

使用成績評価報告書

令和 3 年 3 月 24 日

医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
一 般 的 名 称	アブレーション向け循環器用カテーテル
販 売 名	SATAKE・HotBalloon カテーテル
申 請 者 名	東レ株式会社
承 認 の 使用目的、又は効果	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の治療のための心臓組織の高周波アブレーション手技に用いる。
承 認 年 月 日	平成 27 年 11 月 18 日
承認事項一部変更等 年 月 日	平成 29 年 9 月 7 日 高周波発生装置「SATAKE・HotBalloon ジェネレータ」（承認番号 22700BZX00356000）の設定温度上限値の変更に伴う記載変更 平成 30 年 12 月 5 日 専用食道冷却チューブ、カテーテルシャフトを高剛性化したカテーテル等の追加。 令和元年 7 月 5 日 カテーテル先端にマッピング用の電極を配置したカテーテルの追加。 令和 2 年 12 月 16 日 カテーテルハンドル部の構造を変更したモデル及び先端電極の位置を変更したモデルを追加。

使用成績評価期間	承認日より 3 年 6 か月
----------	----------------

略語一覧表

略語又は略称	内容
CT	Computed Tomography：コンピュータ断層撮影法
PV	Pulmonary Vein：肺静脈
LIPV	Left Inferior Pulmonary Vein：左下肺静脈
LSPV	Left Superior Pulmonary Vein：左上肺静脈
RIPV	Right Inferior Pulmonary Vein：右下肺静脈
RSPV	Right Superior Pulmonary Vein：右上肺静脈

1. 製造販売後調査全般

SATAKE・HotBalloon カテーテル（以下「本品」という。）は、薬剤抵抗性を有する再発性症候性の発作性心房細動の治療のため、心臓組織を高周波アブレーションする際に用いる機器である。本品は、高周波発生装置「SATAKE・HotBalloon ジェネレータ」（承認番号 22700BZX00356000）、シース「トレワルツ」（承認番号 22700BZX00357000）と併用して使用される。

本品は、施設基準を満たした医療機関での使用と実施医基準を満たした医師による使用を承認条件として付され、承認取得された。加えて、承認時点での安全性についての情報が限られていたことから、製造販売後の使用実態下における有効性及び安全性に関する情報収集を目的として使用成績調査（以下「本調査」という。）が実施された。

本調査は目標症例数を 400 例、1 施設あたり 1 例目から連続登録（最大 20 例まで）し、登録期間 14 か月、各症例の追跡期間を 12 か月と設定し、承認日（平成 27 年 11 月 18 日）より 3 年 6 か月を調査期間として計画された。登録期間中に 47 施設で 546 例が登録された。

2. 使用成績調査の概要

本調査の登録例 546 例の症例構成を図 1 に示す。このうち 530 例（治験実施施設 13 施設：183 例、新規導入施設 33 施設：347 例）の調査票（その 1）（アブレーション術後 24 週まで）（16 例は医師多忙の理由で調査票が記載されず）、また、調査票（その 1）を収集した時点で死亡や転院が確認済みであった症例等 41 例を除く 489 例の調査票（その 2）（アブレーション術後 25 週～48 週まで）が収集された。なお、調査票（その 1）を未収集のまま調査票（その 2）を収集した症例はなかった。

安全性解析対象は調査票（その 1）を収集できた 530 例全例を対象とし、有効性解析対象は 39 例を除く 491 例を対象として行われた。有効性解析除外症例 39 例の内訳は、いずれの肺静脈（PV）においてもアイソレーション成否が未記載の症例 1 例、本品によるアブレーション前にペースメーカを使用した症例 2 例、本品による焼灼を実施したが、焼灼に関する詳細データがない症例 4 例、原疾患の種類が発作性心房細動以外の症例 33 例であり、このうち 1 例は複数の除外理由に該当している症例であった。

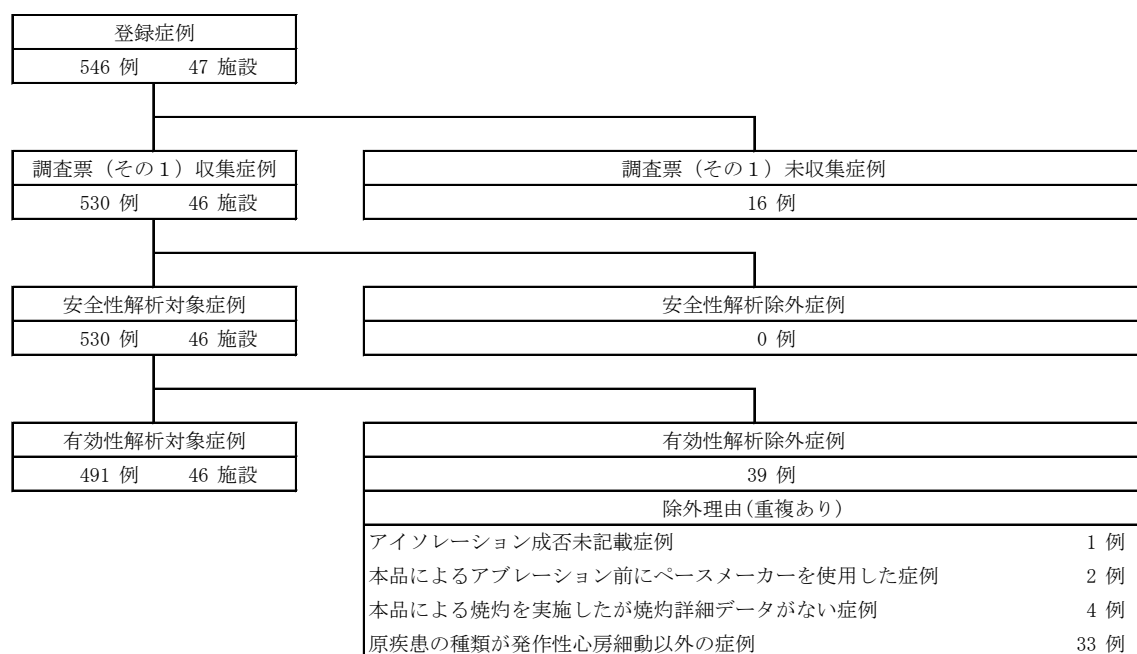


図 1 症例構成

(1) 安全性

本調査では、以下の定義に基づいて安全性評価が行われた。

有害事象

本品を用いたアブレーション術後に患者に生じたあらゆる好ましくない、或いは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気を有害事象とした（本品との因果関係の有無は問わない）。ただし、アブレーション術実施前より症状の悪化を伴わない原疾患又は合併症は有害事象とはしない。

