

## W G 報 告 書

医療機器の名称	植込み型補助人工心臓
対象疾患、 使用目的	重症心不全患者で、従来の治療法（薬物療法や既存の補助循環法）にも関わらず継続した代償不全に陥っており、かつ、心移植以外には救命が困難と考えられる症例に対する循環改善に使用される（同種の既承認医療機器である「ノバコア左室補助人工心臓システム」における「性能・使用目的・効能又は効果」）
検討医療機器名 （医療機器名・ 開発者名）	<p>① HeartMate XVE LVAS（ニプロ株）</p> <p>② デュラハート左心補助人工心臓（テルモ株）</p> <p>③ Jarvik2000 Heart Assist System（センチュリーメディカル株）</p> <p>④ LVAS-C01（通称EVAHEART）（株サンメディカル技術研究所）</p> <p>なお、Heart MateXVE LVAS（ニプロ（株））については、現在申請中であるが、あわせて検討した。</p>
海外承認状況	<p>① HeartMate XVE LVAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 心臓移植までのブリッジ使用</li> <li>・ 余命2年以下で、直近90日間のうち少なくとも60日間最良の薬物療法を受けているNYHA心機能分類Ⅳ度の末期左心不全である心臓移植適応外患者への使用（Destination Therapy：DT使用）</li> </ul> <p>上記2つの使用目的における院内及び院外での使用 上記の使用を目的として、米国にてPMA（市販前承認）、欧州にてCEマーク取得済み。</p> <p>② デュラハート左心補助人工心臓</p> <p>末期心不全治療における心臓移植までのブリッジ使用の適応で、欧州にてCEマーク取得済み。一方、米国では、2007年1月にFDAとのPre-IDE meeting（治験開始前相談）を実施。</p> <p>③ Jarvik2000 Heart Assist System</p> <p>欧州において、2005年4月にCEマーク取得済み（心臓移植までのブリッジ使用とDT使用の両方）。米国におい</p>

	<p>て、2005年7月より主臨床試験を実施中。</p> <p>④ LVAS-C01</p> <p>海外において承認を取得していない。2007年度に米国で治験開始を計画。</p>
--	---

**【対象医療機器の概要】**

- ① HeartMate XVE LVASは拍動型ポンプである。流入・流出路に一つずつの生体弁が備えられている。内面を織目加工して平滑でなくすることによって内皮化を促進し、抗凝固が不要とされている。当初は空気圧駆動型として開発されたが、改良により現行品は電気駆動型である。植込み部分は①ポンプ本体部分（「血液ポンプ」：横隔膜下の腹膜外又は腹膜腔内に植込む）、②流入側コンデュイット（左室心尖部に挿入）、③流出側グラフト（上行大動脈に吻合）からなり、体外にあるシステムコントローラが経皮ドライブレインを介して血液ポンプと接続している。システムコントローラにつながったバッテリー（1対）は約5～8時間の連続駆動が可能であるが、バッテリーの他、パワーベースユニットを利用することでAC電源から電力を得ることも可能である。ポンプ血流量は、平均動脈圧 120mmHg、充満圧 20mmHg およびポンプ拍動数 120bpm の条件で最大 10L/min とされている。ポンプ拍動数は固定拍動数モード及び自動拍動数モード（コントローラに組み込まれたプログラムにより生体の循環血液量に応じて拍動数が調整される）の2つが選択できる。また、電気・機械的駆動部は電子整流した低速トルクモータとアクチュエータ（回転運動から往復運動への変換器）からなる。なお、対表面積 1.5 m<sup>2</sup> 以下の患者への使用は禁忌とされている。
- ② デュラハート左心補助人工心臓は定常流型ポンプである。埋込構成品（ポンプ、流入管および送血管）、体外構成品（コントローラ、バッテリー、可搬式充電器、コンソール）、それに手術用ツールから構成される。本製品のポンプは磁気浮上インペラを持った遠心ポンプである。インペラを血液チャンバー内で磁気浮上させることで摩擦を最小限にして、血液損傷や血栓形成を低減させ、機械的耐久性を向上させた。また、拍動型左心補助人工心臓の約 1/3 ～ 1/2 の大きさであり、体表面積が 1.1 m<sup>2</sup> の小柄な患者にも埋め込み可能とされている。流入管は、左室心尖部に、送血管は大動脈に吻合される。コントローラに接続される外部電源はバッテリー 2 個またはバッテリー 1 個と充電器であり、バッテリーによる稼働時間は約 3 時間半である。また、病院内ではコンソールによる電力供給も可能である。ポンプ流量は 1500～1750rpm の回転数で 4～

