

#### 4.3 臨床試験の試験成績

添付資料チ-1-1

##### 総括

検証的試験の概要を以下に示す。

##### 【検証的試験の概要】

| 項目             | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験の種類          | TSB-002C (NTA-2C、SRF-2C、DGS-1) による抗不整脈薬を対照とした多施設共同無作為化非盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 対象             | 発作性心房細動を呈する患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 症例数            | 計画時：111 例（有効性の主要評価項目に対する解析可能例として治験機器群 74 例、薬剤群 37 例）<br>仮登録時：153 例（治験機器群 104 例、薬剤群 49 例）<br>本登録時：143 例（治験機器群 100 例、薬剤群 43 例）<br>解析時：有効性評価例数：143 例（治験機器群 100 例、薬剤群 43 例）安全性評価例数：143 例（治験機器群 100 例、薬剤群 43 例）なお、薬剤群のうちクロスオーバーへ移行した 34 例のアブレーション後の安全性の評価は別途行う。                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 使用方法・使用期間・観察期間 | <p>〈治験機器群〉</p> <p>TSB-002C を用いて肺静脈と左房接合部において肺静脈アブレーションを受ける。アブレーション施行後、84 日間の Blanking Period を設ける。</p> <p>検査及び調査はアブレーション施行日を起算日として、術後 7 日以内、4 週、12 週、24 週、48 週に実施する。</p> <p>〈薬剤群〉</p> <p>抗不整脈薬による治療を行う。使用する抗不整脈薬の調整・決定期間として 28 日間の薬剤調整期間を設ける。</p> <p>検査及び調査は抗不整脈薬による治療開始日を起算日として、4 週、16 週、40 週に実施する。</p> <p>〈クロスオーバー〉</p> <p>薬剤群において、薬剤評価期間開始後から 16 週目検査までに薬剤の効果が認められない場合、又は計画された薬剤を副作用等の理由により継続使用できないと判断された場合、被験者が希望すれば TSB-002C によるアブレーションを受けることができる。</p> <p>検査及び調査はアブレーション施行日を起算日として、術後 7 日以内、4 週、12 週、24 週、48 週に実施する。</p> |
| 検査・観察項目        | 12 誘導心電計、24 時間ホルター心電計、携帯型心電計、QOL スコア、左房内血栓検査、左房容積、経胸壁心エコー検査 (TTE)、血液検査、神経学的検査、肺静脈径計測、心筋厚測定、抗不整脈薬服薬状況                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 主要評価項目         | 治験機器群及び薬剤群における慢性期成功割合の比較                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 治験期間           | 年 月 日 (1 例目の同意取得日) ～ 年 月 日 (最終症例の観察が終了した日)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 代表施設名          | 他 16 施設                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

### 【結果及び考察】

本治験の主要評価項目である慢性期成功割合は、治験機器群で 59.0% (59/100 例) であり、薬剤群の慢性期成功割合と比較し統計学的に優越性が検証されたことから、本治験機器が発作性心房細動治療用アブレーション機器としての性能を満たしていることが示唆された。また、安全性上のリスクとして横隔神経麻痺及び肺静脈狭窄 (>70%) が挙げられるものの、横隔神経麻痺は全ての症例で回復したこと、肺静脈狭窄はいずれも臨床症状はなく侵襲的治療が必要な症例はなかったこと、いずれの事象も重症度は軽度（日常生活に支障がない程度）であったことから、重篤な病態に至る可能性は高率ではないと考えられた。さらに、市販後のトレーニングでの手技の習熟にて、そのリスクは低減可能と考えられることより臨床的に許容可能な範囲と考察した。

以上より、本治験機器を用いたアブレーションは、従来のチップ電極アブレーションカテーテルによる治療法に加え、新たな治療手段の選択肢を臨床現場に提供することが可能と考える。

#### 4.3.1 臨床試験成績

##### 4.3.1.1 検証的試験の概略

| 項目    | 内容                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験目的  | 発作性心房細動患者に対する TSB-002C (NTA-2C、SRF-2C、DGS-1) の有効性及び安全性を、抗不整脈薬治療を対照とした多施設共同無作為化非盲検試験で検証する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 試験の種類 | TSB-002C (NTA-2C、SRF-2C、DGS-1) による抗不整脈薬を対照とした多施設共同無作為化非盲検試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 対象    | 発作性心房細動を呈する患者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 選択基準  | <p><b>【仮登録時】</b></p> <p>(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満の患者</p> <p>(2) 症候性の発作性心房細動と診断された患者</p> <p>(3) 同意取得時に 1 剤以上の I、II、III 又は IV 群の抗不整脈薬に抵抗性又は不耐性である患者 (不耐性：安全性上の問題で使用できなくなった)</p> <p>(4) 文書による同意が取得できる患者</p> <p><b>【本登録時】</b></p> <p>(5) 同意取得 6 ヶ月前から本登録までの間に最低 2 回の心房細動発作が認められていることが診療録等に記録されている患者。</p> <p>(6) 同意取得 6 ヶ月前から本登録までの間に 30 秒以上の心房細動発作が少なくとも 1 回心電図 (12 誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計等) に記録されている患者</p> <p><b>【クロスオーバー仮登録時】</b></p> <p>(7) クロスオーバー同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満の患者</p> <p>(8) 薬剤調整期間終了後 (29 日目) から 16 週目検査までの間に得られた心電図データで、薬剤の効果が認められない (30 秒以上の心房細動発作が 12 誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計等に記録されていることがコアラボにより確認された)、又は計画された薬剤を副作用等の理由により継続使用できない患者</p> <p>(9) 文書による同意が取得できる患者</p> <p><b>【クロスオーバー本登録時】</b></p> <p>なし</p> |

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準 | <p><b>【仮登録時】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 過去に心房細動を対象とした左房アブレーション又は外科的療法を受けた患者</li> <li>(2) ピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、ジソピラミド、フレカイニドのいずれにも抵抗性又は不耐性である患者</li> <li>(3) NYHA クラスⅢ又はⅣの患者</li> <li>(4) 登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞 (MI) 又は不安定狭心症の既往又は合併のある患者</li> <li>(5) 重度の虚血性心疾患、又は弁膜症を有する患者</li> <li>(6) 左心耳閉塞装置を有する患者</li> <li>(7) 重度の肺高血圧症を有する患者</li> <li>(8) 人工心臓弁を埋め込んだ患者</li> <li>(9) ペースメーカ、植込み型除細動器 (ICD) 、又は植込み型心電計を埋め込んだ患者</li> <li>(10) 登録前 6 ヶ月以内に明瞭な神経症状を伴う脳梗塞又は脳出血をおこしたことがある患者</li> <li>(11) 重度の頸動脈閉塞を有する患者</li> <li>(12) 下大静脈 (IVC) フィルタを埋め込んだ患者</li> <li>(13) 深部静脈血栓症 (DVT) を有する患者</li> <li>(14) 腎不全の患者</li> <li>(15) 血友病、白血病、リンパ腫等で出血性障害の既往又は合併症を有する患者</li> <li>(16) 全ての抗凝固薬を使用できない患者</li> <li>(17) 甲状腺機能異常を有し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験対象として不適当と判断した患者</li> <li>(18) ヨード又はヨード造影剤に対するアレルギーを起こしたことのある患者</li> <li>(19) 悪性腫瘍を有し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験対象として不適当と判断した患者</li> <li>(20) 妊娠、又は授乳中の患者</li> <li>(21) 登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加していた患者</li> <li>(22) 過去に本治験に参加したことのある患者</li> <li>(23) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</li> </ul> <p><b>【クロスオーバー仮登録時】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(24) 過去に心房細動を対象とした左房アブレーション又は外科的療法を受けた患者</li> <li>(25) ピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、ジソピラミド、フレカイニドのいずれにも抵抗性又は不耐性である患者</li> <li>(26) NYHA クラスⅢ又はⅣの患者</li> <li>(27) 登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞 (MI) 又は不安定狭心症の既往又は合併のある患者</li> <li>(28) 重度の虚血性心疾患、又は弁膜症を有する患者</li> <li>(29) 左心耳閉塞装置を有する患者</li> </ul> |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p>(30) 重度の肺高血圧症を有する患者</p> <p>(31) 人工心臓弁を埋め込んだ患者</p> <p>(32) ペースメーカー、植込み型除細動器(ICD)、又は植込み型心電計を埋め込んだ患者</p> <p>(33) 登録前6ヶ月以内に明瞭な神経症状を伴う脳梗塞又は脳出血をおこしたことがある患者</p> <p>(34) 重度の頸動脈閉塞を有する患者</p> <p>(35) 下大静脈(IVC) フィルタを埋め込んだ患者</p> <p>(36) 深部静脈血栓症(DVT)を有する患者</p> <p>(37) 腎不全の患者</p> <p>(38) 血友病、白血病、リンパ腫等で出血性障害の既往又は合併症を有する患者</p> <p>(39) 全ての抗凝固薬を使用できない患者</p> <p>(40) 甲状腺機能異常を有し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験対象として不適当と判断した患者</p> <p>(41) ヨード又はヨード造影剤に対するアレルギーを起こしたことのある患者</p> <p>(42) 悪性腫瘍を有し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験対象として不適当と判断した患者</p> <p>(43) 妊娠、又は授乳中の患者</p> <p>(44) 登録前3ヶ月以内に他の治験に参加していた患者</p> <p>(45) 薬剤群で発現した副作用が回復していない、もしくは医学的に回復確認が必要な副作用を有する患者</p> <p>(46) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</p> <p>【本登録・クロスオーバー本登録時】</p> <p>(47) 左房径が50mm以上の患者</p> <p>(48) 左室駆出率(LVEF)が35%未満の患者</p> <p>(49) 左房内血栓を有する患者</p> <p>(50) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</p> |
| 症例数 | <p>計画時：111例(有効性の主要評価項目に対する解析可能例として治験機器群74例、薬剤群37例)</p> <p>仮登録時：153例(治験機器群104例、薬剤群49例)</p> <p>本登録時：143例(治験機器群100例、薬剤群43例)</p> <p>解析時：</p> <p>有効性評価例数(FAS)：143例(治験機器群100例、薬剤群43例)</p> <p>有効性評価例数(急性期PPS)：97例(治験機器群)</p> <p>有効性評価例数(慢性期PPS)：124例(治験機器群87例、薬剤群37例)</p> <p>安全性評価例数：143例(治験機器群100例、薬剤群43例)なお、薬剤群のうちクロスオーバーへ移行した34例のアブレーション後の安全性の評価は別途行う。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>使用方法・<br/>使用期間・<br/>観察期間</p> | <p>&lt;治験機器群&gt;<br/>治験機器群に割りつけられた被験者は、肺静脈隔離（アイソレーション）を目的とし、TSB-002C を用いて肺静脈と左房接合部において肺静脈アブレーションを受ける。アブレーションは入院の上、実施する。アブレーション施行後、焼灼部位を安定化させるため、84 日間の Blanking Period を設ける。<br/>検査及び調査はアブレーション施行日を起算日として、術後 7 日以内、4 週、12 週、24 週、48 週に実施する。なお、アブレーション施行後に治験中止となった場合でも、被験者の安全性を確認するため可能な限り術後 48 週目まで検査を実施する。</p> <p>&lt;薬剤群&gt;<br/>薬剤群に割りつけられた被験者は抗不整脈薬による治療を行う。使用する薬剤は不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）<sup>9)</sup>を参考に決定する。使用する抗不整脈薬の調整・決定期間として 28 日間の薬剤調整期間を設ける。<br/>検査及び調査は抗不整脈薬による治療開始日を起算日として、4 週、16 週、40 週に実施する。</p> <p>&lt;クロスオーバー&gt;<br/>薬剤群において、薬剤評価期間開始後（29 日目）から 16 週目検査までの間に得られた心電図データで、薬剤の効果が認められない（30 秒以上の心房細動発作が 12 誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計等に記録されていることがコアラボにより確認された）場合、又は計画された薬剤を副作用等の理由により継続使用できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、被験者が希望すれば TSB-002C によるアブレーションを受けることができる（クロスオーバー）。ただし、クロスオーバー同意取得時点において、薬剤群で発現した副作用はすべて回復しているか、もしくは医学的に回復の確認が必要ないと治験責任医師又は治験分担医師が判断している場合に限る。なお、クロスオーバー同意取得時点で、薬剤群中止例とする。<br/>アブレーションはクロスオーバー同意取得後 84 日以内に行い、検査及び調査はアブレーション施行日を起算日として、術後 7 日以内、4 週、12 週、24 週、48 週に実施する。なお、アブレーション施行後に治験中止となった場合でも、被験者の安全性を確認するため可能な限り術後 48 週目まで検査を実施する。</p> |
| <p>併用薬・併<br/>用療法</p>            | <p>1. 併用禁止薬・併用制限薬<br/>&lt;治験機器群&gt;<br/>①前観察期間：Ⅰ群及びⅢ群の抗不整脈薬は、アブレーション施行前に少なくとも消失半減期の 5 倍を基準にした休薬期間を設ける。<br/>②Blanking Period：併用禁止薬・併用制限薬は設定しない。<br/>③治験機器評価期間：心房細動治療を目的としたⅠ群～Ⅳ群の抗不整脈薬は併用禁止とする。ただし、アブレーション施行前に抵抗性と判断されたⅠ～Ⅳ群の抗不整脈薬については薬剤の種類変更及び増量をしないことを条件に使用を可とし、Ⅱ群及びⅣ群の抗不整脈薬は心房細動治</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>療以外の目的であれば新規投与、種類変更及び増量を可とする。</p> <p>&lt;薬剤群&gt;</p> <p>①前観察期間：併用禁止薬・併用制限薬は設定しない。</p> <p>②薬剤調整期間：併用禁止薬・併用制限薬は設定しない。</p> <p>③薬剤評価期間：薬剤調整期間に決定した抗不整脈薬（Ⅰ～Ⅳ群）の種類変更及び増量を禁止とする。また、Ⅱ群及びⅣ群の抗不整脈薬は心房細動治療以外の目的であれば新規投与、種類変更及び増量を可とする。</p> <p>&lt;クロスオーバー&gt;</p> <p>①クロスオーバー前観察期間：併用禁止薬・併用制限薬は設定しない。</p> <p>②クロスオーバー評価期間：併用禁止薬・併用制限薬は設定しない。</p> <p>2. 併用禁止療法</p> <p>(1)他の医療機器を用いた左房アブレーション。ただし、心房粗動又は心房頻拍(心房細動を除く)に対する左房以外のアブレーションは可とする。</p> <p>(2)本治験の評価に影響を及ぼす可能性のある外科手術（メイズ手術等）及び埋め込み型機器（ペースメーカー、植込み型除細動器等）。</p> <p>3. 併用制限療法</p> <p>治験機器評価期間及び薬剤評価期間の心房細動治療を目的とした電氣的除細動は不可とする。</p> |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

検査・観察  
項目及び実  
施時期

以下に検査・観察項目及び実施時期を示す。

表 4.3-1 検査・観察項目及び実施時期 〈治験機器群〉

| 項目<br>(日)                        | 治験期間                 |        |                |                 |                |            |            |                               |                |
|----------------------------------|----------------------|--------|----------------|-----------------|----------------|------------|------------|-------------------------------|----------------|
|                                  | 前観察期間                |        |                | Blanking Period |                |            |            | 治験機器評価期間                      |                |
|                                  | -84～0 日              | -7～0 日 | 0 日            | 術後<br>7 日以内     | 術後<br>4 週      | 術後<br>12 週 | 術後<br>24 週 | 術後 48 週<br>/中止時 <sup>11</sup> |                |
| 同意取得                             | ●                    |        |                |                 |                |            |            |                               |                |
| 登録                               | 仮登録                  | ●      |                |                 |                |            |            |                               |                |
|                                  | 本登録                  |        | ●              |                 |                |            |            |                               |                |
| 検査・<br>調査項目                      | 問診                   |        | ●              |                 | ●              | ●          | ●          | ●                             | ●              |
|                                  | 12 誘導心電計             |        | ●              |                 | ● <sup>1</sup> | ●          | ●          | ●                             | ●              |
|                                  | 24 時間ホルター<br>心電計     |        |                |                 |                |            |            | ●                             | ●              |
|                                  | 携帯型心電計 <sup>2</sup>  |        |                |                 |                |            |            | ←→                            |                |
|                                  | QOL スコア              |        | ●              |                 |                |            |            |                               | ●              |
|                                  | 左房内血栓検査 <sup>3</sup> |        | ●              |                 |                |            |            |                               |                |
|                                  | 左房容積 <sup>4</sup>    |        | ●              |                 |                |            |            |                               | ●              |
|                                  | 経胸壁心エコー<br>検査 (TTE)  |        | ● <sup>5</sup> |                 | ● <sup>6</sup> |            |            |                               | ● <sup>5</sup> |
|                                  | 血液検査                 |        | ●              |                 | ●              |            | ●          | ●                             | ●              |
|                                  | 神経学的検査 <sup>7</sup>  |        | ●              |                 | ●              |            |            |                               | ●              |
|                                  | 肺静脈径計測 <sup>8</sup>  |        | ●              |                 |                |            |            | ●                             | ●              |
|                                  | 心筋厚測定 <sup>9</sup>   |        |                | ●               |                |            |            |                               |                |
| TSB-002C によるアブレーション              |                      |        |                | ●               |                |            |            |                               |                |
| 治験機器異常の確認                        |                      |        |                | ●               |                |            |            |                               |                |
| 有害事象                             |                      |        |                | ←→              |                |            |            |                               |                |
| 好ましくない医療上の<br>できごと <sup>10</sup> | ←→                   |        |                |                 |                |            |            |                               |                |
| 併用薬・併用療法                         | ←→                   |        |                |                 |                |            |            |                               |                |

●：検査・観察実施

- 1 入院期間中は 12 誘導心電計による調査を行う。期間内に複数データがある場合は、最終測定日のデータを採用する。
- 2 1 回/週及び全ての発作時に測定する。
- 3 術前 72 時間以内（抗凝固療法を施行していない場合は 48 時間以内）に 3D-CT もしくは経食道心エコー検査（TEE）により測定する。ただし、3D-CT で左房内血栓が疑われた場合には経食道心エコー検査（TEE）で再検査を行う。
- 4 3D-CT 又は経胸壁心エコー検査 (TTE) により測定する。
- 5 左房径、左室駆出率、E/A 比、心房内血栓の有無、心嚢液貯留の有無を測定する。
- 6 心嚢液貯留の有無を測定する。
- 7 神経学的検査で異常が見られ治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は MRI 検査を実施する。
- 8 3D-CT 又は MRI 検査により測定する。
- 9 3D-CT、MRI 検査又はアブレーション術中の心腔内エコー検査により測定する。
- 10 同意取得からアブレーション術までの期間に認められた好ましくない医療上のできごとを調査し、有害事象とは分けて評価する。
- 11 治験を中止した場合は、可能な限り被験者の了解を得て、検査及び調査を実施する。

表 4.3-2 検査・観察項目及び実施時期 〈薬剤群〉

| 項目<br>(日)                       |                                 | 治 験 期 間 |        |    |           |           |            |                               |
|---------------------------------|---------------------------------|---------|--------|----|-----------|-----------|------------|-------------------------------|
|                                 |                                 | 前観察期間   |        |    | 薬剤調整期間    |           | 薬剤評価期間     |                               |
|                                 |                                 |         |        |    | 投薬<br>開始日 | 開始後<br>4週 | 開始後<br>16週 | 開始後 40 週<br>/中止時 <sup>7</sup> |
|                                 |                                 | -84～0 日 | -7～0 日 |    | 0 日       | 14～28 日   | 105～119 日  | 280～294 日                     |
| 同意取得                            |                                 | ●       |        |    |           |           |            |                               |
| 登<br>録                          | 仮登録                             |         | ●      |    |           |           |            |                               |
|                                 | 本登録                             |         |        | ●  |           |           |            |                               |
| 検<br>査<br>・<br>調<br>査<br>項<br>目 | 問診                              |         |        | ●  |           | ●         | ●          | ●                             |
|                                 | 12 誘導心電計                        |         |        | ●  |           | ●         | ●          | ●                             |
|                                 | 24 時間ホルター心<br>電計                |         |        |    |           |           | ●          | ●                             |
|                                 | 携帯型心電計 <sup>1</sup>             |         |        |    |           |           | ←→         | ←→                            |
|                                 | QOL スコア                         |         |        | ●  |           |           |            | ●                             |
|                                 | 左房容積 <sup>2</sup>               |         |        | ●  |           |           |            | ●                             |
|                                 | 経胸壁心エコー検<br>査(TTE) <sup>3</sup> |         |        | ●  |           |           |            | ●                             |
|                                 | 血液検査                            |         |        | ●  |           |           | ●          | ●                             |
|                                 | 神経学的検査 <sup>4</sup>             |         |        | ●  |           |           |            | ●                             |
|                                 | 抗不整脈薬服薬状<br>況 <sup>5</sup>      |         |        |    | ←→        | ←→        | ←→         | ←→                            |
| 抗不整脈薬投与開始                       |                                 |         |        |    | ●         |           |            |                               |
| 有害事象                            |                                 |         |        |    | ←→        | ←→        | ←→         | ←→                            |
| 好ましくない医療上のできごと <sup>6</sup>     |                                 | ←→      | ←→     | ←→ |           |           |            |                               |
| 併用薬・併用療法                        |                                 | ←→      | ←→     | ←→ | ←→        | ←→        | ←→         | ←→                            |

●：検査・観察実施

1 測定は1回/週及び全ての発作時に測定する。

2 3D-CT 又は経胸壁心エコー検査(TTE)により測定する。

3 左房径、左室駆出率、E/A 比、心房内血栓の有無、心嚢液貯留の有無を測定する。

4 神経学的検査で異常が見られ治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は MRI 検査を実施する。

5 クロスオーバー被験者は、クロスオーバーが決定するまで調査する。

6 同意取得から薬剤投与開始までの期間に認められた好ましくない医療上のできごとを調査し、有害事象とは分けて評価する。

7 治験を中止した場合は、可能な限り被験者の了解を得て、検査及び調査を実施する。

表 4.3-3 検査・観察項目及び実施時期 〈クロスオーバー〉

| 項目<br>(日)                     |                       | 治 験 期 間      |        |                   |             |                 |           |            |            |                               |
|-------------------------------|-----------------------|--------------|--------|-------------------|-------------|-----------------|-----------|------------|------------|-------------------------------|
|                               |                       | クロスオーバー前観察期間 |        |                   | クロスオーバー評価期間 |                 |           |            |            |                               |
|                               |                       |              |        |                   | アブレーション術日   | 術後<br>7 日以内     | 術後<br>4 週 | 術後<br>12 週 | 術後<br>24 週 | 術後 48 週<br>/中止時 <sup>1)</sup> |
|                               |                       | -84～0 日      | -7～0 日 | 0 日               | 0～7 日       | 21～35 日         | 70～84 日   | 161～175 日  | 336～350 日  |                               |
| クロスオーバー同意取得                   |                       | ●            |        |                   |             |                 |           |            |            |                               |
| 登録<br>クロス<br>オーバー             | クロスオーバー<br>仮登録        |              | ●      |                   |             |                 |           |            |            |                               |
|                               | クロスオーバー<br>本登録        |              |        | ●                 |             |                 |           |            |            |                               |
| 検査・調査項目                       | 問診                    |              |        | ●                 |             | ●               | ●         | ●          | ●          | ●                             |
|                               | 12 誘導心電計              |              |        | ● <sup>1)</sup>   |             | ● <sup>2)</sup> | ●         | ●          | ●          | ●                             |
|                               | 24 時間ホルター心電計          |              |        |                   |             |                 |           |            | ●          | ●                             |
|                               | 左房内血栓検査 <sup>3)</sup> |              |        | ●                 |             |                 |           |            |            |                               |
|                               | 左房容積 <sup>4)</sup>    |              |        | ●                 |             |                 |           |            |            | ●                             |
|                               | 経胸壁心エコー検査(TTE)        |              |        | ● <sup>1,5)</sup> |             | ● <sup>6)</sup> |           |            |            | ● <sup>5)</sup>               |
|                               | 血液検査                  |              |        | ● <sup>1)</sup>   |             | ●               |           | ●          | ●          | ●                             |
|                               | 神経学的検査 <sup>7)</sup>  |              |        | ● <sup>1)</sup>   |             | ●               |           |            |            | ●                             |
|                               | 肺静脈径計測 <sup>8)</sup>  |              |        | ●                 |             |                 |           |            |            | ●                             |
|                               | 心筋厚測定 <sup>9)</sup>   |              |        |                   | ●           |                 |           |            |            |                               |
| TSB-002C によるアブレーション           |                       |              |        |                   | ●           |                 |           |            |            |                               |
| 治療機器異常の確認                     |                       |              |        |                   | ●           |                 |           |            |            |                               |
| 有害事象                          |                       |              |        |                   |             |                 |           |            |            |                               |
| 好ましくない医療上のできごと <sup>10)</sup> |                       | ←            | →      |                   |             |                 |           |            |            |                               |
| 併用薬・併用療法                      |                       | ←            |        |                   |             |                 |           |            |            |                               |

●：検査・観察実施

- 1 薬剤評価期間中の検査データが規定の日数内に実施されている場合は省略できる。
- 2 入院期間中は 12 誘導心電計による調査を行う。
- 3 術前 72 時間以内（抗凝固療法を施行していない場合は 48 時間以内）に 3D-CT もしくは経食道心エコー検査（TEE）により測定する。ただし、3D-CT で左房内血栓が疑われた場合には経食道心エコー検査（TEE）で再検査を行う。
- 4 3D-CT 又は経胸壁心エコー検査（TTE）により測定する。
- 5 左房径、左室駆出率、E/A 比、心房内血栓の有無、心嚢液貯留の有無を測定する。
- 6 心嚢液貯留の有無を測定する。
- 7 神経学的検査で異常が見られ治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は MRI 検査を実施する。
- 8 3D-CT 又は MRI 検査により測定する。
- 9 3D-CT、MRI 検査又はアブレーション術中の心腔内エコー検査により測定する。
- 10 クロスオーバー同意取得からアブレーション術までの期間に認められた好ましくない医療上のできごとを調査し、有害事象とは分けて評価する。
- 11 治験を中止した場合は、可能な限り被験者の了解を得て、検査及び調査を実施する。