副作用

有害事象のうち、企業判定において、本品との因果関係が「なし」以外の事象とする。ただし、初回承認時の有害事象については、医師判定における本品との因果関係が「なし」以外の事象とする。なお、「否定できる」は「なし」と同義として取り扱う。

不具合

副作用又は本品との因果関係が否定できない本品の異常とする。

1) 患者背景

安全性解析対象の 530 例の患者背景を示す。年齢（中央値、最小-最大）は 67（32-87）歳、性別は男性 378 例（71.3%）、女性 152 例（28.7%）、原疾患の種類は発作性心房細動 497 例（93.8%）、持続性心房細動 31 例（5.8%）、その他 2 例（0.4%）、原疾患の罹病期間は 16.9（0.9-493.3）か月、過去の肺静脈アブレーション治療歴なしは 505 例（95.3%）であった。本品の使用状況について、焼灼回数は 8（2-19）回、平均バル

ーン注入量は 11.4 (8.1-17.5) mL、総焼灼時間は 20.5 (6.0-44.5) 分であった。

2) 有害事象

安全性解析対象症例 530 例のうち、重篤な有害事象が発現した症例は 35 例 (6.6%) であり、初回承認時に提出された検証的試験（以下「治験」という。）における重篤な有害事象発現割合 10.4% (14/134 例) より低値であった。なお、初回承認時までの治験については、NTA-2C（本品の治験機器）、SRF-2C（ジェネレータの治験機器）および DGS-1（トレワルツの治験機器）をあわせたシステム TSB-002C との因果関係に基づいて集計されており、NTA-2C 単体との因果関係が否定されたものも含まれている。この 35 例のうち因果関係が否定できない事象が発現した症例は 18 例であったが、予測できないものはなかった（表 1）。

表 1 重篤な有害事象

	追跡調査時期		合計 (使用成績調査の累計)
	術後 24 週まで	術後 25 週から 48 週まで	
調査施設数	46	43	46
調査対象症例数	530	489	530
有害事象の発現症例数	24	13	35
有害事象の発現件数	35	13	48
有害事象の発現率	4.5%	2.7%	6.6%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例（件数）率（%）		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
** 肺腺癌	1*[1] (0.2)	0 (0.0)	1*[1] (0.2)
神経系障害	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
脳梗塞	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
心臓障害	13 (2.5)	11 (2.2)	23 (4.3)
** 急性心筋梗塞	0 (0.0)	1*[1] (0.2)	1*[1] (0.2)
心房細動	2 (0.4)	6*[3] (1.2)	8*[3] (1.5)
心房粗動	1*[1] (0.2)	1*[1] (0.2)	2*[2] (0.4)
心房頻脈	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
完全房室ブロック	1*[1] (0.2)	0 (0.0)	1*[1] (0.2)
第二度房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
心不全	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1*[1] (0.2)	1*[1] (0.2)

心タンポナーデ	5*[2] (0.9)	0 (0.0)	5*[2] (0.9)
** 心肺停止	1*[1] (0.2)	0 (0.0)	1*[1] (0.2)
心嚢液貯留	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
心膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
心室性頻脈	1*[1] (0.2)	0 (0.0)	1*[1] (0.2)
洞結節機能不全	1 (0.2)	1*[1] (0.2)	2*[1] (0.4)
血管障害	6 (1.1)	0 (0.0)	6 (1.1)
空気塞栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
動静脈瘻	2*[2] (0.4)	0 (0.0)	2*[2] (0.4)
血管穿孔	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
静脈解離	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.1)	1 (0.2)	7 (1.3)
** 喘息	0 (0.0)	1*[1] (0.2)	1*[1] (0.2)
** 間質性肺疾患	1*[1] (0.2)	0 (0.0)	1*[1] (0.2)
誤嚥性肺炎	3*[3] (0.6)	0 (0.0)	3*[3] (0.6)
肺胞出血	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
** 下部消化管出血	0 (0.0)	1*[1] (0.2)	1*[1] (0.2)
臨床検査	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
** 心電図 Q T 延長	1*[1] (0.2)	0 (0.0)	1*[1] (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)
静脈損傷	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
左房食道瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)

* 因果関係が否定された有害事象[]内はその件数

MedDRA/J version(21.1)

** 添付文書の「使用上の注意」から予測できない有害事象

注) 本品施行日から 364 日後までに発現した事象を集計しており、期間外では 1 例 1 件の死亡が報告された。

本品、ジェネレータ、シースをあわせたシステム（以下「本システム」という。）との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 14.0%（74/530 例）であり、治験におけるシステム TSB-002C との因果関係が否定できない有害事象の発現割合 56.7%（76/134 例）より低値であった。

本システムとの因果関係が否定できない有害事象のうち、比較的によく見られる有害事象は、発現割合順に、C-反応性蛋白増加 3.2%（17 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.0%（16 例）、白血球数増加 3.0%（16 例）、血中クレアチン

