

平成 26 年 1 月 31 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] 1,2.機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
3. 機械器具 31 医療用焼灼器
- [一般的名称] 1,2.アブレーション向け循環器用カテーテル
3. 汎用冷凍手術ユニット
- [販 売 名] 1. Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル
2. Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル
3. メドトロニック CryoConsole
- [申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
- [申 請 日] 平成 25 年 4 月 25 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 26 年 1 月 31 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。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. 心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術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、本品を用いた心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関する手技及び同術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. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

平成 26 年 1 月 8 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、以下の通りである。

記

[類 別] : 1,2. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

3. 機械器具 31 医療用焼灼器

[一 般 的 名 称] : 1,2. アブレーション向け循環器用カテーテル

3. 汎用冷凍手術ユニット

[販 売 名] : 1. Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル

2. Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル

3. メドトロニック CryoConsole

[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 25 年 4 月 25 日

[特 記 事 項] : 優先審査

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 26 年 1 月 8 日

[類 別]: 1,2. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

3. 機械器具 31 医療用焼灼器

[一般的名称]: 1,2. アブレーション向け循環器用カテーテル

3. 汎用冷凍手術ユニット

[販売名]: 1. Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル

2. Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル

3. メドトロニック CryoConsole

[申請者]: 日本メドトロニック株式会社

[申請年月日]: 平成 25 年 4 月 25 日

審査結果

「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」(以下「本品 1」という。)は、経皮的に血管内に挿入される柔軟なオーバーザワイヤ型のバルーンカテーテルであり、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動を治療する目的で使用される。後述の「メドトロニック CryoConsole」(以下「本品 3」という。)から高圧 N_2O ガス(冷却剤)を圧縮した液体をバルーンセグメントに注入すると、バルーン内で気化し、バルーンが接触する心臓組織の冷凍壊死を引き起こし、肺静脈の電氣的隔離を行うことができる。

「Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル」(以下「本品 2」という。)は、本品 1 と同様、本品 3 と組み合わせて使用する冷凍アブレーション用のカテーテルであるが、先端部がチップ電極になっている点が異なっており、本品 1 と併用することにより発作性心房細動を補完的に治療する目的で使用される。なお、肺静脈の電氣的隔離目的以外に、心房細動治療時の局所誘発部位の冷凍アブレーション及び下大静脈及び三尖弁間における線状の冷凍アブレーションにも使用される。

本品 3 は、カテーテルを接続して冷凍アブレーション手技を制御及び記録するための装置であり、ソフトウェアによって、カテーテルへの液体冷却剤の送達制御、患者情報及び一連の手技に関する記録、カテーテルからの気化冷却剤回収の制御並びに病院の排気システムを介した冷却剤排出の制御が行われる。

本品 1 の非臨床試験として、物理的・化学的特性試験、生物学的安全性試験等の成績が提出された。本品 2 の非臨床試験として、物理的・化学的特性試験、生物学的安全性試験、性能を裏付ける試験等の成績が提出された。本品 3 の非臨床試験として、電気的安全性試験、電磁両立性試験、性能を裏付ける試験等の成績が提出された。

本品 1、本品 2 及び本品 3 の臨床上の有効性及び安全性を検証するために、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動患者に対し、前向き無作為化多施設共同試験が行われ、本品 1 の前世代品である Arctic Front 冷凍アブレーションカテーテル及び本品 2 を本品 3 と接続して治療する治験群と、薬物療法を継続する対照群との比較が行われた。有効性について、有効性主要評価項目である「治療の成功」（治験群では「急性期手技の成功」が得られ、かつ、「慢性的な治療不成功」がないこと、対照群では「慢性的な治療不成功」がないこと）は、治験群が 69.9%、対照群が 7.3%であり、治験群の対照群に対する優越性が示された。安全性については、臨床試験で観察された有害事象の多くは、本品特有の有害事象とはいえ、臨床上許容不可とまではいえないと判断した。ただし、肺静脈狭窄及び横隔神経麻痺については、既存のアブレーションカテーテルと比較してリスクが高まる可能性が否定できないため、十分なトレーニングを行う必要がある。また、重篤な有害事象については、十分な予防策を講じた上で、手技の安全性を担保し、事象が発生した際には、適切な対応をとる体制を確保する必要があると考える。

以上、非臨床試験及び臨床試験の試験結果について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は許容されると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品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。

本品 1 の使用目的：

本品は、心臓組織の冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルであり、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動を治療する際に使用する。

本品 2 の使用目的：

本品は、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動患者に対して冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルを使用する際に、必要に応じて以下の目的で使用する。

1. 肺静脈の電氣的隔離を補完するために行うギャップ冷凍アブレーション
2. 心房細動治療のための局所誘発部位の冷凍アブレーション
3. 下大静脈及び三尖弁間における線状の冷凍アブレーション

本品 3 の使用目的：

本品は、不整脈の治療に使用する冷凍アブレーションカテーテル専用の冷凍手術装置である。

承認条件：

1. 心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術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、本品を用いた心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関する手技及び同術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. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

平成 26 年 1 月 8 日

1. 審議品目

- [類 別] : 1,2. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
3. 機械器具 31 医療用焼灼器
- [一 般 的 名 称] : 1,2. アブレーション向け循環器用カテーテル
3. 汎用冷凍手術ユニット
- [販 売 名] : 1. Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル
2. Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル
3. メドトロニック CryoConsole
- [申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 25 年 4 月 25 日（製造販売承認申請）
- [申請時の使用目的] : 1. 本品は、心臓組織の冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルであり、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動を治療する際に使用するものである。
2. 本品は、『Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル』と併用することで、発作性心房細動を心内膜側から補完的に治療するために用いる機器である。本品の用途は以下のとおりである。
- (1) 肺静脈の電氣的隔離を補完するために行う、ギャップ冷凍アブレーション
- (2) 局所誘発部位の冷凍アブレーション
- (3) 下大静脈及び三尖弁間における線状の冷凍アブレーション
3. 本品は、不整脈の治療に使用する、メドトロニック社製冷凍アブレーションカテーテル専用の冷凍手術装置である。
- [特 記 事 項] : 優先審査

2. 審議品目の概要

「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」（以下「本品 1」という。図 1）は、経皮的に血管内に挿入される柔軟なオーバーザワイヤ型のバルーンカテーテルであり、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動を治療する目的で使用される。後述の「メドトロニック CryoConsole」（以下「本品 3」という。図 3）から高圧 N₂O ガス（冷却剤）を

圧縮した液体をバルーンセグメントに注入すると、バルーン内で気化し、バルーンが接触する心臓組織の冷凍壊死を引き起こし、肺静脈の電氣的隔離を行うことができる。

「Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル」(以下「本品 2」という。図 2) は、本品 1 と同様、本品 3 と組み合わせて使用する冷凍アブレーション用のカテーテルであるが、本品 1 と比較して先端部がチップ電極になっている点が異なっており、本品 1 と併用することにより発作性心房細動を補完的に治療する目的で使用される。なお、肺静脈の電氣的隔離目的以外に、心房細動治療時の局所誘発部位の冷凍アブレーション並びに下大静脈及び三尖弁間における線状の冷凍アブレーションも使用目的として挙げられている。

本品 3 は、カテーテルを接続して冷凍アブレーション手技を制御及び記録するための装置であり、ソフトウェアによって、カテーテルへの液体冷却剤の送達制御、患者情報及び一連の手技に関する記録、カテーテルからの気化冷却剤回収の制御並びに病院の排気システムを介した冷却剤排出の制御が行われる。

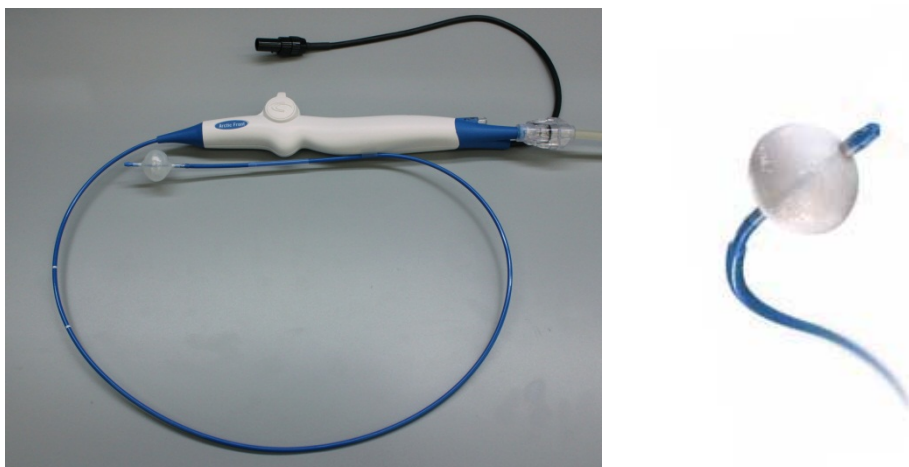


図 1 Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル (本品 1) の外観写真 (左) 及びバルーン部拡大図 (右)



図 2 Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル (本品 2) の外観写真 (左) 及びカテーテル先端部拡大図 (右)

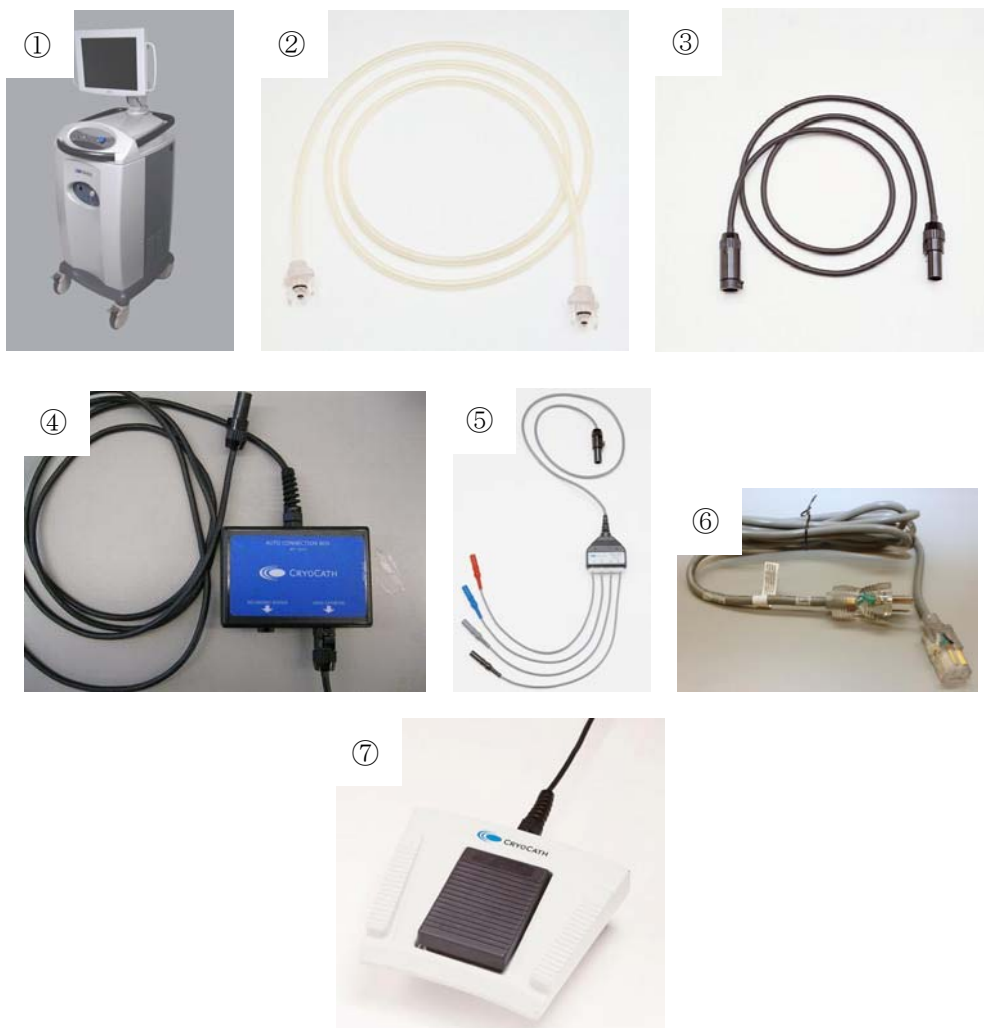


図3 メドトロニック CryoConsole（本品3）の構成品①コンソール ②同軸アンビリカルケーブル ③電気アンビリカルケーブル ④オートコネクションボックス ⑤ECGケーブル ⑥電源コード ⑦フットスイッチ

