

再審査報告書

平成 24 年 11 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 7 内臓機能代用器
一 般 的 名 称	植込み型除細動器・ペースメーカーリード
販 売 名	イージートラック 2 リード
申 請 者 名	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
承 認 の 使 用 目 的、 効 能 又 は 効 果	本品は、心不全症状を改善するために、両心室の心筋に長時間連続して電気刺激を与え心室の収縮を同期化する心再同期治療（CRT：Cardiac Resynchronization Therapy）を行う際に使用する植込み型の電極導線（リード）及びその付属品である。本リードは、経静脈法により冠状静脈洞口を介して冠状静脈内に留置し、左心室のセンシング及びペーシングを行う双極型のリードである。
承 認 年 月 日	平成 18 年 8 月 31 日
再 審 査 期 間	平成 20 年 7 月 5 日まで

1. 製造販売後調査全般

イーリートラック 2 リード（以下「本機器」という。）は、心不全症状を改善するために、両心室の心筋に長時間連続して電気刺激を与え心室の収縮を同期化する心再同期治療（CRT：Cardiac Resynchronization Therapy）を行う際に使用する植込み型のリード及びその付属品である。本機器は、同時に承認された除細動機能付の CRT に使用するパルスジェネレータ（CRT-D）である「コンタック リニューアル 4」（承認日：平成 18 年 8 月 31 日、21800BZY10200000）及び「コンタック リニューアル 4 HE」（承認日：平成 18 年 8 月 31 日、21800BZY10199000）等とともに使用する。なお、本機器と販売名のみが異なる「イーリートラック 2 CS リード」

（21800BZY10202000）は本機器と同時に承認されたが、平成 20 年 9 月 26 日に承認整理されており、再審査申請が行われていない*。

（*「イーリートラック 2 CS リード」は承認後に本邦では販売されていないと申請者は説明している。なお、「イーリートラック 2 CS リード」の承認整理日は再審査期間を経過した日から起算して 3 ヶ月以内である。）

本機器の再審査期間は、自社の先発品である「イーリートラック・リード、イーリートラック JL」（承認日：平成 17 年 7 月 6 日、21700BZY00356000）及び「イーリートラック CS、イーリートラック CS リード」（承認日：平成 17 年 7 月 6 日、21700BZY00358000）の再審査期間の満了日である平成 20 年 7 月 5 日までとされた。先発品は単極型リードであるのに対し、本機器は双極型リードである。なお、先発品の「イーリートラック・リード、イーリートラック JL」及び「イーリートラック CS、イーリートラック CS リード」はそれぞれ再審査期間中の平成 19 年 3 月 9 日及び平成 19 年 1 月 23 日に承認整理されている**。

（**イーリートラック・リード、イーリートラック JL」及び「イーリートラック CS、イーリートラック CS リード」いずれも承認後には本邦において販売されていないと申請者は説明している。）

本機器の使用成績調査は、承認条件***に基づき、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、平成 18 年 8 月 31 日から平成 20 年 7 月 5 日まで全例調査として実施された。また使用成績調査は、「コンタック リニューアル 4」及び「コンタック リニューアル 4 HE」とともに同一の調査票を用いて実施された。再審査期間中にこれら 3 品目が植込まれた総症例数はのべ 1171 例であり、そのうち本機器が植込まれたことが確認できた症例数はのべ 1037 例であった（本機器が同一患者に 2 回植込まれた症例は 2 例としてカウントされた）。本使用成績調査では 1037 例が収集された。1 症例あたりの観察期間は本機器植込みから 6 ヶ月前後とされた。市販後臨床試験は実施されていない。なお、収集された 1037 例の他に、再審査期間終了後に本機器の使用が確認できた 6 例、施設との契約ができなかった 3 例、及び適応外使用された 1 例については使用成績調査対象から除外されている。

***承認条件：

1. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行うこと。
2. 心不全治療を目的とした心臓再同期療法、冠静脈用リードの挿入手技、植込み型除細動器による治療などに関する適切な教育プログラムを受講し、本品の有効性及び安全性

