

平成 25 年 12 月 2 日  
医薬食品局審査管理課  
医療機器審査管理室

## 審議結果報告書

[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] Solitaire FR 血栓除去デバイス  
[申 請 者] コヴィディエンジャパン株式会社  
[申 請 日] 平成 24 年 10 月 22 日（製造販売承認申請）

### 【審 議 結 果】

平成 25 年 12 月 2 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 3 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

#### 承認条件

1. 脳血管障害治療に関する十分な知識・経験を有する医師により、同治療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、本品を用いた血管内治療に関する手技及び同治療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。

## 審査報告書

平成 25 年 11 月 6 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 ] : Solitaire FR 血栓除去デバイス

[ 申 請 者 ] : コヴィディエンジャパン株式会社

[ 申 請 年 月 日 ] : 平成 24 年 10 月 22 日

[ 審 査 担 当 部 ] : 医療機器審査第一部

## 審査結果

平成 25 年 11 月 6 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 〕： Solitaire FR 血栓除去デバイス

〔 申 請 者 〕： コヴィディエンジャパン株式会社

〔 申 請 年 月 日 〕： 平成 24 年 10 月 22 日

### 審査結果

Solitaire FR 血栓除去デバイス（以下「本品」という。）は、急性期虚血性脳梗塞において血栓を除去し血流を再開することを目的に用いられる中心循環系塞栓除去用カテーテルである。本品は、プッシュワイヤー先端に複数のセルが非対称的に配置されたニッケルチタン合金製の自己拡張型マルチセルリトリバーが接続されており、マイクロカテーテルに挿入し標的部位まで送達した後、血栓部位で展開して血栓を絡みとり、これを回収する。

非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性に関する資料、物理的・化学的特性、生物学的安全性等の性能に関する資料、製造方法に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

臨床試験の評価資料として、海外にて実施された、静脈内 t-PA 治療の適応外又は静脈内 t-PA 治療が奏効しなかった脳主幹動脈閉塞による急性期虚血性脳梗塞発症から 8 時間以内の患者を対象とした、「Merci リトリバー」（承認番号：22200BZX00596000。以下「Merci」という。）との無作為化比較臨床試験の成績が提出された。有効性の主要評価項目である「症候性頭蓋内出血を伴わない閉塞した標的血管の再開通の成功」は、本品群 60.7% (34/56 例)、Merci 群 24.1% (13/54 例) であり、本品の Merci に対する非劣性が認められ、さらに、優越性が示された。また、臨床的指標である「手技後 90 日時点の神経学的予後の改善」においても本品群 58.2% (32/55 例)、Merci 群 33.3% (16/48 例) と本品群で有意に高いことが示された。一方、安全性の主要評価項目である「機器又は手技と因果関係のある重篤な有害事象の発生率」は、本品群 22.4% (13/58 例)、Merci 群 40.0% (22/55 例) と本品群で低い傾向にあった。また、「手技後 90 日時点の死亡率（死因は問わない）」は、本品群 17.2% (10/58 例)、Merci 群 38.2% (21/55 例) と本品群で有意に低かった。本品特有の有害事象も特段みられなかったことから、本品の有効性及び安全性は示されていると判断した。

なお、本邦にて本品を使用した際の情報はなく、製造販売後調査において、今後情報を収集し、得られた情報を基に適切な対応をとる必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を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、効能又は効果

本品は、急性期虚血性脳梗塞（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. 脳血管障害治療に関する十分な知識・経験を有する医師により、同治療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、本品を用いた血管内治療に関する手技及び同治療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。

## 審査報告

平成 25 年 11 月 6 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 ]     | Solitaire FR 血栓除去デバイス                                                                                                     |
| [ 申 請 者 ]     | コヴィディエンジャパン株式会社                                                                                                           |
| [ 申 請 年 月 日 ] | 平成 24 年 10 月 22 日                                                                                                         |
| [申請時の使用目的]    | 本品は、急性期虚血性脳梗塞（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。 |

### 2. 審議品目の概要

Solitaire FR 血栓除去デバイス（以下「本品」という。）は、急性期虚血性脳梗塞において血栓を除去し血流を再開することを目的に用いられる中心循環系塞栓除去用カテーテルである。本品は、図 1 及び図 2 に示すとおり、プッシュワイヤー先端に複数のセルが非対称的に配置されたニッケルチタン合金製の自己拡張型マルチセルリトリバーが接続されている。本品は付属品のイントロデューサーシース内に格納されており、使用時に併用するマイクロカテーテルに移し替えた後、本品をマイクロカテーテルにて標的部位まで送達する。血管閉塞の原因である血栓部位でマルチセルリトリバーを展開して血栓を絡みとり、これを回収する。なお、マルチセルリトリバーの両端には、X 線不透過性マーカーがあり、X 線透視下での操作を可能にしている。

本品は表 1 に示すとおり、推奨血管径及び有効長の違いにより 4 タイプある。

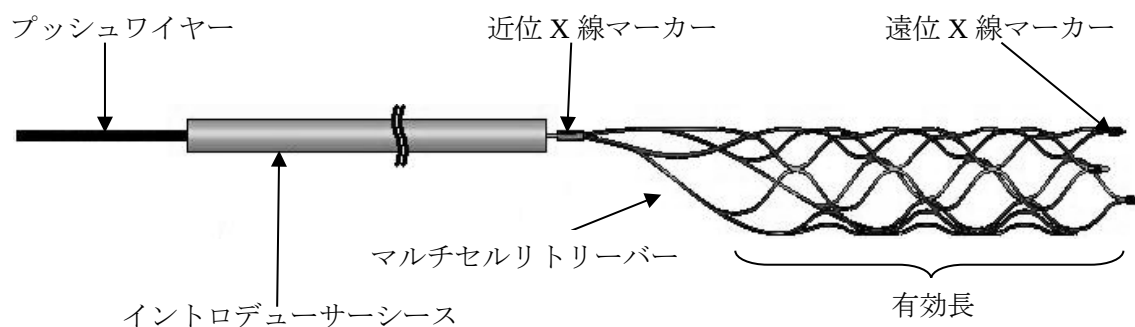


図 1 外観図（拡大図）



イントロデューサーシース格納時



マルチセルリトリーバー展開時

図2 外観図（展開前後）

表1 本品の寸法等

| 製品番号                      |     | SFR-4-15   | SFR-4-20 | SFR-6-20   | SFR-6-30 |
|---------------------------|-----|------------|----------|------------|----------|
| 推奨血管径(mm)                 |     | 2.0－4.0    |          | 3.0－5.5    |          |
| 最小マイクロカテーテル内径(mm(inch)) * |     | 0.5(0.021) |          | 0.7(0.027) |          |
| プッシュワイヤー長(cm)             |     | 180        |          | 180        |          |
| 公称有効長(mm)                 |     | 15         | 20       | 20         | 30       |
| X線マーカー(近位・遠位)間の距離(mm) *   |     | 26         | 31       | 31         | 42       |
| X線マーカーの数                  | 遠位端 | 3          |          | 4          |          |
|                           | 近位端 | 1          |          | 1          |          |

\*標準値

### 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、下記のとおりであった。なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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通達」（平成20年12月25日付 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

##### (1) 起原又は発見の経緯

厚生労働省による「平成22年人口動態統計（確定数）の概況」では、本邦における日本人の脳血管疾患による死亡者数は、悪性新生物、心疾患に次ぎ第三位である。その内訳は、脳梗塞が約58%、脳内出血が約27%、くも膜下出血が約11%であり、脳梗塞が最も多くを占める<sup>[1]</sup>。

近年、脳梗塞の治療法として、詰まった血栓を組織プラスミノゲンアクチベーター（以下「t-PA」という。）静注で溶解し、血流を再開させる治療が普及している。しかし、本薬

剤の適応は「発症後 4.5 時間以内の患者」と限定的であり、実際に病院に搬送された時には適応となる時間を超えていることが多い<sup>[2]</sup>。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には、急性期脳梗塞治療（原則として発症後 8 時間以内）として、血管内治療により直接血栓を取り除き、血流を回復する治療が行われるようになった。本邦では急性期脳梗塞の血管内塞栓除去用デバイスとして、ワイヤーにて血栓をからめ一塊として回収する「Merciリトリーバー」（承認番号：22200BZX00596000。以下「Merci」という。）及び吸引ポンプを用い血栓を除去する「Penumbraシステム」（承認番号：22300BZX00269000。以下「Penumbra」という。）が承認されている。

Merciは、リトリーバーに血栓を絡ませて回収する点で本品と類似しているが、病変を越えて標的血栓の遠位に螺旋ループを展開し、引き戻す際に血栓を絡ませて回収する。しかし、血栓を捕捉回収するまでに複数回の病変通過が必要とされることが多く、血管自体を損傷する危険性があることが知られている。それに対し、本品はオーバーラップ構造をとるため血栓を覆うようにリトリーバーを展開することで、血栓を絡ませる接触面が大きくなり、効率よく血栓を回収できる。また、血栓内に留置することで捕捉回収ができ<sup>[3]</sup>、遠位の解剖学的特徴や血管の状態に比較的影響されずに手技を行うことができるため、血管解離や血管穿孔のリスクを低減できる可能性がある。また、自己拡張型マルチセル構造であることから、標的血管径に合わせてフレキシブルに展開・回収を行え、さらに展開と同時に血流が回復する点が異なっている。

