

平成 29 年 8 月 4 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 12 理学診療用器具
[一般的名称] 横隔神経電気刺激装置
[販 売 名] NeuRx 横隔膜ペーシングシステム
[申 請 者] USCI ジャパン株式会社
[申 請 日] 平成 26 年 9 月 19 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 29 年 8 月 4 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、次の条件を付した上で、承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 4 年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

1. 本品の使用に際し十分な知識等を有し、本品が適正に使用されるよう講習等を受けた医師によって、関連学会が策定した適正使用指針を遵守できる医療機関で本品が使用されるよう、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. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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に報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

平成 29 年 7 月 25 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 12 理学診療用器具
- [一 般 的 名 称] : 横隔神経電気刺激装置
- [販 売 名] : NeuRx 横隔膜ペーシングシステム
- [申 請 者] : USCI ジャパン株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 26 年 9 月 19 日
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 29 年 7 月 25 日

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一 般 的 名 称] : 横隔神経電気刺激装置
[販 売 名] : NeuRx 横隔膜ペーシングシステム
[申 請 者] : USCI ジャパン株式会社
[申 請 年 月 日] : 平成 26 年 9 月 19 日

審査結果

「NeuRx 横隔膜ペーシングシステム」（以下「本品」という。）は、電気信号を発生する体外式パルス発生器、横隔膜に植え込まれるパーマロック電極、それらを接続するケーブル、体外式パルス発生器のプログラミング機能等を有するクリニカルステーションキット等から構成される、横隔神経電気刺激装置である。腹腔鏡手技によりパーマロック電極を横隔膜に植え込み、横隔膜上の横隔神経周囲にケーブルを通じて体外式パルス発生器から電気信号を送ることで横隔膜を刺激し、横隔膜を収縮させる。申請時の使用目的は、横隔膜機能又は横隔神経機能不全の患者を対象として、呼吸補助又は横隔膜機能の低下抑制若しくは改善を目的として使用することとされた。

非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、性能、効能並びに使用方法を裏付ける試験の成績に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験成績に関する資料として、脊髄（頸髄）損傷（以下「SCI」という。）により人工呼吸器に依存する患者を対象として海外で実施された臨床試験成績が提出された。また、中枢性低換気症候群（以下「CHS」という。）に対する横隔膜ペーシングの適用に関する文献が提出された。

脊髄（頸髄）損傷患者を対象として実施された臨床試験（SCI 臨床試験）は、本品による呼吸補助の有効性及び安全性を検証する目的で実施された、多施設共同単群臨床試験（海外 2 か国 4 施設 54 症例）であった。主要評価項目は、本品の植込み後 12 か月間に、本品により最低 4 時間の連続した適切な一回換気量が確保できることとされ、96.3%（52/54 例）の症例で基準を満たす一回換気量の確保が達成された。本品に関連する主な有害事象として、二酸化炭素気胸が 38.9%（21/54 例）、パーマロック電極の破損が 14.8%（8/54 例）、体外式パルス発生器の故障が 13.0%（7/54 例）で報告された。

有効性について、54 例中 52 例で主要評価項目が達成されたことから、本品により 4 時間

の間、適切な一回換気量を確保することの有効性は示されたと判断した。安全性について、二酸化炭素気胸の発生が高率に認められ、パーマロック電極を横隔膜に植え込む手技に関連するものと考えられた。二酸化炭素気胸の発生率は電極の植込み手技の技術向上により、低減を期待することはできるが、一定確率で発生することは避けられないと考えられたため、添付文書及び適正使用指針において注意喚起することが妥当と判断した。

CHS については、患者数が限られており臨床試験の実施が困難であった。一方、CHS の呼吸障害の原因となる部位は、SCI の損傷部位よりも神経学的に上位に当たる中枢神経であることから、原理的には CHS と SCI に対する本品の有効性は同様の機序により担保されることが考えられる。横隔膜ペーシングの CHS への適用に関して提出された 15 報の公表文献において、59 例のうち 56 例において、横隔膜ペーシングが可能であったと報告され、会話、睡眠の質、屋外活動性の上昇といった QOL の改善も報告されていること、CHS に特有の有害事象は報告されていないことから、SCI 臨床試験の結果と合わせ、CHS における有効性と安全性は担保できると判断した。

本品の臨床的な位置づけは、臨床試験にて示された有効性を考慮すると、人工呼吸器を完全に代替する呼吸補助手段との位置づけではなく、使用時間を限定し一時的な離脱を図る補助的な位置づけが妥当と判断した。人工呼吸器からの一時的な離脱であっても、本品の使用中は患者及び介護者の QOL の向上が期待できることから、SCI 患者及び CHS 患者に対する呼吸補助手段の一つとして本品を医療現場へ提供することは、臨床的意義が認められると判断した。

提出された資料について専門協議での議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品の臨床的位置づけについて十分に理解した医師により適応の判断がなされ、腹腔鏡手技の合併症への対応ができる医療機関で本品が使用されるのであれば、SCI 患者及び CHS 患者に対する本品の有効性及び安全性は担保できると判断した。

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、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売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。

使用目的

本品は、横隔神経の電気刺激により横隔膜収縮が可能な、人工呼吸器に依存する以下の疾患の患者に対する呼吸補助を行うために使用する。

- ・ 脊髄（頸髄）損傷
- ・ 中枢性低換気症候群

承認条件

1. 本品の使用に際し十分な知識等を有し、本品が適正に使用されるよう講習等を受けた医

師によって、関連学会が策定した適正使用指針を遵守できる医療機関で本品が使用されるよう、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. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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に報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

平成 29 年 7 月 25 日

1. 審議品目

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具

[一 般 的 名 称] : 横隔神経電気刺激装置

[販 売 名] : NeuRx 横隔膜ペーシングシステム

[申 請 者] : USCI ジャパン株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 26 年 9 月 19 日

[申請時の使用目的]: 本品は、横隔膜機能もしくは横隔神経機能不全であって、電気刺激によって横隔膜収縮（呼吸運動）が可能な患者を対象とし、横隔膜の電気刺激により、以下の効能効果を有する。

1. 呼吸運動補助もしくは呼吸補助。
2. 横隔膜機能の低下抑制もしくは改善。

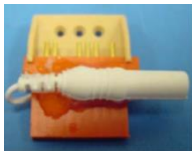
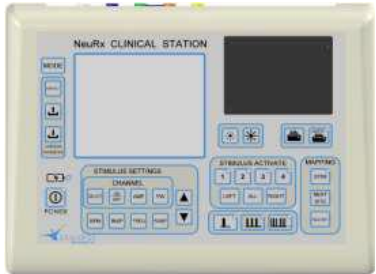
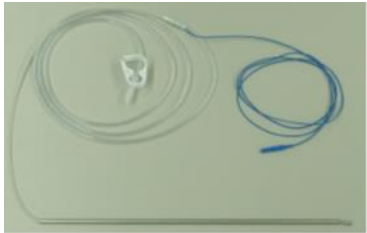
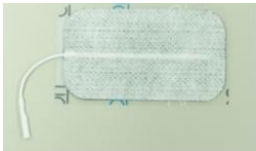
横隔膜機能もしくは横隔神経機能不全は、呼吸系の神経筋に影響を及ぼすような高位脊髄損傷、中枢性低換気症、筋萎縮性側索硬化症、又は他の損傷や疾患によってもたらされ、患者に呼吸困難もしくは呼吸停止を引き起す。

2. 審議品目の概要

「NeuRx 横隔膜ペーシングシステム」（以下「本品」という。）は、中枢性又は神経性由来の横隔膜機能不全により呼吸不全を呈した患者に対して、腹腔鏡手技により横隔膜に電極を植え込み、横隔神経周囲を電気刺激することにより横隔膜の呼吸運動を補助する横隔神経電気刺激装置である。

本品は、患者キット、クリニカルステーションキット、電極デリバリーツール、サージカルキット及びストレーンリリースブーツキットから構成される（表 1）。患者キットは、電気刺激を出力する体外式パルス発生器及び患者ケーブル等の附属品から構成され、体外式パルス発生器は設定されたパラメータで横隔膜を収縮させるための電気信号を発生させる。サージカルキット及び電極デリバリーツールはパーマロック電極の植込み手技時に使用され、皮下トンネルを設置するために用いるトンネラーセット、電極植込み部位の探索に使用されるマッピングプローブ、横隔膜に植え込まれるパーマロック電極等から構成される。クリニカルステーションキットは、植込み手技中の通電確認、体外式パルス発生器のプログラミング等の機能を有する。

表 1 本品の構成品の一覧及び外観写真

① 患者キット		
	 患者ケーブル	 コネクタホルダー
体外式パルス発生器	 バックアップ用体表面不関電極	 バックアップ用体表面不関電極コネクタ
② クリニカルステーションキット		
 クリニカルステーション*1	 コミュニケーションケーブル	 圧力センサーモジュール
		 充電器
③ 電極デリバリーツール		
 電極デリバリーツール		
④ サージカルキット		
 不関電極	 パーマロック電極	 (先端部の拡大写真)
 マッピングプローブ	 トロカール・トランスデューサ間チューブ	 体表面不関電極
		 トンネラーセット

*1 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：42 頁参照）

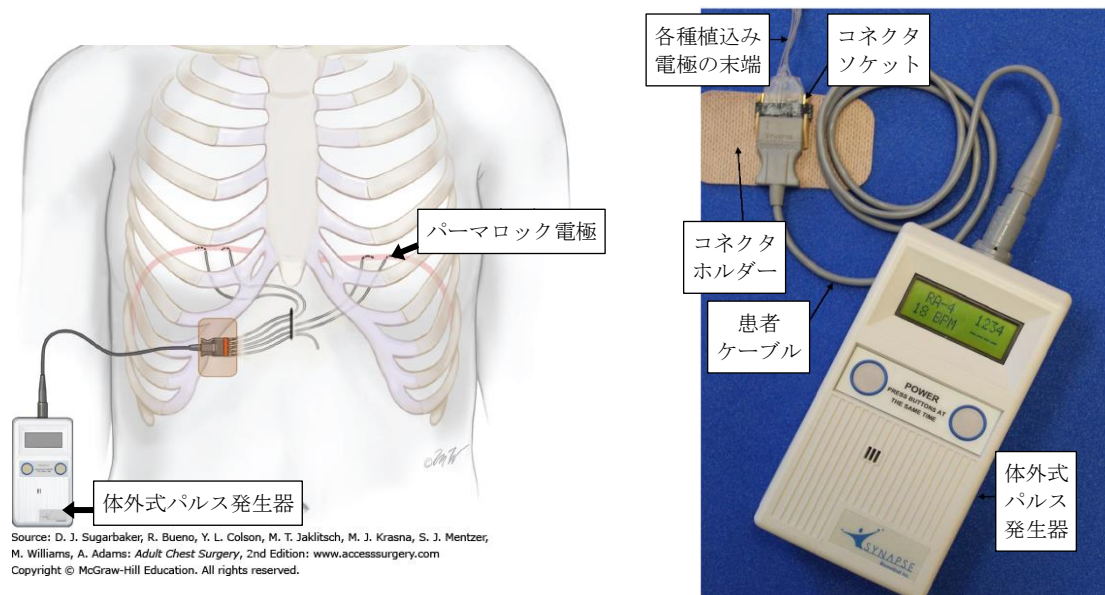
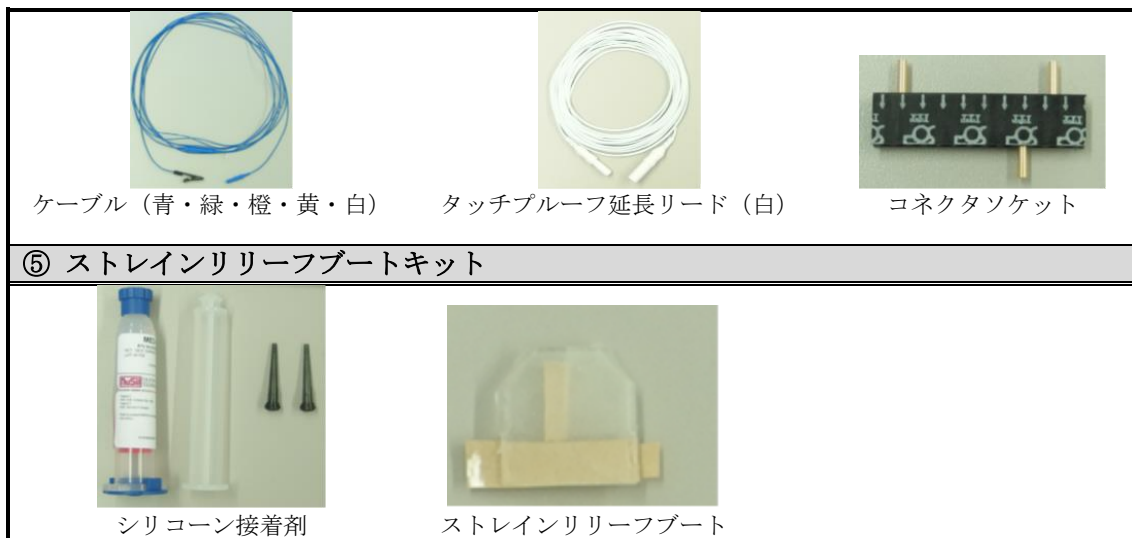


