

平成 29 年 6 月 23 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 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] HeartLight 内視鏡アブレーションシステム
[申 請 者] 日本ライフライン株式会社
[申 請 日] 平成 28 年 8 月 5 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 29 年 6 月 23 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に期間を 4 年間として指定し、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。なお、部会の審議において、別添の内容の議論があった。

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術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。
3. 製造販売後、一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績評価を実施し、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。

1. 対照群である電極型カテーテルは長期の使用経験があり標準治療として確立しており、すでに高い技術的成功率を有しているため、新規開発品がこれに対する非劣性を示すことには意味がある。また、電極型カテーテルは、数百・数千例の治療経験のあるベテランの医師が使用することで良好な成績が出せ、今回の治験にもそういった医師が参加しているが、本品群は、本品の使用経験が少ない医師によって対照群に対して非劣性の治療成功率を示した。これは、実際の医療の現場を考えた場合は、本品が高い有用性を有することを示唆する結果であると考えられるとの意見があった。

審査報告書

平成 29 年 6 月 1 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] : HeartLight 内視鏡アブレーションシステム
[申 請 者] : 日本ライフライン株式会社
[申請年月日] : 平成 28 年 8 月 5 日
[審査担当部] : 医療機器審査第三部

審査結果

平成 29 年 6 月 1 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] : HeartLight 内視鏡アブレーションシステム
[申 請 者] : 日本ライフライン株式会社
[申請年月日] : 平成 28 年 8 月 5 日

審査結果

HeartLight 内視鏡アブレーションシステム（以下「本品」という。）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を目的として、経皮的カテーテル心筋焼灼術を行うためのアブレーションシステムであり、バルーンカテーテル、コンソール、内視鏡ファイバ、拡張液及び附属品から構成される。本品の使用時には、拡張液により拡張されたバルーン内部から、コンソールで発振された波長 980 nm のレーザと緑色又は赤色のガイド光が同じ光軸で心筋組織に照射され、レーザが心筋組織に吸収されて発生する熱により心筋が焼灼される。バルーンカテーテルに挿入された内視鏡ファイバを介してコンソールに心内画像が表示され、術者はバルーンと心筋組織の接触状態の確認、ガイド光による焼灼位置の確認等を行うことが可能である。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、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、性能及び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、既承認の高周波アブレーションカテーテルを対照として、本品群の有効性及び安全性の対照群に対する非劣性を検証することを目的として、米国 21 施設で行われた前向き無作為化非盲検多施設共同試験（以下「主要臨床試験」という。）成績に関する資料が提出された。主要臨床試験において、主要有効性評価項目である「治療成功（術後 12 か月の間に心房細動の再発が認められないこと）率」は、本品群 61.1%（102/167 例）、対照群 61.7%（103/167 例）であり、本品群の対照群に対する非劣性が示された。主要臨床試験で観察された有害事象の多くは心房細動アブレーションにおいて共通して認められるものであり、本品特有の有害事象とはいえず、本品の安全性については臨床上許容可能と判断した。また、バルーンに関連する不具合としてバルーンのピンホールが生じたが、適切な注意喚起を実施することで対応可能と判断した。本品を用いて行う術式は従来から国内外で行われている肺静脈隔離術であり、バルーン型アブレーションカテー

テルが国内で既に販売されているが、本品は、焼灼原理が既承認品と大きく異なること及び内視鏡の扱いなど手技上の差分があることから、手技において一定の新規性があるため、使用成績評価において一定症例数に達するまでは本品を使用した全症例の情報収集を行い、本邦での実臨床使用における有効性及び安全性を確認し、速やかに臨床現場へ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のある医師が、本品に関する適切なトレーニングを受けた上で、本品使用時に生じ得る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を目的として使用する。

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術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。
3. 製造販売後、一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。

以上

審査報告

平成 29 年 6 月 1 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
[一般的な名称]	: アブレーション向け循環器用カテーテル
[販 売 名]	: HeartLight 内視鏡アブレーションシステム
[申 請 者]	: 日本ライフライン株式会社
[申請年月日]	: 平成 28 年 8 月 5 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を目的として使用する。

2. 審議品目の概要

HeartLight 内視鏡アブレーションシステム（以下「本品」という。）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を目的として、経皮的カテーテル心筋焼灼術を行うアブレーションシステムであり、バルーンカテーテル、コンソール、内視鏡ファイバ、拡張液及び付属品（電源ケーブル、リモートインターロックプラグ及びフットスイッチ）から構成される（図 1）。バルーン内部のレーザケーブル先端から、コンソールで発振された波長 980 nm のレーザと緑色又は赤色のガイド光が同じ光軸で照射される（図 5）。バルーンカテーテルのバルーン径は、拡張液の循環量により可変であり、ポンプ設定により ■ mm ～ ■ mm まで拡張可能である。拡張液は、重水 90%、ジアトリゾエートナトリウム（造影剤）10%からなる 95 mL の溶液である。本品の使用時には、拡張液がバルーンカテーテルのビュレットに充填され、レーザ照射によるバルーン温度上昇を防止するためにポンプによりバルーン内部を経由して循環する。拡張液により拡張されたバルーンを焼灼標的部位に接触させ、バルーンと組織の接触状態を内視鏡画像により確認する。内視鏡画像によりガイド光を観察して焼灼位置を確認し、心筋組織にレーザ照射を行う。照射されたレーザが組織に吸収された結果発生する熱により、心筋組織が焼灼される。本品のレーザ出力設定（レーザ出力/照射時間）は、5.5 W/30 秒、7.0 W/30 秒、8.5 W/20 秒、8.5 W/30 秒、10 W/20 秒及び 12 W/20 秒である。非臨床試験での検討の結果、流動血液に照射した際に血栓を形成せず、肺静脈隔離の有効性が確認された 5.5 W が最小出力として設定された。また、18 W の出力を検討した際にバルーンにピンホールが生じたことから、安全域を考慮し最大出力は 12 W と設定された。さらに、5.5 W と 12 W の中間の出力であり、開発時より通常出力として扱われていた 8.5 W が、本品の通常出力として設定された。



図 1 本品の構成品

- ①バルーンカテーテル、②コンソール、③内視鏡ファイバ、④拡張液、
⑤電源ケーブル、⑥リモートインターロックプラグ、⑦フットスイッチ

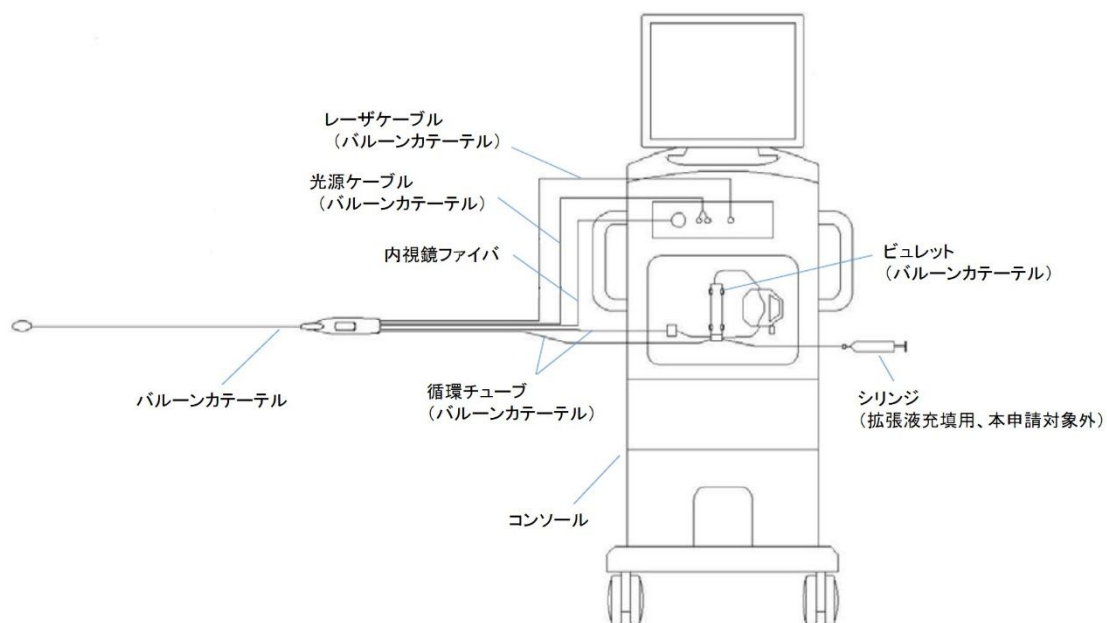


図 2 本品の構成品の接続模式図

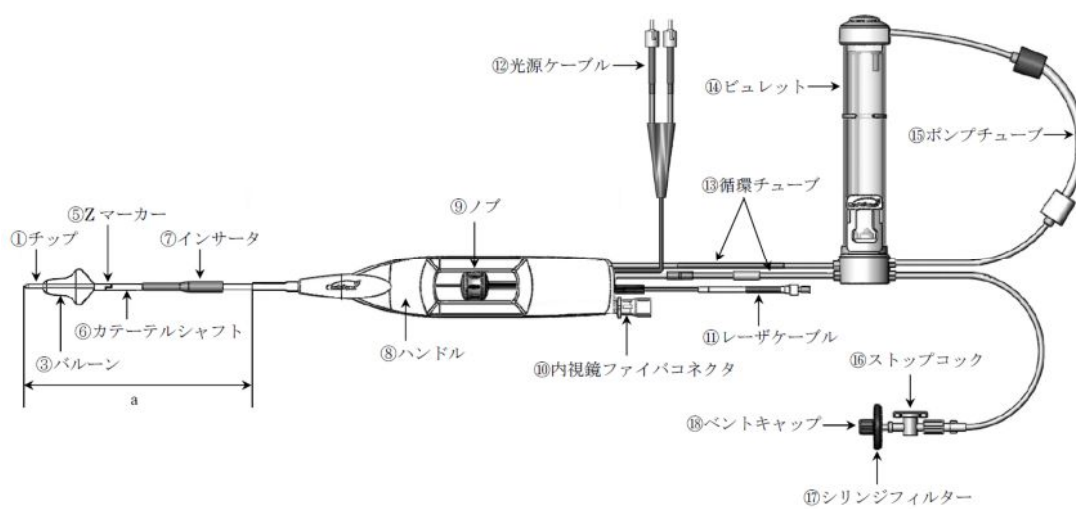


図 3 バルーンカテーテル全体図

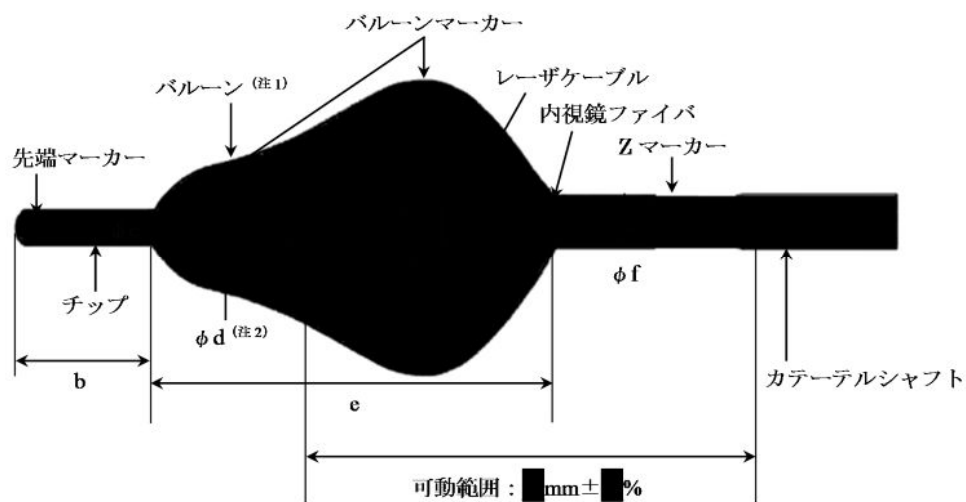


図 4 バルーンカテーテル先端内部構造図

A：レーザー照射角 ■°±■°、B：内視鏡ファイバの視野角 ■°以上

注 1：拡張時のバルーン径は ■mm～■mm（標準値）

注 2： ■

表 1 バルーンカテーテルの各部の寸法

記号	部位	寸法
a	有効長	1105±■mm
b	チップ長	■±■mm
c	チップ径	■±■mm
d	拡張液注入口径	■±■mm
e	バルーン長	35.8±■mm
f	バルーン接合部径	■±■mm

