

Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル

再使用禁止

【警告】

1. 使用方法

- * 1) 日本不整脈心電学会の定める医師や施設等の基準に従って本品を使用すること。
- 2) 冷凍アブレーション処置の訓練を受けた医師本人又はその監督下においてのみ本品を使用すること[重大な不具合又は有害事象が発生する可能性がある。]
- 3) カテーテル挿入及び抜去時の空気混入の可能性を最小限に抑えること。本品、構成品の前進又は後退はゆっくりと行うこと[カテーテル若しくはシースを循環系へ挿入することは、空気塞栓のリスクを伴う。空気塞栓症が生じると、血管が閉塞されて組織梗塞に至り、重篤な健康被害を招く可能性がある。]
- 4) コンソールからシステムエラーが表示された場合は手技を継続せず、エラーメッセージの指示に従うこと[操作中の本品には加圧冷却剤が含まれる。このガスが機器の不具合又は誤使用により循環系に放出されると、ガス塞栓症を発症するおそれがある。]
- 5) 本品を人工心臓弁(機械式又は組織性のもの)に通さないこと[本品が人工心臓弁に絡まり、心臓弁が損傷して、弁閉鎖不全又は心臓弁の早期故障を招くおそれがある。]
- 6) 本品による過度の冷却を行わないこと[肺静脈狭窄、食道損傷、及び横隔神経麻痺の発生リスクが高まる。]
- 7) 本品による冷凍アブレーション処置後に肺静脈狭窄症を発症する可能性があるため、処置後も呼吸困難等の患者の臨床症状に注意し、患者へも情報提供を行うこと。また、必要に応じて慢性期までのフォローアップ実施や画像診断による検索も考慮すること。

【禁忌・禁止】

1. 適用対象(患者)

- 1) 活動性全身感染症の患者[感染症の増悪を引き起こすおそれがある。]
- 2) 心臓内に壁血栓がある患者[本品の操作により肺塞栓、腹部臓器の塞栓、四肢動脈血栓などの重篤な健康被害を引き起こすおそれがある。]
- 3) クリオグロブリン血症の患者[体温よりも低い温度で凝集し血管炎や腎炎などの重篤な健康被害を引き起こすおそれがある。]
- 4) 肺静脈にステントが留置されている患者[ステントに接触したバルーンが破損するおそれがある。]

2. 使用方法

- 1) 再使用禁止
- 2) 再滅菌禁止

【形状・構造及び原理等】

1. 構成部品の種類

- 1) バルーンカテーテル本体



モデル番号	バルーン径(mm)	有効長(cm)
2AF234	23	95.0
2AF284	28	95.0
AFAPRO23	23	95.0
AFAPRO28	28	95.0

2. 原材料(血液又は体液に接触する主な原材料)

ポリカーボネート、ポリエーテルブロックアミド、硫酸バリウム、色素、白色インク、ウレタン、HDPE、アクリル化ウレタン

【原理等】

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、バルーンは二層構造になっている。インナーバルーンには伸縮性がなく、十分に拡張した後でもその径は一定に保たれる。本品の標準的な操作環境下ではアウターバルーンが常に陰圧下であり、インナーバルーンと密着している。

※【使用目的又は効果】

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、再発性症候性の発作性心房細動、及び薬剤抵抗性を有する症候性の持続性心房細動を治療する際に使用する。

【使用方法等】

1. バルーンカテーテルの接続

- 1) オートコネクションボックス(コンソール付属品)をコンソールに接続する。
- 2) 乾燥した環境で、滅菌済みの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(いずれもコンソール付属品)を本品に接続する。
- 3) 同軸アンビリカルケーブルをコンソールに接続し、電気アンビリカルケーブルをオートコネクションボックスに接続する。
- 4) コンソールの「バキューム」ボタンを押してコンソールを作動する。

2. バルーンカテーテルの挿入

- 1) 適切なイントロデュサを用いて血管へのアクセスを作成した後、経中隔シース、ダイレクタ及びニードルを用いて経中隔的に左心房へアクセスする。
- 2) 標準的な診断用ペーシングカテーテルを配置し、左心房の解剖学的構造を可視化して、使用するバルーンカテーテルを選択する。
- 3) 肺静脈(PV)の径と形状、周囲の解剖学的構造等を考慮してバルーンカテーテルを選択する。

推奨バルーンカテーテル

モデル	拡張時のバルーン径(mm)	PV 径(mm)
2AF234	23	10~21
2AF284	28	16~30
AFAPRO23	23	10~21
AFAPRO28	28	16~30

- 4) ガイドワイヤ先端を左上肺静脈内に留置し、経中隔シースとダイレクタを抜去する。
- 5) ワイヤ上を左心房までシースとダイレクタを進め、ゆっくりとガイドワイヤとダイレクタをシースから抜去する。
- 6) シースを吸引してフラッシングする。
- 7) カテーテルを手に取り、マニフォールドが接続された Y コネクタをガイドワイヤルアーに接続する。
- 8) ガイドワイヤルアーをフラッシングし、ガイドワイヤルアーメンや Y コネクタ接続部などに気泡がないことを確認する。
- 9) マッピングカテーテル又はガイドワイヤをガイドワイヤルアーメンに挿入する。
- 10) マッピングカテーテル又はガイドワイヤの先端がバルーンカテーテル内部に収納された状態になるまで引き戻す。
- 11) ガイドワイヤルアーメンを再度フラッシングし、ガイドワイヤルアーメンや Y コネクタ接続部などに気泡がないことを確認する。
- 12) バルーンのスリーブをカテーテルシャフト側にずらしてバルーンを露出する。
- 13) バルーンを生理食塩水中ですすぎ、バルーン表面の気泡を取り除く。
- 14) バルーンを生理食塩水に浸したままスリーブをバルーンに被せる。

