- 欧州市販後調査長期使用例

55例中1年以上生存（27例）、2年以上生存（13例）、3年以上生存（5例）、4年以上生存（1例）

→外国と日本の医療環境差として、本邦の心臓移植事情に伴う補助期間の長期化がある。欧州治験等の結果は本品が心臓移植対象患者に対する**長期使用に耐え得るものであることを補足する**と判断。ただし、長期成績は十分得られていない。

## 審査における主な論点（臨床試験）（5）

④本品の適用対象となる患者の体表面積の設定の妥当性。

- 推奨体表面積は $1.4\sim 2.5\text{m}^2$ （下限値：献体による検証（BSA  $1.12\sim 1.96\text{m}^2$ の3献体に植込み可）、欧州治験で適用となった患者のBSA。上限値：最高吐出量、循環補助時に確保すべき心係数から算出）。
- ただし、推奨体表面積を満たすことのみをもって本品の適用を判断すべきではなく、医師による解剖学的状態の観察等により総合的に判断して適用の可否を決定することが必要である。

➤添付文書 禁忌・禁止欄

「十分な経験を有する医師により、**患者の体格、体表面積、植込み予定部位の解剖学的状況等を総合的に判断**した結果、適切な植込みができないと判断された患者」と記載することが妥当と判断。



## 審査における主な論点（臨床試験）（6）

- ⑤欧州治験、国内治験において、同時に二つの電源を外す事象が発生していること
- ・コントローラ電源接続ポートにはロック機構が備えられている。
- ・二つの電源を同時に外さないように、トレーニング・取扱説明書で注意喚起。
- ・バッテリー等に再接続すれば、オートスタート動作が実行される。
- ・しかしながら、欧州治験で23例（70件）、国内治験で2例（3件）に同事象が発生した。国内治験で本問題が再発した後、退院後も継続的にトレーニングを実施するようにした結果、それ以降同事象は再発していない。

→補助中に電源が途絶することは患者生命維持に直結し、当然発生させてはならない事象。

- ・両電源を同時に外すことが可能な現行の仕様によるリスクが、**本品の使用により想定されるベネフィットに比べて許容できないとまでは言えない。**
- ・しかしながら、電源が途絶するリスクをより低減できる仕様に変更すること等により、さらなるリスク低減を図ることは製造販売業者として当然の義務であることから、**電源が途絶するリスクの低減措置を継続して検討し、仕様の変更も検討するよう、申請者に指示。**

## 審査における主な論点（臨床試験）（7）

⑥外出時の緊急事態の対応を含めて患者・介護者をどのように指導するのか。

- ・退院前には自宅復帰プログラムに従って、**患者及び介護者**が医療スタッフを伴わずに病院外で安全に療養生活を送れるよう、医療スタッフが指導を実施。
- ・自宅復帰プログラムは、既に本品の販売が行われている欧州で使用されているものと基本は同じであり、国内治験を通じて、日本の医療環境にも適用可能な内容である。

→**本品は生命維持に直結する機器であり、かつ医療機関外でも使用される可能性が十分にある。**したがって、患者・介護者が医療機関外にいる場合であっても緊急時に対応が取れるよう、医療従事者、患者及びその介護者に対するトレーニングを徹底し、十分なサポート体制を構築することが必要。

# 総合評価

## ● 使用目的：

本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。

DuraHeart 左心補助人工心臓システム

# 承認条件

1. 再審査期間においては、関連学会と連携の上、継続試験後の症例も含む全例を対象に使用成績調査を行うと共に、植え込まれた患者の長期予後を観察し、その解析結果を報告すること。
2. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施医基準を設け、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師及び施設で用いられるように適切な措置を講じること。
3. 在宅治療への移行が安全かつ円滑に行われるように、医療従事者、患者及びその介護者に対するトレーニングを徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

DuraHeart 左心補助人工心臓システム

# HeartMate II



## 外国における使用状況

- 承認・使用状況
  - 米国 2008年4月 BTT(Bridge-to-Transplant:心移植までの橋渡し)  
2010年1月 DT(Destination Therapy:永続使用)
  - EU 2005年11月 CEマーク取得
  - 世界で1万台以上が使用されている
- 不具合
  - 経皮ドライブラインの破損72件（1972例中）、バッテリーク  
リップの不具合 8194個の回収、電源接続コネクタの不具合16  
件  
→不具合分析、必要な対策済
  - 送血グラフトのバンドリリース部の不具合 29件  
→対策として固定具（SOBRカラー）を追加。臨床使用実績がな  
いので、市販後に慎重に観察し、リスク低減措置を検討する  
よう指示。

## 提出された資料

### (薬事法施行規則に基づく項目)

ロ. 仕様の設定に関する資料

ホ. 性能に関する資料

(例)

電気的安全性 (IEC規格)、電磁両立性 (EMC)、生物学的安全性 (ISO規格)、血液ポンプ流量特性、強度等

前臨床動物安全試験(仔ウシ、3頭、30日の試験等)

