

平成 29 年 2 月 10 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医 療 機 器 審 査 管 理 課

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 07 内蔵機能代用器
[一般的名称] 植込み型リードレス心臓ペースメーカ
[販 売 名] Micra 経カテーテルペーシングシステム
[申 請 者] 日本メドトロニック株式会社
[申 請 日] 平成 28 年 2 月 12 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 29 年 2 月 10 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。高度管理医療機器に該当し、特定保守管理医療機器に該当しない。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 5 年とすることが適当とされた。

本製造販売承認申請の承認条件

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及び MRI 検査が行われるよう、講習の受講等の適切な措置を講ずること。
2. 国際共同レジストリにおける対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
3. MRI 検査を行うための条件について、患者に対する教育を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

審査報告書

平成 29 年 1 月 18 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 07 内臓機能代用器
[一般的名称] : 植込み型リードレス心臓ペースメーカー（新設予定）
[販 売 名] : Micra 経カテーテルペーシングシステム
[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
[申請年月日] : 平成 28 年 2 月 12 日
[審査担当部] : 医療機器審査第三部

審査結果

平成 29 年 1 月 18 日

[類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
[一般的名称] : 植込み型リードレス心臓ペースメーカ（新設予定）
[販 売 名] : Micra 経カテーテルペーシングシステム
[申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
[申請年月日] : 平成 28 年 2 月 12 日

審査結果

Micra 経カテーテルペーシングシステム（以下「本品」という。）は、徐脈治療を目的に、心臓に周期的に人工的な電気刺激を与えるシングルチャンバ型の経カテーテル植込み型心臓ペースメーカであり、ペースメーカ本体（以下「本体」という。）及びデリバリーカテーテルシステムから構成される。電極及びジェネレータが一体化された本体が、デリバリーカテーテルシステム、ガイドワイヤ及びイントロデューサを用いて経皮的に挿入され、非導電性の 4 本のタインにより右心室内に留置される。チタン製のカプセルに設けられている電極は、心臓の電氣的活動の検出及びペーシングに利用され、徐脈が検出されると、あらかじめ設定されたパラメータに基づきペーシング治療を行う。内蔵されている加速度センサを用いて体動の加速度を検出し、ペーシングレートを調整する機能を有する。また、撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査が可能となる。

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、性能並びに使用方法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、徐脈性不整脈の治療に対する本品の有効性及び安全性を評価する目的で、日本を含めて実施された多施設共同前向き単群国際共同試験（以下「本臨床試験」という。）成績に関する資料が提出された。提出された資料は、申請後に GCP 不遵守例とされた 59 例を削除して再作成された本臨床試験成績書であるが、主要評価項目が事前に規定された基準を満たしたこと、主要評価項目について全地域登録集団と日本登録集団において一貫した成績が示されたこと等を考慮し、主たる評価資料として本品の審査を行うことは致し方ないと判断した。なお、GCP 不遵守例については、本品又は手技に関連した重篤な有害事象は認めていないことを確認し、安全性評価の参考とすることとした。

本臨床試験の結果、有効性主要評価項目である「植込み後 6 か月における適切なペーシン

グ捕捉閾値を有する被験者の割合」[98.66%信頼区間] は、は 98.2 [95.0, 99.6] % (267/272 例) であり、信頼区間下限値は性能目標 80%を上回ったため、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は、主要安全性評価項目である「植込み後 6 か月における本品又は手技に関連する主要合併症の非発生率」の Kaplan-Meier 推定値 [98.66%信頼区間] は、95.6 [92.7, 97.4] % (641/666 例) であり、信頼区間下限値は性能目標 83%を上回った。主要安全性評価項目は性能目標を満たしたが、主要合併症に該当しない各有害事象についても評価することが重要と考え、主な安全性の懸念点である外傷性心臓損傷（心穿孔、心嚢液貯留）、穿刺部の有害事象、静脈系の血栓塞栓症、心室性不整脈及び本体の摘出について検討した結果、必要な注意喚起及び臨床現場への情報提供を実施することで、本品の安全性は許容可能と判断した。

また、本体の植込みには、本品の特徴を十分に把握した上での患者選択、従来のペースメーカー植込み術とは異なる術中抗凝固療法の考慮、専用デリバリーカテーテルシステムの操作、金属タインによる固定等の本品特有の知識及び技術が必要となる。さらに、本体植込み時の手技及び合併症対応等が十分に行える体制での使用が必要である。よって、本品は、不整脈治療に関する専門的知識を有する医師が、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と判断した。また、MRI 検査に関する安全対策としては、従来の MRI 対応の植込み型心臓ペースメーカーと同様の対応とすることが適切であると判断した。

なお、本品は植込み手技及び固定方法の新規性が高いこと、長期の植込みが想定される機器であること、本臨床試験で植込み手技を受けた日本人は 36 例（植込み後 6 か月後の評価は 14 例）のみであったこと、長期の有効性及び安全性のデータが極めて乏しいことから、本邦での使用実態下における長期間の安全性及び有効性を確認する必要がある。そのため、使用成績評価で有害事象の発現状況、ペーシング機能に関するパラメータ等を情報収集し、得られた知見を適切に臨床現場に情報提供する必要があると判断した。さらに、長期成績については、本邦の使用成績評価に加え、先行して実施されている国際共同レジストリ成績の経年報告から、必要に応じたリスク低減対策を講じていくことが適切であると判断した。

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。

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、カテーテルを用いて経皮的に右心室内に留置される電極一体型の植込み型心臓ペースメーカーである。なお、本品は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査

が可能となる機器である。

承認条件

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及び MRI 検査が行われるよう、講習の受講等の適切な措置を講ずること。
2. 国際共同レジストリにおける対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
3. MRI 検査を行うための条件について、患者に対する教育を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

以上

審査報告

平成 29 年 1 月 18 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 植込み型リードレス心臓ペースメーカ（新設予定）
- [販 売 名] : Micra 経カテーテルペーシングシステム
- [申 請 者] : 日本メドトロニック株式会社
- [申請年月日] : 平成 28 年 2 月 12 日
- [申請時の使用目的] : 本品は、心臓に周期的に人工的な電気刺激を与えることによって、正常に近い心臓の収縮リズムを回復させ、患者を日常生活に復帰させることを目的として、カテーテルを用いて経皮的に挿入し、心臓内に留置される電極一体型の植込み型心臓ペースメーカである。なお、本品は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査が可能となる機器である。

2. 審議品目の概要

Micra 経カテーテルペーシングシステム（以下「本品」という。）は、徐脈治療を目的に、心臓に周期的に人工的な電気刺激を与えるシングルチャンバ型の経カテーテル植込み型心臓ペースメーカであり、ペースメーカ本体（以下「本体」という。）及びデリバリーカテーテルシステムから構成される（図 1）。電極及びジェネレータが一体化された本体が、デリバリーカテーテルシステム及び表 1 に示すガイドワイヤ、イントロデューサを用いて経皮的に挿入され、非導電性の 4 本のタインにより右心室内に留置される（図 2）。チタン製のカプセルに設けられている電極は、心臓の電氣的活動の検出及びペーシングに利用され、徐脈が検出されると、あらかじめ設定されたパラメータに基づきペーシング治療を行う。内蔵されている加速度センサを用いて体動の加速度を検出し、ペーシングレートを調整する機能を有する。また、撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査が可能となる。なお、本品の体内への挿入及び心内での誘導に使用するイントロデューサは「Micra イントロデューサ」を用いるが、これは本申請の範囲には含まれず、別途申請が行われている。また、本体のプログラミングや設定されたパラメータの確認等には、本体との適合性及び動作確認が行われている、既承認の植込み型能動機器用プログラムを使用する。

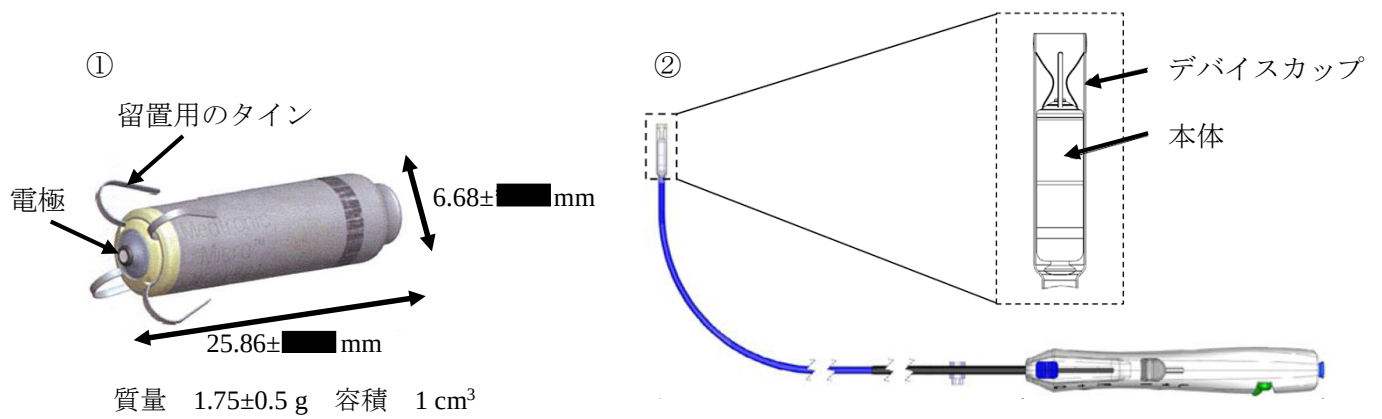


図1 本品の構成品 ①本体、
②デリバリーカテーテルシステム（本体が装填された状態）

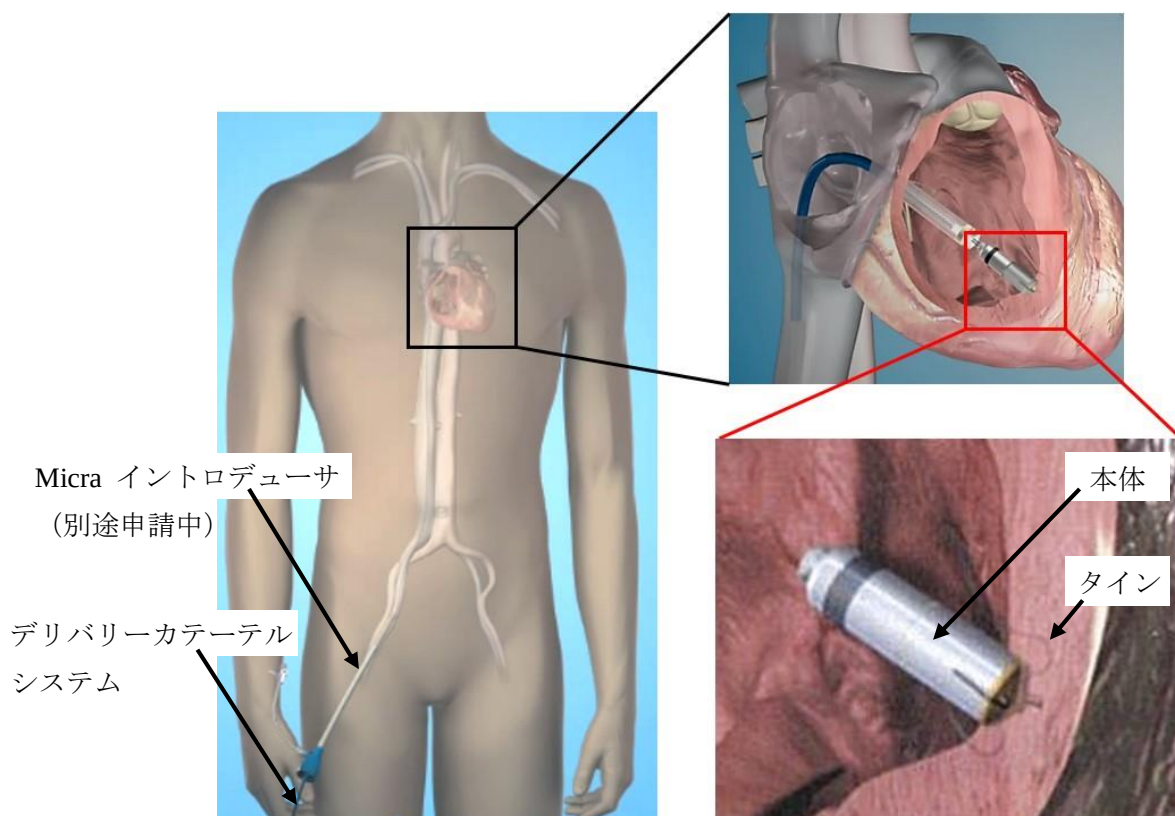


図2 本体の右心室内への留置

表 1 併用する医療機器の条件

併用する医療機器	併用条件
イントロデューサ	以下に示す心臓用カテーテルイントロデューサ ・ Micra イントロデューサ（別途申請中）
ガイドワイヤ	0.89 mm（0.035 インチ）径、有効長 180 cm のガイドワイヤ
プログラマ	以下に例示する、本体との適合性及び動作確認がされている植込み 型能動型機器用プログラマ ・ ケアリンク 2090W（承認番号：21900BZX00423000）