ホスホキナーゼ増加 2.3% (12 例) であった。これらはいずれも非重篤であり、既知の事象であった。

3) 不具合

本調査は、本品を用いたアブレーション実施日から 364 日後までに発現した事象が集計された。安全性解析対象症例 530 例のうち、不具合が発現した症例は 97 例であり、感染症として収集された事象はなかった。不具合発現割合は 18.3% (97/530 例) であり、治験での不具合発現割合 59.0% (79/134 例) より低値であった。本調査における不具合の 97 例には本品との因果関係が否定できない機器の異常も含めて報告されており、「製品の問題」とされたものが 30 例 (5.7%) であった。そのうち 3 例以上報告された事象は、医療機器閉塞 (カテーテル閉塞)、医療機器接続不具合が 3 例 (0.6%)、医療機器機能不良が 4 例 (0.8%) (うち 1 例は「出力不安定」、3 例は「温度異常」)、医療機器損傷 (カテーテル損傷) が 6 例 (1.1%)、医療機器不具合が 7 例 (1.3%) (うち 1 例は「医療機器準備における不備」、2 例は「医療機器不具合(エア混入)」、5 例は「医療機器不具合、警報」(重複あり)) であった。

4) 死亡例

本調査における死亡例 (転帰が死亡となった症例を含む) は 2 例であり、うち 1 例は本品との関連性は否定できない心房食道瘻を発端として手技後約 5 か月に敗血症により死亡、1 例は観察期間外 (術後 1 年以上経過) であった (表 2)。

表 2 死亡例の概要

	不具合名	経過
75 歳男性	脳梗塞 左房食道瘻 空気塞栓症	手技翌日より発熱。17 日目に心房食道瘻が発現し、肺炎を併発したため、入院。手技後 28 日目に開胸による閉鎖術を試みるも、食道前面には異常を認めず、術中に行った食道内視鏡でも潰瘍、瘻孔などの異常所見を認めず、術中診断は肺炎に伴う肺膿瘍となった。手技後 39 日目に空気塞栓による脳梗塞を発現し、心臓造影 CT にて左房食道瘻からの塞栓による多発性脳梗塞と診断された。手技後約 2 か月で空気塞栓、脳梗塞は軽快し、心房食道瘻に対して開胸による左心房パッチ閉鎖＋右下肺静脈結紮術施行。その 2 週間後に再度開胸し、食道瘻閉鎖術施行。その後リハビリにより回復していたが、本品との関連性は否定できない心房食道瘻を発端として、手技後約 5 か月、縦隔炎による敗血症により死亡。
73 歳男性	死亡	アブレーション手技から 1 年間の経過観察中も目立った所見は認められなかったが、手技後約 1 年 3 か月に自宅で死亡。詳細は不明。

5) 重点調査項目等

重点調査項目等として設定された①重度肺静脈狭窄、②横隔神経麻痺、③脳梗塞、④穿刺部関連の有害事象、⑤食道損傷および心房食道瘻、⑥心穿孔および心タンポナーデ、⑦誤嚥性肺炎、⑧バルーン注入量については以下のとおりであった。

①重度肺静脈狭窄

安全性解析対象症例のうち、本品による焼灼が行われ、右上肺静脈（以下「RSPV」という。）、右下肺静脈（以下「RIPV」という。）、左上肺静脈（以下「LSPV」という。）、左下肺静脈（以下「LIPV」という。）のいずれかの肺静脈狭窄率が算出できる症例 184 例を対象として、肺静脈狭窄率別の症例数を集計した（表 3）。また、肺静脈の解剖学的形態が Common PV である症例についても、本品による焼灼が行われ、RSPV、RIPV、LSPV、LIPV のいずれかにおいて術前後の肺静脈径が報告されている場合は集計対象に加えた。なお、狭窄率が 70%超となった肺静脈狭窄を重度肺静脈狭窄とした。

表 3 肺静脈狭窄率別の症例数

対象 PV	対象症例数 ^{注 1}	肺静脈狭窄率			
		<25% ^{注 2}	25% ≤ <50%	50% ≤ ≤70%	70% <
		症例数 (割合)	症例数 (割合)	症例数 (割合)	症例数 (割合)
最も狭窄率が 大きい PV	184	63 (34.2%)	99 (53.8%)	20 (10.9%)	2 (1.1%)
RSPV	182	121 (66.5%)	54 (29.7%)	7 (3.8%)	0
RIPV	181	130 (71.8%)	44 (24.3%)	7 (3.9%)	0
LSPV	181	120 (66.3%)	52 (28.7%)	8 (4.4%)	1 (0.6%)
LIPV	180	147 (81.7%)	30 (16.7%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)

注 1：本品による焼灼を実施しており、術前及び術後に同じ測定方法により肺静脈径を測定している肺静脈について集計した。

注 2：術前の肺静脈径 ≤ 術後の肺静脈径となる場合を含む。

いずれかの PV で狭窄率が 70%超となった症例の割合は 1.1% (2/184 例) であり、治験における割合 5.2% (7/134 例) より低値であった。肺静脈狭窄の測定方法について、治験と本調査の測定方法には異なる点があり、本調査においては測定方法及び測定時期については日常診療の範囲で各医師の裁量により決定されたものである。術前後に測定を行っている症例のみを解析対象とし、複数の測定時点で肺静脈狭窄率が算出できる場合は最も大きい狭窄率を採用するなど、過小評価となることのないよう解析が行われた。

また、安全性解析対象症例において、有害事象としての肺静脈狭窄の報告は上述の狭窄率が 70%超となった 2 例 (0.4% (2/530 例)) のみであった。いずれの症例も非重篤と報告され、労作時呼吸困難、起坐呼吸、安静時呼吸困難といった臨床症状はなく、肺静脈狭窄に対する治療は実施されなかった。

以上より、申請者は重度肺静脈狭窄に関して、現時点で更なる安全対策を行う必要はないと説明した。

②横隔神経麻痺

安全性解析対象症例において、横隔神経麻痺は 5 例発現した。横隔神経麻痺の発現割合は 0.9% (5/530 例) であり、治験における発現割合 3.7% (5/134 例) より低値であった。本調査で発現した 5 例はいずれも非重篤であり、労作時呼吸困難、起坐呼吸および安静時呼吸困難といった臨床症状はなく、回復が確認された。

