

平成 26 年 1 月 31 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 12 理学診療用器具
[一般的名称] 体温調節装置システム
[販 売 名] クーデックアイクール
[申 請 者] 大研医器株式会社
[申 請 日] 平成 23 年 10 月 28 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 26 年 1 月 31 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。

なお、本品の承認に当たっては、関連学会と連携の上、低体温療法に関連する十分な知識・経験を得た医師が使用するとともに、使用成績調査を行うことが必要であると判断されたことから、承認条件にその旨を明記することとされた。

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。管理医療機器及び特定保守管理医療機器に該当し、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. 低体温療法に関連する十分な知識・経験を有する医師が、低体温療法における本品の位置づけ及び操作方法を理解した上で本品を使用するよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 関連学会と連携の上で使用成績調査を行い、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

平成 26 年 1 月 8 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、以下のとおりである。

記

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 体温調節装置システム（新設予定）
[販 売 名] : クーデックアイクール
[申 請 者] : 大研医器株式会社
[申請年月日] : 平成 23 年 10 月 28 日
[審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 26 年 1 月 8 日

[類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 体温調節装置システム（新設予定）
[販 売 名] : クーデックアイクール
[申 請 者] : 大研医器株式会社
[申請年月日] : 平成 23 年 10 月 28 日

審査結果

「クーデックアイクール」（以下「本品」という。）は、手術室、救急救命室、集中治療室等において、心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、温度調節された生理食塩水が循環するカフを咽頭及び食道部に接触させることにより、全身冷却に先立ち、脳温を低下させることを目的として使用する装置である。なお、使用時間は患者に粘膜障害等を生じさせることのないように 2 時間としている。本品は、機器本体、冷却カフ、ブリスター、延長チューブ、電源コード及びカフセンサ接続コードから構成される。冷却カフは患者の体格に応じて大きさを選択できるように 3 種類のサイズを有する。

非臨床試験の成績として、物理的・化学的特性、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験並びに使用方法を裏付ける試験の成績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。

臨床試験の成績として、国内治験成績に関する資料が提出された。有効性については、心停止後、低体温療法が必要な患者に対し本品を使用したときの、病院到着後 2 時間における鼓膜温が評価され、脳温が低下したことが示唆された。安全性については、有害事象及び患者の転帰が評価された。本品特有の有害事象とされたものはなかったが、安全性は 2 時間までしか確認されていないこと及び本品が接触する咽頭及び食道部への低温障害等のリスクについては、注意喚起が必要であると考えられた。

提出された資料について専門協議の議論を踏まえて総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は許容できると判断した。低体温療法が臨床的予後を改善とするエビデンスは全身冷却に基づいているが、本品は全身冷却を目的とする装置ではなく、全身冷却に先立ち、脳温を低下させることを目的として使用する装置である旨を、添付文書等において明確にしておく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、以下の使用目的で本品の製造販売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

心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、冷却された生理食塩水等が循環するカフを咽頭及び食道部に接触させることにより、脳温を低下させることを目的として使用する。

以上

審査報告

平成 26 年 1 月 8 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 12 理学診療用器具
[一般的名称] : 体温調節装置システム（新設予定）
[販 売 名] : クーデックアイクール
[申 請 者] : 大研医器株式会社
[申請年月日] : 平成 23 年 10 月 28 日
[申請時の使用目的] : 冷却された生理食塩水等が循環するカフを咽頭及び食道に接触させることにより、脳温を低下させ、早期に低体温療法を施行することを目的として使用する。

2. 審議品目の概要

本品は、手術室、救急救命室、集中治療室等において、心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、全身冷却に先立ち、脳温を低下させることを目的として使用する咽頭冷却装置である。なお、使用時間は患者に粘膜障害等を生じさせることのないように 2 時間としている。生理食塩水を冷却し、冷却カフへ循環させるための操作等を行う機器本体（図 1）、咽頭及び食道部と接触し、温度制御された冷却水が内部を循環し、脳温の低下を目的として熱交換を行う冷却カフ（図 2）、機器本体の内部に収容され、取り込んだ冷却水を冷却循環させるプリスター（図 3）、プリスターと冷却カフを連結し、冷却水の経路を形成する延長チューブ（図 4）、電源コード及びカフセンサ接続コードから構成される。冷却カフは体格に応じて選択できるように 3 種類のサイズがある（表 1）。冷却カフ、プリスター及び延長チューブは単回使用品である。

本品の動作準備後、挿管されている気管チューブ等に沿わせるように冷却カフを口腔内に挿入し、併用する体温センサ（鼓膜温センサ、直腸温センサ等）を接続し、本品の動作を開始する。冷却カフ挿入時のイメージを図 5 に示す。プリスターに取り込まれた冷却水は、機器本体の冷却部に組み込まれたペルチェ素子で間接的に冷却される。冷却水温度制御は、カフセンサ及びプリスターセンサからのフィードバックによるペルチェ素子への印加電圧制御により行われる。温度制御された冷却水は、機器本体のポンプにより、プリスターから延長チューブを通して患者の咽頭及び食道部に挿入した冷却カフに送液され、咽頭部及び咽頭部近傍の総頸動脈を冷却することにより、患者の脳温を低下させる。患者との熱交換が行われた後、冷却水は機器本体のポンプにより冷却カフから延長チューブを通して機器本体に回収、再度温度制御され、患者と機器本体間を循環する。