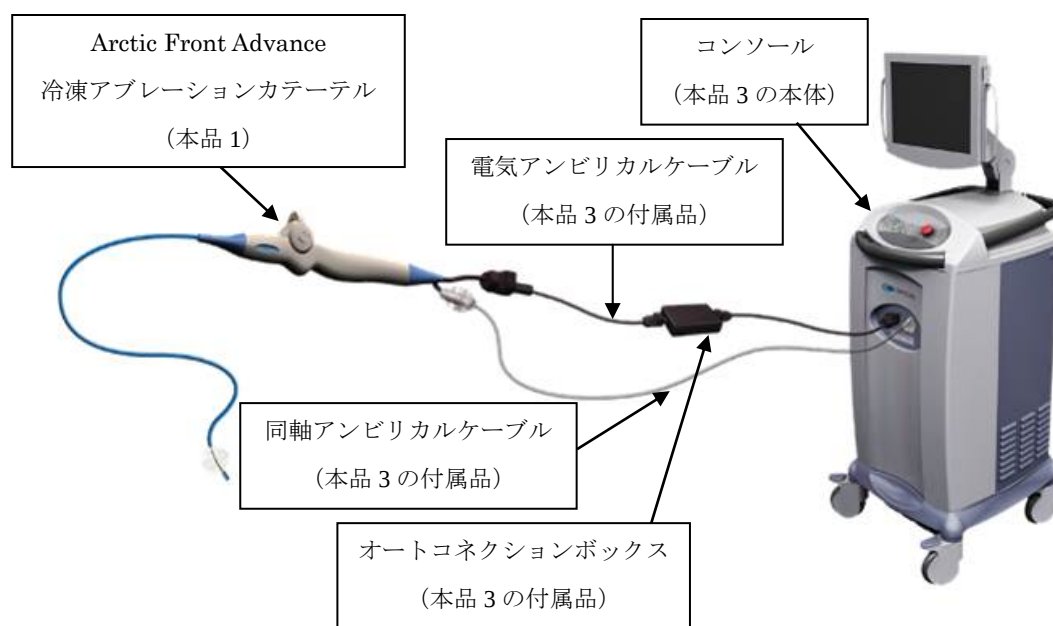


図 4 システム図 (本品 1 と本品 3 を接続した場合)

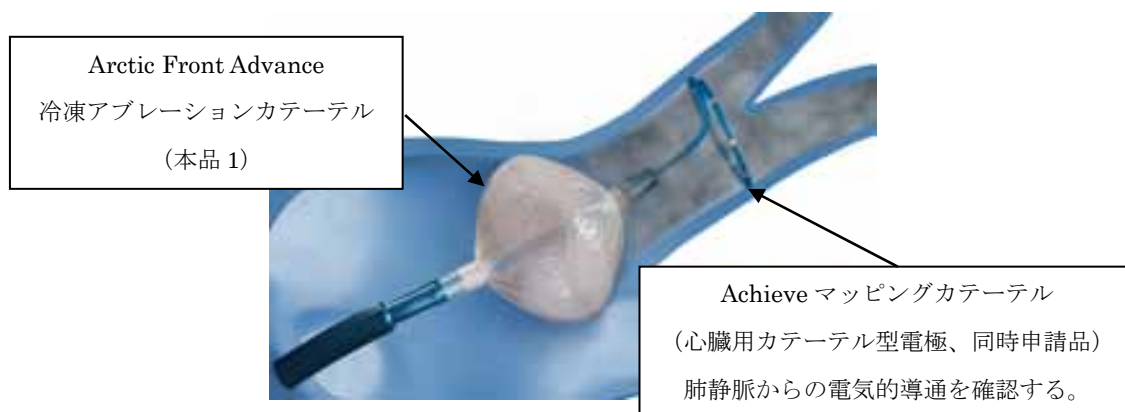


図 5 本品 1 及び Achieve マッピングカテーテルと肺静脈との位置関係の模式図

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及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようのものであった。

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】

不整脈に対する高周波カテーテルアブレーション術は、海外では 1980 年代に飛躍的な進

歩を遂げ、本邦においては、1990年代に導入され¹、上室性頻拍及び特発性心室頻拍に対する有用性は確立されてきた。最近では、発作性心房細動に対しても積極的に適用されている²。不整脈に対するアブレーション術は、標的部位の心筋組織を損傷させて電氣的活動を停止又は電氣的隔離を生じさせる治療法であるが、高周波カテーテルアブレーション術は、心臓内に挿入した電極カテーテルを標的部位に接触させ、高周波電流によって生じる熱により、標的となる心筋組織を破壊するものである。一方、高周波カテーテルアブレーション以外の方法として、高圧ガスを用い、ジュール・トムソン効果を応用した冷凍アブレーションも開発された。一般に、組織温度を低下させて心筋組織を損傷させる場合、-50℃以下まで低下すると、ほぼ永久的な組織損傷になると報告されている³。これを踏まえて、不整脈の治療のために心筋組織を十分に損傷（冷凍壊死）させることが可能となる温度設定のカテーテルが開発され、動物試験での房室ブロック作成の成功が報告された^{4,5}。欧米では、不整脈に対する冷凍カテーテルアブレーションは 2000 年代初頭から臨床応用され、HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation⁶（以下「海外ガイドライン」という。）においては、アブレーション用機器の 1 つの選択肢として記載されている。

不整脈のうち心房細動の多くは肺静脈起源であることから、肺静脈の周囲の心筋組織を円周状に破壊することで左房を肺静脈から電氣的に隔離することが心房細動に対するアブレーションの基本的な手技とされている（以下「肺静脈隔離術」という。）^{7,8}。従来の高周波カテーテルアブレーションに用いられるカテーテル先端部はチップ形状であり、円周状にアブレーションするためには点状の破壊部位を多数作製することが必要である。このため、手技には熟練が必要であり、また手技が長時間に及ぶこともあることから、簡便に肺静脈隔離術が行えるカテーテルの開発が望まれていた。

平成 14 年に、CryoCath Technology 社は、第一世代の冷凍バルーンカテーテルを開発した。カテーテル先端部にバルーンが搭載されており、バルーンに接触した部位を一度にアブレーション（冷凍壊死）することが可能となった。その後、改良を行い、本品 1 の前世代品に相当する Arctic Front 冷凍アブレーションカテーテル（以下「Arctic Front」という。）が開発された。平成 17 年から、海外において、Arctic Front、本品 2 及び本品 3 を用いた臨床試験（STOP AF 主要臨床試験）が実施された（チ、臨床試験成績に関する資料 <提出された資料の概略>参照）。その結果をもって、米国等において承認が取得された。その後、Arctic Front の改良を行い、本品 1 が開発された。Arctic Front から本品 1 への変更点は以下のとおりである。

- ・ [] を [] から [] に変更（バルーン表面でのより均一な冷却効果を得るため）
- ・ [] の [] が [] に [] （バルーン表面でのより均一な冷却効果を得るため）

- ・バルーン径28mmモデルの[]の[]が[]から[]に[]（バルーン表面でのより均一な冷却効果を得るため）
- ・[]の原材料の変更（[]に対する[]の[]を[]させるため）
- ・[]の原材料の変更（[]の[]を[]するため）
- ・[]の[]（[]を[]にある[]の[]を[]するため）
- ・[]の原材料の追加（[]で、[]の[]を[]させるため）

本邦においては、不整脈に対する冷凍カテーテルアブレーションシステムは未導入であるため、申請者は、本システムの導入により、発作性心房細動に対するアブレーション治療の選択肢を増やすことに意義があると考え、承認申請に至った。

なお、Arctic Front、本品2及び本品3は、FlexCath ステアラブルシース（同時申請品「FlexCath Advanceステアラブルシース」（以下「FlexCath Advance」という。）の前世代品）、Achieve マッピングカテーテル（同時申請品。以下「Achieve」という。）、Freezor冷凍アブレーションカテーテル（国内未承認品。以下「Freezor」という。）及びFreezor Xtra冷凍アブレーションカテーテル（国内未承認品。以下「Freezor Xtra」という。）とともに、日本不整脈学会及び日本小児循環器学会から「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。以下「ニーズ検討会」という。）に要望が挙げられ、平成24年7月3日に開催された第19回検討会において早期承認対象品目に選定された。これら選定品目のうち、今回の製造販売承認申請に際しては、Freezor、Freezor Xtraを除く5品目（うち3品目が新医療機器）が申請対象とされた。さらに、同検討会における検討結果を踏まえ、今回新医療機器として申請された3品目について、平成25年9月24日付で厚生労働省から優先審査の対象品目に指定された。

【外国における使用状況】

欧州連合（EU）において、平成17年7月14日にArctic Front、平成24年4月12日に本品1、平成15年4月30日に本品2、平成19年3月1日に本品3についてそれぞれCEマークを取得している。また、米国において、平成22年12月17日にArctic Front、平成24年4月12日に本品1、平成22年12月17日に本品2、平成22年12月10日に本品3についてそれぞれ承認を取得している。米国、EU他諸外国において、Arctic Frontは[]本（平成25年9月現在）、本品1は[]本（平成25年9月現在）、本品2は[]本（平成25年9月現在）、本品3は[]台（平成25年9月現在）の販売実績がある。Arctic Frontの不具合（平成25年9月現在）の発生率は、「コンソール画面上の温度表示変動」0.002%（[]件）、「電子部品の不良を検出したエラーメッセージの表示」0.005%（[]件）、「カテーテル内に液体検

知のエラーメッセージ表示」0.009% (■件)であった。本品1、本品2及び本品3の不具合は報告されていない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

本品1の性能に係わる仕様として、カテーテルの耐久性、バルーン温度（バルーン表面の最低温度は■℃以上であること及び高圧N₂Oガス注入開始4分時点のバルーン内部温度は-50℃以下であること）、X線不透過性、インナーバルーンの破裂圧、引張強度、漏れ防止、の各項目が設定された。安全性に係わる仕様として、生物学的安全性、無菌性保証水準（SAL）及び担保の方法、エチレンオキサイド滅菌における滅菌残留物並びにエンドトキシン試験が設定された。

本品2の性能に係わる仕様として、引張強度、放射線不透過性、高圧N₂Oガス注入に対する耐久性、シャフトのキンク耐性、プッシュビリティ、冷凍アブレーション温度の各項目が設定された。安全性に係わる仕様として、生物学的安全性、無菌性保証水準（SAL）及び担保の方法、エチレンオキサイド滅菌における滅菌残留物並びにエンドトキシン試験が設定された。

本品3の機能及び性能に係わる仕様として、併用カテーテルのカテーテルファイルパラメータ（併用カテーテルの動作ソフトウェアが正常に読み込まれているか否かの確認を行う項目）、動作モード、冷却剤の最大注入圧及び冷却剤の設定流量値の各項目が設定された。本品3の表示に係わる仕様として、併用カテーテルのユーザーインターフェース、冷却剤の注入圧、冷却剤の流量値、治療時間、測定温度及びガスタンク残量の各項目が設定された。本品3の安全装置に係わる仕様として、冷却剤の最大流量値、冷却剤の最小流量値、血液検出、漏れ検出、圧力センサ、液体検出及び陰圧閾値が設定された。また、本品3の安全性については、電気的安全性（IEC 60601-1）及び電磁両立性（IEC 60601-1-2）の各項目が設定された。本品3の構成品である同軸アンビリカルケーブル及び電気アンビリカルケーブルの滅菌に係わる仕様として、無菌性保証水準（SAL）及び担保の方法並びにエチレンオキサイド滅菌における滅菌残留物が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品1について、①バルーン表面の最低温度は■℃以上であること及び高圧N₂Oガス注入開始4分時点のバルーン内部温度は-50℃以下であることの妥当性、②1回の冷凍治療時間の初期値を240秒としたことの妥当性を申請者に尋ねた。また、③本品1について温度測定精度、専用のシースであるFlexCath Advanceとの適合性及び安全装置に関する仕様を設定すること、④本品2について高圧ガスに対する耐圧性に関する仕様を設定すること、⑤本品3について耐圧性及びチェックバルブに関する仕様を設定することを指示した。

申請者は、以下のとおり回答した。

①バルーン表面の最低温度は■℃以上であること及び高圧N₂Oガス注入開始4分時点のバルーン内部温度は-50℃以下であることの妥当性についての回答

不整脈に対するアブレーションは、標的部位の心筋組織を損傷させて電氣的活動を停止、電氣的隔離を生じさせることを目的として行われる。心筋組織を-50℃以下まで冷却すると、ほぼ永久的な組織損傷となると報告されている³。なお、実際には血流、カテーテルの配置及び組織との接触状態等複数の要因に依存して、心筋組織の最低到達温度が決まる⁹。一方、過剰な冷凍アブレーションは、近接組織にも意図しない冷凍効果をもたらし、正常な心筋組織を変質させる可能性がある。

本品1は、適用部位の心筋組織に損傷を与えるために必要な温度に達するよう設計されている。冷却剤の■制御により、本品1の温度を制御することが可能であるが、温度測定はバルーン内部の■により実施しているため、バルーン表面温度を示すものではない。組織の電氣的隔離のために十分な最低到達温度を実現すること及び過剰な冷凍アブレーションによる近接組織への悪影響を考慮して、過度な冷却が生じないようにするためにバルーン表面の最低温度は■℃以上となること、必要な冷却を行えるようにするためにバルーン内部温度が-50℃以下となることを仕様として定め、非臨床試験において検証を行い、臨床試験において有効性及び安全性を確認した。以上の理由から、本品を使用した際の治療温度に対する有効性及び安全性は確保されていると考える。

②1回の冷凍治療時間の初期値を240秒としたことの妥当性についての回答

1回の冷凍治療時間の初期値240秒は、本品の冷却速度の限界を踏まえて設定されたものである。非臨床試験のうち設計検証試験により、冷却効果を得るまでに240秒の注入が必要であることが示されたことから、240秒に設定した。臨床試験においては240秒より長い治療時間及び同一部位に複数回の冷凍アブレーションを実施した症例も散見されたが、これは冷凍アブレーション治療においては目標とする電氣的隔離が行えたことを、電極カテーテルを用いて確認することとなるため、十分な効果が得られるまで行ったことによるものである。臨床試験の結果から、初期設定値を240秒とすることについて問題はなかったと考える。