以上より、申請者は横隔神経麻痺に関して、現時点で更なる安全対策を行う必要はないと説明した。

③脳梗塞

安全性解析対象症例において、脳梗塞は2例発現した。脳梗塞の発現割合は0.4% (2/530 例) であり、治験における発現割合 1.5% (2/134 例) より低値であった。本調査で発現した2例のうち、1例は左房食道瘻の治療中に発生し、脳梗塞は速やかに軽快したが最終的には死亡、もう1例は速やかに軽快し、後遺症の報告はなかった。

以上より、申請者は脳梗塞に関して、現時点で更なる安全対策を行う必要はないと説明した。

④穿刺部位関連の有害事象

安全性解析対象症例において、穿刺部関連の有害事象は8例8件発現した。内訳は動静脈瘻3例 (0.6%)、穿刺部位出血2例 (0.4%)、皮下血腫1例 (0.2%)、血腫1例 (0.2%)、内出血1例 (0.2%) であった。このうち動静脈瘻2例は重篤であったが、いずれも本品との因果関係は否定されており、1例については担当医師が「穿刺手技による合併症のため SATAKE・HotBalloon カテーテルとは因果関係なし」とコメントしており、残り1例については担当医師が他の被疑要因として「穿刺手技」と報告していた。

穿刺部関連の有害事象については添付文書の【使用上の注意】にて注意喚起済みであり、申請者は穿刺部関連の有害事象に関して、現時点で更なる安全対策を行う必要はないと説明した。

⑤食道損傷および心房食道瘻

安全性解析対象症例において、食道損傷の発現はなく、左房食道瘻は1例 (0.2%) 発現した。治験では、食道損傷および心房食道瘻 (PT: 左房食道瘻) の発現はなかった。

心房食道瘻については発生リスク低減を目的として、承認時より本品の添付文書の【使用中の注意】に食道冷却を実施するよう注意喚起されていたが、当該症例の報告を受け、2017年11月、2018年12月に本品の添付文書の【使用中の注意】を改訂して、食道冷却水の注入や同一箇所での過度な焼灼について追加の注意喚起を行っている。

以上より、申請者は食道損傷および心房食道瘻に関して、2018年12月の添付文書改訂以降新たに心房食道瘻は発生していないことから、現時点で更なる安全対策を行う必要はないと説明した。

⑥心穿孔および心タンポナーデ

安全性解析対象症例において、心穿孔の発現はなく、心タンポナーデまたは心のう液貯留は6例発現し、発現割合は1.1% (6/530例)であった。心タンポナーデまたは心のう液貯留が、使用成績調査以外の症例を含めて9例集積されたことを受け、2017年9月に添付文書の【警告】欄において、心タンポナーデに関する注意喚起が行われた。添付文書改訂後は、心タンポナーデまたは心のう液貯留の発現例数は使用成績調査以外の症例を含めて5例であった。なお、使用成績調査以外の症例を含めて使用成績評価期間中に発現した心タンポナーデまたは心のう液貯留の14例はいずれもドレナージ等の処置または無処置にて回復あるいは軽快していた。心房細動アブレーションにおける心タンポナーデの発生率について、不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)では0.2~5%、不整脈薬物治療ガイドライン(2020年改訂版)では1.2~2.5%とされており、本品の発生率は特段高いものではなかった。

以上より、申請者は心穿孔および心タンポナーデに関して、現時点で更なる安全対策を行う必要はないと説明した。

⑦誤嚥性肺炎

安全性解析対象症例において、誤嚥性肺炎は14例発現した。誤嚥性肺炎の発現割合は2.6% (14/530例)であり、治験における発現割合2.2% (3/134例)よりやや高値であった。本調査期間中に発現した14例はいずれも治療によって回復または軽快していた。

食道冷却の詳細(冷却水注入前の最高食道温度、総冷却水注入量、最大冷却水注入量、冷却水注入回数、冷却水注入前後の平均食道温度差)別に層別し、誤嚥性肺炎の発現に影響を与える要因の検討を行ったが、影響を与える要因は認められなかった。

さらに、誤嚥性肺炎を認めた14例について、年齢、合併症、麻酔状況、治療内容(焼灼回数、平均バルーン注入量、最小バルーン注入量、総焼灼時間、造影剤の種類)、術時間、施設の治験参加有無別に層別し、誤嚥性肺炎の発現に影響を与える要因の検討を行った。その結果、最小バルーン注入量(10mL未満)、造影剤の種類(ヘキサブリックス320注)、術時間(120分以上)、新規導入施設での発現割合が有意に高かった。申請者は、これらの要因の分布を確認したところ、14例中の同一施設6例に上述の要因が偏在していたため、これら有意差の原因は施設間の偏りであると説明した。なお、この6例のうち発現の経緯を確認できた1例において、冷却水の吸引ができない現象が起きたまま、継続して冷却水を注入した結果、誤嚥に至ったことが確認されており、食道冷却水が過剰に注入されることも誤嚥の原因となっていると考え、リスク低減の方策として、申請者は自動で冷却水を注入し過剰な冷却水を吸引できる新たな食道冷却システムを開発し、承認を取得した(「東レ食道冷却システム」(承認番号30200BZX00251000))。

なお、誤嚥については、添付文書の【使用方法等に関連する使用上の注意】および【使用上の注意】にて注意喚起済みである。また、申請者は、誤嚥性肺炎および誤嚥について、医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）と相談の上、企業としては食道冷却手技が原因であると判断しており、本システムとの因果関係は「否定できる」と評価した。

以上より、申請者は誤嚥性肺炎に関して、現時点で更なる安全対策を行う必要はないと説明した。

⑧バルーン注入量

本品使用時のバルーン注入量について推奨量が 10～20mL となった理由は、治験でバルーン径が小さいとバルーンが肺静脈の奥に入りやすくなり、肺静脈狭窄または横隔神経麻痺の発現につながると考えられたためであった。