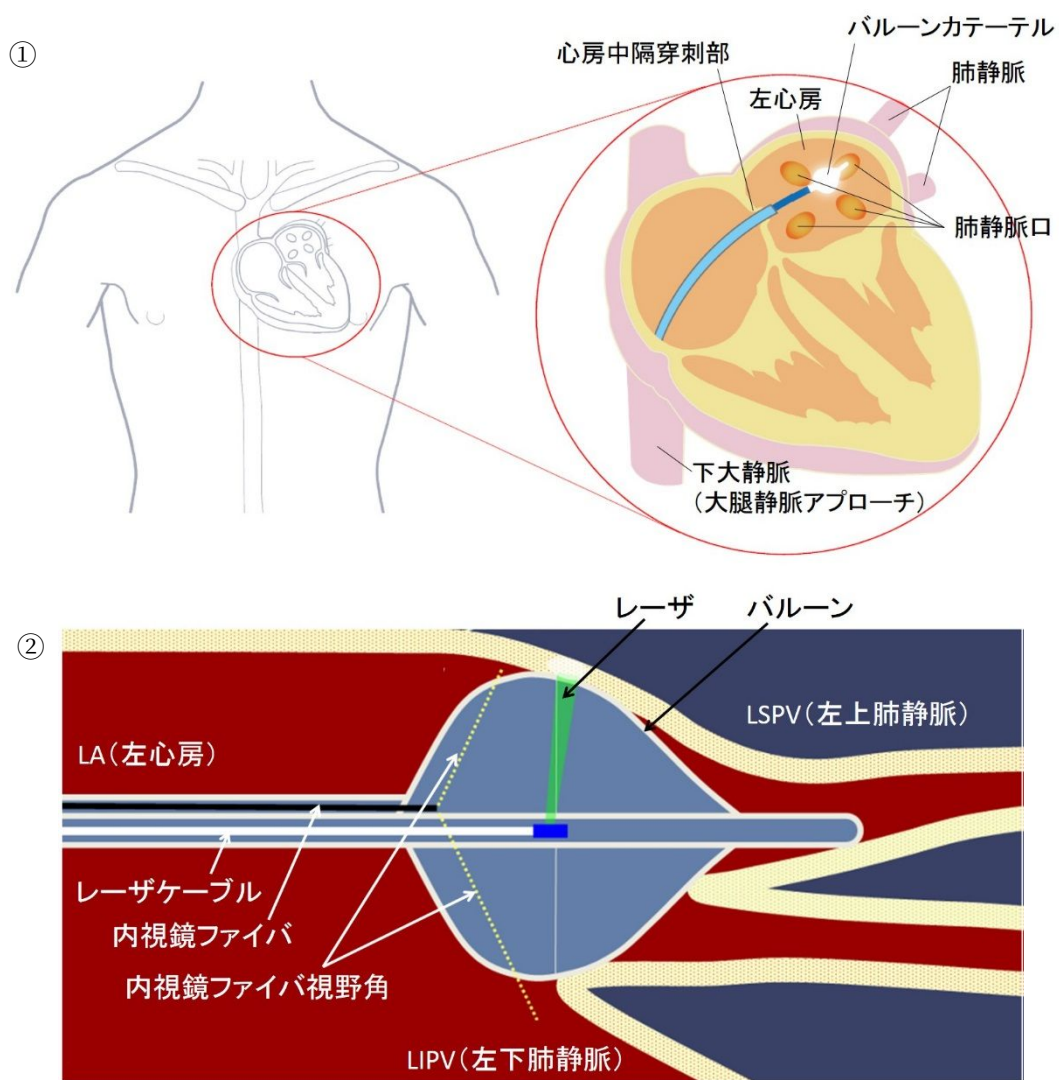


図 5 本品による心筋焼灼のイメージ

①左心房へ挿入後、拡張されたバルーンカテーテル

②肺静脈口に配置されたバルーンカテーテル

表 2 併用する医療機器の条件

併用する医療機器	併用条件
シース	内径 12F 以上、屈曲範囲 180°以上、有効長 75cm 以下

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

心房細動は最も高頻度に認める頻脈性不整脈であり、本邦においては 2005 年時点で約 70 万人が罹患していると推定されている¹。

本品の適応である発作性心房細動の治療方法には薬物療法と非薬物療法があり、薬物療法では抗不整脈薬及び抗凝固薬等が用いられる²。抗不整脈薬は副作用のリスクがあり、また、薬物治療を行っても多くの例では慢性心房細動へと移行することが知られている³。

一方、非薬物療法として高周波アブレーションカテーテルによる肺静脈隔離術がある。1990 年代に、心房細動のトリガーとなる心房期外収縮の約 90%が肺静脈内から発生しており、肺静脈を心房から電氣的に隔離するようアブレーション手技（肺静脈隔離術）を行うことで心房細動が治療され得ることが報告された³。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、本邦でも広く普及しているが、先端電極により一点ずつ焼灼し肺静脈口全周を焼灼するには熟練した手技が必要とされる。

そこで、近年ではバルーンを利用して肺静脈口全周を一度に焼灼可能としたアブレーションカテーテルが開発され、手技が簡便となること等が期待されている。本邦においても、「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」（承認番号：22600BZX00062000）及び「SATAKE・HotBalloon カテーテル」（承認番号：22700BZX00355000）が承認されている。これらの品目では、肺静脈口にバルーンを密着させ、組織が不可逆的に電氣的に不活化するまで冷却又は加熱により焼灼することで、肺静脈隔離を達成する。一方、従来のバルーン型アブレーションカテーテルを用いた手技においては、焼灼する標的組織とバルーンが十分に密着していることが必要となり、その確認には X 線透視等が用いられるが、三次元的にバルーンと組織の密着度を評価することは限界があり、十分な焼灼巣を作成できない可能性も残されている。

上記の背景の下、本品の開発元である CardioFocus, Inc.は、内視鏡によりバルーンと組織との接触状態、肺静脈入口部又は前庭部における焼灼部位及び解剖学的構造等を確認可能な本品を開発した。内視鏡によりバルーンと組織の接触状態や焼灼部位をリアルタイムかつ継続的に監視することで、接触不良による焼灼不足や意図しない領域への焼灼を避ける

ことが期待される。また、本品では肺静脈隔離を行うためのエネルギー源としてレーザを用いるが、同じ光軸で可視のガイド光が照射され、ガイド光の位置を内視鏡により確認することで焼灼位置の確認を行うことができる。この特徴により、意図しない領域への焼灼を避けることが期待される。

(2) 外国における使用状況

平成 29 年 4 月時点での本品の外国における使用状況は表 3 のとおりである。

表 3 本品の外国における使用状況

国 又は 地域	販売名	許認可 年月日	使用目的	販売数	
				バルーン カテーテル	コンソール
米国	HeartLight Endoscopic Ablation System	平成 28 年 4 月 1 日 (PMA)	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を目的として使用する。	■本	■台
EU		平成 23 年 7 月 27 日 (CE マーク)	本品は心房細動治療を目的とし、肺静脈前庭における伝導ブロック	■本	■台
豪州		平成 24 年 2 月 27 日	を作成するために直接光学エネルギーを照射するために使用する。	■本	■台
計				■本	■台

(3) 不具合発現状況

平成 29 年 4 月時点でのバルーンカテーテル、内視鏡及びコンソールの不具合の発現状況は、それぞれ表 4 及び表 5 のとおりである。

表 4 外国におけるバルーンカテーテル及び内視鏡の不具合発現状況

不具合の種類	報告頻度（報告数/販売数*）
バルーンピンホールの発生	2.8% ()
レーザ出力不全（TSS エラー発生）	1.6% ()
ビュレットでの液漏れ又は空気混入	1.5% ()
循環チューブ内への空気混入	1.0% ()
内視鏡画像不良	0.7% ()
セットアップ時の機器損傷	0.6% ()
バルーンカテーテルシャフト破損	0.6% ()
内視鏡挿入時の抵抗	0.4% ()
バルーンの破損（使用前）	0.1% ()

* バルーンカテーテル販売数

表 5 外国におけるコンソールの不具合発現状況

不具合の種類	報告頻度（報告数/販売数*）
システムエラー発生	0.6% ()
患者データダウンロード不成功	0.5% ()
光源ランプ切れによる内視鏡画像表示不全	0.4% ()
容量監視警報誤作動	0.3% ()
インターロック作動	0.1% ()
警報音の鳴動不全	0.1% ()

* バルーンカテーテル販売数

＜総合機構における審査の概要＞

申請者は、各不具合について以下のように説明した。

レーザ出力不全（TSS エラー発生）、ビュレットでの液漏れ又は空気混入、内視鏡画像不良、内視鏡挿入時の抵抗、患者データダウンロード不成功、インターロック作動、警報音の鳴動不全については、是正措置実施後、発現報告はない。バルーンカテーテルシャフト破損については、是正措置実施後、発現率が低下している。セットアップ時の機器損傷は、セットアップ中のみ発現であり、患者に危害を及ぼすリスクが低いこと及び関連した有害事象が報告されていないことを踏まえ、原因別の注意喚起を継続し注視していくこととしている。光源ランプ切れによる内視鏡画像表示不全については、光源ランプの寿命到達と考えられ、予備の交換ランプの保管又は発現時の迅速な交換で対応する。循環チューブ内への空気混入、バルーンの破損（使用前）、システムエラー発生、容量監視警報誤作動については、

ⁱ TSS（温度監視型安全システム）が作動して警告を発し、治療用レーザの出力が停止する

現時点で原因が不明だが、各不具合発現時に患者に危害を及ぼすリスクが低いこと及び関連した有害事象が報告されていないことを踏まえると、継続して情報収集を行い原因が特定された時点で是正措置を行うことで対応可能である。

総合機構は、申請者の説明は妥当と判断した。(バルーンのピンホールについては、へ、(4) 6) にて詳論する。)

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＞

本品の性能及び安全性に関する規格として、照射範囲、バルーンカテーテル耐久性、バルーン温度、X線不透過性、バルーン破裂圧、液漏れ、耐キンク性、トルク、破断強度、シースとの適合性、腐食抵抗性、生物学的安全性、エチレンオキサイドガス滅菌の残留物、エンドトキシン、電気的安全性(IEC 60601-1:2012)、電磁両立性(IEC 60601-1-2:2007)、内視鏡機器の安全性及び基本的性能(IEC 60601-2-18:2009)、レーザー医用電気機器の安全性及び基本的性能(IEC 60601-2-22:2007)、レーザー製品の安全性基準(IEC 60825-1:2007)、ポンプ回転数精度、内視鏡性能、治療用レーザー出力の安定性、拡張液循環停止試験、画像検査、内視鏡ファイバの色調評価、バルーン収縮時間が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、申請者が当初設定した規格を確認し、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) 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＞