また、Penumbraは、吸引ポンプを使用して病変の近位部から血液とともに血栓を吸引除去するため、血栓の遠位の解剖学的構造が不明な状態で手技を施行しなければならないことや、固い血栓を遠位血管に押し込んでしまう危険性があることが知られている。一方、本品は、閉塞部位に展開することで血流の再開を得ることができるため、遠位の情報が分からない状態で治療を開始するという点を補うことが出来るとともに、Penumbraと比較して柔らかく細いため固い血栓を押し込む危険性が低いという利点を有する。さらに、病変内で展開したセル内に血栓を捕捉し、ガイディングカテーテル内に引き戻し回収する際及び本品を抜去した後にガイディングカテーテル内に残存した血栓を取り除く際に吸引を行うが、いずれもシリンジを用いて手動的に吸引するため、吸引する血液の量はPenumbraと比べ少なく、吸引に伴う局所性の貧血を最小限に抑えることが期待される<sup>[3]</sup>。

本品は、当初、脳動脈瘤のコイル塞栓術時に併用するアシストステントとして開発が行われ、2007 年 12 月に CE マークを取得した。市販後、当該品が血栓回収に使用可能であることが分かり、血栓回収を適応とした開発が行われ、今般、血栓回収を適応として、コヴィディエンジャパン株式会社より医療機器製造販売承認申請されたものである。

## (2) 外国における使用状況

本品は、「急性期脳梗塞（原則として発症後 8 時間以内）において、t-PA の経静脈投与が適応外である患者又は t-PA の経静脈投与で血流再開が得られなかった患者を対象とし、血

流の再開通を図ること」を適応として、欧州では 2009 年 7 月に CE マークを取得し、米国では 2012 年 3 月に 510 (k) 認可（クリアランス：k113455）を取得している。2013 年 7 月現在、米国において■■■■本、欧州において■■■■本、及びその他（カナダ、南米、中央ヨーロッパ、中東）において■■■■本の計■■■■本の販売実績がある。

### (3) 本品における不具合発生状況

調査期間 2009 年 7 月～2013 年 7 月に報告された不具合及び有害事象の発生率は■■■■% (61 件) であり、機器の断裂■■■■% (53 件)、死亡■■■■% (9 例、詳細は表 2 のとおり。)、抜去困難■■■■% (2 件)、カテーテル挿入時のマルチセルリトリーバー破損■■■■% (2 件)、滑車神経及び外転神経麻痺■■■■% (1 件)、併用機器による血管穿孔■■■■% (1 件) であった（不具合及び有害事象のいずれも報告された場合は重複してカウントしている。）。

表 2 死亡例の詳細

|   | 詳細                                                                                                                              | 機器との関連性                                      |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1 | MCA *塞栓の患者に対し本品を使用したが、回収の際マルチセルリトリーバーがICA **末端で断裂した。術後、CT所見では特段異常を認めなかったが、患者は手技後呼吸器／心肺合併症で死亡した。                                 | 本品の使用と死亡原因との因果関係はないと判断した。                    |
| 2 | 本品が頸動脈ステントに絡まった後、断裂した。患者は最終的に胃腸出血で死亡した。                                                                                         | 本品の使用と死亡原因との因果関係はないと判断した。                    |
| 3 | ICA 塞栓の患者に対し本品を使用したが、引き戻そうとした際に、プッシュワイヤーが断裂した。患者の ICA 塞栓が進行し、極めて重篤な左 MCA 領域の脳梗塞のため死亡した。                                         | 当該品を回収できなかったため、検証不可。本品の使用と死亡原因との因果関係等の詳細は不明。 |
| 4 | MCA 塞栓の患者に対し本品を使用したが、3 回目の回収時に M1 領域で破断した。患者は抗血小板治療による重篤な出血で死亡した。                                                               | 当該品を回収できなかったため、検証不可。本品の使用と死亡原因との因果関係等の詳細は不明。 |
| 5 | ICA塞栓の患者に対し本品を使用したが、回収時に意図せず断裂した。患者は高齢で、容体も不安定であり、死亡した。                                                                         | 本品の使用と死亡原因との因果関係等の詳細は不明。                     |
| 6 | 椎骨・脳底動脈にある血栓を除去するため、医師は3 回の通過操作を行った際、本品が断裂した。術後数日のうちに、脳幹梗塞が原因となり死亡した。                                                           | 本品の使用と死亡原因との因果関係等の詳細は不明。                     |
| 7 | MCA 及びICA塞栓の患者に対し本品を使用したが、使用中に抵抗を感じ断裂した。術後1 週間から10 日目に留置された本品の内腔の再閉塞により死亡した。                                                    | 本品の使用と死亡原因との関連ありと判定された。                      |
| 8 | 膵臓癌患者のMCA塞栓の患者に対し本品を使用したが、術後、患者は改善したものの、12～18 時間の間に容体が悪化し、CT撮影を行ったところ、血栓を除去したM1領域が、再開塞していたため、2 度目の除去を行った。患者は退院後、脳梗塞と脳腫脹により死亡した。 | 当該品が回収できなかったため、検証不可。本品の使用と死亡原因との因果関係等は不明。    |
| 9 | M1 にある血栓を除去するため、本品を3 回通過させた時、3 回目に断裂した。本品の使用前にはMCA領域に大規模な梗塞が認められていた。術後、呼吸不全により死亡した。                                             | 本品の使用と死亡原因との因果関係等の詳細は不明。                     |

\*MCA：中大脳動脈、\*\*ICA：内頸動脈

## ロ. 仕様の設定に関する資料

### <提出された資料の概略>

品目仕様として、オーステナイト変態終了温度（以下「 $A_f$ 値」という。ASTM F 2004に準拠）、接合部引張強度（全長引張強度及び遠位X線マーカー接合部引張強度）、キンク耐性、デリバリー／回収抵抗、血栓回収性能、X線不透過性、生物学的安全性、無菌性保証、滅菌残留物、非発熱性（米国薬局方<85>エンドトキシン試験準拠）が設定された。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、品目仕様の血栓回収性能の規格として「再灌流率を■%以上」と規定していることについて、当該規格値の設定根拠及び妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

当該規格値は、■である“■”の公表文献<sup>[4]</sup>に示された再灌流成功率■%（■例）を参照し設定した。なお、当該試験では、「再灌流成功」の定義を「■回のパス操作（送達、展開から回収までの一連の操作）を上限として血栓を回収した後、血流評価においてTIMI分類（Thrombolysis in Myocardial Infarction。以下「TIMI」という。）2又は3を達成したもの」としている。

一方、本品の血栓回収性能では、「脳血管モデル内に■由来の人工血栓を配置し、模擬血液の灌流下で、■回のパス操作を上限として血栓を回収したあと、血流の再開が確認できたもの」を「再灌流成功」と定義している（「ホ（2）1）脳血管モデルを使用した使用模擬試験」の項参照）。

本試験は臨床使用による評価ではなく、脳血管を再現したモデルを用いた評価であるが、パス操作をより厳しく制限しており、パス操作■回の条件においても、既承認品を用いた手技と同等以上の再灌流を達成することを示すものである。したがって、本品の血栓回収（再灌流）性能を規定するにあたり妥当な規格値である。

総合機構は申請者の説明は妥当と判断し、これを了承した。

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について設定項目及び規格値の妥当性を審査した結果、これを了承した。

## ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

### <提出された資料の概略>

本品の安定性及び耐久性に関する資料として、1年実時間劣化試験の成績書が提出された。

2回滅菌した検体を輸送シミュレーション（輸送の衝撃や過酷温度条件をシミュレートした環境に曝露）後、通常の保管条件下で1年間保存した検体を用いて、 $A_f$ 値、腐食抵抗性、寸法、接合部引張強度（全長引張強度、遠位X線マーカー接合部）、キンク耐性、デリバリ

一／回収抵抗の各項目について試験を行った結果、いずれの項目も基準に適合しており、本品の1年時の安定性が確認された。

また、本申請は平成19年8月15日付薬食機発第0815001号通知に基づき、2年時の安定性及び耐久性を確認する長期保存試験を実施中である。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する安定性及び耐久性試験の成績について審査を行った結果、本品の有効期間を1年間とする申請者の見解を妥当と判断し、これを了承した。

## 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

薬事法第41条第3項の規定により厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成17年厚生労働省告示第122号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する自己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

#### (1) 安全性を裏付ける試験

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・化学的特性及び生物学的安全性の試験成績書が提出された。

#### ＜提出された資料の概略＞

##### 1) 物理的・化学的試験

物理的・化学的特性試験として、 $A_f$ 値、腐食抵抗性、寸法、接合部引張強度、キンク耐性、デリバリー／回収抵抗及び短縮率の項目が設定され、全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。

##### 2) 生物学的安全性試験

生物学的安全性に関しては、ISO 10993-Biological evaluation of medical device: Evaluation and testing、ISO 10993-4 Amendment 1及び平成24年3月1日付薬食機発0301第20号通知に準拠した生物学的安全性の評価が行われた。

本品を用いて、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、発熱性物質試験及び血液適合性試験（血液凝固、溶血性試験、全血算）が実施され、いずれの試験においても問題ないことが確認された。

#### ＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、構成品の一部であるイントロデューサーシースは体液に間接触すること



イブを組み合わせた。

性能評価では、本品又は対照機器の標的部位への送達、マルチセルリトリーバーの展開、人工血栓の回収、ガイディングカテーテル及びマイクロカテーテルへの格納までを 1 回のパスとして、2 回の血栓回収を行い、その後、M2 領域への送達を 1 回繰り返した。

その結果、操作性（デリバリー操作性、回収操作性、デリバリー柔軟性、回収柔軟性、展開／使用性能、デバイスの状態及びハブへの送達性）に関する評価項目は、いずれも対照機器と同等以上であった。有効性（展開時再灌流、血栓回収及び手技後の血流評価）及び安全性（操作中の不具合）に関する評価項目については、展開時再灌流（本品の構造から、対照機器にはない本品に固有の特性）は、本品 4×20 mm で 100%、本品 6×30 mm で 98.5%であった。血栓回収成功率は、本品 4×20 mm で 90.3～100%（対照機器 75～87.5%）、本品 6×30 mm で 93.9～100%（対照機器 60～100%）であり、対照機器と同等以上の成功率であった。また、手技後の血流評価は、本品 4×20 mm で 100%（対照機器 91.7%）、本品 6×30 mm で 98.5%（対照機器 100%）であり、操作中の不具合は、本品、対照機器ともに認められず、対照機器と比較して遜色ない結果が得られた。

耐久性評価では、性能評価の後、更に人工血栓を配置した脳血管モデルに 1 回のパスを行った後、人工血栓を配置していない M2 領域にガイドワイヤー、マイクロカテーテル及び本品を送達する手順を 2 回繰り返した。

その結果、3 回パス終了後に本品の破損は認められず、意図する操作方法における本品の耐久性が確認された。

## 2) ブタを用いた急性期及び慢性期の有効性及び安全性評価

本品（4×20 mm）により血栓回収を行ったときの操作性、有効性及び安全性を評価するブタ上行咽頭動脈における血栓回収試験（以下「血栓回収試験 1」という。）並びに本品（4×20 mm 及び 6×30 mm）を血管内で 1 回パスを行ったときの操作性及び安全性を評価するブタ腎動脈における 1 回パス反復試験（以下「1 回パス反復試験 1」という。）が実施された。また、これらの試験の結果、本品の使用による血管損傷への影響が十分に評価されているとはいえず、本品の長期安全性についても含めて評価する必要があると判断されたため、本品（4×20 mm 及び 6×30 mm）のブタ腎動脈における急性期及び慢性期の有効性及び安全性を評価する血栓回収試験（以下「血栓回収試験 2」という。）及び 1 回パス試験反復試験（以下「1 回パス反復試験 2」という。）が追加実施された。更に、1 回パス反復試験 2 の結果を踏まえ、パス回数を 3 回に減らした場合の、本品のパス反復手技が血管に与える影響を確認する試験（以下「3 回パス反復試験」という。）が追加実施された。

各試験では、本品 4×20 mm 及び／又は 6×30 mm が用いられた。血栓回収試験 1 及び血栓回収試験 2 では、それぞれ上行咽頭動脈及び腎動脈に人工血栓（Type A タイプ及び Type B タイプ）を配置し、本品又は対照機器（Merci L5）を用いて血栓回収により TIMI 2

以上となるか、パス回数が 回となるまでマルチセルリトリーバーの展開・回収が繰り返行われた。

## ① 有効性評価について

ソフト及びハードタイプの人工血栓を標的血管に配置し、血栓回収の成否及び血流の評価を行うことで、本品の有効性が評価された。表 3 に示すように、本品は 4×20 mm 及び 6×30 mm サイズともに対照機器と同等以上の結果が示された。また、本品の構造に固有の特性としてマルチセルリトリーバー展開時から血液の再灌流が期待できることが確認された。

表 3 血栓回収試験における有効性評価

|          | 評価項目     | 本品 (4×20 mm)     | 本品 (6×30 mm)     | 対照機器             |
|----------|----------|------------------|------------------|------------------|
| 血栓回収試験 1 | 血栓回収     | 6/6 例            | —                | 4/6 例            |
|          | 展開時血流評価* | 3/6 例 (TIMI 1-2) | —                | N/A              |
|          | 最終血流評価   | 6/6 例 (TIMI 3)   | —                | 5/6 例 (TIMI 3)   |
| 血栓回収試験 2 | 血栓回収     | 3/3 例            | 4/5 例**          | 8/8 例            |
|          | 展開時血流評価* | 2/3 例 (TIMI 2)   | 3/5 例 (TIMI 1-2) | N/A              |
|          | 最終血流評価   | 3/3 例 (TIMI 3)   | 4/5 例 (TIMI 2-3) | 6/8 例 (TIMI 1-3) |

\*本品のみ。対照機器は展開時の再灌流性能を有していないため非該当。

\*\* 1/5 例で血栓回収が不成功となったが、これは手技中に併用したバルーンカテーテルが拡張されなかったことで血栓が末梢血管に流れたためであり、本品の期待どおりの性能を示したと評価された。

## ② 安全性評価について

### i) 血栓回収試験

血栓回収試験 1 及び血栓回収試験 2 の急性期（手技直後）評価において、本品、対照機器ともに造影上の血管損傷及び血栓形成は確認されなかったが、複数の血管攣縮が発現した（表 4）。

血栓回収試験 2 の慢性期評価（手技後 30 日以降）では、評価可能な動物において、本品、対照機器ともに血管攣縮は完全に消失しており、造影上の血管損傷及び血栓形成も確認されなかった。

表 4 血栓回収試験における血管攣縮の発現例数

|           | 評価時期 | 本品 (4×20 mm) | 本品 (6×30 mm) | 対照機器  |
|-----------|------|--------------|--------------|-------|
| 血栓回収試験 1  | 急性期  | 6/6 例        | —            | 5/6 例 |
| 血栓回収試験 2* | 急性期  | 1/3 例        | 2/4 例        | 5/7 例 |
|           | 慢性期  | 0/2 例        | 0/4 例        | 0/5 例 |

\*急性期の本品 (4×20 mm) 群で 1 例、対照機器群で 1 例、慢性期の本品 (4×20 mm 及び 6×30 mm) 群でそれぞれ 1 例、対照機器群でさらに 2 例が評価不能

血栓回収試験 2 の慢性期における組織病理学的評価は、表 5 に示すように、複数検体で狭窄が確認されたが、本品を使用した標的血管の径狭窄度は対照機器と比べて高い値を示さず、また、慢性炎症、中外膜増殖及び内膜肥厚の血管損傷グレードも対照機器のスコアを下回る成績であった。

表 5 血栓回収試験 2 における慢性期の組織病理学的評価

| 評価項目   | 本品 (4×20 mm)    | 本品 (6×30 mm)   | 対照機器           |
|--------|-----------------|----------------|----------------|
| 慢性炎症*  | 3/3 例 (1.67)    | 2/4 例 (1.25)   | 5/7 例 (1.80)   |
| 肉芽腫炎症* | 0/3 例 (0.00)    | 0/4 例 (0.00)   | 2/7 例 (2.50)   |
| 中外膜増殖* | 2/3 例 (1.33)    | 2/4 例 (1.00)   | 3/7 例 (3.70)   |
| 内膜肥厚*  | 3/3 例 (2.67)    | 4/4 例 (3.00)   | 7/7 例 (3.40)   |
| 径狭窄度*  | 40% (20-70)     | 56% (5-100)    | 71% (20-100)   |
| 狭窄長**  | 12.7 mm (10-14) | 10.0 mm (7-12) | 12.9 mm (8-17) |

\*徴候の認められた検体数 (血管損傷グレード平均値)

血管損傷グレード：1＝軽微、2＝軽度、3＝中等度、4＝重度

\*\*平均値 (範囲)

## ii) パス反復試験

■回パス反復試験 1、■回パス反復試験 2 及び 3 回パス反復試験では、急性期において本品群の全例に血管攣縮が発現したが、血管損傷及び血栓形成は認められなかった。慢性期では、■回パス反復試験 2 において血管損傷が 1 例確認されたが、血栓形成及び血管攣縮はいずれの試験においても認められなかった。

各試験における組織病理学的評価は、表 6 のとおりであった。■回パス反復試験 1 において、4×20 mm と 6×30 mm サイズで炎症、内膜肥厚、狭窄が確認されたが、対照機器の結果も同様の傾向であった。これらの結果から機器操作による血管損傷が原因で内膜が肥厚し、狭窄したと推察されたため、3 回パス反復試験が実施された。当該試験では、慢性期炎症、中外膜増殖は消失し、内膜肥厚も発現数に変化はないものの、血管損傷グレード値の改善がみられ、径狭窄度も大幅に改善した。

以上の結果、パス反復回数が血管損傷に影響を及ぼしていることが示唆されたことから、申請者は臨床試験における本品の同一血管への使用回数制限をパス反復 3 回までとした。