③本品1について温度測定精度、FlexCath Advanceとの適合性及び安全装置に関する仕様を設定することについての回答

本品1について、温度精度、FlexCath Advanceとの適合性及び安全装置に係わる仕様として、圧力安全バルブ、圧力センサ・真空バリアを仕様に設定する。

④本品2について高圧ガスに対する耐圧性に関する仕様を設定することについての回答

本品2について、高圧耐性及び接合部の加圧耐性を仕様に設定する。

⑤本品3について耐圧性及びチェックバルブに関する仕様を設定することについての回答
本品3について、耐圧性及びチェックバルブに関する仕様を設定する。

総合機構は、①バルーン表面の最低温度は■℃以上であること及び高圧N₂Oガス注入開始4分時点のバルーン内部温度は-50℃以下であること、並びに②1回の冷凍治療時間の初期値を240秒としたことについて、設定温度及び一回の冷凍治療時間が最適化されているとはいえないが、後述するホ．性能に関する資料及びチ．臨床試験成績に関する資料も踏まえて審査し、設定した仕様による有効性及び安全性が示されればこれを受入れ可能と判断することとした。この結果、ホ．性能に関する資料及びチ．臨床試験成績に関する資料も踏まえ、これを了承した。また、③本品1について温度測定精度、FlexCath Advanceとの適合性及び安全装置に関する仕様を設定すること、④本品2について高圧ガスに対する耐圧性に関する仕様を設定すること、並びに⑤本品3について耐圧性及びチェックバルブに関する仕様を設定すること、については、ホ．性能に関する資料と合わせて審査した結果、受入れ可能な仕様が設定されていると考え、これを了承した。

ハ．安定性及び耐久性に関する資料

<提出された資料の概略>

本品1及び本品2について、自社にて2年の実時間安定性の検証が終了しているとして、安定性に関する試験成績の添付が省略され、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成24年12月27日付薬食機発1227第5号）に基づき、必要な安定性の評価を行った上で本品の有効期間2年を設定した旨の自己宣言書が添付された。

本品 3 は、付属品も含め、特定の貯蔵方法によらず安定性は確保されていることから安定性及び耐久性に関する資料は省略された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する申請者の見解を了承した。

ニ．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 3 月 29 日、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

【物理的・化学的特性】

<提出された資料の概略>

本品 1 の物理的・化学的特性に関する資料として、仕様に設定したカテーテルの耐久性に関する試験、バルーン温度に関する試験、放射線不透過性に関する試験、インナーバルーンの破裂に関する試験、引張強度に関する試験、漏れ防止に関する試験、血液検出機構に関する試験及び漏れ検出機構に関する試験の成績が提出された。放射線不透過性に関する試験、インナーバルーンの破裂に関する試験の一部、引張強度に関する試験の一部、漏れ防止に関する試験、血液検出機構に関する試験及び漏れ検出機構に関する試験は、前世代品である Arctic Front を用いて行われた。申請者は、これらの試験は Arctic Front からの変更点が影響しない試験であることから、本品 1 の評価に代えることが可能であると説明した。その他の試験については、本品 1 が使用された。

本品 2 の物理的・化学的特性に関する資料として、血液検出機構に関する試験及び漏れ検出機構に関する試験の成績が提出された。

本品 3 について、物理的・化学的特性に関連する資料はなく、本品 3 の性能は本項以外の添付資料により担保可能であるため、本項は省略するとした。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品 1 について [] の温度精度に関する検証試験、FlexCath Advance との適合性に関する試験、及び安全装置に関する検証試験に関する試験成績の提出を求めた。

申請者は、本品 1 について、温度精度、FlexCath Advance との適合性及び安全装置に関する検証試験成績を提出した。

また、総合機構は、耐久性試験及び臨床試験等における使用状況を踏まえ、本品 1 について 1 本のカテーテルによる冷凍アブレーション回数の上限を定める必要性について、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、臨床試験においては 16 回を越える回数の冷凍アブレーションを行ったカテーテルは 6 本あったが、不具合が生じたものではなく、耐久性試験において検証した冷凍アブレーション回数は 16 回であったことから、添付文書において耐久性試験の情報を記載した上で、冷凍アブレーションの実施回数に留意して過度の実施を控えるよう注意喚起すると回答した。

総合機構は、本品 1 及び本品 2 の物理的・化学的特性に関する資料について審査した結果、それぞれ設定された仕様を満たすことが確認されたと判断し、これを了承した。

また、本品 3 について、申請者の判断を妥当と考え、これを了承した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

＜提出された資料の概略＞

本品 3 の電気的安全性及び電磁両立性については、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規格（IEC 60601-1）及び電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2）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、電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

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】

＜提出された資料の概略＞

本品 1 及び本品 2 を構成する部品のうち、血液及び体液に接触するものに使用される原材料について、ISO 10993-1“Biological evaluation of medical devices-Part 1: Evaluation and testing within a risk management process”（2009）に基づき、循環血液に一時的に接触する医療機器の試験項目が選択された。本品 1 では、前世代品である Arctic Front を用いた細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、発熱性及び血液適合性（直接接触法による溶血毒性）の各試験が実施された。また、前世代品に追加された新規原材料である「白色インク（XXXXXXXXXX）」を評価するために、本品 1 を用いて、細胞毒性及び血液適合性（直接接触法及び抽出液を用いた間接接触法による溶血毒性）が実施された。これらの試験のうち、本品 1 を用いた間接接触法による溶血毒性試験で陽性反応が認められた。その他の試験では、毒性反応は認められなかった。本品 2 では、細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、発熱性及び血液適合性（直接接触法による血液学的パラメータ測定、血栓形成、血液凝固、溶血毒性、補体活性）の試験が実施され、いずれも毒性反応は認められなかった。本品 3 は、生体に接触する医療機器ではないため、本項は該当なしとされた。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、陽性反応の認められた抽出液での溶血毒性試験は本品 1 でのみ実施され、前世代品では実施されていないため、前世代品と共通の原材料での溶血毒性陰性の説明が不十分であると判断し、追加のリスク評価を求めた。

申請者は、以下のように回答した。前世代品及び本品 1 の原材料のうち、身体に直接あるいは間接的に接触する原材料について承認前例を確認した結果、「白色インク」及び「色素」以外は、既承認品の同等部位での使用前例が確認され、生物学的安全性は担保されている。「色素」については、海外での使用前例に加え、本品 2 で使用されている原材料であり、本品 2 を用いた生物学的安全性試験により担保されている。したがって、溶血毒性陽

性の原因物質は「白色インク」と推定される。白色インクは、クラスⅣの医療グレードのインクであり、主成分の [REDACTED] をベースにしたインクは医療機器に広く使用されている。本品 1 における白色インクは使用量が少なく、また手元部位に位置するため血液に接触する可能性は低い。本品 1 の使用条件は、一時的（6 時間以内）であり、抽出液作製条件（50℃、72 時間）は実使用と比較して非常に過酷である。したがって、臨床使用条件に近い直接接触法の結果をリスク評価の一部として用いることも可能であると考ええる。これらを総合的に評価した結果、本品 1 の溶血毒性のリスクは非常に小さく、生物学的安全性は十分に担保されていると考える。

総合機構は、本品 1 及び本品 2 の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。また、本品 3 の生物学的安定性に関する判断を妥当なものとしてこれを了承した。

【機械的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品 1 及び本品 2 の機械的安全性については、「物理的・化学的特性」及び「機器の性能を裏付ける試験」に関する資料として提出され評価済みであるとして、本項からは省略された。

本品 3 の機械的安全性については、「電気的安全性及び電磁両立性」の項に記載している医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（IEC 60601-1）への適合を示す資料において、機械的安全性に関する項目が併せて評価されており、本項の資料としては省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品 1 及び本品 2 の機械的安全性については「物理的・化学的特性」及び「機器の性能を裏付ける試験」に関する資料から確認可能であるため、これを了承した。

また、本品 3 の機械的安全性については、医用電気機器の安全性に関する規格への適合性から確認可能であるため、これを了承した。

【機器の性能を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品 1 の機器の性能を裏付ける試験については、「物理的・化学的特性」に関する資料として提出したとして、本項は省略された。

本品 2 の機器の性能を裏付ける試験として、引張強度に関する試験、放射線不透過性に関する試験、注入に対する耐久性に関する試験、シャフトのキンク耐性に関する試験、プッシュビリティに関する試験及びアブレーション温度に関する試験の成績が提出され、全ての試験について設定した基準に適合していることが示された。

本品 3 の機器の性能を裏付ける試験として、機能及び性能に関する仕様として定めた、併用カテーテルのカテーテルファイルパラメータに関する試験、動作モードに関する試験、最大注入圧に関する試験、冷却剤の設定流量値に関する試験及び陰圧に関する試験が、表示に関する仕様として定めた、併用カテーテルのユーザーインターフェースに関する試験、冷却剤の注入圧に関する試験、冷却剤の流量値に関する試験、治療時間に関する試験、測定温度に関する試験及びガスタンクの残量に関する試験の成績が、安全装置に関する仕様として定めた、冷却剤の最大流量値に関する試験、冷却剤の最低流量値に関する試験、血液検出に関する試験、漏れ検出に関する試験、圧力センサに関する試験、液体検出に関する試験及びチェックバルブに関する試験の成績が提出され、全ての試験について設定した基準に適合していることが示された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、①本品 1 について、Arctic Front からの改良による冷却性能の違いを評価し、有効性及び安全性への影響について説明を求めた。また、②本品 2 について、高圧耐性に関する試験及び接合部の加圧耐性に関する試験成績の提出を求めた。③本品 3 について、安全性の評価項目として耐圧性に関する試験成績の提出を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

①Arctic Front では、冷却剤の射出によって冷却効果が得られる範囲がバルーンの赤道面上に偏在していたが、本品 1 では、バルーン表面の広範囲で均一な冷却効果が得られるようになった。バルーン表面の到達温度とその分布における違いを評価した非臨床試験成績を追加提出する。本試験において、冷却性能が同等であることが示された（表 1）。

また、冷凍アブレーション手技後 30 日におけるイヌの肺静脈のアブレーション部位を評価する目的で行ったイヌ 10 頭を用いた試験成績を追加提出する。本試験において、本品 1 及び Arctic Front の安全性は大きく異ならないことが示唆されたと考える。（詳細は、チ. 臨床試験成績に関する資料に記載。）

表1 本品1と前世代品Arctic Frontの冷却性能比較

平均値±標準偏差	バルーン径：23mm		バルーン径：28mm	
	Arctic Front	本品1	Arctic Front	本品1
①バルーン表面の到達温度（℃） （最小値、最大値）	■ ± ■ (■, ■) ■)	■ ± ■ (■, ■) ■)	■ ± ■ (■, ■) ■)	■ ± ■ (■, ■)
②アブレーション後 30秒時の冷却温度 （℃）	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
③■℃到達時間 （秒）	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
④インナーバルーン が到達する最低温度 （℃）	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■
⑤アブレーション後 の温度回復時間（秒）	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■	■ ± ■

②本品 2 について、高圧耐性に関する試験成績及び接合部の加圧耐性に関する試験成績を提出する。③本品 3 について、安全性の評価項目として耐圧性に関する試験成績を提出する。

総合機構は、本品 1 について、チ. 臨床試験成績に関する資料を、公表論文等も含めて審査した結果、肺静脈隔離術を行うために必要な性能を有していると判断した（詳細は、チ. 臨床試験成績に関する資料に記載。）。

また、本品 2 及び本品 3 の機器の性能に関する資料について追加提出された資料も含めて審査した結果、これを了承した。

へ. リスク分析に関する資料

<提出された資料の概略>

本品 1、本品 2 及び本品 3 について、ISO 14971（Medical devices – Application of risk management to medical devices）を参照し、リスク分析の実施状況に関する資料並びに重要なハザード及びリスク低減措置に関する資料が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、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

＜提出された資料の概略＞

本品 1、本品 2 及び本品 3 の製造工程と製造施設に関する資料、本品 1 及び本品 2 の滅菌方法に関する資料として滅菌バリデーション、滅菌残留物、エンドトキシン試験に関する資料が提出された。また、本品 1、本品 2 及び本品 3 の品質管理に関する資料として、製造工程中に実施される品質検査項目に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、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

＜提出された資料の概略＞

添付資料として、海外で実施された臨床試験 1 試験の成績が提出された。

【STOPAF 主要臨床試験】（実施期間：平成 18 年 10 月 10 日～平成 21 年 7 月 6 日）

本試験は、Arctic Front、本品 2 及び本品 3 から構成されるシステムの安全性及び有効性を評価することを目的に、1 種類以上の心房細動治療薬が有効ではなかった発作性心房細動患者を対象として行われた、前向き無作為化比較試験である。被験者は、冷凍アブレーション及び任意で以前に効果のなかった心房細動治療薬の投与を受ける群（以下「治験群」という。）、又は、心房細動治療薬のみを受ける群（以下「対照群」という。）に、2:1 に割り付けられた。本試験は、米国及びカナダの 26 施設で行われた。選択基準及び除外基準は、表 2 とされた。