本品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IEC規格に基づいた試験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、本品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、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。

2) 生物学的安全性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

バルーンカテーテルの生物学的安全性は、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。

拡張液（重水 90%、ジアトリゾエートナトリウム 10%）は、通常の使用時には血液又は体液に接触することはないが、本品の動物試験（ロ、（3）1）急性期動物試験）及び臨床試験（ヘ、（4）6）バルーンのピンホール）にてバルーンにピンホールが発現しており、拡張液が心腔内へ漏出する可能性があるため、生物学的安全性を担保することが必要と判断された。拡張液はバルーンカテーテル内部に注入されることから、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。また、重水は透析患者における水分量測定目的で静脈内投与が行われた報告⁴等があり、ジアトリゾエートナトリウムは本邦では未承認であるが海外で既承認のヨード造影剤ⁱⁱである。各成分に関し、明らかな有害性は示唆されていないこと、後述する主要臨床試験においても拡張液の漏出との関連が示唆される有害事象の発現を認めなかったことを総合的に評価し、現時点において、拡張液を臨床現場に提供することは可能と判断した。

また、内視鏡ファイバは、バルーンカテーテル内部で拡張液と接触しており、拡張液と同様に、通常の使用時には血液又は体液に接触することはない。しかし、バルーンにピンホールが生じた場合には拡張液漏出の可能性があるため、内視鏡ファイバが拡張液を介して血液又は体液に間接的に接触する可能性があるため、生物学的安全性を担保することが必要と判断された。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。

3) 安定性及び耐久性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

バルーンカテーテル及び内視鏡ファイバは、特定の貯蔵方法を要するものではなく、経時

ⁱⁱ 製品名：MD-76R、製造業者：Liebel-Flarsheim、1989 年 9 月 29 日承認

また、内視鏡ファイバは、再滅菌を行い 10 回まで使用可能としていることから、再滅菌後の耐久性（腐食抵抗性、視野角、画像、色調、引張強度）を評価した試験成績に関する資料が提出された。

総合機構は、申請者の説明を了承し、追加提出された試験成績を含め安定性及び耐久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。

14

ポンプに関する安全機能（気泡検出、容量監視）、バルーンカテーテルの識別）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、本品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（急性期動物試験、慢性期動物試験、慢性期比較動物試験、血栓形成確認試験及び使用性評価試験）に関する資料も提出された。

1) 急性期動物試験

急性期動物試験は、本品による急性期の肺静脈隔離術の性能を評価する目的で行われた。ブタ 15 頭を用いた単群試験であり、本品による肺静脈隔離術を実施した。レーザ出力は、5.5 W から 16 W まで使用可能であった。5.5 W のみ流動血液及び心筋組織に対して照射可能、その他の出力は心筋組織にのみ照射可能との規定であり、当該規定の下、出力の選択はスポットごとに術者の任意で行われた。手技後、電氣的マッピングによる肺静脈隔離の確認、焼灼巣の肉眼的観察、横隔膜機能、本品の使用の容易さ、肺静脈隔離に要した時間及び食道温度の確認、病理及び組織学的分析を行った。

試験の結果、全ての標的肺静脈において、1 度の手技で急性期の肺静脈隔離が成功した（成功率 100%、 $\blacksquare$ 本）。

焼灼巣の肉眼的観察の結果、焼灼巣は全て貫壁性であり、全周状の焼灼領域の割合（平均 $\pm$ 標準偏差（最小、最大））は $\blacksquare\pm\blacksquare\%$ （ $\blacksquare\%$ 、 $\blacksquare\%$ ）であることが確認された。1 頭の動物で肺に小さな（6mm 以下）焼灼巣が認められた。部位は肺静脈前庭の心外膜に接している領域で、この領域には心外膜脂肪体が介在していなかった。また、他の 1 頭で左上肺静脈にて炭化が認められた。

横隔膜機能については、横隔神経麻痺等の異常は全ての動物で認められなかった。

本品の使用の容易さについては、術者からは特段手技に難渋するような所見は得られず、操作性等に関しては良好であった。

肺静脈隔離に要した時間（平均 $\pm$ 標準偏差（最小、最大）、以下同様。）について、手技時間は $\blacksquare\pm\blacksquare$ 分（ $\blacksquare$ 分、 $\blacksquare$ 分）、手技時間のうちレーザが照射された時間は 10 ± 4.7 分（5.7分、27.7分）、1 本の肺静脈に対する焼灼回数は $\blacksquare\pm\blacksquare$ 回（ $\blacksquare$ 回、 $\blacksquare$ 回）、バルーンの配置回数は 1.8 ± 1 回（1回、4回）であった。

食道温度モニタリングの結果、全ての肺静脈隔離術中に、測定温度が 38.5℃ を超えた動物は認められなかった。

病理分析の結果、本品による焼灼巣の深さ（平均 $\pm$ 標準偏差）は 2.4 ± 2.0 mm であった。心房壁の厚さ（平均 $\pm$ 標準偏差）は 3.0 ± 2.5 mm であり、心房壁に対する焼灼巣の深さの割合は $84.6\pm 27.7\%$ であった。焼灼巣は全て肺静脈前庭部に全周状に配置していた。焼灼巣の

組織的变化は、ヒトの組織同様、高温による典型的な組織変化であり、急性期の壊死像及び出血像を認めたが、表面の血栓形成は認めなかった。全ての切片において、焼灼巣は肺静脈に進展することなく、心筋内に局限していた。

カテーテル心筋焼灼術にて懸念される、横隔神経損傷、食道温度上昇など、術中に観察される有害事象は認められなかった。また、手技の前後での肺静脈径の変化率（平均±標準偏差）は $\blacksquare \pm \blacksquare \%$ （最小 $\blacksquare \%$ 、最大 $\blacksquare \%$ ）となり、臨床上有意となるような肺静脈狭窄の発現は認められなかった。

本試験にて、3件の不具合が発現した。内訳は、シースの止血弁からのリーク、シースのキンク、バルーンのピンホールが各1件であった。

2) 慢性期動物試験

慢性期動物試験は、本品による慢性期の肺静脈隔離術の性能に関し評価する目的で行われた。ブタ5頭を用いた単群試験であり、本品による肺静脈隔離術を実施した。レーザ出力は、5.5 W から 18 W まで使用可能であり、レーザ出力規定は1)と同様であった。手技後、電氣的マッピングによる肺静脈隔離の確認を行った。また、約4週間生存後、電氣的隔離の維持の確認、焼灼巣の肉眼的観察、横隔膜機能、本品の使用の容易さ、肺静脈隔離に要した時間及び食道温度の確認、病理及び組織学的分析を行った。

試験の結果、全ての標的肺静脈において、1度の手技で急性期の肺静脈隔離に成功した（成功率 100%、5/5 頭）。また、慢性期における観察時、60%（3/5 頭）で肺静脈隔離の維持が確認された。慢性期の電氣的隔離が確認されなかった2頭においては、ともに 5.5 W/30 秒の設定で焼灼した領域にて再伝導が認められた。

横隔膜機能について、横隔神経麻痺等の異常は、全ての動物で認められなかった。

肺静脈の隔離に要した時間について、1本の肺静脈に対する焼灼回数（平均±標準偏差（最小、最大）、以下同様。）は $\blacksquare \pm \blacksquare$ 回（ $\blacksquare$ 回、 $\blacksquare$ 回）、手技時間は $\blacksquare \pm \blacksquare$ 分（ $\blacksquare$ 分、 $\blacksquare$ 分）であった。

食道温度モニタリングの結果、全ての肺静脈隔離中に、測定温度が 38.5℃ を超えた動物は認められなかった。

巨視的観察では焼灼巣の貫壁性の評価が困難であったため、全周性の評価とともに病理観察にて評価された。病理観察にて計測された焼灼巣の深さ（平均±標準偏差、以下同様。）は 5.9 ± 0.6 mm であり、貫壁率は $98.6 \pm 1.7\%$ であった。5本の肺静脈のうち $\blacksquare$ 本で、全周性かつ貫壁性の焼灼が確認された。

本試験において、有害事象は認められなかった。

また、本試験では2件の不具合が発現した。内訳は、TSS エラー、バルーンのピンホールが各1件であった。

3) 慢性期比較動物試験

慢性期比較動物試験は、本品の使用方法に準じた出力設定（5.5 W～12 W）を用いて肺静脈隔離術を行った群（以下「通常設定群」という。）、本品の出力設定のうち 5.5 W のみを用いて肺静脈隔離術を行った群（以下「低出力群」という。）及び既承認の高周波アブレーションカテーテルである「ナビスター サーモクール」（承認番号：22000BZX01645000）を用いて通常術者が行っている肺静脈隔離術を行った群（以下「高周波アブレーション群」という。）の 3 群間において、ブタにおける慢性期の肺静脈隔離術の成績を比較する目的で行われた。ブタ 14 頭を用い、通常設定群及び低出力群に各 5 頭、高周波アブレーション群に 4 頭を割り付けた。通常設定群では、5.5 W から 12 W までのレーザ出力が使用可能であり、レーザ出力規定は 1) と同様であった。それぞれの手技後、電氣的マッピングによる肺静脈隔離の確認を行った。また、約 4 週間生存後、電氣的隔離の維持の確認、肺静脈隔離に要した時間の確認、焼灼巣の肉眼的観察又は病理検査所見、肺静脈の狭窄又は狭小化の確認を行った。

試験の結果、全群の全ての標的肺静脈において、1 度の手技で急性期の肺静脈隔離に成功した（成功率 100%、14/14 頭）。また、慢性期における観察時、通常設定群で 100%（5/5 頭）、低出力群で 60%（3/5 頭）、高周波アブレーション群で 75%（3/4 頭）の肺静脈にて隔離の維持が確認された。

肺静脈隔離に要した時間について、肺静脈ごとの焼灼時間（平均±標準偏差（最小、最大）、以下同様。）は、通常設定群 26.2±11.3 分（■分、■分）、低出力群 40.8±15.6 分（■分、■分）、高周波アブレーション群 24.0±6.0 分（■分、■分）、肺静脈ごとの焼灼回数は、通常設定群 31±5.0 回（■回、■回）、低出力群 41±4.4 回（■回、■回）、高周波アブレーション群 11.7±4.9 回（■回、■回）であった。

病理検査の結果、通常設定群の心房壁厚（平均±標準偏差、以下同様。）は 4.7±0.9 mm で 100%貫壁性焼灼巣であった。低出力群では 4.1±0.8 mm で貫壁率 99.9%、高周波アブレーション群では 5.7±0.9 mm で貫壁率 100%であった。また、全群の全ての肺静脈の焼灼巣は ■%全周性であった。心内膜に何らかの障害等の異常及び周辺組織の異常所見は認められなかった。

手技の前後での肺静脈径の変化率（平均±標準偏差（最小、最大）。正の値は狭小、負の値は拡大を示す。）は、通常設定群 ■±■%（■%、■%）、低出力群 ■±■%（■%、■%）、高周波アブレーション群 ■±■%（■%、■%）であり、全肺静脈において臨床上有意となるような肺静脈狭窄の発現は認められなかった。

また、本試験では不具合として、バルーンのピンホールが 2 件発現した。

4) 血栓形成確認試験

血栓形成確認試験は、本品により組織及び流動血液に対するレーザ照射を行った際の血栓形成性を評価する目的で行われた。ブタ 20 頭を用いた単群試験であり、本品の臨床使用

