

見直して実施した「改良コントローラ回転数制御追従性の確認」試験の結果を追加提出する。この結果、急激な負荷変動に対しても脱調現象が生じにくくなることが確認された。

以上のことから、前臨床動物安全性試験により、確認すべき安全性を評価することができ、対策が必要な点については適切な対策を講じたことより本品の安全性に問題がないと判断し、本品を臨床使用する根拠が与えられたものと判断している。また、不具合対策として規定を追加した、シートリングのポロシティについては申請書の原材料規格に反映させる。

総合機構は、その他の性能評価に関する資料について審査した結果、仕様に追加設定することにした項目については追加提出された試験成績から問題のないことが確認できると考える。また、前臨床動物安全性試験により、確認すべき安全性が評価され、問題点については適切な対策が講じられたことが確認できると考え、これを了承した。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

溶血試験、クールシールシステム停止による血液ポンプへの影響を評価する「D059 Pre-Clinical Animal Study for SunMedical LVAS」、解剖学的フィッティング試験、コントローラの異常検知とアラーム機能の正常動作を確認するための「コントローラ機能確認試験 1」、「コントローラ機能確認試験 2」、「コントローラ動作確認試験 3」、「コントローラ動作確認試験 4」、本品をウシに植え込んだときの血液ポンプ流量の実測値と推定値の差異を検討する「C01 ポンプ流量推定式妥当性確認試験」が実施され、試験成績が提出された。

溶血試験のうち、血液ポンプを6時間駆動させ送血することにより生じる溶血レベルの評価においては、通常運転時の溶血量は比較対照品である既承認の血液ポンプに比べて低値であった ($p=0.0003$: 分散分析 (1元配置法))。本品は軸封装置としてメカニカルシールを用いているが、潜在的リスクとして突発的軸封不良によりクールシール液が血液回路側に漏洩することを想定した場合における溶血レベルの評価においては、6時間で徐々にクールシール液を漏洩させた場合の本品の平均血漿遊離ヘモグロビン増加量は既承認品の平均増加量の約半分であったことから、潜在的なリスクを考慮した場合においても溶血量は十分に小さく、クールシールシステムの溶血に対する安全性が示された。

クールシールシステム停止による血液ポンプへの影響に関する試験では、ウシに接続して運転させた状態で血液ポンプのクールシールシステムのみを連続48時間及び120時間停止させた場合の評価を行った。少なくともクールシールシステムが停止して48時間経過してもポンプは問題なく稼動し、またポンプ内に血栓の形成等認めなかったことから、臨床使用された際、何らかの理由によりクールシールシステムが停止しても48時間以内に修理、交換等行うことにより患者への影響はないものと考えられる。

解剖学的フィッティング試験は、献体を用いて体内コンポーネントを植込み手術手順に準拠して配置した際の解剖学的状態を観察し、植え込み手順の適切性と体内コンポーネントの形状・寸法上の適切性を判定したものである。その結果、BSA 1.4m²程度の患者であれば植え込みが可能であり、解剖学的フィッティングの観点でも問題はほとんど存在しないと考えられる。

総合機構は、使用方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

へ. リスク分析に関する資料

医療機器へのリスクマネジメントの適用に関する規格である ISO 14971 を参照し、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。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準と滅菌パラメータ、残留エチレンオキシドに関する資料が提出された。

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、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

パイロットスタディ、ピボタルスタディの試験成績に関する資料が提出された。参考資料としてパイロット継続スタディ、ピボタル継続スタディの試験成績に関する資料が提出された。

【パイロットスタディ】

心臓移植対象患者の血液循環の改善維持を期待して使用する本品を、ヒトに初めて用いるに当たって安全性と有効性を確認すると共に、ピボタルスタディの実施可能性を評価することを目的としてパイロットスタディが実施された。

本試験は単群非盲検試験であり、安全性については有害事象、不具合が評価された。有効性の主要評価項目は、本品を装着した状態における3カ月の生存（術後3カ月未満に心臓移植した場合は心臓移植時までの生存）とし、副次評価項目として①術後3カ月時点における心機能の状態がNYHA心機能分類のI又はIIに改善すること、②術後1週間目以降の心係数（Cardiac Index）が2.5L/min/m²以上に維持されていること、③循環作動薬依存度が減少すること、④中心静脈圧が低下すること、⑤主要臓器の機能が改善すること（肝臓・腎臓・呼吸器系・神経系）、⑥QOLが向上すること、が評価された。登録症例数、植込み症例数、解析対象はいずれも3例で、観察期間は3カ月、国内の2施設で実施された。

有効性に関する結果を表1に示す。安全性のうち、本品との関連性が否定できない有害事象を表2に示す。不具合については、外部モニタ接続ケーブルL字コネクタ部破損1件、外部モニタ接続ケーブル外部モニタ接続部破損1件が発生したが、健康被害は発生しなかった。本品の安全性評価のために重要である血液ポンプの駆動性能・機能に影響を与える装置の機械的故障、溶血及び血栓塞栓症、感染症、主要臓器の障害、神経学的機能障害等の合併症は発生しなかった。