- 15) スリーブをシースの止血弁に押し当てた状態で、本品をシースに挿入する。
- 16) 透視又はシャフトマーカにより、カテーテルの遠位端がシースの遠位端に並ぶまでバルーンを進める。
- 17) 透視等により、ガイドワイヤ又はマッピングカテーテルを標的肺静脈まで進める。ガイドワイヤ又はマッピングカテーテルに沿って本品を左心房に進める。

3. 留置位置の確認

- 1) コンソールのコントロールパネル上の開始ボタンを2秒間押し、バルーンを左心房で拡張し、カテーテルを標的肺静脈口に留置する。
- 2) 造影剤と生理食塩水の1:1混合液を注入するか又はその他の方法でバルーンの留置位置を確認する。
- 3) 不完全である場合は、バルーンを再配置し再度、造影剤を注入してバルーンの留置位置を確認する。

4. 冷凍アブレーション

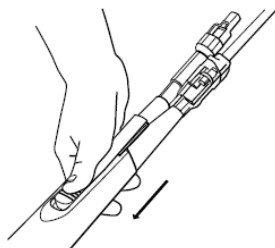
- 1) コンソールのスクリーン上で治療時間を設定する(初期値は240秒)。
- 2) バルーンを拡張した状態で、コンソールのスクリーン上の「CryoAblation」ボタンを押し、冷凍アブレーションを開始する。
- 3) 『Achieve マッピングカテーテル』(承認番号: 22600BZX00063000)を本品のガイドワイヤルーメンから挿入し、本品のバルーン遠位端から肺静脈内に配置させることで、冷凍アブレーションが終了するまでの心電位を当該肺静脈内において継続的に測定することができる。この方法によって肺静脈病変を横断する心電位の進入又は進出が冷凍アブレーションによって切断されていることを評価し、標的部位における電氣的隔離の良否を判断する指標とすることができる。



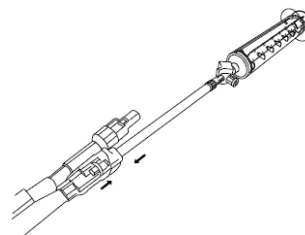
- 4) 冷凍アブレーション中はコンソールの画面上で温度を観察する。温度が20℃に達するとバルーンは自動的に収縮する。
- 5) バルーンを動かす前に、カテーテルが組織に固着していないことを確認する。
- 6) 冷凍アブレーション完了後、肺静脈と左心房の電氣的隔離を評価する。
- 7) 必要に応じて、同じ肺静脈の異なる位置にバルーンを再配置し、追加の冷凍アブレーション治療を実施する。
- 8) シースと、ガイドワイヤ又はマッピングカテーテルを用いて、本品を次の標的肺静脈口に配置し、同様に冷凍アブレーション治療を実施する。

5. バルーンカテーテルの抜去

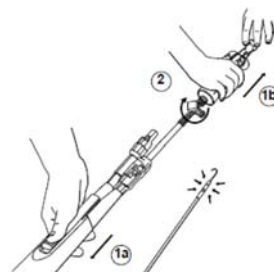
- 1) 以下の手順によってバルーンをシース内に収納する。
 - (1) シース及びバルーンのハンドルの屈曲機構を用いて、シース及び本品をまっすぐな状態にしてから、バルーンを拡張する。
 - (2) 以下の手順を同時に行う。
 - a. カテーテルハンドルのプッシュボタンを前に進める。



- b. CryoConsole コントロールパネルの Stopボタン (Stop Current Action ボタン) を押し、又は画面の Deflate Balloon ボタンを選択し、バルーンを収縮させる。
- 2) CryoConsole による収縮が出来ない場合には、以下の手順によってバルーンを収縮させる。
 - (1) マニュアルリトラクションキットを開封し、シリンジとストップコックを組み立てる。
 - (2) バルーンカテーテルへ同軸コネクタを接続する。
 - a. コンソールのスクリーン上の「Release Vacuum」を押す。
 - b. バルーンカテーテルから電気アンビリカルケーブル及び同軸アンビリカルケーブルを取り外す。
 - c. マニュアルリトラクションキットの同軸コネクタとバルーンカテーテルの同軸コネクタを接続する。



- (3) 以下の手順により、バルーンカテーテル内を吸引して真空にする。
 - a. ストップコックのハンドルを回して排液方向のフローを閉じる。
 - b. シリンジの60ccの目盛くらいまでプランジヤを引く。
 - c. プランジヤを回してシリンジをロックする。
 - d. ストップコックのハンドルを回して送液方向のフローを閉じる。
 - e. ストップコックからシリンジを取り外す。
 - f. プランジヤを回してシリンジのロックを解除する。
 - g. プランジヤを押し込み、シリンジを空にする。
 - h. ストップコックにシリンジを接続する。
 - i. 上記a.~h.までの手順を繰り返し、再度カテーテル内を吸引する。
- (4) 以下の手順により、バルーンを拡張させる。
 - a. ストップコックの送液方向のフローが閉じていることを確認する。
 - b. ストップコックからシリンジを取り外す。
 - c. シリンジに30~50ccの生理食塩水を満たす。
 - d. ストップコックにシリンジを接続する。
 - e. ストップコックのハンドルを回して排液方向のフローを閉じる。
 - f. バルーンカテーテルに生理食塩水を注入してバルーンを拡張する。
- (5) バルーンを収縮させる。(必ず2人以上で行うこと。)
 - a. バルーンカテーテルのハンドルにあるプッシュボタンを前方向に進めると同時にシリンジのプランジヤを引き生理食塩水を回収する。



- b. ストップコックのハンドルを回し、カテーテル注入口への流れを閉じる。
- 3) カテーテルをシース内に後退させ、患者から抜去する。
- 4) 手技の終了後は、コンソールのマニュアルの「システムをシャットダウンする」を参照する。コンソールのメッセージに従って冷却剤のタンクを閉めて、同軸ポートのキャップを閉める。コンソールのメッセージに従って操作を確認すること。

