

審査報告書

平成 20 年 5 月 7 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] : 機械器具 7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] : ペースメーカ・除細動器リード抜去キット
- [販 売 名] : エキシマレーザ心内リード抜去システム
- [申 請 者] : ディーブイエックス株式会社
- [申 請 年 月 日] : 平成 19 年 2 月 28 日
- [特 記 事 項] : 優先審査品目
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査部

審査結果

平成 20 年 5 月 7 日

[類 別] : 機械器具 7 内臓機能代用器

[一般的名称] : ペースメーカ・除細動器リード抜去キット

[販売名] : エキシマレーザ心内リード抜去システム

[申請者] : ディービーエックス株式会社

[申請年月日] : 平成 19 年 2 月 28 日

審査結果

「エキシマレーザ心内リード抜去システム」（以下「本品」と言う）は、植込み型ペースメーカ等のリード抜去時に、リード周辺に癒着している瘢痕組織を専用のエキシマレーザ装置（販売名「エキシマレーザ血管形成装置」、承認番号：21300BZY00528000）（発振波長 308 nm）からのレーザ光により蒸散させ、リード抜去術を施行するために使用する機器である。

本品の前世代モデル（旧型レーザシース 12 Fr）の臨床上的有効性及び安全性を検証するために米国で実施された臨床試験では、レーザ群のリード抜去成功率が 94.3%

（230/244 本）であり、非レーザ群（レーザを用いない従来の手技による患者群）の成功率 64.3%（142/221 本）を有意に上回った（ $p < 0.001$ ）。さらに、非レーザ群で不成功となった後、レーザによる手技に切替えた患者の成功率は、87.5%（63/72 本）であった。また、安全性について、術直後から退院までの合併症の発生率は、レーザ群で 2.0%（3/153 例）、非レーザ群で 0.0%（0/148 例）となったが、リード抜去の手技によるもので、レーザ照射に直接起因するものではないと判断した。なお、本品と旧型レーザシースの相違点は操作性の向上を目的とした軽微なものであり、旧型レーザシースを用いた本臨床試験で、本品の有効性及び安全性を説明することは妥当と判断した。非臨床試験として、生物学的安全性試験、 試験、 試験、 試験、 試験等の成績が提出された。これら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担保できると判断した。

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。

使用目的

本品は、植込み型ペースメーカー、植込み型除細動器等のリードを抜去する必要がある場合、リード周辺に癒着している瘢痕組織を専用のエキシマレーザ装置*（発振波長 308 nm）からのレーザ光により蒸散させ、リード抜去術を施行するために使用する機器である。

植込み型ペースメーカー、植込み型除細動器等のリードによる不具合や不必要なリードの放置が、患者の健康状態に悪影響又は生命を脅かす問題をもたらすおそれのある場合、リード抜去によりそれら障害を改善させるために使用する。

* 販売名「エキシマレーザ血管形成装置」（承認番号：21300BZY00528000）

承認条件

1. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を実施すること。
2. 本品を含めたリード抜去術に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. リード抜去術に伴う合併症への対応を含め、緊急心臓外科手術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。

審査報告

平成 20 年 5 月 7 日

1. 審議品目

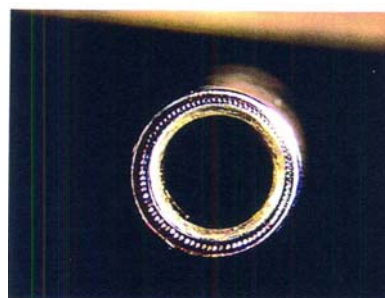
[類 別]	機械器具 7 内臓機能代用器
[一 般 的 名 称]	ペースメーカ・除細動器リード抜去キット
[販 売 名]	エキシマレーザ心内リード抜去システム
[申 請 者]	ディーブイエックス株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 19 年 2 月 28 日（製造販売承認申請）
[申請時の使用目的]	本品は専用装置であるエキシマレーザ血管形成装置（別品目）に接続して使用する。専用装置から発振される 308 nm エキシマレーザをレーザシース先端チップ部から照射することにより、ペースメーカ又は埋込型除細動器に癒着している瘢痕組織を蒸散させて、リード抜去術を容易・可能にする機器である。
[特 記 事 項]	優先審査品目