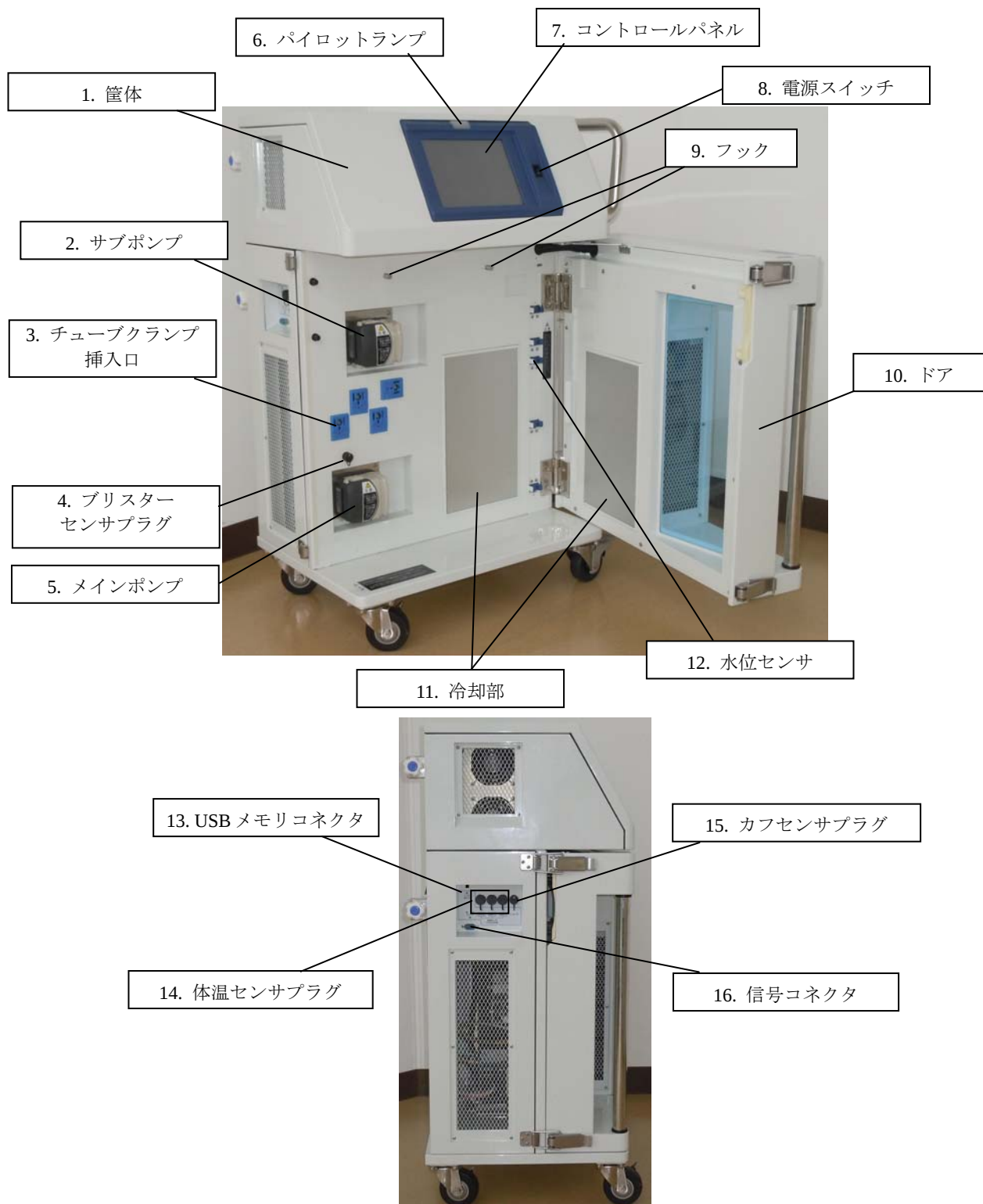


図 1 機器本体（上：内部外観写真、下：側面外観写真）

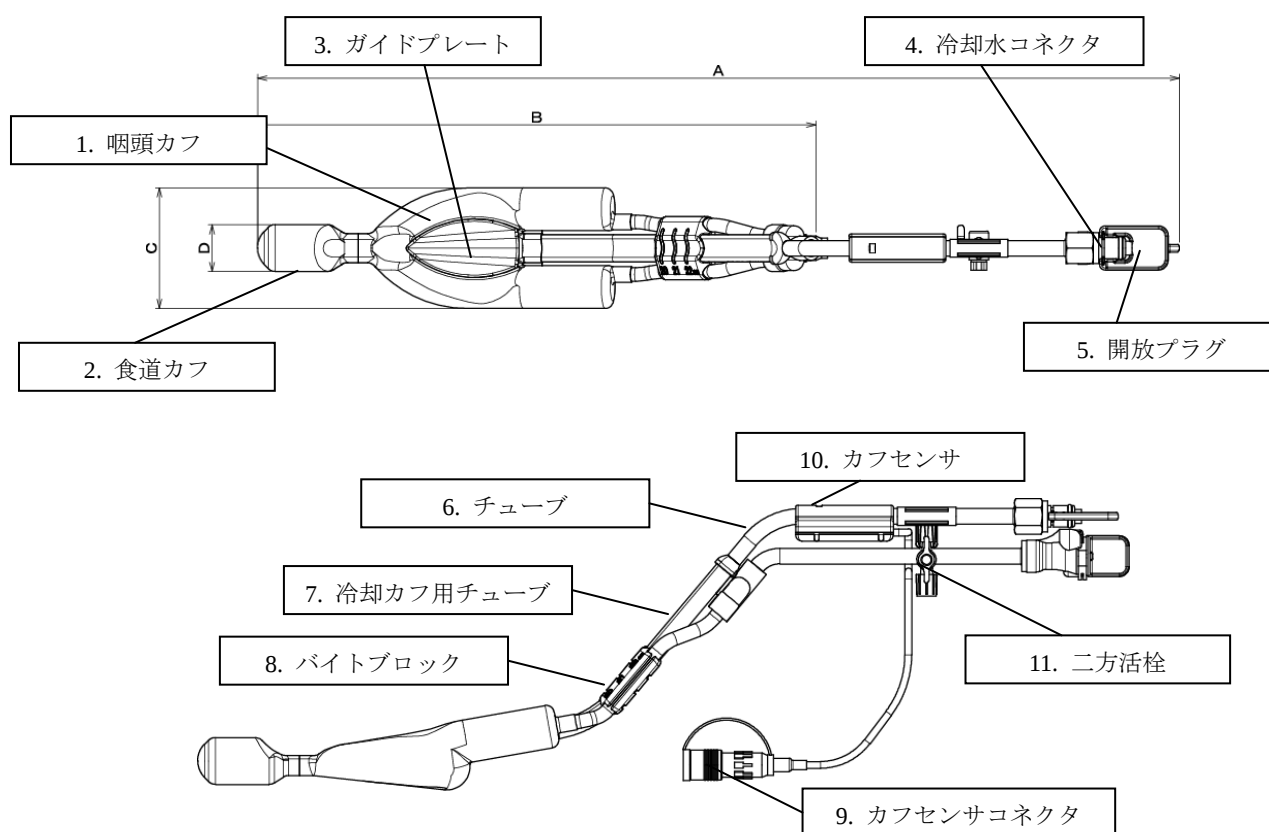


図 2 冷却カフ（上：外観写真、中：正面図、下：側面図）

表 1 冷却カフの寸法（表中の A-D は図 2 参照）

冷却カフサイズ	A (mm)	B (mm)	C (mm)	D (mm)	患者選択の目安
2 号					体重 10～30 kg
3 号					体重 20～50 kg
4 号					体重 50～70 kg
± は公差を示す。					

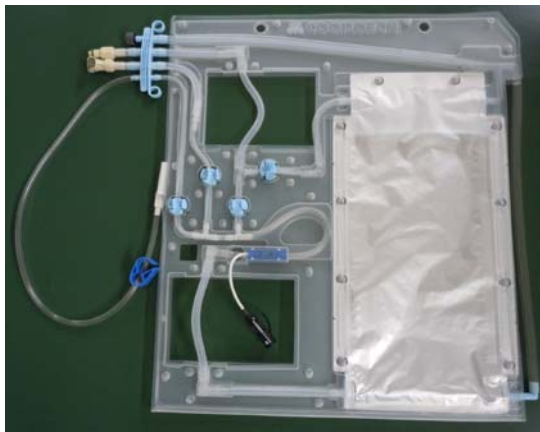


図 3 ブリスター



図 4 延長チューブ

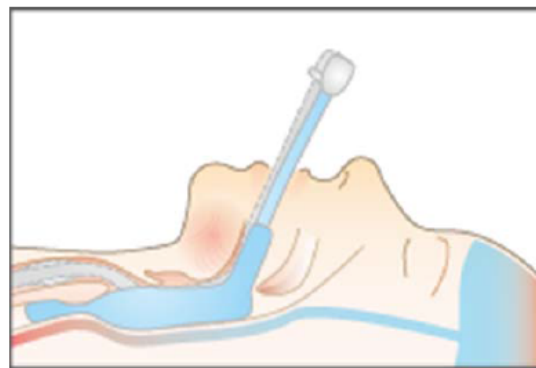


図 5 冷却カフ挿入時のイメージ

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及び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、「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」（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

【起原又は発見の経緯】

＜提出された資料の概略＞

組織保護を目的とした低体温療法はヒポクラテスの時代より報告されてきた¹。1990 年代頃には、医療技術として低体温療法が可能となり、2002 年に発表された 2 つの無作為化比較臨床試験により心停止後の低体温療法は有効であると報告され^{2,3}、心停止後、自己心拍再開後の患者の神経学的転帰を改善するものとして、推奨されるに至った^{4,5}。米国における「心肺蘇生と救急心血管治療のためのガイドライン 2010」（米国心臓協会）⁶及び本邦における

「蘇生ガイドライン 2010」（日本蘇生協議会）⁷においては、院外での心室細動による心停止後、自己心拍再開後に昏睡状態にある成人患者に対しては、12～24 時間、体温を 32～34℃ に保つ低体温療法を実施することをクラス I のエビデンスレベルで推奨している。

現在、心停止後、自己心拍再開後の患者の生存又は退院率の向上を目的として実施される低体温療法は、冷却した生理食塩水等を点滴静脈注射する冷却法や、氷水を胃管へ注入することによる冷却法、氷嚢等を用いた体表面の冷却法といった全身冷却法が用いられている。しかし、これらの方法は、不整脈等の合併症発生の懸念から、循環動態が不安定な状態では行いにくく、循環動態に関係する各種の検査を実施後、初めて患者への実施が可能となるため、冷却開始までに時間を要するのも欠点とされてきた。

心停止後、自己心拍再開後に生じる脳機能障害は、主として脳内組織のグルタミン酸濃度の上昇によるものといわれており、全身冷却に先立ち脳温の低下を行うことができれば、組織内の代謝活性が抑制され、グルタミン酸の生成が抑えられることから、脳機能障害が発生しにくくなると想定されている⁸。

