

においては状態が急激に悪化していた。また、装着前に 8 例（33.3%）に心臓手術が行われていた。本品装着 48 時間以内に行われたサポートは、人工呼吸が 12 例（50%）、ECMO 8 例（33.3%）、経管栄養 7 例（29.2%）、強心薬の使用 21 例（87.5%）などであった。本品を用いた補助については 24 例中 14 例は左心補助（58.3%）、10 例は両心補助（41.7%）であった。使用された左心補助ポンプのサイズは 25mL 1 例（4.2%）、30mL 7 例（29.2%）、50mL 3 例（12.5%）、60mL 3 例（12.5%）、であり、両心補助ポンプのサイズは左心 30mL／右心 25mL が 3 例（12.5%）、左心 50mL／右心 50mL が 1 例（4.2%）、左心 60mL／右心 50mL が 6 例（25.0%）、であった。

コホート 1 について 24 例中 2 例は選択・除外基準に抵触した。1 例は高熱（38℃以上）及び白血球数 15,000 以上のため、1 例は細菌性気管炎を合併したため、いずれも除外基準に該当した。したがって、ITT（Intention-To-Treat）集団 24 例、Per protocol 集団 22 例として生存率の解析が行われた。

コホート 2 に関しては 24 例中 2 例が選択・除外基準に抵触した。1 例は BSA が  $1.66\text{m}^2$ （選択基準は  $\text{BSA} \leq 1.5\text{m}^2$ 。）であった。もう 1 例は本品装着時に移植の待機リストに掲載されていなかった。したがって、コホート 2 についても ITT 集団 24 例、Per protocol 集団 22 例として生存率の解析が行われた。

#### （1）有効性主要評価項目

有効性主要評価項目である生存率を、コホート 1 及びコホート 2 それぞれの ITT 集団及び Per protocol 集団で解析した結果及びそれぞれのコホートの対照データの生存率とともに表 7 に示す。

表 7 有効性の主要評価項目の結果

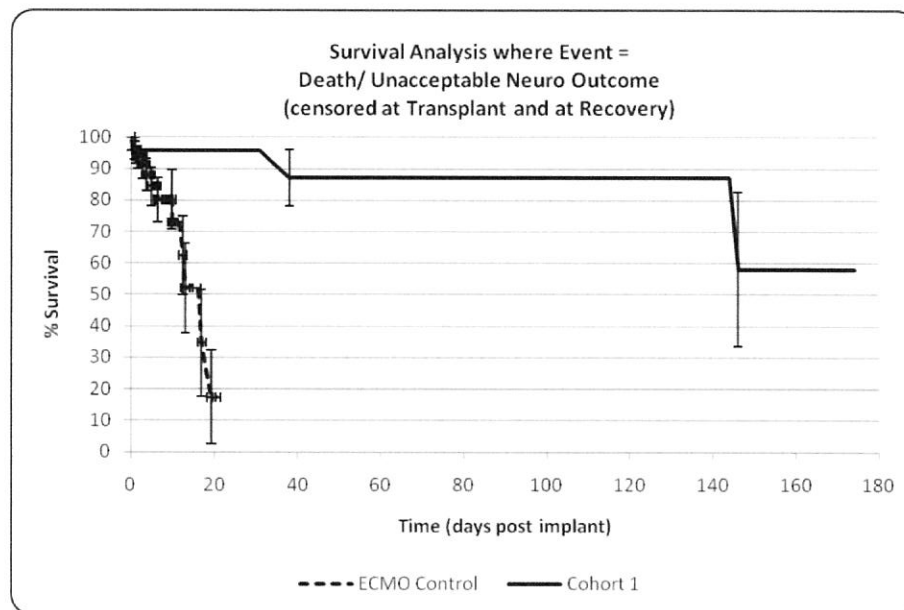
| コホート                | 症例数 | 最大補助日数 | 補助成功*      | 補助失敗**     | 生存率   |       |       |
|---------------------|-----|--------|------------|------------|-------|-------|-------|
|                     |     |        |            |            | 30 日  | 60 日  | 90 日  |
| コホート 1 ITT          | 24  | 174    | 21 (87.5%) | 3 (12.5%)  | 95.8% | 87.1% | 87.1% |
| コホート 1 Per Protocol | 22  | 174    | 19 (86.4%) | 3 (13.6%)  | 95.5% | 86.8% | 86.8% |
| コホート 1 の対照群         | 48  | 20.5   | 36 (75.0%) | 12 (25%)   | NA    | NA    | NA    |
| コホート 2 ITT          | 24  | 192    | 22 (91.7%) | 2 (8.3%)   | 94.7% | 94.7% | 94.7% |
| コホート 2 Per Protocol | 22  | 144    | 20 (90.9%) | 2 (9.1%)   | 94.1% | 94.1% | 94.1% |
| コホート 2 の対照群         | 48  | 27.5   | 32 (66.7%) | 16 (33.3%) | NA    | NA    | NA    |

\*補助成功：許容できない神経学的状態ではない状態での生存（心移植又は離脱した場合はそれまでの生存）

\*\*補助失敗：死亡又は許容不可能な神経学的状態

本品を装着した状態における 3 ヶ月（ただし、術後 90 日未満に心移植した場合は心移植時までの生存、本品から離脱した場合は離脱までの期間。）の生存率はコホート 1 では 87.1%、

コホート 2 では 94.7%であった。Kaplan-Meier 法による死亡・許容不可能な神経学的障害回避率及び対照データと比較した結果において、本品群それぞれのコホートで優越性が示された（コホート 1： $p=0.0002$ 、コホート 2： $p<0.0001$ 、log-rank 検定）（図 22、23）。



イベント：死亡／許容できない神経学的転帰（移植及び回復時に打ち切り）

コホート 1

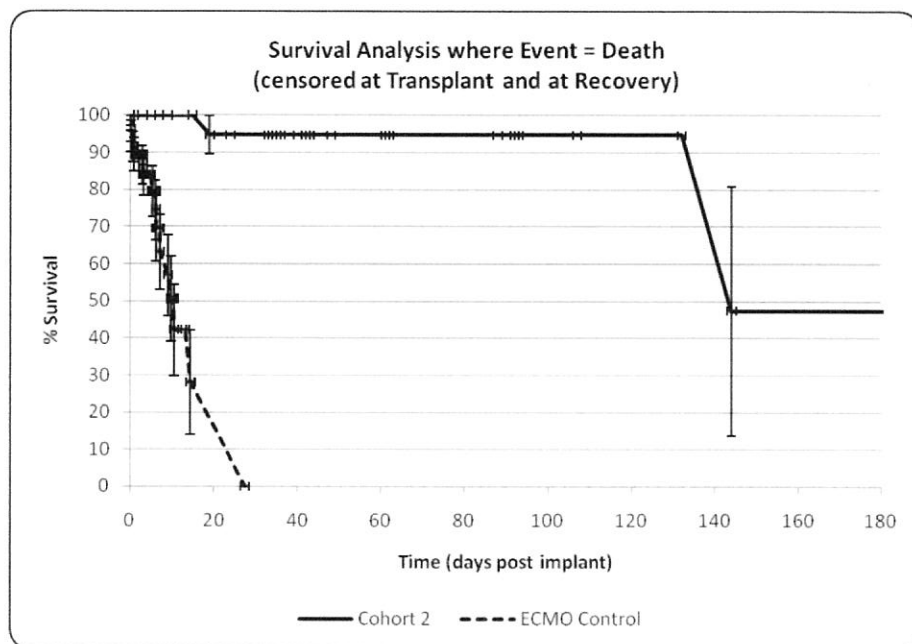
| 植込後日数 | 0    | 1     | 7     | 14    | 30    | 45    | 60    | 90    | 120   | 150   |
|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 残数    | 24   | 21    | 21    | 20    | 12    | 10    | 9     | 6     | 5     | 1     |
| 失敗例総数 | 0    | 1     | 1     | 1     | 1     | 2     | 2     | 2     | 2     | 3     |
| 生存率   | 100% | 95.8% | 95.8% | 95.8% | 95.8% | 87.1% | 87.1% | 87.1% | 87.1% | 58.1% |
| 標準偏差  | 0%   | 4.1%  | 4.1%  | 4.1%  | 4.1%  | 9.1%  | 9.1%  | 9.1%  | 9.1%  | 24.5% |

対照データ

| 植込後日数 | 0    | 1     | 7     | 14    | 30    |  |
|-------|------|-------|-------|-------|-------|--|
| 残数    | 48   | 46    | 16    | 4     | 0     |  |
| 失敗例総数 | 0    | 2     | 7     | 10    | 12    |  |
| 生存率   | 100% | 95.8% | 80.1% | 52.0% | 17.3% |  |
| 標準偏差  | 0%   | 2.9%  | 7.1%  | 14.2% | 14.9% |  |

図 22 コホート 1（ITT 集団）及び対照データの Kaplan-Meier 法による生存曲線<sup>\*4</sup>

<sup>\*4</sup> 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：51 頁参照）



イベント：死亡／許容できない神経学的転帰（移植及び回復時に打ち切り）

コホート 2

|       |      |      |      |      |       |       |       |       |       |       |
|-------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 植込後日数 | 0    | 1    | 7    | 14   | 30    | 45    | 60    | 90    | 120   | 150   |
| 残数    | 24   | 23   | 21   | 20   | 17    | 11    | 9     | 6     | 3     | 1     |
| 失敗例総数 | 0    | 0    | 0    | 0    | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 2     |
| 生存率   | 100% | 100% | 100% | 100% | 94.7% | 94.7% | 94.7% | 94.7% | 94.7% | 47.4% |
| 標準偏差  | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 5.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 33.6% |

対照データ

|       |      |       |       |       |    |  |
|-------|------|-------|-------|-------|----|--|
| 植込後日数 | 0    | 1     | 7     | 14    | 30 |  |
| 残数    | 48   | 41    | 12    | 3     | 0  |  |
| 失敗例総数 | 0    | 5     | 10    | 15    | 16 |  |
| 生存率   | 100% | 89.4% | 69.6% | 42.2% | 0% |  |
| 標準偏差  | 0%   | 4.5%  | 8.9%  | 12.2% |    |  |

図 23 コホート 2 (ITT 集団) 及び対照データの Kaplan-Meier 法による生存曲線\*5

## (2) 有効性副次評価項目

有効性の副次評価項目として以下を評価した。

- ① 心移植待機患者として本品による補助を受けた日数（表 8）
- ② 本品による補助中の患者の状態（表 9）

表 8 心移植待機患者として本品による補助を受けた日数

| コホート             | 症例数 | 中間値  | 平均±標準偏差   | 範囲     |
|------------------|-----|------|-----------|--------|
| コホート 1<br>ITT 集団 | 24  | 27.5 | 58.8±56.1 | 0～174  |
| コホート 1<br>対照データ  | 48  | 5    |           | 0～20   |
| コホート 2<br>ITT 集団 | 24  | 42.5 | 55.6±44.3 | 3～151  |
| コホート 2<br>対照データ  | 48  | 4.7  |           | 0～27.5 |