図 1 本品植込みのイメージ

3. 提出された資料の概略及び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。また、本申請は医薬品、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施行前に受け付けられた承認申請であるため、添付資料は薬事法施行規則第 40 条第 5 号に基づく構成となっている。

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 日付け 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。

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

【起原又は発見の経緯】

＜提出された資料の概略＞

(1) 脊髄（頸髄）損傷における経緯

米国には、現時点で推定 285,000 人の脊髄損傷患者が存在し、その多くは交通事故、転落、傷害、スポーツ事故によるもので、発生率は人口 100 万人当たり年間 54 人と報告されている¹。また、本邦では、約 100,000 人の脊髄損傷患者が存在すると推定され、その多くは交通事故、転落によるものである。新規の発生率は 1990～1992 年の疫学調査で人口 100 万人当たり年間 40.2 人と報告されている²。呼吸筋の神経支配は第 3～5 頸椎レベルにあるため、第 5 頸椎レベル（以降、第 1～第 5 頸椎レベルを「C1」～「C5」という。）以上の脊髄損傷（Spinal cord injury。以下「SCI」という。）では、呼吸筋の麻痺が引き起こされ、人工呼吸器による呼吸補助が必要とされる場合がある。気管切開を介した人工呼吸は、C3 より上位の完全な頸椎損傷後の四肢麻痺患者に対する標準的治療となっている。しかしながら、終日にわたる人工呼吸器による換気補助は、移動が困難になること、稼働音が騒音となること等により、ストレスが多くなることがある。

人工呼吸器に対する代替手段として、横隔神経刺激装置が開発された。横隔神経の電気刺激により横隔膜収縮が生じることで、呼吸の補助が行われる。陽圧的な換気方法である人工呼吸器と比較して、横隔神経刺激装置は自発呼吸に近い陰圧呼吸を提供する。米国製造元 Synapse Biomedical 社は、腹腔鏡手技により横隔膜上に分布する横隔神経近傍の筋肉（横隔膜）内にパーマロック電極を植え込み、電極のリード線を腹部から経皮的に作成したトンネルを通して体外式パルス発生器と接続する機器として本品を開発した。1980 年から米国にて動物による使用模擬試験が実施され、2000 年に SCI 患者に対する初めての植込みが実施された。

(2) 中枢性低換気症候群における経緯

中枢性低換気症候群（Central hypoventilation syndrome。以下「CHS」という。）は、延髄の呼吸中枢の化学受容体の機能障害により、高二酸化炭素血症や低酸素血症に対して換気ドライブⁱⁱがかからないため、自律的な呼吸ができなくなることで低換気を呈すると考えられている疾患である。先天性中枢性低換気症候群（Congenital central hypoventilation syndrome。以下「CCHS」という。）は、先天的な障害により上述した呼吸不全を呈する疾患で、典型例では主に睡眠時に、重症例では覚醒時にも低換気をきたす。CCHS は、2009 年時点で欧米 6 か国、日本を含むアジア 3 か国及び南米 1 か国の調査では約 1,000 例と報告されており^{3,4}、本邦では小児慢性特定疾病に指定されている⁵。この他、脳血管障害、脳炎、外傷、腫瘍等を原因として、二次的に延髄の呼吸中枢が障害を受けることにより発症する CHS が知られ

ⁱ 延髄にある呼吸中枢の一つで、血中の酸素濃度、二酸化炭素濃度、pH の変化を感知して呼吸を調節する。

ⁱⁱ 呼吸中枢が高二酸化炭素血症や低酸素血症を感知した際に、横隔膜を含む呼吸補助筋に指令を出し、自律的に呼吸を行わせること。

ているが、症例の報告数は限られており、症例数は明らかではない。CHS における呼吸中枢の障害に対する根治的な治療は見つかっていないため、睡眠時を中心に（重症例では覚醒時においても）呼吸障害が起きる場面において人工呼吸管理が必要となる。現在、呼吸管理の方法として、気管切開を介した人工呼吸と、鼻マスク、フェイスマスクからの非侵襲的陽圧換気が在宅人工呼吸管理として実施されている。

なお、SCI 及び CHS における横隔神経刺激による呼吸補助（以下「横隔膜ペーシング」という。）については、平成 20 年 7 月に開催された「第 8 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において、Avery Lab, Inc. の Implanted Breathing Pacemaker system（以下「Avery 社類似品」という。）が早期承認対象品目に選定された。本品は、同検討会において早期承認対象品目には選定されていないが、SCI 患者及び CHS 患者に対して横隔神経を電気刺激し呼吸補助を行うという原理は同等である。

（3）筋萎縮性側索硬化症における経緯

筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis。以下「ALS」という。）は、原因が不明とされる進行性の神経変性疾患である。神経変性に伴う呼吸筋萎縮の結果として、多くの場合、呼吸不全に至る。ALS の発症から死亡又は侵襲的人工呼吸が必要となるまでの期間の中央値は、20～48 か月とされる。呼吸不全に対する人工呼吸療法として、非侵襲的換気（non-invasive ventilation。以下「NIV」という。）と侵襲的人工呼吸がある。NIV は早期導入されるが、その後の侵襲的人工呼吸への移行については、患者の意思により決定される。

ALS は横隔膜の萎縮に伴って呼吸不全を呈し、人工呼吸器を使用しない場合、呼吸不全の進行により死亡に至ることから、横隔膜ペーシングを早期に導入し、ALS 患者の横隔膜の機能を維持することで呼吸不全の進行を抑制し、予後を延長することを目的とすることが提案された。

（4）本品の開発の経緯

本品は、横隔膜神経束に電極を直接取り付けて神経を刺激する Avery 社類似品（本邦未承認）と同等の刺激装置として開発された。本品の前世代品について、臨床使用に先立ち、1980 年代より他製品と同等の換気量を得られるか、電極植込み後の組織反応、運動点の探索ができるか等を確認するために動物試験が行われた。その後、SCI 患者及び ALS 患者を対象とした 2 つの臨床試験がそれぞれ実施され、これらの臨床試験の実施後、表 2 に示す設計変更が行われた。

表 2 海外臨床試験後に前世代品に対して行われた変更点

	変更内容	変更理由
1	■及び■の廃止	将来的に植込み型パルス発生器との接続を想定し体内に■を設けていたが、手術時間の短縮と感染リスク低減のため廃止した。
2	パーマロック電極の長さの延長	1 の変更に伴い、変更前と同等の長さとなるようにリード長を延長した。
3	不関電極の延長（絶縁部分）	不関電極の抜け防止

	変更内容	変更理由
4	トンネラーの絶縁延長（不関電極用）	3 の変更に伴う変更
5	患者ケーブルへのストレインリリーフ追加	ケーブルの断線を防止するための変更
6	コネクタホルダーへのシリコンブーツ付加	電極の断線を防止するための変更
7	電極デリバリーツールのニードル溶接	ニードルが抜け落ちることを防止するための変更
8	体外式パルス発生器の小型化	持ち運びを容易にするための変更
9	1 次バッテリー ⁱⁱⁱ の追加（アルカリ乾電池使用可）	汎用性を拡大するための変更

【外国における使用状況】

＜提出された資料の概略＞

本品は、欧州で 2007 年 11 月^{*2}に、使用目的を横隔膜機能不全患者に対する換気補助として CE マークを取得した。米国では前世代品が 2006 年 3 月に、使用目的を脊髄損傷患者に対する使用として人道機器（Humanitarian Use Device。以下「HUD」という。）^{iv}の指定を受け、2008 年 6 月に人道機器適用免除（Humanitarian Device Exemption。以下「HDE」という。）を取得した。続いて 2010 年 9 月に、使用目的を ALS 患者に対する使用として HUD の指定を受け、2011 年 9 月に HDE を取得した。2017 年 5 月 31 日までの海外における前世代品及び本品の累計出荷台数は、SCI で■■■台、ALS で■■■台、その他の横隔膜機能不全で■■■台であり、本品に関する不具合及び有害事象の発生状況は、それぞれ表 3 及び表 4 のとおりである。

表 3 外国における不具合発生状況

不具合の内容	発生件数	発生率* (%)
体外式パルス発生器に関連する不具合	12	11.07
パーマロック電極に関連する不具合	8	6.43
患者ケーブルに関連する不具合	5	4.11
不関電極に関連する不具合	3	2.58
クリニカルステーションの不具合	2	1.85
ストレインリリーフブーツキットに関連する不具合	2	1.58
電極デリバリーツールに関連する不具合	1	1.05
コネクタホルダーに関連する不具合	1	0.16
包装に関連する不具合	1	0.16
ケーブルセット（附属品）に関連する不具合	1	0.11
患者キットに関連する不具合	1	0.05
ラベルに関連する不具合	1	0.05
マッピングプローブに関連する不具合	1	0.05
圧力センサーモジュールに関連する不具合	1	0.05
システムの動作に関連する不具合	1	0.05
取扱説明書に関連する不具合	1	0.05
ソケット圧着工具（附属品）に関連する不具合	1	0.05
ドライバー（附属品）に関連する不具合	1	0.05

* 発生件数を患者数総計■■■名で除した率

ⁱⁱⁱ 体外式パルス発生器の駆動には 2 種類の電池を用いられており、装置背部に装着する電池を「1 次バッテリー」と呼び、装置のバックアップ用の充電式の内蔵電池を「2 次バッテリー」と呼ぶ。

^{*2} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：42 頁参照）

^{iv} 対象患者が年間 4 千人以下の診断又は治療機器で、米国 FDA により指定される。

表 4 外国における有害事象発生状況

有害事象の内容	発生件数	発生率* (%)
刺激による不快感（痛み）	1	0.63
電極導線引き出し口の経皮的感染	1	0.32
不整脈による心停止（本品と関連あり）	1	0.21
皮膚のびらん	1	0.16
コネクタホルダーの接着部による皮膚の違和感	1	0.16
ペーシング中の咳	1	0.11
死亡（本品と関連なし）	1	0.11
感染	1	0.11
不整脈による心停止（本品との関連不明）	1	0.11
出血（電極修正後）	1	0.05
侵襲的介入による二酸化炭素気胸 ^v	1	0.05
死亡（肺塞栓症）**	1	0.05
不整脈（本品と関連なし）	1	0.05
電極のワイヤの一部の経皮的露出	1	0.05
電極導線引き出し口の経皮的感染（診察なし）	1	0.05
腹腔内膿瘍の疑い（陰性と判明）	1	0.05
MRSA 傷口感染	1	0.05
刺激時の痛み及び血圧上昇	1	0.05
胸水	1	0.05
一回換気量の減少	1	0.05
一回換気量の減少（本品と関連なし）	1	0.05
経皮的電極部位での皮膚の炎症	1	0.05
不整脈（本品と関連あり）	1	0.05

* 発生件数を患者数総計 158 名で除した率

** ALS 患者及びその家族が侵襲的換気による延命治療を拒否したため

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、外国において報告された不具合（表 3）及び有害事象（表 4）について、その詳細及びこれらの有害事象が臨床的に許容可能であるかについて申請者に説明を求めた。特に不具合のうち発生数が多い「体外式パルス発生器に関する不具合」、「パーマロック電極に関する不具合」及び「患者ケーブルに関連する不具合」について、その詳細な説明を求めた。

申請者は、不具合及び有害事象の詳細について、以下のように説明した。

不具合について、「体外式パルス発生器に関する不具合」は計 1 件発生しているが、そのうち 1 件は充電式の内蔵バッテリーが消耗したために、1 次バッテリーが想定よりも早く消耗したことによる報告である。これは 1 次バッテリーの交換を適切なタイミングで行わなかったことに起因するものである。また、1 件は落下等による本体の損傷に起因するもので、いずれも使用者の使用方法に起因する事象である。次に発生数が多い「パーマロック電極に関する不具合」は 1 件発生しているが、このうち 1 件はコネクタソケットの破損による報告である。コネクタソケットは体外に位置しており、日常生活における移動等に伴い物理的に損傷を受けることに起因する事象である。「患者ケーブルに関連する不具合」は 1 件

^v 腹腔鏡手術時に使用する二酸化炭素が胸腔内に漏出することで起きる事象

発生しているが、このうち ■件は患者ケーブルの破損による報告である。コネクタソケットと同様に患者ケーブルは体外に位置しており、日常生活における移動等に伴い物理的に損傷を受けることに起因する事象である。体外式パルス発生器及び患者ケーブルは予備のものが提供されているため、これらの破損時には予備を使用することができる。コネクタソケットの破損時は医療機関にて修理対応をすることができる。この際は人工呼吸器の使用により呼吸補助を行うこととなる。

