

平成 27 年 6 月 12 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 7 内臓機能代用器
[一般的名称] 単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプ
[販 売 名] EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム
[申 請 者] 株式会社カルディオ
[申 請 日] 平成 26 年 11 月 18 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 27 年 6 月 12 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。

使用成績評価の対象に指定し、次の条件を付した上で、承認することが適当である。生物由来製品に該当する。

承認条件

1. 小児重症心不全治療及び体外型補助人工心臓に関する十分な知識・経験のある医師により、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 関連学会と連携の上、一定期間は本品を使用する症例（治験症例であって、補助継続中の症例を含む）全例を対象として、使用成績調査を行い、必要に応じ適切な措置を講ずること。

なお、使用成績の調査期間は 5 年とすることが適当とされ、部会の審議において委員より別添の意見が示された。

1. 本品の使用について、心臓移植までのつなぎの他にも使用できるよう認めることは適切である。
2. 本品が今後国内で使用されるにあたり、未知の不具合、有害事象の発生が想定される。そのため、成人用として使用されている体外設置式補助人工心臓を含め、関連学会主導で事例を収集・検討し、本品等の適正使用に活かしてはどうか。
3. 本品が両心補助に使用される場合について、患者の右心機能が回復し、右心補助が不要になった際の具体的な対応（どの段階で右心補助を抜去するか）について学会と連携して検討しておくべきではないか。
4. 機器の一部が体内に植込まれ、動作が制限される中で長期使用されるため、患者のメンタルケアを含めた総合的なケアについても検討する必要があるのではないか。

審査報告書

平成 27 年 5 月 27 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 7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称]: 単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプ
- [販 売 名]: EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム
- [申 請 者]: 株式会社カルディオ
- [申 請 年 月 日]: 平成 26 年 11 月 18 日
- [特 記 事 項]: 希少疾病用医療機器
- [審 査 担 当 部]: 医療機器審査第一部

審査結果

平成 27 年 5 月 27 日

- [類 別]: 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称]: 単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプ
- [販 売 名]: EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム
- [申 請 者]: 株式会社カルディオ
- [申 請 年 月 日]: 平成 26 年 11 月 18 日

審査結果

「EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム」(以下「本品」という。)は、小児重症心不全患者に対し、循環改善を目的として使用する体外設置型補助人工心臓システムである。

非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性、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、性能に関する資料等が提出された。一部の評価資料が不足しているため、臨床試験も含めて総合的に評価することとした。

臨床試験成績に関する資料として、米国臨床試験及び国内医師主導治験(以下「国内治験」という。)*1の成績が提出された。米国臨床試験は、米国及びカナダの17施設で心移植対象の小児重症心不全患者を対象に行われた前向き多施設共同単群試験であった。本品の有効性について、Extracorporeal Life Support Organization(ELSO)のECMO(Extracorporeal membrane oxygenation:体外式膜型人工肺)治療のデータベースから、患者背景等の傾向スコアマッチング(Propensity Score Matching)を行って同等の患者群を抽出し、生存(移植までの補助又は回復による離脱)率及び生存期間についてKaplan-Meier法による生存期間の比較評価が行われた。コホート1(BSA 0.7m²未満)については、生存率87.5%(21/24)、生存期間は30日間95.8%、60日間87.1%、90日間87.1%であり、最大補助期間は174日間であった。コホート2(BSA 0.7~1.5m²)については、生存率91.7%(22/24)、生存期間は30日間94.7%、60日間94.7%、90日間94.7%であり、最大補助期間は192日間であった。両群ともに、ECMOと比較して良好な成績が得られたと報告された。国内治験は本品の国内医療環境への適合性を確認するために行われた前向き多施設共同単群試験であった。国内3施設3症例を目標として行われ、2施設4症例の登録があり、この試験成績をもって申請された。3ヵ月間の生存率は100%であった。その後、治験への追加登録が行われることとなり、平成27年4月2日までに5症例が追加登録された。当初登録された4例のうち3例は心移植が行われ、

*1 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正(訂正前:米国臨床試験及び国内治験)

1例は本品による補助が継続されている（2015年4月13日現在）。追加登録された5例については、1例は心移植が行われ、4例は本品による補助が継続されている（2015年4月13日現在）。安全性については、米国臨床試験及び国内治験で認められた有害事象、不具合、ポンプ交換等を中心に評価を行い、補助人工心臓としてリスクは許容されることが示された。

提出された資料について専門協議の議論も踏まえ総合的に評価した結果、本品が重篤な患者に使用されるものであることから、本品の有効性及び安全性は許容できると判断した。また、本邦において臨床現場で使用できる小児用の補助人工心臓が供給されていない現状を踏まえ、本品を臨床現場に提供する意義があると判断した。なお、本品の有効性及び安全性を確保するためには、本品について十分に理解した医師が、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、実施体制の整った医療機関において使用されることが重要と考えることから、この旨を承認条件として付すことが妥当であると判断した。

また、本品については心移植対象患者以外の患者の使用成績は得られていないこと、現在得られている長期の使用成績は限られることから、一定期間は使用する症例全例を対象として使用成績調査を行い、慎重に観察していくことを承認条件として付すことが妥当であると判断した。

以上、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、従来の投薬治療、外科手術及び補助循環では症状の改善が見込めない小児の重症心不全患者であって、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者に対して、心移植に達するまで又は心機能が回復するまでの循環改善を目的に使用される。

承認条件

1. 小児重症心不全治療及び体外型補助人工心臓に関する十分な知識・経験のある医師により、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 関連学会と連携の上、一定期間は本品を使用する症例（治験症例であって、補助継続中の症例を含む）全例を対象として、使用成績調査を行い、必要に応じ適切な措置を講ずること。

以上

審査報告

平成 27 年 5 月 27 日

1. 審議品目

- [類 別]: 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一般的名称]: 単回使用体外設置式補助人工心臓ポンプ
- [販売名]: EXCOR Pediatric 小児用体外設置式補助人工心臓システム
- [申請者]: 株式会社カルディオ
- [申請年月日]: 平成 26 年 11 月 18 日 (製造販売承認申請)
- [申請時の使用目的]: 本品は、小児心移植対象患者の心臓移植までのブリッジ及び重症心不全患者の一時的な機械的循環サポートを提供することを目的とする。
- [特記事項]: 希少疾病用医療機器

2. 審議品目の概要

本品は、重症心不全の小児患者に対して、循環改善を目的に使用される体外設置型の補助人工心臓システムである (図 1)。本品は、EXCOR Pediatric 血液ポンプ (以下「血液ポンプ」という。)、EXCOR Pediatric カニューレ (以下「カニューレ」という。)、EXCOR Ikus 補助人工心臓駆動装置 (以下「Ikus 駆動装置」という。)、ドライビングチューブ、アクセサリセット、シールキャップ、トンネリングチップ、マンドレル、タンクユニット、カニューレコネクティングセット、カニューレエクステンションセット、マニュアルポンプ、USB メモリーから構成される (図 2~14)。通常、左心補助装置 (Left ventricular assist device。以下「LVAD」という。) として使用する場合、経皮的に作成したトンネルを通した心尖部脱血用カニューレを左心室に、動脈送血カニューレを大動脈に縫合し、血液ポンプに接続する。右心補助装置 (Right ventricular assist device。以下「RVAD」という。) として使用する場合、心房脱血用カニューレを右心房に、動脈送血用カニューレを肺動脈に縫合する。LVAD 及び RVAD の両方を接続する両心補助装置 (Biventricular Assist Device。以下「BVAD」という。) として使用することもある (LVAD としての装着例を図 15 に、BVAD としての装着例を図 16 に示す。)。血液ポンプと Ikus 駆動装置を接続し、Ikus 駆動装置から血液ポンプに、ドライビングチューブを介して空気を供給する。空気圧により血液ポンプのメンブレンを拍動させて血液を駆出させる (図 17)。アクセサリセット、シールキャップ、トンネリングチップ、マンドレル、タンクユニットは、血液ポンプ装着時に使用する。カニューレコネクティングセット、カニューレエクステンションセットは、血液ポンプ交換時に、必要に応じて

