

再審査報告書

平成 29 年 6 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	①③④ 機械器具 7 内臓機能代用器 ② 機械器具 12 理学診療用器具
一 般 的 名 称	① 植込み型心臓ペースメーカ ② 自動植込み型除細動器 ③ 心内膜植込み型ペースメーカーリード ④ 植込み型除細動器・ペースメーカーリード
販 売 名	① メドトロニック Advisa MRI ② Evera MRI ICD シリーズ ③ キャプシュアー-FIX MRI リード キャプシュアー-Sense MRI リード キャプシュアー-FIX NOVUS リード ④ Sprint クアトロ MRI スクリューインリード Sprint クアトロ MRI スクリューインリード S
申 請 者 名	日本メドトロニック株式会社
承 認 の 使用目的又は効果	別紙 1 参照
承 認 年 月 日 承認事項一部変更 年 月 日	別紙 2 参照
再 審 査 期 間	平成 27 年 3 月 28 日まで

1. 製造販売後調査全般

メドトロニック Advisa MRI は植込み型心臓ペースメーカであり、Evera MRI ICD シリーズは自動植込み型除細動器であり、キャプシュアー-FIX MRI リード、キャプシュアーSense MRI リード及びキャプシュアー-FIX NOVUS リードは心内膜植込み型ペースメーカリードであり、Sprint クアトロ MRI スクリューインリード及び Sprint クアトロ MRI スクリューインリード S は植込み型除細動器・ペースメーカリードである。以上の 7 品目（以下「当該品目」という。）は、一定の条件下において MRI 検査を行うことのできる製品として開発された。当該品目の使用成績調査は、当該品目の植込み患者が MRI 検査を実施した際の不具合・有害事象の発現率を調査し、安全性を確認することを目的に、キャプシュアー-FIX NOVUS リードは MRI 対応のための一部変更承認日である平成 26 年 10 月 9 日から、その他の 6 品目は承認日から平成 27 年 3 月 28 日まで、承認条件に基づき一定数に達するまで全例調査が実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

メドトロニック Advisa MRI（デュアルチャンバ型（以下「DR」という。））、キャプシュアー-FIX MRI リード、キャプシュアーSense MRI リード（以下「メドトロニック Advisa MRI（DR）等 3 品目」という。）を対象とした使用成績調査及び Evera MRI ICD シリーズ、メドトロニック Advisa MRI（シングルチャンバ型（以下「SR」という。））、キャプシュアー-FIX MRI リード、キャプシュアーSense MRI リード、キャプシュアー-FIX NOVUS リード、Sprint クアトロ MRI スクリューインリード、Sprint クアトロ MRI スクリューインリード S（以下「Evera MRI ICD シリーズ等 7 品目」という。）を対象とした使用成績調査の計 2 つの調査が実施された。

メドトロニック Advisa MRI（DR）等 3 品目を対象とした使用成績調査は平成 24 年 3 月 29 日から平成 27 年 3 月 28 日の期間に行われ、当該品目が植え込まれた患者のうち、MRI 検査が実施された 726 件（609 例）が安全性解析対象とされた（表 1）。Evera MRI ICD シリーズ等 7 品目を対象とした使用成績調査は平成 26 年 9 月 25 日から平成 27 年 3 月 28 日の期間に行われ、当該品目が植え込まれた患者のうち、MRI 検査が実施された 3 件（3 例）が安全性解析対象とされた（表 2）。以下の 3 つの重点調査事項と 3 つの安全性に影響を与えと考えられる要因について調査された。なお、メドトロニック Advisa MRI（DR）等 3 品目の調査では、症例登録期間外の MRI 撮像による誤登録 1 件及び調査実施の協力が得られなかった 2 件は本調査から除外された。

重点調査事項

- 1) MRI 検査の詳細（実施条件）
- 2) SureScan モード¹on への切り替え前・off への切り替え後の本品の主要パラメータ
- 3) MRI 検査実施中の不具合・有害事象

