

平成24年5月25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] 中心静脈留置型経皮的体温調節装置システム
[販売名] サーモガードシステム
[申請者] ZOLL Circulation, Inc.
[申請日] 平成19年12月3日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成24年5月25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。

再審査期間を3年間として承認することが適当である。高度管理医療機器、特定保守管理医療機器及び生物由来製品に該当し、特定生物由来製品には該当しない。

審査報告書

平成 24 年 5 月 7 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] : 中心静脈留置型経皮的体温調節装置システム (新設予定)
[販 売 名] : サーモガードシステム
[申 請 者] : ZOLL Circulation, Inc.
[申請年月日] : 平成 19 年 12 月 3 日
[審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 24 年 5 月 7 日

- [類 別] : 機械器具 (12) 理学診療用器具
- [一般的名称] : 中心静脈留置型経皮的体温調節装置システム (新設予定)
- [販 売 名] : サーマガードシステム
- [申 請 者] : ZOLL Circulation, Inc.
- [申請年月日] : 平成 19 年 12 月 3 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

「サーモガードシステム」(以下「本品」という。)は、体温管理が必要な患者に対し、灌流液(生理食塩水)が循環するバルーンを備えた中心静脈カテーテル(以下「灌流式バルーン付中心静脈カテーテル」という。)を介し血管内で血液との熱交換を行うことにより、体温調節を行う体温調節補助装置である。本品は、内部に恒温槽を有し温度調節された灌流液を送り出す本体装置(以下「本体装置」という。)、灌流液を装置本体に導入する体外回路を構成するスタートアップキット、灌流式バルーン付中心静脈カテーテル及び電源コードから構成される。

本品の性能に係る評価資料として、本品の基本的な有効性及び安全性に関する資料と、体温調節能力に関して動物を用いた試験に関する資料が提出された。中心静脈カテーテルとしての性能、電気的安全性、生物学的的安全性等の基本的な性能については特段の問題がないことが示された。体温調節機能について評価した動物試験においては、設定体温に低下させるまでに長時間を有する個体が観察された。当該試験は体温調節能力を有する健全な動物を使用しており、この結果をそのまま病態に適応するには限界はあるものの、本品単独では体温低下性能が強くないことを示唆する結果が得られた。

臨床使用上の有効性及び安全性の評価資料として、本品を用いて米国で行われた臨床試験成績に関する資料が提出された。発熱を伴う急性重症脳障害を有する対象患者に対し、有効性については、体温-時間曲線下面積に基づく発熱による負荷が、被験群では対照群と比較し低下することが確認された。安全性については、死亡及び有害事象について、対照群を有意に上回る発生頻度は確認されなかった。これらの成績から、発熱を伴う急性重症脳障害の患者に対し、従来法を補助して発熱負荷を軽減し、従来法単独よりも発熱負荷量を低減すること及び当該患者に本品を併用した際の安全性が確認された。

当初の使用目的の記載では低体温療法への適用が明確でなかったが、使用の対象に低体温療法が必要な患者を包含しているかの問いに対し、申請者は包含していると回答したため、低体温領域の体温管理における有効性及び安全性について評価した。低体温療法へ適用するためには、低体温への体温低下にかかる性能のみならず、低体温からの復温に関する性能も示すことが必要であるが、これらを評価可能な臨床試験成績の添付は無かった。低体温領域の体温管理については非臨床試験による評価で臨床上の有効性及び安全性を示すことが困難であることに加え、低体温領域への使用に関する臨床試験成績は提出されていないことから、低体温領域への使用にかかる性能を担保するのは困難と考え、使用目的から低体温療法を除くことを明示した上で、対象患者を急性重症脳障害に伴う発熱患者に限定することが妥当と判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、提出された資料により評価された範囲に限定するため、以下の使用目的に整備した上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

集中治療室等において、中心静脈用カテーテルを必要とする急性重症脳障害に伴う発熱患者に対し、発熱負荷を軽減するための解熱剤、冷却用ブランケット等の補助として、専用の中心静脈留置型熱交換用灌流式バルーン付カテーテルを介し血管内で血液との熱交換を行う（ただし、低体温療法を除く。）。

