

審査報告書

平成 24 年 2 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [類 別] : 1、2. 機械器具 (7) 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 1. 植込み型心臓ペースメーカー
2. 心内膜植込み型ペースメーカーリード
- [販 売 名] : 1. メドトロニック Advisa MRI
2. キャプシュアー FIX MRI リード
- [申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申請年月日] : 平成 22 年 10 月 8 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 24 年 2 月 9 日

- [類 別] : 1、2. 機械器具 (7) 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 1. 植込み型心臓ペースメーカ
2. 心内膜植込み型ペースメーカリード
- [販 売 名] : 1. メドトロニック Advisa MRI
2. キャプシュアー FIX MRI リード
- [申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申請年月日] : 平成 22 年 10 月 8 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

「メドトロニック Advisa MRI」(以下「本品 1」という。)、 「キャプシュアー FIX MRI リード」(以下「本品 2」という。) は、徐脈の治療を行うために使用する植込み型心臓ペースメーカと植込み型ペースメーカリードである。本品 1 及び 2 は、植込み患者に対して従来製品では原則禁忌とされていた MRI (Magnetic Resonance Imaging) 検査を行うことができるようにするために、既承認の心臓ペースメーカシステムを元に開発されたものであり、本邦で初めて限定された条件下で、待機的症例に対して、撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことを可能にした (以下「MRI 対応型」という。) 植込み型心臓ペースメーカシステムである。

非臨床試験の評価資料として、植込み型心臓ペースメーカと心内膜植込み型ペースメーカリードとしての有効性及び安全性に関する資料と、特定の仕様の MRI に対する安全性に関する資料等が提出され、設定した条件下では特段問題が生じないことが示された。

臨床試験の評価資料として、本品と同等の性能を有する前世代品を用いて米国で行われた臨床試験成績に関する資料が提出された。安全性については、MRI 検査手技による有害事象又は関連性が不明な有害事象のうち、患者の健康被害が回復しないほどの有害事象はなかった。有効性については、対照群と比較してペーシング閾値が上昇した症例の割合、センシング振幅が低下した症例の割合に有意な差はなく、植込み型心臓ペースメーカシステムとしての機能を著しく損なうことはなかった。

市販後においては、これまで本邦では、ペースメーカ植込み患者に対する MRI 検査は重

大な原則禁忌事項とされてきたことを踏まえて、本品は「撮像可能条件に適合する場合のみ限定的に MRI 検査を行うことが可能になる機器」であることについて周知徹底し、十分な安全対策を行う必要があると判断した。

以上、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、以下の使用目的に整備した上で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。

1. メドトロニック Advisa MRI

使用目的

本品は、皮下の外科的に作製したポケットに植え込み、心臓内に留置する電極と接続して使用する植込み型心臓ペースメーカーである。

なお、本品は、撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことが可能となる機器である。

(1) 適応患者

徐脈に基づくめまい、ふらつき、失神などの症状があり、心拍数の回復により症状の改善が期待できる患者

(2) 適応疾患

房室ブロック、洞機能不全症候群、頸動脈洞症候群、神経調節性失神

2. キャプシュアー FIX MRI リード

使用目的

本品は、不整脈治療を目的に植込み型心臓ペースメーカー、植込み型除細動器等のパルス発生器と接続して、体内に植え込んで使用する経静脈リードであり、長時間心臓の自己脈をペースメーカーに伝達し、ペースメーカーの刺激電流を心筋へ伝達することによって、心臓リズムの補正に用いる。

なお、本品は、撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことが可能となる機器である。

承認条件

1. 再審査期間中は、関連学会と連携の上、使用成績調査を行うと共に、本品植込み患者のうち MRI 検査を行った患者について、一定数に達するまで全例調査し、その解析結果を報告すること。
2. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及び MRI 検査が行われるように適切な措置を講じること。

3. MRI 検査を行うための条件について、医療従事者、患者に対する研修を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

以 上

審査報告

平成 24 年 2 月 9 日

1. 審議品目

- [類 別] : 1、2. 機械器具 (7) 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 1. 植込み型心臓ペースメーカー
2. 心内膜植込み型ペースメーカーリード
- [販 売 名] : 1. メドトロニック Advisa MRI
2. キャプシュアー FIX MRI リード
- [申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申請年月日] : 平成 22 年 10 月 8 日 (製造販売承認申請)
- [申請時の使用目的] : 1. 本品は、皮下の外科的に作製したポケットに植え込むパルスジェネレータと、心臓内又は心臓上に留置する電極とを接続するペースメーカーである。植込み型ペーシングシステムは、密封パルスジェネレータから構成される。パルスジェネレータは電池及び電気パルス発生回路を内蔵しており、心臓活動を感知する追加の回路を備えたものもある。永久ペースメーカー、ペーサ、植込み型パルスジェネレータともいう。
- 本品は、心臓に周期的に人工的な電気刺激を与えることによって、正常に近い心臓の収縮リズムを回復させ、患者を日常生活に復帰させることを目的に、胸部に植え込んで使用するものである。
- (1) 適応患者
徐脈に基づくめまい、ふらつき、失神などの症状があり、心拍数の回復により症状の改善が期待できる患者
- (2) 適応疾患
房室ブロック、洞機能不全症候群、頸動脈洞症候群、神経調節性失神
2. 本品は、不整脈治療を目的に植込み型心臓ペースメーカー、植込み型除細動器等のパルス発生器と接続して、体内に植え

込んで使用する経静脈リードであり、長時間心臓の自己脈をペースメーカーに伝達し、ペースメーカーの刺激電流を心筋へ伝達することによって、心臓リズムの補正に用いる。

2. 審議品目の概要

本品は、徐脈の治療を行うために使用する植込み型心臓ペースメーカーと植込み型ペースメーカーリードである。本品は、植え込まれた患者に対して限定された条件下で MRI (Magnetic Resonance Imaging) 検査を行うことができるようにするために、既承認品を元に開発された。

本品 1 は、本体、付属品のトルクレンチから構成される。本品 2 は、リードの他、付属品のスタイレット、ベインリフタ、ピンチオンツール、クイックツイストツールから構成される。MRI 検査を行う際には、予めプログラムを用いて本品 1 の MRI シュアスキャン機能を ON にし、MRI ペーシングモード (DOO、VOO、AOO、ODO) 及び MRI ペーシングレートを設定の上、非同期ペーシングを行うことで MRI スキャンが可能になる。MRI 検査後は、MRI シュアスキャン機能を OFF にし、MRI 検査前のペーシングモードに戻す必要がある。

なお、本品 1 が有する治療及び診断に関する機能は、「メドトロニック Advisa DR」(承認番号：22100BZX0110000) が有している機能と同一であり、MRI スキャンを目的とした改良点を除き、製品に改良は加えられていない。



図1 製品外観写真 (本品 1 の本体)



図2 製品外観写真 (本品 2 のリード)

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

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

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】

現在本邦では、植込み型心臓ペースメーカ、植込み型除細動器等の植込み型パルスジェネレータ(以下「IPG」という。)は、不整脈治療用の医療機器として、広く普及している。一般的に、金属のような導電体を使用するIPG等の精密機器は、強い電磁場環境に置かれると誘導電流による故障や誤作動を生じる恐れがある。そのため、IPGを植え込まれた患者に対するMRIの使用は、「適用禁忌とすべきであるが診断あるいは治療上特に必要とする場合に限り使用する」、いわゆる原則禁忌として従来より取り扱われており、IPGを植え込むことによる不利益の1つとされている。

MRIは、軟部組織に対する空間分解能が高いばかりか、X線撮影やコンピュータ断層法(CT; Computed Tomography)では検出できない血流変化等についても画像化が可能であり、体の横断面だけでなく、矢状断面など多方向の断面画像を取得することができるなど、診断機器として広く使用されている。このため、IPGが植え込まれた患者に対してMRIを使用した場合のリスクについての検討が開始され、1983年PavlicekらによってIPG植込み患者に対するMRIの影響に関する最初の報告¹がRadiologyに掲載された。その後多くの研究者によって植込み機器に対するMRIの影響について報告されているが、米国FDA(Food and Drug Administration)は、「これらの検討は限られた条件で行われており、MRIとの併用が安全であることを示しているものではなく、機器の改良が必要となる可能性がある」、という見解を2005年PACE(Pacing and Clinical Electrophysiology)に報告²している。

IPGを植え込まれた患者にMRIを使用した場合、MRIが発生する静磁場、傾斜磁場及びRF磁場との様々な相互作用によって、多くのハザードが引き起こされることが考えられる。米国メドトロニック社では、既承認品を基に、MRIを使用したときのリスク低減化を図り、EnRhythm MRI及び心内膜植込み型ペースメーカリード(本品2)を開発した。設計開発を行う際、安全性を考慮し、対象とするMRI装置の条件を規定した。すなわち、当時最新の規格であったIEC60601-2-33:2002(Medical electrical equipment – Part 2-33: Particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis.)に適合する臨床用MRI装置を用いて、標準操作モード(NORMAL OPERATION MODE; 患者に生理学的ストレスを引き起こす可能性のある値を一切出力しないMR装置の操作モード)で検査が可能になるように、設計検証を行うこととした。IEC60601-2-33:2002では、標準操作モードにおいて、静磁場強度は2T以下であることと規定されている。MRIが出力するRF磁場の周波数が原子核と静磁場強度に依存する(ラーモア周波数)ことから、静磁場強度を1.5Tとすること、臨床現場において一般的には水素原子核の信号取得をすることとし、RF磁場を64MHzとして、その周波数帯に対する保護機能を有する設計とすることとした。また、

MRI 装置の形状は磁場の分布に影響を与えるため、トンネル（円筒）型に限定とすることとした。傾斜磁場に関しては、磁場の時間変化率（dB/dT）を考慮する必要があると考えた。開発時点において臨床現場で用いられている MRI 装置の最大 dB/dT は、調査した範囲において 22.3～56.5T/s であった。このため、100T/s を規定することを検討したが、臨床現場においては最大傾斜磁場スルーレートで仕様が知られていることから、傾斜コイル磁場有効長（磁場が線形に増加する領域の範囲）を 0.5m と控えめに仮定した上で、最大傾斜磁場スルーレートを 200T/m/s 以下と規定することとした。RF 磁場の強度については、SAR（比吸収率）で規定することとし、標準管理モードにおける制限値である全身 SAR2.0W/kg 以下、頭部 SAR3.2W/kg 以下とした。

