

再審査報告書

令和元年 11 月 6 日  
医薬品医療機器総合機構

類 別	1, 2. 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管 3. 機械器具 31 医療用焼灼器
一 般 的 名 称	1, 2. アブレーション向け循環器用カテーテル 3. 汎用冷凍手術ユニット
販 売 名	1. Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル 2. Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル 3. メドトロニック CryoConsole
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	平成 26 年 2 月 19 日
承認事項一部変更等 年 月 日	1. 平成 26 年 9 月 9 日 漏れ検出ワイヤ及びインダクタの削除による一部変更 平成 30 年 10 月 25 日 カテーテル先端部長さ及びチップ原材料の変更並びに性能特性の追加を行ったモデルの追加による一部変更 令和元年 10 月 24 日 製造所追加による一部変更 2. なし 3. 平成 26 年 9 月 25 日 製造所追加による一部変更 平成 27 年 9 月 9 日 冷凍マッピング機能の追加による一部変更
再審査期間	承認日より 3 年

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
CT	Computed Tomography : コンピュータ断層撮影法
LCPV	Left Common Pulmonary Vein : 左肺静脈共通幹
LIPV	Left Inferior Pulmonary Vein : 左下肺静脈
LMPV	Left Middle Pulmonary Vein : 左中葉静脈
LSPV	Left Superior Pulmonary Vein : 左上肺静脈
MCA	Middle Cerebral Artery : 中大脳動脈
PVI	Pulmonary Vein Isolation : 肺静脈隔離術
RIPV	Right Inferior Pulmonary Vein : 右下肺静脈
RMPV	Right Middle Pulmonary Vein : 右中葉静脈
RSPV	Right Superior Pulmonary Vein : 右上肺静脈
TIA	Transient Ischemic Attack : 一過性脳虚血発作

## 1. 製造販売後調査全般

「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」(以下「本品 1」という。)は、経皮的に血管内に挿入される柔軟なオーバーザワイヤ型のバルーンカテーテルであり、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動を治療する目的で使用される。後述の「メドトロニック CryoConsole」(以下「本品 3」という。)から液体 N<sub>2</sub>O (冷却剤)をバルーンセグメントに注入しバルーン内を冷却させることで、バルーンが接触する心臓組織を冷凍壊死させ、肺静脈の電氣的隔離を行うことができる。バルーンサイズは 23mm 及び 28mm の 2 タイプがある。

「Freezor MAX 冷凍アブレーションカテーテル」(以下「本品 2」という。)は、本品 1 と同様、本品 3 と組み合わせて使用する冷凍アブレーション用のカテーテルであるが、先端部がチップ電極になっている点が異なっており、本品 1 と併用することにより発作性心房細動を治療する目的で使用される。なお、肺静脈の電氣的隔離目的以外に、心房細動治療時の局所誘発部位の冷凍アブレーション並びに下大静脈及び三尖弁間における線状の冷凍アブレーションにも使用される。

本品 3 は、本品 1 又は本品 2 を接続して冷凍アブレーション手技を制御及び記録するための装置であり、ソフトウェアによって、本品 1 又は本品 2 への液体冷却剤の送達制御、患者情報及び一連の手技に関する記録、本品 1 又は本品 2 からの気化冷却剤回収の制御並びに病院の排気システムを介した冷却剤排出の制御を行う。

本品 1、本品 2 及び本品 3 (以下本品 1~3 をまとめて「本品」という。)の使用成績調査(以下「本調査」という。)は、市販後の使用実態下における本品の急性期(初回アブレーション手技から退院時)及び慢性期(手技後 6 か月フォローアップ)の安全性及び有効性について確認することを目的として実施された。本調査においては、承認日から平成 27 年 4 月 27 日までに本品を使用して初回アブレーションを実施した 695 例が登録された。承認条件に基づき、承認日から平成 26 年 10 月 17 日までに全例登録された 366 例のうち、350 例について慢性期評価が実施された。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

本調査の症例構成を図 1 に示す。調査対象の 33 施設から 695 例が登録され、初回アブレーション手技から退院時フォローアップまでは調査票 A、手技後 6 か月フォローアップまでは調査票 B を用いて情報収集が行われた。登録された 695 例全例を急性期安全性解析対象とし、このうち急性期有効性解析除外症例(発作性心房細動以外への使用 8 例)を除く 687 例を急性期有効性解析対象とした。また、退院時フォローアップのみを実施した 327 例を除く 360 例のうち、慢性期解析除外症例(追跡不能 8 例及び死亡 2 例)を除く 350 例を慢性期解析対象とした。