\*5 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：51 頁参照）

表 9 本品による補助中の患者の状態

| 評価時期                                     | カテゴリー    | コホート 1<br>n=24 | コホート 2<br>n=24 |
|------------------------------------------|----------|----------------|----------------|
| 本品装着前<br>各コホート：n=24                      | 鎮静       | 21 (87.5%)     | 16 (66.7%)     |
|                                          | 挿管       | 21 (87.5%)     | 14 (58.3%)     |
|                                          | ECMO/その他 | 8 (33.3%)      | 9 (37.5%)      |
|                                          | 覚醒       | 3 (12.5%)      | 12 (50.0%)     |
|                                          | 歩行       | 0 (0.0%)       | 5 (20.8%)      |
|                                          | 摂食       | 0 (0.0%)       | 8 (33.3%)      |
| 本品装着 2 週後<br>各コホート：n=20                  | 鎮静       | 8 (40.0%)      | 6 (30.0%)      |
|                                          | 挿管       | 7 (35.0%)      | 6 (30.0%)      |
|                                          | ECMO/その他 | —              | —              |
|                                          | 覚醒       | 13 (65.0%)     | 14 (70.0%)     |
|                                          | 歩行       | 3 (15.0%)      | 4 (20.0%)      |
|                                          | 摂食       | 6 (30.0%)      | 12 (60.0%)     |
| 本品装着 1 ヶ月後<br>コホート 1：n=12<br>コホート 2：n=17 | 鎮静       | 4 (33.3%)      | 5 (29.4%)      |
|                                          | 挿管       | 3 (25.0%)      | 5 (29.4%)      |
|                                          | ECMO/その他 | —              | —              |
|                                          | 覚醒       | 9 (75.0%)      | 13 (76.5%)     |
|                                          | 歩行       | 3 (25.0%)      | 8 (47.1%)      |
|                                          | 摂食       | 4 (33.3%)      | 9 (52.9%)      |

## (3) 安全性の評価

安全性主要評価項目は、本品による補助下での患者・日あたりの重篤有害事象（SAE）発生率を評価し、パフォーマンスゴール（0.25）を超えないこととされた。

コホート 1 のサポート期間はのべ 1411 患者・日であった。この期間に発生した有害事象数は計 96 例であり、発生率は 0.068 イベント／患者・日であった。一方、コホート 2 に関してサポート期間はのべ 1376 患者・日であり、有害事象発生数は 109 件であった。したがって、有害事象発生率は 0.078 イベント／患者・日であった。いずれも目標値の 0.25 より有意に低い値であった。

このうち IDE 機関で実施されたコホート 1、コホート 2、コホート 1CAP、コホート 3A（IDE 機関）、コホート 3B（IDE 機関）の SAE 発生率を表 10 に示す。また、事象別の発生率を表 11 に示す。SAE 発生率に関してはコホート 3B の患者・日あたりの SAE 発生率が 0.167 と他のコホートに比較して高い傾向が認められたが 95%信頼区間の上限は 0.25 を越えなかった。

表 10 各コホート別の SAE 発生率

| コホート      | 症例数 | イベント数 | 補助期間<br>(日) | 補助成功の基準(<0.25)    |                |
|-----------|-----|-------|-------------|-------------------|----------------|
|           |     |       |             | 患者・日あたり<br>のイベント数 | 95%信頼区間の<br>上限 |
| コホート 1    | 24  | 96    | 1411        | 0.068             | 0.083          |
| コホート 1CAP | 20  | 74    | 1330        | 0.056             | 0.070          |
| コホート 3A   | 35  | 135   | 1993        | 0.068             | 0.080          |
| コホート 2    | 24  | 107   | 11376       | 0.078             | 0.094          |
| コホート 3B   | 6   | 40    | 240         | 0.167             | 0.227          |

表 11 事象別の SAE 発生率

| 有害事象              | BSA<0.7m <sup>2</sup> |       |           |       |         |       | 0.7m <sup>2</sup> ≤BSA<1.5m <sup>2</sup> |       |         |       |
|-------------------|-----------------------|-------|-----------|-------|---------|-------|------------------------------------------|-------|---------|-------|
|                   | コホート 1                |       | コホート 1CAP |       | コホート 3A |       | コホート 2                                   |       | コホート 3B |       |
| 出血                | 15                    | 14.7% | 12        | 35.0% | 25      | 51.4% | 22                                       | 50.0% | 3       | 50.0% |
| 不整脈               | 1                     | 4.2%  | 2         | 10.0% | 3       | 8.6%  | 6                                        | 16.7% | 2       | 16.7% |
| 心嚢液貯留             | 3                     | 12.5% | 5         | 25.0% | 4       | 11.4% | 4                                        | 12.5% | 1       | 16.7% |
| 溶血                | 1                     | 4.2%  | 1         | 5.0%  | 1       | 2.9%  | 1                                        | 4.2%  | 1       | 16.7% |
| 肝障害               | 1                     | 4.2%  | —         | —     | 6       | 14.3% | 1                                        | 4.2%  | 3       | 33.3% |
| 高血圧               | 12                    | 50.0% | 15        | 65.0% | 9       | 25.7% | 8                                        | 33.3% | 1       | 16.7% |
| 感染症               | 35                    | 62.5% | 15        | 35.0% | 39      | 45.7% | 24                                       | 50.0% | 8       | 66.7% |
| 神経学的障害            | 8                     | 29.2% | 6         | 25.0% | 6       | 17.1% | 9                                        | 29.2% | 4       | 50.0% |
| 精神科的エピソード         | —                     | —     | —         | —     | —       | —     | 1                                        | 4.2%  | —       | —     |
| 腎臓障害              | 3                     | 8.3%  | —         | —     | 7       | 20.0% | 4                                        | 12.5% | 2       | 16.7% |
| 呼吸不全              | 3                     | 12.5% | 8         | 40.0% | 6       | 14.3% | 9                                        | 25.0% | 6       | 83.3% |
| 右心不全              | 2                     | 8.3%  | 2         | 10.0% | 8       | 20.0% | 3                                        | 12.5% | 1       | 16.7% |
| 脳血管以外の動脈血栓塞栓      | 1                     | 4.2%  | 1         | 5.0%  | 2       | 5.7%  | —                                        | —     | —       | —     |
| 静脈血栓塞栓            | 1                     | 4.2%  | 1         | 5.0%  | —       | —     | —                                        | —     | —       | —     |
| 創傷離開              | —                     | —     | —         | —     | 1       | 2.9%  | —                                        | —     | —       | —     |
| 症状を伴わない<br>その他虚血性 | —                     | —     | —         | —     | 1       | 2.9%  | —                                        | —     | —       | —     |
| 症状のない脳卒中          | —                     | —     | —         | —     | —       | —     | —                                        | —     | 1       | 16.7% |
| その他               | 10                    | 25.0% | 6         | 25.0% | 17      | 34.3% | 15                                       | 25.0% | 7       | 66.7% |

## 1) 重症感染

感染事象は補助のどの時点でも新しい又は違った種類の感染に対して化学療法が追加された場合に新しい感染と有害事象判定委員会により判定された。

コホート 1 では合計 35 の感染事象が報告された。コホート 1 では大部分の患者が本品装着時に感染のリスク因子（人工呼吸、ECMO 装着、心臓手術の既往など）を持っていた。コホート 2 では 24 事象が報告された。コホート 1CAP、コホート 3A 及び 3B では合計 62 事象が報告された。後述する死亡症例の主たる死亡原因として感染症が挙げられたものはコホート 3A の 1 例のみであった。

## 2) 高血圧有害事象

高血圧は、血圧管理を目的とした静注薬又は経口薬による治療を要し、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧が当該年齢の 95 パーセンタイル値を超えることと定義された。

高血圧は SAE の報告件数の第 2 位であった。イベントの定義に準拠するため、高血圧性イベントは、患者が昇圧剤を使用中である場合でも、又は術後早期に治験実施施設が患者の全体的な血行動態の状況を最適化する試みを行っている期間においても、定義値に達した時点で報告された。高血圧と重大な出血には相関関係がないと考えた。

## 3) 神経学的機能障害

コホート 1、1CAP、2、3A（IDE 機関）及び 3B（IDE 機関）で合計 33 事象の神経学的障害が報告された。神経学的機能障害が観察された患者の転帰を表 12 に示す。

表 12 神経学的機能障害の詳細

| 障害の分類            | 死亡 | 移植 | 離脱 | 総計 |
|------------------|----|----|----|----|
| コホート 1           | 1  | 7  |    | 8  |
| 神経学的障害：虚血性脳血管障害  | 1  | 7  |    | 8  |
| コホート 1 CAP       | 1  | 5  |    | 6  |
| 神経学的障害：一過性脳虚血発作  |    | 1  |    | 1  |
| 神経学的障害：虚血性脳血管障害  | 1  | 4  |    | 5  |
| コホート 2           | 1  | 8  |    | 9  |
| 神経学的障害：虚血性脳血管障害  | 1  | 6  |    | 7  |
| 神経学的障害：出血性脳血管障害  |    | 2  |    | 2  |
| コホート 3A (IDE 機関) |    | 5  | 1  | 6  |
| 神経学的障害：虚血性脳血管障害  |    | 3  | 1  | 4  |
| 神経学的障害：出血性脳血管障害  |    | 2  |    | 2  |
| コホート 3B (IDE 機関) | 1  | 3  |    | 4  |
| 神経学的障害：一過性脳虚血発作  |    | 1  |    | 1  |
| 神経学的障害：虚血性脳血管障害  | 1  | 2  |    | 3  |
| 総計               | 4  | 28 | 1  | 33 |

## 4) 血液ポンプの交換について

コホート 1、1CAP、2、3A (IDE 機関) 及び 3B (IDE 機関) 合計 109 症例について血液ポンプの交換回数を表 13 に示す。全 204 例における交換原因を表 14 に示す。患者 1 人あたりの交換回数は 1.08~1.85 回であった。1 日あたりの交換回数は 0.019~0.049 回/患者・日であった。

表 13 血液ポンプの交換回数 (IDE 機関の 109 例中)

| コホート         | 患者数<br>(人) | 交換回数<br>(回) | 合計補助<br>期間<br>(日) | 1 人あた<br>りの補助<br>期間<br>(日) | 患者あた<br>りの交換<br>回数<br>(回) | 1 日あた<br>りの交換<br>回数<br>(回) | 1 回の交<br>換までの<br>期間<br>(日) |
|--------------|------------|-------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| コホート 1       | 24         | 27          | 1411              | 58.8                       | 1.13                      | 0.019                      | 52.3                       |
| コホート<br>1CAP | 20         | 37          | 1330              | 66.5                       | 1.85                      | 0.028                      | 35.9                       |
| コホート 2       | 24         | 26          | 1376              | 57.3                       | 1.08                      | 0.019                      | 52.9                       |
| コホート 3A      | 35         | 38          | 1993              | 56.9                       | 1.09                      | 0.019                      | 52.4                       |
| コホート 3B      | 6          | 11          | 240               | 40.0                       | 1.83                      | 0.046                      | 21.8                       |

