

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	アキュイティ スティーラブル
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、除細動機能付植込み型ペーシングパルスジェネレータ（CRT-D）用リードとして用い、CRT-D とともに心再同期治療（CRT：Cardiac Resynchronization Therapy）を行い、心不全状況を改善する目的で使用する。
承 認 年 月 日	平成 20 年 2 月 26 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

アキューイティ スティーラブル（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、除細動機能付の CRT に使用するパルスジェネレータ（CRT-D）とともに使用する。

本機器の再審査期間は、先発品「イージートラック・リード、イージートラック JL」（承認日：平成 17 年 7 月 6 日、21700BZY00356000）及び「イージートラック CS、イージートラック 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。本機器の固定の際に留置を安定させるために遠位部（先端部分）が J 型に成形されている点が先発品及び「イージートラック 2 リード」（承認日：平成 18 年 8 月 31 日、21800BZY10201000）との主な差分である。なお、先発品の「イージートラック・リード、イージートラック JL」及び「イージートラック CS、イージートラック 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*。

（*イージートラック・リード、イージートラック JL」及び「イージートラック CS、イージートラック CS リード」は、いずれも承認後には本邦では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 20 年 2 月 26 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。再審査期間中の本機器の出荷数は●本であり、使用患者数は 35 例である。本使用成績調査では 35 例が全て収集された。1 症例あたりの観察期間は本機器植込み後から 3 ヶ月前後とされた。市販後臨床試験は実施されていない。

**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。

2. 使用成績調査の概要

(1) 患者背景

収集された 35 例が安全性評価対象とされた（20 施設）。内訳は、男女別では男性 25 例、女性 10 例、であり、植込み時の年齢別では 75 歳未満 23 例、75 歳以上 11 例、不明 1 例であった。主な患者背景について表 1 に示した。

¹ 医療機器再審査情報提供時に訂正（訂正前：動）

表 1 患者背景

患 者 背 景	症例数 (%)
心不全成因	
虚血性心不全	9 (25.7%)
非虚血性心不全	24 (68.6%)
その他 (いずれも拡張型心筋症)	3 (8.6%)
NYHA クラス分類	
Ⅱ	2 (5.7%)
Ⅲ	26 (74.3%)
Ⅳ	7 (20.0%)
左室駆出率	
35%以下	34 (97.1%)
35%超	0 (0%)
データなし	1 (2.9%)
QRS 幅	
120ms 以上	34 (97.1%)
120ms 未満	0 (0%)
データなし	1 (2.9%)

本機器にはリードの全長の異なる 2 つのタイプが存在し (80cm、90cm)、使用成績調査で植込まれた症例数は、80cm が 28 例、90cm が 7 例であった。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 19 例、及び「コンタック リニューアル 4 HE」は 11 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 5 例であった。

また、3 ヶ月前後のフォローアップが実施された症例数は 35 例中 24 例 (68.6%) であった。3 ヶ月前後のフォローアップが達成できなかった症例 11 例の内訳は、リードディスロジにより使用成績調査が中止 1 例、転院転居 2 例、来院せず 6 例、本機器の摘出 2 例であった。

(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 5 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 3 例に 3 件発現し (発現症例率 8.6%、3 例/35 例)、発現した主な有害事象は、「ディスロジ」3 例であった。なお、本機器の承認時に提出された外国臨床試験では、110 例中 27 例に 31 件の因果関係の否定できないリード関連の有害事象がみられた (発現症例率 24.5%、27 例/110 例)。(参考までに、「イーजीトラック 2 リード」、「コンタック リニューアル 4」及び「イーजी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 DECREASE-HF 臨床試験では、358 例中 83 例に 113 件の因果関係の否定できないリード関連の有害事象がみられた (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、CRT-D 植込み後も心不全状態が回復せず死亡に至った 1 症例であり、医師により本機器との因果関係は否定されている。

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3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）

本使用成績調査において死亡となったのは本症例のみである。なお、本機器の承認時に提出された臨床試験における死亡例は110例中1例であった。（参考までに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。）

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35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5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3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2）。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2 リード測定値

使用成績調査		
項目	観察時期 (症例数)	平均値（最低値、最高値）
心内波高 (mV)	植込み時 (32)	9.7 (25.0、2.9)
	退院時 (26)	11.6 (25.0、3.2)
	3ヵ月前後 (19)	13.0 (25.0、3.3)
ペーシングイン ピーダンス (Ω)	植込み時 (35)	1016.2 (1868、478)
	退院時 (30)	824.0 (1874、421)
	3ヵ月前後 (23)	739.2 (1284、324)
ペーシング閾値 (V) [パルス0.5ms]	植込み (16)	1.6 (4.0、0.4)
	退院 (13)	1.5 (2.4、0.4)
	3ヵ月前後 (10)	1.0 (1.8、0.4)

②NYHA分類の推移及びNYHA分類改善率を表3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3 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	35	0 (0%)	2 (5.7%)	26 (74.3%)	7 (20.0%)
退院時	33	1 (3.0%)	21 (63.6%)	9 (27.3%)	2 (6.1%)
3ヵ月前後	24	1 (4.2%)	14 (58.3%)	7 (29.2%)	2 (8.3%)

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11 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。すべて非重篤）は4例に発現し、有害事象の発現症例率は36.4%（4例/11例）であった。また、75歳以上の高齢者における死亡はなかった。

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なかった。

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ディスロジが発生し再手術が実施された症例について、不具合として評価されていないことが判明した。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 3 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が行われた 2 例及び再置換術が行われた 1 例である。これら 3 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。

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 3 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
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。

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●●本に対して本機器の使用成績調査における使用者数は 35 例であり、症例抽出率は 100%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」、「イーリートラック 2 リード」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。再審査期間中の本機器についての受講者数は12 名であった。また、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

² 医療機器再審査情報提供時に訂正（訂正前：動）

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 については、本機器の再審査期間は短期間であったため症例数は少ないものの症例抽出率は100%であり、また本機器と類似の「イージートラック 2 リード」では1000例を超える症例（症例抽出99.3%）で使用成績調査が実施されたことも踏まえ、承認条件1について満たされたと判断した。なお、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」及び「イージートラック 2 リード」において再審査期間中及び再審査期間終了後に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、本機器の安全性及び有効性の評価、及び「イージートラック 2 リード」の使用成績調査結果等を踏まえ、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー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。