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>評価方法及び評価基準</p> | <p>1. 有効性評価のための評価項目</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>治験機器群における慢性期成功割合及び薬剤群における慢性期成功割合の比較</p> <p>【成功の定義】</p> <p>治験機器群：30 秒以上継続する心房細動発作が Blanking Period 終了後、術後 48 週目検査まで、12 誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計による心電図に一度も記録されず、併用禁止薬・併用制限薬の投与や併用制限療法の施行がない。</p> <p>薬剤群：30 秒以上継続する心房細動発作が、薬剤調整期間終了後、投薬開始後 40 週目検査まで、12 誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計等による心電図に一度も記録されず、併用禁止薬・併用制限薬の投与や併用制限療法の施行がない。</p> <p>2) 副次評価項目</p> <p>(1) 治験機器群における急性期成功割合</p> <p>①肺静脈 (RSPV、RIPV、LSPV、LIPV) がアイソレーションされた被験者の割合</p> <p>②アブレーションを実施した肺静脈 (RSPV、RIPV、LSPV、LIPV) に対し、アイソレーションされた肺静脈の割合</p> <p>【アイソレーションの成否】</p> <p>電位が 0.1mV 以下もしくは肺静脈電位と左房電位が同期していない場合を成功とする。</p> <p>(2) QOL (SF-36v2 日本語版)</p> <p>治験機器群においては術後 48 週目検査、薬剤群においては投薬開始後 40 週目検査時点における、日本人標準値を用いた偏差得点から得られた下位尺度より算出したサマリースコア。</p> <p>2. 安全性評価のための評価項目</p> <p>(1) 有害事象</p> <p>(2) 治験機器の異常</p> <p>3. Major Complications</p> <p>治験機器群、クロスオーバーで発現した以下の事象</p> <p>(1) 術後 7 日以内に発現した重篤な有害事象</p> <p>(2) 術後に発現した全ての重度肺静脈狭窄 (&gt;70%) 又は食道穿孔、心タンポナーデ、横隔神経麻痺、明瞭な神経症状を伴う脳梗塞</p> <p>(3) 術後に発現した軽度 (&lt;50%) 又は中等度 (50-70%) 肺静脈狭窄で、次のいずれかを満たすもの</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肺静脈ステント等、侵襲的治療が必要</li> <li>・重大な臨床症状を有する</li> </ul> |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 治験調整医師  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 施設      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 試験期間    | <div> <div> </div> <div> </div> </div> 年 <div> <div> </div> <div> </div> </div> 月 <div> <div> </div> <div> </div> </div> 日 （1 例目の同意取得日）～ <div> <div> </div> <div> </div> </div> 年 <div> <div> </div> <div> </div> </div> 月 <div> <div> </div> <div> </div> </div> 日 （最終症例の観察が終了した日）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 試験成績の概略 | <p>全 17 施設</p> <p>1. 有効性の概略</p> <p>主要評価項目として治験機器群における術後 48 週目までの慢性期成功割合及び薬剤群における抗不整脈薬投与開始後 40 週目までの慢性期成功割合を比較した。その結果、治験機器群では 59.0%（59/100 例）、薬剤群では 4.7%（2/43 例）で、Fisher's exact test で統計学的な有意差が認められ（<math>P &lt; 0.0001</math>）、慢性期成功について、薬剤群に対して治験機器群の優越性が検証された。また、治験実施計画書で推定した慢性期成功割合と同程度であった。施設間の有効性の偏りについては特に確認されず、今回検討した範囲では、医療機関によって慢性期成功割合の差異はないと考えられる。</p> <p>2. 安全性の概略</p> <p>治験機器群（100 例）の Major Complications の発現割合は 12.0%、発現例数は 12 例、件数は 14 件で、クロスオーバー（34 例）は 8.8%、3 例 3 件、治験機器群＋クロスオーバー（134 例）は 11.2%、15 例 17 件であった。内訳は、脳梗塞 2 例、完全房室ブロック 1 例、洞不全症候群 1 例、血管偽動脈瘤 1 例、横隔神経麻痺 5 例、肺静脈狭窄（<math>&gt;70\%</math>）7 例であった。いずれも高度（日常生活に著しく支障がある程度）の事象ではなかった。治験機器との因果関係が否定できない事象は、横隔神経麻痺 5 例、肺静脈狭窄（<math>&gt;70\%</math>）7 例であり、脳梗塞 2 例、完全房室ブロック 1 例、洞不全症候群 1 例、血管偽動脈瘤 1 例は治験機器との因果関係が否定された。</p> <p>治験機器群（100 例）の重篤な有害事象の発現割合は 10.0%、発現例数は 10 例、件数は 12 件であり、クロスオーバー（34 例）は 11.8%、4 例 4</p> |

件、治験機器群＋クロスオーバー（134例）は10.4%、14例16件であった。内訳は、気管支炎1例、肺炎1例、膀胱癌1例、結腸癌1例、胃癌1例、不安障害1例、脳梗塞2例、意識消失1例、完全房室ブロック1例、徐脈1例、急性心不全1例、プリンツメタル狭心症1例、洞不全症候群2例、血管偽動脈瘤1例であった。いずれの事象も治験機器との因果関係は否定された。

治験機器群（100例）での治験機器の異常発現割合は6.0%、発現例数は6例、クロスオーバー（34例）は11.8%、4例、治験機器群＋クロスオーバー（134例）は7.5%、10例であった。内訳は、SRF-2Cの出力停止3例、通電不良1例、輸液ラインへのエア混入1例、バルーンカテーテルのピンホール3例、バルーンカテーテルの先端部離脱1例、閉塞造影困難1例、ツイスト1例であり、9例が治験機器使用中止（治験機器の交換を含む）となった（NTA-2Cの機器異常により5例、SRF-2Cの機器異常により3例、DGS-1の機器異常により1例）。すべての治験機器の異常で治験機器との因果関係が否定できなかった。

### 3. まとめ

本治験の主要評価項目である慢性期成功割合は、治験機器群で59.0%（59/100例）であり、薬剤群の慢性期成功割合と比較し統計学的に優越性が検証されたことから、本治験機器は発作性心房細動治療用アブレーション機器としての性能を満たしていることが示唆された。また、安全性上のリスクとして横隔神経麻痺及び肺静脈狭窄(>70%)が挙げられるものの、横隔神経麻痺は全ての症例で回復したこと、肺静脈狭窄はいずれも臨床症状はなく侵襲的治療が必要な症例はなかったこと、いずれの事象も重症度は軽度（日常生活に支障がない程度）であったことから、重篤な病態に至る可能性は高率ではないと考えられた。さらに、市販後のトレーニングでの手技の習熟にて、そのリスクは低減可能と考えられることより臨床的に許容可能な範囲と考察した。

以上より、本治験機器を用いたアブレーションは、従来のチップ電極アブレーションカテーテルによる治療法に加え、新たな治療手段の選択肢を臨床現場に提供することが可能と考えられる。

#### 4.3.1.1.1 対象選択基準・除外基準、試験デザイン・使用方法の妥当性

##### (1) 対象選択基準・除外基準の妥当性

選択基準及び除外基準の設定根拠を表 4.3-4 及び表 4.3-5 に示す。それぞれの設定根拠から選択基準及び除外基準は妥当であると考ええる。

表 4.3-4 選択基準の設定根拠

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 選択基準 | <p>【仮登録時】</p> <p>(1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満の患者</p> <p>(2) 症候性の発作性心房細動と診断された患者</p> <p>(3) 同意取得時に 1 剤以上の I、II、III 又は IV 群の抗不整脈薬に抵抗性又は不耐性である患者 (不耐性：安全性上の問題で使用できなくなった)</p> <p>(4) 文書による同意が取得できる患者</p> <p>【本登録時】</p> <p>(5) 同意取得 6 ヶ月前から本登録までの間に最低 2 回の心房細動発作が認められていることが診療録等に記録されている患者。</p> <p>(6) 同意取得 6 ヶ月前から本登録までの間に 30 秒以上の心房細動発作が少なくとも 1 回心電図 (12 誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計等) に記録されている患者</p> <p>【クロスオーバー仮登録時】</p> <p>(7) クロスオーバー同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満の患者</p> <p>(8) 薬剤調整期間終了後 (29 日目) から 16 週目検査までの間に得られた心電図データで、薬剤の効果が認められない (30 秒以上の心房細動発作が 12 誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計等に記録されていることがコアラボにより確認された)、又は計画された薬剤を副作用等の理由により継続使用できない患者</p> <p>(9) 文書による同意が取得できる患者</p> <p>【クロスオーバー本登録時】</p> <p>なし</p> <p>〔設定根拠〕</p> <p>(1) (7)：下限は未成年者を除外するために、上限は安全性に考慮して設定した。</p> <p>(2) (3) (5) (6) (8)：AF Catheter Ablation FDA ガイダンス<sup>10)</sup>、AF Surgical Ablation FDA Draft Guidance<sup>11)</sup>、ACCF、AHA、HRS ガイドライン<sup>12)</sup>及び心房細動治療ガイドライン (2008 年改訂版)<sup>13)</sup>を参考に設定した。</p> <p>(4) (9)：患者の人権を尊重するために設定した。</p> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

表 4.3-5 除外基準の設定根拠

|      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 除外基準 | <p>【仮登録時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 過去に心房細動を対象とした左房アブレーション又は外科的療法を受けた患者</li> <li>(2) ピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、ジソピラミド、フレカイニドのいずれにも抵抗性又は不耐性である患者</li> <li>(3) NYHA クラスⅢ又はⅣの患者</li> <li>(4) 登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞 (MI) 又は不安定狭心症の既往又は合併のある患者</li> <li>(5) 重度の虚血性心疾患、又は弁膜症を有する患者</li> <li>(6) 左心耳閉塞装置を有する患者</li> <li>(7) 重度の肺高血圧症を有する患者</li> <li>(8) 人工心臓弁を埋め込んだ患者</li> <li>(9) ペースメーカ、植込み型除細動器 (ICD)、又は植込み型心電計を埋め込んだ患者</li> <li>(10) 登録前 6 ヶ月以内に明瞭な神経症状を伴う脳梗塞又は脳出血をおこしたことがある患者</li> <li>(11) 重度の頸動脈閉塞を有する患者</li> <li>(12) 下大静脈 (IVC) フィルタを埋め込んだ患者</li> <li>(13) 深部静脈血栓症 (DVT) を有する患者</li> <li>(14) 腎不全の患者</li> <li>(15) 血友病、白血病、リンパ腫等で出血性障害の既往又は合併症を有する患者</li> <li>(16) 全ての抗凝固薬を使用できない患者</li> <li>(17) 甲状腺機能異常を有し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験対象として不適当と判断した患者</li> <li>(18) ヨード又はヨード造影剤に対するアレルギーを起こしたことのある患者</li> <li>(19) 悪性腫瘍を有し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験対象として不適当と判断した患者</li> <li>(20) 妊娠、又は授乳中の患者</li> <li>(21) 登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加していた患者</li> <li>(22) 過去に本治験に参加したことのある患者</li> <li>(23) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</li> </ul> <p>【クロスオーバー仮登録時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(24) 過去に心房細動を対象とした左房アブレーション又は外科的療法を受けた患者</li> <li>(25) ピルジカイニド、シベンゾリン、プロパフェノン、ジソピラミド、フレカイニドのいずれにも抵抗性又は不耐性である患者</li> <li>(26) NYHA クラスⅢ又はⅣの患者</li> <li>(27) 登録前 6 ヶ月以内に心筋梗塞 (MI) 又は不安定狭心症の既往又は合併のある患者</li> <li>(28) 重度の虚血性心疾患、又は弁膜症を有する患者</li> </ul> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>(29) 左心耳閉塞装置を有する患者<br/> (30) 重度の肺高血圧症を有する患者<br/> (31) 人工心臓弁を埋め込んだ患者<br/> (32) ペースメーカ、植込み型除細動器 (ICD)、又は植込み型心電計を埋め込んだ患者<br/> (33) 登録前 6 ヶ月以内に明瞭な神経症状を伴う脳梗塞又は脳出血をおこしたことがある患者<br/> (34) 重度の頸動脈閉塞を有する患者<br/> (35) 下大静脈 (IVC) フィルタを埋め込んだ患者<br/> (36) 深部静脈血栓症 (DVT) を有する患者<br/> (37) 腎不全の患者<br/> (38) 血友病、白血病、リンパ腫等で出血性障害の既往又は合併症を有する患者<br/> (39) 全ての抗凝固薬を使用できない患者<br/> (40) 甲状腺機能異常を有し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験対象として不適当と判断した患者<br/> (41) ヨード又はヨード造影剤に対するアレルギーを起こしたことのある患者<br/> (42) 悪性腫瘍を有し、治験責任医師又は治験分担医師が本治験対象として不適当と判断した患者<br/> (43) 妊娠、又は授乳中の患者<br/> (44) 登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加していた患者<br/> (45) 薬剤群で発現した副作用が回復していない、もしくは医学的に回復確認が必要な副作用を有する患者<br/> (46) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</p> <p>【本登録・クロスオーバー本登録時】</p> <p>(47) 左房径が 50mm 以上の患者<br/> (48) 左室駆出率 (LVEF) が 35%未満の患者<br/> (49) 左房内血栓を有する患者<br/> (50) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者</p> <p>〔設定根拠〕</p> <p>(1) (22) (24) : 有効性評価に与える影響を考慮して設定した。<br/> (2) (25) : 対照群に割り付けられた被験者に使用する抗不整脈薬を考慮して設定した。<br/> (3)-(19) (26)-(42) (45) (48) (49) : 被験者の安全性を考慮して設定した。<br/> (10) (27) (47) : FDA ガイダンス<sup>10)</sup>を参考にした。<br/> (20) (43) : 胎児及び母乳を介した乳児への安全性が確認されていないため設定した。<br/> (21) (44) : 他の治験の影響を考慮して設定した。<br/> (23) (46) (50) : 治験責任医師又は治験分担医師の判断により不適正な患者を除外できるようにするため設定した。</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## (2) 試験デザイン・使用方法の妥当性

試験デザイン・使用方法の設定根拠を表 4.3-6 に示す。設定根拠から試験デザイン及び使用方法は妥当であると考ええる。

表 4.3-6 試験デザイン・使用方法の設定根拠

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験の種類<br>(試験デザイン)      | <p>TSB-002C (NTA-2C、SRF-2C、DGS-1) による抗不整脈薬を対照とした多施設共同無作為化非盲検試験</p> <p>〔設定根拠〕<br/>本邦におけるカテーテルアブレーションは方法・手技が確立していないため施設間及び術者間の技術的な差異が大きく、成功率や合併症等の治療成績も大きく異なる。従って、他のアブレーションカテーテルを治療対照群とした場合、対照群としての一定のデータを得ることは難しいため、抗不整脈薬を対照とした比較試験とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 目標症例数                  | <p>目標症例数は 111 例とした(有効性の主要評価項目に対する解析可能例として治験機器群 74 例、薬剤群 37 例)。</p> <p>〔設定根拠〕<br/>治験機器群の慢性期成功割合を 60%、薬剤群の慢性期成功割合を 30%と推定し、有意水準両側 5%、検出力 80%の下で治験機器群と薬剤群の例数の比を 2:1 として治験機器群が薬剤群に対して優越性を示すための必要例数を算出した。治験機器群の慢性期成功割合及び薬剤群の慢性期成功割合は以下を根拠に推定した。</p> <p>〈治験機器群の慢性期成功割合〉<br/>TSB-002 国内探索的試験の結果より、TSB-002C の慢性期成功割合は 60%と推定した。<br/>妥当性：類似医療機器の慢性期成功割合（治験機器群の 12 ヶ月後再発なし）は、Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテルの海外治験で 69.9%（1 回手技の成功割合 57.7%）<sup>14)</sup>、ナビスター サーモクールで 66%であり<sup>15)</sup>、これらと比較しても妥当な設定であると考えられた。</p> <p>〈薬剤群の慢性期成功割合〉<br/>海外における心房細動アブレーションカテーテルとの比較試験での薬剤群の成績<sup>15)</sup>、及び国内不整脈専門医師へのヒアリング結果により、30%と推定した。</p> |
| 使用方法・<br>使用期間・<br>観察期間 | <p>〈治験機器群〉<br/>治験機器群に割りつけられた被験者は、肺静脈隔離（アイソレーション）を目的とし、TSB-002C を用いて肺静脈と左房接合部において肺静脈アブレーションを受ける。アブレーションは入院の上、実施する。アブレーション施行後、焼灼部位を安定化させるため、84 日間の Blanking Period を設ける。<br/>検査及び調査はアブレーション施行日を起算日として、術後 7 日以内、4 週、12 週、24 週、48 週に実施する。なお、アブレーション施行後に治験中止となった場合でも、被験者の安全性を確認するため可能な限り術後</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

48 週目まで検査を実施する。  
従って、有効性の観察期間は 48 週から 84 日間の Blanking Period を除く 36 週間とし、安全性の観察期間は、アブレーション施行後 48 週間とする。  
治験期間を図 4.3-1 に示す。

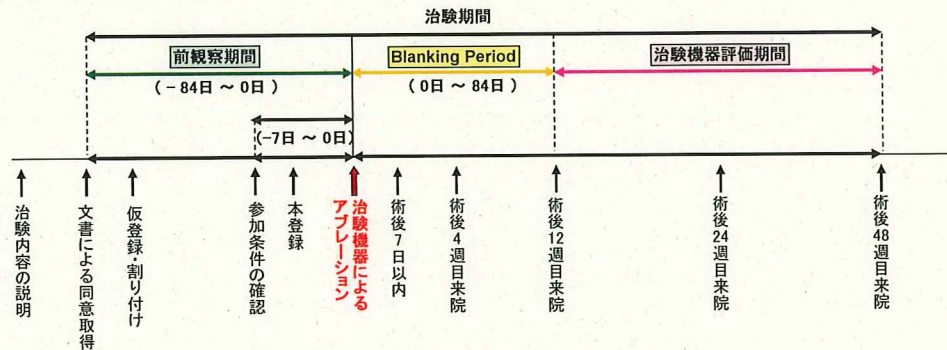


図 4.3-1 治験機器群の治験期間

〔設定根拠〕

前観察期間：一般的な医療機関が同意取得からアブレーション術を行うまで、最大必要な期間として 84 日間と設定した。

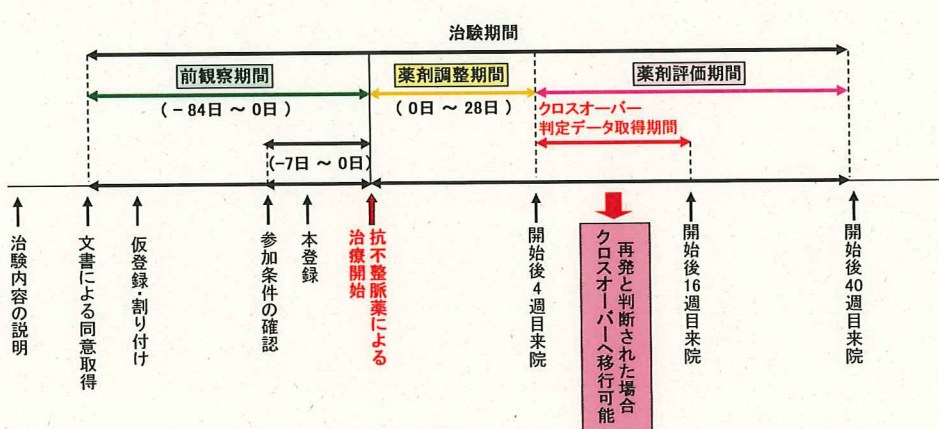
Blanking Period：FDA ガイダンス<sup>10)</sup>では 4 週間以上の Blanking Period の設定を提示しており、海外の共同ガイダンス<sup>16)</sup>においても 3 ヶ月の Blanking Period を設定している。また、不整脈専門医師からアブレーションによる焼灼痕が回復するのには 2~3 ヶ月を要するとの意見も踏まえ、84 日間と設定した。

治験機器評価期間：アブレーションの有効性及び安全性を十分に確認できる期間として最小 252 日間と設定した。

〔Blanking Period中の抗不整脈薬使用及び電氣的除細動の妥当性〕  
海外の共同ガイダンス<sup>16)</sup>にて、以下の記載がある。

アブレーション術後の1~3ヶ月間、不整脈を抑制するために抗不整脈薬を使用することは一般的に行われている。また、AFアブレーション後の短期間の抗不整脈薬の使用は心房頻拍の初期の再発を減少させるが、術後6ヶ月の不整脈の再発の予防には効果がない。

以上の理由により、Blanking Period中の抗不整脈薬の使用は妥当と判断した。また、Blanking Period中の電氣的除細動についても上記抗不整脈薬の使用と同様に扱えるものと考えた。

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>使用方法・<br/>使用期間・<br/>観察期間</p> | <p>＜薬剤群＞</p> <p>薬剤群に割りつけられた被験者は抗不整脈薬による治療を行う。使用する薬剤は不整脈薬物治療に関するガイドライン（2009 年改訂版）<sup>9)</sup>を参考に決定する。使用する抗不整脈薬の調整・決定期間として 28 日間の薬剤調整期間を設ける。</p> <p>検査及び調査は抗不整脈薬による治療開始日を起算日として、4 週、16 週、40 週に実施する。</p> <p>従って、有効性の観察期間は 40 週から 28 日間の薬剤調整期間を除く 36 週間とし、安全性の観察期間は、抗不整脈薬による治療開始日後の 40 週間とする。なお、中止した場合（クロスオーバー移行のための中止も含む）の観察期間の終了日は中止日とする。治験期間を図 4.3-2 に示す。</p>  <p>図 4.3-2 薬剤群の治験期間</p> <p>〔設定根拠〕</p> <p>前観察期間：治験機器群の前観察期間に合わせて 84 日間と設定した。</p> <p>薬剤調整期間：薬剤抵抗性で治験参加される被験者に、薬剤が無効になったにもかかわらず、治験機器群の Blanking Period と同じ期間（12 週間）の薬剤の継続使用を行うことは倫理的に問題があること、また、不整脈専門医師から薬剤の調整は一般的に 4 週間で可能であるとの意見から 28 日間と設定した。</p> <p>薬剤評価期間：治験機器群の評価期間に合わせて最小 252 日間と設定した。</p> |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

使用方法・  
使用期間・  
観察期間

#### ＜クロスオーバー＞

薬剤群において、薬剤評価期間開始後(29日目)から16週目検査までの間に得られた心電図データで、薬剤の効果が認められない(30秒以上の心房細動発作が12誘導心電計、携帯型心電計、ホルター心電計等に記録されていることがコアラボにより確認された)場合、又は計画された薬剤を副作用等の理由により継続使用できないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合、被験者が希望すればTSB-002Cによるアブレーションを受けることができる(クロスオーバー)。ただし、クロスオーバー同意取得時点において、薬剤群で発現した副作用はすべて回復しているか、もしくは医学的に回復の確認が必要ないと治験責任医師又は治験分担医師が判断している場合に限る。なお、クロスオーバー同意取得時点で、薬剤群中止例とする。

アブレーションはクロスオーバー同意取得後84日以内に行い、検査及び調査はアブレーション施行日を起算日として、術後7日以内、4週、12週、24週、48週に実施する。なお、アブレーション施行後に治験中止となった場合でも、被験者の安全性を確認するため可能な限り術後48週目まで検査を実施する。

従って、安全性の観察期間はアブレーション施行後48週間とする。なお、クロスオーバー同意取得前の有害事象は、薬剤群として評価し、アブレーション施行後の有害事象はクロスオーバーとして評価する。治験期間を図4.3-3に示す。

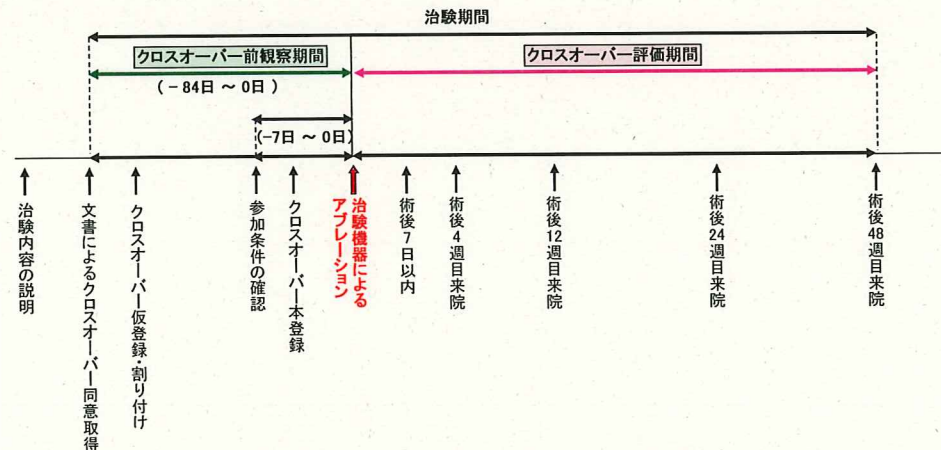


図 4.3-3 クロスオーバーの治験期間

#### 〔設定根拠〕

クロスオーバー前観察期間：一般的な医療機関が同意取得からアブレーション術を行うまで、最大必要な期間として84日間と設定した。

クロスオーバー評価期間：アブレーションの安全性を十分に確認できる期間として最小336日間と設定した。

#### 4.3.1.2 症例構成

解析対象とした症例は、■■■■年■■月■■日及び■■■■月■■日に開催した評価委員会で症例の取り扱いを検討した治験機器群、薬剤群及びクロスオーバーの全例とした。

##### 4.3.1.2.1 症例構成の内訳

本治験の被験者の内訳及び各群の中止/完了例数を表 4.3-7 及び図 4.3-4 に示す。

本治験では 153 例の被験者が仮登録され、無作為化にて治験機器群 104 例、薬剤群 49 例に割り付けられた。治験機器群 4 例、薬剤群 6 例が本登録に至らず、アブレーション未実施又は薬剤群で抗不整脈薬を 1 回も服薬していない（薬剤調整期間に移行していない）。

