令和５年 12 月６日
医　　薬　　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］　VARIPULSE パルスフィールドアブレーションカテーテル
［申 請 者］　ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
［申 請 日］　令和５年２月１日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和５年 12 月６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、承認することが適当である。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、使用成績評価の調査期間は４年とし、次の条件を付すことが適当である。

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及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された実施医基準及び施設基準の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

審査報告書

令和 5 年 11 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［　類　別　］：　1. 機械器具 51　医療用嘴管及び体液誘導管

2. 機械器具 29　電気手術器

［一般的名称］：　1. アブレーション向け循環器用カテーテル

2. 経皮心筋焼灼術用電気手術ユニット

［販　売　名］：　1. VARIPULSE パルスフィールドアブレーションカテーテル

2. TRUPULSE ジェネレータ

［申　請　者］：　ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

［申請年月日］：　令和 5 年 2 月 1 日

［審査担当部］：　医療機器審査第一部

審査結果

令和 5 年 11 月 13 日

［　類　別　］：　1. 機械器具 51　医療用嘴管及び体液誘導管

2. 機械器具 29　電気手術器

［一般的名称］：　1. アブレーション向け循環器用カテーテル

2. 経皮心筋焼灼術用電気手術ユニット

［販　売　名］：　1. VARIPULSE パルスフィールドアブレーションカテーテル

2. TRUPULSE ジェネレータ

［申　請　者］：　ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

［申請年月日］：　令和 5 年 2 月 1 日

【審査結果】

「VARIPULSE パルスフィールドアブレーションカテーテル」（以下「本カテーテル」という。）及び「TRUPULSE ジェネレータ」（以下「本装置」という。）は、薬剤不応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パルスフィールドアブレーション（Pulsed field ablation、以下「PFA」という。）システムである（以下本カテーテル及び本装置をあわせて「本品」という。）。PFA は、短時間・高電圧のパルス電場を心筋組織に対して出力することにより、心筋組織の細胞膜の透過性を亢進し、細胞膜表面に生じさせた不可逆的な穿孔により細胞死を引き起こすことで、焼灼巣を形成するアブレーション方法である。

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、並びに性能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、欧州及びカナダで実施された臨床試験の中間解析時の試験成績が提出された。

主要有効性評価項目「有効性評価期間中（アブレーション手技から 91～365 日後）における心電図データ（不整脈モニタリング機器で 30 秒以上）に基づく記録上の症候性又は無症候性の心房細動、心房頻拍及び心房粗動の非再発率」について、中間解析における非再発率の事後分布の平均値は 70.0%であり、両側 95%信用区間は（62.1%, 77.4%）であった。非再発率が事前に設定した性能目標 50%を上回る事後確率は 99.9%超であり、主要有効性評価項目の早期成功の達成基準で

ある閾値 99.75%を上回ったことから、本品の有効性は示されたと判断した。

主要安全性評価項目「初回マッピング及びアブレーション手技 7 日以内の主要有害事象（以下「PAE」という。）の発現率」について、中間解析時点までに PAE の発現はなかった。中間解析における PAE の発現率の事後分布の平均は 0.5%であり、両側 95%信用区間は（0.0%, 2.0%）であった。PAE の発現率が事前に定めた性能目標 14%を下回る事後確率は 99.9%超であり、主要安全性評価項目の早期成功の達成基準である閾値 97.5%を上回った。早期成功の基準は達成したが、PFA が新しい焼灼原理であることを踏まえ、アブレーション治療における主な安全性上の課題である脳塞栓、食道損傷及び心房食道瘻、横隔神経麻痺、肺静脈狭窄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。

本品は既承認の高周波アブレーション機器及びバルーンアブレーション機器とは形状及び焼灼の原理が異なる。そのため、不整脈の経皮的アブレーション術に対する十分な経験を有している医師が、本品に関する適切なトレーニングを受けリスクを適切に把握した上で、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、本品は新しい原理のアブレーション機器であり、臨床データも限定的であるため、使用成績調査により本邦での実臨床使用における安全性及び有効性に関する情報収集を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ず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。

＜本カテーテルの使用目的＞

本品は、薬剤不応性症候性の発作性心房細動の治療のために、パルスフィールドアブレーション及び心臓電気生理学的検査を実施することを目的とする多電極カテーテルである。

＜本装置の使用目的＞

本品は、頻脈性不整脈の治療を目的に、経皮的カテーテル心筋アブレーション術を施行するために使用するパルスフィールドアブレーションエネルギーの出力発生装置である。

＜承認条件＞

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及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された実施医基準及び施設基準の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。

以上

審査報告

令和5年11月13日

審議品目

［　類　別　］	：	1. 機械器具51　医療用嘴管及び体液誘導管
		2. 機械器具29　電気手術器
［一般的名称］	：	1. アブレーション向け循環器用カテーテル
		2. 経皮心筋焼灼術用電気手術ユニット
［販　売　名］	：	1. VARIPULSE パルスフィールドアブレーションカテーテル
		2. TRUPULSE ジェネレータ
［申　請　者］	：	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
［申請年月日］	：	令和5年2月1日
［申請時の使用目的］	：	1. 本品は、薬剤不応性症候性の発作性心房細動の治療のために、パルスフィールドアブレーション及び心臓電気生理学的検査を実施することを目的とする多電極カテーテルである。
		2. 本品は、頻脈性不整脈の治療を目的に、経皮的カテーテル心筋アブレーション術を施行するために使用するパルスフィールドアブレーションエネルギーの出力発生装置である。

［目次］

1. 審議品目の概要 6
2. 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 9
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 9
ロ. 設計及び開発に関する資料 12
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 18
ニ. リスクマネジメントに関する資料 19
ホ. 製造方法に関する資料 19
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 19
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 40
チ. 法第63条の2第1項の規定による届出に係る同項に規定する添付文書等記載事項に関する資料 41
3. 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 41
4. 総合評価 42

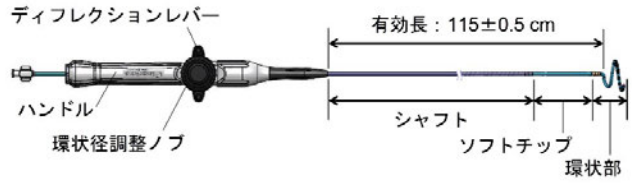
［略語等一覧表］

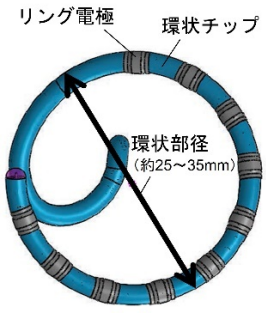
略語又は略称	英語	日本語
AAD	antiarrhythmic drug	抗不整脈薬
ACT	activated clotting time	活性化凝固時間
ACL	advanced catheter location	アドバンストカテーテルロケーション
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
BMI	body mass index	ボディマス指数
ECG	electrocardiogram	心電図
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HRS	Heart Rhythm Society	米国不整脈学会
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
IRE	irreversible electroporation	不可逆電気穿孔法
mITT	modified intention-to-treat	調整後の、治療の意図に基づく
MMSE	mini mental state examination	ミニメンタルステート検査
MRA	magnetic resonance angiography	核磁気共鳴血管撮影法
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像撮影法
mRS	modified rankin scale	モディファイドランキンスケール
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NIHSS	National Institutes of Health stroke scale	NIH 脳卒中スケール
PAE	primary adverse events	主要有害事象
PFA	pulsed field ablation	パルスフィールドアブレーション
PP	per protocol	治験実施計画書に適合した
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比

1. 審議品目の概要

VARIPULSE パルスフィールドアブレーションカテーテル（以下「本カテーテル」という。）及び TRUPULSE ジェネレータ（以下「本装置」という。）は、薬剤不応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パルスフィールドアブレーション（Pulsed field ablation、以下「PFA」という。）システムである（以下、本カテーテル及び本装置をあわせて「本品」という。）。PFA は、短時間・高電圧のパルス電場を心筋組織に対して出力することにより、心筋組織の細胞膜の透過性を亢進させ、細胞膜表面に生じた不可逆的な穿孔により細胞死を引き起こさせることで焼灼巣を形成するアブレーション方法である。

本カテーテルは、先端部が環状の多電極カテーテルであり、環状部は患者の肺静脈口の大きさに応じて約 25～35mm 径の間で調整可能であり、本装置は、本カテーテルにパルス電場を出力するためのジェネレータである（図 1）。本カテーテルは、大腿静脈から挿入したシースを介して左心房へ到達させ、肺静脈の入口部にリング電極を接触させアブレーションを行い、次に前庭部にリング電極を移動しアブレーションを行う（図 2）。アブレーションの際には、パルス電場を出力する電極として、本カテーテル環状部に位置する 10 個のリング電極から連続した 6～10 個の電極を選択する。1 個おきの電極対に対しては電圧 1760V、隣接する電極対に対しては電圧 880V の短時間のバイポーラ二相性パルスが本装置より出力される（図 3 及び図 4）。1 回のアブレーションは、図 4 に示す[redacted]により構成される。