審査報告

平成 24 年 5 月 7 日

1. 審議品目

- [類 別] : 機械器具 (12) 理学診療用器具
- [一般的な名称] : 中心静脈留置型経皮的体温調節装置システム (新設予定)
- [販 売 名] : サーモガードシステム
- [申 請 者] : ZOLL Circulation, Inc.
- [申請年月日] : 平成 19 年 12 月 3 日 (製造販売承認申請)
- [申請時の使用目的] : ICU 等において、中心静脈カテーテルを必要とする患者であって、かつ、体温管理を必要とする患者に対し専用の灌流式バルーン付き中心静脈カテーテルを介し血管内で血液と熱交換を行う体温調節補助装置である。

2. 審議品目の概要

本品は、体温管理が必要な患者に対し、専用の灌流式バルーン付中心静脈カテーテルを介し血管内で血液との熱交換を行うことにより、体温調節を行う体温調節補助装置である。

本品は、操作パネルを装着し温度管理を司る装置本体 (図 1)、灌流する生理食塩水を装置本体に導入する体外回路を構成するスタートアップキット (図 2)、患者体内に留置される灌流式バルーン付中心静脈カテーテル (修飾ヘパリンナトリウムがコーティングされている。図 3) 及び電源コードから構成される。本品に含まれる灌流式バルーン付中心静脈カテーテルの種類は、カテーテルの全長及び薬剤ルーメン数の違いで CL-2085 及び CL-2295 (以下「CL タイプ」という。) の 2 種類がある (表 1)。

一般的な中心静脈用カテーテルを挿入する手技と同様に灌流式バルーン付中心静脈カテーテルを挿入し、当該カテーテルの灌流インフロールーメン及び灌流アウトフロールーメンと本体装置内に設置したスタートアップキットを接続して、本体装置で目標体温を設定し、動作を開始する。別に併用する深部体温計 (本邦で別途承認又は認証を取得した医療機器) から得られる患者の深部体温計から得られる情報を基に灌流液の温度が自動調節され、設定した目標体温に維持されるよう常に灌流液の温度が調整される。

なお、灌流式バルーン付中心静脈カテーテルとして、CL タイプの他、IC-3585、IC-3893、IC-4593 (以下「IC タイプ」という。) を含む 5 種類のカテーテルが申請されていたが、後述する「チ 臨床試験成績に関する資料」中の【対象患者及び使用目的の妥当性について】

に記載するとおり、本品の使用目的から低体温療法を含めないことを明示したため、海外で低体温領域を使用目的として販売されている IC タイプのカテーテルについては、本申請から削除するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。これに伴い IC タイプの性能及び有効性を示す資料については削除したが、安全性に関する資料については CL タイプに共通するものも多いことから、削除せずに評価した。



図1 製品外観写真（装置本体）



図2 製品外観写真（スタートアップキット）

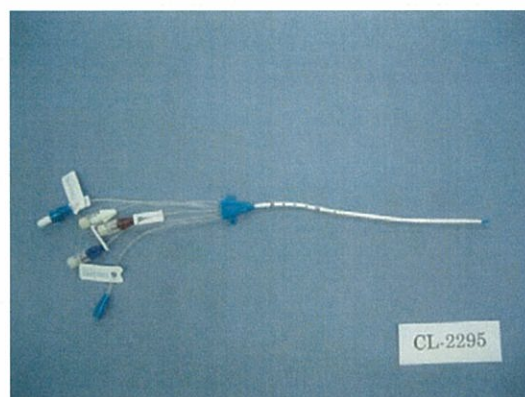


図3 製品外観写真（カテーテル）

表1 カテーテルの種類

モデル名	カテーテル全長	カテーテル直径	バルーン直径	バルーン個数	薬剤ルーメン	挿入部位	バルーン留置部位
CL-2085	200 mm	2.83 mm (8.5 Fr)	4.0 mm* 5.0 mm**	2	2	内頸静脈	上大静脈
						鎖骨下静脈	下大静脈
CL-2295	220 mm	3.10 mm (9.3 Fr)	4.0 mm* 5.0 mm**	2	3	内頸静脈	上大静脈
						鎖骨下静脈	下大静脈

