

平成23年5月20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] Penumbra システム
[申請者] 株式会社メディコスヒラタ
[申請日] 平成22年2月15日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成23年5月20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。

審査報告書

平成 23 年 4 月 28 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] : Penumbra システム
- [申 請 者] : 株式会社メディコスヒラタ
- [申請年月日] : 平成 22 年 2 月 15 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 23 年 4 月 28 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] : Penumbra システム

[申請者] : 株式会社メディコスヒラタ

[申請年月日] : 平成 22 年 2 月 15 日

審査結果

提出された資料から、Penumbra システム（以下、「本品」という。）の急性期脳梗塞（原則として発症後 8 時間以内）における血流再開、及びそれに伴う臨床的予後の改善が示され、認められた有効性を踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、本品は、本品の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、適切なトレーニングを受けた上で、添付文書に記載された注意等に従って選択された患者に対して適正に使用することが重要であると考え。また、本申請に当たり提出された臨床試験成績はすべて海外で実施されたものであり、日本人における本品の有効性及び安全性は検討されていないこと、主要な海外臨床試験では、再灌流カテーテルのみによって十分な血流再開が得られなかった症例に対して、今回の申請において構成成分として含まれていない血栓除去リングが用いられており、本品により血流再開が困難だった患者の有効性及び安全性が明確に評価されていないことから、製造販売後調査において、手技後の血流再開の有無、臨床的予後、重篤な有害事象の発現率等、本品の適応部位における有効性及び安全性に関する情報収集を行うことが重要であると考え。

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、本品を次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、効能又は効果

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、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 23 年 4 月 28 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] Penumbra システム
- [申請者] 株式会社メディコスヒラタ
- [申請年月日] 平成 22 年 2 月 15 日
- [申請時の使用目的] 頭蓋内脳血管閉塞の急性期脳梗塞患者（発症から 8 時間以内）に対し、経皮経管的にカテーテルを挿入し、吸引により血栓を回収することにより血流改善を行うものである。

2. 審議品目の概要

Penumbra システム（以下、「本品」という。）は、再灌流カテーテル¹（図 1）、セパレーター²（図 2）及び吸引チューブ（図 3）から構成され、急性期脳梗塞の患者において、経皮経管的に再灌流カテーテルを梗塞部位まで挿入し、吸引チューブを介して再灌流カテーテルと吸引ポンプ（Penumbra アスピレーションポンプ：別品目として申請中）を接続して吸引ポンプにより血栓を吸引する製品である。セパレーターは、再灌流カテーテルに挿入し、吸引開始の時点では先端がカテーテルの外に出るように配置し、吸引した血栓がカテーテル先端部で詰まった場合やカテーテル内で詰まった場合に、前後に動かすことによって血栓を吸引・除去し易くするために使用する。

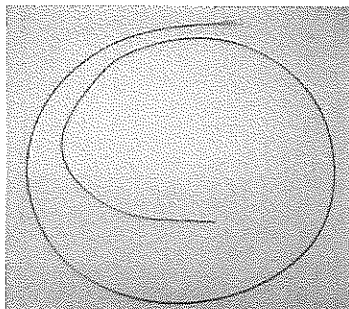


図 1 再灌流カテーテルの外観図



図 2 セパレーターの外観図

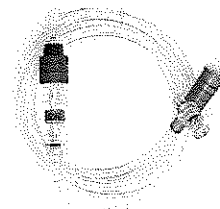


図 3 吸引チューブの外観図

¹マンドレル、回転式止血弁、及びピールアウェイシース（タイプ 4 再灌流カテーテルのみ）が付属されている。

²イントロデューサーとトルクデバイスが付属されている。

3. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器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、以下のようのものであった。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

(1) 起原又は発見の経緯

急性期脳梗塞の治療として、現在、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。薬剤による治療として、本邦では、2005年に組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）製剤（一般名：アルテプラゼ）が承認されているが、適応が発症後3時間以内の虚血性脳血管障害に限られ、また、副作用として症候性頭蓋内出血（ICH）等の重篤な出血がみられる。外科的治療としては、開頭術と内頸動脈（ICA）・中大脳動脈（MCA）の顕微鏡手術での切開による塞栓摘出術があるが、外科的手技が複雑で時間を要し、顕微鏡手術手技の経験が豊富な医療チームが必要であるため、現在の臨床現場ではほとんど行われていない。また、血管内治療としては、本邦では、2010年に血管内塞栓除去用デバイス「Merci リトリーバー（承認番号：22200BZX00596000）」が、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、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して承認された。Merci リトリーバーは、塞栓部位に存在する血栓をらせんループで絡め手前に引き戻すことで、血栓を把持・回収して血栓除去を行うが、完全閉塞している患者では、造影されない血栓の先までらせんループを進めなければならないという点や、若干の血流が保持されている患者では、血栓の手前をバルーンカテーテルで閉塞することによる一時的な血流停止という点で临床上使用しにくい場合がある。

本品は、Penumbra社（米国）により、血流を止めることなく血栓を吸引ポンプで吸引除去することを目的として開発された医療機器であり、対象とする血管径によって4種類のタイプ（タイプ1～4）から選択される（表1）。海外では当初、タイプ1～3が認可されたが、その後、径の大きな再灌流カテーテルの製品化が医師より望まれたため、タイプ4を製品化し、認可された。再灌流カテーテルは、XXXXXXXXXX できるようなXXXXXXXXXXをもたせるため、タイプ毎に寸法、原材料、及びカテーテルの断面図が異なっている。

表 1. サイズ選択

タイプ	再灌流カテーテル (先端外径)	セパレーター (コーン外径)	対象血管径
タイプ1	0.037± in (0.940± mm)	0.022± in (0.56± mm)	< 2.0 mm
タイプ2	0.045± / in (1.142± / mm)	0.028± / in (0.71± / mm)	2.0～3.0 mm
タイプ3	0.054± / in (1.371± / mm)	0.035± in (0.89± mm)	3.0～4.0 mm
タイプ4	0.070± / in (1.777± / mm)	0.045± in (1.14± mm)	> 4.0 mm

本品は、同時申請の「Penumbra アスピレーションポンプ」と併用する機器であり、本邦では、今般、株式会社メディコスヒラタ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、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）や無効だった患者を適応とした医療機器として早期導入が推奨されている（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/01/txt/s0116-1.txt>）。

(2) 外国における使用状況

本品は、「急性期脳梗塞（発症から8時間以内）において、血栓を除去することによる血流の回復」を目的として、米国では、タイプ1～3の製品は2007年12月28日にFDAの510(k)認可K07278を受け、タイプ4の製品は2009年9月21日に510(k)認可K090752を受け、欧州連合（EU）では、タイプ1～3は2006年9月21日に、タイプ4は2009年7月17日にCEマークを取得している。

2010年12月31日現在、本品は米国及びEUを含む38の国及び地域で市販されており、再灌流カテーテルのタイプ1は 本、タイプ2は 本、タイプ3は 本、タイプ4は 本、セパレーターのタイプ1は 本、タイプ2は 本、タイプ3は 本、タイプ4は 本、吸引チューブは 本の販売実績がある。

(3) 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

2010年12月31日現在における再灌流カテーテル、セパレーター、及び吸引チューブの不具合発生率は、再灌流カテーテルは0.421%（ 例/ 本）、セパレーターは0.267%（ 例/ 本）、吸引チューブは0.007%（ 例/ 本）であった。再灌流カテーテルの主な不具合は、先端の破損0.037%（ 例/ 本）、先端のキンク0.081%（ 例/ 本）、手元部のキンク0.118%（ 例/ 本）等であり、セパレーターの主な不具合は、先端の破損0.036%（ 例/ 本）、先端のキンク0.018%（ 例/ 本）、手元部のキンク0.075%（ 例/ 本）等であった。また、2010年10月に米国におい

て再灌流カテーテルのタイプ 2 (Lot F15020) のシャフト分離に関する Class I Recall が行われた。不具合の原因は、██████ を ████████ ために使用する ████████ 上の ████████ について、誤って大きいサイズを使用したことであり、██████ のサイズを確認するように手順書が改訂された。

ロ. 仕様の設定に関する資料

品目仕様として、再灌流カテーテルでは、外観、寸法、シリンジもしくは回転式止血弁との接続性 (ISO594-1 及び ISO594-2 への適合性)、マーカー接着強度、カテーテルの各部の引張強度 (プロキシマルー中間シャフト、ハブとシャフト、ハブとハイポチューブ)、ハブ-カテーテルの漏れ、ガイドワイヤールーメンの破裂、及び微粒子試験が設定された。セパレーターでは、外観、寸法、及びコーンとシャフトの引張強度が設定された。吸引チューブでは、外観、寸法、吸引チューブの引張強度、及びルアーの各引張強度 (メスルアー引張強度、オスルアー引張強度 (ディスタル、プロキシマル)) が設定された。マンドレル及びイントロデューサーでは、外観及び寸法が設定された。製品全体として、システム全体のトラッキング (試験の詳細については、「ホ. 性能に関する資料 (2) 1)」の項参照)、カテーテルの形状付け、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が設定された。

総合機構は、品目仕様の項目として、再灌流カテーテルでは抗キンク性、付着力試験、親水性コーティングの潤滑性/耐久性、最大ガイドワイヤー径、及び X 線不透過性、セパレーターではコーティングの潤滑性/耐久性、回転式止血弁では止血性能、製品全体では非発熱性 (エンドトキシン) が設定されていなかったことから、その妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

