

令和 7 年 10 月 27 日
医 薬 局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類 別] 器 12 理学診療用器具
[一般的名称] 植込み型横隔神経電気刺激装置（新設予定）
[販 売 名] remede システム
[申 請 者] ZOLL Respicardia, Inc.
[選任製造販売業者] 株式会社コーブリッジ
[申 請 日] 令和 3 年 1 月 20 日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

令和 7 年 10 月 27 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 9 年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

1. 中枢性睡眠時無呼吸に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、情報提供等必要な措置を講ずること。
2. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

令和 7 年 10 月 17 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] : 器 12 理学診療用器具

[一 般 的 名 称] : 新設予定

[販 売 名] : remede システム

[申 請 者] : ZOLL Respicardia, Inc.

[選任製造販売業者] : 株式会社コーブリッジ

[申 請 年 月 日] : 令和 3 年 1 月 20 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和 7 年 10 月 17 日

[類 別] : 器 12 理学診療用器具

[一 般 的 名 称] : 新設予定

[販 売 名] : remede システム

[申 請 者] : ZOLL Respicardia, Inc.

[選任製造販売業者] : 株式会社コーブリッジ

[申 請 年 月 日] : 令和 3 年 1 月 20 日

【審査結果】

「remede システム」（以下「本品」という。）は、持続陽圧呼吸療法、適応補助換気等の陽圧換気療法又は酸素療法が不適又は不忍受な中枢性睡眠時無呼吸（Central Sleep Apnea、以下「CSA」という。）患者の治療に使用される、経静脈的に横隔神経刺激を行う植込み型の刺激装置である。本品は刺激装置のほか、呼吸の検出及び刺激用のリード、リードの植込みに用いるデリバリーシステム等から構成される。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的特性、化学的特性、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、安定性、耐久性、性能等に関する資料が提出され、特段問題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、中等度から重度の CSA 患者 151 例を対象に、本品の有効性及び安全性を検証するため、対照群（本品の植込み手技を行った後、6 か月間刺激を行わない）と比較評価する海外臨床試験（以下「本臨床試験」という。）の成績が提出された。

主要有効性評価項目である「ベースラインから刺激開始後 6 か月までに無呼吸低呼吸指数（Apnea Hypopnea Index、以下「AHI」という。）の 50%以上の減少を達成した被験者の割合」は治療群が 51.5%（95%CI : 39.0%～63.8%）、対照群が 11.0%（95%CI : 4.9%～20.5%）であり、有意な差が認められた（ p 値<0.0001）。

主要安全性評価項目である「本品植込みから刺激開始後 12 か月（対照群は 6 か月の無刺激期間及び 6 か月の刺激期間）までの植込み手技、本品又は実施された治療に関連する重篤な有害事象の回避率」に関して、関連する有害事象は 13 例（8.6%）に発生したが、いずれも回復した。また、死亡例は全て本品との関連が否定された。

副次評価項目として、睡眠中の呼吸イベント（無呼吸又は低呼吸の頻度、酸素飽和度の変化等）、睡眠の質（中途覚醒、REM 睡眠時間の割合）、QOL、心機能（6 分間歩行距離、左室駆出率等）に関連する指標が設定された。呼吸イベント、睡眠の質に関連する指標及び QOL では治療群で改善が認められ、心機能に関連する指標では、維持又は改善が期待できる結果であった。

本臨床試験の対象とされた CSA 患者では、無呼吸に伴う低酸素状態の継続、肺伸展反射の消失、中途覚醒等により、交感神経活性化が亢進するとされている。CSA のうち、特に心不全に合併したチェーンストークス呼吸を伴う CSA については、心不全治療を実施した上で治療を行うことがガイドラインでも推奨されているため、AHI や睡眠状態の改善を行うことの臨床的意義はあると考える。一方、それ以外の CSA については、本邦のガイドラインで治療の必要性や治療戦略に言及されていない。そのため、心不全を合併する CSA のサブグループ（以下「心不全サブグループ」という。）と、それ以外の CSA のサブグループ（以下「心不全サブグループ以外」という。）に分けて改めて評価を行った。

いずれのサブグループでも AHI の低下だけでなく、呼吸状態、睡眠の質及び QOL の改善が認められた。心不全サブグループに関しては、ガイドラインの推奨状況を踏まえ、本品により AHI を低下させることによる有効性は期待できると判断した。心不全サブグループ以外に関しては、本邦のガイドラインでは治療の必要性や治療戦略に言及されていないものの、臨床現場での実態及び米国のガイドラインでは陽圧換気療法等を考慮してもよい旨が記載されていることを踏まえ、本品による AHI を低下させるニーズは一定程度存在すると判断した。

一方、本品は既存治療である陽圧換気療法及び酸素療法と比較して侵襲性が高く、本臨床試験で重篤な有害事象の発生を一定程度認めたため、当該リスクを上回るベネフィットが本品による呼吸状態や睡眠の質の改善により得られる患者を慎重に選択する必要がある。

以上の臨床成績を踏まえ、CSA の治療領域においては、国内初となる植込み型の刺激装置である本品を有効かつ安全に導入するためには、睡眠関連呼吸障害及び CSA の病因に十分な知識と経験のある医師や医療機関が、本品やその使用方法に関する知識等を習得した上で、本品の特性を踏まえた適切な患者選択を行うことが重要と考える。加えて、植込み手技や本品に起因する有害事象や患者のフォローアップにも適切に対応できる医療機関において、本品の植込み及びフォローアップが行われる事が必要であると考ええる。

また、製造販売後調査において、製造販売後の使用実態下での有害事象発生状況及び患者選択の適切性、本品の有効性について引き続き評価を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置や適正使用指針の見直しを講ずることが重要と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品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。

<使用目的>

陽圧換気療法及び酸素療法が不適又は不忍受な成人における中等度以上の中枢性睡眠時無呼吸患者を対象に、経静脈的な横隔神経刺激による横隔膜収縮を行うことで、睡眠中の呼吸補助を行う。

<承認条件>

1. 中枢性睡眠時無呼吸に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、情報提供等必要な措置を講ずること。
2. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

令和 7 年 10 月 17 日

1. 審議品目

[類 別] : 器 12 理学診療用器具

[一 般 的 名 称] : 新設予定

[販 売 名] : remede システム

[申 請 者] : ZOLL Respicardia, Inc.

[選任製造販売業者] : 株式会社コーブリッジ

[申 請 年 月 日] : 令和 3 年 1 月 20 日

[申請時の使用目的] : 本品は、持続陽圧呼吸療法（CPAP）または適応補助換気（ASV）が不適又は不穏容な成人患者における中等度から重度の中樞性睡眠時無呼吸（CSA）治療に適応される植込み型横隔神経刺激装置である。

[目次]

1. 審議品目の概要	7
2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要	8
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	11
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	16
ニ. リスクマネジメントに関する資料	17
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	18
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	48
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]

略号又は略称	英語	内容
AED	Automated External Defibrillator	自動式体外除細動器
AHI	Apnea Hypopnea Index	無呼吸低呼吸指数
ArI	Arousal Index	覚醒反応指数
ASV	Adaptive Servo-Ventilation	適応補助換気
CAI	Central Apnea Index	中枢性無呼吸指数
CEC	Clinical Events Committee	臨床事象判定委員会
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	持続的気道陽圧
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator	両室ペーシング機能付き植込み型除細動器
CSA	Central Sleep Apnea	中枢性睡眠時無呼吸
CSA-CSB	Central Sleep Apnea with Cheyne-Stokes Breathing	チェーンストークス呼吸を伴うCSA
ESS	Epworth Sleepiness Scale	エプワース眠気尺度
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions	-
FSS	Fatigue Severity Scale	疲労重症度スケール
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator	植込み型除細動器
IPG	Implantable Pulse Generator	植込み型パルスジェネレータ
ITT	Intent To Treat	-
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	左室駆出率
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	ミネソタ心不全 QOL 質問票
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
ODI	Oxygen Desaturation Index	酸素飽和度低下指数
OSA	Obstructive Sleep Apnea	閉塞性睡眠時無呼吸
PP	Per Protocol	-
PSG	Polysomnography	睡眠ポリグラフ検査
PGA	Patient Global Assessment	患者による総合評価
QOL	Quality of Life	生活の質
REM	Rapid Eye Movement	-
SF-12	12-Item Short-Form Health Survey	-

1. 審議品目の概要

remede システム（以下「本品」という。）は、経静脈的に横隔神経刺激を行う植込み型の刺激装置で、持続陽圧呼吸療法（Continuous Positive Airway Pressure、以下「CPAP」という。）、適応補助換気（Adaptive Servo-Ventilation、以下「ASV」という。）等の陽圧換気療法又は酸素療法が不適（使用を検討したものの使用不可能又は使用した結果、無効）又は不耐容な中枢性睡眠時無呼吸（Central Sleep Apnea、以下「CSA」という。）の治療に使用される。

本品は刺激装置のほか、呼吸の検出及び刺激用のリード、リードの植込みに用いるデリバリーシステム等から構成される（図 1～5）。刺激装置には患者の鎖骨下に植込む植込み型パルスジェネレータ（Implantable Pulse Generator、以下「IPG」という。図 1）及び植込み手技中の試験刺激に用いる外部パルスジェネレータ（図 2）があり、リードには左心膜横隔静脈用リード（電極数は 2 個又は 4 個。図 3）及び右腕頭静脈用リード（電極数は 6 個。図 4）がある。なお、刺激装置の設定を行うプログラムも構成品に含まれる。



図 1 植込み型パルスジェネレータ（IPG）



図 2 外部パルスジェネレータ

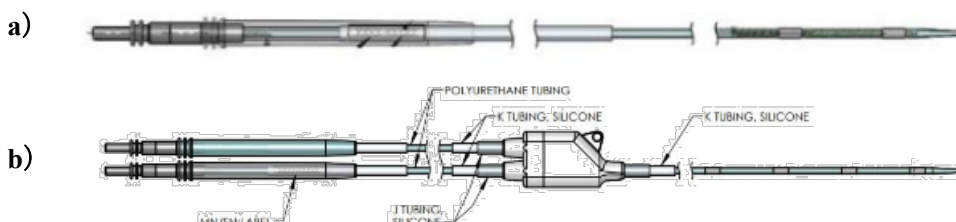


図 3 左心膜横隔静脈用リード（a：2 電極タイプ、b：4 電極タイプ）

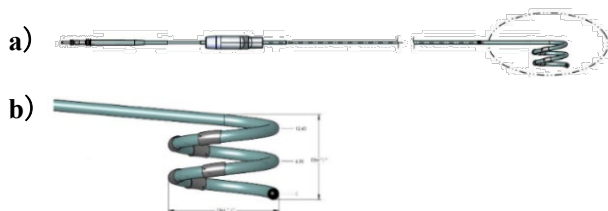


図 4 右腕頭静脈用リード
（a：全体像、b：刺激電極部分の拡大図）

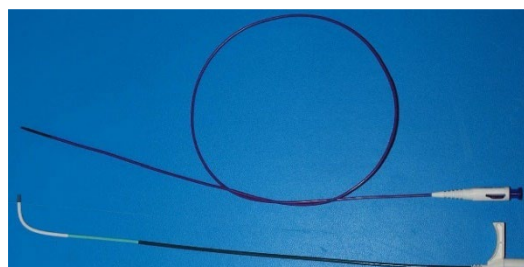


図 5 デリバリーシステム

本品の IPG は内蔵センサで患者の体位や活動レベルを測定して睡眠状態にあるかを判定し、静脈に植込んだリードを介して胸壁インピーダンスを測定して呼吸が正常か判定する。リードは左心膜横隔静脈用リード又は右腕頭静脈用リードのいずれか 1 本のみ植込まれ（リードの植込み位置はそれぞれ図 6 及び図 7 参照）、医師が設定した時間内で、睡眠状態にある患者の呼吸状態に異常が発生した場合、IPG はリードを介して片側の横隔神経に電気刺激を行い、同側の横隔膜を収縮させ、肺を拡張させる。その結果、呼吸器の受容体が活性化され、呼吸中枢が正常な吸気の停止及び呼気の開始を行うようになることで患者の呼吸状態を回復させる¹。刺激パラメータは、刺激電流 0～10 mA、パルス幅 60～300 μ s、周波数 1～40 Hz 内で設定可能である。

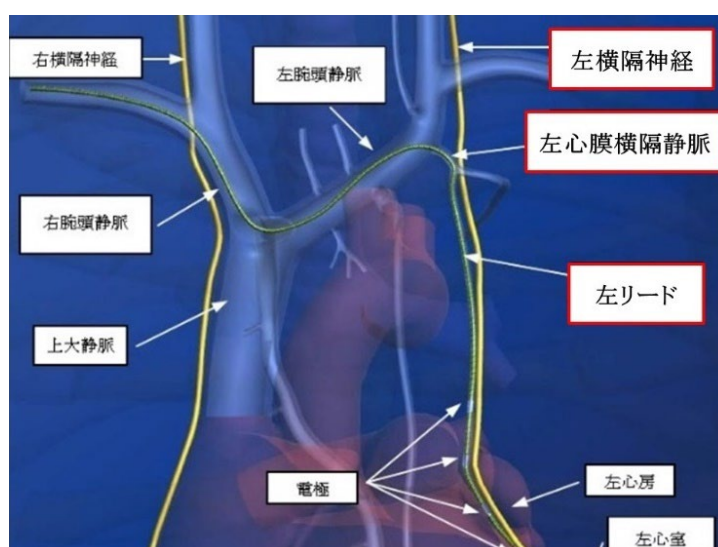


図 6 左心膜横隔静脈への植込みイメージ

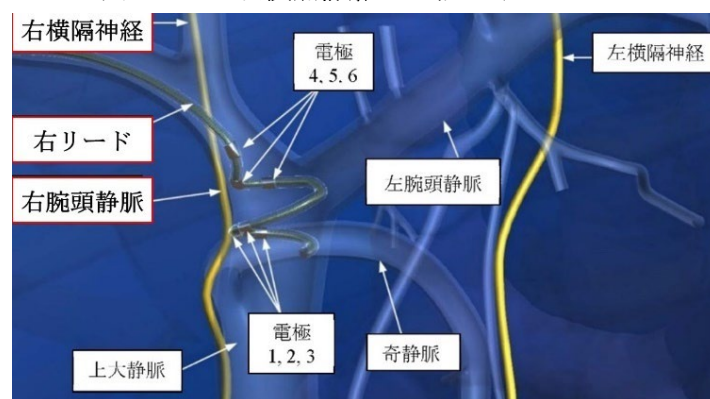


図 7 右腕頭静脈への植込みイメージ

2. 提出された資料の概略並びに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、以下のようのものであった。

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

米国睡眠医学会（AASM）の睡眠障害国際分類第 3 版²では、睡眠関連呼吸障害は、呼吸努力を伴うものの気道に狭窄、遮断、弛緩等が生じ、睡眠中に気流が停止又は減少する閉塞性睡眠時無呼吸（Obstructive Sleep Apnea、以下「OSA」という。）と、呼吸中枢の異常によって呼吸努力が伴わず、睡眠中に気流が停止又は減少する CSA が含まれる。また、CSA はチェーンストークス呼吸を伴う CSA（Central Sleep Apnea with Cheyne-Stokes breathing、以下「CSA-CSB」という。）、チェーンストークス呼吸を伴わない身体疾患による CSA、原発性 CSA 等の 8 種類に分類される²。

OSA や CSA の診断及び治療に用いる指標を算出する標準的な検査として、睡眠中の脳波、気流、胸腹壁の運動、SpO₂、心電図等を測定する睡眠ポリグラフ検査（Polysomnography、以下「PSG」という。）が行われる。PSG を用いて得られた検査結果のうち、一般的に使用される指標は睡眠 1 時間当たりに発現する無呼吸ⁱ又は低呼吸ⁱⁱの回数を表す無呼吸低呼吸指数（Apnea Hypopnea Index、以下「AHI」という。）であり、 $5 \leq \text{AHI} < 15$ で軽症、 $15 \leq \text{AHI} < 30$ で中等症、 $30 \leq \text{AHI}$ で重症と診断される。

本邦の「睡眠時無呼吸症候群（SAS）の診療ガイドライン 2020」³（一般社団法人日本呼吸器学会）によると、CSA の有病率は一般健常人では 50 歳前後の女性で 0.1%程度、男性で 1.0%程度とされ、心不全患者では 11.7～49%とされている。

CSA 患者では、無呼吸に伴う低酸素状態、肺伸展反射の消失、中途覚醒による交感神経活性化が亢進することが分かっており、CSA に対する既存治療としてアセタゾラミド等の薬物療法のほか、陽圧換気療法、酸素療法があるが⁴、患者の治療に対する忍容性、治療実施のアドヒアランス不良のために治療を継続できない、又は有効な治療効果が得られない患者が存在することが知られており、治療法が限られているのが現況である⁵。

以上の背景を踏まえ、本品は、陽圧換気療法や酸素療法で治療を継続できない又は治療を行っても効果が得られない患者に対し、経静脈的に横隔神経を電気刺激することで横隔膜の収縮を誘発させ、正常な呼吸状態を回復することで CSA 治療を行う植込み型横隔神経刺激装置として開発された。

