

平成 25 年 6 月 21 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] 着用型自動除細動器（新設予定）
[販 売 名] 着用型自動除細動器 LifeVest
[申 請 者] ZOLL Lifecor Corporation
[申 請 日] 平成 24 年 10 月 9 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 25 年 6 月 21 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。高度管理医療機器、特定保守管理医療機器に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師により、適切な医療機関において本品が患者に提供されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 本品が適正に使用されるよう、医療従事者に対する講習及び患者に対する教育を徹底し、有効性及び安全性の確保に努めること。

審査報告書

平成 25 年 5 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 着用型自動除細動器（新設予定）
[販 売 名] : 着用型自動除細動器 LifeVest
[申 請 者] : ZOLL Lifecor Corporation
[申請年月日] : 平成 24 年 10 月 9 日
[審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 25 年 5 月 30 日

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 着用型自動除細動器（新設予定）
[販 売 名] : 着用型自動除細動器 LifeVest
[申 請 者] : ZOLL Lifecor Corporation
[申請年月日] : 平成 24 年 10 月 9 日

審査結果

「着用型自動除細動器 LifeVest」（以下「本品」という。）は、本品を着用中の患者の心電図を連続してモニタリング及び解析し、除細動すべき心室頻拍及び心室細動を検出した場合に、除細動のための電気ショックを自動で与える着用型の除細動器である。

非臨床試験の評価資料として、機械的安全性、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、機器の性能を裏付ける試験、効能効果を裏付ける試験及び使用方法を裏付ける試験の成績が提出され、本品の安全性及び性能が確認された。

臨床試験の評価資料として、海外で行われた臨床試験成績に関する資料が提出された。有効性については、除細動が必要な不整脈に対する除細動の成功率が評価され、適切な使用方法が徹底されれば、臨床的に許容可能な除細動が行えることが示された。安全性については、不整脈の誤検出による不適切な電気ショックのリスクが評価され、トレーニング等によりリスクを最小化することでリスクは許容可能であることが示された。

提出された資料について専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は確保されていると判断した。また、市販後においては、本品が植込み型除細動器（Implantable Cardioverter-Defibrillator。以下「ICD」という。）の代替品の位置付けではないことを周知徹底し、本品の適応を十分に理解している医師により、適切な施設において患者に提供されるよう、十分な安全対策を行う必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、心室頻拍又は心室細動による心臓突然死のリスクが高いが植込み型除細動器（以下「ICD」という。）の適応の可否が未確定の患者、又は ICD の適応だが患者の状態等により直ちには ICD が植え込めない患者を対象として、除細動治療を目的に使用する。ICD の適応の可否が確定するまでの期間、又は ICD の植込みを行うまでの期間使用する。

承認条件

1. 本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師により、適切な医療機関において本品が患者に提供されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 本品が適正に使用されるよう、医療従事者に対する講習及び患者に対する教育を徹底し、有効性及び安全性の確保に努めること。

以上

審査報告

平成 25 年 5 月 30 日

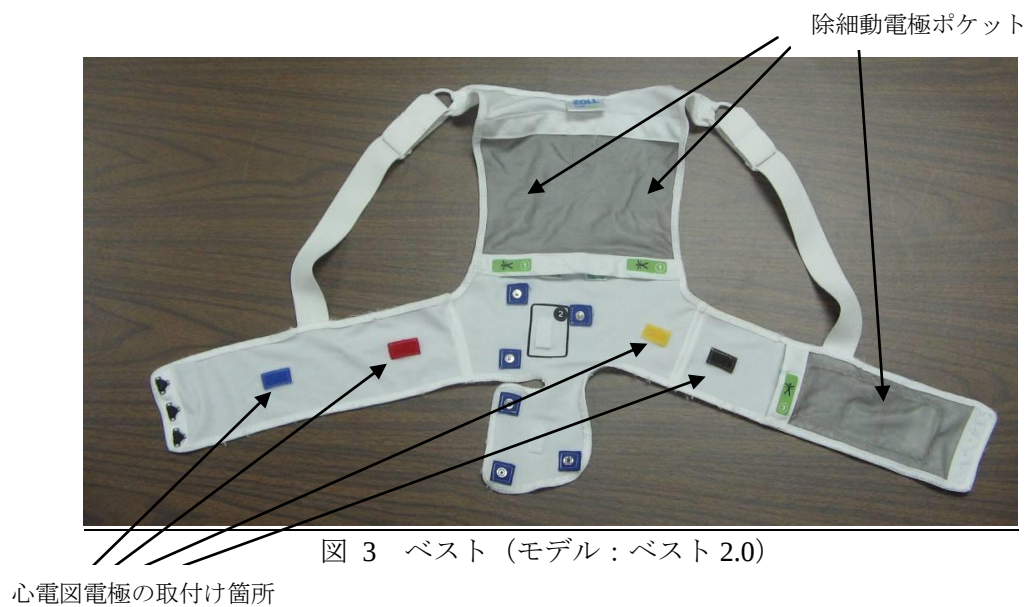
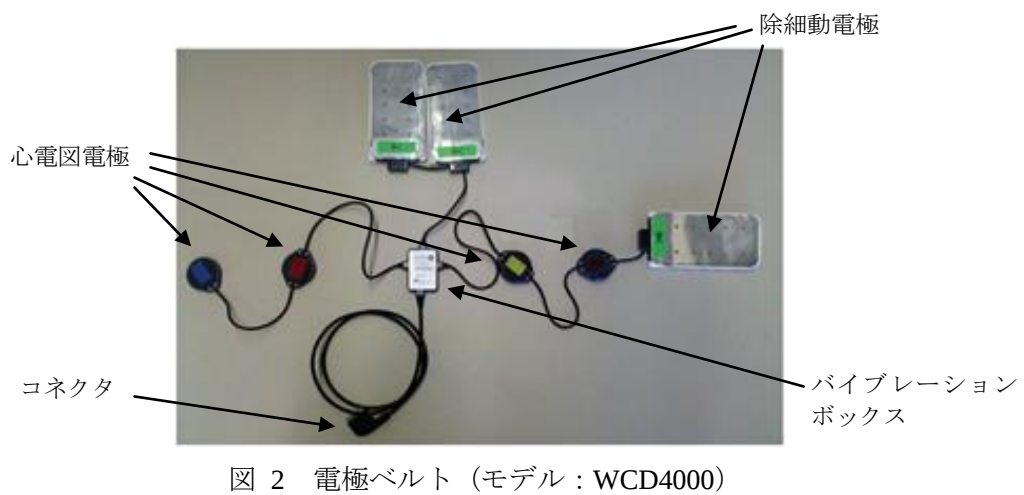
1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
- [一般的名称] : 着用型自動除細動器（新設予定）
- [販 売 名] : 着用型自動除細動器 LifeVest
- [申 請 者] : ZOLL Lifecor Corporation
- [申請年月日] : 平成 24 年 10 月 9 日
- [申請時の使用目的] : 本品は、突発性心停止のリスクのある患者に対し、心臓突然死の予防を目的に使用する。対象となる患者は、突発性心停止のリスクがある患者で、ICD の対象とならない、または ICD の対象だが患者の状態等により ICD が植え込めない患者である。