\*左右両方のポンプを一度に交換している場合は、交換回数を 1 回として数えている。

表 14 血液ポンプ交換の理由（全 204 例中）

| 交換理由                     | ポンプ交換数 |
|--------------------------|--------|
| 血栓                       | 159    |
| フィブリン形成                  | 5      |
| CT スキャンによる複数の梗塞          | 2      |
| 発作に伴う抗凝固療法の中断            | 2      |
| 手術による VAD への空気の混入        | 1      |
| 神経イベントによる抗凝固剤の中止による      | 1      |
| カニューレのひび割れ               | 1      |
| 真菌感染に対する予防措置             | 1      |
| メンブレンのピンホール              | 1      |
| 頭蓋内出血                    | 1      |
| ポンプ流入部近くでの漏れ             | 1      |
| 患者の要求による右心 V-V ECMO への交換 | 1      |
| ポンプの変色                   | 1      |
| LVAD の流出部からの疑わしいノイズ      | 1      |
| カニューレの裂け                 | 1      |
| カニューレのねじれ                | 1      |
| 右ポンプの空気チャンバー側の糸くず        | 1      |
| 総計                       | 181    |

## 5) 死亡症例

コホート 1 で 2 例、コホート 2 で 2 例が補助期間中に死亡した。さらに、IDE 機関で本品が装着されたコホート 1CAP 及びコホート 3 では 12 例が補助期間中に死亡した（コホート 1CAP 1 例、コホート 3A 10 例、コホート 3B 1 例）。有害事象判定委員会が判定した死亡の詳細を表 15 に示す。これら合計 16 症例の死亡症例のうち 10 例（62.5%）が本品装着前に ECMO による補助を受けていた症例であった。

表 15 死亡症例一覧

| ID        | 装着日    | 死亡日    | 補助期間  | 主たる死亡原因        | 従たる死亡原因              |
|-----------|--------|--------|-------|----------------|----------------------|
| コホート 1    |        |        |       |                |                      |
| 002-101   | 20/1/1 | 20/1/1 | 0 日   | 呼吸不全           | 心血管死<br>房室弁逆流        |
| 008-101   | 20/1/1 | 20/1/1 | 38 日  | 多発性脳梗塞         | なし                   |
| コホート 2    |        |        |       |                |                      |
| 004-111   | 20/1/1 | 20/1/1 | 144 日 | 血管性脳梗塞・その他の塞栓症 | 感染                   |
| 010-107   | 20/1/1 | 20/1/1 | 19 日  | 出血性脳梗塞         | 脳ヘルニア                |
| コホート 1CAP |        |        |       |                |                      |
| 010-112   | 20/1/1 | 20/1/1 | 17 日  | 肺塞栓症           | 心不全、血栓形成<br>傾向の異常    |
| コホート 3A   |        |        |       |                |                      |
| 002-503   | 20/1/1 | 20/1/1 | 1 日   | 低血圧            | 術中の出血、呼吸<br>不全、大動脈血栓 |
| 002-504   | 20/1/1 | 20/1/1 | 1 日   | 呼吸不全           | なし                   |
| 002-506   | 20/1/1 | 20/1/1 | 11 日  | 先天性心疾患         | 多臓器不全                |
| 003-508   | 20/1/1 | 20/1/1 | 9 日   | 先天性心筋症         | 多臓器不全                |
| 005-501   | 20/1/1 | 20/1/1 | 20 日  | 多臓器不全          | 非中枢血栓塞栓症             |
| 007-502   | 20/1/1 | 20/1/1 | 21 日  | 中枢、特定なし        | 多臓器不全、感染             |
| 007-505   | 20/1/1 | 20/1/1 | 10 日  | 心拍出量不十分        | 多臓器不全                |
| 009-506   | 20/1/1 | 20/1/1 | 40 日  | 右心不全           | 多臓器不全                |
| 009-501   | 20/1/1 | 20/1/1 | 26 日  | 感染症            | 多臓器不全                |
| 042-508   | 20/1/1 | 20/1/1 | 177 日 | 多臓器不全          | 右心不全                 |
| コホート 3B   |        |        |       |                |                      |
| 003-502   | 20/1/1 | 20/1/1 | 14 日  | 多発性虚血性脳卒中      | なし                   |

#### (4) 神経学的所見

##### 1) Pediatric Stroke Outcome Measure (PSOM) 試験<sup>4</sup>

患者の神経学的状態を評価するために PSOM 試験が用いられた (表 16)。検査結果は「障害なし : 0 点」から「最大障害時 : 10 点」の間で評価された。検査は小児神経内科医が評価可能 (鎮静や筋弛緩が行われていない状態のとき) と判断したときに実施された。ベースライン評価は、患者の状態の影響で (ECMO 補助が行われていたため筋弛緩・鎮静が行われているなど) 109 例中 32 例の評価しか行えなかった。

表 16 PSOM test 結果 (平均±標準偏差 (n)、最小値～最大値)

| 実施時期          | コホート1<br>n=24               | コホート1<br>CAP<br>n=20        | コホート 3A<br>(IDE機関)<br>n=35  | コホート 2<br>n=24               | コホート 3B<br>(IDE機関)<br>n=6   |
|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| デバイス植<br>え込み前 | 2.5 ± 2.8 (6)<br>0.0 ~ 6.0  | 1.3 ± 2.6 (9)<br>0.0 ~ 8.0  | 5.3 ± 4.0 (6)<br>1.0 ~ 10.0 | 1.7 ± 2.9 (10)<br>0.0 ~ 9.0  | 6.5 (1)<br>6.5 ~ 6.5        |
| 1週間後          | 0.9 ± 1.3 (8)<br>0.0 ~ 3.0  | 1.1 ± 1.7 (11)<br>0.0 ~ 6.0 | 4.6 ± 4.3 (6)<br>0.5 ~ 10.0 | 2.2 ± 2.5 (14)<br>0.0 ~ 7.0  | 5.8 ± 6.0 (2)<br>1.5 ~ 10.0 |
| 1ヵ月後          | 1.5 ± 1.8 (7)<br>0.0 ~ 4.5  | 0.9 ± 1.4 (8)<br>0.0 ~ 3.5  | 2.3 ± 1.6 (5)<br>1.0 ~ 4.0  | 1.9 ± 2.7 (14)<br>0.0 ~ 10.0 | 未実施                         |
| 3ヵ月後          | 2.7 ± 4.4 (5)<br>0.0 ~ 10.0 | 0.5 ± 1.0 (4)<br>0.0 ~ 2.0  | 3.0 ± 3.0 (5)<br>0.0 ~ 8.0  | 2.6 ± 4.9 (4)<br>0.0 ~ 10.0  | 未実施                         |

##### 2) 本品から離脱した患者の神経学的所見

本品から離脱できた患者の離脱後 30 日の神経学的状態が PSOM 試験によって評価された。表 17 は 6 人の離脱症例の状態を記載している。2 人は退院し実施施設に再度来院しなかったために PSOM 試験が実施されていない。これらの患者は許容可能な神経学的状態と評価された。6 人の患者のうち 4 人は許容できない神経学的状態と評価された。症例 007-104 は流出カニューラをクランプした後の低拍出状態に起因する低酸素脳症による障害であり、離脱 30 日後の PSOM 試験の結果は 10 点であった。症例 006-501 は離脱 1 日後に敗血症、多臓器不全で死亡した。2 症例 (009-503 及び 009-505) は本品装着中に低拍出により血行動態が不安定となり、ECMO に移行した。

表 17 本品による補助から離脱した患者の神経学的状態

| ID      | 植え込み日      | 離脱日            | 状態    | 詳細                                                      |
|---------|------------|----------------|-------|---------------------------------------------------------|
| コホート1   |            |                |       |                                                         |
| 007-104 | 20██/██/██ | 植込みから<br>146日後 | 許容不可能 | 予後不良による離脱<br>2010/01/26 PSOM スコア 10 :<br>2010/01/28 に退院 |
| コホート3A  |            |                |       |                                                         |
| 006-501 | 20██/██/██ | 植込みから<br>23日後* | 許容不可能 | 離脱2日後に死亡                                                |
| 006-502 | 20██/██/██ | 植込みから<br>56日後* | 許容可能  | 離脱30日後も生存 :<br>離脱12日後に退院、                               |

| ID      | 植え込み日  | 離脱日             | 状態    | 詳細                                                                |
|---------|--------|-----------------|-------|-------------------------------------------------------------------|
| 009-503 | 20■■■■ | 植込みから<br>232日後* | 許容不可能 | PSOM評価未実施<br>ECMOに移行（不適切な投薬により<br>血行動態が不安定になった）                   |
| コホート2   |        |                 |       |                                                                   |
| 030-101 | 20■■■■ | 植込みから<br>9日後*   | 許容可能  | 離脱30日後も生存：<br>離脱10日後に退院、PSOM評価未<br>実施；<br>退院時、患者は覚醒、意識清明、<br>四肢可動 |
| コホート3B  |        |                 |       |                                                                   |
| 009-505 | 20■■■■ | 植込みから<br>7日後*   | 許容不可能 | ECMOへ移行<br>（心拍出量の少なさにより）                                          |

【国内治験】（2012年3月28日（治験開始日）、2012年8月2日（第1症例装着日）～）

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る。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。

主要評価項目は、治験機器装着後3ヵ月の患者の状態を評価し、補助の継続、治験機器装着後3ヵ月以前の心移植、自己心機能の回復による治験機器からの離脱、死亡、その他の理由による機器の抜去の有無を評価することであった。副次評価項目は以下の2つであった。

- ① 治験機器装着からイベント発現までの期間として定義される生存日数（イベントの定義：心移植、本品からの離脱又は死亡）
- ② 補助循環中の状態

症例構成の内訳は登録例数4例、実施例数4例であり、試験継続例数が1例と中止例数が3例であった。患者の情報の要約を表18に示す。

表 18 患者情報の要約

| ID                    | T-1                                          | O-1                     | T-2                                          | O-2                                                  |
|-----------------------|----------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 性別                    | 女                                            | 男                       | 女                                            | 女                                                    |
| 年齢                    | 2歳未満*                                        | 1歳未満*                   | 1y m d                                       | 1歳未満*                                                |
| BSA (m <sup>2</sup> ) | 0.38                                         | 0.28                    | 1                                            | 0.32                                                 |
| 体重 (kg)               | 6.7                                          | 4.59                    | 25                                           | 5.9                                                  |
| 装着日                   | 20■■■■                                       | 20■■■■                  | 20■■■■                                       | 20■■■■                                               |
| 第1期終了日<br>(90日)       | 20■■■■                                       | 20■■■■                  | 20■■■■                                       | 20■■■■                                               |
| 治験中止日                 | 20■■■■                                       | 20■■■■                  | 継続中                                          | 20■■■■                                               |
| 装着日数<br>(2014/5/1)    | 173                                          | 316                     | 272                                          | 209                                                  |
| 主たる診断名                | 拡張型心筋症                                       | 拡張型心筋症                  | 拡張型心筋症                                       | 拡張型心筋症                                               |
| 従たる診断名                | 無                                            | 無                       | 無                                            | 無                                                    |
| INTERMACS<br>Profile  | Profile 2                                    | Profile 1               | Profile 1                                    | Profile 2                                            |
| 本品装着前の<br>ECMO 期間     | 無                                            | 6日                      | 無                                            | 無                                                    |
| 強心薬:装着前               | Milrinone                                    | Dobutamine<br>Milrinone | Dobutamine<br>Milrinone                      | Dopamine<br>Dobutamine<br>Milrinone<br>Noepinephrine |
|                       | 1w まで<br>Dopamine<br>Dobutamine<br>Milrinone | 2w まで<br>Dobutamine     | 1w まで<br>Dopamine<br>Dobutamine<br>Milrinone | 1w まで<br>Dobutamine<br>Milrinone                     |

| ID             | T-1         | O-1     | T-2     | O-2     |
|----------------|-------------|---------|---------|---------|
|                | Epinephrine |         |         |         |
| 心臓手術の既往        | 無           | 無       | 無       | 無       |
| 装着後人工呼吸期間      | 1 日         | 16 日    | 13 日    | 6 日     |
| 装着ポンプサイズ (左/右) | 10mL/NA     | 10mL/NA | 30mL/NA | 10mL/NA |
| 左心補助           | 有           | 有       | 有       | 有       |
| 右心補助           | 無           | 無       | 無       | 無       |
| ポンプ交換回数        | 4           | 2       | 1       | 2       |

