

再審査報告書

令和元年 7 月 10 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 07 内臓機能代用器
一 般 的 名 称	1. 植込み型心臓ペースメーカ 2. 植込み型除細動器・ペースメーカーリード
販 売 名	1. アクセント MRI RF ニュアンス MRI RF アクセント MRI ニュアンス MRI 2. テンドリル MRI テンドリル MRI J アイソフレックス Optim アイソフレックス Optim J
申 請 者 名	アボットメディカルジャパン株式会社 (申請時：セント・ジュード・メディカル株式会社)
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	別紙 1 参照
承 認 年 月 日 承認事項一部変更等 年 月 日	別紙 2 参照
再 審 査 期 間	平成 27 年 3 月 28 日まで

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
MRI	Magnetic Resonance Imaging：磁気共鳴画像法
RA	Rigth Atrium：右心房
RV	Rigth Ventricle：右心室

1. 製造販売後調査全般

1) アクセント MRI RF、2) ニュアンス MRI RF、3) アクセント MRI、4) ニュアンス MRI は植込み型心臓ペースメーカであり、5) テンドリル MRI、6) テンドリル MRI J、7) アイソフレックス Optim、8) アイソフレックス Optim J は植込み型除細動器・ペースメーカリードである。なお、1) アクセント MRI RF と 2) ニュアンス MRI RF、3) アクセント MRI と 4) ニュアンス MRI、5) テンドリル MRI と 6) テンドリル MRI J、7) アイソフレックス Optim と 8) アイソフレックス Optim J は、それぞれ販売名のみ異なる品目である。

以上の 8 品目（以下「当該品目」という。）は、一定の条件下において MRI 検査が可能であ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実施された。本調査の期間は、7) アイソフレックス Optim 及び 8) アイソフレックス Optim J は MRI 対応のための一部変更承認日である平成 26 年 11 月 20 日から、その他の 6 品目は承認日（平成 25 年 6 月 7 日）から平成 27 年 3 月 28 日までであり、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。

また、当初承認時の製造販売業者であるセント・ジュード・メディカル株式会社は平成 30 年 4 月 1 日にアボットメディカルジャパン株式会社に社名変更した。

2. 使用成績調査の概要

使用成績調査は平成 25 年 6 月 7 日から平成 27 年 5 月 28 日の期間に実施され、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 411 件（344 例）が安全性解析対象とされ、以下 2 つの安全性評価項目について調査された（表 1）。なお、調査実施の協力が得られなかった 2 件（2 例）及び登録期間内の MRI 検査の実施が調査期間外に確認された 1 件（1 例）は本調査に登録されなかった。

評価項目

(1) 有効性及び安全性

- 1) MRI 検査時の不具合・有害事象の発現の有無及び内容
- 2) MRI 検査前後のリードにおける電氣的測定値

表 1 安全性解析対象症例

			使用数
本体	1) アクセント MRI RF		273
	2) ニュアンス MRI RF		33
	3) アクセント MRI		29
	4) ニュアンス MRI		9
留置リード	5) テンドリル MRI 又は	右心室（以下「RV」という。）リード	344
	6) テンドリル MRI J	右心房（以下「RA」という。）リード	280
	7) アイソフレックス Optim 又は 8) アイソフレックス Optim J		0

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、7) アイソフレックス Optim 及び 8) アイソフレックス Optim J について、調査期間に植え込まれた患者の MRI 検査の実施が 0 件（0 例）であったことを踏まえ、本調査により 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、MRI 対応となる一変承認日が平成 26 年 11 月 20 日であり、調査期間が短かったことが原因であるが、7) アイソフレックス Optim 及び 8) アイソフレックス Optim J は、5) テンドリル MRI と同等の構造であり MRI 検査による影響も同等であること並びに MRI 対応の併用医療機器が同一であることから本調査結果により安全性が評価可能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、7) アイソフレックス Optim 及び 8) アイソフレックス Optim J を含む当該品目の MRI 検査を行う際の安全性を本調査によりまとめて評価することは可能であると判断した。