2. 審議品目の概要

本品は、着用型の除細動器である。コントローラ（図 1 参照）、電極ベルト（3 つの除細動電極及び 4 つの心電図電極を含む。図 2 参照）、ベスト（図 3 参照）、バッテリー及び付属品から構成される。本品を着用中の患者の心電図を連続してモニタリング及び解析し、自動で不整脈を検出する。除細動が必要な不整脈を検出した場合はアラームを発し、除細動電極表面にある穴から導電性ジェルを自動で放出した後、除細動のための電気ショックを自動で与える。除細動波形は二相性の波形であり、除細動のエネルギーは前もって 75J、100J、125J 又は 150J に設定可能である。1 回の不整脈の検出につき、連続で最大 5 回の電気ショックを与える。不整脈の誤検出による不適切な電気ショック（以下「不適切ショック」という。）の防止のため、アラームが鳴った際に患者に意識があれば、コントローラの 2 つのレスポンスボタンを同時に押すことによって電気ショックを中止することができる。コントローラには不整脈イベント等の患者情報が保存され、外部のネットワークサーバーに伝送する機能を有する。医師はこの患者情報を Web 上で閲覧することが可能である。

本申請にあたっては、日本不整脈学会から、「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」（厚生労働省開催）に要望が挙げられ、本品は平成 24 年 7 月に開催された第 19 回検討会において早期承認対象品目に選定された。



3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようのものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

植込み型除細動器（Implantable Cardioverter-Defibrillator。以下「ICD」という。）は、本邦では 1996 年に健康保険適用となり、心室頻拍及び心室細動（Ventricular Tachycardia 及び Ventricular Fibrillation。以下、それぞれ「VT」及び「VF」という。）による心臓突然死の予防法として位置づけられている¹⁾。ICD は体内への植込みが必要であるため、その使用は心臓突然死リスクが長期的に継続する患者に限られる。また、感染等の理由によって一時的に ICD を取り出した患者や、病態によって ICD を植え込めない患者も存在する。

申請者である Lifecor Corporation（現 ZOLL Lifecor Corporation）は、植込みを伴わず、一時的な心臓突然死リスクにも対応可能な心臓突然死の予防法として、着用型の除細動器を開発した。1998 年から 2001 年の間、米国 IDE（Investigational Device Exemption）臨床試験（初期モデルである WCD I 及び WCD2000 を使用した WEARIT/BIROAD－WCD2000 試験）を実施し、2001 年に米国 FDA（Food and Drug Administration）より WCD2000 の PMA（Pre-Market Approval）を取得した。その後、機器の操作性と装着の快適性等を向上させるための製品改良を続け、初期モデルから本品（モデルは WCD4000 及びベスト 2.0）に至るまで、複数回のモデルチェンジを行った。モデルチェンジの詳細は表 1~5 のとおりである。本品は、現在までに主に米国と欧州で使用されており、使用成績に関する報告もされている^{2,3)}。

表 1 WCD I から WCD2000 への変更点

項目	WCD I	WCD 2000	変更理由
バッテリー	コントローラと一体型	コントローラから取外し可能	使用方法の簡易化
プログラム設定	医師用コンソールを用い、患者ベースステーションを経由し設定する。	PC をコントローラにケーブル接続し設定する。	操作性向上
データ伝送	患者ベースステーションから患者情報をダウンロードし、医師用コンソールを用いて患者データを閲覧する。	バッテリー充電器で患者情報を直接サーバーに伝送し、医師は Web 上でデータを閲覧する。	操作性向上

表 2 WCD2000 から WCD3000 への変更点

項目	WCD 2000	WCD 3000	変更理由
除細動波形	単相性波形	二相性切断指数波形	電気ショックによる患者心膜への負担低減
	除細動エネルギー設定の下限值 50J	除細動エネルギー設定の下限值 75J	不要な設定値と判断した
バッテリー	Ni-Cd バッテリー	Li イオンバッテリー	バッテリー性能の向上
電極ベルト	グラウンド電極が分離型	グラウンド電極と除細動電極を一体化（電極ベルトの変更に伴いベストも変更した）	構造の簡素化
	心電図電極（皮膚接触面積が小さい）	心電図電極（皮膚接触面積が大きい）	心電図信号の途絶リスクの低減、着用快適性の向上
	除細動電極の皮膚接触の検出機能なし	全ての電極の皮膚接触の検出機能を追加	患者による除細動電極の誤った取り付けリスクの低減
	除細動電極の皮膚接触面は	除細動電極の皮膚接触面は	耐久性の向上
ソフトウェア	データダウンロード中、心電図モニタリングが行われな	データダウンロード中も、心電図モニタリングが継続される。	着用時の常時モニタリングを可能とする
		放電プロファイル障害に対するシステムを改良	

表 3 WCD3000 から WCD3100 への変更点

項目	WCD 3000	WCD 3100	変更理由
コントローラ	レスポンスボタンが外付けのリモコンに設置	レスポンスボタンがコントローラと一体化	操作性向上

表 4 WCD3100 から WCD4000 への変更点

項目	WCD 3100	WCD 4000	変更理由
コントローラ	単色画面	カラータッチスクリーン	視認性の向上
	コントローラに格納されたバッテリーを、ロックタブを解除して取り外す構造である。	バッテリー上下の 2 つのボタンを押し、コントローラから取り外す構造である。	部品の耐久性向上
モデム	モデムをコントローラに差し込み手動でデータ伝送	充電器に内蔵されている。コントローラから Bluetooth で充電器に伝送されたデータを無線でネットワークサーバーへ伝送	通信の無線化
電極ベルト	電極ベルトをコントローラへ接続する際、ねじ込んで固定する。	電極ベルトをコントローラへ接続する際、1 方向に単に差し込むのみで固定される。	無理な取り扱いの防止
	以下の機能はコントローラが備える：	に、以下の機能を移動した：	コントローラの小型軽量化

		心電図信号のバッファ回路の変更	ECG 増幅器の動作向上
ソフトウェア	電気ショックの解除には、レスポンスボタンを押し続ける必要がある。	電気ショックの解除には、短時間レスポンスボタンを押せばよい。	レスポンスボタン操作時間の軽減

表 5 従来ベストからベスト 2.0 への変更点

項目	従来ベスト	ベスト 2.0	変更理由
ベスト	電極ベルトをベストに取り付ける際、一度ベストを裏返して取り付ける必要があった。	ベストを裏返すことなく除細動電極をベストに取り付けられるようになった。	電極ベルトとベストの取り付けの簡略化
	胸周りのベルト部分が細く、ベストを固定する際、前面のホック以外にも、肩部から垂れるボタンホールストラップで固定する必要があった。	胸周りのベルト部分が太くなり、ボタンホールストラップが不要になった。	快適性向上
	肩紐の長さをボタンで調節する必要があった	肩紐の長さをスライド式で調整できるようになった。	操作性向上