2. 審議品目の概要

本品は、植込み型ペースメーカ等のリード抜去時に、リード周辺に癒着している瘢痕組織を専用のエキシマレーザ装置（販売名「エキシマレーザ血管形成装置」、承認番号：21300BZY00528000）（発振波長 308 nm）からのレーザ光により蒸散させ、リード抜去術を施行するために使用する導光用レーザシース及びその付属品（レーザシースに被せて使用するアウターシース等）である。レーザシース（図 1）は中空構造で、レーザ光を導光するための光ファイバが円周上に設置されている。この中空部分に抜去対象リードを通してレーザシースを癒着部位まで導入し、レーザ光を照射して瘢痕組織を蒸散する。リード先端部分ではレーザ照射は行わず、あらかじめレーザシースに被せてあるアウターシース（図 2）を心筋に押しつけながらリードを牽引することで、心筋壁を反転させることなくリード先端を抜去する。



(a) 全体外観



(b)先端断面

図 1 外観写真（12Fr レーザシース）



図2 外観写真（アウターシース）

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」）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のとおりであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成19年5月8日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1及び2（1）の各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】

1950年代に開発された植込み型ペースメーカは、心拍維持を人工的に行う手技として、広く汎用されるようになり、植込み型除細動器類も含め、植込み台数は増加を続けている。しかし、一般的に植込み型ペースメーカ等のリードの寿命には限界がある。植込み型ペースメーカ等の電池消耗により装置を交換する際に、リードの抜去が行われずに新たなリードが植込まれることもあり、このような場合、古いリードは留置されたままとなる。これらの留置されたリードは、患者の健康状態に悪影響を及ぼすことが知られており、約40%の患者の静脈内に血栓が生じ、上大静脈症候群等の血流障害による症状が現れる。感染による敗血症や心内膜炎、経静脈リードの遊走、使用可能な静脈の閉鎖、血管内でのリード破損や移動、リード-静脈接触面の損傷や不整脈の発症など、生命を脅かす問題が現れることもある。

現在、これらのリードを抜去する方法として、リードを経静脈的に牽引する用手的手法等があるが、リードの留置年数が長いほど、リードの脆弱化や静脈内の癒痕組織によって、リード破断や血管壁・心壁の傷害等のリスクを伴う困難な手技となる。また、癒痕組織の形成が著しく、牽引でのリード抜去が困難な場合は、開胸術下でリードを抜去することとなるが、患者への身体的負担が大きくリスクも高い。

本品は、リード周辺の癒痕組織を機械的な力をかけて剥離するのではなく、レーザー照射により蒸散することで、従来のリード抜去術におけるリスクを低減させることを目的として開発された。リードに沿って心臓内まで進めることを可能にしたレーザーシースが開発され、レーザーシースに導光されたレーザー光を先端チップから照射することにより、リード周辺の癒痕組織を正確に蒸散させることが可能になった。

【外国における使用状況】

本品は、米国において平成 14 年 1 月(16 Fr レーザシース)、平成 14 年 5 月(12/14 Fr レーザシース)に市販前承認(PMA)を取得し、欧州において平成 13 年 10 月(16 Fr レーザシース)、平成 14 年 10 月(12/14 Fr レーザシース)に CE マークを取得している。平成 19 年 12 月現在、累積出荷数量は米国で 〇 本、欧州で 〇 本となっている。なお、本品の前世代品(旧型レーザシース)は、米国において平成 9 年 12 月(12 Fr レーザシース)、平成 10 年 9 月(14/16 Fr レーザシース)に PMA を取得し、欧州において平成 9 年 2 月に CE マークを取得している。累積出荷数量は米国で 〇 本、欧州で 〇 本である。

市販後の不具合としては、米国医療機器不具合報告制度(MDR)にて平成 19 年 12 月までに、本品で 12 件(上大静脈の裂傷 9 件、腕頭静脈の裂傷 2 件、心房穿孔 1 件)、旧型レーザシースで 4 件(上大静脈の裂傷 2 件、主要な血管の裂傷 1 件、心房穿孔 1 件)報告されており、うち 12 例が死亡している。

ロ. 仕様の設定に関する資料

血管内へのレーザ照射によりリード周囲の瘢痕組織を蒸散するという使用目的を踏まえ、本品の性能、有効性及び安全性を確保するために設定された製造元の規格に従い、
〇、
〇、生物学的安全性、
〇、
〇試験、
〇試験、
〇、無菌性保証水準、残留エチレンオキシド濃度に関する各項目が品目仕様として設定されている。

総合機構は、性能に関する資料及び滅菌に関する資料の試験結果も含め、以上の仕様の設定に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品の安定性を評価するために、実時間(2 年間以上)保存した検体を用いて、品目仕様に設定された項目に関して試験が実施され、いずれも問題がないとする試験成績が提出されている。

総合機構は、以上の安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、本品の有効期間を 2 年と設定することについて妥当と判断した。

二. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める基準(以下「基本要件」と言う):平成 17 年厚生労働省告示第 122 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出されている。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

