

令和 6 年 9 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 7 内臓機能代用器
[一般的名称] 植込み型リードレス心臓ペースメーカ
[販 売 名] アヴェイル LP
[申 請 者] アボットメディカルジャパン合同会社
[申 請 日] 令和 5 年 10 月 12 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）

【審議結果】

令和 6 年 9 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、この内容で薬事審議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 5 年 6 か月とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及び MRI 検査が行われるよう、講習の受講等の適切な措置を講ずること。
2. MRI 検査を行うための条件について、患者に対する教育を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

審査報告書

令和6年8月15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7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] : 植込み型リードレス心臓ペースメーカー
- [販 売 名] : アヴェイル LP
- [申 請 者] : アボットメディカルジャパン合同会社
- [申 請 年 月 日] : 令和5年10月12日
(医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

令和6年8月15日

- [類 別] : 機械器具7 内臓機能代用器
- [一 般 的 名 称] : 植込み型リードレス心臓ペースメーカ
- [販 売 名] : アヴェイル LP
- [申 請 者] : アボットメディカルジャパン合同会社
- [申 請 年 月 日] : 令和5年10月12日
(医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)

【審査結果】

「アヴェイル LP」(以下「本品」という。)は、徐脈治療を目的として心臓に周期的な電気刺激を与える植込み型リードレス心臓ペースメーカであり、リードレスペースメーカ本体(以下「LP」という。)、デリバリーカテーテル及び附属品から構成される。電極及びジェネレータが一体化されたLPは、デリバリーカテーテルを用いて経皮的に大腿静脈より挿入され、LP先端のヘリックス型固定機構により右心内に植え込まれる。

本品は、心室用LP(以下「心室LP」という。)として既に承認されている。本申請は、本品に心房用LP(以下「心房LP」という。)を追加し、心房ペースング、又は心房と心室を生理的に同期(以下「AV同期」という。)させたペースング(以下「デュアルチャンバペースング」という。)の適応を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請(以下「本一変申請」という。)である。デュアルチャンバペースングの際、心房LPと心室LPは、心拍毎に「i2i通信」と呼ばれる生体を介した通信を相互に交わすことで、生理的な心拍を提供できるよう同期している。

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、電磁両立性、生物学的安全性、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、デュアルチャンバペースングの適応を有する患者を対象として、日本を含めた前向き多施設国際共同単群試験である Aveir DR i2i 試験の試験成績が提出された。本品の有効性及び安全性に関する仮説検証は、海外の300例で実施されたピボタルコホート(以下「海外ピボタルコホート」という。)により評価され、その本邦外挿性は日本の24例で実施されたサブコホート(以下「日本コホート」という。)により確認された。

主要有効性評価項目1である「植込み後3か月時の心房ペースング閾値及びP波振幅に基づく

複合成功率」は、海外ピボタルコホートで 90.8%であり、その 95%信頼区間下限値 (87.5%) は、事前に設定された性能目標 (82.5%) を上回った ($p<0.0001$)。また、日本コホートでは 91.7%であり、海外ピボタルコホートと一貫性のある試験成績であった。

主要有効性評価項目 2 である「植込み後 3 か月時の座位/安静時での AV 同期成功率」は、海外ピボタルコホートで 98.2%であり、その 95%信頼区間下限値 (96.6%) は、事前に設定された性能目標 (83%) を上回った ($p<0.0001$)。また、日本コホートでは 95.7%であり、海外ピボタルコホートと一貫性のある試験成績であった。

主要安全性評価項目である「植込み後 3 か月時の治験機器又は手技に関連する重篤な有害事象 (SADE) の非発生率」は、海外ピボタルコホートで 90.3%であり、その 95%信頼区間下限値 (87.0%) は、事前に設定された性能目標 (78%) を上回った ($p<0.0001$)。日本コホートでは 79.2%であり、事前に設定された性能目標を達成したことをもって海外ピボタルコホートと一貫性のある試験成績と判断したが、海外ピボタルコホートよりも低い値であった要因については追加解析により評価された。海外ピボタルコホートと比較して日本コホートではより高齢の症例が多かったことに注目し、年齢を調整因子とした傾向スコアマッチング分析を実施したところ、本調整後の海外ピボタルコホートでは 85.4%となり、日本コホートと同等の試験成績であったことから、両コホート間での当該差分には患者年齢の偏りが影響したものと示唆された。また、日本コホートで発生した SADE は日本人特有の事象とは言えず、本邦においても本品の安全性は許容可能と判断した。ただし、患者適応の判断に際しては、リードがないことの有用性に対して、ディスロジックのリスク、心房特有のリスク (心筋損傷、心房性不整脈等)、植込み可能個数、電池寿命、限定的な抜去成績、患者年齢、患者背景、ライフスタイル等を踏まえた慎重かつ総合的な判断が求められる旨、関連学会が作成するステートメントに反映し、これを遵守することが重要であると、専門協議での議論も踏まえ判断した。

また、製品トレーニングを含めた製造販売後安全対策、及びステートメントを踏まえた適応患者の適切性等を確認することを目的とした使用成績調査を実施し、本邦での臨床使用実態下における本品の臨床成績を確認し、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。

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、次の承認条件を引き続き付した上で、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。本一変申請で変更される使用目的の変更箇所を下線で示す。

<使用目的>

本品は、カテーテルを用いて経皮的に右心室、右心房内のいずれか一方、又は両方に留置される電極一体型の植込み型心臓ペースメーカーである。なお、本体は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的に MRI 検査が可能となる機器である。

<承認条件>

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及びMRI検査が行われるよう、講習の受講等の適切な措置を講ずること。
2. MRI検査を行うための条件について、患者に対する教育を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

審査報告

令和6年8月15日

審議品目

- [類 別] : 機械器具7 内臓機能代用器
[一般的名称] : 植込み型リードレス心臓ペースメーカー
[販 売 名] : アヴェイル LP
[申 請 者] : アボットメディカルジャパン合同会社
[申 請 年 月 日] : 令和5年10月12日
(医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請)
[申請時の使用目的] : 本品は、カテーテルを用いて経皮的に右心室、右心房内のいずれか一方、又は両方に留置される電極一体型の植込み型心臓ペースメーカーである。なお、本体は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査が可能となる機器である。

内容

1. 審議品目の概要.....	7
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.....	17
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	18
ホ. 製造方法に関する資料.....	18
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.....	46
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.....	47
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.....	48
4. 総合評価.....	48

[略語等一覧表]

略語又は略称	英語	日本語
ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACE	Angiotensin Converting Enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ADE	Adverse Device Effect	治験機器または手技に関連する非重篤な有害事象
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy	心臓再同期療法
EC	Ethics Committee	倫理委員会
EMC	Electro Magnetic Compatibility	電磁両立性
EMI	Electro Magnetic Interference	電磁干渉
EN	European Norm	欧州規格
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
HRS	Heart Rhythm Society	米国不整脈学会
IEC	International Electrotechnical Commission	国際電気標準会議
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
LP	Leadless Pacemaker	リードレスペースメーカ
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像撮影法
PM	Pacemaker	ペースメーカ
RAO	Right Anterior Oblique position	右前斜位
RF	Radio Frequency	高周波
RRT	Recommended Replacement Time	推奨交換時期
SADE	Serious Adverse Device Effect	治験機器または手技に関連する重篤な有害事象

1. 審議品目の概要

「アヴェイル LP」(以下「本品」という。)は、徐脈治療を目的として心臓に周期的な電気刺激を与える植込み型リードレス心臓ペースメーカであり、リードレスペースメーカ本体(以下「LP」という。)、デリバリーカテーテル及び附属品から構成される(図 1)。

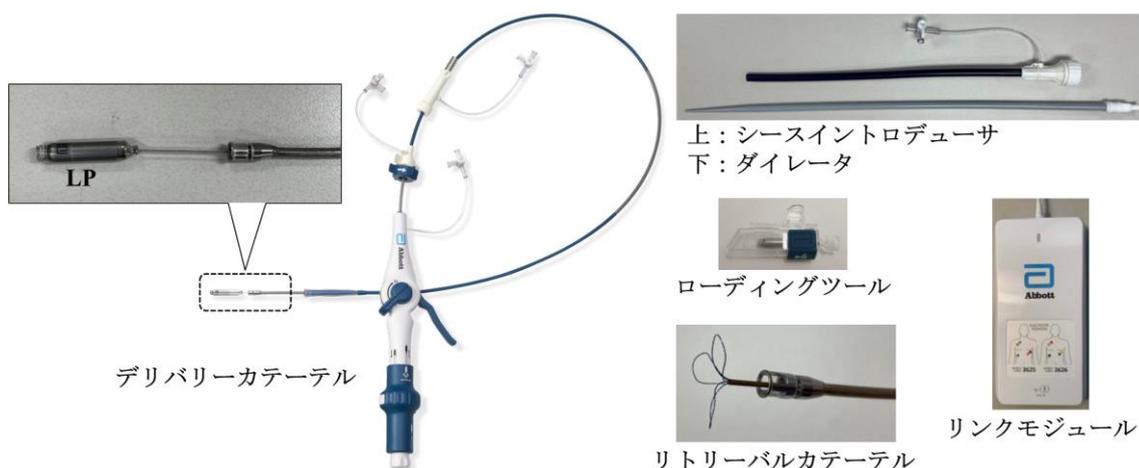


図 1 本品の外観図

電極及びジェネレータが一体化された LP は、デリバリーカテーテルを用いて経皮的に大腿静脈より挿入され、LP 先端のヘリックス型固定機構により右心内に植え込まれる。チタン製のカプセルに設けられている電極は、心臓の電氣的活動の検出及びペーシングに利用され、徐脈が検出されると、あらかじめ設定されたパラメータに基づきペーシング治療を行う。LP に内蔵されている血液温度センサにより患者の運動にตอบสนองしてペーシングレートを調整する機能を有する。また、特定の撮像条件において MRI 検査が可能となる。

本品は、心室用 LP (以下「心室 LP」という。)として既に承認されている(承認番号: 30400BZX00287000)。本申請は、本品に心房用 LP (以下「心房 LP」という。)を追加し、心房単独でのペーシング(以下、心房又は心室単独でのペーシングを「シングルチャンバペーシング」という。)、又は心房と心室を生理的に同期(以下「AV 同期」という。)させたペーシング(以下「デュアルチャンバペーシング」という。)の適応を追加することを目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請(以下「本一変申請」という。)である(図 2)。デュアルチャンバペーシングの際、心房 LP と心室 LP は、心拍毎に「i2i 通信」と呼ばれる生体を介した通信を相互に交わすことで、生理的な心拍を提供できるよう同期している。また、本品の心室 LP 又は心房 LP によりシングルチャンバペーシングを行っていたが、病態の進行等によりデュアルチャンバペーシングが必要になった患者においては、もう一方の LP を追加的に植え込むことで、i2i 通信を用いたデュアルチャンバペーシングモードへの変更(以下「アップグレード」という。)が可能な設計となっている。

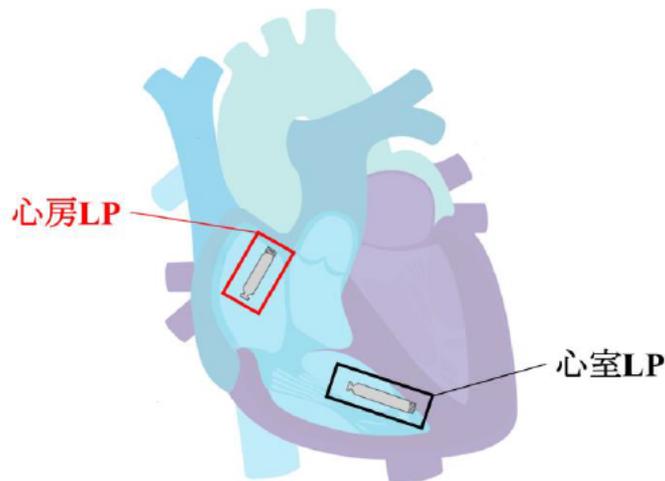
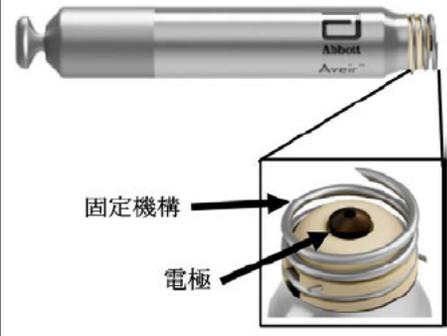
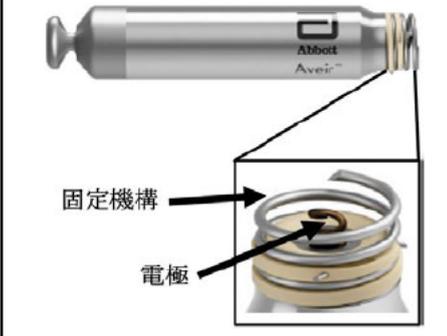


図 2 心臓内への LP の植込みイメージ

心房 LP は、心室と心房の大きさの違い及び心室壁と心房壁の解剖学的特徴の違いを踏まえ、心室 LP よりも長さが短く、異なる電極形状が採用されている (表 1)。

表 1 心室 LP と心房 LP の主な形状構造

		心室 LP	心房 LP
外観			
寸法	外径	6.5 mm	
	長さ	38.0 mm	32.2 mm
	質量	2.4 g	2.1 g
	容積	1.1 mL	1.0 mL
固定機構		ヘリックス型	
電極		チップ型	ヘリックス型
予想電池寿命*		シングルチャンバモード：9.9 年 デュアルチャンバモード：7.3 年	シングルチャンバモード：6.8 年 デュアルチャンバモード：5.0 年

※レート 60 min⁻¹、パルス幅 0.4 ms、電圧 2.5 V、インピーダンス 600 Ω、ペーシング率 100% の場合

また、本一変申請において、既承認のデリバリーカテーテル (以下「VR デリバリーカテーテル」という。) から操作性の向上を意図して改良された DR デリバリーカテーテルが追加された (表 2)。DR デリバリーカテーテルは、心室 LP 及び心房 LP のいずれとも組み合わせて使用できる。心室 LP には、DR デリバリーカテーテルと組み合わせて使用されるモデル (以下「DR モ

デル」という。)と、VRデリバリーカテーテルと組み合わせて使用される既承認のモデル(以下「VRモデル」という。)があるが、設定可能パラメータは同等である。

表 2 構成品一覧(網掛け部は本一変申請で追加される構成品)