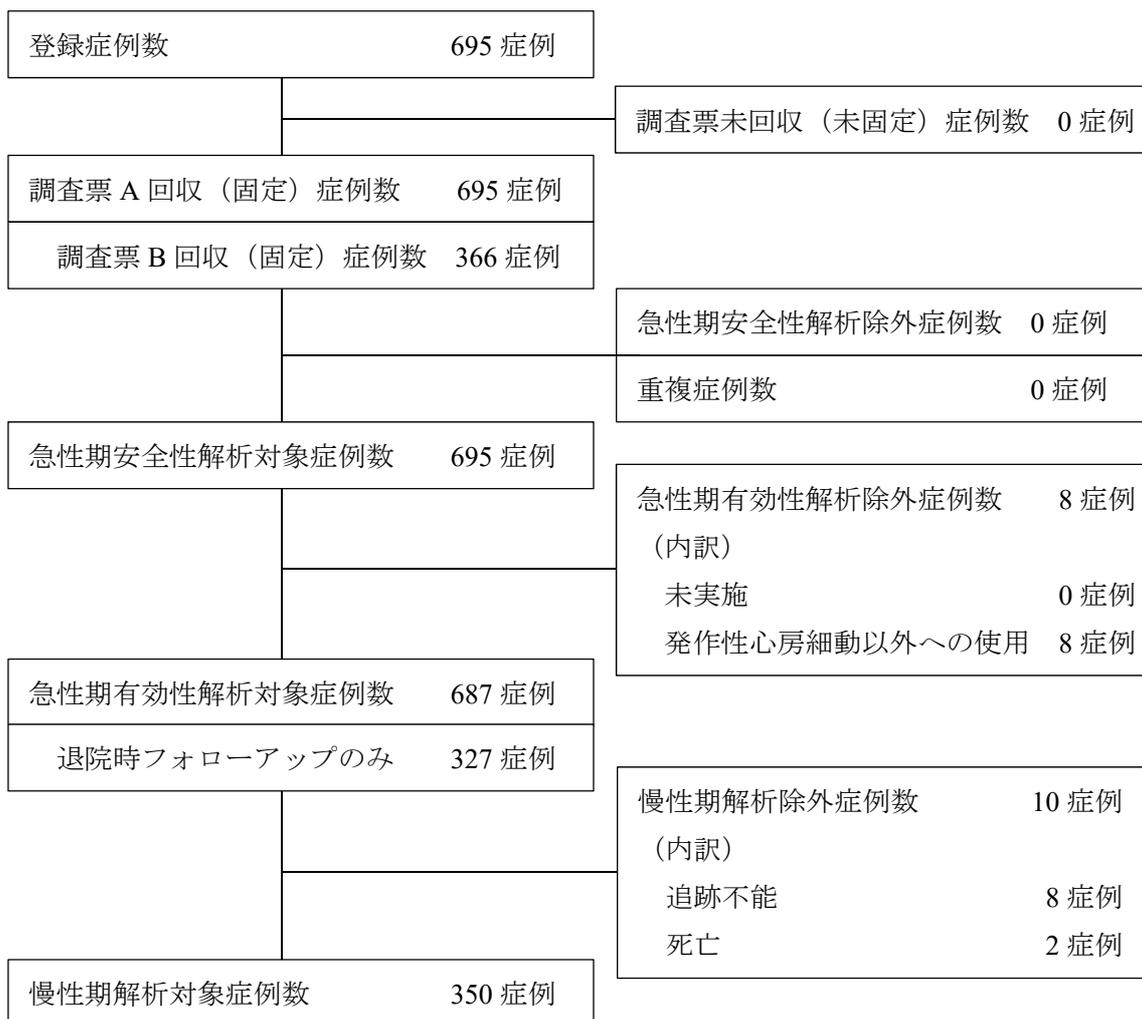


図 1 症例構成

(1) 患者背景

本調査における登録症例 695 例の患者背景は表 1 に示すとおりであった。

表 1 患者背景

項目		症例数 (%)
対象症例		695
性別	男	497 (71.5)
	女	198 (28.5)
年齢	平均±標準偏差	63.1±11.0
過去の肺静脈隔離術治療歴	無	686 (98.7)
	有	8 (1.2)
	不明	1 (0.1)
心房細動の種類	発作性	687 (98.8)
	持続性	6 (0.9)
	長期持続性	2 (0.3)

項目		症例数 (%)
合併症 (重複有)	高血圧	317 (45.6)
	糖尿病	70 (10.1)
	脳梗塞・一過性脳虚血発作 (以下「TIA」という。)	54 (7.8)
	心不全	25 (3.6)
	冠動脈疾患	24 (3.5)
	洞不全症候群	24 (3.5)
	血管疾患	23 (3.3)
	肥大型心筋症	15 (2.2)
	慢性呼吸器疾患	14 (2.0)
	甲状腺機能亢進症	8 (1.2)
	開心術 (術後癒痕と心房細動の関連無又は不明)	8 (1.2)
	後天性弁膜症	5 (0.7)
	拡張型心筋症	3 (0.4)
	人工透析を要する腎症	3 (0.4)
先天性心疾患	2 (0.3)	
その他の心筋疾患	1 (0.1)	
抗不整脈薬の服用歴 (重複有)	ピルジカイニド	208 (29.9)
	シベンゾリン	82 (11.8)
	フレカイニド	79 (11.4)
	ベプリジル	70 (10.1)
	ジゾピラミド	34 (4.9)
	アプリンジン	31 (4.5)
	プロパフェノン	20 (2.9)
	アミオダロン	20 (2.9)
	ソタロール	1 (0.1)
	その他	63 (9.1)
	無	203 (29.2)
不明	2 (0.3)	
抗凝固薬の服用歴	有	668 (96.1)
	無	26 (3.7)
	不明	1 (0.1)
左房径 (mm)	平均±標準偏差	38.3±6.0

## (2) 機器使用状況

初回アブレーションにおける機器使用状況を表 2 に示す。初回アブレーションにおいては、多くの症例で 28mm 径のバルーンが使用された。本品 1 のバルーン形状と血管の形状が合わない等の理由により、本品 1 のみで肺静脈を隔離できない場合、スポット状のカテーテル (本品 2 又は高周波アブレーションカテーテル) を組み合わせて使用することがあり、そのようなケースはタッチアップ (肺静脈の電氣的隔離補完のためのギャップ冷凍アブレーション) として情報収集が行われた。