（1）有効性及び安全性

1) MRI 検査時の不具合・有害事象の発現の有無及び内容

本調査における安全性解析対象件数 411 件（344 例）における MRI 検査との関係が疑われる不具合・有害事象の発現は、「ペーシング率上昇」、「心房細動」が各 1 件であった。「ペーシング率上昇」は、MRI 検査の施設基準を満たしていない施設による検査の実施であり、MRI モードへの変更が行われなかったことが原因であった。当該患者は、後日、フォローアップにて回復していたことが確認された。「心房細動」に関しては、調査機器との因果関係は「不明」であったが、検査手順は遵守されていた。当該患者は、その後経過観察となり、リプログラミング等の処置は実施されなかった。以上の結果より、上記の MRI 検査手順の不遵守を確認した施設に対して注意喚起が行われた。

当該品目の MRI 検査条件として、植込み後 6 週間経過後に MRI 検査可能と添付文書にて規定されているが、緊急の必要性から植込み後 6 週間以内の MRI 検査が 8 例確認された。これらの症例において、不具合・有害事象は報告されなかった。

予定された検査内容を完了せず MRI 検査を中止した件数は、安全性解析対象件数 411 件のうち 4 件であった。当該 4 件の内訳は、上記の心房細動の発現による中止が 1 件、患者希望による中止が 3 件であった。なお、患者の希望によって中止された 3 件については、当該品目に関連する不具合・有害事象は報告されなかった。

2) MRI 検査前後のリードにおける電氣的測定値

当該品目の MRI 検査前後のリードにおける電氣的測定値は表 2 のとおりである。MRI 撮像件数 411 件のうち、MRI 検査前で 3 件、MRI 検査後で 1 件において電氣的測定値が収集されなかった。

MRI 撮像件数 411 件のうち、RA リードが植え込まれた症例を対象とした MRI 撮像件数は 327 件であった。このうち、MRI 検査前に RA リード不使用の設定で使用されていた症例を含む 3 件、MRI 検査後に RA リード不使用の設定で使用されていた症例を含む 4 件は、RA リードの電氣的測定は実施されなかった。

表 2 MRI 検査前後の電氣的測定値

		MRI 検査前	MRI 検査後
RA リード			
	電氣的測定実施件数, (%)	324 (99.08)	323 (98.78)
キャプチャー閾値 (V)	平均±標準偏差 (範囲)	0.63±0.23 (0.13-1.88)	0.62±0.22 (0.25-1.88)
センシング閾値 (mV)	平均±標準偏差 (範囲)	3.14±1.34 (0.50-5.00)	3.25±1.36 (0.50-5.00)
インピーダンス (Ω)	平均±標準偏差 (範囲)	445.60±64.10 (300.00-800.00)	445.29±62.21 (310.00-810.00)
RV リード			
	電氣的測定実施件数, (%)	408 (100)	410 (100)
キャプチャー閾値 (V)	平均±標準偏差 (範囲)	0.71±0.21 (0.25-2.50)	0.71±0.21 (0.25-2.50)
センシング閾値 (mV)	平均±標準偏差 (範囲)	9.80±2.76 (1.80-12.50)	9.89±2.72 (2.10-12.50)
インピーダンス (Ω)	平均±標準偏差 (範囲)	524.59±76.49 (330.00-940.00)	523.59±73.94 (310.00-890.00)
電源電圧 (V)	平均±標準偏差 (範囲)	2.99±0.03 (2.80-3.08)	2.99±0.03 (2.80-3.08)

MRI 検査前後の電氣的測定値に大きな差異はなく、いずれも臨床上許容できる結果であった。なお、規定の MRI 撮像条件に従って、2.5V よりも高いペーシングキャプチャー閾値を示す患者に対する MRI 検査は実施されなかった。

機構は、以上の結果から有効性及び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) 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として 80 歳以上の患者群の MRI 検査前後のリードにおける電氣的測定値は表 3 のとおりである。本調査の解析対象とした 411 件 (344 例) のうち 80 歳以上の患者における MRI 検査は 138 件 (116 例) であった。このうち、1 件で MRI 検査前の電氣的測定値が収集されなかった。解析対象 138 件のうち、RA リードが植え込まれた症例を対象とした MRI 撮像件数は 110 件であった。このうち 1 件は、MRI 検査後の RA リード電氣的測定が実施されなかった。