構成品		概要
LP	心室LP (VRモデル)	VRデリバリーカテーテルと併用する。
	心室LP (DRモデル)	DRデリバリーカテーテルと併用する。
	心房LP (DRモデル)	DRデリバリーカテーテルと併用する。
デリバリーカテーテル	VRデリバリーカテーテル	心室LP (VRモデル)を植込み部位へ送達する。
	DRデリバリーカテーテル	心室LP (DRモデル)又は心房LP (DRモデル)を植込み部位へ送達する。
附属品	リトリバルカテーテル	LPを経皮的に抜去するために使用する。
	イントロデューサキット	シースイントロデューサ及びダイレータから構成される。デリバリーカテーテル及びリトリバルカテーテルの血管への挿入部位を確保するために使用する。
	リンクモジュール	専用プログラム(本品には含まれない)に取り付けられる外付け通信用機器であり、LPと通信するために使用する。心電図波形を取得することもできる。
	ローディングツール	LPをデリバリーカテーテルに接続するために使用する。

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

従来型の植込み型心臓ペースメーカでは、鎖骨下静脈を介して右心内にリードが植え込まれ、リードと接続するジェネレータは胸部の皮下ポケットに植え込まれる(以下、従来型の植込み型心臓ペースメーカを「経静脈PM」という。)。経静脈PMでは、リード関連の合併症(リード断線等)や皮下ポケット関連の合併症(感染等)のリスクがあり、患者によっては解剖学的にリードの送達が困難であったり、透析のために鎖骨下静脈を温存する必要がある等、鎖骨下静脈を介したリードの植込みが困難又は望ましくない場合や、感染の既往がある等により皮下ポケットへのジェネレータの植込みが望ましくない場合がある¹。

LPは、上述の経静脈PMにおける課題を解決するため、経静脈リードを要せず、電極及びジェネレータを一体で心臓内に植え込む設計で開発された製品である。本邦においても、平成29年2

月にシングルチャンバ型の心室 LP「Micra 経カテーテルペーシングシステム」（承認番号：22900BZX00047000、以下「Micra」という。）が承認された。シングルチャンバペーシングは心房の自己心拍のタイミングが考慮されない非生理的なペーシングであり、ペースメーカ適応患者の大部分はデュアルチャンバペーシングが望ましい患者であることから、実際、経静脈 PM ではデュアルチャンバ型の方が多く使用されている²。デュアルチャンバペーシングが必要かつ上述の理由等により経静脈 PM が適さない患者では、やむを得ず経静脈 PM によるデュアルチャンバペーシングを選択するか、心室 LP によるシングルチャンバペーシングを選択するほかなかった。また、令和 3 年 7 月に Micra では、心室 LP のみで心房の自己心拍を検出し、それに同期して心室ペーシングすることを可能としたモデルを追加する変更が承認されたが、心房ペーシングの機能を有しない。

以上の背景を踏まえ、本品の構成品として心房 LP を追加し、デュアルチャンバペーシングを可能とすることを目的とした本一変申請が行われた。

(2) 国内外における使用状況

2024 年 3 月末時点での主要な諸外国及び本邦における本品の使用状況を表 3 に示す。

表 3 主要な諸外国及び本邦における本品の使用状況

国名/地域	LP	許認可 取得時期	使用目的	販売数（個）
米国	VR モデル	2022 年 3 月	本邦と同一	心室 LP : ██████████
	DR モデル	2023 年 6 月		心室 LP : ██████████、心房 LP : ██████████
欧州 [※]	VR モデル	2023 年 7 月	本邦と同一	心室 LP : ██████████
日本	VR モデル	2022 年 12 月	—	心室 LP : ██████████
その他	—	—	—	心室 LP : ██████████
合計	—	—	—	心室 LP : ██████████、心房 LP : ██████████

※2024 年 6 月、欧州において DR モデルが認可された（2024 年 6 月末時点で販売実績はない。）。

(3) 国内外における不具合及び有害事象の発生状況

2024 年 3 月末時点での国内外で報告された VR モデルの不具合及び有害事象の発生状況を表 4 及び表 5 に示す。なお、当該時点で DR モデルの不具合及び有害事象は報告されていない。

表 4 国内外で報告された VR モデルの不具合

事象	国内		外国	
	発生件数	発生率	発生件数	発生率
ヘリックス変形	██████████	1.41%	██████████	0.68%
材料変形	██████████	0.81%	██████████	0.03%
配置困難又は遅延	██████████	0.81%	██████████	0.17%
意図しないリリース	██████████	0.59%	██████████	0.40%
閾値上昇	██████████	0.44%	██████████	1.03%
リリースできない	██████████	0.37%	██████████	0.23%
ペーシング不全	██████████	0.30%	██████████	0.04%
機器のずれ又は外れ	██████████	0.30%	██████████	0.55%

事象	国内		外国	
	発生件数	発生率	発生件数	発生率
本体が回転しない		0.22%		0.02%
ドッキング困難		0.22%		0.11%
テレメトリが不安定		0.15%		0.16%
抵抗値異常		0.07%		0.39%
挿入困難		0.07%		0.01%
センシングの問題		0%		0.23%
破損		0%		0.15%
画像表示エラー/アーチファクト		0%		0.09%
不適切又は予期しないリセット		0%		0.04%
電池早期消耗		0%		0.01%
間違った制御/治療設定の使用		0%		0.01%

表 5 国内外で報告された VR モデルの有害事象

事象	国内		外国	
	発生件数	発生率	発生件数	発生率
再手術		0.81%		0.77%
心穿孔		0.59%		0.53%
心嚢液貯留		0.52%		0.27%
出血		0.37%		0.00%
手術手技の修正（手技中止）		0.30%		0.04%
不整脈		0.30%		0.29%
手術手技の遅延		0.22%		1.17%
心タンポナーデ		0.22%		0.09%
疼痛		0.22%		0.03%
感染症		0.15%		0.02%
失神、意識消失		0.07%		0.03%
入院又は入院期間の延長		0.07%		0.00%
心室細動		0.07%		0.04%
心停止		0.07%		0.07%
塞栓症		0.07%		0.20%
三尖弁閉鎖不全/逆流		0.07%		0.04%
容易な挫傷（顔面打撲）		0.07%		0.00%
低血圧、高血圧		0%		0.28%
めまい		0%		0.05%
心筋梗塞		0%		0.03%
心不全/うっ血性心不全		0%		0.03%
心静止		0%		0.03%
気胸		0%		0.02%
不快感		0%		0.02%
敗血症		0%		0.02%
望ましくない神経刺激		0%		0.01%
胸水		0%		0.01%
組織損傷		0%		0.01%
転倒		0%		0.01%

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>

本一変申請に伴い、LP に関する規格において心房ペーシング及びデュアルチャンバペーシングに関連するパラメータが追加で設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の性能及び安全性に関する規格の設定内容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>

DR デリバリーカテーテルの物理的、化学的特性に関する資料として、耐腐食性に関する試験の試験成績が提出された。試験の結果、設定された判定基準に適合しており、本品の物理的、化学的特性に問題のないことが示された。なお、心房 LP 及び心室 LP (DR モデル) に対する試験は、既承認の心室 LP (VR モデル) との原材料の同等性により省略された。

<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) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性に関する資料として、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。

心房 LP を用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験及び遺伝毒性試験が実施され、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。心房 LP に関する埋植、亜急性全身毒性、亜慢性全身毒性及び慢性全身毒性については、(8) 3) で後述する動物試験から評価された。なお、心室 LP の管体は VR モデルと DR モデルで共通しているため、心室 LP (DR モデル) を用いた生物学的安全性試験は省略された。

DR デリバリーカテーテルを用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験及び血液適合性試験が実施され、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。

<総合機構における審査の概要>

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

た。

(4) 電気的安全性及び電磁両立性

<提出された資料の概略>

心房 LP の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、ISO 14708-2:2019 又は EN 45502-2-1:2003 に基づく試験（漏れ電流、熱による患者への危険に対する保護、外科的ジヤテルミ（電気メス）に関する事項、除細動、様々な医療措置により生じる変化からの保護、機械的な力からの保護（振動及び衝撃）、大気圧変化により生じる損傷からの保護、温度変化により生じる損傷からの保護、注入 EMI/EMC 及び放射 EMI/EMC）の試験成績が提出された。いずれも規格に適合しており、心房 LP 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。

(5) IEC62304 への適合性

<提出された資料の概略>

本品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。

(6) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品の安定性について、「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。

本品の耐久性に関する資料として、心房 LP のヘリックス型電極に関する耐久性試験（XXXXXXXXXX）の試験成績が提出された。固定機構の耐久性は心室 LP と構造が同一のため試験は省略された。

<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。

(7) 使用方法

<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、ISO/TS 10974 に基づく MRI 適合性試験 (RF 誘導熱試験、RF 整流電流試験、RF 注入磁場によるパルス抑制試験、RF 磁場による損傷試験、傾斜磁場による整流試験、傾斜磁場による損傷試験、傾斜磁場による機能試験、混合磁場による機能試験及び同心腔内に複数の LP を植え込んだ場合の安全性試験) の試験成績が提出された。傾斜磁場による誘導熱試験、振動試験、静磁場による変位力試験、静磁場による回転力試験及び画像アーチファクト試験は、既承認の心室 LP よりも心房 LP の表面積が小さく、質量及び磁性体量が少ないことから試験が省略された。

<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。

(8) 性能

<提出された資料の概略>

心房 LP の性能に関する資料として、ISO 14708-2:2019 及び EN 45502-2-1:2003 に基づく試験 (パルス幅、パルスインターバル、エスケープインターバル、センシング不応期、ペーシング不応期、パルスレート、パルス振幅、センシング閾値、及び入力インピーダンス)、i2i 通信の送受信に関する試験、プログラマとの動作確認試験及び設定可能なパラメータに関する検証試験が提出された。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、本品の性能が確保されていることが示された。

DR デリバリーカテーテルの性能に関する資料として、先端付き当て荷重、ドッキング保持力、及びデリバリーカテーテルへの LP のローディングに関する試験の試験成績が提出された。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、本品の性能が確保されていることが示された。その他のデリバリーカテーテルに関する試験については、DR デリバリーカテーテルは既承認の VR デリバリーカテーテルとテザー以外の構造が同一であるため省略された。

また、本品の植込み術及び抜去術における性能及び安全性に関する資料として、心房 LP 植込み試験、心房 LP 及び心室 LP 植込み試験、心房 LP の抜去試験、並びに隣り合わせ植込み試験の試験成績も提出された。以下に、主な試験結果を記す。

1) 心房 LP 植込み試験

ヒツジ 9 頭に心房 LP を植え込み、操作性、電氣的性能、ディスロジ、プログラマとの通信性能、病理、心穿孔、肺塞栓及び心房 LP の破損について、植込み時又は植込み後 91 日目に評価された。

全ての検体において、術者によって植込みの操作性は許容可能と評価され、ペーシング等の LP としての基本的な電氣的性能及びプログラマとの通信が確認された。また、試験期間中又は剖検

時にディスロジ、組織損傷（心筋、三尖弁及び腱索）、血液の顕著な損失や死亡に繋がる心血管穿孔、血栓による肺塞栓、機能に影響するような心房 LP の破損（腐食等）は認められなかった。

2) 心房 LP 及び心室 LP 植込み試験

ヒツジ9頭に心房 LP 及び心室 LP を植え込み、操作性、電気的性能、ディスロジ、プログラマとの通信性能、病理、心穿孔、肺塞栓、LP の破損、及び i2i 通信の状態について、植込み時又は植込み後 91 日目に評価された。

全ての検体において、術者によって植込みの操作性は許容可能と評価され、ペーシング等の LP としての基本的な電気的性能及びプログラマとの通信が確認された。また、試験期間中又は剖検時にディスロジ、組織損傷（心筋、三尖弁及び腱索）、血液の顕著な損失や死亡に繋がる心血管穿孔、血栓による肺塞栓、機能に影響するような LP の破損（腐食等）は認められなかった。i2i 通信については、i2i スループット（i2i 通信の成功率）を維持しながら、i2i セットアップレベル（信号の強さを7段階で調整するパラメータであり、高いほど信号は強くなるが電池を消耗する。）を経時的に低く設定できたことが確認された（表 6）。

表 6 i2i セットアップレベル及び i2i スループットの推移*

	心房 LP→心室 LP		心室 LP→心房 LP	
	i2i セットアップレベル (1~7)	i2i スループット (%)	i2i セットアップレベル (1~7)	i2i スループット (%)
植込み時	5.4±1.3 (4.0, 5.0, 7.0)	97.0±5.3 (85, 100, 100)	4.9±1.5 (2.0, 5.0, 7.0)	100±0 (100, 100, 100)
植込み後 3 日目	5.4±1.3 (4.0, 5.0, 7.0)	85.9±17.5 (57.0, 91.0, 100)	4.9±1.5 (2.0, 5.0, 7.0)	91.6±8.7 (72.0, 96.0, 100)
植込み後 14 日目	2.6±0.7 (2.0, 2.0, 4.0)	92.8±12.1 (62.0, 97.0, 99.0)	4.4±1.5 (2.0, 4.0, 7.0)	93.8±10.8 (67.0, 98.0, 99.0)
植込み後 30 日目	2.8±1.1 (1.0, 3.0, 5.0)	98.2±1.4 (95.0, 99.0, 99.0)	3.7±1.0 (2.0, 4.0, 5.0)	99.0±0 (99, 99, 99)
植込み後 42 日目	2.8±1.3 (1.0, 3.0, 4.0)	97.8±1.7 (94.0, 99.0, 99.0)	3.0±1.1 (2.0, 3.0, 5.0)	98.3±1.3 (95.0, 99.0, 99.0)
植込み後 91 日目	3.0±0.9 (2.0, 3.0, 4.0)	98.9±0.3 (98.0, 99.0, 99.0)	4.0±0.9 (3.0, 4.0, 5.0)	98.3±1.7 (94.0, 99.0, 99.0)
植込み後 91 日目 (麻酔時)	2.9±1.1 (1.0, 3.0, 4.0)	93.8±12.7 (61.0, 99.0, 100)	3.8±1.3 (1.0, 4.0, 5.0)	95.1±12.4 (62.0, 99.0, 100)

※表中の数値は平均値±標準偏差（最小値、中央値、最大値）を示す。

3) 心房 LP の抜去試験

ヒツジ7頭に心房 LP を植え込み、植込み後 91 日目に本品のリトリバルカテーテルを用いた心房 LP の抜去術が実施された。

全頭で心房 LP の抜去到成功し、術者によって抜去の操作性は許容可能と評価された。リトリバルカテーテルの挿入から抜去までの所要時間は2分~28分であった。剖検時、心嚢液に基づく明らかな心筋損傷の所見は認められず、また肉眼による組織損傷（心筋、三尖弁及び腱索）や

血栓による肺塞栓も認められなかった。

また、ヒツジ 10 頭に心房 LP の植込み術が実施され、植込みに成功した 9 頭において、植込み後 182 日目に本品のリトリバルカテーテルを用いた心房 LP の抜去術が実施された。1 頭は植込み手技中に心房 LP がディスロジシ、ディスロジシした心房 LP による肺塞栓が発生したため評価から除外された。