6. 併用医療機器

本品は、『メドトロニック CryoConsole』（承認番号: 22600BZX00061000）専用の冷凍アブレーションカテーテルである。本品を用いた冷凍アブレーションを実施するために必要な併用医療機器は、以下のとおりである。

販売名	一般的名称	承認番号	製造販売業者
FlexCath Advance ステアラブルシース	心臓用カテーテルイントロデューサキット	22600BZX00064000	日本メドトロニック株式会社
メドトロニック CryoConsole	汎用冷凍手術ユニット	22600BZX00061000	
Achieve マッピングカテーテル	心臓用カテーテル型電極*	22600BZX00063000	
-	心臓・中心循環系用カテーテルガイドワイヤ**	-	-

* 医療機関が備える心臓カテーテル用検査装置との適合性が確認されている、その他の心臓用カテーテル型電極も含む。

** 外径 0.81mm(0.032 インチ)又は 0.89mm(0.035 インチ)

【使用方法等に関連する使用上の注意】

1) 使用前の準備

- (1) 本品を患者の体内に挿入する前に、ハンドルの屈曲機構が動作することを確認すること。
- (2) 本品を挿入又は抜去する前に、必ずハンドルの屈曲機構を使ってシャフトを真っ直ぐに伸ばすこと。
- (3) 手技中は適時ガイドワイヤルーメンをフラッシュすること。特に、造影剤と生理食塩水の 1:1 混合液を注入した後は、都度生理食塩液でガイドワイヤルーメンをフラッシュすること。
- (4) 本品のハンドル又はコネクタ(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との接続部)を液体に接触させないこと。これらの構成部品が濡れた状態になると、正しく機能せず、組織損傷につながるおそれがある。

2) 操作に関する留意事項

- (1) 冷却時には適切な方法により透視を行い、バルーンカテーテルの形状や位置を確認すること[特に初回冷却時には冷却剤経路内の水分により冷却剤経路の閉塞が起こりやすく、一時的にバルーンが収縮することがある。バルーンの収縮に気付かずカテーテルの留置位置を動かしてしまうことで、組織損傷を招くおそれがある。]
- (2) 本品をシースに挿入する際には、シースの止血弁の損傷や空気混入を避けるため、スリーブは止血弁の中に挿入しないこと。
- (3) 本品を操作する際は透視による確認を行うこと[カテーテル操作により穿孔又はタンポナードなどの傷害が生じるおそれがある。]
- (4) 本品がその他のカテーテル、機器、又はワイヤと絡まらないように操作に際し細心の注意を払うこと[カテーテルが絡まると、外科的処置が必要となる場合がある。]
- (5) 抵抗がある場合は特に、本品の前進又は後退に余分な力をかけないこと[余分な力をかけると、バルーンセグメント内部のガイドワイヤルーメンのキックなど、本品の破損につながるおそれがある。]
- (6) 組織損傷のリスクを減らすため、ガイドワイヤ又は円形マッピングカテーテルを越えて本品を前進させないこと。
- (7) 血管アクセスでの挿入中に適切なサポートを確保するため、ガイドワイヤ又は円形マッピングカテーテルが本品に挿入され、バルーン部分を通っていることを確認すること[これを怠ると、本品が破損するおそれがある。]
- (8) バルーンの安定性とサポートを向上させるため、円形マッピングカテーテルを肺静脈内の適切な位置に留置すること。安定したバルーン位置が得られない場合は、円形マッピングカテーテルをガイドワイヤに交換すること。
- (9) 組織損傷のリスクを減らすため、円形マッピングカテーテルをガイドワイヤに交換する前に、本品を FlexCath Advance ステアラブルシースに引き戻すこと。
- (10) 本品の破損を避けるため、バルーンを拡張させる前に透視法又はその他の方法で視覚的にバルーンが完全にシースの外側にあることを常に確認すること。
- (11) 本品が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。バルーンは必ず心房内で拡張させてから、肺静脈入口部に配置すること[バルーンを肺静脈内で拡張させると、血管損傷を生じるおそれがある。]

- (12) 透視下でバルーンが円形を保持し、カテーテルを軸としてその直線上に配置されていることを確認すること[バルーンを必要以上に押し付けて冷却すると肺静脈狭窄の発生リスクが高まる。]
- (13) 冷凍アブレーション 1 回につき、240 秒を超えて冷却することは推奨しない。
- (14) 冷凍アブレーションの実施回数に留意し、過度の実施を控えること[製造元ではカテーテル 1 本につき 2AF234 及び 2AF284 は最大 16 サイクル、AFAPRO23 及び AFAPRO28 は最大 8 サイクルの冷凍アブレーション後における耐久性までしか検証されていない。]
- (15) 右肺静脈に冷凍アブレーションを適用している間は、横隔神経ペーシングを行う等の方法で、横隔神経の状態を継続的に観察すること。
- (16) 横隔神経ペーシングを実施している間、横隔膜が位置する腹部に手を置き、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。
- (17) 横隔神経の損傷が認められた場合、すぐに冷凍アブレーションを止めること。
- (18) 本品又は円形マッピングカテーテルが凍結して組織に付着している状態では、本品、円形マッピングカテーテル、シース若しくはアンビリカルケーブルを引っ張らないこと、又はコンソールを移動させないこと。これらの製品を動かす前に、適切な方法によりバルーンカテーテル及び円形マッピングカテーテルが組織に付着していないことを確認すること[凍結して組織に付着している状態で製品を動かした場合、組織損傷を招くおそれがある。]
- (19) バルーンを左心房から抜去する前に収縮させて経中隔シース内に引き戻すこと。バルーンがシース内に引き戻されていない状態、拡張した状態、又は中隔穿刺部位で拡張中の状態であるときに中隔を通過させると、重篤な中隔損傷を生じるおそれがある。
- ** (20) オートインジェクタによる造影剤注入を行う際は、圧力上限が 500 psig を超過していないことを確認すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本品の使用前には、必ず処置に伴う放射線被曝の可能性を十分に考慮し、被曝を最小限に抑える手段を講じること[過度の被曝によって、急性放射線障害並びに身体的影響及び遺伝的影響のリスク上昇を招く可能性がある。]
- (2) 冷凍アブレーション処置を受けた患者の臨床状況を監視すること。監視対象と期間は症状により異なるが、医師の判断により適切な術後管理を行うこと(参照:『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』§ 1)。
- (3) 脳卒中の発生リスクを低減するため冷凍アブレーション術前に適切な抗凝固療法を実施すること。また、冷凍アブレーション術中及び手技後も適切な抗凝固療法を実施すること。本品使用後の、非持続性心房細動の患者における長期の抗凝固療法の安全性については検証されていない。
- ** 4) 左室機能不全、重症心不全、重篤な左心房の拡大、又は著しい器質的心疾患を有する心房細動患者に対する本品の有効性及び安全性は検証されていない。
- (5) 肺静脈管状部にはアブレーションを実施しないこと[横隔神経麻痺や肺静脈狭窄が生じる可能性がある。肺静脈狭窄が生じると、経皮的血管形成術若しくは外科的処置が必要となることがある。]
- (6) コンソール及び冷凍アブレーションカテーテルには、絶縁機器(IEC 60601-1 に準拠した CF 形装着部をもつ機器又は同等のもの)を接続すること[患者の負傷又は死亡に至るおそれがあるため。]
- (7) 通常の方法でバルーンの拡張・収縮を行えない場合は、マニュアルリトラクションキットを使い、バルーンを拡張・収縮させること。処置の間は、マニュアルリトラクションキットを手元に置いておくこと。
- (8) Thawing(解凍)期間が終了する前に(20℃に達する前に)、コンソールのフロントコントロールパネルの停止ボタン又は画面上の「Deflate Balloon」ボタンを押すか、若しくはフットスイッチを踏み込むことで、バルーンを強制的に収縮できるが、通常処置では使用しないこと[Thawing(解凍)が完了する前にバルーンを収縮すると、組織損傷を招くおそれがある。]