安全性に影響を与えと考えられる要因

- 1) MRI 検査実施部位別の主要パラメータ変動
- 2) MRI 対応品目植込み後 6 週以内の撮像
- 3) その他、規定の撮像条件が遵守されなかった撮像

¹ MRI 検査を行う際にプログラマを用いてあらかじめ設定するモード。SureScan モードを on に切り替え、MRI ペーシングモード及び MRI ペーシングレートを設定することで MRI スキャンが可能になる。

表1 使用された本体とリードの組合せ（メドトロニック Advisa MRI（DR）等）

本体	留置リード	撮像 症例数
メドトロニック Advisa MRI (DR)	キャプシュア－FIX MRI リード2本	365
	キャプシュア－Sense MRI リード／キャプシュア－FIX MRI リード各1本	156
	キャプシュア－Sense MRI リード2本	88
	計	609

表2 使用された本体とリードの組合せ（Evera MRI ICD シリーズ等）

本体	右心室（以下「RV」という。） 留置リード名	右房（以下「A」という。） 留置リード名	撮像 症例数
メドトロニック Advisa MRI（DR）	キャプシュア－FIX NOVUS リード	キャプシュア－FIX NOVUS リード	2
Evera MRI ICD シリーズ	Sprint クアトロ MRI スクリューインリード	キャプシュア－Sense MRI リード	1
	計		3

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、メドトロニック Advisa MRI（SR）及び Sprint クアトロ MRI スクリューインリード S については MRI 撮像症例数がなく、Evera MRI ICD シリーズ、キャプシュア－FIX NOVUS リード及び Sprint クアトロ MRI スクリューインリードについては、MRI 撮像症例数が少ないことを踏まえ、本調査により Evera MRI ICD シリーズ、メドトロニック Advisa MRI（SR）、キャプシュア－FIX NOVUS リード、Sprint クアトロ MRI スクリューインリード及び Sprint クアトロ MRI スクリューインリード S（以下「Evera MRI ICD シリーズ等5品目」という。）における MRI 検査の安全性が評価可能と判断した根拠の説明を申請者に求めた。

申請者は、Evera MRI ICD シリーズには除細動機能が含まれているものの、MRI 撮像による磁場が機器に与える影響（移動、部品及び回路の故障、誤動作、発熱、意図しない心刺激）はメドトロニック Advisa MRI と同等であり、Evera MRI ICD シリーズ等5品目特有の機器への影響はないと判断したと説明した。

機構は、申請者の説明は妥当であり、メドトロニック Advisa MRI（DR）等3品目の使用成績調査の結果から Evera MRI ICD シリーズ等5品目における MRI 検査を行う際の安全性をまとめて評価することは可能であると判断した。

（1）安全性

メドトロニック Advisa MRI（DR）等3品目の使用成績調査の安全性解析対象症例 609 例についての結果は以下のとおりである。

重点調査事項

1) MRI 検査の詳細（実施条件）

MRI 検査実施条件の不遵守は、MRI 対応の確認及び SureScan モードへの切り替えなし 1 件 (0.1%)、検査中の循環動態モニタリングなし 1 件 (0.1%)、除細動器の準備なし 20 件 (2.8%)、除細動器の準備状況不明 12 件 (1.7%) であった。MRI 対応の確認及び SureScan モードへの切り替えなしの 1 件では、脳梗塞により緊急搬送され、脳神経外科から循環器科への確認がないまま MRI 撮像されたが、不具合・有害事象はなく、その後条件付 MRI 対応ペースメーカーについて再度院内で情報提供が行われた。

以上の結果より、上記の MRI 検査実施条件の不遵守を確認した施設に対して、実施条件の確認・遵守の依頼がなされた。また、平成 27 年 4 月に開催された日本医学放射線学会総会及び平成 27 年 7 月に開催された日本不整脈学会学術大会において、MRI 検査に関する安全性についての情報提供及び実施条件を遵守した適正な MRI 撮像するよう再度周知が実施された。