植込みに成功した 9 頭のうち 1 頭において、手技中にリトリバルカテーテルのスネア部が開閉できなくなったため、2 本目のリトリバルカテーテルへの交換を要したものの、全頭で心房 LP の抜去に成功し、術者によって抜去の操作性は許容可能と評価された。リトリバルカテーテルの挿入から抜去までの所要時間は 1 分～8 分であった。182 日間を通したヒツジの健康状態の評価として、一般状態評価及び血液学的評価が実施され、臨床上問題となる所見は認められなかった。組織病理学的評価において、本品に関連した血栓による肺塞栓は認められなかった。病理学的検査を実施した各臓器（心臓、肺、リンパ節、肝臓、腎臓、脾臓、大腿静脈及び下大静脈）において、抜去手技や機器関連の臨床上問題となる事象は認められなかった。

なお、本試験で発生した上述の不具合に対する原因分析は以下のとおりである。

- 1 件発生した植込み手技中の心房 LP のディスロジシの原因は、イントロデューサのサイズがヒツジの大腿静脈の血管径に適合していなかったことでイントロデューサが大腿静脈を損傷し、大腿静脈の組織片が心房 LP の固定機構に付着したため、心房 LP を右心耳に十分に固定できなかったことが原因であると分析された。
- 1 件発生したリトリバルカテーテルの不具合（スネア部の開閉不良）については、現品分析の結果、製造不良は認められず、スネア部の開閉が約 90 回繰り返されたことが原因で破損した可能性が高いと分析された。ただし、術中映像を確認した結果、植え込まれた心房 LP とリトリバルカテーテルの間に、ヒトでは想定されない角度がついており、また臨床では通常スネア部を 90 回も開閉することは想定されないことから、本試験で確認された当該不具合は、臨床上の有効性及び安全性に影響する事象ではないと判断された。

4) 隣り合わせ植込み試験

ヒツジ 5 頭に心房 LP 及び心室 LP を 1 個ずつ植え込み、36 日後に心房 LP 及び心室 LP を追加で 1 個ずつ植え込んだ後、2 個目の LP を植込み後 42 日までフォローアップし、同一心腔（心房又は心室）に LP が 2 個植え込まれる際の性能及び安全性が評価された。

同一心腔内に LP が 2 個植え込まれていてもプログラマはそれぞれの LP と通信できること、プログラマを用いて 1 個目の LP を停止できること、1 個目の LP から 2 個目の LP へ移行できること、及び停止した 1 個目の LP の存在下で 2 個目の LP が機能することが確認された。また、全頭で病理学的所見に特段の問題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、心房 LP の抜去試験の中で認められた不具合に対して申請者が実施した原因分析は妥当であり、後述する臨床試験成績において類似事象が発生していないことを踏まえ許容可能と判断した。また、上述の非臨床試験の試験結果から、本品を用いた心房ペーシング及びデュアルチャンバペーシングにおける基本的な有効性及び安全性は確認されたと考える。ただし、心房 LP の臨床使用実績はこれまでなかったことを踏まえると、心房特有のリスクや、上述の動物試験の中で認められた i2i 通信の経時的な改善傾向等について、後述する臨床試験成績も含めて、総合的に評価することが適切と判断した。

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。

後述するへ項の＜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、使用者へのトレーニングの実施、関連学会と協力し策定するステートメントに基づく適切な患者適応、施設要件・術者要件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、引き続き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。

後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の有効性及び安全性に係る臨床成績は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。

後述するへ項の＜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基づき、本品の特性を理解し適切な患者適応を行うことで、本品を有効かつ安全に使用可能であると考え、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。

後述するへ項の〈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、不整脈治療に関する専門的な知識を有する医師が適切な患者を選択し、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、学会ステートメント、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。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

〈提出された資料の概略〉

ISO 14971:2019「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〉

本品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）及び DR デリバリーカテーテルのエンドトキシン試験の試験成績が提出された。本一変申請で追加されるモデルにおける残留エチレンオキシドガス濃度試験については、既承認モデルとの滅菌パラメータの同一性、並びに形状構造、原材料及び表面積の同等性から省略された。心房 LP でのエンドトキシン試験は、既承認の心室 LP との原材料の同等性から省略された。

〈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。

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

本品の臨床試験成績として、国際共同試験として実施された Aveir DR i2i 試験（以下「i2i 試験」という。）の試験成績が提出された。また、参考資料として、i2i 試験の長期成績（植込み後 12 か月まで）が提出された。

<提出された資料の概略>

i2i 試験は、DDD モード（心房及び心室を同期して心房及び心室の両方をペーシングするモード）でのペースメカ治療の適応患者を対象として、本品によるデュアルチャンバペーシングの有効性及び安全性を検証することを目的に、米国 38 施設、欧州 12 施設、カナダ 5 施設及び日本 4 施設で実施された前向き多施設国際共同単群試験である。

i2i 試験は、日本も含めた試験として計画されていたが、症例登録期間中における本邦での COVID-19 感染症流行の情勢により、当該試験への日本の参加が遅れたことから、主要評価は海外施設のみが参加したコホート（以下「海外ピボタルコホート」という。）で実施され、国内施設は本邦外挿性を評価する目的で別途設定されたコホート（以下「日本コホート」という。）に参加した。以上の背景から、本一変申請では、海外ピボタルコホートは植込み後 3 か月（主要評価）及び 6 か月の試験成績、日本コホートは植込み後 3 か月（主要評価）の試験成績が添付資料として提出され、各コホートの 12 か月までの試験成績は参考資料として提出された。

また、海外において、既に本品の心室 LP（VR モデル）を植込み済みの患者に心房 LP を植え込み、デュアルチャンバモードにアップグレードすることの実現性の確認に特化したコホート（以下「海外アップグレードコホート」という。）も別途設定された。海外アップグレードコホートの選択基準及び除外基準は、海外ピボタルコホート及び日本コホートと共通とされた。

なお、海外ピボタルコホートでは、ヒトでの初めての心房 LP の使用経験となることから、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アダプティブデザインが採用され、症例数決定のための中間解析を実施することとされた。

i2i 試験の海外ピボタルコホート及び日本コホートの概要を表 7 に示す。

表 7 海外ピボタルコホート及び日本コホートの概要

	海外ピボタルコホート	日本コホート
試験目的	DDD モード適応患者を対象として、本品によるデュアルチャンバペーシングの有効性及び安全性を検証すること	
対象患者	DDD モード適応患者	
試験デザイン	前向き、単群、多施設、国際共同	
症例数	300 例	24 例
症例登録期間	2022 年 2 月～2022 年 8 月	2022 年 11 月～2023 年 3 月
主要評価項目	<p>【主要有効性評価項目 1】 植込み後 3 か月時の心房ペーシング閾値及び P 波振幅に基づく複合成功率 <成功の定義> 以下の 2 点を満たすこと。 ・ペーシング閾値：パルス幅 0.4 ms のときに≤ 3.0 V ・P 波振幅：≥ 1.0 mV</p> <p>【主要有効性評価項目 2】 植込み後 3 か月時の座位／安静時での AV 同期成功率 <成功の定義> 収集されたホルター心電図データをコアラボで評価した際、収集された心周期のうち 70%以上において、AV 間隔*が 300 ms 以下</p> <p>【主要安全性評価項目】 植込み後 3 か月時の治験機器又は手技に関連する重篤な有害事象（以下「SADE」という。）の非発生率</p>	
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> ACC/AHA/HRS/ESC デュアルチャンバペーシングガイドラインに基づく適応を 1 つ以上有する患者 18 歳又は法的同意能力を有する最低年齢のうちいずれか高いほうの年齢以上の患者 余命 1 年以上の患者 治験手順を遵守する意思があり、規定されているすべてのフォローアップ、検査、及び診察のために来院することに合意している患者 本治験に関する説明を受け、その諸規定に同意し、IRB/EC が承認した書面による同意文書を提出した患者 	
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 現在、本治験結果に交絡する可能性があると言われた別の臨床試験に参加している患者 妊娠又は授乳中、治験フォローアップ期間中に妊娠を計画している患者 治験機器及び／又は植込み手技の評価に交絡が生じる恐れがある解剖学的状態又は併存疾患、あるいはその他の医学的、社会的、心理学的条件が被験者にあり、被験者の治験参加ならびに治験のフォローアップ要求事項の遵守が困難であると治験担当医師が判断した患者 デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 1 mg 未満又は取扱説明書に記載されている血液又は組織に接触する原材料に対して既知のアレルギー又は過敏症を有する患者 下大静脈フィルター又は機械式人工三尖弁の植込みを受けた患者 既存の永久心内膜ペーシング又は除細動リード（遺残リードは含まない）が植え込まれている患者 従来型又は皮下植込み型除細動器、あるいは心臓再同期療法（以下「CRT」という。）システムのいずれかが植え込まれている患者 本品の心室 LP 以外の LP が植え込まれている患者 刺激機能を備えた植込み電氣的能動型装置（神経刺激装置、心臓刺激装置等）が植え込まれている患者（本品に影響しないことが知られている医療機器には適用されない。） 読み書きのできない患者 	
観察期間	ベースライン、植込み手技時、退院前、植込み後 1, 3, 6, 12 か月時	

※AV 間隔：心房でのペーシング又はセンシングから心室でのペーシング又はセンシングまでの間隔

i2i 試験の主要評価項目として、心房 LP のペーシング及びセンシングに関する性能（主要有効性評価項目 1）、心房 LP と心室 LP の同期に関する性能（主要有効性評価項目 2）、並びに両 LP を植え込んだ際の合併症（主要安全性評価項目）を評価するための 3 項目が設定された。それぞれの性能目標及びその設定根拠は表 8 のとおりである。

表 8 主要評価項目の定義及び性能目標

主要有効性評価項目		成功の定義とその根拠	性能目標とその根拠
1	植込み後 3 か月時の心房ペーシング閾値及び P 波振幅に基づく複合成功率	<p>成功の定義： 以下の 2 点を満たすこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ペーシング閾値：パルス幅 0.4 ms のときに ≤ 3.0 V ・ P 波振幅：≥ 1.0 mV <p>根拠： 設定可能範囲に対して、ペーシング閾値では 2 倍、P 波振幅では 4 倍の安全マージンに基づく。</p>	<p>性能目標： 82.5%</p> <p>根拠： 本品の心室 LP の臨床試験における性能目標（6 週間で 85%³、12 か月で 80%⁴）及び Micra の臨床試験⁵における性能目標（6 か月で 80%）に基づく。</p>
2	植込み後 3 か月時の座位／安静時での AV 同期成功率	<p>成功の定義： 収集されたホルター心電図データをコアラボで評価した際、収集された心周期のうち 70%以上において、AV 間隔が 300 ms 以下</p> <p>根拠： Micra の VDD モード[*]に関する臨床試験（MARVEL2 試験⁶）における AV 同期成功の定義に基づく。</p>	<p>性能目標： 83%</p> <p>根拠： MARVEL2 試験⁶の試験成績（95%）の 95%信頼区間の下限値（82%）に基づく。</p>
主要安全性評価項目		性能目標とその根拠	
	植込み後 3 か月時の治験機器又は手技に関連する重篤な有害事象（SADE）の非発生率	<p>性能目標： 78%</p> <p>根拠： 経静脈 PM を植え込まれた患者 1,517 例（シングルチャンバ：約 30%、デュアルチャンバ：約 70%）を対象として前向き多施設で実施された臨床研究（FOLLOWPACE 試験⁷）の試験結果から推定されたデュアルチャンバ型経静脈 PM での合併症発現率（14.7%）に 1.5 倍のマージンを付した値（22.05%）に基づき、78%と設定された。</p>	

※VDD モード：心房の自己心拍を検出し、それに同期して心室をペーシングするモード

また、海外アップグレードコホートにおいて、アップグレードの不成功は、「心室 LP の植込み済み患者に対して、アップグレード手技を試行したが、心房 LP の植込み困難又はデュアルチャンバモードに設定できずに手技終了となった場合」と定義された。

(1) 登録症例の内訳

海外ピボタルコホートにおける登録症例の内訳を図 3 に示す。

海外ピボタルコホートでは、植込みを試行した 300 例のうち、2 例が心房 LP の植込みの失敗（いずれも心嚢液貯留により植込み困難）により心室 LP のみが植え込まれ、298 例が心房 LP 及び心室 LP の植込みに成功した。主要評価項目の評価時期である 3 か月フォローアップを実施できなかった 4 例の内訳は、死亡 3 例（いずれも本品との因果関係なし）及び CRT への治療変更に伴う LP 抜去 1 例であった。また、主要評価項目の解析対象は、事前に設定された統計解析計画

に基づき、表 9 のとおりとされた。

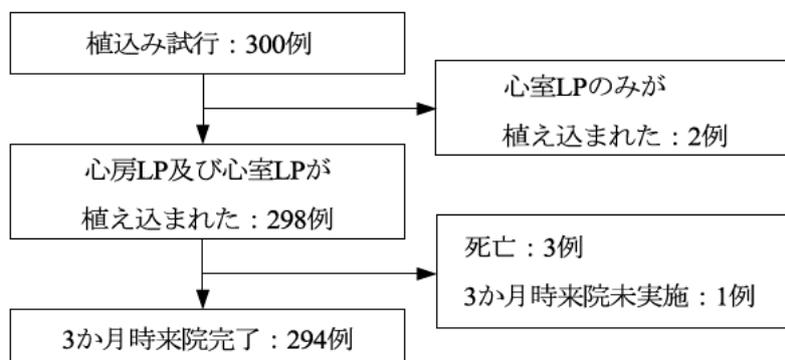


図 3 海外ピボタルコホートにおける登録症例の内訳

表 9 海外ピボタルコホートにおける主要評価項目の解析対象

主要評価項目	解析対象
主要有効性評価項目 1	死亡例、3 か月時来院未実施例及び欠測例の合計 7 例が多重代入法により含まれ、心室 LP のみの植込み例（心房 LP のペーシング及びセンシングの不良を理由とするものではない）及び心房性頻拍による測定不能例の合計 3 例が除外された結果、解析対象は 297 例とされた。
主要有効性評価項目 2	心室 LP のみの植込み例（AV 同期の不良を理由とするものではない）及びプログラミングプロトコルからの逸脱例（AV 間隔が 250ms 超に設定された場合等）の合計 23 例が除外された結果、解析対象は 277 例とされた。
主要安全性評価項目	植込み試行例の全例（300 例）とされた。

日本コホート（24 例）では、LP の植込みに失敗した症例やフォローアップできなかった症例はなかった。また、日本コホートにおける主要評価項目の解析対象については、事前に設定された統計解析計画に基づき、主要評価有効性項目 1 及び主要評価安全性評価項目に除外例はなく、主要有効性評価項目 2 において 1 例の欠測例が除外された。

