

審査報告書

平成 22 年 2 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[類 別] : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

[一 般 的 名 称] : 中心循環系塞栓除去用カテーテル

[販 売 名] : Merci リトリバー

[申 請 者] : センチュリーメディカル株式会社

[申 請 年 月 日] : 平成 21 年 1 月 27 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 22 年 2 月 3 日

〔 類 別 〕 : 機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管

〔 一般的名称 〕 : 中心循環系塞栓除去用カテーテル

〔 販売名 〕 : Merci リトリバー

〔 申請者 〕 : センチュリーメディカル株式会社

〔 申請年月日 〕 : 平成 21 年 1 月 27 日

審査結果

Merci リトリバー（以下、「本品」という。）は、脳梗塞の血栓除去により神経血管における血流を回復させることを目的に設計された、遠位端にらせんループを有する、テーパーのついた柔軟性のあるワイヤー状のデバイスであり、組織プラスミノゲンアクチベーター（以下、「t-PA」という。）の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象に用いられる。

本品は、急性期脳梗塞における血栓除去を目的として、有効性、安全性及び性能を確保する製造元規格に従い、先端部の引張強度、製品の弾性、フィラメントの引張強度、ねじれ強度、コーティングの潤滑性/耐久性、近位部のカール抵抗、血栓回収能、無菌性保証水準、生物学的安全性、残留エチレンオキシドガス濃度、非発熱性（エンドトキシン）の試験成績が提出された。また、本品の性能を裏付ける試験として、血栓回収試験、使用模擬試験、ブタ動物モデルを用いた血管との相互作用に関する試験、放射線不透過性についての試験等の試験成績が提出された。

臨床試験の成績として X シリーズを用いて行われた MERCI 試験及び X と L シリーズを用いて行われた Multi MERCI 試験の成績が添付資料として提出された。手技直後の全治療可能血管の血流再開成功率は、MERCI 試験で 48.2% (68/141) であり、履歴対照とした PROACT II 試験の対照群（ヘパリン投与のみ 59 例）18%に比べ有意 ($p<0.001$) に高い血流再開成功が得られることが確認された。Multi MERCI 試験における手技直後の全治療可能血管の血流再開成功率は 54.9%(90/164)であり、MERCI 試験と同等であった。一方手技後 90 日の患者の神経学的評価（mRS が 2 以下の患者の比率）及び死亡率は、MERCI 試験 27.7%、43.5%、Multi MERCI 試験 36.3%、33.5%であった。履歴対照群の 90 日後死亡率は、27.1%であった。

MERCI 試験及び Multi MERCI 試験における死亡率は履歴対照群より高いことを踏まえ、本品を用いた介入治療の妥当性について国内ヒストリカル対照データを設定し検討

した。全体では、死亡率は同等であるが、本品治療により神経学的予後の改善が認められた。一方、血流再開が得られない患者については、既存治療よりも死亡率が高い結果であるため、適応の範囲内で漫然と使用することは適切ではないと考えた。従って、本品を用いて治療するにあたり、血流再開が期待でき、血流再開により効果が期待できる患者に使用するなど、対象患者の適切な選択を行うことにより、リスクの低減化を行うことが重要と考え、添付文書における注意喚起、及び承認条件による医師及び施設の条件を定めることが妥当と判断した。

これらの試験結果について、総合的に評価した結果、本品を承認しても差し支えないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品を別紙の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、急性期脳梗塞治療（原則として発症後 8 時間以内）において、組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とし、血流の再開を図るために使用する。

承認条件

1. 脳血管障害に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、手技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、必要な措置を講じること。
2. 脳血管障害に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症を含めた緊急時の対応に対して十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。

※情報公表時に追記

承認条件については、平成 22 年 2 月 19 日に開催された薬事・食品衛生審議会医療機器・体外診断薬部会での審議の結果、以下とされた。

承認条件

1. 脳血管障害治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技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、必要な措置を講じること。
2. 脳血管障害治療に対する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症を含めた緊急時の対応に関する十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。
3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を実施するとともに、必要により適切な措置を講じること。

審査報告

平成 22 年 2 月 3 日

1. 審議品目

[類 別]	機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
[一 般 的 名 称]	中心循環系塞栓除去用カテーテル
[販 売 名]	Merci リトリーバー
[申 請 者]	センチュリーメディカル株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 21 年 1 月 27 日
[申請時の使用目的]	組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）の経静脈投与が適用外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開がえられなかった患者の治療で、脳梗塞における血栓除去に使用する。

2. 審議品目の概要

Merci リトリーバー（以下、「本品」という。）は、脳梗塞急性期において組織プラスミノゲンアクチベーター（以下、「t-PA」という。）の経静脈内投与が適用外、又は t-PA の経静脈内投与により血流再開が得られなかった患者を対象に血栓除去を目的として用いられる。本品は遠位端にらせんループを有する、テーパーのついた柔軟性のあるニッケルチタン合金製のワイヤー状のデバイスである。ワイヤーの遠位部を覆っているプラチナ及びステンレス鋼は、互いに溶接されていて、放射線不透過性である。また、血栓の捕捉を補助する 6 本のフィラメントがプラチナコイル下からステンレス鋼コイル下に向かって取り付けられている。

専用の Merci バルーン付ガイディングカテーテル及び Merci マイクロカテーテル（いずれも別品目として申請中）を用いて、本品を脳血管の塞栓部位の遠位側まで進めた後、本品の先端のらせんループを Merci マイクロカテーテルの先端から外に展開し、手前に引くことにより、塞栓部位に存在する血栓をらせんループで絡め、その状態で本品と Merci マイクロカテーテルを共に手前に引き戻すことで、血栓を把持し、回収して除去する。 Merci リトリーバーシステムの全体図を図 1 に、本品の先端部を図 2 に示す。



図1 Merci リトリバーシステム全体図

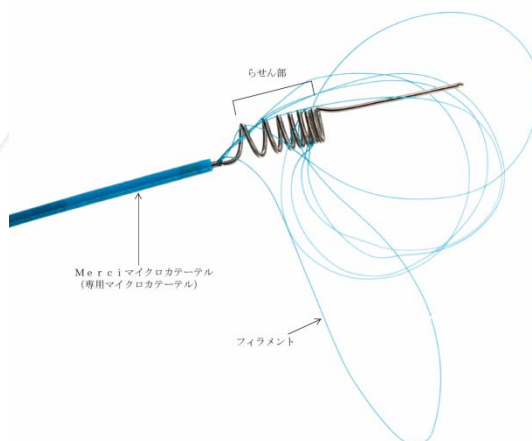


図2 Merci リトリバー（Vシリーズ）の先端部

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、平成20年12月25日付「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

脳梗塞とは脳の血管が狭窄もしくは塞栓することにより血流障害が生じ、その結果として末梢側の脳組織が壊死する状態である。厚生労働省による統計調査結果（平成20年人口動態統計（確定数）の概況）によると、脳梗塞を含めた脳血管疾患の死亡者数は、悪性新生物、心疾患、に次いで第3位（全死因の11.1%）となっている。また、脳血管疾患のうち脳梗塞の占める割合は、およそ60%にのぼっている。