*カテーテルの近位側のバルーンの直径を指す。

**カテーテルの遠位側のバルーンの直径を指す。

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「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】

発熱は、感染症や非感染性の炎症等、様々な要因で発生するが、脳卒中急性期中枢性高熱は予後不良の因子であり^{1,2}、発熱管理は脳卒中急性期の患者の状態管理において重要な事項の一つとされている。また、脳組織への直接の損傷、頭部外傷、出血性脳卒中又は脳神経外科手術などによる出血に起因する神経障害によっても非感染性の発熱が起こることが知られており、集中治療室（ICU）に収容される脳神経外科の重篤患者が発熱を呈することは一般的である^{1,3,4,5}。American Heart Association が設定した急性虚血性脳卒中及び突発性脳内出血患者の管理におけるガイドラインでは、これらの発熱に対し、体温を標準値に維持することが推奨されており^{6,7}、American Association of Neurological Surgeons もまた、発熱の管理を頭部外傷患者における続発性障害の予防手段として推奨⁸するなど、発熱の管理は ICU に収容される脳神経外科患者における標準治療となっている。

米国の主要医療施設の大多数における標準的な発熱の管理法は、解熱剤による薬物療法又は体表もしくは胃を物理的に冷却する表面冷却法である。本邦においても発熱の管理に解熱剤による薬物療法や冷却用ブランケットによる表面冷却法が用いられているが、十分な効果が得られない患者もいる。また、解熱剤の使用に伴う副作用について重症患者ではより慎重に考慮する必要があり、発熱管理の難しさにつながっている。このような薬剤による発熱管理が難しい場合に、表面冷却法の併用は広く普及しているが、体表からの冷却は原理的に効率が悪く、体温を頻回に確認する必要があることから非常に手間のかかる手法であり、処置が適切でない場合、過冷却によって患者の皮膚が壊死する可能性や、患者に震えが起り、かえって体温が上昇するおそれがあることから⁹、体表以外から効率的に体温を下げられる冷却システムの開発が望まれていた。これらの臨床的ニーズに応じるため、米国 Alsius 社（現在は ZOLL Circulation 社）は、ICU に収容される脳神経外科患者の解熱治療の補助的機器として、従来からの方法に併用することが可能であり、原理的に従来の手法より効率良く冷却する体内冷却法を用いたシステムとして本品を開発し、2000 年から 2002 年に米国において臨床試験を実施した。その後低体温療法にも応用できる可能性を念頭に IC タイプを開発し、低体温領域での使用を使用目的として CE マークを取得し

たことを受け、IC タイプも本申請に加えた上で、低体温療法の適応を含め申請された。

【外国における使用状況】

本品の装置本体は2001年12月に欧州連合（EU）にてCEマークを、2003年8月には米国にて510(k)（K060308）を取得している。CLタイプのカテーテルについては、CEマーク及び510(k)をそれぞれCL-2085は2000年6月、2003年8月に、CL-2295は2000年12月、2003年8月に取得している。

CLタイプのカテーテルは、米国において中心静脈カテーテルの留置を必要とし、解熱鎮静剤の投与等を受けている脳梗塞患者、脳内出血患者に対して、体温調節の補助の使用目的で認可されている。

米国、EU他諸外国における2012年3月現在の販売実績は、装置本体は1,427台、各カテーテルについてはCL-2085が1,992本、CL-2295が14,418本である。

本体装置について海外で報告された不具合としては、アラームの誤作動、電源装置の不具合、スタートアップキットからの生理食塩水漏れが報告されている。対策として、不具合の原因となった部品の交換、ソフトウェアのアップデート、不良製品の出荷を防ぐための検査工程の追加等が行われた。