\*治験施設への転院前の使用。

### (1) 有効性の評価

本品装着症例のうち 3 例が、心移植のために米国へ渡航し、心移植を受けた。残り 1 例は、年齢も 1 歳と高いため、国内での心移植を希望して待機中である。Kaplan-Meier 法による 3 ヶ月時点での生存率は 100%であった。副次評価項目であるイベント発現までの生存期間（日数）は心移植が実施された 3 例について 173 日、316 日、209 日であった。補助継続中の 1 例は 2014 年 5 月 1 日時点で 272 日であり、2015 年 4 月 13 日現在で 619 日に達した。

有効性の副次評価項目である補助循環中の状態については表 19 のとおりであった。本品装着前の状態では 3 症例が挿管され鎮静されていた。残りの 1 人は覚醒していたが ECMO による補助が行われていた。したがって、摂食及び歩行は全 4 例ともできなかった。一方、装着 3 ヶ月後には全 4 症例が覚醒し、摂食が可能であった。また、うち 2 例では歩行が可能であった。以上から、本品装着後によって患者は良好な日常生活の活動状態を得て移植治療を待機していると考えられた。

表 19 補助循環中の状態

| ID  | 循環補助の状態                 | 装着前 | 4 週後 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月 |
|-----|-------------------------|-----|------|------|------|------|
| T-1 | 1. 歩行可能である              | —   | —    | ○    | —    | —    |
|     | 2. 摂食可能である              | —   | ○    | ○    | —    | —    |
|     | 3. 意識がある                | ○   | ○    | ○    | —    | —    |
|     | 4. 沈静状態である              | —   | —    | —    | —    | —    |
|     | 5. 気管内挿管下である            | —   | —    | —    | —    | —    |
|     | 6. ECMO 又は別の補助装置を装着中である | —   | —    | —    | —    | —    |
| O-1 | 1. 歩行可能である              | —   | —    | —    | —    | —    |
|     | 2. 摂食可能である              | —   | ○    | ○    | ○    | ○    |
|     | 3. 意識がある                | —   | ○    | ○    | ○    | ○    |
|     | 4. 沈静状態である              | ○   | —    | —    | —    | —    |
|     | 5. 気管内挿管下である            | ○   | —    | —    | —    | —    |
|     | 6. ECMO 又は別の補助装置を装着中である | ○   | —    | —    | —    | —    |
| T-2 | 1. 歩行可能である              | —   | —    | ○    | ○    | ○    |
|     | 2. 摂食可能である              | —   | ○    | ○    | ○    | ○    |
|     | 3. 意識がある                | —   | ○    | ○    | ○    | ○    |
|     | 4. 沈静状態である              | ○   | —    | —    | —    | —    |
|     | 5. 気管内挿管下である            | ○   | —    | —    | —    | —    |
|     | 6. ECMO 又は別の補助装置を装着中である | ○   | —    | —    | —    | —    |
| O-2 | 1. 歩行可能である              | —   | —    | —    | —    | —    |

|    |                      |   |   |   |   |   |
|----|----------------------|---|---|---|---|---|
| 2. | 摂食可能である              | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 3. | 意識がある                | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 4. | 沈静状態である              | ○ | — | — | — | — |
| 5. | 気管内挿管下である            | ○ | — | — | — | — |
| 6. | ECMO 又は別の補助装置を装着中である | — | — | — | — | — |

## (2) 安全性の評価

本治験における有害事象及び不具合は、J-MACS<sup>vi</sup>での有害事象の定義に基づいて定義された①主要な感染、②神経機能障害、③大量出血、④装置の不具合、⑤死亡に関して評価が行われた。有害事象及び不具合の発生件数は 63 件であり、そのうち、重篤な有害事象が 19 件、重篤な機器の不具合が 9 件であった（表 20、21）。

2014 年 5 月 1 日現在で 4 人の患者の血液ポンプの交換についての詳細を表 22 に示す。血栓による交換が 6 件、脳梗塞 1 件、メンブレンの破損 1 件、メンブレンの不具合の疑いが 1 件であった。ポンプ交換の頻度は 0.0093 回/患者・日であった。

表 20 重篤な有害事象及び不具合の一覧

| 事象名       | 件数 |
|-----------|----|
| 治験機器の不具合* | 9  |
| 主要な感染     | 5  |
| 高血圧       | 4  |
| 呼吸不全      | 2  |
| 腎機能障害     | 1  |
| 心嚢液貯留     | 1  |
| 神経機能障害    | 3  |
| その他       |    |
| 気胸        | 2  |
| 熱性けいれん    | 1  |

\*血液ポンプ血栓症 6 件、メンブレンの破損 1 件、メンブレンの点状突起物 1 件、ドライビングチューブの破損 1 件

表 21 有害事象及び不具合の一覧

| MedDRA による分類     |               | 件数 |
|------------------|---------------|----|
| SOC（器官別大分類）      | PT（基本語）       |    |
| 胃腸障害             | 胃腸出血          | 2  |
|                  | 舌出血           | 1  |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | カテーテル留置部位紅斑   | 1  |
|                  | カテーテル留置部位出血   | 1  |
|                  | 医療機器のコンピュータ問題 | 2  |
|                  | 医療機器の警報問題     | 1  |
|                  | 医療機器使用部位反応    | 1  |
|                  | 医療機器不具合       | 1  |
|                  | 発熱            | 2  |
| 感染症及び寄生虫症        | 上気道感染         | 1  |

<sup>vi</sup> J-MACS（Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support）：日本の補助人工心臓レジストリ

| MedDRA による分類 |           | 件数 |
|--------------|-----------|----|
| SOC（器官別大分類）  | PT（基本語）   |    |
|              | 伝染性紅斑     | 1  |
| 眼障害          | 結膜出血      | 1  |
|              | 潰瘍性角膜炎    | 1  |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 関節痛       | 1  |
| 血液及びリンパ系障害   | 貧血        | 3  |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 発声障害      | 1  |
|              | 鼻出血       | 4  |
| 心臓障害         | 頻脈        | 1  |
| 代謝及び栄養障害     | 低ナトリウム血症  | 1  |
| 皮膚及び皮下組織障害   | 過剰肉芽組織    | 1  |
|              | 皮下出血      | 1  |
|              | 皮膚乾燥      | 1  |
|              | 褥瘡性潰瘍     | 1  |
| 免疫系障害        | 薬物過敏症     | 1  |
| 臨床検査         | 肝機能検査異常   | 1  |
|              | 血中ナトリウム減少 | 1  |
|              | 酵素増加      | 1  |

表 22 血液ポンプ交換一覧

|     | 1 回                  | 2 回                  | 3 回    | 4 回    |
|-----|----------------------|----------------------|--------|--------|
| T-1 | 23 日後                | 72 日後                | 112 日後 | 134 日後 |
| O-1 | 44 日後                | 129 日後 <sup>*1</sup> |        |        |
| T-2 | 273 日後 <sup>*2</sup> |                      |        |        |
| O-2 | 22 日後                | 161 日後 <sup>*3</sup> |        |        |

[交換理由] 無印：血液ポンプ内の血栓、\*1：メンブレンの不具合の疑い、  
\*2：メンブレンの破損、\*3：脳梗塞

### 【国内治験（追加登録）】

本品の国内申請後に、治験への追加登録が行われることとなり、2015 年 4 月 13 日までに 3 施設 5 症例が追加登録された（表 23）。

表 23 追加登録された症例

| ID                     | O-3                      | O-4         | T-3         | O-5         | N-1         |
|------------------------|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 性別                     | 男性                       | 女性          | 女性          | 女性          | 女性          |
| 年齢                     | 2 歳未満*                   | 1 歳未満*      | 10 歳未満*     | 1 歳未満*      | 1 歳未満*      |
| BSA(m <sup>2</sup> )   | 0.4                      | 0.27        | 0.73        | 0.27        | 0.28        |
| 体重 (kg)                | 8.21                     | 4.41        | 14.5        | 3.89        | 4.6         |
| 装着日                    | 20 年<br>月 日              | 20 年<br>月 日 | 20 年<br>月 日 | 20 年<br>月 日 | 20 年<br>月 日 |
| 第一期終了 (90 日)           | —                        | 継続中         | 継続中         | 継続中         | 継続中         |
| 治験中止日                  | 20 年<br>月 日移植            | 継続中         | 継続中         | 継続中         | 継続中         |
| 装着日数<br>(2015/4/13 現在) | 45 日間<br>(20 年<br>月 日移植) | 82 日間       | 26 日間       | 14 日間       | 12 日間       |
| 主たる診断名                 | 左室緻密化障害                  | 拡張型心筋症      | 心筋炎後        | 拡張型心筋症      | 左室緻密化障害     |

| ID                     |     | O-3                              | O-4                                                    | T-3                     | O-5                                                    | N-1                                                          |
|------------------------|-----|----------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 従たる診断名                 |     | なし                               | なし                                                     | なし                      | なし                                                     | なし                                                           |
| INTERMACS Profile      |     | 2                                | 1                                                      | 1                       | 2                                                      | 1                                                            |
| 本品装着前の<br>ECMO 期間      |     | なし                               | 6 日間                                                   | 15 日間                   | なし                                                     | 6 日間                                                         |
| 強心薬                    | 装着前 | Milrinone<br>Dobutamine          | Milrinone<br>Dobutamine                                | Dobutamine<br>Milrinone | Dobutamine<br>Olprinone                                | Dopamine、<br>Carperitide<br>Dobutamine                       |
|                        | 装着後 | 1w まで<br>Dobutamine<br>Milrinone | 2w まで<br>Dobutamine<br>Milrinone<br>3w まで<br>Milrinone | 1w まで<br>Milrinone      | 1w まで<br>Dobutamine<br>Milrinone<br>2W まで<br>Milrinone | Dopamine (4/2<br>まで)<br>Carperitide<br>Dobutamine<br>Coretec |
| 心臓手術の既往                |     | なし                               | なし                                                     | なし                      | なし                                                     | なし                                                           |
| 装着後人工呼吸期間              |     | 6 日間                             | 49 日間                                                  | 1 日間                    | 2 日間                                                   | 装着中                                                          |
| 装着ポンプサイズ<br>(左/右)      |     | 10mL (左)                         | 10mL (左)                                               | 30mL<br>(左)             | 10mL (左)                                               | 10mL (左)                                                     |
| LVAD                   |     | ○                                | ○                                                      | ○                       | ○                                                      | ○                                                            |
| RVAD                   |     | なし                               | なし                                                     | なし                      | なし                                                     | なし                                                           |
| ポンプ交換回数<br>(2015/4/13) |     | 1 回                              | 1 回                                                    | なし                      | なし                                                     | なし                                                           |