¹ 医療機器再審査情報提供時に訂正（訂正前：動）

に関する情報を理解した上で、本品の適切な取扱いに習熟した医師のみが使用するよう
に、必要な措置を講じること。

3. 本品に関連する手術及び検査を実施する体制を備えた医療機関において使用されるよう
に、必要な措置を講じること。

2. 使用成績調査の概要

(1) 患者背景

収集された 1037 例が安全性評価対象とされた（178 施設）。内訳は、男女別では男性
786 例、女性 250 例、不明 1 例であり、植込み時の年齢別では 75 歳未満 785 例、75 歳以
上 233 例、不明 19 例であった。主な患者背景について表 1 に示した。

表 1 患者背景

患 者 背 景	症例数 (%)
心不全成因	
虚血性心不全	300 (28.9%)
非虚血性心不全	733 (70.7%)
その他（拡張型心筋症、サルコイドーシス、アミロイドーシス等）	14 (1.4%)
適応となった心室性頻脈性不整脈（重複あり）	
単形性心室頻脈	715 (68.9%)
多形成心室頻脈	181 (17.5%)
心室細動	181 (17.5%)
心室粗動	25 (2.4%)
Torsades de Pointes	8 (0.8%)
その他	59 (5.7%)
不明／未記載症例	0 (0.0%)
植込み時の心不全治療薬の薬物療法の有無	
あり [内訳（上位 5 品目）]	978 (94.3%)
・フロセミド	689 (66.4%)
・カルベジロール	557 (53.7%)
・スピロノラクトン	511 (49.3%)
・マイレン酸エナラプリル	209 (20.2%)
・ロサルタンカリウム	130 (12.5%)
なし	59 (5.7%)
NYHA クラス分類	
I	3 (0.2%)
II	4 (0.3%)
III	870 (83.9%)
IV	160 (15.4%)
左室駆出率	
35%以下	1017 (98.1%)
35%超	15 (1.4%)
データなし	5 (0.5%)
QRS 幅	
120ms 以上	1012 (97.6%)
120ms 未満	10 (1.0%)
データなし	15 (1.4%)

本機器にはリードの全長の異なる3つのタイプが存在し（80cm、90cm、100cm）、使用成績調査で植込まれた症例数は、80cmが857例、90cmが179例、80cmと90cmの両方が植込まれた症例数が1例であった（本邦では100cmのタイプの使用例はなかったと申請者は説明している）。また、植込まれたパルスジェネレータ別では、「コンタック リニューアル 4」は510例、及び「コンタック リニューアル 4 HE」は494例であり、両者以外のパルスジェネレータが植込まれた症例数は33例であった。なお、本機器が植込まれた症例のうち「コンタック リニューアル 4」及び「コンタック リニューアル 4 HE」の承認された適応を満たす症例は1037例中989例（95.4%）であったと申請者は説明している。

また、6ヶ月前後のフォローアップの実施状況については、6ヶ月前後のフォローアップが実施された症例数は1037例中860例（82.9%）であった。6ヶ月前後のフォローアップが達成できなかった症例177例の内訳は死亡66例、感染による本機器の摘出18例等であった。

(2) 安全性

安全性の評価に関して、使用成績調査では調査表に有害事象欄を設定し本機器との因果関係の有無等について評価が行われた。安全性評価対象における有害事象の発現症例は157例にみられた。このうち因果関係の否定できない有害事象は31例に34件発現し（発現症例率は3.0%、31例/1037例）、発現した主な有害事象は、「離脱」10例、「横隔膜刺激」5例、「閾値の上昇」3例、「感染症」3例、「死亡」2例、「インピーダンス上昇」1例、「心停止」1例、「圧迫壊死」1例、「皮膚潰瘍」1例、「心室性頻拍性不整脈」1例等であった。なお、本機器の承認時に提出された外国臨床試験（DECREASE-HF 臨床試験：本機器、「コンタック リニューアル 4」及び「イーザートラック 2 リード」を植込まれた患者を対象にCRT-D システムの有効性及び安全性を検討した臨床試験）では、因果関係の否定できないリード関連の有害事象の発現症例は、358例中83例に113件みられた（発現症例率23.2%、83例/358例）。