使用する。マニュアルポンプは、Ikus 駆動装置の異常時に血液ポンプを手動で駆動させるために使用する。USB メモリーは Ikus 駆動装置の記録のために使用する。

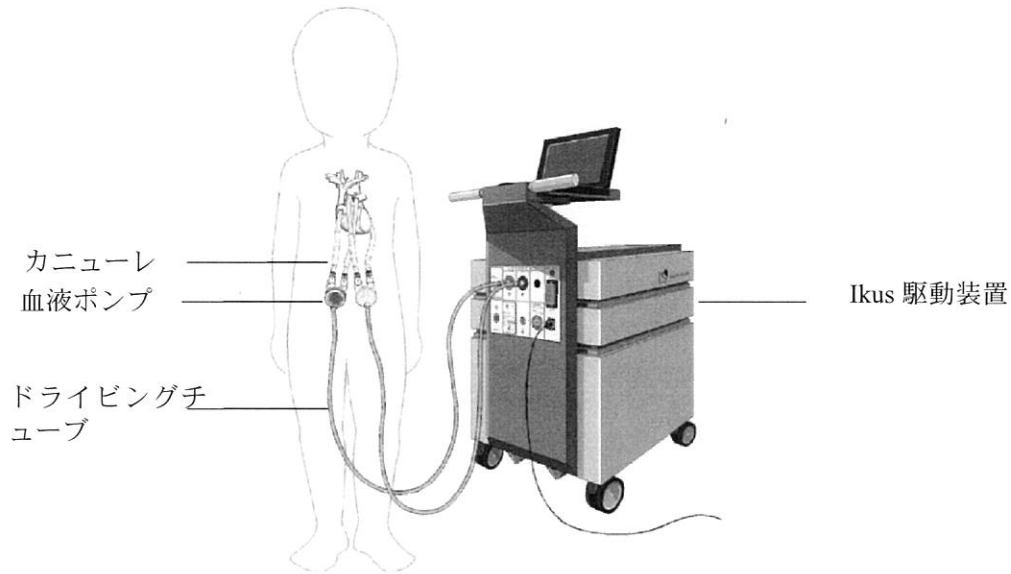


図1 本品の装着図



図2 血液ポンプ

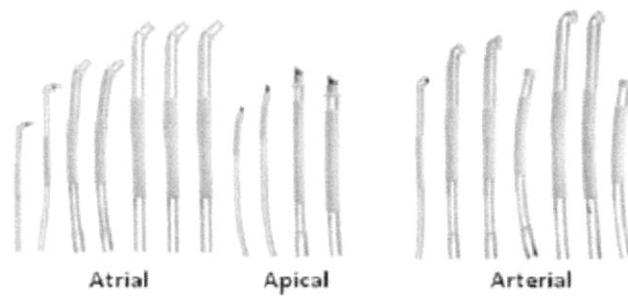


図3 カニューレ



図4 Ikus 駆動装置



図5 ドライビングチューブ

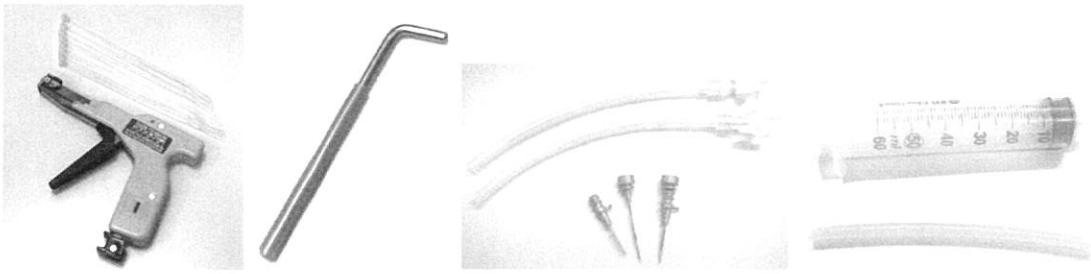


図6 アクセサリーセット

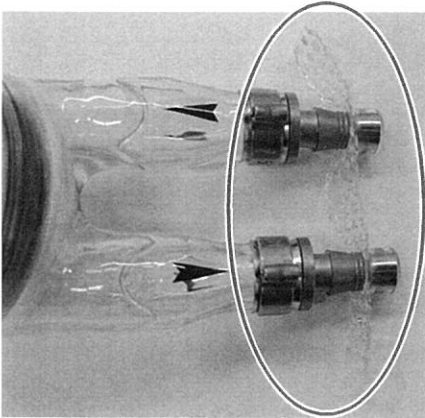


図7 シールキャップ

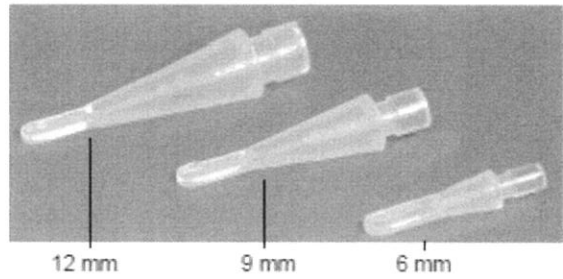


図8 トンネリングチップ

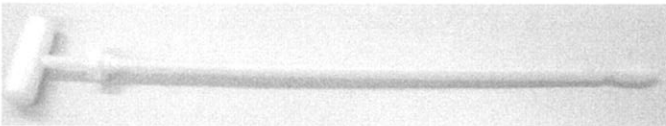


図9 マンドレル



図10 タンクユニット

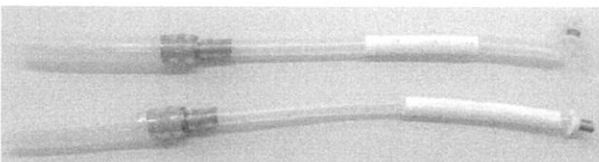


図11 カニユーレコネクティングセット



図12 カニユーレエクステンションセット

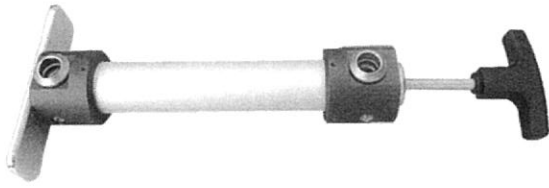


図 13 マニュアルポンプ



図 14 USB メモリー

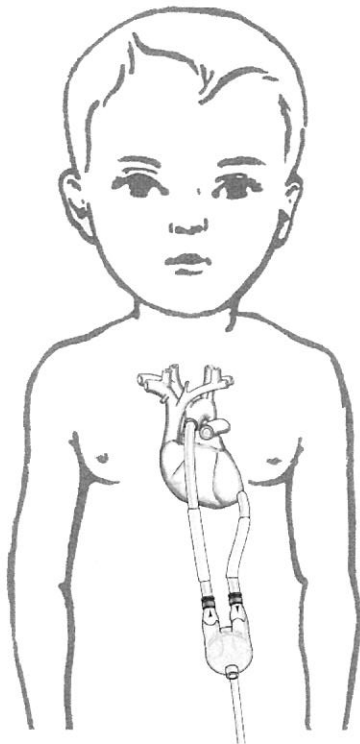


図 15 LVAD としての装着例

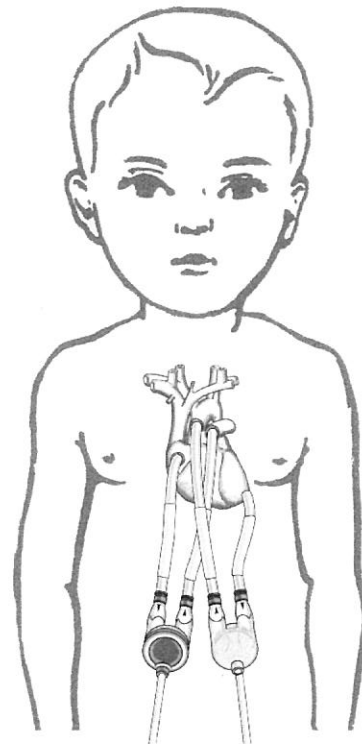
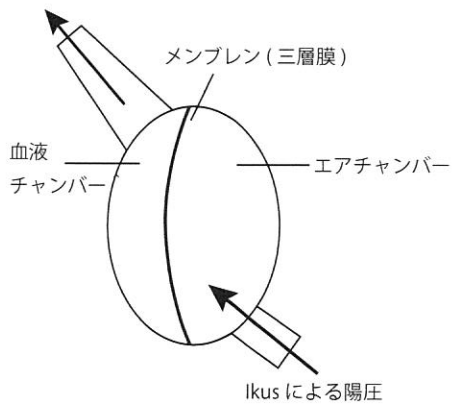


図 16 BVAD (LVAD 及び RVAD) としての装着例

膜の動きに合わせて血液が拍出される



膜の動きに合わせて血液が流入する

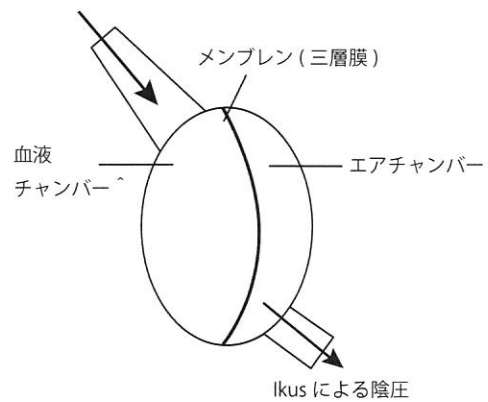


図 17 血液ポンプの動作原理 (模式図)

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。

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 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】

本品は、ドイツのベルリンハート社が開発した小児用の空気圧駆動、拍動型の体外設置型補助人工心臓である。1988 年にプロトタイプが初めて臨床使用され、1990 年から現在のタイプが臨床使用され始めた。1997 年に欧州で CE マークを取得し、2011 年に米国において HDE（Humanitarian Device Exemption：人道機器適用免除）ⁱとして承認を取得している。

我が国においては、薬物治療で十分効果が得られない小児重症心不全患者に対する治療の選択肢は少なく、心移植がほぼ唯一の根治療法である。2010 年 7 月に改正臓器移植法が施行され、小児からの臓器提供が可能となり、小児の心移植を行う環境が整備された。日本循環器学会移植委員会は、小児期心疾患の心移植適応を判断するためのガイダンスを示しており、その中で対象となる疾患が挙げられている¹。しかし、国内の心移植のドナーは不足しており、移植までの待機期間は長期にわたる。2013 年 4 月 30 日までに国内で心移植適応と判定された 15 歳未満の小児患者は 115 名であり、そのうち移植を受けたのは国内の移植 5 名、国外の移植 53 名であった。

