

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(旧告示 002)

評価委員 主担当：五十嵐
副担当：大門 技術専門員：磯部

患者申出療養の名称	耳介後部コネクターを用いた植込み型補助人工心臓による療養
申請医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>重症心不全に対しては心臓移植が最終的な治療手段であるが、特に我が国ではドナー不足が深刻な状況であり、ほとんどの患者が植込み型補助人工心臓(LVAD)の補助を受けて待機している。一方で心臓移植の基準を満たさない症例でも、内科的治療だけでは予後が悪く、LVAD治療が予後を改善することが知られており、海外においては心臓移植に関係なく広く重症心不全患者に有効な治療として植込み型 LVADが普及している。このような症例に対するLVAD植込み治療をDT (Destination Therapy、長期在宅治療)と呼ばれている。</p> <p>DTは今のところ国内において保険上は承認されていないが、2016年に植込み型 LVADのDT治験(Heartmate II)が開始された。しかし、本邦のDTの適応も心臓移植の基準をほぼ踏襲しており、多くの心臓移植適応外の心不全患者が希望しても参加できないのが現状である。</p> <p>本療養の目的は、本邦では未承認デバイスである「耳介後部コネクターを用いたJarvik2000®植込み型補助人工心臓システム」(耳介後部モデル)を用いた場合の、植込み術後6ヵ月までの安全性を確認することである。研究期間は5年、登録症例数は6例を予定する。</p>
医療技術の試験結果	<p>○ 安全性の評価結果： <u>主要評価項目</u> [植込み後 6 ヶ月時点までのドライブライン(以下「DL」という。)感染の有無及び有害事象の発生状況]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本研究における評価可能な症例について、DL 感染が確認された割合は 0 % (0/1 例)であった。

- ・ 本研究に組み入れられた被験者 3 例について、確認された有害事象は 18 件であった。そのうち、転帰が死亡となったものが 1 件、被験者の死亡等により未回復となった事象が 4 件であり、重篤と判断されたものが 4 件、重症度が高度と判断されたものは 5 件であった。複数回確認された事象は主要な感染(装置以外の局所感染 1 件、体内ポンプ部品及び体内ケーブルでの感染が 1 件)、神経機能障害(2 件)、不整脈(2 件)、呼吸不全(2 件)であった。また、植込み後 6 ヶ月の間に、研究機器の不具合は認められなかった。

副次評価項目

1) 植込み手術時及び手術後の副作用

全症例で確認された副作用は 3 件で、うち 2 件は呼吸不全であった。また、重症度が高度と判断された副作用は呼吸不全(登録番号 2)の 1 件であった。また、植込み後 6 ヶ月の間に、研究機器の不具合は認められなかった。

2) 植込み後 6 ヶ月時点における脳卒中及び生存の評価

- ① 植込み後 6 ヶ月時点における「modified Rankin Scale>3 の脳卒中発生がない状態」の発生割合は、0%(0/1 例)であった。
- ② 血液ポンプの修理または交換等のための再手術が無い状態での生存症例の割合は、33.3%(1/3 例)であった。
- ③ 生存症例の割合は、33.3%(1/3 例)であった。
- ④ 登録番号 1 の症例について、NIH stroke scale に経時的な変化は見られなかった。また、登録番号 2、3 の症例は研究の中止及び死亡により経時的な推移の評価は行わなかった。

○ 有効性の評価結果:

3) 心不全評価

登録番号 1 の症例において、術前から植込み後 6 ヶ月までの各測定期間で、

- ① NYHA 心機能分類についてクラスⅣ→ⅢA→ⅢA→Ⅱと改善した。
- ② 身体活動能力評価について、身体活動レベル(METs)値が<1→1-2→2-4→2-4と改善した。

	<p>③ 6分間歩行試験については、歩行距離が0 m→184 m→416 m→475 mと増加した。</p> <p>また、登録番号 2、3 の症例は研究の中止及び死亡により経時的な推移の評価は行わなかった。</p> <p>4) QOL</p> <p>登録番号 1 の症例において、術前から植込み後 6ヶ月の各測定期間で</p> <p>① EuroQOL (EQ-5D-5L) については、健康状態のスコアが 20→30→70→85 と上昇した。</p> <p>② MLHFQ スコアについては、88→87→72→48 と減少し、健康状態の改善が見られた。</p> <p>また、登録番号 2、3 の症例は研究の中止及び死亡により経時的な推移の評価は行わなかった。</p> <p>5) 心理状態</p> <p>登録番号 1 の症例において、術前から植込み後 6ヶ月までの各測定期間で、</p> <p>① PHQ-9 スコアについては、9→14→10→8 と推移した。</p> <p>② 治療に対する満足度は、不満→やや満足→やや満足→満足と向上した。</p> <p>また、登録番号 2、3 の症例は研究の中止及び死亡により経時的な推移の評価は行わなかった。</p> <p>○ 結論:</p> <p>本研究に組み入れられた被験者のうち、1 例が死亡し、1 例が研究中止(後に死亡)となったことから、本治療を行う患者の適格性の判断及び術後のリスク管理について、より厳格に行う必要があることが示唆された。</p> <p>また、評価可能な症例においては DL 感染は認められず各測定値に改善の傾向が見られ QOL も日常生活レベルまで改善したことから、植え込み型 LVAD と耳介後部コネクターを用いた本治療は植込み後の患者の QOL の向上について一定の意義があることが示唆された。</p>
臨床研究登録ID	UMIN000025211/ jRCTs052180006