脳梗塞の治療は、発症からの経過時間によって異なる。脳梗塞の発症から3～6時間以内の超急性期と、2週間までの急性期を合わせて「急性期」と呼び、3週間以降を「慢性期」と呼んでいる。

超急性期の脳梗塞の治療においては、薬剤による治療、外科的治療及び血管内治療の3つがある。

現在、薬剤による治療は、t-PA 製剤の静注が主であり、本邦では、2005年10月に発症3時間以内の脳梗塞に対して t-PA 製剤（一般名：アルテプラゼ）が承認されている。静注 t-PA 療法の欠点として、特に中程度から重度の大血管における閉塞に対する再開通率が低いこと、症状の発生から3時間という短い治療時間枠で使用しなくてはな

らないこと、及び症候性頭蓋内出血の発生がみられる（6.4%（米国、NINDS 試験））ことが挙げられる。現在でも t-PA による治療が困難な患者においては、病態に応じて抗血小板薬（アスピリンまたはオザグレル）、抗凝固薬（アルガトロバンまたはヘパリン）、抗血栓薬（オザグレル）又は脳保護薬（エダラボン）などが使用されている。

外科的治療については、開頭、及び中大脳動脈の迅速な顕微外科手術が必要であるなど、熟練した血管神経外科医や施設の確保の点において制限があり、超急性期治療として困難な点が多いのが現状である。

血管内塞栓除去術は、異物除去用カテーテル等を用いた治療が近年試みられているが、「虚血性脳血管障害」を使用目的として承認された医療機器ではなく、脳血管に対して安全に使用できる医療機器の登場が待たれている。

Concentric Medical 社は、脳血管内塞栓除去術用の医療機器として、Merci リトリバー、専用のマイクロカテーテル及びバルーン付ガイディングカテーテルを開発した。Merci リトリバーは、開発の早い順に X シリーズ、L シリーズ、V シリーズがあり、本品は最新型の V シリーズに該当する。X シリーズから L シリーズへの開発過程では、MERCİ 試験において見られたリトリバーのらせんループ近位部破損を低減するために直線状から L 字状になったことに加え、[REDACTED]により血栓を保持しやすくするため、先端のらせん部形状を円錐状から円筒状へと変更し、また血栓の保持を補助する目的でフィラメントが追加された。本品は、L シリーズと同様に [REDACTED]

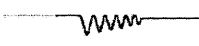
[REDACTED] ことに加え、らせん部形状が円筒形であり、フィラメントを有している。L シリーズに比べ本品で [REDACTED] した理由は、バルーンガイドカテーテルへの引き込みにおける操作性を高くするためである。臨床試験において、MERCİ 試験では X シリーズが、Multi-MERCİ 試験では L シリーズが用いられている（表 1）。なお、本品は寸法及び先端らせん部の弾性の違いにより 4 つの種類があり、血管径のサイズによって選択して使用する。

本品は同時申請の「Merci マイクロカテーテル」と「Merci バルーン付ガイディングカテーテル」との併用機器であり、今般センチュリーメディカル株式会社より申請されたものである。

なお、本品は、2009 年 1 月 16 日開催の第 10 回医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会において、「脳塞栓症は、脳梗塞のうち最も重症な病型であり、急性期の速やかな血栓の除去がその後の予後を大きく左右される。t-PA の静脈内投与による血栓溶解療法の適応にならない患者（例えば発症後 3 時間以上を経過した症例）や無効だった患者にとっては、本対象品目による血栓除去が行えるとすれば極めて有用であり、本品の速やかな導入が望まれる。」との検討結果が報告されている

(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/01/txt/s0116-1.txt>)。

表1 各シリーズの比較

	Xシリーズ (MERCİ 試験)	Lシリーズ (Multi-MERCİ 試験)	Vシリーズ (本申請品)
形状、構造			
らせんループ径 (公称)	(X5)φ 遠位 1.5mm φ 近位 3.0mm (X6)φ 遠位 1.5mm φ 近位 3.0mm	(L4)φ2.0 mm 均一 (L5)φ2.5 mm 均一 (L6)φ2.7mm 均一	(V2.0)φ2.0mm 均一 (V2.5)φ2.5mm 均一 (V3.0)φ3.0mm 均一
シャフト径 (最大)	(X5)0.016 インチ (X6)0.016 インチ	(L4)0.019 インチ (L5)0.016 インチ (L6)0.018 インチ	0.019 インチ
コアワイヤー径 -近位部 -らせん部 -遠位部	(X6) ■ インチ ■ インチ ■ インチ	(L6) ■ インチ ■ インチ ■ インチ	(V2.0Soft/V3.0Firm) ■ インチ ■ インチ ■ インチ
使用目的	脳梗塞の血栓除去		

※PFI: らせんループ部近位側の強度を持たせるために、ステンレス鋼コイル、シュリンクチューブを加えた改良型モデル

【外国における使用状況】

本品は、t-PA 製剤の静注による治療が適応でない、又は、t-PA 製剤の静注による療法に奏功しなかった患者を対象として、脳梗塞を経験した患者における血栓除去により、神経血管系の血流を回復することを目的として、米国で X シリーズ製品が、2004 年 8 月 11 日に FDA から 510 (k) 認可 K033736 を受けた。次に開発された L シリーズ製品は 2007 年 1 月 19 日、FDA の 510 (k) 認可 K062046 を受けた。さらに本品は 2008 年 6 月 5 日 (K081305) (V2.5) 及び 2008 年 8 月 15 日 (K082034) (V2.0 及び V3.0) に、FDA の 510 (k) 承認を受けた。EU では、X/L シリーズは 2002 年 11 月 14 日に、本品は 2008 年 10 月 24 日に CE マークを取得している。

2009 年 10 月現在、X シリーズは ■ 本、L シリーズは ■ 本、本品は ■ 本の販売実績がある。

【本品もしくは本品に類似した医療機器における不具合発生状況】

2009 年 10 月現在における不具合発生率は X シリーズ 0.87% (■ 件/■ 例)、L シリーズ 1.2% (■ 件/■ 例) 及び本品 1.4% (■ 件/■ 例) であり、機器に関連または関連の可能性を否定できない重篤な不具合は、リトリバーコアワイヤー破損 (X シリーズ 0.48% (■ 件/■ 例)、L シリーズ 0.27% (■ 件/■ 例) 及び本品 0.06% (■ 件/■ 例))、血管解離 (X シリーズ 0.01% (■ 件/■ 例)、L シリーズ 0.083% (■ 件/■ 例) 及び本品 0.06% (■ 件/■ 例))、血管穿孔 (X シリーズ 0.025% (■ 件/■ 例)、L シリーズ 0.09% (■ 件/■ 例) 及び本品 0.09% (■ 件/■ 例)) 及び出血 (X シリーズ 0% (■ 件/■ 例)、L シリーズ 0.009% (■ 件/■ 例) 及び本品 0% (■ 件/■ 例)) であった。