岡山大学の森田潔、武田吉正らのグループは 2004 年、咽頭及び食道部の冷却により早期に脳温の低下が可能になることを発見し、論文として動物試験及び臨床研究の成績を報告した^{8,9}。申請者である大研医器株式会社は、岡山大学との共同研究により、咽頭及び食道部を冷却することで早期の脳温低下が期待できる装置を開発した。その後、岡山大学主導の臨床研究（以下「先行臨床研究」という。）が 2009 年から 2010 年にかけて国内 13 施設で実施され¹⁰、2011 年に国内治験が国内 3 施設で実施された。なお先行臨床研究後、本品は表 2 に示す設計変更を実施しているが、国内治験では変更前の機器が用いられた。

表 2 先行臨床研究後の設計変更点

	変更箇所	変更前	変更後	変更理由
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				

【外国における使用状況】

本品は国内開発品で外国において製造販売されていないため、使用状況の報告はなかった。

ロ. 仕様の設定に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の特性、性能又は機能に関する仕様として、システムの冷却水流量、ブリスターの冷却水容量及び冷却水設定温度制御の精度が設定されたほか、機器本体の冷却水温度・圧力測定精度及び体温測定精度、冷却カフの耐圧並びに構成品（冷却カフ、ブリスター及び延長チューブ）接合部の引張強度が設定された。安全性に関する仕様として、医用電気機器の電氣的安全性について定めた規格（JIS T 0601-1: 1999）、電磁両立性について定めた規格（EN 60601-1-2: 2001 +A1: 2004/ IEC 60601-1-2: 2007、CISPR11: 2009 +A1: 2010）、生物学的安全性について定めた規格（ISO 10993-1: 2009）、無菌性の保証について定めた規格（ISO 11135-1: 2007）、残留エチレンオキサイドガス滅菌残留物について定めた規格（ISO 10993-7: 2008）及びエンドトキシン試験について定めた規格が設定された。すべての仕様について、各設定が妥当であることを説明する資料が提出された。

また申請者は、先行臨床研究後に行われた表 2 に示す変更について、先行臨床研究及び国内治験で使用した変更前の機器と変更後の機器の品質、性能及び有効性が同等又は同等以上であることを、非臨床試験にて検証したと説明した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の冷却性能が、冷却水の温度及び冷却カフの圧力設定により左右されることを踏まえ、これらの仕様のほか、冷却水の温度設定範囲及び冷却カフの圧力設定範囲を仕様に設定する必要はないか、申請者に見解を求めた。

申請者は、仕様を改めて検討し、冷却水の温度設定範囲及び冷却カフの圧力設定範囲を仕様に設定すると回答した。それぞれの設定範囲は 5～10℃及び 4.0～7.0 kPa とし、その妥当性について、温度設定範囲については、凍傷や凍結のリスクを考慮する必要のある 0℃を上回ること、圧力設定範囲については、既承認の食道閉鎖式エアウェイⁱの推奨値を参考に設定したと回答した。

総合機構は、後述する非臨床試験成績を含めて審査した結果、先行臨床研究後に行われた設計変更に対する申請者の説明を了承した。冷却装置としての基本的な安全性及び性能を確保するための仕様が設定されたものと考え、仕様の設定を了承した。

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、冷却カフ、ブリスター及び延長チューブ

ⁱ

（承認番号：[REDACTED]

の温度加速試験の成績が提出された。試験では、温度加速負荷を与えたこれらの構成品で、冷却カフの耐圧、構成品（冷却カフ、ブリストア及び延長チューブ）接合部の引張強度及び冷却水流量精度の試験が行われ、本品の有効期間が 3 年と設定された。機器本体は医用電気機器であり、その有効期間は 3 年を越えるため、有効期間の設定は不要とされた。また、滅菌包装材料については、既承認の医療機器ⁱⁱと同一のものを使用しており、滅菌有効期限が 3 年であることが確認されていると説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、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

＜提出された資料の概略＞

薬事法第 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（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適合宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

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

【物理的・化学的特性】

＜提出された資料の概略＞

本品の物理的・化学的特性に関する資料として、冷却カフの耐圧及び構成品（冷却カフ、ブリストア及び延長チューブ）接合部の引張強度に対する試験成績が提出され、いずれも仕様に設定された基準に適合していることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、物理的・化学的特性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

＜提出された資料の概略＞

本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、本品の仕様に設定した医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（JIS T 0601-1: 1999）及び電磁両立性について定めた規格（IEC60601-1-2: 2001 +A1: 2004/IEC60601-1-2:2007、CISPR11: 2009 +A1:2010）に基づいた試験成績が提出された。いずれも規格に適合しており、電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、これを

ⁱⁱ 「シリンジェクターI」 大研医器株式会社（承認番号：21100BZZ00032000）

了承した。

【生物学的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の生物学的安全性に関しては、「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について」（平成 15 年 2 月 13 日付医薬審査発第 0213001 号）及び ISO 10993-1: 2009 に準拠した、冷却カフに関する試験成績が提出された。

本品の冷却カフは、患者の粘膜に短期接触する医療機器に分類されることから、細胞毒性、感作性、皮内反応及びエンドトキシン試験が実施された。その結果、感作性試験において陽性反応が認められた。

申請者は、感作性試験の結果に陽性の所見が見られたことについて、以下のように考察した。

本試験でモルモットに感作が成立しなかったメタノール抽出物の最高濃度は一次感作濃度 10 w/v%、二次感作濃度 10 w/v% 及び惹起濃度 1 w/v% であった。抽出率及びモルモットとヒトとの体重比を基に被験物質の本数を算出すると、一次感作時 5. 本、二次感作時 2. 本及び惹起時 0.1 本となる。これらの算出本数から、一生涯に 6 回以上本品を使用された患者には感作成立の可能性がある。一方、本品は心停止後の蘇生において使用されるため、一生涯に多くても 1～2 回程度、1 回につき 2 時間、咽頭及び食道部付近の粘膜と接触する医療機器である。本試験でメタノールにより過酷抽出された量と同等の量が、本品の臨床使用条件で抽出される可能性は非常に低いと考えられるため、臨床使用時に、本品による感作が成立する可能性は極めて低いと考える。また、本品のベネフィットは食道及び咽頭部を冷却することで、全身冷却に先立ち脳温低下が実現できることであり、本品のベネフィットは残留リスクを上回るため、残留リスクは許容可能であると判断した。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【機械的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の機械的安全性に関する資料は、要求事項が医用電気機器の電気的安全性について定めた規格（JIS T 0601-1: 1999）に含まれていると説明され、機械的安全性に関する資料の提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の機械的安全性については医用電気機器の安全性に関する規格への適合性から確認可能であるため、これを了承した。

【性能を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品の性能に関する資料として、動物を用いた冷却能力の確認、咽頭及び食道部への冷却・圧力負荷に関する検証試験成績が提出された。また、体温測定精度、冷却水温度・圧力センサ測定精度、冷却水温度・圧力測定精度、冷却水流量精度、ブリストア冷却水容量測定、冷却水設定温度制御、温度応答時間及び圧力設定制御に関する検証試験成績が提出された。いずれも仕様に設定された基準又は自社規格に適合することが示された。

動物試験では、ニホンザル 1 頭（月齢■■■か月、体重■■■kg）が用いられ、咽頭及び食道部の冷却が■■■時間実施された。試験実施中、硬膜外温、脳深部温、直腸温、鼓膜温及び冷却水の温度が測定された。ニホンザルの体温は直腸温で管理され、 $36 \pm \text{■■■}^{\circ}\text{C}$ になるように、ブランケットで体温調整された。咽頭冷却終了後、冷却・圧力負荷による脳及び食道粘膜への影響の有無を確認するため、病理組織標本が作製された。動物試験の結果、ニホンザルの脳深部温及び鼓膜温は冷却開始後 30 分に脳深部温左右平均で■■■ $^{\circ}\text{C}$ 、鼓膜温左右平均で■■■ $^{\circ}\text{C}$ 低下したことが確認された。冷却水の温度範囲は $4.1 \sim 5.4^{\circ}\text{C}$ であった。病理組織標本では、冷却・圧力負荷後の脳及び食道粘膜組織に損傷は見られなかったが、食道上部（食道の冷却カフ接触部位）及び食道下部（食道の冷却カフ非接触部位）の粘膜下層に浮腫及び静脈拡張を認めた。測定結果（温度データ）を図 6 に示す。以上より、冷却水の温度が維持されていること、食道粘膜部及び脳組織の損傷がないこと、並びに脳深部温及び鼓膜温が 30 分に 1°C 以上低下することが検証された。