EnRhythm MRI は、EnRhythm（販売名：「メドトロニック EnRhythm」、承認番号：21900BZX00058000）を基に MRI 対応とするための改良を行ったものである。ハードウェアについては、MRI の RF 磁場による誘導電圧の影響の低減、傾斜磁場による意図しない心刺激の防止及びペーシング振幅が減衰することの防止を意図して、 部、 及び の改良を行った。 の変更は、 について低減し、かつ できる範囲で行った。 及び の変更は、 の影響によって が確認されたため、 及び のために行った。ソフトウェアについては、MRI の磁場からのノイズをセンシングすることによる意図しない動作を防ぐために、センシングを行わない固定レートでペーシングを行うモード（DOO、AOO、VOO）又はセンシングのみを行いペーシングを行わないモード（ODO）に簡単に切り替えられる MRI シュアスキャン機能を追加した。米国メドトロニック社は、EnRhythm MRI を基に、植込み型心臓ペースメーカとしての機能を改良し、本品 1 を開発した。なお、本品 1 と既承認の「メドトロニック Advisa DR」は、本品 1 が MRI シュアスキャン機能を有する点のみが異なり、ハードウェア及び植込み型心臓ペースメーカとしての機能は同一のものである。本品 2 は、5076 型（CapSure Fix Novus）リード（販売名：「キャプシュアー FIX NOVUS リード」、承認番号：21700BZY00042000）を基に MRI 対応品として改良を行ったものである。改良点は、誘導電流による熱の発生の減少を意図して、 の し、 により、 したこと、 することにより、 が変わるため、 と同等になるように、 したこと、また、MRI 対応型であることが識別できるように、目視及び X 線透視下で確認可能な識別マーカを付けたこと、である。

MRI の発生する磁場が植込み型医療機器に与える影響としては、RF 磁場による機器の発熱、並びに静磁場によるトルク及び変位力が一般的に知られており、非能動型植込み型医療機器に対する MRI の安全性の試験として ASTM（米国材料試験協会；American Society for

- 1) 本品を植え込み後 6 週間以内は MRI を実施しないこと。
- 2) 本品を左右の胸部領域以外に植え込んだ患者に MRI を実施しないこと。
- 3) パルス幅 0.4ms におけるペーシング閾値が 2.0V 以上である患者には MRI を実施しないこと。(ただし、他の禁忌条件に該当しない心房粗動の既往を有する患者はこの限りではない。)
- 4) パルス幅 1.0ms、パルス振幅 5.0V において横隔膜刺激がある患者には MRI を実施しないこと。

<本体及びリードに関する項目>

- 1) MRI 対応していないリード及びリードアダプタとの併用時は MRI を実施しないこと。
- 2) 本品と併用されている MRI 対応リード以外の植込み機器(以前使用していたリード等)を有している患者へは MRI を実施しないこと。
- 3) リードインピーダンスが 200Ω 以下若しくは 1,500Ω 以上の患者へは MRI を実施しないこと。
- 4) リードの損傷の疑いがある場合は MRI を実施しないこと。

<MRI 装置及び撮像に関する項目>

- 1) 側臥位において MRI を実施しないこと。
- 2) 以下に示す条件に適合しない場合は MRI 機器を使用しないこと。
 - ・ 1.5T の静磁場を有する MRI 機器であること。
 - ・ 1.5T の静磁場において RF 励起周波数は 64MHz であること。
 - ・ トンネル型磁石、臨床用の MRI システムであること。
 - ・ 1 軸あたりの最大勾配スルーレートが 200T/m/s 以下であること。
- 3) MRI の全身 SAR を 2.0W/kg 以上での使用及び頭部 SAR を 3.2W/kg 以上での使用は行わないこと。
- 4) AP 方向において、ローカル送信/受信コイル及びローカル送信専用コイルとペーシングシステムが重なるように配置しないこと
- 5) 患者の血行動態を以下に示すモニタ監視システムのいずれも用いないで MRI を実施しないこと。
 - ・ 心電図
 - ・ パルス酸素濃度計
 - ・ 非侵襲性の血圧計

【外国における使用状況】

前世代品である EnRhythm MRI 及び本品 2 は、欧州連合 (EU) で、胸部スキャンを行わない MRI 対応型植込み型心臓ペースメーカーシステムとして 2008 年 9 月 30 日に CE マークを取得するとともに、胸部スキャンを行うことができる MRI 対応型植込み型心臓ペースメーカーシステムとして 2010 年 3 月 4 日に CE マークを取得した。米国では、Revo MRI (EnRhythm

MRI の電池を改良した IPG) が申請され、胸部スキャンを行わない MRI 対応型植込み型心臓ペースメーカーシステムとして 2011 年 2 月 8 日に PMA 承認を得た。米国、EU、オーストラリア、カナダ等における 2012 年 1 月 20 日現在の出荷数は EnRhythm MRI (米国以外) は [REDACTED] 個、Revo MRI (米国) は [REDACTED] 個、本品 2 は [REDACTED] 個である。

本品 1 は、EU で、胸部スキャンを行わない MRI 対応型植込み型心臓ペースメーカーとして 2009 年 6 月 2 日に CE マークを取得するとともに、胸部スキャンを行うことができる MRI 対応型植込み型心臓ペースメーカーとして 2010 年 3 月 4 日に CE マークを取得した。EU、オーストラリア等における 2012 年 1 月 20 日現在の出荷数は [REDACTED] 個である。

本品 1、Revo MRI 及び本品 2 については、海外において報告されている不具合はない。EnRhythm MRI については、電池における高抵抗値が 7 件、ハンダ不良による電流の増加が 1 件報告されているが、本品 1 に関連する不具合ではないと報告された。なお、MRI 対応型心臓ペースメーカーの植込み患者に対して米国臨床試験以外に MRI 検査が行われたことを示すデータは未だない。Revo MRI について、米国にて市販後臨床試験を実施中であるが、2012 年 1 月 27 日時点で登録されている 429 名の患者のうち、MRI を受けた患者は 21 名であり、MRI に関連する不具合は報告されていない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品 1 については、既承認の「メドトロニック Advisa DR」と同じ仕様として、緊急設定、頻拍性不整脈検出パラメータ、心房性頻拍性不整脈治療パラメータ、徐脈ペーシングパラメータ、データ収集パラメータ、システムテストパラメータ、EP 検査パラメータ、固定パラメータ、患者情報パラメータ、診断用情報、頻脈性不整脈の治療を目的とする能動植込み型医療機器（植込み型除細動器を含む）に関する特別要求事項を定めた規格である EN45502-2-2:2008 (Active implantable medical devices. Particular requirements for active implantable medical devices intended to treat tachyarrhythmia (includes implantable defibrillators))、生物学的安全性、無菌性保証水準 (SAL) として 10^{-6} を担保すること、残留エチレンオキサイドの限度値を $25 \mu\text{g/g}$ とすること、レートリミット、緊急時の操作、識別コードが設定された。また、MRI に対応可能であることを担保するための仕様として、MRI の使用に対する性能については、[REDACTED] に [REDACTED] [REDACTED] が設定された他、MRI に対する保護機能としては、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験、[REDACTED] 試験に適合すること、MRI シュアスキャンパラメータが設定された。すべての仕様について、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

本品 2 については、既承認の「キャプシュアー FIX NOVUS リード」等の心内膜植込み型心臓ペースメーカーリードと同等の仕様として、導線抵抗値、徐脈性不整脈の治療を目的とする能動植込み型医療機器（心臓ペースメーカー）に関する特別要求事項を定めた規格である EN45502-2-1:2003 (Active implantable medical devices. Particular requirements for active

implantable medical devices intended to treat bradyarrhythmia (cardiac pacemakers))、生物学的安全性、無菌性保証水準 (SAL) として 10^{-6} を担保すること、残留エチレンオキシドの限度値を $25 \mu\text{g/g}$ とすること、エンドトキシン試験が設定された。また、MRI に対応可能であることを担保するための仕様として、MRI の使用に対する性能については、XXXXXXXXXX が、MRI に対する保護機能としては、XXXXXXXXXX 試験、XXXXXXXXXX 試験に適合することが設定された。すべての仕様について、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

総合機構は、性能に関する資料も踏まえて審査した結果、植込み型心臓ペースメーカ及び植込み型心臓ペースメーカリードとしての基本的な仕様、並びに MRI スキャンに対する安全性を担保するための仕様が十分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

本品 1 の滅菌による安定性については、既承認の「メドトロニック Advisa DR」に使用している同部位の原材料と同一であることをもって確保されていることが示された。

本品 2 の滅菌による安定性については、既承認の「キャプシュアー FIX NOVUS リード」及び「Sprint クアトロ スクリューインリード」(承認番号: 21900BZX01168000) に使用している同部位の原材料と同一であることをもって確保されていることが示された。

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料を審査した結果、これを了承した。

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

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準 (平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。)、医療機器の製造管理及び品質管理規則 (平成 16 年厚生労働省令第 169 号) 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 1 及び 2 に関する基本要件等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】

本品 2 の物理的、化学的特性に関する資料として、ステロイド溶出試験の結果が提出され、ヘリックス電極及び MCRD にコーティングした酢酸デキサメタゾンの含有量が従来品と同じ規格に適合することが示された。

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

本品 1 の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、同一のハードウェアを有す

る既承認の「メドトロニック Advisa DR」を試験検体として、仕様に設定した EN45502-2-2:2008 及び当該規格において引用されている規格である EN45502-1:1997 (Active implantable medical devices. General requirements for safety, marking and information to be provided by the manufacturer.) に適合することを示す資料が提出され、規格に適合することが示された。

本品 2 の仕様に設定した EN45502-2-1:2003 に関する試験結果が提出され、規格に適合することが示された。

これらの規格は、植込み型心臓ペースメーカーの安全性を評価する規格であり、新規性はない。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、MRI を使用する場合を除いて (MRI に対する安全性については、【使用方法を裏付ける試験に関する資料】の項目において述べる。)、植込み型心臓ペースメーカーとしての電気的安全性及び電磁両立性は既承認品と同等であると判断し、これを了承した。

【生物学的安全性】

本品 1 の生物学的安全性については、既承認の「メドトロニック Advisa DR」に使用している同部位の原材料と同一であることをもって確保されていることが示された。

本品 2 の生物学的安全性については、いずれも既承認の「キャプシュアー FIX NOVUS リード」及び「Sprint クアトロ スクリューインリード」に使用している同部位の原材料と同一であることをもって確保されていることが示された。

総合機構は、既承認品の原材料と同一であることをもって生物学的安全性が確保されているとする申請者の見解を、【物理、化学的特性】に関する資料も踏まえ、妥当なものと判断した。

【性能に関する資料】

本品 1 の植込み型心臓ペースメーカーとしての性能を評価する資料として、仕様に設定された EN45502-2-2:2008、自社による検証試験である構成部品及びサブアセンブリ適格性確認試験、機器適格性確認試験、ハードウェア設計検証試験、ファームウェア検証試験、ソフトウェア検証試験、システム試験、リスクマネジメントに関する資料が提出され、自社で設定した基準を満たしていることが説明された。

本品 2 の植込み型心臓ペースメーカーリードの性能を評価する資料として、仕様に設定された EN45502-2-1:2003 に基づいた試験成績が提出され、規格に適合することが示された。

総合機構は、性能に関する資料について審査した結果、MRI を使用する場合を除いて (MRI に対する安全性については、次項【使用方法を裏付ける試験に関する資料】において述べる。)、植込み型心臓ペースメーカーとしての性能は既承認品と同等であると判断し、これを了承した。