ⁱ 気流が 90%以上低下した状態が 10 秒以上持続する状態

ⁱⁱ 気流が 30%以上低下した状態が 10 秒以上持続する状態に加え、3%の SpO₂ 低下又はイベント終了時に覚醒反応を伴う

(2) 外国における使用状況

本品の外国における認可状況及び販売数を表 1 に示す。

表 1 外国における使用目的及び販売数（2025 年 6 月末時点）

	使用目的	許認可年月	販売数
欧州	経静脈横隔神経刺激による中枢性睡眠時無呼吸治療	2010 年 8 月	123 台
米国	成人患者における中等度から重度の中枢性睡眠時無呼吸治療	2017 年 10 月	1,685 台

※販売数は 2010 年 8 月～2025 年 6 月末の実績

(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況

本品の外国における不具合及び有害事象の報告件数をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

表 2 外国における不具合の発生状況（2025 年 6 月末時点）

種類	件数	発生率 (%) ※
リードの切断	1	0.055%

※ 発生率 (%) = 発生数 / 販売台数 (1,808 台) × 100。

調査期間：2010 年 8 月から 2025 年 6 月末まで

表 3 外国における有害事象の発生状況（2025 年 6 月末時点）

種類	件数	発生率 (%) ※
感染症	11	0.608%
植込み部位のトラブル	3	0.166%
深部静脈血栓症	2	0.111%
血腫	2	0.111%
リードの皮膚浸食	1	0.055%
IPG の皮膚浸食	1	0.055%
併用機器（植込み型医療機器）との相互作用	1	0.055%
血胸	1	0.055%

※1 発生率 (%) = 発生数 / 販売台数 (1,808 台) × 100。

調査期間：2010 年 8 月から 2025 年 6 月末まで

<総合機構における審査の概要>

申請者は、外国で発生した不具合及び有害事象の原因分析について、それぞれ以下のよう

に説明した。

不具合について、リードの切断はバッテリー切れの IPG を交換のために切開した際に誤

って切断した。

有害事象について、深部静脈血栓症の 1 例は本品の植込み後に植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator、以下「ICD」という。) が植込まれ、その後に深部静脈血栓症と診断されたがその後患者は回復した。深部静脈血栓症のもう 1 例については、本品の植込み後に右内頸静脈、鎖骨下静脈、腋窩静脈、上腕静脈に深部静脈血栓症が認められ、尺側皮静脈に表在性血栓が認められたが、鎮痛薬及び経口抗凝固薬を投与され、回

復した。

感染症及び血腫は初回の本品の植込み又は本品の交換後に植込み部位に感染症又は血腫が認められ、本品の摘出、洗浄、抗生剤の投与等の追加処置が行われ、患者は回復した。

リード又は IPG の浸食は、本品が摘出され、事象は解消した。

植込み部位のトラブルは、皮膚浸食や感染の可能性があったため、本品の摘出又は交換を行った事例が 2 件、植込み部位のポケットの修復を行った事例が 1 件であった。いずれも患者に健康被害は発生していない。

併用機器との相互作用に関して、本品は、ペースメーカ等の植込み型心疾患治療機器を使用している患者において、本品の植込み時又は本品の起動時（植込みから 1 か月後）若しくは本品が植込みを使用している患者に新たに植込み型機器が植込まれた時、及び本品又は併用機器に関わる再手術が行われた時に、本品の刺激による併用機器の誤作動が発生しないよう、本品や併用機器のパラメータ調整等を行う相互作用テストを実施することを求めている。しかし、海外で発生した 1 件では、刺激のパラメータが植込み時のテストに用いたものと起動後に用いたもので異なっていた上、改めてテストを行わなかった結果、既に植込まれていた両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillatorⁱⁱⁱ、以下「CRT-D」という。）との相互作用が発生した。患者は CRT-D のパラメータ変更により回復した。

血胸は、リードの摘出時に左心膜横隔静脈の解離が発生したことにより発生したが、治療後、患者は回復した。

総合機構は、外国で発生した有害事象のうち、感染症、血腫及び併用機器との相互作用についてはへ項で併せて評価する。血栓症、リード及び IPG の皮膚浸食、血胸については、ペースメーカのようなリードを含む植込み型医療機器で一定数発生が想定される事象であり、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。）による注意喚起及びトレーニングによるリスク低減措置を行う旨の説明が申請者よりされていることから、特段の問題は無いと判断した。

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>

性能に関する項目として、IPG の機能（体位検出、呼吸感知及び刺激機能）、テレメトリ機能（IPG とプログラムの通信機能）、IPG のバッテリー寿命の算出、刺激リード（直流抵抗、絶縁耐性、インピーダンス、引張強度、繰り返し曲げ強度）、デリバリーシステム（曲げ強度、破断強度、液漏れ及び空気漏れ）が設定された。

ⁱⁱⁱ 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：53 頁参照）

安全性に関する項目として、電気的安全性、電磁両立性、生物学的安全性、エンドトキシン、衝撃に対する強度、付着微粒子及びMRI環境下での安全性、エチレンオキサイドガス滅菌残留物が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、性能及び安全性に関する規格に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、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>

本品の物理的、化学的特性に関する資料として、IPG及びリードの微粒子試験に関する試験資料が提出された。いずれも設定された判定基準への適合が確認された。

<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>

本品のうち、IPG及びリードについては植込み型医用電気機器に対する要求事項を定めた規格（ISO 14708-1:2014、ISO 14708-3:2008及びEN 45502-2-1:2003）に適合することを示す試験成績書が提出された。その他の医師用プログラマ、患者プログラマ及び外部パルスジェネレータについては、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+Amd.1:2012）及び医用電気機器の電磁両立性について定めた規格（IEC 60601-1-2:2014）に適合することを示す試験成績書がそれぞれ提出された。

<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) IEC 62304 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。

(5) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

IPG の生物学的安全性については、組織又は骨に長期的に接触する機器に該当する試験項目が選択され、細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応性、発熱性、急性全身毒性、埋植、遺伝毒性及び化学的特性の試験成績に関する資料が提出された。

リードについては、循環血液と長期的に接触する機器に該当する試験項目が選択され、細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応性、発熱性、急性全身毒性、亜急性全身毒性、埋植、血液適合性及び遺伝毒性の試験成績に関する資料が提出された。

デリバリーシステムについては、循環血液と一時的に接触する機器に該当する試験項目が選択され、細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応性、発熱性、急性全身毒性、血液適合性、遺伝毒性の試験成績に関する資料が提出された。

試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

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

(6) 機械的安全性

<提出された資料の概略>

本品の機械的安全性に関する資料として、IPG の衝撃に対する強度、リードの強度（引張強度及び繰り返し曲げ強度）、デリバリーシステムの強度（曲げ強度、破断強度、液漏れ及び空気漏れ）並びにプログラマ及び外部パルスジェネレータの強度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への適合が確認された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、機械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。

(7) 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 日付け薬食機発 1227 第 5 号）により、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要

な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。

なお、IPG の有効期間 2 年においてバッテリー寿命が 3 年を超えることを評価する資料が提出され、IPG の有効期間は 2 年、リード及びデリバリーシステムの有効期間は 3 年と設定された。

<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。

(8) ユーザビリティ試験

<提出された資料の概略>

本品について、医療機器のユーザビリティエンジニアリングプロセスを規定した国際規格（IEC 62366-1:2015）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 62366-1 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。

(9) サイバーセキュリティ

<提出された資料の概略>

本品について、医療機器のサイバーセキュリティに関する規格（ISO 81001-5-1）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、ISO 81001-5-1 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。

(10) 機器の性能を裏付ける試験

本品の性能を裏付ける試験として、設計検証試験及び動物試験に関する資料が提出された。

1) 設計検証試験

<提出された資料の概略>

設計検証試験として、IPG の体位検出、呼吸感知及び刺激機能、IPG とプログラマのテレメトリ機能、プログラマの検証、カダバー及び静脈ガラスモデルを用いたデリバリーシステムのユーザーニーズ適合、並びに併用機器（植込み型心疾患治療機器、体外式除細動器）の相互作用評価に関する試験成績が提出され、規格に適合することが確認された。ま

た、MRI 撮像に対する検証試験（変位、トルク、アーチファクト、発熱、振動、意図しない刺激及び故障）の試験成績に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の性能を裏付ける試験のうち、設計検証試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

2) 動物試験

＜提出された資料の概略＞

動物試験として、①イヌを用いた 24 週間の埋植試験成績及び②ブタモデルを用いた併用機器の相互作用に関する試験成績が提出された。

① 24 週間の埋植試験

本試験は、刺激部位の組織病理学及び臓器の病理学評価、導体及び絶縁材料の完全性の評価、刺激に対する神経の反応の確認等を行うため、12 頭のイヌに対して 2 本の刺激用リード（左心膜横隔静脈用リード及び右腕頭静脈用リード）、呼吸感知リード及び IPG を植込み、最大 24 週間観察した。植込み後 15 日目から 21 日目の間に刺激を開始し、下大静脈に植込まれた 1 本の右腕頭静脈用リードから横隔神経へ刺激を送達した。本品による刺激強度は動物に依じて 1.5～9.5 mA に設定し、毎日最大 12 時間刺激を継続した。また、肋間静脈に植込まれた左心膜横隔静脈用リードは 2 週間ごとに肋間神経へ刺激を送達した。

本試験の結果、横隔神経及び肋間神経を含む局所神経への形態学的変化は認められなかった。IPG 植込み部位の平均組織炎症スコアは 2.33 であり（炎症スコアは、「1」が最も重症度が低く、「5」が最も重症度が高い）、炎症スコアは軽微であると判断された。なお、1 頭で IPG 植込み部位の感染が発生した。また、植込み後のリード及び IPG について損傷は確認されなかった。

また、右腕頭静脈用リードから 2.0～4.0 mA で刺激を送達すると横隔膜が収縮し、左心膜横隔静脈用リードから 0.2～2.7 mA で刺激を送達すると肋間筋が収縮することが確認された。

なお、刺激により右腕頭静脈用リード 1 本について、リードの電気経路上の不具合により断続的な刺激が発生したが、右腕頭静脈用リードには他に 5 つの電気経路があるため、代替経路を使用するよう再プログラムされ、リードは適切な機能に回復した。当該不具合を受けて、リードとコネクタ部分の接続が弱かったことが明らかになり、接続（溶着）強度を高めるため、コネクタとリード接続部の製造工程上の改善措置が実施された。

② 併用機器の相互作用

ブタに本品及び ICD を植込み、細動を誘発した際の本品及び ICD の挙動を確認した。ま

た、ブタに本品を植込み、細動を誘発後、自動体外式除細動器 (Automated External Defibrillator^{iv}、以下「AED」という。) を使用し本品及び AED の挙動を確認した。

試験の結果、細動の検出、除細動の確認に必要な時間、除細動エネルギー並びに ICD 及び AED の感度、本品の挙動のいずれにも相互作用による影響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、本品の性能を裏付ける試験のうち、動物試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

＜提出された資料の概略＞

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号）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、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- (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。

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、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者、使用者及び実施施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用指針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、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し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。

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無いことから、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必要があると判断し、製造販売後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、ロ項 (10) 機器の性能を裏付ける試験の＜総合機構における審査の概要＞で述べたように、本品の性能について確認した。また、へ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、海外臨床試験におけ

^{iv} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：53 頁参照）

る本品の成績は良好であり、適切な患者選択等を行うことで、有効かつ安全に使用可能であると考えられたことから、第 3 条及び第 6 条への適合性は問題ないと判断した。

- (4) 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第 4 条への適合性については、ロ項 (7) 安定性及び耐久性の〈総合機構における審査の概要〉で述べたように、本品の安定性及び耐久性について確認したことから、第 4 条への適合性は問題ないと判断した。
- (5) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第 7 条への適合性については、ロ項 (5) 生物学的安全性の〈総合機構における審査の概要〉で述べたように、本品の生物学的安全性等に関する妥当性が示されたことから、第 7 条への適合性は問題ないと判断した。
- (6) 医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第 8 条への適合性については、ホ項の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、本品の微生物汚染等の防止に関する妥当性が示されたことから、第 8 条への適合性は問題ないと判断した。
- (7) 能動型医療機器に対する配慮について定めた第 13 条、医療機器の機械的危険性に対する配慮について定めた第 14 条及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮について定めた第 15 条への適合性については、ロ項 (3) 電気的安全性及び電磁両立性及び(10) 機器の性能を裏付ける試験並びに二項の〈総合機構における審査の概要〉で述べるように、本品の能動型医療機器に対する配慮、医療機器の機械的危険性に対する配慮及びエネルギーを供給する医療機器に対する配慮に関する妥当性が示されたことから、第 13 条、第 14 条及び第 15 条への適合性は問題ないと判断した。
- (8) 注意事項等情報について定めた第 17 条への適合性については、以下のとおり判断した。

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、対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが重要であるため、適正使用指針、トレーニング等で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＞

医療機器のリスクマネジメントプロセスを規定した国際規格 (ISO 14971:2019) 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、ハ項の〈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エチレンオキシドガス滅菌残留物に関する試験結果、エンドトキシン）が提出された。

<総合機構における審査の概要>

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

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

<提出された資料の概略>

本品の臨床評価資料として、海外で実施された臨床試験（以下「本臨床試験」という。）に関する試験成績が提出された。

(1) 試験デザイン（実施期間：2013 年 4 月～2017 年 12 月）

本臨床試験は、表 4 に示すように、中等度から重度の CSA 患者 151 例を対象に、本品の有効性及び安全性を対照群（本品の植込み手技を行った後、6 か月間刺激を行わない）と比較評価する無作為化非盲検試験として米国及び欧州の 31 施設で実施された。

表 4 本臨床試験の概要

目的	中等度から重度の CSA で最適な医学的管理を受けている患者における本品による刺激の有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	多施設共同、前向き、非盲検、無作為化試験
割付症例数	151 例 治療群：73 例中 71 例に植込み成功。 対照群：78 例中 76 例に植込み成功。
主な選択基準	1. 18 歳以上 2. PSG 検査のコアラボ解析により確認された CSA： • AHI が 20 回/時間以上 • 中枢性無呼吸指数（Central Apnea Index、以下「CAI」という。）が全無呼吸の 50%以上で、PSG 中に少なくとも 30 回の中枢性無呼吸イベントを伴う • 閉塞性無呼吸指数が AHI 総計の 20%以下 3. 組入れ時点で医学的に安定（投薬と治療が安定）していること： • 投薬の変更が無い。 • 心不全を有する場合、薬剤を最大限に漸増した後及びペースメーカー等の植込み型心疾患治療機器による治療が実施済み
主な除外基準	1. 治療抵抗性の心不全（米国心臓病学会（ACC）／米国心臓協会（AHA）の心不全ステージ分類 D） 2. デリバリーシステムを挿入できない疑いがある 3. 明らかな横隔神経麻痺

	4. 鎮痛薬によって引き起こされていることが明らかな CSA 5. ベースライン検査前の 12 か月以内に脳血管障害を認める 6. 肺機能や酸素化能が一定以下 7. 刺激開始の来院から 6 か月目の来院時の検査に影響を及ぼすその他の手術又は侵襲的手技の実施が予定されている患者
主要有効性評価項目	ベースラインから刺激開始後 6 か月までに AHI の 50%以上の減少を達成した被験者の割合
主要安全性評価項目	本品植込みから刺激開始後 12 か月（対照群は 6 か月の無刺激期間を含む）までの、植込み手技、本品又は実施された治療に関連する重篤な有害事象の回避率
副次有効性評価項目※1	1. ベースラインから刺激開始後 12 か月までに AHI の 50%以上の減少を達成した被験者の割合 2. 刺激開始後 6、12 か月時の睡眠中の呼吸イベント関連指標： CAI、AHI、閉塞性無呼吸指数、低呼吸指数、混合性無呼吸指数 3. 刺激開始後 6、12 か月時の覚醒指数※2（Arousal Index、以下「ArI」という。） 4. 刺激開始後 6、12 か月時の睡眠中の REM 睡眠時間の割合 5. 刺激開始後 6、12 か月時の 4%ODI※3（Oxygen Desaturation Index、以下「ODI」という。） 6. 刺激開始後 6、12 か月時の QOL 関連指標： (1) QOL 総合評価※4 が改善を示した患者の割合（Patient Global Assessment、以下「PGA」という。） (2) エプワース眠気尺度（Epworth Sleepiness Scale、以下「ESS」という。） (3) QOL に関する質問票： ① 12-Item Short-Form Health Survey（以下「SF-12」という。） ② European Quality of Life-5 Dimensions（以下「EQ-5D」という。） ③ Fatigue Severity Scale（以下「FSS」という。） (4) ミネソタ心不全 QOL 質問票（Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire、以下「MLHFQ」という。） 7. 刺激開始後 6、12 か月時の心機能関連指標： 6 分間歩行距離、左室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction、以下「LVEF」という。）を含む心エコー検査値、心拍変動及び心電図異常※5 8. 刺激開始後 6、12 か月時の刺激リード閾値の変化
探索的評価項目	1. 刺激開始後 6、12 か月時の「再度植込むか？」という患者アンケート 2. 刺激開始後 6 か月時の SpO ₂ < 90%となった睡眠の割合