- 9) システムエラーが生じる可能性があるため、ECG ケーブルをオートコネクションボックスに接続した状態で本品を使用しないこと。

2. 相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)

1) 併用注意(併用に注意すること)

医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
除細動装置	カーディオバージョン又は除細動の前に、本品との接続を電氣的に切ること。	カーディオバージョン又は除細動の電流により誤って本品の交換が必要であることを示すシステムメッセージが表示される場合がある。
経皮心筋焼灼術用電気手術ユニット	電源を入れる若しくは RF エネルギーを送出する前には、本品をコンソールから取り外すこと。	冷凍アブレーションカテーテルは RF エネルギーを送達できるよう設計されていないため、RF 電流により本品のエラーメッセージ及び不必要な本品の交換を引き起こす可能性がある。

3. 不具合・有害事象

1) 重大な不具合

本品の使用に伴い以下のような不具合発生の可能性がある。但し以下に限定されるものではない。
温度測定不全、バルーンの破損、サーモカップルワイヤの破損、カテーテル内での液漏れ、冷却剤経路の閉塞

** 2) 重大な有害事象

本品の使用に伴い以下のような有害事象発生の可能性がある。頻度及び重篤度は様々であり、場合によっては、外科的処置等を含む侵襲的な処置を行う必要性も考えられる。但し以下に限定されるものではない。

死亡	心肺停止	<u>心虚血</u>
血管閉塞	心タンポナーデ	心嚢液滲出
脳血管障害	一過性脳虚血発作	血栓塞栓症
食道損傷*	肺静脈狭窄症	穿刺部位からの出血
弁損傷	血管迷走神経反射	抗凝固療法に関連する出血
息切れ	咽頭痛	咯血
咳嗽	気管支炎	胸部不快感/疼痛/圧迫感
下痢	頭痛	悪心/嘔吐
発熱	疲労感	貧血
不安	めまい	震え
低血圧/高血圧	背部痛	冷感
造影剤アレルギー	穿孔	立ちくらみ
気管支狭窄	気管支瘻	胸水貯留
肺炎	気胸	冠動脈攣縮
仮性動脈瘤	肺出血	塞栓症
肺静脈解離	肺水腫	うっ血性心不全
洞不全	狭心症	血腫
呼吸困難	無脈性電気活動	<u>カテーテルの捕捉</u>
アクセス部位合併症(例 皮下出血、斑状出血)		
不整脈(例 心房細動、心房粗動、徐脈、心ブロック、頻脈)		
横隔神経障害 迷走神経障害(例 胃不全麻痺)		
感染症(例 心膜炎、敗血症、尿路感染症)		
視覚変化(例 霧視)		
<u>組織梗塞(例 心筋梗塞、腎梗塞)</u>		
<u>腎機能障害/腎不全</u>		

*心房食道瘻を含む

3) その他の不具合

本品において発生する可能性があると考えられる不具合事象を以下に示す。但し以下に限定されるものではない。

本品の破損(ねじれ、屈曲、つぶれ、破断)、併用医療機器の挿入困難、併用医療機器への挿入困難、併用医療機器からの抜去困難、併用医療機器の抜去困難、カテーテル内部のリーク、同軸アンビリカルケーブル接続部のリーク

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

妊娠又は妊娠している可能性のある患者に対して使用する場合には、必ず処置に伴う放射線被曝の可能性を十分に考慮し注意すること[過度の被曝によって、急性放射線障害並びに身体的影響及び遺伝的影響のリスク上昇を招く可能性がある。]

5. その他の注意

海外の臨床使用実績から報告されている臨床成績

臨床研究 22 題目に関するメタ解析^{§2}の結果から報告されている、患者 1,308 例に発現した有害事象は以下のとおりである(発生頻度順に列記)^{§3}。

横隔神経麻痺	(4.7%)	血管合併症	(1.8%)
心タンポナーデ/心嚢液滲出	(1.5%)	血栓塞栓性合併症	(0.6%)
肺静脈狭窄	(0.2%)	心房食道瘻*	(0%)