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、以下のとおりであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

現在、ペースメーカは徐脈治療を目的として広く使用されており、全世界で毎年 60 万人以上の患者にペースメーカ植込み術が実施されている。本邦において既承認のペースメーカは、胸部の皮下ポケットに留置される電子部品及び電池を内蔵したパルスジェネレータであり、皮下ポケットから経静脈的に心臓まで到達するリードと併用する。

本体は、デリバリーカテーテルシステムを用いて鼠径部から大腿静脈を経由して送達される、小型化された電極一体型のペースメーカであり、右心室内に直接留置される。従来のペースメーカのリードは、リードの不具合やリード破断、絶縁不良等が生じる可能性があるが、本体は、皮下ポケット作製及びリード挿入が不要であるため、これらに伴う感染、血管合併症及び皮下ポケット合併症（血腫、侵食、疼痛）等のリスクが低減される。また、従来のペースメーカでは不適格とされる鎖骨下アプローチが不良である患者等において、ペースメーカの利用が期待される。

本品は、上記のような本品と従来のペースメーカ間のリスク・ベネフィットの比較考察に立脚し、製品ライフサイクル（植込み、外来、摘出、使用終了）の観点から潜在するハザード（感染、毒性物質への曝露、組織外傷、機器のディスロジメント、穿孔、デバイスの心腔内への曝露、不整脈の誘発、意図するペーシングの不成功、不足又は誤解を与える情報、機器通信のエラー、意図しない治療無効化、機器寿命の短縮）に起因するリスクを低減させるため、各種の非臨床試験が実施された。また、臨床試験は日本を含む国際共同の試験（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 3. へ項で述べる。）として実

施された。

また、本品は、条件付きで MRI 対応となる従来のペースメーカーと同様に MRI 検査のニーズが存在することから、条件付きで MRI 対応とした。

(2) 外国における使用状況

平成 28 年 10 月 31 日時点での本品の外国における使用状況は表 2 のとおりである。

表 2 本品の外国における使用状況

国名	販売名	許認可 年月日	使用目的	出荷数量 (台)
米国	Micra MC1V R01	平成 28 年 4 月 6 日 (PMA)	Micra MC1VR01 は、以下の 1 つ又は複数の症 状を経験した患者への使用が適応となる。 - 心房細動がある発作性又は持続性の症候性 高度房室ブロック - 心房細動がない発作性又は持続性の症候性 高度房室ブロックで、心房リードの配置が困 難、リスクが高い、又は効果的な治療のため に不要と見なされた場合のデュアルチャンバ ペーシングの代替 - 症候性の徐脈頻脈症候群又は洞結節不全（洞 性徐脈又は洞停止）で、心房リードの配置が困 難、リスクが高い、又は効果的な治療のため に不要と見なされた場合のデュアルチャンバ ペーシングの代替	■
EU		平成 27 年 4 月 10 日 (CE マ ーク)	Micra MC1VR01 は、心拍出量の改善、症状の 抑制、心臓の刺激生成異常や伝導障害に関連す る不整脈の防止が適応となる。本品は、不整脈 のために運動耐容能低下や運動制限のある患 者への使用が適応となる。レートレスポンスモ ードを使用すると、ハートレートバリアビリテ ィ（心拍変動）を回復させ、心拍出量を改善す ることがある。	■
その他		—	—	■
合計				■

(3) 不具合発生状況

平成 28 年 10 月 31 日時点での合計出荷数量 台における本品の不具合発生状況は、表 3 のとおりである。

表 3 外国における本品の不具合発生状況

不具合の種類	発現件数
想定より高い捕捉閾値	22
高インピーダンス	4
アンダーセンシング	3
センシング不全	3
心筋の捕捉不全	1
タインの意図しない時点でのカプセル外へのはみ出し	1
機器が算出した電池寿命の予測値が、計算上の予測電池寿命より短い	1

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

本体の仕様に関する規格として、緊急設定、ペーシングパラメータ、データ収集パラメータ、システムテストパラメータ、テンポラリテストパラメータ、固定パラメータ、患者情報パラメータ及び診断用情報が設定された。

本体の性能に関する規格として、能動型植込み型医療機器（ペースメーカー）に係る要求事項を定めた規格 ISO 14708-2:2012、タインの固定力、タインの最小応力、タインの最大応力、テレメトリ範囲及び MRI の使用に対する性能が設定された。

デリバリーカテーテルシステムの性能に関する規格として、と 接合部強度、テザーロックの引張力（滑り力）、と 接合部強度、血液漏れ、イントロデューサシースへの挿入力及び適合性、イントロデューサシースからの抜去力、遠位シャフト屈曲に要する力、屈曲サイクル、本体の展開に要する力、リキャプチャに要する力、と の接合部強度、と の接合部強度、と の接合部強度、と の接合部強度、シャフトの耐キンク性及びねじれ強度が設定された。

本体及びデリバリーカテーテルシステムの安全性に関する規格として、能動植込み型医療機器に係る一般要求事項を定めた規格 ISO 14708-1:2000、ISO 14708-2:2012、生物学的安全性、無菌性保証水準（SAL）、エチレンオキサイド滅菌の残留物及びエンドトキシンが設定された。

本体の安全装置機能に関する規格として、レートリミット、緊急時の操作、識別コード及び MRI に対する保護機能が設定された。

本体の仕様に関する試験方法に関する規格として、本品の開発時にデザインされた検証

試験（構成品及びサブアセンブリ適格性確認試験、機器適格性確認試験、ハードウェア設計検証試験、ファームウェア検証試験、ソフトウェア検証試験、システム試験、リスクマネジメント）、及び本体の MRI 撮像に対する検証試験（アーチファクト試験、変位力及びトルク試験、ケース発熱試験、振動試験、意図しない心刺激試験、機器の相互作用試験）が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、申請者が設定した規格に加え、本品の有効性及び安全性を担保するため、タイン強度及びデリバリーカテーテルシステムの X 線不透過性に関する規格を設定するように、申請者に指示した。

申請者は、タインの疲労強度、デリバリーカテーテルシステムの X 線不透過性に関する規格を設定した。

総合機構は、申請者が当初設定した規格及び追加された規格を確認し、後述する「(2) 安全性に関する資料」、「(3) 性能に関する資料」及び「(4) 使用方法に関する資料」を含め、性能及び安全性に関する規格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。

(2) 安全性に関する資料

1) 物理的、化学的特性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本体の物理的、化学的特性に関する資料として、電池ケース材料の安定性及びニチノール製タインの感受性に関する試験成績に関する資料が提出された。

試験の結果、電池ケース材料の安定性試験では少なくとも ■■■ 年以上の耐腐食性、ニチノール製タインの感受性試験では ■■■ 日の耐腐食性が確認され、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、本体は心臓内に一生留置され続ける可能性があることから、本体の電池ケース及びタインを含めた内部及び外部構成品について、長期間での体内環境下での安定性が担保されているか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

内部構成品（電池、回路基板等）の機械的安定性について、本体を構成する内部部品は密閉されたケース（電池ケース及びシールドケース）に内蔵されているため、1 回の心拍によって生じる力（疲労強度）を何回加えるまでケースの密閉性が保たれるかを評価した。試験の結果、本体の使用環境における疲労強度に対して、100 年間に想定する心拍回数 ■■■ 回を上回る回数に耐えたことから、ケースの密閉性能が 100 年を超えて保持可能であること

が確認された。また、電池は、電池寿命に達すると化学的に安定し、発熱や気体発生の状態に至らない。以上より、内部構成品の長期安定性が担保された。

外部構成品（ケース、タイン、ヘッダー部）の機械的安定性について、ケースは、内部構成品の機械的安定性に関する回答で述べたとおり、100 年を超える密封性を有することが確認された。ケース表面の導電コーティングは、心臓内に長期間留置される既承認品と同一の原材料を使用していることから、既承認品の使用実績より、長期安定性が確認されている。ケース表面の絶縁コーティングは、生体内に長期間留置される既承認品の使用実績を有しており、37℃で■年間の脆弱性を評価したところ、脆弱性は認められなかった。

タインは、後述する「(3) 性能に関する資料 タインの疲労強度」から、長期間の機械的強度が担保される。さらに、植込み後のタインは被包化されることで、体内環境からの機械的ストレスが低減されるため、長期安定性を確保することができる。

ヘッダー部の構成部品は、心臓内に長期間留置される既承認品と同一の原材料を使用していること、及び既承認品に使用されている不活性樹脂と同一の原材料を使用していることから、既承認品の使用実績より、長期安定性が確認されている。なお、被包化することにより、電池寿命後に、仮にヘッダー部の構成部品が分離してもこれによる塞栓症が起こることは想定しにくい。

また、電池ケースは化学物質である電池を収容するため、タインは本体を心筋に固定するため、長期間の耐腐食性が求められることから、電池ケース及びタインの耐腐食性を評価した。

電池ケースの耐腐食性について、電池ケース材料の安定性試験の要求事項としては、申請者は■年以上の耐腐食性を有することを設定していた。電池ケース内部腐食速度については、本体の電池ケースは電池電圧が 0 V まで放電されると腐食が生じ始めることから、0 V 以上に厳しい■■■V 放電条件下で ■℃（体温である 37℃よりも高い腐食速度を得られる）の電解質を用いて実施した電気化学試験より得た腐食速度を用いた。電池ケース外部腐食速度は 37℃の生理食塩水を用いて実施した電気化学試験より得た 95%信頼区間の上限値の腐食速度を用いた。これらの腐食速度を考慮し、極めて保守的に推定すると電池ケースの耐腐食性は約 58 年であり、これは電池ケースが少なくとも約 58 年間にわたり電池を内蔵できることを意味する。なお、電池ケースの内部腐食速度を、0 V 放電条件下で ■℃の電解質を用いて実施した電気化学試験より得た腐食速度として推定すると、電池ケースの耐腐食性は 110 年となる。

タインの耐腐食性について、ニチノール製タインの感受性試験の要求事項としては、申請者は ■日の耐腐食性を有することを設定していた。本試験成績から推定した腐食速度を考慮して評価を行う場合、植込み 100 年後における最小タイン断面積の減少は ■%程度であると推定された。

総合機構は、後述する「(3) 生物学的安全性に関する資料」及び「へ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料 (5) 長期の有効

性及び安全性」を含め、物理的、化学的特性に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。なお、電池ケースの耐腐食性が保守的な推定で約 58 年であったという試験成績自体は、年齢を考慮した上で使用の可否を判断するための参考情報になる可能性があるため、トレーニング等で臨床現場に情報提供するよう指示し、申請者はこれを了承した。

2) 電気的安全性及び電磁両立性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本体の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、性能及び安全性に関する規格に設定した ISO 規格に基づいた試験（直流漏れ電流、熱による患者への傷害からの保護、体外式除細動器により生じる損傷からの保護、患者に直接印加した高電界により生じる変化からの保護、様々な医学的処置（超音波）により生じる変化からの保護、機械的な力からの保護（振動）、機械的な力からの保護（衝撃）、大気圧変化により生じる損傷からの保護、温度変化により生じる損傷からの保護、患者における誘導電流密度の危険な局所上昇からの保護、16.6 Hz～10 MHz 電磁干渉による誤作動、10 MHz～450 MHz 電磁干渉による誤作動、連続波源への一時的応答、心臓信号としての EMI（Electromagnetic Interference）センシングからの保護（16.6 Hz～450 MHz）、磁束密度 1 mT 及び 50 mT の静磁場からの保護、1 kHz～140 kHz 交流磁場からの保護、450 MHz～3 GHz における心臓信号としての EMI センシングからの保護）成績に関する資料が提出された。いずれも規格に適合しており、本体の電気的安全性及び電磁両立性が担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、本体の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。

3) 生物学的安全性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本体は、循環血液に長期的（30 日以上）接触する体内植込み医療機器に該当する。本体の循環血液に接触する原材料のうち、シロキサンコーティング済み PEEK 及びポリモノクロロパラキシレン以外は、承認前例と接触部位及び接触時間が同レベルであることと、滅菌方法の同等性から、生物学的安全性は承認前例をもって担保可能と判断された。シロキサンコーティング済み PEEK 及びポリモノクロロパラキシレンの承認前例における接触部位及び接触時間は、組織／骨に長期的接触する体内植込み機器であり、本体とは接触部位に差がある。差分に係る試験項目のうち、発熱性試験は承認前例にて実施済みのため省略され、血液適合性試験は実施された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