7L/minであり、モータ電流、回転数とヘマトクリット値から推定流量が算出される。

- ③ **Jarvik 2000 Heart Assist System** は定常流型ポンプである。ポンプ / 人工血管、コントローラ、携帯用電池、電源ケーブルの4品から構成される。ポンプは軸流ポンプで他社製品に比べて小型である。市販後調査の結果、埋め込み症例の最小体表面積は1.15 m<sup>2</sup>であった。他社製品と異なり、ポンプを直接左室心尖部に埋め込み、送血管（人工血管）は左開胸で下行大動脈へ、または胸骨正中切開で上行大動脈へ縫合される。ポンプ流量は、8000～12000rpmの回転数で最大7 L/minである。コントローラ部でモーターの回転数を8000rpmから12000rpmの間で5段階に変更できる。電池は、携帯用リチウムイオン電池と就寝時等用の鉛蓄電池の2種類がある。携帯用電池による稼働時間は約8-12時間である。電源ケーブルは2種類用意され、DT使用とブリッジ使用で形状が異なる。DT使用ではInternal cableを皮下に這わせて耳裏部で、ブリッジ使用ではExternal cableを腹部でそれぞれ皮膚貫通する。
- ④ **LVAS-C01** は定常流型ポンプである。体内コンポーネント（ポンプ、流入側カニューレ、流出側グラフト）、体外コンポーネント（クールシールユニット、コントローラ（非常用バッテリー内臓）、バックアップコントローラ、バッテリー、AC/DCアダプタ、カーアダプタ）、および付属品より構成される。ポンプは遠心ポンプで本体とケーブルが一体化されておりケーブルは右上腹部付近より皮膚貫通して体外へ導出され、コントローラと接続される。流入側カニューレは左心室心尖部に挿入され、流出側グラフトは上行大動脈に縫合される。ポンプ流量は100mmHgの揚程（大動脈圧と左心室内圧の差）で11 L/min以上とされている。クールシールユニットは血液ポンプにクールシール液（注射用水）を循環させインペラの軸とポンプ本体の冷却を行う。携帯用バッテリーは充電可能なリチウムイオン電池である。また、付属のアダプタを使用してAC/DC電源およびカーバッテリーから電力供給することも可能である。本製品は小型軽量（重量420g、容積132mL）であり、小柄な体格の患者にも埋め込み可能とされている（国内治験での選択基準では体表面積の下限は1.4 m<sup>2</sup>）。

#### 【対象疾患について】

国内外を問わず、対象疾患群は、末期心不全で従来療法（薬剤療法、他の循環補助等）によって病状の改善及び延命が望めず、またNYHA心機能クラス分類Ⅲ～Ⅳという著しくQOLが障害された症例と考えられる。先進国全体

で2200万人以上の人々が心不全に罹患しており、診断確定後5年以内に50%以上が死亡している。それに加えて死亡するまでの数ヶ月間は末期心不全状態として非常にQOLの低い状態で過ごしていると考えられる。

国内治験は、心臓移植適応のある患者における移植までの待機的治療（BTT: Bridge to Transfer）として実施されるが、欧米においては年齢等で心臓移植基準から外れた患者に対する最終治療（DT: Destination Therapy）としての使用も行われている。米国で実施された REMATCH 研究（New Engl J Med 2001）では、心臓移植基準外の末期心不全患者 129 例に対して植込み型補助人工心臓(HeartMate)を用いた DT と至適内科治療の無作為化比較試験が実施され、補助人工心臓を用いた DT の方が生命予後、QOL、NYHA による心機能状態のいずれも内科的治療に比べて有意に優れた結果であった。

※現在国内既承認の同種の医療機器（植込み型）は「ノバコア左室補助人工心臓システム（以下ノバコア）」のみである。

但し、ノバコアについては、国内承認機器は第1世代であるのに対し、その後の改良により、海外での主要機器は第4世代になっている。第1世代のバッテリーは2004年に供給企業が製造を停止したため、国内では現在当該機器使用中の患者に供給するバッテリー在庫は確保されているものの新規患者への供給目処はなく、製造販売業者は当該製品の国内への新たな販売は中止しており、実質的に国内で使用不能の状態にある。

