

医 薬 審 第 5 2 8 号
平成 1 2 年 3 月 2 8 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省医薬安全局審査管理課長

植込み型心臓ペースメーカ等の承認申請に係る取扱いについて

医療用具の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料等の取り扱いについては、順次見直しを行っており、植込み型心臓ペースメーカ及びその導線についてはクラス に該当する医療用具であり、承認申請に際し、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とされているところである。今般、植込み型心臓ペースメーカを承認申請する際の臨床試験の試験成績に関する資料は、下記により取り扱うこととしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し、周知徹底方御配慮願いたい。

なお、本通知の写しを財団法人医療機器センター理事長、日本医療機器関係団体協議会会長、在日米国商工会議所医療機器小委員会委員長及び欧州ビジネス協議会医療機器委員会委員長あて送付することとしている。

記

- 1 . 植込み型心臓ペースメーカ及びその導線は、クラス の医療用具に該当し、平成 1 1 年 7 月 9 日医薬発第 8 2 7 号「医療用具の承認申請について」では新構造医療用具以外のものであっても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なものとされている。また、新構造医療用具以外のものは、合理的理由があって当該品の臨床的な有効性、安全性が当該品の臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によっても評価できる場合には臨床試験の試験成績に関する資料の提出を要しないことともされている。

平成 1 1 年 1 2 月 2 8 日医薬発第 1 4 3 9 号医薬安全局長通知「人工肺およ

び人工心肺用血液回路基準等について」により、国際的にも整合された植込み型心臓ペースメーカーの非臨床試験の試験方法のガイドラインが示されたこと、ペースメーカーは40年以上にわたり臨床の場で使用されているという実績があり、この間に著しい技術進歩があったこと等により下記3.に臨床試験の試験成績に関する資料以外の資料等によってもその有効性・安全性が評価できる場合の考え方を示すこととした。ただし、いずれの場合においても示された資料等により臨床的な有効性、安全性が評価できない場合は、臨床試験の試験成績の添付が必要とされるものであることに留意すること。

また、今後、植込み型心臓ペースメーカーの臨床試験における症例数等についての考え方は、原則、下記5.の考え方にに基づき設定することとする。

なお、再審査の対象となる新医療用具に該当するか否かの判断については、下記6.を参考とされたい。

2. この通知において用いる用語は以下のとおりとする。

- (1) 「基本的機能」とは、ペースメーカーの徐脈ペーシングに関する機能であり、別紙に示したモード、出力、感度、極性、ブランキング、不応期、A-V間隔をいう。
- (2) 「治療的機能」とは、別紙に例示したようにペースメーカーの出力制御に影響を及ぼす機能をいう。ただし、外部機器を用いて直接ペースメーカーを制御する場合の機能は含まない。
- (3) 「診断用機能」とは、別紙に例示したように医師が診断に供するためペースメーカー内に内蔵させた患者情報、ペースメーカー情報、リード情報等をいう。

3. 臨床試験の試験成績に関する資料の取り扱い

- (1) 植込み型心臓ペースメーカーの非臨床分野における基本的技術は確立されつつあるが、その技術は各社ごとに培ってきた蓄積があり、その蓄積及びこれまでに開発、供給してきた実績が相当程度ある場合には、ある一定の範囲内にある新規品目の開発にあたって臨床試験の実施を不要としても、その他のデータからその有効性、安全性、品質の確認は可能であると考えられる。そのため、以下のいずれかに該当する場合は、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の提出を要しない。

臨床試験の実施を不要とすることができるのは、あくまで申請品目の原型となった臨床試験成績を保持し、十分評価できる体制があることを基礎としていることから、申請にあたっては、当該申請品目の臨床試験成績の代わりに申請品目の原型となった品目の既に行われた臨床試験の試験成

績に関する資料を添付し、申請品目と既承認品目との相違を明らかにしておくこと。

ア．既承認の自社製品と基本的機能、治療的機能、診断用機能のいずれも変更がない場合

イ．既承認の自社製品の基本的機能の変更であり、変更後の基本的機能が他社を含めた既承認の植込み型心臓ペースメーカーの範囲内で、治療的機能に影響を与えない場合。この場合、基本的機能の変更が治療的機能に影響を与えないことの説明を行うこと。

なお、基本的機能を新たに追加する場合は、その基本的機能の動作確認のために申請品目の臨床試験の試験成績に関する資料を添付すること。

ウ．治療的機能に影響を及ぼさない診断用機能の追加又は変更の場合

(2) 既承認の自社製品に発生頻度が極めて低い事象に対する治療的機能を追加した製品を申請する場合であって、非臨床試験及び文献から科学的にその追加した治療的機能の有効性、安全性、品質が十分評価できる場合には臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しない。

なお、その場合には、その判断した理由を簡潔にまとめ、根拠となる資料を添付すること。

(3) 植込み型心臓ペースメーカーのリード及びアダプターについては、既に承認を受けた製品（自社、他社を問わない）との同等性を説明できる場合、原則として臨床試験の試験成績に関する資料の添付を要しない。

4．承認申請書の記載

承認申請書の「形状、構造及び寸法」欄に申請品目の概要として、基本的機能、治療的機能、診断用機能としてどのような機能を持っているのかについて、その概要を記載すること。

5．臨床試験における症例数等についての基本的考え方

(1) 植込み型心臓ペースメーカーの臨床試験において、そのものの有効性及び安全性を評価するために必要な症例数、施設数及び観察期間は、科学的妥当性に基づいて設定すること。

(2) 3．(1)イの「基本的機能の動作確認」を行うことを目的とした臨床試験の場合、少なくとも2施設で各施設3症例以上の患者に対し、植込み後1ヶ月前後のフォローアップ評価を行うことにより行うこと。