時と同様の手順でレーザ照射を行った。ただし、レーザ照射領域に組織及び流動血液が含まれるようレーザ照射位置を調整した。本試験の結果、5.5 W/30 秒の設定における焼灼では、血栓を認めた動物の割合は 0% (0/9 頭) であった。一方、6.3 W/30 秒、7.0 W/30 秒、8.5 W/20 秒の設定においては、それぞれ 50% (■頭)、50% (■頭)、100% (■頭) にて血栓が認められた。

5) 使用性評価試験

使用性評価試験は、本品の使用性に関し、実際の医師の操作を通じ、その評価を得る目的で行われた。ブタ 6 頭に対し本品を用いた手技を行い、シース使用性（シースとダイレータの接合、エア抜き、ガイドワイヤ越しの患者へのシース挿入、経中隔通過容易性、X 線透視下のシース視認性、シースへのバルーンカテーテル挿入、肺静脈内へのバルーンカテーテル操作、屈曲性能、操作性、患者からのシース抜き）、バルーンカテーテル使用性（包装からのバルーンカテーテル取り出し、拡張液の充填及びエア抜き、バルーンの畳み込みとシース挿入、肺静脈内へのバルーン挿入、X 線透視下のバルーン及び先端チップの視認性、接触状態感知、レーザ照射のためのバルーンカテーテル回転、肺静脈隔離）、コンソール使用性（患者及び施設情報入力、バルーンカテーテルのコンソール接続、バルーンカテーテル情報入力、バルーンカテーテルエア抜き、バルーンカテーテル機能確認、組織接触の視認性、レーザ照射、オーバーラップレーザ照射、連続性のあるレーザ照射観察、データの出力）について 6 段階（評点 1 は「使用が困難」、評点 6 は「使用が容易」）で評価を行った。全ての評点は 5 又は 6 となり、良好な使用性評価となった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品のレーザ出力設定の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

急性期動物試験、慢性期動物試験及び慢性期比較動物試験において、5.5 W～18 W の出力を検討した。これらの動物試験において、急性期の肺静脈隔離術の成功率は 100%、慢性期（4 週間後）の電氣的隔離が維持されていた割合は 60%及び 100%であり、用いた出力の有効性が確認された。出力の上限については、最大出力を 18 W とした慢性期動物試験においてバルーンのピンホールを認めたこと、最大出力を 12 W とした慢性期比較動物試験において全例で肺静脈隔離が成功していたことから、12 W とした。出力の下限については、慢性期比較動物試験において 5.5 W のみを使用した群の肺静脈隔離術の成功率が 60%であったため、有効性が得られる出力と判断した。よって、臨床試験における出力設定は 5.5 W～12 W として、ほぼ中央値である 8.5 W を通常出力とした。

総合機構は、非臨床試験で検討された 5.5 W～18 W において、本品の焼灼性能は示されていると考える。出力設定の範囲については、各出力がこれらの試験で群間比較されていないという点で情報には限界があるが、上限（12 W）及び下限（5.5 W）の設定経緯は理解で

き、当該設定で実施した臨床試験の成績（へ、参照）を踏まえて、同様の設定を採用したことは妥当と考える。

また、総合機構は、急性期動物試験において発現した肺への焼灼巣及び肺静脈の炭化について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

当該事象が生じた手技中に 5.5 W を超える出力で流動血液にレーザ照射したことが報告されていることから、当該事象は規定外のレーザ出力によるものとする。他の非臨床試験及び臨床試験では同様の事象を認めていないことから、本品による周辺臓器への損傷リスクは低いものであり、適切な出力設定について添付文書及びトレーニングにて情報提供を行うことで対応可能と考える。

総合機構は、急性期動物試験において周辺臓器への影響が見られたことに関し、心房細動アブレーションに用いられる焼灼原理としてレーザには新規性があることを踏まえ、安全性の観点から、レーザが組織深部及び周辺臓器に与える影響について申請者に追加の説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

レーザの組織深部への影響を評価するための追加試験として、動物組織片に対し、本品で設定可能な全ての出力設定（5.5 W/30 秒、7.0 W/30 秒、8.5 W/20 秒、8.5 W/30 秒、10 W/20 秒及び 12 W/20 秒）ごとに 2 種類のバルーンサイズ（ mm 及び mm）を用い、各条件につき 回ずつ、計 回レーザ焼灼を行った場合の焼灼巣形状を評価した。その結果、焼灼巣の幅はおおむね出力設定の序列に従い増大した。一方、焼灼巣の深さは、いずれの出力設定であっても 4 mm～5 mm の範囲内であった。生じた焼灼巣がレーザエネルギーの吸収により生じた熱の伝導による熱変性を含む深さであることを踏まえると、それ以上の深さにはレーザの影響は及んでいないことから、組織深部において特にレーザの作用による組織変性が生じる傾向はないと考えられる。また、臨床試験においても、肺への焼灼巣形成を示唆する有害事象は認められておらず、周辺組織への影響が生じた事象としては横隔神経麻痺があるが、大きな問題とはならない。

総合機構は、申請者の説明は妥当であり、主要臨床試験においてもレーザの深部到達により生じたと判断される事象は特に認めていないことも踏まえて、既承認のエネルギー（高周波等）を利用した場合と比較して、本品で特に重度又は広範囲の周辺組織を損傷する可能性は低いと判断した。

総合機構は、急性期動物試験、慢性期動物試験及び慢性期比較動物試験において発現したバルーンのピンホールについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、それぞれのピンホール発現の原因について、急性期動物試験及び慢性期比較動物試験では流動血液に対して 5.5 W を超える出力のレーザを照射したこと、慢性期動物試

験では本品の臨床使用時の設定範囲よりも高い 18 W/20 秒の設定でレーザを照射したことであると考察し、説明した。

総合機構は、非臨床試験において、出力とピンホール発現の関係を評価した試験成績がないこと等から、慢性期動物試験で発現したピンホールについて、18 W でのレーザ照射が原因と断定することはできず、急性期動物試験及び慢性期比較動物試験で発現したピンホールについても、現時点では必ずしも 5.5 W を超える出力のレーザの流動血液への照射のみが原因とは判断できないと考える。一方で、高出力による熱の発生は原理的にはピンホールと関与し得るため、流動血液に対する 5.5 W を超えるレーザ出力による過焼灼を回避するための注意喚起を添付文書及びトレーニングにて行う必要があると判断した。また、ピンホールの原因が特定できていないことを注意喚起するとともに、使用成績評価においてバルーンのピンホール及び関連する有害事象の発現状況を重点的に情報収集するよう、申請者に追加の対応を求めた。申請者は了承し、適切な注意喚起及び製造販売後の情報収集を行うとした。（バルーンのピンホールについて、へ、（4）（6）にて詳論する。）

総合機構は、追加提出された試験成績を含め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＞

本品の使用方法に関する資料として、内視鏡ファイバの再滅菌（内視鏡ファイバ滅菌バリデーション試験、内視鏡ファイバ再滅菌後の耐久性（引張強度、腐食抵抗性、視野角、画像、色調））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審査した結果、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、後述するへ項の＜総合機構における

審査の概要>の(4)6)バルーンのピンホールにて記載するように、バルーンに生じたピンホールの発現原因が不明であることから、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、本品使用时には、原因特定に至っていないピンホールがバルーンに生じる可能性があることをトレーニングにて周知するとともに、過焼灼回避のためのレーザ照射出力に関する情報提供を添付文書及びトレーニングにて行うことを申請者に指示した。加えて、使用成績評価において、バルーンのピンホール及び関連する有害事象の発現状況を重点的に情報収集し、想定を超えるリスクや、好発条件などを新たに認めた場合は、速やかに適切な対応をとるよう申請者に指示し、申請者は了承した。また、申請者は、製造販売後においても不具合品の解析や検証試験の実施等により、ピンホールの発現原因を引き続き検討し、製品の改善を行っていくと説明した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に関する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。

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。

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

臨床試験成績に関する資料として、米国にて実施された臨床試験（主要臨床試験及びフィージビリティ臨床試験）に関する資料が提出された。

＜提出された資料の概略＞

【主要臨床試験（有症候性心房細動治療における CardioFocus Endoscopic Ablation System-Adaptive Contact (EAS-AC) 、HeartLight®のピポタル臨床試験）】（治験期間： 年 月～ 年 月）

主要臨床試験は、既承認の高周波アブレーションカテーテル「ナビスター サーモクール」（以下「対照機器」という。）を対照として、本品群の有効性及び安全性の対照群に対する非劣性を検証することを目的として、米国 21 施設で行われた前向き無作為化非盲検多施設共同試験である。無作為化を行う対象の目標症例数は 350 例であった。

主要臨床試験のプロトコルには、無作為化を行う症例登録の前に、施設の希望により、本品に習熟するためにトレーニング症例を登録し手技を行うことができる旨が規定されていた。トレーニング症例は無作為化を行った解析対象からは除外されたが、トレーニング症例での患者選択及び除外基準は無作為化を行った症例と同一であった。また、無作為化を行わないことを除き、全ての試験及び評価手順は無作為化を行った症例にて本品群に割り付けられた患者と同様に行った。トレーニング症例への登録数は上限 60 例であった。

主要臨床試験の選択基準及び除外基準は表 6 に示すとおりであった。

表 6 主要臨床試験の選択基準及び除外基準

選択基準
試験登録時に以下の全ての基準に適合する患者。 1. 18 歳から 75 歳であること。 2. 7 日間を超えて持続せず、また自然停止する心房細動として発作性心房細動を定義したとき、症候性発作性心房細動と診断されている。 3. 再発性で症候性の心房細動、又は許容できない抗不整脈薬の副作用が確認され、少なくともクラス I、II 又は III の抗不整脈薬による治療が不成功（再発又は不耐）である。 4. 登録の 6 か月前以内に、最低 2 回の心房細動の症状（1 分を超える発作）を経験した。 5. 心電図検査、電話によるモニタリング、ホルタ心電図、その他のイベントレコーダ又はテレメトリー心電図にて、登録の 12 か月以内に最低 1 回の心房細動エピソードが記録された。 6. 試験の本質、本品による治療法を理解し、各々の治験実施施設の施設内倫理委員会又は施設内治験審査委員会にて承認された同意文書に書面で同意した。 7. 規定された術前、術後及びフォローアップ時の検査、評価及び要求事項を遵守する意志がある。 8. 登録後 12 か月以内は治験参加が見込まれる。
除外基準
試験登録時に以下の基準のうち一つでも該当する患者。 1. いずれかの肺静脈の平均径が 35 mm を超える。 2. 可逆的な原因による、又は心原性ではない、二次的な心房細動 3. 登録の 1 年前以内に 4 回を超える電氣的カーディオバージョンを受けた。ただし、不整脈の発現後 24 時間以内に行われたカーディオバージョンは含めない。 4. 画像診断（例えば経食道エコーや血管造影）にて左心房内血栓が診断されている。 5. WPW 症候群や心室頻拍歴を有するために、心房細動以外の理由で抗不整脈薬中断が行えない。