海外アップグレードコホートにおける登録症例の内訳を図 4 に示す。

海外アップグレードコホート（26 例）では、1 例で先に植え込まれていた心室 LP（VR モデル）の植込み位置が不適切であったことから（心室 LP の近位端が三尖弁から突き出ている）、植込み済みの心室 LP（VR モデル）を交換したため、アップグレード成功率の解析対象から除外された。また、2 例で心房 LP の植込みに失敗した（心房 LP の固定不良 1 例、心タンポナーデの発生 1 例）。

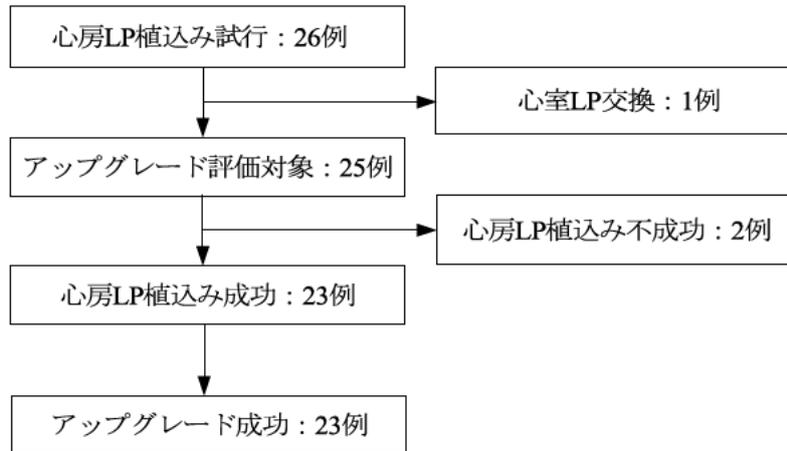


図 4 海外アップグレードコホートにおける登録症例の内訳

(2) 患者背景

i2i 試験における主な患者背景は表 10 のとおりであった。

表 10 i2i 試験における主な患者背景

	海外ピボタル コホート (N=300)	日本コホート (N=24)	海外アップグレード コホート (N=26)
性別			
男性	62.3% (187/300)	45.8% (11/24)	65.4% (17/26)
女性	37.7% (113/300)	54.2% (13/24)	34.6% (9/26)
年齢 (歳)			
平均値 ± 標準偏差 (n)	69.2 ± 13.5 (300)	77.9 ± 7.7 (24)	67.0 ± 14.4 (26)
(最小値, 中央値, 最大値)	(20.0, 72.0, 90.0)	(61.0, 78.0, 92.0)	(28.0, 69.0, 92.0)
身長 (cm)			
平均値 ± 標準偏差 (n)	171.6 ± 10.1 (300)	157.2 ± 10.9 (24)	175.2 ± 12.7 (26)
(最小値, 中央値, 最大値)	(140.0, 172.7, 195.6)	(136.0, 157.8, 176.0)	(154.9, 173.9, 198.0)
体重 (kg)			
平均値 ± 標準偏差 (n)	82.9 ± 19.1 (300)	57.9 ± 9.2 (24)	82.6 ± 20.5 (26)
(最小値, 中央値, 最大値)	(43.5, 81.7, 163.3)	(42.6, 59.5, 73.0)	(52.4, 84.4, 124.0)
BMI (kg/m ²)			
平均値 ± 標準偏差 (n)	28.1 ± 5.6 (300)	23.5 ± 3.5 (24)	26.6 ± 4.5 (26)
(最小値, 中央値, 最大値)	(15.1, 27.5, 49.7)	(17.8, 23.6, 32.8)	(19.8, 26.3, 35.1)
ペースメーカーの主要な適応			
洞結節機能不全	63.3% (190/300)	41.7% (10/24)	50.0% (13/26)
房室ブロック	33.3% (100/300)	54.2% (13/24)	46.2% (12/26)
第1度	11.0% (11/100)	0.0% (0/13)	25.0% (3/12)
第2度1型	14.0% (14/100)	7.7% (1/13)	8.3% (1/12)
第2度2型	34.0% (34/100)	15.4% (2/13)	8.3% (1/12)
第3度	41.0% (41/100)	76.9% (10/13)	58.3% (7/12)
1:1 の房室伝導を伴う伝導障害	1.3% (4/300)	0.0% (0/24)	0.0% (0/26)
血管迷走神経性失神	2.0% (6/300)	4.2% (1/24)	3.8% (1/26)
アブレーションの施行歴			
房室結節	1.7% (1/59)	0.0% (0/3)	0.0% (0/9)
心房細動/心房粗動	79.7% (47/59)	66.7% (2/3)	77.8% (7/9)
上室頻拍	10.2% (6/59)	0.0% (0/3)	0.0% (0/9)

	海外ピボタル コホート (N=300)	日本コホート (N=24)	海外アップグレード コホート (N=26)
その他	11.9% (7/59)	33.3% (1/3)	22.2% (2/9)
三尖弁疾患	24.3% (73/300)	12.5% (3/24)	23.1% (6/26)
冠動脈疾患	34.0% (102/300)	25.0% (6/24)	19.2% (5/26)
高血圧	66.7% (200/300)	79.2% (19/24)	50.0% (13/26)
薬物療法			
抗不整脈薬(クラス I)	5.0% (15/300)	0.0% (0/24)	3.8% (1/26)
抗不整脈薬(クラス III)	9.7% (29/300)	4.2% (1/24)	7.7% (2/26)
抗凝固薬	31.0% (93/300)	29.2% (7/24)	42.3% (11/26)
抗血小板薬	39.0% (117/300)	33.3% (8/24)	26.9% (7/26)
ACE 阻害薬	22.0% (66/300)	12.5% (3/24)	7.7% (2/26)
アンジオテンシン II 受容体遮断薬	23.0% (69/300)	29.2% (7/24)	19.2% (5/26)
β遮断薬	23.3% (70/300)	16.7% (4/24)	23.1% (6/26)
リード又は LP の抜去歴			
経静脈リード	8.0% (24/300)	4.2% (1/24)	15.4% (4/26)
LP	0.7% (2/300)	0.0% (0/24)	7.7% (2/26)

(3) 試験結果

独立した解析組織により、海外ピボタルコホートの登録患者のうち 150 例が 3 か月時フォローアップを完了した時点で、事前に計画された中間解析が実施された。解析の結果、症例追加は不要とされ、当初の計画どおり目標症例数 (300 例) で評価が行われた。

1) 有効性

① 海外ピボタルコホート

海外ピボタルコホートにおける主要有効性評価項目 1 (植込み後 3 か月時の心房ペーシング閾値及び P 波振幅に基づく複合成功率) は 90.8% (欠測 7 例を多重代入法で含めて算出。片側 97.5% 信頼区間下限値 87.5%) であり、事前に設定された性能目標 (82.5%) を上回った ($p < 0.0001$)。

主要有効性評価項目 2 (植込み後 3 か月時の座位/安静時での AV 同期成功率) は 98.2% (272/277 例、片側 97.5% 信頼区間下限値 96.6%) であり、事前に設定された性能目標 (83%) を上回った。また、ホルター心電図で確認された AV 同期率は、平均値 98.0% (最小値 3.6%、中央値 100%、最大値 100%) であった。

② 日本コホート

日本コホートにおける主要有効性評価項目 1 は 91.7% (22/24 例)、海外ピボタルコホートへの外挿性を確認するフィッシャーの直接確率検定の結果は $p > 0.9999$ であり、事前に設定された目標値 ($p = 0.15$) を上回った。

主要有効性評価項目 2 は 95.7% (22/23 例)、海外ピボタルコホートへの外挿性を確認するフィッシャーの直接確率検定の結果は $p = 0.3829$ であり、事前に設定された目標値 ($p = 0.15$) を上回った。また、ホルター心電図で確認された AV 同期率は、平均値 95.8% (最小値 16.7%、中央値 100%、最大値 100%) であった。

③ 海外アップグレードコホート

アップグレード成功率は92.0% (23/25 例) であったが、失敗した2例は、いずれも心房LPの植込み不成功例であり、心房LPの植込み成功例でのアップグレード成功率は100% (23/23 例) であった。

なお、参考資料として提出された植込み後12か月までのフォローアップ成績における、心房LPのペーシング閾値等の電氣的パラメータの推移は表11のとおりであった。

表 11 izi 試験における植込み後12か月までの心房LPの電氣的パラメータの推移*

	コホート	植込み時	退院前	植込み後1か月	植込み後3か月	植込み後6か月	植込み後12か月
ペーシング閾値 [V]	①	2.57±1.56	1.22±1.05	0.91±0.90	0.82±0.70	0.86±0.72	0.83±0.62
	②	2.22±1.44	0.97±0.84	0.73±0.54	0.72±0.44	0.67±0.44	0.75±0.49
	③	2.51±1.71	1.33±1.47	1.17±1.58	1.18±1.56	1.09±1.41	0.76±0.58
P波振幅 [mV]	①	1.95±1.17	2.71±1.70	3.50±1.87	3.58±1.88	3.55±1.96	3.51±1.87
	②	1.94±0.94	2.58±1.26	3.20±1.26	3.32±1.50	3.25±1.45	3.01±1.44
	③	1.96±0.89	3.65±2.55	4.70±2.81	4.73±2.63	4.69±2.71	4.58±2.75
インピーダンス [Ω]	①	331.41±68.34	375.88±87.40	328.46±53.81	315.40±44.77	307.19±41.48	311.73±48.12
	②	327.08±36.53	407.17±160.59	313.75±56.48	297.50±41.10	291.25±35.91	292.50±36.98
	③	330.00±50.27	381.30±91.12	343.48±53.14	324.09±38.13	314.78±43.16	321.22±46.55

① 海外ピボタルコホート

② 日本コホート

③ 海外アップグレードコホート

※表中の数値は平均値±標準偏差を示す。

2) 安全性

① 海外ピボタルコホート

海外ピボタルコホートにおける主要安全性評価項目（植込み後3か月時の治験機器又は手技に関連するSADEの非発生率）は90.3% (271/300 例、片側97.5%信頼区間下限値87.0%) であり、事前に設定された性能目標（78%）を上回った ($p < 0.0001$)。また、植込み後6か月時のSADEの非発生率は89.1% (262/294 例、95%信頼区間下限値85.6%) であり、植込み後6か月までに発生したSADEは表12のとおりであった。

② 日本コホート

日本コホートにおける主要安全性評価項目は79.2% (19/24 例)、海外ピボタルコホートへの外挿性を確認するフィッシャーの直接確率検定の結果は $p = 0.1548$ であり、事前に設定された目標値 ($p = 0.15$) を上回った。また、植込み後3か月時のSADEの非発生率は79.2% (19/24 例) であり、植込み後3か月までに発生したSADEは表13のとおりであった。

③ 海外アップグレードコホート

海外アップグレードコホートにおける主要安全性評価項目は 88.5% (23/26 例) であった。また、植込み後 6 か月時の SADE の非発生率は 88.5% (23/26 例) であり、植込み後 6 か月までに発生した SADE は表 14 のとおりであった。

表 12 海外ピボタルコホートの植込み後 6 か月までに確認された SADE

事象	件数	発生率 ^{※1}	植込み手技 関連[件]	心室 LP 関連[件]	心房 LP 関連[件]	心室 LP カテーテル 関連[件] ^{※2}	心房 LP カテーテル 関連[件] ^{※3}
不整脈-心房細動	9	3.0% (9/300)	8	0	7	0	1
植込み後のデバイスディスロ ッジ	5	1.7% (5/300)	0	0	5	0	0
尿閉	3	1.0% (3/300)	3	0	0	0	0
LP の移動を伴わ ない植込み時の 不適切な固定 (手 技中のディスロ ッジ)	3	0.7% (2/300)	3	0	1	0	2
LP の移動を伴う 植込み時の不適 切な固定 (手技 中のディスロ ッジ)	2	0.7% (2/300)	2	1	1	0	0
閾値上昇	2	0.7% (2/300)	0	1	1	0	0
心嚢液貯留又は 摩擦音	2	0.7% (2/300)	2	0	2	0	0
疑似マグネット モード	1	0.3% (1/300)	0	0	1	0	0
失神	1	0.3% (1/300)	0	0	1	0	0
間欠的キャプ チャ	1	0.3% (1/300)	0	1	0	0	0
i2i 通信の間欠 的又は完全な喪 失	1	0.3% (1/300)	0	1	0	0	0
オーバーセン シング	1	0.3% (1/300)	0	1	0	0	0
前失神 (失神寸 前の状態)	1	0.3% (1/300)	0	1	0	0	0
穿刺部位出血	1	0.3% (1/300)	1	0	0	0	0
心不全	1	0.3% (1/300)	1	0	0	0	0
血腫形成 (後腹 膜血腫/出血を 含む)	1	0.3% (1/300)	1	0	0	0	0
疼痛	1	0.3% (1/300)	1	0	0	0	0
胸水	1	0.3% (1/300)	1	0	0	0	0
肺塞栓症	1	0.3% (1/300)	1	0	0	0	0
物理的な力に よるデバイス ディスロッジ (手技中に心 腔内エコー カテーテルが LP に干渉)	1	0.3% (1/300)	1	0	0	0	0

事象	件数	発生率※1	植込み手技 関連[件]	心室 LP 関連[件]	心房 LP 関連[件]	心室 LP カテーテル 関連[件] ※2	心房 LP カテーテル 関連[件] ※3
完全房室ブロッ ク	1	0.3% (1/300)	1	0	0	1	0
合計	40	11.0% (33/300)	26	6	19	1	3

※1：1症例に複数の事象が発生している場合がある。

※2：心室 LP 植込み時のデリバリーカテーテル関連の有害事象

※3：心房 LP 植込み時のデリバリーカテーテル関連の有害事象

表 13 日本コホートの植込み後 3 か月までに確認された SADE

事象	件数	発生率※1	植込み手技 関連[件]	心室 LP 関連[件]	心房 LP 関連[件]	心室 LP カテーテル 関連[件] ※2	心房 LP カテーテル 関連[件] ※3
心不全	1	4.2% (1/24)	0	1	0	0	0
閾値上昇	1	4.2% (1/24)	0	1	0	0	0
動静脈瘻	1	4.2% (1/24)	1	0	0	0	0
不整脈-心房細動	1	4.2% (1/24)	1	0	1	0	0
動脈裂傷	1	4.2% (1/24)	1	0	0	0	0
心停止	1	4.2% (1/24)	1	0	0	0	0
心肺停止	1	4.2% (1/24)	0	1	0	0	0
合計	7	20.8% (5/24)	4	3	1	0	0

