平 成 2 7 年 1 0 月 1 6 日 医 薬 ・ 生 活 衛 生 局 医療機器・再生医療等製品担当参事官室

# 審議結果報告書

[類 別] 機械器具51 医療用嘴管及び体液誘導管

「一般的名称 ] アブレーション向け循環器用カテーテル

「販売名」 SATAKE・HotBalloon カテーテル

「申 請 者] 東レ株式会社

[申 請 日] 平成 26 年 11 月 26 日 (製造販売承認申請)

## 【審議結果】

平成27年10月16日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定し、次の条件を付した 上で、承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当 しない。

## 本製造販売承認申請の承認条件

- 1. 心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関連する十分な知識・経験のある医師を有し、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と協力し、策定した施設基準を満たした医療機関での使用を徹底するために必要な措置を講ずること。
- 2. 本品を用いた心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関する手技及び同術に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師により、本品の適応を遵守して用いられるよう、関連学会と協力し、策定した実施医基準を遵守し、適切な講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。

## 審查報告書

平成 27 年 9 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称] : アブレーション向け循環器用カテーテル

[販 売 名] : SATAKE・HotBalloon カテーテル

[申 請 者] : 東レ株式会社

[申請年月日] : 平成 26 年 11 月 26 日

[審查担当部] : 医療機器審查第一部

## 審查結果

平成 27 年 9 月 29 日

[ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称] : アブレーション向け循環器用カテーテル

「販売名] : SATAKE・HotBalloon カテーテル

[申 請 者] : 東レ株式会社

[申請年月日] : 平成 26 年 11 月 26 日

## 審査結果

本品は、薬剤抵抗性を有する再発性の症候性発作性心房細動を治療するために使用する、高周波電流を利用したバルーン型のアブレーションカテーテルである。本品は、バルーンカテーテル、撹拌チューブ、16Fr ダイレータ及びシリンジから構成され、同時申請中の高周波発生装置「SATAKE・HotBalloon ジェネレータ」、シース「トレワルツ」等と併用して使用する。本品は、バルーン内部にコイル状の電極を有し、コイル状の電極と患者背部に貼付された対極板との間に、高周波発生装置により高周波電流(周波数 1.8 MHz、最大出力 150 W)を通電することによって、バルーン内の充填液にジュール熱を発生させ、バルーンを加熱する。さらに、高周波発生装置に設置された撹拌ポンプにより、充填液に振動を与えてバルーン内部を撹拌することで表面温度を均一化し、バルーンと接触する心筋組織を焼灼する。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的、化学的特性、電気的安全性及び電磁 両立性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験並びに使用方法を裏付け る試験の成績に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、本品の前世代品を治験機器に用いて国内で実施された臨床試験(以下「検証的試験」という。)成績に関する資料が提出された。本品と治験機器の差は、本品の接続部強度及び気密性に影響するが、本品に要求される接続部強度及び気密性に関する基準を本品が満たすことは、非臨床試験により確認されているため、提出された検証的試験の成績に基づいて本品の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。検証的試験は、薬剤抵抗性を有する症候性の発作性心房細動患者に対する治験機器の有効性及び安全性を、抗不整脈薬治療を対照として検証する目的で実施された多施設共同無作為化非盲検試験であった(国内17施設 治験機器群100例 薬剤群43例)。主要有効性評価項目である「慢性期成功割合」は、治験機器群が59.0%(59/100例)、薬剤群が4.7%(2/43例)であり、薬剤群に対する治験機器群の統計学的な優越性が示された。さらに、本品の慢性期成功割合は、高周波アブレーションカテーテル及び冷凍アブレーションカテー

テルの海外文献と比較し劣る結果ではなかった。また、高周波アブレーションカテーテルの 国内レジストリーと比較するとやや低い値であるが、検証的試験では肺静脈隔離に加えて 行うアブレーション及び再アブレーションが許可されていなかったことや再発の検出を積 極的に行ったことが結果に影響した可能性がある。さらに、検証的試験においてラーニング カーブが示唆されたこと、国内レジストリーと比較して治療時間の短縮が期待されること を総合的に判断し、本品の有効性は、臨床的に許容可能と判断した。本品の安全性について、 検証的試験で観察された有害事象に本品特有の事象は認められなかったため、本品が心房 細動を治療するアブレーション機器であることから、肺静脈狭窄、脳梗塞、横隔神経麻痺、 穿刺部関連の有害事象、食道損傷及び心房食道ろう並びに心穿孔及び心タンポナーデに着 目し、評価を行った。また、バルーン形状に関連する不具合として、バルーンのピンホール に着目し、評価を行った。各有害事象及び不具合ごとに適切な注意喚起を実施することで、 本品の安全性は許容可能と判断した。これらの必要な注意喚起等を行い、現時点で添付文書 の記載内容に特段の問題はないと判断した。本品は既存の高周波アブレーションカテーテ ル又は本邦に導入されて間もないバルーン形状の冷凍アブレーションカテーテルとは手技、 形状及び焼灼原理が異なること、並びに検証的試験の症例数は極めて限られていることか ら、使用成績調査を行い、使用実態下での安全性及び有効性の情報を速やかに臨床現場に情 報提供する必要があると判断した。

提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は許容できると判断した。なお、製造販売後においては、経皮的カテーテルアブレーション術に対する十分な経験がある医師が、本品に関する適切なトレーニングを受けた上で、各種合併症に対応可能な施設において使用する必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### 本品の使用目的

本品は、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動の治療のための心臓組織の 高周波アブレーション手技に用いる。

#### 承認条件

- 1. 心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関連する十分な知識・ 経験のある医師を有し、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関に おいて、本品が使用されるよう、関連学会と協力し、策定した施設基準を満たした医療 機関での使用を徹底するために必要な措置を講ずること。
- 2. 本品を用いた心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関する手 技及び同術に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師により、本品の適応

を遵守して用いられるよう、関連学会と協力し、策定した実施医基準を遵守し、適切な 講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。

以上

## 審查報告

平成 27 年 9 月 29 日

## 1. 審議品目

[ 類 別 ] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一般的名称] : アブレーション向け循環器用カテーテル

[販 売 名] : SATAKE・HotBalloon カテーテル

[申請者]: 東レ株式会社

[申請年月日] : 平成 26 年 11 月 26 日

[申請時の使用目的] : 本品は、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動の

治療のための心臓組織の高周波アブレーション手技に用いる。

## 2. 審議品目の概要

本品は、薬剤抵抗性を有する再発性の症候性発作性心房細動を治療するために使用する、高周波電流を利用したバルーン型のアブレーションカテーテルであり、バルーンカテーテル、撹拌チューブ、16 Fr ダイレータ及びシリンジから構成される(図 1)。本品は、表 1 併用医療機器に示す医療機器と併用して使用し、バルーンを焼灼部位に配置してから、バルーンを拡張させ、焼灼部位に押し当てる。本品のバルーン径は可変であり、バルーンへの推奨注入量 10~20 ml では 26~33 mm に拡張可能である。焼灼原理は、バルーン内部のコイル状の電極と患者背部に貼付された対極板との間に、高周波発生装置により高周波電流(周波数 1.8 MHz、最大出力 150 W)を通電することによって、バルーン内の充填液にジュール熱を発生させ、バルーンを加熱する。さらに、高周波発生装置に設置された撹拌ポンプ内のローラにより撹拌チューブをしごくことで、充填液に振動を与えてバルーン内部を撹拌し、バルーン表面温度を均一化する(図 2)。既存の高周波アブレーションカテーテルは、先端電極から高周波電流を通電することによって、先端電極の接触箇所を焼灼するが、本品は加熱したバルーンと接触した肺静脈口及び前庭部周囲を焼灼する(図 3)。

なお、本品への高周波電流の通電には「SATAKE・HotBalloon ジェネレータ」、本品の体内への挿入及び心内での誘導に使用するシースは「トレワルツ」を用いるが、これらは本申請の範囲には含まれず、別途申請が行われている。

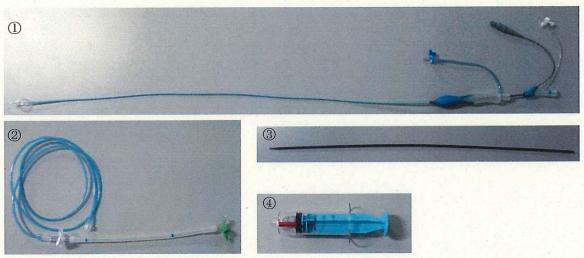


図 1 本品の構成品 ①バルーンカテーテル、②撹拌チューブ、 ③16Fr ダイレータ、④シリンジ

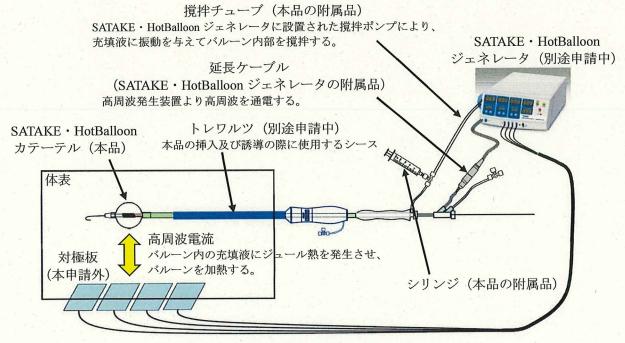


図2 本品のシステム図

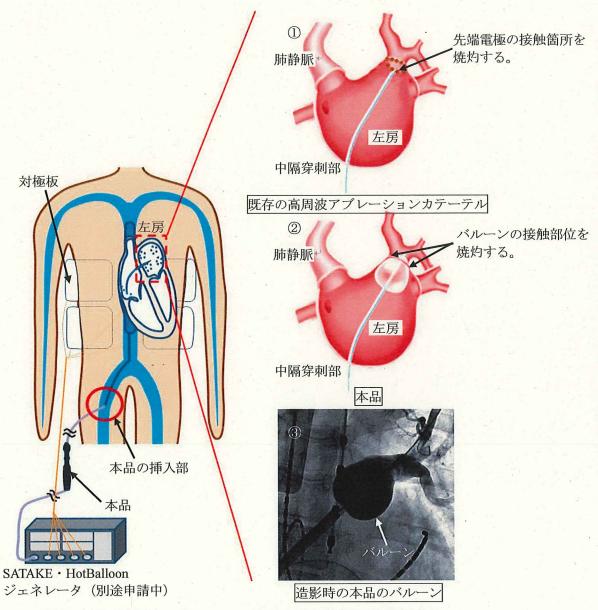


図3 既存の高周波アブレーションカテーテルと本品の焼灼原理 ①既存の高周波アブレーションカテーテル、②本品、③造影時の本品のバルーン

表 1 併用医療機器

販売名	構成品	承認番号
SATAKE・HotBalloon ジェネ	高周波発生装置、撹拌ポン	別途申請中
レータ	プヘッド、延長ケーブル、	
	電源コード	
トレワルツ	デフレクタブルガイディン	別途申請中
	グシース、ダイレータ	
電気メス用附属品(未滅菌)	対極板	20800BZG00059000
スプリングガイドワイヤー	スプリングガイドワイヤー	21100BZY00391000

## 3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。また、本申請は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の施行後平成27年3月31日までの経過措置期間中に受け付けられた承認申請であるため、添付資料は薬事法施行規則第40条第5号に基づく構成となっている。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付20達第8号)第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

# イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料 【起原又は発見の経緯】

心房細動は不整脈の中で最も多くみられる頻脈性不整脈であり、本邦で70万人以上の患者がいると推定される。心房細動に対する治療として、薬物療法又は非薬物療法が行われる。現在複数の心房細動に対する抗不整脈薬が承認されているが、薬物療法による根治は難しい。外科的処置は、薬物治療と異なり、根治が期待できるi、ii、ii。1990年代後半には発作性心房細動の多くが、肺静脈起源の異常電位により発症することが明らかとなり、外科的処置より低侵襲な治療方法として、高周波アブレーションカテーテル(カテーテルの先端電極を心筋組織に接触させ、高周波通電により心筋組織を焼灼し、異常電位を消失させる)による治療が行われるようになったi、iv。高周波アブレーションカテーテルは、低侵襲な治療として本邦でも広く普及しているが、以下のような問題点も指摘されている。

既存の高周波アブレーションカテーテルは先端電極が組織と点接触しかしないため、肺静脈口全周を焼灼するためには多数回の焼灼を必要とし、治療時間や X 線透視時間が長くなることが課題とされてきた。また、高周波アブレーションカテーテルは、先端電極が血流により冷却されるため、電極温度を上げるために高周波電流が過剰に供給される場合がある。その結果として、心筋深部の温度が設定した電極温度より高い温度まで上昇することがある。その後、過焼灼を低減するために心筋組織やアブレーションカテーテル電極部を生理食塩液等で冷却しながら焼灼するイリゲーションカテーテルが開発された。