表 2 患者選択基準及び除外基準

選 択 基 準	・発作性心房細動が記録されている：発作性心房細動の診断がなされ、かつ、臨床試験開始日前 2 か月以内に心房細動 が 2 回以上発生しており、そのうちの少なくとも 1 回は心電図に記録されている。 ・18 歳以上 75 歳以下。 ・心房細動の治療で使用した一次心房細動治療薬のうち、1 剤以上の有効性に関する不成功が記録されている。 ・本臨床試験実施計画書で定められた、治験群・対照群それぞれの基本的な抗不整脈薬治療が臨床的に適格である。 ・心房細動治療薬による治療、及び 12 か月間の全フォローアップ期間を通しての電話によるモニタリング手順に応じる意思がある。
除 外 基 準	・過去に左心房アブレーション手技を受けたことがある（再治療が許容可能な被験者を除く）。 ・過去に左心房手術を受けたことがある。 ・同意取得日前の 3 か月の間に経胸壁心エコーによる左心房前後径が 5.0cm を超える。 ・人工心臓弁がある。 ・臨床的に意味のある僧帽弁逆流又は狭窄がある。 ・同意取得日前の 3 か月間にアミオダロンでの治療を受けた。 ・過去に 3 つ全ての一次心房細動治療薬での効果がない又はアレルギーがある。 ・12 か月のフォローアップ期間中、確認された再発心房細動の治療以外のために、別紙に記載される心房細動治療薬のいずれかを、頓服を含む何らかの使用の必要性が予想される。 ・同意取得日前の 3 か月の間に心房細動のためのカーディオバージョン（投薬又は電氣的）を受

	けた。 ・同意取得日前の2年間に心房細動のためのカーディオバージョン（投薬又は電氣的）を2回以上受けた。 ・同意取得日前の3か月の間に心筋梗塞があった、又は経皮冠動脈インターベンション/経皮経管動脈形成術又は冠動脈ステントを受けた。 ・不安定狭心症 ・同意取得日前の3か月の間で何らかの心臓手術を受けた。 ・治療済み又は未治療にかかわらず先天性心疾患(心房中隔欠損又は肺静脈異常を含むが、軽度の卵円孔開存[PFO]は含まない)がある。 ・ニューヨーク心臓協会（NYHA）のクラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 ・同意取得日前の3か月の間で経胸腔心電図により40%未満の左室駆出率が認められた。 ・第2度(Ⅱ型)又は第3度の房室ブロック ・永久ペースメーカ、両心室ペースメーカ、あらゆるタイプの植込み型除細動器の植込みがある。 ・ブルガダ症候群 ・QT延長症候群 ・不整脈原性右心室異形成 ・サルコイドーシス ・肥大型心筋症 ・既知のクリオグロブリン血症 ・コントロール不良な甲状腺機能亢進症 ・同意取得日前の6か月の間での何らかの脳虚血事象 ・2.0mg/dLを超える血清クレアチニン ・凝固亢進状態を含む凝固障害 ・心房細動以外の、持続的な抗凝固療法を必要とする症状 ・同意取得日前の12か月の間で、アルコール依存症、出血性脳卒中又は消化管出血を含む、クマディンでの慢性抗凝固法が禁忌とする症状 ・血小板増加（血小板数>600,000/μl） ・血小板減少（血小板数<100,000/μl） ・妊娠が判明している女性 ・余命一年以内 ・本試験の期間中に重複する、薬、機器、生物製剤の他の臨床試験に現在参加中である、又は参加予定である。 ・試験手順及びフォローアップに完全に同意していない、又は完全に適合できない。
無作為割付後アブレション前に行う検査に基づく除外基準	・心臓内血栓の存在（血栓症失後は登録可能） ・肺静脈ステントの存在 ・既存の肺静脈狭窄の存在 ・既存の片側横隔膜麻痺 ・妊娠していないことが証明されない女性

なお、心房細動治療薬について、以下の表 3 のように定義された。

表 3 心房細動治療薬の定義

心房細動治療薬	心房細動治療に用いられる Ia 群、Ic 群及びⅢ群の抗不整脈薬		
一次心房細動治療薬	フレカイニド、プロパフェノン及びソタロール		
二次心房細動治療薬	一次心房細動治療薬を除く全ての心房細動治療薬（キニジン、プロカインアミド等。抗血栓薬は除く）		
臨床試験心房細動治療薬	対照群	フォローアップブラッキング期間	登録時に対照群に割り当てられる 1 剤又は 2 剤の失敗していない心房細動治療薬及びアミオダロン以外のその他全ての心房細動治療薬
		フォローアップ観察期間	3 か月来院時まで確立された最適な心房細動治療薬
	治験群	フォローアップブラッキング期間	・登録から冷凍アブレーション術までの期間は、被験者が使用中の、又は、有効でなかった心房細動治療薬 ・冷凍アブレーション後からフォローアップブラッキング期間終了時までは、有効でなかった心房細動治療薬
		フォローアップ観察期間	フォローアップ観察期間に最初に処方された有効でなかった心房細動治療薬で、以前有効でなかった心房細動治療薬投与量以下の 1 日投与量で用いられたもの

同意が取得された 304 例のうち同意撤回及びスクリーニング不成功例（臨床試験手技及びフォローアップに従う意向がない若しくは不可能であった症例が 19 例、臨床試験への登録前の 2 か月間に 2 回以上の心房細動発作の文書によるエビデンスがなかった症例が 14 例、有効性に関して 1 回以上の一次心房細動治療薬の失敗の文書記録がなかった症例が 4 例、過去に 3 種類の一次心房細動治療薬で効果が上がらなかった症例が 4 例など）を除く 258 例が治験群及び対照群に 2 : 1 に無作為化割付けされた（治験群 171 例、対照群 87 例）。このうち、245 例（治験群 163 例、対照群 82 例）が治療を受け、有効性及び安全性の解析対象（修正包括解析の母集団）とされた。また、対照群のうち、慢性的な治療不成功を呈し、クロスオーバーでの冷凍アブレーション手技の臨床試験実施計画書定義によるスクリーニング基準を満たした被験者（対照群クロスオーバー）は 65 例であった。治験群のうち、90 日間のフォローアップブラッキング期間に心房細動が再発し、臨床試験実施計画書に準拠して再アブレーション手技を受ける資格があると確認された被験者（再アブレーション手

技群) は 31 例であった。データ解析において、1) 全ての冷凍アブレーション手技を受けた被験者 228 例 (治験群 163 例、対照群クロスオーバー 65 例)、及び 2) 全ての冷凍アブレーション手技 259 件 (治験群の初回の冷凍アブレーション手技 163 件、治験群の再アブレーション手技 31 件、対照群クロスオーバー手技 65 件) の 2 つの母集団も利用された (図 6)。

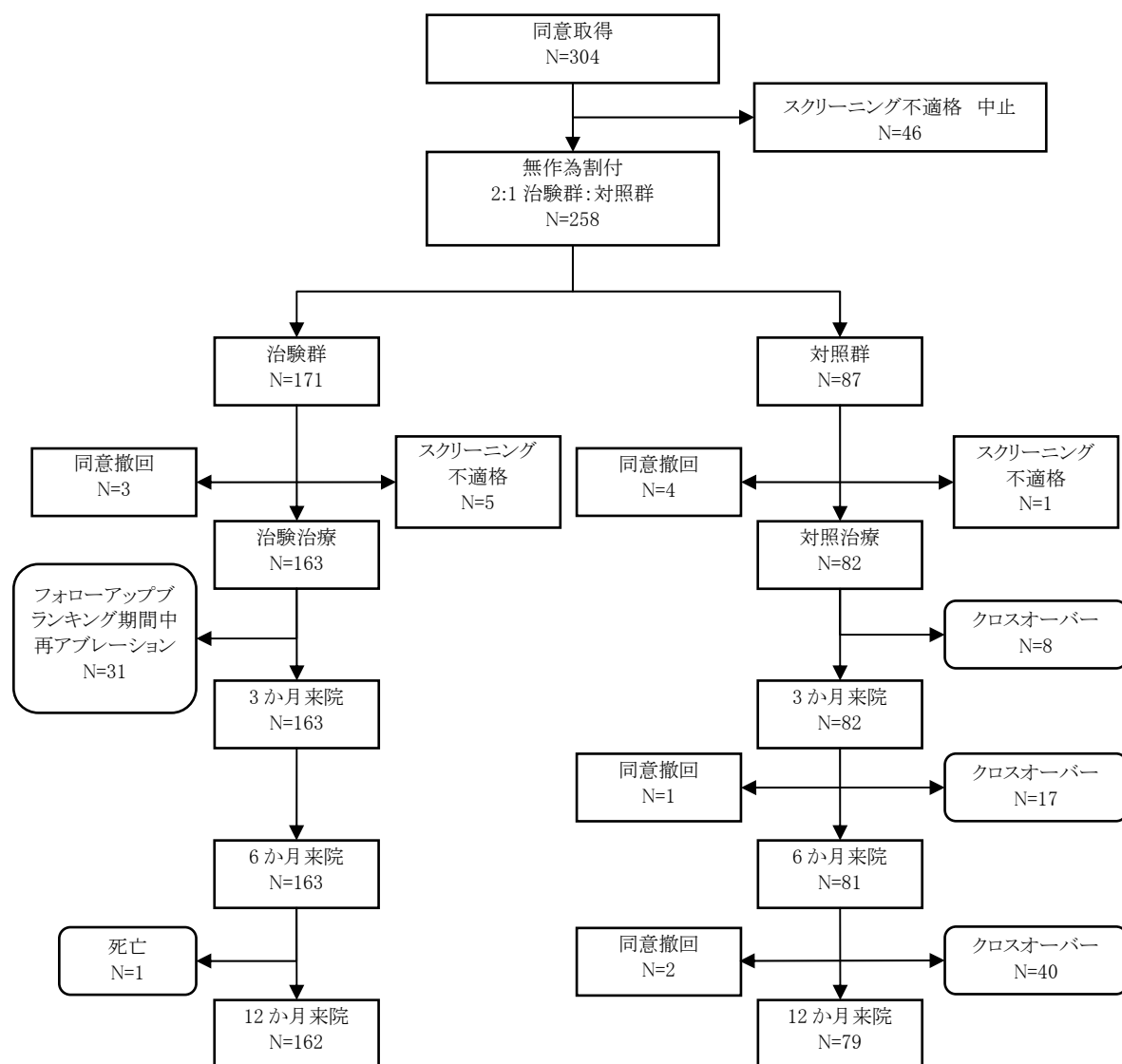


図 6 被験者割付けフローチャート

有効性主要評価項目は、「治療の成功」とされ、治験群では「急性期手技の成功」が得られ、かつ、「慢性的な治療不成功」がないこと、対照群では「慢性的な治療不成功」がないこと、と定義された。再発確認の手段は、定期的な心電図記録、1 週間ごと及び有症状時の電話による心電図の電送モニタリング、患者への聞き取り並びに 6 か月目及び 12 か月目の 24 時間ホルター検査であった。また、心房細動の再発を確認するため、12 か月間のフォロ

ーアップにおいて定期評価及び症状発生時評価を行った。また、初回冷凍アブレーション手技後 90 日間のフォローアップブランキング期間が設定され、この期間中の治験群における再アブレーションは治療不成功としないこととされた（表 4）。

表 4 有効性主要評価項目における成功の定義

急性期手技の成功	初回冷凍アブレーション手技の終了時に 3 本以上の肺静脈（又はこれに相当する異形肺静脈）電氣的隔離の証明		
慢性的な治療不成功	フォローアップブランキング期間 ^b 中に以下の事象が起こった場合	・アミオダロンの使用 ・心房細動インターベンション	
	フォローアップ観察期間 ^c 中に以下の事象が起こった場合	対照群	① 検出可能な心房細動の発生（臨床試験心房細動治療薬漸減手順の規定に基づく場合を除く） ② フォローアップブランキング期間終了時の処方量を超える 1 日投与量での臨床試験心房細動治療薬の使用 ③ 本試験で指定された以外の心房細動治療薬の使用 ④ 心房細動インターベンションの発生
		治験群	① 検出可能な心房細動の発生（以下を除く） ・以前に有効でなかった用量以下での臨床試験心房細動治療薬の開始又は最適化であり、かつ、検出可能な心房細動初回発生の 1 か月以内に実施された場合 ・臨床試験心房細動治療薬漸減手順の規定に基づく場合 ② 以前に有効でなかった心房細動治療薬投与量を超える 1 日投与量での臨床試験心房細動治療薬の使用 ③ 本試験で指定された以外の心房細動治療薬の使用 ④ 心房細動インターベンションの発生

安全性主要評価項目は、①治験群における冷凍アブレーション手技事象（Cryoablation Procedure Event : CPE）が発生していない安全性解析対象例の割合、②各群の 12 か月フォローアップ来院時に重大な心房細動事象（Major Atrial Fibrillation Event : MAFE）がない安全性解析対象例の割合とされた。「冷凍アブレーション手技事象（CPE）」は、被験者が手技室に入室した時点（0 日目）から下記表に示したフォローアップ期間の間に発症した機器関連又は手技関連の重篤な有害事象（Serious adverse event : SAE）と定義された（表 5）。

^b 臨床試験開始日より 90 日間

^c 91～365 日目。ただし、薬剤フォローアップブランキング期間（臨床試験心房細動治療を開始後又は投与量増量後の 7 日間（投与量を増量した日を X 日目とすると X～X+7 日目）。投与量減量又は投与中止後、薬剤フォローアップブランキング期間はない。）が発生した場合はこの期間を除く。

表 5 冷凍アブレーション手技事象（CPE）とフォローアップ期間

冷凍アブレーション手技事象（CPE）	フォローアップ期間
以下を伴う穿刺部合併症： 3 単位以上の輸血又は 外科的インターベンション又は 身体的機能の永久的喪失又は機能障害	7 日間
以下を除く心臓損傷（心筋梗塞を含む）	7 日間
肺静脈狭窄症	12 か月間*
心房食道ろう	12 か月間*
塞栓性合併症（脳卒中を含む）	7 日間
不整脈	7 日間
持続性横隔神経麻痺	7 日間
死亡	7 日間