その結果、本登録に至った群ごとの被験者の内訳は、治験機器群 100 例、薬剤群 43 例となった。治験機器群 100 例のうち、82 例が治験を完了し、18 例が治験中止となった。薬剤群 43 例のうち、3 例は薬剤群として治験を完了したが、6 例が治験中止、34 例がクロスオーバーへ移行した。クロスオーバー 34 例のうち、29 例が治験を完了し、5 例が治験中止となった。

中止例の詳細については 4.3.1.3 にて記述する。本登録後の全ての中止例は慢性期成功割合において不成功例とした。

表 4.3-7 被験者の内訳

| 項目                                | 治験機器群       | 薬剤群        | クロスオーバー     |
|-----------------------------------|-------------|------------|-------------|
| 仮登録数                              | 104         | 49         | 34          |
| アブレーション実施又は抗不整脈投与開始した被験者数         | 100 (96.2%) | 43 (87.8%) | 34 (100.0%) |
| 治験を完了した被験者数                       | 82 (78.8%)  | 3 (6.1%)   | 29 (85.3%)  |
| 中止した被験者数                          | 22 (21.2%)  | 46 (93.9%) | 5 (14.7%)   |
| アブレーション実施又は抗不整脈薬投与開始前に中止した被験者数    | 4 (3.8%)    | 6 (12.2%)  | 0 (0.0%)    |
| アブレーション実施日又は抗不整脈薬投与開始日以降に中止した被験者数 | 18 (17.3%)  | 40 (81.6%) | 5 (14.7%)   |

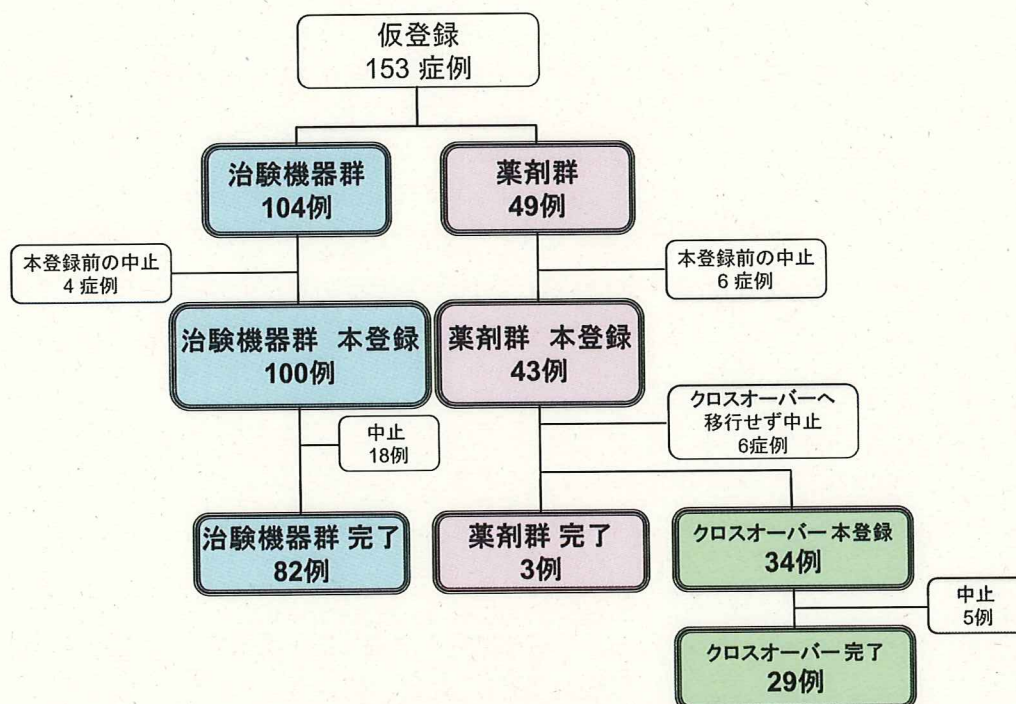


図 4. 3-4 被験者の内訳

#### 4. 3. 1. 2. 2 解析上の症例及びデータの取り扱い

■■年■■月■■日及び■■月■■日に開催した評価委員会で症例の取り扱いを検討した治験機器群、薬剤群及びクロスオーバーの全症例の観察終了後にデータ固定した。

評価委員会での検討の結果、症例の取扱いは表 4. 3-8 のとおり決定した。

表 4.3-8 症例の取扱い

治験機器群

| No | 項目             | 算出方法 | 症例採否         | 例数    | 内容                                                                                                           |
|----|----------------|------|--------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ①  | 仮登録例数          | -    | -            | 104 例 | -                                                                                                            |
| ②  | 本登録前中止例数       | -    | -            | 4 例   | 中止理由は表 4.3-9 に記載                                                                                             |
| ③  | 本登録例数          | ①-②  | FAS 採用       | 100 例 |                                                                                                              |
| ④  | 解析対象除外例数       | -    | PPS 不採用      | 3 例   | 2 例：アブレーション施行前にⅠ群及びⅢ群の抗不整脈薬を少なくとも半減期 5 倍を基準にした休薬期間を設けていない症例<br>1 例：除外基準 47) に抵触したままアブレーションを施行した症例            |
| ⑤  | 有効性評価例数        | ③-④  | PPS 採用 (症例)  | 97 例  | (本登録例数) - (解析対象除外例数)                                                                                         |
| ⑥  | 急性期成功割合        | ⑤    | PPS 採用 (データ) | 97 例  | 有効性評価例数                                                                                                      |
| ⑦  | QOL アンケートスコア   | ⑤    | PPS 採用 (データ) | 97 例  | 有効性評価例数<br>治験機器評価期間中に併用禁止・制限薬の規定に違反した 5 例の違反後のデータは PPS 不採用とした。                                               |
| ⑧  | 携帯型心電計測定頻度不足例数 | -    | PPS 不採用      | 10 例  | 評価委員会で決定した携帯型心電計の測定頻度不足の基準に該当する症例は 11 例認められたが、うち 1 例は PAF の再発が確認されているため不成功例として PPS 採用とし、残り 10 例は PPS 対象外とした。 |
| ⑨  | 慢性期成功割合        | ⑤-⑧  | PPS 採用 (データ) | 87 例  | (有効性評価例数) - (携帯型心電計測定頻度不足例数)                                                                                 |
| ⑩  | 安全性解析対象集団      | ③    | 全例採用         | 100 例 | 本登録に至った症例は全例採用とした。                                                                                           |

薬剤群

| No | 項目           | 算出方法 | 症例採否         | 例数   | 内容                                                                                                                                          |
|----|--------------|------|--------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ①  | 仮登録例数        | -    | -            | 49 例 | -                                                                                                                                           |
| ②  | 本登録前中止例数     | -    | -            | 6 例  | 中止理由は表 4.3-9 に記載                                                                                                                            |
| ③  | 本登録例数        | ①-②  | FAS 採用       | 43 例 | -                                                                                                                                           |
| ④  | 解析対象除外例数     | -    | PPS 不採用      | 6 例  | 1 例：選択基準 6) に非該当の症例。<br>3 例：薬剤評価期間中の抗不整脈薬の服薬率が 70%未満であった症例<br>1 例：除外基準 47) に抵触したまま薬剤調整期間を開始した症例<br>1 例：除外基準 47)～49) の確認データを同意以前のもので採用している症例 |
| ⑤  | 有効性評価例数      | ③-④  | PPS 採用 (症例)  | 37 例 | (本登録例数) - (解析対象除外例数)                                                                                                                        |
| ⑥  | QOL アンケートスコア | ⑤    | PPS 採用 (データ) | 37 例 | 1 例のみ併用禁止・制限薬の規定に違反後のデータは不採用とした。                                                                                                            |
| ⑦  | 慢性期成功割合割合    | ⑤    | PPS 採用 (データ) | 37 例 | 有効性評価例数                                                                                                                                     |
| ⑧  | 安全性解析対象集団    | ③    | FAS 採用       | 43 例 | 本登録に至った症例は全例採用とした。                                                                                                                          |

#### 4.3.1.3 中止・脱落・治験実施計画書逸脱

##### (1) 中止・脱落症例

本治験における中止例の治験中止理由一覧を表 4.3-9 に示す。

表 4.3-9 被験者ごとの中止理由

| 症例番号 | 群     | 中止日までの日数※1 | 中止理由                                                             | クロスオーバー移行理由 |
|------|-------|------------|------------------------------------------------------------------|-------------|
|      | 治験機器群 | 166        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 167        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 80         | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 83         | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 209        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 106        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 120        | 原疾患又は合併症の悪化のため、治験の継続が困難な場合                                       | -           |
|      | 治験機器群 | 92         | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 217        | 有害事象が発現し、治験の継続が困難な場合                                             | -           |
|      | 治験機器群 | 302        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 256        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 4          | 原疾患又は合併症の悪化のため、治験の継続が困難な場合                                       | -           |
|      | 治験機器群 | -          | 治験機器群及びクロスオーバーにおいて、アブレーション施行までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合 | -           |
|      | 治験機器群 | 216        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | -          | 治験機器群及びクロスオーバーにおいて、アブレーション施行までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合 | -           |
|      | 治験機器群 | 84         | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 168        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | 159        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |
|      | 治験機器群 | -          | 治験機器群及びクロスオーバーにおいて、アブレーション施行までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合 | -           |
|      | 治験機器群 | 287        | 治験期間中に併用制限薬の使用や併用制限療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | -           |

| 症例番号 | 群       | 中止日までの日数※1 | 中止理由                                                  | クロスオーバー移行理由                     |
|------|---------|------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
|      | 治験機器群   | 225        | 有害事象が発現し、治験の継続が困難な場合                                  | -                               |
|      | 治験機器群   | -          | その他、治験責任医師又は治験分担医師が中止の必要性を認めた場合                       | -                               |
|      | 薬剤群     | -          | 薬剤群において、抗不整脈薬投与開始までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合 | -                               |
|      | 薬剤群     | 91         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 63         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | クロスオーバー | 260        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                 | -                               |
|      | 薬剤群     | 21         | 薬剤群において、抗不整脈薬投与開始までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合 | -                               |
|      | 薬剤群     | 58         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 278        | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 58         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 48         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 38         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 44         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 147        | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | クロスオーバー | 169        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                 | -                               |
|      | 薬剤群     | 42         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | クロスオーバー | 104        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                 | -                               |
|      | 薬剤群     | 133        | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 72         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 69         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 49         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 48         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 41         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 34         | 有害事象が発現し、治験の継続が困難な場合                                  | 心房細動再発及び抗不整脈薬の副作用※2<br>(浮動性めまい) |

| 症例番号 | 群       | 中止日までの日数※1 | 中止理由                                                  | クロスオーバー移行理由                     |
|------|---------|------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
|      | クロスオーバー | 176        | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                 | -                               |
|      | 薬剤群     | 41         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 91         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 48         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 97         | 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                 | -                               |
|      | 薬剤群     | 28         | その他、治験責任医師又は治験分担医師が中止の必要性を認めた場合                       | -                               |
|      | 薬剤群     | 41         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 抗不整脈薬の副作用※2<br>(発作性頻脈)          |
|      | 薬剤群     | 63         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 70         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | -          | 薬剤群において、抗不整脈薬投与開始までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合 | -                               |
|      | 薬剤群     | 47         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 54         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 47         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 38         | 有害事象が発現し、治験の継続が困難な場合                                  | -                               |
|      | 薬剤群     | 49         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 49         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | クロスオーバー | 165        | その他、治験責任医師または治験分担医師が中止の必要性を認めた場合                      | -                               |
|      | 薬剤群     | -          | その他、治験責任医師又は治験分担医師が中止の必要性を認めた場合                       | -                               |
|      | 薬剤群     | -          | 被験者から中止の申し出があった場合                                     | -                               |
|      | 薬剤群     | 39         | 被験者から中止の申し出があった場合                                     | -                               |
|      | 薬剤群     | 75         | 被験者から中止の申し出があった場合                                     | -                               |
|      | 薬剤群     | 63         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発                          |
|      | 薬剤群     | 47         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発及び抗不整脈薬の副作用※2<br>(無力症、軟便) |
|      | 薬剤群     | -          | 薬剤群において、抗不整脈薬投与開始までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合 | -                               |

| 症例番号 | 群   | 中止日までの日数※1 | 中止理由                                                  | クロスオーバー移行理由 |
|------|-----|------------|-------------------------------------------------------|-------------|
|      | 薬剤群 | -          | 薬剤群において、抗不整脈薬投与開始までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合 | -           |
|      | 薬剤群 | 82         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発      |
|      | 薬剤群 | 49         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発      |
|      | 薬剤群 | 102        | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発      |
|      | 薬剤群 | 58         | 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                | 心房細動再発      |

※1 治験機器群及びクロスオーバーはアブレーション術日から、薬剤群は薬剤調整期間開始日から起算した。本登録前に治験中止し、治験機器又は抗不整脈薬による治療が施行されなかった症例は日数を一で示した。

※2 副作用の事象名は MedDRA/J (Ver. 17.0) 基本語で記載。

上記一覧を中止理由別に集計した結果を表 4.3-10 に示す。中止理由として、治験機器群では「治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合」が 59.1% (13/22 例) と最も多く、薬剤群では「クロスオーバーへ移行する場合」が 71.7% (33/46 例) で最も多かった。

表 4.3-10 中止理由の集計

|                                                                  | 治験機器群<br>N=104 | 薬剤群<br>N=49 | クロス<br>オーバー<br>N=34 |
|------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|---------------------|
| 有害事象が発現し、治験の継続が困難な場合                                             | 2 (9.1%)       | 2 (4.3%)    | 0 (0.0%)            |
| 治験機器の異常が発生し、治験機器の継続使用が困難な場合                                      | 0 (0.0%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)            |
| 原疾患又は合併症の悪化のため、治験の継続が困難な場合                                       | 2 (9.1%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)            |
| 治験期間中に併用禁止薬の使用や併用禁止療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | 13 (59.1%)     | 1 (2.2%)    | 4 (80.0%)           |
| 治験期間中に併用制限薬の使用や併用制限療法の施行が必要な事態が発生した場合                            | 1 (4.5%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)            |
| 治験機器群及びクロスオーバーにおいて、アブレーション施行までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合 | 3 (13.6%)      | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)            |
| 薬剤群において、抗不整脈薬投与開始までに選択基準に非該当、若しくは除外基準に該当していることが判明した場合            | 0 (0.0%)       | 5 (10.9%)   | 0 (0.0%)            |
| 薬剤群において、クロスオーバーへ移行する場合                                           | 0 (0.0%)       | 33 (71.7%)  | 0 (0.0%)            |
| 被験者から中止の申し出があった場合                                                | 0 (0.0%)       | 3 (6.5%)    | 0 (0.0%)            |
| 被験者が転院した場合又は転居等で来院しなくなった場合                                       | 0 (0.0%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)            |
| 非協力的な被験者のため、治験の継続を治験責任医師又は治験分担医師が困難と判断した場合                       | 0 (0.0%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)            |
| その他、治験責任医師又は治験分担医師が中止の必要性を認めた場合                                  | 1 (4.5%)       | 2 (4.3%)    | 1 (20.0%)           |

## (2) 治験実施計画書逸脱症例

本治験で確認された治験実施計画書からの逸脱を表 4.3-11 に示す。重大な GCP 不遵守症例は認められなかった。

表 4.3-11 被験者ごとの治験実施計画書逸脱内容

| 症例番号 | 群     | 内容                               |
|------|-------|----------------------------------|
|      | 治験機器群 | 術後 24 週の 24 時間ホルター心電計検査が規定日外     |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 術後 7 日以内の規定項目の未実施                |
|      | 治験機器群 | 術後 48 週の 24 時間ホルター心電計検査の有効解析時間不足 |
|      | 治験機器群 | 評価期間中に併用制限薬のワソランを使用              |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 術後 4 週の 12 誘導心電計検査の未実施           |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 術後 7 日以内の心房内血栓検査が規定日外            |
|      | 治験機器群 | 術後 7 日以内の経胸壁心エコー検査の未実施           |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 術中、ペースメーカーを留置                    |
|      | 治験機器群 | 術後 48 週の 24 時間ホルター心電計検査の有効解析時間不足 |
|      | 治験機器群 | DGS-1 誘導用ループガイドワイヤ不使用            |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 術後 48 週の 3D-CT 検査の未実施            |
|      | 治験機器群 | 術後 48 週の 24 時間ホルター心電計検査が規定日外     |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 本登録時の除外基準 47) に抵触                |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 術後 24 週の 24 時間ホルター心電計検査が規定日外     |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | アブレーション施行前の抗不整脈薬の休薬期間の逸脱         |
|      | 治験機器群 | 術後 24 週の 24 時間ホルター心電計検査の測定時間不足   |
|      | 治験機器群 | 術前の左房内血栓検査が規定日外                  |
|      | 治験機器群 | 術後 24 週の規定項目の検査が規定日外             |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 携帯型心電計の測定頻度の不足                   |
|      | 治験機器群 | 評価期間中に併用制限薬のサンリズムカプセルを使用         |
|      | 治験機器群 | アブレーション施行前の抗不整脈薬の休薬期間の逸脱         |

| 症例番号 | 群       | 内容                             |
|------|---------|--------------------------------|
|      | 治験機器群   | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 治験機器群   | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 治験機器群   | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 治験機器群   | 評価期間中に併用禁止薬のシベノール注を使用          |
|      | 治験機器群   | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 治験機器群   | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 治験機器群   | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 治験機器群   | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 治験機器群   | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 治験機器群   | 評価期間中に併用禁止薬のシベノールを使用           |
|      | 治験機器群   | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 薬剤群     | 携帯型心電計の測定頻度の不足                 |
|      | 薬剤群     | 本登録時の選択基準 6) に非該当              |
|      | クロスオーバー | 術後 48 週の 3D-CT 検査の未実施          |
|      | 薬剤群     | 薬剤評価期間における抗不整脈薬の服薬率が 70%未満     |
|      | クロスオーバー | 本登録前の経食道心エコー検査が規定日外            |
|      | 薬剤群     | 開始後 4 週の規定項目の検査が規定日外           |
|      | 薬剤群     | 薬剤評価期間における抗不整脈薬の服薬率が 70%未満     |
|      | 薬剤群     | 薬剤調整期間開始日が本登録日より前              |
|      | 薬剤群     | 開始後 16 週の 24 時間ホルター心電計検査が規定日外  |
|      | クロスオーバー | 術後 48 週の 24 時間ホルター心電計検査の測定時間不足 |
|      | 薬剤群     | 本登録時の除外基準 47) に抵触              |
|      | クロスオーバー | 術後 48 週目の 24 時間ホルター心電計検査が規定日外  |
|      | 薬剤群     | 評価期間中に併用制限薬のワソラン錠を服用           |
|      | 薬剤群     | 本登録前の心電図検査と心エコー検査を同意取得前に実施     |
|      | 薬剤群     | 薬剤評価期間における抗不整脈薬の服薬率が 70%未満     |
|      | 薬剤群     | 携帯型心電計の測定頻度不足                  |

#### 4.3.1.4 被験者背景

本治験における有効性の主たる解析対象である FAS 及び安全性解析対象集団の人口統計学的因子及び他の基準値集計を表 4.3-12 及び表 4.3-13 に示す。いずれの集団においても、群間で偏りのある背景因子は認められなかった。

表 4.3-12 人口統計学的因子及び他の基準値 (FAS)

| 項目                             |          | 治験機器群<br>N=100 | 薬剤群<br>N=43 |
|--------------------------------|----------|----------------|-------------|
| 性別                             | 男        | 80 (80.0%)     | 35 (81.4%)  |
|                                | 女        | 20 (20.0%)     | 8 (18.6%)   |
| 年齢 (歳)                         | <20      | 0 (0.0%)       | 0 (0.0%)    |
|                                | 20 ≤ <45 | 13 (13.0%)     | 5 (11.6%)   |
|                                | 45 ≤ <65 | 57 (57.0%)     | 20 (46.5%)  |
|                                | 65 ≤     | 30 (30.0%)     | 18 (41.9%)  |
|                                | <65      | 70 (70.0%)     | 25 (58.1%)  |
|                                | 65 ≤     | 30 (30.0%)     | 18 (41.9%)  |
|                                | N        | 100            | 43          |
|                                | Mean     | 58.8           | 61.0        |
|                                | SD       | 10.4           | 10.0        |
|                                | Max      | 74             | 74          |
| 発作性心房細動の発症から<br>同意日までの期間 (年)   | Median   | 61.0           | 63.0        |
|                                | Min      | 33             | 41          |
|                                | N        | 97             | 41          |
|                                | Mean     | 5.28           | 4.61        |
|                                | SD       | 6.79           | 4.60        |
|                                | Max      | 38.3           | 18.1        |
| 既往歴                            | Median   | 3.37           | 3.31        |
|                                | Min      | 0.0            | 0.2         |
| 合併症                            | なし       | 62 (62.0%)     | 29 (67.4%)  |
|                                | あり       | 38 (38.0%)     | 14 (32.6%)  |
| 同意取得前に使用していた<br>抗不整脈薬数 (抵抗性あり) | なし       | 2 (2.0%)       | 3 (7.0%)    |
|                                | あり       | 98 (98.0%)     | 40 (93.0%)  |
|                                | N        | 100            | 43          |
|                                | Mean     | 2.4            | 2.0         |
|                                | SD       | 1.4            | 1.2         |
|                                | Max      | 6              | 6           |
| 同意取得前に使用していた<br>抗不整脈薬数 (不耐性あり) | Median   | 2.0            | 2.0         |
|                                | Min      | 1              | 1           |
|                                | N        | 100            | 43          |
|                                | Mean     | 0.1            | 0.0         |
|                                | SD       | 0.3            | 0.2         |
|                                | Max      | 2              | 1           |
|                                | Median   | 0.0            | 0.0         |
|                                | Min      | 0              | 0           |

表 4.3-13 人口統計学的因子及び他の基準値（安全性解析対象集団）

| 項目                            |          | 治験機器群<br>N=100 | 薬剤群<br>N=43 | 治験機器群<br>+クロスオーバー<br>N=134 |
|-------------------------------|----------|----------------|-------------|----------------------------|
| 性別                            | 男        | 80 (80.0%)     | 35 (81.4%)  | 110 (82.1%)                |
|                               | 女        | 20 (20.0%)     | 8 (18.6%)   | 24 (17.9%)                 |
| 年齢（歳）                         | <20      | 0 (0.0%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)                   |
|                               | 20 ≤ <45 | 13 (13.0%)     | 5 (11.6%)   | 18 (13.4%)                 |
|                               | 45 ≤ <65 | 57 (57.0%)     | 20 (46.5%)  | 73 (54.5%)                 |
|                               | 65 ≤     | 30 (30.0%)     | 18 (41.9%)  | 43 (32.1%)                 |
|                               | <65      | 70 (70.0%)     | 25 (58.1%)  | 91 (67.9%)                 |
|                               | 65 ≤     | 30 (30.0%)     | 18 (41.9%)  | 43 (32.1%)                 |
|                               | N        | 100            | 43          | 134                        |
|                               | Mean     | 58.8           | 61.0        | 58.9                       |
|                               | SD       | 10.4           | 10.0        | 10.3                       |
|                               | Max      | 74             | 74          | 74                         |
| 発作性心房細動の発症から<br>同意日までの期間（年）   | N        | 97             | 41          | 130                        |
|                               | Mean     | 5.28           | 4.61        | 5.12                       |
|                               | SD       | 6.79           | 4.60        | 6.34                       |
|                               | Max      | 38.3           | 18.1        | 38.3                       |
|                               | Median   | 3.37           | 3.31        | 3.38                       |
|                               | Min      | 0.0            | 0.2         | 0.0                        |
| 既往歴                           | なし       | 62 (62.0%)     | 29 (67.4%)  | 84 (62.7%)                 |
|                               | あり       | 38 (38.0%)     | 14 (32.6%)  | 50 (37.3%)                 |
| 合併症                           | なし       | 2 (2.0%)       | 3 (7.0%)    | 5 (3.7%)                   |
|                               | あり       | 98 (98.0%)     | 40 (93.0%)  | 129 (96.3%)                |
| 同意取得前に使用していた<br>抗不整脈薬数（抵抗性あり） | N        | 100            | 43          | 134                        |
|                               | Mean     | 2.4            | 2.0         | 2.5                        |
|                               | SD       | 1.4            | 1.2         | 1.4                        |
|                               | Max      | 6              | 6           | 7                          |
|                               | Median   | 2.0            | 2.0         | 2.0                        |
|                               | Min      | 1              | 1           | 1                          |
| 同意取得前に使用していた<br>抗不整脈薬数（不耐性あり） | N        | 100            | 43          | 134                        |
|                               | Mean     | 0.1            | 0.0         | 0.1                        |
|                               | SD       | 0.3            | 0.2         | 0.3                        |
|                               | Max      | 2              | 1           | 2                          |
|                               | Median   | 0.0            | 0.0         | 0.0                        |
|                               | Min      | 0              | 0           | 0                          |