再灌流カテーテルの付着力試験、親水性コーティングの潤滑性/耐久性、及び最大ガイドワイヤー径、セパレーターのコーティングの潤滑性/耐久性、回転式止血弁では止血性能、並びに製品全体として非発熱性 (エンドトキシン) については新たに検証を行い、仕様に追加する。また、再灌流カテーテルの抗キンク性に関してはシステム全体のトラッキング試験で担保している。また、X 線不透過性についてはブタを用いた動物試験で先端部が容易に視認できることを確認したため、仕様に追加する。

総合機構は、各品目仕様の規格の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品は、脳血管内治療に使用するカテーテル及びガイドワイヤーと使用方法、形状、構造等が類似することから、再灌流カテーテルではマーカー接着強度、各種引張強度、ガイドワイヤールーメンの破裂については本品と同様な使用部位で用いる本邦既承認の医療機

器の規格と同等であり、妥当である。また、再灌流カテーテルのハブ-カテーテルの漏れ試験、セパレーターのコーンとシャフトの引張強度、吸引チューブのルアーの各引張強度、製品全体のシステム全体のトラッキング試験は本品の実使用における操作方法・設定に鑑み、規格を設定した。その他、適切な公的規格が存在する場合は、該当の規格を参考に設定した。

以上を踏まえ、総合機構は、品目仕様の設定項目及び規格について特段の問題はないと判断した。

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、実時間 12 ヶ月以上保存した再灌流カテーテル（タイプ 1～4）、セパレーター（タイプ 1～4）、及び吸引チューブを用いた試験成績が提出された。

再灌流カテーテルについては、寸法、マーカー接着強度、カテーテルの各部の引張強度試験（プロキシマル-中間シャフト、ハブとシャフト、ハブとハイポチューブ）、ハブ/カテーテルの漏れ、及びガイドワイヤールーメンの破裂試験、微粒子試験、カテーテルの形状付け試験が実施された。セパレーターについては、寸法、コーンとシャフトの引張強度試験、吸引チューブについては、外観、吸引チューブの引張強度、及び各ルアーの引張強度試験（メスルアー引張強度、オスルアー引張強度（ディスタル、プロキシマル））が実施され、また、製品全体について、システム全体のトラッキングが実施され、実時間 12 ヶ月以上 24 ヶ月未満の検体では規格に適合することを確認した。

総合機構は、安定性試験の評価項目の充足性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

再灌流カテーテルについては、各引張強度試験及びガイドワイヤールーメンの破裂試験を、セパレーターについては、コーンとシャフトの引張強度試験を、吸引チューブについては各ルアーの引張強度試験（メスルアー引張強度、オスルアー引張強度（ディスタル、プロキシマル））を実施しており、これらによって、それぞれ製品の主たる性能に及ぼす経年劣化の影響及び製品の安定性は検証可能であり、試験成績を評価した結果、規格に適合することを確認した。一方、再灌流カテーテルにおいてはシリンジもしくは回転式止血弁との接続性、ハブ-カテーテルの漏れ、及び微粒子試験、セパレーターにおいては微粒子試験、製品全体においてはシステム全体のトラッキング試験で、劣化傾向は確認していないものの、安定性試験の一環として、別に実時間12ヶ月以上保存した検体を用いてその時点で規格に適合していたことを確認しており、安定性は担保されると判断した。

総合機構は、安定性試験について以下のように考える。

再灌流カテーテル及びセパレーターにおいて、それぞれ製品の主たる性能に及ぼす経年劣化の影響を検証可能な項目について評価し、その他の検証項目でも実時間 12 ヶ月以上保存した検体でその時点での規格の適合性を評価していることから、本品の安定性は担保されているとする申請者の見解は概ね妥当であり、本品の性能を担保できる有効期間は 1 年とすることが妥当であると判断した。

ニ. 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（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等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、物理的試験及び生物学的安全性試験の成績が提出された。

本品の開発過程において、再灌流カテーテル、セパレーター、及びイントロデューサーで表 2 に示す変更が行われた。なお、再灌流カテーテルのタイプ 3 の設計変更は臨床試験実施中に行われ、それ以外の設計変更は臨床試験終了後に行われた。

表 2. 各タイプの変更内容と変更理由

	変更内容	変更理由
再灌流カテーテル タイプ 1 <識別番号> 026→026. IMH	<一回目の変更> ハブの[]及び[]の変更 <二回目の変更> []の変更	<一回目の変更> カテーテルシャフトとハブの強度をあげるため及び[]を[]のため <二回目の変更> []の[]
再灌流カテーテル タイプ 2 <識別番号> 032→032. NG	① []の変更 ② []の[] []の[]の変更	① []から[]へ変更するため ② ルアーハブとカテーテルシャフト間の接続強度を上げるため
再灌流カテーテル タイプ 3 <識別番号> 041→041. NG →041. AV	<一回目の変更> ① []の変更 ② []への[] []を追加 <二回目の変更> ① []の変更 ② []を変更	<一回目の変更> ① []から[]へ変更するため ② ルアーハブとカテーテルシャフト間の接続強度を上げるため <二回目の変更> ① []による、[]の[] []のため

		② [] の [] に伴い、それぞれの [] の [] を調整したため
セパレーター タイプ2	[] の変更	[]
イントロデューサー	<一回目の変更> [] を [] <二回目の変更> [] の変更	<一回目の変更> [] の [] <二回目の変更> [] が [] ため

1) 物理的試験

物理的試験の試験項目として、品目仕様の項目が設定され、再灌流カテーテルタイプ1～4の検体（タイプ1～3の識別番号：026.IMH、032.NG、041.AV）で全ての試験項目において仕様を満たす成績が得られた。

総合機構は、再灌流カテーテルのタイプ1及び2については、臨床試験は変更前検体（識別番号：026及び032）を用い、設計検証試験は変更後の検体（識別番号：026.IMH及び032.NG）を用いて行われたことから、変更前検体を用いた臨床試験成績から本申請品の有効性及び安全性の評価が可能であるのか申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

タイプ1の変更はルアーハブに係る変更であり、物理的試験のうち、ルアーハブに関連のある試験項目である、ハブの接続性、カテーテルシャフトとハブの引張強度、ハイポチューブとハブの引張強度、ハブ-カテーテルの漏れ、及びガイドワイヤールーメンの破裂試験に関しては変更前後の試験検体で検証を行なった結果、いずれの試験も規格に適合し、変更前後ではほぼ差がない、あるいは最小値が底上げされたことが確認された。

タイプ2の変更はカテーテルシャフトに係る変更であり、物理的試験のうち、カテーテルシャフトに関連のある試験項目である、寸法、シリンジもしくは回転式止血弁の接続性、マーカー接着強度、カテーテルの各部の引張強度（プロキシマル中間シャフト、ハブとシャフト、ハブとハイポチューブ）、ハブ-カテーテルの漏れ、ガイドワイヤールーメンの破裂に関しては変更前後の試験検体で検証を行い、適合していることを確認しているものの、変更後の検体では [] と [] の [] に対する試験結果の数値の低下が観察された。これは、 [] の [] を [] から [] に変更したことにより [] の [] が [] した結果である。したがって、本品の有効性及び安全性への影響はなく、臨床試験で得られた有効性及び安全性評価への影響はないと考える。

2) 生物学的安全性試験

生物学的安全性に関しては、タイプ1～3の再灌流カテーテル（タイプ1～3の識別番号：026.IMH、032.NG、041.AV）、タイプ1～3のセパレーター及び吸引チューブにつ

いて ISO 10993-1 に準拠した生物学的安全性の評価が行われた。なお、再灌流カテーテル及びセパレーターのタイプ 4 については、使用されている原材料が、それぞれタイプ 1~3 で使用されている原材料に含まれており、タイプ 1~3 の原材料の生物学的安全性を評価することで担保できると申請者は説明した。

再灌流カテーテル、セパレーター及び吸引チューブを用いて、細胞毒性試験、感作性試験、皮内反応試験、全身毒性試験、発熱性物質試験及び血液適合性試験が実施され、いずれの試験においても問題はないことが確認された。

総合機構は、安全性を裏付ける試験について、物理学的試験に関する申請者の説明は概ね妥当であり、追加提出された試験結果も各試験に設定された基準値を満たしていたことから、受入れ可能と判断した。なお、再灌流カテーテルの抗キンク性、耐圧性及び X 線不透過性の評価の妥当性については、後述する「性能を裏付ける試験に関する資料」の項で判断することとした。

また、生物学的安全性の評価についても申請者の説明は概ね妥当であり、特段の問題はないと判断した。

(2) 機器の使用方法を裏付ける試験

本品の性能を裏付ける資料として、ガラス製の脳血管モデルを用いたシステム全体のトラッキング試験、ウサギ及びブタを用いた動物試験に関する資料が提出された。

1) システム全体のトラッキング試験

臨床使用を想定し、それぞれタイプ 1~4 の再灌流カテーテルとセパレーターの全てのタイプを、他の構成品（吸引チューブ、回転式止血弁、イントロデューサー）、ガイドワイヤー、シース、又はガイドカテーテル（いずれも構成品外別製品）、並びに Penumbra アスピレーションポンプとともに使用して、ガラス製の脳血管モデル内の標的部位に留置し、模擬血栓の吸引除去性能を確認した。システム全体のトラッキング試験で用いた脳血管モデルは、 トライアル (社、 に関する臨床試験) で登録された 人の患者データに基づいており、ワーストモデルとして に の を有する患者を参考に作成した。脳血管モデルを水で満たし、ポンプで拍動させた状態で検討した結果、再灌流カテーテルを目的部位まで挿入できること、イントロデューサーを用いて再灌流カテーテルにセパレーターを挿入できること、目的部位でセパレーターを最低 回出し入れできること、実臨床での使用条件である -20 inHg (-507 mmHg) より大きい吸引圧 (又は inHg (又は mmHg)) で血栓吸引が可能であること、吸引中にガイドワイヤールーメンの破損がないこと、及びシステム全体をモデルから回収できることを確認した。