表 6 各パス反復試験における組織病理学的評価

|             | 評価<br>時期 | 評価項目    | 本品<br>(4×20 mm) | 本品<br>(6×30 mm) | 対照機器          |
|-------------|----------|---------|-----------------|-----------------|---------------|
| 1 回パス反復試験 1 | 急性期      | 血栓*     | 2/4 例 (1.50)    | 1/3 例 (1.00)    | 6/7 例 (1.83)  |
|             |          | 内膜損傷*   | 3/4 例 (1.00)    | 2/3 例 (1.00)    | 6/7 例 (2.17)  |
|             |          | 内膜下出血*  | 0/4 例 (0.00)    | 0/3 例 (0.00)    | 2/7 例 (1.50)  |
|             |          | 中外膜炎反応* | 2/4 例 (1.00)    | 1/3 例 (1.00)    | 3/7 例 (2.67)  |
|             |          | 内膜下壊死*  | 3/4 例 (1.33)    | 2/3 例 (1.00)    | 3/7 例 (1.00)  |
| 2 回パス反復試験 2 | 慢性期      | 慢性炎症*   | 1/3 例 (2.00)    | 0/5 例 (0.00)    | 2/7 例 (2.00)  |
|             |          | 肉芽腫炎症*  | 0/3 例 (0.00)    | 0/5 例 (0.00)    | 0/7 例 (0.00)  |
|             |          | 中外膜増殖*  | 1/3 例 (3.00)    | 0/5 例 (0.00)    | 2/7 例 (3.50)  |
|             |          | 内膜肥厚*   | 3/3 例 (2.67)    | 5/5 例 (1.40)    | 7/7 例 (1.70)  |
|             |          | 径狭窄度**  | 60% (20-90)     | 6% (5-10)       | 22% (5-90)    |
|             |          | 狭窄長***  | 12.0 mm (7-20)  | 13 mm (7-20)    | 10.8mm (8-16) |
| 3 回パス反復試験   | 慢性期      | 慢性炎症*   | 0/4 例 (0.00)    | —               | —             |
|             |          | 肉芽腫炎症*  | 0/4 例 (0.00)    | —               | —             |
|             |          | 中外膜増殖*  | 0/4 例 (0.00)    | —               | —             |
|             |          | 内膜肥厚*   | 4/4 例 (2.00)    | —               | —             |
|             |          | 径狭窄度**  | 4% (1-5)        | —               | —             |
|             |          | 狭窄長***  | 8.8 mm (1-14)   | —               | —             |

\*徴候の認められた検体数 (血管損傷グレード平均値)

血管損傷グレード：1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=重度

\*\*% (範囲)

\*\*\*平均値 (範囲)

### ③ 操作性評価について

医師により手技の操作性を 5 段階スコアで主観的評価を行った結果、全ての試験において、スコア 5 (優れている) であった。なお、脳血管モデルを使用した使用模擬試験において、同一製品を用いた 3 回パス反復操作における耐久性を評価し、破損は確認されなかったことから、申請者は、臨床使用においては同一製品の使用回数を 2 回までと制限することは妥当と判断している。

### <総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下のように考える。

ブタを用いた動物試験において、本品により急性期に血管攣縮が高頻度で生じているが、ブタでは血管攣縮が比較的発生しやすいことが報告されている<sup>[5]</sup>こと、既承認のMerciでも血管攣縮が同程度生じていること、臨床現場では血管拡張薬が適宜使用されることから、当該試験結果からヒトへの使用を否定するものではないと考える。また、動物試験の成績に基づき、臨床試験における同一血管への本品の使用回数を 3 回までと設定したことは妥当なものとする。一方、同一製品の使用を 2 回までと設定したことについては、使用模擬試験は同一製品を用いた 3 回パス反復操作における耐久性を評価し、破損は確認されて

いないことから、設定の妥当性の根拠が明確になっているとは言い難い。使用回数の注意喚起については、臨床試験の成績も踏まえて判断する必要があると考える（「チ. <総合機構における審査の概要>（3）本品使用回数制限を設けることについて」の項参照）。

#### ヘ. リスク分析に関する資料

ISO14971:2000“Medical devices – Application of risk management to medical devices”に基づき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提出された。また、製造業者の社内規定に基づき、特定したハザード及び残留するリスクの分析、リスクの低減措置を行った結果についての資料が提出された。

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

製造方法に関する情報として、製造工程と製造施設、滅菌方法（エチレンオキシドガス滅菌）及び品質管理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. 臨床試験に関する資料

##### <提出された試験の概略>

添付資料として、米国及びフランスで実施された SOLITAIRE™FR with Intention for Thrombectomy Study 試験（以下「SWIFT 試験」という。）の成績が提出された。

（1）SWIFT 試験（実施期間：■■年■■月■■日～■■年■■月■■日）

SWIFT 試験は、急性期虚血性脳梗塞の機械的血栓回収において、Merci と本品の有効性及び安全性が同等であることの検証を目的として、脳主幹動脈閉塞による急性期虚血性脳梗塞から 8 時間以内の患者で、静脈内 t-PA 治療の適応外又は静脈内 t-PA 治療が奏効しなかった患者を対象に、米国 17 施設、フランス 1 施設で患者が登録された、多施設共同無作為化試験である。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 22 歳以上 85 歳以下の患者とされた。

- ① 急性期虚血性脳梗塞に一致する臨床症状を呈すること。
- ② National Institutes of Health Stroke Scale（以下「NIHSS」という。）が 8 以上 30 未満であること。
- ③ 血管造影上、TIMI 0 又は 1 が確認された中大脳動脈（M1 又は M2）、内頸動脈、脳底動脈又は椎骨動脈を有しており、本品又は Merci がアクセス可能であること。
- ④ 脳梗塞発症 8 時間以内に本品又は Merci を少なくとも 1 個展開できること。
- ⑤ 参加施設又は国内の基準により静脈内 t-PA 治療が不適格である、又は失敗した（t-PA 治療失敗：静脈内治療後 61 分以上の閉塞を有する）患者であること。

また、NIHSS $\geq 30$  あるいは昏睡状態の患者、治療前に急速に改善している神経学的兆候を認める患者、血小板 $<30,000/\text{mm}^3$ の患者、中大脳動脈領域の1/3を超える組織（又は他の領域では100 ccを超える組織）が関与するCT上の低吸収又はMRI上の高輝度が認められる患者等は除外された。

機器の使用要件として、脳梗塞発症8時間以内に割り付けられた機器を少なくとも1個展開すること（本品は必要であれば2回まで再配置可能）、再開通は割り付けられた機器を使用して、TIMI 2以上のフローを達成できるまで、又は試験機器を3回通過させるまで実施すること、適切な再開通が達成できなかった被験者には救済治療（別の市販の医療機器を使用した最大3回までの回収又は動脈内治療（脳梗塞発症6時間以内の最大22mgまでのt-PA投与）とし、脳梗塞発症9時間以内に実施すること。）が許容されること、とされた。

主要評価項目及び副次評価項目として、以下の項目が設定された。

主要有効性評価項目：

症候性頭蓋内出血を伴わない閉塞した標的血管の再開通の成功（救済治療を実施することなく、処置可能であった全ての血管においてTIMI 2又は3のフローを達成し、かつ、手技後24時間以内に症候性頭蓋内出血を認めないこと）

主要安全性評価項目：

機器又は手技と因果関係のある重篤な有害事象の発生率

副次的評価項目：

- ① 最初の再開通達成（TIMI 2又は3のフロー達成）までの所要時間（ガイドカテーテルの留置から最初のTIMI 2又は3のフロー達成の目視確認まで）
- ② 神経学的予後の改善（mRS（modified Rankin Scale）2以下であること、脳梗塞発症前のmRSが3以上の場合には脳梗塞発症前のmRSと同じスコアであること、又はNIHSSスコアが10ポイント以上改善していること）
- ③ 手技後30（ $\pm 15$ ）日及び90（ $\pm 15$ ）日時点のmRS
- ④ 手技後30（ $\pm 15$ ）日及び90（ $\pm 15$ ）日時点のNIHSS
- ⑤ 手技後30（ $\pm 15$ ）日及び90（ $\pm 15$ ）日時点のBarthel Index
- ⑥ 手技後90（ $\pm 15$ ）日時点の非致死性脳梗塞関連合併症発生率及び死亡率（死因は問わない）
- ⑦ 頭蓋内出血（症候性頭蓋内出血及び無症候性頭蓋内出血）発生率

SWIFT試験には、146例が登録され、このうち32例がRoll-in<sup>1</sup>群として本試験に登録された。残りの114例は無作為化により、本品群に58例、対照群に56例が割り付けられた。し

---

<sup>1</sup>米国の施設においては、本品及びSWIFT試験プロトコルに精通する目的として、無作為化前に、各機関2例の患者に本品が使用された。なお、欧州では試験開始時には本品が既に承認されていたため、フランスの施設では無作為化のみが実施された。

かしながら、Roll-in群の 1 例及び対照群の 1 例の計 2 例は、参加の同意は得られたものの HIPAA（Health Insurance Portability and Accountability Act：米国における医療保険の相互運用性と説明責任に関する法令）に対する同意が得られなかったため、144 例（Roll-in群 31 例、本品群 58 例、対照群 55 例）がITT解析対象集団とされた。そのうち本品群 2 例及び対照群 1 例についてはコアラボで評価可能なデータが入手できなかったため、有効性の主要評価項目は本品群 56 例及び対照群 54 症例で評価された。