使用成績調査における重篤な有害事象は82例であり、そのうち医師により本機器との因果関係が否定されなかった事例は8例とされた。これら8例の有害事象の内容は以下の通りである。

表2 因果関係が否定されなかった有害事象例

No	有害事象の内容	本機器との因果関係	転帰
1	心機能が著明に低下した症例で、患者コンプライアンスも不良であり、心不全のコントロールが不良であった。 （「コンタックリニューアル 4」再審査報告書 表2 のNo3と同一症例）	不明	死亡
2	他院にて死亡（全身アミロイドーシスの末期状態）。 （「コンタックリニューアル 4 HE」再審査報告書 表2 のNo1と同一症例）	不明	死亡
3	植え込み後の感染。 （「コンタックリニューアル 4 HE」再審査報告書 表2 のNo2と同一症例）	不明	軽快
4	ショックインピーダンスの許容範囲外の上昇（ $>125\Omega$ ） （「コンタックリニューアル 4」再審査報告書 表2 のNo1と同一症例）	不明	不変

5	心室細動（VF）誘発。洞調律に戻らず、体外式除細動器により300Jにて復帰した。（「コンタックリニューアル 4」再審査報告書 表2 のNo5と同一症例）	不明	回復
6	心拍数130bpm の心室頻拍が発生。コンタックリニューアル 4 のVT-1rateの設定が145bpm のため、ATP が作動しなかった。（「コンタックリニューアル 4」再審査報告書 表2 のNo4と同一症例）	あり	回復
7	コンタックリニューアル 4 HE 移植術閉創後ラボナール100mg による鎮静下にVFを 誘発し除細動の動作テスト施行。自発呼吸の回復が遅くアンビューバッグによる換気を行った。SaO ₂ 90～100%で回復待ち中、心停止となった。（「コンタックリニューアル 4 HE」再審査報告書 表2 のNo3と同一症例）	不明	軽快
8	コンタックリニューアル 4 HE 植込み部に皮膚変色と欠損を認めた。創部の細菌培養から細菌は検出されず全身の感染徴候も認められなかった。（「コンタックリニューアル 4 HE」再審査報告書 表2 のNo4と同一症例）	不明	回復

適合性書面調査実施後に機構からの指摘を受け、リードの「ディスロジ」により本機器交換術等の処置のための手術が行われた事例 25 例、及び術後の「感染」により本機器の摘出術が行われた 18 例の計 43 例について重篤な事象として不具合報告が行われた（詳細は 4. 不具合及び感染症の項を参照）。

使用成績調査の症例 1037 例における死亡例は 70 例であり、そのうち 2 例は本機器との因果関係が否定できない有害事象例であった（表 2 の No. 1 と No. 2）。他の 68 例は心不全の悪化等によるものであり、本機器との因果関係は医師により否定されたと申請者は説明している。なお、承認時に提出された DECREASE-HF 臨床試験においては、358 例における死亡例は 26 例であった。

心不全関連有害事象非発生率については、本使用成績調査において6ヵ月間の観察期間に報告されたすべての有害事象から心不全関連有害事象を集計し、非発生率の算出を行った。その結果、1037例のうち心不全に関連する有害事象は34 例であり、心不全関連有害事象非発生率は96. 7%（95%信頼区間の下限值95. 7%）であった。また、本機器の適応を満たす989 例における心不全関連有害事象の非発生率は98. 25%（95%信頼区間の下限值97. 4%）であった。これらの結果はDECREASE-HF 臨床試験における心不全関連有害事象非発生率80. 2%（95%信頼区間の下限值76. 3%）と大きな差は見られなかったと申請者は説明している。