2) SureScan モード on への切り替え前・off への切り替え後の本品の主要パラメータ

SureScan モード切り替え前後のリードインピーダンス、ペーシング閾値の集計を表 3 に示す。

表 3 主要パラメータの変化量<メドトロニック Advisa MRI (DR) >

パラメータ	MRI 検査	検査数	平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
インピーダンス (A) [Ω]	前	710	499.8	73.9	856	494.0	323
	後	704	498.6	74.8	788	494.0	304
	変化量	702	-1.7	29.2	162	0.0	-133
インピーダンス (RV) [Ω]	前	710	543.1	94.7	1201	532.0	361
	後	704	547.5	95.3	1180	532.0	361
	変化量	702	4.3	28.3	271	0.0	-76
ペーシング閾値 (A) [V]	前	648	0.6465	0.3319	2.750	0.5000	0.250
	後	641	0.6247	0.3165	3.000	0.5000	0.250
	変化量	637	-0.0192	0.1385	0.500	0.0000	-0.500
ペーシング閾値 (RV) [V]	前	710	0.7502	0.2688	3.000	0.7500	0.250
	後	704	0.7430	0.2789	3.250	0.7500	0.250
	変化量	702	-0.0071	0.1287	0.500	0.0000	-0.725

承認申請時に提出された MRI 安全ペーシングシステム試験成績より、MRI 撮像後にペーシング閾値が上昇する可能性が否定できなかったことから、安全マージンを確保するため、ペーシング閾値が 2.0 V 以上である患者には MRI を実施しないこととされた。MRI 撮像前のペーシング閾値について、MRI 撮像条件の 2.0 V を超えていた症例は 6 例であった。この 6 例が撮像条件（ペーシング閾値が 2.0 V 以上である患者には MRI を実施しないこと）を逸脱して MRI 撮像が行われた原因については、MRI 検査前の SureScan モード切り替え時はプログラマに撮像条件が表示され、確認をしないと切り替えができない仕様であるため、確認が不十分であったということではなく、MRI 検査の必要性が高く、MRI 撮像によるリスクよりも医学的メリットが勝っていると医師が判断した場合に実施されたと推測される。当該症例のペーシング閾値変化率は最大 22% であり日内変動 (5%~60%) 以内であった。さらに、撮像後のペーシング閾値は最大 3.25 V であり SureScan モード設定時出力のパルス振幅 5.0 V において十分なマージンが確保されており、安全性上問題となる点はなかったが、適正使用確保の観点から、適切な MRI 使用手順、撮像条件については引き続き、添付文書、研修等で情報提供を継続する。

3) MRI 検査実施中の不具合・有害事象

安全性評価対象 609 例における不具合・有害事象の発現は、「しびれ」、「モード変更による胸部不快」及び「心房細動」が各 1 例 (0.16%) であった。「しびれ」及び「モード変更による胸部不快」は、MRI 撮像による有害事象である可能性は否定され、健康被害はなかった。また、MRI 検査は中止され、当日中に回復が確認された。

「心房細動」は、メドトロニック Advisa MRI (DR) 及びその他の要因との因果関係は「不明」、転帰は「不明」であった。なお、リードとの因果関係は否定された。当該症例は心房細動罹患中であることから新たに発現した症状ではなく、発作の繰り返しが示唆され、また、特段の処置は不要とされた。

安全性に影響を与えると考えられる要因

1) MRI 検査実施部位別の主要パラメータ変動

MRI 検査の実施部位は、脳 352 件 (48.5%)、脊椎・脊髄 133 件 (18.3%)、頭頸部 69 件 (9.5%)、胸部 61 件 (8.4%)、腹部 59 件 (8.1%)、四肢・関節 (上肢・下肢) 47 件 (6.5%)、骨盤 17 件 (2.3%)、その他 31 件 (4.3%)、不明 15 件 (2.1%) であった。承認申請時に添付した臨床試験において撮像対象外であった胸部も含め、問題となる結果は見られなかった。