申請者は、上記の状況を考慮し、加熱したバルーンにより肺静脈口全周を一度に焼灼可能な本品の開発を行った。本品は、バルーンによる面焼灼が可能であり、1回の焼灼で広範囲を焼灼できるため、手技の簡便化による治療時間や X 線透視時間の短縮が期待される。また、バルーンからの熱伝導により心筋組織を焼灼するため血流による温度低下が少なく、過剰通電による心筋深部の異常昇温に関連する合併症の低減が期待される。さらに、本品はイリゲーション機能を有さないため、イリゲーションによって生じる水分負荷がない。

本品は、開発モデルから本品に至るまで、複数回の改良を行った(表 2)。 年 月に本品の開発モデルのアブレーションカテーテル(以下「NTA-1」という。)、本品の併用機器

「SATAKE・HotBalloon ジェネレータ」の開発モデル(以下「RFX-1」という。)を用いて、 NTA-1/RFX-1 の安全性及び有効性を確認する目的で探索的試験(本申請において参考資料 として提出された臨床試験成績に関する資料。詳細はチ項で述べる。)が実施された。探索 、及び先端が硬いガイドワイ 的試験の結果、 ヤーが肺静脈等を傷つけたことによる有害事象(心タンポナーデ、血痰及び心膜炎)等に関 して、安全性上問題があると、 相談の際に総合機構より助言を受けた。 先端が柔軟なガイドワイヤーの規定等の改良を行い、 そこで、 TSB-001 を開発した。TSB-001 は、NTA-1、RFX-1 を改良した高周波発生装置(以下「SRF-1」という。)及びシース(以下「DGS」という。)から構成される。その後、有効性の向上 を主な目的とした改良等を行い、TSB-002を開発した。TSB-002は、NTA-1を改良したアブ レーションカテーテル(以下「NTA-2」という。)、SRF-1及びDGSを改良したシース(以下 「DGS-1」という。本品の併用医療機器である「トレワルツ」と同一。) から構成される。 TSB-002 を用いて有効性及び安全性を確認する目的で 年 月に再度、探索的試験(本 申請において参考資料として提出された臨床試験成績に関する資料。詳細はチ項で述べる。) を実施し、探索的試験の結果、バルーンのピンホール等の機器異常の発現や操作性等の課題 が確認された。そこで、機器異常の対策及び操作性の改善を目的とした改良を行うとともに、 有効性の向上( 関する改良を行い、TSB-002B を開発した。TSB-002 から TSB-002B への改良点のうち、ア 及び ブレーション手技にかかる はリスクが高まる 相談の際に総合機構より助言 変更であるため、安全性上の懸念があると、 を受けた。そこで、TSB-002B で実現していた び を除いた機器として、TSB-002C(以下「治験機器」という。)を開発 した。治験機器は、NTA-2を改良したアブレーションカテーテル(以下「NTA-2C」という。)、 SRF-1を改良した高周波発生装置(以下「SRF-2C」という。)及びDGS-1から構成される。 相談を経て、治験機器を用いて薬剤抵抗性を有する症候性の発作 総合機構の 性心房細動患者に対する治験機器の有効性及び安全性を、抗不整脈薬治療を対照として検 証することを目的に 年 月に検証的試験(本申請において提出された臨床試験成績に 関する資料。詳細はチ項で述べる。)を実施した。検証的試験の結果、出力停止の機器異常 が発現したため、当該機器異常の対策、操作性の改善及び製造工程の簡便化を目的とした改 良を行い、TSB-002E を開発した。TSB-002E は、NTA-2C を改良したアブレーションカテー テル(以下「NTA-2E」という。)、SRF-2Cを改良した高周波発生装置(以下「SRF-2E」とい う。本品の併用医療機器である「SATAKE・HotBalloon ジェネレータ」と同一。)及び DGS-1から構成される。さらに、国内及び米国の臨床現場から提起された要望等への対応として、 操作性の改善及び製造工程の簡便化を目的とした改良を行い、TSB-002F を開発した。TSB-002F は、NTA-2E を改良したアブレーションカテーテル(本品)、SRF-2E 及び DGS-1 から 構成される。総合機構の 相談を経て、本品を申請した。

表 2 本品の改良の経緯 直前モデルからの変更点

	表 2 本品の改良の経緯 直前モ	The state of the s	
モデル	バルーンカテーテル	高周波発生装置 RFX-1	シース
NTA-1/RFX- 1	NTA-1	KFA-1	
*	-		
NTA-1/RFX-			
1 探索的試験			
で使用			D.CC
TSB-001		SRF-1	DGS
TSB-002	NTA-2	SRF-1	DGS-1
※TSB-002探	The second secon		(本品の
索的試験で			併用機
使用			器であ
			る[トレ
			ワル
			ツ」)
TSB-002B	NTA-2B	SRF-2B	
			September 1
,			
			Mark 18
TSB-002C(治	NTA-2C	SRF-2C	-
1SB-002C(冶 験機器)	WIM-2C TO THE THIRD THE TOTAL THE TAIL THE		
※検証的試			
験で使用			
		:	1
TSB-002E	NTA-2E	SRF-2E(本品の併用機器である	
		「SATAKE・HotBalloon ジェネ	
		レータ」)	
1			
TSB-002F	NTA-2F(本品)		
Annual control of the			
			1

## 【外国における使用状況】

本品は、外国における許認可及び販売実績はない。

# ロ. 仕様(性能及び安全性に関する規格)の設定に関する資料 <提出された資料の概略>

本品の仕様として、表面(外表面に付着物や使用中に血管へ外傷を与えるような異常を認めないこと。)、X線不透過性、腐食抵抗性、最大ガイドワイヤー径、気密性及び反復バルーン拡張操作性、カテーテルシャフトの強度、電気抵抗性(コネクタ内部の電極間の抵抗値)、漏れ電流、無菌性保証水準(SAL)、エンドトキシン、エチレンオキサイド滅菌の残留物並びに生物学的安全性(JIST0993-1:2012)に関する仕様が設定された。

本品の附属品の撹拌チューブの仕様として、気密性及び無菌性保証水準(SAL)に関する 仕様が設定された。

本品の附属品の 16Fr ダイレータの仕様として、表面(外表面に付着物や使用中に血管へ外傷を与えるような異常を認めないこと。)、最大ガイドワイヤー径、無菌性保証水準(SAL)、エンドトキシン、エチレンオキサイド滅菌の残留物及び生物学的安全性(JIS T 0993-1:2012)に関する仕様が設定された。

本品の附属品のシリンジの仕様として、無菌性保証水準(SAL)に関する仕様が設定された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、非臨床試験で検証している、バルーン破裂(バルーン注入量 ml でバルーンが破裂しないこと。)、減圧リーク(カテーテル内部を減圧した際にエアの混入がないこと。)、カテーテル伸張(バルーンを伸張し、カテーテルをシースに挿入及び抜去できること。)、トルク、温度制御(バルーン表面温度が設定温度以下で制御されること。バルーン の表面温度の差が土 C以内であること。 分以内に設定温度に到達すること。)、通電過 負荷(回の通電後、カテーテルの破損がないこと。1回目と 回目の通電時のバルーン表面最高温度の差が土 C以内であること。)及びバルーンコンプライアンスに関する仕様を設定するように指示した。

申請者は、バルーン破裂、減圧リーク、カテーテル伸張、トルク、温度制御、通電過負荷 及びバルーンコンプライアンスに関する仕様を設定した。

総合機構は追加された仕様を確認し、後述する「ホ.性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

### <提出された資料の概略>

本品の安定性及び耐久性に関する資料として、 か月実保存した TSB-002E を用いた、寸

法試験、繰返しバルーン拡張収縮試験、接続部強度試験、減圧リーク試験、撹拌チューブリーク試験、電気系統試験、外観試験、無菌試験及びカテーテル伸張試験成績に関する資料が提出された。本試験では、本品とは異なる TSB-002E が使用された。TSB-002E と本品は、

等が異なるが、これらの違いは寸法、気密性、バルーン等に 関連するものではないことから、提出された試験成績に基づいて本品の評価をすることは 妥当と判断された。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、現時点での有効期間を10か月と設定することは妥当と判断した。なお、有効期間の延長については、当該試験計画書に従い有効期間延長が可能となる試験が完了し、安定性が確認された場合は有効期間の延長が可能と判断した。

#### ニ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

#### <提出された資料の概略>

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準(平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「旧基本要件」という。)への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の申請は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の施行後であったが、医療機器の新基本要件基準の適用(平成26年11月25日)後の経過措置期間(平成27年11月24日まで)に申請されたことから、平成26年11月5日付け薬食機参発1105第5号通知に従い、提出された資料に基づき、本品に関する旧基本要件への適合性を確認した。

総合機構は、本品に関する旧基本要件への適合性について審査した結果、申請者自身による申請当初の評価結果においては、以下に示す問題点が明らかとなったため、申請者に対応

<sup>1</sup> 旧基本要件と新基本要件基準の相違点:設計及び製造等に係る配慮、使用環境に対する配慮、プログラムを用いた医療機器に対する配慮、一般使用者が使用することを意図した医療機器に対する配慮、及び添付文書等による使用者への情報提供について、変更及び追加された。

を指示した。

- ① 医療機器設計の際の前提条件等(特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか)を定めた第1条に対する適合性については、後述するチ項の<総合機構における審査の概要>の「(3) 3-1. 肺静脈狭窄について」で述べるように、検証的試験で肺静脈狭窄等のリスク因子としてバルーン注入量が少ないことを認めたことなど、具体的なリスクを情報提供する必要があること等から、当初申請者が設定した事項だけでは不十分と判断した。そのため、肺静脈狭窄に関する具体的な手技上の注意点の情報提供及び注意点を反映したトレーニングの実施のリスク低減措置の追加実施を指示し、申請者はこれを了承した。
- ② リスク低減化後の最終的な残留リスクの開示について定めた第2条第4号に対する 適合性については、後述するチ項の<総合機構における審査の概要>の「(3) 3-5. 食 道損傷及び心房食道ろうについて」で述べるように、食道冷却と関連する可能性が否定 できない有害事象が発現していること、誤嚥性肺炎は注意すべき有害事象であること 等から、当初申請者が設定していた事項だけでは不十分と判断した。そのため、使用成 績評価において食道冷却の詳細(冷却水の注入量、注入回数、注入前後の食道温度)及 び関連する有害事象を評価し、さらなる安全対策を検討する、リスク低減措置の追加実 施を指示し、申請者はこれを了承した。

また、後述するチ項の<総合機構における審査の概要>の「(4) 4-1. 製造販売後の安全対策」で述べるように、検証的試験では多くの症例でバルーン注入量が推奨値以下であり、これが有害事象の発現と関連する可能性が否定できないこと等から、当初申請者が設定していた事項だけでは不十分と判断した。そのため、使用成績評価においてバルーン注入量の分布及びバルーン注入量が少ない症例の詳細(理由及び有害事象発現状況)を評価し、さらなる安全対策を検討する、リスク低減措置の追加実施を指示し、申請者はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に関する旧基本要件への適合性について総合的に審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### ホ. 性能に関する資料

## 【物理的、化学的特性】

#### <提出された資料の概略>

本品の物理的、化学的特性に関する資料として、X線不透過性試験、腐食抵抗性試験、寸 法試験、バルーン破裂試験、エンドトキシン試験、繰返しバルーン拡張収縮試験、接続部強 度試験、減圧リーク試験、カテーテル伸張試験、結合力試験、トルク試験、撹拌チューブリ ーク試験、カテーテルチューブ温度測定試験及び撹拌体積評価試験成績に関する資料が提 

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、物理的、化学的特性に関する資料について審査した結果、特段の問題はない と判断した。

## 【電気的安全性及び電磁両立性】

## <提出された資料の概略>

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、電気系統試験(コネクタ内部の電極間の抵抗値)及び漏れ電流試験成績に関する資料が提出された。電気系統試験では、本品とは異なる TSB-002E が使用された。TSB-002E と本品は、

等が異なるが、これらの違いは電極間の抵抗に関連するものではないことから、提出された試験成績に基づいて本品の評価をすることは妥当と判断された。また、漏れ電流試験では、本品とは異なる TSB-002 が使用された。TSB-002 と本品は、

等が異なるが、漏れ電流試験は対極板と大地間及びバルーン内部の電極と大地間の漏れ電流値を評価する試験であり、TSB-002と本品の違いは漏れ電流試験に影響しない部位であることから、提出された試験成績に基づいて本品の評価をすることは妥当と判断された。

試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品の電気的安全性及び電磁 両立性が確保されていることが示された。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 【生物学的安全性】