表1 有効性に関する結果 (パイロットスタディ)

評価項目	結果
<u>主要評価項目</u> 本品装着状態における3ヵ月の生存(術後3ヵ月未満に心臓移植した場合は心臓移植時までの生存)	3例全てが3ヵ月後、本装置装着にて生存。
<u>副次評価項目(1)</u> 術後3ヵ月時点における心機能の状態がNYHA心機能分類のI又はIIに改善すること	術前3例全てがIV。 3ヵ月後、1例目・2例目はI、3例目はII。
<u>副次評価項目(2)</u> 術後1週間目以降の心係数が2.5L/min/m ² 以上に維持されていること	術前、3例全てが2.0L/min/m ² 以下。 術後、全例2.5L/min/m ² 以上。
<u>副次評価項目(3)</u> 循環作動薬依存度が減少すること	術前、3例全てが循環作動薬を使用。 術後1ヵ月以内に全例とも循環作動薬を中止。
<u>副次評価項目(4)</u> 中心静脈圧が低下すること	術後、3例全てが、カテーテル抜去前での値が正常範囲内に回復。
<u>副次評価項目(5)</u> 主要臓器の機能が改善すること(肝臓・腎臓・呼吸器系・神経系)	肝臓：TBIL、AST、ALTの検査値は3例全てが3ヵ月目までに正常範囲に回復。 腎臓：クレアチニン、BUNの検査値は3ヵ月目でそれぞれ1例が正常範囲をわずかに上回っているが、問題なし。 呼吸器系：3ヵ月目での異常なし。 神経系：3ヵ月目での異常なし。
<u>副次評価項目(6)</u> 生活の質が向上すること	3例のミネソタ心不全患者質問票スコアの術前→術後スコアは、1例目23→3、2例目22→0、3例目64→30と改善傾向。

T-BIL：総ビリルビン、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、BUN：尿素窒素

表2 本品との関連性が否定できない有害事象（パイロットスタディ）

有害事象	件数
不整脈	1
鼻出血	1
ふらつき	1
血液ポンプケーブルによる腰背部痛	2
全身筋肉痛	1

【パイロット継続スタディ（参考資料）】

パイロットスタディに参加し、植込み後3ヵ月のエンドポイントを達成した3例全例が、本品の製造販売承認時まで実施される予定のパイロット継続スタディに参加した。2009年12月9日時点での有効性に関する結果を表3に示す。安全性のうち、本品との関連性が否定できない有害事象を表4に、不具合を表5に示す。重度の不具合・ポンプ交換は1件もなく、健康被害を来たすような事象は生じなかった。

表3 有効性に関する結果（パイロット継続スタディ：2009年12月9日時点）

評価項目	結果
<u>主要評価項目</u> 1) 本品装着状態における6ヵ月の生存 （術後6ヵ月未満に心臓移植した場合は心臓移植時までの生存） 2) 本品装着状態における12ヵ月の生存 （術後12ヵ月未満に心臓移植した場合は心臓移植時までの生存）	3例全てが6ヵ月後、12ヵ月後共に本装置装着にて生存。 生存率100%（3例/3例）。
<u>副次評価項目（1）</u> 心機能の状態がNYHA心機能分類のⅠ又はⅡに改善すること	術前、3例全てがⅣ。 6ヵ月を過ぎてから3例全てがⅠ。
<u>副次評価項目（2）</u> 心係数が2.5L/min/m ² 以上に維持されていること	パイロットスタディ中に全例でスワンガンツカテーテルが抜去されており、心係数が計測されていない（計測する必要性もなしと判断されている）。
<u>副次評価項目（3）</u> 循環作動薬依存度が減少すること	パイロットスタディ中に全例で循環作動薬が中止されており、使用されていない。
<u>副次評価項目（4）</u> 中心静脈圧が低下すること	パイロットスタディ中に全例でスワンガンツカテーテルが抜去されており、中心静脈圧が計測されていない（計測する必要性もなしと判断されている）。

副次評価項目 (5) 主要臓器の機能が改善すること (肝臓・腎臓・呼吸器系・神経系)	肝臓：T-BIL、AST、ALT の検査値は問題なし。 腎臓：クレアチニン、BUN の検査値は正常範囲をわずかに上回る症例あるが問題なし。 呼吸器系：全期間で異常なし。 神経系：全期間で異常なし。
副次評価項目 (6) 生活の質が向上すること	3 例のミネソタ心不全患者質問票スコアの術前→術後 6 ヶ月目→術後 12 ヶ月目は、1 例目 23→5→0、2 例目 22→0→2、3 例目 64→28→46 と概ね改善傾向。