カテーテルに関する不具合として、バルーンが十分に膨らまないことによる内部の灌流液の流量の減少及び熱交換能の低下並びにバルーンからの生理食塩水の漏れが確認された。バルーンの膨張不良については、製造所内の試験で確認されたものであり、対象となる出荷済の3ロット（202本）を全て回収した。バルーンの膨張不良の原因は、バルーン形成工程において本来行われるべき熱緩和処理が行われなかったことであったため、膨張不足に関する是正措置として成形されたバルーン受け入れ時にロット毎に収縮テストを行うこととされた。バルーンからの生理食塩水漏れの原因は不明であったが、出荷される全数に対して陽圧リークテストを行う是正措置がとられた。

総合機構は、工程中の検査項目を増やすことで工程のばらつきは確認出来ること、対策がなされた後に製造販売された製品で同様の不具合が起こっていないことから、これを了承した。

ロ. 仕様の設定に関する資料

装置本体の性能については、表示及び設定範囲（目標温度設定、患者体温表示、温度コントロール速度設定、温度センサ表示精度、温度コントロール精度、患者体温アラーム）、温度コントロール槽（ポンプ容量、温度範囲）、ローラポンプ速度（流量）が設定された。装置本体の安全性については、電気的安全性に関する項目として、電気的安全性（UL 60601-1: 2003 Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance.（国際電気標準会議（International Electrotechnical Commission; IEC）規格に準拠して米国で作成された規格））、システム安全性（EN/IEC

60601-1-1: 1997 Medical electrical equipment - Part 1-1: General requirements for safety - Collateral standard: Safety requirements for medical electrical systems)、電磁両立性 (EN/IEC 60601-1-2: 2001 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for safety - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests) が設定された。

灌流式バルーン付中心静脈カテーテルの性能として、表面性状 (ISO 10555-1: 1995 4.3 Surface)、流量 (ISO 10555-3: 1996 4.6 Flowrate)、破断強度 (ISO 10555-1: 1995 4.5 Force at break, ISO 10555-3: 1996 4.7 Force at break) 及び熱交換能が設定された。灌流式バルーン付中心静脈カテーテルの安全性に関する項目として、生物学的安全性については ISO 10993-1 が設定され、滅菌に関連する仕様として残留エチレンオキシドの限度値を $25 \mu\text{g/g}$ 以下とすること、無菌性保証水準 (SAL) として 10^{-6} を担保することが設定された。

総合機構は、スタートアップキットに関する仕様並びに灌流式バルーン付中心静脈カテーテルに関するバルーンの強度に関する仕様、エンドトキシン試験及び中心静脈用カテーテル承認基準を踏まえた仕様を設定する必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、スタートアップキットに関する仕様として、接合部の引っ張り強度及び加圧漏れ強度を設定し、これらの仕様を本品が満たしていることを確認する試験成績書を提出した。また、灌流式バルーン付中心静脈カテーテルに関しても仕様にバルーンの破裂強度、エンドトキシン試験、中心静脈用カテーテル承認基準の中で求められている性能要求事項として気密性を仕様に追加し、これらに設定される仕様を本品が満たしていることを確認する試験成績書を提出した。

総合機構は、申請者の回答により、本品全体として基本的な性能及び安全性を担保するための仕様が十分に設定されたことを確認し、これを了承した。

ハ、安定性及び耐久性に関する資料

本品の安定性に関する資料として、構成品である灌流式バルーン付中心静脈カテーテルについて、エチレンオキシドガス滅菌後最長で 2 年相当の加速劣化検体及び 2 年間の実時間保存検体を対象とした安定性試験の試験成績が提出された。

灌流式バルーン付中心循環カテーテルを構成する原材料は新規性の高い原材料ではなかったものの、自社における承認前例を有している原材料ではなかったことから、安定性の検証が行われた。試験項目は仕様を全て網羅しており、全ての試験において試験規格に適合していることが確認された。