#### 【医療上の有用性について】

植込み型人工心臓の適応となる患者群は、心不全の中でも NYHA 心機能分類クラスⅢ～Ⅳの極めてQOLの低い状態で生活し、かつ残された有効な治療が心移植のみ、或いは心移植適応外である。先述の REMATCH 研究（1998～2001年に実施）において内科的治療群の1年生存率は約25%であったが、それ以降、画期的治療の開発は進んでおらず、現在でもこの状況に大きな変化はないと思われる。心移植はわが国を含む先進国の多くで末期心不全に対する医療行為として実施されているが、どの国においても慢性的ドナー不足の状態にある。特にわが国では臓器移植法施行後9年間で国内心移植症例数約40例と先進国の中で極端に移植数が少なく、且つ待機期間が長い（status 1で平均待機期間688日、米国では同56日）ため登録例の約1/3が待機中に死亡している（臓器移植ファクトブック2006より）。従って末期心不全に対して移植以外に予後とQOLを改善する治療法、或いは移植を待つ間のQOLを損なうことなく比較的長期間待機できる治療法が医療現場において切望されている。

植込み型補助人工心臓の使用によって、植込み後早期に心機能の改善がみ

られること、また体外式補助循環装置と異なり、身体的束縛からも開放され、家庭復帰、症例によっては社会復帰も可能となること等、患者のQOLの改善は著しい。生命予後についても、無作為化比較試験成績は僅少であるが、対象となる末期心不全では内科的治療成績に比べて大きな改善がみられることが、文献報告や各種治験成績よりほぼ周知のことと思われる。国内では、2001年にノバコアが本カテゴリーの医療機器として初めて承認、臨床使用されており、本カテゴリーの医療機器を用いた治療に関する一般的有用性については国内においても公知の事実と考えてよいと思われる。

一方で、長期使用時の耐久性と操作性、不具合等に加え、補助人工心臓において避け難い有害事象である敗血症などの重篤な感染症、血栓塞栓症、抗凝固療法に伴う出血等については、生命予後やQOLに与える影響が大きく、出現頻度も個々の製品で異なるため、個別に確認する必要がある。拍動型においては人口弁不全、定常流型においてはポンプ停止時の血行動態破綻などポンプ形式特有の問題点もある。また、欧米と生活環境や家屋構造等が著しく異なること、医療環境にも違いがあることから、個々の製品に適した本邦用の在宅治療プログラムの必要性が指摘されている。

#### 【諸外国における使用状況について】

- ① HeartMate XVE LVAS、改良以前のモデルである HeartMate VE LVAS、または HeartMate SNAP VE LVAS（いずれも電気駆動）は、米国、カナダ、欧州、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、インド、イスラエル、メキシコ、サウジアラビア、スイス、台湾、ユーゴスラビアで使用実績があり、2006年末時点において全世界での植込み数は3925である。また、Heart Mate XVE LVASの初期開発品である HeartMate IP LVAS（空気駆動）の植込み数は全世界で1319である。
- ② デュラハート左心補助人工心臓の使用実績は、2007年3月31日時点において、オーストリア、フランス及びドイツの計4施設で実施された臨床試験における被験者26例を含め33例への植込みである。臨床試験実施中に2症例において計3回の一時的なポンプ停止事例が発生したため、臨床試験は一時中止され、モータを改良した後に再開された。2症例については待機的交換手術を要した。改良前モータを植え込まれた16例に加え、試験再開後改良モータを10例に植込み、計26例のデータをもって欧州でCEマーク申請がなされた。申請後、さらに7例に改良モータが植え込まれた。臨床試験の主要評価項目である「13週目の生存」または「13週目以前の心移植までの生存」に達した症例は、改良前モータ症例で10/16例（63%）、改良モータ症例で8/10例（80%、残り2名は植込

み後13週経過していなかった)であった。平均植込み日数は改良前モータ症例で153日、改良モータ症例で180日、6ヶ月以上補助した患者数は改良前モータ症例、改良モータ症例とも各6名、1年の Kaplan-Meier 推定生存率は改良前モータ症例で52%、改良モータ症例で100%である。

- ③ Jarvik 2000 Heart Assist System は2007年4月現在までに178例に対して使用された。そのうち欧州臨床試験では6施設で42例に実施され、うち35例の成績が CE マーク申請に使用され、生存率は1年目で56%、2年目で48%、3年目で24%であった。また米国パイロット試験は8施設で63例に実施され、埋め込み後6ヶ月の生存率は64%であった(心移植後の生存を含む)。
- ④ LVAS-C01 は、海外における使用成績はない。米国において2007年度より臨床試験を実施予定とされている。