<table>
<tr><th>本カテーテル</th><th>本装置</th></tr>
<tr><td>全体図
 

環状部詳細図
 
</td><td>

＜コンソールの寸法＞
幅：約 58 cm、奥行き：約 48 cm
高さ：約 28 cm、重量：約 29 kg</td></tr>
</table>

図 1　本品の外観図

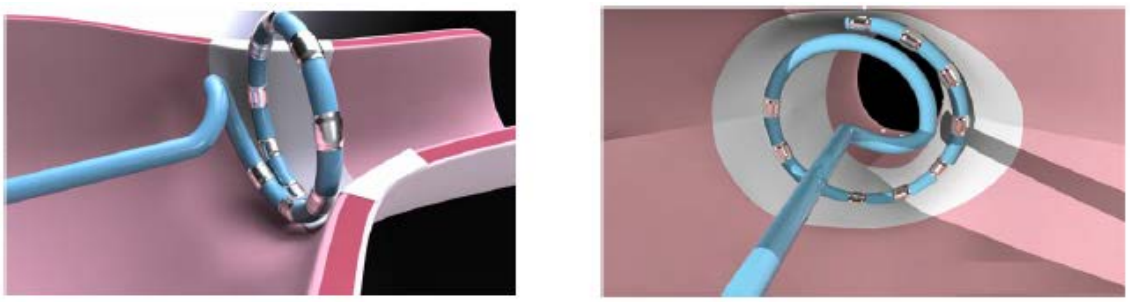


図 2　本カテーテルを肺静脈口に留置した様子の模式図（例）

（左：肺静脈入口部に留置し、リング電極を環状部外周方向に接触させる様子、
右：肺静脈前庭部に留置し、リング電極を心房側から肺静脈方向に接触させる様子）

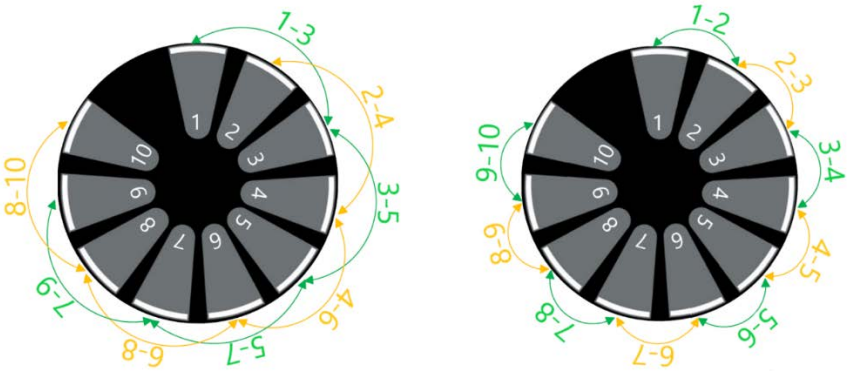


図 3　選択可能な電極対

（左：1 個おきの電極対、右：隣接する電極対）

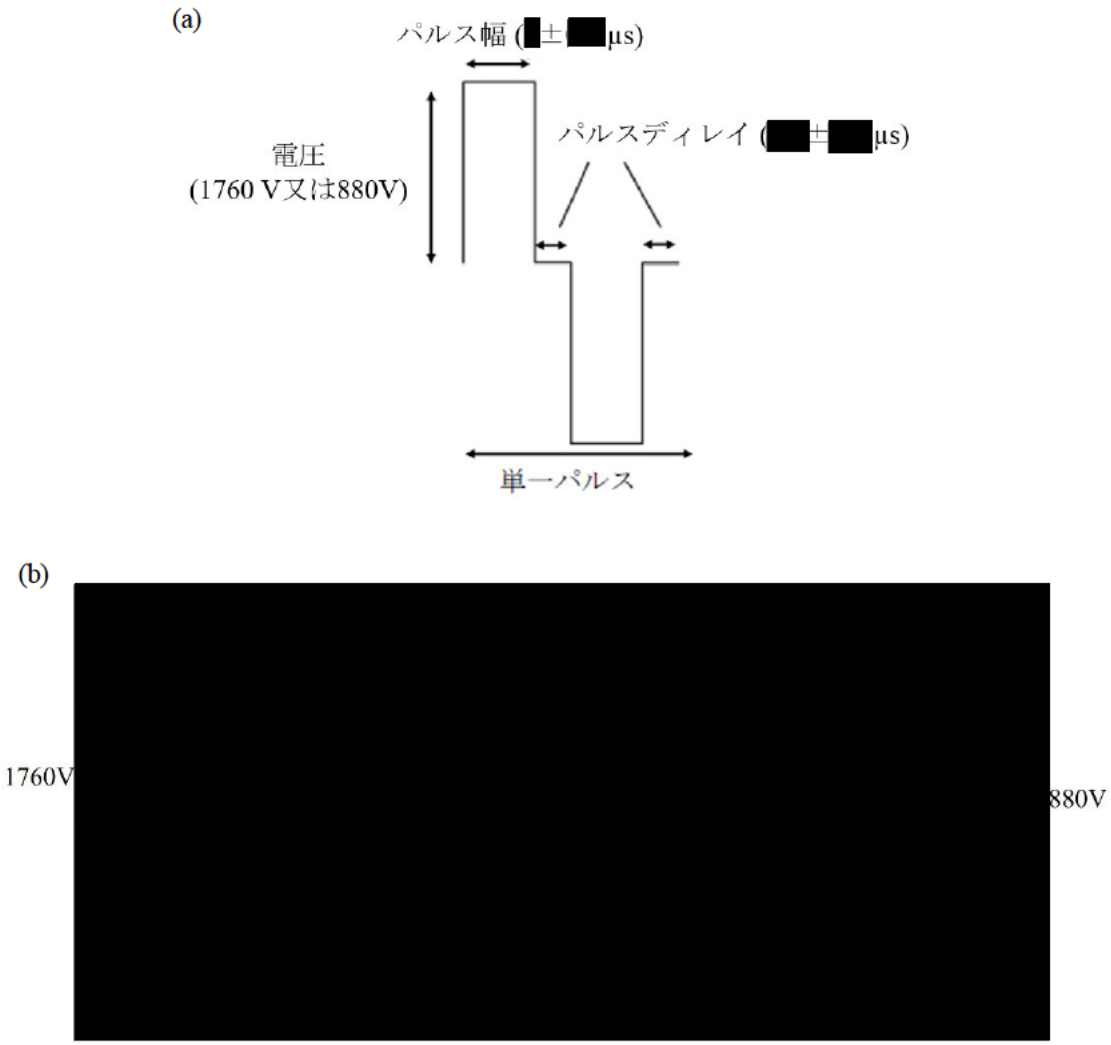


図 4　本装置が出力するパルス

(a) 単一パルスの仕様　(b) パルス群（アプリケーション 1 回分）

- [redacted]」には、(a)に示す単一パルスが[redacted] 個含まれる。
- [redacted]」には、[redacted]分（電極を[redacted] 個選択した場合、[redacted] では図 3 の[redacted]、[redacted] では[redacted]）の[redacted]のバーストが含まれる。
- [redacted]」は、[redacted]電極対から出力され、振幅 1760V のパルスのバーストサイクルが[redacted] 個含まれる。
- [redacted]」は、[redacted]電極対から出力され、振幅 880V のパルスのバーストサイクルが[redacted] 個含まれる。

本カテーテルの環状チップ内部には磁気センサが配置されており、当該磁気センサを利用し、3 次元マッピング装置の「バイオセンス CARTO 3」（承認番号：22200BZX00741000）にて本カテーテルの電極の位置表示が行われる。また、本品は、イリゲーションポンプの「nGEN ポンプ」（承認番号：30200BZX00043000）と併用し、イリゲーションを行いながら使用される。図 5 に併用医療機器との接続例を示す。

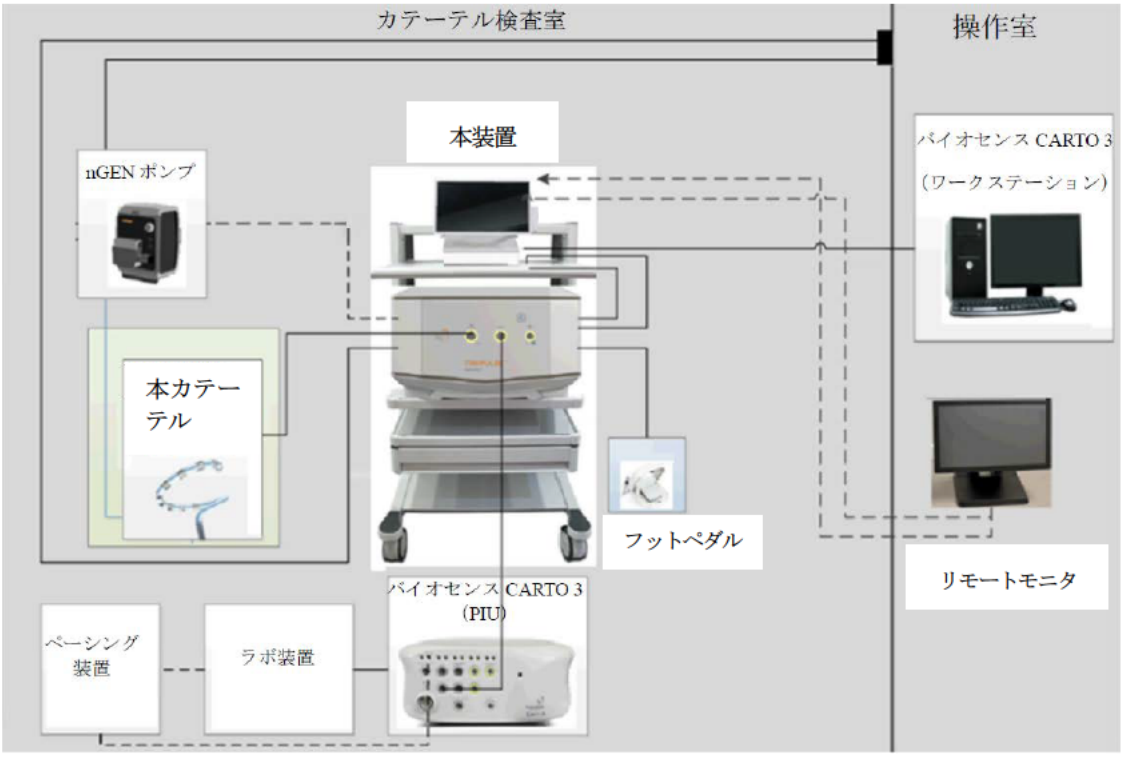


図 5　本品及び併用医療機器の接続例*

*実線は本品の作動に必須の接続であり、点線はそれ以外の接続を意味する。

2.　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。

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 3 章第 5 節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、本邦における心房細動患者数は、2005 年時点で 71.6 万人と推定され、2050 年には 103 万人に至ると予測されている[1]。心房細動は、心房の心筋組織に異常な電気興奮が生じることで、心臓が 300 回/分又はそれ以上の高頻度で不規則に拍動する疾患であり、動悸、息切れ、倦怠感等の自覚症状を来す場合がある。心房細動を発症すると十分な心房収縮が得られず心房内の血液が滞留し血栓ができやすくなり、心原性脳梗塞を誘発するおそれがある。また、血行動態の悪化により心不全を引き起こすおそれがある。

本品の適応である発作性心房細動の治療として、薬物療法又は非薬物療法が行われる。薬物療法では主に抗不整脈薬が用いられるが、長期にわたる服薬が必要となる。また、薬物療法を行ったとしても、発作性心房細動の多くの症例が慢性心房細動へ移行する[2,3]。一方で、非薬物療法として外科手術及び経皮的心筋アブレーション術がある。外科手術は、開胸に伴う全身麻酔や術後感染等のリスクを有する。経皮的心筋アブレーション術は、1990 年代後半に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ったことから[4]、外科手術より低侵襲な治療方法として普及してきた。発作性心房細動症例では、アブレーションカテーテルを用いて肺静脈と左心房の境界の心筋組織を変性させ、肺静脈起源の異常電位が肺静脈から心房へ流入しないように電気的に隔離する「肺静脈隔離術」が基本の術式とされている（図 6）。

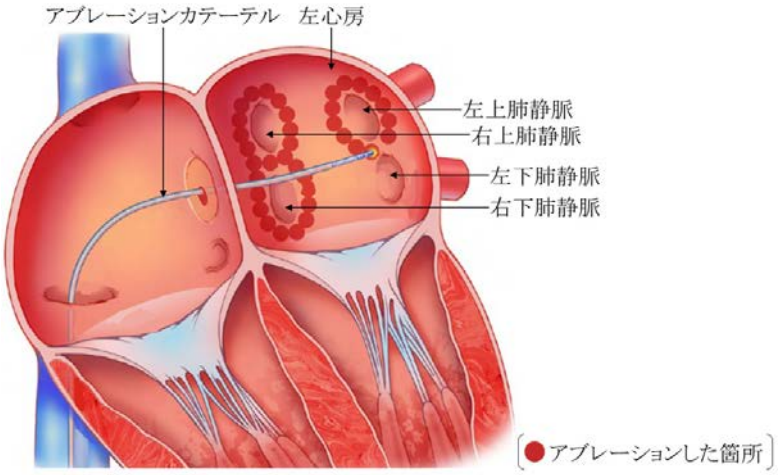


図 6　従来のアブレーションカテーテルを用いた肺静脈隔離術の模式図

本邦で使用されている既承認のアブレーションカテーテルは、高周波、冷凍、加熱又はレーザのいずれかの原理を用いた製品であり、いずれのアブレーション方法においても、異常電位の起源又は経路となる心筋組織に傷害を加え、細胞を壊死させることで治療を行う。高周波、加熱及びレーザアブレーションは、心筋組織を加熱することで変性させる方法であり、過度な加熱に伴う炭化及びポップ現象（組織の水蒸気破裂）が課題とされている。炭化及びポップ現象は、塞栓症及び心穿孔等の合併症を誘引する可能性がある。また、いずれのアブレーション方法においても、心臓の後壁側の肺静脈口付近をアブレーションする際に、アブレーションエネルギーが心臓に隣接する食道や横隔神経等にも伝達するリスクがあり、心房食道瘻や横隔神経損傷等の合併症を誘引する可能性がある。

既承認のアブレーション方法における安全性上の課題を解決するため、PFA を行う本品が開発された。細胞死を引き起こすために必要となるパルス電場の強度及び総供給時間は、組織に熱を発生させるために必要となる値より小さいことが知られており、PFA により熱的影響に依存しない細胞膜への不可逆的な穿孔による細胞死を引き起こす可能性が示唆されている[5]。したがって、

本品による PFA は、過度な加熱に伴う炭化及びポップ現象等の発生を抑え、塞栓症及び心穿孔等の有害事象の低減に寄与すると考えられる。また、細胞死を引き起こすために必要となるパルス電場の強度は組織ごとに異なることが基礎研究にて報告されており、心筋組織における閾値が他の組織と比較して小さいことが明らかになっている（表 1）。食道や横隔神経等の閾値は確認できていないが、組織性状の類似性から血管平滑筋と食道、神経と横隔神経の閾値は同程度と推測される。各報告においてパルス電場の総供給時間に関する比較検証は行われていないが、適切なパルス電場強度を選択することで、本品により食道や横隔神経等の周辺組織の損傷を抑えながら、心筋組織のみ選択的にアブレーションできる可能性が示唆されており、既承認のアブレーション機器と同等以上の安全性が期待される。また、本品と既承認のアブレーション機器では、アブレーション原理及び機序は異なるが、組織変性を引き起こす点では共通しているため、同等の有効性が期待される。

表 1　細胞死を引き起こすために必要となるパルス電場の大きさ

組織の種類	細胞死を引き起こすために必要となるパルス電場の大きさ（V/cm）	参考文献番号（文末脚注）
心筋	375	6
赤血球	1100～1600	7
血管平滑筋	1750	8
神経	3800	9

本装置の開発の経緯について、本品の臨床試験成績に関する資料として提出された欧州及びカナダで実施された臨床試験（以下「inspIRE 試験」という。）では、ジェネレータについて世代Iモデルのみが使用され、世代Iモデルから世代IIIモデル（本装置）に至るまで、2 回の改良が行われた（表 2）。世代Iモデルから世代IIモデルへの改良は、inspIRE 試験で 4 例のみに使用され、使用頻度が低かった min モードの削除、及びリング電極の重なりを検出する機能の追加であった。世代IIモデルから世代IIIモデル（本装置）への改良は、inspIRE 試験で発現した無症候性脳塞栓への対応としてアプリケーション条件を変更したことであった（詳細は後述する〇項にて述べる。）。