2) ウサギを用いた試験

本品の*in vivo*での血管反応を評価することを目的として、ウサギ4匹に再灌流カテーテル（タイプ3、識別番号：041）を[]動脈から[]で[]を経て、左右の鎖骨下動脈及び右頸動脈の3つの血管に挿入し、再灌流カテーテルからセパレーター（タイプ3）の出し入れを[]回行った。その後、セパレーターを抜去して、再灌流カテーテルの中に血栓除去リング³を挿入した。再灌流カテーテルより血栓除去リングを展開し、再灌流カテーテル内に戻すことを[]回繰り返した。術後24時間及び29日に2匹ずつ屠殺し、左右頸動脈、左右鎖骨下動脈及び大動脈弓を採取し、左頸動脈を正常対照として、病理組織学的に評価した。

術後24時間の動物において、処置血管では軽度の局所性内皮喪失（右頸動脈、大動脈弓）、軽度の熱損傷（右頸動脈）、並びに軽度の多発性血栓（左右鎖骨下動脈）が各1例でみられた。一方、未処置の対照血管（左頸動脈）では軽度の局所性血栓が1例でみられた。術後29日の動物において、処置血管では軽度から中等度の多発性新生内膜増殖（大動脈弓）が1例でみられ、未処置の対照血管（左頸動脈遠位部）でも同様の多発性新生内膜増殖が1例でみられた。これらの所見と関連する臨床症状は認められず、また、これらの所見は未処置の対照血管にも観察されており、本品の処置に特化した所見は観察されなかった。

3) ブタを用いた試験 (1)

本品で血栓を除去した後の血流改善効果及び血管への損傷を確認することを目的として、左右上行咽頭動脈（径[]～[]mm）にそれぞれ血栓を注入して、塞栓を確認したブタ6頭の上行咽頭動脈に再灌流カテーテル（タイプ3、識別番号：041）及びセパレーター（タイプ3）を挿入した後、Penumbraアスピレーションポンプと吸引チューブを接続し、 -20 inHgで血栓を吸引して、吸引前後のTIMIスコアを記録した後に、血管損傷を評価した。

上行咽頭動脈のTIMIスコアは、術前にはすべてTIMI 0（灌流なし）であったのに対し、術後ではTIMI II b（動脈及び主分枝における50%以上の部分的灌流）が2例、TIMI III（完全な灌流）が10例と、吸引はすべて成功し、血管の損傷も認められなかった。

4) ブタを用いた試験 (2)

本品（タイプ4）の*in vivo*での血管反応の評価及び血栓を除去した後の血流改善効果及び血管への損傷を確認することを目的として、ブタ4頭を急性期群（2頭）と慢性期群（2頭）に分け、急性期の評価では、[]から[]から作成された血栓を注入し、血管の塞栓が確認された左右鎖骨下動脈（径[]～[]mm）、及び血栓を注入しなかった総頸動脈（径[]～[]mm）に対して再灌流カテーテル（タイプ4）、セパレー

³血栓除去リングは血栓を捕捉するフィルター状のものであり、本申請品には含まれない。

ター（タイプ4）、吸引チューブ、回転式止血弁、イントロデューサー及びPenumbraアスピレーションポンプを使用し（-25 inHg）、血管内治療前後の血管造影（鎖骨下動脈の末梢血管のみ）を実施した直後、屠殺し、肉眼的所見及び組織病理検査が行われた。慢性期の評価においては、血栓を注入していない左右鎖骨下動脈（径■～■mm）及び左右頸動脈（径■～■mm）に対して再灌流カテーテル（タイプ4）、セパレーター（タイプ4）、吸引チューブ、及びPenumbraアスピレーションポンプを使用し、使用前後及び30日後に血管造影を実施した後、屠殺し、肉眼的所見及び組織病理検査が行われた。また、本品の性能評価として、再灌流カテーテル及びセパレーターの視認性、並びに目的部位への到達性が評価された。

急性期における血管造影評価においては、血栓を除去した4本の血管でTIMI II b及びIII（各2本）と血流再開が観察された。また、急性期及び慢性期の肉眼的解剖において異常は見られず、急性期及び慢性期の組織病理検査においては、血栓除去（吸引）の有無に関わらず、血管系に再灌流カテーテル（タイプ4）の使用及びその操作に関連する軽微な組織異常が認められたが、カテーテルの血管内動作で予想される範囲内の変化であると判断された。また、急性期及び慢性期について再灌流カテーテル及びセパレーターの視認性、並びに目的部位への到達能はいずれも良好と評価された。

総合機構は、本品の吸引圧の設定根拠、及び設定した吸引圧で使用する場合に本品の安全性が担保できると判断した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Penumbra社は、吸引圧は使用される場所の高度（気圧）、電源電圧、電流によって影響を受けることから、Penumbraアスピレーションポンプで得られた、欧州（220V）における-22 inHg、米国（110V）における-25 inHgが、達成可能な最大の吸引圧であると考え、環境を問わず、できるだけ早急に血栓を吸引するために実現可能な吸引圧は-20 inHgであると判断した。

本品を-20 inHgの吸引圧で使用した時の有効性及び安全性を確認するため、ブタ（n=6）の左右の上行咽頭動脈（径■～■mm）に予め注入した血栓を本品（タイプ3、識別番号：041）とPenumbraアスピレーションポンプを使用して-20 inHgで吸引したとき、吸引には2～20分を要し、上行咽頭動脈TIMIスコアは、術前が0、術後がII b～IIIの範囲であり、また、血管造影により術後の血管損傷の異常は観察されなかった。

また、本品（タイプ4）をPenumbraアスピレーションポンプとともに使用して最大-25 inHgで吸引したとき、TIMI評価においては、TIMI II b以上の血流再開が観察され、肉眼的解剖及び組織病理検査においては、肉眼的異常及び吸引による組織損傷は観察されなかった。

臨床試験において、本品（タイプ1～3）を-20 inHgの吸引圧で使用した時、81.6%の血流再開率（本品による治療及びアシスト的治疗後のTIMIスコアがII又はIIIとなるこ

と) が得られ、本品及びポンプによる血栓吸引能が確認された。また、術中に不具合を経験した症例を重点的に、全ての症例について症例一覧表のデータ、医師が「重篤」と判断した有害事象を1つでも経験した症例にポンプの吸引圧に関する記述が無いか確認したところ、吸引圧が不十分であるという記述があった一方で、高すぎるという記述はなく、設定した吸引圧の安全性に問題はないと判断した。

総合機構は、機器の使用方法を裏付ける試験について以下のように考える。

動物試験において、術後の血管損傷の異常は観察されておらず、臨床試験においても吸引による不具合が観察されていないことから、添付文書の操作方法又は使用方法欄に再灌流カテーテルのタイプに依らず本品の吸引圧を-20 inHg で統一することで本品の安全性は担保されているとする申請者の見解は概ね妥当であると判断した。ただし、術中に再灌流カテーテルのタイプを変更した場合には、変更後の再灌流カテーテルで吸引圧が変わる可能性があるため、タイプ変更後の吸引圧が-20 inHg となっているか確認するよう注意喚起を行う必要がある。また、再灌流カテーテルの抗キンク性及び耐圧性についてはシステム全体のトラッキング試験で、X線不透過性についてはブタを用いた試験で評価したことは、実施された試験条件及び成績等に鑑み、妥当であると判断した。

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

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

添付資料として、海外で実施された Penumbra Pivotal Trial 試験の成績が提出された。また、審査の過程において、参考資料として、市販後臨床研究である SPEED Study の中間解析の成績が提出された。

【臨床試験の概略】

(1) Penumbra Pivotal Trial 試験（実施期間：2006年■月～2007年■月）

脳主幹動脈閉塞症に続いて起こる急性期虚血性脳卒中患者の血流再開術における本品と

Penumbra アスピレーションポンプ（別申請）の有効性及び安全性を評価する目的で、シングルアーム多施設共同臨床試験が欧米 24 施設で実施された。なお、Penumbra Pivotal Trial 試験（ピボタル試験）はタイプ 1～3 の再灌流カテーテル及びセパレーターが用いられた。

主な選択基準は、以下の条件を満たす 18～79 歳の患者とされた。①急性期虚血性脳梗塞と一致する臨床徴候がある、② National Institutes of Health Stroke Scale（以下、NIHSS：点数が高いほど、より重症を表す）スコア ≥ 8 、③Thrombolysis in Myocardial Infarction⁴（TIMI）0 及びTIMI I、④脳梗塞症状発生から 8 時間以内（発症 3 時間以内に到着した場合は静脈内 t-PA 治療が不適格又は困難な患者）。また、NIHSS >30 あるいは昏睡状態の患者、血管のねじれで血管内アクセスが困難な患者、ラボ標準の 2 倍以上の部分トロンボプラスチン時間（PTT）延長を示す患者、入院時血小板 $<30,000$ の患者等は除外された。