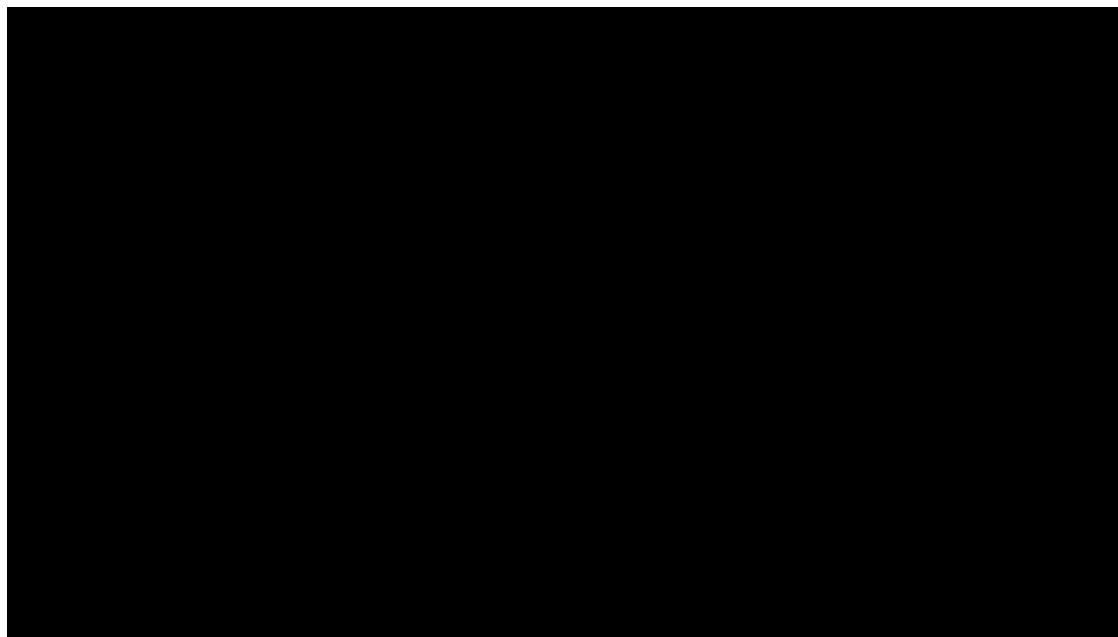


図 6 動物試験の結果（温度データ）

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、動物を用いた試験について、(1)ブランケットにより体温を調節した理由、(2)30分に1℃以上低下することを検証した根拠、及び(3)食道で観察された浮腫の原因について、それぞれ申請者に説明を求めた。

申請者はそれぞれ以下のとおり説明した。

- (1) ニホンザルはヒトと比較し体が小さいため体温が低下しやすく、体温調整を行わなければ死亡するため、 $36 \pm \blacksquare$ ℃を維持するよう体温調節を行った。
- (2) 生理食塩水の輸液による冷却及び鼻腔冷却による冷却を検証した文献^{11,12}を基に、1時間で2℃低下することを目標とした。ニホンザルの体温低下を考慮し、短時間の30分で1℃低下することを検証した。
- (3) 静脈拡張は食道上部及び下部ともに同程度観察されたが、食道上部の粘膜下層の浮腫は食道下部より弱いと判断された。食道上部には咽頭冷却カフが挿入されていたが、食道下部には咽頭冷却カフが挿入されていなかったこと、上皮障害及び炎症細胞浸潤は食道上部及び下部において観察されなかったことから、観察された浮腫等は咽頭冷却に起因するものではないと考える。

総合機構は、申請者の回答の(1)及び(2)について了承し、動物試験において、本品の脳温を低下させる性能が確認できたとする見解は受け入れ可能と判断した。回答の(3)の本品による局所組織への影響については、動物実験の検体数が限られていることから十分に検証されているとはいえないと考え、後述の国内治験の結果を踏まえ判断することとした。

【使用方法を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法を裏付ける試験として、冷却水の漏れ警報、冷却水なし警報、閉塞警報、チューブクランプ装着不良警報、ドア警報、センサ接続不良警報、冷却不良警報、体温低下警報、ポンプ用チューブ装着不良警報及び冷却時間完了警報のそれぞれの機能の検証試験成績が提出され、いずれも自社規格に適合することが確認された。その結果、本品の警報機能が正しく動作することが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、申請者の回答を踏まえ、機器の使用方法を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、これを了承した。

へ. リスク分析に関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO14971: 2007「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に従い規定され、

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提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

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

＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する資料として、製造工程と製造施設に関する資料及び品質管理に関する資料が提出された。また、滅菌方法に関する資料として、滅菌条件及び残留エチレンオキシド濃度に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

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

＜提出された資料の概略＞

臨床試験の成績に関する資料として、国内治験成績に関する資料が提出された。また、国内治験に先立ち実施された先行臨床研究の試験成績に関する資料が参考資料として提出された。

＜国内治験の概要＞（試験期間：2011年2月～2011年9月）

国内治験は、本品を用いた咽頭冷却により脳温が早期に低下すること、患者の転帰が大きく悪化しないこと及びリスクが許容できるものであることを確認する目的で、国内3施設で実施された多施設共同前向き単群試験である。対象は、目撃のある心原性・非心原性心停止（外傷性心停止は除く。）の患者であり、患者選択基準及び患者除外基準は表3のとおりであった。各施設で通常実施される低体温療法が行われ、咽頭冷却は救急外来等で、気管挿管直後に開始されることとされた。なお、脳温の変化は、鼓膜温の変化を用いて評価された。

表 3 国内治験の患者選択基準及び患者除外基準

<患者選択基準> ・目撃のある心原性・非心原性心停止（外傷性心停止は除く。） ・年齢が 16 歳以上 89 歳以下 ・心停止から医療従事者による蘇生直後（15 分以内）に搬送された患者 ・患者（代諾者）の同意が取れていること <患者除外基準> ・咽頭及び食道部位に障害がある患者 ・来院時深部温 34.0℃以下 ・妊婦 ・免疫不全もしくは免疫抑制剤（ステロイドを除く。）を投与されていることが判明した場合 ・心停止以外に意識障害を起こしうる脳障害が存在する患者 ・代諾者が本治験への参加を拒否した場合 ・発症前の日常生活動作（Activity of daily life. 以下「ADL」という。）が低い患者 ・他の臨床試験、試験的療法を行った場合
--

目標症例数は 24 例とされ、これは後述の先行臨床研究を基に以下の根拠により設定された。先行臨床研究においては、病院到着後 2 時間後の鼓膜温が計測可能であった症例における鼓膜温の変化は、咽頭冷却を施行した群で $-1.78 \pm \text{■}^{\circ}\text{C}$ （平均±標準偏差、 $n = \text{■}$ ）であり、平均値の 80%信頼区間は $\text{■}^{\circ}\text{C}$ から $\text{■}^{\circ}\text{C}$ と算出されたため、国内治験においては目標設定値が $\text{■}^{\circ}\text{C}$ に設定された。有意水準を 0.05 及び検出力を 0.80 としたところ、必要症例数が 10 名と算出された。登録患者数の約 50%が脱落する可能性が考慮され、目標症例数は 24 例とされた。

解析有効症例は「病院到着後 2 時間後の鼓膜温を観察しえた症例数」と定義され、その他は解析無効症例と定義された。測定項目は、鼓膜温（病院到着後より 2 時間以内における咽頭冷却施行中の記録）及び頸静脈血液温（患者の状態や臨床現場の状況により可能であれば測定する。）とされた。有害事象の観察期間は病院到着後 72 時間とされ、神経学的転帰は病院到着後 7 日目に評価された。

有効性の主要評価項目は、病院到着後 2 時間以内の冷却効果（鼓膜温の変化量）とされた。先行臨床研究の対照群（本品を使用しなかった群）の鼓膜温変化量と比較し、国内治験群の鼓膜温変化量が大きいことが確認できれば、本品が有効であると判定することとされた。副次的評価項目は、他の冷却方法を施行せず、咽頭冷却のみを施行した症例における、病院到着後 2 時間以内の冷却効果（鼓膜温の変化量）とされた。安全性評価項目として、有害事象及びその転帰が設定された。安全性については解析有効症例だけでなく、解析無効症例を含めた評価が実施された。

国内治験の開始後、登録患者が 24 例に達し解析有効症例が 10 例に達したため、国内治験は終了した。鼓膜温変化をグラフにしたものを図 7 に示す。解析無効症例 14 例については、病院到着後 2 時間以内に死亡した症例が 6 例及び病院到着後 2 時間目の鼓膜温の測定ができなかった症例が 8 例であった（死亡例の詳細は後述）。