デリバリーカテーテルシステムは、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、それらに関する資料が提出さ

れた。細胞毒性、感作性、皮内反応、全身毒性、発熱性、血液適合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。

＜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。

4) 安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本体及びデリバリーカテーテルシステムは、特定の貯蔵方法を要するものではなく、経時的に品質が低下するものではないこと、及び安定性評価の結果から 18 か月の安定性を確認していることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）に基づき、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己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、安定性及び耐久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。

(3) 性能に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本体の性能に関する資料として、性能及び安全性に関する規格に設定した ISO 規格に基づく試験（パルス振幅、パルス幅、パルスインターバル及びパルスレートの測定、有効ペーシング容量の測定、感度の測定、入力インピーダンスの測定、エスケープインターバルの測定、レートヒステリシスの測定、並びにセンシング／ペーシング後ブランキング及び不応期の測定）、本品の開発時にデザインされた検証試験（構成品及びサブアセンブリ適格性確認試験、機器適格性確認試験、ハードウェア設計検証試験、ファームウェア検証試験、ソフトウェア検証試験、システム試験、リスクマネジメント、システムバリデーション、電池設計検証試験）、タインの固定力、タインの最小応力、タインの最大応力、タインの疲労強度、テレメトリ通信可能な距離及び PLPS（Percutaneous Leadless Pacing System Specification）システム設計検証試験成績に関する資料が提出された。

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、本体の性能が確保されていることが示された。

デリバリーカテーテルシステムの性能に関する資料として、XXXXXXXXXXとXXXX

接合部強度、テザーロックの引張力（滑り力）、と 接合部強度、血液漏れ、イントロデューサシースへの挿入力及び適合性、イントロデューサシースからの抜去力、遠位シャフト屈曲に要する力、屈曲サイクル、本体の展開に要する力、リキャプチャに要する力、と の接合部強度、 と の接合部強度、 と の接合部強度、 と の接合部強度、シャフトの耐キンク性、ねじれ強度、X 線不透過性及び多検体留置試験成績に関する資料が提出された。

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、デリバリーカテーテルシステムの性能が確保されていることが示された。

また、本品の性能に関する資料として、動物を用いた試験成績（Inc2 GLP 試験及び慢性期 28 か月時の摘出試験）に関する資料も提出された。

1) Inc2 GLP 試験

Inc2 GLP 試験は、ブタ 20 頭を 2 群に分け、本品群のブタ 10 頭に本品を、対照群のブタ 10 頭に「キャプシュアーFIX NOVUS リード」（承認番号：21700BZY00042000）及び従来のペースメーカを植込んだ。12 週にわたり生存させ、電氣的モニタリング、テレメトリ性能、レートレスポンス、不整脈のモニタリング、肺塞栓のモニタリング、タンポナーデ、滲出、心臓及び三尖弁機能のモニタリング、血液検査及び剖検組織学的検査を行った。

試験の結果、電氣的モニタリングのうち、R 波振幅及びインピーダンスは、本品群と対照群で同等であった。ペーシング閾値の平均値±標準偏差は、本品群は 0.58 ± 0.17 V（植込み時）から 0.94 ± 0.46 V（12 週目）に増加し、対照群は 0.75 ± 0.29 V（植込み時）から 1.85 ± 0.75 V（12 週目）に増加した。

テレメトリ性能では、本品群とのテレメトリはすべて成功した。

レートレスポンスでは、加速度計のカウント及びセンサレートが、動物の安静時は安定しており、移動を開始すると上昇した。

不整脈のモニタリングでは、電氣的データ及び植込み中の記録において、本品群及び対照群において心室性頻拍、心室細動又は徐脈は認められなかった。植込み時に両群の動物において異所性興奮が認められた。両群の動物において頻拍性不整脈の誤検出が複数回発生したが、洞性頻拍及び／又はプログラム検出レートによるものであった。

肺塞栓のモニタリングでは、本品群 1 頭及び対照群 1 頭において肺塞栓の陽性が確認された。両群で病変は肺動脈の第 3 分枝を越える末梢に、局所分布していた。

心タンポナーデ、滲出、心臓及び三尖弁機能のモニタリングでは、両群において心タンポナーデ、心嚢液滲出又は心穿孔は認められなかった。両群において、臨床上問題となる三尖弁逆流は認められなかったが、本品群 1 頭で植込み後 3 日目に中等度の三尖弁逆流が認められた。これは、7 日目までに改善した。左右の心拍出量は、植込み前及び安楽死時に両群

で正常範囲内であった。

血液検査では、血液検査項目の大部分は、試験群と対照群で平均値が同等であり、定めた基準の範囲内であった。これら以外の血液検査項目については、定めた基準の範囲外であったが、これらに関連する有害事象はなかった。植込み前と安楽死前の比較において、いずれの群でも形態上の顕著な差異はなく、赤血球の断片化の増加は認められなかった。本品群 1 頭で、安楽死時に白血球及びフィブリノーゲンが認められた。この動物は安楽死当日に嘔吐し、脱水が認められ、血管アクセスポート（以下「VAP」という。）の部分的閉塞により二次的に発生したものと考えられる原因不明の炎症反応を呈した。また、心臓損傷の尺度としたトロポニンの平均値は、植込み後 4 時間で本品群 1.25 ng/mL、対照群 0.26 ng/mL であり、24 時間後にはそれぞれ 0.29 ng/mL、0.07 ng/mL、4 日目にはそれぞれ 0.03 ng/mL、0.01 ng/mL であった。本品群は植込み後 4 日目、対照群は植込み後 24 時間で基準値未満となった。

剖検組織学的検査は、次のとおりであった。

本品のタイン及び対照のヘリックスの穿通について、剖検時に心膜腔内へのタイン及びヘリックスの穿通が認められた。本品群の 7 頭において、露出したタインが心外膜表面上で視認され、心外膜組織に覆われていなかった。本品群の 9 頭において、心外膜増殖が植込み部位以外の場所に認められた。対照群の 4 頭において、ヘリックス先端が心外膜表面上で視認可能であった。4 頭のうち 2 頭は、ヘリックス先端が心外膜組織に覆われており、他の 2 頭は露出していた。対照群の 2 頭において、結節性心外膜増殖が認められた。対照群では、植込み部位以外に心外膜増殖は認められなかった。

心膜肥厚、心膜液貯留については、試験群の全 10 頭及び対照群の 3 頭で植込み部位反対側の心膜肥厚が認められた。肥厚の程度は両群間で同等であった。心膜液の量及び色は両群間で同等であった。心タンポナーデ又は心膜液貯留の所見は認められなかった。

三尖弁損傷については、本品群では認められなかった。対照群の 1 頭で増殖性弁膜性心内膜炎が認められた。対照群の 3 頭に弁尖の軽度の歪みが認められた。

気胸については、両群において認められなかった。

感染については、本品群 1 頭及び対照群 1 頭で、安楽死時の血液細菌培養で敗血症が陽性であった。対照群の 1 頭は、硬直、振戦及び食欲低下等の敗血症の臨床兆候を呈していた。また、弁を通し、右心室内のリード周囲で、リード感染症と一致する組織の増殖があった。本品群の 1 頭は、敗血症の臨床徴候を呈していたが、本品上若しくは周囲又は心臓内のいずれの箇所でも組織の増殖はなかった。

ディスロジメント（完全な固定の喪失）及びマイグレーション（本来の植込み部位からの電極位置の移動）については、ディスロジメントは両群で観察されなかった。マイグレーションは、本品群で観察されず、対照群 3 頭で認められた。

タイン破断については、本品群で認められなかった。

心臓解離、心臓壁破裂、静脈壁破裂及び静脈穿孔については、両群で認められなかった。

心内膜炎については、本品群で認められなかった。対照群 1 頭で感染により二次的に生

じた心内膜炎が認められた。

心内膜損傷については、本品群 2 頭で、右心室心内膜に蒼白様変化が認められた。対照群では、4 頭に蒼白様変化を含む心内膜変化が認められた。

静脈閉塞については、両群で VAP カテーテル用の静脈アクセス部位に静脈閉塞が認められた。対照群では、リード用の静脈アクセス部位にも静脈閉塞が認められた。

血栓については、本品群 8 頭、対照群 2 頭で機器に付着する血栓が認められた。

組織学的所見については、電極から活動心筋までの距離の平均値±標準偏差は、本品群で 0.15 ± 0.17 mm、対照群で 0.79 ± 0.96 mm であった。

以上の試験成績より、本品が従来ペースメーカと同等の性能及び安全性を有することが確認された。

2) 慢性期 28 か月時の摘出試験

慢性期 28 か月時の摘出試験は、電池及び電子回路を搭載していない本体をヒツジ 4 頭に植込み、3 頭は 26 か月間、1 頭は 28 か月間放牧した後に、経皮的にスネア等を用いて摘出術を行った。3 頭の摘出に成功し、26 か月放牧した 3 頭のうちの 1 頭は本体が完全に被包化されていたため摘出できなかった。全例において、摘出時点で本体は心筋に固定されており、デイスロジは確認されなかった。また、タインの腐食及び破損の兆候は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 使用方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本体の使用方法に関する資料として、MRI 撮像に対する検証試験（アーチファクト試験、変位力及びトルク試験、ケース発熱試験、振動試験、意図しない心刺激試験及び機器の相互作用試験）成績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、使用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。

ハ. 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>

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（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）、医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関す

る省令（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する旨、説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、基本要件への適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ．リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971「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、リスクマネジメント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。

ホ．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料及び本品の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を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ヘ．臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料

日本を含めて実施された国際共同臨床試験（MDT-1112 経カテーテルペースングシステムの臨床試験／Micra Transcatheter Pacing Study（MDT-1112 国際共同治験））成績に関する資料が提出された。申請時には、植込み 300 症例が植込み後 6 か月間のフォローアップを終えた時点での中間解析に基づき作成された報告書（データカットオフ日 2015 年 5 月 19 日、作成日 2015 年 10 月 6 日）（全地域登録症例：744 例、6 か月フォローアップ症例：301 例）が提出された。しかし、後述する「4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断」の経緯により、重大な GCP 不遵守が認められた 59 症例を削除した臨床試験成績書（全地域登録症例：685 例、6 か月フォローアップ症例：275 例）として修正、再提出され、当該 59 症例を含む当初の臨床試験成績書は参考資料とされた。

総合機構は、当該 59 症例を削除した臨床試験成績から本品の有効性及び安全性が十分に

評価可能と判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本臨床試験では、あらかじめ規定した計画に従い、中間解析を実施し、主要評価項目を含むすべての評価項目を満たしたこと、全地域登録集団と日本登録集団では主要評価項目及び副次評価項目について一貫した成績が得られていることから、中間解析結果により申請が可能と判断した。

また、申請時に提出した臨床試験成績と当該 59 症例を削除した臨床試験成績は同等であり、主要評価項目及び副次評価項目は GCP 不遵守例を除いても、広いマージンで満たされている。GCP 不遵守の理由（例：同意取得プロセスの問題）は本品の性能とは独立している。本臨床試験において ITT 解析が用いられていることから、当該 59 症例に主要合併症を発現していた場合は好ましい予測性能の結果を導くバイアスを考慮する必要があるが、削除した 59 例は主要合併症を発現していない。なお、当該 59 例のうち植込み試行時又は植込み試行後に発現した有害事象は、心不全、肺水腫、塞栓症、多臓器不全（死亡に至る）、狭心症、ペースメーカ症候群等であり、いずれも 1 例（1 件）であった。このうち本品又は手技に関連した有害事象は、狭心症及びペースメーカ症候群であった。本品又は手技に関連した重篤な有害事象及び主要合併症は認めていない。

総合機構は、添付資料の信頼性は申請前に申請者が確認すべき事項であることから、申請後に添付資料の信頼性上の問題が発覚したことを理由に添付資料を変更することは本来受け入れられないと考える。しかしながら、GCP 不遵守の当該 59 例を削除した信頼性の担保された試験成績が適切に編纂され提出されたこと、主要評価項目が事前に規定された基準を満たしたこと、主要評価項目について全地域登録集団と日本登録集団において一貫した成績が示されたこと等を考慮し、当該 59 症例を削除した臨床試験成績書を主たる評価資料として本品の審査を行うことは致し方ないと判断した。なお、GCP 不遵守の当該 59 例に多臓器不全による死亡、塞栓症等の注意すべき有害事象も含まれているが、本品又は手技に関連した重篤な有害事象は認めていないことを確認し、安全性評価の参考とすることとした。