待機期間中は、自己心にて循環動態を維持できなくなった患者に対しては心移植までのブリッジ（bridge to cardiac transplant）として、心機能を代行して全身の循環を維持する補助人工心臓が用いられる。補助人工心臓の装着により、心移植の待機期間にある患者の状態の維持・改善が期待できる。国内では、成人用の体外設置型補助人工心臓が 2004 年頃から小児にも使用されるようになり、2009 年 1 月までの症例を対象にした「小児重症心不全の治療成績向上のための機械的循環補助手段に関する総合的研究」²において小児例における成人用デバイス適用の限界が検討され、体重 20～25kg、体表面積 0.8～1.0m² までの患者に対して、成人用の体外設置型補助人工心臓の使用が可能と考えられた。20 kg 未満の患者に対

ⁱ HDE は一般の承認申請（PMA:Pre Marketing Approval）と類似であるが、有効性の要件が免除される点、使用医療機関において使用前に IRB（Institutional Review Board：施設審査委員会）の承認等が必要となる点が異なる。HDE の承認申請前に FDA から HUD（Humanitarian Use Device：人道機器）の指定を受け、IDE（Investigational Device Exemption：治験用医療機器に対する一部規制の適用除外）下での臨床試験（治験）を実施する必要がある。HDE は、承認に当たって、安全性の証明は必要であるが、有効性部分は「予想される便益（Probable Benefit）」の説明で代えることができ、有効性を科学的に証明した臨床試験の結果は必要とされない。（出典：厚生労働省 第 8 回 再生医療における制度的枠組みに関する検討会 資料 5 米国の HDE 制度について）

する使用経験は 3 名とごくわずかであり、国内では乳幼児を含む小児患者に対して使用できる補助人工心臓はない。このため、小児に対する補助人工心臓が必要とされ、本邦での本品の導入が求められた。

本品は、厚生労働省が設置した「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」により、2009 年 10 月に、早期導入が望まれる医療機器に選定され、2011 年 6 月に希少疾病用医療機器に指定されている。

【外国における使用状況】

＜提出された資料の概略＞

本品は、1997 年に欧州で CE マークを取得した。米国では、2011 年 12 月^{*2}に HDE (Humanitarian Device Exemption) の承認を取得した。1990 年～2013 年の 23 年間に世界 37 カ国で ████████ 名以上の患者に対して使用されている。ベルリンハート社が報告を受けた重篤な有害事象の発生状況を表 1 に、不具合の発生状況を表 2 に示す。

不具合は、57 件の報告があり、そのうち 20 件が血液ポンプのメンブレン損傷であった。次に、ドライビングチューブの空気漏れが 15 件あった。血液ポンプのメンブレン損傷及びドライビングチューブの空気漏れに関する安全性の評価は、「ホ. 性能に関する資料」の【物理的・化学的特性】にて述べる。その他の有害事象及び不具合については、「チ. 臨床試験成績に関する資料」の審査を踏まえて判断することとした。

表 1 外国における重篤な有害事象の発生状況 (2013 年 1 月～2014 年 7 月)

