

3D マッピング装置等を用いた心臓カテーテルアブレーション装置に関する 評価指標（案）

1. はじめに

1980 年後半から心臓カテーテルアブレーションによる不整脈の根治が可能となった。臨床医による実践の積み重ねによる経験の集積と臨床研究に加えて、心臓カテーテルアブレーション装置と治療診断支援装置等の医療機器の絶え間ない技術革新によって、心臓カテーテルアブレーションの対象となる不整脈の種類は着実に増加し、治療成績も向上の一途である。特に心房細動は有病率が高く、わが国では現在でも 100 万人の患者が存在するとされており、今後本邦の高齢化とともに患者数の大幅な増加が見込まれている。実際ここ 10 年間の心臓カテーテルアブレーション実施数は加速的に増加し、新規の医療機器の臨床導入が著しい。今後、この心臓カテーテルアブレーション治療は世界規模でより広く普及して、不整脈患者に恩恵を与えることが予想される。

心臓カテーテルアブレーション装置を利用した不整脈治療は新たな時代に入り、適用する医療機器が相次いで開発されてきているが、疾患部位の特定や治療効果の確認等、その評価に当たっては相応のリスク因子を考慮する必要がある。このような背景を踏まえ、心臓カテーテルアブレーション装置について、科学的根拠を基盤にした品質、安全性及び有効性の評価を適正かつ迅速に進めるために本評価指標案を作成した。

2. 本評価指標の対象

本評価指標案においては、カテーテルを用いて心臓又はその周囲組織を変性させることで不整脈を治療する機器（アブレーション用カテーテル及びエネルギー等出力装置）及び治療診断支援装置（3D マッピング装置、ナビゲーション装置等）を対象とする。

アブレーション用カテーテル（一般的名称「アブレーション向け循環器用カテーテル」）は、心臓領域を外科的に除去するか部分的に変えるために設計された柔軟なチューブであり、構造や原理等の違いにより、電極型カテーテル（通常型、イリゲーション型等）、バルーン型カテーテル等があり、種々の形状のカテーテルの開発が進められている。

アブレーション用エネルギー等出力装置の原理としては、高周波通電、冷凍、集束超音波照射、レーザー（Photodynamic Ablation を含む）照射、エレクトロポレーション等がある。

3D マッピング装置とは、術前及び術中に撮像した CT、MR、超音波画像等から心臓の構造を 3次元で再構築し、電気生理学的情報を重ね合わせて表示する装置である。術中に心内で電極カテーテルを操作して、心内電位を多点記録することで、その興奮様式や電位情報を 3次元モデル上にカラーマッピングし、表示できる。それによって不整脈発生基質の推定に用いることができる。

ナビゲーション装置とは、心臓カテーテルアブレーション治療において、3D マッピ

ング機器を用いるなどし、治療用カテーテルの動きを表示することで、治療標的部位へと誘導するための情報を与える装置等を指す。

開発する心臓カテーテルアブレーション装置が本評価指標案に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室に相談すること。

3. 評価指標の位置づけ

本評価指標は、技術開発の著しい機器を対象とするものであることを勘案し、留意すべき事項を網羅的に示したものではなく、現時点で考えられる点について示している。よって、今後の更なる技術革新や知見の集積等を踏まえ改訂されるものであり、申請内容に関して拘束力を有するものではない。製品の評価にあたっては、個別の製品の特性を十分理解した上で、科学的な合理性をもって柔軟に対応することが必要である。なお、本評価指標のほか、国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