なお、SWIFT 試験では当初 200 例まで登録を予定し、実施中に目的をそれぞれ無効中止、及び有効性の統計的評価とする 2 回の中間解析が予定されていたが、対照群での死亡率が著しく高かったため、2 回目の中間解析の予定時点である 150 例の結果が得られる前に、効果安全性委員会（DSMB）により被験者の登録が一時中止された。この時点で対象となった 146 例に関して中間解析を実施した結果、予め規定されていた試験中止基準に合致したため、146 例の登録で試験が中止された。

SWIFT 試験における被験者及び病変の主な背景は表 7 のとおりであり、手技前 NIHSS、t-PA 治療が不適格であった患者の割合、t-PA 治療が失敗した患者の割合は、両群間で有意差は認めなかった。また、閉塞部位は両群間で有意差は認められず、両群とも中大脳動脈、特に M1 部分の閉塞が最も多かった。

表 7 被験者及び病変の背景

|                        |             | 本品群<br>(n=58)   | 対照群<br>(n=55)   | p 値                 |
|------------------------|-------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 年齢（歳）（平均値±標準偏差）        |             | 67.1±12.0       | 67.1±11.1       | 0.9990 <sup>1</sup> |
| 性別（例数（%））              | 男           | 48.3% (28/58 例) | 50.9% (28/55 例) | 0.8515 <sup>2</sup> |
|                        | 女           | 51.7% (30/58 例) | 49.1% (27/55 例) |                     |
| 手技前 NIHSS（平均値±標準偏差）    |             | 17.3±4.5        | 17.5±5.1        | 0.8415 <sup>1</sup> |
| 治療開始までの時間（分）（平均値±標準偏差） |             | 293.5±85.6      | 319.9±88.1      | 0.1412 <sup>1</sup> |
| t-PA 静注（例数（%））         | t-PA 治療が不適格 | 65.5% (38/58 例) | 52.8% (28/53 例) | 0.1828 <sup>2</sup> |
|                        | t-PA 治療が失敗  | 34.5% (20/58 例) | 47.2% (25/53 例) |                     |
| 閉塞部位（例数（%））            | 内頸動脈        | 20.7% (12/58 例) | 24.6% (13/53 例) | 0.7867 <sup>2</sup> |
|                        | 中大脳動脈       | 75.9% (44/58 例) | 69.8% (37/53 例) |                     |
|                        | M1          | 65.5% (38/58 例) | 50.9% (27/53 例) |                     |
|                        | M2          | 10.3% (6/58 例)  | 18.9% (10/53 例) |                     |
|                        | 脳底動脈        | 1.7% (1/58 例)   | 1.9% (1/53 例)   |                     |
|                        | 前大脳動脈       | 0.0% (0/58 例)   | 1.9% (1/53 例)   |                     |
|                        | 後大脳動脈       | 0.0% (0/58 例)   | 0.0% (0/53 例)   |                     |
|                        | その他         | 1.7% (1/58 例)   | 1.9% (1/53 例)   |                     |

1: t 検定

2: Fisher's exact test

手技背景は表8のとおりであり、病変への通過回数は、本品群(1.7±0.9回)は対照群(2.2±0.9回)に比して有意に少なかったが、手技時間に有意差は認められなかった。また、施設より報告された救済治療については、動脈内へのフィブリン溶解性薬剤の投与が実施された割合は両群間で差は認められなかったが、機械的な治療は本品群 19.0%、対照群 41.8%と本品群で有意に少なかった。結果として、救済治療の実施率は本品群 20.7%、対照群 43.6%と本品群で有意に低かった。

なお、本試験に使用されたサイズ毎の本品の使用本数は、4×15 mm が 28 本、4×20 mm が 71 本、6×20 mm が 11 本、6×30 mm が 8 本であり、総計 118 本が使用された。

表 8 手技背景 (ITT 解析)

|                             | Roll-in 群            | 本品群                 | 対照群                  | p値*                 |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| 通過回数 (回)                    |                      |                     |                      |                     |
| 平均値±標準偏差 (例数)               | 1.9±0.9 (31)         | 1.7±0.9 (55)        | 2.2±0.9 (55)         | 0.0030 <sup>1</sup> |
| [中央値] (最小, 最大)              | [2.0] (1.0, 3.0)     | [1.0] (1.0, 3.0)    | [3.0] (1.0, 3.0)     |                     |
| 手技時間 (分)                    |                      |                     |                      |                     |
| 平均値±標準偏差 (例数)               | 67.7±42.1 (26)       | 50.6±35.3 (44)      | 61.9±36.5 (44)       | 0.1448 <sup>2</sup> |
| [中央値] (最小, 最大)              | [55.5] (16.0, 189.0) | [39.0] (5.0, 178.0) | [49.5] (13.0, 160.0) |                     |
| 救済治療                        |                      |                     |                      |                     |
| 救済治療実施                      | 22.6% (7/31)         | 20.7% (12/58)       | 43.6% (24/55)        | 0.0148 <sup>3</sup> |
| 機械的血栓回収                     | 22.6% (7/31)         | 19.0% (11/58)       | 41.8% (23/55)        | 0.0132 <sup>3</sup> |
| 動脈内へのフィブリン溶解性薬剤の投与          | 0.0% (0/31)          | 5.2% (3/58)         | 12.7% (7/55)         | 0.1958 <sup>3</sup> |
| 機械的血栓回収及び動脈内へのフィブリン溶解性薬剤の投与 | 0.0% (0/31)          | 3.4% (2/58)         | 10.9% (6/55)         | 0.1551 <sup>3</sup> |

1: Wilcoxon の順位和検定

2: t 検定、

3: Fisher's exact test

\*:本品群と対照群の群間比較結果

有効性の主要評価項目である「症候性頭蓋内出血を伴わない閉塞した標的血管の再開通の成功」は、表9のとおり、本品群で 60.7%に対して、対照群では 24.1%であり、本試験の主目的である本品の Merci に対する非劣性が示された。また、差の信頼区間の下限は 0 を含まず、結果として優越性が示された。

表 9 有効性主要評価項目の結果

|                              | 本品群<br>% (n/N)<br>[95% CI] <sup>1</sup> | 対照群<br>% (n/N)<br>[95% CI] <sup>1</sup> | 成功割合の差<br>[95% CI] <sup>2</sup> | 非劣性<br>Δ=0.10<br>p値 <sup>3</sup> | 優越性<br>p値 <sup>4</sup> |
|------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| 症候性頭蓋内出血を伴わない閉塞した標的血管の再開通の成功 | 60.7% (34/56)<br>[46.8%, 73.5%]         | 24.1% (13/54)<br>[13.5%, 37.6%]         | 36.6%<br>[18.5%, 53.4%]         | < 0.0001                         | 0.0001                 |

1: Clopper-Pearson 法により 2 項分布の信頼区間を算出、2: 条件なしモデルでの算出

3: Wald 法による非劣性片側検定(α=0.025)、4: Fisher's exact test

有効性に関する副次的評価項目の結果は表 10 のとおりであり、「神経学的予後の改善 (mRS 2 以下、脳梗塞発症前の mRS が 3 以上の場合には脳梗塞発症前の mRS と同じスコア、又は NIHSS が 10 ポイント以上改善)」は、手技後 30 日時点及び手技後 90 日時点とも本品群は対照群と比較して高く、手技後 90 日時点では有意差が見られた。

表 10 有効性に関連する副次評価項目の結果

|                  | 本品群             | 対照群             | p 値                 |
|------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| 再開通までの時間         | 47.0±37.3 分     | 58.7±33.8 分     | 0.0376              |
| 神経学的予後の改善        |                 |                 |                     |
| 手技後 30 日         | 50.9% (28/55 例) | 33.3% (17/51 例) | 0.0790 <sup>1</sup> |
| 手技後 90 日         | 58.2% (32/55 例) | 33.3% (16/48 例) | 0.0172 <sup>1</sup> |
| mRS              |                 |                 |                     |
| 手技後 30 日         | 3.3±1.9         | 4.0±2.0         | 0.0801 <sup>2</sup> |
| 手技後 90 日         | 3.1±2.0         | 3.9±2.2         | 0.0352 <sup>2</sup> |
| mRS 2 以下         |                 |                 |                     |
| 手技後 30 日         | 29.1% (16/55 例) | 23.5% (12/51 例) | 0.6598 <sup>1</sup> |
| 手技後 90 日         | 36.4% (20/55 例) | 29.2% (14/48 例) | 0.5300 <sup>1</sup> |
| NIHSS            |                 |                 |                     |
| 手技後 30 日         | 6.8±6.6         | 8.3±6.9         | 0.3512 <sup>2</sup> |
| 手技後 90 日         | 4.4±4.5         | 5.5±6.2         | 0.4250 <sup>2</sup> |
| NIHSS 改善(10p 以上) |                 |                 |                     |
| 手技後 30 日         | 48.1% (26/54 例) | 27.7% (13/47 例) | 0.0419 <sup>1</sup> |
| 手技後 90 日         | 60.4% (29/48 例) | 28.6% (12/42 例) | 0.0031 <sup>1</sup> |
| Barthel Index    |                 |                 |                     |
| 手技後 30 日         | 59.0±35.3       | 60.5±38.9       | 0.8651 <sup>3</sup> |
| 手技後 90 日         | 73.1±31.2       | 74.4±33.8       | 0.8654 <sup>3</sup> |