有害事象の種類	有害事象の詳細	構成品名	件数
神経機能障害	脳出血		2
	脳梗塞	血液ポンプ ^{*1}	4
	塞栓性脳梗塞	カニューレ ^{*2}	2
	虚血性脳血管障害	血液ポンプ ^{*3}	2
		小計	10
主要な感染	本品以外の局所感染		1
	カニューレ経皮挿入部位感染	カニューレ	1
		小計	2
死亡	死亡	血液ポンプ ^{*4}	1
心臓障害	心停止	カニューレ ^{*5}	1
静脈血栓塞栓	肺塞栓症	血液ポンプ ^{*3}	1
出血	大量出血		1
処置合併症	大動脈解離		1
合計			17

*1：4 件のうちの 2 件はポンプ内血栓が発生していた。

*2：2 件のうちの 1 件はインフローカニューレ（脱血用）の亀裂、もう 1 件は手技的ミスによる有害事象である。

*3：ポンプ内血栓による有害事象である。

*4：血液ポンプの空気室側メンブレンの損傷、固定リングの回転、グラファイトの摩耗が生じていた。

*5：インフローカニューレ（脱血用）の亀裂により発生した有害事象で、同時に塞栓性脳梗塞が併発した。

^{*2} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：2011 年 11 月）

表 2 外国における不具合の発生状況（2013年1月～2014年7月）

不具合の種類	不具合の詳細	構成品名	件数
ポンプの機能不全	ポンプ内血栓	血液ポンプ	7
	メンブレンの損傷		20
	メンブレンの膨隆		2
	固定リングの異常動き		1
	ポンプとDL接続スタブの空気漏れ		1
	ポンプ内異物混入		4
	小計		35
ポンプ以外の機能不全	ドライビングチューブの空気漏れ	ドライビングチューブ	15
	カニューレの亀裂	カニューレ	2
		小計	17
Ikus 駆動装置の不具合	空気圧弁の固着又は損傷	Ikus 駆動装置	1
	バックアップモードへの切替え		1
	機能停止		1
			小計
不適切な取扱いによるもの	操作ミス等	血液ポンプ	2
合計			57

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

血液ポンプの仕様として、加圧試験、ポンプ強度、生物学的安全性（ISO10993-1）、無菌性の保証（SAL）が設定された。カニューレの仕様として、曲げ疲労、キンク疲労、引張荷重、生物学的安全性、無菌性の保証が設定された。Ikus 駆動装置の仕様として、拍動数、収縮期比、陽圧設定範囲、陰圧設定範囲、電気的安全性（IEC60601-1）、電磁両立性（IEC60601-1-2）が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、非臨床試験で検証している試験項目について、品目仕様に設定するよう指示した。また、システム全体の安全性及び有効性の確保のため、ドライビングチューブ、アクセサリセット、カニューレコネクティングセット、カニューレエクステンションセットについても仕様を設定する必要があると考え、申請者に設定するよう指示した。さらに、エンドトキシン試験に関する規格、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物に関する規格を設定するよう指示した。

申請者は、血液ポンプの仕様として、ポンプの信頼性、カニューレ接続部の強度を追加した。カニューレの仕様として、負荷時（屈曲時）の流量確保、加圧減圧耐性、殺菌剤耐性、内側表面の粗さ、ペロア（カニューレの被覆材）の密着強度を追加した。ドライビングチューブの仕様として、圧負荷試験、加圧・引張・曲げによる圧力変化、引張強度・ねじれ・座屈耐性試験、機械的強度試験を追加した。カニューレコネクティングセットの仕様として、引張荷重、生物学的安全性、無菌性の保証を設定した。カニューレエクステンションセットの仕様として、引張荷重、生物学的安全性、無菌性の保証を設定した。アクセサリキット

の仕様として、無菌性の保証を設定した。また、エンドトキシン試験、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物を設定した。

総合機構は、追加された仕様を確認し、後述する「ホ. 性能に関する資料」を含め、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>

安定性を示す資料として、血液ポンプの保管寿命試験、カニューレ保管寿命試験の成績が提出された。いずれも3年以上保管した検体の劣化が生じていないことを確認した。

耐久性を示す資料として、血液ポンプについて、信頼性試験及び起動時の加圧試験の成績が提出された。Ikus 駆動装置について、主要コンポーネントの疲労試験及び空気圧サブシステムの疲労試験の成績が提出された。信頼性試験（製品寿命試験）は、血液ポンプを模擬循環回路に接続して行った長期の耐久性を確認する試験である。80% reliability（信頼性）、90% confidence level（信頼水準）で [] 時間（約 [] か月）の耐久性を確認するために、9台の血液ポンプを用い、[] 時間以上駆動させる計画で行われた。本試験においては、9台中不具合の発生が1台以内であれば、前述の基準を達成する。試験の結果、9台中8台は [] 時間以上問題なく駆動を継続した。9台中1台は [] 時間駆動後に25%の血液流量の低下が認められた。原因はメンブレン層の間に空気が混入したことであり、臨床使用時には血液ポンプの交換が必要となる。試験結果から、8,800時間（約1年）以上の耐久性が確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、植込み型補助人工心臓の評価指標である「次世代型高機能人工心臓の臨床評価のための評価指標」（平成20年4月4日付 薬食機発第0404002号）で推奨される「80% reliability, 80% confidence level で6か月以上の試験」を上回る条件の試験が行われており、1年間の耐久性が確認できたことから、ポンプ交換が可能な体外型補助人工心臓として、本品の耐久性は許容されると考える。ただし、以下の理由から、本品の使用時には定期的に異常がないことを確認し、異常が確認された場合には使用期間に関わらず血液ポンプ等の交換を検討することが必要であると考え、添付文書において注意喚起するよう指示した。

- 信頼性試験において1年以内に1台に不具合が生じていること。
- 「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」の【外国における使用状況】において述べたとおり、血液ポンプのメンブレンに不具合等が発生していること。

申請者は、添付文書にて注意喚起することを了承した。

総合機構は、提出された本品の安定性及び耐久性に関わる資料について審査した結果、必要な注意喚起が行われ適切に運用される場合は、体外設置型補助人工心臓としての安定性及び耐久性に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略＞

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、医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを規定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施を規定しているか）について定めた第 1 条、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、ホ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、ハ項及びホ項では、外国における不具合の発生状況等を踏まえ、＜総合機構における審査の概要＞に記載するように、血液ポンプのメンブレン損傷に関連するリスク低減化措置のための情報提供を指示した。ロ項では、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＞に記載するように、ドライビングチューブ等の品目仕様の設定を追加するように指示した。ホ項及びチ項では、本品の適正使用を推進するため、＜総合機構における審査の概要＞に記載するように、血液ポンプのメンブレン損傷、ドライビングチューブに関する注意喚起、血液ポンプ交換に関するトレーニングの義務化等のリスク低減化措置の追加実施及び使用目的の変更を指示した。

申請者は、これに対応した。

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＞

血液ポンプに関する試験として、血液ポンプの機械的疲労試験（加圧試験）、血液ポンプ、カニューレ及び接続部の漏出試験、血液ポンプの落下試験の成績が提出された。カニューレに関する試験として、機械負荷による流量確認試験、ねじり及び座屈試験、ねじり及び屈曲による疲労試験、縦方向の引張強度試験、縫合部の引張強度試験、加圧試験、殺菌剤による機械的影響、内側表面の粗さ評価、ペロア被覆部の剥離試験の成績が提出された。血液ポン