登録された 125 例全例に本品が使用され、登録時の年齢は 63.5 ± 13.5 歳（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）、NIHSSスコアは 17.6 ± 5.2 、Modified Rankin Scale⁵（mRS）は 4.5 ± 0.8 、TIMI 分類はTIMI 0 が 120 例、TIMI I が 5 例であり、症状の発現から動脈穿刺までの時間は 4.3 ± 1.5 時間であった。また、本品のみで治療が行われた症例は 70 例、血栓溶解療法が併用された症例は 55 例（そのうち t-PA 投与後に本品治療を行ったのは 44 例）であった。本品が使用された 125 例（125 血管）に対し、合計 251 本の再灌流カテーテルが使用され、タイプ別の使用割合はタイプ 1 が 18.7%、タイプ 2 が 28.3%、タイプ 3 が 53.0%であった。また、合計 302 本のセパレーターが使用され、タイプ別の使用割合はタイプ 1 が 22.5%、タイプ 2 が 30.1%、タイプ 3 が 47.4%であった。

有効性の主要評価項目は、「標的血管の血行が再開した被験者の割合（治療後、TIMI II 又は III となった割合）」（以下、「血流再開率」という。）とされ、副次評価項目は、「治療 90 日後に mRS ≤ 2 を示した患者の割合」（以下、「90 日後の mRS ≤ 2 」という。）、「退院時の NIHSS が 4 ポイント以上改善したか、あるいは、治療 30 日後に mRS ≤ 2 を示した患者の割合」とされた。安全性に関する主要評価項目は、「機器及び手技関連の重篤な有害事象の発生率」、副次評価項目は、「90 日間の全死亡率」及び「症候性 ICH の発生率（術後 NIHSS スコア 4 ポイント以上の低下が見られる出血）」とされた。また、ピボタル試験の成功の定義は、本邦で 2010 年 4 月に承認された類似医療機器である「Merci リトリーバー」の臨床試験に関する報告^[1]を参考に、米国食品医薬品局（FDA）との協議を踏まえ、「血流再開率 $\geq 48\%$ 、かつ機器関連の重篤な有害事象の発生率 $\leq 15\%$ 」と設定された。

なお、有害事象の重篤度及び因果関係について、臨床調査委員会（CEC）の判定は特定の事象（全期間中に起こった複雑な有害事象、手技中に起こった有害事象、手技 30 日以内に起こったすべての死亡、24 時間後の CT スキャン（コアラボがレビューしたもの）によって特定されたすべての頭蓋内出血）についてのみであったことから、本報告書では治験担

⁴ TIMI 0：完全閉塞、I：明らかに造影遅延を伴い、末梢が造影されない、II：造影遅延を伴うものの末梢まで造影される、III：末梢まで遅延なく造影される

⁵ mRS 0：まったく症状なし、1：症状はあるが特に問題となる障害なし、2：軽度の障害、3：中等度の障害、4：比較的高度の障害、5：高度の障害、6：死亡

当医師による判定結果を記載することとした。

有効性の主要評価項目である「血流再開率」は 81.6% (102/125 例) であり、副次評価項目である「90 日後の mRS \leq 2」は 25.0% (30/120 例)、「退院時の NIHSS が 4 ポイント以上改善した、あるいは、30 日後の機能的評価において mRS \leq 2 となった被験者の割合」は 41.6% (51/125 例) であった。

安全性について、5%以上の発現率でみられた不具合・有害事象は表 3 のとおりであった。

表 3. 報告された有害事象 (5%以上)

	有害事象発現率
総発現率	89.6% (112/125)
ICH	28.8% (36/125)
感染	28.8% (36/125)
肺炎	22.4% (28/125)
脳浮腫	21.6% (27/125)
電解質異常	19.2% (24/125)
痛み	16.8% (21/125)
他の肺合併症	15.2% (19/125)
心不整脈	13.6% (17/125)
呼吸器疾患/不全	12.8% (16/125)
貧血	11.2% (14/125)
発熱	11.2% (14/125)
対象脳梗塞の症状悪化	10.4% (13/125)
低血圧	8.8% (11/125)
末梢血管合併症	8.8% (11/125)
高血糖	8.0% (10/125)
腎疾患/不全	8.0% (10/125)
吐き気	7.2% (9/125)
頭痛	6.4% (8/125)
医師が報告し、臨床調査委員会/コアラボには確認されなかった ICH	5.6% (7/125)

%% (n/N)

なお、手技との関連がある不具合・有害事象は 24.0% (30/125) にみられ、2 例以上認められた事象は、アクセス部位の血腫 5 例、アクセス部位合併症、痛み及び血管攣縮各 4 例、解離、穿孔及び ICH 各 3 例、脳浮腫、標的血管の再閉塞及び腎疾患/不全各 2 例であった。また、機器との関連がある不具合・有害事象は 9.6% (12/125) にみられ、2 例以上認められた事象は、標的血管の再閉塞 3 例、血管攣縮及び解離各 2 例であった。

重篤な有害事象は、68/125 例 (54.4%) に認められ、ICH 13 例 (10.4%)、脳浮腫及び呼吸器疾患/不全各 12 例 (9.6%)、対象脳梗塞の症状悪化 9 例 (7.2%)、感染及び他の肺合併症各

7例(5.6%)、肺炎及び心不整脈各4例(3.2%)、末梢血管合併症、心筋梗塞、腎疾患/不全、新しい部位の脳梗塞、アクセス部位合併症各3例(2.4%)、うっ血性心不全、悪液質、癌、標的血管の再閉塞、及び医師が報告し、臨床調査委員会/コアラボには確認されなかったICH各2例等であった。そのうち、安全性の主要評価項目である「機器関連、手技関連の重篤な有害事象の発生率」は、4.0%(5/125例、アクセス部位合併症及びICH各2例、穿孔1例)であり、すべて手技関連の重篤な有害事象であった。副次評価項目である「90日間の全死亡率」は32.8%(41/125例)であり、主な死亡原因は、脳梗塞症状の悪化10例、脳浮腫9例、ICH6例、肺炎及び呼吸器疾患/不全各3例等であった。また、もう一つの副次評価項目である「症候性ICHの発生率」は11.2%(14/125例)であった。

以上、血流再開率(81.6%)は試験成功の基準とされた48%を上回り、機器関連の重篤な有害事象の発生率(0.0%)は試験成功の基準とされた15%を下回っており、成功の条件を満たしていたと申請者は説明した。

(2) SPEED Study (実施期間：20■年■月～20■年■月(予定)、中間報告、参考資料)

タイプ4の再灌流カテーテルによって治療された脳梗塞患者における本品の有効性と安全性を評価することを目的に、多施設後向きシングルアームケースレビューが日標症例数を100例以下とし、海外2ヶ国、11施設で実施されている。

選択基準は、急性期虚血性脳梗塞の発症から8時間以内に来院し、治療前に脳主幹動脈閉塞(TIMI/修正Thrombolysis In Cerebral Ischemia (TICI) 0-1)が認められ、タイプ4の再灌流カテーテルにより初期治療が行われた患者とされた。なお、非造影CTにより治療前にICHが認められた患者は除外された。

主要評価項目として、「mRS 0-2で定義される術後90日の機能的転帰」、「TIMI及び修正TICI分類で測られる術直後の血管改善に関する血管造影評価」、及び「術関連の重篤な有害事象」が設定され、副次評価項目として、「術後の良い神経学的改善(退院時におけるNIHSSが10ポイント以上改善)」及び「90日間の死亡率」が設定された。

SPEED studyは試験が完了していないため、20■年■月■日時点における中間解析の結果をピボタル試験(タイプ1～3)の結果と比較して以下に示す。

術終了時の血流再開(TIMI II/III)率はSPEED Studyの中間結果の方がピボタル試験に比べて高く、重篤な有害事象発現率はSPEED Studyの中間結果の方が低かった。90日後の死亡率(mRS 6)はSPEED Studyとピボタル試験でほぼ同等であった(表4)。また、動脈穿刺から手技終了までの時間(SPEED Study: 62.3±35.4 min(平均値±標準偏差、以下同様)、ピボタル試験: 119±49 min)及び血流再開に要した時間(SPEED Study: 25.8±25.6 min、ピボタル試験: 52.4±33.8 min)はSPEED Studyの方が短縮されていた。

表 4. SPEED Study とピボタル試験における患者背景及び治療成績の比較

	SPEED study 中間解析 (タイプ 4)	ピボタル試験 (タイプ 1~3)
症例数	74	125
年齢 (平均値±標準偏差)	64.6±15.7	63.5±13.5
術前 NIHSS (平均値±標準偏差)	17.9±6.6	17.6±5.2
t-PA 術前投与	62.2% (46/74)	35.2% (44/125)
TIMI II / III	92.0% (69/75) * #	81.6% (102/125)
TIMI 0 / I	5.3% (4/75) #	16.8% (21/125)
7 日後 NIHSS 10 ポイント以上改善	40.5% (30/74)	31.1% (28/90)
90 日後の mRS ≤ 2	35.3% (18/51)	25.0% (30/120)
90 日後 mRS5+mRS6	41.2% (21/51)	45.8% (55/120)
90 日後 死亡率 (mRS6)	33.3% (17/51)	32.8% (41/125)
重篤な有害事象発現率 (全期間)	28.4% (21/74)	54.4% (68/125)
重篤な有害事象発現率 (術中)	8.1% (6/74)	1.6% (2/125)