製造販売後においては、肺静脈狭窄および横隔神経麻痺への対策として推奨注入量（10～20mL）について注意喚起およびトレーニングを徹底した結果、本調査の安全性解析対象症例のバルーン注入量（平均±標準偏差（最小値、最大値））は 11.6±1.3（8.1、17.5）mL）であり、治験（9.4±2.3（3.0、18.0）mL）よりも多い量であったことから、推奨バルーン注入量が遵守されたと考えられる。肺静脈狭窄および横隔神経麻痺の発現割合についても、治験より本調査のほうが低いことから、申請者はバルーン注入量に関して、現状の推奨バルーン注入量 10～20mL を維持することが適切と説明した。

6) 新規導入施設の症例

安全性解析対象症例 530 例のうち、治験実施施設の症例は 183 例、新規導入施設の症例は 347 例であった。なお、1 施設については、施設としては治験に参加していなかったが、当該施設の登録症例 20 例全例を担当した医師が治験に参加していたため、治験実施施設として集計した。

施設の治験参加有無別の有害事象発現割合は、治験参加 16.9% に対して 治験参加なし 23.9%、不具合発現割合は、治験参加 14.8%に対して 治験参加なし 20.2%であった。

申請者は、個々の有害事象及び不具合の発現状況について治験参加有無別に以下のように考察を行った。

治験参加「なし」施設で発現割合が高かった有害事象は、誤嚥性肺炎（治験参加 0.5%、治験参加なし 3.7%）と臨床検査（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（治験参加 0%、治験参加なし 4.6%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（治験参加 0%、治験参加なし 4.0%）、血中乳酸脱水素酵素増加（治験参加 0%、治験参加なし 1.7%）、C-反応性蛋白増加（治験参加 0%、治験参加なし 5.2%）、白血球数増加

(治験参加 0%、治験参加なし 5.2%))であった。誤嚥性肺炎については、特定の施設に多くみられ、食道冷却水を継続して注入していたことが原因と考えられた。この対策として、上述の通り自動で冷却水を注入し過剰な冷却水を吸引する新たな食道冷却システムを開発し、承認を取得した。臨床検査については原因不明であるが、臨床的に重大な問題になった事例はないことからさらなる注意喚起は不要とした。また、その他重点調査項目等とした肺静脈狭窄、横隔神経麻痺、脳梗塞、穿刺部関連の有害事象、食道損傷および心房食道瘻、心穿孔および心タンポナーデについては、治験参加有無による発現割合に顕著な差は認められず、現時点では初めて本品を導入する施設への注意喚起は十分と考える。

以上より、機構は、申請者の説明は受入れ可能と考え、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。

(2) 有効性

本調査において有効性の評価は、以下に示す急性期成功割合と慢性期成功割合（治療後 24 週および 48 週）であった。

1) 急性期有効性

急性期成功割合は、アイソレーション成否を PV ごと及び症例ごとに集計された。PV ごとのアイソレーションの成否、症例ごとのアイソレーション成否については以下のとおりに定義された。

表 4 PV ごとのアイソレーション成否の定義

成功（本品のみ）	アイソレーションが成功した場合で、その PV に対するアブレーションに本品以外の肺静脈アブレーション用カテーテルが一度も使用されなかった場合
成功（追加焼灼あり）	アイソレーションが成功した場合で、その PV に対するアブレーションに本品以外の肺静脈アブレーション用カテーテルが一度でも使用された場合
成功（追加焼灼不明）	アイソレーションが成功した場合で、その PV に対するアブレーションに本品以外の肺静脈アブレーション用カテーテルが使用されたか否かが不明である場合
不成功	アイソレーションが不成功であった場合
評価不能	アイソレーションの成否が不明である場合

表5 症例ごとのアイソレーション成否の定義

成功（本品のみ）	すべての有効性解析対象 PV において、PV ごとのアイソレーションの成否が「成功（本品のみ）」である場合
成功（追加焼灼あり）	すべての有効性解析対象 PV において PV ごとのアイソレーションの成否に「不成功」、「評価不能」が存在せず、かつ「成功（追加焼灼あり）」の PV が1 つでも存在する場合
成功（追加焼灼不明）	すべての有効性解析対象 PV において PV ごとのアイソレーションの成否に「不成功」、「評価不能」、「成功（追加焼灼あり）」が存在せず、かつ「成功（追加焼灼不明）」の PV が1 つでも存在する場合
不成功	いずれかの有効性解析対象 PV において、PV ごとのアイソレーションの成否が「不成功」である場合
評価不能	PV ごとのアイソレーションの成否が「不成功」である有効性解析対象 PV が存在せず、かつ「評価不能」であった PV が存在する場合

➤ PV ごとの本品によるアイソレーションの成否

有効性解析対象症例 491 例の有効性解析対象 PV1,938 本において、「成功（本品のみ）」は 77.3%（1,499 本）、「成功（追加焼灼あり）」は 21.0%（407 本）、「成功（追加焼灼不明）」は 1.4%（27 本）、「不成功」は 0.2%（4 本）、「評価不能」は 0.1%（1 本）であった。「不成功」となった PV4 本のうち 3 本は追加焼灼を実施していた。

表6 全 PV の本品によるアイソレーションの成否

項目	PV 数	割合 (%)	95%信頼区間 (%)
全体	1938		
成功（本品のみ）	1499	77.3	75.42～79.19
成功（追加焼灼あり）	407	21.0	19.21～22.88
成功（追加焼灼不明）	27	1.4	0.92～2.02
不成功	4	0.2	0.06～0.53
評価不能	1	0.1	

➤ 症例ごとの本品によるアイソレーションの成否

有効性解析対象症例 491 例について、「成功（本品のみ）」は 48.3%（237/491 例）、「成功（追加焼灼あり）」は 49.1%（241/491 例）、「成功（追加焼灼不明）」は 1.6%（8/491 例）、「不成功」は 0.8%（4/491 例）「評価不能」は 0.2%（1/491 例）であった。「不成

功」であった 4 例のうち、3 例が追加焼灼を実施していた。

表 7 症例ごとの本品によるアイソレーションの成否

項目	症例数	割合 (%)	95%信頼区間 (%)
全体	491		
成功 (本品のみ)	237	48.3	43.77~52.79
成功 (追加焼灼あり)	241	49.1	44.58~53.60
成功 (追加焼灼不明)	8	1.6	0.71~3.19
不成功	4	0.8	0.21~2.07
評価不能	1	0.2	