## <提出された資料の概略>

生物学的安全性に関する資料として、「生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について」(平成15年3月19日付け事務連絡医療機器審査No.36)(以下「審査No.36」という。)に基づき、TSB-002Bを対象に実施した試験成績に関する資料が提出された。本試験では、本品とは異なるTSB-002Bが使用された。TSB-002Bは、接液する構成部品及び当該構成部品の製造工程における処理(滅菌方法、製品への組み込み方法)が本品と同一であ

ることから、提出された試験成績に基づいて本品の評価をすることは妥当と判断された。

本品は、循環血液に一時的(24 時間以内)に接触する体内と体外とを連結する医療機器に該当する試験項目が選択され、それらの試験成績に関する資料が提出された。細胞毒性、感作性、皮内反応、急性毒性、発熱性、溶血毒性並びに血栓性及び補体活性の各試験が実施された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

16Fr ダイレータは、 既承認品の附属品のダイレータと比較し、原材料、使用方法、 留置時間及び滅菌方法を含む製造方法が同一であること、並びに既承認品の附属品のダイレータは製造販売開始以降に原材料に起因する不具合が発生していないことから、試験を 実施せずとも生物学的安全性は担保可能と判断されたため、生物学的安全性試験が省略された。

なお、試験実施後、「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方」(平成24年3月1日付け薬食機発0301第20号)(以下「第20号通知」)の発出に伴い、審査No.36が廃止されたが、いずれの試験結果も第20号通知の要求を満たすものであることが確認された。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### 【機械的安全性】

#### <提出された資料の概略>

本品の機械的安全性に関する資料は、物理的、化学的特性に関する資料に包括されると説明され、機械的安全性に関する資料の提出が省略された。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の機械的安全性に関する資料については物理的、化学的特性に関する資料より確認可能であるため、特段の問題はないと判断した。

#### 【性能を裏付ける試験】

### <提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、外観試験、バルーンコンプライアンス試験、準備試験(エア抜き等の準備について検証する試験)、温度正確性試験、温度制御試験(バルーン表面温度が設定温度以下で制御されること、バルーンの表面温度の差及び設定温度に到達する時間を検証する試験)、通電過負荷試験(回の通電後、カテーテルの破損がないこと及び1回目と回目の通電時のバルーン表面最高温度の差が生で以内であることを検証する試験)、心房内壁(前庭部周囲)適合性試験(バルーン接触径と押しつけ荷重の関係及び

バルーン表面温度が設定温度以下で制御されることを検証する試験)、ブタを用いた焼灼特性評価試験、TSB-001及びTSB-002Eのバルーン表面温度評価試験並びにTSB-001及びTSB-002Eの接触面積評価試験成績に関する資料が提出された。

外観試験、バルーンコンプライアンス試験、準備試験、温度正確性試験、温度制御試験、通電過負荷試験及び心房内壁(前庭部周囲)適合性試験では、本品とは異なる TSB-002E が使用された。 TSB-002E と本品は、 等が異なるが、これらの違いは外観、バルーン、温度センサー等に関連するものではないことから、提出された試験成績に基づいて本品の評価をすることは妥当と判断された。

これらの試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合しており、本品の性能が確保されていることが示された。

ブタを用いた焼灼特性評価試験では、本品とは異なる TSB-001 が使用された。TSB-001 と本品は、 等が異なるが、基本構造や加熱原理等は同一であること、本試験結果より による組織への影響の差は認められなかったこと、TSB-001 と TSB-002E との比較試験(TSB-001 及び TSB-002E のボルーン表面温度評価試験、TSB-001 及び TSB-002E の接触面積評価試験)よりバルーン表面最高温度及び接触面積が同等であったこと、TSB-002E と本品は同一のバルーンであること、から基本操作及び基本術式を確認するために実施した本試験結果は、本品に適用可能と判断された。

ブタを用いた焼灼特性評価試験は、ブタ6頭(急性期(手技日)評価:4頭、慢性期(手技後30日)評価:2頭)に肺静脈アブレーションの手順を実施し、70℃設定で量分間のアブレーションを行った。アブレーション完了後、肺静脈、心臓、肺、脳等について組織学的評価が行われた。アブレーション時のバルーンサイズは、 mm から mm であった。試験の結果、1本の肺静脈を除き、焼灼を行った全ての肺静脈で電気的隔離が得られた。また、焼灼中に血行動態の不安定、死亡、心臓及び血管の穿孔、肺静脈狭窄、心膜炎、心筋梗塞、心嚢液貯留、心房心室ブロック、肺・食道・気管・大動脈等近接組織の障害、脳・肺・腎・肝の血栓塞栓、横隔神経障害、嘔吐、組織内の異常発熱に起因する火傷等の兆候は認められなかった。

以上の試験成績より、本品の基本術式が確認され、有効性及び安全性が確認された。

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はない と判断した。

## 【効能を裏付ける試験】

#### <提出された資料の概略>

本品の効能に関する資料は、性能を裏付ける試験に関する資料に包括されると説明され、 効能を裏付ける試験に関する資料の提出が省略された。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の効能を裏付ける試験に関する資料については性能を裏付ける試験に関する資料より確認可能であるため、特段の問題はないと判断した。

## 【使用方法を裏付ける試験】

#### <提出された資料の概略>

本品の使用方法に関する資料として、シースとの適合性試験及びガイドワイヤーとの適合性試験成績に関する資料が提出された。本試験では、本品とは異なる TSB-002E が使用された。TSB-002E と本品は、 等が異なるが、これらの違いはシースに挿入するバルーン、シャフト、ガイドワイヤーを挿入するルーメン等に関連するものではないことから、提出された試験成績に基づいて本品の評価をすることは妥当と判断された。

試験の結果、いずれも設定された判定基準に適合した。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、使用方法を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## へ. リスク分析に関する資料

#### <提出された資料の概略>

ISO14971「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について 実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ト. 製造方法に関する資料

## <提出された資料の概略>

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、品質管理に関する資料並びに滅菌方法に関する資料が提出された。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### チ. 臨床試験成績に関する資料

#### <提出された資料の概略>

臨床試験成績に関する資料として、国内で実施された臨床試験(TSB-002C の発作性心房 細動に対する検証的試験)成績に関する資料が提出された。検証的試験では、本品とは異な る治験機器(TSB-002C)を用いていた。申請者は、本品とは異なる機器を用いた臨床試験 成績を本品の検証的試験成績として申請可能と考えた理由について、本品と治験機器の差 (表2参照)は、いずれも体液及び薬液に接触しない部位に関する差であり、有効性及び安 全性に影響するものではないことから、本品の臨床試験の結果に外挿可能であると判断し たことを説明した。

総合機構は、検証的試験で用いられた治験機器と本品の差について、これらの差は本品の接続部強度、ガイドワイヤーが通る中チューブの気密性及びバルーンの拡張液が満たされるバルーンラインチューブの気密性に影響するが、一定の要求基準を満たしていれば、臨床試験成績に影響を及ぼすものではないと考える。本品に要求される接続部強度及び気密性に関する基準を本品が満たすことは、非臨床試験(接続部強度試験、ガイドワイヤーとの適合性試験、繰返しバルーン拡張収縮試験、減圧リーク試験)により確認されているため、提出された検証的試験の成績に基づいて本品の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

# 

検証的試験で使用された治験機器(TSB-002C)は、本品の前モデルのアブレーションカテーテル(NTA-2C)、本品の併用機器「SATAKE・HotBalloon ジェネレータ」の前モデル(SRF-2C)、及び本品の併用機器「トレワルツ」(DGS-1)から構成される。検証的試験は、薬剤抵抗性を有する症候性の発作性心房細動患者に対する治験機器の有効性及び安全性を、抗不整脈薬を対照として検証することを目的として、国内 17 施設で行われた多施設共同無作為化非盲検試験である(目標症例数 111 例(主要有効性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))。検証的試験の主な選択基準及び除外基準は、表 3 に示すとおりであった。なお、薬剤群で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患者(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患者)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は、主要有効性評価項目である慢性期成功は得られなかったと判定され、その後患者が希望すれば治験機器によるアブレーションを受けることができた(以下「クロスオーバー症例」という。)。ただし、薬剤群で発現した副作用が回復していない又は医学的に回復確認が必要な副作用を有する患者は、治験機器によるアブレーション治療の対象から除外された。

#### 選択基準

#### 【仮登録2時】

- 1. 同意取得時の年齢が20歳以上、75歳未満の患者
- 2. 症候性の発作性心房細動と診断された患者
- 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

### 【本登録3時】

- 4. 同意取得 6 か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
- 5. 同意取得 6 か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

#### 除外基準

#### 【仮登録時】

- . 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
- 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
- 3. NYHA クラス III 又は IV の患者
- 4. 登録前6か月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の既往又は合併のある患者
- 5. 重度の虚血性心疾患、又は弁膜症を有する患者
- 6. 左心耳閉塞装置を有する患者
- 7. 全ての抗凝固薬を使用できない患者
- 8. 過去に本治験に参加したことのある患者

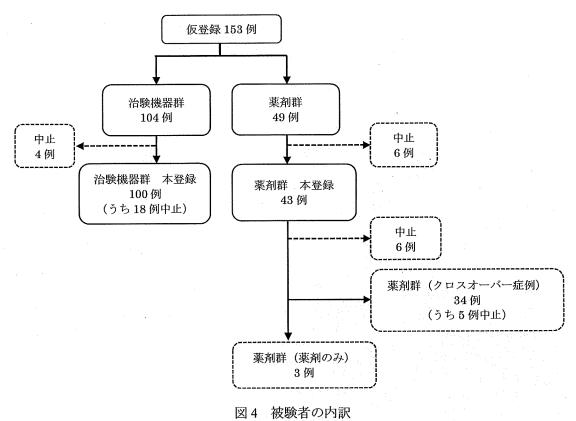
### 【本登録時】

- 9. 左房径が 50mm 以上の患者
- 10. 左室駆出率が35%未満の患者
- 11. 左房内血栓を有する患者
- 12. 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

検証的試験では、153 例が仮登録された後、無作為化割り付けが行われ、最終的に、治験 機器群 100 例、薬剤群 43 例、計 143 例が登録され、有効性の主たる解析対象とされた(図 4)。

 $<sup>^2</sup>$  仮登録は、通常の診察で判断される基準(同意取得時の基準)に合致しているかの確認及び治療群の割付である。

 $<sup>^3</sup>$  本登録は、アブレーションの治験特有の検査で判断される基準(本登録時の基準)に合致しているかの確認である。



主要有効性評価項目は、慢性期成功割合とされ、以下のように定義された。

治験機器群:30 秒以上継続する心房細動発作が Blanking Period<sup>4</sup> 終了後、術後 48 週目 (Blanking Period 終了後 36 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<sup>5</sup>の投与や併用制限療法<sup>6</sup>の施行がない。

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(薬剤調整期間終了後 36 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7の投与や併用制限療法の施行がない。

治験機器群の慢性期成功割合は、59.0%(59/100 例、95%信頼区間 48.7~68.7%)、薬剤群の慢性期成功割合は、4.7%(2/43 例、95%信頼区間 0.6~15.8%)であり、Fisher's exact test により薬剤群に対する治験機器群の優越性が示された(P<0.0001)。

<sup>4</sup> 焼灼部位を安定化させる期間

<sup>5</sup> 心房細動治療を目的とした I 群~IV 群の抗不整脈薬。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療以外の目的であれば新規投与、種類変更及び増量は可

<sup>6</sup> 心房細動治療を目的とした電気的除細動

<sup>7</sup> 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。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、種類変更及び増量は可

副次評価項目は、治験機器群における急性期成功割合として、肺静脈(右上肺静脈(以下「RSPV」という。)、右下肺静脈(以下「RIPV」という。)、左上肺静脈(以下「LSPV」という。))が隔離された被験者の割合及びアブレーションを実施した肺静脈(RSPV、RIPV、LSPV及びLIPV)に対し隔離された肺静脈の割合とされた。隔離は、「電位が 0.1 mV 以下又は肺静脈電位と左房電位が同期していない場合」と定義された。肺静脈(RSPV、RIPV、LSPV及びLIPV)が隔離された被験者の割合は、93.0%(93/100 例、95%信頼区間 86.1~97.1%)であった。アブレーションを実施した肺静脈(RSPV、RIPV、LSPV及びLIPV)が隔離された肺静脈(RSPV、RIPV、LSPV及びLIPV)に対し隔離された肺静脈の割合は、RSPVが 100.0%(100/100 本、95%信頼区間 97.0~100.0%)、LSPVが 94.0%(94/100 例、95%信頼区間 87.4~97.8%)、及びLIPVが 98.0%(98/100 例、95%信頼区間 93.0~99.8%)であった。

安全性評価項目は、Major Complications、有害事象及び治験機器の異常とされた。Major Complications は、治験機器群及びクロスオーバー症例において発現した以下の事象と定義された。