本品の物理的、化学的特性については、[]試験、レーザシースのコーティングに関して []試験が実施され、各試験においてその仕様を満たすことが確認されている。

本品の生物学的安全性については、ISO 10993-1 及び「医療機器の生物学的安全性評価の基本的考え方」（平成 15 年 2 月 13 日 医薬審発第 0213001 号）に基づき、細胞毒性試験、急性全身毒性試験、皮内反応試験、溶血性試験、発熱性試験、感作性試験が実施され、各試験において問題がないとする試験成績が提出されている。

本品の機械的安全性については、[]試験が実施され、いずれも問題がないとする試験成績が提出されている。

総合機構は、以上の安全性を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能を裏付ける試験として、[]試験、[]試験が実施された。[]試験では、専用装置（販売名「エキシマレーザ血管形成装置」、承認番号：21300BZY00528000）と接続して []、[]等の試験が実施され、[]とする試験成績が提出されている。[]試験では、[]、[]、特段の問題なく機能するとの試験成績が提出されている。

総合機構は、以上の性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

本品の使用方法を裏付けるために、イヌを用いた安全性確認試験が実施された。イヌに約 2 年留置されたリードに対して本品を使用し、リード周辺の瘢痕組織を蒸散させた上で、リードを抜去した。心房リードと心室リードの抜去跡から採取した組織片の組織病理学検査を実施した結果、通常の出血がわずかにあったこと以外には、周辺組織において望ましくない変化を示す重大な形態学的所見は認められないとの試験成績が提出されている。

総合機構は、以上の使用方法を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

へ. リスク分析に関する資料

ISO14971:2000 “Medical devices – Application of risk management to medical devices” に

基づき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。また、製造業者の社内規定に基づき、特定したハザード及び残留するリスクの分析、リスクの低減措置を行った結果についての資料が提出された。なお、本品について、厚生労働省や海外の行政機関等から安全対策上の対応を求められたハザードは現在のところ報告されていない。

総合機構は、以上のリスク分析に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

ト．製造方法に関する資料

本品の滅菌方法に関する資料として、無菌性保証水準と滅菌パラメータ、残留エチレンオキシドガスに関する資料が提出された。また、本品の品質管理に関する資料として、製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

総合機構は、以上の製造方法に関する資料について審査した結果、これらを妥当なものと判断した。

チ．臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績としては、本品の前世代品である旧型レーザシースを用いて米国で実施された臨床試験（レーザシース 12 Fr 臨床試験（PLEXES 試験））の試験成績が提出された。

(1) レーザシース 12 Fr 臨床試験（PLEXES 試験）

レーザシース 12 Fr の有効性及び安全性を評価するため、本品を用いてリード抜去を実施するレーザ群に対し、レーザを用いない従来からの手技でリード抜去を実施する非レーザ群を対照として、無作為化非盲検多施設試験が実施された。植込み型ペースメーカ、植込み型除細動器のリードの抜去を必要とする患者を対象とし、9 施設 301 症例が解析対象とされた。臨床試験開始初期には、医師が技術を習得するためにトレーニング例として 59 例が割り当てられ、これらは解析からは完全除外された。なお、レーザ装置本体は、承認品「エキシマレーザ血管形成装置」（承認番号：21300BZY00528000）が用いられた。

本臨床試験でのエンドポイントは、以下の通りである。

・有効性エンドポイント

上大静脈からのアプローチにより、合併症を生じることなく目的のリードを完全に除去すること。

・安全性エンドポイント

（手技的安全性）リード抜去後に合併症が発生しないこと。

①有効性

レーザー群の術直後手技的成功は 94.3% (230/244 本) であり、非レーザー群の 64.3% (142/221 本) を有意に上回った ($p<0.001$)。また、非レーザー手技で抜去できなかった後、レーザー手技を施した手技切替患者 65 例 (リード 72 本) において、87.5% (63/72 本) がリード抜去に成功した。

②安全性

急性期 (術直後から退院まで) の合併症発生率は、レーザー群では 2.0% (3/153 例) であり、そのうち 1 例は死亡した。非レーザー群 (148 例) では、合併症は発生しなかった。急性期合併症の内訳を以下に示す。

- ・レーザー群

- 心タンポナーデ 2 例 (うち 1 例死亡)、血胸 1 例

- ・非レーザー群

- 合併症なし

なお、解析には含まれないが、トレーニング例で発生した合併症を以下に示す。

- 心タンポナーデ (上大静脈裂傷による) 3 例 (うち 1 例死亡)、

- 瘻孔破裂+血胸 1 例 (死亡)

【日本人への外挿性について】

総合機構は、本臨床試験が海外で実施されていることから、人種差 (体格の違い、血管径の違いなど)、対象患者を考慮した上で、本臨床試験結果を日本人に外挿することの妥当性について、申請者の見解を求めたところ、以下のように回答した。