表2 初回アブレーションにおける機器使用状況（急性期安全性解析対象症例）

	本品1のバルーンサイズ（重複有）		タッチアップに使用した機器（重複有）	
	23mm	28mm	本品2	高周波アブレーションカテーテル
左上肺静脈（以下「LSPV」という。）	23	665	11	2
左下肺静脈（以下「LIPV」という。）	23	661	24	4
右上肺静脈（以下「RSPV」という。）	23	671	14	4
右下肺静脈（以下「RIPV」という。）	23	668	52	23
左肺静脈共通幹（以下「LCPV」という。）	0	5	0	0
左中葉静脈（以下「LMPV」という。）	0	1	0	0
右中葉静脈（以下「RMPV」という。）	1	7	0	0

### (3) 安全性

#### 1) 不具合

本品1について112/695例（16.1%）に133件、本品2について107/695例（15.4%）に120件、本品3について110/695例（15.8%）に131件の不具合が報告された。そのうち、未知の不具合・有害事象は1例（0.1%）2件（無脈性電気活動1件、ショック1件）であった。

当該症例は76歳女性であり、手技日の約3か月前に発作性心房細動による脳梗塞を発症した症例であった。左上肺静脈、左下肺静脈、右下肺静脈、右上肺静脈の順にアブレーションが実施され、肺静脈隔離が完了した。手技後はバイタルが安定し、エコーで心タンポナーデがないことを確認後、帰室した。ただしこの時、深い鎮静のため覚醒はしていなかった。帰室から3時間後、病棟にて血圧が振れず当該患者が洞性徐脈のショック状態となっていることが確認されたため、心肺蘇生術を施しカテコラミンを投与したが反応せず、カテーテル室へと搬送された。その後、経皮的心肺補助法を用いての処置が実施された。心嚢液の貯留は認められず、その他の出血の合併症も認められなかった。翌日から徐々に心機能が回復し、血圧が回復し安定していることが確認された。心エコー上では、たこつぼ型心筋症の偶発が最も疑われた。有害事象発生から3日後に、経皮的心肺補助法から離脱し、心筋の動きは正常であることが確認された。脳障害等の後遺症は認められていない。医師は当該事象について、本品との因果関係は不明、手技との因果関係は無しと判定した。当該事象の原因は症例固有のものであると推察され、詳細な原因は不明とされた。

当該症例以外に同様事象の報告はないため、現時点では添付文書改訂等の特段の安全確保措置は実施されていない。

#### 2) 有害事象

178/695例（25.6%）に229件の有害事象が報告された。そのうち、医師が本品及び手技との因果関係が否定できない（有り又は不明）と判断した有害事象の一覧を表3に示す。本品との因果関係が否定できない有害事象は107例（15.4%）に120件発現した。発現症例数及

び件数では、心房細動 33 例 (4.8%) 33 件、横隔神経麻痺 25 例 (3.6%) 25 件、空気塞栓症 8 例 (1.2%) 8 件が多かった。また、手技との因果関係が否定できない有害事象は 90 例 (12.9%) に 98 件発現した。発現症例数では、心房細動 27 例 (3.9%) 27 件、横隔神経麻痺 14 例 (2.0%) 14 件、空気塞栓症 9 例 (1.3%) 9 件が多く認められた。

表 3 本品及び手技との因果関係が否定できない有害事象  
(本品関連事象と手技関連事象で重複有)

事象名		解析対象例数 (N=695)				発現件数 (総数)
		本品関連事象		手技関連事象		
		発現例数 (%)	発現 件数	発現例数 (%)	発現 件数	
心臓障害	心房細動	33 (4.8)	33	27 (3.9)	27	34
	心房頻脈	6 (0.9)	6	5 (0.7)	5	6
	心タンポナーデ	4 (0.6)	4	5 (0.7)	5	5
	心嚢液貯留	3 (0.4)	3	5 (0.7)	5	5
	洞停止	3 (0.4)	3	0 (0.0)	0	3
	プリンツメタル狭心症	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	2
	徐脈	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1	3
	上室性頻脈	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1
	心停止	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1
	冠動脈閉塞	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1
	冠動脈狭窄	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1
	右脚ブロック	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1
	完全房室ブロック	1 (0.1)	1	0 (0.0)	0	1
	心房粗動	1 (0.1)	1	0 (0.0)	0	1
無脈性電気活動	1 (0.1)	1	0 (0.0)	0	1	
神経系障害	横隔神経麻痺	25 (3.6)	25	14 (2.0)	14	26
	脳梗塞	0 (0.0)	0	1 (0.1)	1	1
血管障害	空気塞栓症	8 (1.2)	8	9 (1.3)	9	9
	ショック	1 (0.1)	1	0 (0.0)	0	1
	血管シャント	0 (0.0)	0	1 (0.1)	1	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	穿刺部位出血	5 (0.7)	5	5 (0.7)	5	6
	血管穿刺部位血腫	4 (0.6)	4	6 (0.9)	6	7
	血管穿刺部位出血	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1
臨床検査	血圧低下	4 (0.6)	4	1 (0.1)	1	4
	心電図 ST 部分上昇	2 (0.3)	2	2 (0.3)	2	2
胃腸障害	食道炎	3 (0.4)	3	2 (0.3)	2	3
	びらん性食道炎	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	胸膜炎	2 (0.3)	2	1 (0.1)	1	2
	胸水	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1
	肺静脈狭窄	1 (0.1)	1	0 (0.0)	0	1
	誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	1	1
眼障害	網膜動脈閉塞	1 (0.1)	1	1 (0.1)	1	1
傷害、中毒及び処置合併症	化学性肺炎	0 (0.0)	0	1 (0.1)	1	1

空気塞栓症について、初回承認時の臨床試験成績では発現がなかったため、市販後の安全性について特段の問題がないか、申請者に詳細な説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