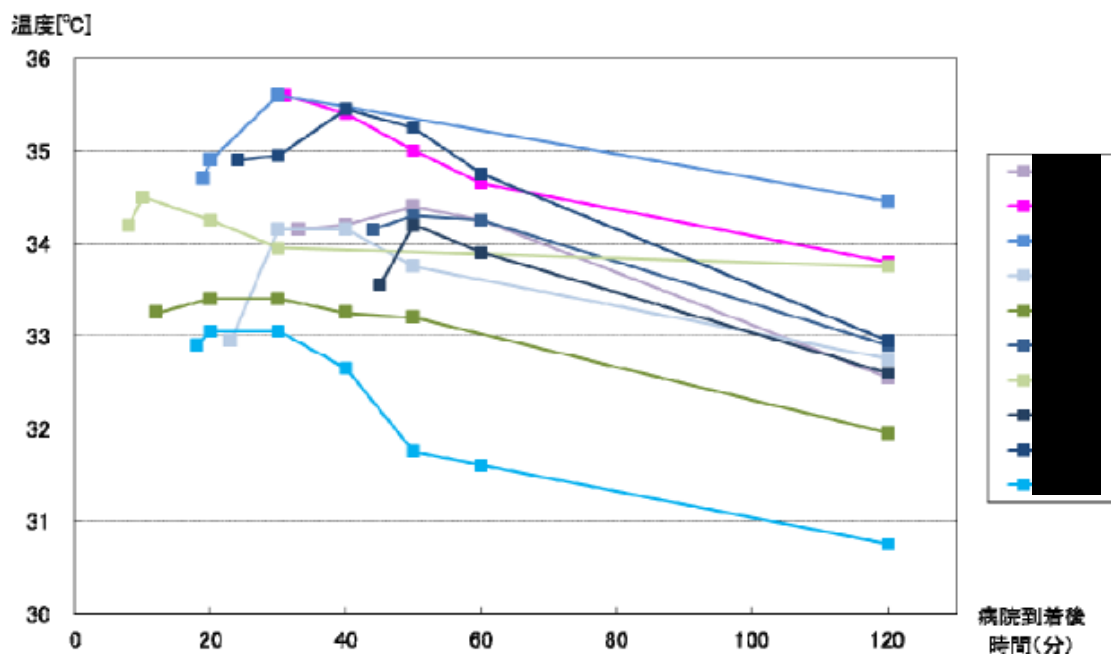


図 7 解析有効症例における鼓膜温変化

主要評価項目である病院到着後 2 時間以内の冷却効果については、鼓膜温の変化量は平均で -1.14 ± 0.73 (平均±標準偏差) °Cであった。この結果を先行臨床研究の対照群のものと比較した結果、統計学的に有意な差を認めたことから、本品により脳温が低下したと判定された (表 4、図 8)。

副次的評価項目である、他の冷却方法を併用せず、咽頭冷却のみを施行した症例における冷却効果については、対象となる症例数は解析有効症例 10 例中 3 例であり、鼓膜温の変化量は平均で -0.77 ± 0.74 (平均±標準偏差) °Cであった。

表 4 鼓膜温変化量 (主要評価項目)

	国内治験群 (n = 10)	対照群 (n = 9) (先行臨床研究の結果)	p 値 ⁱⁱⁱ
病院到着後 2 時間後の 鼓膜温変化量 (°C)	-1.14 ± 0.73	-0.32 ± 0.94	$p = 0.0433$

平均±標準偏差

ⁱⁱⁱ Student-t 検定による。有意水準は 0.05 である。

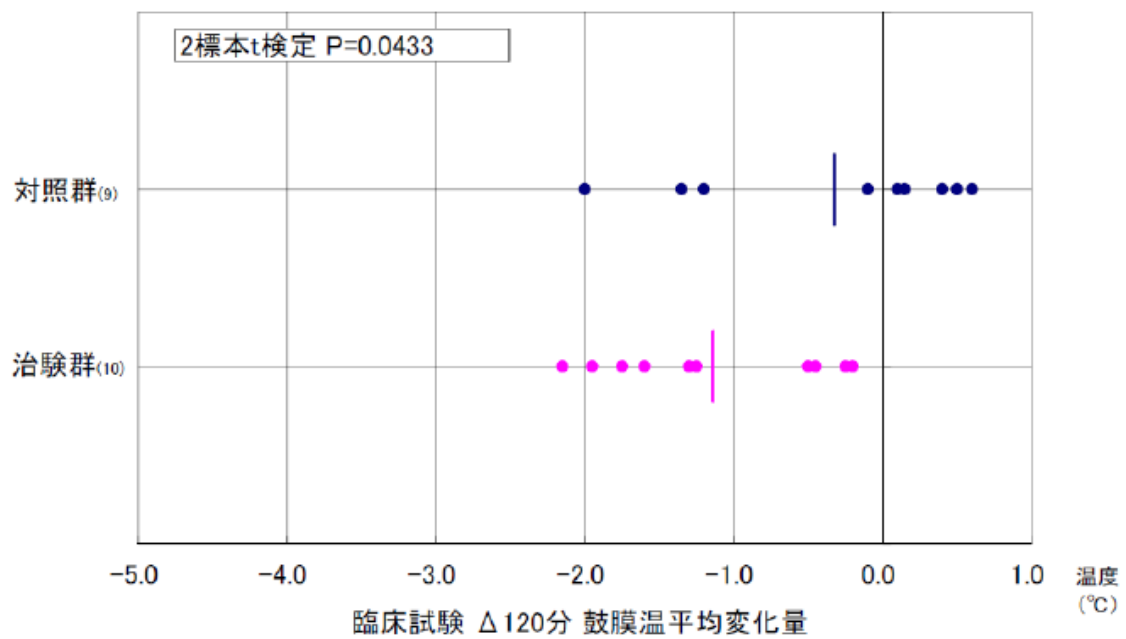


図 8 病院到着後 2 時間後の鼓膜温変化量^{iv}

^{iv} 図中の「治療群」は国内治療群を意味する。図中の縦線は平均値を示す。

解析有効症例 1 例においては、咽頭冷却の過程の一部で頸静脈血液温が測定された。当該症例における深部温、鼓膜温及び頸静脈血液温の温度変化を図 9 に、鼓膜温及び頸静脈血液温の関係を図 10 に示す。鼓膜温及び頸静脈血液温は統計学的に有意な相関関係があった（相関係数 $r = 0.997$ 、 $p < 0.001$ ）。