有害事象については、臨床試験で報告された有害事象から予測できるものであり、その発生率の傾向についても同様であり、臨床的に許容可能である。

総合機構は、以下のように考えた。

不具合について発生率が多く認められた「体外式パルス発生器に関する不具合」、「パーマロック電極に関する不具合」及び「患者ケーブルに関連する不具合」について、その多くは体外に位置する部位の破損によるものであり、在宅で本品を使う中での移動等、患者の使用方法に関連するものであった。本品の使用により QOL が向上し、活動範囲が広がる可能性があることを踏まえると、日常生活での本品の使用において、体外に留置された部位の破損は一定の確率で起きると考えられる。不具合が起きた際には予備の部品を使用する、又は適切な修理対応をすることで、重篤な結果につながった症例がないことから、これらのリスクは許容可能と判断した。ただし、体外に留置した部位の破損には留意が必要であり、過度な運動は控える必要がある旨、医療従事者及び患者に注意喚起するよう、申請者に指示した。

有害事象については、後述する臨床試験で報告された有害事象の評価を踏まえ、判断することとした。

ロ. 仕様の設定に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の特性、性能又は機能に関する仕様として、表 5 に示す項目が設定された。

表 5 特性、性能又は機能に関する項目

構成品	設定された項目
マッピングプローブ	・電気抵抗
不関電極	・電気抵抗
パーマロック電極	・引張強度 ・漏れ電流
ケーブル	・電気抵抗
クリニカルステーション	・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・ ・

構成品	設定された項目
体外式パルス発生器	● ● ● ● ●

本品の安全性に関する仕様として、体外式パルス発生器については、医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（IEC 60601-1: 2005 +CORR.1: 2006 +CORR.2: 2007、IEC 60601-1-6: 2010、IEC 62366: 2007、IEC 60601-1-8: 2006、IEC 60601-1-11: 2010）及び電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2: 2007）についての仕様が設定された。クリニカルステーションについては、医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（IEC 60601-1: 1998 +A1: 1991 +A2: 1995、IEC 60601-1-4: 1996、IEC 60601-2-40: 2016^{*3}）及び電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2: 2007^{*3}）についての仕様が設定された。マッピングプローブ、不関電極、トンネラーセット、パーマロック電極、トロカール・トランスデューサ間チューブ及びケーブルについては、生物学的安全性について定めた規格（ISO 10993-1: 2003）、無菌性の保証（ISO 11135-1: 2007）及びエチレンオキサイド滅菌の残留物についての仕様が設定された。すべての仕様について、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、パーマロック電極の電気抵抗、クリニカルステーション及び体外式パルス発生器の刺激出力に関する精度、並びに体外式パルス発生器の警報及びアラームについて、いずれも本品の有効性及び安全性に関する要求事項であると考え、申請者に対し、各項目を本品の品目仕様として設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品の品目仕様として、パーマロック電極、クリニカルステーション及び体外式パルス発生器の各要求事項を設定する。また、クリニカルステーションの IEC 60601-1: 2005 +CORR.1: 2006 +CORR.2: 2007 +AM: 2012 への適合性を確認したため、当該構成品の電気的安全性について参照する規格を同規格に修正する。

総合機構は、パーマロック電極に設定された「引張強度」の試験規格が、後述する動物試験で確認された、電極の植込み直後の引抜きに要する力の平均値に基づき●Nに設定されていたことに対して、標準偏差も踏まえて適切な試験規格を設定するよう申請者に指示した。また、パーマロック電極の機械的安全性に関する評価として実施された3試験(●引張強度、●引張強度及び●引張強度)は、部位ごとの強度が評価されていたことを踏まえ、●引張強度の試験結果を「引張強度」として品目仕様に設定することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

パーマロック電極を植え込む際に電極を引き抜く必要が生じた場合、電極を破損するこ

^{*3}医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：42 頁参照）

となく引き抜く必要がある。後述する動物試験の結果、電極の植込み直後の引抜きに要する力は平均 $\blacksquare \pm \blacksquare \text{ N}$ であった。当該結果の標準偏差を考慮し、 $\blacksquare \text{ N}$ の試験規格を設定する。また、品目仕様に設定する項目として、 $\blacksquare$ 引張強度及び $\blacksquare$ 引張強度の 2 試験の結果をそれぞれ「引張強度 ($\blacksquare$)」及び「引張強度 ($\blacksquare$)」として設定する。

総合機構は、以上の申請者の回答を踏まえ、仕様の設定に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品は、いずれの構成品とも特定の貯蔵方法を要するものではなく、表 6 に示すとおり、各構成品の安定性が確認されていることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付け薬食機発 1227 第 5 号）に基づく有効期間の設定に係る自己宣言書が提出された。

表 6 各構成品の有効期間

構成品名	有効期間
バックアップ用体表面不関電極	1 年
体表面不関電極	
ストレインリリーフブーツキット	1.5 年
マッピングプローブ	2 年
不関電極	
トンネラーセット	
トロカール・トランスデューサ間チューブ	
パーマロック電極	
ケーブル	3 年以上
上記以外の構成品	

＜総合機構における審査の概要＞

電極デリバリーツールはオートクレーブによる滅菌により再利用することを意図したものであることから、総合機構は繰り返し行われる滅菌に対する電極デリバリーツールの耐久性に関する評価について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

電極デリバリーツールと同一の原材料であるステンレススチール材に対して電極デリバリーツールに施されるコーティングと同一のコーティングを施した試験検体を 40 回オートクレーブで繰り返し滅菌し、 $\blacksquare$ 回ごとに目視及び顕微鏡にて試験検体の変色及び劣化を確認した。その結果、40 回の繰り返し滅菌の後でも試験検体の変色、破損、剥離、錆び等の変化は確認されなかった。したがって、繰り返し行われる滅菌に対する電極デリバリーツールの耐久性に問題はないと判断した。また、添付文書において、40 回以上の再滅菌は行わないよう注意喚起を行っている。

総合機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、安定性及び耐久性に関する資料について審査

した結果、有効期間の設定及び耐久性の評価について特段の問題はないと判断した。

二．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＞

薬事法第 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（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

＜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への適合性について審査した結果、リスク低減化後の最終的な残留リスクの開示について定めた第 2 条第 4 号、医療機器の意図する性能及び機能について定めた第 3 条、医療機器の安定性及び耐久性について定めた第 4 条並びに医療機器の意図する有効性について定めた第 6 条に対する適合性については、ロ項、ハ項及びチ項で述べるように、当初申請者が設定した事項だけでは不十分であると判断した。

そのため、チ項（臨床試験成績に関する資料）の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、植込み手技に伴う有害事象及び機器の不具合に関連するリスク低減化措置のための注意喚起を添付文書（案）に記載するよう修正を指示した。ロ項では、医療機器の一定品質の製品が安定して供給されるようにするため、＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、パーマロック電極、クリニカルステーション及び体外式パルス発生器に関する品目仕様の設定、並びにパーマロック電極の品目仕様について適切な試験規格の設定を指示した。ハ項では、電極デリバリーツールの繰り返し滅菌に対する耐久性について評価を求めた。チ項では、本品が適切な患者に適正使用されるよう、＜総合機構における審査の概要＞に記載するように、本品の使用に関するトレーニング、適正使用指針に基づく使用の徹底、及び使用目的の変更を指示した。

申請者は総合機構の指示に対応し、総合機構はその対応の内容について確認した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ．性能に関する資料

【物理的、化学的特性】

＜提出された資料の概略＞

本品の物理的、化学的特性に関する資料として、マッピングプローブ、パーマロック電極、不関電極及びケーブルの仕様に設定された電気抵抗、並びにパーマロック電極の漏れ電流に関する試験成績が提出された。試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品の物理的、化学的特性が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

＜提出された資料の概略＞

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、体外式パルス発生器の仕様に設定された医用電気機器の電気的安全性及び電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1: 2005 +CORR.1: 2006 +CORR.2: 2007、IEC 60601-1-6: 2010、IEC 62366: 2007、IEC 60601-1-8: 2006、IEC 60601-1-11: 2010、IEC 60601-1-2: 2007）、並びにクリニカルステーションの仕様に設定された医用電気機器の電気的安全性及び電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1: 1998 +A1: 1991 +A2: 1995、IEC 60601-1-4: 1996、IEC 60601-2-40: 2016、IEC 60601-1-2: 2007*4）に基づいた試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、いずれも規格に適合しており、電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

医療機器の電気的安全性の評価については、「医療機器の電気的安全性試験に関する日本工業規格の改正に伴う薬事法上の取扱いについて」（平成 25 年 5 月 17 日付け薬食機発 0517 第 1 号）に規定された経過措置期間（平成 29 年 5 月 31 日）までに新規格である JIS T 0601-1: 2012 への適合の確認が求められている。クリニカルステーションの電気的安全性の評価は、旧規格である JIS T 0601-1: 1999 に相当する IEC 60601-1: 1998 +A1: 1991 +A2: 1995 に基づき評価されていたため、総合機構は JIS T 0601-1: 2012 又はこれに相当する IEC 60601-1: 2005 への適合性について申請者に説明を求めた。

申請者は、クリニカルステーションの IEC 60601-1: 2005 +CORR.1: 2006 +CORR.2: 2007 +AM: 2012 への適合を確認した試験成績を新たに提出し、新規格に適合していることを説明した。

総合機構は、新たに提出された資料を含め、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【生物学的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の構成品のうち、血液、体液等に接触する構成品の生物学的安全性に関する資料として、ISO 10993-1 に準拠した試験成績に関する資料が提出された。

マッピングプローブ及び電極デリバリーツールは、組織に一時的に接触する体内と体外を連結する機器に分類されることから、細胞毒性試験、感作性試験及び刺激性試験が実施された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

パーマロック電極は、組織に長期的に接触する体内植込み機器に分類されることから、細胞毒性試験、感作性試験、刺激性試験、急性全身毒性試験、遺伝毒性試験及び埋植試験が実施された。なお、亜急性全身毒性試験については、30 日間及び 26 週間の筋肉内埋植試験に

*4 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：42 頁参照）

関する試験を実施し併せて評価されていることから省略された。パーマロック電極に関する試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

不関電極は、組織に長期的に接触する体内植込み機器に分類され、使用される原材料がパーマロック電極と同一である。そのため、不関電極の生物学的安全性はパーマロック電極に関する試験の結果から評価された。

トンネラーセットは、組織に一時的に接触する体内と体外を連結する機器に分類され、使用前例が多数報告されている原材料が用いられている。そのため、トンネラーセットの生物学的安全性は既承認医療機器における原材料の使用実績から評価された。

体表面不関電極、バックアップ用体表面不関電極及びコネクタホルダーは、皮膚への表面接触機器であり、接触する原材料が幅広く一般的に使用されている。そのため、これらの構成品の生物学的安全性は既存の医療機器における原材料の使用実績から評価された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【機械的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性に関する資料として、パーマロック電極の■■■■引張強度、■■■■引張強度及び■■■■引張強度に関する試験成績が提出された。試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品の機械的安全性が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、機械的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【機器の性能を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、クリニカルステーションの刺激出力に関する試験及び体外式パルス発生器の設定に関する試験、並びに体外式パルス発生器の刺激出力に関する試験及びアラームに関する試験の試験成績が提出された。また、ラットの腓腹筋に植え込んだパーマロック電極の引抜強度に関する試験を実施し、生体におけるパーマロック電極の固定性能について評価した資料が参考資料として提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、ラットの腓腹筋に植え込んだパーマロック電極の引抜強度の試験結果から、パーマロック電極の植込み直後の引抜きに要する強度、及び経時的に引抜きに要する強度

が増加することが評価されていることを確認した。ただし、動物試験の結果のみから、ヒトに植え込まれたパーマロック電極の固定性能について評価することは困難であると考ええる。ヒトにおけるパーマロック電極の固定性能については、後述の臨床試験におけるパーマロック電極の体内における破損や再植込みを必要とする症例の有無、及び当該臨床試験成績も踏まえて判断することとした。

総合機構は、クリニカルステーションの刺激出力に関する試験及び体外式パルス発生器の設定に関する試験、並びに体外式パルス発生器の刺激出力に関する試験及びアラームに関する試験における試験検体の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

体外式パルス発生器に関する試験を除き、全て本申請の構成品と同一の製品が試験検体とされている。体外式パルス発生器に関する試験では、前世代品が試験検体とされた。本申請の体外式パルス発生器は前世代品と比較して、装置の小型化及びアルカリ乾電池の使用が可能となったものであり、刺激出力等の治療に影響を及ぼす変更はない。したがって、前世代品を試験検体として得られた試験成績を本申請の構成品に外挿することは可能と考える。