本品及び併用医療機器の「FlexCath Advance ステアラブルシース」（承認番号：22600BZX00064000）の発売開始（2014年7月）から2019年7月までに、空気塞栓及び空気塞栓が疑われる事象の発現割合は0.2%（ $\blacksquare$ 例/ $\blacksquare$ 本（「FlexCath Advance ステアラブルシース」の販売数）、以下同様）であった。

特に、2件の重篤症例（死亡1件、遷延性意識障害1件）の発現を受け、空気塞栓症に関する注意喚起として、医療機関に対し2017年11月に「FlexCath Advance ステアラブルシース」の使用に際しカテーテルの交換回数を極力少なくすること、並びに本品1及び本品2のみを当該シースの専用併用医療機器とすること等の情報提供が行われた。当該情報提供以降も空気塞栓の原因調査が継続して行われたが、2018年に空気塞栓による死亡症例が国内でさらに2件発現した。この時点で、国内における本品使用時の空気塞栓による死亡又は遷延性意識障害の発現率が、全世界（日本を除く）の発現率より高いことが確認された。これを受け、2018年9月に、左心房内圧が陰圧になるとカテーテルの挿入・抜去の際の空気混入リスクが高まると考え、2回目の情報提供を行った。

また、上述の情報提供を踏まえ、「FlexCath Advance ステアラブルシース」の添付文書の改訂が行われた。具体的には、①2017年11月、警告欄へのカテーテルの交換回数を極力少なくするべき旨の追記等、②2018年6月、使用方法等欄へのフラッシング操作を慎重に行う旨の追記等、③2019年1月、使用方法等に関連する使用上の注意欄への患者管理に関する注意喚起の追記等、の改訂が行われた。2018年9月に行われた2回目の情報提供以降、2019年10月までに転帰が未回復又は死亡に至る症例は国内では発現していない。

国内における本品の発売開始以降、空気塞栓の発現状況には顕著な変化は認められていない。発現率の推移は次のとおりである。

- 1年次（2014年7月～2015年2月）：0.78%（ $\blacksquare$ 例/ $\blacksquare$ 本）
- 2年次（2015年2月～2016年2月）：0.46%（ $\blacksquare$ 例/ $\blacksquare$ 本）
- 3年次（2016年2月～2017年2月）：0.18%（ $\blacksquare$ 例/ $\blacksquare$ 本）
- 4年次（2017年2月～2018年2月）：0.20%（ $\blacksquare$ 例/ $\blacksquare$ 本）
- 5年次（2018年2月～2019年2月）：0.14%（ $\blacksquare$ 例/ $\blacksquare$ 本）

さらに、上述の2回の情報提供実施後も、新規導入を予定している施設の担当医師向けの製品導入トレーニングにおいては、必ず上述の情報提供内容を含めた注意喚起を実施し、学術大会における教育セミナーも実施している。今後も引き続き使用者への啓蒙活動を実施することで、国内における安全使用を維持していく。

### 3) 重点調査事項

以下の事象はカテーテルアブレーション手技で特に注目される有害事象であることから、本調査では、本品による治療との因果関係に関わらず、初回アブレーション以降に発現した以下の事象について、重点的に調査を行った。

- ・ 肺静脈狭窄
- ・ 食道障害
- ・ 心臓食道瘻
- ・ 横隔神経障害
- ・ 心穿孔・心臓損傷
- ・ 心タンポナーデ
- ・ 脳卒中（出血性、虚血性）・TIA
- ・ 心筋梗塞
- ・ 血管挿入部位の有害事象
- ・ 患者の死亡

本調査において、重点調査事項は 56 例（8.1%）60 件発現した。内訳は、肺静脈狭窄が 1 件、食道障害が 4 件（びらん性食道炎 1 件、食道炎 3 件）、横隔神経障害が 27 件、心タンポナーデ（心嚢液貯留を含む）が 10 件、脳梗塞が 1 件、血管挿入部位の有害事象が 15 件、死亡が 2 件であった。心臓食道瘻、心穿孔・心臓損傷、心筋梗塞の発現はなかった。また、心筋梗塞に至らない冠動脈狭窄が 2 件発現した。

肺静脈狭窄が発現した症例は、61 歳男性で心房細動の罹患期間は 7 年、入院時に合併症はなかった。術後 42 日目に発作性上室性頻拍を認めたため再入院し、発作性上室性頻拍に対するアブレーションを実施した。アブレーション後、発作性上室性頻拍は軽快した。初回アブレーションから 53 日目に CT 検査にて肺静脈狭窄が発見された。症状はなかったが 6 か月フォローアップ時点では肺静脈狭窄は軽快しておらず未回復であった。医師は本事象について非重篤と判断し、本品との因果関係は有り、手技との因果関係は無しと判断したが、申請者は、バルーンを肺静脈の末梢側に配置し冷却を行った場合に本事象が発現する可能性もあることから、本品又は手技との因果関係は否定できないと説明した。本調査での当該事象の発現率は 0.9%（1/115 例：手技後に CT 検査を実施した 115 例を対象とした成績）であり、初回承認時の臨床試験での発現率 3.1%（7/228 例）を上回らなかった。また、本調査における 1 件は非重篤であるのに対し、初回承認時の臨床試験で発現した 7 件のうち 1 件は血管形成術及びステント術が行われ重篤と判断され、他の 6 件に対しては治療介入が行われておらず非重篤と判断された。

機構は、手技後の CT 検査実施について、施設の判断に任せ慢性期 CT 検査実施率は施設により 0%~100%とばらつきがあったこと、上述の当該事象発現症例も症状はなかったことを踏まえ、当該事象の発現率がより高い懸念について、申請者に説明を求めた。