※1：1症例に複数の事象が発生している場合がある。

※2：心室 LP 植込み時のデリバリーカテーテル関連の有害事象

※3：心房 LP 植込み時のデリバリーカテーテル関連の有害事象

表 14 海外アップグレードコホートの植込み後 6 か月までに確認された SADE

事象	件数	発生率 ※1	植込み手技 関連[件]	心室 LP 関連[件]	心房 LP 関連[件]	心室 LP カテーテル 関連[件] ※2	心房 LP カテーテル 関連[件] ※3
心房細動	1	3.8% (1/26)	1	0	0	0	0
胸水	1	3.8% (1/26)	1	0	0	0	0
呼吸不全	1	3.8% (1/26)	1	0	0	0	0
心タンポナーデ	1	3.8% (1/26)	1	0	1	0	0
LP の移動を伴わ ない植込み時の 不適切な固定	1	3.8% (1/26)	1	0	1	0	0
合計	5	11.5% (3/26)	5	0	2	0	0

※1：1症例に複数の事象が発生している場合がある。

※2：心室 LP 植込み時のデリバリーカテーテル関連の有害事象

※3：心房 LP 植込み時のデリバリーカテーテル関連の有害事象

また、i2i 試験の各コホートで確認された不具合は表 15、表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 15 海外ピボタルコホートの植込み後 6 か月までに確認された不具合

事象	発症例数 (N=300)	構成品別発症件数
i2i 通信の問題 ^{*1}	86	心房 LP:102 心室 LP:83 プログラマ:1
RRT フラグが誤って表示される ^{*2}	24	心房 LP:19 心室 LP:8
プログラマ/リンクモジュール/ソフトウェアの問題	14	心房 LP:1 心室 LP:4 プログラマ:8 リンクモジュール:1
LP のリリース困難	10	心房 LP:1 心室 LP:1 デリバリーカテーテル:10
ノイズリバージョン	12	心房 LP:12
i2i の問題による治療の変更 ^{*3}	7	心房 LP:7 心室 LP:2
デバイスディスロジ	9	心房 LP:7 心室 LP:1 デリバリーカテーテル:1
ヘリックスの歪曲	8	心房 LP:7 心室 LP:2
プログラマと心房 LP との通信の確立不能	7	心房 LP:8
アンダーセンシング	5	心房 LP:5
バッテリー寿命の変更	3	心房 LP:2 心室 LP:2
マグネットレスポンスの問題 ^{*4}	4	心房 LP:4
デリバリーカテーテルの屈曲/キック	3	デリバリーカテーテル:3
疑似マグネットモード ^{*5}	3	心房 LP:3
心室 LP のキャプチャ喪失/閾値上昇	3	心室 LP:3
テザーモード展開の問題 ^{*6}	3	デリバリーカテーテル:3
オーバーセンシング	2	心房 LP:2
バッテリー関連の診断不能	2	心房 LP:1 心室 LP:1
LP の固定困難	2	心房 LP:2
電位図の保存の問題	2	心室 LP:2
プログラマと心室 LP との通信の確立不能	2	心室 LP:2
イントロデューサ/ダイレータの問題	2	イントロデューサ:2 ダイレータ:0
LP のバックアップ/リセットの問題	2	心房 LP:2
LP のバックアップモードへの移行 ^{*7}	2	心房 LP:1 心室 LP:1
心房 LP のキャプチャ喪失/閾値上昇	2	心房 LP:2
キャプチャ テストの動作の問題	1	心房 LP:1
自動モード切替えに関連する臨床症状	1	心房 LP:1
デリバリーカテーテルの屈曲の問題	1	デリバリーカテーテル:1
心腔内超音波カテーテルの干渉による心房 LP のディスロジ	1	心房 LP:1
LP 植込み中のデリバリーカテーテルへの LP の装着が不適切	1	デリバリーカテーテル:1
間欠的キャプチャ	1	心室 LP:1
手技のミス	1	デリバリーカテーテル:1
保護スリーブの漏れ ^{*8}	1	デリバリーカテーテル:1

事象	発症例数 (N=300)	構成部品別発症件数
リトリバールカテーテルの展開の問題	1	リトリバールカテーテル:1
テザーのずれ ^{※9}	1	デリバリーカテーテル:1
合計	156	339

※1 i2i 通信に関連する予期しない作動、又は予想よりも低い i2i スループットが確認される

※2 誤った推奨交換時期 (RRT) が表示される

※3 i2i 通信の問題により AV 同期が適切にできなかったものの、一時的な再プログラミング又はリセットにより AV 同期が回復したものの

※4 電池状態を評価するために磁性のあるプログラマ機器を胸部に当てた際に、専用モード (マグネットモード) に移行しない

※5 誤作動でマグネットモードに移行する

※6 デリバリーカテーテルの部品のうち、LP との接続に用いられる部品 (テザー) の動作不良

※7 プログラマとの通信時に LP がバックアップモード (LP がリセットされた際の安全機構) に移行する

※8 デリバリーカテーテルの部品である保護スリーブからの液漏れ

※9 デリバリーカテーテルを梱包から取り出した時点でテザーの配置が不適切となっている

表 16 日本コホートの植込み後 3 か月までに確認された不具合

事象	発症例数 (N=24)	構成部品別発症件数
バッテリー関連の診断不能	2	心房 LP:1 心室 LP:2
設定したパラメータ以外のパラメータで LP が作動していた	1	心房 LP:1 心室 LP:1
プログラマと心房 LP との通信の確立不能	1	心房 LP:1
LP ヘリックスの伸長又は損傷	1	心室 LP:1
キャプチャ喪失/閾値上昇	1	心室 LP:1
保護スリーブの漏れ	1	デリバリーカテーテル:1
i2i 通信の問題	1	心房 LP:1
合計	6	10

表 17 海外アップグレードコホートの植込み後 6 か月までに確認された不具合

事象	発症例数 (N=26)	構成部品別発症件数
i2i 通信の問題	5	心房 LP:5 心室 LP:2
LPヘリックスの伸長又は損傷	3	心房 LP:3
プログラマ/リンクモジュール/ソフトウェアの問題	2	プログラマ:1 リンクモジュール:1
RRT フラグが誤って表示される	2	心房 LP:2
バッテリー関連の診断不能	1	心房 LP:1
オートモードスイッチに関連する臨床症状	1	心房 LP:1
デバイスディスロジ	1	心房 LP:1
ノイズリバージョン	1	心房 LP:1
意図しない LP のリリース	1	デリバリーカテーテル:1
テザーモード展開の問題	1	デリバリーカテーテル:1
合計	11	20

＜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

総合機構は、本品の臨床的位置づけについて以下のように考える。

本品は心房ペーシング及び心室ペーシングを行う機器であるため、経静脈PMの適応患者と同様に、シングルチャンバペーシング及びデュアルチャンバペーシングの適応と判断される患者に対して使用可能な機器である。市販されている心室LPは2種類（本品の心室LP及びMicra）であり、Micraは心房の自己心拍を検出し、それに同期して心室ペーシングするVDDモードを選択可能であるが、現在、心房及び心室を同期して心房及び心室の両方をペーシングするDDDモードを選択可能なLPは存在しないため、本品はDDDモードを提供できるLPとして新技術となる。したがって、DDDモードの適応となる患者にとって、LPで治療を受けられることで経静脈PM特有の合併症（リード断線、皮下ポケット感染等）を回避可能であることは有益であり、特にリードの静脈アクセスが困難な患者（透析患者等）や感染リスクの高い患者（再発性デバイス感染既往のある患者等）において臨床的有用性が高い。

一方、本品は心房にLPを植え込むため、後述するとおり、心房壁が薄いことによるLPの位置異常やディスロジ、心嚢液貯留、心タンポナーデ等が生じるリスク、心房に植え込まれたLPが心房中隔を通じた他治療に対する阻害要因となるリスク、心房LPの長期の有効性及び安全性に関する成績が限定的であること等を考慮して、患者適応を適切に判断する必要がある。また、以下の点を踏まえると、従来のLPに対する考え方とおり、引き続き年齢も十分に考慮した適応判断が求められる。

- 心房の構造・大きさを踏まえ、心房LPの最大植込み個数は2個とされていること。
- デュアルチャンバモードでの心房LPの予測電池寿命について、i2i試験における海外ピポタルコホートは平均5.7年（表18、植込み後1年時の予測電池残量4.7年に1年の植込み期間を加えたもの）、日本コホートは平均5.8年（表18、植込み後1年時の予測電池残量4.8年に1年の植込み期間を加えたもの）であったこと。
- 心房LPの抜去成績は限られること。

表18 i2i試験で確認された予測電池残量 [年]*（植込み後1年時）

	海外ピポタルコホート デュアルチャンバモード (N=235例)	日本コホート デュアルチャンバモード (N=21例)
心房LP	4.7±2.5 (0.3, 4.3, 19.3) [4.3, 5.0]	4.8±1.2 (2.0, 5.0, 6.5) [4.3, 5.4]
心室LP	8.8±3.1 (1.4, 8.8, 23.7) [8.4, 9.2]	9.0±2.3 (5.3, 9.8, 13.1) [8.0, 10.1]

*表中の数値は平均値±標準偏差（最小値、中央値、最大値）[95%信頼区間]を示す。

したがって、本品を新たな治療選択肢の1つとして臨床現場に提供する意義がある一方で、本品の特徴を十分に把握して患者適応を判断することの重要性を周知する必要があると、専門協議

での議論も踏まえ判断した（本品の適切な適応患者については、(6) で後述する）。

(2) i2i 試験の試験デザインの妥当性について

総合機構は、i2i 試験の試験デザインの妥当性について以下のように考える。

本邦におけるペースメーカーによる徐脈治療は確立しており、経静脈 PM 及び LP 含めたペースメーカーが既に複数承認され、既承認品のデータも蓄積されていることを踏まえると、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妥当と判断した。

主要有効性評価項目 1 及び 2 については、植込み後一定期間経過した時点におけるペースメーカーとしての電気的性能及び AV 同期率が評価されることから、デュアルチャンパペーシングを行う LP の評価項目として妥当であり、表 8 のとおり適切な根拠に基づき性能目標が設定されていることから妥当と判断した。

主要安全性評価項目についても、本品又は手技に関連した合併症の評価を目的として、表 8 のとおり適切な根拠に基づき性能目標が設定されていることから妥当と判断した。一方、評価時期については、本品が心房に LP を植え込む本邦初のシステムであること、心房 LP 特有のリスクが懸念されること、及び本品の長期安全性を裏付ける臨床成績が現時点では得られていないことから、本品の心室 LP と同様に、主要安全性評価項目に関する成績（植込み後 3 か月成績）に加え、植込み後 6 か月成績についても併せて評価することが適切である。本一変申請では、海外ピボタルコホートは植込み後 6 か月成績が添付資料として提出されたが、日本コホートは植込み後 3 か月成績が添付資料として提出されたことから、その妥当性については (3) で後述する。

(3) 本邦への外挿性について

申請者は、先行して開始された海外ピボタルコホートについては、上述のとおり、主要評価項目の評価時点である植込み後 3 か月成績に加えて、植込み後 6 か月成績も添付資料として提出し、日本コホートについては植込み後 3 か月成績を提出することで本邦外挿性を評価した。

総合機構は、海外ピボタルコホートでは植込み後 6 か月成績が提出された一方で、日本コホートについては、植込み後 3 か月成績から安全性を評価可能と判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

日本コホートの試験成績は目標値を達成したが、海外ピボタルコホートに比べて SADE の発生率は高かった。原因分析のために、海外ピボタルコホートと日本コホートの患者背景を比較した結果、有意差が認められた BMI 及び年齢（日本コホートでは平均 BMI が約 5 kg/m^2 低く、平均年齢が約 8 歳高かった）を調整因子として傾向スコアマッチング解析を実施した。

その結果、BMI との関連性は認められなかったが、年齢で調整された海外ピボタルコホートの主要安全性評価項目の試験成績（85.4%、82/96 例）は、調整前の試験成績（90.3%、271/300 例）

と比べて低く、かつ日本コホートの試験成績（79.2%、19/24例）と同等であった。

以上より、年齢が両コホートの試験成績の差に影響した可能性が示唆され、日本特有の医療環境差や体格差による要因は認められず、日本特有に当該事象の発生率が高いという懸念は現時点において確認できなかった。

したがって、本品の安全性において国内外差は認められなかったことから、海外ピボタルコホートの植込み後6か月成績及び日本コホートの植込み後3か月成績により、国内の植込み後6か月時の臨床成績を評価することは可能と判断した。

総合機構は、日本コホートのみ植込み後3か月成績が提出された点について、主要有効性評価項目1の海外ピボタルコホートの3か月成績（90.8%）と6か月成績（90.8%）及び日本コホートの3か月成績（91.7%）は同程度であり、徐脈治療のペーシング原理も踏まえ、日本コホートの6か月成績は海外ピボタルコホートと同様に期待できると考える。主要安全性評価項目の海外ピボタルコホートの3か月成績（90.3%）、6か月成績（89.1%）と日本コホートの3か月成績（79.2%）の点推定値の比較において非発生率に差はあるが、海外ピボタルコホートで植込み後3か月時から6か月時までに発生した事象は、閾値上昇、疑似マグネットモード及びオーバーセンシングの3件であり、これらが日本人特有に経時的に発生増加することは想定しにくい。以上のことから、海外ピボタルコホートの6か月成績及び日本コホートの3か月成績から国内の6か月成績を総合的に評価することは可能と考える。なお、参考資料として提出された日本コホートの主要安全性評価項目の6か月成績及び12か月成績も、3か月成績から変わらず79.2%であった（表19）。

表19 海外ピボタルコホート及び日本コホートにおけるSADEの非発生率の推移

SADEの非発生率	植込み後3か月	植込み後6か月	植込み後12か月
海外ピボタルコホート	90.3%	89.1%	88.6%*
日本コホート	79.2%	79.2%*	79.2%*

※参考資料

(4) 有効性について

総合機構は、本品の有効性について以下のように考える。

海外ピボタルコホートにおいて主要評価項目が事前に設定した達成基準を満たしたことから、本品によるデュアルチャンバペーシング及び心房ペーシングの有効性は検証され、その本邦外挿性は、海外ピボタルコホートと日本コホートで主要有効性評価項目の試験成績に一定の一貫性が確認されたことをもって検証されたと判断した。また、参考資料として提出された各コホートの植込み後12か月までのフォローアップ成績においても、ペーシング閾値等の電気的パラメータは安定しており（表11）、長期における本品の有効性は十分に示唆されている。

シングルチャンバモードからデュアルチャンバモードへのアップグレードについては、心房LP

植込み不成功 2 例はいずれも植込み手技中の合併症の発生が原因であり（植込み時の LP の移動を伴わない不適切な固定又は心タンポナーデ）、先に植え込まれていた心室 LP に関連するものではなかった。本品の安全性上の論点となる植込み手技中の合併症（(5) で後述する）が許容可能であることを前提に、アップグレードの実現性は確認されたと判断した。