総合機構は、構成品であるスタートアップキットについても、安定性の検証が必要と判断し、申請者に対してスタートアップキットに関する安定性検証資料の提出を求めた。これに対して、申請者はスタートアップキットに関する安定性試験の試験成績を提出した。

総合機構はスタートアップキット及び灌流式バルーン付中心静脈カテーテルに関する全ての安定性試験の試験成績によって、本品の 2 年間の安定性が担保されているとする申請

者の見解を妥当と判断した。

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

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。）、医療機器の製造管理及び品質管理規則（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件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

【電気的安全性及び電磁両立性】

本品の電気的安全性及び電磁両立性については、本体装置を対象として仕様に設定した規格（UL 60601-1、EN/IEC 60601-1-1 及び EN/IEC 60601-1-2）に適合することを示す資料が提出され、全ての規格に適合することが示された。

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、これを了承した。

【生物学的安全性】

本品の生物学的安全性については、血液及び体液に接触する構成部品である灌流式バルーン付中心静脈カテーテルを対象として、当時の本邦における生物学的安全性評価の指針として定められた平成 7 年 6 月 27 日付薬機第 99 号「医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的試験のガイドラインについて」（以下「生物学的安全性ガイドライン」という。）に従い、細胞毒性、感作性、刺激性／皮内反応、急性全身毒性、亜急性毒性、遺伝毒性、発熱性物質、埋植、血液適合性について試験が実施された。全ての試験において試験規格への適合を示す資料が提出された。また、仕様においては、生物学的安全性ガイドラインと同等である ISO10993-1 が設定された。

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】

本品の本体装置に対する機械的安全性については、【電気的安全性及び電磁両立性】の項に記載した医用電気機器の安全性に関する規格 UL 60601-1 への適合を示す資料中において、機械的安全性に関する項目が併せて評価されており、【電気的安全性及び電磁両立性】の資料を参照する旨記載された。

総合機構は、本体装置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。

【性能に関する資料】

本品のうち装置本体の性能に関する試験として、仕様に設定されている試験に加え、冷却エンジン機能試験、冷却剤温度差検出機能試験、気泡検出機能試験、第一、第二温度差検出試験に関する資料が提出され、仕様に設定された試験を含め提出された全ての試験について設定した基準に適合していることを示す試験成績が提出された。灌流式バルーン付中心静脈カテーテルの性能に関する試験として、仕様に設定されている試験に加え、寸法検査、ガイドワイヤ試験、パージング/プライミング試験、カテーテル破壊試験（陰圧）、カテーテル寿命試験、カテーテル破壊試験（陽圧）、曲げ耐性試験に関する資料が提出され、仕様に設定された試験を含め提出された全ての試験について、設定した基準を満たしていることを示す試験成績が提出された。仕様に設定されなかった試験については、本品の形状、原材料、使用方法等によって、その性能及び安全性は担保可能であるため、特段仕様として設定されなかった。

前述のロ、仕様の設定に関する資料の項に記載したように、追加設定されたスタートアップキットに関する仕様並びに灌流式バルーン付中心静脈カテーテルに関して追加されたバルーンの破裂強度、エンドトキシン試験及び気密性に関する仕様に設定されている試験について、設定された基準に適合していることを示す資料が提出された。

総合機構は、性能に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【効能を裏付ける資料】

本品を生体に適用した際の温度制御能及び安全性を確認するため、CLタイプのカテーテルを用いて、健常なヒツジ9頭を被験群5頭（体重42-104 kg、平均体重80 kg）、対照群4頭（体重60-78 kg、平均体重66 kg）に割り付け、被験群にはCL-2085を留置し、対照群には安全性評価の対照として一般的な中心静脈用カテーテルである既承認品 [REDACTED] を留置した。被験群に対して温度制御性能評価として冷却能、目標温度維持能、加温能を評価し、両群に対して、安全性評価として、血液検査（CBC及びPTT測定）及び病理学的所見（上大静脈及び肺）を確認した。温度制御性能については、ポンプ流量を200±5 mLに設定し、設定温度を“体温-2℃”に設定して本品のみを用いて7時間体温調節を行なった。冷却性能である冷却設定温度到達時間を測定し、目標温度維持能については、目標温度到達の後、温度管理開始から7時間経過するまでの体温の経時変化から評価した。加温能については、7時間体温調節を行なった個体に対し、冷却開始前の体温を目標体温に再設定し、加温開始から2時間後の体温経時変化を測定した。