申請者は、その懸念を否定することはできないが、症例登録が多い施設でも 100%近く CT 検査を実施したところもあり、結果に大きく影響するものではないと説明した。また、症状があれば必ず検査を実施する規定にはなっていたため、少なくとも、重篤度は初回承認時の臨床試験を上回るものではないと説明した。

食道障害（4 件）は全て非重篤、転帰は回復 1 件、軽快 1 件、不明 2 件であった。発現した症例の平均年齢は 71.3 歳、内訳は男性 2 件、女性 2 件であった。全てアブレーション翌日に発現しており、1 件は初回のアブレーション治療実施日から 90 日までのブランキング期間（焼灼部位を安定化させる期間）内に心房細動を再発し、本品以外による再手術を施行した。術中の重大な不具合は発現しておらず、4 件とも急性期のアブレーション治療結果は成功であった。医師は 2 件について本品との因果関係有り、2 件は不明と判断した。本調査での当該事象の発現率は 0.6%（4/695 例）であった。初回承認時の臨床試験では、食道障害のうち食道穿孔又は心房食道瘻については報告されていないが、特定の施設においてアブレーション後に日常的な内視鏡検査を実施した結果、検査を受けた 12 例の被験者のうち 3 例に急性病変（潰瘍 2 例、炎症性壁肥厚 1 例）が認められた。これらの 3 例については治療機器群又は対照機器群の別について言及されておらず、手技前の内視鏡検査はいずれの被験者にも実施されなかったため、アブレーション後に発現した事象であることは確認できなかった。そのため、本調査と初回承認時の臨床試験における発現率の厳密な比較は困難であった。初回承認時の臨床試験で発現した 3 件の事象の重篤度は不明で、本調査における 4 件の食道損傷は全て非重篤と判断していることから、重篤度については初回承認時の臨床試験を上回るものではないと判断された。

横隔神経麻痺（27 件）は全て非重篤であった。発現した症例の平均年齢は 65.5 歳、内訳は男性 18 件、女性 9 件であった。26 件はアブレーション当日に発現し、残り 1 件はアブレーション翌日に発現した。全ての症例において、アブレーション中に横隔膜ペーシングを実施しており、急性期及び慢性期の治療は成功した。転帰は、回復が 23 件、軽快が 3 件、不明が 1 件であった。不明の 1 件については退院時までの観察対象症例であったため、退院後の転帰は不明であるが、医師記載の事象名は「軽度の横隔膜神経障害」であったこと、及び術中に横隔膜挙上を認めるも軽度で、自覚症状は無く、6 か月後のフォローとされたことから、事象の程度は軽度であると推察された。医師は 23 件について本品との因果関係有り、12 件について手技との因果関係有りと判断したが、申請者は全 27 件ともアブレーション当日又は翌日に発現しており当該機器での冷却による影響は否定できないと考え、いずれの症例も本品又は手技との因果関係は否定できないと説明した。

本調査での当該事象の発現率は 3.9% (27/695 例) であり、初回承認時の臨床試験での発現率 11.2% (29/259 例) を上回らなかった。また、本調査では 27 件のうち 1 件は重篤 (6 か月以上持続した症例を重篤とした)、26 件は非重篤であるのに対し、初回承認時の臨床試験で発現した 29 件のうち、4 件は 12 か月のフォローアップ期間を通して重度でない横隔神経麻痺が持続し、他の 25 件は 12 か月以内に解消した。初回申請時の臨床試験のデータでは重篤度の評価基準・方法が異なるため厳密に比較することはできないが、重篤度において初回承認時の臨床試験を上回るものではないと申請者は説明した。

心タンポナーデ (心嚢液貯留を含む) (10 件) のうち重篤は 5 件、非重篤は 5 件、転帰は回復が 6 件、軽快が 4 件であった。発現した症例の平均年齢は 65.4 歳、全員男性であった。全 10 件のうち、9 件はアブレーション当日に発現し、1 件はアブレーションから 2 日目に発現した。重篤な 5 件のうち 4 件において、心嚢ドレナージや穿刺等の措置が実施された。医師は 7 件において本品との因果関係有り又は不明と判断し、10 件全てにおいて手技との因果関係は有り又は不明と判断した。一方申請者は、他社製カテーテル起因と考えられる 2 件を除く 8 件は重篤で本品又は手技との因果関係は否定できないと説明した。

本調査での当該事象の発現率は 1.4% (10/695 例、他社製カテーテル起因 2 例を含む) であり、初回承認時の臨床試験の治験機器群での発現率は 0.6% (1/163 例) であった。本品の添付文書にて、海外の臨床使用実績における心タンポナーデ/心嚢液貯留の発現率は 1.5% と記載しており、本調査における発現率が極めて高いとは言えないと申請者は説明した。

脳梗塞 (1 件) を発現した症例は 70 歳の男性で、アブレーション実施時点で血栓塞栓症のリスク因子である高血圧を合併し、脳梗塞・TIA の既往があった (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア (脳梗塞のリスク評価スコア): 4 点)。退院時には抗凝固薬 (ワルファリン) と抗不整脈薬 (ピルジカイニド) が処方されていたが、アブレーション術から 39 日目に出血性胃潰瘍により入院し、その 3 日後に突然失語があったため CT 検査を実施したところ、左 MCA (中大脳動脈) 領域の脳梗塞と診断された。脳梗塞再発に対し、エダラボン投与による治療を行い、その後経過観察となった。退院後は脳梗塞に対し診察などが実施されなかったため、医師判断により、退院日が軽快日とされた。医師は、健康被害は重篤、本品との因果関係無しと判断したが、申請者は手技中のシース及びカテーテル内の血栓形成若しくは心房細動による血栓の可能性も考えられるため、本品又は手技との因果関係は否定できないと説明した。