※1 刺激開始後 6 か月時の CAI、AHI、ArI、REM 睡眠時間の割合、PGA、4%ODI 及び ESS は、階層的副次評価項目として設定された。

※2 覚醒反応（10 秒以上続く睡眠状態から 3 秒以上にわたり脳波周波数が突然変化した場合）の頻度

※3 SpO₂ がベースラインから 4%低下して元に戻るイベントの頻度

※4 植込み前と比較した全体的な健康状態についての質問。

本試験では 7 段階中上位 2 段階の改善（顕著又は中等度の改善）が得られた患者を「改善を示した患者」として集計

※5 ホルター心電図における、1 時間あたりの心室異所性興奮（3 連発以上）の平均回数

151 例に本品の植込み手技が行われ、73 例が治療群、78 例が対照群であった。治療群は植込み手術の治癒期間（1 か月）経過後に刺激が開始され、対照群は治癒期間経過後から 6 か月間刺激をせず、主要有効性評価の後に刺激が開始された。

本臨床試験の主要有効性評価項目は「ベースラインから刺激開始後 6 か月までに AHI の 50%以上の減少を達成した被験者の割合」、主要安全性評価項目は「本品植込みから刺激開始後 12 か月（対照群は 6 か月の無刺激期間を含む）までの、植込み手技、本品又は実施された治療に関連する重篤な有害事象の回避率」と設定された。なお、本臨床試験では最大で 2 年まで 6 か月ごとの PSG 検査、その後 3 か月ごとのフォローアップが最大で 5 年まで実施された。

症例数は、主要有効性評価項目に関して治療群が 50%、対照群が 25%と仮定し、片側有意水準 2.5%、検出力 80%とした場合、必要症例数は 132 例と算出され、植込み失敗、脱落等を考慮し、目標症例数は 173 例とされた。主要有効性評価項目及び主要安全性評価項目の解析対象としては無作為に割付けられた Intent to Treat (ITT) 集団と規定され、副次評価項目及び探索的評価項目の解析対象は Per Protocol (PP) 集団と規定された。

登録患者の 12 か月フォローアップまでの内訳を図 8 に示す。

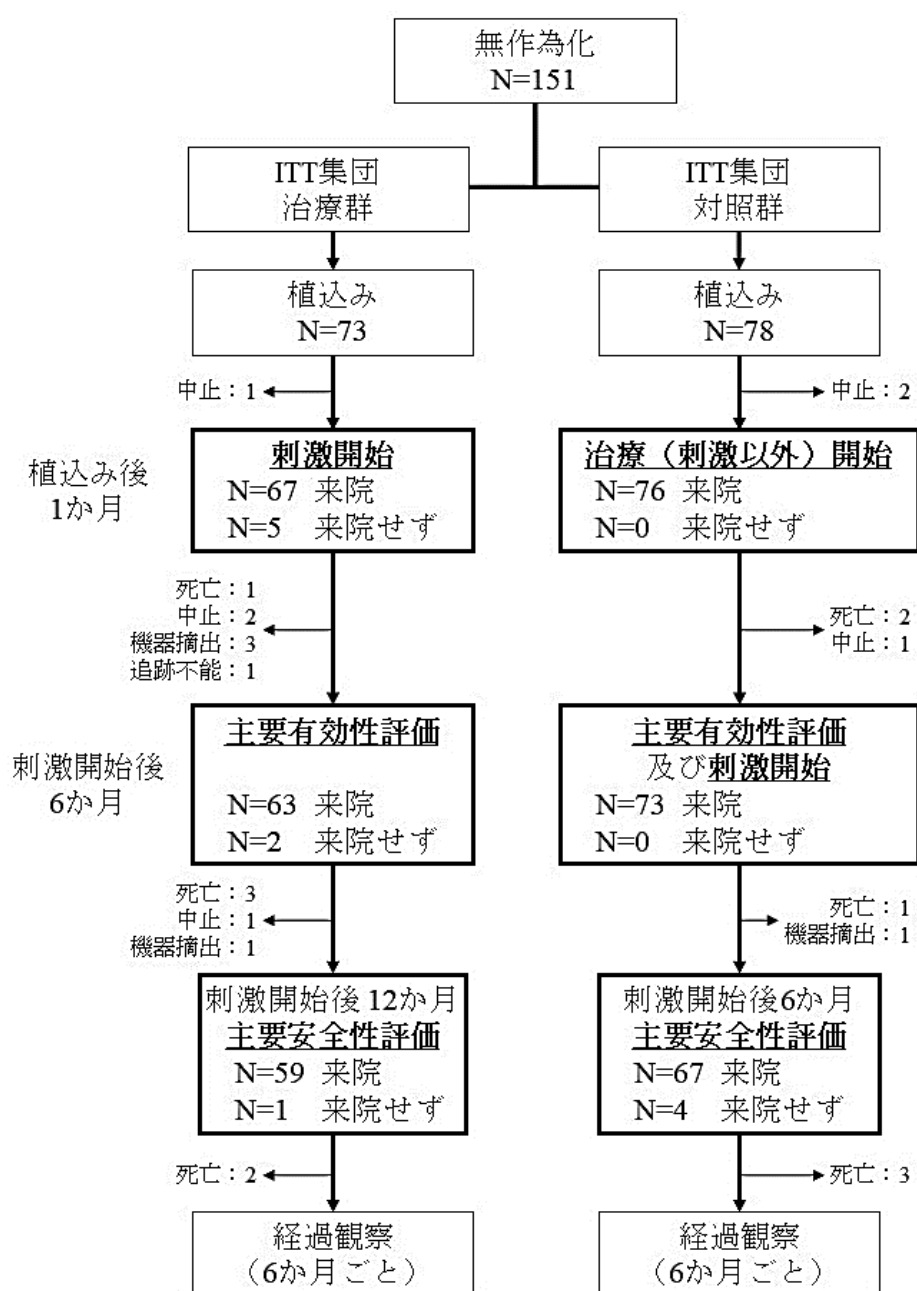


図 8 刺激開始後 12 か月フォローアップまでの本臨床試験の症例の内訳

(2) 患者背景

本臨床試験に組み入れられた患者背景を表 5、睡眠呼吸障害に対する治療の実施状況を表 6 に示す。

表 5 患者背景

項目	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
年齢 (歳)	65±12	65±13
女性	14% (10/73)	8% (6/78)
男性	86% (63/73)	92% (72/78)
黒人又はアフリカ系米国人	4% (3/73)	4% (3/78)
不明	0% (0/73)	1% (1/78)
白人	96% (70/73)	95% (74/78)
身長 (cm)	175 ± 8	176 ± 10
体重 (kg)	95 ± 18	97 ± 21
BMI (kg/m ²)	30.8 ± 5.3	31.3 ± 6.6
頸部 (cm)	42 ± 5	43 ± 5
心拍数 (bpm)	75.4 ± 12.6	72.9 ± 13.8
収縮期血圧 (mmHg)	125.3 ± 18.3	123.7 ± 17.7
拡張期血圧 (mmHg)	74.4 ± 10.5	75.3 ± 11.4
呼吸数 (毎分)	17.5 ± 2.9	17.3 ± 2.6
左室駆出率 (%)	39.7 ± 12.1	39.4 ± 12.2

表 6 同意取得時の睡眠呼吸障害に対する治療を行っていた被験者の割合

	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
睡眠関連呼吸障害の治療歴*	42.5% (31/73)	32.1% (25/78)

※ 複数の治療を実施している患者を含む場合もある

同意取得時の心血管疾患の既往歴、被験者のうち 10%以上に使用されていた薬剤、及び同意取得時の併用機器の使用状況を表 7 から表 9 に示す。

表 7 心血管疾患の既往歴

項目	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
高血圧	73% (53/73)	77% (60/78)
高脂血症	78% (57/73)	71% (55/78)
心不全	66% (48/73)	62% (48/78)
ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association、以下「NYHA」という。) 心機能分類 I	13% (6/48)	25% (12/48)
NYHA 心機能分類 II	44% (21/48)	42% (20/48)
NYHA 心機能分類 III	44% (21/48)	33% (16/48)
NYHA 心機能分類 IV	0% (0/48)	0% (0/48)
冠動脈疾患	56% (41/73)	56% (44/78)
心血管手術歴	52% (38/73)	47% (37/78)
心房細動	44% (32/73)	41% (32/78)
心筋梗塞	27% (20/73)	29% (23/78)
脳卒中	8% (6/73)	8% (6/78)
心停止	5% (4/73)	6% (5/78)
低血圧	5% (4/73)	4% (3/78)

先天性心疾患	0% (0/73)	1% (1/78)
その他一般的な心血管疾患	36% (26/73)	36% (28/78)

表 8 同意取得時に被験者のうち 10%以上に使用されていた薬剤

薬物分類	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
β 遮断薬	67% (49/73)	65% (51/78)
スタチン	64% (47/73)	60% (47/78)
抗血小板薬	53% (39/73)	62% (48/78)
ループ利尿薬	52% (38/73)	37% (29/78)
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	47% (34/73)	50% (39/78)
アルドステロン遮断薬	40% (29/73)	26% (20/78)
抗凝固薬	41% (30/73)	36% (28/78)
ビタミン／サプリ	48% (35/73)	47% (37/78)
H2 遮断薬	38% (28/73)	33% (26/78)
ジゴキシン	18% (13/73)	17% (13/78)
チアジド利尿薬	22% (16/73)	24% (19/78)
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	19% (14/73)	17% (13/78)
糖尿病	23% (17/73)	13% (10/78)
硝酸塩	22% (16/73)	10% (8/78)
インスリン	16% (12/73)	10% (8/78)
カリウム	12% (9/73)	22% (17/78)
抗うつ薬	30% (22/73)	18% (14/78)
Ca チャネル遮断薬	19% (14/73)	18% (14/78)
痛風	15% (11/73)	9% (7/78)
疼痛（麻薬系）	18% (13/73)	12% (9/78)
疼痛（非麻薬系）	14% (10/73)	8% (6/78)
抗不整脈薬	10% (7/73)	10% (8/78)
ホルモン補充	15% (11/73)	13% (10/78)
脂質低下薬（非スタチン系）	18% (13/73)	12% (9/78)
ステロイド	10% (7/73)	17% (13/78)

表 9 同意取得時の併用機器の使用状況

併用機器	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
植込み型心疾患治療機器	42.4% (31/73)	42.3% (33/78)
ICD	61.3% (19/31)	42.4% (14/33)
ペースメーカー	6.5% (2/31)	24.2% (8/33)
CRT-D	29.0% (9/31)	33.3% (11/33)
両室ペースメーカー	3.2% (1/31)	0% (0/33)

(3) 本臨床試験の試験結果

1) 有効性評価項目

主要有効性評価項目は治療群が刺激を開始して 6 か月までに AHI が 50%以上低下した患者の割合と設定され、治療群が 51.5%、対照群が 11.0%であり、有意な差が認められた（表 10）。

表 10 主要有効性評価項目の結果（ITT 集団）

治療群	対照群	群間差	p 値
51.5% (35/68) [39.0%, 63.8%]	11.0% (8/73) [4.9%, 20.5%]	40.5% [24.7%, 54.3%]	<0.0001

なお、刺激開始後 2 年までの AHI が 50%以上低下した患者の割合は表 11 のとおりであった。対照群も無刺激期間 6 か月を経て、刺激を開始すると 50%以上の AHI 減少を達成した患者の割合が増加し、治療群も含め 2 年後も継続した。

表 11 AHI が 50%以上低下した患者の割合（長期成績）（PP 集団）

期間※	治療群（N=58）	対照群（N=73）
6 か月	60.3% (35/58)	11.0% (8/73)
12 か月	66.7% (36/54)	55.4% (36/65)
18 か月	64.4% (29/45)	52.5% (32/61)
24 か月	59.5% (25/42)	52.5% (31/59)

※両群とも植込み後の治癒期間（1 か月）が経過してからの経過期間。なお、対照群は 6 か月経過後に刺激開始。

主な副次評価項目の結果は表 12 のとおりであった。なお、呼吸イベント関連指標については刺激開始後 2 年までの結果を合わせて記載する。

表 12 主な副次的評価項目の結果（PP 集団）

評価項目	期間※ ¹	治療群（N=58）	対照群（N=73）
CAI (回/時間)	植込み時	31.7±18.6	26.2±16.2
	6 か月	6.0±9.2	23.3±17.4
	12 か月	3.4 ± 6.9	3.7 ± 4.7
	18 か月	5.0 ± 11.3	4.8 ± 9.0
	24 か月	3.5 ± 10.4	4.4 ± 11.1
AHI (回/時間)	植込み時	49.7±18.9	43.9±17.3
	6 か月	25.9±20.5	45.0±20.3
	12 か月	23.0±21.9	23.2±20.9
	18 か月	23.7±20.4	25.5±19.8
	24 か月	24.3±22.1	22.6±21.6
Arl (回/時間)	植込み時	45.6±18.9	44.0±19.5
	6 か月	25.4±14.3	38.9±19.5
	12 か月	24.5±14.5	22.8±15.1
	18 か月	23.8±18.3	24.7±15.6
	24 か月	21.8±17.0	23.1±17.0
REM 睡眠時間の割合 (%)	植込み時	10.8±6.6	11.8±7.2
	6 か月	12.6±8.7	11.2±7.4
	12 か月	13.5±8.8	15.8±7.8
	18 か月	14.6±8.4	16.0±9.0
	24 か月	16.4±9.2	15.6±9.7
4%ODI (回/時間)	植込み時	43.8±21.5	37.3±18.0
	6 か月	24.7±21.0	40.9±21.3
	12 か月	22.6±23.5	22.1±20.9
	18 か月	22.0±19.6	22.8±17.7
	24 か月	22.6±23.0	19.5±18.2
PGA ^{※2} (%)	6 か月	60.3	5.6
	12 か月	60.0	58.2
ESS (点)	植込み時	10.7 ± 5.3	9.3 ± 5.7
	6 か月	7.1 ± 4.1	9.4 ± 6.1
	12 か月	6.5 ± 3.5	6.7 ± 4.9
SF-12（精神的健康度）	植込み時	47.5 ± 9.5	49.5 ± 10.0

(点)	6 か月	50.9 ± 10.5	50.6 ± 8.5
	12 か月	50.1 ± 10.1	50.2 ± 9.4
SF-12 (身体的健康度) (点)	植込み時	38.6 ± 10.1	41.7 ± 10.8
	6 か月	39.4 ± 11.2	41.5 ± 9.5
	12 か月	39.3 ± 10.1	42.0 ± 9.7
EQ-5D (点)	植込み時	0.76 ± 0.14	0.79 ± 0.12
	6 か月	0.76 ± 0.16	0.78 ± 0.16
	12 か月	0.76 ± 0.17	0.80 ± 0.15
FSS	植込み時	4.8 ± 1.5	4.3 ± 1.8
	6 か月	4.2 ± 1.6	4.2 ± 1.8
	12 か月	4.2 ± 1.6	3.7 ± 1.7
MLHFQ (点)	植込み時	42.1 ± 23.6	40.0 ± 27.3
	6 か月	38.1 ± 25.8	35.6 ± 24.4
	12 か月	34.3 ± 22.3	30.9 ± 23.3
6 分間歩行距離 (m)	植込み時	363.6 ± 111.4	372.8 ± 130.8
	6 か月	361.4 ± 111.7	362.8 ± 136.2
	12 か月	376.1 ± 129.7	385.0 ± 138.9
LVEF (%)	植込み時	40.0 ± 12.3	39.9 ± 11.6
	6 か月	41.7 ± 13.6	41.8 ± 12.0
	12 か月	44.9 ± 12.9	42.0 ± 13.7
心電図異常変化※3 (回)	植込み時	0.14 ± 0.46	0.49 ± 3.04
	6 か月	0.18 ± 1.01	0.63 ± 3.45

※1 両群とも植込み後の治癒期間（1 か月）が経過してからの経過期間。

対照群は 6 か月目の評価後に刺激開始（但し、表内の 6 か月目のデータは刺激開始前のデータを示す）。

※2 植込み前との比較した全体的な健康状態について、「顕著又は中等度（7 段階中上位 2 段階）の改善が得られた」と回答した患者の割合

※3 ホルター心電図における、1 時間あたりの心室異所性興奮（3 連発以上）の平均回数

副次評価項目のCAI、AHI、Arl、REM睡眠時間の割合及び4%ODIに関して、治療群では刺激開始後6か月時で対照群より改善を認め、対照群も無刺激期間6か月を経た後に刺激を開始すると治療群と同様に改善が認められた。さらに、両群とも2年後も改善状況が継続していた。

QOL に関する指標のうち、日中の眠気の指標である ESS は両群とも 2 ポイント以上の改善が認められ、PGA は約 6 割で改善を示したが、SF-12、EQ-5D 及び FSS については両群とも変化を認めなかった。また、心機能に関連する指標のうち、6 分間歩行距離、LVEF 及び心電図異常については同様に刺激開始前後で変化が無かった。