ロ. 仕様の設定に関する資料

本品の性能、有効性及び安全性を担保する要求事項については、本品が脳血管内治療に使用するガイドワイヤーと使用方法、形状、構造等が類似する機器であることから”FDA Coronary and Cerebrovascular Guidewire Guidance 1995”の要求事項及び脳血管内手術の臨床経験がある医師の経験値に基づき、仕様が設定された。

安全性に関する仕様として先端部の引張強度、製品の弾性、フィラメントの引張強度、ねじれ強度、無菌性保証水準、生物学的安全性、残留エチレンオキシドガス濃度の各項目が設定された。

総合機構は、性能に関する仕様を設定する必要性について及び安全性に関する仕様の充足性について申請者に見解を求めた。

これに対し、申請者は、本品の性能に関する要求事項として求められる設計仕様として、血栓を回収できること及び Merci マイクロカテーテル内の移動中の摩擦を軽減させる必要があるという理由から、性能に関する資料として提出した「血栓回収能比較試験」と「コーティングの潤滑性/耐久性」について品目仕様に設定すると回答した。

また、安全性に関する仕様の充足性について、X シリーズで発生したコアワイヤーのらせん近位部の破損を防ぐこと及び循環血液内で使用することからエンドトキシンプリーであることを担保することが必要であるという理由から、安全性に関する資料として提出した「近位部のカール抵抗」と「非発熱性（エンドトキシン）」について品目仕様に設定すると回答した。

総合機構は、以上の回答につき審査した結果、これを了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品の安定性及び耐久性に関する資料として、本品を用いた実時間 24 ヶ月相当の加速保存試験、及び L シリーズを用いた 24 ヶ月実時間劣化試験及び 36 ヶ月実時間劣化試験が提出された。加速保存試験では実時間 24 ヶ月相当の加速劣化した本品に対して、先端部の引張強度、製品の弾性、フィラメントの引張強度、ねじれ強度、近位部のカール抵抗の各項目についての試験成績が提出され、いずれも問題がないとする結果が提出された。24 ヶ月実時間劣化試験では、24 ヶ月実時間保存した L シリーズを用い、先端部の引張強度、製品の弾性、フィラメントの引張強度、ねじれ強度の各項目についての試験成績が提出され、いずれも問題がないとする結果が提出された。加えて、36 ヶ月実時間劣化試験では、36 ヶ月実時間保存した本品を含む関連製品の包装試験が実施され、問題がないとする試験結果が提出された。なお、実時間 24 ヶ月に相当する加速劣化条件 (55℃、83 日間) は、公的規格 ASTM F1980-07 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices に準拠して実施されている。これらの結果を基に、本品の有効期間は 2 年に設定した。

総合機構は、本品の加速保存試験と L シリーズの 24 ヶ月実時間保存試験を以って本

品の安定性を担保することの妥当性について申請者の見解を求めたところ、以下の回答を得た。

- ・本品は、L シリーズのらせんループ近位部の強度を補完する目的でコイル金属をステンレス鋼コイルとし、[REDACTED]の目的で[REDACTED]を付加したものであり、それ以外の部分において、原材料は同一のものを使用している。いずれの変更も強度向上を目的としたものであることから、L シリーズと同一規格を仕様としている本品の安定性は L シリーズの成績で担保できるものとする。さらに、本品の加速試験においても、劣化傾向は認められないことから、本品の安定性は確保されているものとする。

総合機構は、本品の加速試験及び L シリーズの実時間保存試験結果により本品の安定性検証を行うとする申請者の見解を妥当なものと考え、安定性及び耐久性に関する資料について了承した。

二. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（以下「基本要件」という。）：平成 17 年厚生労働省告示第 122 号、医療機器の製造管理及び品質管理規則：平成 16 年厚生労働省令第 169 号への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【安全性を裏付ける試験に関する資料】

本品の安全性を裏付ける試験に関する資料として、物理的、化学的特性と生物学的安全性を裏付ける試験結果が提出された。

物理的、化学的特性においては、L シリーズ又は X シリーズを用いて腐食抵抗性試験を行い、視認できる腐食は認められないとする結果が提出された。

生物学的安全性に関しては、ISO 10993-1 に従い、既に海外で製品化された 2 製品（L シリーズ及び Concentric Retriever System（本品の開発過程で市販され、米国において異物除去のみを使用目的として認可された製品））を用いて、本品のコイル部分に追加されている金属材料（304 ステンレス鋼）以外の原材料に関して評価されている（表 2）。また、304 ステンレス鋼に関しては本品と同等又はより長い接触時間で循環血液に接触する使用実績があるため評価が不要とされている。

表 2 原材料一覧表

		Concentric Retriever System	L シリーズ (L6)	V シリーズ (本申請品)
原材料	コアワイヤー	ニッケルチタン合金	ニッケルチタン合金	ニッケルチタン合金
	コイル	プラチナ/タングステン	プラチナ/タングステン	プラチナ/タングステン ステンレス鋼
	シュリンクチューブ	ポリエステル	-	ポリエステル
	フィラメント	-	ポリプロピレン	ポリプロピレン
	コーティング	トップコーティング: ヒアルロン酸ナトリウム ベースコーティング: アクリル共重合体	トップコーティング: ヒアルロン酸ナトリウム ベースコーティング: アクリル共重合体	トップコーティング: ヒアルロン酸ナトリウム ベースコーティング: アクリル共重合体

2 製品について、それぞれ細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、急性全身毒性試験、発熱性試験、溶血性試験、血液凝固性試験が行われ、いずれも細胞毒性試験を除く全ての試験において問題がないとする試験成績が提出されている。

細胞毒性試験において、L シリーズではあらかじめ試験試料を培地（無希釈 MEM）又は生理食塩液で水和処理を行わずに抽出した場合、及び 2 分間の水和処理後に抽出を行った場合について検討された。その結果、24 時間後及び 48 時間後の反応については水和処理をせずにそのまま抽出した試料では軽度及び中等度の陽性反応が、培地（無希釈 MEM）による水和後の試料については軽微及び軽度、生理食塩液による水和後の試料については軽微及び中程度の陽性反応が観察され、水和処理により反応性の低減が認められた。Concentric Retriever System ではあらかじめ試験試料を 100 mL の米国薬局方注射用水で 30 秒のすすぎを行った後に抽出を行い検討された結果、観察 48 時間後に軽微な陽性反応が観察された。

細胞毒性試験において、軽微な毒性反応が出ている結果が提出されていることから、細胞毒性のリスクが臨床使用上許容される範囲内であるかについて及びリスク低減措置について申請者に見解を求めたところ、申請者から以下の回答を得た。