本調査での当該事象の発現率は 0.1% (1/695 例) であり、初回承認時の臨床試験における発現率 2.2% (5/228 例) を上回らなかった。また、本調査で報告された 1 件が重篤であるのに対し、初回承認時の臨床試験で発現した事象のうち 1 件は重度と評価された。重篤度の評価基準・方法が異なるため厳密に比較することはできないが、重篤度においては同等と申請者は説明した。

血管挿入部の有害事象（15件）のうち、10件はアブレーション当日に発現し、5件はアブレーション翌日に発現した。このうち、血管シャント及び血管穿刺部位血腫を併発した症例（1例2件）では、コイル塞栓術が実施されており、医師は当該1例2件を重篤、他の13件を非重篤と判断した。また、医師は、本品との因果関係が否定できない事象は10件、手技との因果関係が否定できない事象は13件と判断した。申請者は15件のうち3件を重篤と判断しており、それらの3件はいずれも手技との関連はあるが、併用医療機器又は薬物治療に関連する事象であり本品との関連はないと説明した。非重篤の12件のうち1件は左鎖骨下穿刺部の出血で、本品のアクセス部位ではないことから本品との因果関係は否定できるが、残りの11件は本品・手技との因果関係は否定できないとした。

本調査での当該事象の発現率は2.0%（14/695例、15件）であり、初回承認時の臨床試験における発現率29.3%（76/259例、82件）を上回らなかった。また、本調査においては15件中3件が重篤、12件が非重篤であるのに対し、初回承認時の臨床試験で発現した82件のうち、66件の事象は軽度、15件は中程度、1件が重度と評価されており、重篤度の評価基準・方法が異なるため厳密に比較することはできないが、重篤度においても初回承認時の臨床試験を上回るものではないと申請者は説明した。

死亡に至った2件は、いずれも基礎疾患として間質性肺炎を認めた。1件は71歳男性であり、死因は心停止であったが、心停止の原因は不明であった。本品によるアブレーション中に心房細動が出現し、その後心房頻拍に変化したため、心房頻拍の回路及び再伝導部位に対して他社製品による高周波アブレーションを行い、心房頻拍は停止した。その後、入院中に心房細動及び心房頻拍の再発はなく、経過良好であったため本品によるアブレーションの3日後に退院した。アブレーションから10日後、呼吸器内科を受診し頻脈が認められたが、胸部レントゲンにて心陰影の拡大、肺血管陰影の変化、胸水は見られず、酸素飽和度等に特に異常を認めなかったため経過観察となった。アブレーションから14日後、「脈が速くなると胸が苦しい」旨の連絡があり、外来受診の調整中に状態が悪化したため、救急要請となった。救急車到着時、心肺停止が確認されたため近医に搬送され蘇生術が実施されたが回復しなかった。解剖による検証は患者家族の希望で施行されなかった。医師は、本品及び手技と心肺停止の因果関係は不明と判断し、心肺停止の原因は不明とコメントした。もう1件は63歳男性であり、死因は間質性肺炎の急性増悪であった。本症例は、アブレーション時点で間質性肺炎と心不全を合併していた。アブレーションを実施した前年より罹患していた間質性肺炎が徐々に進行し、アブレーションから3日後に高熱が出現した。CTにて間質性肺炎急性増悪と診断され、これに対しステロイドパルス療法が実施されたが、アブレーションから6日後に死亡した。医師は、本品及び手技と本事象との因果関係は無く、合併症である間質性肺炎による死亡であると判断された。

機構は、本品及び併用する「FlexCath Advance ステアラブルシース」において発現した空気塞栓症について、初回承認時の臨床試験及び海外における発現率と比較して、国内市販後に高率に生じた可能性があると考え、2回目の情報提供以降重篤な事象が発現していないこと及び発現率も低下傾向にあることを踏まえ、今後も適正使用に関する注意喚起を継続して行うことで、受入可能と判断した。また、本調査で認めたその他の不具合及び有害事象について、初回承認時と同等の成績であり、各有害事象についても全て添付文書にて注意喚起が実施されていることから、本品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。

#### (4) 有効性

##### 1) 急性期の手技成功率

急性期の手技成功率を表4に示す。急性期の手技成功は、初回冷凍アブレーション手技の終了時に全ての肺静脈（又はこれに相当する異形肺静脈）において、タッチアップを含め隔離成功した場合と定義された。

表4 急性期の手技成功率

	急性期成功の有無					本品1のみでの肺静脈隔離				
	計	隔離				計	隔離			
		有	無	評価不能	成功率 (%)		有	無	評価不能	成功率 (%)
全PV	687	685	1	1	99.7	687	570	116	1	83.0
LSPV	680	680	0	0	100.0	680	667	13	0	98.1
LIPV	676	676	0	0	100.0	676	648	28	0	95.9
RSPV	686	686	0	0	100.0	686	668	18	0	97.4
RIPV	683	682	1	0	99.9	683	608	75	0	89.0
LCPV	5	5	0	0	100.0	5	5	0	0	100.0
LMPV	1	1	0	0	100.0	1	1	0	0	100.0
RMPV	8	8	0	0	100.0	8	8	0	0	100.0

##### 2) 慢性期の治療成功率

慢性期有効性解析対象症例350例について、慢性期治療成功（不成功）の評価を行った。表5に慢性期治療不成功となった症例の内訳を示す。なお、ブランキング期間は、「初回のアブレーション治療実施日+90日まで」と定義された。

表5 慢性期治療不成功理由一覧

慢性期治療不成功の理由	症例数 (%)
対象症例	350
慢性期治療不成功	34 (9.7)
ブランキング期間内に心房細動を再発し、ブランキング期間後にアブレーション再施行	7 (2.0)