【外国における使用状況】

初期モデルである WCD2000 は、欧州連合 (EU) で 2000 年 4 月に CE マークを取得した。その後、WCD3000 は 2001 年 9 月に、WCD3100 は 2006 年 6 月に、WCD4000 は 2011 年 4 月にそれぞれ CE マークを取得した。米国では、WCD2000 は 2001 年 12 月に PMA を取得し、WCD3000 は 2002 年 10 月に、WCD3100 は 2006 年 11 月に、WCD4000 は 2009 年 8 月に PMA を取得した。また、改良されたベストが「ベスト 2.0」として 2012 年 7 月に FDA により承認された。本品の米国及び EU における適応は「突発性心停止のリスクがあり、ICD 植込みの対象とならない患者、又は ICD を拒否した成人患者」である。近年では米国、EU とともに WCD4000 が主に使用され、2013 年 4 月 30 日現在、WCD4000 の総使用症例数は XXXXXXXXXX 例である。

本品 (WCD4000) の使用において、米国 FDA に報告された有害事象は死亡例が 45 例であった。発現時の状況及び発現件数は表 6 のとおりである。WCD3100 では、死亡 70 例及び腰部骨折 1 例が報告され、WCD3000 では死亡 26 例及び重度の炎症 2 例が報告された。WCD2000 は販売されていないため、報告はなかった。

表 6 本品（WCD4000）の海外における有害事象発生状況（2013 年 4 月 30 日現在）

発生時の状況	発現件数
心静止（除細動の対象外）	13
非着用時の死亡	8
不明	8
徐脈（除細動の対象外）	2
解析不可（本品の回収及び情報入手ができなかった。）	2
不整脈が 4 回検出されたが、レスポンスボタンが押されたため、除細動が延期された。	1
VT/VF 発生中に、両誘導にアーチファクトが発生した。心肺蘇生術と投薬が実施され患者は蘇生したが、間もなく死亡した。	1
シグナルアーチファクト及び VT の不規則な波形により不整脈検出が正しく行われなかった。その後 VT は心静止へと変化した。	1
本品は適切に心室性不整脈を検出したが、電極と皮膚の接触不良が両誘導でのノイズを引き起こし、治療シーケンスは開始されなかった。その後本品は適切に心静止を検出した。	1
数回の VT/VF イベントがあった。最初の不整脈は治療され、通常の心拍数に戻ったが、その後の治療は、実施はされたが通常リズムに戻すことはできなかった。	1
VF が検出され、5 回の連続除細動が行われたが、回復しなかったため、本品は 911 コールをするよう周囲に呼びかけた。その後救命救急士が到着し、本品の電源を切った。	1
VT が検出され、本品により除細動ショックが行われたが改善せず、その後患者は体外式の除細動を受けた。一時的に回復したが、再び VT が出現し、本品により除細動が行われた。しかし波形は安定せず、再び VT が出現し、本品の電源が切られた。	1
本品は適切に VT を検出したが、患者の VT 設定閾値（150bpm）を超えなかったため、治療シーケンスは開始されなかった。その後 VT は心静止へと変化した、本品の使用が中止された。	1
上室性頻拍に対して不適切ショックが 3 回行われ、VT/VF が誘発された。本品は誘発された VT/VF を適切に検出し除細動を行ったが成功しなかった。	1
体外式除細動により本品が損傷し使用不能であった。	1
配偶者によりレスポンスボタンが押され、治療が遅れた。12 分後に本品による除細動が行われたが成功しなかった。その後心静止へと悪化した。	1
患者は適切に治療されたが、電極と患者の接触が不適切であったため、十分なエネルギーが伝達されず、除細動は成功しなかった。その後心静止へと変化した。	1

申請者は、表 6 に示す有害事象に対する安全対策について以下のとおり説明した。誤作動の原因となる心電図に混入するノイズについては、主に周囲からの電磁的な影響及び患者皮膚と電極の接触不良により起こると考えられる。電磁的な影響については、本品の使用環境想定下での試験を実施しており、試験基準への適合を確認しているが、特に注意が必要な生活上の環境や機器については添付文書及びマニュアルで警告している。患者皮膚と電極の接触不良については、着用時に電極を皮膚に密着させるよう、添付文書及びマニュアルで注意喚起している他、接触不良時にはアラームで患者に警告する。また、不適切ショックのリスクについては添付文書で注意喚起しており、不整脈の誤検出によるアラーム発生時には、患者はレスポンスボタンを押し不適切ショックを回避するように訓練される。また、体外式除細動器が本品を損傷する可能性については添付文書で注意喚起しており、ベスト本体にはベストを外してから体外式除細動を行うように図解のラベルが貼られている。

総合機構は、本品の使用方法が原因と考えられる死亡例が見られることから、本品の適

切な使用方法が周知徹底されるべきと考える（チ．臨床試験成績に関する資料 ＜安全対策について＞に詳細を記載する。）。

ロ．仕様の設定に関する資料

本品の機能に関する仕様として、除細動の波形の種類、除細動の出力エネルギー、エネルギーの充電時間及び連続除細動の回数が、安全性に関する仕様として、医用電気機器の電気的安全性について定めた国際規格（IEC 60601-1: 1988+A1:1991+A2:1995 Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance）及び電磁両立性を定めた国際規格（EN 60601-1-2: 2007 Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for safety and essential performance - collateral standard: electromagnetic compatibility - requirements and tests）が設定された。すべての仕様について、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

総合機構は、本品が着用型の除細動器であることを踏まえ、これらの仕様のほか、体外式除細動規格等の仕様を設定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、仕様を改めて検討し、本品の機能である電気ショック時の R 波同期通電に関しては、体外式除細動規格の国際規格（IEC 60601-2-4: 2002 Medical electrical equipment - Part 2: Particular requirements for the safety of cardiac defibrillators and cardiac defibrillator-monitors）で規定される R 波遅延時間に関する仕様を品目仕様として設定し、心電図解析の感度に関しては、IEC60601-2-4 で規定される不整脈検出感度に関する仕様を設定することが適切であると考え、品目仕様に設定すると回答した。また、航空機で使用する装置、機器の環境条件及び試験方法を定めた規格（RTCA/DO-160F: Environment conditions and test procedure for airborne equipment）の項目を設定すると回答した。

総合機構は、着用型の除細動器としての基本的な安全性及び性能を確保するための仕様が十分設定されたものと考え、これを了承した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

本品の構成品は、特定の貯蔵方法によらなければ品質を確保することが困難なもの、又は経時的に品質の低下をきたし有効期限を定める必要があるものではないと説明され、安定性及び耐久性に関する資料は提出されず、貯蔵方法及び有効期間についての記載は省略された。

総合機構は、本品の構成品の安定性及び耐久性について、本品の有効期間を設定する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。検証試験の結果、コントローラ及び付属品である充電器については 3 年、ベストについては 6 ヶ月（3 着配布時及び数日に 1 回洗濯時）^{*1}、付

^{*1} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：ベストについては 3 ヶ月）

属品であるホルスターについては 6 ヶ月及びバッテリーについては約 200 日の耐用期間を設定し、添付文書等にて情報提供する。以上の構成品は、特定の貯蔵方法によらなければ品質を保つことが困難なもの及び経時的に品質の低下をきたすものではないことから、有効期間を定める必要はないものとする。電極ベルトの除細動電極に内包される導電性ジェルについては、製造元が有効期間として 5 年の品質を保証しており、これを基に電極ベルト内での導電性ジェルの状態及び使用状況等を考慮し、電極ベルトの有効期間を 2 年に設定した。