【使用方法を裏付ける試験に関する資料】

本品1及び本品2の仕様に設定したMRIの使用に対する性能に関する資料が提出された。試験の内容は、磁気による変位力及びトルク試験、IPG ケースの発熱試験、リードの発熱試験、振動試験、機器の相互作用試験、意図しない心刺激 (UCS) 試験、胸部スキャンの検討、動物を用いたMRI 安全ペーシングシステム試験である。

また、本品がMRI画像に与える影響を確認するために、アーチファクト試験の成績が提出された。アーチファクト試験は、非能動型植込み型医療機器のMRI画像のアーチファクトに関する規格であるASTM F2119-07 (Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants) を参考に実施された。結果は、IPGの周囲最大15cm、リードの周囲最大12mmにアーチファクトが観察されたため、申請者は、医療従事者に対して添付文書にてアーチファクトの情報提供を行うと説明した。

申請者は、設定した試験項目の妥当性について、MRIを使用することのハザードを分析して、試験を行ったと説明した(表1及び2)。

表1 MRIを使用することのハザード

主に影響する磁場	本品への作用	予想されるハザード	検証試験
静磁場	変位力	IPGの移動	A* [redacted]
	トルク	リードの移動	[redacted] 試験
	振動(傾斜磁場も影響)	部品の故障 誤動作	B* [redacted] 試験
傾斜磁場 RF磁場	誘導電流	IPGの発熱 回路の故障 意図しない心刺激 リードの発熱	C* [redacted] 試験 D* [redacted] 試験 E* [redacted] 試験 F* [redacted] 試験

表2 MRIに対する安全性を検証するための試験概要

試験名	試験方法の概略
A* [redacted] 試験	[redacted] は [redacted] に基づき試験を実施した。 [redacted] は [redacted] に準拠し、試験を実施した。
C* [redacted] 試験	本試験は [redacted] に示される [redacted] の [redacted] による [redacted] 試験及び [redacted] を評価した。
F* [redacted] 試験	[redacted] が [redacted] において [redacted]

*試験名は公表時に置き換え

	<p>可能性を確認した。</p>
B* 試験	<p>を用いて、 が仕様どおり作動するか評価した。</p>
D* 試験	<p>が仕様のとおりには作動するか評価した。</p>
E* 試験	<p>であることを確認した。</p>

<A* 試験>

A* 試験、C* 試験については、 に
 対して 試験方法を規定する規格 ()
) を参考に試験が行われた。

A* 試験は、 を用いて試験が行われた。 を
 を考慮して、「 」と設定し、こ
 れに適合することを示した。 については、 の要求事項と
 こととし、これに適合することを示した。

以上の結果から、 については、対象とする 1.5T にお
 いて許容されることを示した。

総合機構は、これを了承した。

<C* 試験>

導電体を磁場内に設置した場合、RF 磁場及び傾斜磁場の影響により、誘導電流が発生し、
 導電体が発熱することが知られている。C* 試験は、 の安全性を担保するための試験方法を規定する規格
) を参考に試験が行われた。 において、 、申請者は につい
 ても同様に評価することとした。

の影響は、

*試験名は公表時に置き換え

の条件で、はであった。については、及びを考慮し、からのを測定した。は、①、での曝露、②、においての曝露後、、においての曝露を行った。申請者は、開発の経緯を踏まえて、に相当するをと考えているが、現在には存在しないため、を開発し、試験を行った。を評価するための基準には、（、以下「」という。）を用い、と報告されている³⁴⁵を踏まえて、が。つの検体について試験が行われ、試験結果は、は約（からの）しており、①の条件で最大、②の条件で最大であり、自社で定める基準に適合した。

総合機構は、試験結果によるとは約が、が小さいこと、「」において（：のいずれにおいても）であることを考慮して、これを了承した。

<B* 試験>

B* 試験は、に置いたときに、が生じないことを確認するためにを用いて行われた。（）のを試験し、また、においても試験が行われた。その結果、を確認した。

総合機構は、説明を求めた。

申請者は、が、と比較して小さいこと、また、B* 試験、D* 試験等の非臨床試験において異常がなかったことから、と考える、と回答した。

総合機構は、以上の回答を踏まえ、これを了承した。

<D* 試験>

D* 試験は、を調査するために行われた。については、を用いて、試験を行った。については、により、その影響を試験した。いずれの試験においても、に本品1が正常に動作することを確認した。

*試験名は公表時に置き換え

総合機構は、B* 試験、A* 試験において、 試験を行っており、異常がなかったことから、 と判断し、これを了承した。

<E* 試験>

E* 試験は、 を確認するために行われた。

については、 が必要であるが、 、 、 による された時、 を生じる可能性がある。このため、 を推定すること、 の有無を推定することにより、 ことを確認した。まず、*in-vivo* 試験を行い、 結果から、 を考慮して と設定した。また、 が であったという結果から、 を考慮して、 とした。これらの結果を踏まえて、 した時に、 が であることを確認した。 については、 () の により、 () が生じる恐れがあることから、 ことを示した。

総合機構は、 まで説明できているとは言えないものの、後述する 試験の結果も踏まえて、これを了承した。

<F* 試験>

F* 試験は、 による臨床的な影響を評価するために行われた試験である。 を *in vitro* 試験により明らかにし、 につながることから、 によって評価した。 等を用いた結果、 は、 のケースで 以下であり、その 表3のとおり算出された。MRI スキャンを行い得るとい患者のメリットと比較して、許容可能な確率であると説明した。

表3 MRIを実施することによる する確率

	V	V	V	V
確率	(×)	(×)	(×)	(×)

*試験名は公表時に置き換え

総合機構は、後述する [redacted] 試験の結果も踏まえて、これを了承した。

<G* [redacted] 試験>

G* [redacted] 試験は、 [redacted] の [redacted] に対する [redacted] を評価するために行われた *in vivo* 試験である。 [redacted] が用いられ、 [redacted] 群 ([redacted] 群 : [redacted] ([redacted]、 [redacted]))、 [redacted] 群 ([redacted] 群 [redacted] ([redacted]、 [redacted])) について、 [redacted] を行った。また、比較対照群として、 [redacted] を植え込み、 [redacted] 群 ([redacted] 群 : [redacted]) を設けた。 [redacted] 群に対して、植込み後 [redacted] 週目に、下述の条件で各 [redacted] 回、計 [redacted] 回の [redacted] を実施し、 [redacted] ([redacted]) のモニタリングを行い、剖検を行った。 [redacted] は、 [redacted] を用いて、 [redacted] 考慮した条件、 [redacted] に [redacted] があるように設定して [redacted] に考慮した条件、*in vivo* における [redacted] するために [redacted] に [redacted] させる条件の計 [redacted] 回行った。

評価項目は、① [redacted]、② [redacted] ([redacted] で [redacted]) しないこと、③ [redacted] ([redacted]) をしないこと、④ [redacted] - [redacted] における [redacted] に関連する [redacted] が対照に比べて同等以下であることであった。

これに対して、各評価項目に対する評価結果は次のとおりであった。① [redacted] 群では、 [redacted] において [redacted] は観察されず、 [redacted] 群では、 [redacted] ([redacted]、 [redacted]、 [redacted]) が観察された。② [redacted] 群においては、 [redacted] はなく、 [redacted] は [redacted] について [redacted] の増加が見られた。MRI 非実施群においては、 [redacted] について [redacted] が観察された。③ [redacted] [redacted] は観察されなかった。 [redacted] は、 [redacted] について、 [redacted] が観察された。 [redacted] 群においては、 [redacted] について [redacted] が観察された。④ [redacted]、 [redacted]、 [redacted] は、 [redacted] 群は、 [redacted] 群及び [redacted] 群と比較して、有意な差はなかった ([redacted] については、 [redacted] 群の方が [redacted] が高い ([redacted] 群 [redacted]、 [redacted] 群 [redacted]、 $p = [redacted]$ ([redacted] 検定)))。

総合機構は、 [redacted] に対する影響について、詳細な説明を求めた。

*試験名は公表時に置き換え

申請者は、以下のとおり説明した。

F* 試験において、
()。 は、 のケースで、
以下であるという結果が算出されている。) を した場合であっても、
に統計学的有意な差はなく、 にあつては
と考える。

総合機構は、以上の回答を踏まえて、MRI 検査の安全性を一定程度確認できたと判断し、これを了承した。

<MRI 検査を行う頻度に関する考察>

申請者は、本品を植込まれた患者に対して繰り返し MRI を使用する場合の妥当性について、以下のとおり考察した。

繰り返し MRI スキャンを行う場合、組織損傷及び機器の故障の蓄積が問題となる可能性がある。IPG の移動、リードの移動、部品の故障、誤動作、IPG の発熱、電子回路の故障、意図しない心刺激については、非臨床試験によって組織損傷及び機器の故障が生じる可能性が否定されていることから、繰り返し MRI スキャンを行うことによる影響はないと考える。リードの発熱については、心筋の損傷の蓄積によってペースング閾値が上昇する可能性がある。しかしながら、F* 試験において、
を、 場合でも、繰り返し曝露による を確認している。

また、MRI 実施前にペースング閾値の確認及び MRI の実施条件を設けることにより、仮に繰り返し MRI を実施することによってペースング閾値が上昇した場合においても、使用方法において患者のリスクを管理することが可能であることから、MRI を繰り返し使用した場合においてリードの発熱が患者のリスクとはならない。

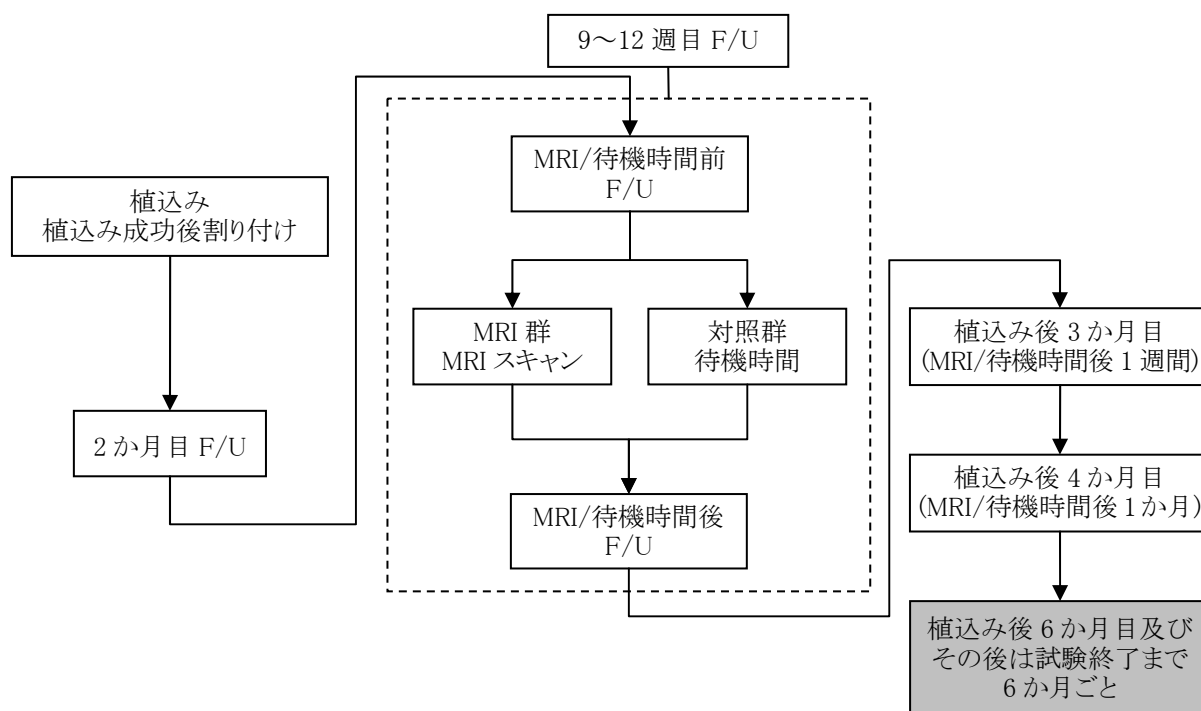
総合機構は、 試験中の 試験では、 ごとに 回行っていたことを踏まえ、それ以上の頻度・回数で MRI を行うことを安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

