

再審査報告書

平成 27 年 5 月 20 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                             | クイックサイト                                                                                               |
| 申 請 者 名                           | セント・ジュード・メディカル CRMD                                                                                   |
| 承 認 の<br>使 用 目 的 、<br>効 能 又 は 効 果 | 除細動機能付植込み型両心室ペーシングパルスジェネレータ又は除細動機能なし植込み型両心室ペーシングパルスジェネレータとともに使用し、心筋に長時間連続して刺激を与え、心臓のリズムを補正することを目的とする。 |
| 承 認 年 月 日                         | 平成 19 年 6 月 1 日                                                                                       |
| 再 審 査 期 間                         | 平成 19 年 6 月 1 日から平成 20 年 7 月 5 日                                                                      |

## 1. 製造販売後調査全般

クイックサイト（以下「本品」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規則的に弱い電気刺激を与え、心室の収縮を同期化する心臓再同期療法（CRT: Cardiac Resynchronization Therapy）を行うことができる植込み型パルス発生器と接続して使用される植込み型心臓ペースメーカーの導線及びその付属品である。

本品の使用成績調査は、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、承認条件に基づき承認日である平成 19 年 6 月 1 日から平成 20 年 7 月 5 日まで実施し、全国 161 施設から 269 例が登録された。観察時期は植込み時、退院時又は植込みから 1 週間後のいずれか早い時期、植込み後 6 ヶ月（前後 1 ヶ月）とされた。製造販売後臨床試験は実施されていない。

本品は平成 20 年 2 月 28 日に使用期限の延長、平成 21 年 10 月 19 日に付属品であるスタイレットの原材料変更に関する承認事項一部変更承認申請が承認された。

なお、本品は平成 21 年 10 月をもって、本邦での販売を終了している。

## 2. 使用成績調査の概要

### （1）患者背景

登録された 269 例のうち、脱落及び除外による 4 例を除く 265 例が評価対象となった（表 1）。3 例は使用成績調査カードの不備訂正が完了しなかったため、また、1 例は調査中に調査担当科が廃止となり調査カードが回収できなかったため、脱落及び除外となった。なお、植込み不成功例については、別項（表 4）に記す。調査症例総数は 265 例中、適用範囲内の使用症例は 99 例であった。本調査における本品の適用患者の定義は、以下の通りであり、適用範囲外と判断された原因は、QRS 幅の基準を満たさない、等であった。

#### <本品の適用患者の定義>

「至適薬物療法が行われているにもかかわらず、症状が改善しない 1.の基準のすべてを満たす心不全患者であり、2.又は 3.を満たす患者(ただし、一過性または可逆性の原因に由来するものを除く)」

#### 1.対象とする心不全患者

- ①NYHA クラスⅢまたはⅣ（中等度、重度）の心不全患者
- ②左室駆出率 35%以下（左心機能不全）
- ③QRS 幅 150ms 以上（心室内伝導障害）

#### 2.次のいずれかの心臓突然死のリスクを有する患者

- ①致死性不整脈による心室頻拍または心室細動
- ②血行動態が破綻する心室頻拍または心室細動
- ③非持続性心室頻拍が確認され、かつ電気生理学的検査により心室頻拍または心室細動が誘発される

#### 3.本邦における植込み型除細動器の埋込み基準に適合する患者

表 1 患者背景（n=265 例）

| 項 目          |       | 内 訳         |
|--------------|-------|-------------|
| 性別           | 男性    | 199(75.1%)  |
|              | 女性    | 66(24.9%)   |
| 年齢           |       | 66.0±11.6 歳 |
| 基礎心疾患 ※<br>1 | 冠動脈疾患 | 65(24.5%)   |
|              | 心筋梗塞  | 49(18.9%)   |
|              | 心筋症   | 170(64.2%)  |
|              | 弁膜症   | 23(8.7%)    |