表 2　ジェネレータの開発の経緯

モデル名	世代Iモデル（inspIRE 試験に使用されたモデル）からの変更点
世代IIモデル （inspIRE 試験実施中に開発され、電気的安全性試験及び電磁両立性試験に使用されたモデル）	・世代Iモデルで搭載されていた 2 種類の出力モード（min モード及び MAX モード）のうち、MAX モードのみが搭載された。 ・インピーダンス測定値に基づき、本カテーテルのリング電極同士の重なりが検出された場合に、当該電極からの出力を不可とする機能が追加された。
世代IIIモデル（本装置） （inspIRE 試験の早期成功を確認する中間解析後に開発されたモデル）	世代IIモデルでの変更に加え、アプリケーション及びアブレーションの回数並びに時間が以下の数値に固定された。 ・アプリケーション時間間隔：[redacted] 秒 ・アプリケーション回数：[redacted] 回 ・アブレーション前時間：[redacted] 秒 ・アブレーション後時間：[redacted] 秒

(2)　外国における使用状況

本カテーテルの外国における許認可及び販売実績はない。本装置の外国における許認可及び販売状況を表 3 に示す。

表 3　本装置の外国における許認可及び販売状況

国名/地域	販売名	許認可年月日	使用目的	販売数
欧州	TRUPULSE™ Generator	2023 年 10 月 25 日	The TRUPULSE™ Generator is indicated for cardiac electrophysiological procedures. The TRUPULSE™ Generator delivers Pulsed field ablation during cardiac ablation procedures.	0 台
米国	許認可なし			

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＞

本カテーテルの性能及び安全性に関する規格として、導通、漏れ電流、漏水、引張強度、磁気センサの校正、生物学的安全性、エチレンオキサイド滅菌の残留物、エンドトキシン、X 線不透過性、腐食耐性が設定された。また、本装置の性能及び安全性に関する規格として、出力精度、インピーダンス測定精度、イリゲーションポンプ制御、安全装置、電気的安全性及び電磁両立性が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本カテーテルの非臨床試験で検証している、繰返し通電による耐久性（本装置による[redacted]回のパルスフィールドアブレーションに耐えること。）、環状部の拡大・収縮の耐久性（環状チップの拡大・収縮に[redacted]回耐えられること。）並びに屈曲耐久性（[redacted]回のソフトチップの屈曲に耐えられること。）を性能及び安全性に関する規格として設定することを申請者に求めた。

申請者は、繰返し通電による耐久性、環状部の拡大・収縮の耐久性並びに屈曲耐久性を性能及び安全性に関する規格として設定した。

総合機構は、本カテーテル及び本装置のその他の性能及び安全性に関する規格の設定項目、試験方法及び規格値の妥当性について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(2) 物理的、化学的特性

＜提出された資料の概略＞

本カテーテルの物理的、化学的特性に関する資料として、外観試験、電気的試験、イリゲーション流量試験、環状チップ座屈試験、剛性試験、側方力試験、カテーテルの含浸試験、血管モデル内操作試験、水槽内回転・縮小・屈曲試験、ハンドルーシャフトの曲げ疲労試験、カテーテルの初期化試験、アブレーションサイクル試験、トルク試験、環状チップーハウジング引張試験、ソフトチップーシャフト引張試験、シャフトーハンドル引張試験、サイドアームーハブトルク試験、サイドアームーハブ引張試験の試験成績に関する資料が提出された。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、本カテーテルの物理的、化学的特性が確保されていることが示された。

本装置については、物理的、化学的特性が、性能及び安全性に影響を与えないとして、物理的、化学的特性に関する資料は省略された。

＜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。

(3) 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、医用電気機器の基礎安全及び基本性能に関する一般的要求事項を定めた規格（IEC 60601-1:2005/AMD1:2012）、医用電気機器の電磁両立性を定めた規格（IEC 60601-1-2:2014）、並びに電気手術器及びその附属品の基礎安全及び基本性能に関する個別要求事項を定めた規格（IEC 60601-2-2:2017）に適合することを示す資料が提出された。本装置の試験検体として、本装置の前世代品である世代IIモデルが使用された。世代IIモ

デルと本装置（世代IIIモデル）の差分は、アブレーション及びアプリケーションに関する一部のパラメータが固定されたことによるソフトウェア上の変更である。ハードウェアは同一であり、電気的安全性及び電磁両立性に影響する変更は行われていないため、世代IIモデルを試験検体とした試験結果を本装置の試験結果として外挿することは妥当と説明された。

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。

(4) 生物学的安全性

＜提出された資料の概略＞

本カテーテルの生物学的安全性に関する資料として、「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についての改正について」（令和 2 年 1 月 6 日付薬生機審発 0106 第 1 号）及び ISO 10993-1 に準拠した生物学的安全性試験の試験成績が提出された。

細胞毒性試験、感作性試験、刺激性/皮内反応試験、材料由来の発熱性試験、急性全身毒性試験、血液適合性試験（材料起因の溶血、血栓形成）の各試験が実施され、いずれの試験成績においても問題となる所見は認められなかった。

本装置については、血液及び組織等に接触する医療機器ではないため、生物学的安全性に関する資料は省略された。

＜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。

(5) 安定性及び耐久性

＜提出された資料の概略＞

本カテーテルの安定性について、「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）に基づき試験成績の添付が省略され、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。

本装置については、経時的に品質が低下するものではないことから安定性及び耐久性に関する資料は省略された。

なお、本カテーテルの有効期間は 1 年、本装置の有効期間は設定不要とされた。

＜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。

(6) 性能

＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、バイオセンス CARTO 3 との併用試験及びブタを用いたワークフロー試験の試験成績が提出された。バイオセンス CARTO 3 との併用試験及びブタを用いたワークフロー試験では、本カテーテル及び本装置の世代Iモデルが使用された。上述の表 2 のとおり、世代Iモデルは本装置と異なるが、本装置と同一条件となる設定でアブレーション手技が実施されたため、世代Iモデルを用いた試験結果を本装置に外挿可能である旨説明された。

バイオセンス CARTO 3 との併用試験では、磁気センサ校正精度、磁気センサの位置精度、磁気センサのノイズ、磁気センサの位置に対する PFA の影響、磁気センサの位置に対するペーシングの影響、磁気センサのコイルの異常、Advanced Catheter Location（以下「ACL」という。）位置及びノイズ、ACL 電流漏れ、ACL 位置に対する PFA の影響、ACL 位置に対するペーシングの影響、ECG ゲイン精度、ECG 信号ノイズ、アブレーションからの ECG 信号回復、並びに ECG クロストークについて評価された。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。

ブタを用いたワークフロー試験は、ブタ拍動モデルに対する術後[redacted]±[redacted]日間における本品の性能及び安全性、並びに本品の操作性の評価を目的として実施された。PFA を実施する試験群を PFA の条件ごとに 3 グループ、高周波アブレーションを実施する対照群を 1 グループ設け、試験動物のブタは 1 グループあたり[redacted]頭用意し、PFA 及び高周波アブレーションの条件は表 4 及び表 5 のとおりに設定された。PFA を実施する試験群では、グループごとにアブレーション対象箇所における総アブレーション回数及び同一箇所でのアプリケーション回数の条件が変更された。

表 4 ブタを用いたワークフロー試験における PFA の条件

グループ	アブレーションの対象箇所	PFA エネルギーを出力するリング電極数	アブレーション対象箇所における総アブレーション回数	同一箇所に対するアプリケーション回数	アプリケーションの時間間隔 [秒]
1	左心房	[redacted]			

グループ	アブレーションの対象箇所	PFA エネルギーを出力するリング電極数	アブレーション対象箇所における総アブレーション回数	同一箇所に対するアプリケーション回数	アプリケーションの時間間隔 [秒]
		[redacted]			
	右心房				
2	左心房				
	右心房				
3	左心房				
	右心房				

表 5　ブタを用いたワークフロー試験における高周波アブレーションの条件

グループ	アブレーションの対象箇所	通電出力 [W]	カットオフ温度 [℃]	イリゲーション流量 [mL/分]	通電時間 [秒]	アブレーション回数（最低）
4	左心房	[redacted]				
	右心房					

各試験動物に対して心筋アブレーションが実施された。本カテーテルは、実使用では肺静脈隔離術のみに使用することが意図されているが、本試験ではPFAの特徴を確認することを目的として、左心房の肺静脈口以外の場所及び右心房に対してもアブレーションが行われた。特に右心房では、PFAを実施するグループ1～3の試験動物の[redacted]頭中[redacted]頭において、横隔神経と隣接する場所を避けずに意図的にアブレーションが実施された。アブレーション後、[redacted]±[redacted]日間のフォローアップが行われた。

その結果、急性期（アブレーション直後）における肺静脈隔離の成功率はグループ1～4すべてで[redacted]%（グループ1：[redacted]本、グループ2：[redacted]本、グループ3：[redacted]本、グループ4：[redacted]本）であり、判定基準（[redacted]%）への適合が確認された。フォローアップ時点での肺静脈隔離の維持率は、PFAを実施したグループ1～3では[redacted]%（グループ1：[redacted]本、グループ2：[redacted]本、グループ3：[redacted]本）、高周波アブレーションを実施したグループ4では[redacted]本）であり、判定基準（[redacted]%）への適合が確認された。また、手技後におけるカテーテル先端の血栓及び/又は炭化、臨床的に重篤な（心嚢液貯留及び/又は心タンポナーデに至る）ポップ現象、アブレーションした心筋組織における壁在血栓、肺静脈狭窄（肺静脈入口部径の70%超の減少）、肺、食道又は横隔神経等の周辺組織への傷害、カテーテルに起因する心筋組織の機械的損傷、上流/下流組織における末梢血栓塞栓について、グループ1～4のいずれの試験動物においても発現が認められなかった。

肺静脈1本あたりの総アブレーション回数は、グループ1で[redacted]回、グループ2で[redacted]回、グループ3で[redacted]回であり、1回のアブレーションにおけるアプリケーション回数はそれぞれ1回、3回、6回としたため、肺静脈1本あたりの総アプリケーション回数はそれぞれ[redacted]回、[redacted]回、[redacted]回であった。本試験結果の範囲内となるように、inspIRE試験における肺静脈1本あたりの総アプリケーション回数を最小12回と設定するよう推奨された。

その他、本装置の性能に関する資料として、ソフトウェア試験（出力、ポンプ、CARTO 3互換性）、出力精度、インピーダンス測定精度の試験が実施された。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、本装置の性能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、性能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。

(7) IEC62304への適合性

＜提出された資料の概略＞

本装置について医療機器ソフトウェアのソフトウェアライフサイクルプロセスを規定した国際規格（IEC 62304:2006+Amd. 1:2015）に適合すること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、IEC 62304 への適合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。

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 項の規定により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）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、本品の基本要件への適合性について審査した。

(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 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、医療従事者へのトレーニングの実施、関連学会と協力し策定する施設基準及び実施医基準の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

(2) 医療機器の製品ライフサイクルを通じたリスクマネジメントについて定めた第 2 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品は新しい原理のアブレーション機器であり、その臨床データも限定的であることから、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価するとともに、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断し、使用成績調査の実施を指示した。

(3) 医療機器の性能及び機能について定めた第 3 条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第 6 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、提出された臨床試験における試験成績を踏まえ、薬剤不応性症候性の発作性心房細動患者に対して、本品は既承認品と同等に有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

(4) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスクベネフィットバランスを保つためには、使用者が本品の特性を理解した上で使用することが重要であ

るため、注意事項等情報、トレーニング等により情報提供を行う必要があると判断した。

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「Medical devices － Application of risk management to medical devices」に準じ、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、上述のハ項「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」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえ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. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本カテーテルの滅菌方法に関する資料（滅菌バリデーションの実施状況、エチレンオキサイド滅菌の残留物）が提出された。また、本品の製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出され、本カテーテルのエンドトキシンについては製造工程中にエンドトキシン試験を実施し、エンドトキシン汚染リスクを管理する旨説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、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。

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

本品の臨床試験成績として、海外で実施された inspIRE 試験の試験成績が提出された。inspIRE 試験では、被験機器として IRE サーキュラーカテーテル（本カテーテルと同一）及び IRE ジェネレータ（本装置の世代Iモデルと同一）が使用された（イ項(1)、表 2 参照。以下本カテーテル及び IRE ジェネレータの組み合わせを「IRE システム」という。）。

＜提出された資料の概略＞

inspIRE 試験は、薬剤不応性症候性の発作性心房細動患者に対する IRE システムの有効性及び安全性を評価することを目的として、欧州 11 施設及びカナダ 2 施設で実施された多施設共同・前向き・単群試験である。inspIRE 試験の概要を表 6 に示す。なお、inspIRE 試験は、以下の 2 段階（Wave）から構成された。