#### 4.3.1.5 試験成績

##### 4.3.1.5.1 有効性の成績

本治験における有効性の主たる解析対象はFASであることから、原則としてFASにおけるデータのみ記載する。ただし、一部のデータに関しては結果の頑健性を確認するためにPPSデータも記載する。なお、本文及び図表中で説明する薬剤群の成績は薬剤調整期間～薬剤評価期間（中止時検査も含む）のみの成績であり、クロスオーバーの成績は含まない。よってクロスオーバーの成績との重複はない。

#### 4.3.1.5.1.1 有効性に関する主要評価項目

##### (1) 主要な解析

治験機器群における術後 48 週目までの慢性期成功割合及び薬剤群における抗不整脈薬投与開始後 40 週目までの慢性期成功割合を Fisher's exact test により比較した。なお、検定の有意水準は両側 5%とした。結果を表 4.3-14 に示す。

主要評価項目である慢性期成功割合は、FAS において治験機器群で 59.0% (59/100 例)、薬剤群では 4.7% (2/43 例) であり、統計的な有意差が認められた ( $p < 0.0001$ )。PPS においても、治験機器群で 55.2% (48/87 例)、薬剤群では 5.4% (2/37 例) であり、統計的な有意差が認められた ( $p < 0.0001$ )。

表 4.3-14 慢性期成功における Fisher's exact test

FAS

| 項目                  | 成功         | 不成功        | Total | p 値    |
|---------------------|------------|------------|-------|--------|
| 治験機器群               | 59 (59.0%) | 41 (41.0%) | 100   |        |
| 薬剤群                 | 2 (4.7%)   | 41 (95.3%) | 43    |        |
| Total               | 61         | 82         | 143   |        |
| Fisher's exact test |            |            |       | <.0001 |

PPS

| 項目                  | 成功         | 不成功        | Total | p 値    |
|---------------------|------------|------------|-------|--------|
| 治験機器群               | 48 (55.2%) | 39 (44.8%) | 87    |        |
| 薬剤群                 | 2 (5.4%)   | 35 (94.6%) | 37    |        |
| Total               | 50         | 74         | 124   |        |
| Fisher's exact test |            |            |       | <.0001 |

また、群ごとの慢性期成功割合及び慢性期成功割合の群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。表 4.3-15 に示す。

FAS において治験機器群と薬剤群の慢性期成功割合の差[95%信頼区間]は 54.3%[37.8, 68.8]であった。PPS は 49.8%[31.6, 65.6]であった。

表 4.3-15 慢性期成功割合集計

FAS

| 項目          | N   | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|-----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 100 | 59 | 59.0% | 48.7%    | 68.7%    |
| 薬剤群         | 43  | 2  | 4.7%  | 0.6%     | 15.8%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | -   | -  | 54.3% | 37.8%    | 68.8%    |

PPS

| 項目          | N  | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 87 | 48 | 55.2% | 44.1%    | 65.9%    |
| 薬剤群         | 37 | 2  | 5.4%  | 0.7%     | 18.2%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | -  | -  | 49.8% | 31.6%    | 65.6%    |

## (2) 副次的な解析

医療機関別に群ごとの慢性期成功割合及び慢性期成功割合の群間差の推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。結果を表 4.3-16 に示す。

FAS において、医療機関 17 施設中、15 施設で治験機器群の慢性期成功割合が薬剤群より高い傾向が認められた。残り 2 施設中、1 施設 [redacted] は薬剤群の症例がいなかった。もう 1 施設 [redacted] は、症例数が少なく両群で成功症例がいなかった。

表 4.3-16 医療機関別の慢性期成功割合集計 (FAS)

| 項目          | N  | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 15 | 9  | 60.0% | 32.3%    | 83.7%    |
| 薬剤群         | 6  | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 39.3%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | -  | -  | 60.0% | 12.5%    | 90.3%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合   | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|--------|----------|----------|
| 治験機器群       | 2 | 2  | 100.0% | 22.4%    | 100.0%   |
| 薬剤群         | 1 | 0  | 0.0%   | 0.0%     | 95.0%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 100.0% | -44.7%   | 100.0%   |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 3 | 1  | 33.3% | 0.8%     | 90.6%    |
| 薬剤群         | 2 | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 77.6%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 33.3% | -60.4%   | 90.6%    |

| 項目          | N  | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 10 | 6  | 60.0% | 26.2%    | 87.8%    |
| 薬剤群         | 4  | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 52.7%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | -  | -  | 60.0% | -0.6%    | 93.2%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合 | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|------|----------|----------|
| 治験機器群       | 2 | 0  | 0.0% | 0.0%     | 77.6%    |
| 薬剤群         | 1 | 0  | 0.0% | 0.0%     | 95.0%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 0.0% | -        | -        |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 4 | 3  | 75.0% | 19.4%    | 99.4%    |
| 薬剤群         | 3 | 1  | 33.3% | 0.8%     | 90.6%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 41.7% | -40.2%   | 91.6%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 4 | 3  | 75.0% | 19.4%    | 99.4%    |
| 薬剤群         | 1 | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 95.0%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 75.0% | -46.1%   | 99.4%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 8 | 1  | 12.5% | 0.3%     | 52.7%    |
| 薬剤群         | 3 | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 63.2%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 12.5% | -55.3%   | 70.7%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 5 | 4  | 80.0% | 28.4%    | 99.5%    |
| 薬剤群         | 2 | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 77.6%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 80.0% | -13.8%   | 99.5%    |

| 項目          | N  | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 12 | 7  | 58.3% | 27.7%    | 84.8%    |
| 薬剤群         | 6  | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 39.3%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | -  | -  | 58.3% | 5.9%     | 89.9%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 4 | 2  | 50.0% | 6.8%     | 93.2%    |
| 薬剤群         | 1 | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 95.0%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 50.0% | -66.3%   | 97.5%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合 | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|------|----------|----------|
| 治験機器群       | 1 | 0  | 0.0% | 0.0%     | 95.0%    |
| 薬剤群         | 0 | 0  | -    | -        | -        |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | -    | -        | -        |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合   | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|--------|----------|----------|
| 治験機器群       | 9 | 9  | 100.0% | 71.7%    | 100.0%   |
| 薬剤群         | 4 | 1  | 25.0%  | 0.6%     | 80.6%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 75.0%  | 14.0%    | 99.4%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 4 | 2  | 50.0% | 6.8%     | 93.2%    |
| 薬剤群         | 2 | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 77.6%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 50.0% | -45.2%   | 98.7%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合   | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|--------|----------|----------|
| 治験機器群       | 4 | 4  | 100.0% | 47.3%    | 100.0%   |
| 薬剤群         | 2 | 0  | 0.0%   | 0.0%     | 77.6%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 100.0% | 2.2%     | 100.0%   |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 5 | 2  | 40.0% | 5.3%     | 85.3%    |
| 薬剤群         | 2 | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 77.6%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 40.0% | -49.4%   | 90.0%    |

| 項目          | N | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|---|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 8 | 4  | 50.0% | 15.7%    | 84.3%    |
| 薬剤群         | 3 | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 63.2%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | - | -  | 50.0% | -21.9%   | 90.6%    |

慢性期成功についてオッズ比（治験機器群/薬剤群）の点推定値及び両側 95% 信頼区間を算出した。結果を表 4.3-17 に示す。

FAS において、オッズ比[95%信頼区間]は 29.50[6.85, 260.10]であった。

表 4.3-17 慢性期成功に関するオッズ比（FAS）

| 項目          | N   | 成功 | 不成功 | オッズ比  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|-----|----|-----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 100 | 59 | 41  | -     | -        | -        |
| 薬剤群         | 43  | 2  | 41  | -     | -        | -        |
| 治験機器群 / 薬剤群 | -   | -  | -   | 29.50 | 6.85     | 260.10   |

群（治験機器・薬剤）及び医療機関を説明変数（固定効果）としたロジスティック回帰（Firth's penalized likelihood approach）により、群間の比較を行うとともに、オッズ比の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。結果を表 4.3-18 に示す。

FAS において、オッズ比[95%信頼区間]は 44.46[8.89, 222.44]、p 値は 0.3766 であった。

表 4.3-18 慢性期成功に関するロジスティック回帰分析 (FAS)

| 効果に対する Type3 分析 |     |                    |        |
|-----------------|-----|--------------------|--------|
| 効果              | 自由度 | Wald<br>Chi-square | p 値    |
| 群               | 1   | 21.3379            | <.0001 |
| 医療機関            | 16  | 17.1393            | 0.3766 |

| 項目          | オッズ比  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|-------|----------|----------|
| 治験機器群 / 薬剤群 | 44.46 | 8.89     | 222.44   |

| 項目        | 自由度 | 推定値     | 標準誤差   |
|-----------|-----|---------|--------|
| Intercept | 1   | -1.4899 | 0.4106 |
| 治験機器群     | 1   | 1.8973  | 0.4107 |
|           | 1   | -0.0559 | 0.5662 |
|           | 1   | 1.5509  | 1.6566 |
|           | 1   | -0.9241 | 1.1413 |
|           | 1   | -0.0634 | 0.6603 |
|           | 1   | -2.0180 | 1.7952 |
|           | 1   | 1.6137  | 1.1313 |
|           | 1   | 0.4374  | 1.0403 |
|           | 1   | -2.0225 | 0.9394 |
|           | 1   | 0.6701  | 0.9558 |
|           | 1   | -0.1277 | 0.6101 |
|           | 1   | -0.4117 | 0.9784 |
|           | 1   | -1.5052 | 2.1911 |
|           | 1   | 2.6854  | 0.9972 |
|           | 1   | -0.4166 | 0.9678 |
|           | 1   | 1.7608  | 1.2285 |
|           | 1   | -0.7520 | 0.8954 |

群（治験機器・薬剤）、医療機関及び群（治験機器・薬剤）×医療機関を説明変数（固定効果）としたロジスティック回帰により、交互作用の検討を行った。結果を表 4.3-19 に示す。

FAS において、群と医療機関の交互作用は確認できなかった（p 値 0.9968）。

表 4.3-19 慢性期成功に関するロジスティック回帰分析（交互作用の検討）(FAS)

| 効果に対する Type3 分析 |     |                    |        |
|-----------------|-----|--------------------|--------|
| 効果              | 自由度 | Wald<br>Chi-square | p 値    |
| 群               | 1   | 0.3664             | 0.5450 |
| 医療機関            | 16  | 8.2598             | 0.9408 |
| 群×医療機関          | 15  | 4.2571             | 0.9968 |

#### 4.3.1.5.1.2 有効性に関する副次評価項目

##### (1) 急性期成功割合

##### ① 肺静脈 (RSPV、RIPV、LSPV、LIPV) がアイソレーションされた被験者の割合

アブレーションを実施した全ての被験者に対し、肺静脈 (RSPV、RIPV、LSPV、LIPV) がアイソレーションされた被験者の割合及び両側 95%信頼区間を算出した。結果を表 4.3-20 に示す。

FAS において、4 本の肺静脈全てがアイソレーションされた被験者の割合は、93.0% (93/100 例) であった。

表 4.3-20 肺静脈がアイソレーションされた被験者の割合 (FAS)

| 項目    | N   | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------|-----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群 | 100 | 93 | 93.0% | 86.1%    | 97.1%    |

##### ② アブレーションを実施した肺静脈 (RSPV、RIPV、LSPV、LIPV) に対し、アイソレーションされた肺静脈の割合

アブレーションを実施した肺静脈 (RSPV、RIPV、LSPV、LIPV) に対し、アイソレーションされた肺静脈の割合及び 95%信頼区間を算出した。結果を表 4.3-21 に示す。

FAS において、アイソレーションされた肺静脈の割合は、RSPV で 100.0% (100/100 本)、RIPV で 100.0% (100/100 本)、LSPV で 94.0% (94/100 本)、LIPV は 98.0% (98/100 本) であった。

表 4.3-21 アブレーションを実施した肺静脈に対し、アイソレーションされた肺静脈の割合 (FAS)

| 項目    | 部位   | N   | 成功  | 成功割合   | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------|------|-----|-----|--------|----------|----------|
| 治験機器群 | RSPV | 100 | 100 | 100.0% | 97.0%    | 100.0%   |
| 治験機器群 | RIPV | 100 | 100 | 100.0% | 97.0%    | 100.0%   |
| 治験機器群 | LSPV | 100 | 94  | 94.0%  | 87.4%    | 97.8%    |
| 治験機器群 | LIPV | 100 | 98  | 98.0%  | 93.0%    | 99.8%    |

##### (2) QOL (SF-36v2 日本語版)

日本人標準値を用いた偏差得点から得られた下位尺度、及びこれらの下位尺度より算出したサマリースコアの基本統計量を時期ごとに算出した<sup>17)</sup>。結果を表 4.3-22 に示す。

FAS において、いずれの平均 QOL スコアにおいても、治験機器群及び薬剤群で前観察期間に臨床上有意味な差は認められなかった。治験機器群では、前観察期間に比べ最終評価時で、いずれの項目においても平均 QOL スコアの上昇傾向が認められた。一方、薬剤群においては、GH (全体的健康感) スコアのみ上昇傾向が認められたが、その他の下位尺度はほぼ不変又は低下傾向にあった。

表 4.3-22 SF-36v2 の集計 (FAS)

## PF (身体機能)

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 48.22 | 10.35 | 57.8 | 50.62  | 10.9 |
|       | 術後 48 週  | 82  | 51.29 | 9.97  | 57.8 | 54.23  | 0.1  |
|       | 最終評価時    | 100 | 50.30 | 10.06 | 57.8 | 54.23  | 0.1  |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 49.45 | 8.73  | 57.8 | 54.23  | 29.0 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 53.03 | 5.51  | 57.8 | 54.23  | 47.0 |
|       | 最終評価時    | 32  | 47.69 | 11.02 | 57.8 | 50.62  | 3.7  |

## RP (日常役割機能 (身体))

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 45.78 | 12.65 | 55.7 | 52.40  | 2.6  |
|       | 術後 48 週  | 82  | 50.61 | 10.29 | 55.7 | 55.72  | 9.2  |
|       | 最終評価時    | 100 | 48.91 | 11.72 | 55.7 | 55.72  | 2.6  |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 47.14 | 9.98  | 55.7 | 52.40  | 22.5 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 49.07 | 11.51 | 55.7 | 55.72  | 35.8 |
|       | 最終評価時    | 32  | 45.13 | 11.02 | 55.7 | 47.41  | 22.5 |

## BP (体の痛み)

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 51.99 | 9.61  | 61.7 | 54.57  | 26.9 |
|       | 術後 48 週  | 82  | 53.40 | 9.93  | 61.7 | 54.57  | 26.9 |
|       | 最終評価時    | 100 | 52.86 | 10.17 | 61.7 | 54.57  | 22.4 |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 50.79 | 10.05 | 61.7 | 50.10  | 35.4 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 55.16 | 6.27  | 61.7 | 54.57  | 49.2 |
|       | 最終評価時    | 32  | 50.88 | 10.19 | 61.7 | 52.33  | 17.1 |

## GH (全体的健康感)

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 47.03 | 9.22  | 69.8 | 46.85  | 27.1 |
|       | 術後 48 週  | 82  | 50.78 | 9.08  | 69.8 | 49.52  | 24.5 |
|       | 最終評価時    | 100 | 49.45 | 9.32  | 69.8 | 49.52  | 24.5 |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 46.89 | 6.15  | 60.2 | 46.85  | 32.5 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 53.96 | 10.77 | 65.5 | 52.18  | 44.2 |
|       | 最終評価時    | 32  | 47.35 | 6.61  | 65.5 | 46.85  | 32.5 |

## VT (活力)

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 49.83 | 10.47 | 69.1 | 49.83  | 24.1 |
|       | 術後 48 週  | 82  | 53.90 | 10.72 | 69.1 | 56.25  | 17.7 |
|       | 最終評価時    | 100 | 52.14 | 11.16 | 69.1 | 53.04  | 17.7 |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 51.62 | 7.88  | 69.1 | 53.04  | 37.0 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 51.97 | 14.83 | 69.1 | 43.41  | 43.4 |
|       | 最終評価時    | 32  | 50.63 | 8.86  | 69.1 | 48.23  | 33.8 |

## SF（社会生活機能）

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 46.19 | 12.52 | 57.0 | 50.58  | 5.5  |
|       | 術後 48 週  | 82  | 50.18 | 10.09 | 57.0 | 57.02  | 18.4 |
|       | 最終評価時    | 100 | 49.35 | 10.31 | 57.0 | 57.02  | 18.4 |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 49.08 | 8.98  | 57.0 | 50.58  | 24.8 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 57.02 | 0.00  | 57.0 | 57.02  | 57.0 |
|       | 最終評価時    | 32  | 47.76 | 10.60 | 57.0 | 50.58  | 18.4 |

## RE（日常役割機能（精神））

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 47.33 | 11.20 | 56.1 | 51.91  | 6.1  |
|       | 術後 48 週  | 82  | 51.65 | 9.69  | 56.1 | 56.07  | 6.1  |
|       | 最終評価時    | 100 | 50.78 | 10.14 | 56.1 | 56.07  | 6.1  |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 48.13 | 9.48  | 56.1 | 51.91  | 26.9 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 51.91 | 7.21  | 56.1 | 56.07  | 43.6 |
|       | 最終評価時    | 32  | 46.96 | 11.99 | 56.1 | 51.91  | 10.3 |

## MH（心の健康）

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 48.97 | 9.93  | 65.2 | 51.82  | 16.9 |
|       | 術後 48 週  | 82  | 53.03 | 9.83  | 65.2 | 54.51  | 11.6 |
|       | 最終評価時    | 100 | 51.90 | 10.09 | 65.2 | 54.51  | 11.6 |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 50.26 | 8.37  | 62.6 | 51.82  | 22.3 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 55.40 | 8.63  | 65.2 | 51.82  | 49.1 |
|       | 最終評価時    | 32  | 48.72 | 10.14 | 65.2 | 50.48  | 22.3 |

## PCS（身体的健康を表すコンポーネント・サマリースコア）

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 49.40 | 10.12 | 76.8 | 50.65  | 21.3 |
|       | 術後 48 週  | 82  | 50.94 | 8.78  | 68.8 | 52.63  | 19.9 |
|       | 最終評価時    | 100 | 50.10 | 9.02  | 68.8 | 51.37  | 19.9 |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 48.46 | 9.64  | 68.1 | 50.90  | 18.2 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 50.85 | 6.52  | 57.0 | 51.52  | 44.0 |
|       | 最終評価時    | 32  | 48.19 | 9.73  | 61.1 | 49.60  | 11.1 |

## MCS（精神的健康を表すコンポーネント・サマリースコア）

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 50.42 | 8.68  | 69.4 | 50.49  | 28.0 |
|       | 術後 48 週  | 82  | 53.25 | 9.25  | 73.2 | 53.57  | 30.5 |
|       | 最終評価時    | 100 | 52.14 | 9.82  | 73.2 | 52.20  | 26.6 |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 51.05 | 7.23  | 66.0 | 52.21  | 32.5 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 55.23 | 13.34 | 69.0 | 54.33  | 42.4 |
|       | 最終評価時    | 32  | 51.08 | 8.24  | 69.0 | 51.41  | 36.3 |

RCS (役割/社会的健康を表すコンポーネント・サマリースコア)

| 群     | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max  | Median | Min  |
|-------|----------|-----|-------|-------|------|--------|------|
| 治験機器群 | 前観察期間    | 100 | 45.75 | 13.22 | 64.1 | 48.13  | 2.2  |
|       | 術後 48 週  | 82  | 49.92 | 10.63 | 68.9 | 52.05  | 11.5 |
|       | 最終評価時    | 100 | 49.20 | 11.55 | 68.9 | 52.05  | 4.3  |
| 薬剤群   | 前観察期間    | 43  | 48.26 | 12.34 | 72.9 | 52.06  | 22.1 |
|       | 開始後 40 週 | 3   | 51.38 | 8.68  | 61.1 | 48.50  | 44.5 |
|       | 最終評価時    | 32  | 46.07 | 12.28 | 61.4 | 48.99  | 20.0 |

#### 4.3.1.5.1.3 有効性の部分集団の検討

##### (1) 有効性の部分集団の検討項目

FAS を対象として、有効性の主要評価項目である慢性期成功割合について、表 4.3-23 に示す背景因子①～⑧を規定し部分集団の検討を行った。その結果、サブグループ間で慢性期成功割合の差が 10%以上であった背景因子は、①「同意取得前に使用していた抗不整脈薬数（抵抗性）」、②「同意取得前に使用していた抗不整脈薬（不耐性）」、③「アブレーション実施までの除細動」、⑤「心臓関連の既往歴」であったが、②及び⑤については一方のサブグループの症例数が少なく検討不能であった。①及び③の検討結果を以下に示す。

表 4.3-23 有効性の部分集団の検討項目

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) 被験者背景（原疾患に関連する背景）<br>① 同意取得前に使用していた抗不整脈薬数（抵抗性）（2 剤未満、2 剤以上）<br>② 同意取得前に使用していた抗不整脈薬（不耐性）（あり、なし）<br>③ アブレーション実施までの除細動（あり、なし）<br>2) 被験者背景（その他の背景）<br>④ 性別（男、女）<br>⑤ 心臓関連の既往歴（あり、なし）<br>⑥ 心臓関連の合併症（あり、なし）<br>3) アブレーションに関連する背景<br>⑦ 他の機器を用いた左房以外のアブレーション（あり、なし）<br>⑧ 各施設におけるアブレーション実施順（3 例以内、4 例以降） |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

なお、薬剤群はアブレーション未実施のため、③、⑦、⑧ については、全症例を対象として解析した。③ の「除細動」は、電氣的除細動が該当し、薬理的除細動は含まれていない。

##### (2) 有効性の部分集団の検討結果

###### ① 背景因子① 同意取得前に使用していた抗不整脈薬数（抵抗性）

表 4.3-23 に示した背景因子①「同意取得前に使用していた抗不整脈薬数（抵抗性）（中央値 2 剤未満、中央値 2 剤以上）」別に、群ごとの慢性期成功割合、慢性期成功割合の群間差の点推定値及び 95%信頼区間を算出した。その結果を表 4.3-24 に示す。FAS において、治験機器群の慢性期成功割合[95%信頼区間]は、「抗不整脈薬数（抵抗性）が 2 剤未満」のサブグループで 68.6% (24/35 例) [50.7, 83.1]、「抗不整脈薬数（抵抗性）が 2 剤以上」のサブグループで 53.8% (35/65

例) [41.0, 66.3]であり、「抗不整脈薬数（抵抗性）が2剤未満」のサブグループで高い傾向が認められた。

**表 4.3-24 同意取得前に使用していた抗不整脈薬数（抵抗性）**

部分集団：同意取得前に使用していた抗不整脈薬数（抵抗性）（2剤未満）

| 項目          | N  | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 35 | 24 | 68.6% | 50.7%    | 83.1%    |
| 薬剤群         | 18 | 2  | 11.1% | 1.4%     | 34.7%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | -  | -  | 57.5% | 29.7%    | 78.4%    |

部分集団：同意取得前に使用していた抗不整脈薬数（抵抗性）（2剤以上）

| 項目          | N  | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 65 | 35 | 53.8% | 41.0%    | 66.3%    |
| 薬剤群         | 25 | 0  | 0.0%  | 0.0%     | 11.3%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | -  | -  | 53.8% | 32.0%    | 72.4%    |

## ② 背景因子③ アブレーション実施までの除細動の有無

表 4.3-23 に示した背景因子③「アブレーション実施までの除細動（あり、なし）」別に、群ごとの慢性期成功割合、慢性期成功割合の群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。結果を表 4.3-25 に示す。FAS において、治験機器群の慢性期成功割合[95%信頼区間]は、「除細動なし」のサブグループで 62.5% (50/80 例) [51.0, 73.1]、「除細動あり」のサブグループで 45.0% (9/20 例) [23.1, 68.5]であり、「除細動なし」のサブグループで高い傾向が認められた。

**表 4.3-25 アブレーション実施までの除細動の有無**

部分集団：アブレーション実施までの除細動（あり）

| 項目          | N  | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 20 | 9  | 45.0% | 23.1%    | 68.5%    |
| 薬剤群         | 43 | 2  | 4.7%  | 0.6%     | 15.8%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | -  | -  | 40.3% | 14.6%    | 63.9%    |

薬剤群は FAS の全症例が対象

部分集団：アブレーション実施までの除細動（なし）

| 項目          | N  | 成功 | 成功割合  | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 |
|-------------|----|----|-------|----------|----------|
| 治験機器群       | 80 | 50 | 62.5% | 51.0%    | 73.1%    |
| 薬剤群         | 43 | 2  | 4.7%  | 0.6%     | 15.8%    |
| 治験機器群 - 薬剤群 | -  | -  | 57.8% | 41.0%    | 72.1%    |

薬剤群は FAS の全症例が対象

#### 4.3.1.5.2 安全性の成績

本項では、クロスオーバーのデータも含めて提示するが、原則として治験機器群のデータにより安全性を評価する。ただし、Major Complications、重篤な有害事象及び治験機器の異常に関しては、治験機器群のデータによる評価に加え、治験機器群＋クロスオーバーのデータによる評価も行う。

なお、本文及び図表中で説明する薬剤群の成績は薬剤調整期間～薬剤評価期間（中止時検査も含む）のみの成績でありクロスオーバーの成績を含まず、またクロスオーバーの成績はクロスオーバー評価期間のみの成績であり薬剤群の成績は含まない。よって、各成績の重複はない。

有害事象の程度（重症度）は、治験実施計画書にて以下のとおり定義した。

軽度：日常生活に支障がない程度

中等度：日常生活に支障がある程度

高度：日常生活に著しく支障がある程度

##### 4.3.1.5.2.1 Major Complications

Major Complications は以下の①～③の事象とした。

- ① 術後 7 日以内に発現した重篤な有害事象
- ② 術後に発現した全ての重度肺静脈狭窄(>70%)又は食道穿孔、心タンポナーデ、横隔神経麻痺、明瞭な神経症状を伴う脳梗塞
- ③ 術後に発現した軽度(<50%)又は中等度(50-70%)肺静脈狭窄で、次のいずれかを満たすもの
  - ・肺静脈ステント等、侵襲的治療が必要
  - ・重大な臨床症状を有する