- ・本品には、マイクロカテーテル内での移動の摩擦を軽減する目的で、親水性コーティングが施されており、コーティングの原材料には、ベースコートであるアクリル共重合体上にコーティングを均一に塗布する目的で、非イオン性界面活性剤を含んだヒアルロン酸ナトリウムが用いられている。一般的に界面活性剤は細胞膜を損傷させる作用があると言われており、及び水和処理により毒性軽減がみられることから、本試験で観察された細胞毒性は界面活性剤の性質によって組織の炎症反応が起こり、刺激性が発現されたと考えられる。

臨床使用時には、使用する直前に親水性コーティングを活性化させるために、生理食塩水でフラッシュしたのち少なくとも 2 分間放置した後に、親水性コーティングを活性化させた状態で使用する。本処理は、細胞毒性試験で行われた水和手順と同等の処理であり、リスクが低減されていることが考えられる。加えて、血管内では流血中に存在し界面活性剤は血液で希釈されること及び短時間使用機器であるこ

とから埋め込み機器と異なり長時間にわたる細胞への直接曝露の可能性は低いことから、コーティング剤による細胞毒性のリスクは小さいと推察される。さらに、細胞毒性試験を除く他の動物を用いた生物学的安全性試験においてはすべて陰性の結果が得られていること、米国を中心とした海外における 10000 例以上の臨床使用実績において生物学的ハザードによって引き起こされた有害事象の報告がないことから、本品の生物学的安全性に問題はないと考えられる。

総合機構は、本品を安全に使用する上で本来は本品を出荷する前に水和処理を行い、毒性低減させた状態で出荷することが望ましいと考える。しかしながら、界面活性剤の添加目的及びその性質を鑑み、出荷前に水和処理を行うことは困難であることから、添付文書の【使用上の注意】に記載されている「本品に生理食塩水をフラッシュしてから少なくとも 2 分間放置してから使用すること。[本品全体に生理食塩液を行き渡らせ、潤滑性を良くするため。(水和処理により、コーティング剤に含まれる界面活性剤による細胞毒性のリスクが低減される。)]」という内容に対し、毒性リスクを低減させるための処理であることを明記した上で、使用手順を遵守するように使用者をトレーニングすることで当該リスクは許容できると考えた。

総合機構は、安全性に関する資料について了承した。

【性能を裏付ける試験に関する資料】

本品の性能を裏付ける資料として、血栓回収試験、使用模擬試験、ブタ動物モデルを用いた血管との相互作用に関する試験、放射線不透過性についての試験及び品目仕様に設定した項目に関する資料が提出された。ブタ動物モデルを用いた血管との相互作用に関する試験については L シリーズを用いて、放射線不透過性については放射線不透過性を示すコイルのプラチナ部分が本品と同一であることから [] を用いて、その他の試験については本品を用いて評価された。

血栓回収試験では、シリコン製の脳血管モデルと模擬血栓を用いて、X シリーズ、L シリーズ及び本品について、同一パラメーター（ []、 []、及び [] ）の管理下で血栓の引き抜き及び保持能力を比較評価し、本品の血栓回収性能が臨床試験で用いられている X シリーズ、L シリーズよりも優れることが示された。使用模擬試験では、血栓回収システムが、使用方法に準じて問題なく使用することが可能か否かについて評価され、問題がないとする成績が提出された。ブタ動物モデルを用いた血管との相互作用に関する試験では、ブタ動物モデルを用いて機器の安全性（貫壁性動脈解離、又は穿孔が発生しないことを確認する）及びシステム互換性（送達性、格納性及び再装填性）を評価し、安全性上の問題がなく、マイクロカテーテルとガイドカテーテルとの併用に問題がないとする成績が提出された。

また、その他本品の性能及び安全性に関する設計検証試験についていずれも問題がないとする成績が提出された。

血栓回収性能を検証するにあたり、使用した脳血管モデルの妥当性について申請者に対して見解を求めたところ、申請者から以下の回答を得た。

- ・本試験系は、シリコーン製で柔軟性のある模擬血管を用い、ヒトの死体を鋳型とした脳血管モデルを作成し、37℃の水を圧力 100～126 mmHg で環流させることで臨床使用状態を可能な限り再現できるように工夫したものであり、また、血栓モデルにおいても生体内で見られる強固な血栓を模すべく合成高分子製のものが用いられている。以上のように、臨床に酷似する状態を作製し、一定のレベルで再現性を持った試験モデルを用いることで本品の性能を評価することは妥当であると考え

総合機構は、血栓回収性能を検証するにあたり、使用した脳血管モデルの妥当性について申請者の見解を妥当なものと考え、了承した。

血管との相互作用を検証するにあたり、本品と L シリーズはフィラメントや寸法は同等であるが、形状が異なるため、L シリーズの結果を本品の結果として外挿することが可能であるかについて申請者に対して見解を求めたところ、申請者から以下の回答を得た。

- ・血管との相互作用における安全性においては、リトリーバー先端部の寸法及び弾性の影響について最も考慮する必要がある、L シリーズと V シリーズではそれらの仕様が同等である。また、L シリーズはその特有の形状により、V シリーズより血管壁へかかる圧力や血管壁へ接触する可能性が高いと推測できることから、L シリーズが血管壁への影響を検討するにあたりワーストケースであると考え。従って、L シリーズを検証することで V シリーズの評価が可能であると考え。

総合機構は、血管との相互作用を検証するにあたり、申請者が回答したように L シリーズがワーストケースに該当すること、L シリーズで動脈解離、又は穿孔が観察されないことから、本試験をもって V シリーズの安全性の評価が可能であるとする申請者の見解を妥当なものと考え、性能に関する資料について了承した。

へ. リスク分析に関する資料

ISO 14971「医療機器－医療機器へのリスクマネジメントの適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が添付された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト．製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準と滅菌パラメーター、残留エチレンオキサイド濃度に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ．臨床試験成績に関する資料

臨床試験の成績として本品のオリジナルモデルである X シリーズを用いて行われた MERCI 試験及び X シリーズと本品の前世代モデルである L シリーズを用いて行われた Multi MERCI 試験の成績が添付資料として提出された。

【MERCI 試験】

MERCI 試験は、X シリーズの有効性及び安全性を評価することを目的に米国にて行われた多施設共同履歴対照比較試験である。第 I 相試験として少数例で開始し、その後症例数が拡大されて第 II 相試験となったが、両相のデータをまとめて 1 試験として評価した。対象患者は、虚血性脳卒中を発症した血栓性閉塞を有する患者のうち、National Institutes of Health Stroke Scale（以下、「NIHSS」という。）8 以上（第 I 相では 10 以上）で t-PA の静注治療が禁忌あるいは適応外であり、発症後 8 時間以内に塞栓除去手術を完了できる患者とした。主要評価項目は、重大な合併症（血管穿孔、動脈解離、又は以前に関連のなかった領域における顕著な塞栓）の発生なしに手技直後の全治療可能血管の血流再開（TIMI グレード II/III フロー）を得ることであり、客観的性能基準（OPC）に対する優越性を検証した。OPC には、中大脳動脈（MCA）閉塞後 6 時間未満の虚血性脳卒中患者におけるプロウロキナーゼ動注の有効性及び安全性を評価する臨床試験である PROACT II 試験における対照群（ヘパリン投与のみ）59 例の成績から示された血流再開率 18%を設定した。副次評価項目として、手技後 30 日及び 90 日において、NIHSS 及び modified Rankin Scale Score（以下、「mRS」という。）を用いた患者の神経学的評価、重大有害事象（死亡、新たな脳卒中、及び心筋梗塞の複合的な評価項目）、手技関連の重篤な有害事象（SAE：死亡、血管穿孔、動脈壁内解離、以前に関連のなかった動脈領域の塞栓、頭蓋内出血、無症候性出血を含む）の発生率及び 24 時間の頭蓋内出血の発生率を評価した。