総合機構は、申請者の説明を了承し、機器の性能を裏付ける試験について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【機器の効能を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品の効能に関する資料として、イヌを用いたパーマロック電極埋植位置の検討、イヌを用いたパーマロック電極と体外式パルス発生器による電気刺激の検討及びイヌを用いたパーマロック電極埋植部位の周辺組織の耐性を評価する資料がそれぞれ参考資料として提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、イヌにおける横隔膜上の電極埋植位置の検討、電気刺激により横隔膜を収縮させ換気できること、及び電極埋植部位の周辺組織に劣化が生じないことが評価されたことを確認した。ただし、動物試験の結果のみから、本品によりヒトにおける十分な換気量が得られることを評価するのは困難と考える。後述の臨床試験において、本品により得られる換気量に関する評価項目が設定されていることから、本品による横隔膜の電気刺激により十分な換気量が得られるかは当該臨床試験成績も踏まえて判断することとした。

【機器の使用方法を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法に関する資料として、イヌを用いた電極デリバリーツールの電極植込み性能を確認する資料が参考資料として提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、イヌにおいて電極デリバリーツールの電極植込み性能が評価されたことを確認した。ただし、動物試験の結果のみから、ヒトの横隔膜に電極を有効かつ安全に埋植できることを評価するのは困難と考える。電極デリバリーツールを用いた電極の植込み性能については、後述の臨床試験におけるパーマロック電極の植込みの成否及び当該臨床試験成績も踏まえて判断することとした。

へ. リスク分析に関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO14971: 2007「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に従い規定され、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、リスク分析に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ト. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、品質管理に関する資料並びに滅菌条件に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

＜提出された資料の概略＞

臨床試験成績に関する資料として、人工呼吸器に依存する SCI 患者を対象として海外で実施された多施設共同単群臨床試験（以下「SCI 臨床試験」という。）の成績に関する資料、CHS への適用に関する臨床評価に関する資料、及び ALS 患者を対象として海外で実施された多施設共同単群臨床試験（以下「ALS 臨床試験」という。）の成績に関する資料がそれぞれ提出された。

(1) SCI 臨床試験（添付資料チ-1 実施期間：2000 年 3 月～2008 年 6 月）

SCI 臨床試験は、人工呼吸器に依存する SCI 患者を対象として、本品の前世代品を用いた横隔膜ペーシングの有効性及び安全性を評価する目的で、米国及びカナダの 4 施設で多施設共同単群臨床試験として実施された。SCI 臨床試験の患者選択基準及び患者除外基準は、表 7 のとおりであった。登録された被験者は 54 例で、被験者の内訳及び背景は表 8 のと

おりであった。

被験者は、スクリーニング検査により患者選択基準及び患者除外基準への適否を確認した後、外科手術にて本品を植え込まれ、術後 10～14 日に刺激パラメータの調節、横隔膜のコンディショニング^{vi}を行い、横隔膜ペーシングを開始した。その後、被験者は自宅にて本品を使用し、植込み後 3、6 及び 12 か月にフォローアップされた。

本品を植え込んだ被験者 54 例のうち、2 例目の被験者は筋電図検査及び神経伝導時間検査による横隔神経機能の確認検査が偽陽性であったが、X 線透視下での確認は実施されず、本品植込み後に横隔神経刺激による十分な換気量の達成ができないことが判明した。このため、当該被験者は本品によるペーシングを一度も実施されていないが、本品の植込みが実施されており、有効性の解析対象症例として取り扱われた。

主要評価項目は、「本品の使用により最低 4 時間連続で十分な一回換気量が確保できる患者の割合」とされ、「十分な一回換気量」は「目標とする一回換気量^{vii}を 15%上回る換気量（目標とする一回換気量の 115%以上）」と定義された。その後、本品は 2006 年 3 月に米国において HUD の指定を受け、「十分な一回換気量」の定義が「目標とする一回換気量を上回る換気量（目標とする一回換気量の 100%以上）」に変更された。

副次的評価項目は、①患者及び介護者の QOL の評価、②人工呼吸器に対する依存性の評価、並びに③術者間の結果比較の評価が設定された。

表 7 SCI 臨床試験の患者選択基準及び患者除外基準

＜患者選択基準＞

1. 18 歳以上の患者
2. 人工呼吸器に依存する患者
3. 急性脊髄損傷発現後、臨床的に安定した状態の患者
4. 筋電図検査及び神経伝導時間検査により、両側横隔神経機能が臨床的に受容できる範囲の患者
5. 刺激による横隔膜収縮が X 線透視下で目視できる患者
6. 室内大気での酸素飽和度が臨床的に受容できる (>90%)。
7. 血行動態が安定している患者
8. 本品の適切な留置又は機能遂行の妨げとなる合併疾患を有しない患者
9. 介護者が付いている患者
10. 妊娠が可能な女性で、妊娠検査が陰性である患者
11. 患者本人又は後見人の同意が得られた患者

＜患者除外基準＞

1. 外科処置の妨げとなる疾患を合併する患者
2. 肺疾患を罹患している患者（閉塞性疾患、拘束性疾患又は膜疾患）
3. 心血管疾患を罹患している患者
4. 脳疾患を罹患している患者
5. 血行動態が不安定又は室内大気で低酸素飽和度の患者
6. 過去 3 か月以内に感染症の治療歴又は治療のための入院歴がある患者
7. 顕著な脊柱側弯又は胸部変形を有する患者
8. 著しい肥満患者
9. 患者又は介護者による臨床試験実施計画書の遵守が疑われる場合
10. 授乳中の患者

^{vi} 萎縮した横隔膜を使用するのにあたり必要となる訓練。本品の植込み後、目標とする呼吸補助の状態が達成されるまでの期間はコンディショニングが実施される。

^{vii} 男性患者では 7 mL/kg、女性患者では 6 mL/kg と定義された。

表 8 SCI 臨床試験の患者背景

被験者数 (人)	54
男性	41
女性	13
年齢 (平均値±標準偏差) (歳)	36 ± 17
脊髄損傷の原因	
スポーツ関連	39%
自動車事故	37%
その他 (転倒等)	24%
脊髄損傷部位 (人)	
C1	4
C1/C2	16
C2	25
C2/C3	1
C3	3
C3/C4	3
C4	1
C4/C5	1
脊髄損傷から本品植込みまでの経過 期間 (平均値±標準偏差) (年)	5.3 ± 6.7

1) 有効性について

本品が植え込まれた 54 例中 52 例 (96.3%) で主要評価項目 (目標とする一回換気量の 100%以上) を達成した。SCI 臨床試験の実施計画書における有効性の仮説は、個々の患者における一回換気量の改善の全患者の平均に着目した、「目標とする一回換気量の割合に有意な変化がもたらされること ($H_0: \mu_{PTVOB} = 0$ vs. $H_A: \mu_{PTVOB} \neq 0$)」であり、t 検定による検定の結果、帰無仮説は棄却された ($P < 0.001$)。

本品が植え込まれた症例のうち、主要評価項目を達成しなかった 2 例について、1 例は上述のスクリーニング検査で偽陽性の結果が出た症例であり、本品によるペーシングは行われていない。達成されなかった残りの 1 例は、初回のコンディショニング中に目標とする一回換気量を上回る値が得られたが、当該患者が併用する痙縮に対する薬剤であるバクロフェンの投与ポンプの故障への対応のためコンディショニングを中断し、その後、本品は使用されなかった。なお、変更前の定義 (目標とする一回換気量の 115%以上) に基づく結果では、本品が植え込まれた 54 例中 46 例 (85.2%) で目標とする一回換気量が達成された。

患者及び介護者の QOL の評価については、表 9 のとおりであり、22 例の患者及び 20 例の患者の介護者から回答票が得られた。その結果、患者においては、分泌物の減少 (22 例中 14 例 (63.6%))、以前よりも正常に呼吸できるようになった (22 例中 17 例 (77.3%))、人工呼吸器の使用よりも自由度が増した (22 例中 21 例 (95.5%))、自立性が高まった (22 例中 20 例 (90.9%)) 等が回答され、QOL の改善に関して良好な結果を示した。また、介護者においては、吸引回数の減少 (20 例中 14 例 (70%))、介護が人工呼吸器よりも手がかからない (20 例中 18 例 (90%))、ペーシング装置の使用法の習得は簡単である (20 例中 20 例 (100%)) 等が回答され、介護者においても QOL の改善に関して良好な結果であった。

人工呼吸器に対する依存性の評価については、54 例中 26 例 (48.1%) の患者が本品によ

る 24 時間以上の連続ペースングが確認された。

術者間の結果比較の評価については、治験責任医師（手術実施例数：42 例）と治験分担医師（手術実施例数：3 施設合計で 12 例）との間で、手技時間、患者のペースングに関する評価等が比較され、手術手技のうち植込み手技時間を除いて、治験責任医師と治験分担医師との間で統計学的な有意差は認められなかった。

表 9 患者及びその介護者に対する心理社会的調査

質問項目	回答*					回答数 合計
	1	2	3	4	5	
患者調査（n=22）						
1. 手術前の検査が面倒であった。	1 (4.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	4 (18.2%)	13 (59.1%)	22
2. 手術で予想以上に強い痛みを伴った。	0 (0%)	1 (4.5%)	0 (0%)	2 (9.1%)	19 (86.4%)	22
3. ペーシング装置によって以前よりも正常に呼吸できるようになったと感じる。	14 (63.6%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)	0 (0%)	22
4. ペーシング装置によって良好に呼吸できるようになったと感じる。	13 (59.1%)	7 (31.8%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	22
5. 体外式パルス発生器のおかげで、人工呼吸器よりも自由度が向上したと感じる。	18 (81.8%)	3 (13.6%)	1 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)	22
6. ペーシング装置の使用により、分泌物が減少したと感じる。	12 (54.5%)	2 (9.1%)	6 (27.3%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	22
7. ペーシング装置の使用によって、吸引回数が減少したと感じる。	11 (50%)	3 (13.6%)	6 (27.3%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	22
8. 力強い声が出せるようになり、以前よりも正常に発生できるようになったと感じる。	12 (54.5%)	3 (13.6%)	6 (27.3%)	1 (4.5%)	0 (0%)	22
9. 人工呼吸器に比べて、ペーシング装置の使用によって生活が向上した。	16 (72.7%)	5 (22.7%)	1 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)	22
10. ペーシング装置の使用によって自立性が高まったと感じる。	18 (81.8%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0 (0%)	22
11. ペーシング装置にとっても満足している。	16 (72.7%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	0 (0%)	0 (0%)	22
12. この治療法を他の人にも勧めたいと思う。	19 (86.4%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)	22
介護者調査（n=20）						
1. ペーシング装置の使用法の習得が難しかったと感じる。	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	19 (95%)	20
2. ペーシング装置の手入れが面倒だと感じる。	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	19 (95%)	20
3. 交換部品の交換作業は容易だと感じる。	14 (73.7%)	1 (5.3%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)	0 (0%)	19
4. ペーシング患者の介護は、人工呼吸器使用患者の介護よりも手がかからないと感じる。	17 (85%)	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	20
5. 吸引回数が減少したと感じる。	10 (50%)	4 (20%)	5 (25%)	0 (0%)	1 (5%)	20
6. 人工呼吸器使用時と比べて、ペーシング装置の使用によって介護者の生活が向上したと感じる。	17 (85%)	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	20
7. 交換部品を簡単に入手することができる。	13 (76.5%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	0 (0%)	17
8. 交換部品を頻繁に請求しなければならなかった。	0 (0%)	1 (5.3%)	2 (10.5%)	9 (47.4%)	7 (36.8%)	19
9. 介護者の獲得とトレーニングが容易になったと感じる。	11 (61.1%)	3 (16.7%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)	0 (0%)	18

質問項目	回答*					回答数 合計
	1	2	3	4	5	
10. ペーシング装置に満足している。	19 (95%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	20
11. この治療法を他の人にも勧めたいと思う。	19 (95%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	20

*1：非常にそう思う。2：1と3の間。3：どちらとも言えない。4：3と5の間。5：全くそうは思わない。

2) 安全性について

本品が植え込まれた患者に確認された有害事象は、表 10 のとおりであった。最も発生率の高かった事象は二酸化炭素気胸 38.9% (54 例中 21 例) で、次いでパーマロック電極の破損 (体外部分) 14.8% (54 例中 8 例)、体外式パルス発生器の故障 13.0% (54 例中 7 例) であった。重篤な有害事象は、死亡 4 件、肺炎及び胆嚢炎がそれぞれ 2 件、並びに呼吸停止、腎感染、体温上昇、胸の痛み及び尿路感染／尿路性敗血症がそれぞれ 1 件報告されたが、いずれも本品との関連性は認められないとされた (表 11 及び表 12)。

表 10 SCI 臨床試験における有害事象の一覧 (n=54)