<提出された資料の概略>

【MDT-1112 経カテーテルペーシングシステムの臨床試験】（治験開始から中間解析までの期間：2013 年 12 月 4 日～2015 年 5 月 19 日）

本臨床試験成績は、GCP 不遵守 59 症例を削除した試験の成績である。

徐脈性不整脈の治療に対する本品の有効性及び安全性を評価する目的で、多施設共同前向き単群国際共同試験が米国、日本他 18 か国 55 施設で行われた（目標症例数 600 例）。本臨床試験の選択基準及び除外基準は、表 4 のとおりであった。

表 4 選択基準及び除外基準

選択基準	
1.	ACC/AHA/HRS ガイドライン (2008 年度版) ¹ 及び各国のガイドラインにおいて、心室シングルチャンバペースメーカに対する Class I 又は Class II の植込み適応を有する患者
2.	治験で定められた事項を守ることができ、守る意志がある。また、フォローアップ期間を通して居住地が変わらないと予想される患者
3.	18 歳以上の患者
除外基準	
1.	ペースメーカ依存患者 (補充調律 ≤ 30 bpm)
2.	ペースメーカ、ICD 又は CRT 機器が現在植え込まれている、又は植込みの既往がある患者
3.	不安定狭心症を有する、又は適格性確認前 30 日以内の急性心筋梗塞の既往がある患者
4.	神経刺激装置、又はその他の永続的に植込まれる医療機器が現在植込まれている患者 (体外式ペースメーカは除く)
5.	三尖弁を機械弁に置換している、下大静脈フィルタを留置している、又は植込み型補助人工心臓システムが植込まれている患者
6.	病的肥満患者でプログラミングヘッドを使用して 5 インチ (12.5 cm) 以内のテレメトリ通信ができないと医師が判断する患者
7.	大腿静脈の構造的に 23 Fr イントロデューサが挿入できない又は右心に植込むことができない (閉塞又は重度の蛇行等) と医師が判断する患者
8.	緊急時の胸骨切開術に耐容できないと考えられる患者
9.	ニッケルチタン合金 (ニチノール) に対するアレルギーの既往がある患者
10.	酢酸デキサメタゾン 1.0 mg の単回投与が禁忌の可能性のある患者
11.	余命が 12 か月以内と考えられる患者
12.	交絡する可能性がある薬剤又は医療機器の臨床試験に現在登録されている、又は本治験期間中に参加が予定されている患者。並行して実施している臨床試験への同時登録は、事前に治験依頼者から文書による承認を得た場合のみ認められる。
13.	妊娠中又は授乳中の女性。妊娠の可能性のある女性で信頼性のある避妊法又は自制を行っていない患者
14.	地域法で要求される除外基準 (年齢等) に抵触する患者
15.	治験責任医師等によって、治験参加を妨げる病状を有すると判断される患者

【全地域登録集団における結果】

本臨床試験の被験者の内訳は、図 3 に示すとおりである。全体で 685 例が登録され、このうち実際に植込み手技がなされた 666 例が安全性主要評価項目の解析対象とされた。植込み手技を受けた 666 例のうち植込み不成功の 6 例を除いた 660 例で植込みが成功し、275 例¹が 6 か月フォローアップを完了した。275 例のうち、手動測定ペースング捕捉閾値 (Pacing Capture Threshold、以下「PCT」という。) テストが行われた症例は 270 例であり、これに閾値上昇のためシステム変更が行われた不成功症例の 2 例を加えた 272 例が、有効性主要評価項目の解析対象とされた。植込みが成功した 660 例における植込み後のフォローアップ

¹ 当初の計画に従って 301 例が 6 か月フォローアップを終了した時点で中間解析が行われたが、後に信頼性調査で GCP 不遵守例が判明したため、GCP 不遵守 26 例を除いた 275 例で再度解析が行われた。

期間（平均値±標準偏差（最大値））は 4.41 ± 3.24 （14.4）か月であった。患者背景は、男性 60.2%（397/660 例）、年齢（平均値±標準偏差） 75.4 ± 11.2 歳、BMI（平均値±標準偏差） 27.6 ± 5.4 であり、心房細動の既往を有する症例は発作性 17.4%（115/660 例）、持続性 20.5%（135/660 例）、永続性 40.0%（264/660 例）であった。

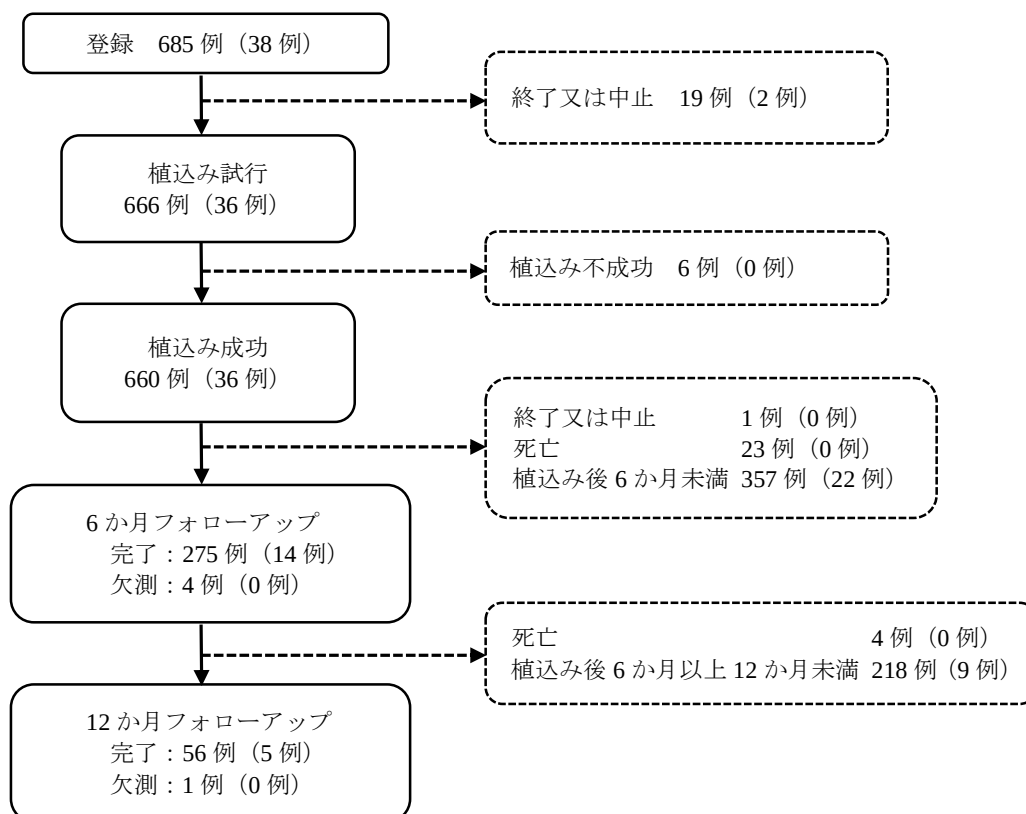


図 3 被験者の内訳 全地域登録集団の被験者数（日本登録集団の被験者数）

安全性主要評価項目は、植込み後 6 か月における本品又は手技に関連する主要合併症²の非発生率が 83%を上回ることと定義された。主要合併症は 25/666 例、28 件で発現し、心嚢液貯留 8 例、動静脈瘻 4 例、心穿孔 3 例、心不全 3 例、深部静脈血栓症（以下「DVT」という。）、肺塞栓症（以下「PE」という。）、血管偽動脈瘤、位置異常、ペーシング問題（ペーシング閾値上昇）、急性心筋梗塞、代謝性アシドーシス、ペースメーカー症候群、失神寸前の状態、失神がそれぞれ 1 例であった。主要合併症非発生率の Kaplan-Meier 推定値 [98.66%信頼区間] は 95.6 [92.7, 97.4] % (641/666 例) であり、信頼区間下限値は性能目標 83%を上回った。

有効性主要評価項目は、植込み後 6 か月における適切な PCT³を有する被験者の割合が

² 主要合併症の定義：死亡、機器の機械的又は電氣的機能障害による機器機能の永久的な喪失、入院、48 時間以上の入院期間延長、又はシステム変更（位置変更、交換、摘出）を引き起こす有害事象

³ 適切な PCT の定義：植込み時から 6 か月までの PCT の上昇が 1.5 V 以下（パルス幅 0.24 ms）、及びパルス幅 0.24ms での 6 か月 PCT が 2 V 以下

80%を超えることと定義された。適切な PCT を有する被験者の割合 [98.66%信頼区間] は 98.2 [95.0, 99.6] % (267/272 例) であり、信頼区間下限値は性能目標 80%を上回った。

本臨床試験においては、報告対象となる有害事象は、全ての重篤な有害事象及び本品、アクセサリ、手技又は心血管に関連する可能性のある有害事象と定義された。植込み試行 666 例における有害事象の発現割合は 48.0% (320/666 例、582 件) であり、このうち 8 件は植込み試行前に発現したため、植込み試行時又は植込み試行後に発現した有害事象は 47.9% (319/666 例、574 件) であった。このうち 2.0%以上発現した有害事象は、心不全 9.2% (61/666 例、76 件)、心房細動 3.3% (24/666 例、24 件)、非心臓性胸痛 3.0% (20/666 例、23 件)、肺炎 2.4% (16/666 例、16 件)、切開部位出血 2.6% (17/666 例、18 件)、及び低血圧 2.1% (14/666 例、14 件) であった。

本品又は手技に関連する有害事象は 16.4% (109/666 例、128 件) であった。1.0%以上発現した本品又は手技に関連する有害事象は、切開部出血 2.6% (17/666 例、18 件)、心嚢液貯留 1.5% (10/666 例、10 件)、切開部位血腫 1.2% (8/666 例、8 件)、及び完全房室ブロック 1.2% (8/666 例、8 件) であった。また、本品又は手技に関連する有害事象の 91% (116/128 例) が、植込み試行から 30 日以内に発現した。

本臨床試験登録患者 685 例のうち 28 例で死亡がみられ、主な死因は、心不全 5 例、肺炎・呼吸器疾患 6 例、肺塞栓症 2 例、末期腎不全 2 例等であった。このうち 1 例は本品植込み後に無脈性電気活動となり、進行性アシドーシスのために死亡した慢性腎不全症例であり、手技に関連ありと判断された。

システム変更（位置変更、交換、摘出）は、交換が 0.1% (1/660 例) であった。本品の機能をオフにし、従来のペーシングシステムが追加された被験者は 2 例であった。また、視認可能なディスロジメントは発現しなかった。

機器不具合は「医療機器の識別、品質、耐久性、信頼性、安全性、又は性能に関する不備」と定義され、機器不具合のうち被験者に対する機器による有害作用が生じたものは有害事象として収集された。機器不具合は 29 件 (29 例) が発現し、プログラマ又はソフトウェアの問題 6 件 (ソフトウェアのフリーズ若しくはエラー並びにプログラマ使用時の人為的エラー)、植込み日が製造時に設定 6 件、心室性期外収縮 (Premature Ventricular Contraction、以下「PVC」という。) のアンダーセンシング 4 件、本品展開時の問題 3 件 (リキャプチャコーン内の凝血、不十分な電氣的データ、タインの固定不能)、吸引不能 (Micra イントロデューサ) 3 件、体位に対する不適切なレートレスポンス 3 件、デリバリーカテーテルシステムの屈曲ボタンの緩み 1 件、テザーの絡まり 1 件、デリバリーカテーテルシステムのキック 1 件、及び心室頻拍のアンダーセンシング 1 件であった。

【日本登録集団における結果】

日本で登録された 38 例のうち、植込み手技を受けた 36 例が安全性主要評価項目の解析対象とされた。植込み手技を受けた 36 例のうち全例で植込みが成功し、14 例が 6 か月フォ

ローアップを完了した。14 例全例で植込み時及び 6 か月来院時に手動測定 PCT テストが行われており、有効性主要評価項目の解析対象とされた。植込みが成功した 36 例における植込み後のフォローアップ期間（平均値±標準偏差（最大値））は 4.67 ± 3.64 （12.6）か月であった。患者背景は、男性 66.7%（24/36 例）、年齢（平均値±標準偏差） 78.2 ± 10.0 歳、BMI（平均値±標準偏差） 23.1 ± 3.3 であり、心房細動の既往を有する症例は発作性 44.4%（16/36 例）、持続性 2.8%（1/36 例）、永続性 30.6%（11/36 例）であった。

安全性主要評価項目について、主要合併症の発現例は 0 例であり、主要合併症非発生率の Kaplan-Meier 推定値 [95%信頼区間] は 100 [76.8, 100] %（36/36 例）であった。