*肺静脈狭窄症及び心房食道ろうは許容期間内の臨床試験フォローアップ終了時まで評価する。

・重大な心房細動事象（MAFE）：CPE に分類されない下記表に示した重篤な有害事象（SAE）である（表 6）。

表 6 重大な心房細動事象（MAFE）

心血管死
入院（以下の主たる理由による）： 心房細動再発又はアブレーション 心房粗動アブレーション（I 型を除く） 全身性塞栓症（脳卒中を除く） 鬱血性心不全 出血性事象（脳卒中を除く） 抗不整脈薬：開始、調整又は合併症*
心筋梗塞
脳卒中

*フォローアップブランキング期間に最初の臨床試験薬として一次心房細動薬の付加投与のために入院した患者を除く

治療手技の概略は以下のとおりである。心房細動アブレーションについては、まず、Arctic Front を使用した肺静脈電氣的隔離が全ての肺静脈に対して行われた。2 種の径が使用され、肺静脈径の範囲により 23mm バルーン（肺静脈径：10～21mm）及び 28mm バルーン（肺静脈径：16～30mm）が推奨された。Arctic Front を左房まで進めて拡張させ、肺静脈の入口部

に留置することとされた。超音波イメージング若しくは造影剤注入、又はその両方を用いて、バルーンと肺静脈の位置関係、接触及び閉鎖具合を評価してもよいとされていた。担当医師の判断で、肺静脈電氣的隔離を完全にするために、本品 2 による冷凍アブレーションが行われた。また、異常興奮発生部位が同定されたら、発生部位の冷凍アブレーションが行われた。さらに、禁忌がないと判断される限り、全被験者の大静脈三尖弁輪間狭部の電氣的伝導の存在を評価し、心房粗動の既往歴がある全被験者及び臨床電気生理学検査で心房粗動が誘発される全被験者に、大静脈三尖弁輪間狭部アブレーションを施行することと規定されていた。心房細動に対するアブレーションに加えて、大静脈三尖弁輪間狭部アブレーションが施行された症例は 66 例であった。

主要有効性評価項目である「治療の成功」は、治験群の 69.9% (114/163 例)、対照群の 7.3% (6/82 例) で認め、治験群の対照群に対する優越性が示された ($p<0.001$ 、フィッシャーの直接確率検定)。「急性期手技の成功」が得られたのは、治験群の 98.2% (160/163 例) であった。「慢性的な治療不成功」は、対照群で 92.7% (76/82 例)、治験群で 30.1% (46/163 例) であった。治験群では、31 例で再アブレーションが行われ、このうち 16 例で「治療の成功」が得られていたので、再アブレーションなしでの「治療の成功」は 60.1% (98/163 例) であった。肺静脈隔離の成功は、4 本中 3 本で隔離ができることと定義されていたが、4 本全て又は総肺静脈を含む全肺静脈が隔離できた症例の割合は 93.3% (152/163 例) であった。

本試験では、Arctic Front を用いた肺静脈電氣的隔離に続いて、担当医の判断によって本品 2 を用いた補完的なアブレーションを行った症例が 47.9% (78/163 例) 存在し、ギャップアブレーションの急性期治療成功率 100% (27/27 例)、慢性期成功 70.3% (19/27 例) であった。大静脈三尖弁輪間狭部アブレーション（心房粗動アブレーション）の急性期的手技の成功は、「両方向性ブロック」とされ、成功率は 97.0% (64/66 例) であった。

主要安全性評価項目については、冷凍アブレーションカテーテル手技事象が発生した被験者の割合は、治験群で 3.1% (5/163 例) であり、あらかじめ定めていた上限値 14.8% よりも低値であった ($p<0.001$ 、直接確率片側二項検定)。発現した事象の内訳は、心臓障害 2 例（周術期の心筋梗塞、タンポナーデを伴う穿孔各 1 例）、肺静脈狭窄 2 例及び不整脈 1 例であった。「各群の 12 か月フォローアップ来院時に重大な心房細動事象 (MAFE) がない安全性解析対象例の割合」は、治験群 96.9% (158/163)、対照群 91.5% (75/82)、群間の差 [95% 信頼区間] は 5.4% [-1.1, 12.1%] となり、治験群の対照群に対する非劣性が検証された（非劣性マージン $\delta=0.10$ 、 $p<0.001$ ）。

有害事象は、治験群で 97.5% (159/163 例、921 件)、対照群で 92.7% (76/82 例、485 件) 認められ、いずれかの群で 10% 以上に認めた事象は、表 7 のとおりであった。

表 7 いずれかの群で 10%以上に認めた有害事象

	治験群 (%) [例数/163 例]	対照群* (%) [例数/82 例]
咳嗽	27.0 (44/163 例)	22.0 (18/82 例)
背部痛	18.4 (30/163 例)	18.3 (15/82 例)
頭痛	16.0 (26/163 例)	17.1 (14/82 例)
血管穿刺部位血腫	14.7 (24/163 例)	7.3 (6/82 例)
血管穿刺部位内出血	14.7 (24/163 例)	6.1 (5/82 例)
悪心	14.1 (23/163 例)	17.1 (14/82 例)
横隔神経麻痺	13.5 (22/163 例)	7.3 (6/82 例)
心房粗動	12.9 (21/163 例)	20.7 (17/82 例)
疲労	12.3 (20/163 例)	17.1 (14/82 例)
胸痛	12.3 (20/163 例)	6.1 (5/82 例)
咽喉痛	11.7 (19/163 例)	9.8 (8/82 例)
浮動性めまい	11.0 (18/163 例)	12.2 (10/82 例)
神経損傷	11.0 (18/163 例)	4.9 (4/82 例)
呼吸困難	9.2 (15/163 例)	11.0 (9/82 例)
心房細動	8.6 (14/163 例)	19.5 (16/82 例)
胸部不快感	8.0 (13/163 例)	15.9 (13/82 例)

*クロスオーバーで冷凍アブレーション手技を受けた症例 65 例を含む

重篤な有害事象は、治験群で 12.3% (20/163 例)、対照群で 14.6% (12/82 例) で認められ、いずれかの群で 2 例以上に認めた事象は、表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 2 例以上に認めた重篤な有害事象

	治験群 (%) [例数/163 例]	対照群* (%) [例数/82 例]
心房細動	2.5 (4/163 例)	4.9 (4/82 例)
肺炎	2.5 (4/163 例)	0.0 (0/82 例)
心房粗動	1.2 (2/163 例)	2.4 (2/82 例)
心筋梗塞	1.2 (2/163 例)	0.0 (0/82 例)
肺静脈狭窄	1.2 (2/163 例)	0.0 (0/82 例)
深部静脈血栓症	1.2 (2/163 例)	0.0 (0/82 例)

*クロスオーバーで冷凍アブレーション手技を受けた症例 65 例を含む

死亡例は治験群で 1 例認められた。68 歳男性で、冷凍アブレーションの 10 か月後に心停止となったが蘇生した。心筋梗塞と診断され、冠動脈回旋枝の閉塞及び右冠動脈の狭窄が

認められ、経皮冠動脈形成術が施行されたが、多臓器不全で死亡した。冷凍アブレーションは冠動脈閉塞部付近では行われていないと説明され、冷凍アブレーション手技との因果関係は否定された。

その他、カテーテルアブレーション手技で特に注目される有害事象の発現状況は、以下のとおりであった。

まず、肺静脈狭窄については、冷凍アブレーション手技を受けた全被験者に対してベースライン時と、6か月目及び12か月目に、CT又はMRIを用いて肺静脈狭窄についての評価が行われた。その結果、治験群3.1% (5/163例)、対照群2.4% (2/82例) で肺静脈狭窄（肺静脈断面積がベースライン時の25%未満に減少）が認められ、対照群の2例はクロスオーバーの症例であったため、冷凍アブレーション手技を受けた症例のうち肺静脈狭窄を認めたのは3.1% (7/228例) であった。肺静脈数では10本（左下肺静脈5本、左上肺静脈4本、右下肺静脈が1本）であり、いずれも推奨どおりのバルーン径のArctic Frontが選択されていた。7例のうち2例は有症状（労作性呼吸困難及び息切れ）であり、1例は血管形成術が行われ症状が改善し、もう1例は治療介入を辞退した。肺静脈断面積がベースライン時の50%未満となった症例は10.5% (24/228例) であった。

食道損傷及び心房食道ろうについては、有害事象として、食道潰瘍を、治験群0.6% (1/163例)、対照群1.2% (1/82例) で認め、対照群の1例はクロスオーバーの症例であった。心房食道ろうは認めなかった。

横隔神経麻痺については、治験群13.5% (22/163例)、対照群7.3% (6/82例) で認めた。対照群の6例はいずれもクロスオーバーの症例であった。手技終了までに解消した一過性横隔神経機能障害は8.5% (22/259件（治験群の初回アブレーション手技163件、治験群の再アブレーション手技31件、及び対照群クロスオーバー65件））であり、手技終了までに解消しなかった横隔神経麻痺は全冷凍アブレーション手技中の11.2% (29/259件) に認められた。12か月目のフォローアップ来院までに症状が持続した症例は冷凍アブレーションを受けた症例のうち1.8% (4/228例) に認められた。

心タンポナーデについては、治験群0.6% (1/163例)、対照群1.2% (1/82例) に認められた。対照群の1例は、クロスオーバーの症例であったが、手技及び機器との関連はなしとされた。

脳卒中及び一過性脳虚血発作（Transient ischemic attack : TIA）については、脳卒中を治験群で 2.5% (4/163 例)、対照群で 1.2% (1/82 例) 認めた。対照群の 1 例は、クロスオーバーアブレーション当日に発症した症例であった。事象の内訳は、塞栓性脳卒中 1 例（手技当日）、出血性脳卒中 2 例（183 日目と 260 日目）、ラクナ梗塞 1 例（51 日目）及び「両眼に白い斑点が複数見える」1 例（1 か月後）であった。TIA は、治験群で 1.8% (3/163 例)、対照群で 1.2% (1/83 例) に認めた。対照群の 1 例はクロスオーバーの症例であった。事象の内訳は、発現時期はそれぞれ、眩暈（手技当日）、TIA の可能性（3 日目）、一過性黒内障（9 日目）、上肢の無感覚（19 日目）であった。

穿刺部出血については、有害事象としては、血管穿刺部位血腫が、治験群 14.7% (24/163

例)、対照群 7.3% (6/82 例)、血管穿刺部位内出血が、それぞれ、14.7% (24/163 例) 及び 6.1% (5/82 例)、血管穿刺部位出血が 9.8% (16/163 例) 及び 6.1% (5/82 例) で認められた。対照群の症例は全てクロスオーバーアブレーションを受けた症例であった。冷凍アブレーション手技後の症例で、外科的治療介入又は輸血を必要とする重大な血管挿入部位有害事象が 1.5% (4/259 例) で認められた。内訳は、動静脈ろうの悪化、仮性動脈瘤、動静脈ろう及び仮性動脈瘤、輸血を必要とする出血、各 1 例であった。

なお、総手技時間 (平均値 $\pm$ 標準誤差、最小値～最大値) は、371.4 $\pm$ 7.89 分 (200.0～650.0) であった。

<総合機構における審査の概要>

(1) 本品を用いた冷凍アブレーションの臨床的位置づけについて

申請者は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明した。本品 1 は、形状がバルーンタイプということもあり、既承認の高周波アブレーションカテーテルよりも少ない操作で広範囲の心筋を変性させられることがメリットと考える。また、冷凍アブレーションでは、カテーテル先端が組織と固着するため心周期に同期でき、X 線透視時間及び手技時間の短縮につながると考える。安全性に関しては、イリゲーションが不要であるため水分負荷がかからないこと、スチームポップが減ること、電磁干渉の懸念が少ないこと、血栓形成の低減¹⁰、手技に伴う患者の疼痛の軽減¹¹等に期待している。なお、高周波アブレーションとの使い分けについては、明確な使い分けは無く、治療手段の選択肢を増やすという位置づけである。

総合機構は、以下のように考える。まず、本品 1 の形状により、少ない操作で治療が行えるとの主張については、本品 1 の 1 回の操作で損傷する心筋の範囲は、高周波アブレーション機器よりも広範囲であるため、原理上の期待は一定程度ある。しかしながら、本試験では、①本品 1 においても同一肺静脈に対して複数回の冷却を行っている症例が存在すること、②径 23mm 及び 28mm 両サイズの本品 1 を使用している症例も存在すること、③本品 2 による追加の冷凍アブレーションを要した症例が 47.9% (78/163 例) 存在することなど、必ずしも治療操作が簡便になるとはいえない。さらに、全ての初回アブレーションの平均総手技時間が 365.8 分 (228 症例、治験群及び対照群クロスオーバーの症例数の合計) と長時間を要していることから、治療時間の短縮をもたらすとも判断できないと考える。加えて、申請者が説明している血栓形成の低減、スチームポップの減少、電磁干渉の懸念がないこと等についても、高周波アブレーションとは異なる冷却という方法に由来する原理的な特徴等を踏まえると、冷凍アブレーションによる利点の可能性を否定はしないが、それらを裏付ける臨床成績は示されていない。以上を踏まえると、高周波アブレーションとの比較における本品 1 による冷凍アブレーションの臨床上のメリットは確認されていないと考える。しかしながら、従来の治療の有効性及び安全性も踏まえ、本品に臨床的に許容可能な有効性及び安全性が認められた場合においては、治療の一選択肢として、本邦の