### ＜総合機構における審査の概略＞

総合機構は、米国臨床試験を主要な資料、国内臨床試験を国内医療環境に対する適合性について確認する資料として評価を行い、以下の論点を中心に審査を行った。また、国内治療において追加登録された症例については、有効性及び安全性に関する情報を補足する参考資料として取り扱った。

#### (1) 本品の国内医療環境に対する適合性について

##### 1) 有効性

米国臨床試験では、本品の有効性について、ELSO の ECMO 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 0.7m<sup>2</sup> 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 0.7～1.5m<sup>2</sup>) 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。

コホート 1 では 3 例 (12.5%) が補助失敗（死亡 2 例、補助終了後 30 日時点の許容不可能な脳神経状態 1 例）と判断された。補助の失敗した日は装着後 0 日（死亡）、38 日（死亡）、146 日（機器より離脱後、許容不可能な神経学的状態により失敗と判断された）であ

った。コホート 2 では 2 例 (8.3%) が死亡による補助失敗であった。2 例の死亡は補助開始 19 日、144 日であった。

人道的使用を目的に登録された症例 (コホート 1CAP、3A、3B。non-IDE 機関を含む。) を含む全 204 例においては、BSA 0.7m<sup>2</sup> 未満の患者 151 例中、移植到達 88 例 (58.3%)、死亡 45 例 (22.1%)、BSA 0.7~1.5m<sup>2</sup> の患者 53 例中、移植到達 42 例 (79.2%)、死亡 6 例 (11.3%) であった。IDE 機関に限ると、BSA 0.7m<sup>2</sup> 未満の患者 79 例中、移植到達 57 例 (72.1%)、死亡 13 例 (16.5%)、BSA 0.7~1.5m<sup>2</sup> の患者 30 例中、移植到達 25 例 (83.3%)、死亡 3 例 (10.0%) であった。

国内治験においては、4 例中 3 例が移植に到達し (補助期間 173 日、209 日、316 日)、1 例は補助継続中である。また、追加登録された 5 例については、1 例が移植に到達し、4 例が補助継続中である。すなわち、合計 9 例に使用され、4 例が移植に到達した。死亡例はいない。

総合機構は、申請者に、本品の有効性が本邦に外挿可能であるか、国内の既存治療の現状を踏まえ、説明することを求めた。

申請者は、国内治験施設にヒアリングを行い、次のように回答した。現時点では、本品以外に小児用の補助循環装置はなく、緊急避難的に、体外設置型の遠心ポンプと人工肺を合わせた ECMO を海外と同様に使用している。ECMO での循環補助は補助期間に限界があり、多くの場合、1 週間~2 週間の補助をすれば、それ以上の使用は困難であるとする。大阪大学では、2010 年に臓器移植法が改正されてから 13 例の小児患者に、遠心ポンプを使用した循環補助を行ってきた。そのうち、8 例は遠心ポンプ使用中に、脳血管合併症を起こしており、そのうち 6 例が、それが原因で亡くなっている。本邦において、心移植の適応となる拡張型心筋症に対する予後や治療成績などをまとめた文献はない。海外からはいくつかの報告があり、拡張型心筋症の標準的治療及び予後について重症度別に評価した文献<sup>5</sup>がある。カナダ Toronto から 189 名の小児拡張型心筋症の予後についての報告があり、LVEF (left ventricular ejection fraction: 左室駆出率) が 20%未満の患者では、5 年生存率が 40%以下であることを示している。低心機能の拡張型心筋症の予後は非常に悪く、本邦での成績も、この報告とほぼ変わらない状況であると考えられる。

総合機構は、本邦における本品の有効性について以下のように考える。

米国臨床試験においては、本品を小児心移植対象患者に対して使用したとき、米国における既存治療、ECMO と比較して補助期間、成功率ともに良好な成績を示している。本来であれば、現在の本邦における小児重症心不全患者の予後、既存治療の成績を踏まえ、本邦における本品の有効性を評価すべきであるが、これらについてはエビデンスがない。しかしながら、本邦においても小児の心移植対象患者については、薬物療法で循環動態が維持できなくなった際には海外と同様に ECMO による補助が行われていることが知られている。本邦に

おける ECMO の成績は不明ではあるが、遠心ポンプを使用した循環補助成績に関しては、国内外差は大きくないと想定されること、ECMO での循環補助は補助期間に限界があること、本邦において少数例ではあるが本品を使用した 9 例中 4 例が移植までの補助を成功しており（補助継続中 5 例）、そのほとんどに 6 ヶ月を超えた補助が行われていることから、他に長期使用可能な小児用の補助循環装置がないことを踏まえ、本邦においても本品は有効であり、本品を医療現場に提供する臨床的意義は大きいと考えられる。

ただし、米国臨床試験において、IDE 機関の成績と比較して non-IDE 機関において移植までの生存率が低い傾向があった。原因は特定できていないが、人道的使用の症例であったことから、重症な患者が含まれている等患者背景差の影響、施設間差や管理方法の違いがあることが考えられる。本品の有効性を担保するためには、関連学会を中心に本邦の治験施設が使用施設に対して指導的役割を担い、適切に管理を行うことが可能な施設に使用を限定する等、より適切な管理を行うことが重要であると考ええる。

## 2) 安全性

米国臨床試験においては、患者・日あたりの SAE 発生率を評価し、パフォーマンスゴール（0.25）を超えないことが目標とされた。

総合機構は、パフォーマンスゴール 0.25 の設定根拠について申請者に尋ねた。

申請者は、次のように回答した。FDA がベルリンハート社に対し、欧州等における経験等に基づき SAE 発生率を推定するように求め、0.25 として FDA と合意した。結果は患者・日あたりの SAE 発生率が 0.056～0.167/患者・日であり、その 95%信頼区間の上限が 0.070～0.227/患者・日であり 0.25 のパフォーマンスゴールを達成している。

総合機構は、パフォーマンスゴールの設定根拠が十分に示されなかったこと、本邦においても当パフォーマンスゴールが受入れ可能であることが説明されなかったことから、主な有害事象の内容と発生傾向について、許容可能であるか総合的に審査をすることとした。また、欧州製造販売後も含めて生じている主な不具合についても、審査を行った。

IDE 機関で本品が装着された 109 例についての有害事象では出血（77 件）、高血圧（45 件）、感染症（121 件）、神経学的障害（33 件）、腎臓障害（16 件）、呼吸不全（32 件）、右心不全（16 件）、心嚢液貯留（17 件）等が報告された。国内治験（4 例）においては、ポンプ内血栓（6 件）、主要な感染（5 件）、高血圧（4 件）、呼吸不全（2 件）、神経機能障害（3 件）等が報告され、米国臨床試験における内容、発生頻度に比べて大きな差は認めなかった。また、これらの有害事象は従来の成人用補助人工心臓でも発生する有害事象であり、本品特有の事象や発生頻度が高い傾向があるかどうかは現時点では不明である。しかしながら、他に小児用の長期使用可能な補助循環装置がないことから、対象患者の重篤性に鑑み、患者に対するベネフィットは大きいと考えられるため、本品のリスクは本邦においても許容可能であると考ええる。ただし、リスクについては十分理解した上で使用する必要があることから、添付文書においてこれらの事象の発生頻度について記載して注意喚起することが

必要であると判断し、申請者に添付文書への記載を指示した。

申請者は、了承した。

### 3) 血液ポンプの交換

米国臨床試験ではコホート 1、コホート 1CAP、コホート 2、コホート 3A、コホート 3B の 5 つのコホートについて、患者 1 人当たりの交換回数は 1.08～1.85 回であった。患者・日あたりの交換回数は 0.019～0.049 回/患者・日であった。国内治験においては、4 例の症例において 9 回のポンプ交換が実施された（1 人平均 2.25 回、0.0093 回/患者・日）。全ての症例で移植の適応患者としての状態が維持されていた。ポンプ交換の主な原因は、血栓（米国：159 回、国内：6 回）であった。

総合機構は、患者の成長に伴う血液ポンプのサイズ変更、これに伴うカニューレの交換について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。血液ポンプのサイズ変更は、カニューレの径が同じであれば、同じサイズの血液ポンプと同様に行うことが可能である。カニューレの径が異なる場合には、カニューレコネクティングセットを使用する。カニューレコネクティングセットは、6mm/9mm のタイプが 448 本、9mm/12mm のタイプが 109 本の使用実績があり、特に問題となったという報告はない。

総合機構はさらに、カニューレコネクティングセットを使用したときに、流量、溶血の観点から問題なく補助が行えるか、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。性能に関する資料として提出した「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」において流量の評価をしている。血液ポンプのコネクタに比べて細いカニューレと接続したときに、拍動数を早くすると設計流量が得られない可能性が示された。血液ポンプの拍動数は抑える必要がある。溶血については、カニューレコネクティングセットの臨床使用実績からは問題となる溶血は報告されていない。

総合機構は、本品の血液ポンプの交換は、カニューレの交換が必要でない限りは体外で行うことが可能であること、交換を行うことによって多くの患者の心移植までの補助に成功していること、血液ポンプ内の血栓が観察可能であった場合には、患者の脳梗塞等の血栓性の有害事象の発生を防げる可能性があること、本邦においても 9 回の血液ポンプ交換が行われ、これに伴う健康被害は確認されていないことから、血液ポンプ交換を行うことは許容可能と考える。患者の成長に伴い血液ポンプのサイズを変更する際に使用するカニューレコネクティングセットについては、米国臨床試験及び国内治験においては使用されず、使用実績が少なく、非臨床試験で流量に関する評価はしているが、血栓形成や溶血等に関する検討は十分に行えなかった。また、カニューレコネクティングセットを使用したときに十分な流量が得られない場合や、溶血が生じた場合などには、開胸手術によるカニューレの交換が必要となる。しかしながら、心移植待機期間が長期間に及ぶことが想定され、代替手段がないことを考慮すると、カニューレコネクティングセットの使用、カニューレの交換について

も許容され则认为る。

血液ポンプの交換は本品の使用に際しては必要な措置であり、血栓性有害事象のリスク低減措置として、血液ポンプを適切なタイミングで交換すべきであると考え、これらについては事前にトレーニングや添付文書にて、十分な情報提供を行うことが妥当と判断した。また、カニューレコネクティングセットについては使用実績が少ないこと、カニューレの交換が必要となる場合には開胸手術が必要となることについて、本品装着前にあらかじめ患者及び家族に対して十分に説明をする必要があると考える。