冷却能について、被験群の中で最も体重が軽い検体（42kg）が最も速く冷却設定温度へ到達（90分で到達）し、比較的体重が重い検体（100kg）が冷却設定温度への到達に最も時間を要した（303分で到達）が、最も時間を要した検体よりも若干体重が重い検体（104kg）が150分で冷却設定温度へ到達しているなど、体重と冷却に要する時間との間に明確な相

関はなかった。目標温度維持能については、目標温度からの誤差は+0.2℃～-0.6℃の範囲であった。加温能について、1時間あたりの温度上昇は最大で0.9℃、最小で-0.1℃、2時間後に最大1.6℃、最小0.1℃であり、いずれの検体においても加温後2時間時点で目標温度に達していなかった。安全性に関する評価について、赤血球数、白血球数、血小板数、PTT、pH、ヘマトクリット値、血漿遊離ヘモグロビン、血小板凝集能をベースライン及び手技後に測定した。その結果、対照群及び被験群において、ベースラインに比べ手技後に問題となる異常値は確認されなかった。

総合機構は、冷却設定温度への到達時間にばらつきがあり、もっとも長いものでは303分かかるなど本品の冷却性能が懸念される結果が得られていること、加温性能については加温後2時間で目標温度に達成しておらず復温性能が評価できていないこと、について、以下のように考察した。

本試験では発熱した動物ではなく健常な動物を使用していること、個体間の体重のばらつきが大きいこと、試験開始時の体温に温度差(35.7～38.1℃)があり、試験開始時の体温が低い個体が最も冷却設定温度への到達に時間がかかったことに鑑み、当該評価系では本品の冷却性能を判断するには限界があると考え。しかしながら、体重が重い検体でも比較的早く標的温度に到達している例もあること、時間がかかったとはいえ目標温度までの冷却が達成されることは示されていることから、ある程度の水準の冷却性能が示されたと考える。加温能に関しては、低体温領域での使用においては評価すべき事項であるが、本申請において低体温領域での使用を含めないことから、評価の対象ではないと考え、適応拡大時の課題として提示することとした。

【使用方法を裏付ける資料】

使用方法を裏付ける試験として、CLタイプ、ICタイプをそれぞれヒツジに適用し、一般的な中心静脈用カテーテルと同様の方法で中心静脈に長期間留置した際の安全性を評価した資料が提出された。CLタイプを用いた試験、ICタイプを用いた試験いずれの試験においても、被験群、対照群それぞれ3頭のヒツジを用い、対照群のヒツジには [REDACTED] を留置した。CLタイプは右外頸静脈から刺入し7日間、ICタイプは大腿静脈から刺入し4日間留置し、カテーテル留置部、挿入部及び肺の病理学的所見並びに抜去したカテーテルの血栓の付着状況が評価された。

CLタイプを用いた試験においては、被験群及び対照群全ての検体でカテーテルへの血栓の付着及び大静脈血管内膜の肥厚が確認され、いずれの検体にも肺塞栓は確認されなかった。ICタイプを用いた試験について、被験群では3検体中2検体でバルーンとバルーンの間に血栓の形成が確認され、対照群では3検体中1検体において刺入部に繊維性の血栓が確認された。被験群及び対照群いずれの検体にも大静脈に対し出血性の壁在性血栓の形成が確認され、留置部周辺の血管への血栓の付着及び肺塞栓は確認されなかった。