なお、探索的評価項目として設定された SpO₂ が 90%を下回る時間の割合については、植込み時で治療群が 16.5 ± 17.9%、対照群が 11.2 ± 11.9%で、刺激開始後 6 か月時で治療群は 11.5 ± 16.1%、対照群は 12.6 ± 13.1%と、治療群のみ改善を認めた。

2) 安全性評価項目

主要安全性評価項目である、本品植込みから刺激開始後 1 年（対照群は 6 か月の無刺激期間及び 6 か月の刺激期間）までの植込み手技、本品又は実施された治療に関連する重篤な有害事象の回避率の結果は表 13 のとおりであった。

表 13 主要安全性評価項目の結果（ITT 集団）

合計	治療群	対照群
91.4% (138/151) [85.7%, 95.3%]	91.8% (67/73) [83.0, 96.9]	91.0% (71/78) [82.4, 96.3]

植込みから刺激開始後 1 年（対象群は 6 か月の無刺激期間及び 6 か月の刺激期間）までの死亡症例は表 14、植込み後 5 年までの死亡症例は表 15 のとおりであった。なお、いずれの事象も本品との関連性は臨床事象判定委員会（Clinical Events Committee^v、以下「CEC」という。）により否定された。

表 14 植込みから刺激開始後 1 年までの死亡症例の一覧（ITT 集団）

死因	治療群（N=73）	対照群（N=78）
全ての死亡	4.1% (3/73)	3.8% (3/78)
心臓－ポンプ不全	0% (0/73)	2.6% (2/78)
心不全	0% (0/73)	2.6% (2/78)
心臓－突然死	2.7% (2/73)	0% (0/78)
突然死	1.4% (1/73)	0% (0/78)
持続性心室頻脈性不整脈	1.4% (1/73)	0% (0/78)
心臓－その他	1.4% (1/73)	0% (0/78)
心臓手術の合併症	1.4% (1/73)	0% (0/78)
非心血管系	0% (0/73)	1.3% (1/78)
肺がん	0% (0/73)	1.3% (1/78)

表 15 植込み後 5 年までの死亡症例の一覧（ITT 集団）

死因	治療群（N=73）	対照群（N=78）
全ての死亡	20.5% (15/73)	17.9% (14/78)
心臓－ポンプ不全	5.5% (4/73)	9.0% (7/78)
慢性腎臓病の急性増悪	0% (0/73)	1.3% (1/78)
心不全	5.5% (4/73)	7.7% (6/78)
心臓－突然死	5.5% (4/73)	1.3% (1/78)
心停止	1.4% (1/73)	0% (0/78)
突然死	2.7% (2/73)	1.3% (1/78)
持続性心室頻脈性不整脈	1.4% (1/73)	0% (0/78)
心臓－その他	2.7% (2/73)	0% (0/78)
心臓手術の合併症	1.4% (1/73)	0% (0/78)
感染性心内膜炎	1.4% (1/73)	0% (0/78)
非心血管系	6.8% (5/73)	7.7% (6/78)
膵がん	1.4% (1/73)	0% (0/78)
肺がん	0% (0/73)	1.3% (1/78)
骨髄異形成症候群	0% (0/73)	1.3% (1/78)
骨髄炎	0% (0/73)	1.3% (1/78)
肺炎	0% (0/73)	1.3% (1/78)
腎不全	0% (0/73)	1.3% (1/78)
呼吸不全	1.4% (1/73)	1.3% (1/78)
敗血症	2.7% (2/73)	0% (0/78)
転倒による外傷	1.4% (1/73)	0% (0/78)

^v 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：53 頁参照）

＜総合機構における審査の概要＞

(1) 本臨床試験の本邦への外挿性について

申請者は本臨床試験の本邦への外挿性について、以下のとおり説明した。

本品は横隔神経に電気刺激を送達することで、呼吸を制御する横隔膜に信号が送達され、横隔膜が収縮し睡眠時における呼吸パターンを正常に戻すものであるため、電気刺激による神経反応及び筋肉の収縮能に大きな民族差は無いと考える。また、静脈径に関して、48例のカダバー試験（男性 23 例、女性 25 例）において心膜横隔静脈は直径 2 ± 1 mm であり、体格と静脈径は相関しないという報告⁶があること、右腕頭静脈に関して民族差に関する報告が無いこと、及び本邦においてペースメーカー等の植込み型心疾患治療機器が使用されており、その際、リードが右腕頭静脈を通過することがあることから、静脈径の民族差に関して問題は無いと考える。

総合機構は次のように考える。

横隔神経刺激に対する応答や解剖学的な差分も現時点で得られている情報からは大きくなく、民族差が本品の評価に及ぼす影響は許容可能と判断した。また、本品に類似した手技を必要とする機器における植込み手技の成功率にも国内外で大きな違いは無いと考えること、及び本品の植込みを行う医師に対してトレーニングを実施予定であることから、医療環境の違いが本品の評価に及ぼす影響は小さいと考える。

(2) 本品の有効性及び安全性について

1) 本品の評価方針について

総合機構は、本邦に導入するに当たり病因の異なる全ての CSA を本品の対象とする妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

CSA の有病率は心不全患者で最も高く、心不全に合併する CSA-CSB は CSA 患者のおよそ 75% であり、残りの 25% については主要な疾患として心房細動及び脳血管障害に合併する CSA 並びに特発性 CSA が占める⁷。

心不全に合併する CSA-CSB に対する治療法として、推奨度は異なるものの、CPAP、二相性陽圧呼吸、ASV 及び酸素療法が米国及び本邦のガイドラインに記載されており^{3,8,9,10,11}、また、薬物療法、適応がある場合にはペースメーカー等の植込み型心疾患治療機器による心不全の治療後に上述の CPAP 等を行うと記載されている^{3,8,10,11}。本品は、植込み型医療機器であることから、陽圧換気療法（CPAP、ASV）及び酸素療法が不適又は不認可の患者に使用すべき製品として位置付けられると考える。なお、二相性陽圧呼吸に関しては、設定の難しさ等の理由から使用されにくいことから、本品の導入に当たって考慮する必要は無いと判断した。

心不全に合併する CSA-CSB 以外の CSA については、臨床上一定数認められており、本邦のガイドラインでは治療戦略が言及されていないものの、米国のガイドライン¹⁰では陽圧換気療法や酸素療法を考慮してもよい旨が記載されている。

なお、本臨床試験では陽圧換気療法や酸素療法の治療歴のみ情報収集されていたものの、上述のガイドラインの状況からこれらの治療法に適さないと判断された患者が登録されたと判断した。

また、本臨床試験でサブグループ解析を行ったところ、心不全に合併する CSA-CSB、その他の疾患（心房細動及び脳血管障害）に合併する CSA 及び特発性 CSA に関して、主要有効性評価項目及び主要安全性評価項目の解析結果に大きな差は認められなかったことから、CSA の種類に関して制限は不要と判断した。

総合機構は次のように考える。

本品の侵襲性から本品を陽圧換気療法及び酸素療法が不適又は不忍容の患者に使用すべきという申請者の説明は妥当であり、申請者の考察も含め本臨床試験で評価することは可能と判断した。なお、本邦ガイドラインに記載される既存治療のうち、二相性陽圧呼吸に関しては、設定の難しさや長期予後改善に関するデータがないこともあり実臨床で使用されることは少ない旨の報告があることから¹²、本品導入前の使用を必須としない申請者の方針は受入れ可能と判断した。

本邦での心不全に合併する CSA-CSB に対する治療戦略は本臨床試験実施当時の米国ガイドライン¹⁰と同様であり、既存治療及び治療環境に国内外で大きな違いは無いと考える。また、心不全に合併した CSA-CSB に関して、LVEF $\leq$ 40 の心不全患者において中等度以上の CSA は 6 か月以内の心イベントによる再入院のリスクが 1.5 倍になる旨の報告¹³、重症心不全患者において、日中の 10%以上の時間で CSB が認められる患者では、10%未満の患者に比べて死亡率が 3.8 倍高くなる旨の報告¹⁴等、CSA-CSB を含む睡眠関連呼吸障害による低酸素化や中途覚醒が心機能や予後に悪影響を及ぼすことが知られている^{3,11}。さらに、心不全に合併した CSA-CSB に対する治療戦略として、心不全の治療を実施した上で、陽圧換気療法や酸素療法を行うことが本邦のガイドラインに記載されている^{3,8,9,11}。したがって、心不全に合併する CSA-CSB に対し、AHI を低下させ、睡眠状態の改善を行うことには一定の臨床的意義があると考ええる。

一方、CSA-CSB 以外の CSA に関しては、心不全に合併した CSA-CSB より予後が良い旨の報告はあるものの¹⁵、予後に影響を及ぼす原因に関する報告は限定的であり⁴、低酸素化や中途覚醒が予後に及ぼす影響も未だ不明である。米国のガイドライン¹⁰では陽圧換気療法や酸素療法を考慮してもよい旨が記載されているものの、本邦のガイドラインでは治療の必要性や治療戦略に言及されていない。

以上のとおり、CSA の病因により、AHI を低下させることの臨床的意義の知見に差分があることを踏まえ、本臨床試験の患者集団を CSA が心不全に合併する CSA-CSB であるサ

ブグループ（以下「心不全サブグループ」という。）とそれ以外の CSA であるサブグループ（以下「心不全サブグループ以外」という。）に分けて、評価を行うこととした。心不全サブグループとしては、国内外で共通して心不全の程度を示す指標として使用されている⁸NYHA の心機能分類^{vi}が I 以上の患者を抽出した。

2) サブグループ別の試験成績

本臨床試験のうち、心不全サブグループ及び心不全サブグループ以外の成績の追加提出を申請者に求め、試験成績が提出された。

心不全サブグループは 96 例で、治療群は 48 例、対照群は 48 例で、治療群は 48 例中 46 例、対照群は 48 例全てにおいて植込みが成功した。

また、心不全サブグループ以外は 55 例で、特発性 CSA が 16 例、心不全以外の疾患に合併した CSA が 39 例含まれた。心不全サブグループ以外では治療群は 25 例全て、対照群は 30 例中 28 例において植込みが成功した。

① 患者背景

本臨床試験に組み入れられた患者背景を表 16、睡眠呼吸障害に対する治療の実施状況を表 17 に示す。血圧及び LVEF を除いてグループ間に差は認められなかった。

表 16 患者背景（グループ別）

項目	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
	治療群 (N=48)	対照群 (N=48)	治療群 (N=25)	対照群 (N=30)	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
年齢（歳）	66±11	68±12	62 ± 13	60 ± 14 (30)	65±12	65±13
女性	10% (5/48)	8% (4/48)	20% (5/25)	7% (2/30)	14% (10/73)	8% (6/78)
男性	90% (43/48)	92% (44/48)	80% (20/25)	93% (28/30)	86% (63/73)	92% (72/78)
黒人又は アフリカ系米国人	6% (3/48)	6% (3/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	4% (3/73)	4% (3/78)
不明	0% (0/48)	2% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1% (1/78)
白人	94% (45/48)	92% (44/48)	100% (25/25)	100% (30/30)	96% (70/73)	95% (74/78)
身長（cm）	175 ± 8	175 ± 10	176 ± 9	176 ± 9	175 ± 8	176 ± 10
体重（kg）	94 ± 18	95 ± 20	97 ± 18	100 ± 24	95 ± 18	97 ± 21
BMI（kg/m ² ）	30.5 ± 5.4	30.9 ± 6.2	31.3 ± 5.2	32.0 ± 7.4	30.8 ± 5.3	31.3 ± 6.6
頸部（cm）	43 ± 4	43 ± 5	41 ± 5	43 ± 5	42 ± 5	43 ± 5
心拍数（bpm）	72.8 ± 9.4	71.9 ± 13.7	80.4 ± 16.2	74.3 ± 14.2	75.4 ± 12.6	72.9 ± 13.8
収縮期血圧 （mmHg）	121.9 ± 18.8	118.6 ± 17.6	131.8 ± 15.8	131.7 ± 14.7	125.3 ± 18.3	123.7 ± 17.7
拡張期血圧 （mmHg）	71.4 ± 10.8	72.3 ± 11.9	80.2 ± 7.0	80.2 ± 8.7	74.4 ± 10.5	75.3 ± 11.4
呼吸数（毎分）	17.6 ± 3.0	17.3 ± 2.6	17.5 ± 2.6	17.3 ± 2.6	17.5 ± 2.9	17.3 ± 2.6
LVEF（%）	35.6 ± 12.4	33.3 ± 11.9	47.4 ± 6.7	48.6 ± 4.6	39.7 ± 12.1	39.4 ± 12.2

^{vi} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：53 頁参照）

表 17 同意取得時の睡眠呼吸障害に対する治療を行っていた患者の割合（グループ別）

	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
	治療群 (N=48)	対象群 (N=48)	治療群 (N=25)	対照群 (N=30)	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
睡眠関連呼吸 障害の治療歴※	40.0% (19/48)	20.8% (10/48)	48.0% (12/25)	50.0% (15/30)	42.5% (31/73)	32.1% (25/78)

※複数の治療を実施している患者を含む場合もある

同意取得時の心血管疾患の既往歴及び被験者のうち 10%以上に使用されていた薬剤及び同意取得時の併用機器の使用状況を表 18 から表 20 に示す。心不全サブグループにおいて、心血管疾患の既往歴が高く、心不全の治療に用いる薬剤や併用機器の使用率が高かった。

表 18 心血管疾患の既往歴（グループ別）

項目	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
	治療群 (N=48)	対照群 (N=48)	治療群 (N=25)	対照群 (N=30)	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
高血圧	75% (36/48)	85% (41/48)	68% (17/25)	63% (19/30)	73% (53/73)	77% (60/78)
高脂血症	81% (39/48)	81% (39/48)	72% (18/25)	53% (16/30)	78% (57/73)	71% (55/78)
心不全	100% (48/48)	100% (48/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	66% (48/73)	62% (48/78)
NYHA 心機能分類 I	13% (6/48)	25% (12/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	13% (6/48)	25% (12/48)
NYHA 心機能分類 II	44% (21/48)	42% (20/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	44% (21/48)	42% (20/48)
NYHA 心機能分類 III	44% (21/48)	33% (16/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	44% (21/48)	33% (16/48)
NYHA 心機能分類 IV	0% (0/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/48)	0% (0/48)
冠動脈疾患	65% (31/48)	79% (38/48)	40% (10/25)	20% (6/30)	56% (41/73)	56% (44/78)
心血管手術歴	65% (31/48)	63% (30/48)	28% (7/25)	23% (7/30)	52% (38/73)	47% (37/78)
心房細動	52% (25/48)	52% (25/48)	28% (7/25)	23% (7/30)	44% (32/73)	41% (32/78)
心筋梗塞	40% (19/48)	46% (22/48)	4% (1/25)	3% (1/30)	27% (20/73)	29% (23/78)
脳卒中	8% (4/48)	6% (3/48)	8% (2/25)	10% (3/30)	8% (6/73)	8% (6/78)
心停止	8% (4/48)	10% (5/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	5% (4/73)	6% (5/78)
低血圧	6% (3/48)	4% (2/48)	4% (1/25)	3% (1/30)	5% (4/73)	4% (3/78)
先天性心疾患	0% (0/48)	2% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1% (1/78)
その他一般的な 心血管疾患	35% (17/48)	42% (20/48)	36% (9/25)	27% (8/30)	36% (26/73)	36% (28/78)

表 19 同意取得時に患者のうち 10%以上に使用されていた薬剤（グループ別）

薬物分類	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
	治療群 (N=48)	対照群 (N=48)	治療群 (N=25)	対照群 (N=30)	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
β 遮断薬	92% (44/48)	85% (41/48)	20% (5/25)	33% (10/30)	67% (49/73)	65% (51/78)
スタチン	67% (32/48)	73% (35/48)	60% (15/25)	40% (12/30)	64% (47/73)	60% (47/78)
抗血小板薬	60% (29/48)	71% (34/48)	40% (10/25)	47% (14/30)	53% (39/73)	62% (48/78)
ループ利尿薬	71% (34/48)	58% (28/48)	16% (4/25)	3% (1/30)	52% (38/73)	37% (29/78)
アンジオテンシン 変換酵素阻害薬	54% (26/48)	69% (33/48)	32% (8/25)	20% (6/30)	47% (34/73)	50% (39/78)
アルドステロン遮断薬	54% (26/48)	42% (20/48)	12% (3/25)	0% (0/30)	40% (29/73)	26% (20/78)
抗凝固薬	48% (23/48)	46% (22/48)	28% (7/25)	20% (6/30)	41% (30/73)	36% (28/78)
ビタミン／サプリ	44% (21/48)	44% (21/48)	56% (14/25)	53% (16/30)	48% (35/73)	47% (37/78)
H2 遮断薬	38% (18/48)	35% (17/48)	40% (10/25)	30% (9/30)	38% (28/73)	33% (26/78)
ジゴキシン	21% (10/48)	27% (13/48)	12% (3/25)	0% (0/30)	18% (13/73)	17% (13/78)