MERCI 試験には、24 施設にて 151 例が登録され、標的血管の形状等により本品による治療は困難と判定された 10 症例を除く 21 施設 141 例が評価可能症例とされた。

主要評価項目である手技直後の全治療可能血管の血流再開成功率は、Merci リトリバー単独使用（代替療法の付加なし）で 48.2%（68 例／141 例）であり、OPC の血流再開率 18%と比較して、統計学的に有意に高かった（表 3）。

副次評価項目である手技後 30 日及び 90 日の NIHSS 及び mRS を用いた患者の神経学的評価、重大有害事象（死亡、新たな脳卒中、及び心筋梗塞）であるが、30 日及び 90

日後の死亡率は 37.1%及び 43.5% (60 例／138 例)、30 日及び 90 日後に NIHSS の改善を示した症例の比率は 34.1%及び 32.4% (34 例／105 例)、30 日及び 90 日後に mRS が 2 以下の比率は 22.6%及び 27.7% (36 例／130 例) であった (表 4)。

表 3 主要評価及び関連する安全性項目の要約

	治療群(n=141)	履歴対照群(n=59)
血流再開の成功率	48.2%(68/141)	18%
95%信頼区間	{40.0% -56.5%}	
対照群 18%と比較した p 値	P<0.001	
手技関連の SAE 発生率	10.6%(15/141)	
機器との関連有り	5.0%(7/141)	
—血管穿孔	2.8%(4/141)	
—以前に関連のなかった領域の塞栓	2.1%(3/141)	
機器との関連無し	5.7%(8/141)	
—血管穿孔	1.4%(2/141)	
—血管解離	2.8%(4/141)	
—頭蓋内出血	1.4%(2/141)	
24 時間以内の症候性の頭蓋内出血	7.8%(11/141)	13%

表 4 副次的評価項目の要約

	手技後 30 日	手技後 90 日
NIHSS (10 ポイント以上の改善)	34.1% (45/132)	32.4% (34/105)
mRS ≤ 2	22.6% (31/137)	27.7% (36/130)
重大有害事象	40.0%(56/140)	-
—死亡	37.1%(52/140)	43.5%(60/138)
—新たな脳卒中	2.14%(3/140)	-
—心筋梗塞	2.14%(3/140)	-

MERCI 試験において、手技関連の重篤な有害事象は 10.6% (15/141) の患者で発生し、うち 7 件(5.0%)の事象が機器との関連ありと判定され、8 件(5.7%)の事象が機器との関連なしと判定された。機器との関連ありと判定された 7 件うち 4 件は血管穿孔、3 件は過去に関連のなかった領域の塞栓であった。4 件の血管穿孔中 3 件は、症候性の出血をもたらした。機器との関連なしと判定された 8 件うち 2 件は血管穿孔、4 件は血管解離、2 件は頭蓋内出血であった。

【Multi MERCI 試験】

Multi MERCI 試験は、L シリーズの有効性及び安全性を評価する目的にて、MERCI 試験の治療群を履歴対照群とした多施設共同比較対照試験として行われた。t-PA の静注治療が失敗した患者（以下、「t-PA 無効例」という。）も対象としたこと、対象患者を手技完了が発症後 8 時間以内であったものを、最初のリトリーバーの通過が発症後 8 時間以内と定義を明確化したこと、及び最初に L5 を使用した後は X シリーズの併用も可能としたことを除き、MERCI 試験に準じて実施された。なお、機器関連の SAE が MERCI 試験の機器関連 SAE 発生率 5%を超えてはならないとした。

Multi MERCI 試験には、米国及びカナダ 15 施設にて 177 例が登録され、本品による治療が困難と予想された 13 例を除く 164 例が評価可能症例とされた。

主要評価項目である手技直後の全治療可能血管の血流再開成功率は、Merci リトリーバー単独使用（代替療法の付加なし）で 54.9%（90 例／164 例）であり、履歴対照群の血流再開率 48.2%と比較して、実質的に同等以上であると考えられた（表 5）。

Multi MERCI 試験において、手技関連の重篤な有害事象は 9.8%（16 例/164 例）で 19 件発生し、うち 4 例（2.4%）（5 件）の事象が機器との関連ありと判定され、12 例（7.3%）（14 件）の事象が機器との関連なしと判定された。機器との関連ありと判定された 5 件うち 1 件は死亡、2 件は解離、1 件は症候性の頭蓋内出血、1 件は死亡に関連した無症候性のクモ膜下出血であった。機器との関連なしと判定された 12 件うち 1 件は死亡、3 件は血管解離、4 件は血管穿孔、1 件は以前に関連の無かった動脈領域の塞栓、5 件は症候性の頭蓋内出血であった。

表 5 主要評価及び関連する安全性項目の要約

	治療群(n=164)	履歴対照群 (n=141)
血流再開の成功率	54.9%(90/164)	48.2%(68/141)
手技関連の SAE 発生率	9.8%(16/164)	10.6%(15/141)
機器との関連有り	2.4%(4/164)	5.0%(7/141)
—血管穿孔	0%	2.8%(4/141)
—血管解離	1.2%(2/164)	0%
—以前に関連のなかった領域の塞栓	0%	2.1%(3/141)
—頭蓋内出血	0.6%(1/164)	0%
—患者の死亡に関連した無症候性の出血	0.6%(1/164)	0%
機器との関連無し	7.3%(12/164)	5.7%(8/141)
24 時間以内の症候性の頭蓋内出血	9.8%(16/164)	7.8%(11/141)

総合機構は、提出された臨床試験が本品の前世代品で行ったものであるが、性能試験

等から同等性が認められることから、これらの臨床試験で本品を評価することは可能と判断した。また、本品が適用される急性期虚血性脳梗塞は、その発生要因等に日米間で大きな差はなく、医療環境についても改めて国内臨床試験により評価が必要となるほどの大きな差はないと考えられることから、我が国における本品の有効性及び安全性を確認するにあたり、海外臨床試験のみで評価することは可能と判断した。一方、提出された臨床試験においては、いずれも PROACT II のヘパリン群に比して血流再開率が有意に向上しているにもかかわらず、死亡率が増加している。総合機構は、臨床試験における主要評価項目を血流再開率とし、PROACT II のヘパリン群と比較することの意義を申請者に求めた。これに対し申請者は以下の通り回答した。