総合機構は、提出された資料と申請者の回答を審査した結果、これを了承した。

二. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【機械的安全性】

本品の機械的安全性に関する資料として、医用電気機器の電気的安全性について定めた国際規格（IEC 60601-1）に準拠した機械的安全性に関する項目に対する試験成績が提出され、いずれも規格に適合していることが示された。

総合機構は、機械的安全性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、本品の仕様に設定した医用電気機器の電気的安全性について定めた国際規格（IEC 60601-1）、電磁両立性を定めた国際規格（EN 60601-1-2）及び航空機内の装置に対する安全性（電磁両立性及び電磁環境耐性）を定めた規格（RTCA/DO-160F）に基づいた試験成績が提出された。いずれも規格に適合しており、電気的安全性、電磁両立性及び航空機における装置に対する安全性が確保されていることが示された。

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【生物学的安全性】

本品の生物学的安全性に関する資料として、長時間皮膚に接触すると考えられる、ベスト及び電極ベルトの生物学的安全性の検証試験資料が提出された。ベストを構成する除細動電極ポケット、ショルダーストラップ、胸部バンド、電極ベルトを構成する心電図電極

及び除細動電極に内包される導電性ジェルについて、医療機器の生物学的評価規格である ISO 10993-5 に基づいて実施された細胞毒性試験の成績が提出され、いずれも生物学的安全性に問題がないことが示された。申請者は、細胞毒性試験の結果を踏まえ、本品の構成品はいずれも健常皮膚へ接触するものであり、使用されている原材料は汎用品又は医療機器の材料として既に多くの使用経験があることから、感作性試験及び刺激性又は皮内反応試験は省略すると説明した。

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【機器の性能を裏付ける試験】

本品の性能に関する資料として、体外式除細動規格（IEC 60601-2-4）、心電計監視装置規格（IEC 60601-2-27: 2005 Medical electrical equipment - Part 2-27: Particular requirements for the basic safety and essential performance of electrocardiographic monitoring equipment）及び移動式心電計規格（IEC 60601-2-47: 2001 Particular requirements for the basic safety and essential performance of ambulatory electrocardiographic systems）に基づいた検証試験成績が提出された。また、アラーム試験及びバッテリー性能を検証する試験が自社規格をもとに実施され、試験成績が提出された。いずれも規格に適合することが示された。

また、本品の心電図の取得及び解析に関する性能試験が行われ、試験成績が提出された。

から解析用の心電図データベースが作成され、本品における VT 及び VF の検出感度が検証された。その結果、体外式除細動規格（IEC 60601-2-4）に要求される基準に適合することが確認された。

また、ベストが改良されたことに伴い（表 5）、本品のベスト（ベスト 2.0）及び従来ベスト使用時の心電図解析性能を比較するためベスト着用試験が実施され、試験成績が提出された。本試験では健常者 8 名が対象とされた。本品（WCD4000 及びベスト 2.0）と前モデル（WCD3100 及び従来ベスト）の比較評価を目的に、WCD3100、WCD4000 及び 2 種類のベスト（従来ベスト及びベスト 2.0）から構成される 4 つの組み合わせを、被験者一人あたりがそれぞれ 1 日ずつ使用し、使いやすさ、快適性、着用時間、アラーム及びノイズの検出された時間が比較された。その結果、ベスト 2.0 と従来ベストでは取得できる心電図及び心電図の解析には大きな差がないことが示された。

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料を審査した結果、これを了承した。

【効能効果を裏付ける試験】

本品の効能効果を裏付ける資料として、ブタ 4 頭を用いた動物試験の成績が提出された。本品を全身麻酔下のブタに装着し、右心室に留置したカテーテルを介して VF を誘発し（2 例は 1 回、他の 2 例は 2 回、計 6 回）、本品による VF の検出と電気ショックの送出が検証された。その結果、6 回の VF はすべて適切に検出され、初回又は 2 回目の電気ショックにより除細動が成功した（エネルギーはいずれも 150～152J）。そのうちの 1 回では、導電性

ジェルが放出されず除細動は不成功であったが、2 回目の電気ショックで除細動が成功した。申請者は、導電性ジェルが放出されなかった例については、製造工程中の誤配線が原因で発生したものであると説明した。対策として、製造工程中に除細動電極それぞれの導電性ジェルの放出回路の配線の通電試験を追加し、それぞれの配線は視覚的に識別できるように製造手順を定めたことから、同様の誤配線の発生リスクは十分に低減されていると説明した。

総合機構は、効能効果を裏付ける試験に関する資料を審査した結果、これを了承した。

【機器の使用方法を裏付ける試験】

(1)WCD4000ーベスト 2.0 ユーザビリティ試験

本品のベスト（ベスト 2.0）の使用に伴って発生するリスクが許容範囲内にあることを証明すること等を目的とした着用試験が実施され、試験成績が提出された。本試験は、健常者 32 名が対象とされた。本品（電極ベルト、ベスト及びコントローラ）の組立てと解体を行ったときのリスク評価が行われた。その結果、ベストの組立て及び解体に関して、電極ベルトの組立て誤りやアラームが鳴った際のアラームの理解に時間を要するなど、使用に際し予期された行動からの逸脱が観察されたが、リスク分析に照らして検討した結果、申請者はこれらの成績はいずれも許容可能であると説明した。

総合機構は、本品の使用に際し、患者へのトレーニングが必須であるとともに、本品の使用にあたっては、本品の適切な使用方法が理解できる患者を選択することが必要と考える（チ．臨床試験成績に関する資料 <安全対策について>に詳細を記載する。）。

(2)WCD4000ーベスト 2.0 検証試験

本品のベスト（ベスト 2.0）の不整脈の誤検出発生頻度が、従来ベストの誤検出発生頻度以下であることを検証することを目的とした着用試験が実施され、試験成績が提出された。本試験は健常者 32 名が対象とされた。被験者は本品を 7 日間使用し、不整脈の誤検出によるアラームの発生回数が集計された。その結果、合計で 12 回の誤検出が観察され、被験者一人あたりでは 0.37 ± 0.15（平均 ± 標準偏差）回/日であった。申請者は、本成績と従来ベストにおける誤検出によるアラームの発生率（同時期に収集された市販後データ n=1,570）を比較した結果、アラームの発生頻度が従来ベストのものより高くないことが示され、ベスト 2.0 を使用することは妥当であると説明した。

総合機構は、不整脈の誤検出については不適切ショックの原因となることから、誤検出の原因を解析し、誤検出を低減するリスク低減措置が必要と考える（チ．臨床試験成績に関する資料 <本品の安全性について>に詳細を記載する。）。