表 4 本品との関連性が否定できない有害事象
(パイロット継続スタディ：2009 年 12 月 9 日時点)

有害事象	合計
計	37 (3)
心室性不整脈	1 (1)
悪心	2 (1)
埋込み部位出血 (経皮貫通部)	3 (2)
埋込み部位滲出	1 (1)
埋込み部位疼痛 (皮膚貫通部)	2 (2)
回転性めまい	1 (1)
菌血症の疑い	1 (1)
限局性感染 (皮膚貫通部)	12 (3)
心不全傾向	1 (1)
敗血症	4 (1)
硬膜外血腫	1 (1)
てんかん	1 (1)
意識消失	1 (1)
一過性脳虚血発作	1 (1)
感覚鈍麻	1 (1)
脳出血	2 (2)
抑うつ症状	1 (1)
起立性低血圧	1 (1)

数値は、発現件数 (発現例数) を示す。

表 5 不具合 (パイロット継続スタディ：2009 年 12 月 9 日時点)

不具合	パイロット継続スタディ
	N=3
ケーブルユニット FPout 圧低下 (ダイヤフラムポンプ不調)	2 (2)
ケーブルユニット FPout 圧低下 (水漏れ)	2 (1)
ケーブルユニット駆動音異常	1 (1)
ストレインリリーフのポンプケーブル保持不良	1 (1)
コントローラ外装ケースの割れ	1 (1)
コントローラリベットカバーの外れ	1 (1)
コントローラフタ外し困難 (リベット押込み過ぎ・破損)	2 (1)
コントローラ電源接続部コネクタ変形	1 (1)
バッテリーのバックナットの緩み	3 (2)

バッテリーの残量確認ボタン破損	12 (3)
バッテリーの落下破損	2 (1)
バッテリーのコネクタ部のロック機構不良	1 (1)
バッテリーのケーブルと本体部のコネクタ緩み	2 (1)
外部モニタ接続ケーブルL字コネクタ部破損	4 (3)
外部モニタの誤表示	2 (1)
外部モニタの画面トラブル（無表示、フリーズ）	4 (1)
キャリングバッグ手持部の破れ	2 (2)
合 計	43 (3)

数値は、発現件数（発現例数）を示す。

【ピボタルスタディ】

ピボタルスタディは、心臓移植適応の末期重症心不全患者を対象に、循環機能を補助する機器としての本品の有効性と安全性を評価することを目的として実施された。国内5施設で実施された単群非盲検試験であり、有効性の主要評価項目は、本品の装着後6カ月の生存（術後6カ月未満に心臓移植した場合は心臓移植時までの生存）とした。有効性の副次評価項目は①NYHA心機能分類が改善すること、②心係数が術前より改善すること（心係数 ≥ 2.5 L/min/m²）、③循環作動薬依存度が減少すること、④主要臓器機能の低下がないこと（肝臓・腎臓・呼吸器・神経系）、⑤QOLの向上、とした。安全性については有害事象、不具合を評価した。臨床的有用性の閾値生存率を60%、本品の期待生存率を90%と仮定したとき、 α （第1種過誤） < 0.05 で閾値生存率に対して統計的に優越性があることを証明するためには16例必要であったが、植込み症例数15例の時点で登録が打ち切られた。

有効性に関する結果を表6に示す。安全性のうち、本品との関連性が否定できない有害事象を表7に、死亡例を表8に示す。不具合については表9に示す。全て体外コンポーネント及び付属品の故障交換・メンテナンスの範疇で対応可能であり、被験者に健康被害を及ぼす事例はなかった。体内コンポーネントの故障は1件も発生しておらず、重大な装置故障はなく、ポンプ交換事例もなかった。

表6 有効性に関する結果（ピボタルスタディ）

評価項目	結果
主要評価項目 本品装着後6カ月の生存（術後6カ月未満に心臓移植した場合は心臓移植時までの生存）	6カ月時点で心臓移植例はなく、装置装着状態での生存率は86.7%（13例/15例）。Kaplan-Meierによる生存率も86.7%（95%信頼区間：69.5～100%）。
副次評価項目（1） NYHA心機能分類が改善すること	術前、15例全てがIV。 術後1週目、Iが2例、IIが6例、IIIが3例、IVが4例（ $p=0.0010$ ）。 術後6カ月目、Iが9例、IIが3例（対象症例数13例欠損1例。 $p=0.0005$ ）。