機構は、使用成績調査における有害事象の重篤度について慎重に判断を行い、再審査申請資料に適切に調査結果を反映させるように申請者に対して指導した。

申請者は了解した。

(2)有効性

有効性評価は、安全性評価対象と同じく 1037 例が対象とされた（ただし、「コンタックリニューアル 4」及び「コンタックリニューアル 4HE」以外の機器と接続された 33 例を含む）。有効性については、リード測定値（ペーシングインピーダンス、ペーシング閾値）、NYHA 分類改善率等について評価が行われた。

①リード測定値

植込み時、退院時及び6ヵ月前後において治療を行う上で適切な状況にあることを確認するためにリード測定値の調査を行った（表3）。その結果、ペーシングインピーダンス及びペーシング閾値には特に問題はないと申請者は説明している。

表3 リード測定値

使用成績調査			承認時のDECREASE-HF 臨床試験のうち本機器の植込み例 ^{注)}	
項目	観察時期 (症例数)	平均±SD	観察時期 (症例数)	平均±SD
ペーシングインピーダンス (Ω)	植込み時 (1035)	934.3±320.8	植込み時 (225)	1026±222
	退院時 (994)	802.3±268.5	退院時 (212)	914±208
	6ヶ月前後 (821)	827.9±278.8	6ヶ月前後 (58)	982±253
ペーシング閾値 (V) [パルス幅 0.5ms]	植込み時 (543)	1.4±0.8	植込み時 (226)	2.1±1.5
	退院時 (424)	1.5±0.9	退院時 (211)	2.4±1.8
	6ヶ月前後 (277)	1.2±0.7	6ヶ月前後 (58)	2.0±1.8

注) 承認時の添付資料概要より引用

②NYHA分類の推移及びNYHA分類改善率を表4、5に示した。その結果、患者の症状からみた重症度において改善がみられた。

表4 本機器植込み後の NYHA 分類の推移

観察時期	症例数	NYHA 分類			
		I	II	III	IV
植込み時	1037	3 (0.3%)	4 (0.4%)	870 (83.9%)	160 (15.4%)
退院時	1017	33 (3.2%)	491 (48.3%)	430 (42.3%)	63 (6.2%)
6ヵ月前後	860	94 (11.8%)	566 (65.8%)	185 (21.5%)	15 (1.7%)

表5 NYHA 分類改善率（植込み時と6ヶ月前後の比較）

項目	使用成績調査症例数	DECREASE-HF 臨床試験
3クラス改善	9 (1.0%)	3 (0.7%)
2クラス改善	141 (16.4%)	33 (12.0%)
1クラス改善	542 (63.0%)	119 (43.3%)
変動なし	163 (19.0%)	109 (39.6%)
1クラス悪化	5 (0.6%)	12 (4.4%)
合計	860	275

③本機器植込み後の心胸郭比、左室駆出率、QRS 幅の推移を表6に示した。その結果、心胸郭比、左室駆出率、QRS幅の推移について改善傾向がみられた。

表 6 本機器植込み後の心胸郭比、左室駆出率、QRS 幅の推移

項目	観察時期	症例数	平均	±	SD	最大値	最小値
心胸郭比 (%)	植込み時	1011	59.7	±	6.4	80	24
	退院時	705	57.5	±	6.6	88	30
	6 ヶ月前後	772	56.1	±	6.6	88	25
左室駆出 率(%)	植込み時	1032	25.9	±	7.1	57	5
	退院時	601	30.6	±	9.6	72.8	9
	6 ヶ月前後	658	33.4	±	9.7	75	9
QRS 幅 (ms)	植込み時	1022	156.3	±	29.5	280	85
	退院時	714	144.6	±	26.6	400	80
	6 ヶ月前後	786	144.1	±	26.2	400	80

機構は、有効性について現時点で特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(3) 特別な背景を有する患者

安全性評価対象において、75 歳以上の高齢者は233 例が収集された。75歳以上の高齢者において有害事象（因果関係なしを含む）は33例に発現し、有害事象の発現症例率は14.2%（33例/233例）であった。また、重篤な有害事象は17例に発現したが、いずれも本機器との因果関係はないと医師により判断されている。また、75歳以上の高齢者における死亡は14例みられたが、いずれも本機器との因果関係はないと医師により判断されている。