へ．リスク分析に関する資料

ISO14971「医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品につい

て実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

本品の製造方法に関する資料として、製造工程と製造施設に関する資料、及び品質管理に関する資料が提出された。本品は滅菌されるものではないため、滅菌方法に関する資料は省略された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ．臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、海外において実施された 3 つの臨床試験成績が提出された。WCD I 及び WCD2000 を用いた「WEARIT/BIROAD 試験－WCD2000」、WCD3000 を用いた「WEARIT/BIROAD 試験－WCD3000」及び WCD3000 を用いた「EP Lab Sub-study 試験－WCD3000」の試験成績が提出された。WCD3000 と本品（WCD4000 及びベスト 2.0）は、構成品の形状等が異なるのみであり、本質的な性能の違いはないことから、これらの臨床試験成績をもって本品の評価に代えることは可能であると申請者は説明した。

（１）WEARIT/BIROAD 試験－WCD2000（試験期間：1998 年 2 月～2001 年 8 月）

突発性心停止のリスクがある患者における WCD2000 の有効性及び安全性を評価する目的で、多施設共同前向き単群試験が 19 施設で行われた。WEARIT 試験は心臓移植待機患者又は同程度の心疾患の患者を対象として、BIROAD 試験は急性心筋梗塞後及び冠動脈バイパス術（Coronary Artery Bypass Grafting。以下「CABG」という。）後の突発性心停止のリスクが高い患者を対象として、当初はそれぞれ別の臨床試験として並行して実施し、最終的にデータを一括して解析する計画であった。しかしながら、両試験とも突発性心停止のリスクをもつ患者に対する有効性及び安全性を確認することを目的としていたことから、より早いタイミングで WCD2000 の有効性及び安全性を評価するために、実施途中で両試験を 1 つにまとめた WEARIT/BIROAD 試験としてプロトコルが作成され、継続して実施された。最終的に 289 例（WEARIT 試験 177 例及び BIROAD 試験 112 例）が登録された。また、本試験は逐次デザインの終了規定が採用された。本試験の患者選択基準、それに対応する組み入れ患者数は表 7 のとおりであった。

表 7 WEARIT/BIROAD 試験－WCD2000 の患者背景

WEARIT 試験 (183 人)

選択基準	患者数
臨床的に安定した進行型心不全 (NYHA の心機能分類 III 又は IV) 並びに、駆出率が 30%未満。患者が心臓移植の候補者であるか、又は心臓の状態がそれと同等であること。	183 人 [※]

※6 人については、WEARIT 群及び BIROAD 群どちらの選択基準も満たし両群に登録されている。これらの患者は、BIROAD 群にカウントされた。

BIROAD 試験 (112 人)

WCD2000 を 4 ヶ月間着用した後、ICD 植込み評価が可能である患者に登録する。以下のいずれかを含む患者である。

選択基準	患者数 [※]
心筋梗塞の発症から 48 時間以内に VT/VF イベントを発現した急性心筋梗塞の患者	35 人
CABG 後 48 時間以内に VT/VF イベントを発現した CABG 患者	3 人
心筋梗塞の発症から少なくとも 3 日後に駆出率 (EF) が 30%未満の急性心筋梗塞の患者	58 人
CABG から少なくとも 3 日後に駆出率 (EF) が 30%未満の CABG 患者	10 人
心筋梗塞の発症から少なくとも 3 日後に Killip 分類が III 又は IV の急性心筋梗塞の患者	30 人
心筋梗塞の発症から少なくとも 48 時間後に突発性心停止又は失神 VT イベントを有し、ICD 植込みを受けていない急性心筋梗塞の患者	18 人
冠動脈バイパス術後少なくとも 48 時間後に突発性心停止又は失神 VT イベントを有し、ICD 植込みを受けていない CABG 患者	9 人
在宅患者で ICD に適応があるが、少なくとも 4 ヶ月間 ICD を受けることが予想されない患者	31 人
ICD を拒否している他の臨床試験 (MADIT II) ⁱ の候補者	1 人

※重複を含む

有効性の主要評価項目は、心臓突然死イベントに対する除細動成功率が 90%信頼水準で 25%を上回ることとされた。この達成基準は、米国救急医療サービスによる突発性心停止の院外除細動による生存率の報告⁴⁾を参考に設定された。また、真の蘇生成功率が、推定最低値と考える 43%である場合の検出力を 50%以上とすることとした。以上の条件を満たす逐次デザインの終了規定が設定された。なお、当該規定では、心臓突然死イベントに対する除細動が全て「成功」の場合は 4 回、「不成功」の場合は 8 回の心臓突然死イベントで終了し、最大では 15 回の心臓突然死イベントで試験が終了する予定であった。試験の結果、逐次デザインの終了規定に基づき 4 回の心臓突然死イベントに対して「成功」と判断され、有効性が期待できるとする終了規定を満たしたが、申請者の任意により臨床試験は継続し、最終的に 7 回の心臓突然死イベントをもって試験は終了した。7 回の心臓突然死イベントのうち、5 回の蘇生が行われたことから、除細動成功率は 71%、有効性の仮説に対する検出力は 98.6%であった。除細動が不成功であった 2 例では、除細動電極を誤って裏返しに取り付

ⁱ 他の臨床試験 (MADIT II) の対象基準

21 歳以上 (年齢上限なし) で、登録の 1 ヶ月以上前に心筋梗塞発症、かつ、登録前 3 ヶ月以内の EF が 30%未満の患者

けていた。本試験中の除細動電極の誤った組立てへの対策として、除細動電極の形状を一部変更し、ベストと除細動電極に裏返しでの取付けを防止する目的のラベルを貼付して対応した。

安全性の主要評価項目は、患者一月当たりの不適切ショック発生率が 90%信頼水準で 2.3%未満であることとされた。この達成基準は、ICD による不適切ショックが患者一月当たり 2.3%であるという報告⁵⁾を参考に設定された。本試験の結果、873 ヶ月の累積着用期間中に不適切ショックは 6 件発生し、一月あたりでは 0.69%、90%の信頼水準では 0.30~1.35%であり、予め設定された達成基準を満たした（不適切ショックの詳細は表 8 のとおり）。この不適切ショックによる不整脈の誘発は見られず、重篤な健康被害は発生しなかった。

表 8 WEARIT/BIROAD 試験－WCD2000 不適切ショックの詳細

	状況及び原因 ①発生状況及び②患者のアラームへの対応
1	①咳のため真夜中起きている時。 ②アラームに気付いたが、患者が誤ってベルトとコントローラの接続を外して除細動を解除しようとし、レスポンスボタンを使用しなかった。
2	①息切れをしている時。 ②アラームに気付いたが、息切れして衰弱し、レスポンスボタンを押せなかった。
3	①整形外科でのリハビリテーション中。 ②アラームに気付いたが、松葉杖を使用中で、レスポンスボタンを押せなかった。
4	①電話中。 ②アラームに気付いたが、レスポンスボタンの使用を試みなかった。
5	①眠りに入った時。 ②アラームに気付いたが、同日に頻繁にノイズアラームを受けていたため、アラームへの応答が鈍くなっていた。
6	①胸痛で目が覚めた時（心房細動の記録あり）。 ②アラームに気付き 3 回レスポンスボタンを押したが、コントローラ表示の「心拍数なし」に気が取られ、レスポンスボタンを離した。