- ・本品は、血栓除去を目的として開発されたものであることから、臨床試験においては、血栓除去による血流再開を主要評価項目として設定した。PROACT II 試験の対照群の結果は、保存療法におけるヘパリン使用のみの自然再疎通率の参考文献値を対照値として使用するために妥当なものとして採用された。PROACT II 試験の患者群と Merci リトリーバーを用いた 2 つの臨床試験での患者群とは、予後の主要な予測因子である塞栓部位、術前 NIHSS、年齢等の選択基準に相異点が多く、集団間の背景因子に大きな差があるため、死亡率や転帰の指標である mRS 等の予後の結果を単純に群間で比較することができないものの、血流再開率においては OPC となりうると考えた。

総合機構は、申請者の回答のとおり、本品は血栓除去を目的とした医療機器であるものの、血栓除去及び血流再開が患者の生命予後の向上に寄与しなければ、本治療自体の意義が問われることになることを考える。提出された臨床試験成績は、主要評価項目である血流再開に成功しても、対象患者全体では生命予後を改善しないことを示しており、また、PROACT II 試験のヘパリン群の成績を、本品の対象患者における自然予後（非介入における予後）に相当する成績に位置づけ、本品による介入治療を評価すると、本品による介入治療を実施したとしても、死亡率が高くなることを示すものである。従って、本品を使用した治療の妥当性を説明するため、本品による介入治療が臨床上意味のあることを、適切な臨床データと比較したうえで、本品による介入治療が患者の予後に及ぼすリスクベネフィット評価を行うよう、申請者に指示した。これに対し、申請者から以下のような回答を得た。

- ・本邦における急性期虚血性脳梗塞患者の転帰については、厚生労働科学研究 SAMURAI 研究班・循環器病研究 JR-NET2 研究班合同研究班が収集したデータが公開されている。当該データは t-PA の静注療法が承認された 2005 年 10 月以降に入院した急性脳動脈閉塞患者 1176 例のデータであり、この集計データから、MERC I 及び Multi MERC I 試験対象患者の患者背景と合致させるため、t-PA 投与例、18 歳以下、発症から 8 時間を超えた症例、入院時 NIHSS8 未満、責任閉塞血管が前大脳動脈又は後大脳動脈の症例を除外し、かつ 90 日後の予後データが入手可能であつ

た 334 症例の転帰データ（以下、「本邦データ」という。）を抽出し、MERCİ 及び Multi MERCİ 試験のプールデータ（t-PA 投与例除外）との比較を行った（表 6）。本品の治療対象となる病態は、海外と日本において大きな差はなく、臨床試験実施時において併用薬、既存治療等に大きな違いはないと考えられる。また、本邦データのうち薬物治療以外の介入治療が施された症例は 20%程度であり、本品の海外臨床試験成績と比較するにあたり、対象患者の本邦における既存治療のデータとして妥当と考える。

表 6 本邦データと MERCİ と Multi MERCİ 試験成績との比較

	本邦データ（n=334）	MERCİ と Multi MERCİ プールデータ（t-PA 投与例除外）
死亡率	36.2%（121/334）	40.1%（101/252*）
mRS5+mRS6	62.3%（208/334）	45.7%（111/243*）
90 日後の mRS≤2	12.0%（40/334）	31.3%（76/243*）

*t-PA 無効群除外プールデータ全 257 例のうち 90 日後のデータが入手可能であった症例

提出された海外臨床試験（MERCİ 及び Multi MERCİ 試験）における死亡率は、本邦データと比較して同等ではあるものの、神経学的予後については海外臨床試験において、神経学的症状が良好な症例が多く、重篤な後遺症の発生率が低下している。本品による血流再開・非再開のリスクーベネフィット評価を行う目的で、MERCİ 試験と Multi MERCİ 試験のプールデータを血流再開成功群及び血流再開不成功群に分けて検討したところ、発症から手技までの時間や年齢、術前の NIHSS、閉塞部位等の患者、病変背景に両群で差を認めないにも関わらず、90 日後の死亡率や mRS2 以下の患者の比率は、いずれも血流再開成功群で良好であった（表 7）。加えて参考文献として提示された 2007 年に Stroke に発表されたメタアナリシス（53 試験、2066 人）¹⁾においても急性期脳梗塞治療においては、血流再開が臨床的機能改善及び死亡率の低下に強く関連すると報告されている。

表 7 MERCİ 試験と Multi MERCİ 試験における血流再開成功別の解析

	MERCİ 試験	Multi MERCİ 試験	プールデータ
90 日後の神経学的評価（mRS≤2）			
全症例	27.7%(36/130)	36.3%(58/160)	32.4%(94/290)
血流再開成功群	46.0%(29/63)	48.8%(42/86)	47.7%(71/149)
血流再開不成功群	10.4%(7/67)	21.6%(16/74)	16.3%(23/141)

90 日後の死亡率			
全症例	43.5%(60/138)	33.5%(54/161)	38.1%(114/299)
血流再開成功群	31.8%(21/66)	24.8%(19/87)	26.1%(40/153)
血流再開不成功群	54.2%(39/72)	47.3%(35/74)	50.7%(74/146)

なお、t-PA 無効例については、本邦データを直接適用することはできないが、MERCII 及び Multi MERCI 試験プールデータでは、t-PA 無効群の方が t-PA 非投与群（t-PA 禁忌又は適応外）と比較して良好な成績が得られている（表 8）ことから、t-PA 無効例においてもこれまでの議論を適応することは可能と考える。

表 8 MERCI 試験と Multi MERCI 試験における t-PA 無効例及び t-PA 非投与群の比較

	t-PA 無効例 (n=47 ^{*1})	t-PA 非投与例 (n=252 ^{*1})
死亡率	27.7% (13/47)	40.1% (101/252)

^{*1} プールデータ全 305 例のうち、90 日後のデータが入手可能であった 299 症例

	t-PA 無効例 (n=47 ^{*2})	t-PA 非投与例 (n=243 ^{*2})
mRS5+mRS6	29.8% (14/47)	45.7% (111/243)
90 日後の mRS ≤ 2	38.3% (18/47)	31.3% (76/243)

^{*2} プールデータ全 305 例のうち、90 日後のデータが入手可能であった 290 症例

総合機構は、本品を用いた介入治療を評価するにあたり、厚生労働科学研究 SAMURAI 研究班・循環器病研究 JR-NET2 研究班合同研究班が収集したデータから抽出した本邦データと比較考察することは、PROACT II 試験に比べ患者背景等が近いことを鑑み概ね妥当と考える。また、申請者の回答のように血流再開が得られた症例において、血流再開不成功に対し死亡率の低下、神経症状の改善が認められており、対象患者に対し、血流再開が成功した場合の有益性は明確になっていると考える。また、対象患者全体として、神経学的症状の改善が認められていることから、死亡率の低下はみられないものの、本品の有用性はある程度認められると考える。