- 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
  - ① 肺静脈ステント等、侵襲的治療が必要
  - ② 重大な臨床症状を有する。

Major Complications の治験機器群の発現割合は、12.0%(12/100 例、14 件)、治験機器群にクロスオーバー症例を加えた症例の発現割合は、11.2%(15/134 例、17 件)であった。治験機器群の内訳は、肺静脈狭窄(>70%)5 例、横隔神経麻痺 5 例、脳梗塞 2 例、完全房室ブロック 1 例及び洞不全症候群 1 例であった。治験機器群にクロスオーバー症例を加えた症例の内訳は、肺静脈狭窄(>70%)7 例、横隔神経麻痺 5 例、脳梗塞 2 例、完全房室ブロック 1 例、洞不全症候群 1 例及び血管偽動脈瘤 1 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。

有害事象の発現割合は、治験機器群 96.0% (96/100 例)、薬剤群 27.9% (12/43 例)、クロスオーバー症例 97.1% (33/34 例) であった。いずれかの群で 10%以上発現した有害事象は、表 4 に示すとおりであった。

	治験機器群(100 例) 観察期間:48 週間	薬剤群 (43 例) 観察期間: 40 週間	クロスオーバー症例(34例) 観察期間:48週間
C-反応性蛋白増加	34.0%(34例)	0.0% (0 例)	23.5% (8例)
鼻咽頭炎	22.0% (22 例)	2.3% (1例)	11.8% (4例)
背部痛	17.0%(17 例)	2.3% (1例)	23.5%(8 例)
血管穿刺部出血	15.0%(15 例)	0.0% (0 例)	23.5% (8 例)
血中クレアチンホスホ	15.0%(15 例)	2.3% (1例)	14.7% (5 例)
キナーゼ増加			
白血球数増加	14.0%(14例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
嘔吐	10.0%(10例)	0.0% (0 例)	2.9%(1 例)
発熱	10.0%(10例)	0.0%(0 例)	8.8% (3 例)

表 4 いずれかの群で 10%以上発現した有害事象の発現割合

また、重篤な有害事象の発現割合は、治験機器群 10.0% (10/100 例、12 件)、薬剤群 4.7% (2/43 例)、クロスオーバー症例 11.8% (4/34 例) であった。治験機器群の重篤な有害事象は、脳梗塞 2 例、気管支炎、肺炎、膀胱癌、結腸癌、胃癌、不安障害、意識消失、完全房室ブロック、徐脈及び洞不全症候群が各 1 例であった(観察期間:48 週間)。薬剤群の重篤な有害事象は、背部痛及び裂傷が各 1 例であった(観察期間:40 週間)。クロスオーバー症例の重篤な有害事象は、急性心不全、プリンツメタル狭心症、洞不全症候群及び血管偽動脈瘤が各 1 例であった(観察期間:48 週間)。

心房細動カテーテルアブレーション手技において懸念される有害事象の発現割合は以下 のとおりであった。

肺静脈狭窄は、術後 24 週及び術後 48 週/中止時に 3 次元 CT を術前の CT と比較して評価 された。肺静脈狭窄率は、「肺静脈狭窄率 (%) = (1-(術後の肺静脈径/術前の肺静脈径)) ×100」とされ、結果として、肺静脈狭窄 (>70%) を認めた症例の割合は、治験機器群で 5.0% (5/100 例)、治験機器群にクロスオーバー症例を加えた症例で 5.2% (7/134 例) であった。 肺静脈狭窄 (>70%) を認めた肺静脈は、LIPV が 3 例、RSPV が 2 例、RIPV 及び LSPV が 各 1 例であった。

脳梗塞は、治験機器群で 2.0% (2/100 例) で認められ、クロスオーバー症例では認められなかった。一過性脳虚血発作(以下「TIA」という。)は、治験機器群及びクロスオーバー症例のいずれでも認められなかった。

横隔神経麻痺は、治験機器群で 5.0% (5/100 例、2 例は無症候) であり、いずれも一時的で、治験期間中に回復した。クロスオーバー症例では横隔神経麻痺は認めなかった。

穿刺部関連の有害事象は、治験機器群で 21.0% (21/100 例)、治験機器群にクロスオーバー症例を加えた症例で 23.1% (31/134 例) であった。治験機器群での内訳は、血管穿刺部出血 12.0% (12/100 例)、血管穿刺部腫脹及び血管穿刺部内出血が各 3.0% (3/100 例)、血管穿刺部疼痛及び血管穿刺部硬結が各 2.0% (2/100 例) 等であった。

食道損傷及び心房食道ろうは、治験機器群及びクロスオーバー症例では、認められなかった。

心穿孔及び心タンポナーデは、治験機器群及びクロスオーバー症例では、認められなかっ

た。

治験機器の異常は、「治験機器の破損、作動不良等、具合が良くないことによる影響を言い、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかは問わない。」と定義された。治験機器の異常の発現割合は、治験機器群 6.0%(6/100 例)、治験機器群にクロスオーバー症例を加えた症例 7.5%(10/134 例)であった。内訳は、SRF-2C の機器異常 4 例(出力停止 3 例及び通電不良 1 例)、NTA-2C の機器異常 5 例(バルーンのピンホール 3 例並びにバルーンの先端部離脱、閉塞造影困難及び輸液ラインへのエア混入が各 1 例)、DGS-1 の機器異常 1 例(ツイスト 1 例)であり、9 例が治験機器使用中止となった(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)。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かった。それぞれの治験機器の異常の原因、是正措置及び是正措置後の発現状況は表 5 のとおりである。

なお、検証的試験の総透視時間(平均値±標準誤差)は49.5±27.4分、治療時間は113.8 ±33.2分であった。

表 5 治験機器の異常の詳細

事象名	原因	是正措置	是正措置後の発 現状況
SRF-2C			954005
出力停止 3.例	・バルーン内部のコイル状の電極の巻きが疎であったことによるバルーンを動かした際の電気的ノイズ ・バルーン内部の電線の位置変動による電気的ノイズ	・カテーテルの外観検査(電極 疎密度及び電線の位置)の追加 ・カテーテルの使用手順の注意 喚起 ・ノイズカットフィルターの追 加	発現なし
通電不良1例	<ul><li>・対極板ケーブル、延長ケーブル等のケーブル類の配置</li><li>・電源コードの接続方法による電気的ノイズ</li></ul>	・ケーブル類の配置確認の注意 喚起 ・電源コードの接続方法の注意 喚起	発現なし
NTA-2C			
バルーンのピン ホール 3 例	バルーンの擦れによる損傷   	ピンホール1例目の発現後に製造工程の入念なリーク検査及び操作手順の注意喚起	同様のピンホー ルが 2 例発現
バルーンの先端 部離脱1例	ピンホール発現時のカテーテルをシースから抜去する際のシース止血弁へのトラップ	ピンホール発生時のカテーテ ル抜去方法の周知	発現なし
閉塞造影困難 1 例	バルーンのストレッチ操作時 の過剰な圧縮力によるカテー テルの中チューブの変形	ストレッチ操作手順の注意喚 起	発現なし
輸液ラインへの エア混入1例	ガイドワイヤー挿入時のエア 抜きのためのシリンジ吸引に よる強い陰圧	慎重なシリンジ操作の注意喚 起	発現なし
DGS-1 ツイスト1例	DGS-1 先端が湾曲した状態で の回転操作	トルク操作時の注意喚起	発現なし

# 

TSB-002 の心房細動に対する探索的試験(以下「TSB-002 探索的試験」という。)で使用された TSB-002 は、NTA-2C の前モデルのアブレーションカテーテル(NTA-2)、SRF-2C の前モデルの高周波発生装置(SRF-1)、及び DGS-1 から構成される。

TSB-002 探索的試験は、発作性又は持続性心房細動を対象として、TSB-002 の有効性及び安全性を確認する目的で、国内 3 施設で行われた多施設非無作為化非盲検試験である(目標症例数 30 例)。TSB-002 探索的試験では 32 例が登録され、術前の SRF-1 の異常による中止1 例を除き、31 例が TSB-002 を使用した。TSB-002 を使用した 31 例全例が、有効性及び安全性解析対象とされた。なお、31 例のうち 6 例が治験中止となった(心房細動が治癒しないため通常のアブレーションの施行 2 例並びに前立腺癌治療による継続困難、放射線治療による継続困難、SRF-1 の起動不良による継続困難及び被験者からの中止の申出が各 1 例)。SRF-1 の起動不良による継続困難 1 例は手術日に、他の 5 例は術後 6 か月以降に中止となった。

主要有効性評価項目は、急性期成功割合及び術後6か月の慢性期成功割合とされた。

急性期成功は、アブレーション術終了時の肺静脈電位(肺静脈-左房接合部)の消失(電位波高<0.1 mV)又は肺静脈-左房間電位の解離と定義された。急性期成功割合は、91.7%(111/121 本、95%信頼区間 85.3~96.0%)であった。

術後 6 か月の慢性期成功は、30 秒以上継続する心房細動発作が Blanking Period 終了後から術後 6 か月までの間に一度もないことと定義された。術後 6 か月の慢性期成功割合は、71.0% (22/31 例、95%信頼区間 52.0~85.8%) であった。

主要安全性評価項目は、術後 6 か月間の Major Complications の発現割合とされ、Major Complications とは以下のいずれかに該当するものと定義された。

- 1) 術後7日以内に発現した重篤な有害事象
- 2) 術後に発現したすべての重度肺静脈狭窄 (>70%) 又は食道穿孔
- 3) 術後に発現したすべての軽度 (<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
  - ① 肺静脈ステント等、侵襲的治療が必要
  - ② 重大な臨床症状を有する

術後 6 か月間の Major Complications の発現割合は、0% (0/31 例) であった。

有害事象の発現割合は、80.6% (25/31 例)、重篤な有害事象の発現割合は、12.9% (4/31 例)であった。5%以上で発現した有害事象は、C-反応性蛋白増加 8 例、背部痛及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 6 例並びにγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び白血球数増加が各 5 例であった。重篤な有害事象は、突発難聴、退形成星細胞腫、大腸腺腫及び前立腺癌が各 1 例であり、いずれも TSB-002 との因果関係はなしと判断された。

TSB-002 異常は、10件 (TSB-002 使用前 2 件を含む) で認めた。NTA-2 は、6件 (バルー

ンのピンホール2件、外的損傷によるピンホール、中チューブリーク、電極リード線コネクタ内接触不良及びカテーテルチューブとルアーロックとの離脱が各1件)が発現した。SRF-1は、4件(温度測定ラインのコネクタ不良及び基板電源のコネクタ不良が各2件)が発現した。

#### 

NTA-1/RFX-1 の心房細動に対する探索的試験(以下「NTA-1/RFX-1 探索的試験」)で使用された NTA-1/RFX-1 は、本品の開発当初モデルのアブレーションカテーテル(NTA-1)、本品の併用機器「SATAKE・HotBalloon ジェネレータ」の開発当初モデル(RFX-1)から構成される。本試験は、心房細動を対象とした NTA-1/RFX-1 の主に安全性を、また有効性も確認する目的で、国内 2 施設で行われたオープン試験である(目標症例数 20 例)。

登録された 20 例全例が、有効性評価の術直後のアブレーションの成否判定についての解析対象とされた。有効性評価の術後 12 週の心房細動の消失については、評価に影響を及ぼすと考えられた 6 例(抗不整脈薬の新たな使用等)を除いた 14 例が解析対象とされた。安全性の評価は、20 例が解析対象とされた。

主要有効性評価項目は、術直後のアブレーションの成否判定及び術後 12 週の心房細動の消失であった。術直後のアブレーションの成否判定は、はじめに 4 本の各肺静脈口周囲左房側の隔離効果を、消失(術後の肺静脈電位がない又は解離)、減高(術後の電位が術前の電位に比べ減高していない。)及び評価なし(アブレーションせず)のいずれかに判定した。次に、成功(不変がなく、消失が3 本以上)、著しく効果あり(不変がなく、消失が2 本以下)、効果あり(不変が1 本又は2本)、やや効果あり(不変が3本)及び不成功(4本とも不変)を判定し、成功、著しく効果あり及び効果ありを有効と定義して、有効率を算出した。結果、成功が17例、著しく効果ありが1例、効果ありが2例、やや効果あり及び不成功は0例であり、有効率は、100%(20/20例、95%信頼区間86.1~100.0%)であった。術後12週の心房細動の消失は、術後12週における動悸発作の有無が確認され、動悸発作がない場合を有効と定義して、有効率を算出した。結果、動悸発作の有無が確認され、動悸発作がない場合を有効と定義して、有効率を算出した。結果、動悸発作なしが9例、動悸発作ありが5例であり、有効率は64.3%(9/14例、95%信頼区間35.1~87.2%)であった。