プとカニューレの接続部について、接続部の引張強度試験、引張強度試験に用いた新型タイガンⁱⁱのバリデーション試験の成績が提出された。ドライビングチューブの試験として、圧負荷試験、加圧・引張・曲げによる圧力変化の確認、引張強度・ねじれ・座屈耐性、機械的強度試験の成績が提出された。Ikus 駆動装置の試験として、主要コンポーネントの疲労試験、空気圧サブシステムの疲労試験の成績が提出された。マニュアルポンプについて、仕様適合性確認の結果が提出された。すべて設定された基準に適合することが示された。

＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、カニューレコネクティングセット、カニューレエクステンションセットの強度について、評価を求めた。また、「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」の【外国における使用状況】で示された、外国で発生した主な不具合（血液ポンプのメンブレン損傷及びドライビングチューブの空気漏れ）について、安全性評価を求めた。

申請者は、カニューレコネクティングセット及びカニューレエクステンションセットについて、引張荷重に関する試験の成績を提出した。

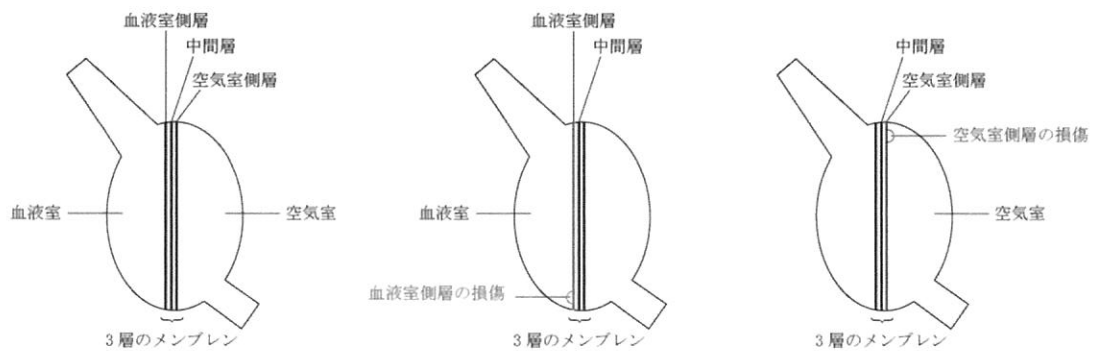
また、外国で発生した主な不具合については、以下のように説明した。

(1) 血液ポンプのメンブレン損傷

血液ポンプのメンブレン損傷は、その発生部位から血液室側メンブレン層の損傷と空気室側メンブレン層の損傷があり、2014年7月30日までに、血液室側層の損傷が11件、空気室側層の損傷が9件あった。血液室側メンブレン層の損傷は、3層構造となるメンブレンの血液室側層に漏出が生じ、その損傷部位付近に血液が付着し、さらに血液ポンプの拍動の時間経過とともに、血液室側層と中間層の間に漏出箇所から血液が流入する不具合である。空気室側メンブレン層の損傷は、メンブレンの拍動動作により空気室側層と中間層の間隙に空気が入り込み、その結果血液ポンプの拍出量が低下する。

このようなメンブレンの1層にかかわる不具合が発生した場合でも、3層構造となるメンブレンが、空気室側のメンブレン層の漏出箇所からは空気塞栓を引き起こすような空気の血液室への流入を防ぎ、また、逆に血液室側のメンブレン層の不具合の場合、失血による障害から患者を守ることができるように設計されている。(図18)

ⁱⁱ 血液ポンプとカニューレを接続するときに用いるアクセサリーのひとつ。



正常状態

3層すべてが正常

血液室側層の損傷

メンブレンの血液室側層と中間層の間の漏出個所から血液が流入

空気室側層の損傷

メンブレンの空気室側層と中間層の間の漏出個所から空気が流入

他の2層のメンブレンは正常。
空気室及び血液室の安全性は保持。

図 18 血液ポンプのメンブレン損傷

(2) ドライビングチューブⁱⁱⁱの空気漏れ

ドライビングチューブの空気漏れは、ドライビングチューブと血液ポンプの接続部（細い径のチューブから太い径のチューブへ移行する部分）で発生する。この部分は、細い径のシリコンチューブに太い径のシリコンチューブを接着剤で固定し、血液ポンプの空気室と接続している。使用中に最もストレスがかかり、一番負荷がかかりやすい部分である（図 19）。患者が非常に活発な活動を行っている場合など、外部からの強い負荷が加えられた場合には、この箇所において損傷が発生する原因となり得る。しかし、チューブ破損がどのように始まったかを正確に解明することは困難であった。ドライビングチューブの使用保証期間は1年であり、損傷が発生したドライビングチューブの平均的な使用期間は236日であった。

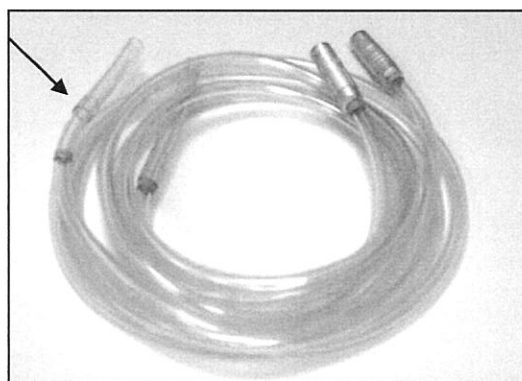


図 19 ドライビングチューブの破損部位

ⁱⁱⁱ Ikus 駆動装置から血液ポンプに駆動用の空気を供給するチューブ

報告された 15 件のドライビングチューブの空気漏れのうちの 2 件（使用期間：67 日間、54 日間）は、国内で実施された治験参加患者が心移植を受けるために渡米した後に発現したもので、本邦でのフォローアップ期間中に発生した同様な不具合 1 件（使用期間：34 日間）を含め、2 ヶ月の間隔で同様の不具合が同一患者に 3 回発生した。このような事例は初めてのことであり、発生頻度としては高い。同患者は、非常に活発な動きを示していたため、ドライビングチューブに対し大きな外力が加えられた可能性は否定できず、製品の設計段階で想定された範囲を超えた動きによって損傷した可能性が高いと考えられる。また、1 例において、患者に装着されているドライビングチューブが使用者によってクランプされ、損傷を与えたため、治験機器との因果関係が否定できる事象であった。また、モバイルタイプの Ikus 駆動装置による補助を受けている成人患者に発現したドライビングチューブの破損が 1 例あったが、同装置は本申請には含まれていない。

総合機構は、(1) 及び (2) について、申請者にリスクの低減措置に関する見解を尋ねた。申請者は、以下のように説明した。

(1) について、本品のメンブレンは 3 層構造であり、1 層が破損しても直ちに空気の血液内への流入や、血液の漏出は生じない。また、空気圧の監視（警告アラーム^{iv}）、使用者による定期的な点検等によって、不具合が生じたときには交換することが可能であり、その旨添付文書、使用説明書等にて注意喚起をしている。これらのリスクコントロールの結果、当該リスクは、「可能な限りリスクを下げる（ALARP：As Low As reasonable practicable）」に分類される。