<p>副次評価項目 (2)</p> <p>心係数が術前より改善すること (心係数 $\geq 2.5L/min/m^2$)</p>	<p>全例達成。術前 $1.7 \pm 0.36L/min/m^2$、術後 1 日目に $3.2 \pm 0.77L/min/m^2$ ($p < 0.0001$)。 術後早期に十分な心機能改善が得られ、スワングアンツカテーテル又は中心静脈圧カテーテルが早期に抜去され、術後 5 日目の測定値は 7 例で $2.8 \pm 0.57L/min/m^2$。 術後 7 日目は 2 例で、$2.6 L/min/m^2$ と $2.9 L/min/m^2$。</p>
<p>副次評価項目 (3)</p> <p>循環作動薬依存度が減少すること</p>	<p>術前は、15 例全てが循環作動薬の持続点滴を施行。 術後 2 週目で使用例数は 6 例 ($p = 0.0039$; 符号検定)。 術後 1 ヶ月後 (術後 30 日 ± 14 日の期間) までには、全ての被験者が循環作動薬を中止。</p>
<p>副次評価項目 (4)</p> <p>主要臓器機能の低下がないこと (肝臓・腎臓・呼吸器系・神経系)</p>	<p>① 肝臓機能 各検査値の術前→術後 6 ヶ月目の推移は以下のとおり。 ・ T-BIL : $0.97 \pm 0.473mg/dL \rightarrow 0.65 \pm 0.435mg/dL$ ($p = 0.0112$) ・ AST : $36.7 \pm 24.10U/L \rightarrow 22.4 \pm 2.69U/L$ ($p = 0.0342$) ・ ALT : $56.1 \pm 77.28 \rightarrow 18.5 \pm 8.32U/L$ ($p = 0.0034$)</p> <p>② 腎臓機能 各検査値の術前→術後 6 ヶ月目の推移は以下のとおり。 ・ BUN : $24.5 \pm 14.97mg/dL \rightarrow 15.7 \pm 4.37mg/dL$ ($p = 0.0342$) ・ 血清クレアチニン $1.3 \pm 0.51mg/dL \rightarrow 1.0 \pm 0.29mg/dL$ ($p = 0.0356$)</p> <p>③ 呼吸機能 酸素飽和度の術前→術後 6 ヶ月目の推移は $98.4 \pm 1.50\% \rightarrow 97.7 \pm 1.66\%$ ($p = 0.4219$)。</p> <p>④ 神経学的機能 各検査値の術前→術後 6 ヶ月目の推移は以下のとおり。 ・ 簡易認知機能検査 MMSE : 28.5 ± 1.36 点 $\rightarrow 28.4 \pm 2.75$ 点 ($p = 0.7500$)。 ・ TMT-B テスト : 133.0 ± 85.32 秒 $\rightarrow 121.7 \pm 85.23$ 秒 ($p = 0.4375$)。</p>
<p>副次評価項目 (5)</p> <p>生活の質の向上</p>	<p>① SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) 各評価項目の術前→術後 6 ヶ月目の推移は以下のとおりで概ね改善傾向。 a) 身体機能 : -2.1 ± 12.01 点 $\rightarrow 32.5 \pm 14.68$ 点 ($p = 0.0005$) b) 日常的役割機能 (身体) : 6.5 ± 8.92 点 $\rightarrow 26.4 \pm 18.84$ 点 ($p = 0.0010$) c) 身体の痛み : 39.3 ± 15.58 点 $\rightarrow 40.7 \pm 10.41$ 点 ($p = 0.9023$) d) 全体的健康感 : 31.6 ± 10.79 点 $\rightarrow 42.0 \pm 11.25$ 点 ($p = 0.0151$) e) 活力 : 31.6 ± 11.36 点 $\rightarrow 47.4 \pm 12.48$ 点 ($p = 0.0054$) f) 社会生活機能 : 18.5 ± 16.65 点 $\rightarrow 31.9 \pm 16.53$ 点 ($p = 0.0049$) g) 日常的役割機能 (精神) : 24.0 ± 21.59 点 $\rightarrow 38.5 \pm 17.11$ 点 ($p = 0.1016$) h) 心の健康 : 34.4 ± 10.81 点 $\rightarrow 42.0 \pm 11.78$ 点 ($p = 0.1016$)</p> <p>② EuroQol 各評価項目の術前→術後 6 ヶ月目の推移は以下のとおりで改善傾向。</p>

	a) 効用値：0.230±0.2741 点→0.730±0.2064 点 (p=0.0010)
	b) 視覚評価法：29.3±15.90 点→62.1±21.25 点 (p=0.0010)

p 値について、特記ない場合の検定方法は Wilcoxon 符号付順位検定。

表 7 本品との関連性が否定できない有害事象（ピボタルスタディ）

有害事象	合 計
計	41 (14) 5.99
重大な感染症	
限局性感染（皮膚貫通部）	3 (2) 0.44
敗血症	1 (1) 0.15
神経学的機能障害	
一過性脳虚血発作	3 (2) 0.44
脳梗塞	11 (7) 1.61
脳出血	7 (4) 1.02
右心不全	
右室不全	1 (1) 0.15
中枢神経系以外の動脈性血栓塞栓症	
脾臓梗塞症	1 (1) 0.15
その他	14 (5) 2.05