臨床現場に提供することは受入れ可能と考える（有効性については（3）、安全性については（4）にて詳論する。）。

（2） 海外臨床試験成績の日本人への外挿性について

申請者は、心房細動の治療に関する日米のガイドラインで推奨される薬剤や高周波アブレーションの適応に大きな違いがないこと、本試験の被験者と本邦の心房細動患者の肺静脈径と左房径に大きな違いがないこと^{12,13,14,15}等から、本試験の結果から本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは妥当であると説明した。

総合機構は、現時点では、発作性心房細動に対する既存の薬物治療及び高周波アブレーション治療に、評価を困難にするような国内外差を認めておらず、解剖学的に問題となる民族間差も認めていないと考えられることから、本試験の成績から、本邦における冷凍アブレーション治療の有効性及び安全性を評価することは可能と考え、審査を行った。

（3） 有効性について

1) 心房細動アブレーションにおける本品 1 及び 2 の有効性について

総合機構は、本試験において、有効性主要評価項目である「治療の成功」の割合について、治験群の対照群に対する優越性が示されていることから、薬剤治療抵抗性の発作性心房細動患者に対する冷凍アブレーションの有効性は、薬剤治療継続よりも有効であるとの結果は得られていると考える。一方で、現在、本邦においては、本品の対象となる薬剤抵抗性の症候性発作性心房細動患者には、高周波アブレーション治療が行われていることから、本品による治療が、高周波アブレーションによる治療に大きく劣らないことを確認することも必要であると考え、申請者に説明を求めた。

申請者は、本品の既承認の高周波アブレーションカテーテルとの有効性の比較について以下のように説明した。薬剤抵抗性の心房細動患者を対象とした高周波アブレーションの無作為化非盲検臨床試験である ThermoCool 試験（本邦において発作性心房細動に対する承認を有する高周波アブレーションカテーテル「ナビスターサーモクール」（承認番号：22000BZX01645000）を使用した海外の臨床試験）¹⁶では、術後 90 日のブランキング期間後 9 か月での治験群の心房細動が発現しなかった割合が 66%であり、本試験の 12 か月間に通じた治療成功率 69.9%はこれと同等であった。また、海外の冷凍アブレーションカテーテル治療に関するメタアナリシスを行った文献¹⁷と高周波アブレーション治療に関するメタアナリシスを行った文献¹⁸を比較した結果、冷凍アブレーションの手技後 1 年間の発作性心房細動の再発回避率は 73%であったのに対し、高周波アブレーション手技後フォローアップ期間平均 14 か月（最短 2 か月、最長 30 か月）後の不整脈再発回避率は、単回手技の患者群で 72%、1 回又は複数回の手技を受けた患者群では 77%であり、冷凍アブレーションと高周波アブレーションでは不整脈の再発を回避した患者の割合に大きな差はなかった。本邦で行われた高周波アブレーションの有効性との比較に関して、Miyazaki らによる文献報告¹⁹

では、発作性心房細動患者に対する単回手技で抗不整脈薬なしの治療成功率が 67.3% (304/452 例) であり、本試験の単回手技成功率 60.1% (98/163 例) より高かったが、背景の差もあることから、本品の有効性が既存治療に劣るとはいえないと考える。

総合機構は、発作性心房細動患者における本品の有効性を高周波アブレーションと直接比較した無作為化比較試験が行われていないことから、本品と高周波アブレーションカテーテルとの厳密な有効性の比較はできないと考える。また、申請者から提出された文献との比較については、患者背景が異なる等、比較して評価を行うには限界があると考え。しかしながら、提示された文献を総合的に判断して、高周波アブレーションに比較して、本品の有効性が大きく劣るとは考えにくい。本臨床試験成績も踏まえ、本品の有効性は、臨床的に許容可能と考える。

2) 本品 2 の大静脈三尖弁輪間峡部アブレーションにおける有効性について

申請者は、本品 2 を使用した大静脈三尖弁輪間峡部アブレーション（心房粗動アブレーション）における有効性について、以下のように説明した。本試験では、Arctic Front を用いた肺静脈電氣的隔離に続いて、担当医の判断によって本品 2 を用いた補完的なアブレーションが行われ、有効性を示唆する結果が得られた。ただし、本試験がシステムとしての評価を意図した試験であったため、本品 2 の追加治療効果を測定する試験になっていなかったことから、大静脈三尖弁輪間峡部アブレーションの有効性を結論づけることはできない。

総合機構は、本品 2 の有効性について、以下のように考える。本試験の成績は、Arctic Front 及び本品 2 を使用して得られた有効性及び安全性の成績であることから、本品 2 を本品 1 の補完として使用することは妥当である。一方で、本品 2 の心房粗動治療における有効性について、本試験はあくまでも心房細動治療を主たる目的とし評価した試験であるため、心房粗動治療を目的とした使用における有効性及び安全性は不明である。心房粗動のみを標的とした心臓アブレーション治療における、本品 2 の単独使用時の有効性及び安全性は確認されていないことから、使用目的において、本品 1 の補完的使用に限られることを明確に記載する必要があると考える（詳細は (6) を参照）。

(4) 安全性について

1) 肺静脈狭窄

申請者は、冷凍アブレーションにおける肺静脈狭窄のリスクについて、以下のように説明した。本試験での発現率は3.1% (7/228例) であったが、メタアナリシスにおいて、非侵襲的画像診断を受けた患者のうち肺静脈狭窄を認めた患者の割合は、冷凍アブレーションで0.90% (7/773例)¹⁷、高周波アブレーションで1.6% (91/5831例)¹⁸であり、冷凍アブレーションの安全性は高周波アブレーションと同様である。肺静脈狭窄の有無別の患者背景について、一部を表9に示す。本試験では、本品1の留置位置について、左房まで進めてバル

ーンを拡張させること、膨張後、ワイヤに沿って本カテーテルを進め、肺静脈の入り口に留置すること、超音波イメージング若しくは造影剤注入、又はその両方を用いて、バルーンと肺静脈の位置関係、接触及び閉鎖具合を評価することが規定されていた。本試験において、肺静脈狭窄を来した7例の詳細を確認したところ、6例は左肺静脈であり、透視画像が確認できた4例のバルーン形状から、バルーンが肺静脈内部に入り込んでいる可能性が考えられた。そのため、バルーンは心房内で拡張させてから肺静脈口に配置すること、肺静脈の内側に位置しているときはバルーンを拡張させないこと及びバルーン部を肺静脈の管状部内に配置しないことを注意喚起した上で、使用前のトレーニングにおいて、造影剤を使用してバルーンを肺静脈からの造影剤が左房へ漏れ出ない最低限の押し当てで固定すること及び固定したバルーンが円形を保持していることを透視下で確認することを、使用者に徹底する。さらに、バルーンによる肺静脈の良好な閉塞が得られない場合の対応策についても、先行させるガイドワイヤ又はAchieveを挿入する肺静脈の枝を変更させるなどして、バルーンの変更方向を変更することを試みる、あるいは、無理にバルーンを押し進めず複数回に分けて冷却する方法で対応するよう、情報提供すると説明した。

表9 肺静脈狭窄（75%以上の狭窄）の有無別の患者背景（一部抜粋）

	肺静脈狭窄あり（n=7）	肺静脈狭窄なし（n=221）
肺静脈径（単位: mm） 平均±標準偏差（最小、最大）	42.8±3.3（41.0、46.0）	40.3±5.2（36.5、44.0）
右上肺静脈径（単位: cm）	1.9±0.2（1.6、2.2）	1.9±0.3（1.1、2.7） n=219
右下肺静脈径（単位: cm）	1.8±0.2（1.5、2.3）	1.7±0.3（1.0、2.7） n=219
左上肺静脈径（単位: cm）	1.5±0.2（1.1、1.7）	1.6±0.2（0.2、2.2） n=209
左下肺静脈径（単位: cm）	1.3±0.3（1.1、1.8）	1.4±0.2（1.0、2.0） n=210
バルーン径23mmの使用	100%（7/7）	70.9%（156/220）
バルーン径28mmの使用	71.4%（5/7）	69.1%（152/220）
Freezor MAXの使用	14.3%（1/7）	15.5%（34/220）
最低冷却温度（単位: °C）	-74.3±7.3（-78.0、-58.0）	-68.5±10.1（-88.0、-35.0）
再アブレーション	28.6%（2/7）	13.1%（29/221）

また、総合機構は、本品1が、肺静脈深部へ誤って入ることを避けることに関して、本品1のバルーン径との関連について、申請者に尋ねた。

申請者は、バルーン径が肺静脈入口部のサイズに対して小さい場合に、肺静脈管状部を冷却することで肺静脈狭窄を生じるリスクがあることから、肺静脈径等の解剖学的特性を考慮し、適切なバルーンサイズを選択すると説明した。

総合機構は、本品の肺静脈狭窄のリスクについて、以下のように考える。本品の使用において、肺静脈狭窄は重篤な病態に至る可能性がある極めて注意すべき合併症であり、肺

肺静脈断面積が25%未満になる肺静脈狭窄が3.1%（7/228例）で発現したことは、安全性上の重大な懸念であると考ええる。メタアナリシスを用いた申請者の考察では、冷凍アブレーションにおける肺静脈狭窄のリスクについて、高周波アブレーションを大きく上回ることは示唆されないが、異なる文献の比較であるため、解析対象とした患者の患者背景や肺静脈狭窄の診断方法等が異なる可能性があるため、比較して議論することは困難であり、本品でより高率に肺静脈狭窄が発現する可能性は、完全には否定できない。申請者が説明しているように、肺静脈深部での冷却が肺静脈狭窄リスクを増大させるとの推測は、高周波アブレーションにおける肺静脈狭窄を踏まえても妥当な考察と考えられ、十分な安全対策が可能であれば、その対策を遵守した上で使用することは可能と考える。

肺静脈狭窄のリスクをさらに低減するための安全対策として申請者が説明している、肺静脈の管状部内で冷却しないようにする各種の方策は、当該注意によって肺静脈リスクが低減できることを試験で検証してはいないが、ある程度妥当であると推測できる。しかしながら、本試験においても、左房内でのバルーン拡張などの注意が規定されていたことを考えると、実際に適切な位置での冷却を行うには、添付文書上での注意喚起のみでは不足であり、具体的な技術の周知、習得が必要と考え、トレーニングでの対応が重要であると考ええる。また、バルーンサイズについては、臨床試験成績からは明らかなリスク因子としては特定されなかったが、適切なサイズを選択することについても十分留意する必要と考える。よって、添付文書において、肺静脈狭窄のリスクがあること、リスクを減らすための留意点等について適切に情報提供した上で、実際の手技については、十分な事前のトレーニングを行う必要があると考える。また、製造販売後調査において、肺静脈狭窄の発現状況について十分に情報収集した上で、さらなる安全対策を図る必要がある。以上について、申請者に対応を求め、申請者は、了解した。

2) 食道損傷及び心房食道ろう

申請者は、本品使用時の食道損傷及び心房食道ろうのリスクに関して、以下のように説明した。メタアナリシスの文献報告¹⁷によれば、冷凍アブレーションでの心房食道ろうの発現は報告されておらず（0.0%（0/1,298例））、市販後の不具合報告（平成25年4月30日まで）では、食道潰瘍■件（総売り上げ本数に対する割合0.006%）、心房食道ろう■件（同0.011%）である。海外ガイドライン⁶では、心房細動アブレーションにおける心房食道ろうの発現率が、0.1～0.25%とされていること等を踏まえると、本品で、心房食道ろうのリスクが特に高いとは考えない。

総合機構は、以下のように考える。本試験において、12/13例で上部消化管内視鏡検査を行った施設の成績では、25.0%（3/12例）で急性病変（潰瘍2例及び炎症性壁肥厚1例）が認められている。また、海外市販後の不具合報告では発現例が少ないが認められており、市販後の不具合報告では重篤例のみが報告される可能性もあることから、不具合報告の割合のみでは、リスクの高低を議論できない。高周波アブレーションとの比較については、直

接比較検討した試験成績はないため、不明であり、冷凍アブレーションで特に高率であるとの成績は認めないが、冷凍アブレーションにおいても十分な注意が必要と考える。そのため、具体的な予防法について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。海外ガイドラインにおいて、食道損傷、心房食道ろうの発現を予防する方法として、例えば、食道温度の測定、バリウムを用いた食道位置の把握、エネルギー印加時間の短縮、治療部位へ押しつける力を弱めること、施術前後のプロトンポンプ阻害薬の服用を考慮することがあり、このような方法によって、有害事象の発症抑制ができると考える。また、欧米においては、臨床現場での経験等により、冷却中の食道温度の測定とその方法及び安全使用に関する教育を実施しており、本邦でも、初回製品導入時の教育においては、海外での豊富な経験を持つ医師を招へいた上での教育プログラムの実施を予定している。

総合機構は、以下のように考える。本試験においては、一律の予防策は規定されておらず、食道温測定についても適切なカットオフ値を提供できないことから、具体的で確実なリスク低減策を提案することは困難であるが、従来の高周波アブレーション施行時と同様に、冷凍アブレーションにおいても食道損傷及び心房食道ろうが発現する可能性があることを十分に理解し、十分な予防策を講ずるよう、添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。予防策としては、海外ガイドラインでの推奨内容等を反映した過冷却を回避するための適切なトレーニング等を行うことが重要と考える。また、製造販売後調査においては、食道損傷及び心房食道ろうの発生状況及び行われた予防策について、適切に情報収集する必要があると考える。総合機構は、以上について申請者に対応を求めた。