6. NYHA 分類がクラスⅢ又はクラスⅣである。
7. 不安定狭心症である。
8. 左室駆出率が 30%未満である。
9. 心臓弁の外科手術歴がある。
10. 登録の 6 か月前以内に冠動脈バイパス手術（以下「CABG」という。）を受けた。
11. 登録の 3 か月前以内に CABG 以外の心臓外科手術を受けた。
12. 1 年以内に心臓移植又は他の心臓外科手術のために待機している。
13. 胸骨傍前後方向での測定で、左心房サイズが 50 mm を超える。
14. 心房細動又は心房粗動治療のために、外科的又は経皮的に左心アブレーション術歴がある。
15. 登録の 60 日前以内に心筋梗塞歴がある。
16. 制御できない出血、その体質、血液凝固障害、凝血亢進状態にある。
17. 活動性全身性感染症又は敗血症
18. 心房粘液種（軟性腫瘍）と診断された。
19. 植込み型除細動器を有する。
20. 登録の 3 か月前以内に、脳卒中または一過性脳虚血発作のような血栓塞栓イベント歴がある。
21. 登録の 3 か月前以内に、重篤な胃消化管又は泌尿生殖器出血がある。
22. 重篤な肺疾患、肺又は呼吸器機能不全、又は原発性肺高血圧歴がある。
23. 必要とされるフォローアップ期間が終了しておらず、また主要臨床試験と重複するような、他の本品又は治験薬の試験に現在登録されている。
24. 以前に主要臨床試験に登録された。
25. 妊娠している、授乳している又は適切な避妊を行っていない、出産可能な女性
26. 試験参加またはフォローアップの規定を遵守することに対し被験者の能力に制限がかかる、又は主要臨床試験の科学的完全性に影響するような、他の合併症を有する。
27. 主要臨床試験において被験者の安全性が脅かされる可能性があるという治験担当医師の意見がある状態、又は造影剤への禁忌など、過度に高い手技上のリスクがもたらされるような状態にある。

[無作為化対象症例の結果について]

主要臨床試験における総登録症例数は 405 例で、トレーニング症例を除き無作為化を行う対象の登録症例数は 366 例であった。選択除外基準不適合等により除外された 13 例を除く 353 例に対し無作為化が行われ、178 例が本品群、175 例が対照群に割り付けられた。このうち、焼灼術未施行となった 11 例（本品群 8 例、対照群 3 例）を除く 342 例（本品群 170 例、対照群 172 例）が主要安全性評価対象とされた。また、同意撤回等の理由で主要有効性評価が不可能となった 8 例（本品群 3 例、対照群 5 例）を除く 334 例（本品群 167 例、対照群 167 例）が主要有効性評価対象とされた（図 6）。

主要有効性評価項目は、治療成功率とされた。治療成功と判定するための定義は「術後 90 日のブランキング期間以降、12 か月の評価期間中に 1 分以上持続する有症候性心房細動がないこと」と定義された。ただし、対照群において術後 80 日までの再治療は許可されていた。治療成功率は本品群 61.1%（102/167 例、95%信頼区間下限 54.5%）、対照群 61.7%（103/167 例、95%信頼区間下限 55.1%）であり、事前に設定された非劣性マージン 15%において、本品の対照群に対する非劣性が示された。

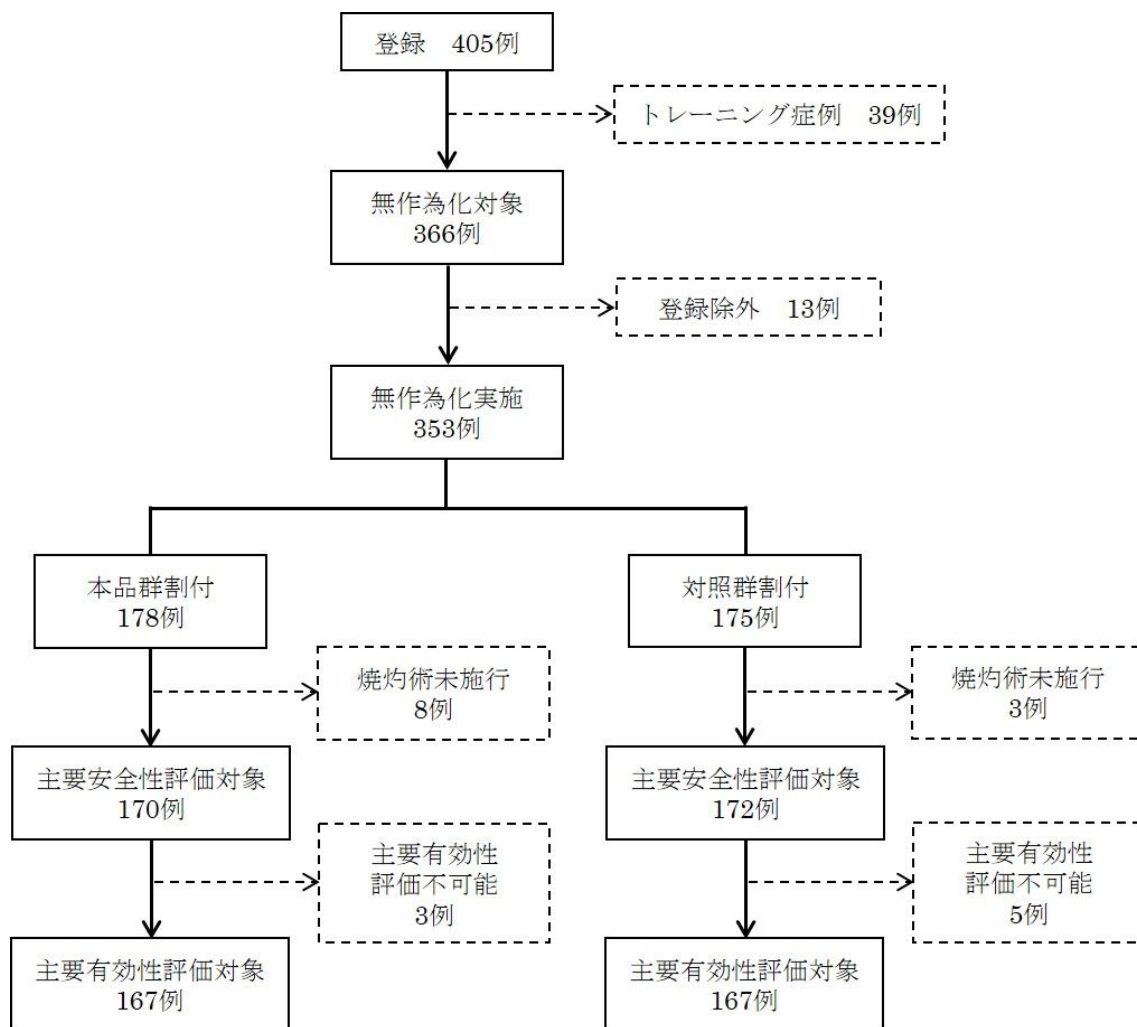


図 6 主要臨床試験の症例構成

主要安全性評価項目は、主要有害事象発現率とされた。主要有害事象の定義は、「一過性脳虚血発作、空気塞栓による脳卒中を含む脳血管障害、輸血を要する大量出血、心穿孔・心タンポナーデ又は臨床的に有意な心嚢液貯留、肺静脈狭窄、心筋梗塞、横隔膜麻痺、心房食道瘻、死亡、除細動を要する心房細動又は心房粗動」とされた。主要有害事象発現率は、本品群 11.8% (20/170 例、24 件)、対照群 14.5% (25/172 例、27 件) であり、事前に設定された非劣性マージン 8%において、本品の対照群に対する非劣性が示された。本品群の内訳は、空気塞栓による脳卒中を含む脳血管障害 2 例、心穿孔・心タンポナーデ又は臨床的に有意な心嚢液貯留 2 例、横隔膜麻痺 6 例、除細動を要する心房細動又は心房粗動 14 例であった。対照群の内訳は、空気塞栓による脳卒中を含む脳血管障害 1 例、輸血を要する大量出血 1 例、心穿孔・心タンポナーデ又は臨床的に有意な心嚢液貯留 3 例、肺静脈狭窄 5 例、横隔膜麻痺 1 例、除細動を要する心房細動又は心房粗動 16 例であった。両群において、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、心房食道瘻は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、本品群 8.2% (14/170 例、16 件)、対照群 5.8% (10/172 例、11 件) であった。本品群の重篤な有害事象は、横隔神経麻痺を呈する横隔神経損傷 4 例、心タンポナーデ、胸痛又は不快感が各 2 例、脳卒中、横隔膜麻痺、出血、転倒、ヘモグロビンの中等度の減少、多発性肺動脈塞栓、心嚢液貯留、偽動脈瘤が各 1 例であった。対照群の重篤な有害事象は、心タンポナーデ、胸痛又は不快感、心膜炎が各 2 例、心穿孔、脳血管障害、感染したペースメーカーリードによるメチシリン感受性黄色ブドウ球菌菌血症、心嚢液貯留が各 1 例であった。

死亡は、本品群で 1 例認めた。66 歳女性で、術前より肺高血圧症を合併していた。本品を用いた手技は合併症なく終了し退院したが、約 1 か月後に再発で受診し、心不全及び中等度肺高血圧症を認めて治療がなされた。本品による手技の約 4 か月後に心房細動に対する高周波アブレーションが施行された。その後心不全が増悪し、本品による手技の約 7 か月後に自宅で倒れているところを発見され死亡が確認された。死因は重度肺高血圧症とされ、術前より合併していた肺高血圧症の増悪と判断されて、本品との因果関係は否定された。

非重篤の有害事象の発現率は、本品群 42.4% (72/170 例、92 件)、対照群 39.0% (67/172 例、104 件) であった。いずれかの群で 3%以上発現した有害事象は、表 7 に示すとおりであった。

表 7 いずれかの群で 3%以上発現した非重篤有害事象の発現率

	本品群 (170 例)	対照群 (172 例)
心房細動又は心房粗動後の除細動	8.2% (14 例)	9.3% (16 例)
心嚢液貯留	4.7% (8 例)	8.1% (14 例)
血腫又は斑状出血	4.7% (8 例)	1.7% (3 例)
感染	4.1% (7 例)	2.3% (4 例)
胸痛又は不快感	2.9% (5 例)	6.4% (11 例)
目眩又は回転性目眩	0.0% (0 例)	3.5% (6 例)

機器の不具合の発現率は、本品群 6.2% (11/178 例、13 件)、対照群 1.1% (2/175 例、2 件) であった。本品群の不具合の内訳は、拡張液回路への血液混入、セットアップ中のビュレットへのエア混入、手技中複数回の TSS エラー発生が各 2 件、ビュレット内への血液混入、ビュレットへのエア混入、セットアップ時のパージ不能、操作中のディフレクション不能、バルーンカテーテルの破損、バルーンカテーテルシャフト内部の破損による異常画像の取得、内視鏡画像表示のずれが各 1 件であった。いずれの本品の不具合においても、関連のある有害事象の発現はなかった。

手技時間 (平均±標準偏差、以下同様。) は、本品群 236.0±52.8 分、対照群 193.0±63.6 分、全透視時間は、本品群 35.6±18.2 分、対照群 29.7±21.0 分、治療に要した時間は、本品群 173.8±46.6 分、対照群 151.2±56.2 分であった。

[トレーニング症例の結果について]

各施設は 4 例までの症例をトレーニング症例として登録し手技を行うことが許可されていた。結果的に 13 施設でトレーニング症例の登録が行われ、12 施設で手技が行われた。

トレーニング症例として登録された 39 例のうち、4 例は本品を使用する前に試験を中止した。試験中止理由は、選択除外基準不適合 2 例、持続性心房細動 1 例、コンソールの不具合 1 例であった。本品による手技が行われた 35 例が、有効性及び安全性の解析対象とされた。