* 臨床研究のうち 3 題目は冷凍アブレーション後の食道検査を少数症例にて実施し、1 題目では実施例のうち 17%に潰瘍形成が認められた。他 2 題目において食道潰瘍は報告されなかった。

【臨床成績】

-臨床試験 1-

1. 臨床試験の目的

1 種類以上の AF 治療薬が奏効しなかった発作性心房細動を発症した 18 歳以上の患者を対象として、Arctic Front 冷凍アブレーションカテーテルシステム(FlexCath ステアラブルシース、Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル、及び CryoConsole を含む)の安全性及び有効性について評価すること。なお、試験検体であった Arctic Front 冷凍アブレーションカテーテルは本邦未承認であり、本品とは異なるモデル(前世代品)である。

2. 試験の範囲、デザイン、及び方法

本試験は、前向き・無作為化・対照比較・多施設・ビボタル臨床試験として、26 の施設(米国 23、カナダ 3)で実施された。1 種類以上の試験対象の AF 治療薬(フレカイニド、プロパフェノン、又はソタロール)(アミオダロンは試験対象の AF 治療薬には含まなかった。)が奏効せず、アブレーション手技のために紹介された発作性心房細動(PAF)の被験者を、冷凍アブレーション手技(治験群、ES)又は試験対象の AF 治療薬(対照群、CS)に 2:1 で無作為に割り付けた。被験者に対しては、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て定期評価及び症状発生時評価を行った。再発確認の手段としては、定期的な心電図記録、1 週間ごとの電話モニタリング、患者による電話モニタリング、並びに 6 か月目及び 12 か月目の 24 時間ホルター検査を実施した。いずれの被験者についても、試験での治療が開始されてから最初の 90 日間を空白期間とみなした。

3. 結果

1) 有効性評価項目

(1) 急性期手技の成功(APS)

急性期手技の成功が得られたのは、治験群の 98.2%であった。手技を行った 4 本の主肺静脈のうち、電氣的分離が得られたものは 95%を上回っていた。電氣的分離を評価する際には、ペーシングを行って肺静脈-左房間の電氣伝導が遮断されることを、進入ブロックと可能であれば進出ブロックの所見に基づいて確認した。

(2) 治療の成功

主要有効性評価項目である治療の成功が確認されたのは、治験群の 69.9%、対照群の 7.3%であった。

2) 安全性評価項目

(1) 主要安全性評価項目

- ・ 治験群の安全性被験者で、CPE が 1 つ以上ある者の割合
- ・ いずれかの群の安全性被験者で、12 か月目のフォローアップ来院の時点で MAFE がいない者の割合

いずれの安全性評価項目とも事前に規定された基準を満たし、安全性評価は適合と判断された。

(2) 冷凍アブレーション手技事象(CPE)

無作為化によって治験群に割り当てられて治療を受けた被験者に関するデータは CPE の分析対象とした。事前に規定された UCB は 14.8%であったのに対して、治験群の CPE 発生率は 3.1%(UCB 6.3%)であった(p<0.001)。観察された CPE のうち、心臓損傷は 2 件(周術期の心筋梗塞が 1 件、タンポナーデを伴う穿孔が 1 件)、不整脈は 1 件、肺静脈狭窄症は 2 件であった。

(3) 重大な心房細動事象 (MAFE)

MAFE の分析では、治験群又は薬物治療のいずれかに無作為に割り付けられた被験者のうち、それぞれの治療を受け、治療開始から 12 か月目までのフォローアップが行われた者に関するデータを含めた。分析では、治験群被験者の MAFE 発生率が対照群被験者に対して非劣性であるかどうかを判定した。MAFE 回避率の非劣性を判定するための臨床的有意差(δ)を 10%と設定したところ、治験群被験者の MAFE 回避率は 96.9%、それに対して対照被験者の MAFE 回避率は 91.5%であった(p<0.0001、差 10%以下の非劣性)。

両群にみられた重篤な有害事象

重篤な有害事象	対照群(%)	治験群(%)
心房細動	4.9(4/82 例)	1.2(2/163 例)
心房粗動	2.4(2/82 例)	0.6(1/163 例)
心肺停止	1.2(1/82 例)	-
心肺不全	-	0.6(1/163 例)
心タンポナーデ	1.2(1/82 例)	0.6(1/163 例)
心嚢液貯留	1.2(1/82 例)	-
心筋梗塞	-	1.2(2/163 例)
心房血栓症	1.2(1/82 例)	-
深部静脈血栓症	-	1.2(2/163 例)
多臓器不全	-	0.6(1/163 例)
急性腎不全	1.2(1/82 例)	-
急性腎盂腎炎	-	0.6(1/163 例)
硬膜下血腫	1.2(1/82 例)	-
肺静脈狭窄	-	1.2(2/163 例)
くも膜下出血	-	0.6(1/163 例)
消化管出血	1.2(1/82 例)	0.6(1/163 例)
横隔神経麻痺	1.2(1/82 例)	-
回腸炎	-	0.6(1/163 例)
虫垂炎	1.2(1/82 例)	-
髄膜炎	1.2(1/82 例)	-
感染症	1.2(1/82 例)	-
気胸	-	0.6(1/163 例)
肺炎	-	3.1(5/163 例)
敗血症	-	0.6(1/163 例)
ウェゲナー肉芽腫症	-	0.6(1/163 例)
大腸菌性菌血症	-	0.6(1/163 例)
軟部組織出血	-	0.6(1/163 例)
血管穿刺部位血腫	-	0.6(1/163 例)
喘息	-	0.6(1/163 例)
精神状態の変化	1.2(1/82 例)	-
無力症	-	0.6(1/163 例)