主要安全性評価項目は、術後 14 週の合併症及び NTA-1/RFX-1 の異常の有無であった。問

題なし<sup>8</sup>、ほとんど問題なし<sup>9</sup>、やや問題あり<sup>10</sup>及び問題あり<sup>11</sup>に分類した。結果、問題なしが19例、ほとんど問題なしが1例、やや問題あり及び問題ありは認められなかった。

不具合は、11/20 例、16 件で発現した。内容は、血痰 6 例、白血球上昇 2 例、CPK 上昇、咳・咽頭部違和感、肝機能異常、心タンポナーデ、心膜炎、発熱、肺静脈狭窄(肺静脈径の狭窄率が 60%)及び嘔吐が各 1 例であった。心膜炎は、重篤とされた。肺静脈狭窄のみが、NTA-1/RFX-1 に因果関係ありと判断された。

## <総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査した。

## (1) 臨床的位置づけについて

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように考える。

本邦における、薬剤抵抗性の症候性発作性心房細動に対する心筋焼灼術について、現在、高周波アブレーションカテーテルによる肺静脈隔離術は既に行われており、バルーン形状の冷凍アブレーションカテーテルを用いた手技も行われ始めている。申請者が本品のバルーン形状の利点として説明する治療時間については、既存の高周波アブレーションカテーテルと同一試験内で比較検討されたものではなく、高周波アブレーションカテーテルの国内レジストリー\*\*と検証的試験の実施施設数や症例数等が異なるが、国内レジストリーとの比較及び原理的な観点から、本品を用いた場合に治療時間の短縮が期待できる((2)の項参照)。また、X線透視時間の短縮、本品の使用による心筋深部の異常昇温に関連する合併症の低減及び水分負荷の低減に関しても、同一試験内で比較検討されていないが、原理的には期待し得るものと考える。

以上より、総合機構としては、本品のバルーン形状による利点の検証はされていないが、 既存の高周波アブレーションカテーテルによる肺静脈隔離術における有効性及び安全性も 踏まえ、本品に臨床的に許容可能な有効性及び安全性が認められれば((2) 及び(3)の項 参照)、心房細動のアブレーション治療選択肢のひとつとして臨床現場に提供する意義があ ると判断した。

また、総合機構は、使用目的で規定されている本品の対象患者について、検証的試験の対象患者を反映していること及び現在の国内ガイドラインでアブレーションの適応とされている集団と乖離しないことから、妥当と判断した。

<sup>8</sup> NTA-1/RFX-1 に起因すると考えられる不具合が認められない、かつ NTA-1/RFX-1 の異常が認められない 又は NTA-1/RFX-1 の異常が患者に及ぼす影響が認められない。

<sup>9</sup> NTA-1/RFX-1 に起因すると考えられる「軽度な不具合」が認められた、又は NTA-1/RFX-1 の異常が患者 に及ぼす影響が「軽度な不具合」に該当する。

<sup>10</sup> NTA-1/RFX-1 に起因すると考えられる「中程度の不具合」が認められた、又は NTA-1/RFX-1 の異常が患者に及ぼす影響が「中程度な不具合」に該当する。

<sup>11</sup> NTA-1/RFX-1 に起因すると考えられる「高度な不具合」(死亡等)が認められた、又は NTA-1/RFX-1 の 異常が患者に及ぼす影響が「高度な不具合」に該当する。

## (2) 有効性について

総合機構は、検証的試験における主要評価項目を慢性期成功割合としたことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

検証的試験の主要評価項目を慢性期成功割合としたことについて、FDA のガイダンス<sup>\*ii</sup>において、心房細動に使用するアブレーションカテーテルの臨床試験では、症候性の心房細動が 1 年間再発していないことを主要評価項目にすることを推奨しており、これを踏まえても妥当と考える。なお、薬剤群において、治験実施計画書で事前に規定された条件(心房細動の再発及び抗不整脈薬の副作用)に合致した 34 例は、薬剤群の不成功例として扱ったが、「成功の定義」に合致しないと思われることから妥当と考える。

総合機構は、検証的試験において主要評価項目を慢性期成功割合としたことは、症候性発作性心房細動の治療目的を考慮し、妥当と判断した。薬剤群のうちアブレーションが施行された症例が不成功として扱われたことについては、以下のように考える。まず、心房細動再発を認めてアブレーションが行われた33例は、成功の定義に当てはまらず、臨床的に薬剤では十分に有効性が得られなかった症例であることから、不成功とされたことは妥当と考えた。次に、抗不整脈薬の副作用を認めたためにアブレーションが行われた1例については、必ずしも成功の定義に当てはまらないとは判断できないが、仮に当該症例を除外した場合においても、薬剤群の成功率は4.8%(2/42例)であり、治験機器群との比較に関しては大きな差は生じないため、本品の有効性が否定されるとの判断には至らないと考えられる。当該副作用例を除外した場合においても、問題ない成績であることから、受入れ可能と判断した。

さらに、総合機構は、検証的試験の対照群を薬剤群としたことの妥当性について、申請者 に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

検証的試験の計画時において、本邦では使用目的に心房細動を明記している高周波アブレーションカテーテルはなかった。治験計画届書の提出時には使用目的に心房細動を明記している高周波アブレーションカテーテルが存在したが、本邦において、それらを用いた心房細動の治療は方法及び手技が確立しておらず、標準治療としては位置づけられなかったため、抗不整脈薬を対照とすることが妥当と判断した。また、心房細動治療のための高周波アブレーションカテーテルを用いた海外治験でも抗不整脈薬との比較が行われており、妥当と判断した。その結果、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)、薬剤群(対照群)で4.7%(2/43例)であり、治験機器群が統計学的に有意に高く、本品の有効性は示された。

総合機構は、検証的試験の計画時、心房細動を使用目的に明記した高周波アブレーションカテーテルが本邦で上市されて間もなかった等の時代背景を考慮すると、検証的試験の対照群を薬剤群としたことは、やむを得ないと考える。一方で、現在本邦において、薬剤抵抗性の症候性発作性心房細動を対象としたアブレーション治療は比較的普及してきていることから、本品の有効性を、既存の高周波アブレーションカテーテルでの成績と比較して説明するよう、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず、現在の本邦での発作性心房細動アブレーションの成績との比較として、国内レジス トリーと比較した。このデータは、2011年9月から2012年3月に登録された2,137例のう ち 1 年後の経過観察を完了した 119 施設 1,208 例 (うち発作性心房細動 777 例) について集 計されたものであり、 発作性心房細動患者の手技後 1 年の慢性期成功割合は 70.9% (551/777 例)であった。この報告の成績は、検証的試験の慢性期成功割合の59.0%(59/100例)と比 較して数値上は高い成績が得られていた。国内レジストリーでは、通常の肺静脈隔離の他に 左房線状焼灼を追加した症例が 15.4% (120/777 例)、CFAE (complex fractionated atrial electrogram) アブレーションを追加した症例が 4.9% (38/777 例)、心房細動再発後の再アブ レーションを実施した症例が 11.3% (88/777 例) であったが、検証的試験ではこれらの対応 は許容していなかったこと、検証的試験においては携帯型心電計やホルター心電計を用い た厳密な心房細動の再発検出を行ったことが結果に影響した可能性が高いと考える。また、 国内レジストリーの成績は、既存の高周波アブレーションカテーテルが本邦で上市されて からの成績であり、一般的に治験よりも術者の手技習熟度は高い状況と想定され、成功割合 も治験の成績より高くなっていると考えられる。検証的試験の成績から習熟度と成功割合 の評価を行うことは、症例数が少ないため限界があるが、慢性期成功割合について、各施設 1 例目では 52.9% (9/17 例)、最終症例では 64.7% (11/17 例) であり、治験全体での前半 50 例では 56.0% (28/50 例)、後半 50 例では 62.0% (31/50 例) であり、ラーニングカーブがあ る可能性がある。なお、国内レジストリーの平均治療時間は3.36±1.15時間であり、検証的 試験の治療時間は 1.90±0.55 時間であった。また、海外成績ではあるが、発作性心房細動患 者における治療成績を冷凍アブレーションカテーテル(Arctic Front 又は Arctic Front Advance) 及び高周波アブレーションカテーテル (Thermocool) で比較した文献 wiiによると、 アブレーション後1年の慢性期成功割合は冷凍アブレーションカテーテルで60.3%、高周波 アブレーションカテーテルで 61.1%とされている。いずれも本品の検証的試験の慢性期成功 割合と同様であった。よって、本品の検証的試験の成功割合は臨床的に十分と考える。

総合機構は、本品の有効性について、以下のように考える。

検証的試験の慢性期成功割合 59.0% (59/100 例) が既存の高周波アブレーションカテーテルと比較して十分な成績であるかについては、対照群として既存の高周波アブレーション

カテーテルでの治療群が設定されていなかったことから、厳密な評価はできない。国内レジストリーの結果を踏まえると、やや低い値であるが、申請者が主張するように、検証的試験における、肺静脈隔離に加えて行うアブレーション及び再アブレーションに関する規定や、再発の検出方法が、結果に影響した可能性は、理論的には考え得る。、また、検証的試験においてラーニングカーブが示唆されるとの考察も、明らかな判断はできないが理解し得る。検証的試験における慢性期成功割合に関して、本品群が対照群に対して統計学的な優越性を示したことに加えて、類似品の海外成績と比較すると本品で低いわけではないこと、国内レジストリーと同等に得られているとまではいえないことについては上記の因子の影響が考え得ること、国内レジストリーと比較し治療時間の短縮が期待されることを総合的に判断すると、本品の有効性は、臨床的に許容可能と判断した。ただし、本品の治験では、国内の限られた施設及び症例数にて検証が行われたのみであることから、本邦の実臨床での使用において十分な有効性を得られるか確認するため、使用成績評価において、成功状況について情報収集し、新たな知見があれば臨床現場に情報提供する必要があると判断した。申請者が提案した使用成績調査実施計画書(案)では、急性期及び慢性期の成功割合が解析項目に含まれているため、妥当と判断した。

## (3) 安全性について

#### 3-1. 肺静脈狭窄について

総合機構は、肺静脈狭窄は重要な合併症であり、70%超の狭窄が5%で認められたことは 重要と考え、本品と既存の高周波アブレーションカテーテルとの肺静脈狭窄の発現割合の 比較について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

既存の高周波アブレーションカテーテルを用いた手技として、国内レジストリー、海外レジストリーix及びナビスター サーモクールの米国試験xとの比較を行った。侵襲的治療を要する重篤な肺静脈狭窄の発現割合において、国内レジストリーでは0.08%(1/1,208例)及び海外レジストリーでは0.29%(48/16,309例)で認め、本品の検証的試験及びナビスター サーモクール米国試験においては認めなかった。これらの調査や試験では、本品の検証的試験で行われた全例でのCT検査は行われていないと想定され、正確な比較は困難である。本品の検証的試験で発現した肺静脈狭窄は、無症状で侵襲的治療を必要とせず、バルーンが肺静脈口より末梢深く挿入されたために生じた可能性があるため、トレーニングの実施によりリスク低減が可能であることから、本品の肺静脈狭窄に関するリスクは臨床的に許容可能と考える。

総合機構は、肺静脈狭窄の好発因子について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

検証的試験について、術後の肺静脈計測が欠測した7例を除いた127例(治験機器群96例及

びクロスオーバー症例31例)における、肺静脈ごとに総透視時間、総焼灼時間、治療時間、焼灼回数、平均最高焼灼設定温度、心筋厚、平均バルーン注入量(肺静脈口及び前庭部周囲を焼灼する際の注入量の平均)、肺静脈口の平均バルーン注入量及び左房容積と肺静脈狭窄の関連を検討した。その結果、全肺静脈に関しての検討では、平均バルーン注入量が少ないこと、肺静脈口の平均バルーン注入量が少ないこと、総透視時間が短いこと及び左房容積が大きいことが好発因子として抽出された。このうち、総透視時間は手技全体の時間であることからバルーン操作との影響が大きいと考えにくいこと、左房容積は肺静脈毎の評価では小さいことが因子として挙がる場合もあったことから、リスク因子として明らかとはいえず、一方で、バルーン注入量はリスクとして重要と考える。また、肺静脈毎の検討から、一部の肺静脈でリスク因子として抽出された、総焼灼時間が長いこと及び総焼灼回数が多いことについても注意が必要である。

総合機構は、好発因子とされた各項目について、申請者にさらに詳細な説明を求めた。 申請者は、以下のように説明した。

まず、バルーン注入量について、推奨する注入量の設定の経緯は以下のとおりである。
NTA-1/RFX-1 探索的試験において、バルーン径が mm の 種を用いており、
mm が最も使用され、バルーン径の実測平均値は mm であった。この結果を踏まえて、基準径 26 mm のバルーンを開発し、希釈造影剤の注入量でサイズ調整を行うこととした。