治験では、本品によるアブレーションを実施した被験者 100 例において、4 本の PV (RSPV、RIPV、LSPV、LIPV) 全てがアイソレーションされた割合は 93.0% (95%信頼区間 (%) : 86.1~97.1) であった。なお、追加焼灼を実施した症例はなかった。

本調査の結果、治験と比べ、本品のみでのアイソレーション成功割合は低かった。申請者は以下のように説明した。

治験では、治験機器操作手順書にて RSPV、RIPV、LSPV、LIPV に対して 10 か所を各 1 回焼灼する手順を記載し、また治験実施計画書にて他の医療機器を用いた左房アブレーションを併用禁止療法と規定して本品のみによるアイソレーションを目指した。一方、実臨床下では取扱説明書に同様の焼灼回数を記載していたが、併用療法の制限がないため、焼灼回数 10 回に満たない早い段階で医師がより操作に慣れている他の医療機器へ切り替えて追加のアブレーションを実施した可能性が考えられた。

実際に、両調査の焼灼回数 (平均±標準偏差) は、治験では 11.3±1.5 回であったのに対して、本調査では 8.0±3.0 回であった。あわせて、本品のみではアイソレーションが成功しなかった症例 (治験:「不成功」の症例、本調査:「成功 (追加焼灼あり)」、「成功 (追加焼灼不明)」および「不成功」の症例) のうち、本品による焼灼が 10 回未満であった症例は、治験では 14.3% (1/7 例) に対し、本調査では 71.5% (181/253 例) であった。いずれも、本調査の方が焼灼回数 10 回に満たない早い段階で他の医療機器による追加のアブレーションを実施した結果であると考えた。本品のみでの焼灼が 10 回未満でアイソレーションが成功しなかった症例の中には 10 回以上の焼灼を行えば成功した症例が含まれている可能性が考えられた。

また、本品のアイソレーションの成功割合が低値であった他の原因について、申請者は以下のように説明した。

治験で発現した肺静脈狭窄の対策として、バルーンによる心筋の焼灼位置を肺静

脈手前になるようにトレーニングを行ったことがアイソレーションの成功割合に影響した可能性が考えられた。

また、有害事象（肺静脈狭窄および横隔神経麻痺）対策として製造販売後にバルーン注入量 10mL 以上での使用を従前より強く推奨しており、その結果、治験と比較して、平均バルーン注入量が増加（中央値（最小～最大）で 9.0（3.0～18.0）mL から 11.4（8.1～17.5）mL に増加）したことに伴いバルーン表面温度が低下したことも、本品のみでのアイソレーションの成功割合が低値となった原因と考えられた。

バルーン表面温度の低下については、ジェネレータ設定温度上限値の引き上げに関する臨床現場のニーズを踏まえ、ジェネレータ設定温度上限値の変更（70℃から 73℃への設定温度上限値の変更）について、本品およびジェネレータの製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、平成 29 年 9 月 7 日に承認を取得した。

2) 慢性期有効性

申請者は、慢性期有効性について以下のように説明した。

本調査の対象となる症例は実臨床下のため、心電図の測定時期が揃っていない、転院等で追跡不能症例も多いという問題があった。治験との比較可能性の観点から、慢性期成功割合は、治験と同じ定義で算出したものと、慢性期不成功イベントの非発現割合を Kaplan-Meier 法により推定して算出したものと 2 通りで評価した。

以下のいずれかに該当する場合を慢性期不成功イベントの発現と定義した。なお、ブランキングピリオドはアブレーション施行日から 84 日後（12 週後）までとした。

- ・ アブレーション施行翌日以降に追加の肺静脈アブレーションを実施した場合
- ・ アブレーション施行後に心房細動治療を目的としてペースメーカを使用した場合
- ・ ブランキングピリオド後、心電図データから発作性心房細動と判定された場合
- ・ ブランキングピリオド後、電氣的除細動を実施した場合
- ・ ブランキングピリオド後、医師により心房細動と判定された場合

今回の使用成績調査の有効性解析対象症例 491 例において、アブレーション術後 24 週で慢性期不成功イベント非発現症例は 435 例、アブレーション術後 48 週で慢性期不成功イベント非発現症例は 385 例であった。治験と同じ定義の場合、これらは成功例として扱われることから、慢性期成功割合は治療後 24 週 88.6%、治療後 48 週 78.4%であった。

また、治療後 48 週（アブレーション施行日から 336 日後）までの慢性期不成功イベントの非発現割合を Kaplan-Meier 法により推定すると、治療後 24 週で 94.1%（91.5%, 95.9%）、治療後 48 週で 87.8%（84.4%, 90.5%）であった。

治験において、治験機器群の治療後 48 週（術後 330～336 日）までの慢性期成功割

合は 59.0% (59/100 例) であり、本調査における慢性期成功割合のほうが高い結果であった。

本調査における慢性期成功割合が高い結果であったことについては、他の医療機器へ切り替えて追加アブレーションを行いアイソレーション成功したものも含めると、急性期有効性、慢性期有効性のいずれも特段の問題なく、臨床使用は問題ないと考えた。

以上より、機構は、申請者の説明は受入れ可能と考え、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。

(3) 特別な背景を有する患者

➤ 小児

該当する症例は収集されなかった。

➤ 高齢者

不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版) にて、高齢者を「おおむね 75 歳以上」としていたため、75 歳以上を高齢者と定義し、安全性および有効性を検討した。

安全性解析対象症例 530 例のうち、89 例が高齢者であった。有害事象発現割合は「75 歳以上」16/89 例 (18.0%) に対し「75 歳未満」98/441 例 (22.2%)、不具合発現割合は「75 歳以上」12/89 例 (13.5%) に対し「75 歳未満」85/441 例 (19.3%) であり、「75 歳以上」および「75 歳未満」で有意差は認められなかった。