Wave Ⅰ ：最大 40 例を組み入れ、IRE システムの急性期安全性及び急性期有効性を事前に評価する。Wave IIにおける安全性評価項目と比較し、Wave Iでは神経学的評価、肺静脈狭

窄及び食道病変の安全性評価を追加で実施する。

Wave II：ラーニングカーブによる影響を最小化するための Roll-In コホート、及び仮説検証に用いるデータを取得する Main コホートに分かれる。中間解析結果に基づき事前に計画された変更を行うことができるベイジアンアダプティブデザインを用いており、症例数決定のための中間解析及び試験の早期成功を確認するための中間解析の 2 種類の中間解析を実施する。

表 6　inspIRE 試験の概要

項目	概要
目的	IRE システムを発作性心房細動患者の肺静脈隔離術に用いた際の安全性及び長期有効性を確認すること。
試験デザイン	多施設共同、前向き、単群試験
対象患者	薬剤不応性症候性の発作性心房細動患者
症例数	Wave I：40 例、Wave II Roll-In：30 例、Wave II Main：186 例* *症例数決定のための中間解析により主要有効性評価項目成功の見込みが確認されたため組入れを中止し、合計症例数は 186 例となった。
選択基準	1. 症候性発作性心房細動と診断されている。 2. 肺静脈隔離術による心房細動アブレーション手技の対象である。 3. いずれかの抗不整脈薬（以下「AAD」という。）（I～IV 群）による治療が不成功の患者。治療不成功は次のいずれかへ該当する場合とする：症候性心房細動の再発、AAD に不耐、又は AAD の使用が禁忌 4. 18～75 歳 5. 同意する意思と能力がある。 6. 手技前、手技後及び追跡調査の検査及び要件を遵守する意思と能力がある。
除外基準	1. 電解質失調、甲状腺疾患、若しくは可逆性又は非心原性の原因による心房細動である。 2. 左心房アブレーション又は手術の既往がある。 3. 肺静脈領域以外のアブレーションが必要である（例：下大静脈－三尖弁輪峡部領域、房室リエントリー性頻拍、房室結節リエントリー性頻拍、心房頻拍、心室頻拍及び Wolff-Parkinson-White 症候群）。 4. 持続性心房細動（7 日超）の診断を過去に受けている。 5. 高度左心房拡張がある（経胸壁心エコーの場合、左房径 50 mm 超）。 6. 左心房内血栓がある。 7. 高度の左室駆出率低下がある（＜40%）。 8. コントロール不良の心不全又はニューヨーク心臓協会分類III度～IV度である。 9. 血液凝固、出血異常又は抗凝固療法（ヘパリン、ワルファリン又はダビガトラン）に対

項目	概要
	する禁忌の既往がある。 10. 過去 6 か月以内の血栓塞栓性事象（一過性脳虚血発作を含む）の既往がある。 11. 過去 2 か月以内の経皮的冠動脈インターベンション又は心筋梗塞の既往がある。 12. 弁手術、心臓手術（例：心室切開、心房切開）又は心臓弁（外科的又は経皮的）手技と併せた冠動脈バイパス手術が予定されている。 13. 過去 6 か月以内の不安定狭心症の既往がある。 14. 今後 12 か月以内に心移植、心臓手術又は他の重大な手術が予定されている。 15. 重大な肺疾患（例：拘束性肺疾患、収縮性又は慢性閉塞性肺疾患）若しくは高度慢性症状を生じる肺又は呼吸器系のその他の疾患又は障害がある。 16. inspIRE 試験担当医師の見解に基づき、inspIRE 試験への組入れの妨げとなる重大な肺静脈異常が判明している。 17. 肺静脈狭窄がある。 18. 急性疾患、活動性の全身性感染又は敗血症である。 19. カテーテル導入又は操作の妨げとなる心臓内血栓、粘液腫、腫瘍、心房間バッフル又はパッチ若しくはその他の異常がある。 20. 高度僧帽弁逆流がある。 21. パルス電場に干渉する可能性のある植込み型ペースメーカ、植込み型心臓除細動器又はその他の植込み型金属製心臓機器を使用している。 22. 血管確保の妨げとなる障害がある（下大静脈フィルター等）。 23. inspIRE 試験担当医師の見解に基づき、inspIRE 試験への組入れの妨げとなる重大な先天異常又は医学的問題がある。 24. 社会的弱者に分類され、福祉の保障の点で特別な配慮を要する。 25. 現在、他の機器や薬剤を評価する臨床試験に参加している。 26. 妊娠している（閉経前の場合は妊娠検査で確認）、授乳している又は妊娠可能な年齢であり inspIRE 試験期間中に妊娠を計画している女性 27. 余命が 12 か月未満である。 28. 各取扱説明書に基づき、inspIRE 試験で使用される機器に対する禁忌がある。 Wave Iの被験者に対する追加の除外基準： 29. 進行した腎疾患により造影剤が使用できない又は閉所恐怖症等により MRI の実施が禁忌である（inspIRE 試験責任医師の判断に基づく）。 30. 体内に鉄を含む金属片が埋め込まれている。 31. 未回復の神経脱落症状がある。 32. コントロール不良の重大な胃食道逆流症がある。

項目	概要
主要評価項目	【主要有効性評価項目】 有効性評価期間中（アブレーション手技から 91～365 日後）における心電図データ（不整脈モニタリング機器で 30 秒以上）に基づく記録上の症候性又は無症候性の心房細動、心房頻拍及び心房粗動の非再発率 性能目標：50% 【主要安全性評価項目】 初回マッピング及びアブレーション手技 7 日以内の主要有害事象（以下「PAE」という。）の発現率 PAE には以下の有害事象が含まれる。 左房食道瘻*、横隔神経麻痺（永続性）、心タンポナーデ/穿孔、肺静脈狭窄（肺静脈径の減少率 70%以上）*、機器又は手技関連死亡*、脳卒中/脳血管障害、主要な血管アクセスに伴う合併症/出血、血栓塞栓症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、心膜炎 * 手技後 7 日を超えて発現した左房食道瘻、肺静脈狭窄、機器又は手技関連死亡は、PAE とみなされ、解析される。 性能目標：14%
観察期間	12 か月

発作性心房細動に対する肺静脈隔離術においては長期有効性評価が重要であり、心房細動のカテーテル及び外科的アブレーションに関する 2017 HRS Consensus Statement[10]（以下「海外ガイドライン」という。）で術後 12 か月時の非再発率の評価が推奨されていることから、主要有効性評価項目は、有効性評価期間中（アブレーション手技から 91～365 日後）における心電図データ（不整脈モニタリング機器で 30 秒以上）に基づく記録上の症候性又は無症候性の心房細動、心房頻拍及び心房粗動の非再発率と定義された。海外ガイドラインで推奨されている発作性心房細動に対するアブレーションの 12 か月フォローアップ時の最低成功率、及び既承認品「サーモクール スマートタッチ SF」（承認番号：22800BZX00244000）の承認申請時に添付された薬剤不応性症候性の発作性心房細動患者を対象とした SMART-AF 試験の主要有効性評価項目（長期有効性）の性能目標に基づき、性能目標は 50%と設定された。また、主要安全性評価項目は初回マッピング及びアブレーション手技 7 日以内の PAE の発現率と定義された。PAE は海外ガイドラインに記載されている PAE に基づき以下のとおり定義された。

PAE：左房食道瘻*、横隔神経麻痺（永続性）、心タンポナーデ/穿孔、肺静脈狭窄（肺静脈径の減少率 70%以上）*、機器又は手技関連死亡*、脳卒中/脳血管障害、一過性脳虚血発作、主要な血管アクセスに伴う合併症/出血、血栓塞栓症、心筋梗塞、心膜炎

* 手技後 7 日を超えて発現した左房食道瘻、肺静脈狭窄、機器又は手技関連死亡は、PAE

とみなされ解析される。

過去の自社の臨床試験データの基準 14%、及び上述の SMART-AF 試験の主要安全性評価の性能目標 16.6%を踏まえ、性能目標は 14%と設定された。その他、副次/追加評価項目として、急性期手技成功、神経学的評価（Wave I のみ）、CT/MRA（Wave I のみ）等が評価された。

Wave Iの解析対象集団の内訳について図 7 に示す。Wave Iには 45 例が登録された。3 例が選択除外基準を満たさず、2 例が医師の判断（1 例は心房細動に加えて別の不整脈があり、1 例は術前 3 週間以内のプロトロンビン時間（PT-INR）が低かった）により試験から除外された。本カテーテルを挿入した 40 例を FAS 解析対象集団とし、適格性を満たさなかった症例はなかったことから 40 例全例を mITT 解析対象集団とした。PFA を実施し、治験実施計画書からの重大な逸脱を認めなかった 40 例全例を PP 解析対象集団とした。PP 解析対象集団のうち 1 例は本カテーテルによる PFA を実施後、ブランキング期間中（アブレーション手技から 90 日後まで）に心房粗動の治療のため本カテーテル以外の機器を用いて肺静脈をアブレーションしたため、長期的な有効性について評価不能と判断し、主要有効性評価から除外した。

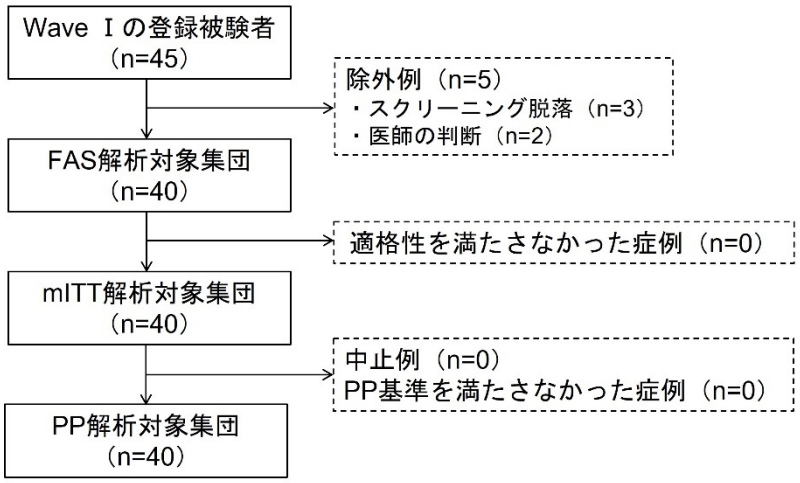


図 7　Wave Iの解析対象集団の内訳

Wave IIの解析対象集団の内訳について図 8 に示す。Wave IIには 227 例が登録された。5 例が選択除外基準を満たさず、2 例が機器を使用できず、1 例が医師の判断（適切な抗凝固療法が行われていなかった）、1 例が足の負傷による来院困難により試験から除外された。本カテーテルを挿入した Wave II Roll-In の 32 例及び Wave II Main の 186 例それぞれを FAS 解析対象集団とした。

Wave II Roll-In の FAS 解析対象集団 32 例のうち 30 例に PFA を実施し Roll-In 解析対象集団とした。試験を中止した Wave II Roll-In の 2 例のうち、1 例に本カテーテルの不具合があり、1 例は植込み型心電用データレコーダが埋植されていた。

Wave II Main の 186 例を FAS 解析対象集団とし、適格性を満たさなかった症例はなかったことから、186 例全例を mITT 解析対象集団とした。また、PFA を実施し、治験実施計画書からの重大な逸脱を認めなかった 186 例全例を PP 解析対象集団とした。

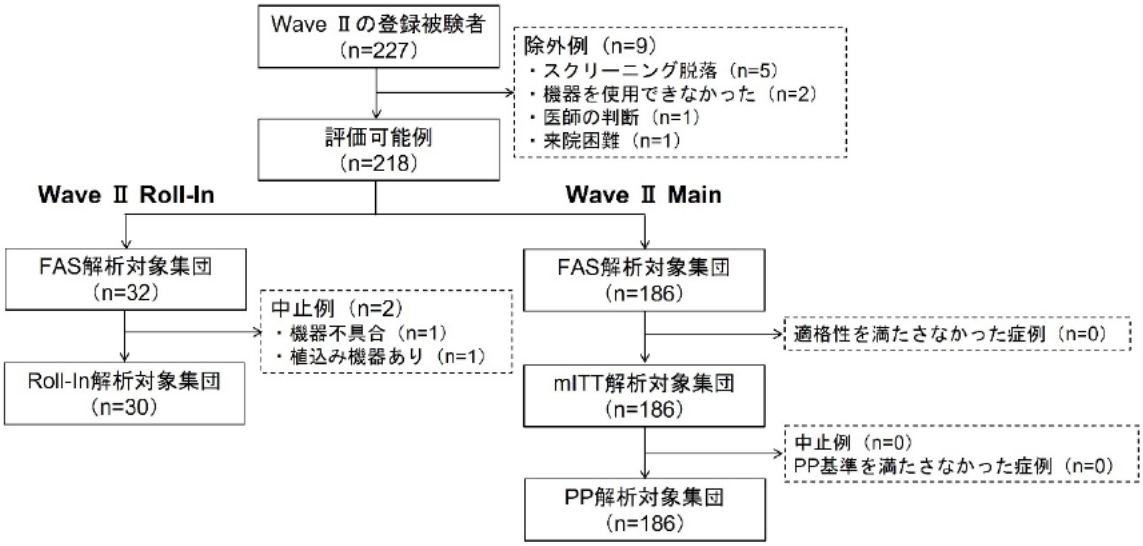


図 8　Wave IIの解析対象集団の内訳

(1)　患者背景

Wave Iの FAS 解析対象集団（40 例）、Wave IIの Roll-In 解析対象集団（30 例）及び Wave II Main の FAS 解析対象集団（186 例）における主な患者背景及びベースライン特性は表 7 のとおりであった。