慢性期治療不成功の理由	症例数 (%)
ブランキング期間後に心房細動を再発	20 (5.7)
ブランキング期間内に心房細動を再発し、6 か月フォローアップ時に転帰が「未回復」	6 (1.7)
ブランキング期間内に心房細動を再発し、ブランキング期間内にアブレーション再施行	1 (0.3)

慢性期治療不成功となった症例は 350 例中 34 例であった。本結果に基づく、Kaplan-Meier 法による慢性期治療成功率を図 2 に示す。6 か月慢性期治療成功率は 89.3% (95%信頼区間：85.3-92.3) であった。

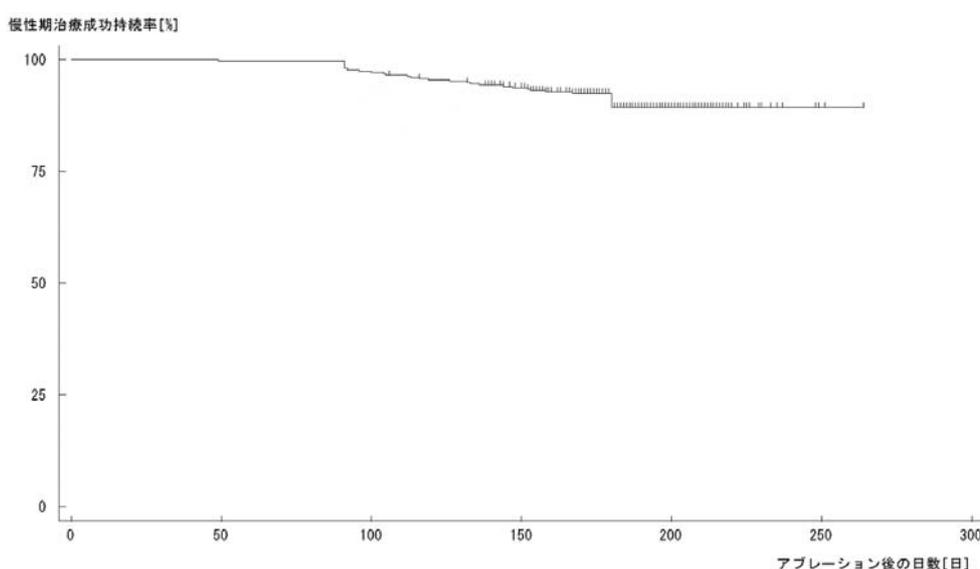


図 2 慢性期治療成功率

初回承認時の臨床試験結果 (12 か月フォローアップまでの治療成功：69.9%) に対し、本調査における慢性期治療成功率 (6 か月フォローアップまでの治療成功：89.3%) が約 20% 高い結果を示した最大の要因は、使用したバルーンの“世代”の違いであると申請者は説明した。初回承認時の臨床試験と本調査では、使用したバルーンの世代が異なっており、承認時の臨床試験では第一世代が使用されているが、本調査で使用したのは全て第二世代である。第二世代は、第一世代の FDA 承認申請中に第一世代のバルーンの冷却性能を向上させたものであり、本邦では第二世代のバルーンで初回承認を取得している。世代の違いによる有効性の差については、複数の論文で示されている<sup>1,2</sup>。第二世代のバルーンを使用した患者では第一世代のバルーンを使用した患者と比較し、心房細動再発率が低いことを示しており、20%前後の差が認められた。

<sup>1</sup> Di Giovanni et al. “One-year follow-up after single procedure cryoballoon Ablation: a comparison between the first and second generation balloon”, J. Cardiovasc. Electrophysiol., 2014; 25(8): 834-839.

<sup>2</sup> S. Bordignon et al., “Improved lesion formation using the novel 28 mm cryoballoon in atrial fibrillation ablation: analysis of biomarker release”, Europace, 2014; 16: 987-993.

また、評価タイミングの違いも有効性結果に影響を及ぼした要因の一つと考えられる。本調査における有効性の評価タイミングは6か月、初回承認時の臨床試験では12か月である。6か月時点での有効性と比較し、12か月時点の有効性は低いことが各論文で示されており<sup>3,4</sup>、今回の差分にも影響を及ぼしたものと推察される。

これらの論文報告から、バルーン世代及び治療成功の評価時点の違いが本調査の成功率に影響を与えたと推察されるが、本調査の結果は妥当であると申請者は説明した。

機構は、本調査において初回承認時の臨床試験を上回る有効性が示されたことに対する申請者の説明は妥当であり、本品の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。

#### (5) 特別な背景を有する患者

本調査において、65歳以上の高齢者は359例(51.7%)であり、有効性及び安全性ともに差は認めなかった。また、15歳未満の小児への使用はなかった。

### 3. 不具合及び感染症

本調査期間中に情報収集した症例のうち、使用成績調査症例を除く不具合自発報告を行った症例数及び不具合件数は、本品1が200例228件、本品2が10例10件、本品3が155例173件であった。発現件数の多いものは、本品1では破損35件、神経障害32件、本品2ではノイズ2件、心タンポナーデ2件、本品3ではバルブ不良42件、電子部品の故障22件であった。本調査及び自発報告を含めた報告のうち、未知の不具合・有害事象は3件であり、内訳は興奮電気収縮解離1件、胆嚢炎1件、出血性胃潰瘍1件であった。興奮電気収縮解離の症例は、本調査の症例(本報告書2.(3)1)に記載)であり、当初医療機関より「洞性除脈によるショック状態」との健康被害名で報告を受けた。添付文書には「徐脈」として注意喚起を実施していたことから、既知事象として医療機器不具合・感染症症例報告が行われた。その後の情報収集にて健康被害名が「洞性除脈によるショック状態」から「興奮電気収縮解離」に変更されたが、当該事象名については添付文書等に記載がないため未知事象と判断し、追加報告が実施された。胆嚢炎の症例について、当該症例の患者背景(年齢、体重、既往歴等)の情報は得られなかった。問題なくアブレーションが完了し、約1か月半後に感冒薬を服用し湿疹が出現したため、医療機関を受診した結果、胆嚢炎と診断された。当該機器による冷却等の影響は考えにくい、因果関係を完全に否定することができないため、未知事象として医療機器不具合・感染症症例報告を行った。また、出血性胃潰瘍の症例は、高血圧、脳梗塞・TIAを合併した70歳男性で、問題なくアブレーションが完了し退院した。