有害事象	件数	患者数 (人)	発生率 (%)
本品に関連する事象			
二酸化炭素気胸	21	21	38.9
パーマロック電極の破損 (体外部分)	12	8	14.8
体外式パルス発生器の故障	11	7	13.0
疼痛／不快感	8	6	11.1
痙攣	5	5	9.3
不関電極の破損	5	4	7.4
誤嚥	11	3	5.6
一回換気量低下、酸素飽和度の低下	5	3	5.6
分泌物の増加	3	3	5.6
気道閉塞	3	3	5.6
自律神経異常反射	3	2	3.7
局所感染	3	2	3.7
本品に関連しない事象			
尿路感染／尿路性敗血症	13	8	14.8
肺炎	9	4	7.4
体温の上昇	6	4	7.4
褥瘡	4	3	5.6
鼻閉塞	4	3	5.6
悪心	2	2	3.7
上気道感染	4	2	3.7
胃潰瘍	2	2	3.7
死亡 (本品使用時)	2	2	3.7
死亡 (本品未使用時)	2	2	3.7
手足の発赤、膨れ	4	2	3.7
過剰なガスの発生 (消化管内)	3	1	1.9
胆嚢炎	2	1	1.9
浮動性めまい	1	1	1.9
無気肺	1	1	1.9
意識喪失	1	1	1.9
呼吸停止 (本品未使用時)	1	1	1.9
PEGチューブの離脱	1	1	1.9

有害事象	件数	患者数 (人)	発生率 (%)
飲食困難 (本品着用時)	1	1	1.9
強制排気による唾液への血液混入	1	1	1.9
胸痛	1	1	1.9
急性腎炎 (腎感染)	1	1	1.9
不安	1	1	1.9
低カリウム血症	1	1	1.9
巻き爪	1	1	1.9
失禁	1	1	1.9
痙攣の増加	1	1	1.9

表 11 死亡例の詳細

	植込み日	*植込み後日数	使用状況	詳細	本品との関連性
1		*590	本品非使用時	患者は褥瘡を患っており、抗生物質で治療していた。結果的に敗血症が進行し、死亡した。	自律神経反射に伴うアレルギー反応であると推定され、心停止時は人工呼吸器を使用しており、本品は使用されていない。
2		*193	本品使用時	患者は外出先で突然倒れ、病院に運ばれたがそのまま死亡した。ペースリング自体に問題はないとされた。	本品の植込み後のフォローアップ時点で、刺激パラメータに異常はなく、心臓への影響は確認されなかった。入院期間中も本品の使用を継続していたことから、心臓への影響はなかったと判断された。
3		*310	本品非使用時	患者は夜間に亡くなっていた。人工呼吸器は使用していたが、本品は使用していなかった。	死後解剖が行われていないため正確な死因は不明だが、患者が死亡した際に本品は使用されていなかった。
4		*625	本品使用時	尿路感染を伴う重度の神経の反射異常を患っており、発作を繰り返していた。ペースメーカーも装着していたが、本品との併用に問題はなかった。発作がおき、敗血性ショックに続く心不全を起こし、死亡した。	発作の病歴は、本品の使用以前から記録されていた。また、本品の植込み後に実施した本品のペースリングの評価及びその後の長期使用時の評価において、心臓ペースメーカーとの相互作用はなかった。

表 12 死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象	詳細／対応	転帰	件数	患者数
肺炎	肺炎を発症し、抗生物質で治療した。	回復	2	2
胆嚢炎	胆嚢炎を発症し、抗生物質で治療した。	回復	2	1
呼吸停止	夜間に何らかの原因でベンチレーターが外れ、誰も気づくことができず、呼吸停止に陥った。	回復	1	1
腎感染	急性腎炎に伴い、抗生物質で治療した。	回復	1	1
体温上昇	急性腎炎に伴い、体温が上昇した。	回復	1	1
胸の痛み	急性腎炎に伴い、胸の痛みが発症した。	回復	1	1
尿路感染/尿路性敗血症	尿路感染を発症し、抗生物質で治療した。	回復	1	1

(2) CHS への適用に関する臨床評価

CHS への適用に関する臨床評価について、申請者は CHS への横隔膜ペーシングの適用に関する文献として、1972 年から 2016 年の間に発刊された公表論文を対象に検索し、本品が用いられた文献 2 報及び他の横隔神経刺激装置（以下「類似品」という。）が用いられた文献 13 報を提出して、評価を行った。

提出された 15 報の文献⁶⁻²⁰において、CHS 患者に対して本品及び類似品が用いられた 59 例が評価された。59 例のうち 54 例は CCHS であり、5 例は二次性に発症した CHS であった。59 例中 56 例（94.9%）において、横隔膜ペーシングによる呼吸補助が可能だったことが報告され、会話、睡眠の質、屋外活動性の上昇といった QOL の改善も報告された。また、安全性について、気道閉塞、感染、電極の不具合等が報告されたが、CHS に特有のものはなかった。

(3) ALS 臨床試験（実施期間：2005 年 1 月～2010 年 2 月）

ALS 臨床試験は、両側の横隔神経機能が確認できる ALS 患者を対象として、米国及びフランスの 8 施設で多施設共同単群臨床試験として実施された。登録された 144 例のうち、106 例の ALS 患者に対して本品が植え込まれ、NIV を使用していない患者における「%努力性肺活量（FVC）の低下率、及び肺機能の低下（%努力性肺活量（FVC）予測値が正常値の 30%と定義）が遅延した日数」が主要評価項目として設定された。しかしながら、本試験の開始後に ALS 患者における NIV の有効性に関する論文²¹が発表され、ALS 患者における NIV の利用率が増加した。そのため、NIV を使用していない患者の登録が困難となり、当初に計画された主要評価項目の達成が困難となった。そこで、申請者は解析手法を見直し、Lechtzin らの論文²¹で公表された NIV 使用患者の結果を比較対照として、本品が植え込まれ NIV を併用した患者のうち、呼吸不全を呈し、対照群と患者背景が同じである 43 例における発症後の生存期間について事後解析により比較評価した。その結果、対照群と比較して、本品と NIV を併用した患者群における生存期間が統計学的に有意に延長していることが示された（公表文献をもとに設定された対照群 11.9 か月に対し、本品群 20.9 か月）。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査した。

(1) ALS への適用について

ALS 臨床試験は単群試験であり、事後解析により有効性が評価されていたため、総合機構は ALS への適用を評価した他の試験成績があれば提出するよう申請者に指示した。

申請者は、2011 年 12 月から 2013 年 12 月まで英国 7 施設において ALS 患者を対象として実施された、NIV 使用に本品を併用することで生存期間の延長や QOL の維持を確認することを目的としたランダム化比較試験（DiPALS 試験）の結果²²を提出した。当該試験の結果、本品と NIV を併用した群では NIV 単独実施群と比較して生存期間が短縮する結果が示

された(図 2)。また、2012 年 9 月からフランスでランダム化二重盲検比較試験(RespiStim ALS 試験)が、2013 年 8 月から米国でランダム化比較試験(NEALS 試験)がそれぞれ実施されていたが、DiPALS 試験の結果を受け、それぞれ中止又は新規登録中断となっている。

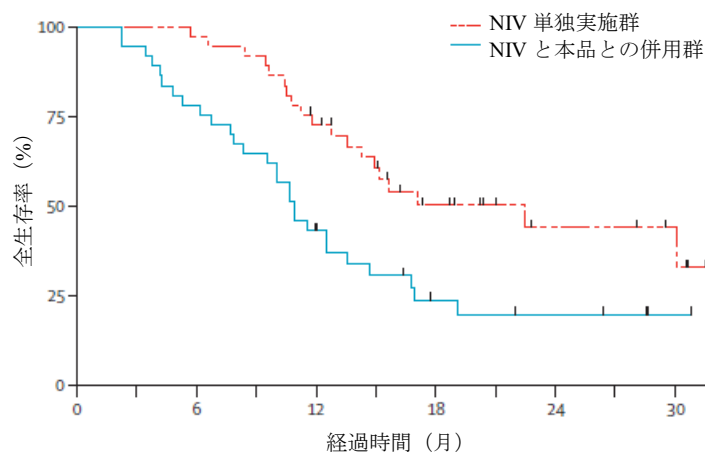


図 2 DiPALS 試験における ALS 患者の生存期間

(McDermott, C. J. et al. *Lancet Neurol.* 2015.²² より抜粋。一部邦訳。)

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、本申請において提出された臨床試験成績及び DiPALS 試験の結果から、現時点で ALS に対する本品の有効性及び安全性を評価することは困難であると判断した。

申請者は、総合機構の判断に対して、現時点においては ALS を本品の適応疾患からは除外すると回答した。

総合機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 臨床的位置づけについて

1) SCI に対する本品の適用について

総合機構は、人工呼吸器に依存する SCI 患者が本品を使用することの臨床的な有用性について、申請者に対して説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

人工呼吸器に依存する SCI 患者においては、会話、食事、移動等の社会的な制約が大きいとともに、陽圧換気に伴う無気肺、肺炎の発生といった問題点がある。また、患者だけでなく、人工呼吸器の回路に関連する各種アラームへの対応等、介護者への負担も様々に存在する。SCI 患者において本品を使用する目標は、人工呼吸器の代替として常時使用することである。また、本品による呼吸は、陽圧換気を行う人工呼吸器とは異なり、生理的な呼吸の機序に近い陰圧換気である。本品を使用し人工呼吸器から離脱することにより、患者の社会的な制約が改善し、QOL が向上することが期待され、人工呼吸器を使用しないことで介護者の QOL が向上することも期待される。さらに、本品を常時使用することで、人工呼吸器の陽圧換気に伴う無気肺や肺炎といった問題が解決することも期待される。

総合機構は、本品が医療機関のみならず、在宅、公共機関等においても使用されることを踏まえ、本品に不具合が発生した場合の対応について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品の各構成品において不具合が発生した場合に備えて、予備の体外式パルス発生器、患者ケーブル及び電池、並びにバックアップ用体表面不関電極を常備、携帯する必要がある。また、不具合発生時におけるバックアップの呼吸補助手段として、バッグバルブマスクの常備、携帯が必要と考える。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

人工呼吸器に依存する SCI 患者における社会的な制約は大きく、ポータブル型の人工呼吸器を使用した場合でも、重量や介護者負担の観点からこれらの問題が全て解決されるわけではない。したがって、本品の使用により SCI 患者が人工呼吸器から離脱することで、社会的な制約が改善し、QOL の向上が期待できるとする申請者の見解は妥当であると考え。一方で、SCI 臨床試験において評価されたことは、本品により 4 時間以上の呼吸補助が可能であった患者の割合であり、限定された使用時間における本品の有効性が確認された。SCI 臨床試験において 54 例中 26 例の患者で本品が常時使用されているとの報告はあったが、本品を人工呼吸器の代替として長期間にわたり常時使用することの有効性及び安全性が評価されたとは言い難い。

また、不具合発生時におけるバックアップの呼吸補助手段について、本品の対象患者においては呼吸補助が必須であり、不十分な呼吸補助は死亡を含む重篤な結果に結びつく可能性があることを考慮すると、バッグバルブマスクのみのバックアップでは不十分であると考え。バックアップの呼吸補助手段としては、バッグバルブマスクに加え、人工呼吸器等、本品の導入以前に使用していた呼吸補助手段を引き続き用意する必要があると考える。

以上のことを踏まえ、総合機構は本品の SCI 患者における臨床的位置づけについて、人工呼吸器を完全に代替する呼吸補助手段との位置づけではなく、主に日中を中心とした活動時間における人工呼吸器からの一時的な離脱を目的とした呼吸補助手段と位置づけることが妥当と判断した。また、本品の不具合発生時及び本品の非使用時には、本品の導入以前に使用していた人工呼吸器を引き続き使用することが適切であると判断した。本品は、使用時間を限定した補助的な位置づけであっても、人工呼吸器からの一時的な離脱により患者及び介護者の QOL の向上が期待できることから、SCI 患者に対する呼吸補助手段の一つとして本品を医療現場へ提供することは臨床的意義が認められると、専門協議の議論を踏まえ判断した。

2) CHS に対する本品の適用について

総合機構は、人工呼吸器に依存する CHS 患者が本品を使用することの臨床的な有用性について申請者に対して説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

人工呼吸器に依存する CHS 患者においては、「(2) 1) SCI に対する本品の適用について」において述べた SCI 患者における問題点と同様に、患者の社会的な制約、介護者の負担、陽圧換気に伴う無気肺、肺炎といった問題点が存在する。CHS 患者に本品を使用することによって、SCI 患者と同様に、患者及び介護者の QOL の向上、並びに陽圧換気に伴う問題点の解消が期待される。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