*% (n/N) 、 # 74 症例 75 血管

【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外挿することの妥当性について

申請者は、海外臨床試験成績の本邦への外挿の妥当性について、以下のように説明した。

海外臨床試験が行われた米国と本邦の現状を比較した場合、脳梗塞全体の死亡率は本邦の方が低い^{[2], [3]}。これは、本邦では予後が比較的良いとされているラクナ梗塞の発生率が高いのに対し、米国では予後が比較的悪い心原性梗塞の発生率が高いことに起因すると考えられる^{[2]-[4]}。ピボタル試験においては、脳主幹動脈 (ICA、MCA、前大脳動脈 (ACA)、後大脳動脈 (PCA)、脳底動脈 (BA)、椎骨動脈 (VA)) の閉塞に対する評価であることから、穿通枝の梗塞であるラクナ梗塞は本品の適応外となる。

国内外の患者背景の差異について検討するため、海外臨床試験の患者背景を、日本脳神経血管内治療学会ホームページ (<http://www.jsnet.umin.jp/>) にて公開されている「急性期脳主幹動脈閉塞症の実態に関する後ろ向き研究」の結果と比較した。本研究結果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急性期脳梗塞治療の成績である。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 2008 年 12 月 31 日までに入院した急性期脳動脈閉塞患者 1,176 例のデータであり、この集計データから、ピボタル試験と患者背景が同等の患者を抽出できるよう、「発症から病院到着までの時間：8 時間以内、NIHSS ≥ 8、t-PA 術前投与なし、18 歳以上、主要閉塞血管：ICA/MCA/BA/VA」の条件を満たし、かつ 90 日後の予後データが入手可能であった 334 症例の転帰データを抽出した (以下、「本邦データ」という。)。本邦データとピボタル試験の

患者背景を比較した結果、ピボタル試験は本邦データに比べ、NIHSS 11-16 の比率が高く、NIHSS \geq 23 の比率が低かった。また、各主要閉塞血管群の比率は、ピボタル試験は本邦データに比べ、MCA の比率が高く、ICA の比率が低かった（表 5）。

表 5. 本邦データとピボタル試験の患者背景

		本邦データ	ピボタル試験
例数		334	71
年齢	平均値 \pm 標準偏差	—	63.6 \pm 12.9
	中央値(範囲)	77 (23-103)	68 (31-88)
ベース ライン NIHSS	8-10	9.3% (31/334) *	9.9% (7/71)
	11-16	22.5% (75/334)	35.2% (25/71)
	17-22	33.5% (112/334)	36.6% (26/71)
	\geq 23	34.7% (116/334)	18.3% (13/71)
主閉塞 血管	ICA	44.6% (149/334)	19.7% (14/71)
	MCA(M1/M2)	45.8% (153/334)	70.4% (50/71)
	VA/BA	9.6% (32/334)	9.9% (7/71)

*% (n/N)

治療法については、ピボタル試験実施時の米国では、急性期虚血性脳梗塞に対して t-PA を使用した薬物療法が第一選択であり、それは現在に至るまで変更されていない。この点は、本邦における現在の急性期虚血性脳梗塞の治療においても共通している^[9]。また、t-PA の適応基準に関して、本邦と米国の間での相違はほとんどなく、その効果は、適切な投与量を遵守することで相違はないと考えられる。二次的な脳梗塞の再発予防については、抗血小板薬の使用に関して、本邦と米国の間で承認された抗血小板薬の種類に差はあるものの、抗血小板療法のガイドラインに関して、本邦と欧米の差異はわずかであることが報告されている^[2]。したがって、本品を本邦で使用した場合も、t-PA を使用した薬物療法が第一選択で行われ、現在行われている二次的再発予防が行われれば、治療の選択基準に関する日米の環境差はないと考えられる。

また、ピボタル試験において、本品に併用された薬剤及び機器について調査したところ、本邦では未承認の医薬品/医療機器が 30 例に使用されていたが、有効性・安全性評価項目の中に本邦において未承認の医薬品/医療機器の併用の有無によって特段の違いが見られた項目はないことから、未承認の医薬品/医療機器については、本邦で本品を使用した場合の有効性及び安全性の評価に影響を与えるものではないと考えられた。

以上のことから、現在の本邦の医療環境において、急性期脳主幹動脈閉塞症の患者に本品を使用した場合、海外臨床試験と同等の転帰が期待できると考える。

総合機構は、申請者の説明は概ね妥当であるものの、本邦データとピボタル試験の患者

背景の比較で、本邦データでは、MCA よりも予後の悪い ICA の割合が高いことから、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・安全性を踏まえて判断すべきと考える。

(2) 本品の検証にピボタル試験の成績を用いることの妥当性について

1) ピボタル試験の成功の定義について

ピボタル試験の成功の定義が「血流再開率 \geq 48%、かつ機器関連の重篤な有害事象の発生率 \leq 15%」と設定されたことの妥当性について、総合機構は以下のように考える。本品の有効性の指標は、本来、臨床的予後とすべきであり（「(3) 有効性について」の項参照）、血流再開と臨床的予後の相関性が明確になっていないことから、「血流再開率 \geq 48%」でどの程度の臨床的予後の改善が期待できるか不明である。また、「機器関連の重篤な有害事象の発生率 \leq 15%」は、Merci リトリバーの臨床試験（Phase II）における「手技関連の合併症：13%」の内訳が、「以前に関与の無かった血管の塞栓」、「解離」、「穿孔」、「くも膜下出血」及び「穿刺部位からの末梢出血」であったことから、いずれも機器に関連していると Penumbra 社が判断し、指標として設定しているが、手技関連の有害事象と機器関連の有害事象の判断は難しく、適切な判断指標であったとは言い難い。したがって、総合機構は、ピボタル試験の成功の定義は適切であるとは言えず、試験成績は成功の定義を満たしているとしても、その結果のみを以て、本品の有用性が示されたとは言えないと考える。

2) 血栓除去リングの使用を含む試験成績の評価の妥当性について

申請者は、ピボタル試験において、今回申請を行わなかった血栓除去リングが一部の症例で使用されていることから、当該試験成績を血栓除去リングの使用の有無で層別解析した結果を示し、以下のように説明した。

血栓除去リングが有効性・安全性に及ぼす影響について評価した結果、血栓除去リングが併用された被験者の有効性評価項目の達成率は、併用されなかった被験者よりも低かった（表 6）。血栓除去リングは、セパレーター使用後に血栓が残っていた場合に使用するものであったため、この結果は想定されていた。さらに、予後に関する評価項目（mRS \leq 2 及び mRS 6）は、併用症例の方が悪かった。また、重篤な有害事象発生率は、併用された症例の方がより高かった（表 7）。一方、併用症例の術前状態は、併用されなかった症例よりも、術前 NIHSS スコア（併用なし：16.9 \pm 5.1、併用あり：19.7 \pm 5.1、以下同順）、mRS（4.4 \pm 0.8 及び 4.8 \pm 0.4）、ASPECT スコア（Alberta Stroke Programme Early CT Score: 単純 CT による早期虚血サインを定量化したスコア法）（6.4 \pm 3.1 及び 5.5 \pm 2.7）が悪く、心房細動（AF）、うっ血性心不全（CHF）の既往を有する症例が多かった。すなわち、併用症例から得られた本品の有効性及び安全性は、全体の成績を悪くする方に働いたと推測される。したがって、本品の有効性及び安全性を、血栓除去リング併用症

例を含めて評価することに問題はないと考える。なお、当初、本品と血栓除去リングを米国で1つの認可として取得する予定であったが、臨床成績を評価するには血栓除去リングの使用数が少なかったこと等が原因で、最終的に血栓除去リングを抜いた内容で認可されたため、本邦においても本品のみが申請されている。

表 6. 血栓除去リングが各評価項目に与えた影響

評価項目	全体	血栓除去リング		p 値*
		併用なし	併用あり	
TIMI II / III	81.6% (102/125)	86.3% (82/95)	66.7% (20/30)	0.0279
退院時 NIHSS が 4 ポイント以上改善	57.8% (52/90)	60.8% (45/74)	43.8% (7/16)	0.2676
30 日後 mRS ≤ 2	22.8% (28/123)	26.9% (25/93)	10.0% (3/30)	0.0782
90 日後 mRS ≤ 2	25.0% (30/120)	32.3% (29/90)	3.3% (1/30)	0.0011
30 日以内の死亡率	26.4% (33/125)	15.8% (15/95)	60.0% (18/30)	<0.0001
90 日以内の死亡率	32.8% (41/125)	24.2% (23/95)	60.0% (18/30)	0.0006

% (n/N) 、*両側 Fisher 正確確率検定

表 7. 血栓除去リング併用有無時の重篤な有害事象発現率 (いずれかの群で 5%以上)

	血栓除去リング	
	併用なし	併用あり
総発現率	47.4% (45/95)	76.7% (23/30)
脳浮腫	5.3% (5/95)	23.3% (7/30)
呼吸器疾患/不全	8.4% (8/95)	13.3% (4/30)
ICH	10.5% (10/95)	10.0% (3/30)
感染	5.3% (5/95)	6.7% (2/30)
心筋梗塞	1.1% (1/95)	6.7% (2/30)
心不整脈	2.1% (2/95)	6.7% (2/30)
低血圧	0.0% (0/95)	6.7% (2/30)
他の肺合併症	6.3% (6/95)	3.3% (1/30)