6．再審査について

再審査は臨床試験の実施の有無に係わらず、原則として、植込み型心臓ペー

スメーカーとして承認前例のない新たな基本的機能又は新たな治療的機能を追加した製品の場合、承認時に再審査期間を指定することとする。

なお、総合的に評価して既承認品目と比較して新規性がないと判断される場合等はこの限りではない。

別紙

植込み型心臓ペースメーカーの機能の例示

1. 基本的機能

	既に承認を受けている基本的機能の目安	
モード	DDD、DDI、VDD、DVI、DOO、AAI、AAT、AOO、VVI、VVT、VOO	
出力	基本レート 最大トラッキングレート(上限レート) パルス振幅 パルス幅	30 - 180 ppm 50 - 185 ppm 0 - 10 V 0.03 - 2.0 msec
感度	心房感度 心室感度	0.1 - 2.5 mV 0.25 - 2.8 mV
極性	ペーシング極性 センシング極性	単極、双極 単極、双極
ブランキング	心房ブランキング(PVAB) 心室ブランキング	50 - 350 msec 12 - 100 msec
不応期	心房不応期 PVARP 心室不応期	100 - 600 msec 141 - 900 msec 100 - 775 msec
A-V間隔	A-Vディレイ(ペーシング・センシング)	0 - 350 msec

2. 付加機能

2.1 治療的機能(出力制御機能:治療に直接的に影響を及ぼすもの)

- ・レート応答:心房P波以外のレート制御機能を有し、体動や酸素需要等の変化に応じてペーシングレートを制御する機能(モード:DDDR、DDIR、VDDR、DVIR、DOOR、AAIR、AATR、AOOR、VVIR、VVTR、VOOR)
- ・ヒステリシス:自己脈を優先(温存)させるための機能
- ・AVディレイ自動調整機能:レートの変化に対応してAVインターバルを自動的に調整する機能
- ・不応期自動調節機能:レートの変化に対応して不応期を自動的に調整する機能
- ・レート応答自動調節機能:レート応答の各種パラメータを自動的に調節する機能
- ・就寝レート:就寝時にレートを下げる機能。タイマー方式とレート応答方式等がある。
- ・レートスムーシング:突然のレートの変動を防ぎ、徐々にレートを増減させる機能
- ・モードスイッチング:上室性頻拍の発生時にモードを心房レート追従から非追従に変える機能

(例：DDD DDI)

- ・クロストーク制御：クロストークの発生時に心室ペーシングの抑制を防止する機能
 - ・PMT防止機能：ペースメーカーによる頻拍を防止又は停止する機能
 - ・抗頻拍手動ペーシング：頻拍の発生時にプログラムを使用して抗頻拍ペーシングを行う機能
 - ・抗頻拍自動ペーシング：頻拍を検出して自動的に抗頻拍ペーシングを行う機能
 - ・出力自動調節：閾値又はペーシングにより捕捉される心内電位を自動的に検出して出力を最適に保つ機能
 - ・設定出力自動調節：設定したパルス電圧を自動的に維持する機能
 - ・感度自動調節：心内波高をモニターし自動的に感度を適切に保つ機能
 - ・自動極性切り替え：リードインピーダンスをモニターし単極と双極の極性を自動的に切替える機能
 - ・逆伝導検出機能：逆伝導性のP波を検知してPMTを防止する機能
- 等

2.2 診断用機能（治療に直接的に影響を及ぼさないもの）

「患者情報関連」

- ・イベントカウンタ：心房・心室の高レート、モードスイッチング、期外収縮等のイベントの情報を記録する機能
 - ・ホルター：心房・心室の心内電位の情報を記録する機能
 - ・EPテスト：高レートペーシング等により電気生理学的検査を行う機能
 - ・ペーシング閾値測定：ペースメーカーフォローアップ時にプログラマーを介してペーシング閾値を測定する機能
 - ・患者データ：植込まれた患者のイニシャル、植込み日、疾患名等の情報をペースメーカーにメモリする機能
 - ・センシング閾値測定：センシング感度を適切な設定にするため、プログラムを介しP波やQRS波の振幅を測定し、センシング状態を確認する機能
 - ・レート応答シミュレーション：レート応答ペースメーカーにおいて、適切なレート応答の設定を行うためにペースメーカーに記録されている患者のレート応答の状態をもとにプログラム上でシミュレーションする機能
 - ・心内電位（図）：心内電位をプログラムで出力する機能
 - ・イベントマーカー：ペーシング、センシング、期外収縮等のイベントをプログラムで出力する機能
- 等

「ペースメーカー情報関連」

- ・ヒストグラム（トレンド）：一定期間内の心房・心室における心拍数及びペーシングの割合、房室伝導の状況等の心内活動、リードインピーダンス、バッテリー電圧、センシ

ング等の情報を記録する機能

- ・ テンポラリプログラム :ペースメーカーの動作条件を診断のために一時的に変更するプログラム
- ・ 診断モード : 診断の目的で切替えられるモード (OSO、ODO、ADI、DDI/T、VDI、VDT、OOO等)
- ・ プログラム情報 : ペースメーカーにプログラムされたパラメータを呼び出す機能
- ・ バッテリー情報 : 電池の出力電圧、内部インピーダンス、消費電力等を測定する機能
- ・ 出力情報 : パルス振幅、電流等ペースメーカーの実際の出力情報を測定する機能

等

「リード情報」

- ・ ヒストグラム (トレンド)
- ・ リードインピーダンス : 植込まれたペーシングリードの生体を含めたインピーダンスを測定する機能

等