最大バルーン径は、NTA-1/RFX-1 探索的試験における最大肺静脈径 mm でも密着できること等を考慮し、33 mm (注入量 20 mL) と設定した。なお、非臨床試験(バルーンコンプライアンス試験)において、バルーン径 26~33 mm に対応する注入量は 10~20 mL となることが評価された。バルーン径が小さいと肺静脈奥に入りやすくなり、肺静脈狭窄又は横隔神経麻痺の発症につながる可能性が考えられること、非臨床試験(バルーン破裂試験)において注入量 mL で破裂しないことが確認されたが、注入量 20 mL 超ではバルーンが破損する可能性があることから、10~20 mL を推奨注入量とした。

検証的試験では、推奨注入量を 10~20 mL と規定していたが、実際の注入量(平均値± SD、(最小値、最大値))は、肺静脈口では 8.52±2.21 (3.0、16.0) mL、肺静脈口及び前庭部周囲では、9.44±2.30 (3.0、18.0) mL であった。肺静脈狭窄の発現状況(軽度(<50%、肺静脈狭窄を認めなかった症例を含む。)、中等度(50%~70%)、高度(>70%))別にバルーン注入量を確認したところ、平均バルーン注入量(平均値±SD)は、軽度で 9.343±1.896 mL、中等度で 9.213±2.029 mL、高度で 7.487±2.433 mL であり、肺静脈口の平均バルーン注入量は、それぞれ、8.469±2.073 mL、8.262±2.007 mL、6.357±2.249 mL となった。

なお、最小注入量が 10 mL 以上であった症例は、RSPV で 44/134 例、RIPV で 16/134 例、LSPV で 61/134 例、LIPV で 28/134 例であり、これらの症例では肺静脈狭窄(>70%)は発現しなかった。よって、注入量を 10 mL 以上とすることで、肺静脈狭窄のリスクを低減で

きる。

次に、一部の肺静脈でリスク因子として挙がった事項に関して、肺静脈狭窄の重症度別に 総焼灼時間を確認すると、LIPVでは軽度で28.5±4.7分、中等度で27.4±3.4 分、高度で32.5 ±3.3分であった。また、総焼灼回数は、LIPVでは軽度で2.3±0.7回、中等度で2.1±0.3回、 高度で2.7±1.2回であった。これらについては、過焼灼に対する注意喚起を行うこととする。

総合機構は、本品使用時の肺静脈狭窄リスクについて、以下のように考える。

肺静脈隔離における肺静脈狭窄の発現については、既存の高周波アブレーションにおいても認められているが、本品が、バルーン形状であること及び焼灼の原理が異なることから、本品使用時の肺静脈狭窄リスクが、既存の高周波アブレーションカテーテルを上回る可能性については十分注意が必要である。検証的試験で認めた肺静脈狭窄は、いずれも無症状であり、無処置で経過しているが、極めて限られた症例数での検討であるため、本品使用時に臨床的に問題となる肺静脈狭窄が生じる可能性は否定できず、リスク低減のための注意が必要である。リスク低減策として、申請者が提案するバルーン注入量、総焼灼時間及び焼灼回数を適切に管理することは、原理的にも過焼灼の回避という点で重要と考えられ、現時点では妥当である。

バルーン注入量に関しては、検証的試験において推奨バルーン注入量が10~20mLとされていたにもかかわらず、平均注入量が10mLを下回ったことについて、申請者は、患者毎に調整されたと説明しているが、調整が術者に委ねられていたこと等を考慮すると、現時点では、推奨量を遵守することによるリスク低減が望ましいと考えられる。製造販売後には、検証的試験で肺静脈狭窄等のリスク因子としてバルーン注入量が少ないことを認めたことなど、具体的なリスクも情報提供した上で、推奨量を周知徹底することが必要と思われる。

また、過焼灼の回避に関しては、本品の使用方法は、肺静脈口及び前庭部でそれぞれ焼灼するという特徴があることも考慮し、適切な注意喚起を行う必要がある。現時点では、推奨注入量に関する注意喚起及びトレーニング等を徹底した上で、実臨床での肺静脈狭窄の発現状況について、使用成績評価において詳細に情報収集し、新たな知見があれば臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

したがって、申請者に、具体的な手技上の注意点の情報提供、注意点を反映したトレーニングの実施、及び使用成績評価について対応を求めた。

申請者は、具体的な手技上の注意点を情報提供し、注意点を反映したトレーニングを実施するとした。また、使用成績評価で情報収集し得られた知見を適切に臨床現場に提供するとした。

総合機構は、申請者の見解は妥当と判断した。

#### 3-2. 脳梗塞について

検証的試験において、脳梗塞は治験機器群で 2.0% (2/100 例) で認められ、クロスオーバー症例では認められなかった。TIA は、治験機器群及びクロスオーバー症例のいずれでも認められなかった。

総合機構は、本品と既存の高周波アブレーションカテーテルとの脳梗塞の発現割合の比較について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

脳卒中及び脳梗塞は、国内レジストリーで 0.4% (5/1,208 例)、海外レジストリーで 0.23% (37/16,309 例)、ナビスター サーモクールの米国試験で 0.0% (0/139 例) であった。各試験における患者背景、評価方法等が異なるため比較検討は難しいが、本品を用いた手技における脳梗塞の発現割合は、既存の高周波アブレーションカテーテルを用いた手技と比較して顕著に異ならず、臨床的に問題ない。

総合機構は、脳梗塞は重要な合併症であり、検証的試験からは、発現割合に関して十分な 比較検討は行えないことから、本品との因果関係を含めた詳細について、申請者に対応を求 めた。

申請者は、脳梗塞を発現した2例について、以下のように説明した。

1 例は、6 ■歳女性で、術 1 日前までリバーロキサバン 15 mg/日を服薬していた。アブレーション施行後に鎮静を解除したところ、左上肢に麻痺を認め、点滴加療の後、麻痺の消失を認めた。治験機器ではないマッピングカテーテルのシースへの挿入時に、術者がエア吸引音を感知していたことなどから、空気塞栓と判断され、本品との因果関係は否定された。他の 1 例は、6 ■歳女性で、術 2 日前からワルファリンを中止し、ヘパリンが使用されていた。アブレーション施行後に大腿穿刺部の圧迫解除を行なった後、右下肢の筋力低下が認められた。翌日の頭部 MRI で小脳梗塞を認め、点滴加療の後、リハビリを行い回復した。穿刺部の血栓による可能性が高いとの見解から因果関係はなしとされた。検証的試験では、術前の抗凝固療法については規定されず、術中の抗凝固療法については中隔穿刺後に活性凝固時間(以下「ACT」という。)を測定し、ACT 300~400 秒前後を目安にヘパリン注を投与する規定とされていた。

総合機構は、脳梗塞発現リスクの低減策について、申請者に説明を求めた。 申請者は、以下のように説明した。

空気塞栓防止のためには、ガイディングシースを含む併用機器の適切なサイズ選択及び 慎重な操作、適切な鎮静・鎮痛といった一般的な注意の他、本品挿入時の適切な空気除去が 重要であるため、注意喚起を行う。左房内血栓の防止のためには、術前術後の抗凝固薬の適 正使用、術前の左房内血栓についての適切な評価、術中の抗凝固薬による ACT の適正範囲 での管理、カテーテル抜去後の血栓付着の確認が重要である。穿刺部血栓の防止のためには、 止血時の過度の圧迫の回避、必要に応じた弾性ストッキング等の使用が考えられるため、注 意喚起を行い、適切にリスク低減を行う。

総合機構は、本品使用時の脳梗塞リスクについて、以下のように考える。

非臨床試験(ブタを用いた焼灼特性評価試験)に関しては、本品の基本操作及び術式の確認を目的として、本品の前モデルを用いてブタ 6 頭に肺静脈アブレーションが実施されており、脳、肺、腎及び肝の血栓塞栓は認められなかった。検証的試験で認めた脳梗塞 2 例について、担当医は発現時の経緯から本品との因果関係を否定しているが、本品使用時の脳梗塞リスクについて既存の高周波アブレーションカテーテルとの比較は行われておらず、十分に注意が必要であると考える。現時点では、術前から術後を含めた周術期の抗凝固療法の適切な実施並びに本品及び併用機器の操作時の注意等、従来と同様の注意を徹底することで対応し、使用成績評価において脳梗塞リスクに対する対策の実施状況並びに脳梗塞及びTIA 等の発現状況については詳細に情報収集し、新たな知見があれば臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

したがって、申請者が提案した術前から術後を含めた抗凝固療法の適切な実施並びに本 品及び併用機器の操作時の注意喚起に加え、申請者に、使用成績評価について対応を求めた。

申請者は、使用成績評価で情報収集し得られた知見を適切に臨床現場に提供するとした。 総合機構は、申請者の見解は妥当と判断した。

## 3-3. 横隔神経麻痺について

申請者は、本品使用時の横隔神経麻痺について、以下のように説明した。

検証的試験では、RSPV及びRIPVの高周波通電中は、透視下で上大静脈の電極により横隔膜ペーシングを全例で行い、横隔膜の動きを確認することを必須とし、横隔神経麻痺の予防を行なった。検証的試験における横隔神経麻痺の発現割合は、治験機器群で5.0%(5/100例、2例は無症候)であり、いずれも一時的で、治験期間中に回復した。クロスオーバー症例では横隔神経麻痺は認めなかった。治験機器群にクロスオーバー症例を加えた症例(134例)において、横隔神経麻痺の発現の有無別に好発因子を検討した。総透視時間、総焼灼時間、治療時間及び左房容積並びに肺静脈ごとの総焼灼時間、焼灼回数、平均最高焼灼設定温度、心筋厚、平均バルーン注入量及び肺静脈口の平均バルーン注入量と横隔神経麻痺の発現あり5例では6.700±1.718 mL、発現なし129例では、8.895±1.679 mLであった。また、RSPVの平均バルーン注入量は、発現あり5例では7.934±1.497 mL、発現なし129例では9.737±1.654 mLであることから、バルーン注入量が少ないことがリスク因子と考えた。検証的試験で認められた横隔神経麻痺は、いずれも軽度で回復したこと、トレーニングにより肺静脈深部での焼

灼リスクを低減可能と考えられることから、本品使用時の横隔神経麻痺のリスクは臨床的 に許容可能である。また、安全対策として、バルーン注入量については、肺静脈狭窄と同様 の対策 (推奨バルーン注入量に関する注意喚起) 及び横隔神経ペーシング等の対策を周知す る。

総合機構は、本品使用時の横隔神経麻痺のリスクについて、以下のように考える。

検証的試験において認められた横隔神経麻痺は 5 例であり、いずれも重篤な事象ではなく回復しているが、有症状の症例があることから、適切なリスク低減策を施行することが重要である。申請者が提案する、肺静脈深部での焼灼を避けることによるリスク低減策は妥当と考えられ、適切な周知が重要となる。さらに、実臨床での使用における発現状況については、使用成績評価において詳細に情報収集し、新たな知見があれば臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

したがって、申請者が提案したバルーン注入量に関する注意喚起(具体的な手技上の注意 点の情報提供、注意点を反映したトレーニングの実施)及び横隔神経ペーシング等の対策に 加え、申請者に、使用成績評価について対応を求めた。

申請者は、使用成績評価で情報収集し得られた知見を適切に臨床現場に提供するとした。総合機構は、申請者の見解は妥当と判断した。

### 3-4. 穿刺部関連の有害事象について

申請者は、本品使用時の穿刺部関連の有害事象について、以下のように説明した。

検証的試験における穿刺部関連の有害事象の発現割合は、治験機器群で21%(21/100例)、 治験機器群にクロスオーバー症例を加えた症例で23.1%(31/134例)であった。重篤な有害 事象や、外科的治療介入又は輸血を必要とする重大な有害事象は認められなかった。既承認 品を用いた臨床試験では、外科的治療介入又は輸血を必要とする重大な穿刺部に係る有害 事象が報告されている \*\* \*i。本品のシース外径は17 Fr であり、既承認品よりも太いため、 穿刺部に係る有害事象の発現リスクが高まる可能性はある。

しかし、検証的試験で実施されていた 16 Fr ダイレータによる前拡張、併用するシースの 挿入、操作、抜去及び挿入部の止血の際には注意を払い、大腿静脈及び挿入部位の損傷を最 小減に抑えること、穿刺部における出血関連事象に十分な注意を払うことを注意喚起する ことでリスク低減可能と考える。

総合機構は、本品使用時の穿刺部関連の有害事象について、以下のように考える。

検証的試験における穿刺部関連の有害事象に関して、重篤と判断された事象は認めていないが、やや高率である可能性については、既存の高周波アブレーションカテーテルとの直接比較は行われておらず、否定できない。対象となる患者では、抗凝固療法が行われている