は、 が起こり、
 することである。前述の 試験により、 試験を行った結果、 傾向が見られた。
また、 は、 以上には ことから、 、MRI による影響は と考える。

総合機構は、頻度については、十分なデータは得られていないものの、操作方法又は使
*試験名は公表時に置き換え

性の主要評価項目は MRI 手技関連ⁱ合併症ⁱⁱ回避率、有効性の主要評価項目はペーシング閾値、センシング振幅とされた。副次評価項目は①システム関連合併症、②取り扱い説明書（シユアスキャンマニュアル）の指示に関連する有害事象、③不整脈の発現、④有害事象、⑤リードインピーダンス、⑥リードの取扱い、⑦リードの性能とされた。登録例のうち、植込み成功例を MRI 群と対照群に無作為割付を行った。MRI 群は植込み後 9～12 週に MRI を実施し、対照群は同時期に来院して 1 時間以上待機し、植込み後 4 か月（MRI 後 1 ヶ月以上経過時）までフォローアップを行った（図 3）。



- *1 植込み成功例が無作為化された。
- *2 対照群に割り付けられた患者は、MRI スキャンを受けないが、「待機時間」として 1 時間以上待機し、その前後に機器のチェックを受けた。

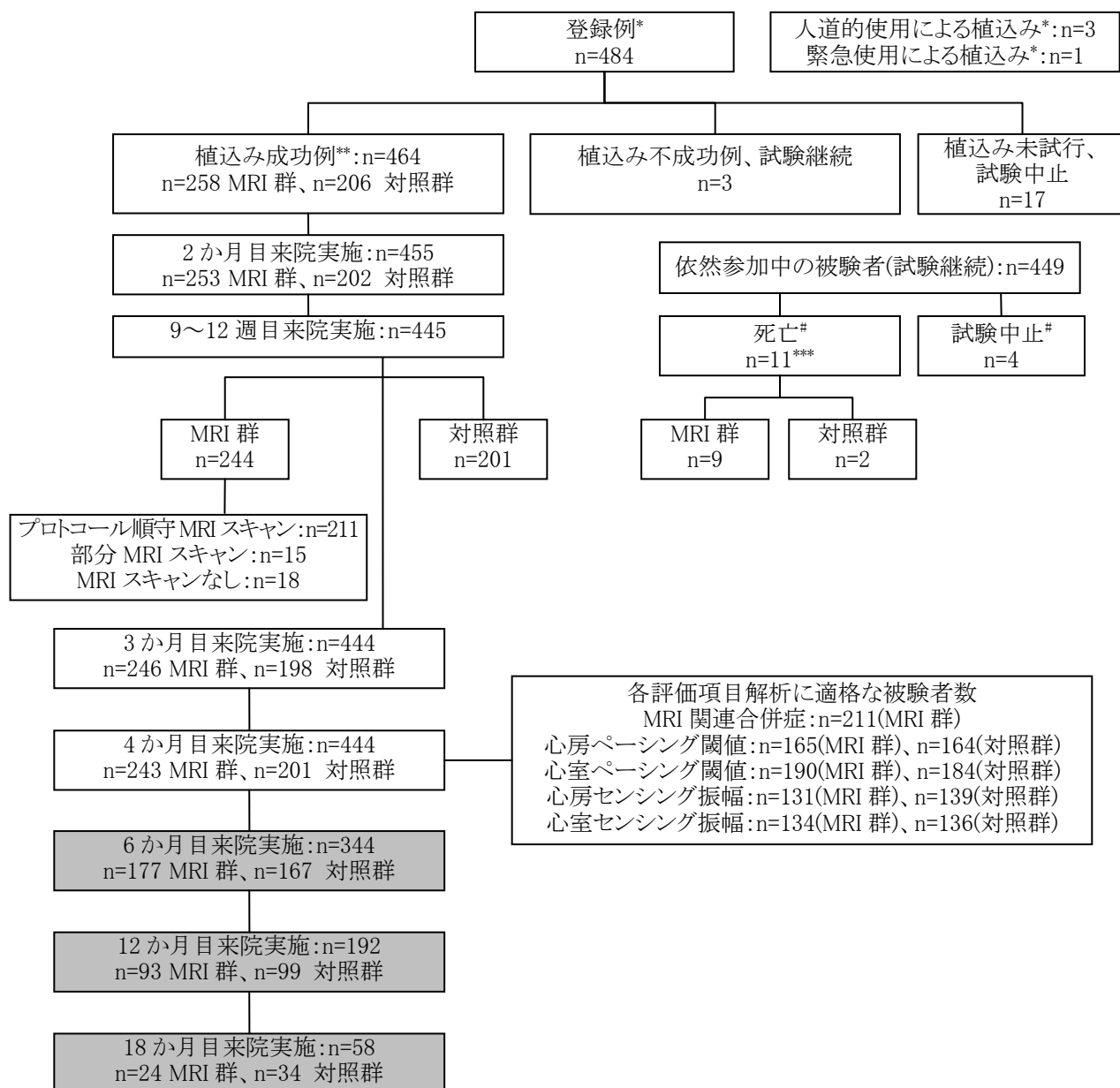
図 3 来院フロー

登録（同意取得）症例数は 484 例で、そのうち 464 例（MRI 群 258 例、対照群 206 例）に植込みが行われた。MRI 群のうち、プロトコルを遵守して MRI スキャンが行われた症例は 211 例、部分 MRI スキャンが行われた症例は 15 例、MRI スキャンが行われなかった症例

ⁱ MRI 手技関連：MRI 手技中及び被験者が MRI システムの 5 ガウスライン内にある時間を含み、最長で 4 ヶ月目フォローアップまで（MRI 後 1 ヶ月）、治験ペーシングシステム及び MRI システムとの相互作用で生じる有害事象又は機器による有害作用。被験者の MRI プログラミングによる有害事象も MRI 手技関連とみなされる。

ⁱⁱ 合併症：侵襲的介入に至る有害事象その他治療を行ったにもかかわらず重要な機器の機能の停止に至る有害事象。静脈注射及び筋肉注射による薬物療法は侵襲的治療と考える。

は 18 例であった。また、必須フォローアップ期間である植込み後 4 ヶ月目のフォローアップを完了した症例は、444 例（MRI 群 243 例、対照群 201 例）であった（図 4）。



* 同意説明文書に署名し、日付を記入した全被験者を対象。
 ** EnRhythm MRI シュアスキャンペースングシステムの植込み実施。当該パルスジェネレータを胸部に植え込み、心房及び心室 5086 型 MRI リードを使用。
 *** 全死亡例については有害事象判定委員会(AEAC)が審査を行い、EnRhythm MRI シュアスキャンペースングシステム、植込み手技又は MRI 手技に関連していないと判断された。
 # 時間枠に関係なく、試験中に認められた死亡例及び試験中止例全員が対象。

図 4 被験者の内訳

安全性主要評価項目については、仮説を「MRI 手技から MRI 後 1 か月までの MRI 関連合併症回避率は、90%を上回る」とし、MRI 群のうち 4 ヶ月目（MRI 後 1 ヶ月）フォローアップを終了した 211 例を解析対象として、MRI 関連合併症を発現していない被験者の割合を算出した。MRI 関連合併症回避率は、100%であった。

有効性主要評価項目のペーシング閾値は、心房について MRI 群 165 例、対照群 164 例、心室について MRI 群 190 例、対照群 184 例を解析対象とし、閾値上昇が 0.5V 以下であった被験者の割合を算出した。結果は、心房は両群ともに 100%、心室は MRI 群 100%、対照群 99.5%であった (p<0.001)。

有効性主要評価項目のセンシング振幅は、心房について MRI 群 131 例、対照群 139 例、心室について MRI 群 134 例、対照群 136 例を解析対象とし、センシング振幅の低下が 50%以内で、センシング振幅が心房測定で 1.5mV 以上、心室測定で 5.0mV 以上である被験者の割合を算出した。結果は、心房について MRI 群 94.7%、対照群 92.8% (p<0.001)、心室について MRI 群 97.0%、対照群 94.9% (p<0.001) であった。

副次評価項目のうち、①システム関連合併症の結果は表 5、6、②取り扱い説明書（シュアスキャンマニュアル）の指示に関連する有害事象は 0 件、③MRI スキャンに起因する不整脈の発現は 0 件、④有害事象（合併症も含む）は表 7 のとおりであった。⑤リードインピーダンス、⑥リードの取扱い、⑦リードの性能については、既存品と同等であることが説明された。

表 5 MRI/待機時間後 1 か月間のペーシングシステム関連合併症(n=467)

合併症キーワード	合併症の発現件数	被験者数(%)
心房細動	1	1(0.2%)
心臓ペースメーカー補正	1	1(0.2%)
心穿孔	2	2(0.4%)
胸痛	1	1(0.2%)
ペーシング閾値上昇	9	8(1.7%)
捕捉不全	3	3(0.6%)
埋込み部位感染	1	1(0.2%)
医療機器による不適切な組織刺激	1	1(0.2%)
リードの位置ずれ	17	17(3.6%)
医療機器合併症	1	1(0.2%)
四肢痛	1	1(0.2%)
心嚢液貯留	3	3(0.6%)
鎖骨下静脈血栓症	1	1(0.2%)
血栓症	1	1(0.2%)
合計	43	37(7.9%)

表 6 MRI/待機時間後 1 か月間のペーシングシステム関連合併症との関連性(n=467)

関連性	合併症の発現件数	被験者数(%)

関連性	合併症の発現件数	被験者数(%)
IPG 関連	0	0(0.0%)
右房リード関連	3	3(0.6%)
右室リード関連	5	5(1.1%)
プログラマ/ソフトウェア関連	0	0(0.0%)
IPG 及び植込み手技関連	2	2(0.4%)
右房リード及び植込み手技関連	9	9(1.9%)
右室リード及び植込み手技関連	20	18(3.9%)
右房及び右室リード関連	4	4(0.9%)
合計	43	37(7.9%)