(5) 安全性について

総合機構は、本品の安全性について以下のように考える。

主要安全性評価項目の試験結果については、上述のとおり、海外ピボタルコホート及び日本コホートともに事前に設定した目標を達成した。ただし、日本コホートの SADE の発生率は海外ピボタルコホートよりも高い傾向を示したこと、日本コホートの SADE は植込み手技時又は植込み後急性期に発生したこと、及び発生した SADE の内容を臨床現場に情報提供し、植込み手技を慎重に実施するよう注意喚起する必要がある。

また、本品の安全性については、主要安全性評価項目の SADE の発生率のみではなく、心室 LP と比較して心房 LP に関連して高頻度に発生した有害事象、心房 LP 特有に懸念されるリスク、及び本品特有の AV 同期を司る機能である i2i 通信の不具合について個別に評価することも重要と考え、以下のように検討した。

1) 心房 LP に関連して高頻度に発生した有害事象について(心房細動、心房 LP のディスロジ)

i2i 試験で発生した SADE は、表 12 及び表 13 のとおり、心室側に比べて心房側で多く認められた（海外ピボタルコホート：心室関連 6 件、心房関連 19 件、日本コホート：心室関連 3 件、心房関連 1 件）。

総合機構は、上述の心房 LP 関連の SADE の発生状況が臨床的に許容可能と考える理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

心室側と心房側での有害事象の発生率の差は、心房側で特に多く発生した心房細動及び心房 LP のディスロジによるものである。また、各事象の発生状況が臨床上許容可能と考える理由は以下のとおりである。

【心房細動について】

- 心房 LP は、心室 LP と異なり、心房に直接的な刺激を与えるため、心室 LP と比べて心房細動が一定程度発生するリスクがあること。
- i2i 試験での SADE の心房細動の発生率（植込み後 6 か月までに 3.0%、9/300 例）は、デュアルチャンバ型の経静脈 PM で報告されている発生率（植込み後 6 か月までに 5%～6%）⁸ と同等であること。

【心房 LP のディスロジについて】

- 一般的に、右心室よりも右心房は心筋が薄く、ディスロジは発生しやすいとされていること。
- i2i 試験における心房 LP のディスロジの発生率（手技時から植込み後 6 か月までに 1.7%）は、従来の経静脈心房リードで報告されている発生率（植込み後 2 か月までに 1.9%）⁷⁹と同等であり、ディスロジした心房 LP は全て合併症なく抜去可能であったこと（表 20）。

表 20 心房 LP のディスロジの概要（海外ピボタルコホート、植込み後 6 か月時）

事象 No.	植込みから発生までの日数	ディスロジに伴う所見	植込み部位*	ディスロジした心房 LP が確認された位置	抜去の成功 / 不成功	抜去に伴う合併症の有無
手技中のディスロジ						
1	—	—	不明	左心室	成功	無
2	—	—	不明	右心房	成功	無
3	—	—	不明	右心房	成功	無
4	—	—	不明	右心房	成功	無
手技中の物理的な力によるディスロジ（手技中に心腔内エコーカテーテルが心房 LP に干渉）						
5	—	—	右心耳基部	右心房	成功	無
植込み後のディスロジ						
6	手技直後	キャプチャ喪失	右心耳中位～深部	右心房	成功	無
7	19	息切れ、疲労、動悸	右心耳中位～深部	肺動脈	成功	無
8	32	キャプチャの喪失	右心耳中位～深部	右心室	成功	無
9	39	右心室をキャプチャ（無症状）	右心耳基部	右心室	成功	無
10	40	継続的なめまい	右心耳基部	右心室	成功	無

※最終の植込み部位の情報のみが収集されたため、手技中のディスロジの発生部位については不明である。

ただし、ディスロジについては、発生時のリスクが LP と経静脈リードでは異なるため、心房 LP のディスロジのリスク低減策として、以下に示す適切な植込み部位の選択を遵守することが重要と考える。

i2i 試験実施中、植込み後 6 か月までの心房 LP の植込み後のディスロジ発生率は、右心耳中位～深部に植え込まれた場合（4.4%、3/68 例）と比べて、右心耳基部に植え込まれた場合（1.1%、2/181 例）の方が低いことが確認された。この傾向の要因は、右心耳中位～深部よりも右心耳基部の方が、心壁が厚いためと推察される。そのため、本邦導入時のトレーニングでは、右心耳中位～深部ではディスロジ発生率が高いため、推奨植込み部位を右心耳基部とすること及び適切な固定を確認するための植込み手技（ディフレクションテストの実施、損傷電流やインピーダンスの確認等）について情報提供する。なお、右心耳基部の解剖学的要因を踏まえ、心房 LP の最大植込み個数は 2 個としている。

総合機構は、心房 LP 関連の有害事象について以下のように考える。

【心房細動】

経静脈 PM の植込みにおいても心内操作等により心房細動の発生リスクはあるが、本品の植込みではデリバリーカテーテルを介して経静脈リードよりも大きな心房 LP を心筋に押し当てて植え込むことから、より発生リスクが高く、細心の注意が求められる。また、申請者が引用したデュアルチャンバ型経静脈 PM の文献報告⁸では、手技中の心房細動は評価しておらず、i2i 試験との比較として適切な引用であるとは言い難い。一方で、海外ピボタルコホートの植込み後 6 か月時までに確認された SADE の心房細動は、1 例を除いて全て手技中に発生したものであり全例で手技中に対処でき回復していること、及び植込み後に発生した 1 例も投薬の変更により回復していることから、臨床上許容可能と判断した。ただし、心房細動について、i2i 試験での発生状況の情報提供及び後述する使用成績調査での情報収集（心房細動が持続していないか等）が必要である。

【心房 LP のディスロジ】

表 20 のとおり、LP ではディスロジが発生した際に植込み部位以外の場所へ移動することがあるため、経静脈リードのディスロジとはリスクが異なり、重大な有害事象に繋がるおそれがある。また、ディスロジした LP の摘出手技時の有害事象リスクやディスロジ後の LP の位置や配置によっては経皮的摘出が困難となる可能性も想定される。上述の申請者の説明のとおり、解剖学的差分のために心室よりも心房でディスロジのリスクは高くなるが、i2i 試験で確認されたディスロジの発生率は経静脈心房リードと同等であり、全例において合併症なく抜去可能であったことから、心房 LP のディスロジの発生リスクについては、臨床上許容可能と判断した。本邦への導入の際には、申請者の立案した推奨植込み部位、右心耳基部の解剖学的位置の正確な把握方法、適切な固定を確認するための手技及び i2i 試験におけるディスロジ発生状況に関する情報提供を行う必要がある。また、後述する使用成績調査及び市販後不具合報告を通じて、市販後も継続的に安全性情報の収集及びリスク低減策の検討が必要である。

2) 心筋損傷について

LP の植込みに伴う心筋損傷のリスクについては、本邦での心室 LP の使用において経静脈 PM ではほとんど認められていなかった植込み後 1 か月以内の死亡例が継続的に報告されたため、Micra 及び本品の心室 LP に対して関連学会から注意喚起されてきた経緯がある。また、一般的に心房は心室よりも心筋が薄く心筋損傷のリスクが高いため、より十分な検討が必要である。

i2i 試験で確認された心筋損傷は表 21 のとおりであった。

表 21 i2i 試験で確認された心筋損傷

	海外ピポタルコホート	日本コホート	海外アップグレードコホート
SADE	2/300 例 (心房 2 例 ^a 、心室 0 例)	0/24 例	1/26 例 (心房 1 例 ^c 、心室 0 例)
ADE	3/300 例 (心房 2 例 ^a 、発生部位不明 1 例 ^b)	0/24 例	0/26 例

※ SADE：治験機器又は手技に関連する重篤な有害事象

ADE：治験機器又は手技に関連する非重篤な有害事象

a：いずれも心嚢液貯留

b：植込み後に発生したために発生部位不明の心嚢液貯留

c：心タンポナーデ

海外ピポタルコホートでは、植込み後 6 か月時までには、ADE と判定された心筋損傷は 1.0% (3/300 例)、SADE と判定された心筋損傷は 0.7% (2/300 例) で合計 1.7% (5/300 例) 発生し、いずれも心嚢液貯留、かつ発生部位不明の ADE 1 件を除いて全て心房での発生であった。SADE の 1 例は、心房 LP 及び心室 LP 植込み後のインテロゲーシオン中に i2i 通信が不十分であることが判明し、心房 LP の抜去中に心嚢液貯留が認められたため、心膜穿刺を行ったところ植込み後 15 日で回復した。SADE の残りの 1 例は、植込み手技翌日に心房 LP 関連で心嚢液貯留が認められたが、胸腔穿刺により植込み後 4 日に回復した。

日本コホートでは心筋損傷は発生しておらず、海外アップグレードコホートでは、ADE と判定された心筋損傷はなかったものの、SADE と判定された心筋損傷 (心房での心タンポナーデ) が 1/26 例で発生した。本症例は、心房 LP のペーシング閾値が高く、繰り返し 3 個の心房 LP の植込みを試みた結果、3 個目の心房 LP の植込み手技時に心嚢液貯留を認めたため、心嚢ドレナージ、輸血及び昇圧剤投与が行われ、植込み後 3 日目に退院した。

総合機構は、上述の心筋損傷の発生状況を臨床許容可能と判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

SADE と判定された心筋損傷の発生状況 (海外ピポタルコホート、日本コホート及び海外アップグレードコホートの合計：3/350 例、0.86%) は、本品の心室 LP に関する臨床試験 (Leadless II 試験 フェーズ 2：200 例) での植込み後 6 週間の心筋損傷の発生率 1.5% (全て心タンポナーデ)³ よりも低率であった。また、添付文書において、LP 植込み後の不必要な再植込みを避け、心穿孔や心嚢液貯留リスクを低減するために、LP を心内膜に接触させた状態で電氣的パラメータ (センシング閾値、ペーシング閾値、インピーダンス及び心内電位) の測定値が許容範囲内であることを確認する旨注意喚起している。

総合機構は、本品による心筋損傷について以下のように考える。

申請者の説明のとおり、本品の心室 LP での試験成績を踏まえると、i2i 試験で確認された心筋損傷の発生傾向は受入れ可能であるが、不必要な再植込みを避けるため、従前の添付文書で注意

喚起されてきた植込み前の電氣的パラメータ測定の徹底に加え、1) 及び6)のとおり、推奨植込み部位及び両 LP 間の推奨距離に関しても情報提供する必要がある。また、心筋の薄い心房に植え込む際にはより注意が必要であるため、i2i 試験での心筋損傷の発生状況の情報提供が必要である。さらに、後述する使用成績調査においても詳細に情報収集を行い、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考える。

3) 心室 LP と心房 LP での植込み手技所要時間の差について

各 LP の植込み手技時間（各デリバリーカテーテル挿入から抜去までの時間）については、表 22 のとおり、海外ピボタルコホート及び日本コホートともに、心室 LP よりも心房 LP で 10 分以上の時間を要した。

表 22 心室 LP 及び心房 LP の植込み手技時間 [分]*

	海外ピボタルコホート	日本コホート
心室 LP	24.2 ± 16.1 (3.0, 19.0, 157.0)	34.6 ± 26.9 (11.0, 24.5, 120.0)
心房 LP	40.2 ± 22.6 (9.0, 34.0, 162.0)	46.3 ± 35.4 (18.0, 35.5, 163.0)

※表中の数値は平均値±標準偏差（最小値、中央値、最大値）を示す。

総合機構は、心室 LP よりも心房 LP での植込み手技時間が長くなった要因及び心房 LP 特有の植込み手技の難しさについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下の理由から心房 LP の植込み手技の難易度は心室 LP と同程度である旨説明した。

- 心房 LP は本品が世界初の製品であり、心室 LP と心房 LP では術者の植込み手技経験に差があるが、心房 LP 植込み手技の経験の蓄積により植込み時間が短縮される可能性がある。
- 心室に比べて心房の心筋が薄く、心筋表面が平滑であるという解剖学的要因により、再植込みが多くなる。
- 心房 LP と心室 LP のどちらを先に植え込むかについて特段の推奨はないが、植込み手技時の i2i 通信の確認は、後に植え込む LP の手技の中で行われ、少なくとも 5 分以上を要する。i2i 試験において、先に心室 LP を植え込み、その後に心房 LP を植え込んだ症例が多かったこと（海外ピボタルコホート 88.7%、日本コホート 100%）が影響したと考えられる。
- 海外ピボタルコホートにおいて、LP の植込み時の操作性について、術者が 4 段階で評価したところ、心室 LP と心房 LP で同等であった（表 23）。

表 23 海外ピボタルコホートにおける心室 LP 及び心房 LP の植込み時の操作性

		判定			
		容易	許容可能	不良	該当せず**
イントロデューサ内での通過性	心室 LP	94.7% (284/300)	5.3% (16/300)	0% (0/300)	0% (0/300)
	心房 LP	94.7% (284/300)	5.3% (16/300)	0% (0/300)	0% (0/300)
静脈系血管内での操作性	心室 LP	92.7% (278/300)	6.3% (19/300)	0.3% (1/300)	0.7% (2/300)
	心房 LP	93.7% (281/300)	5.7% (17/300)	0% (0/300)	0.7% (2/300)
LP 植込みの容易さ	心室 LP	81.3% (244/300)	16.0% (48/300)	2.7% (8/300)	0% (0/300)
	心房 LP	82.7% (248/300)	15.3% (46/300)	2.0% (6/300)	0% (0/300)
デリバリーシステム抜去の容易さ	心室 LP	92.0% (276/300)	6.0% (18/300)	0.7% (2/300)	1.3% (4/300)
	心房 LP	92.3% (277/300)	6.3% (19/300)	0.7% (2/300)	0.7% (2/300)

※該当する操作に至らなかった場合又は欠測

総合機構は、心室 LP と心房 LP での植込み手技時間の差については、心室と心房での解剖学的差分や i2i 通信確認の手順の影響を主な要因とした上で、操作性評価の結果 (表 23) も踏まえて、不整脈治療に関する専門的な知識を有する医師が、後述する適切な製品トレーニングを受ける前提においては、心房 LP の植込み手技は適切に実施可能と判断した。

4) 植込み後の心房 LP が心房中隔や三尖弁を介した手技に干渉するリスクについて

総合機構は、植込み後の心房 LP が心房中隔や三尖弁を介した手技 (左心房へのアブレーション術や三尖弁形成術等) に干渉するリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