% (n/N)

総合機構は、以下のように考える。

ピボタル試験において、血栓除去リングは再灌流カテーテルのみでは十分な血流再開が得られなかった症例に用いられ、その結果、TIMI II 及び III の割合が 66.7%であったことを踏まえると、血栓除去リングの併用が、血流再開率に影響を及ぼすことは明らかである。一方、血栓除去リングの併用あり群で、臨床的予後の指標である 90 日後 mRS ≤ 2 であった症例は 1 例のみであり、ワーストケースとして血栓除去リングを使用した全症例で有効性が認められなかったとしても、「90 日後の mRS ≤ 2」の全体の評価に影響を及ぼさないと考える。本品の有効性は、血流再開率よりも臨床的予後の改善で評価することが重要であることから（「(3) 有効性について」の項参照）、有効性については

当該試験成績に基づき評価することは可能であると考え。安全性評価に対する血栓除去リングの影響については、判断が困難であるが、血栓除去リングの操作が加わることから有害事象の増加に寄与するとしても、減少する可能性は低いと考えられ、血栓除去リングが全体の評価に不利に作用するという申請者の説明は理解することができる。したがって、安全性について慎重に評価する必要はあるものの、当該試験成績で評価することは可能と考える。

3) 改良前の製品を用いた試験成績を評価することの妥当性について

総合機構は、ピボタル試験に使用されたタイプ1及び2の再灌流カテーテル、セパレーターが改良前のモデルであったこと、並びにタイプ3の再灌流カテーテル及びセパレーターは、臨床試験中に二度改良され、各改良品が臨床試験に使用されたことについては、非臨床試験において、臨床試験に使用された製品と申請品との差分がないことが検討されていること（「ホ(1)安全性を裏付ける試験」の項参照）、タイプ3では変更により血流再開成功率、死亡率等に差は認められなかったことを踏まえると、改良前の製品を用いた臨床試験の成績で本品の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

(3) 有効性について

申請者は、有効性の主要評価項目を「血流再開率」としたことについて、血流再開成功（TIMI II/III）症例と血流再開不成功（TIMI 0/I）症例の臨床的予後を示す評価項目の結果を比較検討し、TIMI II/III 症例では、TIMI 0/I 症例に比べ、有効性及び安全性の評価項目で改善傾向が認められたことから（表8）、血流再開率を有効性の主要評価項目として選択したことは妥当と説明した。

表8. ピボタル試験のTIMI 0/IとTIMI II/III症例の治療成績

	全体*	TIMI 0/I	TIMI II/III
退院時NIHSS 4ポイント以上改善	57.8% (52/90)	27.3% (3/11)	61.0% (47/77)
30日後 mRS≤2	22.8% (28/123)	0.0% (0/21)	26.0% (26/100)
90日後 mRS≤2	25.0% (30/120)	0.0% (0/21)	28.9% (28/97)
30日後 死亡率	26.4% (33/125)	38.0% (8/21)	24.5% (25/102)
90日後 死亡率	32.8% (41/125)	52.3% (11/21)	29.4% (30/102)

% (n/N)

*TIMIが判定できなかった症例2例を含む。

総合機構は、ピボタル試験において、血流再開率（TIMI II/III）が81.6%（102/125例）と高かったにもかかわらず、臨床的予後を示す評価項目である「90日後のmRS≤2」が25.0%

(30/120 例) と決して高い効果が認められていなかったことから、TIMI II と TIMI III の患者の割合を示した上で、本邦において本品で治療を行うメリットについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ピボタル試験において、TIMI II (部分灌流) は 66.7% (68/102 例)、TIMI III (完全灌流) は 33.3% (34/102 例) であった。TIMI II 症例が多かった原因・背景 (吸引力、患者背景) を検討したところ、高齢者、比較的太い血管を主閉塞部位に持つ患者、高血圧の既往、脳梗塞の既往、発症から最終血管造影までの時間が長い患者で TIMI II となる傾向が見られた。さらに、90 日後の mRS ≤ 2 の割合は、TIMI III 症例よりも TIMI II 症例で低く (TIMI II: 23.1%、TIMI III: 40.6%)、重篤な有害事象の発現率も TIMI II 症例でやや高い傾向がみられた (TIMI II: 55.9%、TIMI III: 35.3%)。しかしながら、TIMI II 群の「90 日後 mRS ≤ 2」の達成率 (23.1%) は、TIMI 0 / I 群 (0%) に比べ有意に高く、TIMI II 群の 90 日後の死亡率 (32.3%) 及び mRS5 + mRS6 の割合 (44.6%) についても、統計的な差はないものの、TIMI 0 / I 群 (それぞれ 52.4% 及び 66.6%) に比べ低いことが示された。以上のことから、TIMI 0 及び I の患者が本品を使用することにより TIMI II になることは治療上メリットがあると考えた。

総合機構は、本申請においてタイプ 1~4 の本品を申請しているにもかかわらず、ピボタル試験ではタイプ 1~3 の再灌流カテーテル及びセパレーターしか使用されていなかったことから、タイプ 1~3 毎の試験成績を示した上で、タイプ 4 の有効性及び安全性が担保できるのか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ピボタル試験で本品を 1 種類のみ使用した症例の治療成績は下表の通りであり、使用されたタイプ 1~3 の再灌流カテーテル、セパレーターの血流再開率については、タイプに依らずほぼ同等であることが示され、安全性評価に関しても、タイプに依らず同等の成績が得られた (表 9)。

表 9. タイプ別の治療成績

	タイプ 1	タイプ 2	タイプ 3
症例数	11	14	46
TIMI II / III	90% (9/10)	92.9% (13/14)	84.8% (39/46)
TIMI 0 / I	10% (1/10)	7.1% (1/14)	15.2% (7/46)
90 日後の mRS ≤ 2	27.3% (3/11)	28.6% (4/14)	19.6% (9/46)
90 日後の死亡率 (mRS6)	27.3% (3/11)	42.9% (6/14)	30.4% (14/46)
90 日後の mRS5 + mRS6	45.5% (5/11)	50.0% (7/14)	45.7% (21/46)
重篤な有害事象発現率 (全観察期間)	54.5% (6/11)	64.2% (9/14)	50.0% (23/46)
重篤な有害事象発現率 (手技中)	0% (0/11)	0% (0/14)	0% (0/46)

% (n/N)

タイプ 4 の再灌流カテーテル及びセパレーターは、品目仕様に設定した設計検証項目において、タイプ 1~3 と同様に規格値を満たす結果が得られていること（「ロ. 仕様の設定に関する資料」の項参照）、吸引力（30 秒間で吸引した水量）はタイプ 1~3（それぞれ平均 11.0、19.4 及び 23.0 mL/30 sec）に比べてタイプ 4（平均 62.2 mL/30 sec）で高く、予後に大きく影響する血流再開までの時間を短縮できる可能性があること、さらに、タイプ 4 を用いた動物実験で使用に問題がないことが確認されていること（「ホ. 性能に関する資料」の項参照）から、タイプ 4 の臨床での有効性及び安全性は、他のタイプと比べ同等もしくはそれ以上であると考えた。実際、海外で実施されているタイプ 4 の有効性及び安全性を検討する多施設後向きシングルアームケースレビュー（SPEED Study）の中間成績（【臨床試験の概略】(2) SPEED Study」の項参照）から、タイプ 4 の再灌流カテーテルは、タイプ 1~3 に比べ、手技時間の短縮と血流再開率について同等もしくはそれ以上が期待できると推察される。

総合機構は、ピボタル試験における主要閉塞血管毎の本品（タイプ 1~3）の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ピボタル試験における主要閉塞血管毎の本品の有効性は、TIMI II 又は III の症例が ICA 19/23 例（82.6%）、MCA 72/87 例（82.8%）、BA 及び VA 8/11 例（72.7%）であった。また、90 日後の mRS \leq 2 の症例は、ICA 5/23 例（21.7%）、MCA 23/87 例（26.4%）及び BA 1/11 例（9.0%）であった。したがって、ICA 症例に対する本品の有効性が、MCA 症例に対する有効性と比べ劣っているものではないと考える。また、当該試験では、MCA-M3 部位、ACA、PCA を主閉塞血管とする症例の数が限られていたこと（それぞれ 1 例、1 例及び 3 例）から、現時点で当該部位に対する有効性及び安全性は確立されているとは言えず、添付文書で注意喚起を行う。

以上を踏まえ、総合機構は、以下のように考える。

本品の有効性の主要評価項目を「血流再開率（TIMI II /III）」としたことについては、本品は血栓除去を目的とした医療機器であるものの、血栓除去に伴う血流再開が患者の臨床的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。提出された臨床試験成績は、血流再開に成功しても生命予後を改善しない場合があることを示唆していることから、有効性の主要評価項目を「血流再開率（TIMI II /III）」としたことは適切であるとは言いがたく、本品を使用した治療の妥当性を説明するためには、臨床的予後の改善を含めて評価すべきであると考え。ピボタル試験において、高い血流再開率にもかかわらず、臨床的予後は高い効果が得られているとは言えないが、TIMI II（部分灌流）であっても、90 日後 mRS \leq 2 の達成率（23.1%）は、TIMI 0/I 群（0%）に比べ有意に高かったこと、ピボタル試験にはタイプ 4 が使用されていないが、非臨床試験の結果、他のタイプと同様