なお、肺静脈狭窄率(%)は以下の計算式にて算出した。

$$\text{肺静脈狭窄率(\%)} = (1 - (\text{術後 X ヶ月の血管径} / \text{術前の肺静脈径})) \times 100$$

治験期間終了時まで何らかの Major Complications が発現した被験者の例数、発現割合の点推定値及び 95%信頼区間を MedDRA/J (Ver. 17.0) 基本語別に算出した。結果を表 4.3-26 に示す。

治験機器群 (100 例) の Major Complications の発現割合[95%信頼区間]は 12.0%[6.4, 20.0]、発現例数は 12 例、件数は 14 件で、治験機器群＋クロスオーバー (134 例) は 11.2%[6.4, 17.8] 15 例 17 件であった。内訳は、脳梗塞 2 例、完全房室ブロック 1 例、洞不全症候群 1 例、血管偽動脈瘤 1 例、横隔神経麻痺 5 例、肺静脈狭窄 (>70%) 7 例であった。食道穿孔、心タンポナーデ、明瞭な神経症状を伴う脳梗塞及び③に該当する肺静脈狭窄は認められなかった。また、脳梗塞 2 例及び完全房室ブロック 1 例、洞不全症候群 1 例、血管偽動脈瘤 1 例は、いずれも治験機器との因果関係は否定され、横隔神経麻痺 5 例、肺静脈狭窄 (>70%) 7 例は因果関係が否定されなかった。

表 4.3-26 Major Complications の集計

| MedDRA/J Ver. 17.0<br>Major Complications<br>PT | 治験機器群<br>N=100 |                   | 治験機器群<br>+クロスオーバー<br>N=134 |                   |
|-------------------------------------------------|----------------|-------------------|----------------------------|-------------------|
|                                                 | 発現<br>例数       | 発現割合[95%CI]       | 発現<br>例数                   | 発現割合[95%CI]       |
| 全体                                              | 12             | 12.0% [6.4, 20.0] | 15                         | 11.2% [6.4, 17.8] |
| Major Complications ①                           | 4              | 4.0% [1.1, 9.9]   | 5                          | 3.7% [1.2, 8.5]   |
| 脳梗塞                                             | 2              | 2.0% [0.2, 7.0]   | 2                          | 1.5% [0.2, 5.3]   |
| 完全房室ブロック                                        | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 洞不全症候群                                          | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 血管偽動脈瘤                                          | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]   | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| Major Complications ②                           | 9              | 9.0% [4.2, 16.4]  | 11                         | 8.2% [4.2, 14.2]  |
| 横隔神経麻痺                                          | 5              | 5.0% [1.6, 11.3]  | 5                          | 3.7% [1.2, 8.5]   |
| 肺静脈狭窄                                           | 5              | 5.0% [1.6, 11.3]  | 7                          | 5.2% [2.1, 10.5]  |
| Major Complications ③                           | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]   | 0                          | 0.0% [0.0, 2.2]   |

また、程度別の発現割合を MedDRA/J(Ver. 17.0)基本語別に算出した。結果を表 4.3-27 に示す。

治験機器群で認められた Major Complications の程度別の発現割合は、軽度 9.0% (9 例)、中等度 3.0% (3 例)、高度 0.0% (0 例) であった。

治験機器群+クロスオーバーで認められた Major Complications の程度別の発現割合は、軽度 8.2% (11 例)、中等度 3.0% (4 例)、高度 0.0% (0 例) であった。

表 4.3-27 Major Complications の程度別集計

| MedDRA/J Ver. 17.0<br>Major Complications<br>PT | 治験機器群<br>N=100 |             |    |               | 治験機器群<br>+クロスオーバー<br>N=134 |             |    |               |
|-------------------------------------------------|----------------|-------------|----|---------------|----------------------------|-------------|----|---------------|
|                                                 | 軽度             | 中等度         | 高度 | 合計            | 軽度                         | 中等度         | 高度 | 合計            |
| 全体                                              | 9<br>(9.0%)    | 3<br>(3.0%) | 0  | 12<br>(12.0%) | 11<br>(8.2%)               | 4<br>(3.0%) | 0  | 15<br>(11.2%) |
| Major Complications ①                           | 1<br>(1.0%)    | 3<br>(3.0%) | 0  | 4<br>(4.0%)   | 1<br>(0.7%)                | 4<br>(3.0%) | 0  | 5<br>(3.7%)   |
| 脳梗塞                                             | 1<br>(1.0%)    | 1<br>(1.0%) | 0  | 2<br>(2.0%)   | 1<br>(0.7%)                | 1<br>(0.7%) | 0  | 2<br>(1.5%)   |
| 完全房室ブロック                                        | 0              | 1<br>(1.0%) | 0  | 1<br>(1.0%)   | 0                          | 1<br>(0.7%) | 0  | 1<br>(0.7%)   |
| 洞不全症候群                                          | 0              | 1<br>(1.0%) | 0  | 1<br>(1.0%)   | 0                          | 1<br>(0.7%) | 0  | 1<br>(0.7%)   |
| 血管偽動脈瘤                                          | 0              | 0           | 0  | 0             | 0                          | 1<br>(0.7%) | 0  | 1<br>(0.7%)   |
| Major Complications ②                           | 9<br>(9.0%)    | 0           | 0  | 9<br>(9.0%)   | 11<br>(8.2%)               | 0           | 0  | 11<br>(8.2%)  |
| 横隔神経麻痺                                          | 5<br>(5.0%)    | 0           | 0  | 5<br>(5.0%)   | 5<br>(3.7%)                | 0           | 0  | 5<br>(3.7%)   |
| 肺静脈狭窄                                           | 5<br>(5.0%)    | 0           | 0  | 5<br>(5.0%)   | 7<br>(5.2%)                | 0           | 0  | 7<br>(5.2%)   |
| Major Complications ③                           | 0              | 0           | 0  | 0             | 0                          | 0           | 0  | 0             |

#### 4.3.1.5.2.2 治験期間における重篤な有害事象

##### (1) 重篤な有害事象の集計

重篤な有害事象が発現した被験者の例数、発現割合の点推定値及び95%信頼区間をMedDRA/J(Ver. 17.0)器官別大分類及び基本語別に算出した。結果を表4.3-28に示す。

治験機器群(100例)の重篤な有害事象の発現割合[95%信頼区間]は10.0%[4.9, 17.6]、発現例数は10例、件数は12件であった。内訳は、気管支炎1例、肺炎1例、膀胱癌1例、結腸癌1例、胃癌1例、不安障害1例、脳梗塞2例、意識消失1例、完全房室ブロック1例、徐脈1例、洞不全症候群1例であった。いずれも治験機器との因果関係は否定された。

治験機器群+クロスオーバー(134例)の重篤な有害事象の発現割合は10.4%[5.8, 16.9]、発現例数は14例、件数は16件であった。内訳は、気管支炎1例、肺炎1例、膀胱癌1例、結腸癌1例、胃癌1例、不安障害1例、脳梗塞2例、意識消失1例、完全房室ブロック1例、徐脈1例、急性心不全1例、プリンスメタル狭心症1例、洞不全症候群2例、血管偽動脈瘤1例であった。いずれも治験機器との因果関係は否定された。

薬剤群(43例)の重篤な有害事象の発現割合は4.7%[0.6, 15.8]、発現例数は2例、件数は2件であった。内訳は、背部痛1例、裂傷1例であった。いずれも抗不整脈薬との因果関係は否定された。

表 4.3-28 重篤な有害事象の集計

| MedDRA/J Ver. 17.0<br>SOC<br>PT  | 治験機器群<br>N=100 |                   | 薬剤群<br>N=43 |                  | 治験機器群<br>+クロスオーバー<br>N=134 |                   |
|----------------------------------|----------------|-------------------|-------------|------------------|----------------------------|-------------------|
|                                  | 発現<br>例数       | 発現割合[95%CI]       | 発現<br>例数    | 発現割合[95%CI]      | 発現<br>例数                   | 発現割合[95%CI]       |
| 何らかの重篤な有害事象                      | 10             | 10.0% [4.9, 17.6] | 2           | 4.7% [0.6, 15.8] | 14                         | 10.4% [5.8, 16.9] |
| 感染症及び寄生虫症                        | 2              | 2.0% [0.2, 7.0]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 2                          | 1.5% [0.2, 5.3]   |
| 気管支炎                             | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 肺炎                               | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 良性、悪性及び詳細不明の新生物<br>(嚢胞及びポリープを含む) | 3              | 3.0% [0.6, 8.5]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 3                          | 2.2% [0.5, 6.4]   |
| 膀胱癌                              | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 結腸癌                              | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 胃癌                               | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 精神障害                             | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 不安障害                             | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 神経系障害                            | 3              | 3.0% [0.6, 8.5]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 3                          | 2.2% [0.5, 6.4]   |
| 脳梗塞                              | 2              | 2.0% [0.2, 7.0]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 2                          | 1.5% [0.2, 5.3]   |
| 意識消失                             | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 心臓障害                             | 3              | 3.0% [0.6, 8.5]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 6                          | 4.5% [1.7, 9.5]   |
| 完全房室ブロック                         | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 徐脈                               | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 急性心不全                            | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| プリンツメタル狭心症                       | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 洞不全症候群                           | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 2                          | 1.5% [0.2, 5.3]   |
| 筋骨格系及び結合組織障害                     | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]   | 1           | 2.3% [0.1, 12.3] | 0                          | 0.0% [0.0, 2.2]   |
| 背部痛                              | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]   | 1           | 2.3% [0.1, 12.3] | 0                          | 0.0% [0.0, 2.2]   |
| 傷害、中毒及び処置合併症                     | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]   | 1           | 2.3% [0.1, 12.3] | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |
| 裂傷                               | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]   | 1           | 2.3% [0.1, 12.3] | 0                          | 0.0% [0.0, 2.2]   |
| 血管偽動脈瘤                           | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]   | 0           | 0.0% [0.0, 6.7]  | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]   |

## (2) 重篤な有害事象の解析

何らかの重篤な有害事象の初回の発現をイベントとし、Kaplan-Meier 法により累積発現率を推定し、プロットした。また、アブレーション実施日又は抗不整脈薬投与開始日を0日として7日、350日時点の累積発現率、二重対数変換に基づく95%信頼区間及びat risk numberを推定した。これらの結果を表4.3-29及び図4.3-5に示す。

治験期間0日における累積発現率[95%信頼区間]は、治験機器群(100例)で3.0% [1.0, 9.0]、薬剤群(43例)で0.0%、クロスオーバー(34例)で2.9% [0.4, 19.1]であった。治験期間7日における累積発現率[95%信頼区間]は、治験機器群で4.0% [1.5, 10.3]、薬剤群で0.0%、クロスオーバーで2.9% [0.4, 19.1]であった。治験期間350日における累積発現率[95%信頼区間]は、治験機器群で10.1% [5.6, 18.0]、薬剤群で6.9% [1.8, 25.1]、クロスオーバーで11.8% [4.6, 28.4]であった。

治験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象については、発現していないため、詳細な検討はできなかった。

表 4.3-29 Kaplan-Meier 法により推定した重篤な有害事象累積発現率

| 治験期間(日) | 累積発現率(%) [95%CI] (At risk number) |                      |                       |
|---------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|
|         | 治験機器群<br>N=100                    | 薬剤群<br>N=43          | クロスオーバー<br>N=34       |
| 0       | 3.0% [1.0, 9.0] (100)             | 0.0% (43)            | 2.9% [0.4, 19.1] (34) |
| 7       | 4.0% [1.5, 10.3] (96)             | 0.0% (43)            | 2.9% [0.4, 19.1] (33) |
| 350     | 10.1% [5.6, 18.0] (7)             | 6.9% [1.8, 25.1] (0) | 11.8% [4.6, 28.4] (2) |

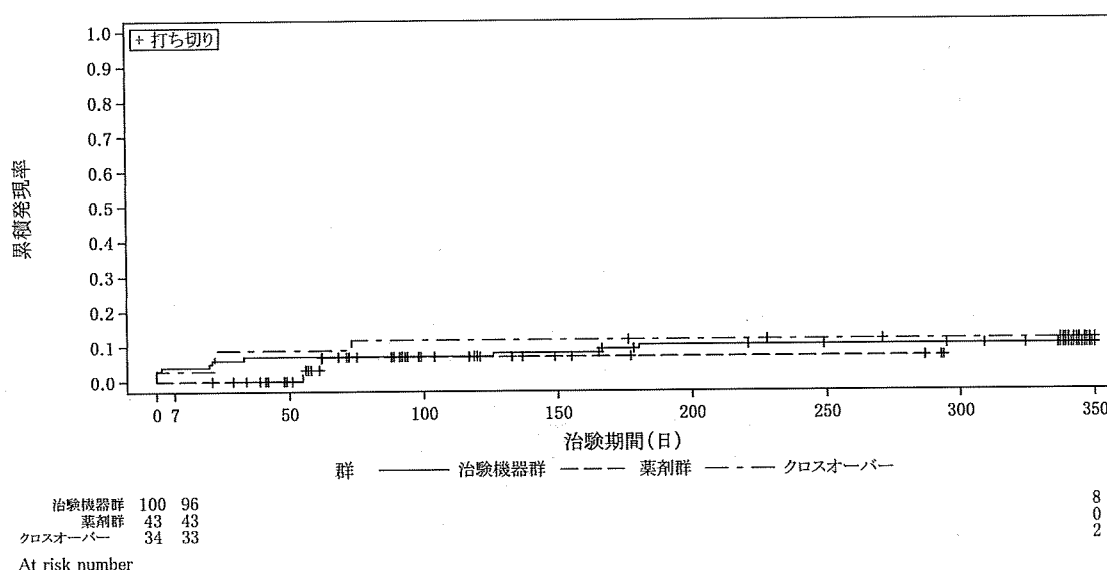


図 4.3-5 重篤な有害事象の発現をイベントとした Kaplan-Meier plot

#### 4.3.1.5.2.3 治験機器の異常

##### (1) 治験機器の異常の解析

治験機器の異常が発現した被験者の発現割合及び95%信頼区間を算出した。また、治験機器の異常による機器使用中止例数の頻度集計を行った。結果を表4.3-30に示す。

治験機器の異常の発現割合[95%信頼区間]及び発現例数は、治験機器群(100例)で6.0%[2.2, 12.6]6例、治験機器群+クロスオーバー(134例)で7.5%[3.6, 13.3]10例であった。すべての治験機器の異常で治験機器との因果関係が否定できなかったが、いずれの治験機器の異常においても治験機器の異常に関連のある有害事象の発現はなく、被験者への影響はなかった。

また、治験機器の異常による治験機器使用中止例(治験機器の交換を含む)の発現割合[95%信頼区間]及び発現例数は、治験機器群で6.0%[2.2, 12.6]6例(NTA-2Cの異常により4例、SRF-2Cの異常により2例)、治験機器群+クロスオーバーで6.7%[3.1, 12.4]9例(NTA-2Cの異常により5例、SRF-2Cの異常により3例、DGS-1の異常により1例)であった。

表 4.3-30 治験機器の異常の要約

| 項目                     | 治験機器群<br>N=100 |                     | 治験機器群<br>+クロスオーバー<br>N=134 |                     |
|------------------------|----------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|                        | 例数             | 割合 (%)<br>[95%CI]   | 例数                         | 割合 (%)<br>[95%CI]   |
| 何らかの治験機器の異常発現例数        | 6              | 6.0%<br>[2.2, 12.6] | 10                         | 7.5%<br>[3.6, 13.3] |
| 何らかの治験機器の異常による機器使用中止例数 | 6              | 6.0%<br>[2.2, 12.6] | 9                          | 6.7%<br>[3.1, 12.4] |
| NTA-2C の異常による機器使用中止例数  | 4              | 4.0%<br>[1.1, 9.9]  | 5                          | 3.7%<br>[1.2, 8.5]  |
| SRF-2C の異常による機器使用中止例数  | 2              | 2.0%<br>[0.2, 7.0]  | 3                          | 2.2%<br>[0.5, 6.4]  |
| DGS-1 の異常による機器使用中止例数   | 0              | 0.0%<br>[0.0, 3.0]  | 1                          | 0.7%<br>[0.0, 4.1]  |

治験機器の異常の発現割合及び95%信頼区間を治験機器ごとに MedDRA/J (Ver. 17.0) 基本語別に集計した。結果を表 4.3-31 に示す（医師記載名は表脚注に記載）。

治験機器群（100 例）での治験機器の異常の発現割合[95%信頼区間] 及び発現例数は、NTA-2C で 4.0%[1.1, 9.9] 4 例、SRF-2C で 2.0%[0.2, 7.0] 2 例、DGS-1 で 0.0%[0.0, 3.0] 0 例であった。治験機器群+クロスオーバー（134 例）では、NTA-2C で 3.7%[1.2, 8.5] 5 例、SRF-2C で 3.0%[0.8, 7.5] 4 例、DGS-1 で 0.7%[0.0, 4.1] 1 例であった。

表 4.3-31 治験機器の異常の集計

| MedDRA/J Ver. 17.0<br>SOC<br>PT | 治験機器群<br>N=100 |                 | 治験機器群<br>+クロスオーバー<br>N=134 |                 |
|---------------------------------|----------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
|                                 | 発現<br>例数       | 発現割合[95%CI]     | 発現<br>例数                   | 発現割合[95%CI]     |
| NTA-2C の異常                      | 4              | 4.0% [1.1, 9.9] | 5                          | 3.7% [1.2, 8.5] |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                | 4              | 4.0% [1.1, 9.9] | 5                          | 3.7% [1.2, 8.5] |
| 医療機器機能不良*1                      | 1              | 1.0% [0.0, 5.4] | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1] |
| 医療機器損傷*2                        | 3              | 3.0% [0.6, 8.5] | 3                          | 2.2% [0.5, 6.4] |
| 医療機器物理的性状の問題*3                  | 0              | 0.0% [0.0, 3.0] | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1] |
| SRF-2C の異常                      | 2              | 2.0% [0.2, 7.0] | 4                          | 3.0% [0.8, 7.5] |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                | 2              | 2.0% [0.2, 7.0] | 4                          | 3.0% [0.8, 7.5] |
| 医療機器機能不良*4                      | 2              | 2.0% [0.2, 7.0] | 4                          | 3.0% [0.8, 7.5] |
| DGS-1 の異常                       | 0              | 0.0% [0.0, 3.0] | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1] |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                | 0              | 0.0% [0.0, 3.0] | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1] |
| 医療機器屈曲*5                        | 0              | 0.0% [0.0, 3.0] | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1] |

各 PT はそれぞれ以下の医師記載名に対応する。

\*1：閉塞造影困難

\*2：バルーンカテーテルのピンホール、ピンホール、バルーンカテーテルの先端部離脱

\*3：輸液ラインへのエア混入

\*4：SRF-2C の出力停止、通電不良

\*5：ツイスト

## (2) 重篤な治験機器の異常の解析

本治験において、治験機器の異常に関連する重篤な有害事象の発現は認められなかった。

## (3) 症例報告書以外の治験機器の異常

4.3.1.5.2.3 (1) に示したアブレーションに関連した治験機器の異常に加え、アブレーションに関連しない治験機器の異常が5件認められた(治験機器のラベルに汚れ、個装箱のラベル未貼付、SRF-2C 装置内部フラッシュメモリーデータ破損、SRF-2C の温度表示不具合、DGS-1 の内表面異常)。

## (4) 治験機器の異常の詳細

本治験における治験機器の異常の詳細を表 4.3-32 に示す。No. 1～No. 11 は 4.3.1.5.2.3 (1) に示した治験機器の異常、No. 12～No. 16 は 4.3.1.5.2.3 (3) に示したアブレーション術に関連しない治験機器の異常である。なお、事象名は、医師記載名を示す。

表 4.3-32 治験機器の異常詳細

### アブレーション術に関連した治験機器の異常

| No | 事象名          | 詳細       |                                                                                                                                                               |
|----|--------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | SRF-2C の出力停止 | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                                          |
|    |              | 異常機器名    | SRF-2C (シリアル No. ■■■■)                                                                                                                                        |
|    |              | 発生状況     | アブレーション中、カテーテルを動かした時に出力が瞬時に 0W になった。再度高周波通電を行い、手技を継続した。手技継続中も複数回出力停止が発生したが、カテーテルや高周波発生装置は交換せずに高周波通電を繰り返し、手技を完了した。                                             |
|    |              | 原因       | カテーテルの電極疎密度<br>使用カテーテルのバルーン内温度センサ近傍の電極コイルの巻きが「疎」であり、バルーンを動かした際に温度センサの接触状態が瞬間的に変動し電氣的ノイズが発生した。ノイズを高周波発生装置が検知し、ハードウェアの安全装置が作動した。                                |
|    |              | 対策       | ①カテーテルの外観検査追加、未検査ロットの回収交換<br>電極疎密度の外観検査(製造工程及び使用直前)、各施設に搬入済みの未検査ロットの回収交換<br>②カテーテル使用手順の注意喚起<br>術中のバルーンの押し付け固定の徹底<br>③高周波発生装置の改良(治験期間中は適用せず)<br>ノイズカットフィルターの導入 |
|    |              | 対策の妥当性   | ベンチテストにて、上記対策により発生頻度低減を確認したため。                                                                                                                                |
|    |              | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様の原因による再発はなかった(出力停止が2回再発した(■■■■、■■■■)が、発生原因はいずれも本事象とは異なるものであった)。                                                                                       |

| No | 事象名          | 詳細       |                                                                                                                                        |
|----|--------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2  | SRF-2C の出力停止 | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                   |
|    |              | 異常機器名    | SRF-2C (シリアル No. ■■■■)                                                                                                                 |
|    |              | 発生状況     | 治験機器の異常 No. 1 発生後の対策である「電極疎密度の外観検査」に適合したカテーテルを使用した、アブレーション中に出力停止が複数回発生した。カテーテルや高周波発生装置を交換せずに通電を繰り返し、手技を完了した。                           |
|    |              | 原因       | 治験機器の異常 No. 1 にて記載した原因に加えて、新たに以下の原因が判明した。<br>カテーテルの■■■■位置変動<br>使用カテーテルの■■■■<br>■■■■電氣的ノイズが発生した。                                        |
|    |              | 対策       | ①カテーテルの外観検査追加<br>電線の接触の目視確認 (製造工程)<br>②カテーテル使用手順の注意喚起<br>術中のバルーンの押し付け固定の徹底<br>③高周波発生装置の改良 (治験期間中は適用せず)<br>ノイズカットフィルターの導入               |
|    |              | 対策の妥当性   | ベンチテストにて、上記対策により発生頻度低減を確認したため。                                                                                                         |
|    |              | 対策後の発現状況 | 対策②の実施後、対策①未実施のロットで、同一の原因と考えられる出力停止が 1 件再発した (■■■■)。                                                                                   |
| 3  | SRF-2C の出力停止 | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                   |
|    |              | 異常機器名    | SRF-2C (シリアル No. ■■■■)                                                                                                                 |
|    |              | 発生状況     | 治験機器の異常 No. 1 発生後の対策「電極疎密度の外観検査」にて適合したカテーテルを使用した、アブレーション中に出力停止が複数回発生した。高周波発生装置を交換し、手技を完了した。                                            |
|    |              | 原因       | 治験機器の異常 No. 2 と同様                                                                                                                      |
|    |              | 対策       | 治験機器の異常 No. 2 と同様                                                                                                                      |
|    |              | 対策の妥当性   | ベンチテストにて、上記対策により発生頻度低減を確認したため。                                                                                                         |
|    |              | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様の事象の発生はなかった。                                                                                                                   |
| 4  | 通電不良         | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                   |
|    |              | 異常機器名    | SRF-2C (シリアル No. ■■■■)                                                                                                                 |
|    |              | 発生状況     | バルーンを目的の肺静脈に配置後、1 回目の高周波通電直前に「F22 エラー」表示とともに高周波発生装置が停止した (F22 エラー: 内部プロセッサとフロントパネルの通信不能を検知)。電源を再度立ち上げたが累計 3 回発生し、高周波発生装置を交換して、手技を完了した。 |
|    |              | 原因       | ケーブル類の配置<br>対極板リード線が高周波発生装置の上面に配置され、電源コードは蛸足配線による接続であったため、ケーブル類の電氣的ノイズが電源ケーブルに乗り、F22 エラーが発生したと考えられた。                                   |
|    |              | 対策       | ①電源コードの接続方法の注意喚起<br>蛸足配線等を使用せず、コンセントに直接差し込む旨の注意喚起<br>②ケーブル類の配置確認の徹底<br>ケーブル類 (リード線、延長ケーブル等) の装置前面への配置                                  |
|    |              | 対策の妥当性   | ベンチテストにて、上記対策により発生頻度低減を確認したため。                                                                                                         |
|    |              | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様の事象の発生はなかった。                                                                                                                   |