|       |        |                         |
|-------|--------|-------------------------|
|       | その他    | 28(10.6%) <sup>※2</sup> |
| 不整脈歴  | 心室性不整脈 | 心室頻拍 (VT)               |
|       |        | 171(64.5%)              |
|       |        | 心室細動 (VF)               |
|       |        | 39(14.7%)               |
|       |        | EPS <sup>※3</sup> にて誘発  |
|       |        | 24(9.1%)                |
|       |        | なし                      |
|       |        | 59(22.3%)               |
|       | 心房性不整脈 | 心房細動 (Af)               |
|       |        | 98(37.0%)               |
|       |        | 心房粗動 (AF)               |
|       |        | 17(6.4%)                |
|       |        | なし                      |
|       |        | 145(54.7%)              |
|       |        | その他                     |
|       |        | 14(5.3%) <sup>※4</sup>  |
|       | 徐脈性不整脈 | なし                      |
|       |        | 152(57.4%)              |
|       |        | 洞停止                     |
|       |        | 7(2.6%)                 |
|       |        | 洞機能不全 (徐脈頻脈症候群)         |
|       |        | 13(4.9%)                |
|       |        | 房室ブロック                  |
|       |        | 49(18.5%)               |
|       |        | 洞機能不全症候群(変時性不全)         |
|       |        | 16(6.0%)                |
|       |        | 脚ブロック                   |
|       |        | 31(11.7%)               |
|       |        | その他                     |
|       |        | 14(5.3%) <sup>※5</sup>  |
| 失神の既往 | あり     | 87(32.8%)               |
|       | なし     | 178(67.2%)              |

※1 複数選択

※2 その他内訳：心サルコイドーシス (6)、慢性心不全(3)、うっ血性心不全(1)、サルコイドーシス (1)、心房中隔欠損症(2)、筋ジストロフィー(1)、大動脈弁狭窄症(1)、ペースメーカーによる心機能低下(1)、僧帽弁閉鎖不全症(1)、高血圧性心疾患(1)、糖尿病Ⅲ型(1)、CD36欠損症(1)、ネマリニンミオパチー(1)、完全左脚ブロック(1)、非持続型心室頻拍(1)、心室中隔欠損術後、完全房室ブロック(1)、心筋炎後心筋症(1)、同期不全による心不全(1)、糖尿病(1)、高脂血症(1)

※3 EPS：electrophysiological study (心臓電気生理学的検査)

※4 その他内訳：心房頻拍(6)、房室結節回帰頻拍 (3)、発作性上室頻拍(1)、心房期外収縮(1)、心静止(1)、心房停止(1)、多源性 PVC (連発性) (1)

※5 その他内訳：徐脈性心房細動(8)、心房静止(1)、I度ブロック(1)、心房停止(1)、心室内伝導障害(1)、房室接合部調律(1)、三枝ブロック(1)

## (2) 安全性

### ① 不具合発現状況

安全性評価対象における有害事象の発現症例を表2に示す。

表2 不具合の種類別発現率 (n=265)

|            | 時期                                  |                                                  | 使用成績調査の<br>累計 |
|------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------|
|            | 1年次<br>平成19年7月<br>5日～平成20<br>年5月31日 | 2年次<br>平成20年6月1<br>日～平成21年2<br>月5日 <sup>※1</sup> |               |
| 調査施設数      | 150施設                               | 161施設 <sup>※2</sup>                              | 161施設         |
| 調査症例数      | 38例                                 | 227例                                             | 265例          |
| 不具合等の発現症例数 | 7例                                  | 33例                                              | 40例           |
| 不具合等の発現件数  | 9件 <sup>※3</sup>                    | 43件 <sup>※3</sup>                                | 52件           |
| 不具合等の発現症例率 | 23.7%                               | 18.9%                                            | 19.6%         |