申請者は、了解した。

3) 横隔神経麻痺

本試験では、アブレーション中の横隔神経ペーシングを右上肺静脈では必ず、その他の肺静脈では担当医の判断で実施する規定になっていた。横隔神経機能障害が12か月目まで持続した4症例の背景について、使用したバルーン径は、23mmのみが3/4例、28mmのみが1/4例であり、いずれも肺静脈径に対して推奨どおりの径が使用されていた。また、最低冷却温度は、右上肺静脈で-82～-70℃、右下肺静脈で-67～-35℃であった。総合機構は、冷凍アブレーションにおける横隔神経機能障害の発現リスクについて申請者に尋ねた。

申請者は、横隔神経麻痺を発現しやすい因子について、以下のように説明した。横隔神経障害を発症させる因子について多変量解析を行って検討したが確認されなかったが、本試験において、12か月目のフォローアップ評価により、X線検査で解消が確認されなかった横隔神経麻痺を認めた4症例全てにおいて、少なくとも1本の肺静脈で、治験群の初回手技における平均冷却温度-50.96℃を大きく下回る温度である-60℃以下での冷却が行われていた。また、バルーンが肺静脈内に入り込んだ状態での冷却が行われた可能性も考えた。海外市販後の経験を踏まえると、-60℃以下が横隔神経麻痺を予防する目安として考えられた

ため、-60℃以下になった場合は冷却を停止することを考慮すること及びバルーンを肺静脈の管状構造内に挿入することなく実施することについてトレーニングで周知する。また、横隔神経損傷を避けるため、添付文書において、右肺静脈に冷凍アブレーション手技の間は持続的横隔神経ペーシングを行うこと、横隔膜が位置する腹部に手を置いて横隔膜収縮の強さの変化又はキャプチャ不全について評価すること等を注意喚起する。

総合機構は、以下のように考える。本試験において、横隔神経ペーシングを行ったにもかかわらず、手技終了までに解消しない横隔神経麻痺が10%超で生じたことは留意すべきと考える。横隔神経麻痺は、高周波アブレーションによる心房細動アブレーションにおいても報告を認めるが、海外ガイドラインでは高周波アブレーション施行時の発現率が1%未満との記載もあることから⁶、冷凍アブレーション実施時の前述の成績を考慮すると冷凍アブレーションでより高率に発現する可能性が否定できないと考える。予防策として、申請者が注意喚起している右肺静脈アブレーション時の横隔神経ペーシングの実施は、市販後も重要であると思われ十分な周知が必要であると考え。また、最低冷却温度については、カットオフ値に関する十分な根拠は得られていないが、過度の冷却を行わないようにすることは重要と考えられ、添付文書において注意喚起するとともに、トレーニングで周知することは妥当と考える。さらに、製造販売後調査においては、術中に行った予防策や横隔神経麻痺が生じた症例における転帰についても適切な情報収集を行う必要があると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、これを了承した。

4) 心穿孔及び心タンポナーデ

申請者は、心穿孔及び心タンポナーデ関連の有害事象について、機器を心臓内で操作する手技に起因しており、高周波アブレーションでも同様に起こると説明した。

総合機構は、以下のように考える。心穿孔、心タンポナーデは高周波アブレーションにおいても認める事象であっても、本品でより高率に発現する場合は、大きな問題となりうる。本試験は、極めて限られた症例数での検討であることから、心タンポナーデの発現率についてまでは評価できない。しかし、海外ガイドラインでは、2つのWorldwide Survey（世界調査）で心房細動アブレーション（大半が高周波アブレーション）時の心タンポナーデ発現割合が1.2%～1.3%、冷凍アブレーションのメタアナリシスでは1.5%とされていることを考慮すると、少なくとも、冷凍アブレーションが特に心タンポナーデ発現リスクの高い手技との認識はないものとする。これは本品に特化した考察ではなく、本品でのリスクの評価は難しいが、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、本邦での発現状況を収集するよう指示した。

申請者は、了解した。

5) 脳卒中及び一過性脳虚血発作（TIA）

申請者は、本品使用時の脳卒中及び TIA のリスクについて、以下のように説明した。冷凍アブレーションに関するメタアナリシスから、脳卒中又は TIA の発現率が、0.32% (4/1241 例) とされている¹⁷。一方、高周波アブレーションに関するメタアナリシスからは虚血性脳卒中が 0.3% (17/5665 例)、TIA が 0.2% (13/5467 例) とされている¹⁸。このため、冷凍アブレーションの脳卒中リスクは高周波アブレーションと同程度であると説明した。

総合機構は、以下のように考える。本試験の冷凍アブレーションを受けた群のうち、手技当日も含めて、5 例の脳卒中を認めたこと、本品を用いたアブレーションを施行していない症例では脳卒中が報告されていないことは、留意すべき点であると考え。被験者の抗凝固療法の使用状況が影響している可能性もあり、本品使用症例での脳卒中リスクについて、本試験のみから判断することは困難である。一方で、本品による心房細動アブレーション時に、脳卒中及び TIA に対する注意が必要であることは明らかであり、手技中の抗凝固療法を適切に行うとともに、周術期の症状発現等には十分な注意が必要と考えられる。以上のことから、脳卒中リスクについては、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、本邦での現状の抗凝固療法の実態下での発現状況を情報収集するよう指示した。

申請者は、了解した。

6) 血管挿入部位有害事象

申請者は、血管挿入部位における出血等の有害事象は発現しているが、本品を左房に送達するのに用いるのは外径 15Fr (内径 12Fr) の FlexCath Advance であり、これに関連する穿刺部出血及び血腫が考えられるが、経静脈用のシースにはより太いものも使用されていることから特有のリスクとは考えないと説明した。

総合機構は、以下のように考える。FlexCath Advance は、本邦において高周波による心房細動アブレーション時に使用されているシースよりも太いと推測されることから、本品使用時の穿刺部の出血関連有害事象には十分な注意が必要と考える。臨床試験で認めた血管挿入部位有害事象は、明らかに高率とはいえないと考えるが、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後も情報収集するよう指示した。

申請者は、了承した。

7) 手技時間

総合機構は、本試験において、総手技時間 (平均値±標準誤差) が、371.4±7.89 分と長時間を要した理由を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。本試験では、カテーテル挿入時間以外の時間が長かった症例があったこと、手技者の経験がなかったことから、長時間を要した。また、冷凍アブレーションと高周波アブレーションの比較については、同時期に行った比較臨床試験において、冷凍アブレーションの手技時間は 108±28 分 (平均値±標準誤差、90 例)、高周波

アブレーションの手技時間は 208 ± 58 分（53 例）²⁰であったことから、冷凍アブレーションで有意に手技時間が短縮すると説明した。別の文献報告²¹でも、冷凍アブレーションの手技時間が 163 ± 30 分（18 例）であり、高周波アブレーション 197 ± 52 分（25 例）より短かったと説明した。

総合機構は、まず、本試験における総手技時間が長かったことについて、同一試験内に高周波アブレーション群が設定されていなかったため患者背景の影響が評価できないこと、操作ごとに要した手技時間を検討できるデータは無いことから、原因は特定できていないと考える。申請者が提示した文献のみをもって高周波アブレーションに比して冷凍アブレーションは統計学的に有意に短時間であったとはいえないが、冷凍アブレーションに関するシステマティックレビューにおいて、手技時間（平均値 $\pm$ 標準誤差）は 206.3 ± 72.2 分とも報告されており¹⁷、総合的に判断すると、高周波アブレーションより著しく長いとは考えにくいことから、現時点で、海外における冷凍アブレーション時に、本試験と同程度の手技時間を要しているとはいえないと考える。一方で、本邦においても、導入時に、手技に習熟するまでは、従来の高周波アブレーションを超える手技時間を要する可能性があり、手技中の合併症の発現には十分な注意が必要と考える。また、手技の習熟に伴って手技時間が短縮することは十分には裏付けられていないことから、製造販売後調査において、手技時間についても情報収集し、臨床的に許容可能な範囲であることを確認する必要があると考え、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(5) 前世代品 Arctic Front を用いた海外臨床試験成績によって評価することの妥当性について

本試験で使用された Arctic Front は、その後、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に記載する変更が行われ、変更後の機器が本品 1 として申請された。

申請者は、Arctic Frontでは、冷却剤の射出によって冷却効果が得られる範囲がバルーンの赤道面上に偏在していたが、この変更によって本品1では、遠位側半球表面全体をカバーするように冷却剤が行き渡り、バルーン表面の広範囲で均一な冷却効果が得られるようになったと説明した。

申請者は、本品1とArctic Frontの有効性及び安全性の比較について、以下のように説明した。本品1とArctic Frontについて、バルーン表面の到達温度とその分布の違いの有無を調べるために、非臨床試験において冷凍アブレーション時のバルーンの平均表面到達温度を調べた（表1①）。その結果、Arctic Frontの23mmバルーンが $\blacksquare \pm \blacksquare$ °C、28mmバルーンは $\blacksquare \pm \blacksquare$ °Cを示したのに対し、本品1の23mmバルーンが $\blacksquare \pm \blacksquare$ °C、28mmバルーンは $\blacksquare \pm \blacksquare$ °Cと、Arctic Frontより低温であった。一方、冷凍温度分布について、Arctic Frontの23mmバルーンの表面到達温度が $\blacksquare \sim \blacksquare$ °C、28mmバルーンは $\blacksquare \sim \blacksquare$ °Cの範囲

を示したのに対し、本品1の23mmバルーンの表面到達温度が■■■■～■■■■℃、28mmバルーンは■■■■～■■■■℃の範囲と、Arctic Frontと本品1は同じ程度の温度範囲を示した。また、冷却速度、最低温度及び復温までの時間を評価した結果、アブレーション開始後30秒時の冷却温度及び■■■■℃に達するまでの時間には両者に違いを認めなかったが、本品1はArctic Frontと比較して、アブレーション後20℃に復温するまでの時間が延長する傾向があった(表1②-⑤)。

また、冷凍アブレーション手技後30日におけるイヌの肺静脈のアブレーション部位を評価する目的で、イヌ10頭を用いた試験を実施した²²。左上肺静脈及び右上肺静脈を標的とし、本品1及び前世代品を用いて各肺静脈を4分間アブレーションした結果、急性期の肺静脈隔離は、本品1では8/9頭で成功し、Arctic Frontでは6/9頭で成功した。さらに、アブレーション後の解剖及び組織学的所見では、全周にわたる貫壁性のアブレーション部位を、本品1では10/10頭で認め、Arctic Frontでは6/10頭で認めた。手技30日後のCTで評価した肺静脈断面積のベースライン時からの変化(平均値±標準偏差(最小値、最大値))については、本品1で■■■■±■■■■% (■■■■%、■■■■%)、Arctic Frontで■■■■±■■■■% (■■■■%、■■■■%)であった。いずれの機器でもベースラインから-50%を超える縮小を認めた例が無いことから、両モデルの安全性が異なることは示唆されていないと考える。

次に、本品1とArctic Front(各群30例)を比較した報告²³において、1回の操作で肺静脈が隔離された肺静脈数の割合が、本品1で84%(240秒冷凍アブレーション)、Arctic Frontで51%(300秒冷凍アブレーション)であった。手技関連の合併症として、本品1群では、横隔神経麻痺1件、Arctic Front群では、横隔神経麻痺及び鼠径部仮性動脈瘤各1件が報告された。さらに、諸外国における本品1及びArctic Frontについて製造元への報告(平成25年9月16日現在)では、肺静脈狭窄の発生は、本品1では0.004%(■■件/■■■本)、Arctic Frontでは0.007%(■■件/■■■本)と両方で大きな差がない。なお、海外での出荷数は、平成24年には、Arctic Frontが■■■本、本品1が■■■本、平成25年(10月31日まで)には、それぞれ■■■本及び■■■本であった。

総合機構は、以下のように考える。まず、有効性については、非臨床試験の評価から本品1の冷却性能は、Arctic Frontと比較してバルーン表面をより均一に冷却できると考えられること、本品1を使用した場合の急性期治療成功率がArctic Frontを上回るとの文献報告もあること等から、本品1でも、Arctic Frontに劣らない有効性が期待できると考える。安全性については、イヌの肺静脈狭窄に関する試験において本品1による肺静脈断面積の縮小率はArctic Frontよりも大きい値を示していること、本品1でバルーンの冷却表面積が増大していること、本品1では肺静脈のより奥まで冷却可能となる構造上の変更が行われていることなどを考え合わせると、肺静脈狭窄リスク等の過冷却に伴うリスクは、Arctic Frontよりも本品1で増加している可能性を完全には否定できない。一方で、アブレーション開始後30秒時の冷却温度、高圧N₂Oガス注入から■■■■℃に到達するまでの時間、インナーバルーンが到達する最低温度のそれぞれの評価項目において、本品1とArctic Frontで大きな差異が見られず、

バルーン内部の冷却性能については大きく変わらない結果を示していた。また、イヌを使った本品1及びArctic Front両モデルの肺静脈狭窄に関する比較評価においても、大きく異なることを示唆していた。よって、バルーン表面の冷却性能の向上について、臨床的に意味のあるリスクの増加をもたらしているとも判断できない。以上より、非臨床試験の比較を踏まえると、主たる試験として、本試験により本品1の有効性及び安全性について評価を行うことは可能であるが、本品1への改良に伴う冷却性能の向上については、安全面での十分な注意が必要と考える。つまり、肺静脈深部を冷却しないための注意を十分に行う必要があり、その具体的な方策について十分に情報提供すること、さらに製造販売後調査の結果については、申請者が定期的に評価を行い、臨床現場への情報提供が必要な事柄については、適宜注意喚起等を行うよう申請者に指示した。