| No | 事象名             | 詳細       |                                                                                                                                              |
|----|-----------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | 輸液ラインへのエア混入     | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                         |
|    |                 | 異常機器名    | NTA-2C (ロット No. ■■■■)                                                                                                                        |
|    |                 | 発生状況     | バルーンの肺静脈への密着を確認する造影のため、輸液ラインコネクタに造影剤入りシリンジを接続し、エア抜きのために陰圧をかけた際、カテーテル手元部の輸液ラインに断続的にエアが混入した。カテーテル及び J-tip ガイドワイヤを交換し、手技を完了した。                  |
|    |                 | 原因       | J-tip ガイドワイヤを介したエア混入<br>J-tip ガイドワイヤは芯線にコイルが巻かれた構造であり、シリンジ吸引により強い陰圧がかかると、■■■■ エアが輸液ラインに混入する。                                                 |
|    |                 | 対策       | 慎重なシリンジ操作の注意喚起<br>・手技中は中心ルーメンにブドウ糖液を連続注入して陽圧を保つため、シリンジのエア抜き吸引操作は原則として不要である旨の伝達<br>・シリンジ接続時にエアがある場合は、輸液ラインへの断続的なエア混入がないことを確認しながら慎重に吸引する旨の注意喚起 |
|    |                 | 対策の妥当性   | ベンチテストにて、上記対策により発生頻度低減を確認したため。                                                                                                               |
|    |                 | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様の事象の発生はなかった。                                                                                                                         |
| 6  | バルーンカテーテルのピンホール | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                         |
|    |                 | 異常機器名    | NTA-2C (ロット No. ■■■■)                                                                                                                        |
|    |                 | 発生状況     | 使用直前にはピンホールはなかった。9 回目の焼灼の高周波通電後、透視下でバルーンのしぼみを確認した。                                                                                           |
|    |                 | 原因       | バルーンの擦れによる損傷<br>バルーンが弓なり状態でシース先端と繰り返し接触したため、バルーンが強制的に擦れたことが主原因である。■■■■ も推察される。                                                               |
|    |                 | 対策       | ①製造工程の入念なりチェック<br>②操作手順の注意喚起 (バルーンの擦れによる損傷の防止)<br>電極：ストレッチ操作時の充填液注入<br>止血弁：水中でのシースへの挿入<br>シース先端：ガイドワイヤ剛性部でのバルーン保持、シース先端出し入れ時のシース湾曲解除         |
|    |                 | 対策の妥当性   | ベンチテストにて、上記対策の効果を確認したため。                                                                                                                     |
|    |                 | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様のピンホールが 2 件発生した (■■■■、■■■■)。                                                                                                         |
| 7  | バルーンカテーテルのピンホール | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                         |
|    |                 | 異常機器名    | NTA-2C (ロット No. ■■■■)                                                                                                                        |
|    |                 | 発生状況     | 使用直前にはピンホールはなかった。4 本の肺静脈のアブレーション完了後、カテーテルを抜去して電位残存を確認した。再度カテーテルを挿入する際、ピンホールを確認した。カテーテルを交換し、手技を完了した。                                          |
|    |                 | 原因       | 治験機器の異常 No. 6 と同様。                                                                                                                           |
|    |                 | 対策       | 治験機器の異常 No. 6 と同様。                                                                                                                           |
|    |                 | 対策の妥当性   | 治験機器の異常 No. 6 と同様。                                                                                                                           |
|    |                 | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様のピンホールが 1 件発生した (■■■■)。                                                                                                              |

| No | 事象名             | 詳細       |                                                                                                                                              |
|----|-----------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  | ピンホール           | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                         |
|    |                 | 異常機器名    | NTA-2C (ロット No. ■■■■)                                                                                                                        |
|    |                 | 発生状況     | 使用直前にはピンホールはなかった。2 回目の焼灼中、透視下でバルーンの収縮を確認し、通電を停止してカテーテルを抜去したところ、ピンホールを確認した。カテーテルを交換し、手技を完了した。                                                 |
|    |                 | 原因       | 治験機器の異常 No. 6 と同様。                                                                                                                           |
|    |                 | 対策       | 治験機器の異常 No. 6 と同様。                                                                                                                           |
|    |                 | 対策の妥当性   | 治験機器の異常 No. 6 と同様。                                                                                                                           |
|    |                 | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様の事象のさらなる発生はなかった。                                                                                                                     |
| 9  | バルーンカテーテルの先端部離脱 | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                         |
|    |                 | 異常機器名    | NTA-2C (ロット No. ■■■■)                                                                                                                        |
|    |                 | 発生状況     | 治験機器の異常 No. 6 のピンホール発生後、通電停止してバルーンを収縮しシースに収納した。シースからカテーテルを一気に抜去した際、バルーン先端部がシース止血弁にトラップされ、離脱した。先端部は止血弁に残存し患者影響はなかった。カテーテルとシースの交換は行わず、手技を終了した。 |
|    |                 | 原因       | シース止血弁へのトラップ<br>カテーテルのシースからの抜去方法が不適切であった。                                                                                                    |
|    |                 | 対策       | ピンホール発生時の安全なカテーテル抜去方法周知<br>・透視下でピンホールを疑った場合の速やかな通電停止<br>・通常手順より弱いストレッチ操作、減圧下でのバルーンのシースへの収納<br>・カテーテル抜去時にシース止血弁で強い抵抗がある場合のシースごとの抜去            |
|    |                 | 対策の妥当性   | 当該事象は手技に依存することであり、上記対策により発生頻度を低減させることが可能と判断したため。                                                                                             |
| 10 | 閉塞造影困難          | 症例番号     | ■■■■                                                                                                                                         |
|    |                 | 異常機器名    | NTA-2C (ロット No. ■■■■)                                                                                                                        |
|    |                 | 発生状況     | バルーンの肺静脈への密着を確認する造影（閉塞造影）のため、輸液ラインに造影剤を注入したが、透視下でバルーン先端からの造影剤吐出が確認できなかった。カテーテル、攪拌チューブ及び J-tip ガイドワイヤを交換し、手技を完了した。                            |
|    |                 | 原因       | ストレッチ操作時の過剰な圧縮力によるカテーテル中チューブ変形<br>バルーンストレッチ操作時に、介助者（手元操作部を押し込む）と術者（バルーン部を保持する）との操作連携ミス等により、カテーテル手元側の中チューブに軸方向の過剰な圧縮力が加わり、中チューブが変形したと推察された。   |
|    |                 | 対策       | ストレッチ操作手順の注意喚起<br>手元操作部の操作に合わせてバルーンがストレッチされることを確認しながら慎重に操作する旨の術者・介助者への注意喚起                                                                   |
|    |                 | 対策の妥当性   | ベンチテストにて、上記対策の効果を確認したため。                                                                                                                     |
|    |                 | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様の事象の発生はなかった。                                                                                                                         |

| No | 事象名  | 詳細       |                                                                                                                  |
|----|------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | ツイスト | 症例番号     | ■                                                                                                                |
|    |      | 異常機器名    | DGS-1 (ロット No. ■)                                                                                                |
|    |      | 発生状況     | DGS-1 先端を若干湾曲 (デフレクト) させた状態で左房左側を造影し、続けて DGS-1 を回転させて左房右側を造影した後、X 線透視下で DGS-1 のツイストを確認した。DGS-1 交換後、手技を完了した。      |
|    |      | 原因       | DGS-1 先端を湾曲 (デフレクト) した状態による回転操作<br>DGS-1 先端を湾曲した状態で、DGS-1 先端が心筋もしくは中隔にトラップされたまま回転操作したため、無理なトルクが加わりツイストしたと推察された。  |
|    |      | 対策       | トルク操作時の注意喚起<br>・ DGS-1 先端が心筋もしくは中隔にトラップされた状態で DGS-1 に無理なトルクを加えない旨の術者・介助者への周知<br>・ 操作時に抵抗を感じた場合、無理なトルクを加えない旨の注意喚起 |
|    |      | 対策の妥当性   | 当該事象は手技に依存することであり、上記対策により発生頻度を低減させることが可能と判断したため。                                                                 |
|    |      | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様の事象の発生はなかった。                                                                                             |

#### アブレーション術に関連しない治験機器の異常

| No           | 事象名                            | 詳細       |                                                                                                                                                                  |
|--------------|--------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12<br><br>13 | 治験機器のラベルに汚れ、<br><br>個装箱のラベル未貼付 | 異常機器名    | NTA-2C-b (ロット No. ■)                                                                                                                                             |
|              |                                | 発生状況     | 治験機器保管倉庫での検査において、製品ラベルに薄い汚れのある 1 箱、製品箱側面ラベルが欠落した 1 箱が判明した。                                                                                                       |
|              |                                | 原因       | <汚れ><br>不明<br><未貼付><br>製造工程における作業担当者の確認不足                                                                                                                        |
|              |                                | 対策       | ①作業担当者への再教育<br>②作業標準書等改訂                                                                                                                                         |
|              |                                | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様の事象の発生はなかった。                                                                                                                                             |
| 14           | SRF-2C の温度表示不具合                | 異常機器名    | SRF-2C (シリアル No. ■、■)                                                                                                                                            |
|              |                                | 発生状況     | 製造元から輸入後の高周波発生装置の受入試験において 3 台が不適合となった (シリアル No. ■、■、■)。シリアル No. ■ は測定温度正確性評価において、他の装置より 3℃程度高い値を示した。シリアル No. ■ 及び ■ は、装置背面に設置する USB メモリスティックを認識せず内部データ保存ができなかった。 |
|              |                                | 原因       | <シリアル No. ■><br>製造元における ■<br><シリアル No. ■><br>USB メモリスティック抜き差し時の装置内部のコネクタピンの折れ曲がりによる接触不良<br><シリアル No. ■><br>電源オンの状態での USB メモリスティックの繰り返し抜き差しによる認識不良                |
|              |                                | 対策       | ①製造元出荷試験、受入試験での ■ 確認<br>②受入試験での USB メモリスティックへの内部データ保存確認                                                                                                          |
|              |                                | 対策後の発現状況 | 対策実施後、同様の事象の発生はなかった。                                                                                                                                             |

| No | 事象名                       | 詳細                          |                                                                                                                                                                                         |
|----|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                           | 異常機器名                       |                                                                                                                                                                                         |
| 15 | SRF-2C 装置内部フラッシュメモリーデータ破損 | SRF-2C (シリアルNo. [REDACTED]) |                                                                                                                                                                                         |
|    |                           | 発生状況                        | 医療機関への機器搬入時に動作確認を実施した際、高周波発生装置のセルフテスト時に「P22 エラー」により装置が停止した。上記エラー表示を確認後すぐに電源を切り、再度立ち上げたところ「P08 エラー」で停止し、その後複数回試行しても「P08 エラー」が繰り返された。<br>(P22 エラー：マッチング用コイルの選択ミス、P08 エラー：フラッシュメモリーデータ破損)。 |
|    |                           | 原因                          | ＜P08 エラー＞<br>高周波発生装置は [REDACTED] する。<br>[REDACTED] ため、内部データの破損が発生した。                                                                                                                    |
|    |                           | 対策                          | エラー発生時の留意点の注意喚起<br>エラー発生時は直後に電源を切らず 5 秒待機する。                                                                                                                                            |
|    |                           | 対策後の発現状況                    | 対策実施後、同様の事象の発生はなかった。                                                                                                                                                                    |
| 16 | DGS-1 の内表面異常              | 異常機器名                       | DGS-1                                                                                                                                                                                   |
|    |                           | 発生状況                        | 製造元における製造工程において、内表面に異常が認められた。既に出荷済みの他ロットの製造元保管品でも同様の異常が観察されたため、両ロットの施設搬入を一時停止した。                                                                                                        |
|    |                           | 原因                          | ①製造工程における機器 [REDACTED] の摩耗<br>②製造工程における [REDACTED] の欠落                                                                                                                                  |
|    |                           | 対策                          | 製造工程の改善、検査強化                                                                                                                                                                            |
|    |                           | 対策後の発現状況                    | 対策実施後、同様の事象の発生はなかった。                                                                                                                                                                    |

#### 4.3.1.5.2.4 有害事象

本項目以降の有害事象の評価については、治験機器群（100 例）の結果と治験機器群＋クロスオーバー（134 例）の結果で同様の傾向が見られたことから、原則として、治験機器群（100 例）の結果で行う。

また、治験機器の安全性評価は、治験機器との因果関係が否定できない有害事象にて行うことが妥当と判断し、当該事象のみで評価した。薬剤群については、抗不整脈薬との因果関係が否定できない有害事象のみを示した。

##### （1）有害事象の要約及び集計

有害事象の発現例数及び治験機器群については因果関係が否定できない有害事象による機器使用中止例数、使用方法の変更・交換・中断例数の発現割合を、表 4.3-33 に示す。

治験機器との因果関係が否定できない有害事象は治験機器群で 53.0% (53/100 例)、治験機器群＋クロスオーバーで 56.7% (76/134 例) であった。有害事象によりアブレーション術を中断した 1 例（胸痛）があった。

表 4.3-33 因果関係が否定できない有害事象の要約

| 項目                                    | 治験機器群<br>N=100 | 薬剤群<br>N=43 | 治験機器群<br>+クロスオーバー<br>N=134 |
|---------------------------------------|----------------|-------------|----------------------------|
| 因果関係が否定できない有害事象発現例数                   | 53 (53.0%)     | 6 (14.0%)   | 76 (56.7%)                 |
| 因果関係が否定できない有害事象による<br>機器使用中止例数        | 0 (0.0%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)                   |
| NTA-2C の使用中止例数                        | 0 (0.0%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)                   |
| SRF-2C の使用中止例数                        | 0 (0.0%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)                   |
| DGS-1 の使用中止例数                         | 0 (0.0%)       | 0 (0.0%)    | 0 (0.0%)                   |
| 因果関係が否定できない有害事象による<br>使用方法の変更・交換・中断例数 | 1 (1.0%)       | 0 (0.0%)    | 1 (0.7%)                   |
| NTA-2C の使用方法の変更・交換・中断例数               | 1 (1.0%)       | 0 (0.0%)    | 1 (0.7%)                   |
| SRF-2C の使用方法の変更・交換・中断例数               | 1 (1.0%)       | 0 (0.0%)    | 1 (0.7%)                   |
| DGS-1 の使用方法の変更・交換・中断例数                | 1 (1.0%)       | 0 (0.0%)    | 1 (0.7%)                   |

群別に因果関係が否定できない有害事象の発現割合及び 95%信頼区間を MedDRA/J (Ver. 17.0) 器官別大分類及び基本語別に集計した。発現割合が 3%以上の有害事象を表 4.3-34 に示す。

治験機器群 (100 例) において、治験機器との因果関係が否定できない発現割合 3%以上の有害事象は、発現割合順に、C-反応性蛋白増加 30.0% (30 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 14.0% (14 例)、白血球数増加 12.0% (12 例)、胸痛 8.0% (8 例)、血管穿刺部位出血 8.0% (8 例)、赤血球数減少 6.0% (6 例)、横隔神経麻痺 5.0% (5 例)、肺静脈狭窄 5.0% (5 例)、発熱 5.0% (5 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5.0% (5 例)、ヘマトクリット減少 4.0% (4 例)、ヘモグロビン減少 4.0% (4 例)、血管穿刺部位内出血 3.0% (3 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加 3.0% (3 例)、術後発熱 3.0% (3 例) であった。

表 4.3-34 因果関係が否定できない有害事象の集計 (発現割合 3%以上)

| MedDRA/J Ver. 17.0<br>SOC<br>PT | 治験機器群<br>N=100 |                       | 薬剤群<br>N=43 |                      | 治験機器群<br>+クロスオーバー<br>N=134 |                       |
|---------------------------------|----------------|-----------------------|-------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|
|                                 | 発現<br>例数       | 発現割合<br>[95%CI]       | 発現<br>例数    | 発現割合<br>[95%CI]      | 発現<br>例数                   | 発現割合<br>[95%CI]       |
| 因果関係が否定できない何らかの<br>有害事象         | 53             | 53.0%<br>[42.8, 63.1] | 6           | 14.0%<br>[5.3, 27.9] | 76                         | 56.7%<br>[47.9, 65.2] |
| 神経系障害                           | 5              | 5.0%<br>[1.6, 11.3]   | 1           | 2.3%<br>[0.1, 12.3]  | 5                          | 3.7%<br>[1.2, 8.5]    |
| 横隔神経麻痺                          | 5              | 5.0%<br>[1.6, 11.3]   | 0           | 0.0%<br>[0.0, 6.7]   | 5                          | 3.7%<br>[1.2, 8.5]    |
| 心臓障害                            | 4              | 4.0%<br>[1.1, 9.9]    | 3           | 7.0%<br>[1.5, 19.1]  | 6                          | 4.5%<br>[1.7, 9.5]    |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害                    | 6              | 6.0%<br>[2.2, 12.6]   | 0           | 0.0%<br>[0.0, 6.7]   | 9                          | 6.7%<br>[3.1, 12.4]   |
| 肺静脈狭窄                           | 5              | 5.0%<br>[1.6, 11.3]   | 0           | 0.0%<br>[0.0, 6.7]   | 7                          | 5.2%<br>[2.1, 10.5]   |

| MedDRA/J Ver. 17.0        |  | 治験機器群    |                       | 薬剤群      |                     | 治験機器群<br>＋クロスオーバー |                       |
|---------------------------|--|----------|-----------------------|----------|---------------------|-------------------|-----------------------|
| SOC                       |  | N=100    |                       | N=43     |                     | N=134             |                       |
| PT                        |  | 発現<br>例数 | 発現割合<br>[95%CI]       | 発現<br>例数 | 発現割合<br>[95%CI]     | 発現<br>例数          | 発現割合<br>[95%CI]       |
| 一般・全身障害及び投与部位の<br>状態      |  | 26       | 26.0%<br>[17.7, 35.7] | 1        | 2.3%<br>[0.1, 12.3] | 40                | 29.9%<br>[22.3, 38.4] |
| 胸部不快感                     |  | 1        | 1.0%<br>[0.0, 5.4]    | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 3                 | 2.2%<br>[0.5, 6.4]    |
| 胸痛                        |  | 8        | 8.0%<br>[3.5, 15.2]   | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 9                 | 6.7%<br>[3.1, 12.4]   |
| 発熱                        |  | 5        | 5.0%<br>[1.6, 11.3]   | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 8                 | 6.0%<br>[2.6, 11.4]   |
| 血管穿刺部位出血                  |  | 8        | 8.0%<br>[3.5, 15.2]   | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 15                | 11.2%<br>[6.4, 17.8]  |
| 血管穿刺部位内出血                 |  | 3        | 3.0%<br>[0.6, 8.5]    | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 3                 | 2.2%<br>[0.5, 6.4]    |
| 血管穿刺部位血腫                  |  | 1        | 1.0%<br>[0.0, 5.4]    | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 4                 | 3.0%<br>[0.8, 7.5]    |
| 血管穿刺部位腫脹                  |  | 2        | 2.0%<br>[0.2, 7.0]    | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 4                 | 3.0%<br>[0.8, 7.5]    |
| 臨床検査                      |  | 32       | 32.0%<br>[23.0, 42.1] | 1        | 2.3%<br>[0.1, 12.3] | 42                | 31.3%<br>[23.6, 39.9] |
| アスパラギン酸アミノトランス<br>フェラーゼ増加 |  | 5        | 5.0%<br>[1.6, 11.3]   | 1        | 2.3%<br>[0.1, 12.3] | 7                 | 5.2%<br>[2.1, 10.5]   |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ<br>増加      |  | 14       | 14.0%<br>[7.9, 22.4]  | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 18                | 13.4%<br>[8.2, 20.4]  |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ<br>MB増加    |  | 3        | 3.0%<br>[0.6, 8.5]    | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 4                 | 3.0%<br>[0.8, 7.5]    |
| C-反応性蛋白増加                 |  | 30       | 30.0%<br>[21.2, 40.0] | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 37                | 27.6%<br>[20.2, 36.0] |
| ヘマトクリット減少                 |  | 4        | 4.0%<br>[1.1, 9.9]    | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 6                 | 4.5%<br>[1.7, 9.5]    |
| ヘモグロビン減少                  |  | 4        | 4.0%<br>[1.1, 9.9]    | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 6                 | 4.5%<br>[1.7, 9.5]    |
| 赤血球数減少                    |  | 6        | 6.0%<br>[2.2, 12.6]   | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 8                 | 6.0%<br>[2.6, 11.4]   |
| 白血球数増加                    |  | 12       | 12.0%<br>[6.4, 20.0]  | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 12                | 9.0%<br>[4.7, 15.1]   |
| 傷害、中毒及び処置合併症              |  | 4        | 4.0%<br>[1.1, 9.9]    | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 5                 | 3.7%<br>[1.2, 8.5]    |
| 術後発熱                      |  | 3        | 3.0%<br>[0.6, 8.5]    | 0        | 0.0%<br>[0.0, 6.7]  | 3                 | 2.2%<br>[0.5, 6.4]    |

群別に因果関係が否定できない有害事象の程度別発現割合を MedDRA/J (Ver. 17.0) 器官別大分類及び基本語別に集計した。群別の基本語別集計において発現割合 3%以上の有害事象を表 4.3-35 に示す。

治験機器群 (100 例) における治験機器との因果関係が否定できない有害事象の程度別発現割合は、軽度 52.0% (52 例)、中等度 1.0% (1 例)、高度 0.0% (0 例) であった。

表 4.3-35 因果関係が否定できない有害事象の程度別集計 (3%以上)

| MedDRA/J Ver. 17.0<br>SOC<br>PT | 治験機器群<br>N=100 |             |    |               | 薬剤群<br>N=43  |             |    |              | 治験機器群<br>+クロスオーバー<br>N=134 |             |    |               |
|---------------------------------|----------------|-------------|----|---------------|--------------|-------------|----|--------------|----------------------------|-------------|----|---------------|
|                                 | 軽度             | 中等度         | 高度 | 合計            | 軽度           | 中等度         | 高度 | 合計           | 軽度                         | 中等度         | 高度 | 合計            |
|                                 |                |             |    |               |              |             |    |              |                            |             |    |               |
| 因果関係が否定できない何らかの有害事象             | 52<br>(52.0%)  | 1<br>(1.0%) | 0  | 53<br>(53.0%) | 5<br>(11.6%) | 1<br>(2.3%) | 0  | 6<br>(14.0%) | 75<br>(56.0%)              | 1<br>(0.7%) | 0  | 76<br>(56.7%) |
| 神経系障害                           | 5<br>(5.0%)    | 0           | 0  | 5<br>(5.0%)   | 1<br>(2.3%)  | 0           | 0  | 1<br>(2.3%)  | 5<br>(3.7%)                | 0           | 0  | 5<br>(3.7%)   |
| 横隔神経麻痺                          | 5<br>(5.0%)    | 0           | 0  | 5<br>(5.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 5<br>(3.7%)                | 0           | 0  | 5<br>(3.7%)   |
| 心臓障害                            | 3<br>(3.0%)    | 1<br>(1.0%) | 0  | 4<br>(4.0%)   | 2<br>(4.7%)  | 1<br>(2.3%) | 0  | 3<br>(7.0%)  | 5<br>(3.7%)                | 1<br>(0.7%) | 0  | 6<br>(4.5%)   |
| 呼吸器、胸部及び縦隔障害                    | 6<br>(6.0%)    | 0           | 0  | 6<br>(6.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 9<br>(6.7%)                | 0           | 0  | 9<br>(6.7%)   |
| 肺静脈狭窄                           | 5<br>(5.0%)    | 0           | 0  | 5<br>(5.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 7<br>(5.2%)                | 0           | 0  | 7<br>(5.2%)   |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                | 26<br>(26.0%)  | 0           | 0  | 26<br>(26.0%) | 1<br>(2.3%)  | 0           | 0  | 1<br>(2.3%)  | 40<br>(29.9%)              | 0           | 0  | 40<br>(29.9%) |
| 胸部不快感                           | 1<br>(1.0%)    | 0           | 0  | 1<br>(1.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 3<br>(2.2%)                | 0           | 0  | 3<br>(2.2%)   |
| 胸痛                              | 8<br>(8.0%)    | 0           | 0  | 8<br>(8.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 9<br>(6.7%)                | 0           | 0  | 9<br>(6.7%)   |
| 発熱                              | 5<br>(5.0%)    | 0           | 0  | 5<br>(5.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 8<br>(6.0%)                | 0           | 0  | 8<br>(6.0%)   |
| 血管穿刺部位出血                        | 8<br>(8.0%)    | 0           | 0  | 8<br>(8.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 15<br>(11.2%)              | 0           | 0  | 15<br>(11.2%) |
| 血管穿刺部位内出血                       | 3<br>(3.0%)    | 0           | 0  | 3<br>(3.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 3<br>(2.2%)                | 0           | 0  | 3<br>(2.2%)   |
| 血管穿刺部位血腫                        | 1<br>(1.0%)    | 0           | 0  | 1<br>(1.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 4<br>(3.0%)                | 0           | 0  | 4<br>(3.0%)   |
| 血管穿刺部位腫脹                        | 2<br>(2.0%)    | 0           | 0  | 2<br>(2.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 4<br>(3.0%)                | 0           | 0  | 4<br>(3.0%)   |
| 臨床検査                            | 32<br>(32.0%)  | 0           | 0  | 32<br>(32.0%) | 1<br>(2.3%)  | 0           | 0  | 1<br>(2.3%)  | 42<br>(31.3%)              | 0           | 0  | 42<br>(31.3%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加           | 5<br>(5.0%)    | 0           | 0  | 5<br>(5.0%)   | 1<br>(2.3%)  | 0           | 0  | 1<br>(2.3%)  | 7<br>(5.2%)                | 0           | 0  | 7<br>(5.2%)   |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加                | 14<br>(14.0%)  | 0           | 0  | 14<br>(14.0%) | 0            | 0           | 0  | 0            | 18<br>(13.4%)              | 0           | 0  | 18<br>(13.4%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼMB増加              | 3<br>(3.0%)    | 0           | 0  | 3<br>(3.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 4<br>(3.0%)                | 0           | 0  | 4<br>(3.0%)   |
| C-反応性蛋白増加                       | 30<br>(30.0%)  | 0           | 0  | 30<br>(30.0%) | 0            | 0           | 0  | 0            | 37<br>(27.6%)              | 0           | 0  | 37<br>(27.6%) |
| ヘマトクリット減少                       | 4<br>(4.0%)    | 0           | 0  | 4<br>(4.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 6<br>(4.5%)                | 0           | 0  | 6<br>(4.5%)   |
| ヘモグロビン減少                        | 4<br>(4.0%)    | 0           | 0  | 4<br>(4.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 6<br>(4.5%)                | 0           | 0  | 6<br>(4.5%)   |
| 赤血球数減少                          | 6<br>(6.0%)    | 0           | 0  | 6<br>(6.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 8<br>(6.0%)                | 0           | 0  | 8<br>(6.0%)   |
| 白血球数増加                          | 12<br>(12.0%)  | 0           | 0  | 12<br>(12.0%) | 0            | 0           | 0  | 0            | 12<br>(9.0%)               | 0           | 0  | 12<br>(9.0%)  |
| 傷害、中毒及び処置合併症                    | 4<br>(4.0%)    | 0           | 0  | 4<br>(4.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 5<br>(3.7%)                | 0           | 0  | 5<br>(3.7%)   |
| 術後発熱                            | 3<br>(3.0%)    | 0           | 0  | 3<br>(3.0%)   | 0            | 0           | 0  | 0            | 3<br>(2.2%)                | 0           | 0  | 3<br>(2.2%)   |