表 7　患者背景及びベースライン特性

項目	Wave I, N=40	Wave II Roll-In, N=30	Wave II Main, N=186
年齢（歳）			
平均±標準偏差 (中央値)	58.4±10.9 (58.5)	56.2±11.7 (56.0)	59.4±10.2 (61.0)
最小値 / 最大値	31 / 75	30 / 73	24 / 75
性別, n (%)			
男性	23 (57.5)	20 (66.7)	131 (70.4)
女性	17 (42.5)	10 (33.3)	55 (29.6)
身長 (cm)			
平均±標準偏差 (中央値)	174.4±9.4 (172.0)	174.8±9.9 (174.0)	176.4±9.0 (177.0)
最小値 / 最大値	160 / 193	155 / 194	152 / 196

項目	Wave I, N=40	Wave II Roll-In, N=30	Wave II Main, N=186
体重 (kg)			
平均±標準偏差 (中央値)	83.6±17.0 (81.5)	86.0±13.5 (86.7)	85.7±14.7 (84.0)
最小値 / 最大値	57.0 / 127.0	60.6 / 118.0	52.0 / 125.0
BMI (kg/m^2)			
平均±標準偏差 (中央値)	27.4±4.3 (27.5)	28.1±3.9 (27.7)	27.6±4.3 (26.9)
最小値 / 最大値	19.0 / 37.9	22.7 / 37.6	18.2 / 41.3
発作性心房細動の罹患期間（月）			
平均±標準偏差 (中央値)	76.9±98.5 (36.15)	67.0±89.9 (48.0)	60.1±76.7 (28.8)
最小値 / 最大値	0.3 / 400.1	2.0 / 456.0	0.6 / 420.0
症候性発作性心房細動, n (%)	40 (100.0)	30 (100.0)	186 (100.0)
AAD 治療不成功例, n (%)	40 (100.0)	30 (100.0)	186 (100.0)
CHA_2DS_2-VASc スコア			
平均±標準偏差 (中央値)	1.8±1.5 (2.0)	1.2±1.2 (1.0)	1.3±1.2 (1.0)
最小値 / 最大値	0 / 5	0 / 4	0 / 5

(2) 手技情報

inspIRE 試験における主な手技データを表 8 に示す。総手技時間は、最初の大腿穿刺から最後のカテーテル抜去までの時間と定義された。平均総手技時間は、Wave I で 82.4±20.0 分、Wave II Roll-In で 114.0±36.4 分、Wave II Main で 70.1±27.7 分であった。また、総透視時間は Wave I で 9.8±6.8 分、Wave II Roll-In で 12.2±8.2 分、Wave II Main で 7.8±7.0 分であった。

Wave II Main の被験者 4 例では、食道温度プローブを用いて食道温度を測定した。ベースラインから最高温度までの変動は、いずれも 0～1℃の範囲内であった。

手技前の横隔神経ペーシングによる近接性評価は全例で実施された。

表 8 手技データ

項目	Wave I, N=40	Wave II Roll-In, N=30	Wave II Main, N=186
総手技時間（分）			
平均±標準偏差 (中央値)	82.4±20.0 (79.5)	114.0±36.4 (106.5)	70.1±27.7 (61.0)
最小値 / 最大値	52.0 / 144.0	58.0 / 240.0	27.0 / 168.0
本カテーテルの左房留置時間（分）			
平均±標準偏差 (中央値)	46.2±16.6 (45.0)	71.9±24.8 (67.5)	44.7±20.6 (38.5)
最小値 / 最大値	22.0 / 94.0	34.0 / 130.0	16.0 / 108.0

項目	Wave I, N=40	Wave II Roll-In, N=30	Wave II Main, N=186
総 PFA 有効通電時間[a]（秒） 平均±標準偏差 (中央値) 最小値 / 最大値	 11.2±3.2 (11.9) 5.4 / 17.8	 14.1±3.0 (13.0) 10.4 / 20.8	 12.1±3.1 (11.9) 5.2 / 24.4
総透視時間（分） 平均±標準偏差 (中央値) 最小値 / 最大値	 9.8±6.8 (8.3) 1.1 / 28.9	 12.2±8.2 (9.4) 3.0 / 31.0	 7.8±7.0 (5.1) 0.0 / 31.7
食道モニタリング, n (%) 食道温度プローブ使用 バリウム嚥下又は造影剤使用による食道可視化	 0 (0.0) 5 (12.5)	 0 (0.0) 0 (0.0)	 4 (2.2) 0 (0.0)
横隔神経モニタリング, n (%) 手技前の横隔神経ペーシングによる近接性評価	 40 (100.0)	 30 (100.0)	 186 (100.0)

a「有効」は、アプリケーションを 100%通電した PFA を指す。

inspIRE 試験における有効な PFA 通電回数を表 9 に示す。PFA 通電 1 回は IRE ジェネレータによるアプリケーション 1 回を指す。inspIRE 試験実施前のトレーニングにおいては、1 つの肺静脈につき本カテーテルの向きを円周方向に変えながら肺静脈入口部を 2 回、肺静脈前庭部を 2 回、計 4 回のアブレーションを行うことが推奨された。また、＜総合機構における審査の概要＞の(4)、1)にて述べる無症候性脳塞栓の発現を踏まえ、Wave Iの 7 例目以降は 1 回のアブレーションにおけるアプリケーション回数を手動で 3 回に設定することが推奨された。したがって、inspIRE 試験において推奨された肺静脈ごとの PFA 通電回数は 12 回であった。

表 9　有効な PFA 通電回数[a]

項目	Wave I, N=40	Wave II Roll-In, N=30	Wave II Main, N=186
全体 平均±標準偏差 (中央値) 最小値 / 最大値	 45.7±12.9 (48.0) 22 / 72	 57.2±12.2 (52.5) 42 / 84	 49.0±12.5 (48.0) 21 / 99
左上肺静脈 N 平均±標準偏差 (中央値) 最小値 / 最大値	 31 12.5±4.5 (12.0) 6 / 24	 26 15.4±4.9 (12.5) 12 / 27	 164 13.0±3.4 (12.0) 6 /35

項目	Wave I, N=40	Wave II Roll-In, N=30	Wave II Main, N=186
左下肺静脈			
N	31	26	164
平均±標準偏差 (中央値)	11.3±3.8 (12.0)	14.5±3.6 (13.0)	12.3±3.3 (12.0)
最小値 / 最大値	5 / 20	12 / 24	5 /24
左肺静脈（共通）[b]			
N	9	4	22
平均±標準偏差 (中央値)	15.4±4.6 (15.0)	20.5±6.9 (13.0)	22.4±8.9 (24.0)
最小値 / 最大値	12 / 25	12 / 27	12 / 46
右上肺静脈			
N	40	30	185
平均±標準偏差 (中央値)	13.0±5.9 (12.0)	15.1±4.0 (13.0)	12.5±3.9 (12.0)
最小値 / 最大値	5 / 35	12 / 27	4 / 33
右下肺静脈			
N	40	30	185
平均±標準偏差 (中央値)	12.1±4.9 (12.0)	14.8±4.0 (13.0)	12.8±4.5 (12.0)
最小値 / 最大値	6 / 27	12 / 28	2 / 33
右肺静脈（共通）[b]			
N	0	0	1
平均±標準偏差 (中央値)	-	-	18.0 (18.0)
最小値 / 最大値	-	-	18 / 18
右中肺静脈[c]			
N	0	2	3
平均±標準偏差 (中央値)	-	13.5±10.6 (13.5)	12.7±5.0 (12.0)
最小値 / 最大値	-	6 / 21	8 / 18

a 「有効」は、アプリケーションを100%通電したPFAを指す。
b 「肺静脈（共通）」は、下肺静脈及び上肺静脈が合わさり、1つの心門（開口部）が存在しているものを指す。
c 「右中肺静脈」は、右上肺静脈と右下肺静脈の間に位置する。右上肺静脈、右中肺静脈、右下肺静脈は個別の心門を有する。

(3) 試験結果

1） 有効性

Wave I、Wave II Roll-In、Wave II Mainのいずれの解析対象集団においても急性期手技成功率は100.0%であり、標的肺静脈の隔離のために本カテーテル以外のカテーテルの使用はなかった。

Wave II Mainにおいては、早期成功判定のための中間解析が計画された。Wave II Mainの186例全例が3か月フォローアップを完了し、83例が12か月フォローアップを完了したタイミングで早期成功判定のための中間解析が実施された。主要有効性評価項目について、中間解析における

非再発率の事後分布の平均値は 70.0%（両側 95%信用区間：62.1%, 77.4%）であった。非再発率が性能目標 50%を上回る事後確率は 99.9%超であり、主要有効性評価項目の早期成功の閾値（99.75%）を上回った。また、Wave Iにおいては 40 例全例が 12 か月フォローアップを完了し、主要有効性評価項目の結果は 71.8%（28/39 例）（両側 95%信頼区間：55.1%, 85.0%）であった。なお、Wave II Roll-In については、主要有効性評価項目の中間解析は計画されていなかった。

主要有効性評価項目における不成功の基準は、心電図データに基づく記録上の心房性不整脈（心房細動/心房頻拍/心房粗動）の再発及び急性期手技不成功のみであったが、長期有効性評価への影響が想定される以下の項目について評価したところ、追加で該当する被験者はなく、Wave I 及び Wave II Main の主要有効性評価結果への影響はなかった。

- 有効性評価期間中の心房細動に対するクラスI/III の AAD の新規/増量投与
- 有効性評価期間中の心房性不整脈に対するすべての再アブレーション
- ブランキング期間中の心房性不整脈に対する 3 回以上の再アブレーション

なお、参考資料として提出された inspIRE 試験の最終試験報告書において、12 か月フォローアップを完了した Wave II Roll-In 及び Wave II Main の全例の最終試験成績が説明された。主要有効性評価項目の結果は、Wave II Roll-In で 80.0%（24/30 例）、Wave II Main で 75.5%（139/184 例）であり、Wave II Main について、中間解析結果と同等の成績が得られた。

2） 安全性

主要安全性評価項目の結果は Wave I、Wave II Roll-In、Wave II Main いずれにおいても 0.0%であり、中間解析時点までに PAE の発現はなかった。

中間解析の結果、PAE の発現率の事後分布の平均は 0.5%（両側 95%信用区間：0.0%, 2.0%）であった。PAE 発現率が性能目標 14%を下回る事後確率は 99.9%超であり、主要安全性評価項目の早期成功の閾値（97.5%）を上回った。

なお、参考資料として提出された inspIRE 試験の最終試験報告書においても、PAE の発現はなく、Wave II Roll-In 及び Wave II Main の主要安全性評価項目の最終結果は、中間解析結果と同一の成績であった。

Wave Iのみにおいて、神経学的評価、食道評価及び肺静脈評価が行われた。Wave Iの mITT 解析対象集団 40 例のうち、MRI 検査による神経学的評価において退院時の 8 例に無症候性脳塞栓病変が認められた。一方、食道評価において内視鏡検査による熱由来の食道病変の所見はなく、肺静脈評価においても 3 か月フォローアップ時の画像診断で重度の肺静脈狭窄を呈した被験者はいなかった。

また、重篤な有害事象の発現について、Wave Iにおける発現率は 7.5%（3/40 例、3 件）であり、内訳は急性冠動脈症候群 1 件、冠動脈閉塞 1 件、関節炎 1 件であった。いずれも機器又は手技と

の因果関係は否定された。Wave II Roll-In における重篤な有害事象の発現率は 6.7%（2/30 例、3 件）であり、内訳は心房粗動 1 件、気道感染 1 件、腎結石症 1 件であった。いずれも機器又は手技との因果関係は否定された。Wave II Main における重篤な有害事象の発現率は 2.7%（5/186 例、5 件）であり、内訳は狭心症 1 件、心室頻拍 1 件、椎間板突出 1 件、乳腺浸潤性小葉癌 1 件、尿閉 1 件であった。尿閉 1 件については治験手技との因果関係あり、被験機器との因果関係なしと判断され、その後回復した。その他の重篤な有害事象は、機器又は手技との因果関係は否定された。非重篤な有害事象については表 10 のとおりである。