- ・日本人は欧米人と比較して、体格及び血管径が小さいことが懸念される。本臨床試験では体格のデータは収集していないが、小児のリード抜去にも成功している (2 例、3 本)。レーザーを用いてリード抜去を実施した最も低年齢の症例は 8.1 歳 (リード留置期間 6.9 年) であり、合併症なくリード抜去に成功した。また、臨床報告[1]において、比較的低年齢層の患者に対するレーザーを用いたリード抜去の結果が示されており、平均年齢 17.9 ± 5.7 歳 (9-32 歳)、平均リード留置期間 42.0 ± 18.9 月 (15-75 月) の 15 症例 (21 本) に対し、成功率 95.2% (20/21 本) であり、重篤な合併症の発生、死亡例はなかった。以上より、日本人と体格及び血管径が同等又は同等以下と思われる低年齢層の患者において、本臨床試験も含めて特段の問題もなくレーザーを用いたリード抜去が実施されている。なお、本臨床試験において、東洋人の女性 1 例に対してレーザーによるリード抜去が実施され、成功していることも確認している。

- ・ 本邦で使用されている心臓ペーシングリードは、すべて欧米規格のものが採用されており、留置方法、機器の体内経路は同一であることから、抜去対象となるリードに関して違いはない。また、リード抜去術の適応になると予想される患者層及び疾患は、本邦でのリードトラブルに関する臨床報告[2]などから、欧米と同等と考えられる。
- ・ 以上より、これまでに低年齢層の患者や東洋人など体格の小さい患者に対して本品の有効性及び安全性に問題があるとの報告はなされていないことも踏まえ、本臨床試験結果を日本人に外挿することは妥当と考える。

総合機構は、専門協議の議論も踏まえ、①本臨床試験も含めて低年齢層の患者のリード抜去に成功していること、②抜去対象となるリードや対象患者は欧米と同等と考えられること、③海外での市販後の使用状況や臨床報告等にて、女性の方がリード抜去術での合併症発生率が高いとの報告もあるが[3][4]、その原因等は明らかになっておらず、本品の有効性及び安全性を否定するものではないと考えられることから、本臨床試験結果を日本人に外挿できるとの申請者の見解を妥当なものと判断した。ただし、本品を用いた手技は本邦で初となるため、本邦への導入にあたっては、本品をより安全に使用するために、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等の教育訓練を十分に受けた医師が使用することが望ましいと考えることから、添付文書に「本品の操作を行う医師は、規定のトレーニングを受けた医師に限る。」との旨を記載し、「本品を含めたリード抜去術に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって用いられるよう、必要な措置を講じること。」を承認条件に課すことが必要と判断した。また、体格等のデータも含め、日本人に対する本品の安全性に関する情報を市販後の使用成績調査において情報収集することが適切であると考えことから、「再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を実施すること。」を承認条件として課すことが必要と判断した。さらに、リード抜去術においては発生頻度が低いものの重篤な合併症が発生する可能性があり、リード抜去の必要性に対するリスクベネフィットの考え方の違いを考慮する必要があることから、海外での適応をそのまま外挿することはせずに、以下の【対象患者について】の項で述べるように、対象患者について慎重に選定することが必要であると考えた。

【試験検体の妥当性について】

総合機構は、本臨床試験で用いられたレーザシースが、本品ではなく前世代品の旧型レーザシースであることを踏まえ、本臨床試験結果を本品に外挿することの妥当性について、申請者の見解を求めたところ、以下のように回答した。

- ・ 旧型レーザシースに対する本品の改良点は、
[redacted]
[redacted] ことであり、基本的機能は同等である。上記の改良点については、各種非臨床試験を実施し、その有効性及び安全性を確認した。特に、性能試験において、
[redacted]
[redacted] ことなどから、実際の臨床使用を想定した上での本品の有効性及び安全性が示されており、本臨床試験結果を本品に外挿することは妥当と考える。

総合機構は、専門協議の議論を踏まえ、操作性の向上を目的とした旧型レーザシースからの改良は軽微なもので基本的な使用方法に変更はなく、本品及び旧型レーザシースの基本的な性能、安全性については非臨床試験で確認されているため、临床上の有効性及び安全性は同等になると考えられることから、本品を用いた新たな臨床試験の実施は不要と判断し、旧型レーザシースを用いて実施された本臨床試験結果を本品に外挿できるとの申請者の見解を妥当なものと判断した。

【安全性について】

総合機構は、本臨床試験結果について、死亡を含む重篤な合併症の発生があったことから、リスクベネフィットのバランスを考慮し、安全性について考察することを申請者に求めたところ、以下のように回答した。