表 7 MRI待機時間後 1 か月間のペーシングシステム、MRI 及び植込み手技関連有害事象

有害事象主要語	観察所見件数	合併症の発現件数	被験者数(%) (n=467)*
貧血	1	0	1(0.2%)
無気肺	1	0	1(0.2%)
心房細動	0	1	1(0.2%)
心房粗動	1	0	1(0.2%)
心臓ペースメーカ補正	0	1	1(0.2%)
心穿孔	0	2	2(0.4%)
蜂巣炎	1	0	1(0.2%)
胸痛	1	3	4(0.9%)
浮動性めまい	1	0	1(0.2%)
ペーシング閾値上昇	1	9	8(1.7%)
遊走性紅斑	1	0	1(0.2%)
捕捉不全	0	3	3(0.6%)
心拍数増加	2	0	2(0.4%)
埋込み部位分泌物	1	0	1(0.2%)
埋込み部位血腫	5	0	5(1.1%)
埋込み部位感染	5	2	7(1.5%)
埋込み部位疼痛	1	0	1(0.2%)
埋込み部位腫脹	1	0	1(0.2%)
医療機器による不適切な組織刺激	2	1	3(0.6%)
切開部位紅斑	1	0	1(0.2%)
リードの位置ずれ	1	17	18(3.9%)
医療機器合併症	0	1	1(0.2%)
筋骨格痛	1	0	1(0.2%)
疼痛	1	0	1(0.2%)
四肢痛	0	1	1(0.2%)
動悸	2	0	2(0.4%)
パニック発作	1	0	1(0.2%)
錯感覚	3	0	3(0.6%)
心嚢液貯留	0	3	3(0.6%)
肺炎	0	2	2(0.4%)
気胸	5	9	14(3.0%)
肺水腫	0	1	1(0.2%)
発熱	1	1	2(0.4%)
落ち着きのなさ	1	0	1(0.2%)

有害事象主要語	観察所見件数	合併症の発現件数	被験者数(%) (n=467)*
鎖骨下静脈血栓症	0	1	1(0.2%)
腫張	1	0	1(0.2%)
失神	0	1	1(0.2%)
血栓性静脈炎	1	0	1(0.2%)
血栓症	1	1	2(0.4%)
一過性脳虚血発作	0	1	1(0.2%)
静脈不全	1	0	1(0.2%)
静脈血栓症	1	0	1(0.2%)
ウイルス感染	1	0	1(0.2%)
合計	48	61	89(19.1%)

すべての有害事象は Adverse Event Advisory Committee（有害事象判定委員会；AEAC）によって、植込み手技、MRI 手技又はペーシングシステムとの関連性に従って分類された。また、システムの一部又は手技と関連付けることができない場合は、植込み、MRI 又はペーシングシステムとの関連性は不明とした。さらに、有害事象は合併症又は観察事象に分類された。事前に規定された合併症の定義では、有害事象のうち侵襲的治療を要するもの及び機器の重大な機能不全を引き起こすものとなっている。合併症ではない有害事象は観察事象と定義された。

治験ペーシングシステムの植込みが試行された全被験者 467 例に MRI 関連合併症は見られなかった。MRI 手技との関連性あり又は不明とされた有害事象が 8 件発現した。このうち 4 例が MRI 関連有害事象であった。これらはいずれも観察事象であり、AEAC によって合併症と分類された事象は存在しない。この 4 例のうち 3 例は錯感覚であり、1 例は動悸の症状であった。いずれも侵襲的治療を要せず、MRI スキャン当日に症状は消失している。この 4 例の詳細を表 8 に示す。

表 8 MRI 関連有害事象

	分類	発現日	詳細	事象	処置
	関連性	解消日			
1	観察事象	20■■■■	最終 2 回のスキャンセッション中に心臓に違和感。脈拍が飛ぶ感覚。痛み及び温感はなし。	錯感覚	なし
	MRI 手技	20■■■■			
2	観察事象	20■■■■	リードの存在を感じる。表現できない心臓の圧迫感。IPG の温感。IPG 植込み部位がひりひりする及びひっかき感。血压及び ECG は正常。	錯感覚	なし
	MRI 手技	20■■■■			
3	観察事象	20■■■■	IPG に振動を感じる。IPG の回りに痒み。痛みはなし。家でもしばしば同じ感覚があるとの訴えあり。	錯感覚	なし
	MRI 手技	20■■■■			
4	観察事象	20■■■■	胸部をノックされているような感覚。自然に消失。痛みはなし。	動悸	なし
	MRI 手技	20■■■■			

申請者は、安全性及び有効性のすべての主要評価項目に適合し、副次評価項目も良好に達成されたと結論づけ、MRI 検査を行うことの安全性は確認できたと説明した。

総合機構は、以下の点について説明を求めた。

1. 臨床試験においては植え込み後 9～12 週経過時に MRI 検査を行っていたのに対して、撮像可能条件として「本品を植え込み後 6 週間以内は MRI を実施しないこと」としていることの妥当性を説明すること。
2. MRI との関連が不明の有害事象について詳細を説明し、MRI スキャン時の安全性に関わる問題でないか説明すること。
3. MRI 撮像後に認められた重篤な有害事象及び死亡例について、詳細を説明すること。

申請者は、以下のとおり回答した。

1. 本品の植え込み後 6 週間以内の MRI を行わないことを条件としている理由は 2 つあり、1 つはリードのディスロジの可能性の低減、もう 1 つは電気的特性の安定化である。通常、ペースメーカーリードの植え込み後、リードのディスロジを防ぐため腕を動かすことを制限する。植え込み後およそ 4～6 週間で繊維被包がリードの周辺に形成されリードが固定される。これにより MRI 機器の患者の位置に関わらずリードがディスロジする可能性は低減されると考える。また、植え込み後およそ 6 週間でリードの閾値が安定し、慢性期の設定に IPG を設定することが可能になるとされている⁶⁷⁸。

本臨床試験においては、評価項目の 1 つとして MRI 後のペーシング閾値測定を設定しており、ペーシング閾値は 6 週間で安定すると考えるが、MRI 後にペーシング閾値の変化があった場合、それが MRI に関連するものであることをより確実に判断するために、9～12 週目以降にスキャンを実施することにした。

2. MRI 手技関連との関連性が不明な 4 例詳細を表 9 に示す。臨床試験においては軽度の部圧迫感(n=1)、嚥下困難(n=1)、心房粗動(n=1)及び心房細動(n=1)が報告された。MRI との関連性は不明であるが、ペーシングシステム及び機器関連との関連性は否定され、いずれにおいても侵襲的治療は要しなかったため、安全性上の大きな問題はないと判断した。

表 9 MRI との関連性が不明な有害事象

	分類	発現日	詳細	事象	処置
	関連性	消失日			
1	観察事象	20███	頭部スキャン開始後に心房細動	心房細動	経口投薬

	MRI 手技：不明 IPG：不明 心房リード：不明	20■■■■	を発症。無症候性。スキャン終了後に入院し、投薬後、洞調律に戻る。当該事象は AEAC によって「重篤」と判断された。 発作性心房細動及び心房頻拍の既往あり。植込み後 4 日に IPG による AT/AF の記録あり。MRI 後 30 日間は AT/AF なし。MRI 後 30～60 日に 10 日間の AT/AF エピソードあり。		
2	観察事象	20■■■■	MRI 撮像中に嚥下困難を呈し、のちに呼吸困難を発現。症状は同日中に自然消失した。パルスオキシメトリに異常は認められなかった。事象発現機序は不明である。当該事象は AEAC によって「重篤ではない」と判断された。	呼吸困難	なし
	MRI 手技：不明	20■■■■			
3	観察事象	20■■■■	当被験者はシステム植込み後 42 日目(20■■■■：MRI 撮像前)に心房細動を発症し、静脈注射及び電気的除細動治療を受けた。IPG はシュアスキャンモードに移行する際に DOO (非同期ペーシングモード：70bpm)に設定された。心房粗動を発現したため ODO(センシングのみ)へ変更され、MRI 撮像を開始した。担当医師は「DOO に設定したために心房粗動を誘発した可能性がある」とコメントした。症状はスキャン終了 2 時間後に自然消失した。当該事象は AEAC によって「重篤ではない」と判断された。	心房粗動	なし
	MRI 手技：不明 プログラマ/ソフトウェア：不明	20■■■■			
4	観察事象	20■■■■	当被験者は MRI 撮像前の 20■■■■から撮像後の 20■■■■まで鼻咽頭炎を呈していた(MRI 手技との関連性なし)。被験者の報告によると、軽度の胸部圧迫感が存在したが、B9 スキャン後に MRI 機器(トンネル部)から出たのちに消失した。スキャンの合間に症状が消失していたのかは不明。B1 から B9 のスキャン中は通常の心拍を感じた。L1 から L6 スキャン中に全身に若干の温感があった(MRI 手技との関連性不明)。 頭部スキャンにより脳血栓が見つかり 20■■■■に治療を行った(MRI 手技との関連性なし)。 胸部不快感及び全身温感は MRI 撮像後に自然消失した。また、パルスオキシメトリに異常は認められなかった。当該事象は AEAC によって「重篤ではない」と判断された。	胸部不快感	なし
	MRI 手技：不明	20■■■■			

3. MRI 群において MRI 撮像後に生じた重篤な有害事象のうち、機器及び手技に関連した事象の詳細を表 10 に、MRI 群の死亡例を表 11 に示す。いずれも、MRI スキャンに起因する事象ではないと判断した。

表 10 MRI 撮像後に発現した重篤な有害事象

	AE 発現日	観察事象/合併症	処置	転帰/考察	関連性
	植込み後日数	事象			
	MRI 後日数				
1	20■■■■	合併症	20■■■■-20■■■■ ■■■■に入院。植込み部位再建、IPG 交換及び抗生物質投与	20■■■■消失 当該事象は MRI 撮像に起因しないと判断した。	IPG 関連
	214	植込み部位感染症			
	145				
2	20■■■■	合併症	20■■■■に創傷部への体液貯留を認めたため外科的にポケット内部を消毒。抗生物質投与。	20■■■■消失 植込みポケットが MRI 撮像後 185 日に感染症を起こしていることから、MRI 撮像が直接の原因ではないと判断した。	植込み手技関連
	270	ペースメーカー植込みポケットの縫合部に感染を起こし膿が観察された。ポケット内部の感染症ではない。縫合糸が露出した。			
	185				
3	20■■■■	合併症	20■■■■-20■■■■ ■■■■に入院。機器の摘出及び抗生物質投与。	20■■■■消失 MRI 撮像後 300 日に発現した感染症であり、MRI 撮像が直接の原因ではないと判断した。	
	369	心内膜炎により IPG 及びリードの摘出を行った。			
	300				