数値は、発現件数（発現例数） 発現件数/患者年 を示す。

表 8 死亡例（ピボタルスタディ）

患者	死因	術後経過日数	補助期間中に発生した 主な有害事象	治験責任医師等が判断 した機器との因果関係※
41歳。冠動脈バイパス術の既往のある虚血性心筋症	脳出血	62	脳梗塞、脳出血	否定できない
41歳。重症心サルコイドーシスによる高度な心拡大をきたした末期重症心不全	脳梗塞	61	脳梗塞	関連あり

※有害事象の定義と判定基準は INTERMACS (Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support) に従い、機械的補助循環で一般的に発生する有害事象との関連性を判定した。

表 9 不具合（ピボタルスタディ）

不具合	ピボタルスタディ N=15
E-30 アラーム	3 (3)
血液ポンプからの異音	1 (1)
ケルシールユニット FP out 圧低下 (ダイヤフラムポンプ不調)	5 (4)
ケルシールユニット駆動音異常	1 (1)
コントローラフタ外し困難(リベット押し込み過ぎ・破損)	2 (2)
バッテリーの残量アラーム音不良	1 (1)
バッテリーのコネクタ部のロック機構不良	3 (2)
AC/DC アダプタのコンセント側ピン変形	1 (1)
通信障害 (原因不明)	1 (1)

通信障害（外部モニタ接続ケーブル断線）	1 (1)
外部モニタの誤表示	9 (4)
外部モニタの画面トラブル（無表示、フリーズ）	2 (1)
充電器の充電不能	2 (1)
合計	32 (10)

数値は、発現件数（発現例数）を示す。

【ピポタル継続スタディ（参考資料）】

ピポタルスタディに参加し、植込み後6ヵ月のエンドポイントを達成した患者13例が、本品の製造販売承認時まで実施される予定のピポタル継続スタディに参加した。うち1例は、GCP 実地調査結果を踏まえて有効性評価からは除外した。有効性に関する結果を表10に示す。安全性のうち、本品との関連性が否定できない有害事象を表11に、死亡例について表12に示す。不具合について、患者に健康被害を及ぼす不具合は発生しなかった。健康被害が生じなかった不具合は9例27件発生した。その詳細を表13に示す。心臓移植に至った症例は、2009年12月9日時点で2例であり、848日、829日補助後に心臓移植に到達した。前者は自宅療養・外来管理中で、移植に際しては独歩で来院し移植手術を受けた。全補助期間中において装置は正常に駆動しており、摘出されたポンプ内に血栓は認められなかった。後者は入院療養中に移植手術を受けた。全補助期間中において装置は正常に駆動していた。ドナー心の到着時間の関係から、心臓移植を行った後、ポンプ摘出となったため、機器内部で血液が凝固し、また、心臓も機器から外した状態で摘出されたため、ポンプ内部・心尖部インフローカニューレの血栓の状況を確認することはできなかった。移植後、両被験者共に回復・退院した。

なお、2010年10月7日に症例No.5に腸閉塞の有害事象が発生した。ポンプポケット内部のドレナージのために腹腔から腹膜に開けられた小穴から、横行結腸～下行結腸移行部分の一部が脱出した可能性が高く、保存的治療により回復傾向にあると報告を受けている。新規植込み症例については、植込み手術時のポンプポケット作成の際に、腹膜に開ける小穴は十分小さくするよう、本品の導入医療機関で実施する予定の植込みトレーニング等で説明することが検討されている。

表10 有効性に関する結果（ピポタル継続スタディ：2009年12月9日時点）

評価項目	結果
主要評価項目 ・本品装着後12ヵ月の生存（術後12ヵ月未満に心臓移植した場合は心臓移植時までの生存） ・本品装着後24ヵ月の生存（術後24ヵ月未満に心臓移植した場合は心臓	Kaplan-Meierによる生存率は1年目79.4%（95%信頼区間：58.7～100%）、2年目72.2%（95%信頼区間：49.0～95.5%）。