また、(2) について、リスク低減措置として、空気圧の監視（警告アラーム）、代替チューブを常に用意することとしている。また、使用者による破損を防止するために、ドライビングチューブに外部から負荷（引っ張ること、クランプすること等）を与えないこと、ドライビングチューブの状態を定期的を確認することを、添付文書において情報提供している。また、申請後（2015 年 2 月）に、ベルリンハート社がドライビングチューブの改良を行ったと報告した。細い径のチューブと太い径のチューブの接続部を長くし、強度を高める変更である（図 20）。

^{iv} 消音を押すと 1 分間音が消える。1 分経過後に同じ状態であれば、再度アラームが鳴る。また、消音中に別の警告対象となる事象が発生したときには、アラームが鳴る。

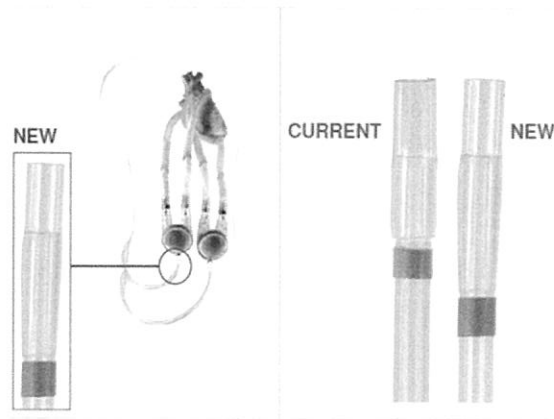


図 20 ドライビングチューブの変更

総合機構は、(1) について、メンブレンの破損は、1 層だけであれば直ちに患者の健康被害は生じないが、空気の血液内の流入、血液の漏出、血液の駆出性能の低下等を生じさせる重大なリスク因子であると考え。因果関係は不明であるが、海外製造販売後の 1 例の死亡例において、血液ポンプの駆出不全が生じたており、メンブレンが損傷していたことが分かっている。現在、本品の他に長期使用可能な小児用の補助循環装置がないこと、メンブレンの損傷は一定の割合で生じ得ることを踏まえ、本品を使用、管理する医師及び医療従事者に対して、血液ポンプのメンブレン部分における異常の有無の確認を定期的に行うとともに、駆出性能の低下等の異常が見られたときには直ちに該当部品の交換を検討することを、事前にトレーニング及び添付文書にて十分に周知し、強く注意喚起することを指示した。

申請者は、了承した。

総合機構は、(2) について、変更後のドライビングチューブの強度に関する資料を申請者に求めた。

申請者は、変更後のドライビングチューブの引張強度、ねじれ、座屈耐性試験の成績を提出した。

提出された資料を審査した結果、引張強度、ねじれ・座屈耐性等について改善が見られたこと、空気圧の監視、定期的な外観の確認によって速やかな交換が可能であることから、リスクは許容されると判断した。

総合機構は、申請者の回答を踏まえて、本品に関する物理的・化学的特性に関する資料について審査を行った結果、必要な注意喚起が行われ適切に運用される場合は、体外設置型補助人工心臓としての物理的・化学的特性に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>

電氣的安全性に関する資料として、仕様に設定した IEC60601-1 に適合することを示す資料が提出された。電磁両立性に関する資料として、仕様に設定した IEC60601-1-2 に適合することを示す資料が提出された。

<総合機構における審査の概略>

当初申請時においては、Ikus 駆動装置の電氣的定格は、海外向けの仕様である 115V 60Hz のタイプのみの申請であった。国内治験において用いられたものと同一のものであり、国内治験のときには、ベルリンハート社が動作確認を行った変圧器を用いて本邦で使用可能としていた。申請後に、本邦向けの仕様である 100V 50Hz のタイプ及び 100V 60Hz のタイプの開発が終了したため、申請者はコンバータを使用しなくてもよい本邦向けのタイプを追加し、今後本邦に出荷されるものについてはすべて本邦向けのタイプとすることを希望した。

総合機構は、新規申請中の形状、構造等の変更は原則として認められないと考えているが、入力電源のみの変更であり性能への影響がないことが示されたこと、電氣的安全性及び電磁両立性に関する試験は既に終了していたこと、本品が「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」において早期承認対象品目に選定されていること、希少疾病用医療機器であり優先審査品目に指定されていることを踏まえ、申請後に変更することを許容した。申請時には、115V 60Hz のタイプの資料のみが提出されていたため、申請者に、本邦向けのタイプの電氣的安全性及び電磁両立性に関する資料の提出を求めた。

申請者は、本邦向けのタイプの電氣的安全性及び電磁両立性に関する資料として、仕様に設定した IEC60601-1 及び IEC60601-1-2 に適合することを示す資料を提出した。

総合機構は、追加提出された資料も踏まえて、本品に関する電氣的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査を行った結果、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>

生物学的安全性に関しては、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」（平成 24 年 3 月 1 日付 薬食機発 0301 第 20 号）に準拠した血液ポンプ及びカニューレの生物学的安全性に関する試験の成績が添付資料として提出された。

本品の血液ポンプ及びカニューレを用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性毒性試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、埋植試験、発熱性物質試験、血液適合性試験（溶血毒性試験、PPT 及び APTT の分析）が実施され、試験の成績が提出された。

本品の血液ポンプに使用されているヘパリンについては、エンドトキシン以外の規格は、日本薬局方に適合することが説明された。

<総合機構における審査の概要>

提出された資料において、以下の事項が問題点として認められた。

- ① 感作性試験において、機器のリスクレベルに応じて有機溶媒による抽出、又は生理食塩水と植物油を用いた抽出を行い、感作性を評価することとされているが、添付された資料は生理食塩水を抽出媒体とした試験成績のみであり、適切にハザード物質を検出した上でのリスク評価が行われていない。
- ② 本品は、循環血液と30日を超えて接触する医療機器であることから、亜急性全身毒性の評価が必要であるが、長期使用時における全身毒性の評価がなされていない。
- ③ 本品の補体活性に関して評価が実施されていない。
- ④ 血液と一時的に間接接触するシールキャップについて、生物学的安全性の評価が実施されていない。
- ⑤ 本品の血液ポンプに使用されているヘパリンは米国薬局方で求められるエンドトキシン残留量 0.03EU/ヘパリン単位未満に適合しているが、日本薬局方 0.0030EU/ヘパリン単位未満には適合していない。

申請者は、上記の事項について以下のように回答した。

本品の204例の臨床試験、及び1990年から23年間における██████名に臨床使用された実績からは、本品に感作性、亜急性全身毒性、補体活性が懸念されるような不具合や有害事象は認められていないことから、新たに生物学的安全性試験を実施せずとも本品の安全性は担保できていると考える。

シールキャップに使用されている原材料のシリコーンは、本品の他の部分で使用されている材料と同一であることから、生物学的安全性は評価されている。

本品で設定したヘパリンの残留エンドトキシンの規格値は日本薬局方の規格値を満たしていないが、実測値を確認したところ、検出限界以下であることが明らかとなったことから、実使用には問題のないことが示された。臨床試験及び製造販売後の使用実績においてエンドトキシンが原因とみられる有害事象等の報告は受けていない。したがって、本品に使用するヘパリンのエンドトキシンの残留量は妥当であると考えます。