主担当：五十嵐構成員

実施症例における有効性	A. 大幅に有効であると考えられる。 B. やや有効であると考えられる。 C. 有効性が乏しいと考えられる。 <input checked="" type="checkbox"/> D. その他
コメント欄： 本治療を実施した重症心不全患者 3 例中 1 例において心機能、身体活動能力、6 分間歩行試験の改善が見られ、QOL や心理状態の改善も見られた。しかしながら、術後 6 ヶ月間に 2 例が死亡し本研究が中止されたことから、有効性について評価する事ができない。	

実施症例における安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 耳介後部に経皮ドライブラインを設置した本治療を実施した 3 名において、6 ヶ月間に 18 件の有害事象が見られたこと(うち 4 件は重篤、5 件は重症度が高度)、2 名が死亡したこと、生存している 1 名においても modified Rankin Scale>2 以上の脳卒中が発生したことなどから、安全性において問題がある。なお、腹部に経皮ドライブラインを設置したタイプでの 6 名に対する以前の治療では 6 ヶ月後の生命予後は生存 5 名、死亡 1 名であった。	

技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

<p>技術的妥当性や社会的妥当性等についての総合的なコメント欄</p>	<p>本治療は既に海外では承認されている医療技術であり、技術的妥当性の点でわが国においても導入があり得る技術と判断される。しかしながら、今回の研究で本治療を実施した3例中2例が死亡し、治療後の重篤な合併症の発生も少なくなく、その結果として研究も中止された。以上より、本治療を現時点で導入することについては医学的にも社会的に妥当性があるとは言えない。</p>
-------------------------------------	--

<p>将来的な薬事承認及び保険導入に係る有効性、安全性の評価についての助言等</p>	<p>薬事承認を得て保険導入するには、本技術の有効性や安全性を担保することが不可欠である。</p>
--	---

副担当： 大門構成員

<p>実施症例における有効性</p>	<p>A. 大幅に有効であると考えられる。 B. やや有効であると考えられる。 C. 有効性が乏しいと考えられる。 <input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄： 3名中の1名においては、有効性に関する副次評価項目である NYHA, 身体活動レベル, 6分間歩行試験, QOL, 及び心理状態に関して改善が認められたが、一方でその他の2名においては、術後24日目で研究の中止(本研究機器の血液ポンプの摘出または交換, 後に死亡)及び術後17日目で死亡したため、有効性に関する副次評価項目は観測されなかった。これらの結果を踏まえて、患者背景及び術後のリスク管理の影響も考えられるが、上記の通り評価した。</p>	

<p>実施症例における 安全性</p>	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他</p>
<p>コメント欄: 主要評価項目の一つの視点である DL 感染は評価可能であった期間内には 3 名とも発生しなかったが、有害事象 18 件(18 件中重篤 4 件, 18 件中中等度 13 件, 高度 5 件)生じた(そのうち, 重篤と判定された 3 件, 高度と判定された 5 件は, 研究機器との因果関係はないが, 当該研究との因果関係は否定できないと判断されている). また, 2 名が死亡した. これらの結果を踏まえて, 患者背景及び術後のリスク管理の影響も考えられるが, 上記のとおり評価した.</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他</p>
<p>コメント欄: 重症心不全患者が対象となることも踏まえて, 上記の通り評価した.</p>	

副担当: 機部技術専門員

<p>実施症例における 有効性</p>	<p>A. 大幅に有効であると考えられる。 B. やや有効であると考えられる。 C. 有効性が乏しいと考えられる。 <input checked="" type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄: 予定された 6 例に対して、施行例が 3 例、死亡等で評価の対象外となったのは 2 例である。評価対象となったのは 1 例であり、DL 感染がなかったとの結論である。対象症例が極めて少なく、有効性についての評価は困難である。</p>	

<p>実施症例における 安全性</p>	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他</p>
-------------------------	--

コメント欄:

死亡も含めて多くの合併症が報告されている。Jarvik 本体に起因するもの、原疾患の重症心不全によるものもあると思われるが、症例数が少なく新規の DL に起因するものか否かを判断することは出来ないが、安全性については重大な懸念が残る。

<p>技術的成熟度</p>	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D. その他</p>
---------------	---

コメント欄:

施行症例が少なく判断は困難であるが、重大な合併症が報告されていることから、十分な経験を積んだ施設。実施医の元で慎重に行われる技術であると判断される。

概要図 患者申出療養制度

耳介後部コネクターを用いた植込み型補助人工心臓による療法

対象症例

- 既存の内科的・外科的治療によっても改善が認められない重症心不全患者
- 心臓移植・Destination Therapy (人工心臓の永久使用) 治験から除外された患者
- 20歳以上

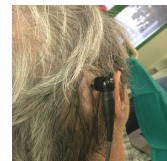
心臓移植・DT治験の選択・除外基準(抜粋)

- | | |
|--------------------------|------------------|
| 1. 65歳未満(心臓移植) | 4. HIV |
| 2. 肝臓・腎臓の(不可逆的)機能障害 | 5. インスリン依存性糖尿病 |
| 3. 他の疾患による予後が5年以上(悪性腫瘍等) | 6. 重度の呼吸器疾患
他 |

* 1例目は2. (腎機能障害)が除外基準に該当

Jarvik2000®植込み型補助人工心臓システム耳介後部モデル

- 患者負担価格(約1,600万円程度)
- 全身麻酔下に人工心臓植込み術を施行



術後管理

- 月に最低1回は外来受診(全身状態の把握、機械のメンテナンス)
- 観察期間:6ヶ月



- 単施設による非対照探索的臨床研究
- 試験期間 患者申出療養承認から5年
- 主要評価項目

✓ ドライブライン感染の有無

- 副次的評価項目

✓ 脳合併症
✓ 全生存率
✓ QOL