3. 特別調査の概要

特別調査は実施されていない。

4. 不具合及び感染症

再審査申請時の資料において、再審査期間中の国内症例に関する不具合報告は、死亡例として報告された2 例（いずれも未知）であった（本機器の不具合状況はいずれも不明とされている）。

適合性書面調査において、再審査期間中に申請者が収集した安全性情報の中に術後感染等の重篤な有害事象が含まれていることが判明した。本機器に不具合は認められなかったことから当時の申請者の判断により規制当局に報告されていなかったため、機構は申請者に対して申請者が収集した安全性情報の内容を精査し不具合報告の要否について再検討するように指示した。

申請者は安全性情報を精査した結果、再審査期間中に国内で発生した重篤な事象について上記の2 例の他に43 例について不具合報告を行う必要があったと回答した。その内容は、「ディスロジ」により本機器交換術等の処置のための手術が行われた事例が25 例、及び術後の感染により本機器の摘出術が行われた18 例である（有害事象の内訳は、「ポケット部の感染」4 例、「術後感染」10 例、「MRSA 感染」4 例）。これら43 例はいずれも既知の不具合報告であり、転帰が死亡となった事例はなかった。

また、再審査期間終了後から平成24 年7 月31 日までに国内で発生した9 例について不具合報告が行われた（いずれも既知）。その内容は、「リードの断線またはリード断線の疑い」が8 例（そのうち2 例は処置のための手術が行われており、1 例は有害事象として「ペーシング不全」が報告された）、及び「ディスロジ」が1 例であり本機器の交換術が行

われた。これら 9 例のうち「リード断線の疑い」の 1 例が死亡となっているが、医師により本機器との因果関係はないと判断されている。

なお、本機器は生物由来の構成品を使用しておらず、これまでに本機器に起因すると報告のあった感染症例はなかった。

申請者は、本邦及び海外における不具合等の発生について今後は積極的に情報収集を行い、必要に応じて不具合報告を行うとともに、添付文書への改定や医療機関に速やかに情報伝達を行うと説明している。

機構は申請者に対して、再審査期間中に発生した事象に関する 43 例について不具合報告を行わせるとともに、収集した不具合情報について今後は適切に判断を行い、遅滞なく不具合報告を行うように指導した。

申請者は了解した。

5. 研究報告

本機器について、承認後から現時点までに厚生労働省に報告した研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本機器は、米国、EU 諸国等で販売されている。承認後から現時点において、回収、出荷停止等の措置はなかった。

7. 承認条件

本機器の承認時において 3 つの承認条件が付されている。

承認条件：

1. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を行うこと。
2. 心不全治療を目的とした心臓再同期療法、冠静脈用リードの挿入手技、植込み型除細動器による治療などに関する適切な教育プログラムを受講し、本品の有効性及び安全性に関する情報を理解した上で、本品の適切な取扱いに習熟した医師のみが使用するよう、必要な措置を講じること。
3. 本品に関連する手術及び検査を実施する体制を備えた医療機関において使用されるよう、必要な措置を講じること。

申請者は承認条件について以下のように説明した。

1) 承認条件 1 について

本機器の再審査期間中の出荷量は 1044 本であり、一方、推定使用患者数は 1044 例である。この差 10 本については、植込み術時の予備及び緊急対応時用に出荷した在庫品と考えている。本機器の使用成績調査における使用者数は 1037 例であり、推定患者数に対する症例抽出率は 99.3%である。

全例調査の担保の方法については、以下の項目を本機器の出荷条件として設定した。

- ・ 出荷する施設が、植込み型除細動器（ICD）の施設基準を満たす施設であること
- ・ 申請者が規定したトレーニングを医師が受けていること
- ・ 施設と使用成績調査の契約を締結していること