【心房中隔を介した手技に干渉するリスクについて】

- 心房中隔は、以下の事項を踏まえ、心房 LP の植込み部位として推奨していない。
 - ・心房 LP 自体の送達が困難であること。
 - ・平滑な組織であること。
 - ・将来的な経中隔的治療の際に支障になり得ること。
 - ・卵円孔が大部分を占めており、組織が薄く電気伝導に適した部位ではないこと。
- 解剖学的特徴や心房 LP のサイズを踏まえると、推奨植込み部位である右心耳基部 (図 5 の★部) への植込みが、卵円孔 (図 5 の●部) へのアクセスに干渉することはない。

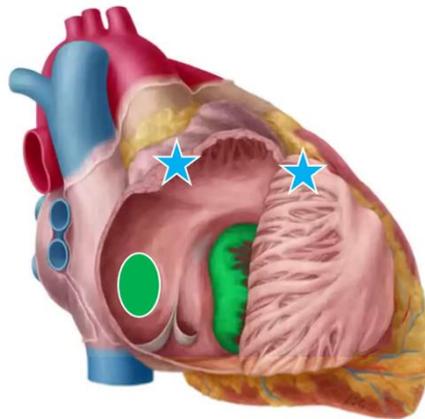


図 5 心房 LP の推奨植込み部位と心房中隔との位置関係

【三尖弁を介した手技に干渉するリスクについて】

- 心房 LP 近位端が三尖弁輪の近くに位置することはあり得るが、解剖学的要因や心房 LP のサイズを踏まえると十分なスペースが確保され则认为られる。
- i2i 試験において、先に心房 LP を植え込み、後に心室 LP を植え込んだ症例（海外ピボタルコホート 34 例、日本 0 例）において、心室 LP 植込み手技に関連した機器が植込み済みの心房 LP に干渉した事象は確認されなかった。

総合機構は、植込み後の心房 LP が心房中隔や三尖弁を介した手技に干渉するリスクは許容可能とする申請者見解について、特段の問題はないと判断した。一方、心房中隔又は三尖弁を介した手技ではないものの、海外ピボタルコホートにおいて手技中に心腔内エコーカテーテルが植込み済みの心房 LP に当たりディスロジする事象が 1 件発生していることから、LP 植込み済みの心腔内で手技を行う際に、他のデバイスが LP に干渉しないように注意すべきことを情報提供する必要があると判断した。また、後述する使用成績調査においても他のデバイスの LP への干渉に伴う有害事象が発生した場合には詳細な情報収集が必要と判断した。

5) 心房 LP の抜去について

総合機構は、心房 LP の抜去について以下のように考える。

Micra は抜去を意図していないが、本品は抜去を想定した設計コンセプト（遠位端の固定機構がヘリックス型）を採用している。

本品の心室 LP の承認時、心室 LP の前世代品に関する臨床試験成績が提出され、慢性期の抜去成績としては、抜去までの平均植込み期間 34.4 か月で抜去成功率 87.4%（195/223 例）、抜去成功例の最長植込み期間は 86.7 か月、植込み期間による抜去成功率の差は見られないとの成績が得られていた。しかしながら、抜去を想定した設計コンセプトではあるものの、組織との癒着の状況

により心室 LP は必ず抜去できるものとは言えないことや抜去に伴う心筋損傷のリスクを踏まえると、基本的には抜去しないことを前提に使用すべきであり、これまで添付文書で心室 LP の抜去が困難な場合があることや抜去に際してその必要性を十分に検討することを注意喚起している。

本品の LP 遠位端の固定機構は心房 LP と心室 LP で共通する設計が採用されているが、心房と心室での解剖学的特徴の違いも考慮する必要がある。i2i 試験における心房 LP の抜去は 8 件で、植込み当日は 1 件、翌日以降は 7 件であった。植込み当日の抜去理由はディスロジ、翌日以降の抜去理由はディスロジ 5 件（植込み後 19 日、38 日、46 日、63 日、81 日）、CRT への治療変更 1 件（植込み後 109 日）、閾値上昇 1 件（植込み後 154 日）であった。抜去は 8 件全件で成功したが、うち 6 件は心房 LP のディスロジに伴い抜去されたものであり、組織に植え込まれた状態での心房 LP の抜去は 2 件（植込み後 109 日、154 日）と限定的であり、さらに長期において組織癒着が進行した場合の抜去性能は不明である。

以上より、心房 LP についても心室 LP と同様の注意喚起が必要であり、加えて、i2i 試験での心房 LP の抜去事例の詳細、心房では心室よりも組織が薄いため抜去時の心筋損傷のリスクが高いこと、及び心房 LP では抜去成績が限定的かつ慢性期成績もないことをトレーニング等で適切に情報提供した上で、後述する使用成績調査において抜去症例があった際には詳細な情報収集を行うことが必要であると考えます。

6) i2i 通信に関連する不具合について

i2i 試験において、i2i 通信に関連する不具合（不具合名「i2i 通信の問題」）が、以下のとおり確認された。

- 海外ピボタルコホートの 3 か月時までに 26.3% (79/300 例) の症例で合計 178 件
- 海外ピボタルコホートの 6 か月時までに 28.7% (86/300 例) の症例で合計 186 件
- 日本コホートの 3 か月時までに 4.2% (1/24 例) の症例で 1 件
- 海外アップグレードコホートの 6 か月時までに 3.8% (1/26 例) の症例で 1 件

総合機構は、i2i 通信は本品の AV 同期を司る機能であることから、当該不具合の原因及び対策について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり、i2i 通信に関する設定、安全機構及び不具合の定義を説明した上で、原因分析と対策を挙げ、当該不具合発生状況について許容可能と説明した。

【i2i 通信の設定】

i2i 通信の状態は、プログラマを介して、i2i スループットを確認することにより評価される。

i2i スループットが不十分と判断された場合、i2i セッティングレベル（i2i 通信に関する送信側のパルス強度や受信側の感度を調整して通信強度を 7 段階で制御するもの）を上げることで、i2i スループットが改善する可能性がある。ただし、i2i セッティングレベルが高いほど電池消耗が早く

(i2i セットレベルが 4 (ノミナル設定) の場合に比べて、7 の場合は電池消費が約 40%早くなる。)、また i2i セットレベルを必要以上に高く設定した場合、受信側 LP が i2i 信号として識別することができなくなる可能性があるため、患者毎に調整する必要がある。

【i2i 通信不良に対する安全機構】

i2i 通信不良に対する安全機構は、以下の 2 つに大きく分かれる。

- モード変更後、そのモードを一定期間継続するもの：
外部環境からのノイズ等により、あらかじめ設定された回数 (公称 ■ 回) の通信失敗が生じると、■ 心周期の間、ノイズリバージョン (i2i 通信を停止して心室 LP でのシングルチャンバモードへ移行する) が作動する。
- モード変更後、i2i 通信の成功次第、元のモードに復帰するもの：
どのモードで使用中に、どの方向の i2i 通信 (心房 LP→心室 LP、心室 LP→心房 LP、又は両方向) に一定回数の失敗が生じた際に、どのモードに移行するかが定められており、次の i2i 通信の成功次第、元のモードに復帰する。

【不具合名「i2i 通信の問題」の定義】

不具合名「i2i 通信の問題」は、i2i 通信に関連する予期しない作動、又は予想よりも低い i2i スループットが確認された場合と定義された。ただし、i2i 通信は本品特有の新技术であり、適切な i2i スループットの基準値も明らかになっていないことから、「予期しない」や「予想より低い」に関する具体的な基準は設定されなかった。本不具合報告事項は、あくまでも手技者の感覚に基づく不具合の可能性を広く収集する目的で設定されたものであり、実際に i2i 通信不良によりモード変更やシステム変更をしなければならなかった場合には、別途、有害事象名「i2i 通信の間欠的又は完全な喪失」として報告された。

【i2i 通信の間欠的又は完全な喪失の発生状況】

i2i 通信の間欠的又は完全な喪失は、植込み後 6 か月までの海外ピボタルコホートで SADE が 1 例、ADE が 12 例、植込み後 6 か月までの海外アップグレードコホートで ADE が 1 例発生した。なお、植込み後 3 か月までの日本コホートでは発生しなかった。

海外ピボタルコホートで認められた 1 例の SADE は、1 か月フォローアップ時に i2i 通信不良が確認されたことからシングルチャンバモードに変更されたものの、その 3 日後に徐脈が確認され、植込み後約 3 か月時に i2i 通信の改善を意図して心室 LP が交換されたため、重篤な事象として取り扱われた。なお、心室 LP の交換は合併症なく行われ、交換後はデュアルチャンバモードに設定できた。

海外ピボタルコホートで認められた 12 例の ADE は、3 か月フォローアップ前までに i2i 通信不良によりデュアルチャンバモードに設定できなかったものの、全例において 3 か月フォローアッ

ブ時にデュアルチャンバモードに設定できたため、非重篤な事象として取り扱われた。なお、海外アップグレードコホートで認められた1例の ADE は、i2i 通信不良によりデュアルチャンバモードに設定できず、シングルチャンバモードでの治療が継続されているものである。

【i2i 通信不良に関する原因及び対策】

i2i 通信不良に関する原因及び対策は、以下のとおりである。

[原因 1]

ソフトウェアの要因により、ノイズが i2i 信号として誤検知されやすくなっていた。

[対策 1]

海外ピボタルコホートの症例登録期間中において、ソフトウェアをアップデートした。ノイズリバージョンの発生回数は、試験前に評価項目に設定されていなかったため、本対策実施後、収集可能な症例において確認が行われた。その結果、植込み後約1か月時までのノイズリバージョンの平均発生回数は、対策を実施していない群で15,565回（18例）、対策を実施した群で70回（29例）と大幅な改善が確認された。

[原因 2]

i2i 試験を通じて、心房 LP と心室 LP の植込み位置間の相対角度又は距離を一定以内にする事で、良好な i2i 通信を得られることが分かった。具体的には、RAO 30 で、LP 間の相対角度が 40 度未満、又は両 LP の近位端間の距離が心室 LP 2 個分（約 70 mm）以内で植え込んだ症例では、i2i スループット 70 % 未満となる症例（グラフ中の●ドット）を低減できる可能性が高いことが示唆された（図 6）。

[対策 2]

植込み手技に際しては、LP 間の相対角度よりも距離を制御する方が容易であることから、両 LP の近位端間の距離が心室 LP 2 個分（約 70 mm）以内となるよう植え込むことを推奨する。

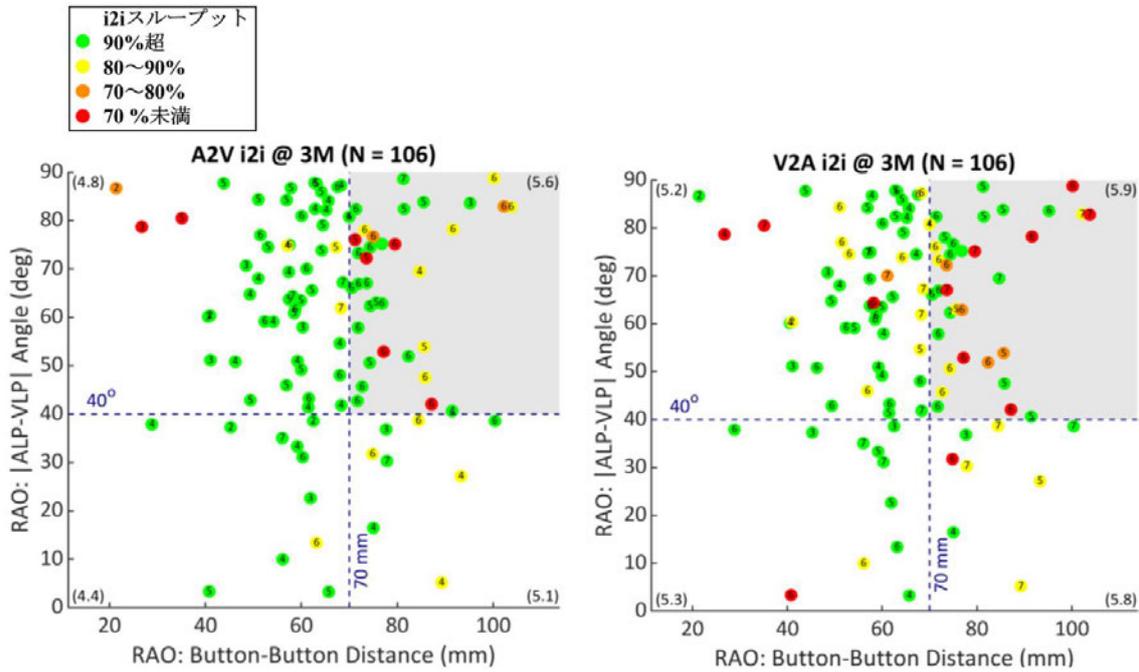


図 6 心室 LP-心房 LP 間の相対角度（縦軸）と距離（横軸）に対する
植込み後 3 か月時の i2i スループットの分布

（左図：心房→心室方向の i2i 通信、右図：心室→心房方向の i2i 通信）

※ドット中の数字は i2i セッティングレベル（1~7）を指す。

[原因 3]

i2i 試験を通じて、植込み後、i2i 通信は経時的に改善することが分かった（図 7）。

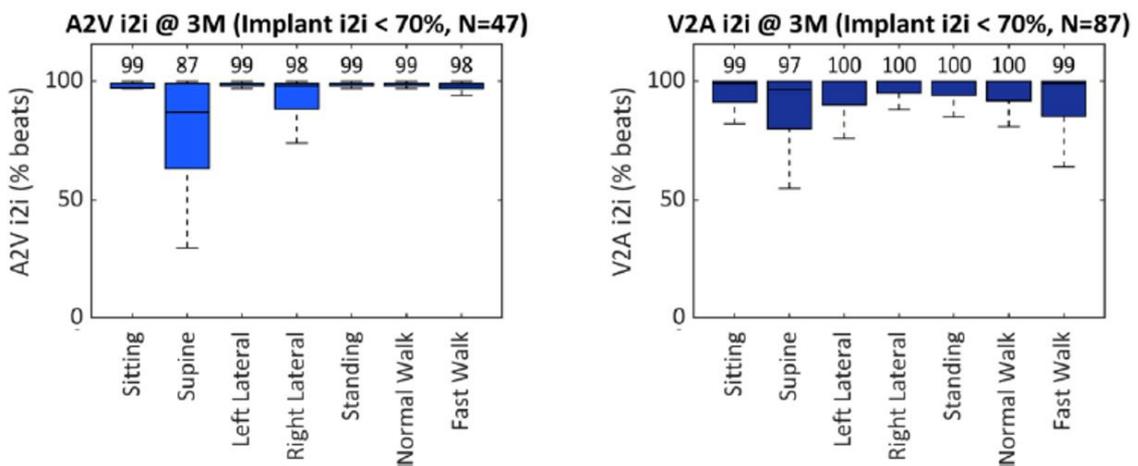


図 7 植込み時に i2i スループットが 70%未満であった患者における
植込み後 3 か月時点の体位毎の i2i スループット（%）

（左図：心房→心室方向の i2i 通信、右図：心室→心房方向の i2i 通信）

[対策 3]