| 不具合の種類                 | 不具合の種類別発現症例 [件 (%) ]  |         |         |
|------------------------|-----------------------|---------|---------|
| 出血/血腫                  | 0(0.0%)               | 1(0.4%) | 1(0.4%) |
| 右半身麻痺/構音障害             | 0(0.0%)               | 1(0.4%) | 1(0.4%) |
| 横隔膜/横隔神経刺激<br>(トイッチング) | 2(5.3%)               | 5(2.2%) | 7(2.6%) |
| 左室ペーシング閾値上昇            | 2(5.3%) <sup>※4</sup> | 3(1.3%) | 5(1.9%) |
| 左室ペーシング不全              | 0(0.0%)               | 1(0.4%) | 1(0.4%) |
| 感染症                    | 1(2.6%)               | 6(2.6%) | 7(2.6%) |
| 左室リードの移動/脱落<br>(ディスロジ) | 2(5.3%)               | 6(2.6%) | 8(3.0%) |
| 右室リードの移動/脱落<br>(ディスロジ) | 0(0.0%)               | 0(0.0%) | 0(0.0%) |
| 右室ペーシング閾値上昇            | 0(0.0%)               | 2(0.9%) | 2(0.8%) |
| 右室穿孔                   | 0(0.0%)               | 2(0.9%) | 2(0.8%) |
| 心嚢液貯留                  | 0(0.0%)               | 0(0.0%) | 0(0.0%) |
| 気胸                     | 0(0.0%)               | 1(0.4%) | 1(0.4%) |
| BNP <sup>※5</sup> 上昇   | 0(0.0%)               | 1(0.4%) | 1(0.4%) |
| 補助換気を必要とする呼吸停止         | 0(0.0%)               | 0(0.0%) | 0(0.0%) |
| パルスジェネレータ故障の疑い         | 0(0.0%)               | 0(0.0%) | 0(0.0%) |
| 不適切作動                  | 1(2.6%)               | 8(3.5%) | 9(3.4%) |
| 左室リード操作不能              | 0(0.0%)               | 2(0.9%) | 2(0.8%) |
| 左室リード損傷                | 1(2.6%)               | 4(1.8%) | 5(1.9%) |

※1 登録期間終了時（平成20年7月5日）より6ヶ月後（±1ヶ月）までの期間とした

※2 1年次に契約していた150施設を含む

※3 本品の不良及び機能不良を含む

※4 左室リードの移動/脱落に伴う事象として追加

※5 BNP：brain natriuretic peptide（脳性ナトリウム利尿ペプチド）

## ② 死亡症例

本調査中に報告された死亡症例は 22 例あり、担当医師により、いずれも本品との因果関係は否定された。死亡理由は、心不全増悪 8 例、多臓器不全 3 例、敗血症 3 例、心筋梗塞 2 例、肺癌 1 例、心室細動 1 例、心室頻拍 1 例、肺塞栓症 1 例、急性胆嚢炎 1 例、薬剤性肺障害 1 例であった。

機構は、死亡例の詳細を確認したところ機器の不具合等との関連はなく、またその他安全性について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） 有効性

有効性解析対象例は、安全性解析対象例と同じく 265 例とされたが、調査中止のため判定不能とされた 20 例及び CRT を行わなかった 5 例を除いた 240 例で解析された。植込み成功率について、申請前臨床試験の結果との比較を以下の表 3 に記す。また、表 4 に植え込み不成功例の内訳を記す。

表3 本品の植込み成功率の比較

| 項目     | 使用成績調査結果（本調査）<br>(n=265) | 臨床試験の結果（承認申請時）<br>(n=162) |
|--------|--------------------------|---------------------------|
| 植込み成功率 | 95.5%                    | 94.4%                     |