一方、本品使用時の血流再開成功率は、当該臨床試験成績が示すように PROACT II 試験のヘパリン群より向上しているため、本来であれば、本品群では血流再開成功率の向上に伴い死亡率の低下が見込まれるはずであるが、本邦データとの比較においては死亡率の低下は認められていない。本邦データの 80%程度の割合は内科治療を行っており（血管内治療は 20%程度）、本邦データが本品により介入しない場合の予後を示しているとすると、本品を用いた治療により血流再開が不成功に終わった場合の予後は、本邦データの既存治療時の血流再開不成功時に比べ悪化している可能性を示唆するものであるため、リスク増加の度合いを推測することが必要と考える。

本邦データでは血流再開率が確認できないため正確な見積もりは困難である。そこで、本邦データにおいて、血管内治療を本品を用いた治療（MERCII 試験及び Multi MERCII 試験成績を参考にする）、内科治療をヘパリン治療（PROACT II 試験成績を参考にする）と置き換え、それぞれの血流再開率は 50%程度（血管内治療）と 20%程度（内科治療）とすることで既存治療（内科治療）時の血流再開不成功時の死亡率を算出した。

血流再開成功時の死亡率は治療方法に依らず同等と仮定すると、本邦データの死亡率が 36.2%であることから、血流再開不成功時の死亡率は 40%程度になることが推定される。本臨床試験における介入治療後の血流再開不成功時の死亡率は 50%程度であることから、本品により血流再開が不成功の場合においては、自然予後と比較して約 10 ポイントの死亡率の上昇が認められると推定される。以上より、介入治療においては一定のリスクがあることが懸念されることから、本品の使用にあたっては、使用目的、効能又は効果の範囲内であっても漫然と使用するのではなく、血流再開が期待でき、さらに血流再開時に合併症を発生しにくいと想定される症例を対象とするなど、対象患者を慎重に選択するとともに、血流再開不成功となる症例を減らすなど、リスクの低減化を適切に行うことが重要と考える。

本品による血流再開不成功に伴うリスクを低減化するためには、死亡症例について解析し、本品による治療のリスクが高い病態を抽出することが重要であることから、死亡症例を詳細に検討した上でのリスク低減措置について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

- ・MERCII 試験と Multi MERCII 試験のプールデータの死亡症例 114 例について、その原因を詳細に検討したところ、MERCII 試験では、死亡症例の 71.7%が脳梗塞の進行によるものであり、死因が手技又は機器に関連する重篤な有害事象に関連する可能性ありとされた症例が全症例に占める比率は 2.8% (4/141)、全死亡症例に占める比率は 6.7% (4/60) であった。Multi MERCII 試験では、死亡症例の 74.1%が脳梗塞の進行によるものであり、死因が手技又は機器に関連する重篤な有害事象に関連する可能性ありとされた症例が全症例に占める比率は 1.2% (2/164)、全死亡症例に占める比率は 3.7% (2/54) であった。死因が手技又は機器に関連する重篤な有害事象に関連する可能性ありとされた 6 症例はいずれも機器又はガイドワイヤー等手技に使用したデバイスに関連した血管穿孔による頭蓋内出血を起こしたことが死亡の転帰につながったと考えられている。これらの発生率は類似の脳血管内治療用機器と同程度と考えられ、許容範囲内であると考え^{2),3)}。また原脳卒中の進展や自然経過による死亡が本品の使用による影響を受けた可能性について、分析を行ったところ、原脳卒中の進展や自然経過により死亡した群は、ベースラインの脳梗塞の重症度が高く（NIHSS スコアが高く、高齢）、治療効果の得られにくい患者群と考えられることから、死亡原因は梗塞の進展と考えることが自然であり、本品に影響を直接受けた結果であるとは考えにくい。

総合機構は、本品による治療は、対象患者が重篤であることを勘案してもリスクが高い治療であることを十分認識し、適用する患者又はそれに代わり得る適切な者に対し本品による治療のリスクを適切に説明し、同意を得ることが重要であると考え。また、再開通を得られなかった場合の死亡率の上昇を含めた本品による治療リスクを十分に認識し、治療前に本治療の対象となる適切な患者を推測するための十分な知識及び経験を持った医師が適応を判断すること、適応内であっても漫然と本品を使用することなく、常に本治療のリスクを認識しておくことが必要と考える。以上の観点から、本品による治療が奏功する病変について情報提供するとともに、本品を適切に使用するためのトレーニングプログラムについて、申請者の見解を求め、以下のような回答を得た。

- ・現在、米国他海外において先行する使用経験及び本邦における現行の t-PA 静注又はその他の医療機器を用いた脳梗塞治療の経験から、梗塞が完了していない可逆性の脳虚血領域である虚血性ペナンプラの有無の評価を、本品使用前の画像診断により行い、血流再開にあたっては、その適応を判断することが非常に重要であることが示唆されている。本邦においても慎重な患者選択及び適正な使用を推進するために、以下の方策を講じる予定である。
- ・本品の臨床使用に先立ち実施するトレーニングにおいて、本品を適用するか否かの判断には、適切な画像診断により不可逆的な脳梗塞に陥っていない患者であることを確認することの重要性を啓蒙する。超急性期の虚血性脳梗塞に対する再開通療法において良好な治療結果を得るためには、患者の臨床症状と CT 撮影により同定された不可逆性の梗塞巣の範囲の評価から、介入ベネフィットが得られるか否かを早期に判断することが最も重要と考えられる。
- ・海外からの情報や製造販売後調査のデータ等の分析等により、患者選択や適正使用に関して助言が得られるよう、虚血性脳梗塞領域で豊富な経験を有する医師らによる弊社アドバイザー委員会を設立する。また、当該委員会の助言に基づき、使用者に対して迅速な情報提供を行う。
- ・本品の添付文書に、発症後 8 時間を超えた場合の本品の安全性は確立されていないこと、本品を用いた介入のリスクとベネフィットを検討の上、慎重に適応を判断する旨を注意喚起する。

総合機構は、本品の対象患者は重篤な場合が多く、本品を用いて血流再開を行う場合にあっては、再灌流障害やインターベンション手技に伴うリスクが発生することから、ベネフィットがリスクを上回ることを慎重に判断し、手技に伴うリスクを極力低減し、治療後の管理を十分に行う必要があると考える。従って、病態を十分に把握した医師が適切な医療体制のもとで本品を使用できるよう、承認条件 2 を付すこと、さらに本品を用いる場合にあっては、本品の特徴を十分に理解し、手技に習熟することもリスクを低

減させると考えられることから、専門協議の議論も踏まえ、承認条件 1 を付すことが妥当であると判断した。

本品を用いた治療のリスク低減措置について、臨床試験にて死亡率が高い傾向であった高齢者、術前 NIHSS スコア高値患者、内頸動脈閉塞患者については、これらの患者において、治療によるベネフィットが得られにくいと想定されるため、本品適用の是非を慎重に判断する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが妥当と判断した。