## (2) 医療機関別の有害事象の要約

医療機関別の有害事象の発現例数及び治験機器群については有害事象による機器使用中止例数、使用方法の変更・交換・中断例数の発現割合を、表 4.3-36 に示す。

医療機関別の集計では、医療機関ごとの有害事象発現例数が少なく、施設間差について検討できなかった。

表 4.3-36 医療機関別の有害事象の要約

治験機器群

| 医療機関 | N  | 有害事象発現例数    | 因果関係が否定できない有害事象発現例数 |
|------|----|-------------|---------------------|
|      | 15 | 15 (100.0%) | 6 (40.0%)           |
|      | 2  | 2 (100.0%)  | 2 (100.0%)          |
|      | 3  | 3 (100.0%)  | 1 (33.3%)           |
|      | 10 | 10 (100.0%) | 7 (70.0%)           |
|      | 2  | 2 (100.0%)  | 0 (0.0%)            |
|      | 4  | 4 (100.0%)  | 4 (100.0%)          |
|      | 4  | 4 (100.0%)  | 4 (100.0%)          |
|      | 8  | 8 (100.0%)  | 8 (100.0%)          |
|      | 5  | 4 (80.0%)   | 3 (60.0%)           |
|      | 12 | 11 (91.7%)  | 5 (41.7%)           |
|      | 4  | 4 (100.0%)  | 4 (100.0%)          |
|      | 1  | 1 (100.0%)  | 1 (100.0%)          |
|      | 9  | 9 (100.0%)  | 0 (0.0%)            |
|      | 4  | 4 (100.0%)  | 2 (50.0%)           |
|      | 4  | 4 (100.0%)  | 4 (100.0%)          |
|      | 5  | 4 (80.0%)   | 0 (0.0%)            |
|      | 8  | 7 (87.5%)   | 2 (25.0%)           |

薬剤群

| 医療機関 | N | 有害事象発現例数   | 因果関係が否定できない有害事象発現例数 |
|------|---|------------|---------------------|
|      | 6 | 2 (33.3%)  | 1 (16.7%)           |
|      | 1 | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)            |
|      | 2 | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)            |
|      | 4 | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)            |
|      | 1 | 1 (100.0%) | 0 (0.0%)            |
|      | 3 | 2 (66.7%)  | 1 (33.3%)           |
|      | 1 | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)            |
|      | 3 | 1 (33.3%)  | 1 (33.3%)           |
|      | 2 | 1 (50.0%)  | 1 (50.0%)           |
|      | 6 | 1 (16.7%)  | 1 (16.7%)           |
|      | 1 | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)            |
|      | 0 | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)            |
|      | 4 | 0 (0.0%)   | 0 (0.0%)            |
|      | 2 | 1 (50.0%)  | 0 (0.0%)            |
|      | 2 | 1 (50.0%)  | 0 (0.0%)            |
|      | 2 | 1 (50.0%)  | 0 (0.0%)            |
|      | 3 | 1 (33.3%)  | 1 (33.3%)           |

### (3) 有害事象の解析

#### ① 初発時期別の発現例数

因果関係が否定できない有害事象の発現時期別に、初発の有害事象発現例数（安全性評価対象例のうち、何らかの有害事象が発現した症例数）について集計を行った。時期の区分はアブレーション実施日を0日目として、0-7日、8日以降とした。結果を表4.3-37に示す。

治験機器群（100例）において0-7日で治験機器との因果関係が否定できない何らかの有害事象が発現した症例数は52例、8日以降で1例であった。有害事象別の結果についても同様の傾向が認められたが、肺静脈狭窄のみ全例が8日目以降に発現し、異なる傾向を示した。

表 4.3-37 初発時期別の因果関係が否定できない有害事象発現例数

| 治験機器群                 | 治験期間全体     | 0-7日  | 8日以降 |
|-----------------------|------------|-------|------|
| MedDRA/J Ver. 17.0    | N=100      | N=100 | N=99 |
| PT                    |            |       |      |
| 因果関係が否定できない何らかの有害事象   | 53 (53.0%) | 52    | 1    |
| 鼻咽頭炎                  | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 血管穿刺部位感染              | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 横隔神経麻痺                | 5 (5.0%)   | 4     | 1    |
| 心房頻脈                  | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 心臓瘤                   | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 心嚢液貯留                 | 2 (2.0%)   | 2     | 0    |
| 心膜炎                   | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 咳嗽                    | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 肺静脈狭窄                 | 5 (5.0%)   | 0     | 5    |
| 嘔吐                    | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 胸部不快感                 | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 胸痛                    | 8 (8.0%)   | 8     | 0    |
| 発熱                    | 5 (5.0%)   | 5     | 0    |
| 血管穿刺部位出血              | 8 (8.0%)   | 8     | 0    |
| 適用部位腫瘍                | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 血管穿刺部位内出血             | 3 (3.0%)   | 3     | 0    |
| 血管穿刺部位血腫              | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 血管穿刺部位疼痛              | 2 (2.0%)   | 2     | 0    |
| 血管穿刺部位腫脹              | 2 (2.0%)   | 2     | 0    |
| 血管穿刺部位硬結              | 2 (2.0%)   | 2     | 0    |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (5.0%)   | 5     | 0    |
| 血中ビリルビン増加             | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 14 (14.0%) | 14    | 0    |
| 血中クレアチンホスホキナーゼMB増加    | 3 (3.0%)   | 3     | 0    |
| 血圧低下                  | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 血中尿素増加                | 2 (2.0%)   | 2     | 0    |
| C-反応性蛋白増加             | 30 (30.0%) | 30    | 0    |
| ヘマトクリット減少             | 4 (4.0%)   | 4     | 0    |
| ヘモグロビン減少              | 4 (4.0%)   | 4     | 0    |
| 赤血球数減少                | 6 (6.0%)   | 6     | 0    |
| 白血球数増加                | 12 (12.0%) | 12    | 0    |
| 創離開                   | 1 (1.0%)   | 1     | 0    |
| 術後発熱                  | 3 (3.0%)   | 3     | 0    |

## ② Kaplan-Meier 法により推定した累積発現率

治験機器群、薬剤群、クロスオーバーについて、因果関係が否定できない有害事象の初回の発現をイベントとした累積発現率を、Kaplan-Meier 法により推定しプロットした。また、アブレーション実施日又は抗不整脈薬投与開始日を0日として7日、350日時点の累積発現率、二重対数変換に基づく95%信頼区間及びat risk numberを推定した。これらの結果を表4.3-38及び図4.3-6に示す。

治験機器群(100例)における治験機器との因果関係が否定できない有害事象累積発現率は、治験期間0日、7日、350日でそれぞれ25.0%、52.0%、53.1%であった。

表4.3-38 Kaplan-Meier 法により推定した因果関係が否定できない有害事象累積発現率

| 治験期間(日) | 累積発現率(%) [95%CI] (At risk number) |                       |                         |
|---------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|
|         | 治験機器群<br>N=100                    | 薬剤群<br>N=43           | クロスオーバー<br>N=34         |
| 0       | 25.0% [17.6, 34.7] (100)          | 0.0% (43)             | 32.4% [19.4, 50.8] (34) |
| 7       | 52.0% [42.6, 62.1] (48)           | 0.0% (43)             | 61.8% [46.0, 77.7] (13) |
| 350     | 53.1% [43.7, 63.1] (4)            | 16.6% [7.5, 34.5] (0) | 77.3% [54.6, 93.9] (1)  |

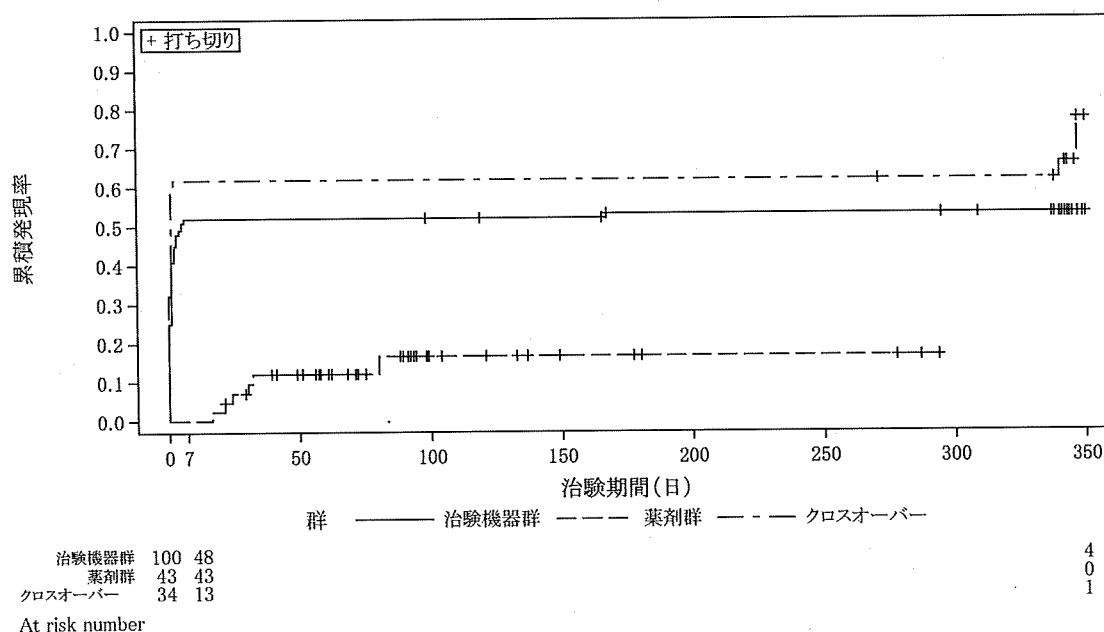


図4.3-6 因果関係が否定できない有害事象の発現をイベントとした Kaplan-Meier plot

### ③ 穿刺部に係る有害事象

穿刺部に係る因果関係が否定できない有害事象の発現割合及び95%信頼区間をMedDRA/J(Ver. 17.0)器官別大分類及び基本語別に集計した。なお、穿刺部に係る有害事象の対象は、医師記載名又はMedDRA/J(Ver. 17.0)基本語に「穿刺」を含むもの及び「血腫」とした。結果を表4.3-39に示す。

治験機器群(100例)において、穿刺部に係る因果関係が否定できない有害事象の発現割合は18.0%(18例)であった。

表 4.3-39 穿刺部に係る因果関係が否定できない有害事象の集計

| MedDRA/J Ver. 17.0<br>SOC<br>PT | 治験機器群<br>N=100 |                    | 治験機器群＋<br>クロスオーバー<br>N=134 |                    |
|---------------------------------|----------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
|                                 | 発現<br>例数       | 発現割合[95%CI]        | 発現<br>例数                   | 発現割合[95%CI]        |
| 穿刺部に係る因果関係が否定できない<br>何らかの有害事象   | 18             | 18.0% [11.0, 26.9] | 28                         | 20.9% [14.4, 28.8] |
| 感染症及び寄生虫症                       | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]    | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]    |
| 血管穿刺部位感染                        | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]    | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]    |
| 血管障害                            | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]    | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]    |
| 血腫                              | 0              | 0.0% [0.0, 3.0]    | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]    |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態                | 17             | 17.0% [10.2, 25.8] | 26                         | 19.4% [13.1, 27.1] |
| 血管穿刺部位出血                        | 8              | 8.0% [3.5, 15.2]   | 15                         | 11.2% [6.4, 17.8]  |
| 適用部位腫瘍                          | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]    | 1                          | 0.7% [0.0, 4.1]    |
| 血管穿刺部位内出血                       | 3              | 3.0% [0.6, 8.5]    | 3                          | 2.2% [0.5, 6.4]    |
| 血管穿刺部位血腫                        | 1              | 1.0% [0.0, 5.4]    | 4                          | 3.0% [0.8, 7.5]    |
| 血管穿刺部位疼痛                        | 2              | 2.0% [0.2, 7.0]    | 3                          | 2.2% [0.5, 6.4]    |
| 血管穿刺部位腫脹                        | 2              | 2.0% [0.2, 7.0]    | 4                          | 3.0% [0.8, 7.5]    |
| 血管穿刺部位硬結                        | 2              | 2.0% [0.2, 7.0]    | 2                          | 1.5% [0.2, 5.3]    |

#### 4.3.1.5.2.5 その他の評価項目

##### (1) 臨床検査

群別に各血液検査項目について解析を行った。治験機器群(100例)において、治験機器との因果関係が否定できない発現割合3%以上の有害事象は、C-反応性蛋白増加30.0%(30例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加14.0%(14例)、白血球数増加12.0%(12例)、赤血球数減少6.0%(6例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加5.0%(5例)、ヘマトクリット減少4.0%(4例)、ヘモグロビン減少4.0%(4例)、血中クレアチンホスホキナーゼMB増加3.0%(3例)であった。これらの平均±標準偏差の推移を図4.3-7～図4.3-14に示す。