の品目仕様が設定され、吸引力が他のタイプよりも高いことが示されていること、及びタイプ4を使用した SPEED Study の成績も踏まえると、ピボタル試験は標準療法や既承認の医療機器と同一の試験で直接比較されておらず、本品の有効性は厳密には評価されていないものの、本品の有効性は期待できると考える。

また、ピボタル試験における主要閉塞血管毎の本品の有効性については、ICA と MCA で大きな違いは認められておらず、MCA よりも予後の悪い ICA の割合が高い本邦においても本品は有効性が期待できるとする申請者の説明についても受入れ可能と考える。

(4) 安全性について

1) 本品特有のリスク及び有害事象について

申請者は、本品特有のリスクや有害事象について検討するため、既承認の類似医療機器である Merci リトリーバーの有害事象と比較し、以下のように説明した。

Merci リトリーバーについて公開された添付資料概要には、手技関連の重篤な有害事象のみが検討されていたことから、ピボタル試験の手技関連（疑い含む）の有害事象を、Merci 試験、Multi-Merci 試験と比較した結果、本品の有効性は Merci リトリーバーと同等であり、安全性は Merci リトリーバーと同等あるいは高いと考える（表 10）。

表 10. ピボタル試験及び Multi-MERCI 試験における手技関連の重篤な有害事象

項目	ピボタル試験	Merci 試験	Multi-Merci 試験
手技関連の重篤な有害事象	4.0% (5/125)	12.8% (18/141)	9.8% (16/164)
症候性 ICH	1.6% (2/125)	3.5% (5/141)	3.7% (6/164)
穿孔	0.8% (1/125)	4.3% (6/141)	2.4% (4/164)
アクセス部位の合併症	1.6% (2/125)	2.1% (3/141)	0.0% (0/164)
血管解離	0.0% (0/125)	2.8% (4/141)	3.0% (5/164)
以前に関連のなかった動脈の塞栓	0.0% (0/125)	2.1% (3/141)	0.6% (1/164)
クモ膜下出血	0.0% (0/125)	0.0% (0/141)	0.6% (1/164)

% (n/N) *両側 Fisher 正確確率検定

総合機構は、手技に関連する重篤な有害事象は、Merci リトリーバーと同程度の結果が得られているものの、ICH の有害事象は 36 例 (28.8%) にみられていること（表 3）、手技との関連がある不具合・有害事象として、アクセス部位の血腫（5 例）、アクセス部位合併症、及び血管攣縮（各 4 例）、解離、穿孔及び ICH（各 3 例）、脳浮腫及び標的血管の再開塞（各 2 例）がみられていることから、本品を使用する際は、適切な患者の選択、及び慎重な使用が重要であると考えます。

2) 再灌流カテーテルやセパレーターの先端部破損について

総合機構は、外国の不具合発生事例に再灌流カテーテルやセパレーターの先端部破損

がみられたことから、先端部破損を軽減させるための方策、及びセパレーターの先端部が破損した患者における対応について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

再灌流カテーテルとセパレーターの先端部は、強さと柔軟性を持つという、相反する能力を必要とするため、適切なバランスを考慮して設計されている。本品の操作中に抵抗を感じているにも関わらず、抜去せずに挿入した症例で血管穿孔が起こっていることもあり、先端部の破損を軽減するために、添付文書において注意喚起を行っている。なお、FDAに報告されている不具合の中で血管穿孔は9件であり、単純に販売数(21,429本)に基づき計算すると、頻度は0.042%であった。また、セパレーターの先端部が破損した患者における対応として、報告された事例では、アリゲーター鉗子やスネアを用いて回収が行われているが、製品講習会のトラブルシューティングの中で、経験豊富な医師が、併用するデバイスで破損した場合の対処法を説明する予定である。

総合機構は、申請者の回答を了承した。

3) リスク低減化について

総合機構は、ピボタル試験において、術前NIHSSスコア高値の患者及びICA患者で死亡率が高い傾向がみられたことから、本品適用の是非を慎重に判断するよう注意喚起の必要性はないか、また、高齢者についても同様に注意喚起する必要はないか、また、ICHのリスク低減化のために注意喚起を行う必要はないか、申請者に説明を求めたところ、申請者は、添付文書に記載する旨回答したことから、機構は回答を了承した。

総合機構は、安全性について以下のように考える。

本品の有害事象はMerciリトリーバーに比べ有害事象が増加するという成績は得られていないことから、現時点でMerciリトリーバー以上に注意喚起が必要とは考えていない。しかしながら、本品を使用しても血流再開が得られなかった場合のリスクは、本品を使用しなかった場合と比較して高くなること、本品は高い血流再開率にもかかわらず、90日後の死亡率が32.3%であることを踏まえると、本品の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、適切なトレーニングを受けた上で、添付文書に記載された注意等に従って選択された患者に対して適正に使用することが重要であると考えます。

(5) 本品の臨床的位置付けについて

総合機構は、本邦で類似医療機器であるMerciリトリーバーが承認されていることを踏まえ、本品特有のメリット及びリスク、並びに海外における本品とMerciリトリーバーの使い分けについて説明するよう求めた。

申請者は、本品の臨床的位置付けについて説明するに当たり、Merciリトリーバーが使用

された MERCI 試験^[6]及び Multi-MERCI 試験^[7]とピポタル試験の成績を比較し、以下のように説明した。

MERCI 試験 (2001 年 5 月～2003 年 12 月) 及び Multi-MERCI 試験 (2004 年 1 月～2006 年 7 月) は試験実施時期、患者背景 (適用血管、入院時 NIHSS スコアの上限値、t-PA 併用の有無) などが異なるため、厳密な比較は困難であるが、MERCI 試験及び Multi-MERCI 試験と本試験の患者背景 (表 11) 及び臨床成績 (表 12) を適用血管 (ICA、MCA-M1、MCA-M2、BA 及び VA) で調整し、比較検討した。さらに、t-PA 術前投与の有無で比較検討した (表 13)。

なお、MERCI 試験の主な組入れ基準は、急性期脳卒中の兆候を示し、造影後、血栓性塞栓が示された、NIHSS スコア ≥ 8 、症状発生から 8 時間以内、症状発生時間が 0～3 時間で静脈内 t-PA が禁忌の患者 (18 歳以上) であり、Multi-MERCI 試験の組入れ基準は、症状発生時間が 0～3 時間で静脈内 t-PA が無効であった場合を組入れ基準に加えたことを除き、MERCI 試験と同様であった。

表 11. ピポタル試験、MERCI 試験及び Multi-MERCI 試験の患者背景

	ピポタル試験	MERCI 試験	Multi-MERCI 試験
被験者数	119 例	141 例	164 例
年齢 (平均値 \pm 標準偏差)	63.6 \pm 13.7	67.0 \pm 15.5	66.2 \pm 17.0 (111 例)
主閉塞血管	ICA	19.3% (23/119) *	19.1% (27/141)
	MCA-M1	57.1% (68/119)	51.8% (73/141)
	MCA-M2	14.3% (17/119)	4.9% (7/141)
	BA 及び VA	9.2% (11/119)	9.9% (14/141)
ベース NIHSS (平均値 \pm 標準偏差)	17.5 \pm 5.1	20.1 \pm 6.6	19.0 \pm 6.3 (111 例)
t-PA 術前投与	36.1% (43/119)	0% (0/141)	29.3% (48/164)
治験時期	06' - 07'	01' - 03'	04' - 05'

*% (n/N)

表 12. ピポタル試験、MERCI 試験及び Multi-MERCI 試験の試験成績

	ピポタル試験	MERCI 試験	Multi-MERCI 試験
被験者数	119 例	141 例	164 例
手技中止 (頸動脈の狭窄・血管の蛇行による)	0 例	3 例	9 例
血流再開 (TIMI II/III)	83.1% (98/118) *	48.2% (68/141)	54.9% (90/164)
90 日後死亡率	34.7% (40/115)	43.5% (60/138)	33.5% (54/161)
90 日後の mRS ≤ 2	24.3% (28/115)	27.7% (36/130)	36.3% (58/160)
症候性 ICH	11.8% (14/119)	7.8% (11/141)	9.8% (16/164)
無症候性 ICH	17.6% (21/119)	27.7% (39/141)	30.5% (50/164)

*% (n/N)

表 13. ピボタル試験及び Multi-MERCI 試験の t-PA 術前投与の有無での試験成績

	t-PA 術前投与なし		t-PA 術前投与あり	
	ピボタル試験	Multi MERCI 試験	ピボタル試験	Multi MERCI 試験
被験者数	76 例	116 例	43 例	48 例
血流再開 (TIMI II/III)	81.3% (61/75)	53.4% (62/116)	86.0% (37/43)	58.3% (28/48)
90 日後死亡率	34.7% (25/72)	43.4% (49/113)	34.9% (15/43)	27.7% (13/47)
90 日後の mRS5+6	43.1% (31/72)	—	48.8% (21/43)	29.8% (14/47)
90 日後の mRS ≤ 2	19.4% (14/72)	39.8% (45/113)	32.6% (14/43)	27.7% (13/47)

% (n/N)

一方、安全性については、発生に差が認められた有害事象はなかった。

以上の比較から、本品の有効性は Merci リトリーバーと同等であり、安全性は「(4) 安全性について」の項で示したように、Merci リトリーバーと同等あるいは高いと考えた。