表 3 80 歳以上の患者群における MRI 検査前後の電氣的測定値

		MRI 検査前	MRI 検査後
RA リード			
	電氣的測定実施件数, (%)	110 (100.00)	109 (99.09)
キャプチャー閾値 (V)	平均±標準偏差 (範囲)	0.62±0.20 (0.38-1.50)	0.62±0.19 (0.37-1.25)
センシング閾値 (mV)	平均±標準偏差 (範囲)	2.95±1.27 (0.60-5.00)	2.96±1.28 (0.60-5.00)
インピーダンス (Ω)	平均±標準偏差 (範囲)	434.24±50.35 (330.00-590.00)	433.76±49.72 (310.00-610.00)
RV リード			
	電氣的測定実施件数, (%)	137 (100.00)	138 (100.00)
キャプチャー閾値 (V)	平均±標準偏差 (範囲)	0.67±0.18 (0.38-1.25)	0.67±0.17 (0.38-1.25)
センシング閾値 (mV)	平均±標準偏差 (範囲)	10.07±2.75 (2.50-12.50)	10.05±2.71 (2.50-12.50)
インピーダンス (Ω)	平均±標準偏差 (範囲)	521.53±71.72 (340.00-760.00)	520.39±70.54 (350.00-790.00)
電源電圧 (V)	平均±標準偏差 (範囲)	2.99±0.03 (2.80-3.08)	2.99±0.03 (2.80-3.08)

当該患者群において MRI 検査前後の電氣的測定値に大きな差異はなかった。

機構は、以上の結果から特別な背景を有する患者における有効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. 不具合及び感染症

当該品目における MRI 検査との因果関係が疑われる不具合症例は、上述の「ペーシング率上昇」、「心房細動」の各 1 例であった。

1) アクセントMRI RF及び2) ニュアンスMRI RF (出荷数: 台) のMRI検査に関連しない重篤な不具合症例は、感染性心内膜炎、ペーシング不全、呼吸停止及び脳幹部塞栓、術後感染、ポケット部の発赤及び腫脹、ペーシング不全及びテレメトリ不全の疑い、閾値上昇及び再手術、ペーシング不全及び再手術、電池早期消耗、ペーシング不全及びノイズの各1例であった。また、製造不良による未知非重篤な不具合事象として、回路構成部品の故障に伴う通信不全5例、固定ねじの位置ずれによるリード挿入困難4例、回路構成部品の損傷に伴う機能不全1例が報告されたが、製造元による製造工程の見直し及び作業員の再トレーニングを行う対策が実施されたことが確認された。

3) アクセント MRI 及び 4) ニュアンス MRI (出荷数: ■■■ 台) の MRI 検査に関連しない重篤な不具合症例は、感染 1 例であった。

5) テンドリル MRI 及び 6) テンドリル MRI J (出荷数: ■■■ 本) の MRI 検査に関連しない重篤な不具合症例は、再手術 15 例、心穿孔及び心タンポナーデ 7 例、心穿孔の疑い及び心タンポナーデ 4 例、心穿孔及び死亡 3 例、絶縁被膜損傷及び再手術 2 例、ノイズ発生及び再手術、閾値上昇・ペーシング不全及び再手術、不完全断線疑い、再手術及び絶縁被膜損傷、被膜損傷及びペーシング不全、手術の延長及びスクリーンの溶接不良、感染性心内膜炎、気胸、創部感染の疑い、ポケット部位の発赤及び腫脹がそれぞれ 1 例であった。また、製造不良による未知非重篤な不具合事象として、接続不良が 1 例報告されたが、製造元による製造工程の見直し及び作業員の再トレーニングを行う対策が実施されたことが確認された。

7) アイソフレックス Optim 及び 8) アイソフレックス Optim J (出荷数: ■■■ 本) の MRI 検査に関連しない重篤な不具合症例は、再手術、心穿孔の疑い及び心タンポナーデの各 1 例であった。

MRI 検査に関連しない各事象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。

機構は、以上の結果から不具合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。

4. 研究報告

承認後から再審査期間終了時まで、当該製品についての研究報告はなかった。

5. 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。

6. 承認条件

当該品目に対して、MRI 対応の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。

承認条件 2：

再審査期間内に MRI 検査を実施した全症例を調査対象とし、使用成績調査を実施した。

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、当該品目の承認条件について以下のように判断した。

以上の申請者の対応は妥当であり、承認条件は満たされている。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必要と考える。したがって、承認条件 1 及び 3 については引き続き遵守することが妥当である。