人工呼吸器に依存する CHS 患者において、SCI 患者と同様に、社会的な制約や非侵襲的換気における睡眠障害、顔面変形等の課題が存在する。また、CCHS は主に小児の患者であり、在宅で常時人工呼吸器管理を行う必要がある重症例において、両親等の介護者は、人工呼吸器の回路トラブルに終日にわたり対応する必要があるため、夜間を含め十分な食事、睡眠の時間が取れない状況にあるとの報告がある²³。本品による呼吸補助は、横隔膜を収縮させることで達成され、患者自身の気道を利用した呼吸である。また、人工呼吸器と比較して、本品の体外式パルス発生器は、携帯が容易である。このことから、本品の使用により社会的な制約が緩和されることで患者の QOL の向上が期待されるとともに、人工呼吸器関連で見られる回路トラブルなどの問題が解決されることで介護者の QOL の向上も期待される。一方で、本品を使用する上では、ケーブルの不具合や電池切れ等の本品の不具合発生時に代替の呼吸補助手段を速やかに用意する必要があり、この対応が遅れた場合には重篤な結果に結びつく可能性がある。CCHS の研究班の報告³において、横隔膜ペーシングは気管切開で 24 時間人工呼吸管理が必要な患者の日中の活動性を上げることができると、及び導入当初は気管切開管理との併用が望ましい旨が報告されている。

以上のことを踏まえ、総合機構は本品の CHS 患者における臨床的位置づけについて、SCI 患者と同様に、人工呼吸器を完全に代替する呼吸補助手段との位置づけではなく、主に日中を中心とした活動時間における人工呼吸器からの一時的な離脱を目的とした呼吸補助手段と位置づけることが妥当と判断した。また、本品の不具合発生時及び本品の非使用時には、本品の導入以前に使用していた人工呼吸器を引き続き使用することが適切であると判断した。使用時間を限定した補助的な位置づけであっても、人工呼吸器からの一時的な離脱により患者及び介護者の QOL の向上が期待できることから、CHS 患者に対する呼吸補助手段の一つとして本品を医療現場へ提供することは、臨床的意義が認められると判断した。

(3) 臨床評価データパッケージの妥当性について

1) SCI 臨床試験をピボタル試験として本邦へ外挿することの妥当性について

申請者は、本品の評価に当たって国内で治験を実施せず、海外で実施された SCI 臨床試験の成績から本品を評価することの妥当性について、以下のように説明した。

SCI 等による横隔膜機能不全により呼吸不全を呈した患者に対する呼吸補助の方法は、本邦においても臨床試験の実施された米国と同様に人工呼吸器が第一選択となる。また、現在の医療環境についても両国で臨床試験成績の国内外挿を困難とするような差異は考えにく

いことから、外挿性は成り立つと考える。

総合機構は、以下のように考える。

人工呼吸器に依存する SCI の病態についての民族差は報告されておらず、SCI 患者に対する呼吸管理に関して国内外差はなく医療環境は同様と考えられる。また、本品の作用原理は横隔神経を電気刺激することにより横隔膜の筋収縮を誘発するものであり、民族差が作用機序に影響するとは考えにくい。以上のことを考慮し、海外で実施された SCI 臨床試験の成績から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妥当と判断した。

2) 前世代品を用いた試験結果の外挿性について

本品は、SCI 臨床試験で使用された前世代品に対して表 2 に示す設計変更が行われた後継品である。申請者は、本品の有効性及び安全性の評価に当たって、各変更がいずれも主たる効果である横隔膜の電気刺激に関する性能に影響を与える変更ではなく、機器の安全性及び利便性の向上を意図する変更であるため、臨床試験成績に影響を及ぼす変更ではないと説明した。

総合機構は、申請者の説明を踏まえ、当該試験成績から本品の有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

3) CHS 適応に関する臨床評価の妥当性について

申請者は、CHS に対する本品の有効性及び安全性の評価に当たって、本品及び類似品を用いた治療成績に関する公表論文等の文献から評価することについて、以下のように説明した。

本品は、一定のパルス刺激を横隔膜上の運動ニューロン（運動点）に与えることで、横隔膜の収縮を誘発している。一方、類似品は、頸部の横隔神経に直接電極を巻き付けることで横隔膜へ電気刺激を送り、横隔膜の収縮を誘発している。本品と類似品との間で、電気刺激を与える部位は異なるが、呼吸補助の機序として本品と類似品は同等である。SCI 臨床試験において対象とされた SCI 患者は、C1～C5 レベルの脊髄における障害や疾患により中枢からの呼吸信号が横隔膜に達しない状態を呈している。SCI 患者においては、下位運動ニューロンである横隔神経の電気刺激によって横隔膜収縮が可能な場合に本品が有効となる。CHS において、呼吸障害の原因となる部位は、SCI の損傷部位よりも神経学的に上位に当たる中枢神経であることから、本品は SCI に対して使用した場合と同様に CHS に対しても効果をもたらすと考える。現在までに本品及び類似品の CHS に対する使用報告が一定数なされており、低換気の改善や QOL の向上においてその有効性が報告されている。安全性についても文献中に合併症が報告されているが、CHS に対する本品の使用特有のものではない。以上のことに加え、CHS は患者数が限られており臨床試験の実施が困難であること、本品及び類似品の電気生理学的な作用機序は SCI 又は CHS の疾患に依存しないこと、並びに本品の SCI への有効性及び安全性が SCI 臨床試験から評価されていることを踏まえ、本品の CHS

への適用に関する有効性及び安全性は既存の公表論文等の文献から評価可能と考える。

総合機構は、申請者の説明に対して、以下のように考える。

CHS 患者においては、中枢神経である延髄の障害が呼吸不全の原因となっており、横隔膜を支配する上位運動ニューロン及び下位運動ニューロンである横隔神経の機能は保たれている。本品の作用機序が横隔神経を電気刺激することにより呼吸補助を行うということ踏まえると、CHS 患者においても SCI 患者と同様に本品が有効に機能するという申請者の説明は妥当と考える。CHS 患者への本品の適用に関して、SCI 患者への適用と比較して新たな安全性上の懸念は特段想定されないことも考慮し、CHS 患者における本品の有効性及び安全性を SCI 臨床試験成績及び公表論文等の文献から評価することは受入れ可能と判断した。

(4) SCI に対する有効性及び安全性について

1) 主要評価項目の妥当性について

申請者は、SCI 臨床試験における主要評価項目の妥当性について、以下のように説明した。

SCI 臨床試験において設定された主要評価項目である「本品の使用により最低 4 時間連続で十分な一回換気量（目標とする一回換気量の 100%以上）が確保できる患者の割合」について、「十分な一回換気量」は人工呼吸器における一回換気量を基準に設定した。なお、SCI 臨床試験開始当初の主要評価項目は、「本品の使用により最低 4 時間連続で十分な一回換気量（目標とする一回換気量の 115%以上）が確保できる患者の割合」とされていたが、2006 年に HUD の指定を受けた際に、Avery 社類似品の臨床評価に用いられた設定基準に準じて、上述した内容に変更された。当初は統計解析上、目標とする一回換気量に対する個々の患者において達成された一回換気量の割合の、全患者の平均値を「 μ_{PTVOB} 」として、この数値に有意な変化が認められたかを検証することが計画されていたが、米国 FDA との検討において、最低 4 時間連続で十分な一回換気量が確保できる患者の割合で評価することが適切であると判断されたため、「最低 4 時間連続で目標とする一回換気量の 100%以上を達成する患者の割合」が評価された。なお、「最低 4 時間連続」と設定した根拠について、4 時間連続の使用が可能であった症例は、その後のコンディショニングの継続により 24 時間の連続使用が可能となることが経験的に判明していることから設定しており、4 時間の連続使用を評価することで 24 時間の連続使用の評価が可能であると考ええる。

総合機構は、以下のように考える。

SCI 臨床試験において目標とする一回換気量は、男性 7 mL/kg 及び女性 6 mL/kg であり、一般に人工呼吸器管理において最低限必要とされる一回換気量に相当する²⁴ことから、HUD の指定後に変更された「目標とする一回換気量の 100%以上を達成する患者の割合」を主要評価項目として設定することは受入れ可能と考える。一方、当初の統計解析として計画されていた「 μ_{PTVOB} 」による有効性の検証は、「 μ_{PTVOB} 」が目標とする一回換気量に対して個々

の患者において達成された一回換気量の割合の全患者の平均値であることから、目標とする一回換気量を達成しない患者が一定数いる場合であっても、統計的には本品の有効性が検証されうる内容であった。「最低 4 時間連続で目標とする一回換気量の 100%以上を達成する患者の割合」は「 μ_{PTVOB} 」に比較し、本品の有効性をより適切に反映する項目であることから、申請者の主要評価項目の設定における判断は妥当であると判断した。最低 4 時間連続での本品の使用が評価されることで、24 時間連続での本品の使用が評価できるとする申請者の説明は、少数例の臨床経験に基づくものであり、その妥当性が十分に示されたとは言えない。したがって、SCI 臨床試験において評価できるのは、本品の 4 時間連続の使用についてであると判断した。

2) 有効性について

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

主要評価項目が達成されなかった 2 例について、1 例はスクリーニング検査で偽陽性であったため、残る 1 例は痙縮に対する薬剤であるバクロフェンの投与ポンプの故障への対応のため、2 例とも本品による呼吸補助が開始されなかった。また、上述の「(4) 1) 主要評価項目の妥当性について」における内容を踏まえると、54 例中 52 例で主要評価項目が達成されており、4 時間連続で十分な一回換気量を確保することにおける本品の有効性は示され、上述の「(2) 臨床的位置づけについて」にて述べた本品の臨床的位置づけを踏まえると、SCI 患者における本品の有効性は十分に示されたと判断した。

3) 横隔膜のコンディショニングについて

申請者は、横隔膜のコンディショニングについて以下のように説明した。

本品の対象となる SCI 患者においては、横隔膜が長時間使用されていないことで萎縮しており、コンディショニングと呼ばれる横隔膜を動かす訓練を一定期間行わなければ、ペーシングによる十分な換気量は得られない。コンディショニングに要する日数には個人差があるため、ペーシングによる呼吸が安定するまでに要する時間にも個人差がある。コンディショニングは、本品植込み後 10～14 日を目安に開始され、1 回 15～30 分を目安に人工呼吸器を取り外し、酸素飽和度の低下や呼吸苦の有無を確認しながら、本品による刺激を行う。上述した 1 回の刺激の訓練はセッションと呼ばれ、1 日に 3～5 回程度のセッションを行い、各セッションの間は 60 分の休憩時間を設ける。各セッションの長さは週ごとに徐々に延長し、目標とする連続刺激時間の使用が可能になるまで、コンディショニングが続けられる。なお、目標とする連続刺激時間について、主要評価項目を反映して最低 4 時間は必要だが、患者の希望に応じ最大 24 時間までのより長い目標を設定することが可能とされた。

総合機構は、以下のように考える。

本品の使用にあたり、長時間使用されていないことで萎縮した横隔膜に対して、コンディショニングのような訓練を適切に行うことは必要である。また、後述の「4) 適切な患者選択について」の内容を踏まえると、本品により一定時間連続した呼吸補助を達成するために

必要なコンディショニングの期間は、SCI の受傷から本品植込みまでの期間とは関係なく、個々の患者により大きく異なっている。したがって、本品の植込み後に本品による呼吸補助が開始可能となるまでの期間を予測することは難しく、個々の患者のコンディショニングの達成状況に応じて判断していくことが必要であり、添付文書等を通じてこのことを臨床現場に適切に情報提供を行うよう申請者に指示した。また、コンディショニングの具体的な実施方法については、関連学会により策定される適正使用指針において規定することが適切と判断した。

4) 適切な患者選択について

SCI 患者においては、受傷後から長期間にわたり横隔膜が使用されないために萎縮し、コンディショニングと呼ばれる横隔膜を動かす訓練を一定期間行わなければ、ペーシングによる十分な換気量は得られず、SCI 臨床試験に登録された患者の受傷から本品の植込みまでの期間は平均 5.3 年で、最大約 27 年経過した患者も含まれていた。そのため、総合機構は SCI の受傷から本品の植込みまでの期間と本品による 4 時間以上の連続ペーシングの達成までに要した期間との関連性、及び SCI の受傷部位と本品による 4 時間以上の連続ペーシングを達成した症例との関連性についてそれぞれ解析し、SCI の受傷時期又は受傷部位によって本品の有効性が期待できない症例の有無について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

SCI 臨床試験に登録された患者における受傷から本品の植込みまでの期間と本品による 4 時間以上の連続ペーシングの達成状況との関連は、図 3 のとおりであり、受傷から本品植込みまでの期間とペーシングの達成状況の間に認められる相関は弱いものである。また、SCI の受傷部位と本品による 4 時間以上の連続ペーシングを達成した症例との関連は、表 13 のとおりで、脊髄損傷の受傷部位による有効性への影響は認められなかった。