1: Fisher's exact test、2: Wilcoxon の順位和検定、3: t 検定

安全性について、SWIFT 試験における有害事象の発生率は、本品群 94.8% (56/58 例)、対照群 92.7% (51/55 例)、重篤な有害事象の発生率は、本品群 84.5% (49/58 例)、対照群 80.0% (44/55 例) であり、いずれも有意差は認められなかった。

安全性の主要評価項目である「機器又は手技と因果関係のある重篤な有害事象の発生率」は、表 11 のとおり、本品群で 22.4% (13/58 例) であり、対照群 40.0% (22/55 例) に比べて低い傾向にあったが、有意差は認められなかった (p=0.0662、Fisher's exact test)。そのうち、機器 (試験機器及び併用機器) との関係が認められた重篤な有害事象発生率は、本品群で 13.8% (8/58 例)、対照群 27.3% (15/55 例) で有意差は認めなかった。また、試験機器との因果関係のある重篤な有害事象発生率、併用機器 (マイクロカテーテル、ガイドワイヤー等、試験機器以外の機器) との因果関係のある重篤な有害事象発生率、並びに機器との因果関係は認められるものの、試験機器又は併用機器のいずれかと因果関係があるか特定できない重篤な有害事象発生率はいずれも、両群間で有意差は認めなかった。

表 11 機器又は手技と因果関係のある重篤な有害事象

|             | Roll-in 群       | 本品群             | 対照群             |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 総計          | 41.9% (13/31 例) | 22.4% (13/58 例) | 40.0% (22/55 例) |
| 血管攣縮        | 9.7% (3/31 例)   | 5.2% (3/58 例)   | 5.5% (3/55 例)   |
| 脳血管攣縮       | 6.5% (2/31 例)   | 5.2% (3/58 例)   | 7.3% (4/55 例)   |
| くも膜下出血      | 3.2% (1/31 例)   | 5.2% (3/58 例)   | 12.7% (7/55 例)  |
| 低血圧         | 6.5% (2/31 例)   | 3.4% (2/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |
| 脳血腫         | 3.2% (1/31 例)   | 3.4% (2/58 例)   | 3.6% (2/55 例)   |
| カテーテル留置部位血腫 | 3.2% (1/31 例)   | 3.4% (2/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 出血性脳梗塞      | 3.2% (1/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |
| 貧血          | 3.2% (1/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 血管確保合併症     | 3.2% (1/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 脳ガス塞栓症      | 0.0% (0/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 5.5% (3/55 例)   |
| 脳室内出血       | 0.0% (0/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 3.6% (2/55 例)   |
| 頻脈          | 0.0% (0/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 後腹膜血腫       | 0.0% (0/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| カテーテル留置部位出血 | 0.0% (0/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 医療機器破損      | 0.0% (0/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 大腿神経損傷      | 0.0% (0/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 処置による高血圧    | 0.0% (0/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 末梢性虚血       | 0.0% (0/31 例)   | 1.7% (1/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 頸動脈解離       | 3.2% (1/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |
| 網膜動脈塞栓症     | 3.2% (1/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| コンパートメント症候群 | 3.2% (1/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 虚血性脳卒中      | 3.2% (1/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 呼吸不全        | 3.2% (1/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 0.0% (0/55 例)   |
| 血管穿孔        | 0.0% (0/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 3.6% (2/55 例)   |
| 大脳動脈閉塞      | 0.0% (0/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |
| 徐脈          | 0.0% (0/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |
| 洞性徐脈        | 0.0% (0/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |
| 網膜動脈閉塞      | 0.0% (0/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |
| 急性腎不全       | 0.0% (0/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |
| 空気塞栓症       | 0.0% (0/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |
| 大腿動脈閉塞      | 0.0% (0/31 例)   | 0.0% (0/58 例)   | 1.8% (1/55 例)   |

安全性に関連する副次評価項目の結果は表 12 のとおりであった。

「手技後 90 日時点の死亡率（死因は問わない）」は、本品群で 17.2% (10/58 例)、対照群で 38.2% (21/55 例) であり、本品群は対照群に対して優越性を示した ( $p=0.0196$ 、Fisher's exact test)。各群の死亡原因は表 13 のとおりであったが、本品群の死亡例はいずれも本品に起因する死亡はなく、対照群では試験機器と因果関係のある死亡が 1 例（脳室内出血）認められた。

「手技後 90 日時点の非致死性脳梗塞関連合併症発生率」は、本品群で 43.1%、対照群で

32.7%と、本品群で高かったが群間で有意差は認められなかった。「頭蓋内出血発生率」は、本品群 17.2%、対照群 38.2%、「症候性頭蓋内出血発生率」は、本品群 1.7%、対照群 10.9%と、いずれも本品群で対照群に比して低い傾向であった。

本品群で認められた症候性頭蓋内出血は 1 例 1 件（くも膜下出血）であったが、試験機器又は併用機器のいずれかと関係ありと判定され、手技後 3 日目の心臓障害による死亡時まで治療が実施された。無症候性頭蓋内出血は 9 例 12 件に認められ、その内訳は、脳血腫 5 件、出血性梗塞 4 件、くも膜下出血 2 件、脳室内出血 1 件であった。その転帰はほとんどが回復、又は回復するも後遺症ありであったが（9 件）、1 例は死亡に至った。一方、対照群で認められた頭蓋内出血は 21 例 23 件であり、その内訳は脳血腫 8 件、くも膜下出血 7 件、出血性梗塞 5 件、脳室内出血 3 件であった。転帰については、23 件中 14 件は回復、又は回復するも後遺症ありであったが、2 例が死亡に至り、残り 7 件は未回復又は死亡時まで治療中であった。

表 12 安全性に関連する副次評価項目の結果

|                       | Roll-in 群      | 本品群            | 対照群            |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 死亡率（90 日）             | 16.1%（5/31 例）  | 17.2%（10/58 例） | 38.2%（21/55 例） |
| 非致死性脳梗塞関連合併症発生率（90 日） | 51.6%（16/31 例） | 43.1%（25/58 例） | 32.7%（18/55 例） |
| 頭蓋内出血発生率（24 時間）       | 32.3%（10/31 例） | 17.2%（10/58 例） | 38.2%（21/55 例） |
| 症候性頭蓋内出血発生率（24 時間）    | 0%（0/31 例）     | 1.7%（1/58 例）   | 10.9%（6/55 例）  |

表 13 死亡原因と死亡率

| 死亡原因     | Roll-in 群   | 本品群          | 対照群            |
|----------|-------------|--------------|----------------|
| 総 計      | 16.1%（5/31） | 17.2%（10/58） | 38.2%（21/55 例） |
| 脳血管発作    | 9.7%（3/31）  | 3.4%（2/58）   | 12.7%（7/55 例）  |
| 敗血症      | —           | 3.4%（2/58）   | 1.8%（1/55 例）   |
| 呼吸不全     | —           | 3.4%（2/58）   | 3.6%（2/55 例）   |
| 脳血腫      | 3.2%（1/31）  | 1.7%（1/58）   | 1.8%（1/55 例）   |
| 心障害      | —           | 1.7%（1/58）   | 1.8%（1/55 例）   |
| 腹腔内出血    | —           | 1.7%（1/58）   | —              |
| 完全房室ブロック | —           | 1.7%（1/58）   | —              |
| うっ血性心不全  | 3.2%（1/31）  | —            | —              |
| 虚血性脳卒中   | —           | —            | 9.1%（5/55 例）   |
| 心停止      | —           | —            | 3.6%（2/55 例）   |
| 頭蓋内圧上昇   | —           | —            | 1.8%（1/55 例）   |
| 脳室内出血    | —           | —            | 1.8%（1/55 例）   |

表 14 に示すように、手技関連イベント（手技に関連したもので健康被害を伴わない異常）の発生率は、本品群 15.5%（9/58 例）、対照群 10.9%（6/55 例）であり、有意差は認められなかった。また、Roll-in 群で 7 例報告されており、本品全体での手技関連イベント発生率は 18.0%（16/89 例）であった。

表 15 に示すように、技術的イベント（健康被害を伴わない試験機器又は併用機器に関連した不具合）の発生率は本品群 8.6%（5/58 例）であり、対照群 7.3%（4/55 例）と有意差は認められなかった。また、Roll-in 群で 4 例報告されており、本品全体での技術的イベント発生率は 10.1%（9/89 例）であった。なお、不具合として報告された機器の断裂は Roll-in 群 1 例であったが、その他に Roll-in 群 1 例、本品群 1 例で断裂が認められ、健康被害を起こしていたため、有害事象として取り扱われた。

表 14 手技関連イベント一覧

|          | Roll-in 群    | 本品群          | 対照群          |
|----------|--------------|--------------|--------------|
| 総計       | 22.6% (7/31) | 15.5% (9/58) | 10.9% (6/55) |
| 血管攣縮     | 12.9% (4/31) | 8.6% (5/58)  | 5.5% (3/55)  |
| 遠位塞栓     | 6.5% (2/31)  | 3.4% (2/58)  | 5.5% (3/55)  |
| 空気塞栓症    | 0.0% (0/31)  | 1.7% (1/58)  | 0.0% (0/55)  |
| 造影剤の染み出し | 0.0% (0/31)  | 1.7% (1/58)  | 0.0% (0/55)  |
| 血管解離     | 3.2% (1/31)  | 0.0% (0/58)  | 0.0% (0/55)  |