その上で、各症例の植込み術の予約が入った時点で出荷する体制をとり、植込み術の実施

² 医療機器再審査情報提供時に訂正（訂正前：動）

を確認するとともに、未使用品を回収して本機器の市場在庫を管理することで全症例調査を担保した。

2)承認条件2について

承認条件を遵守するために、心不全治療を目的とした心臓再同期療法、冠静脈用リードの挿入手技、ICDによる治療及び本機器の有効性及び安全性に関する情報を医師に理解してもらうため、海外で使用されていたトレーニング教材を参考に、「コンタック リニューアル 4」、「コンタック リニューアル 4 HE」、「アキュイティ スティーマブル」及び本機器を対象とした医師向けのトレーニング計画書を策定した。このトレーニング計画に従い以下の項目についてトレーニングを実施し、トレーニングを受講した医師のみが本機器の植込み術を実施可能とした。

- ・ ICD の適応、大規模臨床試験の内容、植込み手技、術後の患者管理
- ・ 心不全の病態生理学、心不全の大規模試験、CRT の適応、CRT の植込み手技、心エコーの解釈、心電図解釈
- ・ 透視画像の解釈、透視画像 LAO、RAO の解釈
- ・ ICD 植込み時のトラブルシューティング、ICD 植込み後のトラブルシューティング
- ・ CRT-D 、リード等 の概要説明
- ・ バーチャルシュミレータによる実技演習
- ・ 血管モデルを用いた実技演習
- ・ 人体モデルによる実技演習 等

トレーニングプログラムの受講の確認に関しては、トレーニングに参加した医師が終了時に署名した受講確認書を保管・管理することで確認している。再審査期間中の受講者数は663名であり、再審査期間終了後には49施設95名の医師に対してトレーニングを実施した。また、トレーニングを継続して行うため、トレーニング設備やトレーナーの人員の確保、トレーニングの随時対応等の体制を現在も維持している。以上より、承認条件2については遵守できていると考える。

3)承認条件3について

施設基準に関しては、合同研究班参加学会（日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本人工臓器学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本心不全学会、日本不整脈学会）により策定された「不整脈の非薬物治療ガイドライン（2006年改訂版）」に定められている「ICD施設基準」及び「CRT施設基準」に基づき、施設基準として以下の5項目を設定した。

- ・ 心臓外科手術を行うことができる施設であること。
- ・ 体外式を含む補助人工心臓等を用いた重症心不全治療において十分な経験がある施設であること。
- ・ ペースメーカ及び植込み型徐細動器の移植術/交換術、心臓電気生理学的検査等に十分な経験を持つ医師がいる施設であること。
- ・ 頻拍の誘発試験の際に、体外用あるいは体内用の除細動パドルや同等の製品を、すぐに使用できるように準備ができる施設であること。
- ・ 植込み後の検査中、患者に体外からの救命処置が必要な場合に備えて体外式除細動器を準備し、心肺蘇生術（CPR）の技術を持つ医療従事者を待機させておくことができる施設であること。

これらの施設基準については、施設条件確認書にて確認しており、また、承認条件2 のトレーニングを受けた医師の異動等の情報を適宜把握している。なお、認定施設の承認が取り消された場合には、該当製品の出荷を停止する措置を行っている。以上より、承認条件3 については遵守できていると考える。

機構は申請者の説明を了承し、承認条件 1 は満たされたと判断した。なお、再審査期間中及び再審査期間終了後において、本機器及び本機器と併用するCRT-Dである「コンタックリニューアル4」及び「コンタックリニューアル4HE」についても術後の感染等により植込み後摘出に至った事例、原因不明の死亡例についての不具合報告が行われたことに鑑み、再審査期間終了後においても安全性及び有効性の確保のために今後も適切な施設基準の下で本機器の操作に際し、十分な知識・経験を有した術者のみが使用することが望ましいと考える。したがって、承認条件2及び承認条件3については引き続き適切に対応するとともに、再審査期間中に確立したトレーニング体制を継続することが適切であると機構は判断した。

総合評価

安全対策に係る指導を行った上で、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリ1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。