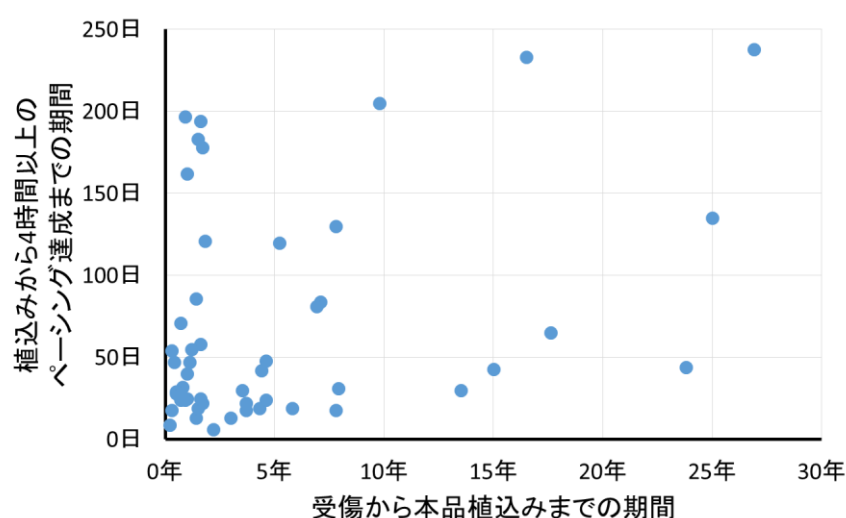


表 13 SCI の受傷部位と SCI 臨床試験結果との関連

受傷部位	SCI 臨床試験の 登録患者（人）	4 時間以上の連続ペーシング を達成した症例（人）	24 時間以上の連続ペーシング を達成した症例（人）
C1	4	4	1
C1/C2	16	16	8
C2	25	24	13
C2/C3	1	1	1
C3	3	3	1
C3/C4	3	2	1
C4	1	1	0
C4/C5	1	1	1
合計	54	52	26

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

SCI 臨床試験において、本品の植込みが SCI の受傷から 10 年以上経過していても 50 日程度の短期間で 4 時間以上の連続ペーシングを達成した症例があった一方で、SCI の受傷から比較的短期間の内に本品を植え込んでも連続ペーシングの達成に 200 日程度要した症例もあった。この結果から、本品の効果が得られるまでに要する時間は個々の患者によるものであり、SCI の受傷から長期間経過すると本品の有効性が期待できないとまではいえないと判断した。また、SCI の受傷部位との関連については、登録された患者の症例数は限定的であり、受傷部位の多くが C1 から C2 ではあるが、各部位で明らかに効果がないことを示唆する結果は得られていないことから、本品の有効性が期待できない特定の SCI の受傷部位があるとまでは言えないと判断した。

以上から、本品の対象患者として SCI の受傷からの経過期間及び SCI の受傷部位によって本品の適応を限定する必要はないと判断した。ただし、本品による十分な換気量の達成は個々の症例によって異なることを添付文書等で医療現場へ情報提供する必要があると判断した。また、SCI 臨床試験で確認された症例数は限定的であるため、SCI の受傷からの経過期間及び SCI の受傷部位と本品による十分な換気量の達成との関連について使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供を行うことが適切と判断し、申請者に指示した。

5) 安全性について

① 二酸化炭素気胸について

総合機構は、SCI 臨床試験において確認された有害事象のうち、最も発生率の高かった二酸化炭素気胸について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

SCI 臨床試験において、二酸化炭素気胸の発生率（38.9%）は、一般的な腹腔鏡手術（0.05～0.66%）²⁵⁻²⁷よりも高い結果であった。これは、横隔膜にパーマロック電極を植え込む際に、SCI 患者の横隔膜が萎縮し被薄化していたことが一因となり、気腹に使用していた二酸化炭素が流入して発生した。二酸化炭素気胸が発生した 21 例のうち、軽症又は中等症と評価された 19 例は自然軽快し、重症と評価された 2 例は胸腔ドレナージにより対処可能であ

った。このことから、臨床的に許容可能なリスクと判断した。

総合機構は、以下のように考える。

本品の適応となる人工呼吸器に依存する SCI 患者において横隔膜の萎縮は一定程度起きていること、及びパーマロック電極を横隔膜に植え込むという手技は新規性の高い手技であることを考慮すると、二酸化炭素気胸の発生率は電極の植込み手技の技術向上により、低減を期待することはできるが、電極の植込み手技に当たって一定確率で二酸化炭素気胸が発生することは避けられない。一方、発生が確認された二酸化炭素気胸については、その重症度に応じた適切な対処が可能であったことから、本品の植込み手技後には胸部レントゲンや CT など二酸化炭素気胸の確認を十分に行い、必要に応じて適切な処置を行うことで、二酸化炭素気胸が臨床的に許容可能なリスクであるとする申請者の方針は妥当と判断した。また、当該事象は本品の植込み手技に当たって一定確率で発生する有害事象と考えられることから、添付文書及び適正使用指針において二酸化炭素気胸の発生について医師及び患者に対して十分に注意喚起を行い、植込み術後に胸部レントゲンや CT 等でその発生の有無を確認するよう情報提供することが妥当と判断した。関連学会により策定される適正使用指針において、植込み手技の実施医の要件に腹腔鏡手技の経験に関する項目を盛り込み、植込み手技の実施医にはパーマロック電極の植込み手技を含む講習の受講を必須化することが必要と判断した。また、実臨床における発生状況について、使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供を行うことを申請者に指示した。

② パーマロック電極、体外式パルス発生器等の機器の破損又は故障について

総合機構は、SCI 臨床試験においてパーマロック電極や体外式パルス発生器等の機器の破損又は故障に関する不具合が確認されたことについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

SCI 臨床試験においては、パーマロック電極の破損、体外式パルス発生器の故障及び不関電極の破損が発生した（表 10）。パーマロック電極の破損は、いずれも体外のコネクタ付近の破損であり、電極の再植込みを必要とする体内部分での破損はなく、外来受診又は患者の自宅で修理、交換により対処された。体外式パルス発生器の故障については、万が一の故障に備え、各症例に対して 2 台の体外式パルス発生器を提供していたため、装置を交換することで使用を継続し、重篤な有害事象の発生には至っていない。不関電極の破損については、バックアップ用体表面不関電極を準備するまでは一時的に人工呼吸器に戻す必要があったが、バックアップ用体表面不関電極を使用することで使用を継続し、重篤な有害事象の発生には至っていない。また、SCI 臨床試験及び海外における製造販売後調査において、患者ケーブル、パーマロック電極、体外式パルス発生器等の不具合（断線、故障等）による呼吸停止の有害事象は報告されていない。さらに、各構成品の不具合に備えて、予備の患者ケーブル及び体外式パルス発生器の同梱、患者ケーブル、パーマロック電極又は不関電極の断線発

生時のアラーム機構、断線した場合でも呼吸補助が可能なように横隔膜の左右それぞれに2本ずつ電極を植え込む使用方法、不関電極の破損時に備えてバックアップ用体表不関電極の貼付等のリスク対策を講じている。

総合機構は、以下のように考える。

本品に不具合が生じた場合には呼吸停止等の重篤な結果に結びつく可能性があるため、機器の破損又は故障に備えて交換用の代替機を患者に提供する等の申請者の対策は妥当である。また、「(2) 臨床的位置づけについて」で述べた本品の臨床的な位置づけを踏まえれば、本品を使用する際にバックアップの呼吸補助手段の用意を必須とすることで残存するリスクは許容できると判断した。ただし、機器の不具合に備えて、代替機を常備、携帯する等、バックアップの準備について添付文書及び適正使用指針において注意喚起することが妥当と判断した。また、実臨床における発生状況について、使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供を行うことを申請者に指示した。

(5) CHS に対する有効性及び安全性について

総合機構は、上述の「(3) 3) CHS 適応に関する臨床評価の妥当性について」における議論も踏まえ、以下のように考える。

提出された15報の文献において、CHS 患者に対して本品及び類似品が用いられた59例のうち56例において、横隔膜ペーシングによる呼吸補助が可能であった。また、会話、睡眠の質、屋外活動性の上昇といったQOLの改善も報告されている。したがって、上述の「(3) 3) CHS 適応に関する臨床評価の妥当性について」及び「(4) SCI に対する有効性及び安全性について」における議論を踏まえ、提出されたSCI 臨床試験成績及び公表論文等の文献から、CHS 患者における本品の有効性及び安全性は示されたと判断した。なお、市販前の情報が限定的であるため、製造販売後の使用成績評価においては、CHS 患者全例の情報を収集し、医療現場へ提供する必要があると考える。

(6) 対象患者及び使用目的について

総合機構は、上述の「(4) SCI に対する有効性及び安全性について」及び「(5) CHS に対する有効性及び安全性について」の議論を踏まえ、申請時の本品の使用目的を以下のとおり修正する必要があると判断し、申請者に指示したところ、申請者はこれに対応する旨回答した。

使用目的

本品は、横隔神経の電気刺激により横隔膜収縮が可能な、人工呼吸器に依存する以下の疾患の患者に対する呼吸補助を行うために使用する。

- ・ 脊髄（頸髄）損傷
- ・ 中枢性低換気症候群

(7) 製造販売後の安全対策について

1) トレーニングについて

総合機構は、パーマロック電極の植込み手技を行う医師に対するトレーニング、並びにフォローアップを行う医療関係者、患者及び介護者に対するトレーニングについて、申請者に対して説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

パーマロック電極の植込み手技を行う医師に対しては手技トレーニングを必要とする。トレーニングの方法は、米国製造元 Synapse Biomedical 社が実施しているトレーニングを原則踏襲することを考えている。本品の導入施設における初回手術は、指導医の立会いのもとで植込み手技を実施する予定である。指導医は、本手技に熟練した医師であり、少なくとも5症例の本品の植込みを経験した者とする。本トレーニングを受講した医師のみが植込み手技を実施できることとする予定である。また、講習として、初回手術の前に添付文書や取扱説明書をもとに、手順の確認や注意事項についてレビューを行う予定である。

フォローアップを行う医療関係者に対しては、添付文書や取扱説明書をもとに、本品の使用方法等の講習を実施する予定である。講習を受講した医療関係者は、バックアップも含めた機器の使用方法、使用上の注意、コネクタホルダーや電池交換に関する指導を患者及びその介護者に対して説明を行う予定である。

術後の刺激パラメータの設定等については、その機器を操作する者に対して事前に使用方法等の講習を実施する予定である。

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

植込み手技を行う医師に対してトレーニング、刺激パラメータの設定等に関するトレーニングを行うとする申請者の対応計画については妥当と考える。一方、フォローアップを行う医療関係者に対するトレーニングについては、本品は患者のフォローアップを行う医療機関に加えて、在宅、公共機関等の医療機関外での使用が想定されるため、患者、家族及び介護者に対するトレーニング、講習等も必要であると考えます。したがって、本品を使用する患者に必要な医療従事者、介護者等による十分な支援体制を構築し、安全性の確保に努めるべき旨の承認条件を付することが妥当であると判断した。

2) 適正使用指針について

申請者は、本品の適応判断、植込み手技及び植込み後のフォローアップのそれぞれについて対応が想定される診療科及び本品導入後の適正使用の計画について、以下のように説明した。

本品の適応判断、植込み手技及び植込み後のフォローアップについて、疾患ごとに対応が想定される診療科は表 14 と想定する。表 14 に挙げた診療科に関連する学会と連携し、症例選択基準、使用方法、実施医要件、施設要件等を含む適正使用指針を策定する予定である。

表 14 本品の使用に関連する診療科

適応疾患	状況	診療科
SCI	適応判断	脳神経外科、神経内科、リハビリテーション科、整形外科等
	植込み手技	一般外科、消化器外科、呼吸器外科等の腹腔鏡を扱う外科
	フォローアップ	脳神経外科、神経内科、リハビリテーション科
CHS	適応判断	神経内科、脳神経外科、小児神経内科、小児脳神経外科等
	植込み手技	一般外科、消化器外科、呼吸器外科等の腹腔鏡を扱う外科
	フォローアップ	神経内科、脳神経外科、小児神経内科、小児脳神経外科等

総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、以下のように考える。

本品は、人工呼吸器に依存する SCI 患者又は CHS 患者及びその家族や介護者の QOL を向上できる利点がある一方で、横隔膜にパーマロック電極を植え込む手技の新規性が高いこと、植込み後は在宅や施設での使用が想定されること、不具合の発生時には本品に関する専門的な知識が必要となること等、本邦への導入にあたり様々な留意点が存在する。適応となる患者の選択に当たっては、SCI については整形外科や脳神経外科、CHS については神経内科や小児科の専門知識が必要となる。植込み手技については、一般外科等の腹腔鏡手術に関する専門知識が必要となる。植込み後のコンディショニングについては、呼吸管理及びリハビリテーションに関する専門知識に加え、本品のコンディショニングの実施方法に関する知識が必要となる。在宅や施設での管理に当たっては、不具合発生時のフォローアップ体制の構築が必要となる。以上を踏まえ、本品の製造販売後の有効性及び安全性を担保するために、関連する複数の学会と連携をした上で、症例選択基準、使用方法、実施医要件、施設要件を含む適正使用指針を策定するとする申請者の方針は妥当と判断した。なお、適正使用指針において、コンディショニングの具体的な実施方法を記載する必要があると判断した。