移植時までの生存)	
副次評価項目 (1) NYHA 心機能分類が改善すること	術前、全てがIV。 術後1年目、Iが10例、IIが1例 (p=0.0010)。 術後2年目、Iが6例、IIが2例 (p=0.0078)。
副次評価項目 (2) 心係数が術前より改善すること (心係数 $\geq 2.5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$)	(ピボタルスタディでの結果) 術前的心係数は $1.7 \pm 0.36\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ から術後1日目に全例 (15例) で $3.2 \pm 0.77\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ (p<0.0001)。 術後早期に十分な心機能改善より、スワンガンツカテーテル又は中心静脈圧カテーテルが早目に抜去され、術後5日目の測定値は7例で $2.8 \pm 0.57\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 。術後7日目は2例で、 $2.6\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ と $2.9\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 。
副次評価項目 (3) 循環作動薬依存度が減少すること	(ピボタルスタディでの結果) 術前は15例全てが循環作動薬の持続点滴を施行。 術後2週目で使用例数は6例 (p=0.0039: 符号検定)。 術後1ヵ月後 (術後30日 \pm 14日の期間) までには、全ての被験者が循環作動薬を中止。
副次評価項目 (4) 主要臓器機能の低下がないこと (肝臓・腎臓・呼吸器系・神経系)	① 肝臓機能 臨床検査値 T-BIL の術前 \rightarrow 術後1年目、2年目の推移は $0.97 \pm 0.5\text{mg}/\text{dL} \rightarrow 0.55 \pm 0.4\text{mg}/\text{dL}$ (p=0.0303)、 $0.63 \pm 0.2\text{mg}/\text{dL}$ (p=0.0313)。臨床検査値 AST の術前 \rightarrow 術後1年目、2年目の推移は $36.7 \pm 24.1\text{U}/\text{L} \rightarrow 23.9 \pm 7.1\text{U}/\text{L}$ (p=0.0400)、 $18.1 \pm 4.6\text{U}/\text{L}$ (p=0.0078)。臨床検査値 ALT の術前 \rightarrow 術後1年目、2年目の推移は $56.1 \pm 77.3\text{U}/\text{L} \rightarrow 21.0 \pm 10.0\text{U}/\text{L}$ (p=0.0391)、 $16.0 \pm 5.4\text{U}/\text{L}$ (p=0.0391)。 ② 腎臓機能 臨床検査値 BUN の術前 \rightarrow 術後1年目、2年目の推移は $24.5 \pm 15.0\text{mg}/\text{dL} \rightarrow 14.7 \pm 4.9\text{mg}/\text{dL}$ (p=0.0322)、 $14.7 \pm 2.9\text{mg}/\text{dL}$ (p=0.1953)。臨床検査値の血清クレアチニンの術前 \rightarrow 術後1年目、2年目の推移は $1.3 \pm 0.51\text{mg}/\text{dL} \rightarrow 1.1 \pm 0.29\text{mg}/\text{dL}$ (p=0.1475)、 $1.1 \pm 0.29\text{mg}/\text{dL}$ (p=0.6875)。 ③ 呼吸機能 酸素飽和度の術前 \rightarrow 術後1年目、2年目の推移は $98.4 \pm 1.50\% \rightarrow 97.7 \pm 1.25\%$ (p=0.3750)、 $97.7 \pm 0.76\%$ (p=0.1406)。 ④ 神経学的機能 簡易認知機能検査 MMSE の術前 \rightarrow 術後1年目、2年目の推移は 28.5 ± 1.4 点 \rightarrow 28.2 ± 3.8 点 (p=0.6797)、 24.5 ± 7.3 点 (p=0.2813)。TMT-B テストの術前 \rightarrow 術後1年目、2年目の推移は 133.0 ± 85.3 秒 \rightarrow 219.3 ± 251.9 秒 (p=0.4375)、 188.0 ± 195.8 秒 (p=0.2500)。

<p>副次評価項目 (5)</p> <p>生活の質の向上</p>	<p>① SF-36</p> <p>各評価項目の術前→術後1年目→術後2年目の推移は以下のとおりで概ね改善傾向。(p値は術前の値に対するもの)</p> <p>a) 身体機能: -2.1 ± 12.01 点→34.0 ± 16.73 点 (p=0.0020) →27.4 ± 19.14 点 (p=0.0078)</p> <p>b) 日常的役割機能 (身体): 6.5 ± 8.92 点→27.4 ± 16.09 点 (p=0.0039) →20.5 ± 16.81 点 (p=0.0625)</p> <p>c) 身体の痛み: 39.3 ± 15.58 点→42.2 ± 13.36 点 (p=0.4238) →39.6 ± 3.86 点 (p=0.4609)</p> <p>d) 全体的健康感: 31.6 ± 10.79 点→41.5 ± 9.11 点 (p=0.0098) →44.7 ± 7.76 点 (p=0.0156)</p> <p>e) 活力: 31.6 ± 11.36 点→48.3 ± 13.22 点 (p=0.0029) →52.6 ± 10.49 点 (p=0.0078)</p> <p>f) 社会生活機能: 18.5 ± 16.65 点→33.2 ± 12.91 点 (p=0.0176)、→30.0 ± 17.01 点 (p=0.0625)</p> <p>g) 日常的役割機能 (精神): 24.0 ± 21.59 点→37.3 ± 19.60 点 (p=0.2656) →29.0 ± 21.80 点 (p=1.0000)</p> <p>h) 心の健康: 34.4 ± 10.81 点→45.7 ± 13.86 点 (p=0.0254) →47.8 ± 15.12 点 (p=0.1563)</p> <p>② EuroQol</p> <p>各評価項目の術前→術後1年目→術後2年目の推移は以下のとおりで概ね改善傾向。(p値は術前の値に対するもの)</p> <p>a) 効用値: 0.230 ± 0.2741 点→0.719 ± 0.1874 点 (p=0.0020) →0.596 ± 0.2254 点 (p=0.0156)</p> <p>b) 視覚評価法: 29.3 ± 15.90 点→67.8 ± 22.37 点 (p=0.0020) →70.0 ± 18.26 点 (p=0.0156)</p>
----------------------------------	---

p 値について、特記ない場合の検定方法は Wilcoxon 符号付順位検定。

表 11 本品との関連性が否定できない有害事象
(ピボタル継続スタディ: 2009年12月9日時点)