#### 4) 抗凝固・抗血小板療法

米国臨床試験においては、ベルリンハート社が定めた抗凝固マニュアル（以下「海外抗凝固マニュアル」という。）に従い、抗凝固管理が行われた。国内治験においては、海外抗凝固マニュアルを日本向けに変更した抗凝固マニュアル（以下「国内抗凝固マニュアル」という。）に従い、抗凝固管理が行われた。主な変更内容は、Thromboelastograph (TEG®) hemostasis system 等の日本で一般的ではないシステムを使用しないこと、低分子ヘパリン（本邦では体外循環装置使用時の血液凝固の防止を目的として承認されていない）を使用しないこと、本邦では ACT を測定することである。

総合機構は、血栓により 4 回の血液ポンプ交換が行われた T-1 症例について、抗凝固療法、血栓形成のリスク因子を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。T-1 症例については、国内治験初めての症例で、かつ 2 歳未満\*、BSA 0.38 という非常に小さな子供における抗凝固療法の経験が少ない中、慎重に血栓の評価が行われた結果、ポンプ交換が多くなった経緯がある。その後、T-1 の経緯も踏まえて、製造元に血栓評価の方法を再度確認し、抗凝固療法の手順についても施設間で徹底して、情報共有が行われ、治験におけるポンプ交換の頻度が一定となった。

総合機構は、以下のように考える。国内治験は、少数例ではあるが国内抗凝固マニュアルに基づき行われた。この結果、血栓による血液ポンプの 1 症例あたりの交換回数については国内の方が多い傾向であったが、交換頻度は米国の方が多い傾向であった。また、最初の T-1 症例以降は、1 症例あたりの交換回数は米国と同等であった。脳出血は国内で 2 件（4 例中 2 例）生じており（追加症例を含めて 3 件（9 例中 3 例）、米国臨床試験における 4 件、3.8%（109 例中 4 例）を踏まえると、注意すべき事項であると考え。しかしながら、国内治験にて脳出血が観察された 3 例のうち 2 例については観察又は治療により心移植に到達している（さらに追加症例の 1 例は待機中。）。したがって、製造販売後においても、当面は国内抗凝固マニュアルに基づき管理を行うことを推奨すべきであると考え。なお、添付文書において臨床試験で推奨された抗凝固・抗血小板療法を記載するとともに、患者の状態を観察して薬剤の投与量を増減することを注意喚起することが必要であると考え。また、国内治験は症例数が限られていることから、製造販売後の使用成績調査においてさらに情報

を収集し、必要に応じて適切な措置を講じることが妥当と判断した。

## 5) 長期成績

本邦においては移植待機期間が米国と比較して長期である。このため、本邦においては、本品を用いて米国より長期の補助を行う必要がある。国内では、2013 年末現在、登録時点で 18 歳未満だった 16 名の患者に対して、心移植（成人ドナー 10 例）が行われた。16 例の待機期間は 182～2,026 日（平均 747 日）、補助人工心臓<sup>vii</sup>装着期間は 237～1,165 日（平均 740 日）であった（2013 年 12 月 31 日現在）<sup>viii</sup>。

米国臨床試験における補助期間は、コホート 1 は平均値  $58.8 \pm 56.1$  日（平均±標準偏差）、中間値 27.5 日、最大補助期間 174 日であった。コホート 2 は平均値  $55.6 \pm 44.3$  日（平均±標準偏差）、中間値 42.5 日、最大補助期間 151 日であった。一方、国内治験においては、移植に到達した 3 例すべてが海外渡航移植であったが、補助期間はそれぞれ 173 日、209 日、316 日であった。1 年以上の補助は、国内 1 例（補助継続中）、海外で数例の報告がある。また、非臨床試験において、血液ポンプは 8,800 時間（約 1 年）の耐久性があることが示された。

総合機構は、本品の血液ポンプは非臨床試験では 1 年間の耐久性が確認できたこと、血栓や不具合等が観察されたときであっても、交換することが可能であることから、適切に血液ポンプの交換を行うことによって、心移植までの長期間の補助が行える可能性はあると考える。しかしながら、本品による長期補助の実績は十分ではないことから、製造販売後に長期の有効性及び安全性を確認し、長期間管理する場合のリスクについて、医療従事者、患者及び患者家族に適切に情報提供をすることが必要であると考ええる。

総合機構は、以上の国内治験の結果について、4 人の患者全てが 90 日以上生存し、このうち 3 人が米国で心移植治療を受けていることから、待機期間の長い本邦の小児心移植待機患者に対して長期間の補助が実施可能であることが示されたと考えている。

したがって、米国臨床試験において示された本品の有効性及び安全性は日本の医療環境下においても示され、心移植以外に治療法のない重症心不全患者の循環改善を目的に使用することは受入れられると考える。

### (2) 右心補助及び両心補助について

本品の Ikus 駆動装置は、LVAD、RVAD、両方を同時に駆動する BVAD としての使用が可能である。総合機構は、RVAD の必要性について、申請者に尋ねた。

申請者は、RVAD の必要性について、次のように説明した。重症心不全の主な症状は左心機能不全によるものであるが、右心不全により左心への血液供給不足や肺機能障害などが

<sup>vii</sup> 成人用補助人工心臓

<sup>viii</sup> 日本心臓移植研究会 <http://www.jsht.jp/registry/japan/>

生じ、RVAD が必要となる症例が存在する。症例によっては、LVAD サポートだけでは十分な補助循環サポートを行えないことから、BVAD サポートは臨床上不可欠といえる。ベルリンハート社資料によると、23 年間、世界 37 カ国、156 施設での 1,500 を超える症例にて、LVAD としての使用率 60%、BVAD としての使用率 39%、RVAD としての使用率 1%となっている。米国臨床試験においては、IDE 機関で本品が装着されたコホート 1、1CAP、2、3A、3B (n=109) の症例の中で 38 症例 (35.5%) に対して BVAD として使用された。RVAD 単独が実施された症例はなかった。

総合機構は、米国臨床治験の結果を踏まえると、本邦においても、BVAD が臨床的に必要となる症例が一定の割合で存在する可能性があると考え。また、米国臨床試験において、BVAD による補助成功率は、コホート 1 が 77.8% (7/9)、コホート 1CAP が 88.9% (8/9)、コホート 2 が 90.0% (9/10) であり、全体の成績と比較して大きく劣るものではなかったことから、BVAD の使用成績は本邦においても許容され则认为。RVAD の単独使用については、現時点では使用成績がほとんどなく、十分な検討を行うことができなかった。しかしながら、小児の重症心不全患者であって、RVAD の他に治療法がなく、RVAD によって救命が期待される患者については使用せざるを得ないことがあると考えられる。このため、以下のことを添付文書にて注意喚起し、RVAD 装着の是非については医療チームでリスク・ベネフィットを考慮して判断し、慎重に使用することが妥当であると判断した。

- RVAD 単独では使用実績がほとんどなく、十分に評価できていないこと
- RVAD については LVAD と比較して低圧 (圧較差が小さい) であることから、抗凝固療法及び拍出量の制御が難しい可能性があること
- BVAD については血液ポンプを 2 つ使用することから、感染対策及び抗凝固療法、左右の拍出量の調整等をより綿密に行う必要があること

### (3) 対象患者について

#### 1) 心移植登録の要否

米国 IDE 機関で本品が装着されたコホート 1、コホート 1CAP、コホート 2、コホート 3A、コホート 3B の症例 (n=109) のうち、本品装着前に ECMO が装着されていた症例が 40 例、その他に別の補助循環装置が装着されていた症例が 5 例あり、全体で 45 例 (42%) が本品装着前に循環補助を受けていた。また、16 例が本品補助中に死亡しているが、16 例中 10 例が本品装着前に ECMO による補助が行われていた。

総合機構は、ECMO の装着期間の中央値がコホート 1 の対照データで 4.7 日、コホート 2 の対照データで 5.2 日であることを踏まえると、小児重症心不全患者であって、ECMO の補助可能な期間は短期的であり、本品による補助が必要であると判断される場合には、可及的速やかに ECMO より長期使用可能な本品を装着する必要があると考える。したがって、小児患者に対して長期の循環補助装置や治療法がない現状を踏まえ、小児の心疾患に関する十分な知識及び経験を有する循環器内科医及び心臓外科医並びに小児患者のケアに従事

する看護師及び臨床工学技士等を含む医療チームにより心移植の対象となると判断された患者であって心移植の登録が完了していない患者に対しても、本品を装着することは許容され则认为。

## 2) 心移植対象患者以外の患者

申請者は、本品の使用目的を「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。」とし、心移植対象患者に適応を限定しないことを希望した。

本品は、米国及び欧州において、心移植までのブリッジ (Bridge to cardiac transplantation) を目的として使用することが認められている。米国臨床試験及び国内治験においては、心移植対象患者のみを対象として、患者の登録が行われたため、心移植対象患者以外の患者の臨床データは得られていない。

総合機構は、心移植対象患者以外の患者に使用することの妥当性について申請者に尋ねたが、明確な回答は得られなかった。

総合機構は、以下のように考える。

本品については、海外においては心移植対象患者以外の患者の適応を取得しておらず、心移植対象患者以外に使用したエビデンスはない。この背景として、例えば術後の低心拍出遷延などに関して、海外では ECMO を使用し、十分な効果が得られない場合には次の治療法として心移植に移行するという医療事情がある。しかしながら、本邦においては投薬や手術等により奏功しない患者については、現時点では心移植対象患者と同様に緊急的に ECMO を使用すること以外の治療法はなく、ECMO で治療効果が得られない場合は、これ以外の治療方法がないのが現状である。このため、心移植対象患者に準じた重症心不全患者であって、本品の使用によって救命及び臨床アウトカムの改善が期待される患者については、本品の使用は許容され得ると考える。ただし、心移植対象患者以外の患者に対して、ECMO と本品による臨床アウトカムを検討したデータがなく、本品を装着すること自体のリスクが大きいことから、心移植対象患者のようにベネフィットがリスクを十分上回ると考えられる患者に使用されるべきであるとする。

本品の審査においては、適切な患者についてデータに基づいた検討を行うことが十分にできなかった。このため、使用目的を以下のように整備し、本品を用いた治療を選択する際には、小児の心疾患に関する十分な知識及び経験を有する循環器内科医及び心臓外科医並びに小児患者のケアに従事する看護師及び臨床工学技士等を含む医療チームにより、リスク・ベネフィットについて慎重に検討した上で使用する旨を添付文書にて注意喚起することが妥当と判断した。また、後述する使用成績評価によって、使用状況を確認し、必要に応じて適応の再検討を行うことが妥当であると判断した。