## 提出された資料

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

(例) ポンプ等の耐久性 (2年) など

ニ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

ヘ. リスク分析に関する資料

ト. 製造方法に関する資料



# 臨床試験

	添付資料		参考資料
	米国BTTピポタル試験	国内治験	継続治験（国内）
目的	本品の安全性・有効性の評価	本品の国内での医療・生活環境における有効性・安全性の確認	観察の継続
対象	心臓移植適応患者		国内治験の被験者（6ヶ月の観察期間終了後）
症例数	194例	6例	6例
評価項目	6ヶ月成功率、有害事象等	6ヶ月生存率、有害事象等	有害事象等
結果考察	6ヶ月成功率 66.5% →「成功」の定義変更後 75.8%  死亡41例、有害事象586件（重篤：460件）、再手術の発生253件、ポンプ交換6件	6ヶ月生存率100%  有害事象16件（重篤：1件）	2例が心移植、4例が補助継続（2012年9月時点）  有害事象13件、不具合24件

## 審査における主な論点(臨床試験)

- ① 心移植待機期間の違い
- ② 体格の小さい患者への適応
- ③ 主要評価項目について、試験終了後に成功の定義を変更して評価したこと
- ④ 既存の補助人工心臓（EVAHEART及びDuraHeart）との比較
- ⑤ 有害事象（出血）が多いこと
- ⑥ 市販後に必要な対策

## 審査における主な論点（臨床試験）（1）

### ① 心移植待機期間の違い

（申請者）

- ・本邦における心移植待機期間は2年以上と言われている。
- ・本品は、耐久性試験で2年間の駆動が確認された。
- ・臨床使用においても、長期の使用経験は一定程度ある（2年以上の補助700例以上）

→長期間の補助を行える実績は認められるため、心臓移植待機期間が長い国内においても本品の有用性は期待できる。

## 審査における主な論点（臨床試験）（2）

### ② 体格の小さい患者への適応

（申請者）

- ・BSA < 1.5 m<sup>2</sup> 未満の患者に、米国では10例登録され、成功率は70%であった。本邦では2例登録されて、いずれも6ヶ月間生存した。このため、米国に比べて体格の小さい日本人においても、本品は有用である。

→ BSA < 1.5 m<sup>2</sup> 未満の患者における成功率が全体の成績に劣るとは判断できず、体格の比較的小さい患者に使用することを否定するものではない。

BSAのみで植え込みの可否が判断できる者ではないため、十分な経験を有する医師が総合的に判断する必要がある旨、注意喚起することを指示。

## 審査における主な論点（臨床試験）（3）

### ③主要評価項目について、試験終了後に成功の定義を変更して評価したこと

- ・当初の成功の定義は、「180日目に移植待機リストにリストアップされたまま」という要件が含まれていた。本来の意図は「移植までの生存又は不可逆的な移植禁忌状態にならずに180日間の補助継続すること」であったが、患者の移植希望の撤回、一時的な医学的状态等によって移植待機リストのステータスを変更する等が不成功とされた。このため、定義を臨床的に成功と考えられるものに変更した。

→主要評価項目は、計画段階で十分に検討した上で設定するべきであった。また、主要評価項目の定義変更は、有効性を過大評価する可能性があることから適切ではない。本来であれば、再度試験を行うことが必要。

→変更後の定義は、当初設定されるべきものであった。定義の変更によって新たに成功と見なされた症例については、妥当であった。

→新たに設定した基準での評価を了承。

## 審査における主な論点（臨床試験）（4）

### ④既存の補助人工心臓（EVAHEART及びDuraHeart）との比較

- ・患者背景や試験の実施時期、実施地域等に違いがあり、正確な比較を行うことは困難。
- ・有効性については明らかに劣ることはない

装置	試験	評価時期	成功率	生存率（KaplanMeier法）
EVAHEART	国内	6ヶ月	13/15(86.7%)	86.7%
DuraHeart	海外	13週間	27/33(81.8%)	81.5%
		6ヶ月		76.0%
	国内	26週間	6/6(100%)	-
HeartMatell	海外	180日	147/194(75.8%)	77.7%
	国内	6ヶ月	6/6(100%)	-

- ・安全性については、出血を除き、劣るとは言えない

## 審査における主な論点（臨床試験）（5）

### ⑤有害事象（出血）が多いこと

- 出血が128例253件発生、重篤なものが113例210件、再手術が必要な出血が55例65件あった。出血による死亡は2例であり、大半の事象は再手術や抗凝固・抗血小板療法の調整などで対応が可能であった。

→出血を原因とした死亡は限られており、臨床的に止血可能であったと考えられることから、疾患の重篤性を考慮すると臨床現場に提供する意義はある。

→出血に関する注意喚起を行うことを指示

- 術直後に特に注意すること
- **抗凝固・抗血小板療法の重要性**

→更なるリスク低減措置として、市販後に国内外の情報を収集し、必要に応じて「推奨する抗凝固・抗血小板療法」を変更することを指示

## 総合評価

- 本品は、国内で承認を取得しているDuraHeart及びEVAHEARTと比較して、心臓移植までのブリッジに用いる植込み型補助人工心臓としての**有用性が劣るとは認められない**ことから、本品を医療現場に提供することは有益である