有害事象	合計
計	93 (13)
重大な感染症	
限局性感染 (皮膚貫通部)	19 (8)
限局性感染疑い	3 (1)
敗血症	3 (3)
胆嚢炎の疑い	1 (1)
神経学的機能障害	

	一過性脳虚血発作	3 (3)
	脳梗塞疑い	1 (1)
	脳梗塞	12 (3)
	脳出血	8 (6)
不整脈		
	上室性不整脈	1 (1)
その他		42 (10)

数値は、発現件数（発現例数）を示す。

表 12 死亡例（ピボタル継続スタディ：2009年12月9日時点）

患者	死因	術後経過日数	補助期間中に発生した主な有害事象	治験責任医師等が判断した機器との因果関係※
5歳 ■■■：拡張型心筋症	脳出血	297	小脳出血、気分不快、嘔気、嘔吐、脳梗塞	否定できない
1歳 ■■■：拡張型心筋症	敗血症	407	急性右心不全、心停止、心タンポナーデ、脳症、多臓器不全	関連なし（蘇生後脳症後のCVカテーテル感染）
4歳 ■■■：虚血性心筋症	脳出血	561	皮膚貫通部感染、胃穿孔、敗血症、意識障害	否定できない

※有害事象の定義と判定基準は INTERMACS に従い、機械的補助循環で一般的に発生する有害事象との関連性を判定した。

表 13 不具合（ピボタル継続スタディ：2009年12月9日時点）

不具合	ピボタル継続スタディ
	N=13
E-30 アラーム多発	1 (1)
ポンプケーブルの振動大	1 (1)
ケルシールユニット FPout 圧低下（ダイアフラムポンプ不調）	8 (5)
ケルシールユニット FPout 圧低下（水漏れ）	2 (2)
ケルシールユニット駆動音異常	4 (2)
コントローラの LCD 視認性不良	1 (1)
コントローラの非常用バッテリーランプ不点灯	1 (1)
バッテリーのコネクタ部のロック機構不良	3 (3)
バッテリーケーブルの ID 信号線断線	1 (1)
AC/DC アダプタのコンセント側ピン変形	1 (1)
AC/DC アダプタのコネクタ部破損	3 (3)
キャリングバッグ手持部の破れ	1 (1)
合計	27 (9)

数値は、発現件数（発現例数）を示す。

パイロットスタディ、ピボタルスタディ（以上、添付資料）、及び各継続スタディ（参考資料）の成績をまとめた結果について、2009年12月9日時点の被験者18例に関する転帰、療養場所、移植待機状態等の進行状況を表14に示す。本品の補助日数は773.0±432.1日（平均±標準偏差）、累積補助日数は13914日であった。有効性のうち、生存率について2009年12月9日現在のデータを基にしたKaplan-Meier法による生存率の推

定結果を図2に示す。また、参考として2010年10月19日時点での進行状況も提示する(表15)。本品の補助日数は924.1±526.1日(平均±標準偏差)、累積補助日数は16634日であった。症例No.10については、脳血管障害後の誤嚥性肺炎によると考えられる敗血症で死亡した(本品との因果関係を否定できない)。

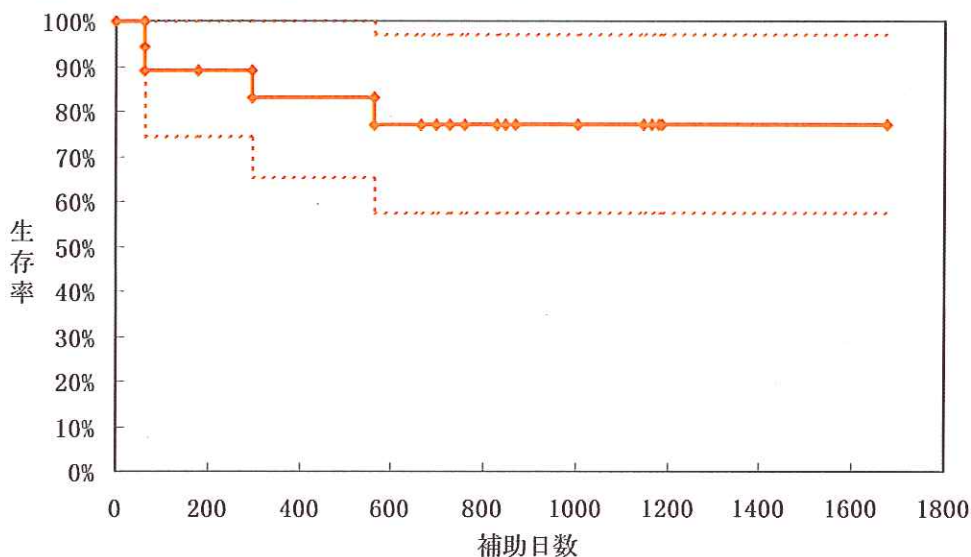
表14 パイロットスタディ、ピボタルスタディ、各継続スタディを含めた状況
(2009年12月9日時点)