## 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。

### (4) 製造販売後の安全対策

総合機構は、これまでに述べたとおり、本品の対象となる疾病の重篤性及び補助人工心臓の特性から、有害事象の発生は避けられないと考える。しかしながら、患者の健康被害を可能な限り少なくすることが必要であることから、本品の装着術、術後の感染予防管理、抗凝固管理、不具合及び有害事象への対応を適切に行うことにより、健康被害を小さくすることが重要であるとする。したがって、本品について十分に理解した医師により、日常管理を適切に行う体制、不具合及び有害事象に対する迅速な対応を行う体制の整った医療機関で使用されることが重要である。また、本品を使用する医師が、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、対応することが必要であるとする。

このため、関連学会と連携し、一定の基準を満たす実施医・実施施設における本品の使用、適切な講習・支援体制の構築・維持することが必要であるとする。

### (5) 使用成績評価について

総合機構は、使用成績評価について以下のように考える。

米国臨床試験及び国内治験においては、心移植対象患者のみが登録されたことから、心移植対象患者以外に使用した試験成績は提出されていない。また、国内外において、国内で想定される移植待機期間である 2 年以上の長期成績は得られておらず、長期の有効性及び安全性、長期補助を行う間の患者の成長に伴うポンプのサイズ交換の安全性について、十分に検討が行えていない。さらに、本品の主要な有害事象に出血・血栓性の有害事象があるが、本品の国内での使用経験は 3 施設における 9 例の心移植対象患者のみであったため、国内における抗凝固療法の適切性を十分に確認することはできていない。このため、心移植対象患者以外の患者を含めた使用成績、長期の有効性及び安全性、患者の成長に伴うポンプ交換の安全性について、使用成績調査により確認する必要がある。

上述の調査目的を踏まえ、調査項目は、心移植対象患者以外の患者に対する使用状況、補助成績（一定期間経過後の転帰（移植到達、離脱、補助継続又は死亡）、生存期間）、ポンプ交換に関する情報（回数、頻度、理由、交換前後のポンプ・カニューレの種類等）、脳出血、脳梗塞、神経学的障害、ポンプ血栓等の出血・血栓関連事象等の有害事象等とすることが妥当と考える。

調査症例数について、申請者は、本品が使用される症例数は、心移植適応患者については年間約 10 例程度と見込まれると説明した。米国臨床試験におけるポンプ交換頻度が 0.019

～0.049 回／患者・日（6.9～18 回／患者・年）、有害事象発生率が 109 例において神経学的障害 29.4%（32 例）（脳出血 3.7%（4 例）、脳梗塞 23.9%（26 例）、TIA1.8%（2 例））であった。調査目的を踏まえ、例えば発現率約 4%の重篤な有害事象である脳出血を 95%の信頼度で 1 例検出可能な症例数として計算すると、75 例以上必要であり、全例調査を行ったとしても登録に約 7 年かかることとなる。心移植対象患者以外の患者に対して、心移植対象患者と同程度使用されると仮定しても、約 3 年以上かかる。使用成績評価の結果は、製造販売後の安全対策に生かすことが必要であり、評価期間が必要以上に長期となることは望ましくない。また、心移植対象患者以外の患者に対する使用状況を確認するために、全例の調査を行うことが望ましいと考える。このため、全例調査を行うことを条件とし、3 年間の症例登録期間をもって、評価を行うことが妥当であるとする。

フォローアップ期間については、本品が主に心移植までの循環補助に用いられることを考慮して、現在の国内の心移植を受けた患者の待機期間の平均である 2 年（その間に心移植に到達した場合は、心移植後 30 日まで。）とすることが必要と判断した。

したがって、使用成績評価期間を 5 年（調査準備・症例登録期間 3 年、フォローアップ期間 2 年）とすることが必要と判断した。

#### （6）添付文書の記載内容について

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、上記の論点における必要な注意喚起等を行い、現時点において特段の問題はないと判断した。

### 4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

#### 【GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断】

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（チ-1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

#### ＜改善すべき事項＞

##### 実施医療機関

- ・ 治験機器の管理に係る不備（不具合が発生した治験機器の廃棄）

### 【適合性書面調査結果に対する総合機構の判断】

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（チ-1-1、チ-1-2 等）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、従来の投薬治療及び補助循環では症状が改善しない小児の重症心不全患者に対して、心移植までの循環改善又は心機能の回復を目的に使用される体外型補助人工心臓である。本品の審査における主な論点は、(1) 国内医療環境に対する適合性、(2) 本品のリスク・ベネフィット評価（非臨床の評価、対象患者等）、(3) 製造販売後安全対策であり、専門協議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) 国内医療環境に対する適合性

薬物治療や既存の補助循環装置で十分効果が得られない小児重症心不全患者に対しては、国内外において、心移植がほぼ唯一の治療法である。本品導入前の米国における標準的に使用される補助循環装置は ECMO であり、米国臨床試験においては、本品は ECMO と比較して生存期間について良好な成績が得られた。

本邦においても本品以外に小児用の補助循環装置はなく、現状では海外と同様に緊急的に ECMO による補助が行われていることが知られている。国内治験において本品を使用した 9 例（追加症例も含む）中 4 例について移植までの補助が成功した（補助継続中 5 例）。本邦における ECMO を含む従来治療成績に関する十分なエビデンスはないが、ECMO の補助期間が限られること、米国臨床試験成績及び国内治験成績が良好であったことから、他に使用可能な小児用の補助循環装置がない現状において、本品は本邦においても臨床的なベネフィットが高いと考える。

一方、補助人工心臓使用時の有害事象の発生は避けられず、本邦においては移植待機期間が海外と比べて長期となることから、適切な流量の調節、抗凝固療法、創部管理等の感染対策等、医療機関における術後の管理が大変重要である。特に抗凝固療法は国内外で使用可能な薬剤や機器に違いがあることから、国内の医療環境においても適切な管理が可能であることを確認し、製造販売後の安全対策につなげる必要があった。国内治験においては、本邦向けに変更した抗凝固療法によって管理が行われ、本品の有効性が損なわれるほどの大きな問題は生じなかったことから、本品は本邦においても適切に管理可能であることが示唆されたと考える。

このため、本邦においても本品を導入する臨床的意義は大きく、臨床現場に受入れられると判断した。

## (2) 本品のリスク・ベネフィット評価（非臨床の安全性評価、対象患者）

本品については、生物学的安全性に関して一部の評価が実施されていないこと、動物試験の成績が提出されなかったことなど、非臨床試験による安全性の評価が十分ではなかった。

しかしながら、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、臨床現場で利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、新たに試験を行い評価することによる臨床現場への供給の遅れは可能な限り避ける必要があると考えた。このため、臨床試験等のその他の試験成績を踏まえ、総合的に安全性を考察することとした。本品に使用されている原材料には新規性は認められず、提出された非臨床試験、20 年間以上にわたる製造販売後の使用実績及び提出された臨床試験において、安全性上問題となる事象は確認されておらず、有効性についても既存療法と考え得る ECMO と比較して良好な生存率、生存期間が示されている。他に小児用の長期使用可能な補助循環装置がないことから、対象患者の重篤性に鑑み、患者に対するベネフィットは大きいと考えられるため、提出された資料を審査した範囲において、本品のリスクは本邦においても許容可能であると考えた。

また、適応患者については、心移植対象患者の使用成績のみが提出され、心移植対象ではない患者のデータは十分になく、心移植対象以外の患者における本品の有効性及び安全性については、データに基づいた検討を行うことが十分にはできなかった。

しかしながら、他に小児用の長期使用可能な補助循環装置がないことに鑑み、心移植対象患者に準じた重症心不全患者であって、本品の使用によって救命及び臨床アウトカムの改善が期待される患者については、本品の使用は許容され得ると考えた。本品を用いた治療を選択する際には、小児の心疾患に関する十分な知識及び経験を有する循環器内科医及び心臓外科医並びに小児患者のケアに従事する看護師及び臨床工学技士等を含む医療チームにより、リスク・ベネフィットについて慎重に検討した上で、本品の使用が患者及び家族にとって最善であると判断した場合にのみ使用することが妥当と判断した。

## (3) 製造販売後安全対策

本品の対象となる疾病の重篤性及び補助人工心臓の特性から、有害事象の発生は避けられない。しかしながら、患者の健康被害は可能な限り少なくすることが必要であることから、本品の装着術、術後の感染予防管理、抗凝固管理、不具合及び有害事象への対応を適切に行うことにより、健康被害を小さくすることが重要であると考えた。したがって、本品を国内に安全に導入するためには、次の要件を承認条件として付することが重要と判断した。

- 本品について十分に理解した医師により、日常管理を適切に行う体制、不具合及び有害事象に対する迅速な対応を行う体制の整った医療機関で使用されること（承認条件 1）。
- 本品を適切に使用する（適応の判断も含む）ために、本品及び対象疾患に対する治療法について十分な医学的知識を有し、本品に関するトレーニングが適切に行えること（承

認条件 2)。

また、本品が安全に国内導入できることについては、使用成績評価により確認する必要があると判断した。審査において十分に評価できなかった心移植対象患者以外の患者を含む全患者に対する使用状況を確認することが重要であること、希少疾病用医療機器であり症例数が限られると考えられることから、一定期間全例を調査することが妥当と判断した（承認条件 3）。なお、使用成績評価期間は 5 年（調査準備・症例登録期間 3 年、フォローアップ期間 2 年）とすることが妥当と判断した。

以上の論点を踏まえ、総合機構は、本品の使用目的、効能又は効果を以下のように整備し、次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

#### 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。

本品の原材料としてヘパリンナトリウムが使用されているため、生物由来製品に該当すると考える。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 5 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と判断する。

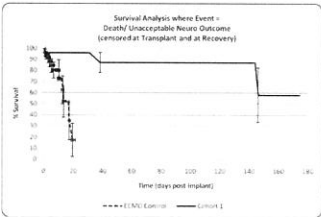
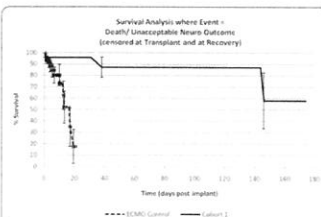
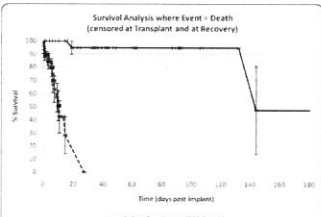
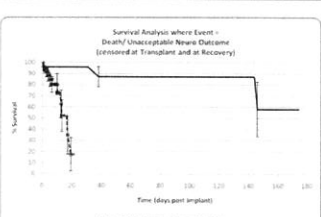
以上

## 引用文献

---

- <sup>1</sup> 小児心臓移植の適応判定ガイダンス <http://plaza.umin.ac.jp/~hearttp/files/guidance.doc>
- <sup>2</sup> 厚生労働省循環器病委託研究「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」：主任研究者 八木原俊克. 2010
- <sup>3</sup> <http://www.else.org/Home.aspx>
- <sup>4</sup> Lisa Kitchen, Robyn Westmacott, Sharon Friefeld, Daune MacGregor, Rosalind Curtis, Anita Allen, Ivanna Yau, Rand Askalan, Mahendranath Moharir, Trish Domi, Gabrielle deVeber. The Pediatric Stroke Outcome Measure. A Validation and Reliability Study. *Stroke*. 2012; 43: 1602-1608
- <sup>5</sup> Paul F. Kantor, et al., The Impact of Changing Medical Therapy on Transplantation-Free Survival in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1377-84.