表4 植込み不成功例の内訳

| 患者<br>No. | シリアル番号 | 植込み不成功の理由                          | 処置        |
|-----------|--------|------------------------------------|-----------|
| ■         | ■      | CS <sup>※1</sup> に弁様構造物があり通過できなかった | ICDに切り替え  |
| ■         | ■      | スタイレット操作不能 <sup>※2</sup>           | 他社製リードを使用 |
| ■         | ■      | 留置できる血管がなかった                       | 他社製リードを使用 |
| ■         | ■      | 適切と思われる場所がなかった                     | 他社製リードを使用 |
| ■         | ■      | 留置できる血管がなかった                       | 摘出        |
| ■         | ■      | 適切な血管がなかった                         | 他社製リードを使用 |
| ■         | ■      | ターゲットの血管の形状によりデリバリー不可              | 他社製リードを使用 |
| ■         | ■      | 留置不可能                              | 他社製リードを使用 |
| ■         | ■      | 至適部位へのデリバリー不可                      | 他社製リードを使用 |
| ■         | ■      | 不通過                                | 他社製リードを使用 |
| ■         | ■      | CSに固定できず                           | 抜去        |
| ■         | ■      | 適切な血管がなかった                         | 抜去        |

※1 CS：coronary sinus（冠静脈洞）

※2 フラッシュが不十分だったためであり、本品の不具合によるものではない。

本調査では、有効性評価判定として、心臓再同期治療の判定（医師の主観に基づき、「有効」「悪化」「不変」と判定）がなされた。結果を表5に記す。また、植込み時及び植込み後6ヶ月時点での電氣的測定値について表6に記す。

表5 有効性評価判定（n=240）<sup>※1</sup>

| 項目          | 判定         |
|-------------|------------|
| 心臓再同期治療について | 有効         |
|             | 悪化         |
|             | 不変（又は無効）   |
|             | 187（77.9%） |
|             | 3（1.3%）    |
|             | 50（20.8%）  |

※1 調査中止のため判定不能とされた20例及びCRTを行わなかった5例を除く

表6 電氣的測定値

| 測定時期 | キャプチャー閾値 <sup>※1</sup> （V）    | インピーダンス <sup>※2</sup> （Ω） |
|------|-------------------------------|---------------------------|
| 植込み時 | 1.3±1.0<br>（テストパルス幅0.6±0.2ms） | 566.9±149.9               |
| 6ヶ月後 | 1.2±1.1<br>（テストパルス幅0.6±0.3ms） | 528.5±132.5               |

※1 植込み時：n=248、6ヶ月後：n=193

※2 植込み時：n=250、6ヶ月後：n=200

本品の植込み成功率は、承認申請時に添付された臨床試験結果と同等の成績を示した。また、心臓再同期治療についても、77.9%が有効と評価されており、既存の市販品と比較しても本品は同等の有効性を有する。

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。

#### （4）特別な背景を有する患者

本調査において、80歳以上の高齢者は20例が収集された。80歳以上の死亡例は2例報告されており、誤嚥性肺炎からの敗血症による死亡及びMRSA感染後の敗血症による死亡がそれぞれ1件であった。また、不具合情報として右室リードによる右室穿孔が1件、感染症が1件報告された。小児に対する使用実績はない。

### 3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査は実施されていない。

### 4. 不具合及び感染症

再審査期間中にリード感染症に関する1件の不具合報告があったが、これは既知の有害事象であり、その他再審査期間中に未知の不具合報告はなかった。本品は生物由来の構成品を使用しておらず、これまでに本品に起因すると報告のあった感染症例はなかった。

### 5. 研究報告

本品について、承認後から再審査申請後現時点までに厚生労働省に報告された研究報告はなかった。

### 6. 重大な措置、海外からの情報

2008年9月までに確認されている主要国における本品の承認、出荷状況及び使用目的、効能又は効果を地域別に表7に示す。また、2008年9月までに外国において本品の回収及び販売中止等の措置は取られていない。

表7 承認及び販売に関する海外の状況

| 国名/地域 | 販売名                | 承認（許可）状況<br>及び許可年月日           | 使用目的、<br>効能又は効果        | 販売数(個) |
|-------|--------------------|-------------------------------|------------------------|--------|
| 米国    | QuickSite<br>1056K | PMA Application<br>平成16年6月30日 | 両室ペーシングシステムの一部として適用する。 | ■      |
| EU    | QuickSite<br>1056K | CE Mark<br>平成15年6月3日          |                        | ■      |
| その他   | QuickSite<br>1056K | —                             | —                      | ■      |
| 総計    |                    |                               |                        | ■      |