チアジド利尿薬	21% (10/48)	25% (12/48)	24% (6/25)	23% (7/30)	22% (16/73)	24% (19/78)
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬	25% (12/48)	19% (9/48)	8% (2/25)	13% (4/30)	19% (14/73)	17% (13/78)
糖尿病	23% (11/48)	15% (7/48)	24% (6/25)	10% (3/30)	23% (17/73)	13% (10/78)
硝酸塩	25% (12/48)	13% (6/48)	16% (4/25)	7% (2/30)	22% (16/73)	10% (8/78)
インスリン	19% (9/48)	17% (8/48)	12% (3/25)	0% (0/30)	16% (12/73)	10% (8/78)
カリウム	13% (6/48)	23% (11/48)	12% (3/25)	20% (6/30)	12% (9/73)	22% (17/78)
抗うつ薬	23% (11/48)	10% (5/48)	44% (11/25)	30% (9/30)	30% (22/73)	18% (14/78)
Ca チャンネル遮断薬	17% (8/48)	17% (8/48)	24% (6/25)	20% (6/30)	19% (14/73)	18% (14/78)
痛風	19% (9/48)	13% (6/48)	8% (2/25)	3% (1/30)	15% (11/73)	9% (7/78)
疼痛（麻薬系）	17% (8/48)	13% (6/48)	20% (5/25)	10% (3/30)	18% (13/73)	12% (9/78)
疼痛（非麻薬系）	10% (5/48)	4% (2/48)	20% (5/25)	13% (4/30)	14% (10/73)	8% (6/78)
抗不整脈薬	15% (7/48)	13% (6/48)	0% (0/25)	7% (2/30)	10% (7/73)	10% (8/78)
ホルモン補充	13% (6/48)	13% (6/48)	20% (5/25)	13% (4/30)	15% (11/73)	13% (10/78)
脂質低下薬 （非スタチン系）	15% (7/48)	8% (4/48)	24% (6/25)	17% (5/30)	18% (13/73)	12% (9/78)
ステロイド	6% (3/48)	15% (7/48)	16% (4/25)	20% (6/30)	10% (7/73)	17% (13/78)

表 20 同意取得時の併用機器の使用状況（グループ別）

併用機器	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
	治療群 (N=48)	対照群 (N=48)	治療群 (N=25)	対照群 (N=30)	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
植込み型心疾患 治療機器	60.4% (29/48)	64.6% (31/48)	8.0% (2/25)	6.7% (2/30)	42.4% (31/73)	42.3% (33/78)
ICD	65.5% (19/29)	45.2% (14/31)	0% (0/2)	0% (0/2)	61.3% (19/31)	42.4% (14/33)
ペースメーカー	0% (0/29)	19.3% (6/31)	100% (2/2)	100% (2/2)	6.5% (2/31)	24.2% (8/33)
CRT-D	31.0% (9/29)	35.4% (11/31)	0% (0/2)	0% (0/2)	29.3% (9/31)	33.3% (11/33)
両室ペースメーカー	3.4% (1/29)	0% (0/31)	0% (0/2)	0% (0/2)	3.2% (1/31)	0% (0/33)

② 有効性

主要有効性評価項目（刺激を開始して 6 か月までに AHI が 50%以上低下した患者の割合）のグループごとの結果を表 21 に示す。いずれのグループにおいても、治療群では AHI が 50%以上低下した患者が 5 割以上であったのに対し、対照群は心不全サブグループで 4.4%、それ以外のグループで 21.4%と、群間差が認められた。

表 21 主要有効性評価項目の結果（ITT 集団、グループ別）

	治療群	対照群	群間差	p 値
全体集団※	57.4% (35/61) [44.1%, 70.0%]	11.0% (8/73) [4.9%, 20.5%]	46.4% [30.0%, 60.1%]	<0.001
心不全サブグループ※	57.9% (22/38) [40.8%, 73.7%]	4.4% (2/45) [0.5%, 15.1%]	53.5% [35.2%, 69.7%]	<0.001
心不全サブグループ以外※	56.5% (13/23) [34.5%, 76.8%]	21.4% (6/28) [8.3%, 41.0%]	35.1% [6.0%, 59.8%]	0.011

※ 6 か月時点の PSG 検査データを有する症例で計算

なお、植込み後 2 年までの AHI が 50%以上低下した患者の割合の長期成績は表 22 のとおりであった。いずれのグループでも、無刺激期間 6 か月を経て、刺激を開始した後の対

照群は 50%以上の AHI 減少を達成した患者の割合が増加し、治療群も含め 2 年後も継続した。

表 22 AHI が 50%以上低下した患者の割合（長期成績）（PP 集団、グループ別）

期間*	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
	治療群 (N=35)	対照群 (N=45)	治療群 (N=23)	対照群 (N=28)	治療群 (N=58)	対照群 (N=73)
6 か月	62.9% (22/35)	4.4% (2/45)	56.5% (13/23)	21.4% (6/28)	60.3% (35/58)	11.0% (8/73)
12 か月	71.0% (22/31)	48.7% (19/39)	60.9% (14/23)	65.4% (17/26)	66.7% (36/54)	55.4% (36/65)
18 か月	62.5% (15/24)	48.6% (17/35)	66.7% (14/21)	57.7% (15/26)	64.4% (29/45)	52.5% (32/61)
24 か月	57.1% (12/21)	51.5% (17/33)	61.9% (13/21)	53.8% (14/26)	59.5% (25/42)	52.5% (31/59)

※両群とも植込み後の治癒期間（1 か月）が経過してからの経過期間。なお、対照群は 6 か月時から刺激開始。

主な副次評価項目のグループごとの結果は表 23 のとおりであった。

表 23 主な副次的評価項目の結果（PP 集団、グループ別）

評価項目	期間※ ¹	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
		治療群 (N=35)	対照群 (N=45)	治療群 (N=23)	対照群 (N=28)	治療群 (N=58)	対照群 (N=73)
CAI (回/時間)	植込み時	31.0 ± 18.4	25.3 ± 16.4	32.8 ± 19.3	27.7 ± 16.1	31.7 ± 18.6	26.2 ± 16.2
	6 か月	4.4 ± 7.5	23.5 ± 17.9	8.4 ± 11.1	23.0 ± 16.9	6.0 ± 9.2	23.3 ± 17.4
	12 か月	2.0 ± 3.4	3.7 ± 4.5	5.2 ± 9.6	3.7 ± 5.2	3.4 ± 6.9	3.7 ± 4.7
	18 か月	2.3 ± 3.1	4.4 ± 8.0	8.1 ± 15.9	5.4 ± 10.2	5.0 ± 11.3	4.8 ± 9.0
	24 か月	1.4 ± 2.5	4.0 ± 10.2	5.5 ± 14.3	4.9 ± 12.3	3.5 ± 10.4	4.4 ± 11.1
AHI (回/時間)	植込み時	50.1 ± 19.2	43.6 ± 17.1	49.1 ± 18.9	44.4 ± 17.9	49.7 ± 18.9	43.9 ± 17.3
	6 か月	25.8 ± 20.3	45.5 ± 17.1	25.9 ± 21.2	44.2 ± 24.8	25.9 ± 20.5	45.0 ± 20.3
	12 か月	20.7 ± 18.7	24.4 ± 18.4	26.2 ± 25.7	21.5 ± 24.5	23.0 ± 21.9	23.2 ± 20.9
	18 か月	23.5 ± 19.2	27.6 ± 18.1	23.9 ± 22.1	22.7 ± 21.9	23.7 ± 20.4	25.5 ± 19.8
	24 か月	26.6 ± 22.0	22.5 ± 21.1	21.9 ± 22.5	22.8 ± 22.7	24.3 ± 22.1	22.6 ± 21.6
ArI (回/時間)	植込み時	48.5 ± 19.0	43.0 ± 18.8	41.2 ± 18.3	45.5 ± 20.9	45.6 ± 18.9	44.0 ± 19.5
	6 か月	27.8 ± 15.2	38.6 ± 19.1	21.8 ± 12.2	39.5 ± 20.6	25.4 ± 14.3	38.9 ± 19.5
	12 か月	25.0 ± 13.2	22.5 ± 13.3	23.8 ± 16.3	23.2 ± 17.8	24.5 ± 14.5	22.8 ± 15.1
	18 か月	25.6 ± 18.2	24.1 ± 15.2	21.8 ± 18.7	25.5 ± 16.4	23.8 ± 18.3	24.7 ± 15.6
	24 か月	23.4 ± 13.4	22.9 ± 17.4	20.2 ± 20.1	23.3 ± 16.9	21.8 ± 17.0	23.1 ± 17.0
REM 睡眠時間 の割合 (%)	植込み時	10.1 ± 5.2	11.1 ± 7.0	11.9 ± 8.3	12.8 ± 7.5	10.8 ± 6.6	11.8 ± 7.2
	6 か月	12.6 ± 8.0	10.9 ± 7.9	12.5 ± 9.7	11.8 ± 6.7	12.6 ± 8.7	11.2 ± 7.4
	12 か月	12.9 ± 8.7	15.3 ± 8.4	14.3 ± 9.0	16.7 ± 6.9	13.5 ± 8.8	15.8 ± 7.8
	18 か月	13.6 ± 8.4	16.4 ± 8.8	15.8 ± 8.5	15.4 ± 9.4	14.6 ± 8.4	16.0 ± 9.0
	24 か月	15.7 ± 9.7	15.1 ± 9.5	17.1 ± 8.7	16.1 ± 10.1	16.4 ± 9.2	15.6 ± 9.7
4%ODI (回/時間)	植込み時	45.3 ± 20.8	38.0 ± 17.8	41.5 ± 22.8	36.1 ± 18.7	43.8 ± 21.5	37.3 ± 18.0
	6 か月	25.0 ± 21.4	42.2 ± 18.9	24.2 ± 20.8	38.8 ± 25.1	24.7 ± 21.0	40.9 ± 21.3
	12 か月	20.8 ± 21.3	23.2 ± 19.3	25.1 ± 26.4	20.4 ± 23.5	22.6 ± 23.5	22.1 ± 20.9
	18 か月	21.1 ± 17.2	26.3 ± 17.5	23.0 ± 22.4	18.1 ± 17.2	22.0 ± 19.6	22.8 ± 17.7
	24 か月	25.2 ± 23.5	20.1 ± 19.1	19.9 ± 22.8	18.7 ± 17.3	22.6 ± 23.0	19.5 ± 18.2
PGA ^{※2} (%)	6 か月	57.1	9.1	65.2	0	60.3	5.6
	12 か月	56.3	58.5	65.2	57.7	60.0	58.2
ESS (点)	植込み時	9.5 ± 4.9	8.6 ± 5.7	12.6 ± 5.5	10.5 ± 5.7	10.7 ± 5.3	9.3 ± 5.7
	6 か月	6.1 ± 3.7	8.4 ± 5.6	8.7 ± 4.2	11.0 ± 6.6	7.1 ± 4.1	9.4 ± 6.1
	12 か月	5.8 ± 3.5	6.0 ± 4.4	7.6 ± 3.2	7.7 ± 5.4	6.5 ± 3.5	6.7 ± 4.9

SF-12 (精神的 健康度) (点)	植込み時	49.5 ± 9.9	50.6 ± 9.6	44.5 ± 8.4	47.7 ± 10.5	47.5 ± 9.5	49.5 ± 10.0
	6 か月	51.7 ± 10.4	51.2 ± 9.3	49.8 ± 10.8	49.6 ± 7.1	50.9 ± 10.5	50.6 ± 8.5
	12 か月	52.2 ± 10.3	49.2 ± 10.0	47.2 ± 9.3	51.9 ± 8.4	50.1 ± 10.1	50.2 ± 9.4
SF-12 (身体的 健康度) (点)	植込み時	35.9 ± 9.3	38.6 ± 10.3	42.6 ± 10.2	46.6 ± 10.0	38.6 ± 10.1	41.7 ± 10.8
	6 か月	36.8 ± 10.3	39.1 ± 9.1	43.4 ± 11.5	45.4 ± 9.0	39.4 ± 11.2	41.5 ± 9.5
	12 か月	36.6 ± 10.1	38.8 ± 9.3	43.2 ± 9.1	47.0 ± 8.3	39.3 ± 10.1	42.0 ± 9.7
EQ-5D (点)	植込み時	0.76 ± 0.15	0.76 ± 0.12	0.77 ± 0.12	0.83 ± 0.11	0.76 ± 0.14	0.79 ± 0.12
	6 か月	0.75 ± 0.17	0.76 ± 0.18	0.77 ± 0.14	0.81 ± 0.11	0.76 ± 0.16	0.78 ± 0.16
	12 か月	0.74 ± 0.19	0.75 ± 0.16	0.78 ± 0.12	0.87 ± 0.11	0.76 ± 0.17	0.80 ± 0.15
FSS	植込み時	4.7 ± 1.7	4.4 ± 1.8	4.9 ± 1.3	4.2 ± 1.8	4.8 ± 1.5	4.3 ± 1.8
	6 か月	4.2 ± 1.7	4.3 ± 1.8	4.2 ± 1.4	4.2 ± 1.8	4.2 ± 1.6	4.2 ± 1.8
	12 か月	4.4 ± 1.6	3.7 ± 1.6	4.1 ± 1.4	3.6 ± 1.8	4.2 ± 1.6	3.7 ± 1.7
MLHFQ (点)	植込み時	42.1 ± 23.6	40.0 ± 27.3	—	—	42.1 ± 23.6	40.0 ± 27.3
	6 か月	38.1 ± 25.8	35.6 ± 24.4	—	—	38.1 ± 25.8	35.6 ± 24.4
	12 か月	34.3 ± 22.3	30.9 ± 23.3	—	—	34.3 ± 22.3	30.9 ± 23.3
6 分間 歩行距離 (m)	植込み時	350.6 ±122.4	337.1 ±126.9	383.7 ± 90.9	430.0 ± 117.7	363.6 ±111.4	372.8 ±130.8
	6 か月	349.0 ±121.8	338.0 ±144.7	381.5 ± 92.4	403.7 ± 111.6	361.4 ±111.7	362.8 ±136.2
	12 か月	358.6 ±144.5	356.4 ±138.2	400.8 ± 104.4	423.6 ± 132.8	376.1 ±129.7	385.0 ±138.9
LVEF (%)	植込み時	34.9 ± 12.5	34.2 ± 11.4	47.6 ± 6.9	48.6 ± 4.6	40.0 ± 12.3	39.9 ± 11.6
	6 か月	35.3 ± 13.3	35.6 ± 11.3	50.7 ± 7.6	51.3 ± 4.6	41.7 ± 13.6	41.8 ± 12.0
	12 か月	39.3 ± 14.2	35.0 ± 13.5	52.3 ± 5.3	52.2 ± 4.5	44.9 ± 12.9	42.0 ± 13.7
心電図 異常変化 ^{※3} (回)	植込み時	0.22 ± 0.58	0.77 ± 3.86	0.01 ± 0.04	0.03 ± 0.08	0.14 ± 0.46	0.49 ± 3.04
	6 か月	0.30 ± 1.30	1.07 ± 4.47	0.01 ± 0.03	0.00 ± 0.02	0.18 ± 1.01	0.63 ± 3.45

※1 両群とも植込み後の治癒期間（1 か月）が経過してからの経過期間。

対照群は 6 か月目の評価後に刺激開始（但し、表内の 6 か月目のデータは刺激開始前のデータを示す）。

※2 植込み前との比較した全体的な健康状態について、「顕著又は中等度（7 段階中上位 2 段階）の改善が得られた」と回答した患者の割合

※3 ホルター心電図における、1 時間あたりの心室異所性興奮（3 連発以上）の平均回数

副次評価項目における睡眠中の呼吸イベントや睡眠の質、酸素化に関する指標である CAI、AHI、Arl、REM 睡眠時間の割合及び 4%ODI に関して、刺激を開始すると治療群及び対照群で改善を認め、2 年後も改善状況が継続したのはいずれのグループでも共通であった。

QOL に関する指標のうち、ESS 及び PGA で改善を示したこと、SF-12、EQ-5D 及び FSS については両群とも変化を認めなかったことは両グループで共通していた。心機能に関連する指標のうち、MLHFQ は 8 点以上の改善を認めたが、6 分間歩行距離、LVEF 及び心電図異常について、刺激開始前後で改善を認めなかった点も両グループで共通していた。

なお、探索的評価項目として設定された SpO₂ が 90% を下回る時間の割合の刺激開始後 6 か月の変化については、心不全サブグループでは治療群が 16.3 ± 17.6% から 10.6% ± 15.1%、対照群が 13.4 ± 13.5% から 15.2 ± 14.6%、心不全サブグループ以外では治療群が 16.9 ± 18.8% から 12.2 ± 17.8%、対照群が 7.8 ± 7.8% から 8.4 ± 9.1% と、治療群のみ改善を認めた。

③ 安全性

主要安全性評価項目（本品植込みから刺激開始後 12 か月（対照群は 6 か月の無刺激期間及び 6 か月の刺激期間）までの植込み手技、本品又は実施された治療に関連する重篤な有害事象の回避率）のグループごとの結果は表 24 のとおりで、グループ間に明確な差は認めなかった。