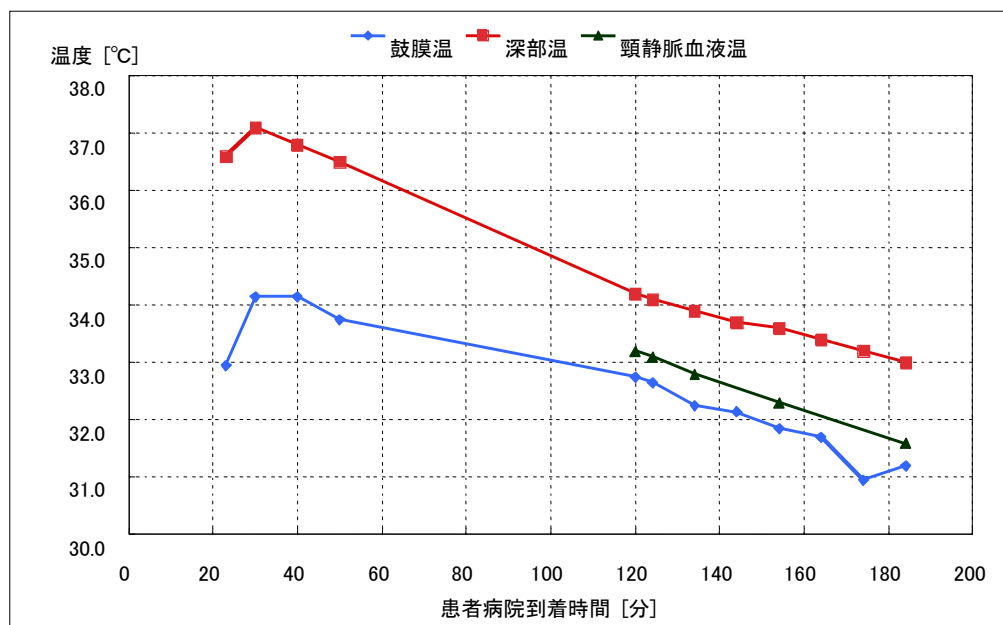


図 9 鼓膜温、深部温及び頸静脈温度変化（症例：■■■■■）

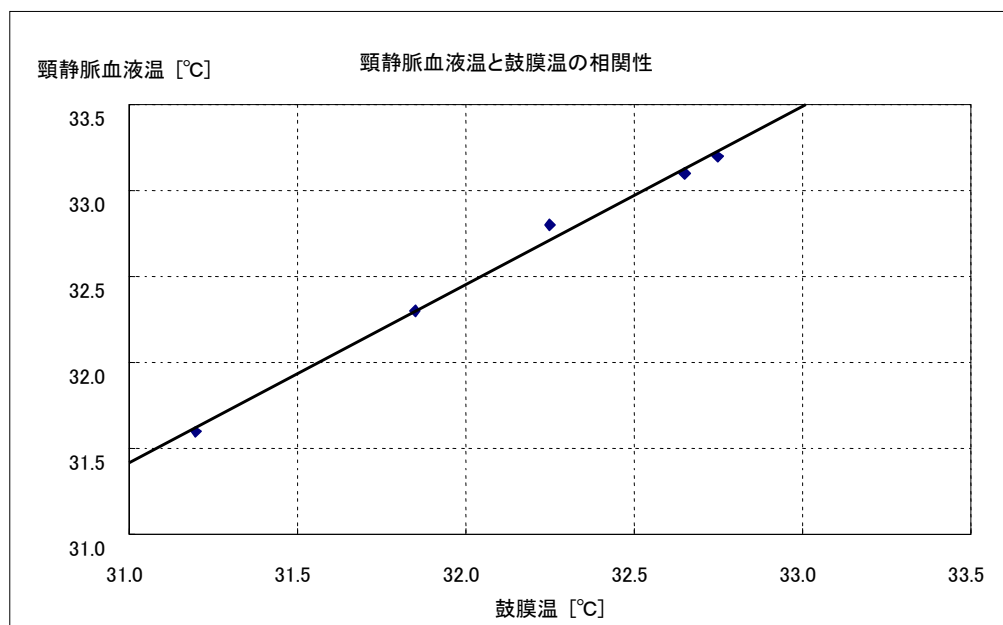


図 10 頸静脈血液温及び鼓膜温の関係（症例：■■■■■）

死亡例は神経学的転帰が評価された 7 日までに 14 例報告された。死亡例の経過を表 5 に示す。治験担当医師により、いずれの死亡例についても、本品との関連性はなしと判断された。

表 5 死亡例の経過

		死亡症例数 (n = 14)
解析有効症例	心拍再開したが翌日に死亡。	1
	心拍再開したが 2 日後に死亡。	1
	心拍再開したが 4 日後に死亡。	1
	自己心拍触知はあったが、安定した心拍再開はせず病院到着後約 2 時間半後に死亡。	1
	自己心拍触知はあったが、安定した心拍再開はせず病院到着後約 3 時間後に死亡。原疾患（乳癌末期に伴う全身状態不良と推定）によるものと考えられた。	1
解析無効症例	心拍再開せず病院到着後 2 時間以内に死亡。	4
	心拍再開せず病院到着後約 3 時間後に死亡。	1
	心拍再開せず病院到着後 2 時間以内に死亡。原疾患（消化管穿孔と推定）によるものと考えられた。	1
	自己心拍触知はあったが、安定した心拍再開はせず、病院到着後 2 時間以内に死亡。原疾患（急性冠症候群を発症したと推定）によるものと考えられた。	1
	心拍再開したが 2 日後に死亡。	1
	心拍再開したが病院到着後約 7 時間後に死亡。原疾患（癌の末期に発生した消化管穿孔）によるものと考えられた。	1

死亡のほか、報告された有害事象の一覧を表 6 に示す。全身性炎症反応症候群（Systemic inflammatory response syndrome。以下「SIRS」という。）又は急性肺障害（Acute lung injury。以下「ALI」という。）を発症した患者が 6 名報告された。報告された SIRS 及び ALI はいずれも治験担当医師により本品との関連なしと判断された。これらの患者の転帰については、1 名では軽快、4 名では回復が認められず、1 名が死亡した。SIRS 及び ALI 以外の有害事象は報告されなかった。

神経学的転帰については、病院到着後 7 日目にグラスゴー・コーマ・スケール 3 点を示した患者が 7 名、4 点、7 点、及び 15 点を示した患者がそれぞれ 1 名であった。

表 6 有害事象一覧と転帰等

	解析有効症例				解析無効症例	
有害事象名	SIRS、ALI	SIRS、ALI	SIRS、ALI	SIRS	ALI	ALI
発現日	■/07/06	■/07/09	■/03/14	■/06/22	■/02/20	■/06/14
転帰	未回復	未回復	未回復	軽快	死亡	未回復
転帰日	■/07/09	■/07/12	■/03/17	■/06/24	■/02/27	■/06/14
本品との因果関係	なし	なし	なし	なし	なし	なし

＜先行臨床研究の概要＞（試験期間：2009 年 6 月～2010 年 3 月）（参考資料）

先行臨床研究は、厚生労働科学研究補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）により「蘇生時咽頭冷却の有用性の検討」¹⁰として国内 13 施設で実施された、多施設共同無作為化比較試験である。対象は、院内院外を問わず、心停止状態で、又は蘇生直後に医療機関に搬送された患者であり、原則として心拍再開前より本品による咽頭冷却を施行するが、心拍が再開している患者も再開後 15 分以内であれば対象に含められた。本研究の患者選択基準及び患者除外基準は表 7 のとおりであった。心停止患者■■■名のうち、患者選択基準に合致した患者■■■名が登録され、本品を使用した咽頭冷却を行う咽頭冷却群（■■■名）、対照群（■■■名）に割り付けられた。両群ともに各施設で通常実施される低体温療法が行われ、咽頭冷却群は救急外来等で、気管挿管直後に咽頭冷却が開始されることとされた。測定項目は、深部温（膀胱温又は直腸温）、鼓膜温、グラスゴー・コーマ・スケール及びグラスゴー・ピッツバーグ脳機能カテゴリーが設定された。

表 7 先行臨床研究の患者選択基準及び患者除外基準

＜患者選択基準＞

- ・目撃のある心原性・非心原性心停止（外傷性心停止は除く。）
- ・年齢が 16 歳以上 89 歳以下
- ・心停止から医療従事者（救急隊員を含む。）による蘇生開始までが 15 分以内
- ・患者の身元がわかっていること（代諾者の来院が予想されること。）

＜患者除外基準＞

- ・咽頭及び食道部位に障害がある場合
- ・来院時深部温 34.0℃以下
- ・妊婦
- ・免疫不全又は免疫抑制剤（ステロイドを除く。）を投与されていることが判明した場合
- ・心停止以外に意識障害を起こしうる脳障害が存在する場合
- ・代諾者が本研究への参加を拒否した場合（データは解析の対象に含まれないが、研究対象者数には含まれる。）
- ・発症前 ADL が低い場合

主要評価項目は冷却効果とされ、病院到着後 2 時間後の深部温及び鼓膜温が設定された。副次的評価項目は機能予後、生命予後及び蘇生開始後 3 日間の合併症発生率が設定された。

先行臨床研究の結果、病院到着後 2 時間後の温度データが確認できた症例は、咽頭冷却群では深部温■■■名、鼓膜温■■■名、対照群では深部温■■■名、鼓膜温■■■名であった。それぞれの評価項目を比較した結果を表 8 に示す。病院到着後 2 時間後の深部温は、咽頭冷却群と対照群では統計学的に有意な差がなかった。病院到着後 2 時間後の鼓膜温は、咽頭冷却群が対照群に比べ統計学的に有意に低い値を示した。また、病院到着後 2 時間後の鼓膜温変化量は、咽頭冷却群が対照群に比べ統計学的に有意に大きい値を示した。

表 8 主要評価項目の結果

	咽頭冷却群	対照群	p 値 ^v
病院到着後 2 時間後の深部温 (°C)	34.6	35.0	NS
病院到着後 2 時間後の鼓膜温 (°C)	32.6	33.7	p = 0.022
病院到着後 2 時間後の鼓膜温変化量 (°C)	-1.78	-0.32	p = 0.003