### 7. 承認条件

本品は承認時において3つの承認条件が付された。

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、冠動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、本品の適切な取り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整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。

#### 1) 承認条件1について

申請者は、登録対象を本品使用全例とした実施要綱等を作成の上、使用成績等調査実施計画書を提出し、調査を行った。本品の再審査期間中の出荷数463本に対し、本品の使用成績調査にお

ける調査症例数は 269 例（本品使用数：280 本）であった。表 8 に記載する理由により、6 例（本品使用数：6 本）については、調査登録することができず、全例調査を行うことができなかった。

表 8 症例登録に至らなかった理由

| 理由                                     | 症例数（施設数） |
|----------------------------------------|----------|
| 院内規定により、患者同意が取得できなかった症例を登録することができなかった。 | 4例（3施設）  |
| 症例追加に伴う契約変更手続きが完了しなかったため               | 2例（1施設）  |

次に、臨床使用数及び症例登録率を表 9 に示す。取扱い不備などにより、植込みには至らなかったものの、再手術等により 1 患者に対して本品が複数使用されたケースがあったため、調査症例数と本品の臨床使用数は異なる数字となった。すなわち、調査症例数である 269 例のうち、1 症例につき本品が 1 本使用された症例数は 259 例（本品使用数：259 本）、1 症例につき本品が 2 本使用された症例数は 9 例（本品使用数：18 本）、1 症例につき本品が 3 本使用された症例数は 1 例（本品使用数：3 本）であり、計 280 本が臨床使用された。

表 9 臨床使用数及び調査登録率

| 年次 | 出荷数量 | 内訳   |      |     | 調査症例数                 | 調査登録率 |
|----|------|------|------|-----|-----------------------|-------|
|    |      | 臨床使用 | 形状見本 | 未使用 |                       |       |
| 1  | 429  | 279  | 5    | 123 | 269<br>※使用本数<br>は280本 | 98.0% |
| 2  | 34   | 7    | 0    | 49  |                       |       |
| 合計 | 463  | 286  | 5    | 172 |                       |       |

以上より、症例登録に至った調査登録率は 280 例/286 例＝98.0%となり、全例調査実施には至らなかったものの、市販後の安全性及び有効性を評価するには十分な症例数を有していると申請者は説明した。

## 2) 承認条件 2 について

申請者は、この承認条件を遵守するために、本品及び関連手技に関する教育プログラムを策定した。この教育プログラムを受講した医師のみが本品の植込み術を実施可能とした。

## 3) 承認条件 3 について

申請者は、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の要件として、埋込型除細動器移植術（平成 18 年 3 月 6 日保医発第 0306003 号、平成 20 年 3 月末まで適用）及び両室ペーシング機能付き埋込型除細動器移植術（平成 20 年 3 月 5 日保医発第 0305003 号、平成 20 年 4 月より適用）の施設基準を満たし、本品の保険償還が可能な施設にのみ販売を行った。また、当該施設基準は本品に関連する手術及び検査を実施するために必要な体制につき規定しており、本承認条件の意図する要件を十分満たすと説明した。

機構は、承認条件 1 については全例調査が遵守されなかったが、280 例/286 例（98.0%）とほぼ全例に近い症例数を調査できており、本品の有効性及び安全性を評価するには十分な症例数を有していると判断し、本品の有効性及び安全性に関する評価ができたという申請者の見解を了承した。また、その他の承認条件においても、申請者の説明を了承し、承認条件は満たされていると判断した。なお、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

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本品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。継続される承認条件は以下の 2 つである。

承認条件：

1. 心不全治療を目的とした心臓再同期療法、冠動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、本品の適切な取り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。
2. 本品に関連する手術及び検査を実施する体制を整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。