表 24 主要安全性評価項目の結果（ITT 集団、グループ別）

	合計	治療群	対照群
全体集団	91.4% (138/151) [85.7%, 95.3%]	91.8% (67/73) [83.0, 96.9]	91.0% (71/78) [82.4, 96.3]
心不全サブグループ	91.7% (88/96) [84.2, 96.3]	93.8% (45/48) [82.8, 98.7]	89.6% (43/48) [77.3, 96.5]
心不全サブグループ以外	90.9% (50/55) [80.0%, 97.0%]	88.0% (22/25) [68.8%, 97.5%]	93.3% (28/30) [77.9%, 99.2%]

発生した事象の内訳は表 25 のとおりで、どちらかのサブグループに特有の事象は無かった。また、いずれの事象も本品の IPG やリードの移動、交換又は摘出、若しくは追加の投薬で解消した（表 26）。

表 25 植込みから刺激開始後 12 か月までの植込み手技、本品又は本品の刺激に関連した重篤な有害事象の一覧（ITT 集団、グループ別）

事象	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
	治療群 (N=48)	対照群 (N=48)	治療群 (N=25)	対照群 (N=30)	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
全ての有害事象	6.3% (3/48)	10.4% (5/48)	12.0% (3/25)	6.7% (2/30)	8.2% (6/73)	9.0% (7/78)
機器システム	4.2% (2/48)	4.2% (2/48)	4.0% (1/25)	3.3% (1/30)	4.1% (3/73)	3.8% (3/78)
併用機器との相互作用	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
呼吸器以外の刺激※1	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
リードの故障	0% (0/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	3.3% (1/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
リードの脱落※2	0% (0/48)	4.2% (2/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	2.6% (2/78)
リードの変位※3	0% (0/48)	0% (0/48)	4.0% (1/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
機器植込み手技	2.1% (1/48)	4.2% (2/48)	8.0% (2/25)	0% (0/30)	4.1% (3/73)	2.6% (2/78)
ポケットびらんのおそれ	0% (0/48)	2.1% (1/48)	4.0% (1/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	1.3% (1/78)
植込み部位の血腫	0% (0/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
植込み部位の感染	2.1% (1/48)	0% (0/48)	4.0% (1/25)	0% (0/30)	2.7% (2/73)	0% (0/78)
一般・全身障害	0% (0/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	3.3% (1/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
非心臓性胸痛	0% (0/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	3.3% (1/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
臨床検査	0% (0/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
トランスアミナーゼ上昇	0% (0/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)

※1 横隔膜から離れた部位に感じた刺激に対する不快感

※2 治療を行うために、刺激リードが目的の血管から取り出され、リードの移動又は交換が必要になった

※3 刺激リードが標的血管内に植込まれているが、植込まれた電極の位置では効果的な治療が実施できなかった

表 26 植込みから刺激開始後 12 か月までに発生した植込み手技、本品又は本品の刺激に関連した重篤な有害事象に対する処置内容及び転帰（ITT 集団）

群	事象	植込みからの日数	追加治療及び転帰
治療群※	併用機器（ICD）との相互作用	49	本品の再プログラミング後、解消
治療群※	呼吸外刺激	34	刺激リードの位置変更後、解消
治療群	リードの変位	50	刺激リードの位置変更後、解消
治療群	ポケットびらんのおそれ	134	IPG の位置変更後、解消
治療群※	植込み部位の感染	33	本品を摘出し抗生物質を投与後、解消
治療群	植込み部位の感染	30	本品を摘出し抗生物質を投与後、解消
対照群	リードの故障	217	本品を摘出し、解消
対照群※	リードの脱落	28	刺激リードの交換後、解消
対照群※	リードの脱落	50	刺激リードの交換後、解消
対照群※	ポケットびらんのおそれ	342	IPG の位置変更後、解消
対照群※	植込み部位の血腫	2	経過観察のため入院し、抗生物質を投与後、解消
対照群※	非心臓性胸痛	3	鎮痛薬を投与後、解消
対照群※	トランスアミンアーゼ上昇	17	利尿剤投与後、解消

※ 心不全サブグループの症例

植込みから刺激開始後 1 年（対照群は 6 か月の無刺激期間及び 6 か月の刺激期間）までのグループごとの死亡症例の一覧を表 27 に示す。また、本品を植込んでから死亡までの日数、死因及び死亡の概要を表 28 に示す。死亡例は全て心不全サブグループであったが、いずれも本品との関連性は CEC により否定された。また、治療群と対照群とで死亡率に違いは認められなかった。

表 27 植込みから刺激開始後 1 年までの死亡症例一覧（ITT 集団、グループ別）

死因	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
	治療群 (N=48)	対照群 (N=48)	治療群 (N=25)	対照群 (N=30)	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
全ての死亡	6.3% (3/48)	6.3% (3/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	4.1% (3/73)	3.8% (3/78)
心臓－ポンプ不全	0% (0/48)	4.2% (2/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	2.6% (2/78)
心不全	0% (0/48)	4.2% (2/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	2.6% (2/78)
心臓－突然死	4.2% (2/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	2.7% (2/73)	0% (0/78)
突然死	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
持続性心室頻脈性不整脈	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
心臓－その他	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
心臓手術の合併症	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
非心血管系	0% (0/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
肺がん	0% (0/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)

表 28 植込みから刺激開始後 1 年までの死亡症例の詳細（ITT 集団）

群	植込みからの日数	併存疾患	死因	概要
治療群	216	収縮性心不全、虚血性心筋症、心筋梗塞、左脚ブロック、心房細動、冠動脈疾患	持続性心室頻脈性不整脈	心室頻拍/心室細動が発生し死亡。ICD の解析により、日中に複数回の刺激が出力されたことが確認された。

		患、高血圧、糖尿病、腎疾患等		
治療群	116	収縮性心不全、虚血性心筋症、心筋梗塞、心房細動、冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、頸動脈疾患等	突然死	日中、自宅で死亡した状態で発見。死因は頭蓋内出血、心房細動、冠動脈疾患と判断された。ペースメーカーの解析では死亡時に不整脈が発生した記録は無かった。
治療群	287	心不全、冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、高脂血症、腎疾患等	心臓手術の合併症	大動脈弁置換術後に急性腎不全を発症。透析用カテーテル挿入時に右腕頭静脈を損傷し、出血、ショック及び心停止を引き起こし、その後呼吸不全及び急性脳梗塞を発症。さらにその後死亡。
対照群	331	心不全、虚血性心筋症、冠動脈疾患、心房細動、僧帽弁逆流、高血圧、高脂血症、喫煙歴等	肺がん	広範な病巣転移を認め、死亡。
対照群	112	心不全、冠動脈疾患、心室頻拍、僧帽弁置換術歴、高血圧、糖尿病等	心不全	心血管減弱で入院。呼吸器感染及び敗血症性ショックを発症し、本品の刺激が開始する前に死亡。
対照群	97	心不全、心筋梗塞、虚血性心筋症、冠動脈疾患、弁修復・弁置換歴高血圧等	心不全	脳卒中と心筋梗塞により入院し、心機能の低下と腎不全を発症。左心室補助装置の植込み後も状態は悪化し、本品の刺激開始前に死亡。

植込み後 5 年までの死亡症例は表 29 のとおりであった。なお、いずれの事象も本品との関連性は CEC により否定された。

表 29 植込み後 5 年までの死亡症例の一覧 (ITT 集団、グループ別)

死因	心不全サブグループ		心不全サブグループ以外		全体集団	
	治療群 (N=48)	対照群 (N=48)	治療群 (N=25)	対照群 (N=30)	治療群 (N=73)	対照群 (N=78)
全ての死亡	29.2% (14/48)	25.0% (12/48)	4.0% (1/25)	6.7% (2/30)	20.5% (15/73)	17.9% (14/78)
心臓－ポンプ不全	8.3% (4/48)	14.6% (7/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	5.5% (4/73)	9.0% (7/78)
慢性腎臓病の急性増悪	0% (0/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
心不全	8.3% (4/48)	12.5% (6/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	5.5% (4/73)	7.7% (6/78)
心臓－突然死	6.3% (3/48)	2.1% (1/48)	4.0% (1/25)	0% (0/30)	5.5% (4/73)	1.3% (1/78)
心停止	0% (0/48)	0% (0/48)	4.0% (1/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
突然死	4.2% (2/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	2.7% (2/73)	1.3% (1/78)
持続性心室頻脈性不整脈	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
心臓－その他	4.2% (2/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	2.7% (2/73)	0% (0/78)
心臓手術の合併症	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
感染性心内膜炎	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
非心血管系	10.4% (5/48)	8.3% (4/48)	0% (0/25)	6.7% (2/30)	6.8% (5/73)	7.7% (6/78)
膵がん	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)
肺がん	0% (0/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
骨髄異形成症候群	0% (0/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	3.3% (1/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
骨髄炎	0% (0/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
肺炎	0% (0/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	3.3% (1/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
腎不全	0% (0/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	0% (0/73)	1.3% (1/78)
呼吸不全	2.1% (1/48)	2.1% (1/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	1.3% (1/78)

敗血症	4.2% (2/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	2.7% (2/73)	0% (0/78)
転倒による外傷	2.1% (1/48)	0% (0/48)	0% (0/25)	0% (0/30)	1.4% (1/73)	0% (0/78)

3) 有効性について

① 主要有効性評価項目の妥当性

総合機構は、主要有効性評価項目の指標としてAHIを用いることの妥当性について申請者に説明を求め、申請者は以下のとおり説明した。

本品はCSAを治療するために開発されたことから、睡眠の改善に直接影響を与える評価項目を主要有効性評価項目として選択した。AHIはOSA及びCSAの診断と治療効果の判定に用いるゴールドスタンダードとして確立しており、米国食品医薬品局のパネルディスカッション¹⁶⁾においても、AHIは依然として重要な評価項目であるとされている。なお、50%の減少率という臨床的改善の指標は、OSA患者の気道開存を目的とした植込み型の舌下神経刺激装置「Inspire UASシステム」（承認番号23000BZI00019000）の臨床試験¹⁷⁾にも用いられており、また、CSAの治療法として最も一般的に臨床的に使用されているCPAPの臨床研究（CANPAP試験¹⁸⁾）で観察されたベースライン時からのAHIの減少率も50%であった。

総合機構は、心不全サブグループについて、本品が侵襲性の高い長期植込み型医療機器であること及び心不全に合併したCSA-CSB患者に対する本品の有効性及び安全性を評価することを踏まえると、本来はAHIの低下ではなく、心イベントの抑制又は予後改善の程度を評価する必要があると考える。一方で、心不全に合併したCSA-CSBに対する長期間の心イベントの抑制や予後改善を評価する臨床試験は観察期間が長期となり、対照群を無治療で長期間フォローする点を考慮すると実現可能性が低いことは一定程度理解可能である。本品の作用原理が横隔神経を刺激し強制的に呼吸させるものであること及び「(2) 1) 本品の評価方針について」で述べたように中等度（AHI $\geq$ 15）以上のCSA-CSBが心不全患者の予後に悪影響を及ぼす報告が複数あることを踏まえ、予後改善ではなく、AHIを半減させる成績をもって、本品の有効性を評価する申請者の方針は受入れ可能と判断した。一方、心不全サブグループ以外については、「(2) 1) 本品の評価方針について」で述べたとおり、米国のガイドライン¹⁰⁾では陽圧換気療法や酸素療法を考慮してもよい旨が記載されているものの、本邦のガイドラインで治療の必要性や治療戦略に言及されておらず、CSAの要因も異なることから、本品の臨床性能であるAHIの低下を評価し、患者ごとのリスク・ベネフィットバランスを評価する必要があると考える。

② 試験成績について

総合機構は、主要有効性評価項目及び副次評価項目における各指標の変化量を踏まえて、本品の対象患者に対する有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

CAI 及び AHI の減少は、無呼吸を減少させ、規則的な呼吸を回復させたことを示しており、Ari 及び REM 睡眠の改善によって、睡眠の質の向上が確認された。また、4%ODI の改善に加え、探索的に行われた 90%の SpO₂ を下回る時間の割合においても、対照群と比べ統計学的に有意な改善が認められており、低酸素の減少は心血管疾患の患者の臨床転帰の改善に関連し、さらに炎症や細胞障害にも好影響を与える可能性が示唆される。

呼吸・睡眠イベント指標の改善以外にも、6 か月時点の治療群において、日中の眠気の指標である ESS はいずれのグループでも 2 ポイント以上の改善が認められ、PGA は心不全サブグループで 74.3%、心不全サブグループ以外で 87.0%が改善を認めた。また、MLHFQ において、総スコアは時間とともに改善し、12 か月時点で平均 6.6 スコア（治療群及び対照群の併合データ）の改善が認められた。なお、SF-12、EQ-5D 及び FSS は疾患特異的ではない一般的な質問票であり、本治療がより包括的な視点から患者に与える影響を評価するために使用した。

本試験の評価項目として使用された AHI 及び 4%ODI は、睡眠に関する指標である一方で、他の臨床的アウトカムにも影響する指標でもある。AHI の低下は、LVEF、脳性ナトリウム利尿ペプチド値の改善、及び心不全関連の入院の減少に関連していると言われている^{19,20,21,22,23,24}。4%ODI は、SpO₂ が 90%以下となる時間と相関しており、心不全患者において、SpO₂ が 90%以下の時間が全死亡の独立した予測因子となることも報告されている²⁵。また、本臨床試験の心不全サブグループの患者を対象に、心不全に関連した入院への影響を検討し、6 か月時の治療群と対照群（本品による刺激なし）の比較を行ったところ、心不全関連の入院率は、治療群で 4.7%、対照群で 17.0%であり、本刺激により入院率が 12.3%減少したことが報告されており（ $p=0.0654$ ）²⁶、本治療法により心不全による初回入院までの時間を延長する可能性が示唆された。

以上より、本治療法により CSA 患者に対し、睡眠・呼吸イベントの指標、日中の眠気及び QOL を改善し、心不全を合併した CSA 患者においては心不全による初回入院までの時間を延長する可能性が示唆された。

総合機構は、本品の有効性について、本品の臨床的意義を考える上では、主要有効性評価項目である AHI を低下させる効果に加え、副次評価項目である呼吸イベント、QOL 及び心不全に関連する指標に関する成績から臨床的なアウトカムの改善が示されることを評価する必要があると判断し、それぞれ次のとおり評価した。

i) 睡眠中の無呼吸、低呼吸及び睡眠の質

いずれのサブグループでも、本品の刺激開始後 6 か月において両群の AHI が半減した結果、平均で約 25 回/時間まで減少して重症から中等度に改善していること、CAI が著しく低下したこと、その状態が継続していることから、本品の刺激により呼吸パターンが回復

され、無呼吸の回数を減少させる本品の臨床性能が示されたと判断した。また、4%ODI や SpO₂ が 90%を下回る時間の割合が低下したことから、睡眠中の酸素化能の改善が期待できる。さらに、両群の AHI が 15～20 回/時間低下したこと、REM 睡眠時間の割合が植込み時と比較して、心不全サブグループでは約 25～50%、心不全サブグループ以外では約 20%～40%増加したことから、睡眠の質が改善されることも期待されると判断した。

ii) 日中の眠気、QOL

ESS に関して、OSA 患者では 2～3 ポイント改善すると臨床的に意義のある改善を得たと判断される²⁷が、CSA は不眠などの自覚症状に乏しいことが知られている¹¹ほか、日中の眠気の指標である ESS は OSA 患者を対象とした質問票であり、CSA 患者では変化しない旨の報告もある²⁸。一方で、ESS は睡眠に関する評価として CSA に関する臨床研究においても最も一般的に使用される質問票であることから²⁹、本品の刺激による日中の眠気を評価する指標として用いることは受入れ可能と判断した。

本臨床試験においては、いずれのグループでも両群とも刺激開始後 6 か月で臨床的な意義があると言われる 2 ポイント以上の改善を示し、それが継続したことを確認できた。

一般的な QOL に関する質問票 (SF-12、EQ-5D 及び FSS) でも悪化は認められず、心不全に関連する質問票である MLHFQ に関しては、5 ポイント以上の改善は臨床的意義があるとの報告³⁰があることを踏まえ、本品の刺激により意義のある QOL の改善が期待できると判断した。

iii) 心機能

心機能に関する指標としては、6 分間歩行距離及び LVEF は心不全患者では経時的な悪化が想定されるもののベースラインから維持する傾向にあり、申請者が提示した、本臨床試験の心不全サブグループ患者において、本品による刺激後 6 か月の心不全関連の入院率が低下した報告²⁶があることから、本品により心不全患者の心イベントの抑制が一定程度期待できると判断した。

以上から、総合機構は、各グループの結果に統計学的な検出力は無いものの、本品の刺激により、呼吸状態、睡眠の質及び QOL が改善され、心不全サブグループにおいては心機能改善及び心イベント抑制が一定程度期待できる結果であったことから、本品の有効性はあると判断した。

ただし、本臨床試験において心イベント抑制効果及び予後改善は十分に評価されておらず、本来の治療の目的を踏まえた有効性については明確となっていないことを踏まえると、本品の製造販売後には本臨床試験成績を十分に理解した上で、対象患者の選択を検討していく必要があると判断した。