表 15 技術的イベント一覧

|                      | Roll-in 群    | 本品群         | 対照群         |
|----------------------|--------------|-------------|-------------|
| 総計                   | 12.9% (4/31) | 8.6% (5/58) | 7.3% (4/55) |
| 病変到達困難               | 6.5% (2/31)  | 3.4% (2/58) | 3.6% (2/55) |
| 意図しない箇所での展開          | 0.0% (0/31)  | 1.7% (1/58) | 0.0% (0/55) |
| マイクロカテーテルが病変に到達しなかった | 0.0% (0/31)  | 1.7% (1/58) | 0.0% (0/55) |
| マイクロカテーテルチップへの到達困難   | 0.0% (0/31)  | 1.7% (1/58) | 0.0% (0/55) |
| 大動脈弓へのカテーテル逸脱        | 0.0% (0/31)  | 1.7% (1/58) | 0.0% (0/55) |
| 留置不成功                | 3.2% (1/31)  | 0.0% (0/58) | 0.0% (0/55) |
| 回収時の機器の曲がり           | 3.2% (1/31)  | 0.0% (0/58) | 0.0% (0/55) |
| 変形、圧壊、破損、異常          | 3.2% (1/31)  | 0.0% (0/58) | 0.0% (0/55) |
| 機器の断裂                | 3.2% (1/31)  | 0.0% (0/58) | 0.0% (0/55) |
| マイクロカテーテルを通しての血栓回収困難 | 0.0% (0/31)  | 0.0% (0/58) | 1.8% (1/55) |
| 血栓の遠位にカテーテルが移動し、留置困難 | 0.0% (0/31)  | 0.0% (0/58) | 1.8% (1/55) |

#### <総合機構における審査の概要>

総合機構は以下の点を中心に審査を行った。

(1) 海外臨床試験成績を本邦へ外挿することの妥当性について

総合機構は、SWIFT 試験が海外で実施されたものであることから、SWIFT 試験の成績を本邦へ外挿することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

SWIFT 試験で比較対照として使用された Merci は、Merci Trial 及び Multi Merci Trial の 2 つの海外臨床試験の成績を国内ヒストリカルデータと比較することで、当該臨床試験の成績を本邦へ外挿することの妥当性を説明し、既に本邦で薬事承認されている。そこで、国内ヒストリカルデータとの比較に用いられた Merci Trial 及び Multi Merci Trial の成績と、SWIFT 試験における対照群の臨床試験成績に差がないことを確認した。

SWIFT 試験の試験デザインを、Merci Trial 及び Multi Merci Trial の試験デザインと比較したところ、選択／除外基準及び主要評価項目は概ね一致しており、比較は可能であった。また、Merci Trial 及び Multi Merci Trial と SWIFT 試験における対照群の患者背景及び成績を比較したところ、ベースラインの平均 NIHSS については登録に際して上限値を設定していたため、SWIFT 試験では  $17.5 \pm 5.1$  と Merci Trial の  $20.1 \pm 6.6$  に比して低かったが、中央値はそれぞれ「18」と「19」であり僅差であった。また、閉塞部位別の発生頻度に関しては、Merci Trial との比較において差異が認められたが、Multi Merci Trial とは差異はなく、SWIFT 試験の対照群の患者背景はこれら試験の患者背景と類似していた。さらに試験機器の平均通過回数は、SWIFT 試験（平均  $2.2 \pm 0.9$  回）の方が Merci Trial（平均  $2.9 \pm 1.5$  回）及び Multi Merci Trial（平均  $2.9 \pm 1.6$  回）に比して少なかったが、中央値は 3.0 回といずれの試験でも同じであった。また、血管攣縮及び脳血管攣縮の処置に用いられた血管拡張薬は本邦においては脳血管攣縮に対する適応で承認を取得していない。しかし、本邦においては塩酸パパベリン等の脳血管攣縮改善効果が認められている医薬品があり、本邦で既に臨床使用されている Merci により生じる血管攣縮も当該医薬品により改善されていることから、併用医薬品の種類に違いがあったとしても問題ないとする。以上より、これら試験の背景因子は類似しており、臨床試験成績の比較は可能であると判断した。

この結果を踏まえ、有効性に関して、Merci Trial 及び Multi Merci Trial と SWIFT 試験における対照群の臨床成績を比較したところ、血流再開成功（Merci Trial: 48.2%、Multi Merci Trial: 54.9%、SWIFT 試験: 48.1%、以下同順）及び手技 90 日後の mRS 2 以下の比率（27.7%、36.3%、29.2%）並びに NIHSS 10 ポイント以上の改善比率（32.4%、N/A、28.6%）については、いずれも試験間で顕著な差は認められなかった。また、安全性については、機器又は手技と因果関係のある重篤な有害事象の発生率（5.0%、2.4%、16.4%）については SWIFT 試験で高かったが、手技 90 日後の死亡率（43.5%、33.5%、38.2%）及び 24 時間以内の症候性頭蓋内出血（7.8%、9.8%、10.9%）に有意差は認められなかった。機器関連の重篤な有害事象の発生率について差が認められたことについては、SWIFT 試験では重篤な有害事象

のみならず全ての有害事象について臨床事象評価委員会で検討していること、さらに血管造影画像についても盲検化された状態にてコアラボで集中判定していることから、SWIFT 試験における重篤な有害事象の判定がより厳密であったことに起因していると考えられる。

以上より、SWIFT 試験における対照群の臨床成績は Merci Trial 及び Multi Merci Trial と同等であることが確認され、SWIFT 試験における対照群の臨床成績についても、Merci の承認審査の際に実施された国内ヒストリカルデータとの比較結果が適用されることから、SWIFT 試験結果の本邦への外挿は妥当であると考えた。

総合機構は、海外臨床試験成績の本邦への外挿の妥当性について以下のように考える。

本品が適用される急性期虚血性脳梗塞は、その発生要因等に国内外で大きな差はなく、医療環境についても使用されている医薬品が若干異なるものの大きな違いはないと判断でき、申請者の海外成績の外挿に関する説明についても概ね受け入れ可能と判断した。ただし、Merci や Penumbra の審査報告書において言及されているように、「急性期脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き研究」の結果（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急性期脳梗塞治療の成績）によると、本邦データの各主要閉塞血管の比率は、内頸動脈が 44.6%、中大脳動脈（M1/M2）が 45.8%、脳底動脈及び椎骨動脈が 9.6%であり、本邦では、中大脳動脈よりも予後の悪い内頸動脈の割合が高いことが知られている。実際、SWIFT 試験では、内頸動脈が 20.7%（頸動脈 T（内頸動脈、中大脳動脈及び前大脳動脈）を含む。）、中大脳動脈（M1/M2）が 69.8%、脳底動脈が 1.9%であることから、海外臨床試験成績を評価する際には、閉塞部位毎の有効性に留意して判断すべきと考える。

以上より、閉塞部位毎の有効性に留意する必要があるものの、海外臨床試験成績を本邦へ外挿することは妥当であると判断した。

## （2）本品の有効性及び安全性について

総合機構は、本品の有効性及び安全性について以下のように考える。

有効性に関する主要評価項目である「症候性頭蓋内出血を伴わない閉塞した標的血管の再開通の成功」のみならず、臨床的指標である「神経学的予後の改善（mRS 2 以下、脳梗塞発症前の mRS が 3 以上の場合には脳梗塞発症前の mRS と同じスコア、又は NIHSS が 10 ポイント以上改善）」が本品の有効性を評価する上で重要である。SWIFT 試験では、「標的血管の再開通の成功」、「神経学的予後の改善」とともに Merci に比して有意に高い効果が示されている。また、上記（1）で述べた閉塞部位毎の有効性については、閉塞部位別の標的血管の再開通の成功割合は、本品群の内頸動脈 63.6%（7/11 例）、中大脳動脈 60.4%（26/43 例）であり、閉塞部位別の神経学的予後の改善割合は、本品群の内頸動脈で 75.0%（9/12 例）、中大脳動脈で 51.2%（21/41 例）であり、内頸動脈と中大脳動脈において、同程度の結果が得られている。したがって、内頸動脈の割合が高い本邦においても本品の有効性が

期待できると考える。安全性については、SWIFT 試験において、機器又は手技と因果関係のある重篤な有害事象の発現頻度に有意差は認められなかったものの、対照群に比べ低い傾向にあり、本品群の死亡率は対照群に比べて著しく低いことが示されている。また、対照群と比較して新たな有害事象は認められていないことから、本品は **Merci** に比べて同等以上の安全性が期待される。

以上より、総合的に判断して、本品の有用性は示されていると判断した。

なお、動物試験において血管攣縮が高頻度で発生していたが（「ホ．性能に関する資料」の項参照）、臨床試験で血管拡張薬による処置を要した血管攣縮の発生率は、**Roll-in** 群 9.7%（3/31 例）、本品群 5.2%（3/58 例）、脳血管攣縮は **Roll-in** 群 6.5%（2/31 例）、本品群で 5.2%（3/58 例）であり（表 11 参照）、血管拡張薬を使用しなかった例も含め全例で手技日と同日に後遺症なく回復しており、血管攣縮について注意喚起を行うことで特段の問題はないと考える。