- ・ 本臨床試験においては3例（心タンポナーデ2例（うち1例死亡）、血胸1例）の急性期における重篤な合併症がレーザ群において報告され、非レーザ群では合併症が発生しなかった。レーザ群で発生した3例の合併症のうち、死亡した1例については、右心房側壁の裂傷により心タンポナーデを発症したもので、高度の石灰化部位にリード拔去を実施したために起こったと考えられ、レーザ照射による損傷ではなく、他のリード拔去術を行った場合でも生じうるものであったと考える。もう1例の心タンポナーデ発症例については、当該患者に植込まれた3本のリードのうち、試験選択基準を満たしておらず本臨床試験の対象ではないリード1本を経大腿法で抜去する際に、上大静脈の裂傷が起り心タンポナーデを発症したものである。本品の使用に起因するものではないが、レーザ群患者に起きた事象であるため、レーザ群における合併症として記録された。血胸の1例については、レーザシースを心室リードの先端電極まで進行させて取り外した後に、アウターシースの急進が上大静脈の裂傷の原因になったと考えられ、レーザシース除去後のアウターシースの留

置位置が問題と判明した。なお、発症した血胸は胸腔チューブにより治療し、患者は完全に回復した。また、アウターシースの留置位置については、添付文書等で注意喚起を行うこととした。トレーニング例で発生した心タンポナーデの3例は、アウターシースの不適切な位置への留置など手技に関連するものと考えられ、瘻孔破裂+血胸の1例については、リードの除去により瘻孔が露見して重篤な合併症につながったと考えられる。以上のように、レーザ群で発生した合併症は、レーザ照射に直接起因するものではなく、リード抜去における手技に伴うものであり、本品によるリード抜去術が、従来の抜去術と同等の安全性を有すると判断した。

- ・ 従来のリード抜去術においては、リード及び周辺組織に対して機械的な力が過剰に負荷されることにより、長期間植込まれて脆弱化しているリードの破断や血管壁・心壁の傷害等が発生する可能性があり、その結果として長時間の手技が必要となり合併症のリスクが高くなることが考えられる。本品はリード周辺の癒着組織をレーザ照射により蒸散することで、リード抜去に必要な機械的な力を低減できることから、従来のリード抜去術と比較してリスクを低減できると考える。
- ・ 一方で、本臨床試験のトレーニング例での合併症発生率や米国での臨床使用経験[4]を考慮すると、トレーニングの重要性が認識されており、本邦での臨床使用に際しても、レーザによるリード抜去術だけでなく、従来のリード抜去術の注意点をトレーニングに含めることで、合併症のリスクをより減らすことにつながると考えている。

総合機構は、有効性については、非レーザ群と比較してレーザ群で有意に高い成功率が示されており、また非レーザ群からレーザ群へ切替えた患者においても高い成功率が示されていることから、従来のリード抜去術と比較して本品の有効性が示されていると考える。安全性については、レーザシースの取扱いなど手技が異なることによるリスクが生じる可能性も懸念されるが、レーザ群に発生した合併症は、レーザ照射に直接起因するものではなく、リード抜去における手技に伴うものと考えられることから、従来のリード抜去術と大きく異なるものではないと考える。さらに、本品によるリード抜去術は、従来のリード抜去術と比較して抜去に必要な機械的な力を低減できることによるリードの破断等のリスクの低減、従来のリード抜去術が困難な症例については身体的な負担の大きい開胸術に伴うリスクの低減などが考えられる。また、本臨床試験においてリード抜去には適切な知識と十分な経験が必要であり、トレーニングを実施することが重要と考えられ、リード抜去術に伴う手技上のリスクをより低減させるためにトレーニングを実施するとの申請者の見解は妥当と考える。以上のことから、専門協議の議論を踏まえ、本品のリスクは臨床上許容できる範囲であり、総合的に見て本品の有効性及び安全性が担保されていると判断した。しかし、リード抜去術に伴い致命的な合併症が発生する可能性があり、安全性を担保するためには、合併症が発生した場合に速やかに心臓

外科手術を実施するなどの適切な処置が必要となることから、添付文書に実施施設に関して「緊急時の心臓外科手術に対応できる外科医の迅速な対応が得られること」、「血管外科手術やリード抜去等の血管内治療に対する十分な知識を有する医師及び医療スタッフの協力が得られること」との旨を記載し、「リード抜去術に伴う合併症への対応を含め、緊急心臓外科手術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。」を承認条件に課すことが必要と判断した。また、本品によるリード抜去術は臨床上許容できる範囲とはいえ、リスクがあることは否定できないため、以下の【対象患者について】の項で述べるように、対象患者について慎重に選定することが必要であると考えた。