表 10　機器又は手技との因果関係が否定できない非重篤な有害事象

	発現被験者数（発現被験者の割合 (%)）[発現件数]		
	Wave I, N=40	Wave II Roll-In, N=30	Wave II Main, N=186
全体	18（45.0）[26]	7（23.3）[9]	13（7.0）[20]
胸痛	0（0.0）[0]	1（3.3）[1]	2（1.1）[2]
頭痛	0（0.0）[0]	1（3.3）[1]	2（1.1）[2]
心膜炎	0（0.0）[0]	1（3.3）[1]	1（0.5）[1]
鼠径部痛	1（2.5）[1]	1（3.3）[1]	1（0.5）[1]
鼠径部血種	4（10.0）[4]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
仮性大腿動脈瘤	1（2.5）[1]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
心房粗動	1（2.5）[1]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
悪心	1（2.5）[1]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
胸部圧迫感	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
呼吸困難	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
感染	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
尿路感染	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
尿閉	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
口腔咽頭痛	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
便秘	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
鼓腸	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
片頭痛	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
筋緊張	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
迷走神経反応	1（2.5）[1]	1（3.3）[1]	0（0.0）[0]
房室結節リエントリー性頻拍	0（0.0）[0]	1（3.3）[1]	0（0.0）[0]
血尿	0（0.0）[0]	1（3.3）[1]	0（0.0）[0]

	発現被験者数（発現被験者の割合 (%)）[発現件数]		
	Wave I, N=40	Wave II Roll-In, N=30	Wave II Main, N=186
腹部不快感	0（0.0）[0]	1（3.3）[1]	0（0.0）[0]
霧視	0（0.0）[0]	1（3.3）[1]	0（0.0）[0]
無症候性脳塞栓 [a]	9（22.5）[9]	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]
挿管合併症（咽喉痛、咳嗽、刺激感）	5（12.5）[6]	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]
背部痛	1（2.5）[1]	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]
発熱	1（2.5）[1]	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]

a コアラボ評価前の数値であり、Wave I の 9 例のうち 1 例の被験者はコアラボ評価により脳病変が存在しないと判断された。

3） 不具合

機器の不具合の発現について、本カテーテル及び IRE ジェネレータの発現件数は、Wave I で 5 件、Wave II Roll-In で 9 件、Wave II Main で 31 件であった。不具合の内訳を表 11 に示す。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。

表 11　本カテーテル及び IRE ジェネレータの不具合

機器名	機器不具合のカテゴリー	発現被験者数（発現被験者の割合(%)）[発現件数]		
		Wave I, N=40	Wave II Roll-In, N=30	Wave II Main, N=186
本カテーテル	機器機能不良	4（10.0）[4]	1（3.3）[1]	10（5.4）[11]
	機器屈曲機構の損傷	0（0.0）[0]	2（6.7）[2]	10（5.4）[10]
	ECG シグナル不良	1（2.5）[1]	1（3.3）[1]	6（3.2）[7]
	機器をシースから適切に外せない	0（0.0）[0]	0（0.0）[0]	1（0.5）[1]
	機器の構造的故障	0（0.0）[0]	1（3.3）[1]	0（0.0）[0]
	機器挿入困難	0（0.0）[0]	1（3.3）[1]	0（0.0）[0]
IRE ジェネレータ	機器機能不良	0（0.0）[0]	3（10.0）[3]	2（1.1）[2]

＜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。

組織に熱を発生させるまでに必要となるパルス電場の強度及び総供給時間は、細胞死を引き起こすために必要となる値より大きいことが知られており、適切な強度及び時間のパルス電場を出力することで、PFA により熱的影響に依存せず細胞死を引き起こすことができる可能性が示唆されている。したがって、本品により、過度な加熱に伴う炭化及びポップ現象等の発生を低減し、塞栓症及び心穿孔等の有害事象の低減に寄与すると考えられる。また、細胞死を引き起こすために必要となるパルス電場の強度が組織ごとに異なることが基礎研究にて報告されており、心筋組織における閾値が他の組織と比較して小さいことが明らかになっている。このことから、本品を使用することにより、食道、横隔神経、迷走神経等の周辺組織の損傷を抑えながら、心筋組織のみ選択的にアブレーションできる可能性が示唆されており、既承認のアブレーション機器と同等以上の安全性が期待される。また、本品と既承認のアブレーション機器では、アブレーション原理や機序は異なるが組織変性を引き起こす点では共通しているため、同等の有効性が期待される。

さらに、本品は、1 回のアプリケーション時間が 1 秒未満となるように設計されている。本カテーテルの電極を心筋組織の同じ位置に長時間維持し続けなくても PFA の効果を得られることが期待されるため、手技の簡便さ及び術時間短縮という観点でも、本品は既承認のアブレーション機器と同等以上に優れたものになりうると考える。

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。

過度な加熱に伴う有害事象の低減及び周辺組織の損傷の低減という本品のメリットについては、inspIRE 試験の症例数の限界から十分な評価はできていない。しかしながら、動物試験及び inspIRE 試験において懸念すべき有害事象を認めていないことを踏まえ、PFA の原理からは期待し得るものと考える。本品は薬剤不応性症候性の発作性心房細動に対する肺静脈隔離術を行うことを目的としており、当該手技は従来から行われている治療である。inspIRE 試験の結果から、既承認品に劣らない有効性が示され、既承認品と比べて安全性上の懸念が増すことがないと判断できれば、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）にて後述する。)。なお、本品のメリットについては、実臨床におけるデータを引き続き確認していくことが重要と考える。

(2) 海外臨床試験成績の本邦への外挿可能性及び単群試験による評価の妥当性について

申請者は、国内で治験を実施せず、欧州及びカナダで実施した inspIRE 試験の試験成績を用いて本品の評価を行うことの妥当性について、以下のように説明した。

本品は心房細動治療を目的として異常刺激伝導路を遮断する機器であり、PFA のメカニズムやその結果得られる焼灼巣サイズが、民族間で変わることは科学的に考えにくい。また、症候性発作性心房細動のアブレーション治療に関連する、血管アクセスや左心房及び肺静脈口の形状及びサイズ等に民族差は認められない。以上より、民族的要因による試験成績への影響は少ないと考

える。

また、国内外のガイドラインで推奨される心房細動に対するアブレーション治療の適応に大きな違いはない。本品は、PFA を用いる点で既承認のアブレーション機器と比較し新規性があるが、その使用方法及び術式は一般的な心臓カテーテル法及び経皮的カテーテル心筋焼灼術に基づくため、本品の使用方法、併用機器、使用環境等は国内外で同様である。

総合機構は、申請者の説明はおおむね妥当であり、本品の使用に関して、本品自体の有効性及び使用環境に大きな国内外差は示唆されないと考える。本品と同様に肺静脈口を円周状に焼灼するためのバルーンタイプのアブレーションカテーテルが国内で既に承認されていることも踏まえ、本邦の医療環境における本品の有効性及び安全性について、改めて国内治験の実施により確認せずとも、海外にて実施した inspIRE 試験の試験成績を用いて評価することは受入れ可能と判断した。

また、申請者は、単群試験により本品を評価することについて、以下のように説明した。

海外ガイドラインでは、今後、症候性発作性心房細動を治療する医療機器は、基準が確立された性能目標や客観的評価基準を事前に規定した上で当該基準との比較を行う非無作為化試験による評価が可能であると言及している。また、発作性心房細動に対する標準治療としてアブレーションカテーテルによる肺静脈隔離術が欧米及び本邦において確立されており、公表されている近年の臨床試験によるアブレーションカテーテルの有効性及び安全性は、同様の主要評価項目にて評価され、使用されるカテーテル技術に関わらず同等である。このことは、肺静脈隔離術が発作性心房細動の再発を長期にわたり減少させる確実な治療法であることを示している。

様々な技術を用いるアブレーションカテーテルがある状況下において、適切な性能目標を設定することにより、単群試験により本品の安全性及び有効性を評価することは可能であると考える。

総合機構は、肺静脈隔離術を行うアブレーションカテーテルが本邦で既に複数承認されており、既承認品のデータも蓄積されてきていることを踏まえ、適切な主要評価項目及び性能目標が設定できる場合には、単群試験により本品の有効性及び安全性を評価することは受入れ可能と判断した。

なお、申請者は上述の表 2 のとおり、inspIRE 試験に使用した IRE ジェネレータは本装置と異なるが、Wave I の一部の症例を除き、実質的には本装置と同一条件でアブレーション手技が実施されたため、IRE ジェネレータを用いた inspIRE 試験の試験成績により本品の評価を行うことは妥当と説明した。

総合機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、IRE ジェネレータを使用した inspIRE 試験の試験成績をもって、本品の評価を行うことは可能と判断した。

(3) 有効性について

inspIRE 試験の Wave II Main の主要有効性評価項目である手技後 12 か月までの心房性不整脈の非再発率は 70.0%（両側 95%信用区間：62.1%, 77.4%）であった。性能目標 50%を上回る事後確率は 99.9%超であり、主要有効性評価項目の早期成功の閾値（99.75%）を上回った。

申請者は、本品の有効性について、既承認品と比較して以下のように説明した。

inspIRE 試験と同じ適応・手技（薬剤不応性症候性の発作性心房細動に対する肺静脈隔離術）を対象とした既承認品の「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」（承認番号：22600BZX00062000）、「SATAKE・HotBalloon カテーテル」（承認番号：22700BZX00355000）及び「HeartLight 内視鏡アブレーションシステム」（承認番号：22900BZX00248000）の承認申請時に添付された臨床試験の長期有効性評価結果は、それぞれ 69.9%（114/163 例）[11]、59.0%（59/100 例）[12]及び 61.1%（102/167 例）[13]であった。これらの試験における有効性評価の基準は inspIRE 試験と必ずしも同一ではなく、以下の点に差分が認められた。

- 「SATAKE・HotBalloon カテーテル」及び「HeartLight 内視鏡アブレーションシステム」の主要有効性評価項目の定義に急性期手技不成功が含まれていなかった。inspIRE 試験では上述のとおり再アブレーションの規定が主要有効性評価項目に含まれていなかったが、追加評価を行ったところ該当する症例はいなかった。ブランキング期間中の再アブレーションについて、上述の既承認品の臨床試験では許容されていなかったが、inspIRE 試験では 2 回まで許容されていた。結果的に、ブランキング期間中に再アブレーションが行われたのは Wave I の 1 例のみであり、当該症例は主要有効性評価から除外された。
- 急性期手技成功の対象となる肺静脈数が異なっており、inspIRE 試験では手技を実施したすべての標的肺静脈が隔離された被験者の割合を評価した。「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」の臨床試験では 3 本以上の肺静脈が隔離された被験者の割合、「SATAKE・HotBalloon カテーテル」の臨床試験では右上肺静脈、右下肺静脈、左上肺静脈、左下肺静脈の 4 本すべてが隔離された被験者の割合、「HeartLight 内視鏡アブレーションシステム」の臨床試験では手技を実施したすべての標的肺静脈が隔離された被験者の割合にて評価を行った。
- AAD の使用に関する選択基準に含まれる AAD の種類は inspIRE 試験及び「SATAKE・HotBalloon カテーテル」の臨床試験で最も多かった（I～IV群による治療が不成功）。
- 有効性評価期間中の AAD の併用規定について、「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」及び「SATAKE・HotBalloon カテーテル」の臨床試験では併用禁止とされていた。一方、inspIRE 試験及び「HeartLight 内視鏡アブレーションシステム」の臨床試験では併用禁止とはされなかったが、「HeartLight 内視鏡アブレーションシステム」の臨床試験では AAD の新規投与及び増量投与は主要有効性評価において不成功とされた。inspIRE 試験では、上述のとおり AAD の規定が主要有効性評価項目に含まれていなかったが、追加評価を行い該

当する症例はなかった。

以上より、既承認品の臨床試験と比較し inspIRE 試験の有効性評価が有利に働くような差分はないと考える。したがって、入手可能であった長期有効性評価結果を確認した範囲において、inspIRE 試験の Wave II Main の早期成功判定における長期有効性成績 70.0%は、本邦既承認品の結果と同等以上である。

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

主要有効性評価項目について、手技後 12 か月までの心房性不整脈の非再発率を評価する方針は妥当と判断した。主要有効性評価項目の不成功の定義には、規定されている記録上の心房性不整脈の再発及び急性期手技不成功に加えて、有効性評価期間中の AAD の新規投与及び増量、並びにブランキング期間中又は有効性評価期間中の再アブレーションの規定を含めるべきであったが、Wave I 及び Wave II Main 中間解析時点までにこれらに該当し新たに不成功と判断される症例はなかったことから、結果としては許容可能と判断した。