### （3）本品の使用回数制限について

総合機構は、本品の使用回数制限について以下のように考える。

SWIFT 試験において、「同一血管への本品の使用回数を 3 回まで」及び「同一製品の使用を 2 回まで」と設定されていたことから、申請時には、添付文書の「禁忌・禁止」の項に「同一血管における再灌流手技に本品を使用する場合は 3 回までとし、4 回以上行わないこと。」及び「本品 1 製品につき 2 回までの使用とし、3 回以上使用しないこと。」が記載されていた。しかし、「ホ．性能に関する資料」の項で述べたように、同一製品の使用を 2 回までと設定することについては、使用模擬試験は同一製品を用いた 3 回パス反復操作における耐久性を評価し、破損は確認されていないことから、設定の妥当性の根拠が明確になっているとは言い難い。また、同一血管への本品の使用回数を 3 回までとすることについては、臨床において、通過回数と再開通率及び合併症の関係は明らかになっておらず、通過回数 3 回までの制限が最適であるか判断できないこと、本品の対象疾患が重篤であることを考慮すると、使用回数を「禁忌・禁止」の項に規定することは適切ではないと考える。しかしながら、動物試験においてパス回数を 2 回から 3 回に減らすことにより、2 回パス反復の結果と比べて慢性炎症、中外膜増殖は消失し、また内膜肥厚については、発現数に変化がないものの、血管損傷グレード値の改善がみられ、径狭窄度も大幅に改善傾向が見られていることから、同一血管におけるパス回数を減らすことは重要であると考え。現時点では、当該使用方法で行った成績しかないことから、臨床試験で規定されていた使用回数を「臨床成績」の項に記載した上で、「使用上の注意」の項で使用回数について注意喚起を行うことが妥当と判断した。

### （4）本品の臨床的位置付け及び使用目的、効能又は効果について

総合機構は、以下のように考える。

本邦においては、本品の類似医療機器として、2010年にMerciが、2011年にPenumbraが、急性期虚血性脳梗塞において、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に対する血管内塞栓除去用デバイスとして承認されている。急性期脳梗塞に対する血管内治療とt-PAの臨床的位置付けについては、2013年5月に、t-PA治療と直接比較した場合の血管内治療の優越性やt-PA治療に血管内治療を併用したときの血管内治療の上乗せ効果が示されなかったとする3報の論文が報告された<sup>[6]~[8]</sup>。当該論文により示された血管内治療機器の有効性・安全性に関する結果は、血管内治療機器をt-PA治療に優先して第一選択とすべきか、t-PAの代替としても血管内治療機器が使用できるか又はt-PA治療と同時に血管内治療機器を併用使用すべきかといった血管内治療機器の臨床的位置付けを考える上で大変重要な知見であると考えるが、既承認のMerci及びPenumbraは、従来の薬剤療法による治療が困難な患者に対し新たな治療方法を提供するという位置付けになっており、当該論文が、本邦における既承認の脳血栓除去デバイスの臨床的位置付け並びに有効性及び安全性の判断に大きな影響を及ぼすことはないと考える。

本品は、t-PAが奏効しない又は適応外の患者を対象としたSWIFT試験において、Merciに比べて高い有効性が示され、安全性についても同等以上の結果が得られている。特に血管内治療において発生しうる出血性脳梗塞に関しても、発生率は本品群1.7%（1/58例）、対照群1.8%（1/55例）と同等であった。よって、従来の薬剤療法による治療が困難な患者に対する治療機器の選択肢の一つとして、医療現場へ提供する臨床的意義はあると判断した。また、本品の使用目的、効能又は効果は、既承認の類似機器と同様、「本品は、急性期虚血性脳梗塞（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。」とすることが適切であると判断した。

本品の適正使用の観点から、日本脳卒中学会、日本神経外科学会及び日本脳神経血管内治療学会の3学会により「経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針」の改訂が進められている。また、申請者は、適正使用を徹底するための措置として、本品の使用に関するトレーニングを実施するとしている。したがって、これらの対応により、本品が適切に使用されるのであれば、本品の有用性が担保できると考える。

なお、本品のリスク低減のためには、講習の受講等により、本品を用いた血管内治療に関する手技及び同治療に伴う合併症等に関する十分な知識を有した医師が、適切な体制が整った医療機関で使用する必要があるため、既承認の類似医療機器と同様、承認条件を付することが妥当と判断した。

#### （5）製造販売後調査について

申請者は製造販売後調査について以下のように説明した。

本品の製造販売後の使用実態下における、本品の有効性及び安全性に関する情報を収集

することを目的に、急性期虚血性脳梗塞（原則として発症後 8 時間以内）において、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製造販売後調査を実施する。

製造販売後調査では、症候性頭蓋内出血の発生率、本品又は手技と因果関係のある重篤な有害事象の発生率、再開通率、手技後 30 日の臨床的予後（mRS 及び NIHSS）並びに対象血管の血管再開通度と臨床的予後の比較等を重点調査項目として挙げている。

総合機構は、本邦にて患者に本品を使用した際の情報が無いことから、製造販売後調査において情報を収集し、得られた情報を基に適切な対応をとる必要があると考える。なお、製造販売後調査の実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考え、提出された製造販売後調査等計画案の骨子については概ね妥当と考え、申請者の説明を了承した。

#### **(6) 専門協議の結果を踏まえた対応**

専門協議において、海外臨床試験を本邦へ外挿することの妥当性、本品の臨床的位置付け及び製造販売後調査について議論が行われ、総合機構の判断は全ての専門委員に支持された。なお、専門委員より、使用成績調査において、閉塞部位、時間経過、再開通、治療成績等について、t-PA 静注法との関係、複数デバイスとの組合せ等に関する情報も収集・分析すべきとの意見が出された。また、本品の使用回数について議論が行われた。申請時において、添付文書の禁忌の項に「同一血管における再灌流手技に本品を使用する場合は 3 回までとし、4 回以上行わないこと」及び「本品 1 製品につき 2 回までの使用とし、3 回以上使用しないこと。」が記載されていたが、総合機構は、使用回数を制限することは妥当であるが、「禁忌」ではなく、「使用方法」として使用回数を規定すべきと考える旨説明した。専門委員から、通過回数と再開通率及び合併症の関係は明らかになっていないため、通過回数 3 回までの制限が最適であるか判断できないとの意見、ほとんどの報告例で再開通に要した通過回数は 1.5～2.5 回程度となっており、また他のデバイスとの併用も有り得ることから 3 回以下に制限されることが臨床の現場で問題になることは少ないと考えるが、1 製品につき 2 回までという制限の根拠が不明であるとの意見等が出された。議論の結果、現在の成績から「禁忌」とする明確な根拠はないものの、SWIFT 試験の成績は当該使用方法で実施した結果であることから、臨床試験での使用回数の制限を「臨床成績」の項に記載した上で、「使用上の注意」で使用回数について注意喚起を行うことで、専門委員の意見は一致した。

以上の議論を踏まえ、総合機構は、本品の使用回数に関する注意喚起及び製造販売後調査において t-PA 静注法や併用医療機器に関する情報を収集・分析するよう申請者に依頼し、申請者は適切に対応する旨回答した。

#### **4. 総合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**

薬事法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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

## 5. 総合評価

総合機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、急性期虚血性脳梗塞（原則として発症後 8 時間以内）において、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、血流の再開を図ることを目的として本品を使用した際の有効性及び安全性は示されており、本品は、従来の薬剤療法による治療が困難な患者に対する治療機器の選択肢の一つとして、医療現場へ提供する臨床的意義はあると判断した。ただし、本邦にて患者に本品を使用した際の情報はなことから、製造販売後調査において、今後情報を収集し、得られた情報を基に適切な対応をとる必要があると考える。

以上を踏まえ、総合機構は、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断した。

### 【使用目的、効能又は効果】

本品は、急性期虚血性脳梗塞（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. 脳血管障害治療に関する十分な知識・経験を有する医師により、同治療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、本品を用いた血管内治療に関する手技及び同治療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。

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。

## 6. 引用文献

- [1] [http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei10/dl/11\\_h7.pdf](http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei10/dl/11_h7.pdf)
- [2] 片山 泰朗：急性期脳卒中の治療。 日医大誌 1999 第 66 巻 第 3 号

- [3] 立嶋 智、坂井 信行：急性期虚血性脳卒中の脳血管内治療：複数デバイス時代に備えた適切な治療法の選択とは, JNET5 : 3-14, 2011
- [4] [REDACTED]
- [5] Swindle, M.M. and Smith , A.A. Information Resources on Swine in Biomedical Research 1990-2000. Feb 2000. Feb 2000. United States Department of Agriculture. 14Jul 2008.
- [6] Broderick JP et al., Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke. N Engl J Med 2013; 368 : 893 - 903.
- [7] Ciccone A et al., Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. N Engl J Med 2013; 368 : 904 - 13.
- [8] Kidwell CS et al., A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke. N Engl J Med 2013; 368 : 914 - 23.