本品の特徴として、①血栓回収のためにカテーテルを塞栓部位の遠位側血管に進める必要がない、②バルーン付きガイディングカテーテルを併用する必要がない、③血栓除去中にバルーン付きガイディングカテーテルで内頸動脈又は椎骨動脈起始部の閉塞を行う必要がない、④閉塞部位及びその近傍血管に、狭窄や屈曲が存在しても使用可能である、という点がある。したがって、本品は Merci リトリーバーと比較して以下のメリットがあると考えられる。(i) 本品は特徴①及び②により、手技の煩雑性を減らすことができ、その結果、早期の血流再開が得られる。(ii) 本品は、血管造影できない部分にガイドワイヤーやカテーテルを進める操作が不要で、塞栓部位を通過させる必要がないため、Merci リトリーバーに比べ血管の解離や穿孔のデバイス関連有害事象発生率が低減できる。(iii) 本品は、閉塞部位及びその近傍血管に狭窄や屈曲が存在するため、Merci リトリーバーでは先端のループ型のワイヤー形状が引っかかり、血栓の回収が困難と予想される症例にも使用できる。

海外において、本品と Merci リトリーバーの使い分けは医師の判断で決められているが、MCA-M1 閉塞の場合には Merci リトリーバーを使用し、ACA、内頸動脈末端部、MCA-M2 やそれより末梢血管の閉塞の場合は、血管の物理的な位置関係（分岐箇所、角度、ねじれ、径など）、血管径、血管の蛇行の理由で本品が使用されるといった事例もある。

総合機構は、急性期脳梗塞に対する本品の臨床的位置付けについて、タイプ 1~3 の有効性は Merci リトリーバーに比べ若干劣る可能性があるが、タイプ 4 を含めると、同程度の有効性が期待できる。また、安全性は Merci リトリーバーと比べ劣るという成績は得られていないことから、Merci リトリーバーと同様、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急性期脳梗塞（発症から 8 時間以内）に対して本品を用いることは可能であり、本品と Merci リトリーバーでは機器のもつ特性が異なることから、新たな急性期脳梗塞治療の選択肢となるものと考えられる。

(6) 本品の使用目的、効能又は効果について

総合機構は、本試験では発症 3 時間以内の患者については、t-PA 治療が無効、あるいは禁忌の患者を対象としているにも関わらず、申請時の本品の「使用目的、効能又は効果」は、「頭蓋内脳血管閉塞の急性期脳梗塞患者（発症から 8 時間以内）に対し、経皮経管的にカテーテルを挿入し、吸引により血栓を回収することにより血流改善を行うものである。」となっていたことから、Merci リトリーバーの「使用目的、効能又は効果」を参考にして、適切な記載にするよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

FDA の 510 (k) 認可では、本品の適応に発症 3 時間以内の t-PA 適応患者を外す旨の記述はない。しかしながら、本試験では本品の t-PA 適応患者に対する有効性と安全性については検証できていない。したがって、本邦での使用目的・効能又は効果については、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とし、以下の記載にすることとした。また、上述したように（「(3) 有効性について」の項参照）、ピボタル試験では、MCA-M3 部位、ACA、PCA を主閉塞血管とする症例の数が限られていたことから、現時点で当該部位に対する有効性及び安全性は、確立されているとは言えず、添付文書で注意喚起を行う。

【使用目的、効能又は効果】

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、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、血流の再開通を図るために使用する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。

製造販売後の臨床使用実態下における本品の安全性及び有効性を評価するため、予定症例数を連続 1,000 症例（ただし 3 年間で 1,000 症例に満たない場合は、全例とする）とする。本品は、類似医療機器に比較して血流再開率のはるかに高いにもかかわらず、臨床結果に大きな優位性を示すことができなかつたこと、術前の不可逆的な梗塞範囲の広がり、本品使用時の臨床成績に影響を与える可能性が示唆されたことから、重点調査項目として、術前の ASPECTS 値、手技後の血流再開の有無、本品使用前、退院時及び術 90 日後の mRS、並びに重篤な有害事象の発現率を設定する。

機構は、以下のように考える。本申請に当たり提出された臨床試験成績はすべて海外で実施されたものであり、日本人における本品の有効性及び安全性は検討されていないこと、ピボタル試験では、再灌流カテーテルのみによって十分な血流再開が得られなかった症例

に対して、今回の申請において構成品として含まれていない血栓除去リングが用いられており、本品により血流再開が困難だった患者の有効性及び安全性が明確に評価されていないことから、本品が使用された全症例を対象とした調査（全例調査）を実施することが必要である。また、本品の適応部位における有効性及び安全性の情報、並びに実臨床下では、本品と既承認の Merci リトリーバーが併用される可能性が想定されることから、併用時の有効性及び安全性の情報も収集できるような実施計画案にすべきであると考え。本邦における本品の使用経験がないことから、現時点において連続 1,000 症例の調査で十分とは言い難く、実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であるものの、提出された調査計画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。

(8) 専門協議の結果を踏まえた対応

上記 (1) ～ (7) の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、本品を使用しても血流再開が得られない症例、再開通に伴いリスクが想定される症例を除外していくことが可能になれば安全使用に寄与すると期待できることから、製造販後調査において、明らかにしていく必要があるとの意見が出された。さらに、総合機構のピポタル試験の有効性に関する判断は、臨床的予後の改善で評価することを重視しているため結論には影響しないが、当該試験では再灌流カテーテルのみでは十分な血流再開が得られなかった症例に血栓除去リングを使用しており、血栓除去リングを使用しなかった場合には、TIMI II/III が得られた割合は 65.6% (82/125 例) となり、Multi-MERCI 試験では 68% であったことを踏まえると、本品に対する印象がやや異なってくるとの意見、両機器の設計や使用方法から、固いあるいは繊維性の塞栓は Merci リトリーバーの使用が、柔らかい塞栓や血栓は本品の使用が適することは明らかであり、両者は補完的な要素もあるため、使い分けにより治療の有効性あるいは安全性が拡大されることが期待されるとの意見、今後、本品と Merci リトリーバーの併用も考えられるとの意見等が出された。

総合機構は、本品と Merci リトリーバーの併用については、ピポタル試験において有効性及び安全性が検証されていないことから、添付文書の「使用上の注意」において、本品と Merci リトリーバーの併用したときの有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると判断した。また、本申請では、血栓除去リングは申請されていないことから、専門委員の意見を踏まえ、本品の血流再開率を適切に情報提供する必要があると判断した。

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。

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。本品は吸引により脳梗塞の血栓を除去し、血流を回復させることを目的に設計された血栓吸引用のデバイスである。本品の審査における主要な論点は、①本品で治療を行う妥当性について、②血流再開不成功に伴うリスク及びリスク低減化措置について、③タイプ4の承認の可否についてであった。専門委員との協議結果を踏まえた総合機構の判断は以下の通りである。

- ① 本品のタイプ1～3を用いたピボタル試験において、高い血流再開率にもかかわらず、臨床的予後は高い効果が得られているとは言えない。本品による血流再開は、TIMI II（部分灌流）の割合（66.7%）が多かったが、TIMI II（部分灌流）であっても、90日後 mRS \leq 2の達成率（23.1%）は、TIMI 0/I群（0%）に比べ有意に高く、TIMI II群の90日後の死亡率（32.3%）及び mRS5+mRS6の割合（44.6%）についても、統計的な差はないものの、TIMI 0/I群（それぞれ52.4%及び66.6%）に比べ低いことが示された。以上のことから、TIMI 0及びIの患者が本品を使用することによりTIMI IIになることは治療上メリットがあると考えられる。また、類似医療機器であるMerci リトリーバーや標準治療に比べ有害事象が増加するという成績は得られていないこと、本邦では、t-PAで効果が得られなかった、あるいはt-PAの適応外の急性期脳梗塞患者に対して使用できる血管内治療機器は、Merci リトリーバーしか承認されておらず、本品は、Merci リトリーバーとは機器としての特性が異なっていることから、急性期脳梗塞の脳血管内治療において新たな選択肢となり得ること等を踏まえると、本品を臨床現場に提供する意義はあると考える。
- ② 本品を使用しても血流再開が得られなかった場合のリスクは、本品を使用しなかった場合と比較して高くなること、本品は高い血流再開率にもかかわらず、90日後の死亡率が32.3%であることを踏まえると、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と考えられる。したがって、Merci リトリーバーと同様に、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。さらに、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を付し、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を付すことが妥当と判断した。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、発症後経過時間を全例調査し、予後との関連性について分析するよう、承認条件3を付すことが妥当であると判断した。また、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。

- ③ ピボタル試験に使用されていないタイプ4の有効性及び安全性について、吸引力試験、ブタに対する動物試験、SPEED studyの中間解析結果、及びタイプ1~3を検証したピボタル試験のタイプ別の治療成績から、本品はタイプに依らず一定の血行再開能を有すると判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下に示す承認条件を付すことにより、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、効能又は効果

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、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、血流の再開通を図るために使用する。

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。

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。

6. 引用文献

- [1] Wade S. Smith et al., *Stroke* 36: 1432-1438, 2005
- [2] Shinohara Y et al., *Cerebrovasc Dis*; 21(suppl 1):17-24, 2006
- [3] Kimura K et al., *Cerebrovascular Diseases* 18:47-56, 2004
- [4] Ueshima H et al., *Circulation* 118:2702-2709, 2008
- [5] 脳卒中治療ガイドライン 2009 <http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>
- [6] Wade S. Smith et al., *Stroke* 36: 1432-1438, 2005
- [7] Wade S. Smith et al., *Stroke* 39: 1205-1212, 2008