【対象患者について】

総合機構は、本臨床試験での患者選択基準等を参考に、本品によるリード抜去術の対象患者についての申請者の見解を求めたところ、以下のように回答した。

- ・ 本臨床試験では、従来から行われていた抜去術への適応を考慮し、絶対適応、相対適応に分類して選択基準が定められた。一方で現在欧米では NASPE ガイドライン [5]が推奨されていることから、本臨床試験での適応項目と、NASPE ガイドライン中のリード抜去術に対する適応項目との比較を行い、本品によるリード抜去術の適応となる条件を検討した。その結果、本臨床試験の絶対適応の 5 項目は全て NASPE ガイドラインのクラス I に含まれ、相対適応の 8 項目中、6 項目がクラス II に、残りの 2 項目はクラス I に該当すると考えられた。なお、クラス II 項目中の「悪性腫瘍の治療を妨げるリードが留置されている場合」、「外傷的損傷の処置を妨げる可能性のあるリードが留置されている場合」の 2 項目については、本臨床試験では適応項目に含まれていなかったが、倫理的に問題ないと考える。以上より、本臨床試験と NASPE ガイドラインに大きな違いは認められないことから、本邦でのリード抜去術の適応が定められていない状態では、欧米で推奨されている NASPE ガイドラインのリード抜去術の適応と合致させることが望ましいと考え、本品の適応を以下のように設定する。

絶対適応

- (1) 血管内のペーシングシステムの感染から生じた敗血症（心内膜炎を含む）、または血管内のリードシステムをペースメーカーポケットから無菌的に分離できない場合に、ペースメーカーポケット感染から生じた敗血症（心内膜炎を含む）
- (2) リード断片の停留による重篤な不整脈
- (3) 重篤な不具合を直ちにもたらす恐れのある停留リード、リードまたは抜去用機器の断片が留置されている場合

- (4) 停留リードまたはリード断片による重篤な血栓塞栓症
- (5) 経静脈ペーシングシステムを新たに植込む場合に、使用可能な静脈の閉塞または閉鎖の原因となっているリードが留置されている場合
- (6) 他の植込み機器（植込み型ペースメーカまたは植込み型除細動器等）の動作に干渉するリードが留置されている場合

相対適応

- (1) 血管内のリードシステムに関係しないポケット感染、びらんまたは慢性的な排膿がある患者（感染部位から完全に離れた箇所を清浄に切開し、リードが切断可能であること）
- (2) 感染源が不明確であり、ペーシングシステムが原因として考えられる感染がある場合
- (3) 留置リードにより、著しい不快感があり、リード抜去以外の選択肢が存在しないポケットまたはリード挿入部位における慢性疼痛のある患者
- (4) 設計またはその破断のために、重篤な不具合をもたらす恐れのあるリードが留置されている場合
- (5) 悪性腫瘍の治療を妨げるリードが留置されている場合
- (6) 外傷的損傷の処置を妨げる可能性のあるリードが留置されている場合
- (7) 植込み型機器を新たに植込む際に使用する静脈へのアクセスを妨げているリードが留置されている場合
- (8) 機能していないリードが留置されている若年患者

総合機構は、絶対適応と相対適応の患者はそれぞれどの程度実施されたのか、また絶対適応と相対適応で抜去成功率や合併症の発生率に差がないかどうか、考察するように申請者に求めたところ、以下のように回答した。

- ・ PLEXES 臨床試験において、絶対適応は患者全体の 11.6%（35/301 例）であった。統計学的検討を行ったところ、リード抜去の成功率及び合併症発生率については、絶対適応群と相対適応群の間に差がないことが確認された。

総合機構は、絶対適応として記載された適応については、リード抜去をしないと致命的になり得るものであり、従来のリード抜去術においてもある程度のリスクが存在することはやむを得ないとして実施されていることから、本品によるリード抜去術の適応対象とすることに問題ないとする。相対適応については、絶対適応の症例と比較し、本品を用いたリード抜去術のリスクベネフィットバランスは異なると考えられ、本臨床試験成績に特段の問題があるわけではないものの、リード抜去を実施すること自体のリス

クを考慮し、その必要性も含めて個々の症例についてより慎重に検討する必要があることから、専門協議の議論を踏まえ、「下記の疾患または患者については、リード拔去手技の相対的な危険性と有益性をよく判断した上で、慎重に適用すること。」との旨を添付文書に記載し、注意喚起することとした。また、いずれの患者であっても、リード拔去を実施する際には、従来の経静脈的リード拔去術、開胸術下でのリード拔去術、本品によるリード拔去術のうち、リスクベネフィットバランスの観点から最も適切な手技が選択されることが必要であることから、より慎重に本品の適応について判断するように添付文書やトレーニング等で注意喚起することが妥当であると考え、添付文書に「本品の適応については、患者の状態や本品を用いたリード拔去術に係るリスク因子を十分に評価し、他のリード拔去術を含めて総合的に判断すること」との旨を記載することとした。