4. 評価に対して留意すべき事項

評価に際して留意すべき事項としては、（１）基本的事項、（２）非臨床試験に関する事項、（３）臨床試験（治験）に関する事項の３点がある。

（１）基本的事項

- ① 開発の経緯、品目の仕様、当該品目及び必要に応じ、類似品の国内外での使用状況、設計開発及びシステムの原理（アルゴリズムを含む）、目標とされる使用方法等を明確に示す。
- ② 以下の事項を参考に、システム全体の設置、運用に当たっての留意事項等について評価する。
 - （ア）ソフトウェア（OS 及びアルゴリズムの妥当性を含む）
 - （イ）安定性（滅菌包装、保管及び配送）
 - （ウ）設置条件
 - ・重量（使用場所の床に要求される耐荷重条件）
 - ・寸法（格納時も含む）
 - ・転倒防止対策
 - （エ）騒音・振動
 - （オ）保守点検とその内容
 - （カ）トレーニング計画の必要性とその内容
 - （キ）使用者向け操作マニュアル等の文書化の適切性
 - （ク）停電対策（予備電源の要否等）
 - （ケ）求められるバックアップ体制（術中に装置の使用を中止し、代替手術へ切り替える場合の対応等）

（２）非臨床試験に関する事項

以下に示すベンチテスト、動物試験等を通して、システム全体の安全性及び有効性

の評価を適切に行うこと。なお、必要に応じてシステムを構成する治療診断支援機器に含まれる内視鏡、X 線装置、CT、MRI 装置等の画像取得装置の性能、品質等については、関連するガイドライン、認証基準等に準じて評価を行う。

① in vitro 評価

1) 安全性に関する評価

a) 共通事項

(ア) 電気的安全性及び電磁両立性(参考:IEC 60601-1, IEC 60601-1-2, JIS T 0601-1, JIS T 0601-1-2 等)

(イ) 機械的安全性(アーム等の耐荷重性を含む。)(参考:ISO 10218-1 等)

(ウ) 品質マネジメント、リスクマネジメント(参考:ISO 13485, ISO 14971, JIS Q 13485, JIS T 14971 等)

(エ) 安全機構の種類、構造及び妥当性

- ・ アラーム(種類、表示)(参考:IEC 60601-1-8, JIS T 60601-1-8 等)
- ・ 緊急停止対策(参考:ISO 10218-1, ISO 13850, IEC 60204 等)
- ・ 緊急停止装置及びその構造
- ・ 緊急停止する条件(術者の意に反する誤動作、安全機構作動時等)
- ・ 停止中の患者及び医療従事者への安全性の確保(装置姿勢保持等)
- ・ 緊急停止後装置の再稼働の容易性
- ・ 誤動作予防対策(ユーザーインターフェース)

b) アブレーション用カテーテルの安全性評価

(ア) 生物学的安全性(参考:ISO 10993-1, JIS T 0993-1 等)

(イ) 機械的安全性

- ・ 強度
- ・ トルク

(ウ) 安定性(なお、放射線滅菌によるものについては、最大照射線量で滅菌したもの又は 2 倍の効果を持つ滅菌条件で滅菌したものについて、滅菌直後及び 6 か月以上経過後の材質劣化に関する資料を添付すること)

(エ) 耐久性(アブレーションカテーテル操作及び焼灼回数の安全域、腐食対策、発熱対策、バルーンの耐久性等を含む)

(オ) 無菌性(参考:平成 26 年 12 月 18 日付け薬食監麻発 1218 第 4 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「滅菌バリデーション基準の制定について」等)

(カ) エンドトキシン試験

c) エネルギー等出力装置及び治療診断支援装置の安全性評価

(ア) 電気的安全性及び電磁両立性(参考:JIS T 0601-1, JIS T 0601-1-2 等)

(イ) 機械的安全性(アーム等の耐荷重性を含む。)(参考:ISO 10218-1 等)

(ウ) 品質マネジメント及びリスクマネジメント(参考:ISO 13485, ISO 14971 等)