植込み時に i2i スループットが低くても、経時的に改善することを期待して手技を終了するよう情報提供する。これにより、再植込み手技による、本品の損傷や心筋損傷のリスクを低減できると考える。なお、経時的改善のメカニズムとしては、以下の要因が推定される。

- 様々な体位のうち、仰臥位において最もスループットが低いことがわかっており、そのため、手技中や退院までの急性期ではスループットが低いものと推定される。
- 組織と LP の境界面における相互作用（植込み後 4 週間～6 週間の治癒期における線維性瘢痕組織の形成や LP 周囲の組織の収縮等）が寄与している可能性がある。

【i2i 試験における「i2i 通信の問題」の発生状況を許容可能と考える理由】

上述のとおり、一時的な i2i 通信不良が生じた際には一時的に AV 非同期のモードに移行するが、その間も心室ペーシングは維持され、またその後 i2i 通信が成功次第、元のモードに復帰する。その結果、発生した i2i 通信喪失の 96%は 6 秒未満と短期間で解決していた。そのため、i2i 試験で評価された植込み後 3 か月時の座位かつ安静時での AV 同期成功率（主要有効性評価項目 2）についても、海外ピボタルコホートで 98.2% (272/277 例)、日本コホートで 95.7% (22/23 例) と高い水準を示したものと考えられる。

総合機構は、i2i 通信に関連する不具合について、以下の理由から i2i 試験時よりも市販後の i2i 通信関連の不具合が抑制されることは期待できると判断した。

- 上述の対策を講じた上で国内市場へ導入されること。
- 海外ピボタルコホートの植込み後 6 か月時までには 28.7% (86/300 例) の症例で合計 186 件確認された不具合「i2i 通信の問題」は、明確な報告基準がなく、手技者の個別判断に基づき不具合の可能性を広く収集するために設定されたものであり、実際に i2i 通信不良によりモード変更やシステム変更をしなければならなかった場合を示す「i2i 通信の間欠的又は完全な喪失」は 13 件 (SADE : 1 件、ADE : 12 件) と少数であったこと。
- 上述の対策 1～2 がなされた上で実施された日本コホートの植込み後 3 か月時までにおいて、不具合「i2i 通信の問題」の発生は 4.2% (1/24 例)、有害事象「i2i 通信の間欠的又は完全な喪失」の発生は 0 例であり、海外ピボタルコホートよりも低頻度であったことから、対策 1 及び 2 に一定の効果が期待されること。
- 外国で心房 LP は ■ 個の販売実績があるが、重篤な不具合・有害事象はこれまでに発生していないこと。

一方で、申請者の立案した上述の対策 3 については、以下の点から i2i 通信の経時的な改善を期待して手技を終了することが適切であるか、慎重に検討すべきと考える。

- 推定メカニズム及び限定的なデータが根拠とされていること。
- 仰臥位及び速い歩行時では i2i スループットのばらつきが大きいこと（図 7：「Supine」及び「Fast Walk」）。
- AV 同期成功率（主要有効性評価項目 2）は仰臥位ではなく座位で評価されていること。
- 臨床上必要な i2i スループットの値について、明確な基準が特定されていないこと。

したがって、上述の対策 1 及び 2 がなされてもなお植込み時の i2i スループットが低い症例については、専門協議での議論も踏まえ、以下の事項を情報提供する必要があると判断した。

- i2i スループットが経時的に改善する可能性はあるものの、改善するまでは本来意図したペーシングモードに設定できない可能性があること。
- i2i スループット改善のため i2i セッティングレベルを上げた場合には電池消耗が早まることから、患者の年齢、既往、ライフスタイル等を十分に考慮し、従来の経静脈 PM への変更も検討すること。
- i2i スループットが低いまま手技を終了した場合、外来フォローを通常より頻回に行いながら、i2i セッティングレベルを調整すること。
- 現時点で植込み時 i2i スループットが十分であるとする明確な基準はないが、i2i 試験における、「i2i 通信の間欠的又は完全な喪失」が発生した群と発生していない群の植込み時 i2i スループットの情報や、i2i セッティングレベルの推移の情報は、判断の参考となり得ること。
- 本品の AV 同期を司る i2i 通信には、i2i スループットが経時的に改善するメカニズムが不明確なことや、仰臥位や速い歩行時に i2i スループットが低くなる傾向が見られていること等、技術的知見がまだ十分には集積していないこと。

(6) 製造販売後の安全対策について

申請者は、本品の製造販売後の安全対策について以下のように説明した。

本邦への心房 LP の導入にあたり、既に心室 LP で実施されているトレーニングに加えて、どのようなトレーニング内容を追加するかについて検討を進めている。また、本邦初の LP として Micra が承認された際、日本不整脈心電学会より、LP に関する施設要件・術者要件¹⁰、並びに関連するステートメント¹¹が発出されており、ステートメント等の改訂要否については、日本不整脈心電学会と協力して検討を進めている。

総合機構は、本品の製造販売後の安全対策について、以下のように考える。

本品の心房 LP の基本的な構造や使用方法は、本品の既承認の心室 LP と同様であり、一部の安全対策は心室 LP での内容を踏襲することが可能であるものの、心房への植込みを意図した LP は本邦初であり、(5)で上述したとおり、心房特有のリスク、推奨植込み部位、i2i 通信関連の注意事項、電池寿命等、追加で考慮すべき点がある。このような本品の特徴を十分に把握した上で患者適応を判断することは極めて重要であるため、本品は不整脈治療に関する専門的な知識を有する

医師が、心房 LP 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慎重に使用することが適切である。

したがって、総合機構は、専門協議での議論も踏まえ、(5) において総合機構が必要と判断した情報提供については添付文書、トレーニング、ステートメント等を通じて実施すること、情報収集については使用成績調査や通常の市販後不具合報告を通じて実施することを申請者に指示し、申請者はこれを了承した。また、トレーニングについては関連学会の監修を受け、ステートメント等の内容についても関連学会と協力し検討するよう、これを従前のおり引き続き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>

本品に予定される使用成績調査実施計画（案）の概要を表 24 に示す。

表 24 使用成績調査実施計画（案）の概要

目的	実臨床使用実態下における本品の安全性及び有効性の確認
目標症例数	<ul style="list-style-type: none"> ・新規登録症例の合計：最大 280 例 <li style="padding-left: 20px;">デュアルチャンバ（両 LP 新規植込み）：194 例 <li style="padding-left: 20px;">心房 LP のみ：最大 50 例 <li style="padding-left: 20px;">アップグレード：最大 36 例 ・i2i 試験の日本コホートからの継続症例：最大 24 例
予定施設数	最大 15 施設
調査期間	5 年 6 か月 (準備期間 9 か月、登録期間 1 年 3 か月、追跡調査期間 3 年*、解析期間 6 か月)
重点調査項目	植込み後 3 年時までの本品の機器（心房及び心室 LP）又は手技に関連する重篤な有害事象 (SADE)
調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景、植込み手技情報 ・ フォローアップ情報 (i2i スループットや電池寿命等を含む電氣的パラメータ等)、システム変更情報 (抜去等) ・ 有害事象、死亡、機器の不具合

* LP 植込み後から追跡調査期間完了まで観察

申請者は、当該計画の設定根拠について以下のように説明した。

i2i 試験の両 LP 新規植込み患者（海外ピボタルコホートと日本コホートの合計）における植込み後 12 か月までの SADE 発生率、及び経静脈 PM の大規模臨床研究である FOLLOWPACE 試験⁷においてデュアルチャンバ型ペースメーカーで確認された合併症発生率に基づき、目標症例数としてデュアルチャンバ（両 LP 新規植込み）の患者 194 例を設定した。また、主な評価はデュアルチャンバ（両 LP 新規植込み）の集団で行うが、サブ集団として、症例登録期間内に登録可能と見込まれる症例数に基づき、心房 LP のみの集団で最大 50 例、アップグレード集団で最大 36 例を登録することで、より広い患者集団での情報収集を行う。さらに、日本人の長期成績を得る目的で、i2i 試験の日本コホート症例（最大 24 例）も別途登録する。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、本品の本邦での使用経験が限定的であることから、製造販売後の使用成績調査において、製品トレーニングを含めた製造販売後安全対策及び学会ステートメントを踏まえた適応患者の適切性を確認し、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。申請者より提示された使用成績調査実施計画（案）は、以下の観点から妥当と判断した。

- 症例数は、これまで心室 LP に対して関連学会から複数回注意喚起されてきた心筋損傷に関して、i2i 試験の試験結果に基づきデュアルチャンバの新規登録症例（194 例）で少なくとも 1 例検出するに当たっての検出力は 94% と十分であること。
- 追跡調査期間（3 年）は、Micra の使用成績調査における追跡調査期間と同一であり、また i2i 試験において植込み後 3 か月以降の SADE の発生率は低かったことから妥当な設定と考えられること。また、i2i 試験においてデュアルチャンバモードで使用された心房 LP の予想電池残量は海外ピボタルコホート 12 か月時で平均 4.7 年（表 18、12 か月の植込み期間を加えると 5.7 年）、日本コホート 12 か月時で平均 4.8 年（表 18、12 か月の植込み期間を加えると 5.8 年）であり、使用成績評価申請時までの推定観察期間（新規登録症例：3 年～4 年 3 か月、i2i 試験の日本コホート症例：6 年 10 か月～7 年 2 か月）を踏まえると、電池早期消耗に関するシグナル等の長期成績についても一定程度確認可能であると考えられること。
- 重点調査項目は、i2i 試験の主要安全性評価項目であった SADE が設定されたことで、i2i 試験の試験成績を基準としながら実臨床使用時の傾向を評価できること。
- その他の調査項目として、他デバイスとの相互干渉、本品又は他のシステムの追加、感染、有効性（ペーシング機能に関するパラメータ）及び安全性（不具合、有害事象、電池寿命等）が確認可能な項目が設定されており、広く心房 LP の長期成績が評価されること。また、へ項 (5) (6) で上述した i2i 通信関連の不具合や i2i 通信の状態について、市販後の状況や対策の効果を確認することが可能であること。

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、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、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。

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) 患者適応の慎重な判断及び製造販売後安全対策についてであり、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

i2i 試験において、DDD モード適応患者に対する本品を用いた徐脈治療の有効性及び安全性が評価された。海外ピボタルコホートにおいて、主要有効性評価項目「植込み後 3 か月時の心房ペーシング閾値及び P 波振幅に基づく複合成功率」及び「植込み後 3 か月時の座位／安静時での AV 同期成功率」、並びに主要安全性評価項目「植込み後 3 か月時の SADE の非発生率」について、事前に設定された性能目標を達成した。また、日本コホートにおいて、各主要評価項目に関して事前に設定された目標値を達成し、本邦への外挿性が確認された。本品の特徴を十分に把握して患者適応が判断される場合においては、デュアルチャンバペーシング又は心房ペーシングが必要な患者に対して LP のベネフィットを提供可能とする本品を、新たな治療選択肢の 1 つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあると判断した。

(2) 患者適応の慎重な判断及び製造販売後安全対策について

経静脈 PM の使用が困難なデュアルチャンバ型ペースメーカ適応患者又は心房ペーシングが必要な患者に対する本品の臨床的有用性は明確である一方で、リスク・ベネフィットバランスが保たれる患者に対して適切に使用するためには、本品のディスロジのリスク、本品植込みに関する心房特有のリスク、植込み可能個数、電池寿命、限定的な抜去成績、患者年齢、患者背景、ライフスタイル等を踏まえた慎重かつ総合的な判断が求められる。これには関連学会が作成するステートメント等の遵守が重要であり、引き続き承認条件として付すことが妥当と判断した。

また、本品は国内での使用経験が限定的であり、かつ心房 LP 特有のリスクや i2i 通信の特性を踏まえた製造販売後の安全対策の適切性を確認する必要があるため、使用成績調査により本邦での臨床使用実態下における本品の臨床成績を確認し、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 5 年 6 か月（準備期間：9 か月、登録期間：1 年 3 か月、追跡調査期間：3 年、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、使用目的を以下のように変更し、承認条件として以下の事項を引き続き付した上で、本品の製造販売を承認して差し支えないと判断した。

<使用目的>

本品は、カテーテルを用いて経皮的に右心室、右心房内のいずれか一方、又は両方に留置される電極一体型の植込み型心臓ペースメーカである。なお、本体は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査が可能となる機器である。

<承認条件>

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及びMRI検査が行われるよう、講習の受講等の適切な措置を講ずること。
2. MRI検査を行うための条件について、患者に対する教育を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は5年6か月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 2024年JCS/JHRSガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈治療
- ² Mond Hany, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter defibrillators; calendar year 2009 – a world society of arrhythmia's project. PACE. August 2011; 34 (8): 1013-1027.
- ³ Reddy, V, Exner, D, Doshi, R. et al. Primary Results on Safety and Efficacy From the LEADLESS II–Phase 2 Worldwide Clinical Trial. J Am Coll Cardiol EP. 2022 Jan, 8 (1) 115–117.
- ⁴ Reddy VY, Exner DV, Doshi R, Tomassoni G, Bunch TJ, Friedman P, Estes NAM, Neuzil P, de la Concha JF, Cantillon DJ; LEADLESS II Investigators. 1-Year Outcomes of a Leadless Ventricular Pacemaker: The LEADLESS II (Phase 2) Trial. JACC Clin Electrophysiol. 2023 Jul;9(7 Pt 2):1187-1189.
- ⁵ 「Micra 経カテーテルペースングシステム」(承認番号：22900BZX00047000) 審査報告書
- ⁶ Steinwender C, Khelae SK, Garweg C, et al. Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study. JACC Clin Electrophysiol. 2020 Jan;6(1):94-106.
- ⁷ Udo EO, Zuithoff NPA, van Hemel NM, et al. Incidence and predictors of short and long-term complications in pacemaker therapy: the FOLLOWPACE study. Heart Rhythm 2012; 9: 728-35.
- ⁸ Mittal S, Stein K, Gilliam FR III, Kraus SM, Meyer TE, Christman SA. Frequency, duration, and predictors of newly-diagnosed atrial fibrillation following dual-chamber pacemaker implantation in patients without a previous history of atrial fibrillation. Am J Cardiol 2008; 102:450-3.
- ⁹ Ghani A, Delnoy P, Ramdat Misier A, et al. Incidence of lead dislodgement, malfunction and perforation during the first year following device implantation. Netherlands Heart Journal. 2014;22(6):286-291.
- ¹⁰ <https://new.jhrs.or.jp/information-on-statements-standards-and-requirements/criteria/03a/>
- ¹¹ https://new.jhrs.or.jp/pdf/guideline/statement202301_01.pdf