表 11 MRI 群の死亡例

1	植込み日	20■■■■	コホート	MRI 群
	死亡日 (植込み後日数)	20■■■■ (28日)	MRI 撮像日 (MRI 撮像後日数)	未受診 (受診前に死亡)
死因	腺癌	関連性	システム及び機器関連：なし	植込み手技関連：なし MRI 手技関連：なし
患者背景	68 歳、女性。洞機能不全のため IPG 適応。高血圧、僧帽弁不全、洞性徐脈、右脚ブロック、糖尿病の既往あり。			
死亡の詳細	当該被験者は、腹癌腫症及び大網反転で入院した。被験者は、20■■■■年■■■■月■■■■日に死亡した。機器及びリードが摘出されて解析のため米国メドトロニック社に返却された。異常は認められなかった。			

2	植込み日	20■■■■	コホート	MRI 群
	死亡日 (植込み後日数)	20■■■■ (267日)	MRI 撮像日 (MRI 撮像後日数)	20■■■■ (193日)
死因	心筋梗塞	関連性	システム及び機器関連：なし	植込み手技関連：なし MRI 手技関連：なし
患者背景	69 歳、男性。房室ブロックにより IPG 適応。冠動脈疾患、心筋梗塞、発作性心			

	房細動、第2度房室ブロック、頸動脈疾患、睡眠時無呼吸症、糖尿病の既往あり。NYHA クラスII。LVEF=55~60%。
死亡の詳細	当該被験者が 20■■年■■月■■日に死亡したと、被験者の妻から報告があった。被験者はベッドで死亡しているのが発見され、検視官が自宅で死亡を宣告した。剖検は実施されなかった。機器及びリードが摘出されたが、治験実施施設から米国メドトロニック社に返却される際に紛失した。死因は糖尿病による急性心筋梗塞とされた。

3	植込み日	20■■■■	コホート	MRI 群	
	死亡日 (植込み後日 数)	20■■■■ (481日)	MRI 撮像日 (MRI 撮像後日 数)	20■■■■ (403日)	
死因	急性虚血性脳卒中/ 出血性胃潰瘍	関連 性	システム及び機 器関連：なし	植込み手技関 連：なし	MRI 手技関連： なし
患者背景	78歳、男性。洞機能不全により IPG 適応。虚血性心筋症、心不全、徐脈による失神、発作性心房細動、洞性徐脈、末梢血管疾患、慢性閉塞性肺疾患の既往あり。				
死亡の詳細	当該被験者は、脳卒中のため 20■■年■■月■■日に入院し、抗凝固薬による治療を受けた。■■月■■日、昏睡状態となり、胃出血を発現して、同日、病院で死亡した。機器及びリードが摘出されて解析のため米国メドトロニック社に返却された。異常は認められなかった。				

4	植込み日	20■■■■	コホート	MRI 群	
	死亡日 (植込み後日 数)	20■■■■ (79日)	MRI 撮像日 (MRI 撮像後日 数)	20■■■■ (10日)	
死因	腎不全による肺水 腫	関連 性	システム及び機 器関連：なし	植込み手技関 連：なし	MRI 手技関連： なし
患者背景	71歳、男性。洞機能不全により IPG 適応。虚血性心筋症、冠動脈疾患、高血圧、冠動脈インターベンション、発作性心房細動、変時性不全、慢性閉塞性肺疾患、血液透析を要する末期腎不全の既往あり。				
死亡の詳細	当該被験者は、20■■年■■月■■日に最後の透析を受けた。■■月■■日夜、ベッドに入った後に呼吸困難が発現。救急車を呼び、蘇生を試みたが、同日自宅で死亡した。機器及びリードが摘出されて解析のため米国メドトロニック社に返却された。異常は認められなかった。				

5	植込み日	20■■■■	コホート	MRI 群	
	死亡日 (植込み後日 数)	20■■■■ (3日)	MRI 撮像日 (MRI 撮像後日 数)	未受診 (受診前に死亡)	
死因	心不全	関連 性	システム及び機 器関連：なし	植込み手技関 連：なし	MRI 手技関連： なし
患者背景	67歳、女性。房室ブロックにより IPG 適応。高血圧、大動脈弁及び僧帽弁機能障害、徐脈による失神、発作性心房細動、第3度房室ブロック、右脚ブロックの既往あり。				
死亡の詳細	20■■年■■月■■日、被験者は蘇生後に医療機関に搬送された。半昏睡状態であり、腎不全、肝不全及び心原性ショックを呈していた。冠動脈造影で冠動脈疾患は認められなかったが、心静止を繰り返し発現した。薬物療法を行い、■■月■■日、EnRhythm MRI SureScan ペーシングシステムが植え込まれた。合併症は起こらなかった。■■月■■日、経食道心エコーにより高度の大動脈弁狭窄症を認めた。■■月■■日、血圧が低下し、血行動態が不安定となった。蘇生を行ったが、代償性心不全及び多臓器不全のため、同日死亡した。機器及びリードは摘出しなかった。				

総合機構は、植え込み後 6 週間以内に MRI を実施しないことについては、了承した。9 週以降に MRI を実施することについては、臨床試験の結果から妥当であると考え、6 週から 9 週の間 MRI を実施することの安全性については、十分に確認できているとは言えない。しかしながら、植え込み後 6 週でリードの周囲組織及びペーシング閾値は通常安定していると考えられること、MRI 安全ペーシングシステム試験（動物試験）において 6 週間で MRI を実施可能であったことを踏まえ、6 週から 9 週の間 MRI 検査を条件からあえて除外するもの必要はないと考える。したがって、添付文書においては臨床試験においては植え込み後 9～12 週目に MRI 検査が実施されたことを情報提供し、植え込み後 6～9 週目に MRI 検査を行う際には特に注意するよう記載することが妥当であると判断した。また、総合機構は、臨床試験において観察された MRI 検査に関連する有害事象及び MRI 検査との関連性が不明の有害事象について、許容できないものはないと判断した。

しかしながら、本臨床試験は、胸部スキャンを除外されていること、植込みから 9～12 週目に限定して 1 回のみ特定の診断を目的としない MRI 検査を行っていること、植込み時に予定される MRI 検査であること、限られた症例数であること、更に同一施設での植込み、管理、MRI 検査が行われていることから、限定された条件の中で行われた試験である。撮像可能条件の遵守のため、限定した条件で臨床試験を行うことを否定するものではないが、実際の臨床現場における環境は様々考えられる。実際の臨床現場においては、植込み時にいつ検査を行うか予見できないこと、将来的には患者が複数の医療機関を受診すると考えられること（例えば、MRI 検査を行う施設に循環器科がないケースや MRI 検査を他の施設に依頼するケース等が想定される）、特定の診断を目的とする MRI 検査が行われること、胸部スキャンが行われる可能性もあることを考えると、限定された状況でのみ使用したとしても網羅的に MRI 検査が行えることを確認できたとは言いがたい。したがって、実際の臨床現場の環境における有効性及び安全性評価することが困難であることから、本品植込み後に MRI 検査を実施した症例（一定数に達するまでの全例）を対象に、MRI 検査による不具合等について使用成績調査として調査することが必要と判断した。

【胸部スキャンの検討】

申請者は、臨床試験で除外していた胸部スキャンを行うことについて、非臨床試験を再解析しリスク分析を行った。その結果、リードが発熱するリスクが上昇することが判明した。リードの発熱は心筋の損傷を引き起こすと考えられるが、MRI スキャン後に発熱により起こると考えられるペーシング閾値が 0.5V 上昇する確率は約 8.1×10^{-4} （胸部スキャンを除外する場合、 1.4×10^{-5} ）、1.0V 上昇する確率は、約 5.8×10^{-5} （胸部スキャンを除外する場合、 3.4×10^{-7} ）と算出され、十分小さい確率であることから、胸部スキャンを行うことのリスクは、許容できると判断し、本申請において胸部スキャンを除外しないと説明した。

総合機構は、以下の通り考える。心筋損傷によるペーシング閾値の上昇は、大きなハザ

ードである。しかしながら、前述の再解析結果の他、動物を用いた MRI 安全ペーシングシステム試験において、1.5T トンネル型 MRI 装置を使用して、植込み部位付近にアイソセンタを置く条件で MRI スキャンを行い、イヌにおける閾値変化の計測や組織病理学的分析が行われており、MRI スキャンを行わなかったものと比較して顕著な差はみられなかったことも踏まえると、胸部スキャンによってペーシング閾値の上昇に至るほどの心筋損傷が生じるリスクは、従来のリード植え込みによる心筋損傷のリスクと比較して、同等とまでは言えないものの、明らかに大きいとは考えられない。また、その他、本機器の故障、移動、誤作動等に関するリスクは、非臨床試験及び既に行われた試験の再解析により、胸部スキャンを含めない場合と比較して、大きくないことが説明された。MRI 画像への影響については、アーチファクト試験により、本体から最大 15cm、リードから最大 12mm の地点で画像の歪みが起こる可能性があることが示されており、場合によっては診断に耐え得る画像が得られない恐れがあるものの、そのことを踏まえて MRI を使用することで、有用な画像を得られる可能性はあると考える。以上より、胸部スキャンを行うことによる心筋損傷のリスクは十分に低く、胸部スキャンを行うことの臨床上的有用性に鑑みて許容可能であると考え。ただし、アーチファクトにより有用な画像が得られない可能性があることを医療従事者に説明することが必要であると考え、申請者に注意喚起を行うことを指示した。

申請者は、総合機構の指示を添付文書に反映することとし、総合機構はこれを了承した。

【MRI を実施するための条件】

申請者は、非臨床試験及び臨床試験を踏まえて、MRI 検査を実施するために、本品 1 については以下の表 12 に示す条件を遵守する必要があると説明した。本品 2 については、同等の内容であるため省略する。それぞれの条件について、根拠を合わせて記載する。

表 12 MRI を実施するための条件と根拠

MRI を実施するための条件	根拠
<患者に関する項目>	
1)本品を植え込み後 6 週間以内は MRI を実施しないこと。	リードのディスロジの可能性の低減と、ペーシング閾値が安定してから MRI を行うこととするために設定した。
2)本品を左右の胸部領域以外に植え込んだ患者に MRI を実施しないこと。	非臨床試験において胸部植込みを前提とした試験を行っているため。
3)パルス幅 0.4ms におけるペーシング閾値が 2.0V 以上である患者には MRI を実施しないこと。(ただし、他の禁忌条件に該当しない心房粗動の既往を有する患者はこの限りではない。)	MRI 安全ペーシングシステム試験において、パルス幅 0.4ms における閾値上昇を確認しているため。また、MRI 後にペーシング閾値が上昇する可能性が否定できないことから安全マージンを確保する必要があるため。