有効性主要評価項目について、適切な PCT を有する被験者の割合 [95%信頼区間] は 100 [76.8, 100] %（14/14 例）であった。

植込み試行 36 例における有害事象の発現割合は 75.0%（27/36 例、60 件）であり、このうち 2 件は植込み試行前に発現したため、植込み試行時又は植込み試行後に発現した有害事象は 72.2%（26/36 例、58 件）であった。このうち 3.0%以上発現した有害事象は、心不全 13.9%（5/36 例、8 件）、切開部位血腫 11.1%（4/36 例、5 件）、切開部位出血 11.1%（4/36 例、4 件）、失神寸前の状態 8.3%（3/36 例、3 件）、低血圧 8.3%（3/36 例、3 件）、完全房室ブロック 8.3%（3/36 例、3 件）、心房細動 5.6%（2/36 例、3 件）、狭心症 5.6%（2/36 例、2 件）、動脈損傷 5.6%（2/36 例、2 件）、及び高血圧 5.6%（2/36 例、2 件）であった。

本品又は手技に関連する有害事象は 44.4%（16/36 例、22 件）であった。3.0%以上発現した本品又は手技に関連する有害事象は、切開部位出血 11.1%（4/36 例、4 件）、完全房室ブロック 8.3%（3/36 例、3 件）、切開部位血腫 8.3%（3/36 例、3 件）、失神寸前の状態 8.3%（3/36 例、3 件）、及び動脈損傷 5.6%（2/36 例、2 件）であった。機器不具合は 3 件（3 例）が発現し、PVC のアンダーセンシング、機器への血栓の付着、6 か月来院時の手動測定 PCT テストにおけるプログラムの停止であった。死亡及びシステム変更は 0 件であった。

<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) 臨床的位置づけと適応患者について

1) 臨床的位置づけについて

申請者は、本品の臨床的位置づけについて、以下のように説明した。

本品は、従来の植込み型ペースメーカーと同様のペースングができる機器であるが、本体は右心室に留置され、皮下ポケット作製及びリード留置が不要であることから、これらに伴うリスクが低減される。リードの不具合や感染等の慢性期のリード関連の合併症のリスクが低減されることも期待される。また、鎖骨下静脈からのアプローチが不要であることから従来のペースメーカーが挿入困難な患者でも利用可能である。これらの期待されるベネフィットは潜在的なリスクを上回ると考えられ、本品は臨床的意義がある。

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。

本品は心室ペーシングを行う機器であることから、従来のペースメーカの適応患者のうち、VVI (R) ⁴の適応と判断される患者に対して、使用可能な機器である。本品は房室同期が必要となる患者には適さない。本臨床試験で検討されていないが、本品はリードが不要であるため、鎖骨下静脈の閉塞等、従来のペースメーカの植込みができない症例、従来のペースメーカのリードが既に鎖骨下静脈に数本留置され鎖骨下静脈からのアプローチが困難な症例、透析用に上肢に作製された動静脈シャントのためにリード挿入による鎖骨下静脈閉塞リスクを避けるべき症例、運動等によるリード断線が懸念される症例等、リード関連合併症が懸念される症例において臨床的有用性が高い可能性がある。その他、皮下ポケット作製に関連した感染や出血等のリスクがなく、外見上のメリットも想定される。一方、本品は長期の有効性及び安全性についてはデータが極めて限られ、また、慢性期の摘出は困難で電池消耗後も心腔内に残されるため、患者の年齢や、患者が将来必要とする可能性のある心臓植込みデバイス等への影響を考慮する必要がある。また、本品は植込み手技も従来のペースメーカとは異なり、大腿静脈からのアプローチを行うこと、4本のタインで心筋に固定すること等から、患者選択、植込み手技に伴い注意する点もあり、植込み手技のリスク管理及びトラブルシューティングが十分に行える体制での使用が必要である。よって、上述の特徴を十分に把握して、慎重に使用することを前提（へ、(6) 製造販売後の安全対策について 参照）に、本品は恒久的な心室ペーシングを必要とする患者に対し、新たな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。

2) 適応患者について

総合機構は、本品の適応患者について、以下のように考える。

本品の適応は、基本的に VVI (R) ペースメーカと同一であるが、電池消耗後に摘出を要する場合には外科的摘出が必要となること、長期的な有効性及び安全性が確立していない点は従来のペースメーカとは異なっている。そのため、特に、若年者に対する適応については、慎重な判断が必要であるが、本品の適応可能年齢について、具体的な年齢を設定する明確な根拠はなく、症例毎に判断されるべきである。臨床現場で適切な患者選択がなされるようにするため、本品の特徴を適切に情報提供するように、申請者に対応を求めた。

申請者は、本品の特徴（慢性期の摘出が困難であること、長期の有効性及び安全性が確立していないこと、若年者に対する慎重な適応判断）をトレーニングで臨床現場に情報提供すると説明した。

総合機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

⁴ アルファベットは順に、刺激する心臓の部位、感知される心臓の部位、自己心拍を感知した際の応答様式、（心拍応答機能の有無）を示す。VVI は、徐脈の際に心室（V）のみを刺激し、自己心拍を心室（V）で感知し、感知した場合は刺激を抑制（I）することを意味する。（R）は、心拍応答機構を有することを意味する。

(2) 国際共同治験成績に基づき審査を行うことについて

総合機構は、国際共同治験成績に基づき審査を行うことについて、以下のように考える。

対象疾患である徐脈性不整脈の診断及び治療に国内外で大きな違いはなく、心室ペーシングの作用原理についても、国内外差が強く懸念されることはない。また、本品の植込み手技は新規性を有していること、体格差、抗凝固薬使用に伴う出血リスク等については、一般的に国内外差が指摘されることもあることから、国内症例を含む国際共同治験成績で本品の安全性及び有効性を評価することは妥当と考える。一方で、本臨床試験に組入れられた日本人症例数は 38 例と限られていることから、使用成績評価において、本邦での安全性及び有効性について引き続き評価する必要があると判断した。

(3) 有効性について

総合機構は、有効性主要評価項目及び性能目標の妥当性について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

PCT は、ペーシング有効性に関する一般的な電氣的測定値であり、近年の臨床試験 (Attain Performa、4195 及び 4196 リードファミリー、EnRhythm MRI、Advisa MRI) でも用いられている。性能目標値の設定については、本臨床試験計画当時の米国におけるメドトロニックケアリンクネットワークで収集したすべての右室ペーシングリード 1,673 例のうち、植込み後 30 日以内と 180 日以降における PCT が利用可能な 322 例 (平成 20 年 10 月 18 日から平成 24 年 7 月 19 日に収集された米国の患者) において、本臨床試験の有効性主要評価項目を満たす割合は 93%であったこと、ケアリンクデータベースのリミテーション (ケアリンクには様々のデバイス、リードが登録されていること、植込み当日の PCT が利用可能な患者は 13% (43/322 例) のみであること) があることから、本臨床試験の真の割合を 4%低い 89%とした。また、性能目標は予定される被験者数と本品の性能の検証可能性を考慮して信頼区間の下限が 80%を下回らないこととした。この設定は、真の性能が 89%である場合、予定される最初の解析 (300 例) においても、90%以上の検出力を確保するものである。臨床的見地からも性能目標である 80%は大部分の被験者に対してペーシング治療が行えることを意味しており、この性能目標をもって有効性を評価することは妥当である。さらに、主要評価を植込み後 6 か月で実施したことについて、PCT は一般的に植込み後数か月以内に安定し、その閾値が長期間継続することが知られている。2015 年 8 月 13 日時点におけるケアリンクデータベースから収集した 9,059 例の従来のペースメーカー使用例においても、PCT は植込み後 30 日と 630 日において大きな変化がなく安定している。以上の知見から、本臨床試験における有効性主要評価項目の観察期間 6 か月は本品の長期性能予測において妥当な観察期間である。

また、申請者は、有効性主要評価項目において、適切な PCT が得られなかった 5 例について、以下のように説明した。

5 例のうち 3 例は、植込み時に既に 0.24 ms での捕捉閾値が 2 V を超えていたが、機器の

変更は行われていない。PCT 閾値上昇の理由として、電極と組織の接触不良、機器固定の不良、被験者の状態等が考えられる。2 例は閾値上昇により、ペーシングの非捕捉が認められたため機器交換（1 例は植込み 16 日後に本品を摘出して新たに本品を植え込んだ。もう 1 例は植込み 32 日後に本品を摘出せずに従来のペースメーカを植え込んだ）が行われた。

総合機構は、有効性主要評価項目とされた PCT について、本品が適切にペーシングできることを評価したことは理解できるが、性能目標値は、頑健な根拠に基づいているとはいえないことから、この評価のみで本品の有効性が示されたと判断することは難しいと考え、詳細を確認した。まず、適切な PCT が得られなかった 5 例のうち 3 例は植込み時から PCT が 2.0 V を超えており、患者側の要因や植込み状況に関する要因があった可能性が高いと考える。5 例のうち 2 例がシステム変更に至ったことについては、本品植込み後のシステム変更は、本体を摘出できない場合、新たなデバイスを追加する可能性があり、従来のペースメーカではリードの再固定や位置修正で対処することと比較すると、患者の負担が大きい可能性がある。また、本品は高出力では推定電池寿命が従来のペースメーカと比較して短いため（へ、（5）長期の有効性及び安全性について 2）参照）、高閾値で使用を継続することにも注意が必要になる。一方、本臨床試験における、6 か月において 2.0 V を超える PCT を有する症例の発現割合は特に高いとの結果ではなく、また、ペーシング機能に関連した有害事象及び不具合として、閾値上昇 3 例（システム変更 2 例、設定変更 1 例）、レートレスポンス機能による動悸 2 例、レートレスポンス機能に無反応 1 例を認めたが、いずれも回復していたことから、本品の有効性は臨床的に許容可能と判断した。なお、長期使用時の有効性については、後述する（へ、（5）長期の有効性及び安全性について 2）参照）。

（4）安全性について

総合機構は、本品の安全性については、主要評価項目の主要合併症の発現割合は性能目標を満たしていたが、主要合併症に該当しない各有害事象についても評価することが重要と考え、主な安全性の懸念点について、以下のように検討した。

1) 外傷性心臓損傷（心穿孔、心嚢液貯留）について

本臨床試験において、2.3%（15/666 例）の外傷性心臓損傷（心穿孔、心嚢液貯留）が発現し、そのうち 1 例は事前に行われていた経カテーテル的大動脈弁置換術によって生じていた心嚢液貯留が悪化したもの、1 例は本品植込みから 107 日後に認められた既存の心嚢液貯留の悪化であり、いずれも本品又は手技に関連なしと判定された。本品又は手技に関連する有害事象として判定された外傷性心臓損傷の発現割合は 2.0%（13/666 例）であり、このうち 9 例は心膜穿刺又は外科的修復を要し、4 例は特段の処置を要さなかった。これらの転帰で死亡に至る症例はなかった。また、主要合併症基準を満たす事象は 1.7%（11/666 例）であった。

申請者は、外傷性心臓損傷について、以下のように説明した。

本臨床試験における6か月時点のKaplan-Meier推定心臓損傷発生率は1.7%であり、既存のペースメーカの参照データセット（6試験のデュアルチャンバペースメーカ臨床試験で構成された2,667例）における発生率（1.1%）と比較して高率であるが、有意な差ではない。本品の心臓損傷リスクが既存のペースメーカよりも高くなる可能性を完全に否定することはできないが、既存のペースメーカシステムと比較して同程度と考える。また、外傷性心臓損傷の原因は右心室自由壁心筋に対するデバイスカップによる裂傷又はタインによる穿通と推測される。本体留置時のタインの展開回数については、再展開回数0回で1.3%（5/395件）、1回で1.7%（2/117件）、2回で4.6%（3/65件）、3回で2.6%（1/39件）、4回で0.0%（0/16件）、5回以上で5.9%（2/34件）と、展開回数が多いほど外傷性心臓損傷が起こりやすい傾向があるが、展開回数1回での外傷性心臓損傷発生もみられ、閾値は見いだせない。さらに、患者要因として高齢、女性、慢性肺疾患、心筋梗塞の既往、低BMI（<30）が潜在的风险として抽出されたが、従来のペースメーカ及び植込み型除細動器の植込みにおいても、高齢（75歳超）、女性、慢性肺疾患、経皮的冠動脈インターベンションの既往、低BMI（25未満）が報告^{ii, iii, iv}されており、本品についても同様と考える。タインの展開回数及び患者要因に関して、トレーニングで情報提供し適切な手技、患者選択によってリスク低減を図る。