ベイジアンアダプティブデザインによる早期成功を判定するための中間解析を実施し、その中間解析結果により評価を行うことについては、事前に設定された事後確率の閾値に基づき評価が行われたため、受入れ可能と判断した。性能目標は海外ガイドライン及び自社の類似既承認品に基づき設定されており、一定の妥当性は認められるが、本邦には本品と同様の臨床的位置づけのアブレーション機器が存在するため、本品の長期有効性成績が既承認のアブレーション機器に劣らないことを示す必要がある。本邦既承認品との比較については、解析方法や有効性評価の基準等が異なり、申請者が説明するとおりその比較に限界がある。しかしながら、本品の手技後 12 か月までの心房性不整脈の非再発率 70.0%は既承認のアブレーション機器と比較し劣る数値ではないことから、本品の有効性は許容可能と判断した。なお、使用成績調査において、本邦の実臨床においても問題ない有効性を得られるかを確認する必要があると判断した。

(4) 安全性について

inspIRE 試験の Wave II Main の主要安全性評価項目である手技後 7 日以内の PAE の発現率は 0.5%（両側 95%信用区間：0.0%, 2.0%）であった。性能目標 14%を下回る事後確率は 99.9%超であり、主要安全性評価項目の早期成功の閾値（97.5%）を上回った。

申請者は、本品の安全性について、既承認品と比較して以下のように説明した。

既承認品の「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」、「SATAKE・HotBalloon カテーテル」及び「HeartLight 内視鏡アブレーションシステム」の承認申請時に添付された臨床試験の主要安全性評価項目の結果は、それぞれ 3.1%（5/163 例）[11]、12.0%（12/100 例）[12] 及び 11.8%（20/170 例）[13] であった。inspIRE 試験の主要安全性評価項目は、本邦既承認品の承認申請時に添付された

臨床試験成績と比較して PAE に設定された項目及びその定義に差分が認められる。しかしながら、inspIRE 試験の項目及び定義は既承認品の臨床試験で設定された項目を網羅しており、最終結果としても PAE に定義された事象が発現していないことから、本品の安全性は、既承認品の安全性を上回るといえる。

総合機構は、inspIRE 試験において PAE が発現しなかったこと、機器又は手技と関連する重篤な有害事象の発現は Wave II Main の 1 件のみであったことから、一定の安全性は示されたと考える。なお、総合機構は、PFA が新しい焼灼原理であることを踏まえ、アブレーション治療における主な安全性の懸念点である以下の 4 点に着目した。

1） 脳塞栓

Wave I、Wave II Roll-In、Wave II Main すべてにおいて、PAE である脳卒中/脳血管障害、一過性脳虚血発作、血栓塞栓症を含めた重篤及び非重篤な塞栓事象及び血栓事象は発現しなかった。しかしながら、Wave Iの解析対象集団 40 例のみに MRI による神経学的評価を実施したところ、コアラボにより 8 例の被験者において無症候性脳塞栓病変が認められた。

申請者は、本品使用時の無症候性脳梗塞発現リスクについて、以下のように説明した。

Wave Iの解析対象集団 40 例のうち、身体的理由から検査を受けることができなかった 1 例を除く 39 例が頭部の MRI 検査を受けた結果、退院時に 8 例の被験者に脳塞栓病変が認められた。8 例すべての被験者において、すべての病変は無症候性であり、1 か月時点の MRI では認められなかった。また、当該被験者 8 例中 1 例において 1 か月目の MRI で新規病変（別の脳部位）を認めたが、無症候性であり、3 か月目の MRI では認められなかった。なお、mRS、NIHSS 及び MMSE の評価に基づく有意な神経学的状態の低下を示した被験者はいなかった。

無症候性脳塞栓が認められた 8 例の正確な原因は特定できなかった。しかしながら、Wave Iの最初の 6 例のうち 4 例に無症候性脳塞栓が認められた段階で以下の対策を実施したところ、その後の 33 例では無症候性脳塞栓の発現は 4/33 例（12.1%）に減少した。

- アプリケーション時間間隔を最低 10 秒とすること。
- 推奨事項の遵守
  - 継続的な抗凝固薬療法をアブレーション手技の 3 週間以上前から実施すること。
  - アブレーション前及び手技中を通じて、ACT の値を 350 秒以上とすること。
  - 左心房でのカテーテル交換を最小限に抑えること。

上記対策により無症候性脳塞栓の発現に対する完全な解決には至らないが、海外ガイドラインに記載された無症候性脳塞栓の発現率が 2～15%であることから、リスクは既承認品と同等の水準に低減されていると考え、各対策を妥当と判断した。また、本品の形状・構造、焼灼原理、焼灼方法に起因して塞栓が発現した可能性について以下のとおり考察する。

本カテーテルの先端部の形状・構造について、類似形状のカテーテルとして心臓用カテーテル型電極の「ラッソー2515 ナビ」（承認番号：22200BZX00740000）がある。過去 5 年間（2018 年～2022 年）に国内で当該既承認品に関して塞栓が発現したという不具合及び有害事象の報告は 0.004%（4 件/95,866 本）である。本カテーテルにおいて、無症候性脳塞栓が先端部の形状に起因して発現する場合、発現率は当該既承認品と同等と考える。

焼灼原理との関連について、PFA によるカテーテルアブレーションを行う既承認品は存在しておらず、本品の焼灼原理に起因して無症候性脳塞栓が発現した可能性は現時点では不明である。最近の公表文献では、無症候性脳塞栓は高周波アブレーション及び冷凍アブレーションのいずれについても 25%近く発現する可能性があると報告されている[14]。また、別の文献において、高周波アブレーション、「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」、「SATAKE・HotBalloon カテーテル」、「HeartLight 内視鏡アブレーションシステム」の治療患者について、それぞれ 30%、24%、34%、39%で術後に無症候性脳塞栓が認められた旨報告されている[15]。他の焼灼原理のカテーテルにおいても塞栓事象の発現リスクが報告されていることから、原因が焼灼原理によるかは不明であるが、新しい原理の本品においても既承認品と同様に、一定の塞栓事象の発現リスクがあると考える。

焼灼方法との関連について、Wave Iの最初の 6 例のアブレーション回数、アプリケーション回数、アプリケーション時間間隔等のパラメータや焼灼位置等を含め、情報が得られているあらゆる臨床情報について無症候性脳塞栓の原因を示す内容がないかの精査を行ったが、関連する臨床情報を特定することはできなかった。しかしながら、Wave Iの最初の 6 例ではアプリケーション時間間隔の平均値が 10 秒未満の 5 例のうち 4 例で無症候性脳塞栓が発現し、10 秒未満の 1 例及び 10 秒以上の 1 例では発現していなかったことから、上述のとおりアプリケーション時間間隔を最低 10 秒とすることを対策の一つとして実施した。その結果発現率の低減が認められたことから、市販後においても当該対策を継続することとした。

総合機構は、本品使用時の無症候性脳塞栓のリスクについて以下のように考える。

最初の 6 例中 4 例での発現確認後に導入された対策については、その後の 33 例での発現率が 12.1%（4/33 例）に低減していることから、一定のリスク低減効果はあったものと判断する。しかしながら、発現した無症候性脳塞栓の原因は特定されておらず、各対策の妥当性、特にアプリケーション時間間隔を最低 10 秒としたことの根拠については十分に説明されていない。一方で、海外ガイドライン及び不整脈非薬物治療ガイドライン（2018）[16]において、心房細動アブレーションにおける無症候性脳梗塞の発現率は 2～15%とされており、申請者の提示する文献報告ではより高率に発現した報告もあること、inspIRE 試験において発現したすべての無症候性脳塞栓は追跡期間中に回復し、mRS、NIHSS 又は MMSE 評価に基づく有意な神経学的状態の低下を示した被験者はいなかったことから、本品における無症候性脳塞栓の発現率及び重篤度は既承認の心房細動アブレーション機器と比較して明らかに高いとまでは言えない。

本品の焼灼原理による影響は不明だが、PFA はその原理から熱を発生する可能性が低いと考えられ、無症候性脳塞栓以外の塞栓事象及び血栓事象は Wave I、Wave IIいずれでも発現していないこと、本品と類似した形状構造の心臓カテーテルは既に市販されており、その臨床使用実績から形状構造に由来して無症候性脳塞栓が発現する可能性は想定しにくいこと、動物試験でも本カテーテル先端部の血栓､心筋組織の壁在血栓及び末梢組織の血栓塞栓は確認されていないことから、上述のリスク低減策を継続し、本品を臨床使用することは可能と考える。しかしながら、無症候性脳塞栓の原因が完全には特定されていないため、製造販売後の塞栓事象及び血栓事象の発現状況については、使用成績調査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。なお、本品による無症候性脳塞栓のリスクが既承認品と比較して明らかに高いと言えないこと、及び日常診療においてカテーテルアブレーション治療後のすべての症例に対して一律に頭部の MRI 検査を行っていないことから、専門協議での議論を踏まえ、市販後における MRI 検査を必須とはせず、日常診療の考えに基づき脳梗塞等の可能性が高い症例にのみ実施することが適切である。

2） 食道損傷及び心房食道瘻

申請者は、本品使用時の食道損傷及び心房食道瘻のリスクについて、以下のように説明した。

Wave I、Wave II Roll-In、Wave II Main すべてにおいて、PAE である左房食道瘻を含めた機器又は手技に関連する重篤及び非重篤な食道関連の有害事象は発現しなかった。Wave Iの 40 例の解析対象集団のみに内視鏡による食道評価を実施したところ、39 例が手技後に内視鏡検査を受け、37 例の画像がコアラボに提出された。そのうち 32 例の画像が評価されたが、熱由来の食道病変の所見はなかった。8 例が評価を受けなかった理由は、内視鏡検査拒否（1 例）、コアラボに転送できる画像が得られなかった（2 例）、コアラボに提出された画像の質が低かった（5 例）ことであるが、いずれも機器に関連する重篤な有害事象を報告することなく試験を完了した。

inspIRE 試験における食道モニタリングの実施は任意であり、Wave Iにおいてはバリウム嚥下又は造影剤使用による食道の可視化が 5/40 例（12.5%）で実施された。Wave II Roll-In においては食道モニタリングの実施はなく、Wave II Main においては食道温度プローブが 4/186 例（2.2%）で使用された。したがって、製造販売後においても inspIRE 試験と同様に食道モニタリングの実施は任意とする予定である。

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

Wave Iでは症状の有無に関わらず 32/40 例の食道内視鏡画像が評価され、熱由来の食道病変の発現はなかったこと、並びに inspIRE 試験全体で食道モニタリングの実施は任意とされ食道損傷及び心房食道瘻は発現しなかったことを踏まえると、既承認品と比較して本品におけるリスクが高まるものではないと判断した。inspIRE 試験と同様に食道モニタリングの実施を任意とすることは受入れ可能であるが、使用成績調査において食道関連の有害事象の発現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。

3） 横隔神経麻痺

申請者は、本品使用時の横隔神経麻痺のリスクについて、以下のように説明した。

inspIRE 試験において、PAE である永続性の横隔神経麻痺は認めず、一過性の横隔神経麻痺を含め、重篤及び非重篤な有害事象は発現しなかった。inspIRE 試験においては右側肺静脈における焼灼前の横隔神経ペーシングを全例にて必須とし、右側肺静脈と横隔神経の近接性を確認するため横隔膜の捕捉の可否を評価した。その結果、Wave Iの 23/40 例（57.5%）、Wave II Roll-In の 22/30 例（73.3%）、Wave II Main の 168/186 例（90.3%）にて横隔膜の捕捉が可能であった。焼灼後の横隔神経ペーシングについては実施した症例数のみが情報収集され、Wave Iは 40/40 例（100.0%）、Wave II Roll-in は 24/30 例（80.0%）、Wave II Main は 177/186 例（95.2%）であった。

inspIRE 試験においては、焼灼前の横隔神経ペーシングにより肺静脈の横隔神経への近接が確認された場合でも、当該部位へのアブレーションを行うことは許容されていた。結果として横隔神経近傍を焼灼した症例もあったが、試験全体において横隔神経麻痺は認められず、本品によるアブレーション中に横隔神経を避ける必要があるという臨床的示唆は得られなかった。また、ブタを用いたワークフロー試験（ロ．（6）性能参照）において、PFA 群の試験動物 9 頭中 6 頭に横隔神経と隣接する場所を避けずに意図的に焼灼したが、焼灼後の横隔神経ペーシング時に反応が確認されており、横隔神経の損傷はないと判断した。したがって、製造販売後においては、焼灼前及び焼灼中の横隔神経モニタリングの実施は任意とする予定である。