7. 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	アクセント MRI RF	本品は、心筋に長時間連続して電気刺激を与え、心臓のリズムを補正する事を目的として機能する植込み型心臓ペースメーカー及びその付属品である。 なお、本品は特定の使用条件下でMRIスキャンを実施できる、MR Conditionalペースメーカーである。
同上	ニュアンス MRI RF	本品は、心筋に長時間連続して電気刺激を与え、心臓のリズムを補正する事を目的として機能する植込み型心臓ペースメーカー及びその付属品である。 なお、本品は特定の使用条件下でMRIスキャンを実施できる、MR Conditionalペースメーカーである。
同上	アクセント MRI	本品は、心筋に長時間連続して電気刺激を与え、心臓のリズムを補正する事を目的として機能する植込み型心臓ペースメーカー及びその付属品である。 なお、本品は特定の使用条件下でMRIスキャンを実施できる、MR Conditionalペースメーカーである。
同上	ニュアンス MRI	本品は、心筋に長時間連続して電気刺激を与え、心臓のリズムを補正する事を目的として機能する植込み型心臓ペースメーカー及びその付属品である。 なお、本品は特定の使用条件下でMRIスキャンを実施できる、MR Conditionalペースメーカーである。
2. 植込み型除細動器・ペースメーカーリード	テンドリル MRI	本品は、植込み型心臓ペースメーカー、自動植込み型除細動器、デュアルチャンバ自動植込み型除細動器、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及び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等（本品には含まれない。以下PG（パルスジェネレータ）という。）と共に使用し、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事を目的とする。 なお、本品は特定の使用条件下でMRIスキャンを実施できる、MR Conditionalリードである。
同上	テンドリル MRI J	本品は、植込み型心臓ペースメーカ、自動植込み型除細動器、デュアルチャンバ自動植込み型除細動器、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及び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等（本品には含まれない。以下PG（パルスジェネレータ）という。）と共に使用し、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事を目的とする。 なお、本品は特定の使用条件下でMRIスキャンを実施できる、MR Conditionalリードである。
同上	アイソフレックス Optim	本品は、植込み型心臓ペースメーカ、植込み型除細動器、自動植込み型除細動器、デュアルチャンバ自動植込み型除細動器、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及び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等（以下PG（Pulse Generator）。本申請には含まれない）と共に使用し、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事を目的とする。 なお、本品は特定の使用条件下でMRIスキャンを実施できる、MR

		Conditionalリード（ただし、ストレートタイプ46cmを除く）である。
同上	アイソフレックス Optim J	本品は、植込み型心臓ペースメーカ、植込み型除細動器、自動植込み型除細動器、デュアルチャンバ自動植込み型除細動器、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及び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等（以下PG（Pulse Generator））。本申請には含まれない）と共に使用し、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事を目的とする。 なお、本品は特定の使用条件下でMRIスキャンを実施できる、MR Conditionalリード（ただし、ストレートタイプ46cmを除く）である。

別紙 2

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	アクセント MRI RF	平成 25 年 6 月 7 日	平成 26 年 11 月 20 日	MRI 対応の併用医療機器を追加するための一部変更
同上	ニュアンス MRI RF	平成 25 年 6 月 7 日	平成 26 年 11 月 20 日	MRI 対応の併用医療機器を追加するための一部変更
同上	アクセント MRI	平成 25 年 6 月 7 日	-	-
同上	ニュアンス MRI	平成 25 年 6 月 7 日	-	-
2. 植込み型除細動器・ペースメーカーリード	テンドリル MRI	平成 25 年 6 月 7 日	-	-
同上	テンドリル MRI J	平成 25 年 6 月 7 日	-	-
同上	アイソフレックス Optim	平成 21 年 6 月 8 日	平成 26 年 11 月 20 日	MRI 対応とするための一部変更
			平成 28 年 9 月 30 日	全身撮像を可能とするため MRI 検査条件の変更、MRI 対応の併用医療機器を追加するための一部変更
			平成 30 年 1 月 5 日	静磁場強度 3.0T の MRI 検査に対応、MRI 撮像可能時間の削除をするための一部変更
同上	アイソフレックス Optim J	平成 23 年 12 月 12 日	平成 26 年 11 月 20 日	MRI 対応とするための一部変更