

## ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	体外式補助人工心臓装置
対象疾患 及び使用目的等	乳幼児、小児の重症心不全患者、移植待機患者等の患者に対し左心・右心、または両心補助目的に使用する。
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device 開発者：Berlin Heart社 輸入：株式会社カルディオ
外国承認状況	1997年、ヨーロッパにおいてCEマークが取得され、2009年1月、カナダにおいて承認されている。

## 【対象医療機器の概要】

EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device (以下「本品」という)は、乳幼児及び小児(新生児から10代)の重症心不全患者(NYHA Class III後半からClass IV)、心臓移植待機または適応患者、劇症型心筋炎等の患者に対し、左心又は右心補助、あるいは両心補助を目的に、短期、あるいは中・長期的に使用される体外式補助人工心臓である。

本品の構成としては、新生児、乳幼児、小児、成人の体格に適した各サイズを有するポンプ部分、各ポンプサイズに適合した送血及び脱血用カニューラ、ポンプを駆動する駆動装置の3つの部分がある。ポンプ及び駆動装置は体外に設置して血流補助を行う。なお、各ポンプに対する適応サイズは下記表の内容となっている。

ポンプ種類	
各ポンプ拍出量	10mL、25mL、30mL、50 mL、60mL
適応サイズ	10mL：新生児～乳幼児(2～8kgまで) 25mL：乳幼児(25kgまで) 30mL：乳幼児(30kgまで) 50mL：小児～児童(25～30kg以上55kgまで) 60mL：10代(35kg以上60kgまで)

各構成品の特徴としては、まずポンプ部分では、血栓形成を目視するために透明ポリウレタンによるポンプ内の視野確保を可能とし、拍動部の安全性を向上させるためにポリウレタン3層膜で構成され、ポリウレタン膜の血液接触部分に対しヘパリンコーティングによる抗血栓性を付加している。また、流入部

および流出部のポリウレタン製3葉弁により逆流防止を確保している。

カニューラ部分は、医療用シリコン素材を基本とし、ポリエステル製ペロア被膜による生体組織内殖の促進による感染防止機能を有しており、脱血カニューラとして心尖用・心房用、送血カニューラとして大動脈用・肺動脈用を有している。規格ではポンプのサイズに応じて、それぞれ直径5～28mm、長さ16～33cmのサイズを有している。

駆動装置については、空気圧による駆動系を有し、拍動数、収縮期陽圧／拡張期陰圧、相対的収縮期の設定により、拍出量を制御している。特に両心補助では、左心・右心それぞれに留置したポンプに対し独立したプログラミングを可能としており、左右同期、非同期、独立のそれぞれのモードの駆動が可能となっている。また、駆動システムコンソールに内蔵された重要な空気圧発生部分のポンプは合計3基で構成されており、左心または右心補助では主駆動1基とバックアップ1基、両心補助の場合は主駆動2基とバックアップ1基が割り当てられるように自動設定され、安全性の担保がなされている。

#### 【対象疾患について】

本品開発企業であるBerlin Heart社発表資料概要（1990年から2009年12月31日までの19年間で全世界31カ国／108施設、681症例の使用におけるフォローアップデータの集積）によると、心臓移植までのブリッジまたは自己心機能回復を臨床目的とし、拡張型心筋症、拘束型心筋症、心筋炎、先天性心疾患、開心術心不全に対して、初回装着または体外式心肺補助（以下、「ECMO」という）など機械的循環補助からの切り換え等を対象疾患として使用されている。

また、本品は米国FDAより2007年5月9日にProspective IDE Studyを2008年5月12日にIDE Studyをそれぞれ取得し、それらデータを用いた審査が実施されているところであるが、これらIDE Study取得時の対象疾患においても乳幼児、小児の重症心不全（NYHA Class III後半からClass IV及び心移植適応疾患）を対象としており、欧州での適応とほぼ同様な内容となっている。

従って、本品の使用対象疾患はNYHA Class III後半からClass IVに該当する生命予後が不良で、QOLが著しく低い重篤な心臓疾患である。なお、我が国では乳幼児、小児に対する適応を持った人工心臓が未導入であることから、該当患者の生命予後は不良で、かつQOLは著しく低いものであり、改善が望まれるところである。