2) MRI 対応品目植込み後 6 週間以内の撮像

リードのディスロジの可能性低減、電気的特性の安定化のため、当該品目植込み後 6 週間以内の MRI 検査を行わないことを撮像条件に設定しているが、安全性評価対象症例において当該品目植込み後 6 週間以内に MRI 検査が 5 件行われた。いずれも撮像前後において、臨床的に問題となるペーシング閾値上昇は認められず、不具合・有害事象の発現もなかった。この 5 件が撮像条件 (当該品目植込み後 6 週間以内の MRI 検査を行わないこと) を逸脱して MRI 撮像が行われた原因については、MRI 検査前の SureScan モード切り替え時にはプログラマに撮像条件が表示され、確認をしないと切り替えができない仕様であり、5 件の撮像目的は脳梗塞疑いの診断が多く、MRI 撮像によるリスクよりも医学的メリットが勝っていると医師が判断したためと推測される。また、撮像条件は添付文書及び研修において情報提供しており、適正使用確保の観点から、適切な MRI 使用手順についての情報提供を継続する。

3) その他、規定の撮像条件が遵守されなかった撮像

全例調査の対象となる撮像のうち、MRI 装置が準拠していなかった症例及び MRI 検査施設として登録がなされていなかった症例の計 2 例について、使用成績調査への協力が得られなかった。本調査での安全性評価はできなかったが、すべてに健康被害がなかったことが確認された。

なお、Evera MRI ICD シリーズ等 5 品目について調査が行われた 3 例についても、重点調査事項及び安全性に影響を与えると考えられる要因について特段の対応が必要となる問題点は認められなかった。

機構は、重点調査事項及び安全性に影響を与えると考えられる要因については、本調査により Evera MRI ICD シリーズ等 5 品目における MRI 検査を行う際の安全性をまとめて評価可能と判断した申請者の説明と、以上の結果から、本調査の対象である当該品目の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。

(2) 有効性

本調査の目的は、MRI 検査を実施した際の不具合・有害事象の発現率を調査して安全性を確認することであり、有効性の評価は実施していないが、調査対象症例において、MRI 検査が施行できなかった症例は認めなかった。

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

当該品目の不具合によるものと疑われる疾病等は「心房細動」1件であった。その他、MRI撮像に係る不具合・感染症報告はなかった。

MRI検査に関連しない重篤な不具合であるリードによる心穿孔、心嚢液貯留及び心タンポナーデの発生率は、キャプシュアーFIX MRI リードが 0.20 % (1件/500台：不具合報告件数/出荷数、以下同様)、キャプシュアーSense MRI リードが 0.03 % (1件/500)、キャプシュアーFIX NOVUS リードが 0.16 % (8件/500)、Sprint クアトロ MRI スクリューインリードが 0.49 % (25件/500)、Sprint クアトロ MRI スクリューインリード S が 0.19 % (9件/500) と報告された。また、MRI検査に関連しない感染症の発生率は、メドトロニック Advisa MRI が 0.03 % (1件/500)、Evera MRI ICD シリーズが 0 % (0件/500)、キャプシュアーFIX MRI リードが 0.003 % (1件/500)、キャプシュアーSense MRI リードが 0.004 % (2件/500)、キャプシュアーFIX NOVUS リードが 0.02 % (1件/500)、Sprint クアトロ MRI スクリューインリードが 0 % (0件/500)、Sprint クアトロ MRI スクリューインリード S が 0 % (0件/500) と報告された。ペースメーカーリードによる心穿孔及びペースメーカー・ペースメーカーリード感染は既知の事象であり、当該品目におけるこれらの事象の発生率は一般的なペースメーカー・ペースメーカーリードに比し高値ではないと考えられた。その他再審査中に報告された未知の不具合はなかった。

5. 研究報告

承認後から再審査期間終了時まで、特に安全性・有効性について追加の対応が必要となる研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間終了までに、海外において製造中止、回収、廃棄等に関する措置報告はなかった。