副次的評価項目は、全患者の死亡データ、装置着用の忍容性及び有害事象の発生率と重篤度とされた。全患者の死亡データとして、試験中 12 例の死亡が認められた。心臓突然死であった 6 例の内訳は、装置を着用していなかった患者が 5 例、除細動電極を誤って取り付けていた患者が 1 例であった。死亡例の詳細は表 9 のとおりである。

表 9 WEARIT/BIROAD 試験－WCD2000 死亡例の詳細

死亡状況	心臓突然死／ 非心臓突然死	詳細
着用中の死亡	突然死	除細動電極の誤った配置により除細動されず
装置着用せず 入院中の死亡	非突然死	蘇生から 5 日後、集中治療室で死亡
	非突然死	CABG 後死亡
	非突然死	心臓破裂により死亡
	非突然死	心不全の悪化により死亡
装置着用せず 自宅での死亡	非突然死	日常的に装置を非着用
	突然死	日常的に装置を非着用
	突然死	シャワーのため装置を取外し中に死亡
	非突然死	急性の心イベントでない
	突然死	医師の指示に反して退院し、装置再使用前に死亡
	突然死	状況はわかっていない
	突然死	状況はわかっていない

装置の忍容性として着用時間が解析された結果、患者あたりの平均着用日数は 94 日間（範囲は 1～1032 日間）、1 日の平均着用時間は 19.1 ± 5.7 （平均値±標準偏差）時間であった。主な着用終了理由は、不快感又はライフスタイルの問題、適応からの逸脱、4 ヶ月の試験エンドポイントの到達、ICD 植込み及び心臓移植であった。看護管理者による忍容性についての質問票を用いた評価では、使用に関しては 89%の患者が満足と回答した。主たる問題点として挙げられたのは、機器の重さ、ケーブルの長さ及び睡眠時の使用であった。有害事象の種類と頻度は表 10 のとおりであった。

表 10 WEARIT/BIROAD 試験－WCD2000 有害事象の種類と頻度

種類	患者の割合 (%)	患者数	件数
発疹	5.9	17	20
不適切ショック	2.1	6	6
60 Hz 電源からの電磁干渉	0.7	2	2
ペースメーカーとの相互作用	0.3	1	1
バッテリーの外れ	0.3	1	1
左頸静脈血栓症	0.3	1	1
ショックの無作動（治験機器の組み立て間違いによる）	0.3	1	1
除細動電極部位の不快感	0.3	1	1
不整脈検出の中断	0.3	1	1
不整脈検出中の装置の故障	0.3	1	1

臨床試験中に治験機器のモデルが WCD I から WCD2000 へと変更された（表 1）。変更理由は主にコントローラの操作性向上のためであった。289 例中 163 例が WCD I を使用、そのうち 22 例が WCD I から WCD2000 へと移行している。残りの 126 例は WCD2000 を最初から着用した。また、本試験中に発生した 6 例の不適切ショックの原因が解析され、不適

切ショックへの対策として不整脈検出に関わるソフトウェアの変更が行われた。変更後のソフトウェアを使用した患者においては、不適切ショックは発生しなかった。

（２）WEARIT/BIROAD 試験－WCD3000（試験期間：2001 年 9 月～2002 年 4 月）

WCD2000 が WCD3000 にモデルチェンジされたことに伴い、WCD3000 の安全性を評価する目的で、多施設共同前向き単群試験が WEARIT/BIROAD 試験－WCD 2000 に継続して行われた。試験参加施設は 4 施設であり、13 例が登録された。本試験の患者選択基準は WEARIT/BIROAD 試験－WCD 2000 と同じであり、対応する組み入れ患者数は表 11 のとおりであった。

表 11 WEARIT/BIROAD 試験－WCD3000 の患者背景

WEARIT 試験（7 人）

選択基準	患者数
臨床的に安定した進行型心不全（NYHA の心機能分類 III 又は IV）並びに、駆出率が 30%未満。患者が心臓移植の候補者であるか、又は心臓の状態がそれと同等であること。	7

BIROAD 試験（6 人）

WCD2000 を 4 ヶ月間着用した後、ICD 植込み評価が可能である患者を登録する。以下のいずれかを含む患者である。

選択基準	患者数※
心筋梗塞の発症から 48 時間以内に VT/VF イベントを発現した急性心筋梗塞の患者	2
心筋梗塞の発症から少なくとも 3 日後に Killip 分類が III 又は IV の急性心筋梗塞の患者	1
在宅患者で ICD に適格であるが、少なくとも 4 ヶ月間 ICD を受けることが予想されない患者	2
CABG から少なくとも 3 日後に駆出率（EF）が 30%未満の CABG 患者	2

※重複を含む。

主要評価項目は、WCD3000 の不整脈の誤検出発生率が、患者あたり平均で 4.5 回/週を下回ることとされた。この達成基準は、WCD 2000 で観察された誤検出が患者あたり最大 4.5 回/週であったことから設定された。本試験の結果、全患者の累積の着用時間 105 週で計 214 回の誤検出が認められ、平均では 2.0 回/週であった。誤検出の最大頻度は、患者あたり 3.2 回/週であり基準を満たした。以上の結果より、WCD2000 の安全性に劣らないことが示された。持続的誤検出はなく、不適切ショックはなかった。

副次評価項目は、死亡率、着用コンプライアンス及び有害事象とされた。本試験の結果、死亡症例は認められず、平均着用時間は 21.2 時間/日であった。有害事象については、電極ベルトとコントローラ間の接続不良により、心静止と判断されアラームが鳴った症例が 1 件報告された。

(3) EP Lab Sub-study 試験－WCD3000 (試験期間：2001 年 3 月～2001 年 11 月)

WCD2000 から WCD3000 へのモデルチェンジに際して、除細動波形が二相性に変更されたことに伴い、WCD3000 の除細動の有効性を評価することを目的とした単一施設での前向き単群試験が行われた。ICD の植込み、又は ICD の定期検査のために電気生理検査を受ける患者が対象とされ、12 例の患者が登録された。WCD3000 を着用した被験者において、VF が誘発され、手動で WCD3000 による除細動が行われた。本試験は、70J 及び 100J の除細動エネルギーの順番を、試験計画書に定める割付表に従って無作為化することとしていたが、100J のショックが不成功の場合に次に 70J のショックを実施することは適切でないとの治験担当医師の判断により、実際にはすべての患者に対し 70J が先に実施された。

有効性の主要評価項目は、90%信頼水準で最低 70%の除細動成功率であることとされた。この達成基準は、体外式除細動器の蘇生率に関する論文⁶⁾を参考に設定された。本試験の結果、誘発された VF (22 回) に対して WCD3000 による除細動 (70J 使用 12 回及び 100J 使用 10 回) は全て成功し、信頼水準 90%で最低 90%の推定有効率であると評価された。

副次評価項目は、除細動におけるインピーダンス評価及び除細動 24 時間後の皮膚状態の評価とされた。全ての除細動による通電中インピーダンスは 47Ω から 79Ω の範囲で、平均では 68 ± 8 (平均±標準偏差) Ω であった。この結果は、文献⁷⁾によるものと大きく異なることはなく、適切な除細動が行われたと評価された。皮膚状態の評価では、報告された皮膚障害はなかった。また、試験中の有害事象の報告はなかった。除細動後の充電に関するソフトウェアの不具合が発見されたため、ソフトウェアの修正が行われ対策がとられた。