#### 【医療上の有用性について】

重症心不全患者に対し使用する体外式補助人工心臓についてはダイアフラム型（東洋紡績（株））、チューブ型（（株）メディックジャパン）の2機種が

承認され臨床使用されている。

現在我が国において臨床使用されている体外式補助人工心臓は、ポンプおよびカニューレ部分が成人用のサイズのみであることから、乳幼児、小児への使用が困難である。止むを得ず体重 20 ～ 30kg の小児患者に使用した例があるが、緊急避難的であり、必ずしも適切な機器選択ではない。さらに体格の小さな乳幼児や小児に対しては ECMO で対処している状態である。ECMO では長期補助はほぼ不可能であり、体格の小さな乳幼児および小児に対する長期補助を可能とする機器の導入は必須である。我が国において医療ニーズの高い医療機器として選定され、臨床治験中の植え込み型補助人工心臓は、成人を対象とした装置であるために、体表面積の小さい乳幼児、小児への使用は駆動部分の大きさの問題により植え込み空間確保が困難なことから使用不可な状況である。

本品は、乳幼児、小児の体格に応じて使用可能な適応サイズのポンプを有しており、我が国で補助人工心臓を植え込むことができない年齢および体格の限界と問題点を大きく改善することが可能であり、医療上の有用性は大きいと考えられる。

ただし、本品を有効かつ安全に使用するためには、十分な臨床経験のある施設で、十分な技術、知識を有した医師により使用される必要がある。

#### 【諸外国における使用状況について】

本品は、1997年に欧州においてCEマークを取得した。また2009年1月にはカナダにおいて承認を取得し2009年4月現在に於いて23例の使用実績がある。なお、その他ロシア、台湾、南アフリカにおいても承認を取得している。

他方、米国では2007年5月9日にIDE Study30症例が条件付承認され、2008年5月12日に18症例（全48症例）が承認され、現在、米国内15施設において治験を継続中とのことである。

#### 【我が国における開発状況】

本邦では、乳幼児、小児の体格に適合して使用可能な体外式補助人工心臓の流通実績はない。わが国の臨床現場では、短・中期使用に限定してECMOを臨床使用し、既存の成人用体外式補助人工心臓を止むを得ず臨床使用しているのが現状である。体格の小さな乳幼児や小児に対しては長期補助が不可能な状態にある。したがって、本品のような製品、特にわが国で使用されている体外式補助人工心臓で代用することが不可能か、非常に困難と考えられる乳幼児と小さな小児を対象とした10mL、25mL、30mLポンプの導入が強く望まれているところである。

今回、本品が医療ニーズの高い医療機器等の早期導入対象候補となったこと

を受け、米国 FDA における承認申請資料を用いた本邦での申請が検討されている。

#### 【検討結果】

本品を使用するような乳幼児、小児の重症心不全疾患や移植待機者は年間数例から十数例と推計されるが、臨床的重篤度から考えて、その生命予後ならびに QOL の向上を図ることは本邦においても重要と考えられる。また、臓器移植法の改正により 15 歳未満の患者に対する心臓移植が可能となったが、小児ドナーの増加にはもう暫く時間を要するのに加え、待機期間が長期に及ぶ可能性が非常に高く、心臓移植が必要となったこれら疾患の患者が長期待機中に安全に待機することを可能とする補助人工心臓は不可欠である。しかしながら、本邦で使用されている体外式補助人工心臓では、乳幼児・小児に対し、適正に使用可能な大きさを有するポンプの流通実績はないこと、体内植込みが不可能であること等の理由により乳幼児、小児への使用には限界があることを踏まえると、その特性に基づき、乳幼児、小児に適正に使用できる本品は医療上のニーズは高いものと考えられる。したがって、現状の医療実態を踏まえ、医療の中でより適切に使用されるために、薬事法上の承認を受ける形での早期導入がなされるべきであると考ええる。

導入にあたって、米国臨床データが、平成 9 年 3 月 31 日付薬発第 479 号「外国で実施された医療用具の臨床試験データの取扱いについて」および平成 18 年 3 月 31 日付薬食機発第 0331006 号「医療機器に関する臨床試験の試験成績のうち外国で実施したものの取扱いについて」などにおける受け入れ要件を満たした場合は、対象疾患、治療としてのコンセンサス、使用方法が米国と本邦とで同等であると考えられることから、米国で実施された臨床試験データの活用による早期導入の可能性を検討すべきである。ただし、承認後の適正使用確保にあたっては、本品の使用が、乳幼児、小児の病態や治療についての十分な医学知識、ならびに使用方法についての十分な理解と習熟を必要とし、かつ不適正使用の場合に重篤な副作用が発現する可能性を考慮し、本品を用いた治療についての関連学会による実施基準の策定が必要と考えられる。また、導入後の一定期間における市販後調査を検討すべきと考えられる。

通常、本品のような治療機器を臨床導入するにあたり、上述した通知における受け入れ要件を満たした場合においても、臨床試験を行うことが一般的であると考えられる。しかし、現時点においても国内の複数の施設で、末期重症心不全のために機械的補助が必要とする乳幼児および小児が入院していることを鑑みて、本品をいわゆる“オーファンデバイス”として承認すべきものと考ええる。