平均±標準偏差

副次的評価項目の結果を表 9 及び表 10 に示す。

表 9 副次的評価項目の結果 (抜粋)

	咽頭冷却群	対照群
意識レベル評価 ^{vi}		
軽症	名 (9.1%)	名 (8.6%)
中等症	名 (0.0%)	名 (0.0%)
重症	名 (21.2%)	名 (25.7%)
神経機能評価 ^{vii} (病院到着後 1 か月後)		
1 又は 2	名 (9.1%)	名 (5.7%)
3 又は 4	名 (21.2%)	名 (22.9%)
神経機能評価 ^{vii,viii} (病院到着後 6 か月後)		
1 又は 2	名 (3.6%)	名 (3.2%)
3 又は 4	名 (3.6%)	名 (9.7%)
心拍再開率 (初回自己心拍再開率)	名 (69.7%)	名 (60.0%)
心拍再開率 (安定した自己心拍再開率)	名 (48.5%)	名 (42.9%)
死亡率 (病院到着後 1 か月後)	名 (69.7%)	名 (71.4%)
死亡率 (病院到着後 6 か月後) ^{viii}	名 (92.9%)	名 (87.1%)

表 10 合併症発生率

	咽頭冷却群	対照群
SIRS	名 (24.2%)	名 (22.9%)
ALI	名 (6.1%)	名 (8.6%)
敗血症	名 (3.0%)	名 (5.7%)
透析施行	名 (3.0%)	名 (0.0%)
PCPS ^{ix} 施行	名 (0.0%)	名 (8.6%)
重症不整脈	名 (9.1%)	名 (14.3%)
血小板減少	名 (0.0%)	名 (8.6%)
凝固異常	名 (9.1%)	名 (22.9%)

^v Student-t 検定による。有意水準は 0.05 であり、NS (Not significance) は有意差なしを示す。

^{vi} グラスゴー・コーマ・スケールの合計点数が 3~8 点が重症、9~12 点が中等症、13~15 点が軽症に分類された。

^{vii} グラスゴー・ピッツバーク脳機能カテゴリーの点数が 1 又は 2 点が「自立した日常生活が可能」、3 又は 4 点が「高度障害もしくは昏睡状態」と評価された。

^{viii} 蘇生 6 か月後の追跡ができなかった症例 (咽頭冷却群が 例、対照群が 例) を除く。

^{ix} Percutaneous cardiopulmonary support (経皮的心肺補助装置)。

＜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した。

＜本品使用の臨床的意義について＞

申請者は、申請時の本品の使用目的を「冷却された生理食塩水等が循環するカフを咽頭及び食道に接触させることにより、脳温を低下させ、早期に低体温療法を施行することを目的として使用する。」とした。総合機構は、申請者に対し、全身冷却に先立ち本品を使用し脳温を低下させる臨床的意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

心停止により虚血侵襲が生じると、まず「分」単位で脳組織中のグルタミン酸濃度が上昇し、神経細胞は強い傷害を受ける。次いで「時間」や「日」の単位で比較的ゆっくりと炎症やアポトーシスが引き起こされ、神経細胞障害が徐々に進行することが報告されている¹³。冷却はアポトーシスを含む遅延性細胞死につながる多くの経路を抑制し、体温が低下すると脳の酸素代謝率が減少するとの報告¹⁴などから、低酸素脳症に対し脳温を低下させることで、脳保護を行う試みが数多くなされてきた。従来の全身冷却を実施した体温低下の所要時間は、救急蘇生ガイドラインで引用された2つの研究報告では、約1℃低下に4時間²、約2℃低下に6時間³と報告されている。国内治験では、病院到着後2時間後の鼓膜温変化量は -1.14 ± 0.73 （平均±標準偏差）℃であり、先行臨床研究における対照群と比較すると、平均で0.82℃統計学的に有意な差が認められた。全身冷却に先立ち、本品を使用することにより、より早い段階での脳温の低下が期待でき、脳の障害を低減できることが期待できる。

総合機構は、心停止後の低体温療法については、ガイドライン等でも推奨されており、臨床現場でも通常行われている治療手技と考える。心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、全身冷却に先立ち、脳温を低下させる臨床的意義については、原理、文献及び専門協議での議論を踏まえ、結果として脳機能障害を抑制する可能性があると考ええる。対象疾患の重篤性に鑑み、本品使用によるリスクが許容可能であれば、本品を臨床現場へ提供する意義はありと判断した。

＜本品の有効性について＞

(1) 国内治験における有効性評価について

総合機構は、本品の有効性について以下のように判断した。

本品の有効性評価は、原則として、本品使用により脳機能障害が抑制されることをもって示されるべきと考える。一方で、心停止後の患者を対象に無作為化比較臨床試験を実施し、脳機能障害の抑制を検証するには、様々なバイアスの排除を行う必要があること、代

諾者であったとしても緊急時における同意取得の困難が伴うこと等により治験実施可能性に乏しいこと等が考えられる。既存の知見、対象疾患の重篤性も踏まえ、低体温療法が推奨されている範囲内であれば、脳温を低下させる性能をもって、本品の有効性を評価することはやむを得ないと判断した。

また、国内治験において、本品使用による脳温低下を鼓膜温によって評価していることは、直接脳温を測定する方法に比べ、正確性に劣るものと考ええる。特に本品は、冷却部位近傍の頸動脈を冷却することにより脳温低下を目指しているため、鼓膜温低下を脳温低下と判断して良いかについては懸念がある。しかしながら、鼓膜温が脳温を反映することについては、添付資料として提出された動物試験成績、国内治験において頸静脈血液温を測定した症例における成績（鼓膜温と脳温の相関が示唆された。）及び参考資料として提出された文献¹⁵を考慮すると、これを積極的に否定できるエビデンスもないことから、鼓膜温の変化を脳温の変化の評価指標として用いることはやむを得ないと判断した。

本品を用いた際、通常の高体温療法に比べ、より早期に脳温低下が可能であるかについては、先行臨床研究（参考資料）の結果より、その可能性はあると考える。一方、国内治験は症例数も限られた単群試験であることから、別途行われた先行臨床研究の対照群とこの結果を比較し、咽頭冷却を行わない場合よりも、本品が、脳温をより早期に低下させたと結論づけることは、対象患者が同等とはいえ、適切ではないと考える。しかしながら、本品の脳温を低下させる性能は、動物試験において確認されており、国内治験においても、様々な要因の影響は否定できないものの鼓膜温は低下していることから、専門協議の議論も踏まえ、心停止後の患者に対する、本品の脳温を低下させる性能を否定するものではないと判断した。なお、本品の有効性は鼓膜温の低下が検証されたのみであり、臨床的予後が検証されていないことについては、添付文書で情報提供する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれを了承した。

また、市販後の使用成績調査においては、より多くの情報を収集し、臨床現場へ情報提供する必要があると、専門協議の議論も踏まえ判断した。

(2) 国内治験において使用されなかった冷却カフサイズの有効性について

国内治験で用いられた冷却カフのサイズは最も大きい 4 号のみであり、より小さなサイズ（2 号及び 3 号）の冷却カフは試験で用いられなかったことから、より小さなサイズの冷却カフの有効性が認められると考える根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、動物試験において体重 kg のニホンザルを対象として、冷却カフの最も小さいサイズである 2 号の冷却性能について確認できていることから、4 号以外の冷却カフについても、患者の体格に応じた適切な大きさの冷却カフを選択することで冷却性能が十分期待できると回答した。

総合機構は、脳温の低下は患者の脳重量や循環血流にも依存することから、動物試験の成績のみで 4 号以外の冷却カフの有効性の評価をすることは十分とはいえないと考える。

しかしながら、2号及び3号の冷却カフ内部の圧力及び内部を循環する冷却水の温度制御は、4号の冷却カフと同様の原理で行われること、及び冷却カフの大きさに相違があっても、咽頭及び食道部を冷却する基本的原理に違いはないことを踏まえ、4号サイズ以外の冷却カフについても、冷却性能は見込めるものと判断した。

<本品の安全性について>

総合機構は、(1) 国内治験における死亡率及び死亡例についての、本品使用による影響、(2) 咽頭及び食道部を冷却することによる局所低温障害のリスク、(3) 低体温療法に伴う合併症を増加させるリスク、(4) 冷却カフの固定に伴う、気管チューブの誤抜去のリスク、について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