これらの項目は、術後7日以内に増加傾向もしくは減少傾向を示したが、術後12週目にはほぼ前観察期間の値まで回復し、その後は変動傾向は認められなかった。

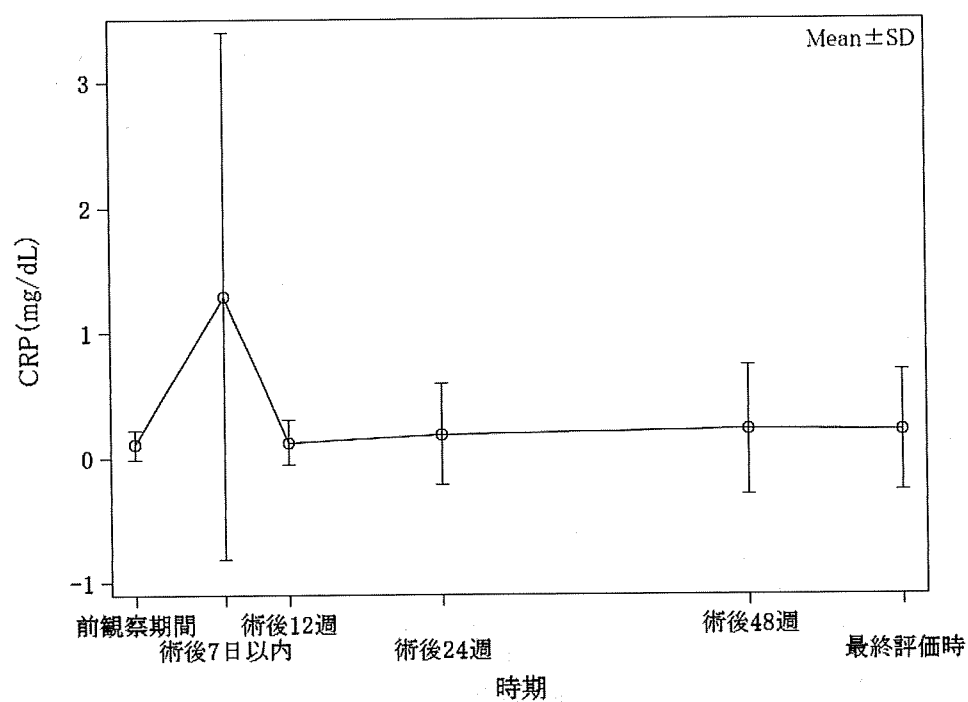


図 4.3-7 臨床検査値 (CRP) の推移

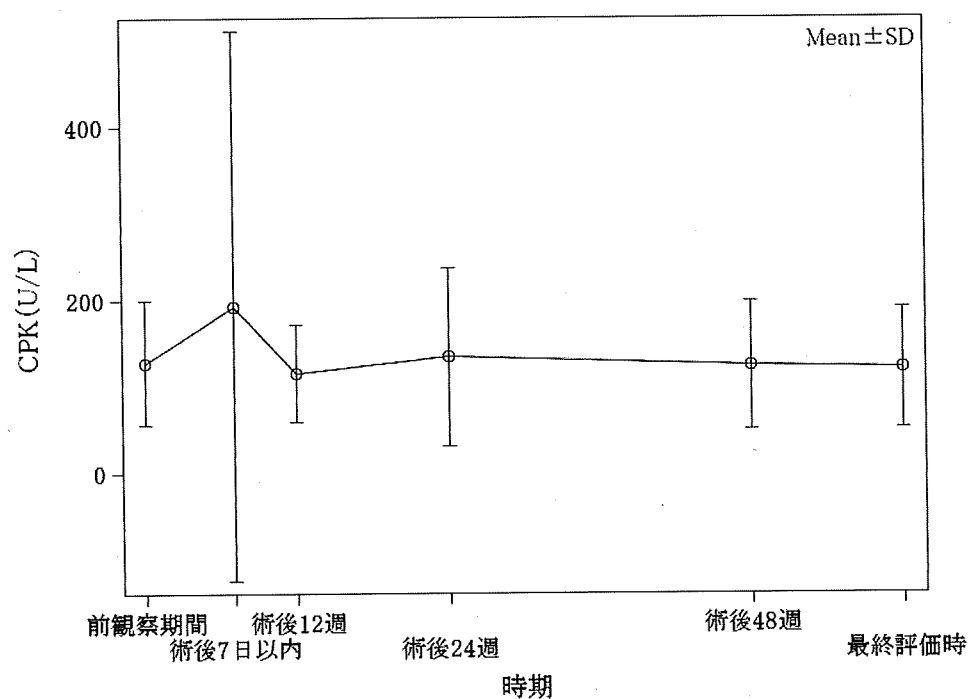


図 4.3-8 臨床検査値 (CPK) の推移

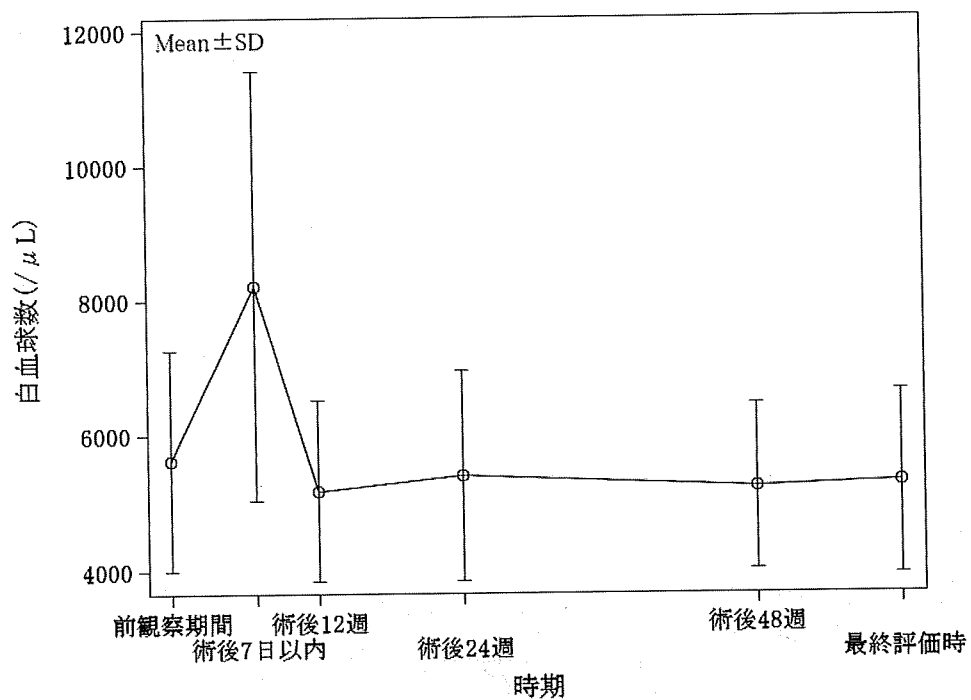


図 4.3-9 臨床検査値（白血球数）の推移

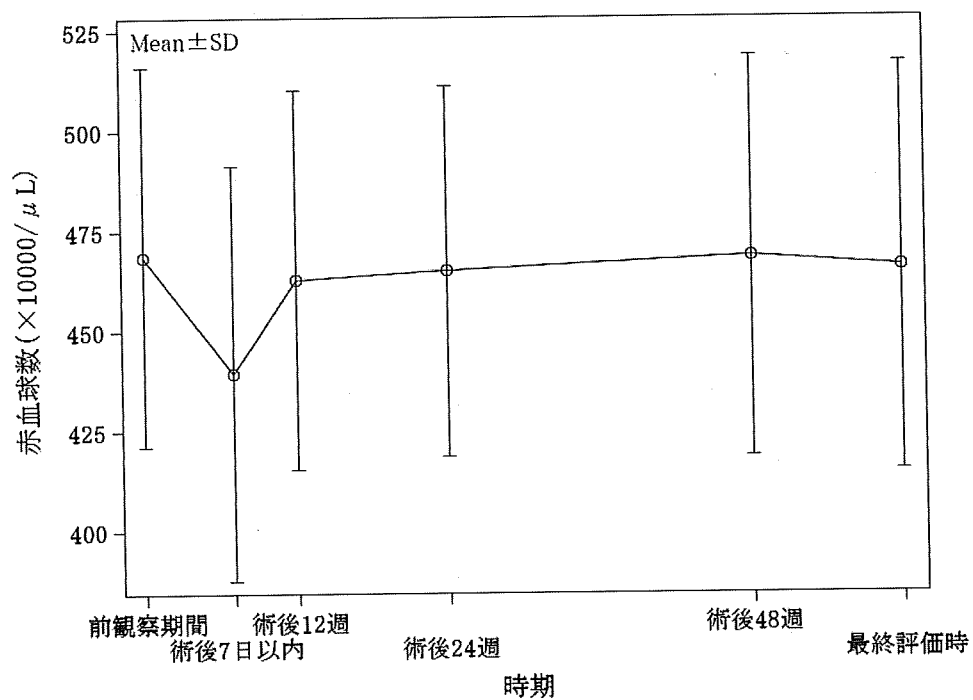


図 4.3-10 臨床検査値（赤血球数）の推移

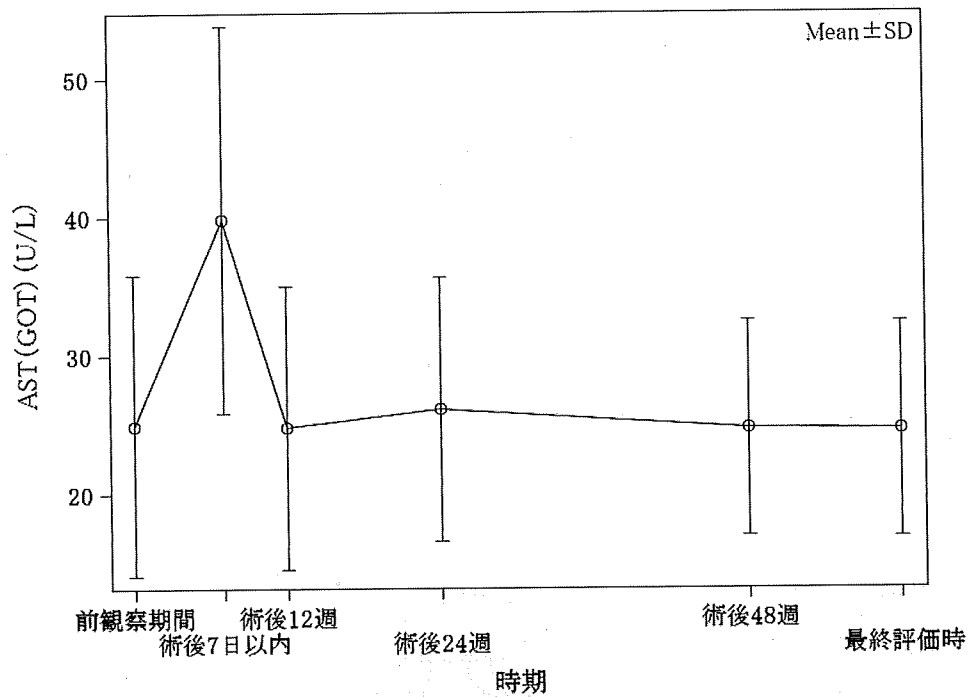


図 4.3-11 臨床検査値 (AST (GOT)) の推移

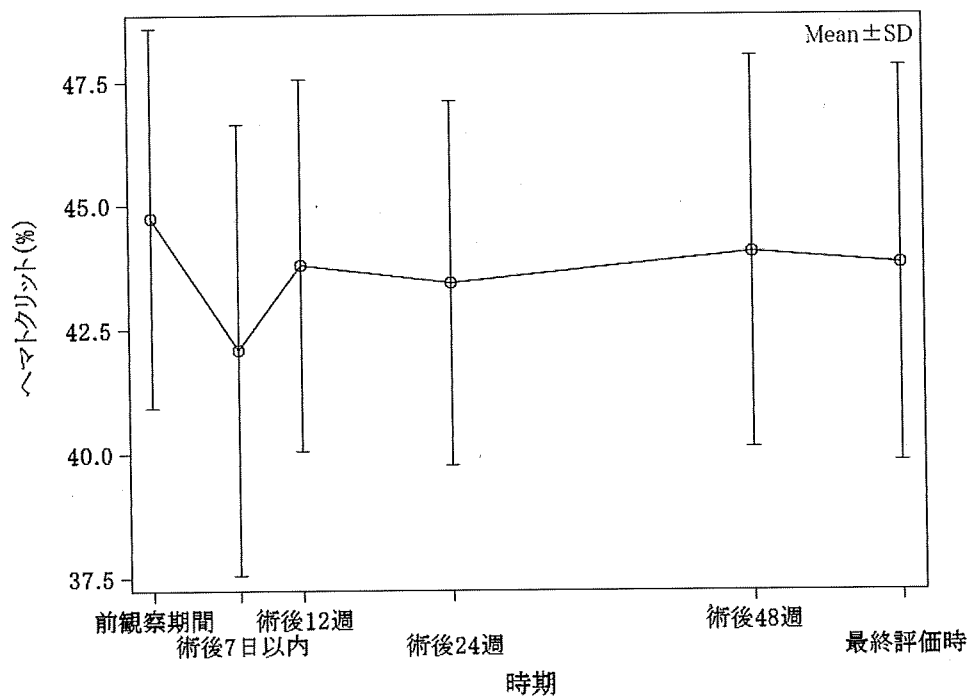


図 4.3-12 臨床検査値 (ヘマトクリット) の推移

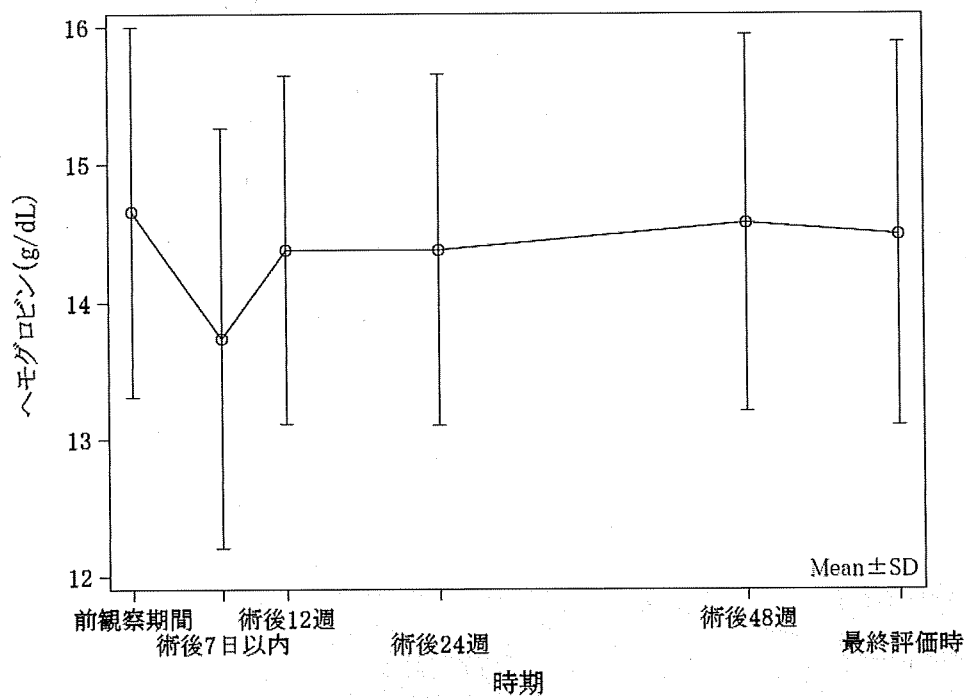


図 4.3-13 臨床検査値（ヘモグロビン）の推移

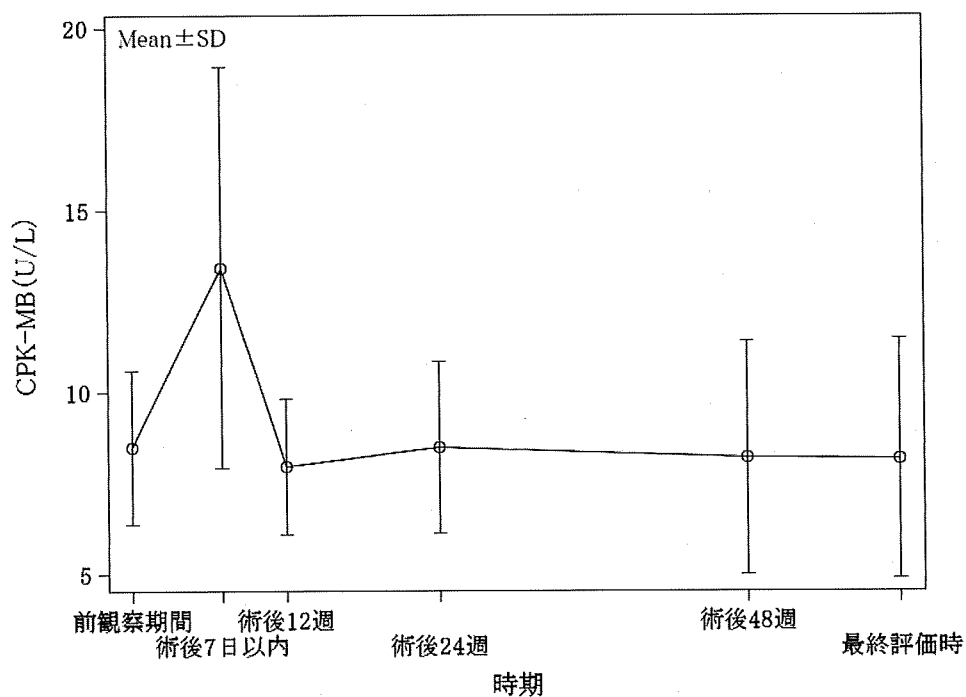


図 4.3-14 臨床検査値（CPK-MB）の推移

## (2) アブレーション術に関連する項目

総透視時間、総焼灼時間、部位ごとの総焼灼時間、術時間、部位ごとの焼灼回数、部位ごとの平均最高焼灼温度、部位ごとの心筋厚、部位ごとの平均バルーン注入量について、群別及び医療機関ごとの群別の基本統計量を算出した。各項目の平均値±標準偏差を表 4.3-40 に示す。

なお、肺静脈口の形状や径等、肺静脈の解剖学的な理由によりアブレーションが適切に実施できなかった症例はなかった。また、全例で以下の項目が実施された。

- ① LSPV、LIPV 焼灼中は、食道温をモニターし、40℃以上とならないよう、適切な処置（食道への冷却水注入等）を行う。
- ② RSPV 焼灼中は、上大静脈（SVC）からペーシングを行い、横隔神経の障害を防ぐ。
- ③ 中隔穿刺後は ACT 300～400 秒前後を目安に適宜、静注抗凝固薬（ヘパリン注）を使用する。

表 4.3-40 アブレーション術に関連する項目の集計

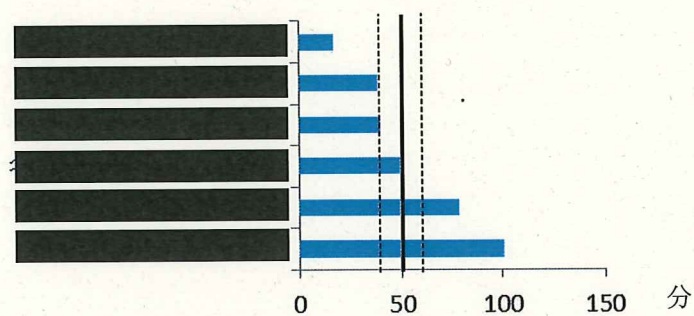
治験機器群 (100 例)

|                 |                       |                        |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 総透視時間           | 49.5±27.4 分           |                        |
| 総焼灼時間           | 28.0±4.4 分            |                        |
| 総焼灼時間<br>(部位ごと) | RSPV : 8.1±2.1 分      | LSPV : 10.2±2.9 分      |
|                 | RIPV : 4.5±1.0 分      | LIPV : 5.2±1.6 分       |
| 術時間             | 113.8±33.2 分          |                        |
| 焼灼回数            | RSPV : 3.5±0.7 回      | LSPV : 3.4±0.9 回       |
|                 | RIPV : 2.1±0.4 回      | LIPV : 2.3±0.7 回       |
| 平均最高焼灼設定温度      | RSPV : 69.99±0.11 ℃   | LSPV : 69.93±0.28 ℃    |
|                 | RIPV : 67.58±0.53 ℃   | LIPV : 68.68±0.72 ℃    |
| 心筋厚             | RSPV : 1.77±0.62 mm   | LSPV : 1.86±0.65 mm    |
|                 | RIPV : 1.52±0.55 mm   | LIPV : 1.63±0.54 mm    |
| 平均バルーン注入量       | RSPV : 9.525±1.603 mL | LSPV : 10.064±1.986 mL |
|                 | RIPV : 7.876±1.811 mL | LIPV : 8.844±1.599 mL  |

各医療機関の中には症例数が少なく施設間差の検討が困難な医療機関があったため、医療機関あたりの治験機器群のアブレーション実施例数が平均（6 例）以上の医療機関を抽出し検討した。その結果、以下のとおり、いくつかの施設間差と思われる差が認められた。

総透視時間・・・全医療機関の平均：49.5 分

| 短い傾向にある医療機関[時間]<br>(全医療機関の平均の 0.8 倍未満) | 長い傾向にある医療機関[時間]<br>(全医療機関の平均の 1.2 倍を超える) |
|----------------------------------------|------------------------------------------|
| [16.7 分]、<br>[38.3 分]                  | [100.5 分]、<br>[78.7 分]                   |

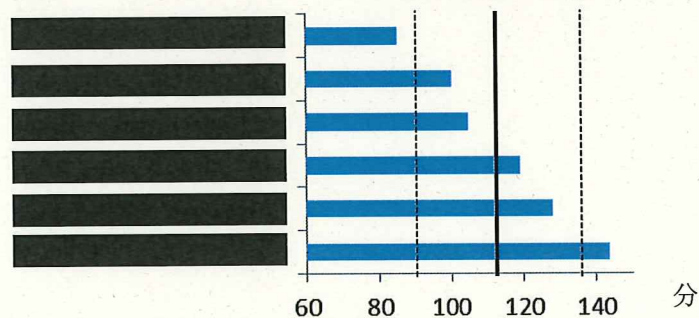


※実線：全医療機関の平均、破線：全医療機関の平均の 0.8 倍及び 1.2 倍

図 4.3-15 総透視時間

術時間・・・全医療機関の平均：113.8 分

| 短い傾向にある医療機関[時間]<br>(全医療機関の平均の 0.8 倍未満) | 長い傾向にある医療機関[時間]<br>(全医療機関の平均の 1.2 倍を超える) |
|----------------------------------------|------------------------------------------|
| [85.1 分]                               | [143.7 分]                                |

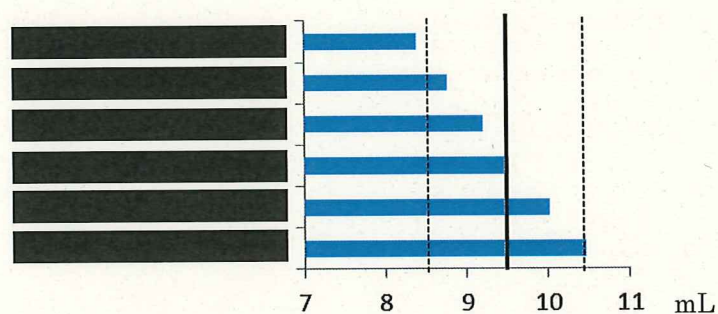


※実線：全医療機関の平均、破線：全医療機関の平均の 0.8 倍及び 1.2 倍

図 4.3-16 術時間

RSPV 平均バルーン注入量・・・全医療機関の平均：9.525 mL

| 少ない傾向にある医療機関[mL]<br>(全医療機関の平均の 0.9 倍未満) | 多い傾向にある医療機関[mL]<br>(全医療機関の平均の 1.1 倍を超える) |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| [8.385 mL]                              | [10.479 mL]                              |

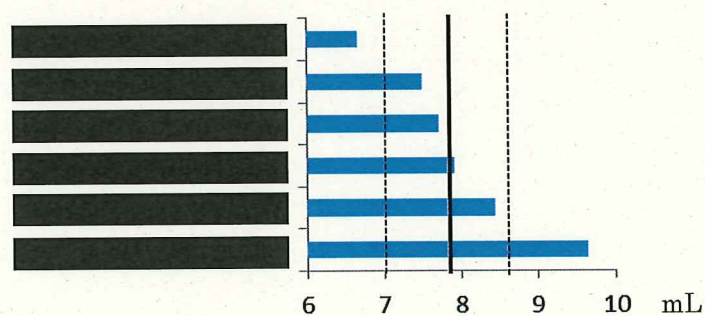


※実線：全医療機関の平均、破線：全医療機関の平均の 0.9 倍及び 1.1 倍

図 4.3-17 RSPV 平均バルーン注入量

RIPV 平均バルーン注入量・・・全医療機関の平均：7.876 mL

| 少ない傾向にある医療機関[mL]<br>(全医療機関の平均の 0.9 倍未満) | 多い傾向にある医療機関[mL]<br>(全医療機関の平均の 1.1 倍を超える) |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| [6.656 mL]                              | [9.633 mL]                               |

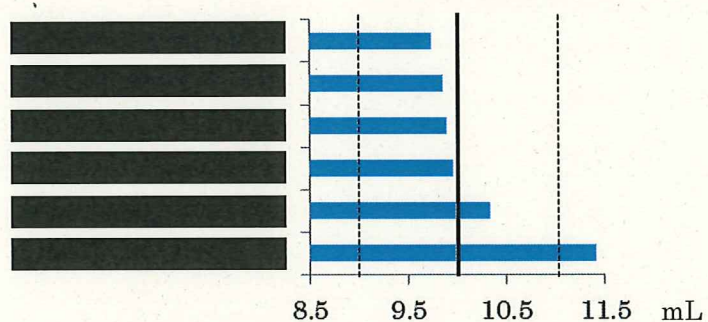


※実線：全医療機関の平均、破線：全医療機関の平均の 0.9 倍及び 1.1 倍

図 4.3-18 RIPV 平均バルーン注入量

LSPV 平均バルーン注入量・・・全医療機関の平均：10.064 mL

| 少ない傾向にある医療機関[mL]<br>(全医療機関の平均の 0.9 倍未満) | 多い傾向にある医療機関[mL]<br>(全医療機関の平均の 1.1 倍を超える) |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| —                                       | [11.411 mL]                              |

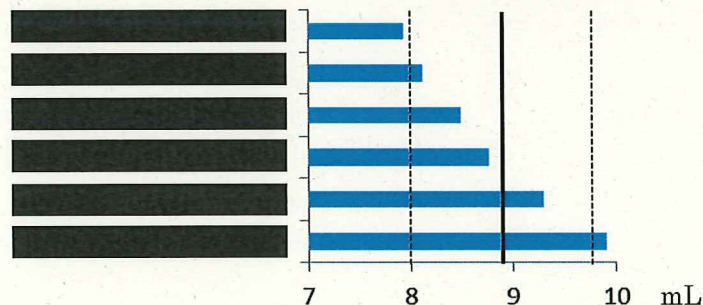


※実線：全医療機関の平均、破線：全医療機関の平均の 0.9 倍及び 1.1 倍

図 4.3-19 LSPV 平均バルーン注入量

LIPV 平均バルーン注入量・・・全医療機関の平均：8.844 mL

| 少ない傾向にある医療機関[mL]<br>(全医療機関の平均の 0.9 倍未満) | 多い傾向にある医療機関[mL]<br>(全医療機関の平均の 1.1 倍を超える) |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| [7.933 mL]                              | [9.900 mL]                               |



※実線：全医療機関の平均、破線：全医療機関の平均の 0.9 倍及び 1.1 倍

図 4.3-20 LIPV 平均バルーン注入量

### (3) 左房容積

群別に検査時期ごとの基本統計量を算出した。結果を表 4.3-41 に示す。

治験機器群及び薬剤群において前観察期間の値はほぼ同等であった。前観察期間の左房容積の平均±標準偏差は、治験機器群で 66.48±30.05 mL であった。最終評価時は、治験機器群で 61.03±24.85 mL であり、前観察期間時と比べ最終評価時は縮小傾向が認められた。

表 4.3-41 左房容積の集計

| 群                 | 時期       | N   | Mean  | SD    | Max   | Median | Min  |
|-------------------|----------|-----|-------|-------|-------|--------|------|
| 治験機器群             | 前観察期間    | 100 | 66.48 | 30.05 | 163.0 | 60.50  | 18.0 |
|                   | 術後 48 週  | 82  | 59.45 | 24.71 | 141.0 | 55.00  | 19.0 |
|                   | 最終評価時    | 95  | 61.03 | 24.85 | 141.0 | 56.00  | 19.0 |
| 薬剤群               | 前観察期間    | 42  | 65.19 | 24.47 | 134.0 | 63.00  | 22.0 |
|                   | 開始後 40 週 | 3   | 53.33 | 24.21 | 81.0  | 43.00  | 36.0 |
|                   | 最終評価時    | 40  | 64.36 | 29.46 | 176.0 | 58.00  | 24.3 |
| 治験機器群<br>＋クロスオーバー | 前観察期間    | 134 | 66.76 | 30.19 | 176.0 | 61.00  | 18.0 |
|                   | 術後 48 週  | 111 | 59.64 | 24.75 | 141.0 | 56.00  | 19.0 |
|                   | 最終評価時    | 128 | 60.94 | 24.68 | 141.0 | 56.50  | 19.0 |

### (4) 経胸壁心エコー検査 (TTE)

経胸壁心エコー検査 (TTE) として、左房径、左室駆出率、E/A、心房内血栓、及び心嚢液貯留について集計した。結果を以下に示す。

左房径、左室駆出率及び E/A は、治験機器群及び薬剤群において前観察期間の値はほぼ同等であった。また、治験機器群では、前観察期間時と最終評価時の値ではほぼ変化が認められなかった。

心房内血栓の有無について、治験期間中に治験機器群、薬剤群、クロスオーバーにおいて、心房内血栓が認められた症例はなかった。

前観察期間時に心嚢液貯留が認められた症例は少ないため検討は難しいが、前観察期間における発現割合は、治験機器群及び薬剤群でほぼ同程度だった。また、術後 7 日以内で心嚢液貯留が認められた症例は、治験機器群 (98 例) で 12.2% (12 例) であったが、最終評価時までには、ほぼ前観察期間における発現割合に戻っていた。

### (5) 神経学的検査

神経学的検査として、脳血管障害の症状の有無、一過性脳虚血発作の症状の有無、反射神経の異常有無、運動機能の異常有無、感覚機能の異常有無、上下肢検査の異常有無について集計した。

全項目において、治験機器群で術後 7 日以内に 1 例「あり」であり、最終評価時には全例「なし」であった。

## (6) 肺静脈狭窄率

部位ごとの肺静脈狭窄率(%)を算出し、群別に検査時期ごとの基本統計量を算出した。治験機器群の肺静脈狭窄率の平均を表 4.3-42 に示す。

いずれの部位、時期においても平均値、中央値ともに 30%未満であった。標準偏差が大きく比較は困難であるが、RSPV 及び LSPV は RIPV 及び LIPV と比較し、狭窄率が高い傾向であった。なお、本治験で規定した肺静脈径の測定は 3D-CT 又は MRI であったが、結果として全症例が 3D-CT にて測定された。

表 4.3-42 3D-CT 又は MRI による肺静脈狭窄率の集計

| 群     | 部位   | 時期      | N  | Mean  | SD    | Max  | Median | Min   |
|-------|------|---------|----|-------|-------|------|--------|-------|
| 治験機器群 | RSPV | 術後 24 週 | 93 | 27.35 | 21.04 | 88.9 | 28.10  | -39.6 |
|       |      | 術後 48 週 | 83 | 26.33 | 21.80 | 78.4 | 27.20  | -34.7 |
|       |      | 最終評価時   | 96 | 24.83 | 21.16 | 78.4 | 26.70  | -34.7 |
|       | RIPV | 術後 24 週 | 93 | 17.85 | 19.63 | 81.1 | 16.80  | -20.4 |
|       |      | 術後 48 週 | 83 | 18.57 | 19.16 | 70.7 | 18.80  | -44.4 |
|       |      | 最終評価時   | 96 | 18.26 | 19.48 | 70.7 | 18.90  | -44.4 |
|       | LSPV | 術後 24 週 | 93 | 26.40 | 17.39 | 76.7 | 28.30  | -11.9 |
|       |      | 術後 48 週 | 83 | 25.14 | 15.96 | 60.5 | 25.50  | -10.3 |
|       |      | 最終評価時   | 96 | 24.86 | 16.21 | 76.7 | 25.10  | -10.3 |
|       | LIPV | 術後 24 週 | 93 | 18.93 | 21.60 | 65.0 | 16.90  | -36.4 |
|       |      | 術後 48 週 | 83 | 16.09 | 24.51 | 77.3 | 15.00  | -71.7 |
|       |      | 最終評価時   | 96 | 16.64 | 23.70 | 72.9 | 15.35  | -71.7 |

部位ごとの肺静脈狭窄の程度（軽度 (<50%)、中等度 (50-70%)、重度 (>70%)) について、群別に検査時期ごとに頻度集計を行った。同一症例で最も程度の重い部位を集計対象とした検査時期ごとの頻度集計も行った。結果を表 4.3-43 に示す。

RSPV、RIPV、LSPV、LIPV いずれも、軽度狭窄の症例が 80 %以上であった。RSPV は他の部位に比べ、いずれの検査時期でも中等度狭窄の症例が多い傾向が認められた。重度狭窄については、症例数が少ないことから部位差、時期差の傾向は検討できなかった。

表 4.3-43 肺静脈狭窄率の程度別集計

| 群     | 部位            | 時期      | N  | 軽度<br>(<50%) | 中等度<br>(50%-70%) | 重度<br>(>70%) |
|-------|---------------|---------|----|--------------|------------------|--------------|
| 治験機器群 | 最も程度の<br>重い部位 | 術後 24 週 | 93 | 72 ( 77.4%)  | 18 ( 19.4%)      | 3 ( 3.2%)    |
|       |               | 術後 48 週 | 83 | 58 ( 69.9%)  | 22 ( 26.5%)      | 3 ( 3.6%)    |
|       |               | 最終評価時   | 96 | 68 ( 70.8%)  | 24 ( 25.0%)      | 4 ( 4.2%)    |
|       | RSPV          | 術後 24 週 | 93 | 81 ( 87.1%)  | 11 ( 11.8%)      | 1 ( 1.1%)    |
|       |               | 術後 48 週 | 83 | 72 ( 86.7%)  | 10 ( 12.0%)      | 1 ( 1.2%)    |
|       |               | 最終評価時   | 96 | 85 ( 88.5%)  | 10 ( 10.4%)      | 1 ( 1.0%)    |
|       | RIPV          | 術後 24 週 | 93 | 89 ( 95.7%)  | 3 ( 3.2%)        | 1 ( 1.1%)    |
|       |               | 術後 48 週 | 83 | 78 ( 94.0%)  | 4 ( 4.8%)        | 1 ( 1.2%)    |
|       |               | 最終評価時   | 96 | 90 ( 93.8%)  | 5 ( 5.2%)        | 1 ( 1.0%)    |
|       | LSPV          | 術後 24 週 | 93 | 86 ( 92.5%)  | 6 ( 6.5%)        | 1 ( 1.1%)    |
|       |               | 術後 48 週 | 83 | 78 ( 94.0%)  | 5 ( 6.0%)        | 0 ( 0.0%)    |
|       |               | 最終評価時   | 96 | 90 ( 93.8%)  | 5 ( 5.2%)        | 1 ( 1.0%)    |
|       | LIPV          | 術後 24 週 | 93 | 85 ( 91.4%)  | 8 ( 8.6%)        | 0 ( 0.0%)    |
|       |               | 術後 48 週 | 83 | 75 ( 90.4%)  | 7 ( 8.4%)        | 1 ( 1.2%)    |
|       |               | 最終評価時   | 96 | 87 ( 90.6%)  | 8 ( 8.3%)        | 1 ( 1.0%)    |

また、医療機関別についても同様に集計したが、各医療機関のアブレーション実施数が少ないこと及びほとんどの症例が軽度狭窄であったことから、中等度、重度に関する施設間差の傾向は検討できなかった。

## (7) 心電図

12 誘導心電図検査及びホルター心電図検査は、有効性評価以外にも安全性評価項目として実施した。なお、ホルター心電図検査は前観察期間には実施しなかった。集計結果を以下に示す。

### ① 12 誘導心電図検査

心拍数は治験機器群及び薬剤群において前観察期間の群間差は認められなかった。検査時期においても群間差は認められなかった。

基本調律は治験機器群及び薬剤群において前観察期間の群間差は認められなかった。検査時期においては、治験機器群で術後（前観察期間以外）の心房細動が減少し、洞調律の割合が増加する傾向にあった。心房粗動、心房頻拍、期外収縮、その他については、確認された症例数が少なく、群間差、時期差の傾向は検討できなかった。

### ② 24 時間ホルター心電図検査

洞停止もしくは洞房ブロックが「あり」と判断された症例数が少なく、群間差、時期差の傾向は検討できなかった。心房粗動、心房頻拍、その他も確認された症例数が少なく、群間差、時期差の傾向は検討できなかった。心房細動は、治験機器群において、術後 24 週及び 48 週と比べ最終観察時で多い傾向にあった。期外収縮は、治験機器群において、術後 24 週、48 週及び最終観察時ではほぼ不変であった。