4) 安全性について

① 本品の植込み手技に関連する有害事象

総合機構は、植込み部位の感染等の植込み手技に関連した重篤な有害事象が一定数発生したこと及び本品のリードが既存の植込み型心疾患治療機器とは異なる静脈に植込むことから、当該事象に対するリスク低減策について、申請者に追加で説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本臨床試験における刺激開始後1年までに認められた、本品に関連した重篤な感染症の発生率は、全体集団で1.3% (2/151例)、心不全サブグループで1.0% (1/96例)、心不全サブグループ以外で1.8% (1/55例) であった。一方、植込み型心疾患治療機器に関するシステマティックレビュー³¹より、既存の植込み型心疾患治療機器において1年までに認められた植込みに関わる感染症発生率は約1%であった。

本臨床試験では、植込み後1年までに認められた本品関連の重篤な血腫の発生率は、全体集団で0.7% (1/151例)、心不全サブグループで1.0% (1/96例) であったのに対し、植込み型心疾患治療機器に関するシステマティックレビュー³²より、ポケット血腫の発生率の平均は、ICDで2.2%、CRT-D及び両室ペースメーカで2.4%であった。

以上より、本臨床試験における感染症及び血腫発生率は、上述の植込み型心疾患治療機器と比較した際、大きな差は無いと考える。

また、本臨床試験でポケットびらんのおそれが2件認められたが、2件とも実際にはポケットびらんは認められず、その後の重症化を防ぐための予防処置 (IPGの移動) を行ったために有害事象として報告されたものであった。IPG関連の事象は、植込み型医療機器の公表文献でも報告されており、IPG移動やポケットびらんを含む発生率は2.7%、IPG部位の痛みは0.4%であった^{33,34}。さらに、有害事象の発生率を低減するために、本品のハンズオントレーニングを本品の植込みを行う全ての医師に対して実施する予定である。なお、本品植込み部位に感染が認められた場合、通常、本品は摘出され、適切な薬剤による治療を行い、その後新たに本品を植込むことも可能である。

リードの変位は、刺激リードを標的血管内に植込んだが、効果的な治療が実施できなかったもので、通常はリードの位置を修正することで解消できる。本臨床試験で重篤な有害事象として報告された1件は植込みが難しい血管であったため、リードを適切な位置に設定できなかった。解剖学的な視覚化を明確にするため、造影剤や蛍光剤を使用し、適切に植込めるようにトレーニングで指導することとした。

非心臓性胸痛に関しては、本品植込みの3日後、胸痛のために救急外来を受診し入院した。検査の結果、心血管系の所見は無く、患者はイブプロフェンを投与されて胸痛は収まった。本事象は、他に考えられる原因が無いことから、植込み手技に関連しているものと判定した。

トランスアミナーゼの上昇に関しては、本品植込みの17日後に認められて入院したが、

4日後には患者に悪影響を及ぼすことなく解消した。本事象は、他に考えられる原因が無いことから、植込み手技に関連しているものと判定した。

本品植込み部位の痛み、血腫、トランスアミナーゼの上昇などの事象に関しては、他の植込み型医療機器等、既存の医療機器と同様な治療法により対処可能である。

以上から、本品植込み手技、本品・本品又は本品の刺激に関連した重篤な有害事象の発生状況は臨床的に許容可能と考えた。

総合機構は、以下の点も踏まえ、本品の植込み手技に関するリスクは臨床上許容可能と判断した。

- ・ 本臨床試験における本品の植込み手技に起因する有害事象の発生率
- ・ イ項 「(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況」で述べた有害事象（血腫、感染、併用機器との相互作用等）の発生率は植込み型心疾患治療機器と同程度であるとの申請者の説明
- ・ 申請者が予定しているトレーニングの内容
- ・ 「5) 有効性及び安全性のまとめ」で述べるとおり、本品の対象患者は既存の陽圧換気療法が不適又は不忍受であり、かつ他に治療の選択肢が無く、植込み手技又は本品に関連するリスクを本品の治療によるベネフィットが上回ることが期待できる患者に限定されること^{vii}

② 併用機器の相互作用、本品の刺激による有害事象又は本品の不具合

総合機構は、併用機器の相互作用、本品の刺激に関連する重篤な有害事象及び本品の不具合が一定数発生したことから、当該事象に対するリスク低減策について、申請者に追加で説明を求めた。

申請者はそれぞれ以下のとおり説明した。

併用機器の相互作用に関して、本品は、イ項 「(3) 外国における不具合及び有害事象の発生状況」の＜総合機構における審査の概要＞において述べたとおり、併用機器を使用している／併用機器を新たに植込んだ患者には相互作用テストを実施することを求めている。本臨床試験で植込み後1年以内に発生した併用機器（ICD）との相互作用1例は、相互作用テストを実施したものの、ICDのショックが認められたため、観察のために入院したが、本品の再プログラミングにより事象は解消した（表26）。この事象を踏まえ、相互作用テストの手順が改訂された。本臨床試験終了までに併用機器との相互作用がさらに2件認められた。そのうち1件は併用機器の処置を別の施設で行ったため、相互作用テストが実施されなかった。また、もう1件はICDの定期的な検査において、本品の刺激のオーバーセンシ

^{vii} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：53 頁参照）

ングによる非持続性心室頻拍が認められていたために入院し、相互作用テストを実施したがオーバーセンシングは再現できなかった。同様の事象の可能性を最小限にするために再プログラミングを行った結果、当該事象は報告されなかった。その後、併用機器を使用している登録済みの被験者及び新たに登録された被験者は、改訂された相互作用テストを実施し、全ての治験施設で医師に再訓練を実施し、本品及び／又は併用機器に変更があった場合は、相互作用テストの再実施を徹底した。その結果、植込み後5年間のフォローアップ調査で相互作用に関連する重篤な有害事象は発生しなかった。

本臨床試験で非重篤な有害事象として報告された呼吸器以外での刺激2件はパラメータの変更により解消している。重篤な有害事象として報告された1件に関しては、横隔膜ではなく肩への刺激を感じたもので、プログラムの変更では解消できなかったため、リードの位置変更を行った。

リードの故障は、通常、植込みから長期間経過した時に認められる事象であるが、本臨床試験で発生した1件は、植込み時にリードを過度に屈曲させたこと及び患者が植込み後に水泳をはじめ、過度な上半身と腕の動きを行ったことによるものと考ええる。なお、当該事象で患者の健康被害は無かったものの、本品の摘出が行われた。この結果を踏まえ、植込み後の数週間は植込んだ側の腕の動きを制限することを患者に指導することを医師へのトレーニングに含めることとした。リードの脱落2件に関しては、原因の特定ができなかったものの、1例は植込み後に上肢を過度に動かした可能性があると考ええる。

総合機構は、ロ項「(10)2 動物試験」で述べたように想定される併用機器（ペースメーカー等の植込み型心疾患治療機器）が本品の刺激下でも期待どおりに動作し続けることを非臨床試験で確認した上で相互作用テストの手順が作成され、使用方法として規定されていること、トレーニングで植込み手技の習得、相互作用テストの実施の徹底、植込み後の患者への注意喚起を行うことの徹底を行うことでこれらの事象のリスクを低減可能とする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

③ 心血管系への影響（心不全及び不整脈）

植込みから刺激開始後1年（対照群は6か月の無刺激期間及び6か月の刺激期間）までの有害事象として、治療群及び対照群に心不全が12%（18/151例）、持続性心室頻脈性不整脈が7%（11/151例）、心房細動が5%（8/151例）に発現した。総合機構は、本品の刺激による心不全及び不整脈への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

本臨床試験では、本品植込み後に認められた心不全に関して、CECはいずれの事象も植込み手技、本品又は本品の刺激に関連するものではないと判定した。心不全サブグループにおいて、本品の刺激により心不全による初回入院までの時間を延長する可能性が報告さ

れている²⁶。

持続性の心室頻脈性不整脈の有害事象が報告された患者は全例でICD又はCRT-Dをあらかじめ使用しており、うち6例は持続性の心室性不整脈の既往歴を有していた。心室頻脈性不整脈の既往歴のない5例も、心不全、冠動脈疾患又は高血圧の既往があり、心室性不整脈のリスクが高いことから、予防的にICDが植込まれていた。本品による刺激開始後に最初の事象が認められたのは6例であり、本品による刺激が行われている間、夜間に発現したのは1例のみであった。CSAを有し、ICDが植込まれた患者を対象とした研究では、当該患者の1年後の心室性不整脈の発現率は30%以上であった³⁵。CECは、併用する植込み型心疾患治療機器のログを含む患者の記録を確認し、いずれの持続性心室性不整脈も本品の刺激に関連したものではなく、また、本品刺激時に発現したものではないと判定した。

心房細動が発現した8例中、本品による刺激開始後に最初の事象が認められたのは5例であった。また、8例中2例は、心房性不整脈の既往歴がなかった。このうちの1例は、本品による刺激開始後に心房細動を発現したが、心房性不整脈のリスクを高める収縮期心不全の病歴を有していた。ベースラインで洞調律を有する心不全患者では、心房細動の発現率は年間約5%であり³⁶、本試験で認められた発現率と同程度であった。CECは、いずれの心房細動も本品の刺激とは関係ないと判定した。

また、本品の刺激リードは、心膜の外側に沿って走る静脈に植込まれ、厚い繊維状の結合組織で形成されている横隔神経を刺激する。結合組織はインピーダンスが高く、本品の刺激パラメータ（0～10 mA、60～300 μ s）では心臓への伝導が妨げられ、心血管系に直接影響を与えるものではないと考える。

総合機構は、本臨床試験において発現した心不全や不整脈は本品による刺激でその発現率への影響がある傾向は見られず、临床上許容可能と判断した。

④ 死亡例

本臨床試験の死亡例に関して、申請者は以下のとおり説明した。

本臨床試験における刺激開始後1年時での死亡率は、全体集団では治療群が4.1%（3/73例）、対照群が3.8%（3/78例）であった。死亡例は全て心不全サブグループであり、治療群及び対照群でともに6.3%（3/48例）であった。

既存治療と比較した場合、 $AHI \geq 15$ のCSAを合併する $LVEF \leq 45\%$ の心不全患者に対してASVを用いた臨床試験で、1年時のASV群と対照群（ガイドラインに基づく薬物療法）の死亡率はそれぞれ9.1%、7.6%であった報告（SERVE-HF試験³⁷）、1年時のASV群と対照群（ガイドラインに基づく薬物療法）の死亡率がともに10%以上という報告（ADVENT-HF試験³⁸）があった。CPAPに関する臨床試験¹⁸では、1年時のCPAP群と対照群（心不全に対する最適な薬物療法）の心移植又は死亡に至った割合はそれぞれ16.0%、6.0%であった。よって、本臨床試験の1年時での心不全サブグループにおける本品の死亡率は、ASVやCPAPによる治

療群よりも低く、これらの臨床研究における対照群（薬物療法）と同程度であった。

更に、5年間のフォローアップ期間中に認められた29例の死亡例全てに関し、植込み手技、本品及び本品の刺激に関連しないとCEC判定がされたことも踏まえると、本品の植込み又は刺激が死亡のリスクを増加させないことが示唆された。

総合機構は、死亡例が一定数発生しているものの、本臨床試験に組入れられた患者は心血管系を含む併存疾患を有する高リスク患者であったことが分かっていること（表28）、心不全を合併したCSA-CSB患者の方がその他のCSA患者より予後が悪いことが分かっている¹⁵こと、1年時の死亡率は心不全を合併したCSA患者に対する薬物療法と同程度で、本品の使用が死亡率に影響したとは考えにくく、5年間のフォローアップ期間を通して本品の植込みや刺激が影響を及ぼしたことが明確な死亡例はなかったことから、臨床上許容可能と判断した。

以上から、総合機構は、以下の点も踏まえ、本品の安全性に特段の懸念は無いと判断した。

- 本臨床試験で植込み手技や本品に関連した重篤な有害事象が発生しているものの、いずれも追加の処置を行うことで解消され、長期的な健康被害を及ぼすものではなかったこと。
- 刺激開始後1年までの死亡例に関して、植込みから死亡までの日数に群間差が無いことから、本品の刺激により死亡率が上昇するとは考えにくいこと。
- 心不全サブグループの死亡率が高いものの、合併症である心不全やその他の併存疾患によるものと想定され、本品と関連した死亡は長期にわたって発生していないこと。加えて、心不全患者においては、睡眠関連呼吸障害が心不全増悪因子の1つであること。

5) 有効性及び安全性のまとめ^{viii}

本臨床試験から、本品はCSA患者に対してAHIを低下させる臨床性能を有することが示された。

サブグループごとの試験結果でもAHIの低下だけでなく、呼吸状態、睡眠の質及びQOLの改善が認められた。

心不全サブグループに関しては、「(2) 1) 本品の評価方針について」で述べたガイドラインの推奨状況を踏まえ、心不全に合併するCSA-CSB患者に対して、本品によりAHIを低下させることによる有効性は期待できると考える。

なお、心不全サブグループ以外に関しては、本邦のガイドラインでは治療の必要性や治療戦略に言及されていないものの、現状、本邦の臨床現場でも陽圧換気療法を実施してい

^{viii} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：53頁参照）

る報告^{39,40}があり、また、米国のガイドラインでは陽圧換気療法や酸素療法を考慮してもよい旨が記載されている。そのため、本品による AHI を低下させるニーズは一定程度存在すると判断した。

一方、本品は既存治療である CPAP、ASV 等の陽圧換気療法及び酸素療法と比較して侵襲性が高く、本臨床試験においても、植込み型心疾患治療機器と同程度の植込み手技に起因する重篤な有害事象の発生が認められた。

したがって、既存の陽圧換気療法が不適又は不耐容であり、かつ他に治療の選択肢が無い患者においては、植込み手技又は本品に関連するリスクを呼吸状態や睡眠の質改善によるベネフィットが上回ることが期待できる場合であれば、本品を治療の選択肢の一つとして臨床現場に導入していくことは一定の意義があると判断した。なお、リスク・ベネフィットバランスを確保可能な患者については、患者を「(4) 製造販売後安全対策」で述べるリスク低減策に基づき適切に選択することが、本品の有用性を発揮する上で重要と判断した。

また、本臨床試験においては明確になっていない本邦の医療環境における長期的な安全性及び心血管イベントの発生状況等を含む予後の改善に関する有効性について、ト項で述べる製造販売後調査にて継続的に評価していくことが適切と判断した。

(3) 使用目的及び対象患者について

「(2) 1) 本品の評価方針について」で述べたとおり、本品の対象患者は既存治療（陽圧換気療法及び酸素療法）が不適又は不耐容な患者であり、その旨を使用目的又は効果に記載した申請者の見解は妥当と判断し、使用目的又は効果を以下のとおりとした。

【使用目的又は効果】（下線部：申請時からの変更点）

陽圧換気療法及び酸素療法が不適又は不耐容な成人における中等度以上の中枢性睡眠時無呼吸患者を対象に、経静脈的な横隔神経刺激による横隔膜収縮を行うことで、睡眠中の呼吸補助を行う。

(4) 製造販売後安全対策

総合機構は、本品が CSA 患者を対象として本邦に初めて導入される長期植込み型医療機器であり、本臨床試験では重篤な有害事象が一定数認められたことから注意事項等情報や資材、トレーニングでこれらの有害事象について十分に理解することが重要と考える。また、患者ごとの背景を考慮した上で、リスク・ベネフィットバランスを勘案して使用の可否を含めて判断することも重要と考える。

したがって、本品を有効かつ安全に本邦に導入するためには、以下の点が必要と考える。

- ① 睡眠関連呼吸障害及び CSA の病因に精通し、十分な知識と経験のある医師が、本品のリスク・ベネフィットバランスを確保可能な患者を適切に選択すること。
- ② 本品を有効かつ安全に使用するための手技関連の知識、技術及び経験を有すること。

また、本品を使用したことによる有害事象（特に植込み手技関連の有害事象）及び術後管理（感染への対応等）に対処するための知識、技術を有し、外科手技を含め迅速に対応可能であること。

- ③ 製造販売後の治療成績に基づき、適正使用指針の見直しや追加の安全対策を必要に応じて速やかに講ずること。

上記①については、関連学会（一般社団法人日本呼吸器学会、一般社団法人日本循環器学会及び一般社団法人日本睡眠学会）が作成する適正使用指針を満たす医師により、適切な患者を選択する必要があると考える（表 30）。なお、患者要件についても、CSA の病因、睡眠関連呼吸障害（CSA の重症度や患者の症状を含む）等に関する要件を関連学会と連携して検討の上、規定することが重要と考える。

また、心不全合併の CSA-CSB 患者において本品と同様に強制的に換気する ASV を用いた SERVE-HF 試験で、ASV 群の方が高い死亡率を認めた結果を踏まえ、LVEF $\leq$ 45%の CSA-CSB 患者に対する ASV の使用に慎重な判断を求めるステートメント⁴¹が一般社団法人日本循環器学会から発出されていることについても注意して慎重に患者を選択する必要があるため、その旨注意喚起することとした。