また、植込み部位について、心尖部付近で多くの肉柱を有しており、高い固定力を有することから、本臨床試験時には植込み部位として心尖部を推奨していたが、外傷性心臓損傷のリスクを低減する措置として、展開回数が3～5回を超える場合に、中隔のより高い位置への留置を検討することをトレーニングに含めた。本臨床試験では、心尖部、中隔又は中部中隔に留置された症例がそれぞれ63.3%（418/660例）、25.6%（169/660例）、8.3%（55/660例）であり、安全性主要評価項目及び有効性主要評価項目の結果を植込み部位別に評価したところ、有意差が認められなかった。そのため、心尖部以外に留置した場合の有効性及び安全性も示されている。

総合機構は、外傷性心臓損傷について、以下のように考える。

本品がタインを心筋組織にアンカーして固定する構造であること、本体留置時に使用するデリバリーカテーテルシステムは外径6.0mmと太く、ディフレクションを含む操作でデバイスカップを心筋に押しつけること等から、心血管損傷リスクは、従来のペースメーカ以上に注意が必要である。一方で、本臨床試験での心血管損傷発現割合は従来のペースメーカと比較して極めて高いという結果ではなく、死亡に至る症例はなかった等から、手技上の注意点等を周知して使用するのであれば、リスクは許容可能である。また、植込み部位については、植込み部位別に有効性及び安全性の問題となる結果は得られていないことから、中隔への留置も許容できる。一方、本臨床試験では心尖部留置が推奨されており、これを基にした臨床試験成績であることを踏まえ、植込みの際には心尖部を検討する旨の注意喚起及び申請者が説明した植込み部位別の有効性及び安全性の評価結果の情報提供を行うことが必要と判断し、申請者に対応を求めた。また、実臨床での発現状況について、使用成績評価に

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、申請者に対応を求めた。

申請者は、添付文書において植込みの際には心尖部を検討する旨の注意喚起を行い、植込み部位別の有効性及び安全性の評価をトレーニングで情報提供するとし、使用成績評価で発現状況を情報収集し、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。

2) 穿刺部の有害事象について

本臨床試験で発現した鼠径穿刺部の有害事象は試験全体で 7.8% (52/666 例)、本品又は手技に関連する有害事象で 7.4% (49/666 例) であり、このうち主要合併症基準を満たす事象は 0.8% (5/666 例) であった。主な内訳は切開部位出血 2.6% (17/666 例)、切開部位血腫 1.2% (8/666 例) 等であった。日本登録集団の穿刺部の有害事象は 27.8% (10/36 例)、本品又は手技に関連する有害事象で 25.0% (9/36 例) であり、このうち主要合併症基準を満たす事象は 0.0% (0/36 例) であった。主な内訳は切開部位出血 11.1% (4/36 例)、切開部位血腫 8.3% (3/36 例) 等であった。本臨床試験においては、止血法は規定しておらず、各術者の判断で止血が行われ、用手圧迫のみが 8.6% (57/660 例)、縫合のみが 26.4% (174/660 例)、用手圧迫と縫合の両方が 58.0% (383/660 例)、血管閉鎖器具が 7.0% (46/660 例) であった。日本国内においては、36 例全例で用手圧迫と縫合の両方が行われていた。

総合機構は、穿刺部の有害事象の本品又は手技に関連する発現割合が、日本国内では 25.0% (9/36 例) と高い割合であったことについて、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

まず、本臨床試験における 6 か月時点における主要合併症基準を満たす穿刺部の有害事象の発生率は 0.8% であり、既存のペースメーカーの参照データセット (6 試験のデュアルチャンバペースメーカー臨床試験で構成された 2,667 例) における発生率 (1.6%) と比較して低率である。日本国内における、本品又は手技に関連する鼠径部の穿刺部の有害事象の発現は多いが、重篤な有害事象は日本国外で 1.7% (11/630 例)、日本国内 0.0% (0/36 例)、主要合併症に分類された事象は、それぞれ 0.8% (5/630 例) 及び 0.0% (0/36 例) であった。穿刺部の有害事象の被験者特性について、穿刺部の有害事象発現例と非発現例の割合を解析したところ、日本人 (発現例 : 18.4% (9/49 例)、非発現例 : 4.4% (27/617 例))、低年齢 (発現例 : 72.0±14.8 歳、非発現例 : 75.7±10.8 歳 (平均値±標準偏差))、60 kg 以下の低体重 (発現例 : 26.5% (13/49 例)、非発現例 14.1% (87/617 例))、25 以下の低 BMI (発現例 : 53.1% (26/49 例)、非発現例 : 32.4% (200/617 例)) が潜在的リスク要因として挙げられた。25 以下 BMI 及び 25 超 BMI の患者における有害事象は、25 以下 BMI 11.5% (26/226 例)、25 超 BMI 5.25% (23/438 例) であった。さらに、体重 60 kg 以下及び 60 kg 超の患者における有害事象は、60 kg 以下 13.0% (13/100 例)、60 kg 超 6.4% (36/564 例) であった。合併症と判定された本品又は手技に関連する穿刺部の有害事象に限って解析すると、特定のリスク因子は

認めなかった。なお、本臨床試験では穿刺部位の止血法については規定していなかったが、植込み医師へのトレーニングにおいて、止血法として用手圧迫、8の字縫合、巾着縫合、止血用押圧器具を例示した上で、結紮の容易さ等から8の字縫合を推奨していた。製造販売後に特定の止血法を推奨することはせず、医師の裁量により止血法を決定することが妥当と考える。

総合機構は、穿刺部の有害事象について、以下のように考える。

限られた症例数での検討ではあるが、日本登録集団での穿刺部の有害事象が高い割合に認められたことは注意が必要である。その原因について、申請者の考察からは、一般的な低体重等の患者背景には留意が必要だが、特定の患者を対象としないような条件を見いだすことはできない。本品植込み時には、内径 23 Fr（外径 27 Fr）の Micra イントロデューサを使用すること等から、比較的体格の小さい日本人患者（低体重又は低 BMI）においてはその影響は大きくなるため、穿刺に関する一層の注意が必要である。本臨床試験では重症度が高い事象が従来のペースメーカーと比較して高い割合で認められたとの結果ではなく、日本での重篤な事象の発現はなかったこと、日本登録集団で発現した穿刺部の有害事象 9 例における止血法は用手圧迫のみ 6 例、縫合のみ 1 例、用手圧迫と縫合の両方 1 例、止血の継続 1 例が行われ、全例が回復していることから、十分な注意の下であれば使用可能であると考えられる。本臨床試験における全地域登録集団及び日本登録集団で実施された止血法並びに穿刺部の有害事象の発現状況についてトレーニング等で情報提供すること、十分な術後観察及び管理を行うように注意喚起すること、また、使用成績評価において実臨床での発現状況及び止血法を情報収集し、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、申請者に対応を求めた。

申請者は、本臨床試験における止血法及び穿刺部の有害事象の発現状況をトレーニングで情報提供し、添付文書において術後観察及び管理の注意喚起を行うとした。また、使用成績評価で発現状況及び止血法を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) 静脈系の血栓塞栓症について

本臨床試験において、DVT5 例及び PE4 例が発現した。さらに、除外された GCP 不遵守例に塞栓症 1 例が発現した。申請者は、静脈系の血栓塞栓症について、以下のように説明した。

まず、本臨床試験における 6 か月時点における主要合併症基準を満たす静脈系の血栓塞栓症の発生率は 0.3%であり、既存のペースメーカーの参照データセット（6 試験のデュアルチャンバペースメーカー臨床試験で構成された 2,667 例）における発生率（0.4%）と比較して、有意な差はない。本品に関する血栓リスクとしては、手技若しくは併用する Micra イントロデューサ挿入に伴う静脈壁の損傷又は Micra イントロデューサ留置に伴う静脈血流の停

滞による血栓塞栓症が考えられるが、従来の経静脈カテーテル検査等でも既知の合併症である。本臨床試験において発現した静脈系の血栓塞栓症のうち本品又は手技関連とされた事象は、DVT4 例及び PE1 例であった（表 5）。Inc2 GLP 動物試験（ロ.（3）性能に関する資料）において、本品と従来の経静脈リード（キャプシュアーFIX NOVUS リード（承認番号：21700BZY00042000））を各 10 頭のブタに留置した結果、両群ともに 1 頭で小さな肺塞栓が見られたのみであり、本品が従来の経静脈リードと比較して血栓形成傾向が高いという兆候は認められていない。

表 5 本品又は手技関連の静脈系の血栓塞栓症例の詳細

年齢・性別	80 歳女性	84 歳男性	32 歳女性	88 歳男性	71 歳男性
診断	PE	DVT	DVT	DVT	DVT
心房細動の病歴	あり	あり	なし	あり	なし
ベースライン抗凝固	なし	あり	なし	なし	なし
術中抗凝固	あり	あり	あり	なし	あり
発現日	7 日後	3 日後	15 日後	当日	1 日後
処置	抗凝固薬静注及び下大静脈フィルタ挿入	なし	抗凝固薬経口投与	下大静脈フィルタ挿入	抗凝固薬皮下投与
転帰	回復	回復	回復	未回復（下肢脱力あり）	回復

総合機構は、静脈系の血栓塞栓症について、以下のように考える。

本臨床試験における血栓に関する事象としては、申請者の説明した有害事象の他、機器の不具合として報告されたデバイスの先端部及びリキャプチャコーン内の血栓形成並びにフラッシュルーメン内の血栓閉塞も認められていることを確認している。従来のペースメーカ植込みでも血栓塞栓症は既知の事象であるが、本臨床試験において PE を含む血栓塞栓症が発現していること、本品植込み時には内径 23 Fr（外径 27 Fr）の Micra イントロデューサを使用すること等から、本品使用時には血栓塞栓症の発現と抗凝固療法について十分な注意が必要である。本臨床試験において術中のヘパリンボラス投与を許可していたこともあり、本臨床試験全体では約半数、国内では 36 例全例でヘパリン等の抗凝固薬が投与されていた。この実態を踏まえて、本邦では、製造販売後に周術期の抗凝固療法について適切に情報提供し、術中のヘパリン投与による抗凝固療法を検討するよう注意喚起する必要がある。術後に発生しうる穿刺部の血栓形成については、へ.（4）安全性について 2）で述べた穿刺部の有害事象（出血、血腫等）とともに注意すべき事象であり、本臨床試験成績を適切に情報提供するとともに十分な術後観察及び管理を注意喚起する必要がある。また、使用成績評価において実臨床での発現状況及び抗凝固療法の実施状況を情報収集し、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、申請者に対応を求めた。

申請者は、トレーニングで本臨床試験における抗凝固療法の実施状況を情報提供し、添付文書において術中のヘパリン投与による抗凝固療法を検討するよう注意喚起を行うとした。また、穿刺部の血栓形成については、添付文書で十分な術後観察及び管理を行うこと、及び必要に応じて静脈血栓や血腫等の有無をエコー等で確認することを注意喚起するとし、使用成績評価で発現状況及び抗凝固療法の実施状況を情報収集し、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。

4) 心室性不整脈のリスクについて

本臨床試験では、心室頻拍 7 例及び心室細動 3 例を認め、術中及び術後当日の 5 例のみが、本品又は手技関連とされた。術中に認めた 3 例について、デリバリーカテーテルシステム操作によるとされた心室細動及びタグテスト（タインの固定を確認するテスト）時に認めた心室頻拍に対しては電氣的除細動が行われ、回復した。他の 1 例はデリバリーカテーテルシステム操作時の非持続性心室頻拍であり、処置なしに回復した。また、術後当日の 2 例は、非持続性心室頻拍であり、処置なしに回復した。

総合機構は、心室性不整脈のリスクについて、以下のように考える。

従来のペースメーカ植込みにおいても、心内操作等に伴い心室性不整脈が発現する可能性はあるが、本品の植込みでは、デバイスカップを心内膜に押し当てて操作すること、ティン展開後にタグテストを必要とすること等の操作があるため、心室性不整脈の発現について、より注意が必要となる可能性がある。本臨床試験においては、本品又は手技関連と判断された事象のうち、処置を必要とした心室性不整脈は術中のみで認められており、現時点で、本品が対処不能な心室性不整脈を誘発するとの判断には至らないが、使用成績評価において実臨床での発現状況を情報収集し、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、本臨床試験における心室性不整脈の発現状況をトレーニング等で情報提供すること及び使用成績評価について、申請者に対応を求めた。

申請者は、本臨床試験における心室性不整脈の発現状況をトレーニングで情報提供し、使用成績評価で発現状況を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。

5) 本体の摘出について

申請者は、本体の摘出について、以下のように説明した。

本臨床試験及び海外での製造販売後において報告されている 17 例の摘出試行症例では、植込み当日の摘出が 7 例、翌日以降が 8 例、不明（特定できない症例を含む）が 2 例であった。植込み当日に摘出が試行された 7 例の摘出理由は、テザー取り外し時のディスロジメント 4 例及びペーシング閾値上昇 3 例であった。7 例のうち 6 例は、本品のデリバリーカテ