総合機構は、以下の点を中心に審査した。

<本品の有効性について>

総合機構は、本品による除細動の有効性について以下のように判断した。本品の不整脈の検出感度については、心電図データベースを用いた評価がされ、体外式除細動規格 (IEC 60601-2-4) に定められた基準を満たすことが示されたことから、不整脈検出の精度は一定程度期待できると判断した。また、本品の除細動波形は、本邦で承認されている体外式除細動器のものと大きな差がないことが説明され、体外式除細動規格 (IEC 60601-2-4) の出力エネルギーに関する基準等を満たしていること及び動物試験の成績を踏まえ、本品の除細動の性能は、市販されている体外式除細動器と同等程度期待できると判断した。

臨床試験における除細動の成功率については、WEARIT/BIROAD 試験－WCD2000 において検出された 7 回の心臓突然死イベントについては、治験機器を適切に装着していた 5 例では、全例で除細動に成功した。当該試験における死亡例 12 例のうち、治験機器の電極を誤って装着していたため適切な作動が行われなかった 1 例を除いた 11 例は、治験機器の非装着時における死亡であった。有効性の評価基準として、米国での院外心停止の除細動成功率に基づき、25%を超えれば基準を満たすとしたことの妥当性は十分に説明されていない

ものの、上記の結果から、適切に着用した場合の WCD2000 の有効性は一定程度期待できると考える。また、EP Lab Sub-study 試験－WCD3000 においては、試験計画からの逸脱が見られたものの、誘発された全ての VF に対して治験機器による 70J 及び 100J での除細動が成功しており、WCD3000 における除細動の有効性は一定程度期待できると考える。本品は WCD2000 及び WCD3000 に改良を加えた WCD4000 のモデルであり、ベストについても臨床試験で用いられた機器と異なるものであるが、改良された内容（表 3、4 及び 5）及び非臨床試験の成績を踏まえ、提出された臨床試験成績から除細動の有効性は一定程度期待できると判断した。

<本品の安全性について>

総合機構は、本品使用時の不適切ショックのリスクについて、以下のように判断した。WEARIT/BIROAD 試験－WCD2000 において、不適切ショックが 6 件発生した。海外における使用状況では、不適切ショックにより誘発されたと説明された VF による死亡例の報告も認められることから、不適切ショックについては、先んじて発生する不整脈の誤検出が生じる原因を解析し、誤検出が発生しにくくなるよう、リスク低減を図る必要があると考える。総合機構は申請者に対し、不整脈の誤検出の原因及びリスク低減についての説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。WEARIT/BIROAD 試験－WCD3000 では、誤検出の回数は解析されているものの、誤検出の原因を解析するプロトコルではなかった。誤検出の原因としては、心電図に混入するノイズ、上室性頻拍、オーバーセンシング及び非持続的 VT などが考えられる。申請者が調査した結果から、ノイズにより不適切ショックを受けた患者については、多くの場合、患者の体重の増減によりベストのサイズが適合しなくなったことが誤検出に関与していると考えた。そのため、定期的に患者にベストの着用状態を確認し、ベストのサイズが適合しなくなった場合には適切なサイズのベストに交換し、常に適合するサイズのベストを着用することが、誤検出を予防する手段の一つであると考えた。

総合機構は、不整脈の誤検出が、WEARIT/BIROAD 試験－WCD3000 において平均 2.0 回/週の頻度で発現していることを少ない事象と考えることはできないことから、本品使用時の注意として、不適切ショックのリスクについては使用者に適切に情報提供されるべきと考える。また、レスポンスボタンの使用など、誤検出が生じた場合の対処についても、十分訓練されるべきであると考えた。試験成績からは、誤検出が好発する条件等は特定できていないことから、市販後調査においては、誤検出の原因について情報収集を行い、必要に応じて臨床現場に情報提供していくことが重要であると考えた。また、本品の患者への提供にあたっては、誤検出時の対応が可能である患者であるか否かを判断すること及び症例毎に誤検出の傾向をみて、可能な限りリスク低減措置を行うことが必要であると考えた。これらの対策を適切に講じた上であれば、本品の対象となる患者は心臓突然死のリスクが

高い患者であることに鑑み、リスクは許容可能と考え、これらの安全性に関する情報を医療従事者及び患者等に十分提供するよう、申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

<本品の対象患者について>

申請者は、本品の対象患者について、「本品は、突発性心停止のリスクのある患者に対し、心臓突然死の予防を目的に使用する。対象となる患者は、突発性心停止のリスクがある患者で、ICDの対象とならない、またはICDの対象だが患者の状態等によりICDが植え込めない患者である。」とした。

総合機構は、本品の対象患者について以下のように判断した。本品が除細動の対象とする不整脈はVT及びVFであることから、VT及びVFによる心臓突然死のリスクが高い患者を本品の対象患者とすることが妥当と考える。また、本品は非着用時には有効性が期待できないことから、ICDの適応がありICDが植込み可能な患者には、本品を適応すべきではなく、本品の対象は、ICDの適応の可否が未確定の患者、又はICDの適応だがICDを植込むことができない状況等にある患者とすることが妥当と考える。また、これらの対象患者に対しては、原則として一時的なリスクに対する使用とすることが妥当と考える。以上の点を踏まえ、申請時の本品の使用目的を以下のとおりに修正する必要があると判断し、申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

使用目的

本品は、心室頻拍又は心室細動による心臓突然死のリスクが高いが植込み型除細動器（以下「ICD」という。）の適応の可否が未確定の患者、又はICDの適応だが患者の状態等により直ちにはICDが植え込めない患者を対象として、除細動治療を目的に使用する。ICDの適応の可否が確定するまでの期間、又はICDの植込みを行うまでの期間使用する。

<本品の使用期間について>

総合機構は、本品の使用目的を踏まえると、本品の使用期間を適切に設定し、医療現場にそれを推奨する必要があると考え、検討した。しかしながら、臨床試験（WEARIT/BIROAD試験－WCD2000）における使用期間は患者毎に大きく異なり、使用中止の理由も様々であることや、海外における使用成績²⁾においても患者ごとに使用期間に幅があることから、エビデンスに基づいた適切な使用期間を設定することは難しいものと考え、使用期間の設定について申請者の見解を求めた。

申請者は、本品の使用期間について検討を行い、本品の使用期間について以下のとおり説明した。実施された臨床試験は、一定期間における有効性及び安全性を検討した試験ではないため、臨床試験から使用期間に関する情報を設定することは難しいと考える。海外

における使用成績³⁾では、3 ヶ月での有効性（着用群での生存率の向上等）が示されていることから、添付文書において、本品の使用推奨期間が 3 ヶ月以内であること、また、その期間を超えて使用する場合は妥当性を十分に検討する必要があることを周知すると説明した。