申請者は、了承した。

(6) 本品を使用する対象及び使用目的、効能効果について

総合機構は、本品2の使用目的については、本試験の対象患者、本試験における使用方法及び使用成績を踏まえ、また、単独での手技を想定しない機器であることを明らかにするために、以下のとおり変更することが適当であると考えた。

本品2の使用目的、効能又は効果（下線部は、申請時からの変更箇所）

本品は、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動患者に対して冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルを使用する際に、必要に応じて以下の目的で使用する。

- (1) 肺静脈の電氣的隔離を補完するために行うギャップ冷凍アブレーション
- (2) 心房細動治療のための局所誘発部位の冷凍アブレーション
- (3) 下大静脈及び三尖弁間における線状の冷凍アブレーション

また、本品1及び本品3の使用目的については、以下のとおり記載を整備するのが妥当であると考えた。

本品1の使用目的、効能又は効果

本品は、心臓組織の冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルであり、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動を治療する際に使用する。

本品3の使用目的、効能又は効果

本品は、不整脈の治療に使用する冷凍アブレーションカテーテル専用の冷凍手術装置である。

(7) 製造販売後調査及び製造販売後の安全対策について

1) 本品の本邦臨床現場への導入方法について

申請者が計画する教育プログラム案の概略は以下のとおりである。初めは、年間症例数等を踏まえて、また、日本不整脈学会の協力を得て、技術水準の高い医師が在籍し、使用成績調査への協力が可能な施設に限定して、医師への集中研修を実施した上で導入する。初期導入施設への集中研修では、経験豊富な国外の指導医を招へいし、懸念される有害事象の内容及び対策、バルーン留置の留意点、モデルを用いた手技トレーニングも含めて研修を行う。各施設最初の症例では、国外の指導医の立会いを予定する。一定例数以上実施し、国内指導医及び国内研修施設が確立した後に、これらの医師及び施設の協力を得て、新規導入希望施設への拡大を図る。この際にも研修を実施する。

総合機構は、以下のように考える。本品を安全に使用するためには、本品のリスクを適切に把握した上で、慎重に使用する必要があると考える。本品を使用する条件については、既に不整脈に対する経皮的カテーテルアブレーション術に対する十分な経験がある医師が、適切な研修を受けた上で、各種合併症に対応可能な施設において使用することが適切であり、これらを承認条件とすることが適当と考える（承認条件 1 及び 2）。販売開始時には、一定の基準を満たした施設に限定して導入し、国内での技術の習熟度に則して導入施設を拡大するとの申請者の方針は妥当であると考え。医師及び施設に関する具体的な基準及び教育プログラムの詳細については、日本不整脈学会等と引き続き協議して、適切に設定する必要があると考える。また、後述する製造販売後調査の結果を定期的に総合機構に報告するとともに、調査結果を基に、さらなる安全対策を講ずることが必要であると考え。

申請者は、対応すると回答した。

2) 製造販売後調査について

申請者は、①治療急性期の有効性及び安全性を評価する目的の調査、並びに②本品使用後 1 か月までの有効性及び安全性を評価する目的の調査、を計画し、急性期合併症、機器不具合、1 か月後までの再発及び合併症等を調査する予定としている。

総合機構は、以下のように考える。まず、冷凍アブレーション及びバルーンを用いたアブレーションは本邦では初めての技術であること、本品を使用した国内臨床試験は行われていないことから、製造販売後調査では一定症例に達するまでは本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を確認する必要があると考え、承認条件とすることが適当と考える（承認条件 3）。また、調査項目について、有効性に関しては、再発率（心房細動の再発及び他の不整脈の発現）及び再アブレーションの施行状況も含めて本品での治療の有効性を評価可能な項目とすべきであり、例数及び期間については、評価すべき項目も考慮して適切に設定する必要があると考える。安全性に関しては、急性期の有害事象のみならず、慢性期の有害事象についても十分に情報収集する必要がある。特に、慢性期の肺

静脈狭窄の発現状況等について確認できるよう、検査項目、期間及び例数を設定することが必要であると考え。また、肺静脈狭窄、食道損傷、心房食道ろう及び横隔神経障害への対策として実施した処置などについても情報収集し、有害事象発現との関係を検討できるようにすべきである。さらに、心穿孔、心タンポナーデ、塞栓症、血管挿入部の有害事象、抗凝固療法の実施状況、手技時間等についても情報収集できるようにすべきと考える。以上を申請者に伝えた。

申請者は、了解した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

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

5. 総合評価

本品 1 及び本品 2 は、薬剤治療抵抗性の有症候性の発作性心房細動患者に対する心臓組織の冷凍アブレーションを行うためのアブレーションカテーテルである。従来の心筋カテーテルアブレーション術で用いられるカテーテルは高周波電流を用いるのに対して、本品は、本品 3 から供給される冷却剤によって、バルーンが接触する心臓組織の冷凍壊死を引き起こす。

本品の審査における論点は、(1) 前世代品を用いた海外臨床試験から本品の有効性及び安全性を評価することの妥当性、(2) 本品の臨床的位置づけ及び有効性について、(3) 本品の安全性及び市販後安全対策について、であった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 前世代品を用いた海外臨床試験から本品の有効性及び安全性を評価することの妥当性

本品 1 は、臨床試験成績として提出された STOP AF 主要臨床試験で使用された Arctic Front からバルーン表面での広範囲で均一な冷却効果を目的として、各種変更がなされた。有効性については、非臨床試験での評価から本品 1 の冷却性能は、Arctic Front と比較してバルーン表面をより冷却できると考えられること、本品 1 を使用した場合の心房細動アブレーションの急性期治療成功率が Arctic Front を上回るとの文献報告もあること等から、本品 1 でも、Arctic Front に劣らない有効性が期待できると考えた。安全性については、構造上の変更及び非臨床試験結果から本品の過冷却に伴うリスクは、Arctic Front よりも増加している可能性は完全には否定できない。一方で、バルーン内部の冷却性能については非臨床試験にて大きく変わらない結果が示されており、バルーン表面の冷却性能の向上について、臨床成績に基づく合併症発現率に関する十分な比較は行わ

れておらず、臨床的に意味のあるリスクの増加をもたらしているとも判断できない。以上より、非臨床試験の比較を踏まえると、主たる試験として、**STOP AF** 主要臨床試験により本品の有効性及び安全性について評価を行うことは可能であるが、本品への改良に伴う冷却性能の向上については、安全面での十分な注意が必要と判断した。

(2) 本品の臨床的位置づけ及び有効性について

本品は、従来行われてきた心房細動に対するアブレーション治療について、肺静脈隔離術を高周波電流ではなく冷却したバルーンという新しい手法を用いてアブレーション治療を行うことを可能とする、新しい機器である。申請者が主張する、少ない操作で治療ができる可能性、血栓やスチームポップのリスクが減る可能性等は、臨床試験では明らかにされず、現時点では、臨床的なベネフィットをもたらすとはいえない。よって、従来の治療の有効性及び安全性も踏まえて、臨床的に許容可能な有効性及び安全性が認められた場合は、本邦の臨床現場に、治療の一選択肢として提供することの意義はあると判断した。薬剤治療抵抗性の発作性心房細動患者に対する本品の有効性は、薬剤治療の継続よりも有効であることが、**STOP AF** 主要臨床試験の成績から示されている。本邦における既承認の機器である高周波アブレーションカテーテルとの比較においては、厳密な有効性の比較はされていないが、文献等から総合的に評価して、現時点で本品の有効性が、高周波アブレーションカテーテルを用いた治療に大きく劣るとは考えにくく、臨床的に許容可能と判断した。なお、本品の有効性については、前世代品を用いて海外で行われた試験であること、バルーン形状やアブレーションのためのエネルギーが既存の高周波アブレーション用カテーテルと異なること、国内の臨床成績がないことから、製造販売後に適切に情報収集する必要があると考える。

(3) 本品の安全性及び市販後安全対策について

本品の原理構造上の特徴、試験結果及び文献報告などから、本品使用に際して、想定される主なリスクとして、①肺静脈狭窄、②食道損傷及び心房食道ろう、③横隔神経麻痺、④心穿孔、心タンポナーデ、⑤脳卒中及び一過性脳虚血発作（TIA）、⑥血管挿入部位有害事象、⑦手技時間延長、があると考えられた。これらの多くは、本品特有の有害事象とはいえず、臨床上許容不可とまではいえないと判断した。ただし、①及び③については、臨床試験成績を踏まえると、リスクが高まる可能性が否定できないため、事前に本品の特徴を踏まえた手技上の注意点などについて十分なトレーニングを行う必要がある。加えて、②、④及び⑤に関しては、重篤な有害事象であり、十分な予防策を講じた上で、手技の安全性を担保し、事象が発生した際には、適切な対応をとる体制を確保する必要があると考える。以上の点を踏まえ、承認条件 1, 2 を付すことが妥当と判断した。

本品は、従来行われてきた心房細動に対するアブレーション治療における、治療法の 1 つの選択肢とはなり得るが、本品を安全に使用するためには、本品のリスクを適切に把握した上で、手技の安全性を担保する必要があると考える。国内において治験が行わ

れていないこと、本品の臨床試験成績は得られていないことを考慮し、申請者が予定している導入プログラムは概ね妥当であると判断した。また、製造販売後調査においても、一定症例数に達するまでは本品を使用した全症例の情報を収集し、安全性及び有効性を確認し、必要に応じ適切な措置を講ずる必要があると考え、承認条件3を付することが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は使用目的を以下のように変更するとともに、以下に示す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、効能又は効果】

本品1

本品は、心臓組織の冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルであり、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動を治療する際に使用する。

本品2

本品は、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動患者に対して冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルを使用する際に、必要に応じて以下の目的で使用する。

- (1) 肺静脈の電氣的隔離を補完するために行うギャップ冷凍アブレーション
- (2) 心房細動治療のための局所誘発部位の冷凍アブレーション
- (3) 下大静脈及び三尖弁間における線状の冷凍アブレーション

本品3

本品は、不整脈の治療に使用する冷凍アブレーションカテーテル専用の冷凍手術装置である。

【承認条件】

1. 心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術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、本品を用いた心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関する手技及び同術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. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な

措置を講ずること。

なお、本品は新性能医療機器であるため再審査期間は 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
- ² カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン、日本循環器学会
- ³ Gage AA, et al., Mechanisms of tissue injury in cryosurgery, *Cryobiology* 1998; 37(3): 171-86
- ⁴ Gillette PC, et al., Transvenous cryoablation of the bundle of His, *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14(4 Pt 1): 504-10
- ⁵ Rodriguez LM, et al., Transvenous cold mapping and cryoablation of the AV node in dogs: observations of chronic lesions and comparison to those obtained using radiofrequency ablation, *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998; 9(10): 1055-61
- ⁶ Calkins H, et al., 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design, *Europace*. 2012; 14(4): 528-606
- ⁷ Calkins H, et al., HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society, *Europace* 2007; 9(6): 335-79
- ⁸ Feld GK, et al., Acute and chronic effects of cryoablation of the pulmonary veins in the dog as a potential treatment for focal atrial fibrillation, *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 8(2): 135-40
- ⁹ Parvez B, et al., Comparison of lesion sizes produced by cryoablation and open irrigation radiofrequency ablation catheters, *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19(5): 528-34
- ¹⁰ van Oeveren W, et al., Blood damage, platelet and clotting activation during application of radiofrequency or cryoablation catheters: a comparative *in vitro* study, *Journal of Medical Engineering & Technology*, 1999; 23(1): 20-5
- ¹¹ Timmermans C, et al., Randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation for the treatment of atrial flutter with emphasis on pain perception, *Circulation* 2003; 107(9): 1250-2
- ¹² Ueda M, et al., Pulmonary vein morphology before and after segmental isolation in patients with atrial fibrillation, *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28(9): 944-53
- ¹³ Sohara H, et al., Feasibility of the radiofrequency hot balloon catheter for isolation of the posterior left atrium and pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation, *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2009; 2(3): 225-32
- ¹⁴ Yamane T, et al., Segmental pulmonary vein antrum isolation using the "large-size" lasso catheter in patients with atrial fibrillation, *Circ J* 2007; 71(5): 753-60
- ¹⁵ Suzuki S, et al., Treatment strategy and clinical outcome in Japanese patients with atrial fibrillation, *Heart Vessels* 2009; 24(4): 287-93
- ¹⁶ Wilber DJ et al., Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial, *JAMA* 2010; 303(4): 333-40
- ¹⁷ Andrade JG, et al., Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies, *Heart Rhythm* 2011; 8(9): 1444-51
- ¹⁸ Calkins H, et al., Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2(4): 349-61
- ¹⁹ Miyazaki S, et al., Long-term clinical outcome of extensive pulmonary vein isolation-based catheter ablation therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation, *Heart* 2011; 97(8): 668-73
- ²⁰ Kojodjojo P, et al., Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for

treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation, *Heart* 2010; 96(17): 1379-84

²¹ Kühne M, Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates, and pulmonary vein reconnection patterns, *Heart Rhythm* 2010; 7(12): 1770-6

²² Coulombe N, et al., Improved *in vivo* performance of second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation, *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24(8): 919-25

²³ Fürnkranz A, et al., Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon, *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24(5): 492-7