ーテルシステム、他社製ステアラブルイントロデューサ、ループスネアを用いて摘出が成功したが、1例は摘出できずに留置したまま本品の機能をオフにして従来のペースメーカを留置した。翌日以降8例の摘出理由は、ペーシング閾値上昇3例（15日後、40日後、3か月後）、植込み型両心室ペーシングパルスジェネレータ（Cardiac Resynchronization Therapy、以下「CRT」という。）へのアップグレード2例（4週間後、61日後）、ペーシング閾値上昇及び僧帽弁修復術（51日後）、患者希望（229日後）、感染（46日後）が各1例であった。8例のうち7例が摘出に成功し、1例は失敗して従来のペースメーカが追加された。摘出に成功した7例のうち5例は経皮的に摘出されており、1例は外科手術による摘出、1例は不明であった。

留置された本体は、慢性期に被包化すると考えられており、被包化前には、本品のデリバリーカテーテルシステム及び市販のループスネアを用いて摘出が可能であるが、被包化後の摘出は推奨しない。したがって、電池消耗後及び自動植込み型除細動器（Implantable Cardioverter Defibrillator、以下「ICD」という。）又はCRT等へのアップグレード時には、本体を摘出して植込む方法と機能をオフに設定した本体を残したまま新しいデバイスを植込む方法がある。ただし、被包化の速度や程度は患者によって様々で画像検査でも特定できない。植込み13か月後の剖検で本品が被包化されていなかった症例も認めた。

総合機構は、本体の摘出について、以下のように考える。

本体の摘出が必要となった際の対応は、被包化されるかどうかで異なるが、被包化の状況について臨床的な確認手段がなく、被包化前であったとしても、テザーを切断し本体を遊離した後は、デリバリーカテーテルシステムのみでの回収は不可能である。また、申請者が説明するループスネアによる摘出の実績については、植込み当日の摘出でもループスネアによる捕捉失敗の症例があることから、経皮的に確実な摘出方法はないと考える。したがって、植込み手技前に対応方法を把握した上で手技を開始する必要があるため、現時点での本臨床試験及び製造販売後の失敗例も含めた摘出事例の詳細、並びに摘出方法及び摘出失敗の可能性のあることをトレーニング等で適切に情報提供すること、さらに、被包化の状況について臨床的な確認手段がないこと及び慢性期の摘出は必要性を十分に検討することを添付文書で注意喚起する必要があると判断し、申請者に対応を求めた。また、使用成績評価において、摘出が行われた症例について詳細な情報収集を行い、新たな知見が得られた場合又は新たなリスクが確認された場合には、臨床現場に情報提供する必要があると判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、現時点での本臨床試験及び製造販売後での本品の摘出事例の詳細、摘出方法及び摘出失敗の可能性をトレーニングで情報提供し、添付文書において被包化の状況について臨床的な確認手段がないこと及び慢性期の摘出は必要性を十分に検討することの注意喚起を行うとした。また、使用成績評価で、摘出が行われた症例については、植込み期間、摘出理由、摘出方法、摘出結果、転帰を含めて詳細に情報収集し、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。

(5) 長期の有効性及び安全性について

1) 本品の慢性期の扱いについて

申請者は、本品の慢性期の扱いについて、以下のように説明した。

留置された本体は、慢性期に被包化すると考えており、被包化された後の本体の摘出は推奨しない。よって、電池消耗後は本品を右心室に残したまま、新規の本品又は従来のペースメーカを植込むこととなる。ただし、被包化の速度及び程度は特定できず、画像等での確認もできない。本品を複数留置することについては、カダバー（遺体の心臓）に3個の本品を留置し、相互に干渉することなく留置できることを確認する試験（ロ. (3) 性能に関する資料 多検体留置試験）が行われている。また、追加の本品、従来のペースメーカ、ICD 又は CRT が必要となった場合でも、本品の機能をオフとすることで、追加されたデバイスに干渉することはない。本体は1 cm³未満と小さいため、右室リードの留置を妨げることはない。なお、長期間の留置における感染リスクは、被包化されることでデバイス感染に対するバリアとなるため、リスクが低くなると考える。平成28年7月までの■台を超える植込みのうち感染による摘出は1台が確認されているのみである。

総合機構は、本品の慢性期の取扱いについて、以下のように考える。

植込み後慢性期の推奨できる摘出方法が存在せず、基本的には心腔内に留置し続けることは、本品の特徴であり、臨床現場に十分情報提供される必要があると判断し、申請者に対応を求めた。また、現時点で、本品植込み後の、本品の追加植込み及び従来のペースメーカや ICD 等の植込みについては、本品の機能をオフに設定すれば可能と考える。しかし、極めて少数例の実績（本臨床試験で2例）であるため、使用成績評価において、電池切れ後の他デバイスとの相互干渉、本品又は他のシステムの追加及び感染の発現状況について情報収集し、新たな知見が得られた場合は臨床現場に情報提供する必要があると判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、植込み後慢性期に推奨できる摘出法は存在せず慢性期の摘出が困難であることをトレーニングで情報提供するとし、使用成績評価で、電池切れ後の他デバイスとの相互干渉、本品又は他のシステムの追加及び感染の発現状況を情報収集し、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。

2) 長期の有効性及び安全性について

申請者は、本品の長期の有効性及び安全性について、以下のように説明した。

溶接部の密閉性を検証した、内部構成品の機械的安定性に関する試験に基づく予測ではケースの密閉性能は100年以上と推定される。また、電池ケースの耐腐食性は110年、タインの耐腐食性は100年超と推定されている（ロ. (2) 安全性に関する資料 1) 電池ケース材

料の安定性試験及びニチノール製タインの感受性に関する試験)。タインの機械的な安定性については、7 年留置後の 1 本のタイン破損率■%、2 本のタイン破損率■%と推定されたが、7 年以降は被包化により機械的ストレスが大幅に低減される（ロ、(3) 性能に関する資料 タインの疲労強度試験）ため、タインの長期安定性を確保することができる。また、仮にタインを固定するヘッダー部分が分離しても、被包化により塞栓症が起こることは想定しにくい。

本臨床試験では、6 か月来院を完了した症例は 275 例、12 か月来院を終了した症例は 56 例であったが、植込みから最も長期間経過後に発現した主要合併症は植込み後 161 日に認められた心不全であり、その後の報告は認められなかった。有効性についても、12 か月来院を完了した 56 例について、PCT（パルス幅 0.24 ms）平均値 [95%信頼区間] は 0.53 [0.47, 0.59] V、インピーダンス平均値 [95%信頼区間] は 617.7 [582.7, 652.6] Ω、R 波振幅平均 [95%信頼区間] は 16.1 [14.6, 17.5] mV であり、6 か月来院時と比較して特に変化はなかった。本品の推定電池寿命を従来のペースメーカ（「メドトロニック Advisa MRI」（承認番号：22400BZX00131000）の シングルチャンバモデル）と比較した結果、ペーシング出力が低い場合（1.5 V 未満）は同等である（図 4）。本臨床試験の 6 か月時点における使用条件では、被験者の 90.5%がペーシング出力 1.5 V、パルス幅 0.24 ms であり、当該条件における推定電池寿命の中央値の平均値は 12.5（範囲：6～14.6）年であった。また、本臨床試験において電池寿命の推定に用いた 274 例全例のペーシング率が 100%であったと仮定した場合においても、推定される電池寿命の中央値の平均値は 10.8（範囲：2.3～13.1）年であった。なお、推定電池寿命に関しては取扱説明書で情報を提供する予定である。

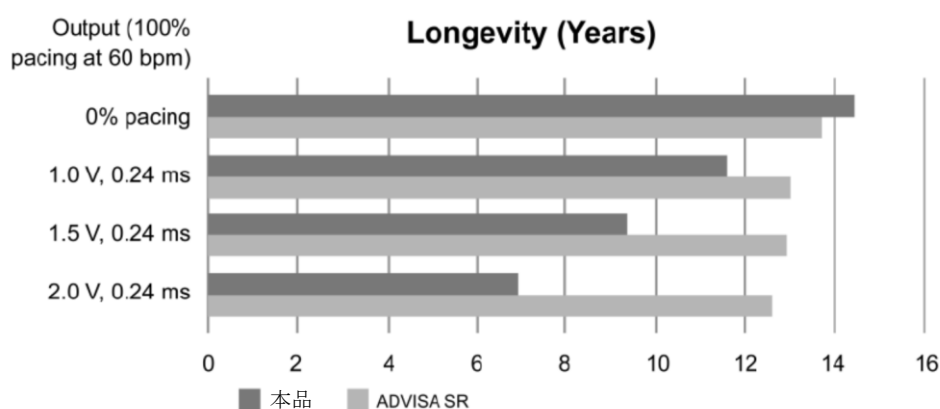


図 4 本品及び従来のペースメーカ（メドトロニック Advisa MRI の シングルチャンバモデル）における推定電池寿命の比較

総合機構は、長期の有効性及び安全性について、以下のように考える。

臨床試験で評価できる期間には限界があるが、本品は基本的には心腔内に留置し続けること、非臨床で検討された長期耐久性及び安定性の推定にも限界があることから、本品の長

期的な有効性及び安全性については、ペーシングをオフにした後の評価も含めて、引き続き注意深く評価する必要がある。また、本臨床試験における評価は、申請時（2015年5月19日データカットオフ）において12か月以上が56例、最長でも14.4か月と長期の有効性及び安全性のデータが極めて乏しいこと、高出力を要する症例での推定電池寿命が短くなることについては、臨床現場に情報提供する必要があると判断し、申請者に対応を求めた。さらに、使用成績評価において、長期の有効性（ペーシング機能に関するパラメータ）及び安全性（不具合、有害事象、電池寿命等）について情報収集し、新たな知見が得られた場合は臨床現場に情報提供する必要があると判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、長期の有効性及び安全性のデータが乏しいこと、及び高出力を要する症例では推定電池寿命が短くなることをトレーニング等で情報提供するとし、使用成績評価で長期の有効性（ペーシング機能に関するパラメータ）及び安全性（不具合、有害事象、電池寿命等）について情報収集し、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。

(6) 製造販売後の安全対策について

総合機構は、本品の植込みには、本品特有の知識及び技術（本品の特徴を十分に把握した上での患者選択、従来のペースメーカ植込み術とは異なる術中抗凝固療法の考慮、専用デリバリーカテーテルシステムの操作、金属タインによる固定、Micra イントロデューサ抜去後の穿刺部止血における注意、術後レートレスポンス機能を使用する際の体位検査における加速度センサのベクトルの最適化等）が必要となるため、術者には、不整脈治療に関する専門的知識の他、事前のトレーニングが必須と考える。申請者は、米国で行われているトレーニング（e ラーニング及び実地トレーニング）に基づいた事前トレーニングを計画しており、さらに日本不整脈心電学会と協力して本品を使用する医師及び施設に関する指針を策定すると説明し、総合機構はこの方針は妥当と判断した。また、施設については、本品植込み時の手技及び合併症対応等が十分に行える体制での実施が必要と考える。よって、①本品は、不整脈治療に関する専門的知識を有する医師が、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と判断した。また、②MRI 検査に関する安全対策としては、MRI 対応の植込み型心臓ペースメーカ「メドトロニック Advisa MRI」（承認番号：22400BZX00131000）[※]と同様に、医療従事者及び患者に対する適切な研修を徹底した上で、MRI 検査等に関する十分な知識を有する医療従事者が安全性を確保する体制を有する施設で使用することが適切であると判断した。よって、①及び②を承認条件とすることが妥当と判断した（承認条件1及び3）。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

総合機構は、本品は植込み手技及び固定方法の新規性が高いこと、長期の植込みが想定さ

れる機器であること、本臨床試験では植込み手技を受けた日本人は 36 例（植込み後 6 か月後の評価は 14 例）のみであったことから、本邦での使用実態下における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計画書（案）の概要を表 6 に示す。