<sup>3</sup> K.H. Kuck et al., “Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation”, N. Engl. J. Med., 2016; 374:2235-2245.

<sup>4</sup> K. Takarada et al. “Long-term outcome after second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation - a 3-years follow-up”, J. Interv. Card. Electrophysiol., 2017; 49(1): 93-100.

約5週間後、出血性胃潰瘍による下血を生じクリッピングにより軽快した。医師は当該機器及び手技との関連を否定しており、ワーファリン服用による事象と判断された。

また、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感染症例の報告はなかった。

#### 4. 研究報告

再審査期間中に本品を対象とした文献等の調査から研究報告対象となったのは、本品1については146報告、本品2については7報告、本品3については0報告であった。特に有効性及び安全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。

#### 5. 重大な措置、海外からの情報

本品は、再審査申請の時点において米国、欧州及びその他外国で販売されている。再審査期間中、外国において以下の回収が行われた。

本品3に搭載されているUSBコンポーネントの特定ロットにおいて、書き込み速度が遅いことによりシステム通知が表示される事象が発現する可能性があるため、対象ロットのUSBコンポーネント交換の改修が行われた。対象製品は米国等24か国に出荷された106台であることが特定されており、本事象に関する健康被害の報告はなかった。本事象の原因は、USBコンポーネントの内部部品が変更されていたことにより、内部部品変更後のUSBコンポーネントの性能が導入時点で実施した性能試験結果と大きく異なっていたことであった。その原因として、製造元において、USBコンポーネントの供給業者に対する部品構成表の管理に不足があり、供給業者における内部部品の変更を把握できていなかったことが判明した。そのため、製造元では供給業者における最終試験において製造元の指定する部品構成表との合致を検証する項目を追加した。また、最終試験に含まれる機能検査では、製品が仕様を満たすことを全数検証することとした。

また、米国において本品3の設置点検時に本体ラベルのシリアル番号の誤記が1件発覚した。製品のトレーサビリティを確保するため、当該機器のシリアル番号を訂正する自主回収が実施された。当該機器のシリアル番号は手書き記入されたものであったため、本事象は手書き記入及び確認時の人為的ミスと考えられた。そのため、本事象の再発防止策として、シリアル番号の記入にプリントラベル及びバーコードの導入を行い、本変更に伴う手順書の整備とトレーニングが実施された。

上述の事象について、国内においては対象となる製品の輸入実績はなかった。また、外国においても対策後の発現は報告されていない。したがって、機構は重大な措置、海外からの情報について、特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

#### 6. 承認条件

本品の承認時に付与された承認条件は、以下のとおりである。

1. 心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関する手技及び同術に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
3. 一定数の症例が集積されるまでの間は、本品を使用する症例全例を対象として、使用成績調査を行い、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

上記の承認条件への対応として、申請者は以下の対応を行った。

#### 承認条件 1 及び 2

厚生労働省の指示に基づき、日本不整脈学会（現・日本不整脈心電学会）が、本品の安全使用のため、「経皮的カテーテル心筋冷凍焼灼術に関する施設基準及び資格要件」を策定した。また、本品の使用経験の豊富な医師を講師とした Arctic Front Advance™ Masters Program を設定し、本品を使用する医師向けに、製品及び適正使用のためのトレーニングを定期的に関催した。

#### 承認条件 3

登録開始から 366 例までの症例については全例調査を実施した。また、新医療機器の成績等に関する調査報告書を以下のとおり、機構宛てに提出した。

第 1 回 平成 27 年 4 月 13 日提出

第 2 回 平成 28 年 4 月 18 日提出

第 3 回 平成 29 年 4 月 18 日提出

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 及び 2 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。

## 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23条の2の5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。

本品1及び本品2の承認条件：

1. 心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関する手技及び同術に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

本品3の承認条件<sup>5</sup>：

1. 「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」(承認番号:22600BZX00062000)と併用する際、心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 「Arctic Front Advance 冷凍アブレーションカテーテル」(承認番号:22600BZX00062000)と併用する際、1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた心房細動を含む不整脈の経皮的カテーテルアブレーション術に関する手技及び同術に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

以上

---

<sup>5</sup> 本品3の平成27年9月9日付け医療機器製造販売承認事項一部変更承認時に変更された。

## 別紙 1

### 承認の使用目的又は効果

1. 本品は、心臓組織の冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルであり、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動を治療する際に使用する。
2. 本品は、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動患者に対して冷凍アブレーション手技に用いるバルーンカテーテルを使用する際に、必要に応じて以下の目的で使用する。
  1. 肺静脈の電氣的隔離を補完するために行うギャップ冷凍アブレーション
  2. 心房細動治療のための局所誘発部位の冷凍アブレーション
  3. 下大静脈及び三尖弁間における線状の冷凍アブレーション
3. 本品は、不整脈の治療に使用する冷凍アブレーションカテーテル専用の冷凍手術装置である。