主要有効性評価において、治療成功率は 60.0% (21/35 例) であった。

主要安全性評価において、主要有害事象発現率は 8.6% (3/35 例、3 件) であった。内訳は、横隔神経麻痺 1 例、除細動を要する心房細動又は心房粗動 2 例であり、一過性脳虚血発作、空気塞栓による脳卒中を含む脳血管障害、輸血を要する大量出血、心穿孔・心タンポナーデ又は臨床的に有意な心嚢液貯留、肺静脈狭窄、心筋梗塞、心房食道瘻、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、2.9% (1/35 例、1 件) であった。内訳は、術後 329 日目の輸血を要する大出血 (消化管出血疑い) が 1 例であった。

非重篤の有害事象の発現率は、31.4% (11/35 例、15 件) であった。2 例以上発現した有害事象の内訳は、胸痛又は不快感、血腫又は斑状出血、失神又は失神様症状が各 2 例であった。

機器の不具合の発現率は、11.4% (4/35 例、4 件) であった。不具合の内訳は、複数回の TSS エラー発生、バルーンへの血液混入、復旧不可能なエラーの発生、シースの送達操作不能が各 1 件であった。いずれの不具合においても、関連のある有害事象の発現はなかった。

【フィージビリティ臨床試験】参考資料 (試験期間：■■■年■■月～■■■年■■月)

米国において、本品の有効性及び安全性を確認する目的で、前向き単群非盲検多施設共同試験が実施された。総登録症例数は 100 例であったが、うち 14 例は本品を使用しなかったため解析対象から除外された。理由は、同意撤回 6 例、選択除外基準不適合 2 例、担当医師の判断 2 例、その他コンソールの故障等 4 例であった。結果的に 86 例に対し本品による手技が行われ、解析対象とされた。

主要有効性評価において、主要有効性評価項目は治療成功率とされた。治療成功と判定するための定義は「術後 12 か月間に心房細動の再発が認められないこと」とされた。86 例のうち 2 例は経過観察未完了のため評価から除外され、本試験における治療成功率は 59.5% (50/84 例) であった。

主要安全性評価において、主要安全性評価項目は主要有害事象発現率とされた。主要有害事象の定義は「一過性脳虚血発作、脳血管障害、大出血、心穿孔又は心タンポナーデ、冠動脈攣縮、心嚢液貯留、心臓弁損傷、肺静脈狭窄、心内膜炎、心筋梗塞、横隔神経麻痺を呈す

る横隔膜麻痺、心房食道瘻、死亡、除細動を要する不整脈」とされた。主要有害事象発現率は、16.3%（14/86 例、17 件）であった。内訳は、心内膜炎 7 例、横隔膜麻痺を呈する横隔神経障害 5 例、心穿孔又は心タンポナーデ 3 例、心嚢液貯留及び死亡が各 1 例であった。死因は、3 枝冠動脈病変による心筋梗塞による突然死であり、本品との関係は否定された。一過性脳虚血発作、脳血管障害、大出血、冠動脈攣縮、心臓弁損傷、肺静脈狭窄、心筋梗塞、心房食道瘻、除細動を要する不整脈は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、7.0%（6/86 例、6 件）であった。内訳は、心穿孔又は心タンポナーデ 3 例、横隔膜麻痺を呈する横隔神経障害 2 例、心嚢液貯留、肺炎、呼吸器系障害及び死亡が各 1 例であった。

非重篤の有害事象の発現率は、60.5%（52/86 例、90 件）であった。3 例以上発現した有害事象の内訳は、胸痛又は不快感 10 例、心膜炎 8 例、血尿 4 例、血腫又は斑状出血、低血圧、横隔神経麻痺が各 3 例であった。

機器の不具合の発現率は、3.5%（3/86 例、3 件）であった。不具合の内訳は、内視鏡ファイバの異常、レーザー出力時エラー発生、レーザー出力機構の故障が各 1 件であった。いずれの不具合においても、関連のある有害事象の発現はなかった。

＜総合機構における審査の概要＞

（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、本邦において薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動治療に対して承認されている他のアブレーションカテーテルと比較して、同程度の有効性及び安全性を有していると考ええる。よって、同様の臨床的位置づけであると考えており、治療選択肢の幅を広げるものである。手技上の利点としては、バルーンの柔軟性により、様々な径及び形状の肺静脈の標的部位にバルーンを密着させることができ、かつ内視鏡機能とガイド光の組み合わせにより標的部位を確認し、組織への接触不良などを最小限まで抑制することで、従来の高周波アブレーションカテーテル等では焼灼が困難な部位にも適用することが期待できる。また、レーザー照射中に内視鏡画像を常に確認し照射位置を把握することで、意図しない領域への焼灼を避け、肺静脈狭窄等の有害事象のリスクを低減することが期待できる。

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。

薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動に対する肺静脈隔離は、従来から行われている手技である。本品は、内視鏡画像にて標的部位を確認しながら焼灼できるという最大の特徴を有している。申請者が述べている、バルーンと組織との接触不良を抑制できる可能性や意図しない領域への焼灼を避けて肺静脈狭窄等の有害事象の発現リスクを低減できる可能性については、原理的には理解できるが、裏付ける試験成績はない。しかし、主要臨床試験で、本品が、既承認品に劣らない有効性及び安全性を有していることが示され、本品特有のリスクを踏まえても既承認品と比べて安全性上の懸念が増すことが示唆されなけ

れば、本品を既承認品と同様の位置づけの心房細動アブレーション治療機器の選択肢の一つとして、臨床現場に提供する意義はあると判断した。（本品の有効性については（3）、安全性については（4）にて詳論する。）

（2）海外臨床試験成績の本邦への外挿可能性について

申請者は、本邦で治験を実施せず、米国にて実施した主要臨床試験の成績を用いて本品を評価する妥当性について、以下のように説明した。

主要臨床試験の対象患者は、本邦における心房細動カテーテルアブレーションの適応と判断される患者に該当する。また、対照機器は、本邦でも心房細動患者のアブレーション治療に対して既承認であり、併用機器及び併用薬剤に関しても、国内外にて大きな差は認められない。使用方法及び手技の内容に関しても、本品を用いて行う手技の内容は従来から国内外で行われている肺静脈隔離であり、合併症回避のための横隔神経ペーシング等の対策も、国内外で同様である。よって、主要臨床試験の成績を用いて、本邦における本品の有効性及び安全性を評価できると考える。

総合機構は、本品の使用に関して、本品自体の有効性及び本品の使用環境について、本邦と米国で大きな差は示唆されないと考える。肺静脈隔離術を行うバルーン形状のアブレーションカテーテルが本邦で既に承認されていることも踏まえ、米国にて実施した主要臨床試験の成績を用いて本邦における本品の有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

（3）有効性について

申請者は、本品の有効性について、以下のように説明した。

主要臨床試験において、主要有効性評価項目である治療成功率について、本品群は 61.1%（102/167 例）、既承認の高周波アブレーションカテーテルを使用した対照群は 61.7%（103/167 例）であり、本品群の対照群に対する非劣性が示された。有効性の非劣性マージンについては、主要臨床試験と同様に心房細動患者を対象としたアブレーションカテーテルの比較試験⁵を参考に、15%と設定した。本邦における既承認品の非再発率にばらつきがあること^{2,6,7}を考慮しても、妥当な設定と考える。

総合機構は、本品の臨床的位置づけを踏まえると、本品の有効性が既承認品に劣らないことを適切に評価する必要があるとあり、主要臨床試験の評価は、本邦における本品の有効性を検討するにあたり妥当と考える。非劣性マージンについては、過去の臨床試験成績及び既承認品の成績のばらつき等を考慮すると受入れ可能であり、無作為化割り付けによる主要臨床試験において検証されたとおり、本品は、既承認である対照機器に劣らない有効性があると判断した。

(4) 安全性について

主要安全性評価項目とされた主要有害事象発現率は、本品群 11.8% (20/170 例)、対照群 14.5% (25/172 例) であった。安全性については事象の内容が重要であることから、事象ごとの考察について以下に述べる。なお、重篤な有害事象の発現率は、本品群 8.2% (14/170 例)、対照群 5.8% (10/172 例) であったが、内訳からは、重篤な有害事象に該当した横隔神経麻痺に関する事象が本品群のみで認められた影響が考えられた（(4) 横隔神経麻痺 参照）。

1) 血栓塞栓症

申請者は、本品使用時の血栓塞栓症リスクについて、以下のように説明した。

主要臨床試験における血栓塞栓症の発現率は、本品群で 2.4% (4/170 例)、対照群で 0.6% (1/172 例) であった。本品群の 4 例は、脳卒中、亜急性脳卒中、肺動脈塞栓及び深部静脈血栓症が各 1 例で、対照群の 1 例は脳血管障害であった。本品群の 4 例のうち、脳卒中及び亜急性脳卒中については、因果関係が否定されなかった。血栓塞栓症の発現率は、本邦ガイドラインの記載 (0.1%～2.8%)² の範囲内であり、許容可能と考える。また、主要臨床試験では、脳卒中の重症度評価である NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) 評価を、手術前、退院時及び 12 か月のフォローアップ終了時に行う計画とされていた。ベースライン時と比較して退院時にスコアの悪化を認めた症例は、本品群 1.8% (3/170 例) 及び対照群 2.4% (4/172 例) であり、12 か月後はそれぞれ 0.0% (0/170 例) 及び 0.6% (1/172 例) で群間差は認められなかった。以上のとおり、主要臨床試験で認められた塞栓性有害事象の発現状況等より、本品群で対照群よりも血栓塞栓リスクが高まる可能性はないと考える。なお、主要臨床試験で推奨された抗凝固療法は、欧米におけるガイドライン⁸に準拠しており、本邦のガイドライン²における推奨と同等であったと考える。

一方、本品特有の懸念事項として、レーザー照射による血栓形成が想定される。バルーンと組織の接触が良好な場合、レーザーは組織のみに照射されるが、バルーンと組織の間に血液が介在した場合、照射されたレーザーは介在した血液に吸収され、その際の発熱によって血栓が形成される可能性がある。血栓形成確認試験 (ロ. (3) 4)) にてレーザーを流動血液に対して照射した場合、5.5 W を超える出力のレーザー照射時に、血栓形成が認められている。そのため、本品は 5.5 W から最大 12 W の出力が可能であるが、照射野に流動血液を含む場合に関しては、臨床使用においても 5.5 W を超える出力を使用しないことが重要である。内視鏡画像で観察する高出力のレーザー照射に適した良好な接触状態は、心内膜との接触部分における白色の明瞭さで判断される。バルーンと心内膜組織間に血液が介在している領域は赤色に観察されるため、両者の判別は可能である (図 7)。同様にガイド光も明確に識別できるため、レーザー照射野に流動血液が存在するか否かは内視鏡画像にて判断が可能であると考ええる。さらに、心拍動や不用意な操作等の結果、バルーン位置が移動し、レーザー照射中に照射野に血液が含まれてしまう可能性はあるが、内視鏡画像を観察することで即座にそ

の状況が把握でき、フットスイッチにより、医師の判断にてレーザ照射の中止を迅速に行うことが可能である。手技時のこれらの注意点については、添付文書にて適切な出力設定を選択するよう注意喚起することとし、また、製造販売後のトレーニング等にて本事項を重点的に医師に周知することにより、確実なリスク低減を行う予定である。また、実臨床における発現状況について、使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供を行う予定である。