3) 不具合・有害事象

心肺停止、心肺不全、心タンポナーデ、心嚢液貯留、心筋梗塞、心房血栓症、心房細動、心房粗動、くも膜下出血、硬膜下血腫、急性腎不全、多臓器不全、肺塞栓症、肺静脈狭窄、横隔神経麻痺、気胸、ウェゲナー肉芽腫症、深部静脈血栓症、肺炎、虫垂炎、大腸菌性菌血症、感染症、髄膜炎、急性腎盂腎炎、敗血症、消化管出血、回腸炎、軟部組織出血、血管穿刺部位血腫、喘息、低血圧、無力症、精神状態の変化

* - 臨床試験 2-

1. 臨床試験の目的

本試験の目的は、薬剤抵抗性を有する症候性持続性心房細動(エピソード持続期間 6 か月未満)の治療における Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル及び Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテルの安全性及び有効性を証明するデータを得ることである。

2. 試験の範囲、デザイン、及び方法

本試験は、前向き、介入、多施設共同、非無作為化、単群、非盲検の臨床試験として、25 の施設(米国 19、カナダ 3、日本 3)で実施された。持続性心房細動が記録された米国、カナダ及び日本の被験者が合計 186 例登録され、このうち 165 例が冷凍アブレーション手技による治療を受けた。主要有効性評価項目は、3 か月のブランキング期間後の術後 12 か月間における心房細動/心房頻拍/心房粗動の再発回避率である。また、主要安全性評価項目は、重篤な手技関連又は重篤なシステム関連有害事象の発生率である。

3. 結果

1) 主要有効性評価項目

12 か月後の主要有効性評価項目の再発回避率は 54.8%であった(95%CI: 46.7~62.1%)。信頼区間の下限が予め定めた性能目標値である 40%を上回っていたため、この目的は達成されたとみなす。

2) 主要安全性評価項目

主要な安全性関連事象とは、以下の手技又はシステムとの因果関係を有する重篤な有害事象と定義する。

- ・ アブレーション手技後 7 日以内に発生した一過性脳虚血発作
- ・ アブレーション手技後 7 日以内に発生した脳血管障害
- ・ アブレーション手技後 7 日以内に発生した、輸血を要する重大な出血
- ・ アブレーション手技後 7 日以内に発生した心穿孔、タンポナーデ又は心嚢液貯留
- ・ アブレーション手技後 12 か月以内に発生した、75%を超える肺静脈狭窄
- ・ アブレーション手技後 7 日以内に発生した心筋梗塞
- ・ 12 か月時点での横隔膜神経損傷の未回復
- ・ アブレーション手技後 12 か月以内に発生した左房食道瘻
- ・ アブレーション手技後 7 日以内に発生した、死亡

12 か月後の主要安全性事象発現率は 0.6%(95%CI: 0.10~4.4%)であった。信頼区間上限が予め定めた性能目標値である 13%を下回っているため、本目的は達成されたとみなす。

3) 重篤な有害事象

治療を受けた 165 例の被験者においてアブレーション手技施行中又は施行後に 207 件の有害事象が報告され、臨床事象判定委員会により、48 件が重篤な事象に分類された。

重篤な有害事象

解析対象例数(165 例)	
事象名	事象数(被験者数、被験者%)
合計	48 (32, 19.4%)
心房細動	11 (10, 6.1%)
高血圧	1 (1, 0.6%)
呼吸困難	1 (1, 0.6%)
貧血	1 (1, 0.6%)
心房頻拍	1 (1, 0.6%)
心不全	1 (1, 0.6%)
うつ血性心不全	1 (1, 0.6%)
心膜炎	1 (1, 0.6%)
肺炎	1 (1, 0.6%)
血管仮性動脈瘤	2 (2, 1.2%)
急性腎障害	1 (1, 0.6%)
急性心筋梗塞	1 (1, 0.6%)
狭心症	1 (1, 0.6%)
大動脈穿孔	1 (1, 0.6%)
細菌性敗血症	1 (1, 0.6%)
乳癌	1 (1, 0.6%)

解析対象例数(165 例)	
事象名	事象数(被験者数、被験者%)
気管支炎	1 (1, 0.6%)
急性心不全	1 (1, 0.6%)
慢性胆嚢炎	1 (1, 0.6%)
クローン病	1 (1, 0.6%)
憩室炎	1 (1, 0.6%)
体液貯留	1 (1, 0.6%)
不全片麻痺	1 (1, 0.6%)
帯状疱疹	1 (1, 0.6%)
低ナトリウム血症	1 (1, 0.6%)
迷路炎	1 (1, 0.6%)
頸部腫瘍	1 (1, 0.6%)
嚥下痛	1 (1, 0.6%)
変形性関節症	1 (1, 0.6%)
気胸	1 (1, 0.6%)
術後イレウス	1 (1, 0.6%)
穿刺部位血腫	1 (1, 0.6%)
呼吸不全	1 (1, 0.6%)
舌扁平上皮癌	1 (1, 0.6%)
尿管損傷	1 (1, 0.6%)
尿路感染	1 (1, 0.6%)
嘔吐	1 (1, 0.6%)

4) 不具合・有害事象

主な有害事象は以下の通りである。

心房細動、高血圧、呼吸困難、貧血、心房頻拍、心不全、うつ血性心不全、心膜炎、肺炎、血管仮性動脈瘤、急性腎障害、急性心筋梗塞、狭心症、大動脈穿孔、細菌性敗血症、乳癌、気管支炎、急性心不全、慢性胆嚢炎、クローン病、憩室炎、体液貯留、不全片麻痺、帯状疱疹、低ナトリウム血症、迷路炎、頸部腫瘍、嚥下痛、変形性関節症、気胸、術後イレウス、穿刺部位血腫、呼吸不全、舌扁平上皮癌、尿管損傷、尿路感染、嘔吐

** -臨床試験 3-

1. 臨床試験の目的

再発性症候性の発作性心房細動の治療において、薬剤抵抗性によらずに Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテルによる治療を実施した場合の安全性及び有効性を証するデータを提供すること。