7. 承認条件

当該品目に承認時に付与された承認条件は、以下のとおりである。

<承認条件>

1. 関連学会と連携の上、実施施設基準及び実施者基準を設け、安全性を確保できる施設及び本品に関する十分な知識を有する医療従事者により本品の使用及びMRI検査が行われるように(行われるよう、)適切な措置を講ず(じ)ること。
2. 再審査期間中は、関連学会と連携の上、使用成績調査を行うと共(とも)に、本品植込み患者のうちMRI検査を行った患者について、一定数に達するまで全例調査し、その解析結果を報告すること。
3. MRI検査を行うための条件について、医療従事者に対する研修及び患者に対する教育を徹底し、十分なサポート体制を構築し、安全性の確保に努めること。

当該品目の承認条件に対する申請者の対応について、以下に示す。

承認条件 1

関連学会（日本医学放射線学会、日本磁気共鳴医学会、日本不整脈学会）により策定された施設基準に従い、関連学会監修の下、医療従事者に条件付き MRI 対応ペースメーカーの適正使用方法に関する所定の研修を提供した。

再審査期間中、MRI 検査非届出施設における MRI 検査の実施及び撮像条件非遵守例が発生したが、不具合・有害事象は認められなかった。以下の再発予防措置が施行された。

- ・一部の施設へ院内フローの確認及び実施条件の遵守の依頼
- ・平成 27 年 4 月に開催された日本医学放射線学会総会において、実施条件を遵守するよう周知。また、適正使用確保の観点から、適切な MRI 使用手順についての情報提供を継続する。

承認条件 2

再審査期間内に MRI 検査を実施した症例を調査対象とし、承認条件に基づき一定数（100 例）に達するまでの全例について使用成績調査を実施し、全例調査解除前に MRI 検査が実施された 609 例の解析結果を報告した。全例調査解除前に MRI 検査が実施されたが、施設からの使用成績調査への協力が得られず登録されなかった症例が 2 例あった。

承認条件 3

医療従事者に対して、条件付き MRI 対応デバイスの適正使用方法に関する研修を実施した。患者に対しては、MRI 非対応デバイス植込み患者との区別を明確にするため、条件付き MRI 対応カードを発行し、MRI 撮像時には患者手帳とともに施設への提示を求めている。医療従事者及び患者に対するサポート体制として、専用ウェブサイトの開設並びに専用ダイヤルの設置等を実施した。

機構は、申請者の対応は妥当であり、承認条件は満たされていると判断した。なお、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、当該品目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 1、3 については引き続き適切に対応することが妥当であると機構は判断した。なお、承認条件 1 は、品目によって記載が一部異なっていたため、統一するよう整備することが適切である。

8. 総合評価

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。継続される承認条件は以下のとおりである。

承認条件：

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

以上

別紙 1

一般的名称	販売名	使用目的又は効果
①植込み型心臓ペースメーカー	メドトロニック A d v i s a M R I	本品は、皮下の外科的に作製したポケットに植え込み、心臓内に留置する電極と接続して使用する植込み型心臓ペースメーカーである。 なお、本品は、撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査を行うことが可能となる機器である。 (1) 適応患者：徐脈に基づくめまい、ふらつき、失神などの症状があり、心拍数の回復により症状の改善が期待できる患者 (2) 適応疾患：房室ブロック、洞機能不全症候群、頸動脈洞症候群、神経調節性失神
②自動植込み型除細動器	E v e r a M R I I C Dシリーズ	本品は、心室性頻拍等の治療を目的として、体内に植え込み、心室センシング、ペーシング、抗頻拍ペーシング治療及び除細動を行う植込み型除細動器である。 なお、本品は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査を行うことが可能となる機器である。
③心内膜植込み型ペースメーカーリード	キャプシュアーF I X M R I リード	本品は、不整脈治療を目的に植込み型心臓ペースメーカー、植込み型除細動器等のパルス発生器と接続して、体内に植え込んで使用する経静脈リードであり、長時間心臓の自己脈をペースメーカーに伝達し、ペースメーカーの刺激電流を心筋へ伝達することによって、心臓リズムの補正に用いる。 なお、本品は撮像可能条件に適合