総合機構は、本品の使用期間の設定に対する申請者の見解を妥当なものと判断し、これを了承した。

<使用可能な施設について>

総合機構は、本品の適応患者の判断については、ICD の適応の判断と密接に関わること、本品使用中には不整脈の誤検出又は不適切ショックへの対応が必要であること、及び本品使用中には ICD の植込み可否の判断が必要であることから、本品の適応判断及びその後の管理については、本品の適応を十分に理解している医師により、適切な施設において行われることが必要であると考え、後述の承認条件 1 を付すことが妥当と判断した。また、現時点で判断できる適切な施設については、ICD の植込み・管理施設がこれに相当するものと考え、添付文書にて ICD の植込み・管理施設で本品が患者に提供されるよう、注意喚起を行うことが妥当と判断した。

申請者はこれを了承した。

<安全対策について>

総合機構は、本品は患者自らが装着し、管理及び操作をするものであること、及び臨床試験において不適切な使用によって治療が行われず、死亡に至った症例等を認めていることから、医療従事者に対する講習及び患者に対する教育が必要であると考え、申請者に見解を求めた。また、公共の場で作動する可能性のある治療機器であることから、混雑した場所での作動による周囲の人への感電のリスクや、本品着用者が倒れている場合にバイスタンダー（救急現場に居合わせた人。発見者、同伴者、家族等。）がとるべき行動についてなど、特に注意すべき状況について、申請者に見解を求めた。

申請者は、医療機関への患者トレーニングの講習を行うと回答した。また、使用方法については患者用説明文書に詳細に記載する予定であり、添付文書にも必要な情報を記載し、使用方法について周知徹底する。混雑した場所における使用については、作動時の感電のリスクを踏まえ、なるべく避けるよう注意喚起を行う。また、バイスタンダーになる可能性の高い患者の家族等に対しては、患者マニュアル等を用い対応を周知する。また、治療すべき不整脈が検出された場合は、バイスタンダーに対しては本品から発する音声メッセージによりとるべき行動を知らせることで、適切な対応が行われるような対策がとられていると回答した。

総合機構は、医療機関に対しては、本品の位置づけ、適応、管理方法、不整脈の誤検出時の対応、不適切ショック時の対応及びそれらを含めた患者トレーニングに関して適切な

情報提供を行う必要があると考え、後述の承認条件 2 を課すことが妥当と判断した。

申請者はこれを了承した。

<製造販売後調査について>

申請者は、本品の市販後の使用成績調査について、主に患者背景、着用コンプライアンス情報、VT/VF 検出回数、除細動回数を調査し、1 週間あたりの不整脈の平均誤検出発生率及び平均着用時間について解析すると説明した。

総合機構は、不整脈の誤検出の原因、着用時間が短い患者についてはその理由、各患者の使用期間、使用中止理由、使用期間の延長理由及び死亡やその他の有害事象の詳細についても情報収集する必要があると考え、調査を行うよう指示した。

申請者はこれを了承した。

総合機構は、以上の審査を踏まえ、適切な患者選択を行い、前述した安全対策を適切に講じた上であれば、本品の臨床的ベネフィットに鑑み、本品のリスクは許容可能と考えられ、本品を治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあると判断した。

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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、本品を着用中の患者の心電図を連続してモニタリング及び解析し、除細動すべき VT 及び VF を検出した場合に、除細動のための電気ショックを自動で与える着用型の除細動器である。本品の審査における主な論点は、1. 本品の有効性、2. 本品の安全性、3. 本品の適応患者及び使用可能な施設、及び 4. 市販後の安全対策であった。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. 本品の有効性

総合機構は、臨床試験及び非臨床試験の成績に関する資料を審査した結果、本品の適切な使用方法が徹底されれば、臨床的に許容可能な不整脈の検出及び除細動の有効性が期待できると判断した。

2. 本品の安全性

総合機構は、臨床試験及び非臨床試験の成績に関する資料を審査した結果、本品着用時の不整脈の誤検出、及びその後に起こり得る不適切ショックのリスクには十分な注意が必

要であると考え。誤検出によりアラームが鳴った際には、本品のレスポンスボタンを押すことによって不適切ショックは回避可能であることから、市販後は医療機関及び患者に対し使用方法が十分に理解されるよう、情報提供することが必要と判断した。

3. 本品の適応患者及び使用可能な施設

総合機構は、本品は長期使用を意図したものではなく、一時的なリスクに対する使用を意図したものであることから、それが明確となるよう、申請時の本品の使用目的を変更することが必要と判断した。また、本品の適切な使用にあたっては、ICD の植込み及び管理に関わる判断が求められることから、本品の適応を十分に理解している医師により、適切な施設において患者に提供されることが適切と判断し、後述の承認条件 1 を付し、添付文書にて注意喚起をすることが妥当と判断した。

4. 市販後の安全対策

総合機構は、本品は患者自らが装着し、管理及び操作をするものであること、及び臨床試験において不適切な使用によって治療が行われず、死亡に至った症例等を認めていることから、医療従事者に対する講習及び患者に対する教育が必要であると考え、本品の位置づけ、適応、管理方法、不整脈の誤検出時の対応、不適切ショック時の対応及び患者トレーニングに関して適切な情報提供を行う必要があると考え、承認条件 2 を課すことが妥当と判断した。

以上の点を踏まえ、本品の有効性及び安全性は確保されていると判断し、本品を医療現場に提供することは有益であると判断した。

また、本品の使用目的については以下に示すように修正することとし、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、心室頻拍又は心室細動による心臓突然死のリスクが高いが植込み型除細動器（以下「ICD」という。）の適応の可否が未確定の患者、又は ICD の適応だが患者の状態等により直ちには ICD が植え込めない患者を対象として、除細動治療を目的に使用する。ICD の適応の可否が確定するまでの期間、又は ICD の植込みを行うまでの期間使用する。

承認条件

1. 本品の適応に関連する十分な知識・経験を有する医師により、適切な医療機関において本品が患者に提供されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 本品が適正に使用されるよう、医療従事者に対する講習及び患者に対する教育を徹底し、有効性及び安全性の確保に努めること。

なお、本品は新性能医療機器であることから、再審査期間は３年とすることが適当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

引用文献

-
- ¹ 不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011年改訂版）、日本循環器学会（2011）
（http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf）（2013年5月15日アクセス）
 - ² Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. Chung MK, *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* (2010); **56**: 194-203.
 - ³ Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. Zishiri ET, *et al.*, *Circ Arrhythm Electrophysiol.* (2013); **6**: 117-128.
 - ⁴ Textbook of Advanced Cardiac Life Support, American Heart Association, (1994)
 - ⁵ Electrocardiographically documented unnecessary, spontaneous shocks in 241 patients with implantable cardioverter defibrillators. Grimm W, *et al.*, *Pacing Clin Electrophysiol.* (1992); **11**: 1667-1673.
 - ⁶ Rhythm changes during resuscitation from ventricular fibrillation in relation to delay until defibrillation, number of shocks delivered and survival. Herlitz J, *et al.*, *Resuscitation.* (1997); **34**: 17-22.
 - ⁷ Transthoracic resistance in human defibrillation. Influence of body weight, chest size, serial shocks, paddle size and paddle contact pressure. Kerber RE, *et al.*, *Circulation.* (1981); **63**: 676-682.