審査報告書の訂正

|                                       | 訂正前                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 訂正後                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |       |       |       |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|---|------|------|---|---|---|---|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|---|---|----|----|----|----|----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|-----|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|----|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|---|---|---|----|----|----|----|----|----|---|---|------|---|---|---|---|---|-----|------|-------|-------|-------|-------|------|----|------|------|-------|-------|
| 2 頁「審査結果」7 行目                         | 米国臨床試験及び国内治験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 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。）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |       |       |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 9 頁「【外国における使用状況】＜提出された資料の概略＞」1 行目     | 2011 年 11 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2011 年 12 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |       |       |       |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 21 頁「チ. 臨床試験成績に関する資料＜提出された資料の概略＞」1 行目 | 米国臨床試験及び国内治験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 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。）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |       |       |       |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 26 頁 図 22                             |  <p>Survival Analysis where Event = Death/Unacceptable Neuro Outcome (censored at Transplant and at Recovery)</p> <p>イベント：死亡／許容できない神経学的結果（移植及び回復時に打ち切り）</p> <table border="1"><thead><tr><th>観測日数</th><th>0</th><th>1</th><th>7</th><th>14</th><th>30</th><th>47</th><th>60</th><th>90</th><th>120</th><th>150</th></tr></thead><tbody><tr><td>例数</td><td>48</td><td>41</td><td>31</td><td>20</td><td>14</td><td>10</td><td>9</td><td>6</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>失効例数</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>生存率</td><td>100%</td><td>97.8%</td><td>97.8%</td><td>97.8%</td><td>97.8%</td><td>97.1%</td><td>97.1%</td><td>97.1%</td><td>97.1%</td><td>98.1%</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>0%</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>5.1%</td><td>5.1%</td><td>5.1%</td><td>5.1%</td><td>14.1%</td></tr></tbody></table> <p>比較データ</p> <table border="1"><thead><tr><th>観測日数</th><th>0</th><th>1</th><th>7</th><th>14</th><th>30</th></tr></thead><tbody><tr><td>例数</td><td>50</td><td>40</td><td>18</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>失効例数</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>生存率</td><td>100%</td><td>97.5%</td><td>95.1%</td><td>92.1%</td><td>91.7%</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>0%</td><td>2.5%</td><td>2.5%</td><td>10.2%</td><td>10.2%</td></tr></tbody></table> | 観測日数                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0     | 1     | 7     | 14    | 30    | 47    | 60    | 90    | 120 | 150 | 例数  | 48 | 41 | 31 | 20 | 14 | 10 | 9  | 6 | 2 | 1 | 失効例数 | 0    | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 生存率 | 100% | 97.8% | 97.8% | 97.8% | 97.8% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 98.1% | 標準偏差  | 0%   | 6.1% | 6.1% | 6.1% | 6.1% | 5.1% | 5.1% | 5.1% | 5.1% | 14.1% | 観測日数  | 0    | 1 | 7 | 14 | 30 | 例数 | 50 | 40 | 18 | 4  | 3 | 失効例数 | 0    | 0 | 1 | 1 | 1 | 生存率 | 100% | 97.5% | 95.1% | 92.1% | 91.7% | 標準偏差  | 0%   | 2.5% | 2.5% | 10.2% | 10.2% |  <p>Survival Analysis where Event = Death/Unacceptable Neuro Outcome (censored at Transplant and at Recovery)</p> <p>イベント：死亡／許容できない神経学的結果（移植及び回復時に打ち切り）</p> <table border="1"><thead><tr><th>観測日数</th><th>0</th><th>1</th><th>7</th><th>14</th><th>30</th><th>47</th><th>60</th><th>90</th><th>120</th><th>150</th></tr></thead><tbody><tr><td>例数</td><td>48</td><td>41</td><td>31</td><td>20</td><td>14</td><td>10</td><td>9</td><td>6</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>失効例数</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>生存率</td><td>100%</td><td>97.8%</td><td>97.8%</td><td>97.8%</td><td>97.8%</td><td>97.1%</td><td>97.1%</td><td>97.1%</td><td>97.1%</td><td>98.1%</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>0%</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>5.1%</td><td>5.1%</td><td>5.1%</td><td>5.1%</td><td>14.1%</td></tr></tbody></table> <p>比較データ</p> <table border="1"><thead><tr><th>観測日数</th><th>0</th><th>1</th><th>7</th><th>14</th><th>30</th></tr></thead><tbody><tr><td>例数</td><td>50</td><td>40</td><td>18</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>失効例数</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>生存率</td><td>100%</td><td>97.5%</td><td>95.1%</td><td>92.1%</td><td>91.7%</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>0%</td><td>2.5%</td><td>2.5%</td><td>10.2%</td><td>10.2%</td></tr></tbody></table> | 観測日数 | 0 | 1 | 7 | 14 | 30 | 47 | 60 | 90 | 120 | 150 | 例数 | 48 | 41 | 31 | 20 | 14 | 10 | 9 | 6 | 2 | 1 | 失効例数 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 生存率 | 100% | 97.8% | 97.8% | 97.8% | 97.8% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 98.1% | 標準偏差 | 0% | 6.1% | 6.1% | 6.1% | 6.1% | 5.1% | 5.1% | 5.1% | 5.1% | 14.1% | 観測日数 | 0 | 1 | 7 | 14 | 30 | 例数 | 50 | 40 | 18 | 4 | 3 | 失効例数 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 生存率 | 100% | 97.5% | 95.1% | 92.1% | 91.7% | 標準偏差 | 0% | 2.5% | 2.5% | 10.2% | 10.2% |
| 観測日数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7     | 14    | 30    | 47    | 60    | 90    | 120   | 150   |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 例数                                    | 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 41                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 31    | 20    | 14    | 10    | 9     | 6     | 2     | 1     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 失効例数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1     | 1     | 1     | 2     | 2     | 2     | 2     | 1     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 生存率                                   | 100%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 97.8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 97.8% | 97.8% | 97.8% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 98.1% |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 標準偏差                                  | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6.1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6.1%  | 6.1%  | 6.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 14.1% |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 観測日数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7     | 14    | 30    |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 例数                                    | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 18    | 4     | 3     |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 失効例数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1     | 1     | 1     |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 生存率                                   | 100%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 97.5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 95.1% | 92.1% | 91.7% |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 標準偏差                                  | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2.5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2.5%  | 10.2% | 10.2% |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 観測日数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7     | 14    | 30    | 47    | 60    | 90    | 120   | 150   |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 例数                                    | 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 41                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 31    | 20    | 14    | 10    | 9     | 6     | 2     | 1     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 失効例数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1     | 1     | 1     | 2     | 2     | 2     | 2     | 1     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 生存率                                   | 100%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 97.8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 97.8% | 97.8% | 97.8% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 98.1% |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 標準偏差                                  | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6.1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6.1%  | 6.1%  | 6.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 14.1% |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 観測日数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7     | 14    | 30    |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 例数                                    | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 18    | 4     | 3     |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 失効例数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1     | 1     | 1     |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 生存率                                   | 100%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 97.5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 95.1% | 92.1% | 91.7% |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 標準偏差                                  | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2.5%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2.5%  | 10.2% | 10.2% |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 26 頁 図 23                             |  <p>Survival Analysis where Event = Death (censored at Transplant and at Recovery)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  <p>Survival Analysis where Event = Death/Unacceptable Neuro Outcome (censored at Transplant and at Recovery)</p> <p>イベント：死亡／許容できない神経学的結果（移植及び回復時に打ち切り）</p> <table border="1"><thead><tr><th>観測日数</th><th>0</th><th>1</th><th>7</th><th>14</th><th>30</th><th>47</th><th>60</th><th>90</th><th>120</th><th>150</th></tr></thead><tbody><tr><td>例数</td><td>48</td><td>41</td><td>31</td><td>20</td><td>14</td><td>10</td><td>9</td><td>6</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>失効例数</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>生存率</td><td>100%</td><td>97.8%</td><td>97.8%</td><td>97.8%</td><td>97.8%</td><td>97.1%</td><td>97.1%</td><td>97.1%</td><td>97.1%</td><td>98.1%</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>0%</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>6.1%</td><td>5.1%</td><td>5.1%</td><td>5.1%</td><td>5.1%</td><td>14.1%</td></tr></tbody></table> <p>比較データ</p> <table border="1"><thead><tr><th>観測日数</th><th>0</th><th>1</th><th>7</th><th>14</th><th>30</th></tr></thead><tbody><tr><td>例数</td><td>49</td><td>40</td><td>18</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>失効例数</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>生存率</td><td>100%</td><td>97.9%</td><td>95.2%</td><td>92.2%</td><td>91.8%</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>0%</td><td>2.0%</td><td>2.0%</td><td>14.2%</td><td>14.2%</td></tr></tbody></table> | 観測日数  | 0     | 1     | 7     | 14    | 30    | 47    | 60    | 90  | 120 | 150 | 例数 | 48 | 41 | 31 | 20 | 14 | 10 | 9 | 6 | 2 | 1    | 失効例数 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1   | 生存率  | 100%  | 97.8% | 97.8% | 97.8% | 97.8% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 98.1% | 標準偏差 | 0%   | 6.1% | 6.1% | 6.1% | 6.1% | 5.1% | 5.1% | 5.1% | 5.1%  | 14.1% | 観測日数 | 0 | 1 | 7  | 14 | 30 | 例数 | 49 | 40 | 18 | 4 | 3    | 失効例数 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1   | 生存率  | 100%  | 97.9% | 95.2% | 92.2% | 91.8% | 標準偏差 | 0%   | 2.0% | 2.0%  | 14.2% | 14.2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 観測日数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7     | 14    | 30    | 47    | 60    | 90    | 120   | 150   |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 例数                                    | 48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 41                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 31    | 20    | 14    | 10    | 9     | 6     | 2     | 1     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 失効例数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1     | 1     | 1     | 2     | 2     | 2     | 2     | 1     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 生存率                                   | 100%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 97.8%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 97.8% | 97.8% | 97.8% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 97.1% | 98.1% |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 標準偏差                                  | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6.1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 6.1%  | 6.1%  | 6.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 5.1%  | 14.1% |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 観測日数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 7     | 14    | 30    |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 例数                                    | 49                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 18    | 4     | 3     |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 失効例数                                  | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1     | 1     | 1     |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 生存率                                   | 100%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 97.9%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 95.2% | 92.2% | 91.8% |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |
| 標準偏差                                  | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2.0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2.0%  | 14.2% | 14.2% |       |       |       |       |       |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |      |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |       |       |      |   |   |    |    |    |    |    |    |    |   |      |      |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |      |      |      |       |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |   |   |   |    |    |    |    |    |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |    |      |      |      |      |      |      |      |      |       |      |   |   |   |    |    |    |    |    |    |   |   |      |   |   |   |   |   |     |      |       |       |       |       |      |    |      |      |       |       |

なお、訂正による審査結果の変更はない。