総合機構は、ヘパリンのエンドトキシンの許容量については、本品に使用されているヘパリンの実測値が日本薬局方の基準値の範囲内であることが確認されており、使用されているヘパリンが日本薬局方に適合するという申請者の説明は妥当と考える。シールキャップについても、生理食塩水を介して間接的に体液と接触する部材であることを踏まえると、同一の原材料が含まれる血液ポンプを用いた生物学的安全性試験の成績により評価可能とする申請者の説明は受け入れ可能と考える。しかしながら、長期的に使用される血液ポンプ及びカニューレに対する申請者の生物学的安全性評価の説明は一般論としては理解できるものの、本品の対象患者は重篤で、全身状態も悪いことを踏まえると、感作性、亜急性全身毒

性及び補体活性に起因する有害事象を臨床使用下で精度良く検出することは困難と考える。臨床試験成績や製造販売後の使用実績は、本品の安全性評価の有用な情報であるが、生物学的安全性に関する一部の評価が実施されていない本品の血液ポンプ及びカニューレについては、感作性、亜急性全身毒性及び補体活性に関するハザードの検出は十分に実施されていないと考える。

これらのハザードに起因するリスクについては、本品の非臨床成績や臨床試験成績、海外での製造販売後の使用実績及び国内におけるニーズや有用性などを踏まえ、評価する必要があることから、「5. 総合評価」において併せて考察することとした。

【機械的安全性に関する資料】

＜提出された資料の概略＞

機械的安全性に関する資料として、Ikus 駆動装置のシステムコンポーネントに関する試験、機械的な動的試験、減圧下での機能、固定駆動アセンブリの機構安定性の資料が提出され、すべて設定された基準に適合することが示された。

＜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。

【性能に関する資料】

＜提出された資料の概略＞

性能に関する資料として、血液ポンプ駆動による *in vitro* 溶血性試験、血液ポンプにおける血流可視化試験、ポンプ内の流れの視覚化試験、ポンプコネクタ内の流れの可視化試験、Ikus 駆動装置と血液ポンプの組み合わせに関する特性の検討に関する資料が提出され、特段の問題がないと説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、動物を用いた性能試験成績が提出されていないことについて、理由を説明することを求めた。

申請者は、以下のように説明した。本品の研究段階では多くの動物試験が行われた。1988年に初めてヒトに用いられ、1988年から1990年の間に40台使用された。その後、CEマーク取得時や、米国臨床試験実施時においては、動物試験を必要とは考えず、実施しなかった。ベルリンハート社は、動物試験のデータは、ヒトへの使用に先立って機器の安全な使用をサポートすることを目的としたものであるため、ヒトへ使用できる状態では動物試験は不要と考える。また、動物モデルに限界があるため、ヒトの臨床データは動物試験より多くの情報を提供すると考える。

総合機構は、動物試験については、臨床試験では検証不可能なことについて確認する必要がある場合等、臨床試験とは別に行う必要がある場合もあることから、既にヒトへ使用していることのみを理由として動物試験を行わないことは必ずしも適切ではないと考える。本品の評価においては、以下の理由から、現時点で新たに動物試験を行わなければならない理由はないと考え、臨床試験及びその他の試験によって総合的に評価することとした。

- 血液循環装置に関しては動物を用いた試験に限界があり、ヒトに外挿不可能なこと（抗凝固療法等）が存在すること
- 他の非臨床試験において、生体への影響及び生体に使用することによる本品への影響を除く基本的な性能及び安全性は検証可能であること
- 臨床試験において 200 例以上に使用された成績から臨床的な有効性及び安全性は確認可能であり、新たに動物試験を行った場合に本品の有効性及び安全性に関して得られる新たな情報は少ないと考えられること

その他性能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。

へ. リスク分析に関する資料

<提出された資料の概略>

リスク分析に関する資料については、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略>

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

【製造方法、滅菌方法及び滅菌バリデーション】

<提出された資料の概略>

本品の製造工程と製造所に関する資料及び本品の滅菌方法に関する情報として、滅菌バリデーション、エチレンオキサイド滅菌の残留物に関する資料が提出された。また、本品の品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目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、エンドトキシンが混入していないことを担保することを求めた。

申請者は、本品のエンドトキシンの残留物に対する評価として、エンドトキシンの残留物について欧州薬局方の試験方法により評価が行われ、エンドトキシンフリーであることを確認していると回答した。

総合機構は、回答を踏まえて製造方法、滅菌方法及び滅菌バリデーション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。

【ヘパリン[]の安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の原材料として、ヘパリン[]が使用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、ヘパリン[]の外來性感染性物質に対する安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

コーティングに用いられているヘパリン[]は、原薬等登録原簿（以下「MF」という。）に登録されている（MF登録番号；[]）。当該ヘパリン[]は、[]の[]に由来し、ドナー動物は、獣医師により健康であることが確認されている。ヘパリンの製造工程における病原体の不活化／除去工程として、[]処理（pH []、[]分以上）、[]（pH []、[]℃、[]時間）、[]処理（[]及び[]、[]分以上）が行われており、ウイルスクリアランス評価が実施されている。なお、ヘパリン[]の品質及び安全性の確保上必要な情報は、必要に応じて速やかに入手できる体制である。

本品の原材料として使用されているヘパリン[]は、上記に示すとおり生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号）第4動物由来原料総則3動物由来原料基準に適合しており、ヘパリン[]の動物由来原材料としての安全性は確保されている。

総合機構は、ヘパリン[]の外來性感染性物質に対する安全性に関する資料を確認し、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、米国臨床試験及び国内医師主導治験（以下「国内治験」という。）*3の成績が提出された。

【米国臨床試験】（2007年6月21日～2010年12月20日）

米国臨床試験は、米国及びカナダの17施設で行われた前向き多施設共同単群試験である。当初、体表面積（BSA）0.7m²未満（コホート1）24例、BSA0.7～1.5m²（コホート2）24例の合計48例の登録を目標とした。主たる解析対象集団は、コホート1及び2である。

*3 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：米国臨床試験及び国内治験）

また、コホート 1 については目標に達した後も登録は継続され、コホート 1CAP（継続使用：continued access protocol）として 20 例が登録された。さらに、Compassionate use（人道的使用）の目的で、BSA 0.7m² 未満の患者（コホート 3A）が治験施設（IDE 機関）で 35 症例、非治験施設（non-IDE 機関）で 72 症例、BSA 0.7～1.5m² の患者（コホート 3B）が治験施設（IDE 機関）で 6 症例、非治験施設（non-IDE 機関）で 23 症例登録された。（図 21）



図 21 米国臨床試験の全登録患者

有効性の主要評価項目は、心移植までのブリッジとして本品で治療を実施した患者の生存率であり、Extracorporeal Life Support Organization（ELSO）³の ECMO（Extracorporeal membrane oxygenation：体外式膜型人工肺）治療のレジストリデータベース^vから、患者背景等の傾向スコアマッチング（Propensity Score Matching）を行って同等の患者群を抽出し、生存（移植までの補助又は回復による離脱）率及び生存期間について Kaplan-Meier 法による生存期間の比較評価が行われた。コホート 1、コホート 1 の対照データ、コホート 2、コホート 2 の対照データの患者背景の概要を表 3～5 に示す。また、本品装着前 48 時間以内に