有効性解析対象症例 491 例のうち、82 例が高齢者であった。症例ごとの本品によるアイソレーションの成功割合は、以下の通りであり、「75 歳以上」および「75 歳未満」で有意差は認められなかった (表 8)。

表 8 アイソレーション成功割合

項目	75 歳未満	75 歳以上
成功 (本品のみ)	194/409 例 (47.4%)	43/82 例 (52.4%)
成功 (追加焼灼あり)	203/409 例 (49.6%)	38/82 例 (46.3%)
成功 (追加焼灼不明)	8/409 例 (2.0%)	0/82 例 (0.0%)
不成功	3/409 例 (0.7%)	1/82 例 (1.2%)

➤ 妊産婦

該当する症例は収集されなかった。

以上の結果から、機構は、特別な背景を有する患者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

(1) 重篤な不具合

本調査期間中に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第 228 条の 20 第 2 項に基づき、機構に報告された重篤な不具合は、本品が 37 例 49 件、シースが 28 例 37 件、ジェネレータが 2 例 2 件であった。その内訳は、以下に示すとおりであった（表 9）。

表 9 重篤な不具合一覧

不具合等の種類※		不具合等の発現件数		
		本品	シース	ジェネレータ
合計		49	37	2
医療機器不具合(以下内訳)	医療機器不具合(以下内訳)	2	15	—
	空気混入	1	12	—
	空気混入の可能性	—	2	—
	折れ	—	1	—
	ピンホール	1	—	—
心タンポナーデ		10	9	—
心房細動		5	—	—
脳梗塞		4	3	1
左房食道瘻		3	1	—
肺静脈狭窄		3	—	—
空気塞栓症		2	2	—
静脈解離		2	1	—
心房頻脈		2	—	—
深部静脈血栓症		1	1	1
完全房室ブロック		1	1	—
心嚢液貯留		1	1	—
喀血		1	1	—
静脈損傷		1	1	—
心内膜炎		1	—	—
*	迷走神経障害	1	—	—
	第二度房室ブロック	1	—	—
	心不全	1	—	—
	心膜炎	1	—	—
	洞結節機能不全	1	—	—
	血管穿孔	1	—	—
	肺胞出血	1	—	—
	食道破裂	1	—	—
	死亡	1	—	—

	血圧低下	1	—	—
*	心電図 ST 部分上昇	—	1	—

※不具合名は MedDRA/J Ver21.1 の用語を記載

*本品の添付文書の記載から予測できない副作用

1) 転帰「死亡」の不具合

転帰が死亡の不具合は、本品が 4 例、シースが 0 例、ジェネレータが 0 例であった。

表 10 転帰「死亡」の不具合一覧

連番	情報入手経路	不具合名
1	使用成績調査	左房食道瘻
2	自発報告	心内膜炎
3	自発報告	食道破裂、脳梗塞、左房食道瘻
4	使用成績調査	死亡

申請者は、転帰「死亡」の例について、以下のとおり説明した。

左房食道瘻が 2 例発現したことに対しては、2017 年 11 月に食道冷却が十分に認められない場合における対処方法に関する注意喚起、および 2018 年 12 月に左心房後壁と食道が近接している場合の焼灼方法に関する注意喚起として、本品の添付文書に追加記載した。なお、食道破裂/脳梗塞の 1 例は、いずれも左房食道瘻の症状であったことから、左房食道瘻として検討した。このため、現時点での更なる注意喚起は不要と判断した。

心内膜炎の 1 例については本品との関連性は明確ではないこと、死亡の 1 例（表 10 の連番 4）については情報不足で評価できなかったことから、いずれも現時点での対応は不要と判断した。

2) 転帰「後遺症」の不具合

転帰が後遺症の不具合は、本品が 1 例 1 件、シースが 1 例 1 件、ジェネレータが 0 例 0 件であった。本品の 1 例とシースの 1 例は同一症例であった。

申請者は、転帰「後遺症」の不具合の例について、以下のとおり説明した。

左房食道瘻の 1 例については、患者の心臓の形態および手技上の影響も考えられたが、本品およびシースとの関連性は否定できなかった。左房食道瘻は重大な不具合であることから、上述の通り 2018 年 12 月に注意喚起として添付文書に追加記載した。

3) その他重篤な不具合

その他の重篤な不具合は、本品が 34 例 42 件（うち 1 例は転帰「死亡」の不具合、1 例は転帰「後遺症」の不具合を発現した症例と重複する）、シースが 28 例 36 件（う

ち 1 例は転帰「後遺症」の不具合を発現した症例と重複する)、ジェネレータが 2 例 2 件であった。

申請者は、各品目で 5 件以上集積された不具合（空気混入、心タンポナーデ、心房細動）について、以下のとおり検討を行った。

医療機器不具合（空気混入）については、2017 年 9 月にシース止血弁からの空気混入への注意喚起、および 2019 年 3 月に細径の心臓カテーテル挿入時の注意喚起をシースの添付文書に追加記載した。

心タンポナーデについては、操作中に抵抗を感じた場合の対応について、承認時に本品およびシースの添付文書の「使用方法等に関連する使用上の注意」に記載されていた内容を、2017 年 9 月に「警告」に記載した。

心房細動については、原疾患の再発と考えられたことから、現時点で更なる注意喚起は不要と判断した。

上術以外の不具合については、集積件数が少ないことから、今後の発現状況を見て対応することとした。

(2) 未知の不具合

本調査期間中に報告された未知の不具合は、本品が 13 例 13 件、シースが 6 例 6 件、ジェネレータが 0 例 0 件であった。その内訳は、以下に示すとおりであった。

表 11 本品の未知の不具合

不具合等の種類※	件数	
	重篤	重篤でない
合計	1	12
医療機器不具合（ジェネレータエラーによる通電停止）	—	8
トロポニン I 増加	—	2
慢性胃炎	—	1
フィブリン D ダイマー増加	—	1
迷走神経障害	1	—