(2) レーザシース 14 Fr、16 Fr 臨床試験（レジストリ試験）

総合機構は、12 Fr レーザシースしか用いられていない PLEXES 試験の試験成績によって、本品に含まれる 14 Fr、16 Fr のレーザシースの有効性及び安全性の評価を行うことの妥当性について申請者に説明を求めたところ、14 Fr、16 Fr のレーザシースを用いて実施されたレジストリ試験の臨床試験成績が追加資料として提出された。レジストリ試験は、PLEXES 試験と同条件で、32 施設、180 症例を対象に実施されており、試験の目的は、PLEXES 試験の試験結果と比較することにより、14 Fr、16 Fr の臨床的有効性及び安全性が 12 Fr と同等であることを確認することである。

①有効性

リードの抜去失敗率は以下の通りであり、抜去失敗率は各群間に統計的な有意差は認められなかった。

- ・ 12 Fr 群（対照群）：3.3%（8/244 本）
- ・ 14 Fr 群（被験群）：6.1%（10/164 本）
- ・ 16 Fr 群（被験群）：9.3%（9/97 本）

②手技的安全性

急性期（術直後から退院まで）の合併症の発生率は以下の通りである。合併症の発生率はいずれの群でも低値を示し、各群間に統計的な有意差は認められなかった。

- ・ 12 Fr 群（対照群）：2.0%（3/153 例）
心タンポナーデ 2 例（うち 1 例死亡）、血胸 1 例
- ・ 14 Fr 群（被験群）：4.1%（4/97 例）
心タンポナーデ 3 例（うち 1 例死亡）、低血圧＋不整脈 1 例（死亡）
- ・ 16 Fr 群（被験群）：6.0%（5/83 例）
心タンポナーデ 3 例（うち 1 例死亡）、穿孔 1 例、空気塞栓 1 例

【14 Fr、16 Fr レーザシースについて】

総合機構は、各群間に統計的な有意差は認められないとのことだが、12 Fr レーザシースを用いた症例（12 Fr 群）と比較して、14 Fr レーザシースを用いた症例（14 Fr 群）や16 Fr レーザシースを用いた症例（16 Fr 群）の抜去失敗率及び合併症発生率が高くなる傾向を示したことについて、申請者の見解を求めたところ、以下のように回答した。

- ・ 抜去対象とするリードの径によって用いるレーザシースの径を選択する。そのため、14 Fr 群、16 Fr 群は、ICD リードなど径の大きいリードを抜去対象とすることが多く、径の大きいリードは壊れやすいこと、コイルを有する ICD リードや近位部の膨らみがあるリードの場合、シースを前進させる上で障害となりうること、14 Fr 群では留置期間がより長く、瘢痕組織形成が進んでいる患者に使用される場合が多かったことなど、リードの違いが試験結果に影響を与えた可能性がある。しかし、14 Fr 群、16 Fr 群の成功率は、非レーザ群と比較して有意に高く、合併症の内容についても各群で類似しており、径の大きいレーザシースに特有の合併症はないと考える。これらの結果を踏まえ、リードの径や患者の状態によって必要なサイズのレーザシースを選択する必要があることから、14 Fr 及び 16 Fr のレーザシースについても、12 Fr のレーザシース同様に有効性及び安全性が担保されていると考える。

総合機構は、レーザによるリード抜去術を適切に実施するためにはリード径に対して適切なサイズのレーザシースを選択する必要があるとあり、個々のリード及び患者の状態に応じたリスクを十分に考慮し、適切な処置を行う必要があると考える。有効性については、非レーザ群と比較して、14 Fr 群、16 Fr 群の成功率が有意に高いことが示されていること、安全性については、合併症の内容が類似しており、死亡例についてもレーザ照射に直接起因するものではなく、リード抜去における手技に伴うもので、径の大きさに依存する合併症の発生はないと考えられることから、14 Fr、16 Fr のレーザシースによるリード抜去についても、12 Fr のレーザシース同様に有効性及び安全性が担保されているとの申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ、妥当なものと判断した。

以上の臨床試験に関する資料から、本品の有効性及び安全性が担保できるとする申請者の見解を、専門協議の議論を踏まえ、総合機構は妥当であると判断した。

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

【適合性書面調査結果及び GCP 実地調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対する書面によ

る調査の結果、問題は認められなかったこと、また、海外で実施された臨床試験についても書面による調査が実施され、問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【QMSに係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第14条第6項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