2) 性能に関する評価

以下の各事項中、該当する項目について、それぞれ具体的なデータをもって明らかにすること。

治療対象として想定される不整脈の種類や機序によって、心臓内の異なる治療標的部位（心房筋、肺静脈、房室結節又はその近傍組織、心室筋（心内膜側又は心外膜側）、プルキンエ線維、神経叢又はその近傍の心筋、副伝導路等）に対し、治療上必要十分な深達度及び体積を有する変性組織を作成することができる。

a) アブレーション用カテーテル及びエネルギー等出力装置の評価

(ア) 不整脈治療に関する性能

- ・ 原理及び期待される効果
- ・ 制御方法
- ・ 動作精度（位置・空間的な精度、時間的な精度（時間遅れを含む）、再現性、バリデーション方法等）
- ・ 精度の妥当性（適応症例に要求される時間遅れとの相関性等）
- ・ 処置の範囲（到達深度を含む）
- ・ エネルギー出力の制御（冷凍能力を含む）
- ・ エネルギー出力時に随伴する不利益な事象への対策（イリゲーション型での生理食塩水の流量等）
- ・ 外乱要因への対応策

b) 治療診断支援装置の評価

(ア) マッピング・ナビゲーションの方法と精度

- ・ 画像等による情報の把握の方法と妥当性
- ・ 空間的な情報の精度
- ・ 時間的な情報の精度（時間遅れを含む）
- ・ 生体機能情報の精度
- ・ 再現性
- ・ バリデーション方法

(イ) 装置の動作状況の表示

c) 可動部分（アーム等の機械的可動部分）の性能及び安全性

- ・ 可動原理
- ・ 制御方法
- ・ 動作精度（位置・空間的な精度、時間的な精度（時間遅れを含む。）、再現性、バリデーション方法等）
- ・ 精度の妥当性（適応症例に要求される動作精度との相関性等）
- ・ 動作距離、速度及び出力
- ・ 空間的配置（他機器、使用者、患者との干渉等）

d) End-to-end 性能評価

- ・ システム全体としての性能の評価

- e) ソフトウェアのライフサイクル管理（参考：IEC 62304、JIS T 2304 等）
- f) 自己診断機能（動作精度のバリデーションを含む）

② in vivo 評価（動物試験）

動物試験を実施する必要性について考察すること。動物試験を行う必要性が認められた場合は、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

（ア）試験動物

- ・動物の種類とヒトへの外挿性（解剖学的、生理学的特徴等）
- ・動物への手技と臨床における手技との比較考察

（イ）試験プロトコール

- ・評価項目、評価基準、評価方法、評価期間及び評価者
- ・計測データ（生理学的、機械的及び電気的データ等）
- ・例数の設定とその妥当性

（ウ）評価にあたって考慮すべき点

- ・処置の達成状況（処置領域の肉眼病理観察や組織病理評価等）
- ・治療状況（治療目標の達成度（電気生理学的評価等））
- ・システムの性能に係る設計仕様の満足度（マッピング性能やナビゲーション性能の評価を含む）
- ・生体に対する有害事象の程度及び頻度
- ・動物実験で確認する項目に関わる機器不具合

③ in silico 評価（コンピュータシミュレーションを用いた試験）

生体を用いた試験とは異なり、数学的なシミュレーションモデルを用いた評価試験を、以下 in silico 試験と呼ぶ。in silico 試験により評価可能であることが十分に検証された項目に関しては、妥当性確認や精度検証のために、in silico 試験の利用が想定される。具体的には、アブレーションで用いられるカテーテルにおける電極やバルーン等の構造や配置、導電性、磁場、温度変化、力学的な強度や耐久性、そして心筋とその周辺組織における興奮伝播、熱伝導、光・音波の伝搬、変性領域の評価、さらにはナビゲーション機器やマッピング装置における心筋シグナルの可視化方法の評価等に用いられることが想定される。in silico 試験により評価を行う場合には、下記の事項に留意して適切な評価を行う。

（ア）シミュレーションモデルによる in silico 評価を選択した根拠（in silico モデルの必要性を示す論拠）が妥当であるか

（イ）評価に用いるシミュレーションモデルとその使用法が妥当であるか

（ウ）シミュレーション結果の解釈が妥当であるか

（３）臨床試験(治験)に関する事項

① 治験の要否

医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績及び／又は既存の文献等のみによっては評価できない場合に臨床試験（治験）の実施が必要となり、臨床試験成績に関する資料の提出が求められる。また、その使用目的、性能、