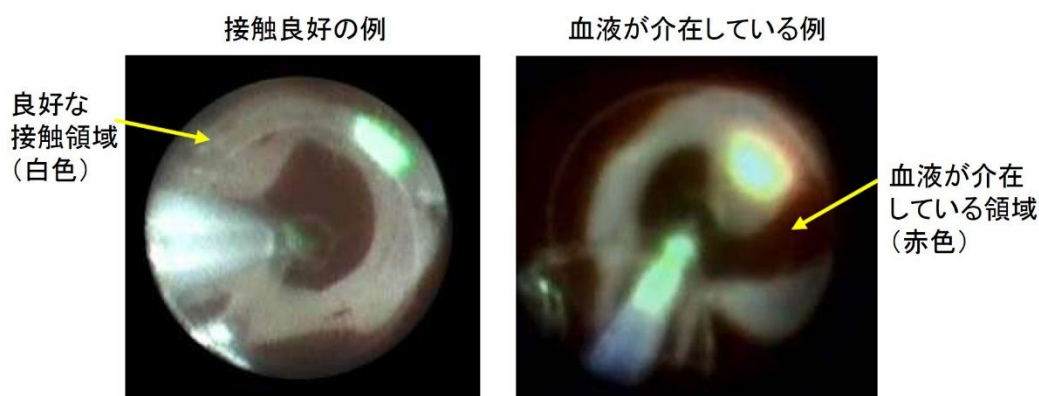


図 7 組織との接触が良好な場合と不良な場合にみられる内視鏡画像の例

総合機構は、本品使用時の血栓塞栓症リスクについて、以下のように考える。

主要臨床試験における血栓塞栓症の発現率について、対照群と比較して、本品群で明らかに高率に生じたとの結果ではなく、本品群で血栓塞栓症を認めた症例の詳細からも、本品特有のリスクにより血栓が形成したと示唆される経過は認められなかった。ただし、本品の原理に起因する事象として、非臨床試験から流動血液に 5.5 W を超えるレーザを照射した場合に血栓を生じる可能性が示されていることは重要である。血栓リスクへの対応として、流動血液存在下での出力に特に注意するとの申請者の方針は、血栓塞栓症リスクを最小化するために理論的には妥当であり、本品特有の注意事項として添付文書及びトレーニングを通じて、十分に情報提供し、手技中の流動血液の存在に気づいて対応できるようにする必要がある。また、5.5 W のレーザは流動血液に対して照射可能との規定ではあるが、本品の原理を踏まえると、流動血液の存在を認めた場合のレーザ照射は慎重に実施されるべきであり、流動血液への照射は可能な限り避ける必要がある。したがって、総合機構は、申請者が提案した適切な出力設定を選択するための注意喚起に加え、流動血液に対するレーザ照射を可能な限り避けることの注意喚起を添付文書及びトレーニングにて行うよう、申請者に対応を求め、申請者は了承した。また、使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供するとの申請者の見解について、総合機構は妥当と判断した。

2) 肺静脈狭窄

申請者は、本品使用時の肺静脈狭窄リスクについて、以下のように説明した。

主要臨床試験では、術後3か月時に画像評価が行われ、肺静脈狭窄（基準時より50%を超える径減少）は本品群で0.0%（0/622本）、対照群で0.8%（5/632本）、肺静脈狭小化（基準時より20%を超え50%以下の径減少）は本品群で21.9%（136/622本）、対照群で24.7%（156/632本）で認められた。術後12か月時の評価は、術後3か月時に肺静脈狭窄を認めた肺静脈のみについて行われる規定であったため、本品群には該当症例はいなかったが、任意で撮影した1例では肺静脈狭窄は認めず、肺静脈狭小化を認めた。主要臨床試験で発現した全ての有害事象において、肺静脈狭窄及び肺静脈狭小化に起因していると疑われる事象、肺静脈狭窄及び肺静脈狭小化に対する治療を要した症例はなかった。術後3か月以降に肺静脈狭窄が発現あるいは増悪する可能性は否定できないが、肺静脈狭窄発現のリスクに関しては術後3か月時の画像診断結果、及び少数例ながら術後12か月時の画像診断結果から、対照群に劣らない結果であると考ええる。本品は、バルーン配置後にガイド光にて焼灼部位を選定することができ、ハンドル部の操作により、バルーンカテーテルのシャフト軸方向に焼灼部位を調整可能である。添付文書にて、肺静脈内における焼灼による肺静脈狭窄等を防止するために、可能な限り肺静脈口より末梢側には照射しないように注意喚起を行う。また、使用成績評価において、関連する有害事象の発現状況及び画像評価が行われた場合の検査結果について詳細に情報を収集し、新たな知見があれば臨床現場に情報提供を行う。

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。

本品使用時の肺静脈狭窄リスクを正確に評価するためには、主要臨床試験において、より遠隔期の評価を全例で行う必要があったが、海外ガイドライン⁸では肺静脈狭窄のスクリーニングに手技後3～6か月以内の画像評価を提案していること等を踏まえると、一定程度のリスク評価は行われたと判断できる。主要臨床試験で評価した範囲では、肺静脈狭窄及び肺静脈狭小化の発現率は、いずれも本品群で対照群を上回ることではなく、狭窄を認めた症例についても治療を要さなかったことなどを総合的に判断すると、現時点では、本品使用時に既承認品の使用時と比較して明らかに肺静脈狭窄のリスクが高くなるとは考えにくい。肺静脈狭窄の発現機序及び本品の原理を考慮すると、肺静脈狭窄の回避のために、焼灼位置が肺静脈内部にならないように注意喚起を行うとの申請者の方針は妥当である。また、主要臨床試験で行われた評価は限定的であったことから、使用成績評価において、肺静脈狭窄に関連する有害事象の発現状況及び画像評価が行われた場合の検査結果について詳細に情報を収集し、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供するとの申請者の方針についても、総合機構は妥当と判断した。

3) 心穿孔、心タンポナーデ等

申請者は、本品使用時の心穿孔、心タンポナーデ等のリスクについて、以下のように説明した。

主要臨床試験では、心穿孔、心タンポナーデ又は臨床的に有意な（術後 1 か月以内、かつ、治療が必要であった）心嚢液貯留が、本品群で 1.2%（2/170 例）、対照群で 1.7%（3/172 例）認められた。

主要臨床試験で、該当する事象を発現した症例の詳細について、本品群の 1 例は、50 歳女性で、左上及び右上の肺静脈隔離が得られたが、術中に血圧低下及び心タンポナーデを認め、無脈性電気活動も認めた。心嚢穿刺及び心肺蘇生を行い、回復し、手技の 3 日後に退院した。穿孔発現の時点は特定されておらず、原因及び穿孔部位も不明である。もう 1 例は、67 歳男性で、左上肺静脈の隔離中に血圧低下及び心嚢液貯留を認めた。心嚢穿刺を行うも出血が持続し、緊急の開心術を行った際、左心耳に裂傷を認め、アブレーション時に本品によって生じた可能性が考えられた。いずれの事象も、本品特有ではなく、本品群の発現率は対照群を上回らないため、既承認のカテーテルと同様に、バルーンカテーテルを進める際の位置や抵抗の確認等を行い、慎重に操作することで安全性は担保されるものとする。実臨床におけるリスクについては使用成績評価において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。

総合機構は、心穿孔、心タンポナーデ等は重要な合併症であるが、主要臨床試験成績からは、本品特有のリスクや本品で対照機器を上回るリスクは示唆されていないため、申請者の方針は妥当と判断した。

4) 横隔神経麻痺

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。

主要臨床試験における横隔神経麻痺の発現率は、本品群 3.5%（6/170 例）、対照群 0.6%（1/172 例）であり、術後 1 年時点では、それぞれ 1.8%（3/170 例）及び 0.6%（1/172 例）であった。本品群で横隔神経麻痺を発現したいずれの症例も横隔神経ペーシングは実施されており、使用したレーザ出力は 8.5 W 又は 10 W であった。本品群において対照群と比較して発現率が高い傾向を認めたが、有意差は認められなかった。既承認のバルーン型アブレーションカテーテルの臨床試験に関する文献では 3.7%（5/134 例）⁶ 及び 11.2%（29/259 例）⁷ と報告されており、本品で特に高い傾向は認めなかったこと、既知の事象であること等から、臨床許容可能と考える。横隔神経麻痺のリスク低減策は、既承認のアブレーション機器と同様に、主要臨床試験でも指示及び推奨されていた横隔神経ペーシングによるモニタリングの実施とし、当該策について添付文書及びトレーニングにより適切に注意喚起を行う。また製造販売後の発現状況について使用成績評価に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を行う。

総合機構は、本品使用時の横隔神経麻痺のリスクが対照機器と比較して高まる可能性は否定できないが、既承認品における発現率を考慮すると特にリスクが高いとも判断されないため、申請者の見解は妥当と判断した。

5) 穿刺部における出血又は血腫

申請者は、本品使用時の穿刺部における出血又は血腫について、以下のように説明した。

主要臨床試験での穿刺部における出血又は血腫の発現率は、本品群で 5.9% (10/170 例)、対照群で 1.7% (3/172 例) であった。本品では約 12 Fr、対照機器では約 8 Fr のシースを使用したため、本品群での発現率が高かったと考えている。しかし、穿刺部における出血又は血腫は両群にて全て回復又は軽快したこと、本品の穿刺に関する手技は既承認のアブレーションカテーテルと同様であり、本品使用時の穿刺に関するリスクは本品と同程度の径を有するアブレーションカテーテルと同様であることが想定されることから、本品使用時の穿刺部における出血又は血腫に関するリスクは臨床使用において許容可能である。

総合機構は、本品使用時の穿刺部における出血又は血腫が生じるリスクについて、以下のように考える。

主要臨床試験では、穿刺部における出血又は血腫が本品群にて対照群よりも高い割合で発現したが、重篤な症例は認めていないことから、臨床上許容できないリスクとの判断には至らない。申請者が考察するように、本品の使用には、対照機器よりも太いシースが必要となるが、既承認のアブレーションカテーテルでも同程度の径のシースが使用されていることを踏まえると、静脈穿刺に関する従前からの注意を引き続き行うことで対応可能である。なお、実臨床での発現状況については、使用成績評価において情報収集し、得られた知見を適切に臨床現場に情報提供するよう申請者に求め、申請者は了承した。

6) バルーンのピンホール

申請者は、ピンホールの原因及びリスクについて、以下のように説明した。

主要臨床試験において、本品の不具合として、バルーンのピンホール 1.7% (3/178 例) が発現した。また、海外での使用において製造元に報告されたバルーンのピンホールの発現率は 2.9% (例) であった。過剰な熱によってピンホールが生じる可能性があり、血栓形成と同様に、流動血液に対する 5.5 W を超えるレーザ出力により過剰な熱が生じたことがピンホールの原因と考える。また、バルーン膜厚のばらつきについては規格を設けて品質管理を行っていること、シースによる擦れについては非臨床試験 (ロ. (3) バルーンカテーテル耐久性) にて評価を行い問題ないことを確認していること、内視鏡とバルーンとの接触については構造上回避されていることから、現時点では熱以外の原因が関与したピンホールの発現はないと考える。そのため、ピンホールの発現リスクを低減する措置として手技に関する注意喚起を徹底する。

一方、ピンホールが発現した場合のリスクについて、主要臨床試験において発現したピンホールに関連して発現した有害事象はないが、バルーン内への血液の流入及びバルーン外への拡張液の流出が生じる懸念がある。バルーン外への拡張液の流出に関しては、拡張液の生物学的安全性試験及び各成分の報告等から、拡張液の生体内における安全性について確認済みである (ロ. (2) 2) 生物学的安全性に関する資料 参照)。なお、ピンホールが発現