(8) 使用成績評価について

本品に予定される使用成績評価の概要は、表 15 のとおりである。

総合機構は、本品の適用対象となる患者の希少性も考慮し、本品を使用する全症例を調査対象とし、使用成績評価期間は 4 年（準備期間■年、症例登録期間■年、追跡調査期間■年及び解析期間■年）とすることが必要と判断した。

調査項目については、本邦における製造販売後の使用実態下における本品の有効性及び安全性を確認するため、上述の「(4) SCI に対する有効性及び安全性について」及び「(5) CHS に対する有効性及び安全性について」の議論を踏まえ、本品の有効性やコンディショニングに影響する可能性のある患者背景に関する情報、機器に関する不具合の発生状況、二酸化炭素気胸等の有害事象の発生状況、及び本品により確保される一回換気量、使用可能時間、使用継続期間等の使用状況を含める必要があると判断した。

表 15 使用成績評価の実施計画書案の概要

調査の目的	横隔膜機能不全の患者に対し、本品が使用される使用実態下において安全性に関して確認するために全数調査を行う。
調査の対象となる症例	横隔神経の電気刺激により横隔膜収縮が可能な、人工呼吸器に依存する脊髄損傷又は中枢性低換気症候群の患者
調査を予定する症例数	全症例
調査を予定する期間	4 年（準備期間：■年、症例登録期間：■年、追跡調査期間：■年、解析期間：■年）
重点調査項目	1) 安全性 ・有害事象（二酸化炭素気胸）の発生率 ・パーマロック電極及び体外式パルス発生器の不具合 2) 有効性 ・本品により確保された一回換気量 ・連続使用及び長期使用の実態
その他の主な調査項目	・患者背景（受傷時期及び受傷部位（SCI の場合）、自発呼吸の有無等） ・各構成品の不具合発生状況 ・有害事象の発生状況 ・使用状況（使用時間、使用期間等）

4. 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

薬事法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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、腹腔鏡手技によってパーマロック電極を横隔膜に植え込み、ケーブルを通じて横隔膜上の横隔神経周囲に体外式パルス発生器から電気信号を送ることで横隔膜を収縮させ、横隔膜の呼吸運動を補助することを目的として使用する、横隔神経電気刺激装置である。本品の審査における主な論点は、（1）臨床的位置づけ（2）SCI に対する有効性と安全性（3）CHS に対する有効性と安全性（4）製造販売後の安全対策及び使用成績評価であり、専門協議で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）臨床的位置づけ

人工呼吸器に依存する SCI 患者及び CHS 患者における社会的な制約は大きく、ポータブル型の人工呼吸器を使用した場合でも、重量や介護者負担の観点からこれらの問題がすべて解決されるわけではない。SCI 臨床試験にて示された有効性を考慮すると、人工呼吸器を完全に代替する呼吸補助手段との位置づけではなく、使用時間を限定し、一時的な離脱を図る補助的な位置づけが妥当と判断した。人工呼吸器からの一時的な離脱であっても、本品の使用中は患者及び介護者の QOL の向上が期待できることから、SCI 患者及び CHS 患者に対する呼吸補助手段の一つとして本品を医療現場へ提供することは、臨床的意義が認められると判断した。

(2) SCI に対する有効性と安全性

SCI 臨床試験において、主要評価項目である「適切な一回換気量が確保できる患者の割合」について、54 例中 52 例で主要評価項目が達成されたことから、本品により少なくとも 4 時間の間、適切な一回換気量を確保することの有効性は示されたと判断した。安全性について、二酸化炭素気胸の発生が高率に認められ、パーマロック電極を横隔膜に植え込む手技に関連するものと考えられた。二酸化炭素気胸の発生率は電極の植込み手技の技術向上により、低減を期待することはでき、当該リスクは臨床的に許容可能と判断したが、一定確率で発生することは避けられないと考えられたため、添付文書及び適正使用指針において注意喚起することが妥当と判断した。

(3) CHS に対する有効性と安全性

CHS については、患者数が限られており臨床試験の実施が困難であった。一方、CHS の呼吸障害の原因となる部位は、SCI の損傷部位よりも神経学的に上位に当たる中枢神経であることから、原理的に本品の有効性は SCI と同様に評価できると判断した。SCI 臨床試験における有効性及び安全性に加え、横隔膜ペーシングの CHS への適用に関する公表論文等の文献による評価を補完することで、CHS における本品の有効性及び安全性は担保されると判断した。

(4) 製造販売後の安全対策及び使用成績評価

本品は、人工呼吸器に依存する SCI 患者又は CHS 患者及びその家族や介護者の QOL を向上できる利点がある一方で、横隔膜にパーマロック電極を植え込む手技の新規性が高いこと、植込み後は在宅や施設での使用が想定されること、不具合の発生時には本品に関する専門的な知識が必要となること等、本邦への導入にあたり様々な留意点が存在する。適応となる患者の選択に当たっては、SCI については整形外科や脳神経外科、CHS については神経内科や小児科の専門知識が必要となる。植込み手技については、一般外科等の腹腔鏡手術に関する専門知識が必要となる。植込み後のコンディショニングについては、呼吸管理及びリハビリテーションに関する専門知識に加え、本品のコンディショニングの実施方法に関する知識が必要となる。在宅や施設での管理に当たっては、不具合発生時のフォローアップ体制の構築が必要となる。以上を踏まえ、本品の製造販売後の有効性及び安全性を担保するために、関連する複数の学会と連携をした上で、症例選択基準、使用方法、実施医要件、施設要件を含む適正使用指針を策定することが妥当と判断した。なお、本品の有効性及び安全性に関する十分な情報を製造販売後の使用成績評価において収集し、臨床現場へ提供する必要があると判断した。

以上の評価結果を踏まえ、総合機構は、使用目的を以下に示すように修正し、以下に示す承認条件を付した上で、本申請を承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、横隔神経の電気刺激により横隔膜収縮が可能な、人工呼吸器に依存する以下の疾患の患者に対する呼吸補助を行うために使用する。

- ・ 脊髄（頸髄）損傷
- ・ 中枢性低換気症候群

承認条件

1. 本品の使用に際し十分な知識等を有し、本品が適正に使用されるよう講習等を受けた医師によって、関連学会が策定した適正使用指針を遵守できる医療機関で本品が使用されるよう、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. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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に報告するとともに、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と考える。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4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。

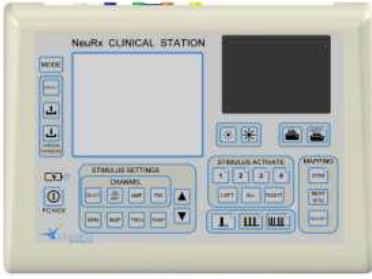
以上

参考文献

- ¹ National Spinal Cord Injury Statistical Center, Facts and Figures at a Glance. Birmingham, AL: University of Alabama at Birmingham, 2017.
- ² Shingu, H. *et al.* A nationwide epidemiological survey of spinal cord injuries in Japan from January 1990 to December 1992. *Paraplegia*. 1995, **33** (4), 183-8.
- ³ 長谷川久弥（研究代表者）.「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 先天性中枢性低換気症候群（CCHS）の診断基準・ガイドライン・重症度分類の確立」, 平成 29 年 5 月報告.
- ⁴ U. S. National library of medicine. “congenital central hypoventilation syndrome”. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-central-hypoventilation-syndrome>, (accessed June 29, 2017).
- ⁵ 厚生労働省告示 第 475 号「児童福祉法第 6 条の 2 第 1 項の規定に基づき厚生労働大臣が定める小児慢性特定疾病及び同条第 2 項の規定に基づき当該小児慢性特定疾病ごとに厚生労働大臣が定める疾病の状態の程度」.
- ⁶ Diep, B. *et al.* Diaphragm Pacing without Tracheostomy in Congenital Central Hypoventilation Syndrome Patients. *Respiration*. 2015, **89** (6), 534-8.
- ⁷ Le Pimpec-Barthes, F. *et al.* Intrathoracic phrenic pacing: a 10-year experience in France. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011, **142** (2), 378-83.
- ⁸ Duty, B. D. *et al.* Vagal nerve stimulator placement for medically refractory seizures in a child treated with phrenic nerve pacing for congenital central hypoventilation syndrome. *J Neurosurg Pediatr*. 2011, **7** (4), 413-5.
- ⁹ Kapnadak, S. G. *et al.* Ondine's curse with accompanying trigeminal and glossopharyngeal neuralgia secondary to medullary telangiectasia. *Neurocrit Care*. 2010, **12** (3), 395-9.
- ¹⁰ Kolb, C. *et al.* Cardiac pacing in a patient with diaphragm pacing for congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006, **17** (7), 789-91.
- ¹¹ Chen, M. L. *et al.* Diaphragm pacers as a treatment for congenital central hypoventilation syndrome. *Expert Rev Med Devices*. 2005, **2** (5), 577-85.
- ¹² Tibballs, J. *et al.* Noninvasive ventilatory strategies in the management of a newborn infant and three children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2003, **36** (6), 544-8.
- ¹³ Fitzgerald, D. *et al.* Diaphragmatic pacemaker failure in congenital central hypoventilation syndrome: a tale of two twiddlers. *Pediatr Pulmonol*. 1996, **22** (5), 319-21.
- ¹⁴ Yasuma, F. *et al.* Congenital central alveolar hypoventilation (Ondine's curse): a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 1987, **146** (1), 81-3.
- ¹⁵ Ilbawi, M. N. *et al.* Diaphragmatic pacing in infants: techniques and results. *Ann Thorac Surg*. 1985, **40** (4), 323-9.
- ¹⁶ Meisner, H. *et al.* Phrenic nerve pacing for the treatment of central hypoventilation syndrome - state of the art and case report. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1983, **31** (1), 21-5.
- ¹⁷ Hunt, C. E. *et al.* Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale. *Pediatr Cardiol*. 1982, **3** (3), 249-56.
- ¹⁸ Coleman, M. *et al.* Congenital central hypoventilation syndrome. A report of successful experience with bilateral diaphragmatic pacing. *Arch Dis Child*. 1980, **55** (11), 901-3.
- ¹⁹ Morélot-Panzini, C. *et al.* Reversal of pulmonary hypertension after diaphragm pacing in an adult patient with congenital central hypoventilation syndrome. *Int J Artif Organs*. 2013, **36** (6), 434-8.
- ²⁰ Niazi, A. U. *et al.* Ondine's curse: anesthesia for laparoscopic implantation of a diaphragm pacing stimulation system. *Can J Anaesth*. 2011, **58** (11), 1034-8.
- ²¹ Lechtzin, N. *et al.* Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007, **8** (3), 185-8.
- ²² McDermott, C. J. *et al.* Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015, **14** (9), 883-92.
- ²³ 松村一洋, 名和憲進.「先天性中枢性低換気症候群（CCHS）患児と家族の高度在宅医療の実態及びその改善に関する研究（在宅における高齢者や障害者（児）の自立支援、在宅重視によるリハビリテーション活動に関する研究）」. フランスベッド・メディカルホームケア研究・助成財団研究助成・事業助成報告書. 2014, **24**, 53-82.
- ²⁴ Cornish, S. *et al.* Protective lung strategies: A cross sectional survey of nurses knowledge and use in the emergency department. *Australas Emerg Nurs J*. 2017, **20** (2), 87-91.
- ²⁵ Fathy, O. *et al.* Laparoscopic cholecystectomy: a report on 2000 cases. *Hepatogastroenterology*. 2003, **50** (52), 967-71.
- ²⁶ Roviato, G. C. *et al.* Complications following cholecystectomy. *J R Coll Surg Edinb*. 1997, **42** (5), 324-8.
- ²⁷ 篠原一彰ら.「腹腔鏡に合併した気胸の 2 例」, 日臨床誌. 1994, **14** (6), 368-73.

審査報告書の訂正

変更箇所：太字

	訂正前	訂正後
6 頁 表 1 ②		
10 頁 3 行目	本品は、欧州で 2007 年 <u>9</u> 月に、	本品は、欧州で 2007 年 <u>11</u> 月に、
13 頁 6 行目及び 7 行目	IEC 60601-2-40: <u>1998</u>) 及び電磁両立性について定めた規格 (<u>EN</u> 60601-1-2: <u>2001+A1: 2006</u>)	IEC 60601-2-40: <u>2016</u>) 及び電磁両立性について定めた規格 (<u>IEC</u> 60601-1-2: <u>2007</u>)
16 頁 8 行目	IEC 60601-2-40: <u>1998</u> 、 <u>EN</u> 60601-1-2: <u>2001+A1: 2006</u>	IEC 60601-2-40: <u>2016</u> 、 <u>IEC</u> 60601-1-2: <u>2007</u>

なお、訂正による審査結果の変更はない。