4)パルス幅 1.0ms、パルス振幅 5.0V において横隔膜刺激がある患者には MRI を実施しないこと。	MRI シュアスキャン機能を ON にすると、パルス幅 1.0ms、パルス振幅 5.0V に固定されるため。
<本体及びリードに関する項目>	
1)MRI 対応していないリード及びリードアダプタとの併用時は MRI を実施しないこと。	MRI 対応型の IPG 及びリードを組み合わせることで、MRI に対する安全性を確保できるため。
2)本品と併用されている MRI 対応リード以外の植込み機器(以前使用していたリード等)を有している患者へは MRI を実施しないこと。	同上。
3)リードインピーダンスが 200Ω 以下若しくは 1,500Ω 以上の患者へは MRI を実施しないこと。	リードの故障、不具合が疑われ、安全性を確保できないため。
4)リードの損傷の疑いがある場合は MRI を実施しないこと。	安全性を確保できないため。
<MRI 装置及び撮像に関する項目>	
1)側臥位において MRI を実施しないこと。	側臥位を想定した検証を行っていないため。
2) 以下に示す条件に適合しない場合は MRI 機器を使用しないこと。	
・1.5T の静磁場を有する MRI 機器であること。	非臨床試験の前提条件であるため。
・1.5T の静磁場において RF 励起周波数は 64MHz であること。	非臨床試験の前提条件であるため。
・トンネル型磁石、臨床用の MRI システムであること。	非臨床試験の前提条件であるため。
・1 軸あたりの最大勾配スルーレートが 200T/m/s 以下であること。	非臨床試験の前提条件であるため。
3)MRI の全身 SAR を 2.0W/kg 以上での使用及び頭部 SAR を 3.2W/kg 以上での使用は行わないこと。	非臨床試験の前提条件であるため。
4)AP 方向において、ローカル送信/受信コイル及びローカル送信専用コイルとペーシングシステムが重なるように配置しないこと。	RF 送信コイル又は RF 送受信コイルを使用すると、使用部位の RF 磁場強度が大きくなることから、AP (anterior-posterior ; 前後) 方向において植込み型心臓ペースメーカーシステムと重なる位置に送信又は送受信コイルを置かな

	いことを前提として非臨床試験を行ったため。
5)患者の血行動態を以下に示すモニタ監視システムのいずれも用いないで MRI を実施しないこと。 ・心電図 ・パルス酸素濃度計 ・非侵襲性の血圧計	MRI 中に使用可能なペーシングモードは非同期であることから、不適切なペーシング及びペーシング不全が生じる可能性があるため。

総合機構は以下のとおり考える。

表 12 の条件については、安全性確保のための前提条件として規定され、非臨床試験及び臨床試験が計画された。よって、これらの条件を遵守することで、非臨床試験及び臨床試験で検証された安全性が確保されるとする申請者の考えは、妥当であると考え。しかしながら、実際に臨床現場で行われている植込み型心臓ペースメーカーシステムの取扱い及び MRI 検査の内容を大きく制限するものであり、正しい情報を現場に周知させないと混乱を生じることになると考えられる。

患者に関する項目、並びに本体及びリードに関する項目については、植込み位置を胸部領域にしなければならないこと、MRI 対応していないリード及びリードアダプタとの併用時は MRI を実施しないこと、本品と併用されている MRI 対応リード以外の植込み機器(以前使用していたリード等)を有している患者へは MRI を実施しないこと、といった、植込み時から注意すべき条件が含まれる。その他の条件は、植込み型心臓ペースメーカーシステムに精通した医師が確認しなければならない事項であると考え。そのため、植込みを行う医師、ペースメーカーの管理指導を行う医師については、これらの条件を理解した上で、植込み及び管理を行う必要がある。

MRI 装置及び撮像に関する項目のうち、5)については、臨床試験では観察されていないものの、MRI 検査時に非同期ペーシングに切り替えることにより、従来の非同期ペーシングと同様に R on T 等のリスクがあることを踏まえて規定された条件である。MRI 検査を行う施設において、MRI 対応のモニタリング機器を用意しなければならない。

その他の MRI 装置及び撮像に関する項目については、MRI 検査を行う際の装置の条件であり、MRI 検査を行う施設は条件を満たす MRI 装置を有する必要があり、MRI 検査を行う医師又は診療放射線技師等は、撮像できる患者の条件、手順を十分理解した上で、条件を遵守して MRI 検査を行わなければならない。現在本邦においては、3T の MRI 装置やオープン型 MRI 装置が普及しているが、それらの装置については、条件を満たして MRI 検査を行うことができないことを、医療従事者に対して周知することが重要である。また、MRI を依頼する医師は、これらの項目を遵守できる施設において MRI 検査が行われるよう努めなければならない。

したがって、本品を植え込む医師及び本品を植え込んだ患者に MRI 検査を行う医療従事者については、研修等を通じた撮像可能条件の周知徹底が必要であることから、十分な研修を行うことを承認条件とすることが妥当であると判断した。

【MRI 検査を行うことの位置づけ】

総合機構は、実際に臨床試験において、MRI 検査を行わなかった症例のうち撮像条件を満たさなかった症例が 9 例あったこと、MRI 検査を一部しか行えなかった症例が 6 例、MRI 検査を行ったが撮像可能条件が遵守されなかった症例が 9 例あったことを踏まえて、本品を植え込んでも撮像可能条件を満たさない場合が一定程度あることを、患者及び本品に携わる可能性のある医療従事者にどのように周知するか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

患者に対して「MRI を行えない場合がある」ことを周知徹底する主たる手段は、ペースメーカー手帳および MRI 対応 ID カードとなる。全ペースメーカー手帳に『MRI 検査が可能なシステムが植え込まれている場合は MRI 対応 ID カードが発行されます。』と記載し、カードを持たない場合は MRI 検査を行えないことも併記する。また、MRI 対応ペースメーカーには植込み機器やそれ以外の撮影可能条件と撮影できない場合を記載する。

さらに MRI 対応システムの患者向け情報提供のための専用ウェブサイト（日本語）を用意し、このウェブサイトを通して詳細な情報を提供する。またこのウェブサイトの存在を周知徹底するため、小冊子などの印刷物を患者向けに配布する（MRI 対応 ID カード送付時に封筒に同封する）ほか、患者団体などを通じた情報提供・広報活動を行なう。

医療従事者への周知徹底は、関連学会に対して、MRI 対応ペースメーカーの存在とその撮影可能条件、撮影できない場合の存在を、ニュースレターなどを通して情報提供する。また、医療従事者向けの MRI 対応ペースメーカーに関する専用ウェブサイトを情報提供を目的に開設し、その存在を関連学会を通じて周知徹底するよう努力する。

総合機構は以下のとおり考える。

1. 本品の位置づけ

本来ペースメーカーを植え込まれた患者の MRI 検査は原則禁忌であり、その前提条件を踏まえた本品 1 及び 2 の位置づけは「撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことが可能となる機器」というスタンスを周知して取り扱うのが妥当と考える。本品 1 及び 2 について、撮像可能条件に適合しない場合に MRI 検査を行うことについての安全性は示されておらず、MRI 検査を行う際には撮像可能条件への適合性を十分に確認しなければ適正使用ができないと考える。したがって、撮像可能条件があること及び撮像可能条件の内容の周知徹底のため、MRI 検査を実施する施設についても講習の実施を義務付ける等の十分な対応策を講じる必要がある。

2.緊急時の使用について

これまで一般的なペースメーカー植込み患者に対して MRI 撮像を行うことは添付文書において原則禁忌とされており、日本循環器学会のガイドラインにおいては、代替検査がなく、MRI 検査の有用性が全ての危険性を上回ると判断された場合にのみ、十分なインフォームドコンセントの下に施行されなければならないとされている⁹。本品について、撮像可能条件を満たさない場合の MRI 検査は従来と同様に取り扱われるべきものであるが、撮像可能条件を満たさなければならないことを過剰に重視した場合には、MRI 検査が救命のために特に必要であり、かつ、急を要する場合であっても MRI 検査が行われなくなることが懸念される。そのため、ペースメーカー植込み患者に対して MRI 検査を行うことのリスクとベネフィットを臨床現場が適切に判断できるよう、本品の位置づけが「撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことが可能となる機器」であり、撮像可能条件を満たさない場合は従来と同様に原則禁忌であることを明確にした上で、正確な情報を伝達する必要があると判断した。

以上を踏まえ、本品 1 及び 2 の市販後に医療従事者及び患者に対して周知すべきことは、急を要さない待機的症例については「撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことが可能となる機器」であることを踏まえて MRI 時には撮像可能条件を満たすことを確認して行うこと、急を要し特に必要とする場合については従来通りであることである。撮像可能条件に適合する場合であっても、撮像可能条件の設定根拠に述べた通り、少なくとも撮影のために非同期ペーシングに切り替えることに伴うリスク（R on T 等、不適切なペーシングが生じる可能性があること）があると考え。また、MRI 検査後には設定を戻す必要があるが、検査後に戻し忘れた場合には、非同期ペーシングが継続するため、同様に不適切なペーシングが生じる可能性がある。検査中にモニタリングを行うこと、MRI 検査後に設定を戻し忘れることのないように研修を行うことによって、リスクの低減を図ることとしているが、適切に取り扱った場合でもリスクは残存していると考えられることから、積極的に MRI 検査を行うことを推奨するものではなく、MRI 検査の必要性に応じて実施の是非について判断する必要があると考える。また、MRI 検査後に植込み型心臓ペースメーカーシステムの動作及び患者の状態を確認して適切な処置を行う必要があることを、申請者は説明しなければならない。

以上の内容を踏まえ、総合機構は、医療従事者及び患者に対して添付文書等での情報提供を適切に行うよう指示した。

【市販後の安全対策について】

市販後に本品 1 及び 2 の植込み患者に対する MRI 検査を安全に行い、本品 1 及び 2 以外を植え込まれた患者に対する MRI 検査が原則として行われなくするため、本品 1 及

び2は「撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査を行うことが可能になる機器」であることを、医療従事者及び患者に対して十分に情報提供しなければならない。

総合機構は、本品の植込みからMRI検査を行うまでの想定される一般的な流れと、各施設及び各段階で関わる医療従事者に要求されることについて、説明するよう求めた。

申請者は、次のとおり回答した。

植込みからMRI検査を行うまでの流れは以下のとおりである。

- ①植込み施設：医師が植込みを行い、患者に説明を行う。患者はIDカードを受領する。
- ②医療機関：診断、治療の過程でMRI検査の必要が生じたとき、MRI検査を依頼する医師は、患者がIDカードを有していることを確認し、MRI検査を行える施設を紹介する。
- ③ペースメーカー外来：患者は、MRI検査を行う前に、ペースメーカー外来を受診する。ペースメーカーの指導管理を行う医師は、撮像可能条件を満たすことを確認する。
- ④MRI検査実施施設：医師又は技師は、MRI検査を行えることを確認する。検査前に、プログラマを用いてMRIシュアスキャン機能を切り替える。MRI検査を行う。検査後にプログラマを用いて元の設定に戻す。

植込み施設、MRI検査を依頼する医師が所属する施設、ペースメーカー外来については特に制限を要しないと考える。MRI検査施設については、申請者が提供する研修プログラムを修了した放射線科医師又は診療放射線技師等が常勤でおり、装置や撮影中の患者管理が可能なこと等の条件を満たす施設であることが要求される。医療従事者については、MRI検査前のプログラム担当者及びMRI検査を行う者は研修を受講し、安全確保のスキーム・手順を学ぶ必要がある。