^v ELSO は、体外生命補助装置に関する国際協会であり、ECMO のレジストリを運営している。2015 年 1 月現在、世界で 250 施設以上が参加し、これまでに 65,171 症例が登録された。患者背景情報、診断名、ECMO 装着前の状態の詳細、患者の転帰等が登録されている。

実施されていた補助を表6に示す。

表3 コホート1及びその対照データの患者背景の比較

変数	カテゴリー	コホート1 n=24	ELSO 対照群 n=48	p 値*
年齢 (ヵ月)	平均±標準偏差	15.4±12.4	17.8±21.1	0.5332
	中央値	11.7	10.6	
	最低-最高	2.6~45.6	0.1~112.3	
年齢群	0~30日	0 (0.0%)	4 (8.3%)	0.2427
	30日~2歳	20 (83.3%)	32 (66.7%)	
	2~10歳	4 (16.7%)	12 (25.0%)	
	10~16歳	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
体重 (kg)	平均±標準偏差	9.1±2.7	9.3±4.9	0.7902
	中央値	9.2	8.8	
	最低-最高	3.6~13.6	3.1~27.0	
体重群	3~10kg	16 (66.7%)	34 (70.8%)	0.7888
	10~30kg	8 (33.3%)	14 (29.2%)	
	30~60kg	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
一次診断	がん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.3551
	先天性心疾患	3 (12.5%)	8 (16.7%)	
	冠動脈疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	拡張型心筋症	19 (79.2%)	39 (81.3%)	
	肥大型心筋症	1 (4.2%)	0 (0.0%)	
	拘束型心筋症	1 (4.2%)	0 (0.0%)	
心臓弁膜症	0 (0.0%)	1 (2.1%)		
人工呼吸器の使用 (植込み前)		20 (83.3%)	36 (75.0%)	0.5528
強心剤の使用 (植込み前)		22 (91.7%)	43 (89.6%)	1.0000
心停止 (植込み前)		7 (29.2%)	14 (29.2%)	1.0000

*連続変数はt検定。離散変数はFisherの正確確率検定。

表4 コホート2及びその対照データの患者背景の比較

変数	カテゴリー	コホート2 n=24	ELSO 対照群 n=48	p 値*
年齢 (ヵ月)	平均±標準偏差	113.2±37.6	114.4±63.8	0.9565
	中央値	111.2	138.7	
	最低-最高	50.8~191.8	1.8~188.6	
年齢群	0~30日	0 (0.0%)	0 (0.0%)	<0.0001
	30日~2歳	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	2~10歳	14 (58.3%)	9 (18.8%)	
	10~16歳	10 (41.7%)	30 (62.5%)	
体重 (kg)	平均±標準偏差	32.2±12.5	32.4±17.2	0.9608
	中央値	30.7	36.0	
	最低-最高	16.0~58.1	4.0~59.0	
体重群	3~10kg	0 (0.0%)	9 (18.8%)	0.0179
	10~30kg	12 (50.0%)	12 (25.0%)	
	30~60kg	12 (50.0%)	27 (56.3%)	
一次診断	がん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.6614
	先天性心疾患	6 (25.0%)	15 (31.3%)	
	冠動脈疾患	0 (0.0%)	1 (2.1%)	
	拡張型心筋症	17 (70.8%)	31 (64.6%)	
	肥大型心筋症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	拘束型心筋症	1 (4.2%)	0 (0.0%)	
心臓弁膜症	0 (0.0%)	1 (2.1%)		
人工呼吸器の使用 (植込み前)		11 (45.8%)	26 (54.2%)	0.6186
強心剤の使用 (植込み前)		21 (87.5%)	40 (83.3%)	0.7874
心停止 (植込み前)		5 (20.8%)	13 (27.1%)	0.7737

*連続変数はt検定。離散変数はFisherの正確確率検定。

表 5 コホート 1 及びコホート 2 の患者背景の要約

分類		コホート 1 n=24	コホート 2 n=24
性別	女性 男性	12 (50.0%) 12 (50.0%)	11 (45.8%) 13 (54.2%)
年齢 (ヵ月)	平均±標準偏差 中央値 範囲	15.4±12.4 (24) 11.7 2.6~45.6	113.2±37.6 (24) 111.2 50.8~191.8
年齢群	0~30 日 30 日~2 歳 2 歳~10 歳 10 歳~16 歳	0 (0.0%) 20 (83.3%) 4 (16.7%) 0 (0.0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%) 14 (58.3%) 10 (41.7%)
BSA	平均±標準偏差 中央値 範囲	0.43±0.10 (24) 0.44 0.23~0.62	1.09±0.29 (24) 1.08 0.71~1.66
身長	平均±標準偏差 中央値 範囲	75.0±12.0 (24) 73.0 51.0~103.0	135.5±19.7 (24) 137.5 104.0~171.0
体重	平均±標準偏差 中央値 範囲	9.1±2.7 (24) 9.2 3.6~13.6	32.2±12.5 (24) 30.7 16.0~58.1
移植リスト 分類	移植までのブリッジ (BTT) BTT の可能性-適格の可能性あり BTT の可能性-中程度の可能性あり Destination Therapy	24 (100%) 0 (0.0%) 0 (0.0%) 0 (0.0%)	23 (95.8%) 1 (4.2%) 0 (0.0%) 0 (0.0%)

表 6 本品装着前 48 時間以内に実施されていた補助

	コホート 1 n=24	コホート 2 n=24
人工呼吸	20 (83.3%)	12 (50.0%)
ECMO	6 (25.0%)	8 (33.3%)
限外濾過法	3 (12.5%)	1 (4.2%)
一時的な補助人工心臓	2 (8.3%)	0 (0.0%)
透析	0 (0.0%)	0 (0.0%)
経管栄養	10 (41.7%)	7 (29.2%)
強心薬	22 (91.7%)	21 (87.5%)

コホート 1 の本品装着前データでは、術前の主たる診断名は拡張型心筋症 19 例 (79.2%)、先天性心疾患 3 例 (12.5%)、拘束型心筋症 1 例 (4.2%)、肥大型心筋症 1 例 (4.2%) であった。11 例 (45.8%) が重篤な心原性ショックの状態、13 例 (54.2%) においては状態が急激に悪化していた。また、装着前に 5 例 (20.8%) に心臓手術が行われておりそのうち 2 例は一時的な補助人工心臓によるサポートがなされていた。本品装着 48 時間以内に行われたサポートは、人工呼吸 20 例 (83.3%)、ECMO 6 例 (25.0%)、経管栄養 10 例 (41.7%)、強心薬の使用 22 例 (91.7%) などであった。本品を用いた補助については 24 例中 17 例が左心補助 (70.8%)、7 例は両心補助 (29.2%) であった。使用された左心補助ポンプのサイズは 10mL 8 例 (33.3%)、25mL 6 例 (25.0%)、30mL 3 例 (12.5%) であり、両心補助ポンプのサイズは左右ともに 10mL 1 例 (4.2%)、左心 30mL/右心 25mL が 6 例 (25.0%) であった。

コホート 2 の本品装着前データでは、術前の主たる診断名は拡張型心筋症 17 例 (70.8%)、先天性心疾患 3 例 (12.5%)、冠動脈疾患 2 例 (8.3%)、拘束型心筋症 1 例 (4.2%)、弁膜症 1 例 (4.2%) であった。13 例 (54.2%) が重篤な心原性ショックの状態、11 例 (45.8%)