(1) 国内治験における死亡率及び死亡例についての、本品使用による影響

国内治験における死亡例は、全症例 24 例中 14 例であり、死亡率は 58%であった。本品の対象患者は、心停止又は心停止後蘇生した患者であり、このような患者の生存率は低いものとする。死亡原因については、治験実施医師による記録により、原疾患によるものであると確認できたことから、本品使用による影響はないと考える。また、治験実施医師により、すべての死亡例について本品と死亡原因の因果関係は否定されており、本品使用による影響はないと考える。

(2) 咽頭及び食道部を冷却することによる局所低温障害のリスク

局所低温障害のリスクについては、一般的に低温損傷の原因として、細胞外液の凍結による急性障害と炎症性メディエータの放出による障害の 2 種類のメカニズムが考えられるが、安全率を 2 倍として 4 時間冷却したニホンザルには組織障害及び炎症は見られなかった。また、国内治験においては局所障害を示唆する有害事象は認めなかった。以上を踏まえ、2 時間以内の使用における本品の安全性は許容できると考える。

(3) 低体温療法に伴う合併症を増加させるリスク

低体温療法のリスクとして凝固障害、感染、肺炎、不整脈及び敗血症の発生が挙げられる。本品使用時にも同様の事象が発生する可能性があり、国内治験で報告された有害事象（SIRS 及び ALI）は、心停止後の症例では良く見られる事象であった。これらの有害事象と本品の関連性はないと判断されているため、合併症を増加させるリスクは少ないと考える。また、有害事象の転帰については、死亡した 1 名に関しては呼吸機能不全による死亡であり、未回復の 4 名に関しては死亡のおそれ、又は障害ありの重篤なものであると判断されたことから、いずれの症例も回復が困難なものであったと考える。

(4) 冷却カフの固定に伴う、気管チューブの誤抜去のリスク

国内治験では、殆どの症例で、冷却カフは挿管されている気管チューブとともに固定されていたことから、同様の使用方法が想定される。国内治験では、気管チューブの誤抜去などの発生は報告されておらず、そのリスクについては許容できると考える。

総合機構は、以下のように考える。

総務省消防庁が公開している本邦の救急救助の現況資料によると、心原性で一般市民により心肺機能停止の時点が目撃された症例の1か月の生存率は10%前後である¹⁶。国内治験における死亡症例については、原疾患が不明であり、死亡の原因が特定できない症例も多かった。本品と死亡原因の関係については完全には否定できないと考えるが、心停止後患者の死亡率を反映している可能性が高いと考える。

局所低温障害のリスクに関して、動物試験において食道粘膜組織に損傷は見られなかったとする結果が得られている。しかしながら、一部に浮腫を認めていること、動物実験の検体数が限られていること、本品は海外を含めて市販後の使用実績がないこと等から、局所低温障害のリスクが十分に低いとする根拠は少ないと考える。一方、限られた症例数ではあるが、国内治験成績から局所低温障害を積極的に示唆する有害事象報告は得られていない。局所低温障害のリスクがあり得ることを添付文書に記載し、十分な注意喚起を行うのであれば、疾患の重篤性に鑑み、リスクは許容可能と判断した。

低体温療法に伴う合併症を増加させるリスクに関しては、本品の使用時間は2時間に限られていること、症例数は限られるものの、国内治験成績から本品特有の有害事象は示されていないことから、現時点において、本品が従来の低体温療法におけるリスクを上昇させるおそれは少ないものとする。なお、本品の安全性は2時間までしか確認されていないことについては添付文書で注意喚起する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれを了承した。

冷却カフの固定に伴う、気管チューブの誤抜去のリスクについては、添付文書で注意喚起する必要があると判断し、申請者に指示した。申請者はこれを了承した。

なお、本品は臨床使用経験が少ないことから、本品の安全性に関して十分な情報を市販後の使用成績調査において収集し、臨床現場へ提供する必要があると、専門協議の議論を踏まえ判断した。

<使用目的について>

総合機構は、本品は、心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、全身冷却に先立ち、脳温を低下させるためのものであることから、これが明確となるように使用目的を整備するよう、申請者に求めた。

申請者は、本品の使用目的については、「心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、冷却された生理食塩水等が循環するカフを咽頭及び食道部に接触させることにより、脳温を

低下させることを目的として使用する。」に変更し、全身冷却に先立ち使用する位置づけのものであることについては、添付文書に記載し注意喚起を行うと回答し、総合機構はこれを了承した。

<製造販売後調査について>

申請者は、本品の市販後の使用成績調査について、安全性の評価として神経学的転帰、咽頭の障害、重篤な有害事象及び合併症を、有効性の評価として本品使用による鼓膜温変化量について、主に調査を行うと説明した。総合機構はこれを了承した。

総合機構は、以上の審査を踏まえ、前述した安全対策を適切に講じた上であれば、本品の臨床的ベネフィットに鑑み、本品のリスクは許容可能と考えられ、本品を治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はあると判断した。

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及び総合機構の判断

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

本品は、心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、全身冷却に先立ち、温度調節された生理食塩水が循環するカフを咽頭及び食道部に接触させることにより脳温を低下させることを目的として使用する装置である。専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

総合機構は、臨床試験及び非臨床試験の成績に関する資料を審査した結果、本品の脳温を低下させる性能は否定できないと判断した。早期に脳温低下を行うことの有効性に関する臨床エビデンスは十分とはいえないが、対象疾患の重篤性に鑑み、脳機能障害を抑制する可能性がある本品を臨床現場へ提供する意義はあると判断した。また、安全性は2時間までしか確認されていないこと及び局所的な低温障害等のリスクについては注意喚起することが必要と判断した。なお、本品は臨床使用経験が少ないことから、本品の有効性及び安全性に関して十分な情報を市販後の使用成績調査において収集し、臨床現場へ提供する必要があると判断した。

以上の点を踏まえ、本品の有効性及び安全性は許容できると判断し、本品を医療現場に提供することは有益であると判断した。

また、本品の使用目的については以下に示すように修正した上で、本品を承認して差し

支えないと判断した。

使用目的

心停止後に低体温療法が必要な患者に対し、冷却された生理食塩水等が循環するカフを咽頭及び食道部に接触させることにより、脳温を低下させることを目的として使用する。

なお、本品は新性能医療機器であることから、再審査期間は3年とすることが適切と考える。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 Cardiopulmonary Resuscitation: History, Current Practice, and Future Direction. Cooper JA, et al., *Circulation*. (2006); 114: 2839-2849
- ² Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group., *N Engl J Med*. (2002); 346, 549-556.
- ³ Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. Bernard SA, et al., *N Engl J Med*. (2002); 346, 557-563
- ⁴ Targeted temperature management in critical care; a report and recommendations from five professional societies. Nunnally ME, et al., *Crit Care Med*. (2011); 39, 1113-1125
- ⁵ Part1: Exective summary: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Nolan JP, et al., *Resuscitation*. (2010); 81, e1-25
- ⁶ Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Peberdy MA, et al., *Circulation*. (2010); **122**: S768-786
- ⁷ 蘇生ガイドライン 2010 : 第 2 章 成人の二次救命処置、日本蘇生協議会 (http://www.qqzaidan.jp/pdf_5/guideline2_ALS_kakutei.pdf) (2014 年 1 月 8 日アクセス)
- ⁸ Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. Takata K, et al., *Crit Care Med*. (2005); 33: 1340-1345
- ⁹ Effects of pharyngeal cooling on brain temperature in primates and humans: a study for proof of principle. Takeda Y, et al., *Anesthesiology*. (2012); 117: 117-125
- ¹⁰ 蘇生時咽頭冷却の有用性の検討、武田吉正他、厚生労働科学研究補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業） (<http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~cool/j-index2.html>) (2014 年 1 月 8 日アクセス)
- ¹¹ Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. Kim F, et al., *Circulation*. (2007); 115: 3064-3070
- ¹² Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). Castrén M, et al., *Circulation*. (2010); 122: 729-736
- ¹³ Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Dirnagl U, et al., *Trends Neurosci*. (1999); 22: 391-397
- ¹⁴ Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. McCullough JN, et al., *Ann Thorac Surg*. (1999); 67: 1895-1899
- ¹⁵ The relationship between directly measured human cerebral and tympanic temperatures during changes in brain temperatures. Mariak Z, et al., *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. (1994); 69: 545-549
- ¹⁶ 平成 25 年版 救急救助の現況、総務省消防庁ホームページ (http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/fieldList9_3.html) (2014 年 1 月 8 日アクセス)