申請者は、以上のような手順、撮像可能条件、注意事項等をウェブサイト、関連学会、患者団体等を通じて周知すると説明した。

総合機構は回答を踏まえ、以下のとおり判断した。

本品1及び2は、MRI機器が撮像可能条件に適合していたとしても、MRIシュアスキャン機能を用いて非同期ペーシングモードに変更する必要がある。これに伴い、申請者が説明するように、不適切なペーシング又はペーシング不全が起こる可能性が否定できず、また、撮像後は、再度設定の変更が必要となる。したがって、①非同期ペーシングモードに設定している時間は短い方が望ましいこと、②設定変更に伴うトラブル等が生じた場合に速やかな対応がとれるためには、植込み型心臓ペースメーカーシステムに関する十分な知識を有する医師による協力が得られる体制が必要であることから、MRI検査施設において速やかにペーシングモードを変更できる体制を有すること、が適切と考える。また、植込み当初からMRI検査を行うことを見据えて、患者管理を適切に行える体制を有する施設から段階的に導入することが望ましいと考える。従って、患者の安全性を確保するために、本品及びMRI検査手技等に関する十分な知識・経験を有する者が、安全性を確保する体制を有する施設で用いる旨を承認条件に付すこととした。

次に、本品 1 及び 2 の植込み・管理指導を行う医師、MRI 検査を依頼する医師、ペーシングモードを変更する者、MRI 検査を行う者等本品に関わる医療従事者については、それぞれ撮像可能条件の確認を担う者であり、それぞれの立場で役割をもって患者の安全性の確保に努めることが重要であることから、役割に応じた研修を課し、本品及び MRI 検査に関する知識を得ることが必要である。患者に対しては、本品を植え込まれた場合であっても MRI 検査を受けられない可能性があることを十分に説明し、MRI 検査を受ける手順について理解させる必要がある。以上の点について周知し、適切に運用することが重要であることから、本品に携わる医療従事者、患者に対する研修を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努める旨を承認条件に付すことが妥当であると判断した。

なお、「臨床試験に関する資料」の項において述べた通り、本品 1 及び 2 に関連する臨床試験においては、本品 1 及び 2 の本邦の市販後に起こり得る状況を反映しているとは言い難い。したがって、本邦において適切に特定の条件下での MRI 検査が行えることを確認し、撮像可能条件を規定することや、使用方法に関して臨床試験において確認できなかった潜在的リスクを分析して更なる安全性の確保に努めるため、市販後に国内において MRI を実施した症例に関する情報を収集することが重要であると考え。本品植込み患者に対して MRI 検査がどれだけ行われるかは不明であることから、調査に値する一定症例数を目標とし、その症例数に達するまで全例調査を行う旨、承認条件に付すことが妥当であると判断した。

4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

【適合性書面調査結果】

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して書面による調査が実施された。その結果、特に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支障のないものと総合機構は判断した。

【GCP 書面調査結果】

薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づき承認申請資料に添付すべき資料（チー 1 - 1）に対して GCP 書面調査を実施した。提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

【QMS に係る書面適合性調査結果】

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総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、徐脈等の治療を行うために使用する植込み型心臓ペースメーカと植込み型ペースメーカリードである。本品は、従来の植込み型心臓ペースメーカ及びペースメーカリードでは原則禁忌とされていた植込み患者に対する MRI 検査について、限定された条件下で MRI 検査を行うことができるようにするために、既承認品を元に開発された。MRI は、脳神経外科領域、整形外科領域等において様々な疾患の診断に寄与していることから、MRI 検査ができるようになることによって、適切な治療が受けられる可能性が向上することが期待される。

総合機構は、植込み型心臓ペースメーカ及びペースメーカリードの長年の懸案事項であった、使用患者に対する MRI 検査が条件付きであっても解除されることは、患者に様々なメリットを与えるものと考えるが、①MRI スキャンが可能になるといっても限定的な条件下であること、②撮像可能条件を満たさない場合の緊急時の使用においては従来と変わらない取扱いであること、③適正使用のためには、本品植込み後に MRI を受ける際に関与する医療機関の医療従事者が認識を統一して対応することが重要であることから、本品は従来原則禁忌として取り扱われてきた MRI スキャンについて、特定の条件下において限定的に使用が可能になる植込み型ペースメーカ及びペースメーカリードであることを周知することが重要と考える。以上を踏まえた審査における主な論点は、1. 本品の MRI スキャンに対する安全性、2. 市販後の安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

1. 植込み型能動型機器に対して MRI を使用する際には、非能動型機器に対する影響として知られる磁場による力の発生、電流の発生、熱の発生その他、誘導される電流による機器の電子回路への影響を考慮しなければならず、適切な対応が取られていない場合は、これらの影響により、不適切作動、故障等が生じる恐れがある。また、心臓に直接接続される機器であることから、誘導電圧によって不適切な心刺激が生じる恐れがある。本品については、ハザードを抽出し、設定した条件下で非臨床試験を行い、リスク分析により安全性が評価され、特定の条件下における一定の安全性が示された。また、臨床試験においては、前世代品を植え込んだ被験者 211 例に対して、プロトコルを遵守した MRI スキャンが行われ、MRI 検査を行なうことにより生じる不具合、合併症について評価された。MRI 手技に起因する又は関連性が不明の有害事象のうち、患者の健康被害が回復しないほどの有害事象はなく、発生率が高い有害事象もなかったことから、非臨床試験で確認した範囲の条件下において安全性は確認された。

しかしながら、本品の臨床試験は、限られた状況で行われたものであり、市販後には様々な状況が想定されること、本邦の医療機関において適切に MRI 検査が行えることを確認し、更なる安全性対策を講じる必要があることから、承認条件 1 を課すことが妥当

と判断した。

2. これまで、本邦においては、ペースメーカー植込み患者に対する MRI 検査は原則禁忌とされ、医療従事者、患者の常識として認識されてきた。MRI 対応型植込み型心臓ペースメーカーシステムが市販され、MRI 非対応型の製品と混在することにより、混乱を生じる恐れがある。また、本品が市販されると、普段ペースメーカーに注意を払うことが必要とされなかった MRI 検査に関わる多くの医療従事者が影響を受けることから、本品を植え込まれた患者に携わる全ての医療従事者が、MRI 検査によって起こり得る患者への健康被害を理解し、撮像可能条件を遵守しなければならない。そのため、次に述べる 2 点について、正しく情報を周知し、適正に利用されるよう安全策を講じることが重要である。

1 点目は、MRI 非対応型のペースメーカーと MRI 対応型のペースメーカーが医療現場に混在すること、2 点目は、MRI 対応型植込み型ペースメーカーシステムであっても、一定の条件を満たさない限りは MRI 検査を行うことができないことである。

総合機構は、この 2 点について、本品を植え込む医師、本品の管理指導を行う医師、MRI 検査を依頼する医師、MRI 検査を行う者等、本品及び MRI 検査に関わるすべての医療従事者と患者が正しく理解するよう、十分に周知徹底する必要があると考える。したがって医療従事者及び患者が正しい理解を得るための研修が重要であると考え承認条件 3 を課すことが妥当と判断した。また、MRI 検査前に患者の状態を確認しペーシングモードを切り替える必要があること、検査中に循環動態のモニタリングを行う必要があること、急変時に迅速に対応する必要があること、検査後に患者のペースメーカーの再設定を行う必要があること等、患者の安全性を確保するために、MRI 検査を行う施設にあっては、植込み時から患者の MRI 検査施設は速やかにペーシングモードを変更できる体制を有する施設である必要があることから、承認条件 2 を課すことが妥当であると判断した。

総合機構は、以上の論点を踏まえ、本品を植え込まれた患者に対して「撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことが可能となる機器」として位置づけ、本品を医療現場に提供することは有益であると考え、以下の承認条件を付すことにより、次の使用目的に整備した上で承認して差し支えないと判断した。

1. メドトロニック Advisa MRI

使用目的

本品は、皮下の外科的に作製したポケットに植え込み、心臓内に留置する電極と接続して使用する植込み型心臓ペースメーカーである。

なお、本品は、撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことが可能となる機器である。

(1) 適応患者

徐脈に基づくめまい、ふらつき、失神などの症状があり、心拍数の回復により症状の改善が期待できる患者

(2) 適応疾患

房室ブロック、洞機能不全症候群、頸動脈洞症候群、神経調節性失神

2. キャプシュアー FIX MRI リード

使用目的

本品は、不整脈治療を目的に植込み型心臓ペースメーカ、植込み型除細動器等のパルス発生器と接続して、体内に植え込んで使用する経静脈リードであり、長時間心臓の自己脈をペースメーカに伝達し、ペースメーカの刺激電流を心筋へ伝達することによって、心臓リズムの補正に用いる。

なお、本品は、撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査を行うことが可能となる機器である。

承認条件

1. 再審査期間中は、関連学会と連携の上、使用成績調査を行うと共に、本品植込み患者のうち MRI 検査を行った患者について、一定数に達するまで全例調査し、その解析結果を報告すること。
2. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及び MRI 検査が行われるように適切な措置を講じること。
3. MRI 検査を行うための条件について、医療従事者、患者に対する研修を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

なお、本品は高性能医療機器であることから、再審査期間は3年とし、使用例のうち、MRI スキャンを行った症例について一定症例数に達するまでの全例の使用成績調査を行うことが適当であると考え。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 William Pavlicek, M.S. et al. The Effects of Nuclear Magnetic Resonance on Patients with Cardiac Pacemakers. Radiology 1983; 147: 149-153.
- ² Owen P. Mitchell J. Shein. Government Viewpoint; U.S. Food & Drug Administration: Pacemakers, ICDs and MRI. PACE 2005; 28: 268-269.
- ³ Alvaro A. Martinez, Thermal Sensitivity and Thermotolerance in Normal Porcine Tissues, Cancer Research 43, 2072-2075, 1983
- ⁴ J. van der Zee, Heating the patient: a promising approach?, Annals of Oncology 13:1173-1184, 2002
- ⁵ Matsumi N, Thermal damage threshold of brain tissue-histological study of heated normal monkey brains, Neurol Med Chir (Tokyo). 1994 Apr;34(4):209-15
- ⁶ Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation, and Resynchronization Therapy Third Edition Edited by KA Ellenbogen, GN Kay, CP Lau, BL Wilkoff, Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company, 2007 pp 51
- ⁷ Hayes David L, Cardiac Pacing and Defibrillation: A Clinical Approach. Edited by DL Hayes, MA Lloyd, PA Friedman. Armonk, NY, Blackwell Publishing Company, 2000. pp 7
- ⁸ Cardiac Pacing, second edition Edited by Kenneth A. Ellenbogen. Cambridge, Ma, Blackwell Science Inc., 1996 pp 44-45
- ⁹ ペースメーカー、ICD、CRTを受けた患者の社会復帰・就学・就労に関するガイドライン、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006-2007年度合同研究班報告）、日本循環器学会, 2008