※不具合名は MedDRA/J Ver21.1 の用語を記載

表 12 シースの未知の不具合

不具合等の種類※	件数	
	重篤	重篤でない
合計	2	4
心電図 ST 部分上昇	1	1
複視	—	1
白血球数増加	—	1
横隔神経麻痺	—	1
左房食道瘻	1	—

※不具合名は MedDRA/J Ver21.1 の用語を記載

これらの不具合のうち、重篤な不具合または各品目で 5 件以上集積された非重篤な不具合について、申請者は以下のように説明した。

迷走神経障害については、食道周囲迷走神経障害と報告されたものであり、過度な高周波アブレーションを行ったことによる影響が考えられた。添付文書の警告の欄に「本品による過度な高周波アブレーションを行わないこと。【臨床成績】の項および【使用方法等に関連する使用上の注意】2. 使用中の注意 10)を参照。[肺静脈狭窄、食道損傷、横隔神経麻痺、血栓形成、血管損傷あるいは周辺組織への影響の発生リスクが高まる]」と記載し注意喚起していることから、現時点で更なる注意喚起は不要と判断した。

心電図 ST 部分上昇については、同一症例で発現した空気塞栓症の随伴症状と考えられることから、追加記載は不要と判断した。

左房食道瘻については、上述の「2) 転帰「後遺症」の不具合」で述べたとおりである。

医療機器不具合（ジェネレータエラーによる通電停止）については、特定ロットでの製造起因による不具合であったことから「未知」と評価した不具合である。本不具合については、2017 年 8 月に本品の自主回収を実施し、また、本品の改良（銅線とコンスタンタン線の最初の接点を溶接）を行った（後述の「5. 重大な措置、海外からの情報」参照）。

上述以外の不具合については、集積件数が少ないことから、今後の発現状況を見て対応することとした。

(3) まとめ

申請者は、左房食道瘻、心タンポナーデ、医療機器不具合（空気混入）については、使用成績評価期間中に本品およびシースの添付文書に更なる注意喚起を追加記載し、更なる注意喚起は不要と判断した。

医療機器不具合（ジェネレータエラーによる通電停止）については、特定ロットでの製造起因による不具合であり、使用成績評価期間中に本品の自主回収を実施し、また、本品の改良（銅線とコンスタンタン線の最初の接点を溶接）が行われた。

上述以外の不具合については、現時点で新たな注意喚起は不要とし、今後の集積状況を見て判断することとした。

また、本品および関連機器（シース、ジェネレータ）は生体由来の原材料を使用した医療機器ではなく、感染症例の報告はなかった。

機構は、上述の申請者の説明は受入れ可能と考え、本品の不具合及び感染症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

承認後から使用成績評価期間終了時まで、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。

5. 重大な措置、海外からの情報

本調査期間中に行った回収、販売中止等の措置については、回収が1件実施され、その詳細は以下のとおりであった。

国	時期	措置内容
日本	2017年 8月17 日	2017年7月より、本品のロット番号170118（製造年月日：2017年1月19日）を使用した医療機関から、本品に通電した際、併用するジェネレータの安全機能が作動することにより、温度異常に関するエラーが発生し、通電が停止する苦情が多数報告された。 原因調査の結果、ロット番号170118以降の製品のうちバルーン内電極に用いているコンスタンタン線径が細い（0.11mm）ロットにおいて、ジェネレータにおける温度異常エラーが多発する可能性が高いと判断され、該当するロットの自主回収が行われた。 なお、本不具合による健康被害の報告はない。 自主回収着手時にはコンスタンタン線の線径が細いことが高周波発生装置のエラー発生の原因と考えられていたが、その後の調査でコンスタンタン線の線径が細いことに加えてコンスタンタン線の被覆の収縮率が大きいことが高周波発生装置のエラーの発生原因と推定された。対策として、銅線とコンスタンタン線の最初の接点を溶接することが行われ、高周波発生装置のエラーが発生しないことが確認された。

本品および関連機器（シース、ジェネレータ）は国内のみで販売されているため、海外からの情報はなかった。

機構は、温度異常に関するエラーについては、該当するロットの自主回収を行い発生原因についても確認していることから対応は完了しており、その他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

本品の初回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・経験のある医師を有し、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、関連学会と協力し、策定した施設基準を満たした医療機関での使用を徹底するために必要な措置を講ずること。
2. 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・経験を有する医師により、本品の適応を遵守して用いられるよう、関連学会と協力し、策定した実施医基準を遵守し、適切な講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。

本品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 への対応

製造販売後の施設基準および実施医の資格要件については、日本不整脈心電学会に協力を依頼し、日本不整脈心電学会により施設基準および実施医の資格要件※1 が策定された。本品の使用を希望する医療機関は、所定の手順に従って新規申請や 1 年ごとの更新が必要とされた。日本不整脈心電学会と申請者が施設基準を満たしていることを確認することにより、施設基準を満たした医療機関で使用することを担保した。

承認条件 2 への対応

本品を使用する医師は、日本不整脈心電学会の指導で設置したアドバイザリーボードで承認されたトレーニング①～⑤（①講義、②ハンズオントレーニング、③シミュレータを用いたトレーニング、④指導医※2 のいる施設において症例見学、⑤指導医の立ち合いのもと第一症例を実施）を行うことを徹底した。

※1 http://new.jhrs.or.jp/guideline/satake_hotballoon201603 (2021 年 3 月 11 日確認) にて公開

※2 本品の治験に参加した医師、または学会が認定する技術水準が高い医師が在籍する施設において 20 症例（治験症例数含む）以上の本品の手技を経験した医師

機構は、施設基準と実施医の資格要件の策定、使用者への遵守徹底に関する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、使用成績評価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と実施医の資格要件の下で、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必要と考える。したがって、上述の承認条件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、本機器の使用成績評価結果は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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. 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・経験のある医師を有し、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、関連学会と協力し、策定した施設基準を満たした医療機関での使用を徹底するために必要な措置を講ずること。
2. 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・経験を有する医師により、本品の適応を遵守して用いられるよう、関連学会と協力し、策定した実施医基準を遵守し、適切な講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。

以上