と考えられることも考慮し、術中術後には出血に対する十分な注意が必要であり、静脈穿刺 における従前からの注意を引き続き行うことが重要である。

申請者が提案する、16 Fr ダイレータによる前拡張についての情報提供も必要であるが、 検証的試験でも規定されていた手順であるため、当該手順を行った上でも、出血には十分な 注意を払う必要がある。さらに、実臨床での使用における穿刺部関連の有害事象の発現状況 は、使用成績評価において詳細に情報収集し、新たな知見があれば臨床現場に情報提供する 必要があると判断した。

したがって、申請者が提案する、16 Fr ダイレータによる前拡張についての情報提供、穿刺部出血に関連する注意喚起に加え、申請者に、使用成績評価について対応を求めた。

申請者は、使用成績評価で情報収集し得られた知見を適切に臨床現場に提供するとした。総合機構は、申請者の見解は妥当と判断した。

## 3-5. 食道損傷及び心房食道ろうについて

申請者は、本品使用時の食道損傷及び心房食道ろうに関して、以下のように説明した。 検証的試験では治験機器群及びクロスオーバー症例において、食道損傷及び心房食道ろ うは認めなかった。検証的試験では、これらの合併症の予防策として、食道に近い肺静脈口 又は前庭部周囲の焼灼中は、食道温をモニターし、40 ℃以上とならないよう、食道冷却、 バルーンの押しつけ圧や位置の調整、通電中止等を行った。食道冷却は、胃管チューブを食 道に留置し適宜冷却水の注入を行うとの手法が用いられ、食道温が40℃未満となるように しながら焼灼が行われた。製造販売後も同様の方法を推奨する予定である。

総合機構は、食道冷却が必ずしも一般的な方法ではいことから、検証的試験における本方 法に関連する可能性のある有害事象の有無及び冷却水の誤嚥リスクの低減策について、申 請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

検証的試験では、発現した有害事象と食道温モニター及び食道冷却(以下「本方法」という。)との因果関係を調査していなかったが、本方法に関連する可能性が否定できないと考えられた事象を検討した。治験機器群にクロスオーバー症例を加えた症例では、18.7%(25/134例)で認められた。3例以上発現した有害事象は、異物誤嚥13例、発熱4例、誤嚥性肺炎3例及び嘔吐3例であった。誤嚥性肺炎3例は、いずれも重篤ではないとされ、2例は発現から3日以内、1例は無処置で回復していることからも重大な事象ではないと考えられる。また、誤嚥性肺炎が発現した患者に共通の背景因子はなく、このリスクを回避するために本品の使用を避けた方が良い患者背景はないと考える。ただし、アブレーション術日又は翌日に発現していることから、アブレーション直後の炎症については一般的な炎症・感染症管理が

必要である。検証的試験では、1例を除く133例にセデーション下で本方法が行われ、誤嚥性 肺炎の原因となる異物誤嚥については、セデーションの程度が深く仰臥位のために逆流し た冷却水を誤嚥する可能性がある場合に注入した冷却水の胃管カテーテルでの吸引、及び 患者への声かけによる嚥下の促しが、誤嚥リスクの管理として実施されていた。

よって、上記異物誤嚥への2つの対策及びアブレーション術前後の一般的な炎症・感染症 管理を添付文書にて注意喚起することで、本品を用いたアブレーションにおいても本方法 の安全性を担保できると考える。

総合機構は、本品使用時の食道損傷及び心房食道ろうのリスクについて、以下のように考える。

本品使用時の食道損傷及び心房食道ろうは、①検証的試験で既存の高周波アブレーションカテーテルとの比較が行われていないこと、②検証的試験での評価が限られた症例数で行われたことから、発現割合等について具体的な評価は行えないが、既存の高周波アブレーションカテーテル同様、十分な注意が必要である。検証的試験で行われた食道冷却は、必ずしも一般的な手法とはいえないと考えるが、この条件下での有効性及び安全性の評価が行われているため、同一の方法を推奨すること以外の方法を選択することは困難と考えられ、適切に情報提供する必要がある。食道冷却に対する誤嚥対策として申請者の対策は妥当と考えるが、当該対策を実施した上でも誤嚥性肺炎が発現しているため、申請者の対策を添付文書にて注意喚起し、情報提供を徹底した上で本方法を慎重に実施する必要がある。

さらに、①検証的試験では、限られた症例数の被験者に対して、限られた施設の限られた 医師が手技を行っていたこと、②食道冷却は一般的な予防策とはいえないこと、③本方法と 関連する可能性が否定できない有害事象が発現していること、④誤嚥性肺炎は注意すべき 有害事象であること、から製造販売後に慎重に情報収集を行い、有害事象の発現割合及び重 篤度に関して、問題点が示唆された場合には速やかに安全対策を講じる必要があると判断 した。

よって、申請者に、使用成績評価において、食道冷却の詳細(冷却水の注入量、注入回数、注入前後の食道温度)及び関連する有害事象の評価を行い、さらなる安全性対策の必要性を検討することについて、対応を求めた。さらに、使用成績評価において、食道損傷及び心房食道ろうの発現状況についても詳細に情報収集し、新たな知見があれば臨床現場に情報提供する必要があると判断した。よって、申請者が提案する、食道温モニター等の注意喚起に加え、申請者に、使用成績評価について対応を求めた。

申請者は、使用成績調査の調査項目に食道冷却の詳細(冷却水の注入量、注入回数、注入前後の食道温度)を設定して情報を収集し、関連する有害事象の評価を行い、さらなる安全対策を検討するとした。また、発現状況についても使用成績評価で情報収集し得られた知見を適切に臨床現場に情報提供するとした。

総合機構は、申請者の見解は妥当と判断した。

## 3-6. 心穿孔及び心タンポナーデについて

申請者は、本品使用時の心穿孔等のリスクについて、以下のように説明した。

開発当初の機器(NTA-1/RFX-1)を用いて行われた、NTA-1/RFX-1探索的試験(チ項 臨床試験成績に関する資料<提出された資料の概略>(参考資料))において、心タンポナーデ1例を認めた。NTA-1/RFX-1探索的試験にて使用した市販のガイドワイヤーはストレート型で固かったため、バルーンより前方に突出したガイドワイヤーが肺静脈等を傷つけたことが原因であると考えた。また、心タンポナーデの他、血痰6例及び心膜炎1例についてもガイドワイヤーによる損傷が関与したと考えた。そこで、NTA-1/RFX-1探索的試験の終了後に実施した、TSB-002探索的試験及び検証的試験においては、より先端が柔軟な、スプリングガイドワイヤー(承認番号:21100BZY00391000)を使用する規定とした。その結果、TSB-002探索的試験及び検証的試験では、心タンポナーデ、血痰、心穿孔及び心膜炎は発現しなかった。このような経緯を考慮して、本品は製造販売後もスプリングガイドワイヤーを使用するよう規定する予定である。

総合機構は、本品使用時の心穿孔及び心タンポナーデのリスクについて、以下のように考える。

開発初期に認めた心血管損傷に関連する合併症について、本品使用時は肺静脈内での操作が行われることが想定され、既存の高周波アブレーションカテーテルとの操作の差を考慮してガイドワイヤーを規定するとの対策は、現時点では妥当である。一方で、実臨床での使用における発現状況は、使用成績評価において詳細に情報収集し、新たな知見があれば臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

したがって、申請者が提案する、ガイドワイヤーの規定に加え、申請者に、使用成績評価 について対応を求めた。

申請者は、使用成績評価で情報収集し得られた知見を適切に臨床現場に情報提供するとした。

総合機構は、申請者の見解は妥当と判断した。

## 3-7. バルーンのピンホールについて

申請者は、検証的試験で 3 例に認められた不具合である、バルーンのピンホールについて、以下のように説明した。

いずれも、使用直前にはピンホールは認めておらず、使用中に発現した事象であり、健康 被害は認めなかった。原因検索を行い、バルーンの擦れによる損傷と判断した。対策として、 操作手順についての注意喚起の追加及び製造工程での入念なリーク検査を行うこととした。 操作手順についての注意喚起として追加した内容は、バルーン伸張時の充填液注入、水中 又は水掛けによるシースへのバルーン挿入、ガイドワイヤー剛性部でのバルーン保持及び シース先端からのバルーン出し入れ時のシース湾曲解除である。

また、入念なリーク検査については、

との手順を行うこ

ととした。

これらの対策が講じられたのは、1 例目の発現後であった。操作手順についての注意喚起後の 2 件についても、原因は最初の 1 例と同様にバルーンの擦れと考え、同様の対策を継続した。3 件が生じた後の 19 例では、同様の事象は生じていなかった。製造工程での入念なリーク検査を開始した時点では、治験機器は全て製造完了しており、結果的に、この検査を経た機器は治験では使用されなかった。これらの操作を遵守することで、バルーンの擦れによる損傷を防止できる。

なお、ピンホールの早期発見は、X線透視によるバルーン形状の確認が重要であるため、少なくとも30秒ごとの透視確認を注意喚起する。また、ピンホールの発現時の対処として、バルーンを伸張し完全吸引しながら慎重にカテーテルを抜去すること、及びカテーテル抜去時に抵抗を感じた場合はシースごと抜去することを注意喚起する。なお、ピンホールからバルーン破裂に至った事例はなく、非臨床試験(バルーン破裂試験)からも、通常使用時にバルーンが破裂する可能性は低いが、破裂に至ったとしても、バルーン内の希釈造影剤は急速に拡散冷却されると考えられ、身体への悪影響は及ばないと考える。

総合機構は、バルーンのピンホールについて、以下のように考える。

バルーンのピンホールは、本品の安全性に関わる重要な懸念事項であり、臨床試験で健康被害が生じていなくとも、適切なリスク低減策を講じる必要がある。申請者の対策のうち、リーク検査については、追加された手順を行うことは必要と思われるが、検証的試験での事例が、いずれも使用前には問題がなかったとされていることから、当該検査のみで解決するとは考えにくい。

また、申請者の提案するバルーンの擦れを回避するための操作手順については、合理的ではあり、使用者に対して十分な周知を行なうことが必要であるとは考えるが、本注意喚起後に 2 例のピンホールが生じていることから、本注意喚起で完全にリスクを排除できない可能性がある。

よって、これらの対策を講じた上で、仮にピンホールが生じた場合には、検証的試験の症例と同様に、カテーテルの抜去等の対応をとることが望ましく、早期発見のための方策、発現時の対処についても周知を行なった上で、製造販売後の発現状況について適切な情報収集が重要である。

申請者が提出した使用成績調査実施計画書(案)では、治験機器の不具合が調査項目に含まれているため、申請者が提案する、早期発見のための方策及び発現時の対処の情報提供も

含め、妥当と判断した。

以上より、総合機構は、本品の安全性について評価を行った結果、臨床的に許容可能と判断した。

## (4) 製造販売後の安全対策及び使用成績評価について

## 4-1. 製造販売後の安全対策について

申請者は、本品を使用する医師及び施設の規定について、以下のように説明した。

医師及び施設の規定は、日本不整脈心電学会の協力を得て、現時点では、次の取組みを考えている。医師の規定については、本品を初めて使用する医師に対して、講義及び実技に関するトレーニングを実施する。講義では、製品概要、既承認品との比較及び安全使用のための注意事項、並びに有害事象(肺静脈狭窄、横隔神経麻痺等)の発現に寄与する因子(焼灼時のバルーン位置、注入量、形状等)の説明を行う。実技では、ハンズオン実技体験、研修施設の見学及び指導医による立会いを行う。また、施設の規定については、日本不整脈学会アブレーション委員会から発表された「経皮的カテーテル心筋冷凍焼灼術実施に関する施設基準及び資格要件」(平成26年6月25日)を参考とし、本品に適切な施設基準を設定した。

総合機構は、製造販売後の安全対策について、以下のように考える。

本品は、①既存の高周波アブレーションカテーテルとは形状及び焼灼の原理が異なること、②既承認品のバルーン形状の冷凍アブレーションカテーテルとはバルーンの操作に関わる手技の詳細及び焼灼原理が異なること、③本品特有の手技の注意点があること、から本品を安全に使用するためには、本品のリスクを適切に把握した医師が、各有害事象に対応を行う体制が整った施設にて慎重に使用する必要があると考える。

したがって、本品は、既に不整脈に対する経皮的カテーテルアブレーション術に対する十分な経験がある医師が、本品に関する適切なトレーニングを受けた上で、各種合併症に対応可能な施設において使用することが適切であり、これらを承認条件とすることが妥当であると判断した(承認条件1及び2)。