②については、対象患者を慎重に判断する必要があること、既存の植込み型心疾患治療機器とは異なる静脈にリードを植込むことから、適正使用指針を満たす医師及び医療機関に対するハンズオンを含めたトレーニングが必須と判断した。表 31 に示す申請者が示したトレーニング（案）については、患者選択、植込み手技、有害事象及びその対処方法に関する情報提供がされている内容となっていることから妥当と判断した。

③については、製造販売後調査等の結果を踏まえ、必要に応じて、関連学会により適正使用指針の見直しが行われ、申請者により、追加の安全対策が行われる予定となっていることから、妥当と判断した。

以上、①～③の内容については、国内における本品の有効性と安全性を担保するために重要と考えられることから、これらを承認条件 1 として付すこととした。

表 30 適正使用指針（案）

項目	内容
医師要件	(1) 適応判断 以下の 1) 及び 2) を含むチームで判断を行う。
	1) 日本循環器学会専門医（心不全に関する十分な知識と経験 ^{*1} 、ペースメーカーの植込み・管理に習熟している医師であること）であり、メーカーによる所定のトレーニングを受けている。
	2) 日本睡眠学会総合専門医又は日本呼吸器学会専門医（睡眠呼吸障害や PSG に関する十分な経験と知識を有する）
	(2) 植込み実施 1) (1) の 1) と同一

	(3) フォローアップ 以下の2つを満たす。 1) 循環器学会専門医・睡眠学会総合専門医・呼吸器学会専門医のいずれか 2) 所定のフォローアップ研修を受けた医師
施設要件	(1) 植込み実施施設 以下の要件を満たす単一の施設又は2施設が連携すること。 1) 植込み施設：日本循環器学会研修施設で、年間10件以上の経静脈ペースメーカー新規植込みの実績がある施設 2) PSG実施施設：年間10件以上のType1又は2※2のPSGを実施しており、日本睡眠学会総合専門医又は日本呼吸器学会専門医が常駐している施設 (2) フォローアップ 循環器学会研修施設、睡眠学会認定施設又は呼吸器学会認定施設のいずれか

※1 心不全合併CSAの場合

※2 脳波、眼電図、オトガイ筋筋電図、心電図又は脈拍、気流、呼吸努力、SpO₂を含むPSG。

Type1は訓練された検査者が記録を常時監視し、Type2は監視が無い。

表31 申請者が提示したトレーニング（案）

座学、ハンズオン	- 本品植込みに際し必要となる静脈及び神経解剖学の知識の習得 - 静脈の解剖学的変位に関する知識の習得 - 本品の植込みに使用する器具（刺激リードを含む）に関する知識の習得 - 少量の造影剤を慎重に時間をかけて注入することで小血管に対する静脈造影を実施する技術 - 左右のリード及びIPGを含めた本品の植込み手順の理解と実践 - 左右のリード及びIPGを含めた本品の植込み手順の習得 - リードの移動の可能性を最小限に抑えるための静脈内での適切な位置へのリード植込みの重要性 - 過度のリードの屈曲及び構成品の故障防止 - 皮下に配置されるIPGのポケットの形成と、皮下脂肪が非常に少ない患者の場合の胸筋下への植込みの必要性 - IPGとリードを確実に固定するために本品植込み手技後の数週間は、植込んだ側の腕の動きを制限し、腕を肩より高く上げないようにすることの重要性 - トランスアミナーゼの上昇などの合併症を防ぐための手技時間の確認の重要性 - 適切な時期にフォローアップを病院で行うことの重要性 - 感染予防及びポケットびらの低減のための手技説明 - 感染症及びポケットびらの低減策 - 感染を防ぐための清潔野の確認 - 出血や血腫の形成を防ぐための焼灼と縫合の重要性 - 治療期間中の切開部位の衛生管理
修了要件	プロクターが立ち会った状態で最低5症例の植込み

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＞

製造販売後の使用実態下での本品の安全性及び有効性を確認するために、本品に予定される製造販売後調査の計画概要を表32に示す。

表 32 製造販売後調査実施計画（案）

期間	全調査期間	承認日から 9 年
	準備期間	1.5 年
	登録期間	5 年
	観察期間	2 年
	解析期間	0.5 年
目標症例数		100 例（全例調査）
調査項目		- 人口統計学的特性： 性別、年齢、身長、体重、 既往歴（心不全、心房細動、脳血管障害、以前の CSA に対する治療）、 併用する植込み型心疾患治療機器 - 本品の使用状況： 手技日、手技成功・不成功、手技時間、IPG 及びリードのモデルナンバー、 リード植込み部位 - PSG 検査： AHI、CAI、4%ODI - 患者の主観アンケート（PGA）※ - 心機能評価（NYHA 分類、LVEF） - 心血管イベントの発生 - 不具合及び有害事象

※ 本臨床試験で実施したものと同じ、全体的な健康状態のアンケート

製造販売後調査実施計画の調査対象症例数の妥当性に関する申請者の説明は以下のとおりである。

本品を含む経静脈的植込み型横隔神経刺激装置に関する集積されたデータが無いことから、本品と植込み手技が類似していること、リード関連の事象が類似していることを踏まえ、米国における CRT-D の承認申請時に使用された機器関連有害事象の回避率 70%を基に設定した⁴²。本臨床試験での全体集団における重篤な有害事象回避率は 91.4%であったが、本邦で行われる初めての本品を用いた調査であることから、推定回避率を 85%とした。1 標本の exact binomial test を用いて検定を行い、p 値が 0.025 以下であれば、性能目標値 70%を下回らないと結論付けると、推定回避率 85%、検出力 90%で、86 例が必要となる。脱落を考慮した上で目標症例数を 100 例とし、全例を調査対象とした。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、CSA に対する本品の有効性及び安全性については本臨床試験の成績を外挿し評価可能であるものの、長期的な安全性や予後の改善に加えて、本邦での使用経験が無いことから、リスク管理及び有害事象への対応が本邦の医療環境下で問題無く実施されるか、製造販売後調査により情報を収集し確認する必要があると考える。また、本邦の医療環境下での有効性及び患者選択を含めた適正使用についても確認することも重要と考える。

症例数について、本臨床試験にて発生した本品又は本品の植込み手技に関する重篤な有害事象 8.6%が確認できる症例数（100 例）とし、本品の使用が想定される患者が 1 施設当たりで 3～4 例／例と少数であることから、全例とする申請者の方針は妥当と判断した。

観察期間については、本臨床試験における有害事象の発生率が高いのは植込み後 1 年以内であったものの、リード摘出のための再手術が必要になった症例を多く認めたのが本臨床試験及び市販後ともに 2 年以内であったことから、2 年とすることが適切と判断した。

調査項目に関しては本臨床試験で設定された項目のうち、CSA の症状改善を評価する指標（AHI、CAI、4%ODI 等）に加え、心機能や心イベントに関する項目が設定されていることから、受入れ可能と判断した。

以上から、調査項目を含めて申請者が計画する製造販売後調査案は適切と判断し、これを承認条件 2 として付すこととした。

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 号通知「医療機器の製造販売承認申請について」に基づき、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、へ項の＜総合機構における審査の概要＞に述べたとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

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及び(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

本臨床試験の主要有効性評価項目である「ベースラインから刺激開始後 6 か月までに AHI の 50%以上の減少を達成した患者の割合」に関して、治療群は 51.5%に対して対照群は 11.0%となり、本品の刺激により CSA 患者の AHI を低下させる臨床性能を有することが示された。さらに、副次的評価項目で呼吸イベント、睡眠の質に関連する指標及び QOL

では改善が認められ、心機能に関連する指標では、維持又は改善が期待できる結果であった。

主要安全性評価項目である「本品植込みから刺激開始後 12 か月（対照群は 6 か月の無刺激期間及び 6 か月の刺激期間）までの植込み手技、本品又は実施された治療に関連する重篤な有害事象の回避率」に関して、関連する有害事象は 13 例（8.6%）に発生した。このうち計 7 例で本品の摘出やリードの交換・位置変更が必要となったがいずれも回復し、死亡例については全て本品との関連が否定された。

また、心不全サブグループ及び心不全サブグループ以外のいずれでも同様の結果が認められた。本邦のガイドラインでの推奨状況を含め、AHI を低下させる意義に関する知見はサブグループ間で差があるものの、海外のガイドラインの推奨状況や、本邦の臨床現場での治療実態を踏まえると、本品により AHI を下げるニーズは一定程度存在すると考える。一方、既存治療とは異なり、本品の侵襲性は高く、感染や不具合等が生じた際には本品の摘出・抜去が必要となるリスクを伴うことから、トレーニング等のリスク低減策を実施した上で、十分な知識と経験を有する医師により適切な患者を選定できれば、本品を CSA 患者に対する新しい治療法として国内に導入する臨床的意義はあると判断した。

(2) 製造販売後安全対策について

本邦では CSA の治療を意図した植込み型の横隔神経刺激装置はこれまで承認されていない。本邦への導入に当たっては、CSA に関する十分な知識と経験を有する医師及び医療チームが、トレーニング等により本品や手技に関する必要な知識・技術を習得した上で、本品の適応対象となる QOL が低下した CSA 患者を適切に選択し、安全に治療を行うことが重要と考える。これには、関連学会が作成する適正使用指針の遵守が重要となることから、これを承認条件 1 として付すことが妥当と判断した。

また、製造販売後調査において、製造販売後の使用実態下での有害事象発生状況及び患者選択の適切性、本品の有効性について、引き続き評価を行い、必要に応じて追加のリスク低減措置や適正使用指針の修正を講ずることが重要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は 9 年（販売準備期間：1.5 年、登録期間：5 年、観察期間：2 年、解析期間：0.5 年）とすることが妥当と判断し、これを承認条件 2 として付すこととした。

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記載整備し、以下の事項を承認条件として付した上で、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>

陽圧換気療法及び酸素療法が不適又は不忍受な成人における中等度以上の中枢性睡眠時無呼吸患者を対象に、経静脈的な横隔神経刺激による横隔膜収縮を行うことで、睡眠中の呼吸補助を行う。

＜承認条件＞

1. 中枢性睡眠時無呼吸に関連する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品を用いた治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、情報提供等必要な措置を講ずること。
2. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

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9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 Schwartz AR, *et al.* Novel phrenic nerve stimulator treats Cheyne-Stokes respiration: polysomnographic insights. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(5):817-820.
- ² American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- ³ 日本呼吸器学会. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン 2020. 南江堂. 2020.
- ⁴ Regn DD, *et al.* Central Sleep Apnea in Adults: Diagnosis and Treatment. *Fed Pract.* 2023 Mar;40(3):78-86.
- ⁵ Fudim, *et al.* Evaluation and Treatment of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *Current Problems in Cardiology.* 2022;47:101364.
- ⁶ Bramante CT, *et al.* Suitability of the pericardiophrenic veins for phrenic nerve stimulation: an anatomic study. *Neuromodulation.* 2011;14(4):337-341.
- ⁷ Javaheri S. Central sleep apnea. *Clin Chest Med.* 2010;31(2):235-238.
- ⁸ 日本循環器学会 他, 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版・2022 年更新). 2022
- ⁹ 日本呼吸器学会, NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン (改訂第 2 版). 南江堂. 2015
- ¹⁰ Aurora RN, *et al.* The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep.* 2012;35(1):17-40.
- ¹¹ 日本循環器学会 他. 2023 年改訂版 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. 2023.
- ¹² Takeishi R, Yoshihisa A, Hotsuki Y, *et al.* Temporal Trends in the Practice Pattern for Sleep-Disordered Breathing in Patients With Cardiovascular Diseases in Japan — Insights From the Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Diseases – Diagnosis Procedure Combination. *Circ J* 2022; 86: 1428-1436.
- ¹³ Khayat R, *et al.* Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *J Card Fail.* 2012;18(7):534-540.
- ¹⁴ Brack T, *et al.* Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest.* 2007;132(5):1463-1471.
- ¹⁵ Agrawal R, *et al.* Mortality Patterns Associated with Central Sleep Apnea among Veterans: A Large, Retrospective, Longitudinal Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(3):450-455.
- ¹⁶ Mann EA, *et al.* Study design considerations for sleep-disordered breathing devices. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(3):441-449.
- ¹⁷ Strollo PJ Jr, *et al.* Upper-airway stimulation for obstructive apnea. *N Engl J Med.* 2014;370:139-149.
- ¹⁸ Bradley TD, *et al.* CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2025-2033.
- ¹⁹ Hastings PC, *et al.* Adaptive servo-ventilation in heart failure patients with sleep apnea: a real world study. *Int J Cardiol.* 2010;139(1):17-24.
- ²⁰ Kasai T, *et al.* Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):140-148.
- ²¹ Arzt M, *et al.* Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the CANPAP trial. *Circulation.* 2007;115(25):3173-3180.
- ²² Philippe C, *et al.* Compliance with and effectiveness of adaptive servo ventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart.* 2006;92(3):337-342.
- ²³ Arzt M, *et al.* Auto-servo ventilation in heart failure with sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1244-1254.
- ²⁴ Yoshihisa A, *et al.* Short-term use of adaptive servo ventilation improves renal function in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Heart Vessels.* 2013;28(6):728-734.
- ²⁵ Oldenburg O, *et al.* Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1695-1703.
- ²⁶ Costanzo MR, *et al.* Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1746-1754.

-
- ²⁷ Patel S, *et al.* The Epworth Sleepiness Scale: Minimum Clinically Important Difference in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(7):961-963.
- ²⁸ Hastings PC, *et al.* Symptom burden of sleep-disordered breathing in mild-to-moderate congestive heart failure patients. *Eur Respir J.* 2006;27(4):748-755.
- ²⁹ Voigt J, *et al.* Meta-Analysis Comparing Outcomes of Therapies for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2020;127:73-83.
- ³⁰ Rector TS, *et al.* Use of the living with heart failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Card Fail.* 1995;1(3):201-206.
- ³¹ Han HC, *et al.* Epidemiology of cardiac implantable electronic device infections: incidence and risk factors. *Europace.* 2021 Jun 23;23(23 Suppl 4):iv3-iv10.
- ³² van Rees JB, *et al.* Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices: a systematic review of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011. Aug 30;58(10):995-1000.
- ³³ Kirkfeldt RE, *et al.* Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J.* 2014;35(18):1186-1194.
- ³⁴ Ezzat VA, *et al.* A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart.* 2015;2(1):e000198.
- ³⁵ Bitter T, *et al.* Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2011;32(1):61-74.
- ³⁶ Efremidis M, Pappas L. Atrial fibrillation in heart failure patients. *Eur Cardiol* 2009;5:41-5.
- ³⁷ Cowie MR, *et al.* Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373:1095-1105.
- ³⁸ Lyons OD, *et al.* Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(5):579-587.
- ³⁹ Hamada S, *et al.* Good clinical response achieved by changing servo-ventilation devices in a patient with central sleep apnea: a case report. *J Clin Sleep Med.* 2023;19(8):1557-1561.
- ⁴⁰ Murashima R, *et al.* A case of middle-aged central sleep apnea due to Joubert syndrome with different treatment effects of oxygen and acetazolamide. *J Clin Sleep Med.* 2024 Oct 1;20(10):1705-1710.
- ⁴¹ 日本循環器学会, 日本心不全学会. 心不全症例における ASV 適正使用に関するステートメント (第 2 報). 2016
- ⁴² U.S. Food and Drug Administration (FDA). Premarket Approval (PMA): Boston Scientific Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators (CRT-Ds). 2010.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P010012S230>

審査報告書の訂正

変更箇所：太字

	訂正前	訂正後
11 ページ、 15 行目	既に植込まれていた両室ペーシング機能付き植込み型除細動器（以下「CRT-D」という。）との	既に植込まれていた両室ペーシング機能付き植込み型除細動器 （Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillator、 以下「CRT-D」という。）との
15 ページ、 34 行目	細動を誘発後、自動体外式除細動器（以下「AED」という。）を	細動を誘発後、自動体外式除細動器 （Automated External Defibrillator、 以下「AED」という。）を
25 ページ、 5 行目	本品との関連性は臨床事象判定委員会（以下「CEC」という。）により	本品との関連性は臨床事象判定委員会 （Clinical Events Committee、 以下「CEC」という。）により
28 ページ、 3 行目	国内外で共通して心不全の程度を示す指標として使用されている ⁸ ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association、 以下「NYHA」という。）の心機能分類が	国内外で共通して心不全の程度を示す指標として使用されている ⁸ NYHA の心機能分類が
40 ページ、 15 行目	「 (3) 使用目的及び対象患者について 」で述べるとおり、本品の対象患者は 既存治療を実施した上でもなお自覚症状によるQOLの著しい低下を認めるCSA-CSB患者に限定されること	「 5) 有効性及び安全性のまとめ 」で述べるとおり、本品の対象患者は 既存の陽圧換気療法が不適又は不耐容であり、かつ他に治療の選択肢が無く、植込み手技又は本品に関連するリスクを本品の治療によるベネフィットが上回ることが期待できる患者に限定されること
43 ページ、 22 行目	3) 有効性及び安全性のまとめ	5) 有効性及び安全性のまとめ

なお、訂正による審査結果の変更はない。