構造等が既存の医療機器と明らかに異なる場合については、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出が必要である。

② 試験デザイン

試験デザインは、治験機器の臨床的位置づけ及び試験の目的を踏まえて、適切に計画される必要がある。基本的には、既存治療等を対照としたランダム化比較試験が望ましいと思われる。仮に、妥当な歴史対照が既に存在する場合は、それとの比較が受け入れられる可能性があるが、患者背景、時代背景その他を踏まえて、本邦での有効性及び安全性を評価するに当たって、比較が適切であると判断できる必要がある。

有効性、安全性評価の項目は、術者の技量、ラーニングカーブ等により大きく影響を受けることが考えられる。個々の術者の習熟度のばらつき等による機器の評価への影響を防ぐため、推奨される手術手技を明示し、特殊な手技の場合には一定のトレーニングを経た術者により治験を行う等の配慮が必要である。

③ 症例数

臨床試験の目的や主要評価項目等を踏まえ、科学的かつ統計学的な根拠に基づき、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な症例数とする。希少疾病用医療機器等、適応疾患の症例自体が少ない等の事情がある場合には、当該事情を勘案して妥当な治験計画をたて、評価可能かつ実施可能な症例数を検討すること。また、信頼できる海外データを承認申請の添付資料として使用できることがあるが、そのみで臨床評価を行うことができるかどうかについては十分に検討すること。

④ 評価期間

対象不整脈の特徴等に応じて適切な時期に評価を行うこと。

⑤ 有効性評価

基本的には、アブレーション直後の急性期成功率及びアブレーション後一定期間経過後の治療効果が既存のアブレーション用デバイスと比較して劣らないことを示す。ただし、有効性の向上よりも安全性や取扱いの簡便化を目的とする場合には、既存の機器と同等の臨床的な有効性を示すことが必須で無い場合も想定され、各機器のリスクベネフィットバランスを勘案した総合的な評価が望まれる。

a) 急性期有効性評価の指標

手技中に評価する有効性に関する評価が必要である。対象不整脈の特徴を踏まえて、評価項目及び成功の判断基準が設定されるべきである。

b) 遠隔期有効性評価の指標

不整脈の再発状況に関する評価が必要である。心房細動アブレーションにおける“blanking period”や、アブレーション前の薬剤療法に使用した薬剤のアブレーション後の投与状況にも考慮が必要である。

c) 有効性評価に関連する留意点

以下の点についても考慮されるべきである。設計等に関する事項を含むため、非臨床試験等による評価も含めて至適な評価が望ましい。

(ア) 使用環境に係る留意点

アブレーション用デバイスの種類によって、期待された十分な有効性が発揮できる環境が異なる。有効性の指標は、そのようなアブレーション用デバイスの使用環境を想定したものであることが望ましい。

- ・ X 線透視下、傾斜磁場下、超音波下、薬物投与下等の環境で使用するものが想定されるものについては、それぞれの使用環境において、アブレーション用カテーテルに関する必要な情報を術者が任意のタイミングで認知することができること。
- ・ 患者の心内情報を得るための電極カテーテルやアブレーション用カテーテルを扱うための治療診断支援装置を併用することが想定されるものについては、その装置に有線又は無線により、直接又は増幅器等の機器を介して接続して連携操作ができること。治療診断支援装置を利用する際に必要な体表面電極や体外装置についても、これに含む。
- ・ 電極カテーテルやアブレーション用カテーテルを臨床心臓電気生理学的検査目的の装置に接続して、それらの単一又は複数の電極から、正確かつ安全に心筋組織に電気刺激を送達することができること。
- ・ 想定されるアブレーション方式によって、それぞれ適切なアブレーションエネルギー発生装置（発振器、加温・冷却装置等）と接続し連携操作ができ、カテーテル室内で用いることが想定される医用機器の通常運用に対して、それを阻むような相互干渉をしないこと。