2. 試験の範囲、デザイン、及び方法

本試験は、前向き、介入、無作為化、非盲検化、多施設共同比較試験である。米国の 24 施設において、選択基準及び除外基準該当性確認を経た、薬剤抵抗性を有さない再発性症候性の発作性心房細動を有する成人患者 225 症例が登録された。無作為割付後の治療群(冷凍アブレーション治療)104 例、対照群(抗不整脈薬治療)99 例が解析対象である。主要有効性評価項目は、治療開始後 12 か月時点での治療成功率である。一方、主要安全性評価項目は、冷凍アブレーションを第一選択治療として実施したとき、治療群における安全性イベント発生率が事前に定義した値を下回ることである。

3. 結果

1) 主要有効性評価項目

治療不成功は、以下のいずれかと定義する。

- 急性期手技の不成功 (治療群のみ)

急性期の手技不成功は、以下の通り定義する。

- 指標とするアブレーション手技中に、治療目標とするアクセス可能なすべての肺静脈を隔離できないこと (進入ブロック、及び可能な場合には進出ブロックによる評価)。
- 左心房における non-PVI アブレーションの実施。線形リージョンのアブレーションを含む。ただしこれに限定しない。
- 左心房における治験機器以外の機器使用。

- アブレーション後 90 日のブランキング期間(治療群)/抗不整脈薬治療の最適化期間(対照群)以降に、携帯型モニタリング/12 誘導心電図にて心房細動/心房頻拍/心房粗動が記録された場合。

携帯型モニタリングでは 30 秒以上、12 誘導心電図では 10 秒以上とする。

EP 検査中の同調操作により確認された典型的な右房三尖弁下大静脈間峡部依存性心房粗動の発現及び治療は、不成功とみなさない。

- 治療後の左心房の AF 手術又はアブレーションを行った場合。
- アブレーション後 90 日間のブランキング期間(治療群)/AAD 最適化期間(対照群)後に電氣的除細動を行った場合。
- アブレーション後 90 日間のブランキング期間後にクラス I、又はクラス III の抗不整脈薬(又はソタロール)を使用した場合(治療群のみ)。

対照群: 抗不整脈薬治療の最適化期間は、抗不整脈薬治療開始後の 90 日間と定義する。

治療群: アブレーション後のブランキング期間は、指標とするアブレーション手技実施後、最初の 90 日間と定義する。

抗不整脈薬最適化期間/ブランキング期間中に再発した上室性不整脈は、主要評価項目である治療不成功の初回と判定しない。

抗不整脈薬最適化期間/アブレーション後のブランキング期間内に再発した不整脈は、薬物療法又は電氣的除細動による対応を可とする。

再アブレーションは、アブレーション後の 90 日間のブランキング期間を含め、全期間を通じて主要評価項目不成功と見なす。

12 か月後の治療成功率は、治療群で 73.7%(95%CI: 64.0-81.2%)、対照群で 45.0%(95%CI: 34.6-54.7%)であり、治療群の優越性が示された(p<0.0001)。

2) 主要安全性評価項目

以下の有害事象を主要安全性評価項目とする。

- 7 日以内の一過性脳虚血発作
- 7 日以内の脳血管障害。
- 7 日以内の輸血を必要とする、又はヘマトクリット値の 20%以上の減少に繋がる大出血。
- 30 日以内の著しい心嚢液貯留。著しい心嚢液貯留は、血行動態の悪化、待機的又は緊急心膜穿刺術を必要とする状態、若しくは心エコー検査にて 1 cm 以上の心嚢液貯留が記録される状態とする。
- 12 か月以内の症候性肺静脈狭窄、以下のいずれかを伴うもの。
他の疾患と説明できない症状を伴う 50%-70%の肺静脈径の減少、又は 70%を超える肺静脈径の減少
- 7 日以内の心筋梗塞。
- 12 か月時点における未回復の横隔神経損傷。
- 12 か月以内の心房食道瘻。
- 介入の必要性、入院期間の延長、又は 7 日以内の入院の必要性を伴う主要血管合併症。

12 か月での主要安全性イベント発生率は 1.9% (95% CI: 0.5-7.5%)となり、両側 95%信頼区間上限の 12%を下回り、本試験の安全性目的を達成した(P<0.0001)。

3) 重篤な有害事象

治療後、総計 149 件(治療群(104 例):67 件、対照群(99 例):82 件)の有害事象が報告された。このうち 38 件(治療群(104 例):22 件、対照群(99 例):16 件)が重篤な有害事象に分類された。

重篤な有害事象

解析対象例数(203 例)		
事象名	事象数(被験者数、被験者%)	
	治療群 (104 例)	対照群 (99 例)
合計	22 (15, 14.4%)	16 (14, 14.1%)
急性心筋梗塞	2 (1, 1.0%)	-
虫垂炎	1 (1, 1.0%)	-
心房細動	3 (2, 1.9%)	1 (1, 1.0%)
心サルコイドーシス	1 (1, 1.0%)	-
胸痛	1 (1, 1.0%)	1 (1, 1.0%)

解析対象例数(203 例)		
事象名	事象数(被験者数、被験者%)	
	治療群 (104 例)	対照群 (99 例)
脳症	1 (1, 1.0%)	-
心拍数増加	1 (1, 1.0%)	-
肝嚢胞	1 (1, 1.0%)	-
高血圧	1 (1, 1.0%)	-
低血圧	1 (1, 1.0%)	-
片頭痛	1 (1, 1.0%)	-
筋肉内出血	1 (1, 1.0%)	-
腎結石	1 (1, 1.0%)	-
非心臓性胸痛	1 (1, 1.0%)	-
肥満	1 (1, 1.0%)	-
骨関節炎	2 (2, 1.9%)	1 (1, 1.0%)
動悸	-	1 (1, 1.0%)
心嚢液貯留	1 (1, 1.0%)	-
意識障害	-	1 (1, 1.0%)
心室性頻拍性不整脈	1 (1, 1.0%)	-
不安定狭心症	-	1 (1, 1.0%)
徐脈	-	1 (1, 1.0%)
慢性閉塞性肺疾患	-	1 (1, 1.0%)
水分過負荷	-	1 (1, 1.0%)
インフルエンザ	-	1 (1, 1.0%)
心膜炎	-	1 (1, 1.0%)
肺塞栓症	-	1 (1, 1.0%)
回旋腱板症候群	-	1 (1, 1.0%)
狭窄	-	1 (1, 1.0%)
失神	-	2 (2, 2.0%)