#### 【我が国における開発状況】

- ① Heart Mate XVE LVAS は、1998年1月に稀少疾病用医療用具指定申請し、1999年5月に同医療用具に指定(指定番号(11具)第6号)され、2001年4月に第I相臨床試験の治験届提出、2002年8月より第II相臨床試験、2003年1月より継続治験をそれぞれ行い(計6例)、既に2004年2月に輸入承認申請をしている。
- ② デュラハート左心補助人工心臓は、現在国内臨床試験の準備中である。
- ③ Jarvik2000 Heart Assist System は、大阪大学を中心として個人輸入で3例(いずれも男性、24~57歳)に臨床使用され、2007年4月6日現在、2例が移植待機中で、装着日数はそれぞれ215日、517日で、いずれも NYHA クラス I で経過している。もう1例は装着539日目に心移植を受けた。現在国内臨床試験の実施を予定している。
- ④ LVAS-C01 は日本で治験中であり、パイロットスタディとして2施設3例に、主試験(予定症例数16例で実施中)として4施設で8例に実施している(2007年4月9日現在)。パイロットスタディの3例は全例生存、退院し在宅療養中で、1例は就労復帰を果たした。主試験の8例中7例が生存している。術後経過日数はパイロット試験で636日から702日、主試験で11日から285日である。

#### 【検討結果】

本カテゴリーの医療機器については、既承認製品が臨床現場で使用できない状況にもあり、使用可能な機器を早急に導入する必要があると考える。対

象となる患者群については、既承認製品の「性能・使用目的・効能又は効果」の記載どおり「重症心不全患者で、従来の治療法（薬物療法や既存の補助循環法）にも関わらず継続した代償不全に陥っており、かつ、心移植以外には救命が困難と考えられる症例に対する循環改善に使用される」ことで問題は無いと考える。

このように我が国での承認前例はあるものの、本カテゴリーの医療機器が生体適合性が重要な埋植型医療機器であり、且つ未だ十分に定着していない新しい治療法であることから、我が国における医療・生活環境における有効性・安全性を確認するために国内での治験を行うべきである。これらの治験で得られた情報は、患者保護の観点から市販後の我が国の医療・生活環境に応じた在宅プログラムを提供するためにも重要な役割を果たすものと考えられる。また市販後においては、経験ある医師の存在など適切な医療機関で適正使用が確保されるような措置を講じるべきである。

- ① **HeartMate XVE LVAS**は、改良以前のモデルである **HeartMate VE LVAS**、または **HeartMate SNAP VE LVAS**（いずれも電気駆動）と合わせて世界各国で広く臨床使用され、2006年末時点において全世界での植込み数は3925と、検討対象である4製品のうち最も多い。また国内において、院内・院外の両方の患者を対象とした治験を既に終えており、2004年2月に輸入承認申請済みである。審査を早急に進めることで、国内への導入は可能と思われる。
- ② デュラハート左心補助人工心臓は欧州中心に33例に植込まれた実績を有する。このうち、改良前モータでは、実績16例、植込み日数は平均153日、6ヶ月以上補助した患者数は6名、1年のカプラン・マイヤー推定生存率は52%であり、改良モータでは、実績17例、植込み日数は平均180日、6ヶ月以上補助した患者数は6名、1年のカプラン・マイヤー推定生存率は100%であった。本製品は治験を含め国内での使用経験はなく、また、米国での治験の実施及び承認取得には至っていないため、欧州における臨床試験の詳細を確認し、国内治験を行った上で、国内への導入を検討すべきである。ただし、導入にあたっては国内状況に合わせた在宅治療プログラムを作成すべきである。
- ③ **Jarvik 2000 Heart Assist System** は欧州と米国において現在までに178例に対して使用された。欧州及び米国で合わせて約100例の臨床試験も実施されており、提出された資料によれば、有効性、安全性の両面において特段の問題はないものと思われる。欧米における臨床試験の詳細を確認し、国内治験を行った上で、国内への導入を検討すべきである。本製品は、国内では個人輸入による3例の使用経験（215日から539日の植

込み期間を経過している。) があり、これらのデータも参考にできるものとする。ただし、導入にあたっては国内状況に合わせた在宅治療プログラムを作成すべきである。

- ④ LVAS-C01 は、国内において治験実施中でパイロット試験で 3 例、主試験（実施中）で 8 例の使用経験がある。主試験は予定症例数を 16 例として計画されているため、国内導入の検討にあたっては、主試験を完了し、その成績を確認する必要があると考える。