No	患者			転帰	補助日数	療養場所	累積退院日数	備考
	年齢	性別	BSA					
1	4	■	1.97	補助中	1677	在宅	1382	就労復帰
2	2	■	1.59	移植	1164	移植後退院	653	
3	4	■	1.54	移植	1145	移植後退院	483	
4	5	■	1.72	移植	848	移植後退院	519	
5	3	■	1.77	補助中	1188	在宅	991	就労復帰、■
6	4	■	1.45	補助中	1181	再入院	231	
7	4	■	2.11	死亡	62	—	0	
8	5	■	1.46	死亡	297	在宅後死亡	7	
9	1	■	2.01	補助中 死亡	180 407	—	0	有効性評価はピボタルスタ ディまで
10	5	■	1.63	補助中	1004	再入院	344	
11	4	■	1.48	死亡	561	在宅後死亡	5	
12	5	■	1.63	補助中	870	在宅	403	就労復帰検討中
13	4	■	1.77	移植	829	移植入院中	90	
14	4	■	1.55	死亡	61	—	0	
15	5	■	1.64	補助中	758	在宅	655	就労復帰
16	2	■	1.57	補助中	726	再入院	426	就労復帰検討中
17	2	■	1.71	補助中	699	在宅	445	大学へ復学
18	5	■	1.76	補助中	664	在宅	456	

表15 パイロットスタディ、ピボタルスタディ、各継続スタディを含めた状況
(2010年10月19日時点)

No	患者			転帰	補助日数	療養場所	累積退院日数	備考
	年齢	性別	BSA					
1	4	■	1.97	補助中	1991	在宅	1679	就労復帰
2	2	■	1.59	移植	1164	移植後退院	653	
3	4	■	1.54	移植	1145	移植後退院	483	
4	5	■	1.72	移植	848	移植後退院	519	
5	3	■	1.77	補助中	1502	再入院	1114	就労復帰、■
6	4	■	1.45	補助中	1495	在宅	328	
7	4	■	2.11	死亡	62	—	0	
8	5	■	1.46	死亡	297	在宅後死亡	7	
9	1	■	2.01	補助中 死亡	180 407	—	0	有効性評価はピボタルスタ ディまで
10	5	■	1.63	死亡	1257	在宅後死亡	344	
11	4	■	1.48	死亡	561	在宅後死亡	5	
12	5	■	1.63	補助中	1184	在宅	717	就労復帰検討中
13	4	■	1.77	移植	829	移植後退院	90	
14	4	■	1.55	死亡	61	—	0	
15	5	■	1.64	補助中	1072	在宅	969	就労復帰
16	2	■	1.57	補助中	1040	再入院	663	就労復帰検討中
17	2	■	1.71	移植	968	移植入院中	698	
18	5	■	1.76	補助中	978	在宅	738	

図2 推定生存率 (2009年12月9日時点)



時点	生存率	95%信頼区間
6ヵ月	88.89	74.37~100.0
1年	82.96	65.37~100.0
2年	77.04	57.23~96.84
3年	77.04	57.23~96.84

総合機構は、以下の点について回答を求めた。なお、2010年10月7日に発生した腸閉塞の有害事象については、現時点では情報が不十分であることから、申請者に引き続き情報収集に努め、原因分析、及び必要な対策を講じるよう指示した。

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。予定症例数に満たないピボタルスタディの試験成績により本品の臨床上の有効性及び安全性を評価することは妥当とは言えないと総合機構は考えるが、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を説明すること。
2. 本邦では心臓移植までの時間が長期化している現状に鑑み、術後6ヵ月で評価する妥当性について説明すること。
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について説明すること。
4. 神経学的機能障害発生の原因とその防止策について説明すること。
5. 適切な在宅療養プログラムについて説明すること。
6. スタディ中に発生した不具合については説明されたが、不具合対策とその妥当性については説明されていないので説明すること。

申請者は、以下のように回答した。

1. ピボタルスタディへの患者のエントリーを15例で打ち切ったため、当初想定して