(イ) 操作性に係る留意点

- ・ 血管損傷、心筋組織穿破、重症感染、血栓形成等の有害事象の発生が既存の機器と比べて増加することなく、シースを介してアブレーション用カテーテルを経皮的に心腔内及び心外膜腔内に挿入できること。
- ・ 術者が直接用手の又は何らかの外部装置を介して間接的にアブレーション用カテーテルを操作し、その先端部位の形状を変化させながら、それを術者が意図する心臓又は血管の標的部位に運び、そこで安全に必要な時間固定できること。
- ・ 治療診断支援装置の必要周辺機器にアブレーション用カテーテルを接続した状態でも、その操作性が阻害されることなく、安全に操作運用できること。
- ・ アブレーション方式にもよるが、仕事率(W)、インピーダンス(Ω)、温度($^{\circ}\text{C}$)、レーザ光強度(W/cm^2)等、心筋組織変性部位作成の調節に関する項目を、カテーテルを介してアブレーション中又はその前後の時間を含めて連続的にモニターし、またその出力（変性部位作成強度）を適宜調整できること。
- ・ 手技時間についても、原則として評価が必要である。新しいアブレーション

ョン用カテーテル及びその周辺装置を使用することによる手技時間（治療時間）は、同じ種類の不整脈を有する患者間の比較で、従来のそれと比べて短縮されることが望ましい。しかし、治療時間は治療の標的や精度、装置を操作する術者の技量ならびにラーニングカーブによって左右されるため、その評価に際しては勘案されるべきである。

（ウ）耐久性に係る留意点

一人の患者に対して想定される手技時間内において、アブレーション用カテーテル及びそれが直接的又は間接的に接続される治療診断支援装置の機能を損なうことなく連続使用できること。

⑥ 安全性評価

治験機器の安全性は、開発コンセプトも踏まえて、適切な評価項目が設定される必要がある。機器の具合が悪くなる「不具合」のみではなく、「有害事象」も評価する必要がある。以下の事項に留意して治験の計画を立案すべきである。

a) 有害事象

有害事象とは、治験機器又は製造販売後臨床試験機器との因果関係の有無に関わらず、当該治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用時に、被験者、使用者その他の者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。ただし、被験者以外の者に生じたものについては、治験機器又は製造販売後臨床試験機器の使用による影響と疑われるものに限る。対象となる手術内容によって発生する有害事象の内容やその発生頻度は異なるが、発現頻度及び重篤度を評価し、発生した有害事象が装置固有の問題に起因するものであるか、術者の手技によるものであるか等の考察をする必要がある。

主な合併症の種類については、以下が挙げられるが、治験機器の特徴なども踏まえて、適切な安全性の項目を設定して評価することが必要となる。

（ア）血管の穿刺とカテーテルの操作によるもの

- ・ 穿刺部出血と血腫、末梢血管、末梢神経損傷
- ・ 動静脈瘻
- ・ 気胸及び血胸
- ・ 空気塞栓及び血栓塞栓症
- ・ 心臓壁の穿孔と心タンポナーデ
- ・ 冠動脈の損傷
- ・ 弁や腱索の損傷

（イ）アブレーションによるもの

- ・ 刺激伝導系の損傷
- ・ 血栓形成による塞栓症、脳梗塞や心筋梗塞
- ・ 肺静脈や冠静脈洞、冠動脈等の狭窄や閉塞
- ・ 横隔神経麻痺
- ・ 左房食道瘻、食道迷走神経障害

- ・ポップ現象
- ・灌流生理食塩水の過多による心不全
- ・心臓壁の穿孔、心タンポナーデ

(ウ) その他

- ・感染
- ・放射線被爆による皮膚傷害

b) 不具合

被験機器の不具合については、発現内容、頻度、重篤度等を評価する。不具合に対して講じられた安全対策等については、その妥当性も含めて説明する必要がある。