表 6 使用成績調査計画書（案）

目的	実臨床使用実態下における本品の安全性及び有効性の確認
目標症例数	150 例＋国内の本臨床試験組入れ患者最大 36 例 (各施設において、原則として連続登録で、15 例を超えないようにする。)
調査期間	5 年（準備期間：6 か月、登録期間：1 年 3 か月、追跡調査期間：3 年*、解析期間：3 か月） *本体留置後から追跡調査期間終了まで観察 (使用成績評価申請時に予測する観察期間：国内の本臨床試験組入れ患者 6 年 7 か月～7 年 8 か月、新規登録症例 3 年～4 年 3 か月)
調査項目	患者背景、植込み手技情報、フォローアップ情報、システム変更（位置変更・摘出・追加植込み）情報、不具合・有害事象情報、死亡情報
評価項目	・安全性：植込み後 6 か月以内の本品及び／又は手技に関連する主要有害事象（死亡、機器の機械的又は電氣的機能不全、入院、48 時間以上の入院期間延長、システム変更を引き起こす有害事象）発生率 ・有効性：植込み後 6 か月における適切な PCT（PCT が 2.0 V 以下、また植込みから 6 か月時点までの PCT の上昇が 1.5 V 以下であり、ペーシング閾値上昇によるシステム変更が不要であった場合）を有する症例割合
備考	長期成績の参考資料として、海外における製造販売後調査（国際共同レジストリ）の成績も年次報告する。

申請者は、使用成績調査計画書（案）の設定根拠について、以下のように説明した。

調査項目及び評価項目は、本臨床試験とほぼ同様とした。

目標症例数は、本調査における新規登録症例 150 例に加え、長期的な観察を目的として、国内の本臨床試験組入れ患者のうち、本調査への移行に同意した全例（最大 36 例）とした。新規登録症例 150 例の設定根拠は、まず本臨床試験において植込み後 6 か月以内の本品又は手技に関連する主要合併症発現率は 4.4%であり、4.4%の有害事象を少なくとも 1 例、95%の検出確率で検出するためには 67 例必要である。中止・脱落率を推定すると 74 例が必要である。また、本臨床試験において植込み後 6 か月における適切な PCT を有する症例の割合は 98.2%であった。1.8%（適切な PCT を有しない症例割合）の事象を少なくとも 1 例、■■■%の検出確率で検出するためには ■■■ 例が必要であり、中止・脱落率を 10%と推定すると ■■■ 例が必要である。以上のことから、目標症例数は 150 例とした。なお、本臨床試験における、外傷性心臓損傷、穿刺部の有害事象、血栓塞栓症及び心室性不整脈のうち、最も発現割合の低い有害事象は血栓塞栓症で、発現割合は 1.3%であった。発現割合 1.3%の事象を少

なくとも 1 例、■%の検出確率で検出するためには ■■ 例が必要であり、目標症例数 150 例でこれらの発現状況も評価可能である。また、新規導入施設における症例も十分に収集可能とするため、各調査施設からの登録症例が 15 例を超えないようにし、導入時からの安全性及び有効性を評価するため、原則として連続登録とした。

使用成績評価の調査期間は、本品は植込み機器であることから、長期観察を目的として、本臨床試験 6 か月における推定電池寿命の結果（中央値の平均 12.5 年、最小値 6 年、最大値 14.6 年）から、国内の本臨床試験組入れ患者全例を少なくとも 6 年間観察して電池寿命を確認するため、5 年（準備期間：6 か月、登録期間：1 年 3 か月、追跡調査期間：3 年、解析期間：3 か月）とした。さらに、本体留置後、追跡調査期間終了まで観察することとした。これにより本調査での新規登録症例の観察期間は 3 年～4 年 3 か月となり、国内の本臨床試験組入れ患者の観察期間は 6 年 7 か月～7 年 8 か月となる。また、海外で実施されている国際共同レジストリは、最小登録症例数 1830 例で少なくとも 500 例において 9 年間の観察期間が設定されており、これについては、米国食品医薬品局に提出した Progress Report を、国際共同レジストリ終了まで長期成績の参考資料として年次報告する。

総合機構は、申請者の使用成績調査計画について、以下のように考える。

使用成績調査計画における調査項目、評価項目及び症例数は、本品の特徴に基づいて設定されており、新規導入施設における症例も十分に収集可能であること、導入時からの連続登録により登録症例の選択バイアスも低減できることから、おおむね妥当と判断した。

観察期間は、本品の新規性を考えると、本臨床試験で検知されたリスク以外にも、電池早期消耗、慢性期のディスロジメントやペーシング閾値上昇、摘出やデバイスの追加等も含めて、長期間経過後に発現する新たな安全上の懸念が存在する可能性が否定できないことから、それら进行评估できる観察期間が必要と考える。また、他社製の類似するリードレスペースメーカーの臨床試験において、植込み後 2 年以上が経過した後の症例の 0.5%（7 例）に電池機能異常が認められたことも考慮する必要がある^{vi}。設定された使用成績評価の調査期間 5 年（準備期間：6 か月、登録期間：1 年 3 か月、追跡調査期間：3 年、解析期間：3 か月）は、国内の本臨床試験組入れ患者において、電池消耗が予測される最短期間である 6 年を超える観察が可能な計画である。さらに長期の安全性については、本邦の使用成績評価に加え、先行して実施されている国際共同レジストリにて大規模な集団における経年報告からもその長期成績を確認し、必要に応じたリスク低減対策を講じていくことが適切であると判断した。よって、これを承認条件とすることが妥当と判断した（承認条件 2）。

チ. 法第63条の2第1項に規定する添付文書等記載事項に関する資料

<提出された資料の概要>

平成 26 年 11 月 20 日付薬食発 1120 第 5 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、添付文書（案）が添付された。

＜総合機構における審査の概要＞

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「へ、臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料」＜総合機構における審査の概要＞に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

4. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

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、「MDT-1112 経カテーテルペーシングシステムの臨床試験」では、一実施医療機関において、被験者の同意取得プロセスが GCP を遵守していない事例が認められた。申請者による自主点検の結果、当該実施医療機関では不適切な同意取得プロセスが継続的に行われており、GCP に則って治験が実施されていたとは判断できないため、当該実施医療機関における全 54 症例が自主的に削除された。また、他の実施医療機関において認められた同意取得プロセスが GCP を遵守していない事例、重大な選択/除外基準違反の事例等合わせて 4 施設 5 症例についても削除された。

総合機構は、以上の症例データを削除して再解析された臨床試験成績書について調査を実施した結果、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判断した。

5. 総合評価

本品は、右心室内に植込まれる、リードを併用しないペースメーカである。本品の審査における主な論点は、(1) 臨床的位置づけと適応患者、(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) 臨床的位置づけと適応患者

本品は従来のペースメーカのアクセス血管に閉塞等があり、従来のペースメーカを用いることができない患者においても使用可能である。また、本品はリードを併用する必要がなく、右心室内に留置されることから、皮下ポケット及びリードに関連した合併症の発現リスクが低減され、それらのリスクが懸念される患者等において、新たな治療選択肢となるため、臨床現場に提供する意義があると判断した。一方、本品の適応患者は基本的に従来の VVI (R) ペースメーカと同一であるが、植込み手技に新規性を有していること、長期的な有効性及び安全性に関するデータが極めて乏しいこと、電池消耗後も摘出は困難で体内遺残すること等に注意する必要がある。よって、トレーニング等で本品の特徴及び本品植込み手技の詳細を十分に情報提供した上で、これらの特徴を十分に把握して慎重に使用することが

必要と判断した。

(2) 安全性

主要評価項目の主要合併症の発現割合は性能目標を満たしていたが、主要合併症に該当しない各有害事象についても評価することが重要と考え、主な安全性の懸念点について以下のように評価した。

外傷性心臓損傷については、本臨床試験における発現割合は従来のペースメーカーの植込みに比べて高い可能性が否定できないことから、本臨床試験で得られた知見は適切に情報提供するとともに、使用成績評価で発現状況を情報収集し、得られた知見を適切に臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

穿刺部の有害事象については、本品はデリバリーカテーテルシステムの挿入に内径 23Fr の比較的太いシースを使用するため、本臨床試験の国内症例において切開部位出血、切開部位血腫の有害事象がそれぞれ 10%程度で認められている。重篤な事象の発現割合は高くなく、許容可能と考えるが、本臨床試験における止血法及び穿刺部の有害事象の発現状況を臨床現場へ適切に情報提供するとともに、術後管理を十分行うよう注意喚起することが必要と判断した。また、使用成績評価で発現状況及び止血法を情報収集し、得られた知見を適切に臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

静脈系の血栓塞栓症については、本品の挿入には内径 23Fr の比較的太いシースを挿入すること、本品への血栓付着を防止することから、術中のヘパリン投与を検討することが治験実施計画書に記され、本臨床試験において高い割合で手技中のヘパリン等の抗凝固薬が投与されていた。また、本臨床試験の全地域登録集団において術後に DVT 及び PE を認めた症例があることから、添付文書において術中のヘパリン投与による抗凝固療法を検討すること、及び穿刺部の静脈血栓リスクについての注意喚起を行い、また、使用成績評価で発現状況及び抗凝固療法の実施状況を情報収集し、得られた知見を適切に臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

心室性不整脈については、本臨床試験において少数例ではあるが術中又は術当日に心室細動及び心室頻拍が認められている。植込み手技において本品を心筋に押し付けながら 4 本のタインで心筋に固定し、タグテストで固定を確認することから、心室性不整脈に対して従来のペースメーカーと比較して注意が必要となる。本臨床試験における心室性不整脈の発現状況を臨床現場に適切に情報提供するとともに、使用成績評価で発現状況を情報収集し、得られた知見を適切に臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

本体の摘出については、本体は慢性期に被包化され、経皮的に摘出することは困難となることから推奨されていない。被包化前であればループスネアによる摘出の実績があるが、確実に摘出できることは示されていない。さらに、被包化の状況について臨床的な確認手段がないことから、トレーニングにおいて摘出事例の詳細な情報を臨床現場に情報提供し、使用成績評価で植込み期間、摘出理由、摘出方法、摘出結果、転帰等を情報収集し、新たな知見

が得られた場合は臨床現場に情報提供する必要があると判断した。

長期の有効性及び安全性については、本品は基本的には心腔内に留置し続けること、非臨床で検討された長期耐久性及び安定性の推定にも限界があるため、引き続き注意深く評価する必要がある。現時点で長期データが極めて乏しいことから、使用成績評価において、長期の有効性（ペーシング機能に関するパラメータ）及び安全性（不具合、有害事象、電池寿命等）について情報収集し、新たな知見が得られた場合は臨床現場に情報提供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

本品の適応判断にあたっては従来のリードを併用するペースメーカとは異なる新たな注意点があること、植込み手技も従来のリードを併用するペースメーカとは異なることから、術者には不整脈治療に関する専門的知識の他、本品に関する事前のトレーニングが必要と考える。また、本品植込み時の手技及び合併症対応等が十分に行える体制での実施が必要と考える。よって、本品は、不整脈治療に関する専門的知識を有する医師が、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と判断した。また、MRI 検査に関する安全対策としては、従来の MRI 対応の植込み型心臓ペースメーカと同様の対応とすることが適切であると判断した。よって、これらを承認条件とすることが妥当と判断した（承認条件 1 及び 3）。

また、使用成績評価について、植込み手技及び固定方法の新規性が高いこと、本臨床試験では植込み手技を受けた日本人は 36 例（植込み後 6 か月後の評価は 14 例）のみであったこと、長期の有効性及び安全性のデータが極めて乏しいこと等から、使用成績評価において、本邦での使用実態下における安全性及び有効性を確認する必要があると判断した。さらに長期の安全性については、本邦の使用成績評価に加え、先行して実施されている国際共同レジストリの経年報告からも確認し、必要に応じたリスク低減対策を講じていくことが適切であると判断した。よって、これを承認条件とすることが妥当と判断した（承認条件 2）。

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

使用目的

本品は、カテーテルを用いて経皮的に右心室内に留置される電極一体型の植込み型心臓ペースメーカである。なお、本品は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査が可能となる機器である。

承認条件

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及び MRI 検査が行わ

れるよう、講習の受講等の適切な措置を講ずること。

2. 国際共同レジストリにおける対象患者の長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
3. MRI 検査を行うための条件について、患者に対する教育を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

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、使用成績評価の調査期間は 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

引用文献

-
- ⁱ Epstein AE, et al.; ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008 May 27; 51(21): e1-62.
 - ⁱⁱ Udo EO, et al. Incidence and predictors of short- and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. Heart Rhythm. 2012 May; 9(5): 728-35.
 - ⁱⁱⁱ Hsu JC, et al. Cardiac perforation from implantable cardioverter-defibrillator lead placement: insights from the national cardiovascular data registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013 Sep 1; 6(5): 582-90.
 - ^{iv} Mahapatra S, et al. Incidence and predictors of cardiac perforation after permanent pacemaker placement. Heart Rhythm. 2005 Sep; 2(9): 907-11.
 - ^v 「メドトロニック Advisa MRI、キャプシュアー FIX MRI リード」審査報告書、平成 24 年 2 月 9 日
 - ^{vi} <https://www.tga.gov.au/alert/nanostim-leadless-cardiac-pacemaker> (2016 年 11 月 29 日)