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。

inspIRE 試験においては焼灼前の横隔神経ペーシングによる横隔神経の近接性の確認が全例にて必須とされていたが、肺静脈の横隔神経への近接が確認された場合でも、当該部位への焼灼を行うことは許容されていた。その結果、inspIRE 試験において横隔神経麻痺は認められなかったことから、既承認品と比較して本品におけるリスクが高まるものではないと判断した。また、焼灼中の横隔神経ペーシングについては、ペーシングを行うことで横隔膜が動き本カテーテルの位置ずれが発生するリスクがある。さらに、本品の 1 回の PFA 通電時間が 239±5ms と非常に短いこと及び本カテーテルでの焼灼中に同一心房内に他の金属を留置することはパルス電場に影響を与え熱傷の原因となる可能性があるため避けるべきと情報提供されることから、焼灼中の横隔神経ペーシングの意義は低い。専門協議での議論を踏まえ、横隔神経麻痺のリスクは許容可能であり、製造販売後に横隔神経モニタリングの実施を任意とする方針は受入れ可能と判断した。実臨床での使用においてもリスクが増加しないことを確認するため、使用成績調査において、横隔神経麻痺の発現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。

4） 肺静脈狭窄

申請者は、本品使用時の肺静脈狭窄のリスクについて以下のように説明した。

inspIRE 試験では Wave I、Wave II Roll-In、Wave II Main のすべてにおいて、胸痛、呼吸困難、咳等の肺静脈狭窄の症候を示した場合に、CT/MRA 検査を行う規定とされていた。Wave Iでは胸痛 1 例（前胸部痛及び肩甲骨間痛）、Wave II Roll-In では胸痛 2 例（一過性胸痛 1 例、胸骨後痛 1 例）、Wave II Main では胸痛 2 例（胸部圧迫感の悪化及び労作時の胸痛増悪 1 例、胸郭痛 1 例）及び呼吸困難 4 例（呼吸困難 2 例、散発性呼吸困難 1 例、労作性呼吸困難 1 例）が認められたが、いずれも非重篤事象であり、医師の判断により CT/MRA 検査は不要とされた。以上より、PAE である肺静脈狭窄の発現はなかった。追加の安全性評価項目として、Wave Iの解析対象集団 40 例のみに CT/MRA によるアブレーション後 3 か月の画像診断を実施した。3 か月時点の CT 画像がコアラボにより解析不能と判断された 1 例、及び検査を拒否した 1 例を除いた 38 例のベースライン時と 3 か月時の両方の画像がコアラボによって解析された。結果として、肺静脈狭窄なしが 11/38 例（28.9%）、軽微な狭窄（肺静脈径の減少率 0～25%）が 27/38 例（71.1%）であり、軽度の狭窄（25～50%）、中等度の狭窄（50～70%）、高度の狭窄（70%以上）は認められなかった。

総合機構は、本品使用時の肺静脈狭窄のリスクについて以下のように考える。

肺静脈隔離術における肺静脈狭窄は、既承認のアブレーション機器においても認められる合併症であるが、本品は複数電極を用いて一度に広範囲を焼灼すること、及び焼灼の原理が従来と異なることから、本品使用時の肺静脈狭窄リスクが既承認のアブレーション機器を上回る可能性には留意する必要がある。本品使用時の肺静脈狭窄のリスクを正確に評価するためには、inspIRE 試験において、症状の有無に関わらず、より遠隔期の画像評価を全例で行う必要があったが、海外ガイドラインでは肺静脈狭窄のスクリーニングに手技後数か月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ものと判断した。inspIRE 試験全体で、CT/MRA 検査が必要と判断される肺静脈狭窄の症候を示した被験者はなく、PAE の肺静脈狭窄の発現はなかったこと、及び Wave Iで評価された CT/MRA 画像では 25%を超える狭窄は認められなかったことから、既承認品と比較してリスクが高まるわけではなく、本品を臨床現場に提供することは可能と判断した。なお、使用成績調査においては、肺静脈狭窄に関連する有害事象の発現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適切に情報提供する必要があると判断した。

(5) 製造販売後の安全対策について

申請者は、本品を初めて使用する医師に対して、inspIRE 試験時のトレーニング内容を基に以下のトレーニングを予定しており、詳細については日本不整脈心電学会の協力を得て策定する旨説明した。

- 座学トレーニング：本品の製品概要や原理、使用方法等に関する説明、inspIRE 試験データ、適正安全使用のための注意点

● ハンズオントレーニング：シミュレータとハートモデルを用いたカテーテル操作

また、申請者は、本品を使用する医師及び施設に関して、日本不整脈心電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及び実施医基準を日本不整脈心電学会の協力を得て策定する旨説明した。

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、従来の高周波アブレーション機器及びバルーンアブレーション機器とは形状及び焼灼の原理が異なること、PFA の原理から期待される利点（熱に由来する有害事象の低減や周辺組織の損傷の低減等）を裏付けるエビデンスは必ずしも十分ではないことから、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上で慎重に使用する必要がある。本品は、不整脈の経皮的アブレーション術に対する十分な経験を有している医師が、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。したがって、関連学会と協力し、医師及び施設の基準及びトレーニング内容を適切に設定するとの申請者の方針は妥当と判断し、これを承認条件として付すこととした。

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

＜提出された資料の概略＞

申請者から提出された使用成績調査実施計画（案）の概要を表 12 に示す。申請者は、本品の使用成績調査の実施にあたり、国立循環器病研究センター及び日本不整脈心電学会が共同で進めているカテーテルアブレーション全例登録プロジェクト（J-AB レジストリ）を使用する予定であり、日本不整脈心電学会と協力し調査準備を進めている。

表 12　使用成績調査実施計画（案）の概要

目的	薬剤不応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手技の安全性及び有効性の検討
予定症例数	300 例
予定施設数	最大 25 施設
調査期間	4 年（調査準備期間：12 か月、登録期間：18 か月、観察期間：12 か月、評価・解析期間：6 か月）
重点調査項目	急性期手技成功、1 年時再発の有無、主要有害事象（心房食道瘻、横隔神経麻痺、心タンポナーデ/穿孔、肺静脈狭窄、死亡、脳卒中/脳血管障害/一過性脳虚血発作、主要な血管アクセスに伴う合併症/出血、心筋梗塞）、不具合

申請者は、使用成績調査の症例数について以下のように説明した。

症例数については、inspIRE 試験において PAE の発現がなかったため、本品と同じ適応及び手技（薬剤不応性症候性の発作性心房細動に対する肺静脈隔離術）を有し、本邦において使用実績のある既承認品「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」の使用成績調査における主な有害事象（横隔神経麻痺、心嚢液貯留、心タンポナーデ、穿刺部血腫、胸水貯留、肺静脈狭窄、死亡、左房ー食道瘻）の発現に基づき検討を行った。当該事象の発現率（観察期間 6 か月）は、製品に関連する有害事象発現率が 3.7%（23/616 例）、手技に関連する有害事象発現率が 3.9%（24/616 例）であった[17]。本品の使用成績調査においては、より発現率の低い場合を想定し、また、inspIRE 試験では PAE が報告されなかったことを踏まえ、1%の頻度で発現する当該事象を 95%の確率で少なくとも 1 件以上検出するために必要な症例数として 300 例を算出した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品が新しい焼灼原理のアブレーション機器であり、臨床データも限定的であるため、製造販売後の使用成績調査において、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、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずることが重要であると考える。症例数については、既承認品の使用成績調査成績を参考に、より発現率の低い 1%の頻度で発現する有害事象を確認できるよう、300 例とする申請者の方針は妥当と判断した。また、対象疾患を考慮し、各症例の観察期間を 12 か月とすること、観察期間を踏まえて使用成績調査の調査期間を 4 年とすることは、現時点で特段問題はなく、重点調査項目についても心房細動アブレーションで一般的に認められる事象が設定されていることから妥当と判断した。

以上より、総合機構は、申請者が計画する使用成績調査実施計画（案）は妥当と判断した。

チ. 法第 63 条の 2 第 1 項の規定による届出に係る同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 日付薬食発 1120 第 5 号「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、本カテーテルは注意事項等情報（案）が添付された。

＜総合機構における審査の概要＞

注意事項等情報の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、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。

3. 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

＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

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、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。

＜GCP 実地調査結果に対する総合機構の判断＞

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 GCP 実地調査を実施した。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。

4. 総合評価

本品の審査における主な論点は、（1）本品の有効性及び安全性、（2）製造販売後安全対策であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 本品の有効性及び安全性について

inspIRE 試験において、薬剤不応性症候性の発作性心房細動に対する本品を用いた肺静脈隔離術の有効性及び安全性が評価された。本試験において、主要有効性評価項目「手技後 12 か月までの心房性不整脈の非再発率」及び主要安全性評価項目「手技 7 日以内の PAE の発現率」とも、事前に設定した性能目標を達成した。既承認品の臨床試験成績との比較から、本品の性能が既承認品に劣るとする成績は示されておらず、過度な加熱に伴う有害事象の低減及び周辺組織の損傷の低減という本品のメリットについても原理的には期待できることから、本品を肺静脈隔離術に使用する機器の選択肢の一つとして医療現場に提供し、本品のメリットについては実臨床におけるデータを引き続き確認していくことが重要と考える。

(2) 製造販売後安全対策について

本品は、従来の高周波アブレーション機器及びバルーンアブレーション機器とは形状及び焼灼の原理が異なることから、本品を安全に使用するためには、本治療のリスクを適切に把握した上で、慎重に使用する必要があると考える。そのため、不整脈の経皮的アブレーション術に対する十分な経験を有している医師が、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ことから、これを承認条件として付すこととした。

また、本品は国内での使用経験がなく、かつ新しい焼灼原理のアブレーション機器であり、臨床データも現時点では限定的であるため、上述した製造販売後安全対策を踏まえた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、必要に応じて追加のリスク低減措置を講ずる必要があると判断した。本品の使用成績評価の調査期間は 4 年（調査準備期間 12 か月、登録期間 18 か月、観察期間 12 か月、評価・解析期間 6 か月）とすることが妥当と判断した。

総合機構は、以上の結果を踏まえ、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た。

＜本カテーテルの使用目的＞

本品は、薬剤不応性症候性の発作性心房細動の治療のために、パルスフィールドアブレーション及び心臓電気生理学的検査を実施することを目的とする多電極カテーテルである。

＜本装置の使用目的＞

本品は、頻脈性不整脈の治療を目的に、経皮的カテーテル心筋アブレーション術を施行するために使用するパルスフィールドアブレーションエネルギーの出力発生装置である。

＜承認条件＞

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及び経験を有する医師が、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された実施医基準及び施設基準の周知、講習の実施等、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

参考文献

[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] Komatsu T et al., Long-term prognosis of the patients with paroxysmal atrial fibrillation depends on their response to antiarrhythmic therapy. Circ J; 2004; 68: 729-733.

[3] Kato T et al., Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. Circ J; 2004; 68: 568-572.

[4] 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.

[5] Maor E et al., Pulsed electric fields for cardiac ablation and beyond: A state-of-the-art review. Heart Rhythm; 2019; 16(7): 1112-1120.

[6] Kaminska I et al., Electroporation-induced changes in normal immature rat myoblasts(H9C2). Gen Physiol Biophys; 2012; 31: 19–25.

[7] Bao N et al., Microfluidic electroporation of tumor and blood cells: observation of nucleus expansion and implications on selective analysis and purging of circulating tumor cells. Integr Biol (Camb).; 2010; 2: 113-120.

[8] Maor E et al., Non thermal irreversible electroporation: Novel technology for vascular smooth muscle cells ablation. PLoS One. Public Library of Science; 2009;4(3):e4757.

[9] Li W et al., The effects of irreversible electroporation (IRE) on nerves. PLoS One. Public Library of Science; 2011; 6(4): e18831

[10] Calkins, H et al., 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm; 2017; 14(10): e275-e444.

[11] Packer DL et al., Cryoballon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Artic Front (STOP AF) pivotal trial. JACC; 2013; 61(16): 1713-1723.

[12] Sohara H et al., HotBalloon ablation of the pulmonary veins for paroxysmal AF, A multicenter randomized trial in Japan. JACC; 2016; 68: 2747-2757.

[13] Dukkipati SR et al., Pulmonary vein isolation using the visually guided laser balloon: A prospective, multicenter, and randomized comparison to standard radiofrequency ablation. J Am Coll Cardiol; 2015; 66:1350-1360.

[14] Haeusler, KG et al., MRI-detected brain lesions and cognitive function in patients with atrial fibrillation undergoing left atrial catheter ablation in the randomized AXAFA-AFNET 5 trial. Circulation; 2022; 145(12): 906-915.

[15] Tokuda, M et al., Cerebral embolism during catheter ablation of atrial fibrillation using radiofrequency catheter, cryoballoon, hotballoon, or laserballoon. JACC Clin Electrophysiol; 2022; 8(2): 255-257.

[16] 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン　不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）

[17] Medtronic 不整脈ドットコム「臨床試験結果 Cryo-Japan PMS」. https://fusei39.com/physician/clinicaltrial_article2.shtml（参照 2022-12-23）