なお、トレーニング内容については、日本不整脈心電学会等と引き続き協議して適切に設定する必要がある。また、①検証的試験においては、限られた症例数の被験者に対して、限られた施設の限られた医師が手技を行っていたこと、②既存の高周波アブレーションカテーテルとの直接比較が行われていなかったこと、③3-1で述べたように検証的試験では多くの症例でバルーン注入量が推奨値以下であり、これが有害事象の発現と関連する可能性が否定できないこと、④肺静脈狭窄等が従来品より高率に生じる可能性が否定できないこと、から製造販売後に慎重に情報収集を行い、有害事象の発現割合及び重篤度に関して、問題点が示唆された場合には速やかに安全対策を講じる必要があると判断した。

したがって、申請者に、バルーン注入量の分布及び注入量が少ない症例の詳細(理由及び有害事象発現状況)な評価を行い、さらなる安全対策の必要性を検討することについて、対応を求めた。

申請者は、使用成績調査の調査項目にバルーン注入量を設定し、注入量が推奨値未満の場合は、その理由について情報収集するとした。また、収集した情報から、バルーン注入量別の有害事象発現状況の評価を行い、さらなる安全対策の必要性を検討するとした。

総合機構は、申請者の見解は妥当と判断した。

## 4-2. 使用成績評価について

総合機構は、①本品を用いた治療は、既存の高周波アブレーションカテーテルとは大きく 異なる手技上の特徴があること、②バルーン形状のアブレーションカテーテルによる心房 細動アブレーションについては既承認品として冷凍アブレーションカテーテルがあるが本 邦へ導入されて間もないこと、③国内で開発された機器であり、国内治験で評価された症例 数は極めて限られていること、から使用実態下において一定症例に達するまでは本品を使 用した症例の情報を収集し、安全性及び有効性を確認する必要があると判断した。

申請者から提出された使用成績調査実施計画書(案)の概要を表6に示す。

薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動患者に対する本品によるアブレーション 目的 術の安全性及び有効性の検討 予定症例数 400 例 (1 施設あたり1例目から連続 ■例まで登録する。ただし、■例に満たない場合は、対象期 間内のすべてを登録する。) 施設、新規導入施設 施設 治験実施施設 予定施設数 調査期間 35年 (販売準備期間:8か月、症例登録期間:12か月、症例追跡期間:12か月、調査票回収期間: 6 か月 (再調査<sup>12</sup>の実施期間を含む)、調査データの固定・解析期間:4 か月) • 重点調查事項: 重度肺静脈狭窄、脳梗塞、横隔神経麻痺 調查項目 ・その他の主な調査事項:患者背景、本品の使用状況、発作性心房細動に対する前治療・併 用治療、発作性心房細動以外に対する併用治療、12 誘導心電計、24 時間ホルター心電計、臨 床検査、有害事象 ・ 治療機器の異常 (不具合)

表 6 使用成績調査実施計画書(案)の概要

申請者は、使用成績評価の症例数について以下のように説明した。

重点調査事項である重度肺静脈狭窄、脳梗塞及び横隔神経麻痺のうち最も発現割合の低い有害事象は脳梗塞で、発現割合は1.5%(2/134例)であった。発現割合1.5%の有害事象を95%の確率で検出するためには199例の症例が必要であり、製造販売後の多様な患者背景及

<sup>12</sup> 回収された調査票の情報不足、項目間不整合等について、再度、記入医師に確認し、追記や訂正を行う 作業

び医師の背景を考慮して、2倍の400例を目標症例数とした。

また、治験実施施設に偏ることなく、本品の使用経験がない新規導入施設においても十分な情報収集が重要と考え、治験実施施設を**2**施設、新規導入施設を**2**施設とした。

総合機構は、申請者の使用成績調査実施計画について以下のように考える。

製造販売後の本邦での使用実態下において、肺静脈狭窄、脳梗塞、横隔神経麻痺等が、適切にリスク低減され、安全性上問題ないと判断できる成績が示されていること、及び実臨床下での有効性が十分に得られることを確認する必要がある。調査項目は、おおむね妥当と判断した。

症例数は、検証的試験において、重度肺静脈狭窄、脳梗塞及び横隔神経麻痺のうち最も発現割合の低い有害事象を使用成績評価の中で観察できるよう設定されたため、申請者の提出した症例数で妥当と判断した。また、本品を使用する複数の施設での情報を広く収集するため、1 施設あたり連続 ■ 例までの症例を観察することは受入れ可能である。

施設数は、本品の使用方法は新規性が高く、特有の注意点があることから、本品の使用経験がない施設での使用データも十分に収集することも重要である。そのため、治験実施施設を施設とし、治験実施施設における最大症例数を 例(目標症例数の とない)とすることは、妥当と判断した。

さらに、各症例の観察期間は、対象疾患が発作性心房細動であることを考慮し、12 か月とすることは妥当である。

また、この観察期間を踏まえて使用成績評価期間を3.5年(販売準備期間8か月、症例登録期間12か月、症例追跡期間12か月、調査票回収期間6か月、調査データの固定・解析期間4か月)とすることは、現時点で特段問題ないと判断した。

#### (5) 添付文書の記載内容について

添付文書の記載内容については、当初申請者が設定した事項だけでは不十分と判断した。 しかし、審査の過程で申請者が実施した、上記の論点における異物誤嚥に対する注意喚起、 ピンホール発現時の対処等の必要な注意喚起等が追記されたことから、専門協議での議論 を踏まえ現時点において特段の問題はないと判断した。

## 4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申

請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

## 5. 総合評価

本品は、高周波を使用した、バルーン型のアブレーションカテーテルである。本品の審査における主な論点は、(1) 臨床的位置づけ及び有効性、(2) 安全性、(3) 製造販売後の安全対策及び使用成績評価であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

## (1) 臨床的位置づけ及び有効性

本邦における薬剤抵抗性の症候性発作性心房細動に対する心筋焼灼術について、現在、高周波アブレーションカテーテルによる肺静脈隔離術は既に行われており、バルーン形状の冷凍アブレーションカテーテルを用いた手技も行われ始めている。申請者が本品のバルーン形状の利点として説明する治療時間については、既存の高周波アブレーションカテーテルと同一試験内で比較検討されたものではないが、国内レジストリーとの比較及び原理的な観点から、本品の治療時間の短縮が期待できる。また、X線透視時間の短縮、本品の使用による心筋深部の異常昇温に関連する合併症の低減及び水分負荷の低減についても、同一試験内で比較検討されていないが、原理的には期待し得るものである。よって、既存の高周波アブレーションカテーテルによる肺静脈隔離術における有効性及び安全性も踏まえ、本品に臨床的に許容可能な有効性及び安全性が認められた場合であれば、心房細動のアブレーション治療選択肢のひとつとして臨床現場に提供する意義があると判断した。

検証的試験において、主要評価項目である「慢性期成功割合」について、治験機器群は薬 剤群に対して統計学的な優越性を示した。既存の高周波アブレーションカテーテルとの文 献報告を用いた比較考察に関しては、本品群が対照群に対して優越性を示したことに加え て、検証的試験における慢性期成功割合は、類似品の海外成績と比較すると本品で低いわけ ではない。また、国内レジストリーと比較するとやや低い値であるが、検証的試験では肺静 脈隔離に加えて行うアブレーション及び再アブレーションが許可されていなかったことや 再発の検出を積極的に行ったことが結果に影響した可能性がある。

さらに、検証的試験においてラーニングカーブが示唆されたこと、国内レジストリーと比較して治療時間の短縮が期待されることを総合的に判断すると、本品の有効性は、現時点では臨床的に許容可能と判断した。

ただし、本品は、国内の限られた施設及び症例数にて検証が行われたのみであることから、 使用成績評価において情報収集を行う必要があると判断した。

## (2) 安全性

検証的試験において観察された有害事象に本品特有の事象は認められなかったため、本 品の安全性上注目される各事象については、以下のように評価した。 肺静脈狭窄は、いずれも無症状であり、無処置で経過しているが、限られた症例数での検討であり、本品使用時に臨床的に問題となる肺静脈狭窄が生じる可能性が否定できないため、現時点では、推奨バルーン注入量に関する注意喚起及びトレーニング等を徹底する必要があると判断した。

脳梗塞は、既存の高周波アブレーションカテーテルとの比較は行われておらず、十分に注意が必要であるため、現時点では、術前から術後を含めた周術期の抗凝固療法の適切な実施等、従来と同様の注意を徹底する必要があると判断した。

横隔神経麻痺は、いずれも重篤な事象ではなく回復しているが、適切なリスク低減策を講じる必要があることから、バルーン注入量に関する注意喚起及び横隔神経ペーシング等の対策の周知を実施する必要があると判断した。

穿刺部関連の有害事象は、重篤な事象ではないが、既存の高周波アブレーションカテーテルと比較しやや高率である可能性が否定できないため、16 Fr ダイレータによる前拡張及び 穿刺部出血に関連する注意喚起を実施する必要があると判断した。

食道損傷及び心房食道ろうは、既存の高周波アブレーションカテーテルとの比較が行われていないこと等から、発現割合等について具体的な評価は行えないが、既存の高周波アブレーションカテーテル同様、十分な注意が必要であるため、食道温モニター、食道冷却等について、適切に情報提供する必要があると判断した。

心穿孔及び心タンポナーデは、本品使用時に肺静脈内での操作が想定されることから、併 用するガイドワイヤーを規定する必要があると判断した。

検証的試験で認められた不具合である、バルーンのピンホールは、申請者が提案する、リーク検査及びバルーンの擦れを回避するための操作手順の対策を講じた上で、早期発見のための方策及び発見時の対処も周知する必要があると判断した。

以上の有害事象及び不具合については、上記の注意喚起及び対策を講じた上で、使用成績 評価にて情報収集する必要があると判断した。

### (3) 製造販売後の安全対策及び使用成績評価

本品は、①既存の高周波アブレーションカテーテルとは形状及び焼灼の原理が異なること、②冷凍アブレーションカテーテルとはバルーンの操作に関わる手技の詳細及び焼灼原理が異なること、③本品特有の手技の注意点があること、から既に不整脈に対する経皮的カテーテルアブレーション術に対する十分な経験がある医師が、本品に関する適切なトレーニングを受けた上で、各種合併症に対応可能な施設において使用することが適切である。

よって、承認条件1及び2を付すことが妥当と判断した。また、検証的試験では多くの症例でバルーン注入量が推奨値以下であり、これが有害事象の発現と関連する可能性が否定できないこと等から、製造販売後においても、バルーン注入量及び注入量が少ない症例での安全性については、情報収集する必要があると判断した。

さらに、①本品を用いた治療は、既存の高周波アブレーションカテーテルとは大きく異な

る手技上の特徴があること、②バルーン形状の冷凍アブレーションカテーテルは本邦へ導入されて間もないこと、③国内で開発された機器であり、国内治験で評価された症例数は極めて限られていること、から使用実態下において一定症例に達するまで情報収集する必要があると判断した。

なお、使用成績評価期間は3.5年とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下の使用目的で、次の承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断した。

## 使用目的

本品は、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動の治療のための心臓組織の 高周波アブレーション手技に用いる。

## 承認条件

- 1. 心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関連する十分な知識・経験のある医師を有し、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と協力し、策定した施設基準を満たした医療機関での使用を徹底するために必要な措置を講ずること。
- 2. 本品を用いた心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関する 手技及び同術に伴う合併症等に関する十分な知識・経験を有する医師により、本品の 適応を遵守して用いられるよう、関連学会と協力し、策定した実施医基準を遵守し、 適切な講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は3.5年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

ii Nitta T. et al., Initial experience with the radial incision approach for atrial fibrillation. Ann Thorac Surg. 1999; 68(3): 805-810.

Sueda T. et al., Pulmonary vein orifice isolation for elimination of chronic atrial fibrillation. Ann Thorac Surg. 2001; 71(2): 708-710.

iv Haissaguerre M. et al., Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 1998; 339(10): 659-666.

<sup>v</sup> Kok L. et al., Effect of heating on pulmonary veins: how to avoid pulmonary vein stenosis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003; 14(3): 250-254.

vi Murakawa Y. et al., Nationwide survey of catheter ablation for atrial fibrillation: the Japanese catheter ablation registry of atrial fibrillation (J-CARAF). Circ J. 2014; 78(5): 1091-1096.

vii Guidance for industry and FDA staff: Clinical study designs for percutaneous catheter ablation for treatment of atrial fibrillation. 2004.

viii Wasserlauf J. et al., Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2015; 38(4): 483-489.

ix Cappato R. et al., Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010; 3(1): 32-38.

\* Wilber D. et al., Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. JAMA. 2010; 303(4): 333-340

xi Packer DL. et al., Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front(STOP-AF) pivotal trial. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(16): 1713-1723.

i カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン 2012、合同研究班参加学会 (日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本不整脈学会)