5. 総合評価

本品は、植込み型ペースメーカ等のリード抜去時に、リード周辺に癒着している瘢痕組織を専用のエキシマレーザ装置（販売名「エキシマレーザ血管形成装置」、承認番号：21300BZY00528000）（発振波長 308 nm）からのレーザ光により蒸散させ、リード抜去術を施行するために使用する機器である。

非臨床試験として、生物学的安全性試験、 試験、 試験、 試験、 試験等の成績が提出されており、特段の問題は認められていない。

本品の前世代品である旧型レーザシースを用いて実施された臨床試験では、有効性の評価として、レーザ群のリード抜去成功率が 94.3%（230/244 本）となり、非レーザ群の 64.3%（142/221 本）を有意に上回った。さらに、従来の手技で失敗した後、本品を用いた手技に切替えた患者の成功率は、87.5%（63/72 本）であった。安全性については、レーザ群に発生した合併症は、レーザ照射に直接起因するものではないこと、従来のリード抜去術と比較してリードの破断や手技時間の延長等によるリスクの低減ができると考えられることなどから、総合機構は、専門協議での議論を踏まえ、本品を用いることによるリスクは臨床上許容できる範囲であり、総合的に見て本品の有効性及び安全性が示されていると判断した。なお、本品と旧型レーザシースの相違点は操作性の向上を目的とした軽微なものであり、旧型レーザシースを用いた本臨床試験で、本品の有効性及び安全性を説明することは妥当と判断した。

ただし、本邦への導入にあたり、リード抜去術自体が心穿孔等の重篤な合併症を伴うことから安易に使用されることのないよう十分な注意が必要であり、①市販後調査において本品の日本人への安全性に関する情報を収集することが必要であると考えられること、②本品をより安全に使用するためには、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等の教育訓練を十分に受けた医師が使用することが望ましいと考えること、③リード抜去術に伴う合併症が発生した場合に速やかに適切な処置を行うことが必要となることから、以下の承認条件の項に示す承認条件を課すことが必要と判断した。

以上を踏まえ、総合機構は、次の承認条件を付した上で、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た。

使用目的

本品は、植込み型ペースメーカー、植込み型除細動器等のリードを抜去する必要がある場合、リード周辺に癒着している瘢痕組織を専用のエキシマレーザ装置*（発振波長 308 nm）からのレーザ光により蒸散させ、リード抜去術を施行するために使用する機器である。

植込み型ペースメーカー、植込み型除細動器等のリードによる不具合や不必要なリードの放置が、患者の健康状態に悪影響又は生命を脅かす問題をもたらすおそれのある場合、リード抜去によりそれら障害を改善させるために使用する。

* 販売名「エキシマレーザ血管形成装置」（承認番号：21300BZY00528000）

承認条件

1. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を実施すること。
2. 本品を含めたリード抜去術に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師によって用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. リード抜去術に伴う合併症への対応を含め、緊急心臓外科手術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適切と考える。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] J. M. Cooper, E. A. Stephenson, C. I. Berul, E. P. Walsh and L. M. Epstein, “Implantable Cardioverter Defibrillator Lead Complications and Laser Extraction in Children and Young Adults with Congenital Heart Disease: Implications for Implantation and Management,” *JCE*, vol.14, no. 4, pp. 344-349, 2003.
- [2] 星野俊一, 猪狩次雄, “リードトラブルの発生頻度,” 第12回 JASPE 学術大会, 1997, pp. 5-7.
- [3] H. J. Smith, N. E. Fearnot, C. L. Byrd, B. L. Wilkoff, C. J. Love and T. Duncan Sellers, “Five-Years Experience with Intravascular Lead Extraction,” *PACE*, vol. 17, pp. 2016-2020, 1994.
- [4] C. L. Byrd, B. L. Wilkoff, C. J. Love, T. Duncan Sellers and C. Reiser, “Clinical Study of the Laser Sheath for Lead Extraction: The Total Experience in the United States,” *PACE*, vol. 25, no. 5, pp. 804-808, 2002.
- [5] C. J. Love, B. L. Wilkoff, C. L. Byrd, P. H. Belott, J. A. Brinker, N. E. Fearnot, R. A. Friedman, S. Furman, L. B. Goode, D. L. Hayes, D. T. Kawanishi, V. Parsonnet, C. Reiser and H. J. Van Zandt, “NASPE POLICY STATEMENT, Recommendations for Extractions of Chronically Implanted Transvenous Pacing and Defibrillator Leads: Indications, Facilities, Training,” North American Society of Pacing and Electrophysiology Lead Extraction Conference Faculty, *PACE*, vol. 23, no. 4, pp. 544-551, 2000.