		する場合にのみ限定的にMRI検査が可能となる機器である。
同上	キャプシュア－Sense MRIリード	本品は、植込み型心臓ペースメーカ等のパルス発生器と接続して体内に植え込み、不整脈を治療するために使用されるペーシングリードである。心臓の自己脈をパルス発生器に伝達し、パルス発生器の刺激電流を心筋へ伝達することによって心臓のリズムを補正する。 なお、本品は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査が可能となる機器である。
同上	キャプシュア－FIX N OVUSリード	本品は、不整脈治療を目的に植込み型心臓ペースメーカ又は植込み型除細動器と接続して、体内に植え込んで使用するペーシングリードであり、長時間心臓の自己脈をペースメーカに伝達し、ペースメーカの刺激電流を心筋へ伝達することにより、心臓リズムの補正に用いる。 なお、本品は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査が可能となる機器である。
④植込み型除細動器・ペースメーカ リード	SprintクアトロMR Iスクリーインリード	本品は、植込み型除細動器及び両室ペーシング機能付除細動器に使用する植込み型除細動器用カテーテル電極であり、心室性頻拍等に対し1本のリードで心室センシング、ペーシング、抗頻拍ペーシング治療及び除細動を行うことを目的に使用する。なお、本品は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査を行うことが可能となる機器である。

同上	S p r i n t クアトロMR I スクリューインリードS	本品は、植込み型除細動器及び両室ペーシング機能付除細動器に使用する植込み型のカテーテル電極であり、心室性頻拍等に対し1本のリードで心室センシング、ペーシング、抗頻拍ペーシング治療及び除細動を行うことを目的に使用する。なお、本品は撮像可能条件に適合する場合にのみ限定的にMRI検査を行うことが可能となる機器である。
----	-------------------------------------	---

別紙

一般的名称	販売名	承認年月日	承認事項の一部変更年月日	承認事項の一部変更事項
①植込み型心臓ペースメーカー	メドトロニック A d v i s a M R I	平成 24 年 3 月 29 日	平成 24 年 11 月 29 日	併用可能なリード及びびレメトリ機器を追加する一部変更
			平成 26 年 3 月 26 日	MRI 撮像条件の記載整備
			平成 26 年 11 月 14 日	シングルチャンネル型のモデルを追加するための一部変更
			平成 28 年 4 月 5 日	静磁場強度 3.0T の MRI 検査に対応するための一部変更
②自動植込み型除細動器	E v e r a M R I I C D シリーズ	平成 26 年 9 月 25 日	平成 28 年 4 月 26 日	静磁場強度 3.0T の MRI 検査に対応するための一部変更
			平成 29 年 2 月 6 日	DF-1 コネクタを有するモデルの追加
③心内膜植込み型ペースメーカーリード	キャプシュア F I X M R I リード	平成 24 年 3 月 29 日	平成 28 年 4 月 5 日	静磁場強度 3.0T の MRI 検査に対応するための一部変更
同上	キャプシュア S e n s e M R I リード	平成 24 年 11 月 29 日	平成 28 年 4 月 5 日	静磁場強度 3.0T の MRI 検査に対応するための一部変更
同上	キャプシュア F I X N O V U S リード	平成 17 年 2 月 4 日	平成 26 年 10 月 9 日	MRI 対応とするための一部変更
			平成 28 年 4 月 5 日	静磁場強度 3.0T の MRI 検査に対応するための一部変更

④植込み型除細動器・ペースメーカーリード	S p r i n t アトロ MR I スクリュエーイン リード	平成 26 年 9 月 25 日	平成 28 年 4 月 26 日	静磁場強度 3.0T の MRI 検査に対応するための一部変更
同上	S p r i n t アトロ MR I スクリュエーイン リード S	平成 26 年 9 月 25 日	平成 28 年 4 月 26 日	静磁場強度 3.0T の MRI 検査に対応するための一部変更