### ● 使用目的：

本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。



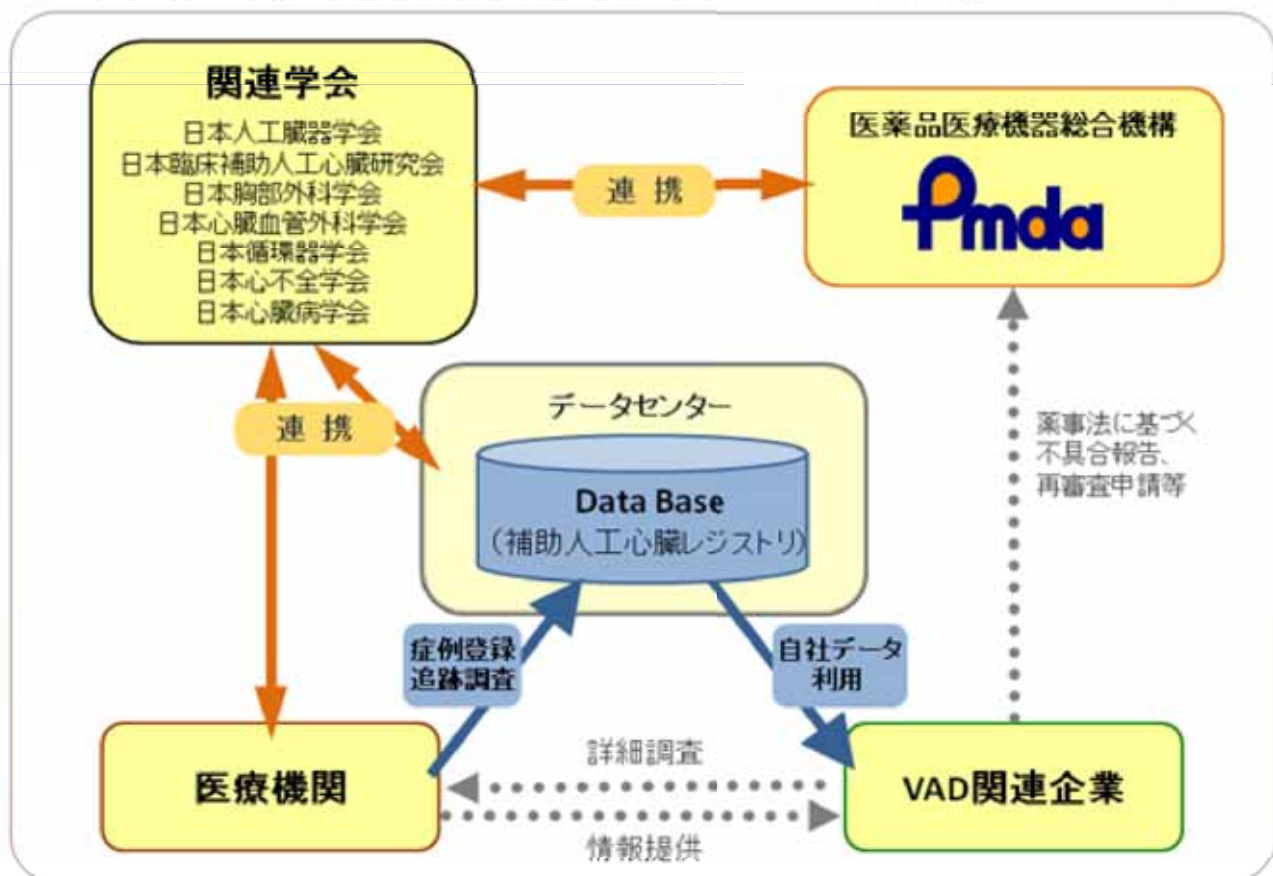
## 承認条件

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準・実施医基準を設け、補助人工心臓植込術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術の実施体制が整った医療機関において本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 関連学会と連携の上、本品を使用する症例（継続治療後の症例を含む。）全例を対象として、使用成績調査を行い、長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
3. 在宅治療への移行が安全かつ円滑に行われるよう、医療従事者、患者及びその介護者に対する講習等を徹底するとともに、十分な支援体制を構築し、安全性の確保に努めること。

## 指示事項

1. 抗凝固・抗血小板療法について、本品を使用している国内外の医療機関から情報を収集し、必要に応じ対策を講ずること
2. SOBRカラー導入後のベンドリリーフが外れる不具合の発生状況について情報収集を行い、必要に応じ更なるリスク低減措置を行うこと。
3. 電源が途絶するリスクの低減措置を継続して検討し、必要に応じ更なる対策を講ずること。

## 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 Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (J-MACS)



VAD: ventricular assist device 補助人工心臓

## 結語

- 植込み型補助人工心臓システムにおける承認審査の実例
- 承認審査における課題と取り組みの例
  - 次世代医療機器の評価指標
  - PMDAの相談制度
- 本講演の内容の詳細は、PMDAのウェブサイトにて公開されている審査報告書をご覧ください。