発症後 8 時間を超えた患者に本品を使用することに関しては、海外の知見が多少あるものの、臨床試験における検証はなされていない。急性期脳梗塞においては時間の経過とともに、一般的には救済可能な脳組織が減少し、得られるベネフィットが少なくなることが予想される。従って、原則として発症から 8 時間以上経過した患者に対する使用については、適応しないこととした上で、添付文書の使用注意欄に発症後 8 時間を超えた場合の本品の有効性及び安全性は確立されていない旨を明記することが妥当であるとする。また、発症から 3 時間以上経過した患者に対する使用については、MERCİ 試験と Multi MERCİ 試験のプールデータにおける発症後 3 時間で区別した分析において、神経学的症状は悪化していない(治療 90 日後 mRS5+mRS6 の割合として、3 時間未満：45.6%→3 時間以降：42.5%)ものの、死亡率の軽度上昇（治療 90 日後の死亡率として、3 時間未満：36.1%→3 時間以降：39.1%）、出血（症候性、無症候性）についても発症後 3 時間以上経過した症例において発症率の上昇傾向がみとめられていること、従来から発症後 3 時間以降の再開通療法について危険性を指摘する報告がなされていることを踏まえ、発症から 3 時間以上経過した患者に対する再開通療法は、脳出血等のリスクが増大する危険性があるため、術前検査により治療効果が期待できる患者にのみ使用する旨を添付文書において注意喚起することとした。さらに、発症後経過時間と予後の関連性を明確にするため、使用成績調査において、発症後経過時間を調査し、予後との関連性について分析することが妥当であると専門協議の議論も踏まえ、判断した。

以上より、臨床試験に関する資料について審査した結果、専門協議の議論を踏まえ、当該臨床試験により本品の臨床上の有用性が確認されたとする申請者の見解を妥当と判断した。

4. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果

【適合性書面調査結果】

薬事法第 14 条第 5 項の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

【QMSに係る書面及び実地適合性調査結果】

薬事法第 14 条第 6 項の規定に基づく適合性調査の結果、特に問題としなければならない事項はないと判断した。

【GCPに係る書面調査結果】

GCP に係る書面調査の結果、GCP 上問題となる症例は無かったことから GCP 適合と判断した。

5. 総合評価

本品は、t-PA の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象に用いられる。本品は脳梗塞の血栓除去により神経血管における血流を回復させることを目的に設計されたワイヤー状のデバイスである。本品の審査における論点は、①本品を用いた介入治療の妥当性について、②血流再開不成功に伴うリスクについて、③リスク低減化措置について、④臨床試験の結果をふまえて使用目的を変更することについて、であった。

- ① 本品の対象患者に対する自然予後（本品の非介入群）に相当する成績として、PROACT II 試験のヘパリン群が設定されたが、MERCII 試験にエントリーされた患者とは、患者背景に隔たりがあるため、本品を用いた介入治療の意義を評価する適切な対照として厚生労働科学研究 SAMURAI 研究班・循環器病研究 JR-NET2 研究班合同研究班が収集したデータから患者背景をそろえて抽出した本邦データと比較考察を実施した。本品による臨床試験における死亡率は本邦データとほぼ同等であるものの、重度の障害を残す患者を示す「mRS5+mRS6」については本邦データ 62.3%、に対し MERCII と Multi MERCII プールデータ（以下、プールデータ）45.5%、軽度の神経障害にまで改善した患者を示す「90 日後の mRS ≤ 2」においては本邦データ 12.0%、プールデータ 31.4%であった。以上のようにプールデータは本邦データに比べ 20%程度の神経学的症状の改善が認められていることから、本品による介入治療によるリスクの増加は許容可能と判断した。
- ② 本邦データの 80%の症例は内科的治療が行われた症例であり、本邦データの血流再開成功率はプールデータに比べ低いことが推測されることから、本品群では血流再開成功率の向上に伴い死亡率の低下が見込まれるはずであるが、本邦データとの比較においては死亡率の低下は認められていない。一方、本邦データとプールデータの死亡率が同程度であるということは、本品を用いた治療により血流再開が不成功に終わった場合の予後が、本邦データの既存治療時の血流再開不成功時に比べ悪化している可能性を示唆しており、実際、前述の解析の通り、本品による介入治療により死亡率が約 10 ポイント上昇すると想定されている。従って、本品を使用する際

には、本品による介入治療により血流再開不成功に終わった場合にリスクが高くなること、及び本品により治療を行うベネフィットを患者又はそれに代わり得る適切な者に説明し、同意を得た上で使用することが必要と考え、添付文書において喚起することが妥当と判断した。

- ③ 本品による介入治療を実施したものの血流再開不成功に終わった場合、死亡率の上昇が認められることを鑑みると、本品による介入治療に奏功する患者を選択するなど、リスク低減化を適切に実施することは極めて重要である。従って、本品を用いた治療について十分な知識・経験を有した医師が、本品の適応を適切に選択して使用することが重要であることから、承認条件 1 を課すことが妥当と判断した。また、本品の手技によるリスクを低減し、手技後の予後を慎重に観察することが重要であることから、本品は適切な体制が整った医療機関で使用される必要があるため、承認条件 2 を課すことが妥当と判断した。さらに、現時点においてリスク低減化の面で重要な事項について添付文書で注意喚起すること、及び適正使用の推進に関して関連学会の協力を得て、さらなる適正使用につなげることが重要と判断した。

- ④ 発症後 8 時間を超えた患者に本品を使用することに関しては、海外の知見が多少あるものの、臨床試験における検証はなされていない。急性期脳梗塞においては時間の経過とともに、一般的には救済可能な脳組織が減少し、得られるベネフィットが少なくなることが予想される。従って、使用目的において原則として 8 時間以内の患者を対象とした。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す承認条件を課すことにより、次の使用目的で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

本品は、急性期脳梗塞治療（原則として発症後 8 時間以内）において、組織プラスミノーゲンアクチベーター（t-PA）の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とし、血流の再開を図るために使用する。

承認条件

1. 脳血管障害に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、手技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、必要な措置を講じること。
2. 脳血管障害に関する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併

症を含めた緊急時の対応に対して十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。

なお、本品は新性能医療機器であるため、再審査期間は3年とすることが適当と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

引用文献

- 1) Rha JH, Saver JL, The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):967-73.
- 2) 岡本剛、宮地茂、根来真、小林望、小島隆生、服部健一、飯塚宏、吉田純：破裂脳動脈瘤に対する瘤内塞栓術-合併症例の検討- 脳卒中の外科 34: 32-36, 2006
- 3) Minds 医療情報サービス：医療従事者向けクリニカルクエスション、GDC 塞栓術における動脈瘤穿孔の発症率・有病率・死亡率の確認