した場合、バルーン内外の交通が作成され、バルーンの拡張状態の変化、拡張液循環経路への血液の混入、血中への流出によるビュレット内の液量減少を検出する安全装置により発見され得る。これらの異常が確認された場合、本品を交換することが必要である。よって、一回の焼灼が終了するごとに、バルーンの拡張状態の変化及び拡張液循環経路への血液混入を確認することが必要であるため、その点を添付文書及びトレーニングにて情報提供する。

総合機構は、本品で認められるバルーンのピンホールのリスクについて、以下のように考える。

ピンホールが生じる原因として、過剰な熱の発生による可能性は考え得るが、流動血液に対し 5.5 W を超えるレーザーを照射した際にピンホールが生じたとする明確な非臨床試験及び臨床試験結果はない。また、レーザー照射に関する注意喚起を行った後にも発現していることから、当該状況を避けることでピンホールの発現を確実に回避できるかは不明である。一方、ピンホール発現時のリスクとしては、バルーン内への血液流入及び血中への拡張液の流出の可能性が考えられるが、提出されている臨床試験成績等からはこれらと直接の関連が示唆される有害事象の発現は認められず、拡張液についても明らかな有害性は示唆されていない。したがって、現時点において、本邦での臨床現場で使用することは可能と考えるが、本品の使用時には、原因特定に至っていないピンホールがバルーンに生じる可能性があることをトレーニングにて周知するとともに、過焼灼回避のためのレーザー照射出力に関する情報提供を添付文書及びトレーニングにて十分に行う必要がある。また、使用成績評価において、バルーンのピンホール及び関連する有害事象の発現状況を重点的に情報収集し、想定を超えるリスクや、好発条件などを新たに認めた場合は、速やかに適切な対応をとるよう申請者に求め、申請者は了承した。また、申請者は、製造販売後においても不具合品の解析や検証試験の実施等により、ピンホールの発現原因を引き続き検討し、製品の改善を行っていくと説明した。

(5) 製造販売後の安全対策

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、既承認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、既承認のバルーン型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から、本品の安全な使用のためには、本品の特徴を十分に理解しリスクを適切に把握した術者により慎重に使用される必要がある。したがって、本品は、既に不整脈に対する経皮的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重要であると判断した。よって、承認条件 1 及び 2 を付することが妥当と判断した。

申請者は、トレーニング内容について以下のように説明した。

米国において策定されているトレーニングプログラムを基に、本邦においては以下の内

容のトレーニングを計画している。

- ① 本品の原理、構造、使用方法等に関する説明、及び適正使用のための情報提供を含んだ製品トレーニングの受講（座学及びハンズオントレーニング）
- ② 使用経験のある医師（自身単独で 15 症例以上の本品使用経験を有する医師）の立会いの下で本品による手技を 1 例行い、臨床使用下で指導を受ける。

なお、上記の②に関して、米国においては使用経験のある医師の立会いの下に行う指導を必須としていなかったが、本邦では臨床試験が行われていないこと、及び本品の手技手順及び注意事項に関しては術者による実際の手技を行い習得することが十分に安全性を確保する上で特に必要であると考えられることから、当該指導を本邦では必須とする。また、関連学会と協力し、医師及び施設の指針を作成する。

総合機構は、申請者の見解は妥当と判断した。

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

申請者から提出された製造販売後の使用成績調査計画書（案）の概要を表 8 に示す。

表 8 使用成績調査計画書（案）の概要

目的	本品の有効性及び安全性の調査
予定症例数	300 例 (本品の製造販売承認日より本品を使用した全症例を対象とする。)
調査期間	4 年（販売準備期間：8 か月、患者登録期間：18 か月、患者追跡期間：12 か月、調査票確認・再調査期間：6 か月、成績固定・解析及び報告書作成期間：4 か月）
調査項目	ア．調査を行う事項 患者背景情報、術前所見、術中所見、術後調査（退院時）、術後調査（術後 3 か月、術後 12 か月、指定調査時以外（必要な場合））、有害事象、不具合、中止、全般的特記事項 イ．重点調査項目 一過性脳虚血発作（術後 1 か月以内のみ）、空気塞栓による脳卒中を含む脳血管障害、輸血を要する大量出血（術後 1 週間以内のみ）、心穿孔・心タンポナーデ又は臨床的に有意な心嚢液貯留（術後 1 か月以内のみ）、肺静脈狭窄（12 か月間のフォローアップ期間中を通じて）、心筋梗塞（Q 波を伴うもののみー術後 1 週間以内のみ）、横隔膜麻痺（ブランピング期間を超えて残存するもの）、心房食道瘻（術後 6 か月以内のみ）、死亡（12 か月間の経過観察期間中で、機器又は手技に起因すると考えられるか、

	因果関係が判定できないもの)、輸血に至らない出血を含む出血性合併症(穿刺部も含む)、バルーンのピンホール発現及びそれに関連する有害事象
--	---

申請者は、症例数の設定根拠を以下のように説明した。

有効性について、本品の主要臨床試験において、手技1年後の心房細動非再発率は61.1%、95%信頼区間下限は54.5%であったため、本調査での心房細動非再発率が55%を下回らないことを、第一種の過誤を0.05、検出力80%として評価する場合に必要な症例数として150例が算出された。また、安全性については、重点調査項目のうち本品の主要臨床試験において最も発現率が低かった事象は「空気塞栓による脳卒中を含む脳血管障害」及び「心穿孔・心タンポナーデ又は臨床的に有意な心嚢液貯留」の2事象で、発現率はそれぞれ1.2%（2/170例）であった。これら発現率1.2%の有害事象を95%の確率で検出するためには249例の症例が必要であるが、1年後追跡調査時までの脱落率を15%と推定し、目標症例数を300例に設定した。

総合機構は、本品の主要臨床試験は米国のみで行われたこと、本品の焼灼原理が既承認のアブレーションカテーテルと異なること、及び内視鏡の扱いなど手技の詳細が既承認のアブレーションカテーテルと異なることから、本邦での実臨床使用における有効性及び安全性を確認するために、製造販売後の使用成績評価は重要であると考えた。以上から、一定症例数に達するまでは販売開始からの全例を調査対象とする申請者の方針は妥当と判断し、承認条件3を付することが妥当と判断した。また、重点調査項目内容を含めた使用成績調査計画は妥当と判断した。

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略＞

平成26年11月20日付け薬食発1120第5号「医療機器の承認申請について」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、主要臨床試験（別

添資料へ-1)では、本来、重篤な有害事象とすべき1件の有害事象(多臓器不全による入院)が非重篤として扱われていた。また、治験責任医師から症例報告書に署名する役割を委任されたことを明確に確認できない治験分担医師が、症例報告書に署名している事例が認められた。以上の改善すべき事項が認められたが、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障のないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

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を目的として、経皮的カテーテル心筋焼灼術を行うアブレーションシステムであり、バルーンカテーテル、内視鏡ファイバ、拡張液、コンソール及び附属品から構成される。本品の審査における主な論点は、(1) 臨床的位置づけ、(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

薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動に対する肺静脈隔離は、既承認のアブレーションカテーテルにより従来から行われている手技である。本品は、内視鏡画像にて標的部位を観察しながら焼灼できるという最大の特徴を有する。この特徴により、既承認のアブレーションカテーテルよりもバルーンを的確に配置することでバルーンと組織との接触不良を抑制できる可能性及び意図しない領域への焼灼を避けることで肺静脈狭窄等の有害事象の発現リスクを低減できる可能性は、原理的には理解できるが、それを裏付ける試験成績はない。しかし、主要臨床試験において、本品が既承認品に劣らない有効性及び安全性を有していることが示され、本品特有のリスクを踏まえても既承認品と比べて安全性上の懸念が増すことは示唆されなかった。したがって、本品を既承認品と同様の位置づけの心房細動アブレーション治療機器の選択肢の一つとして、臨床現場に提供する意義はありと判断した。

(2) 安全性

主要安全性評価項目の主要有害事象発現率は、本品群の対照群に対する非劣性が示された。本品の安全性上懸念される各事象、及び一般的なアブレーション手技に伴う安全性について、以下のように評価した。

血栓塞栓症は、主要臨床試験成績からは本品特有のリスクにより血栓が形成したと示唆される結果は認められなかった。ただし、本品の原理として血液へのレーザ照射により血栓を生じる可能性があること、及び非臨床試験において流動血液に5.5 Wを超えるレーザを照射した場合に血栓を生じる可能性が示されていることから、適切な出力設定を選択するための注意喚起に加え、流動血液に対するレーザ照射を可能な限り避けることの注意喚起を実施する必要があると判断した。

肺静脈狭窄、心穿孔、心タンポナーデ等、横隔神経麻痺、穿刺部における出血又は血腫については、本品特有の機序で発現することを示唆する事象は認められず、アブレーション術における従前からの注意を引き続き行うことで対応可能と判断した。

上記の事象については、主要臨床試験の症例数は限られていることなどから、使用成績評価において情報収集を行い、新たな知見があれば臨床現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

バルーンのピンホールについては、発現原因として、流動血液に対する 5.5 W を超えるレーザー照射による過剰な熱の発生による可能性が考え得るが、明確な根拠はない。また、熱以外の原因も完全には否定できないため、バルーンのピンホールの明確な原因は不明である。ピンホール発現に伴うリスクとしてバルーン内への血液流入及び血中への拡張液の流出の可能性が考えられるが、提出されている臨床試験成績等からはこれらと直接の関連が示唆される有害事象の発現は認められず、拡張液についても明らかな有害性は示唆されていない。したがって、現時点において、本邦の臨床現場で使用することは可能と考えるが、原因特定に至っていないピンホールがバルーンに生じる可能性があることを周知するとともに、申請者が提案する過焼灼回避のためのレーザー照射出力に関する注意点について情報提供を十分に行う必要があると判断した。また、使用成績評価において、バルーンのピンホール及び関連する有害事象の発現状況を重点的に情報収集し、想定を超えるリスクや、好発条件などを新たに認めた場合は、速やかに適切な対応をと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、既承認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、及び既承認のバルーン型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から、本品を安全に使用するためには、既に不整脈に対する経皮的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、本品の使用時に生じ得る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、本品の主要臨床試験が米国のみで行われたものであること、本品は既承認品と比較して焼灼原理や手技上の差分を有することから、使用成績評価において一定症例数に達するまでは本品を使用した全症例の情報収集を行い、本邦での実臨床使用における有効性及び安全性を確認する必要があると判断した。よって、承認条件 3 を付す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を目的として使用する。

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術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。
3. 製造販売後、一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、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。

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 4 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

- ¹ Inoue H et al., Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination, *Int J Cardiol.*, 2009; 137: 102-107.
- ² 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, 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.
- ³ Haïssaguerre M et al., Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins, *N Engl J Med.*, 1998; 339: 659-666.
- ⁴ 仲里ら, 重水による全体水分量の測定 (第1報): 健常者、ネフローゼ患者、血液透析患者についての比較考察、*日本透析医学会雑誌*, 1988; 21(9):837-842.
- ⁵ Reddy VY et al., Randomized, controlled trial of the safety and effectiveness of a contact force-sensing irrigated catheter for ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results of the TactiCath contact force ablation catheter study for atrial fibrillation (TOCCASTAR) study, *Circulation*, 2015; 132(10): 907-915.
- ⁶ Sohara H et al., HotBalloon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF, A Multicenter Randomized Trial in Japan, *J Am Coll Cardiol.*, 2016; 68(25): 2747-2757.
- ⁷ 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.
- ⁸ Calkins H et al., 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design, *Europace*, 2012; 14(4): 528-606.