4) 不具合・有害事象

主な有害事象は以下の通りである。

急性心筋梗塞、虫垂炎、心房細動、心房粗動、第二度房室ブロック、うつ血性心不全、心サルコイドーシス、胸部不快感、胸痛、咳、めまい、脳症、胃食道逆流性疾患、鼠径部痛、出血、心拍数増加、肝嚢胞、高血圧、低血圧、虚血、片頭痛、筋肉内出血、腎結石、非心臓性胸痛、肥満、末梢性浮腫、骨関節炎、動悸、心嚢液貯留、横隔神経損傷、意識障害、洞性頻拍、上室性頻脈、頻脈、筋緊張性頭痛、一過性脳虚血発作、トロボニン増加、血管アクセス部位合併症、心室性頻拍性不整脈、腹部膨満、医薬品副作用、不安定狭心症、不安、心房頻拍、徐脈、慢性閉塞性肺疾患、便秘、下痢、薬物不耐性、呼吸困難、QRS 延長、QT 延長、勃起不全、おくび、倦怠、水分過負荷、歩行障害、頭痛、過敏症、インフルエンザ、心膜炎、味覚異常、前立腺炎、肺塞栓症、かぶれ、直腸出血、回旋腱板症候群、洞性徐脈、狭窄、上室性頻脈、失神

-国内使用成績調査-

本邦において、メドトロニック社製冷凍アブレーションシステム(Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル、Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル、メドトロニック CryoConsole を含む)の使用対象となる 695 例に使用成績調査を実施した。本調査には 33 施設が参加した。なお、初期 366 例までは全例調査(本システムを使用した患者全員が対象)として実施した。初期の 366 例については術後の 6 か月間(慢性期)、それ以降に本調査に組み入れた患者については退院まで(急性期)のフォローアップを実施した。

1. 有効性評価項目

1) 急性期手技の成功

初回手技終了時に全ての肺静脈(又はこれに相当する異形肺静脈)において、タッチアップ(肺静脈の電氣的隔離を補完するための追加アブレーション)を含め隔離成功した場合を、急性期手技の成功と定義した。

急性期治療成功率は 99.7%であった。また、本品のみ(タッチアップを除く)を使用した場合の急性期治療成功率は 83.0%であった。

2) 慢性期手技の成功

以下の定義に該当しない場合を、慢性期手技の成功と定義した。慢性期治療成功率は 89.3%であった。

(1)ブランキング期間後に心房細動を再発

(2)ブランキング期間内に心房細動を再発し、6 か月フォローアップ時に転帰が「未回復」

(3)アブレーション再施行

※ブランキング期間は、「初回手技日+90 日まで」と定義した。

2. 安全性評価項目

1) 本システムとの因果関係が否定できない重篤な有害事象

本システムとの因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現数は 20 件であった。心房細動(1.01%)が最も多く、次に心房頻脈(0.43%)が多く発現した。

2) 手技との因果関係が否定できない重篤な有害事象

手技との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現は 24 件であった。心房細動(1.01%)が最も多く、次に心房頻脈と心タンポナーデ(0.43%)が多く発現した。

本システム・手技との因果関係が否定できない重篤な有害事象

事象名		解析対象例数(N=695)			
		機器		手技	
		発現例数(%)	発現件数	発現例数(%)	発現件数
神経系障害	脳梗塞	0(0.00)	0	1(0.14)	1
眼障害	網膜動脈閉塞	1(0.14)	1	1(0.14)	1
心臓障害	心房細動	7(1.01)	7	7(1.01)	7
	心房頻脈	3(0.43)	3	3(0.43)	3
	心停止	1(0.14)	1	1(0.14)	1
	心タンポナーデ	2(0.29)	2	3(0.43)	3
	心嚢液貯留	1(0.14)	1	2(0.29)	2
	プリンツメタル狭心症	1(0.14)	1	1(0.14)	1
	上室性頻脈	1(0.14)	1	1(0.14)	1
血管障害	無脈性電気活動	1(0.14)	1	0(0.00)	0
	ショック(洞性徐脈による心停止)	1(0.14)	1	0(0.00)	0
	血管シャント	0(0.00)	0	1(0.14)	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	誤嚥性肺炎	0(0.00)	0	1(0.14)	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	血管穿刺部位血腫	1(0.14)	1	1(0.14)	1
傷害、中毒及び処置合併症	化学性肺炎	0(0.00)	0	1(0.14)	1
合計		20(2.88)	20	24(3.45)	24

3) 不具合・有害事象

主な有害事象は以下の通りである。

横隔神経麻痺、心房細動、心房粗動、心タンポナーデ、心嚢液貯留、心房頻脈、食道障害、脳梗塞、低血圧、肺静脈狭窄、血管穿刺部位血腫、空気塞栓症

【保管方法及び有効期間等】

1. 有効期間

2 年

【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。

【主要文献及び文献請求先】**1. 主要文献**

- § 1 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010-2011 度合同研究班報告)『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、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本不整脈学会)
- § 2 Andrade, J. G., Khairy, P., Guerra, P. G., Deyell, M. W., Rivard, L., Macle, L., et al. (2011). Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. Heart Rhythm, 8(9), 1444-1451.
- § 3 Hugh Calkins, et al. 2012 HRS/EHRAECAS 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. J Interv Card Electrophysiol (2012) 33:171-257

2. 文献請求先

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】を参照すること。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者: 日本メドトロニック株式会社

カスタマーサポートセンター 0120-998-167

(文献請求先も同じ)

製造業者: メドトロニック社(米国)

[Medtronic, Inc.]