総合機構は、カテーテルへの血栓付着、壁在性血栓の形成及び血管内膜の肥厚化（以下「血栓付着等」という。）が本品特有のリスクである可能性並びにバルーン部とシャフト部の構造の違いからバルーン端での血流が淀む可能性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

試験の結果からはカテーテルへの血栓付着、壁在性血栓の形成及び血管内膜の肥厚化血栓付着等について肺塞栓につながるハザードとしては否定できないものの、中心静脈用カテーテルの留置手技において既知の事象であること、観察された事象については被験群と対照群の両群において同等の結果であったこと、いずれの検体においても肺塞栓は確認されなかったことから、本品特有のリスクはないと考える。

また、バルーン端での血流が淀む可能性について説明資料として、本品のカテーテルを血流下に置いた際の流速をシミュレーションした結果を追加提出する。指摘のとおりバルーンの端において、流速の低下と渦流の形成が確認されるが、動物を用いた試験及び後述する臨床試験成績に関する資料いずれの試験においても、肺塞栓を起こした所見は1例も観察されていない。また、海外における本品の使用に関連する有害事象の中に肺塞栓は1例も含まれておらず、一般的な中心静脈用カテーテルを超えるリスクは認められていない。

以上より、本品は一般的な中心静脈用カテーテルと同等の取扱いをすることで、血栓の形成が臨床的に問題となる有害事象につながる可能性は低いと考える。

総合機構は、肺塞栓が確認されなかったことからリスクはないとの申請者の結論は、血栓付着等が肺塞栓のハザードとして検出された結果に対する考察としては不十分と考える。本品のカテーテルは一般的な中心静脈用カテーテルとは異なり、灌流用のバルーンを装着していることから、血流の淀み等が生じ血栓の付着が生じやすいと考えられる。また、シミュレーションの結果、流速の低下と渦流の形成が確認される箇所（バルーンの端）と実際にヒツジを用いた試験で血栓の形成が確認された箇所（バルーンとバルーンの間）が一致していることから、バルーンの端で起こる血流の流速低下及び渦流の形成が血栓の形成につながっている可能性が示唆されたと考える。本試験成績において対照群にも血栓付着等が観察されたように、血栓付着等は一般的に中心静脈用カテーテル留置に伴うハザードの一つであること、臨床試験成績においても本品を用いた群に血栓性事象において問題となる強い徴候が認められていないこと、バルーンの数及び直径が異なり、ワーストケースになるICタイプの海外の使用実績、不具合報告（申請から削除されたことに伴い本報告書からは省略している。）においても、血栓形成リスクが顕著ではないことを踏まえると、臨床使用上の有用性を損なうほどのリスクではないと考える。しかしながら、本品の構造上の特徴が血栓形成のリスクとなり得るとする懸念を払拭することは難しいことから、血栓形成に関する本品のリスクについて、添付文書に注意喚起するとともに、引き続き慎重に経過を観察していくことが妥当と判断した。

へ. リスク分析に関する資料

ISO14971「医療機器— リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメント、実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

滅菌方法に関する情報として、無菌性保証水準、滅菌バリデーション、残留エチレンオキサイド及び修飾ヘパリンナトリウムのウイルスバリデーションに関する資料が提出された。また、本品の品質管理に関する情報として、製造工程中に実施される検査項目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。

なお、本品の灌流式バルーン付中心静脈カテーテルのバルーン部及びシャフト部にコーティングされている修飾ヘパリンナトリウムに係る部分については、主に生物系審査第二部にて審査を行った。生物系審査第二部の審査結果は以下のとおり。

【ヘパリンの安全性】

コーティングに用いられている修飾ヘパリンナトリウムは、米国薬局方（USP）に適合したヘパリンナトリウムが原材料である。当該原材料は、米国及びカナダ産の健康なブタの腸粘膜を由来とし、ドナー動物については獣医師により健康であることが確認されている。ヘパリンの製造工程における病原体の不活化／除去工程として、加熱処理 ██████████、過酸化水素酸化処理 ██████████、沈殿処理 ██████████ が行われている。また、ヘパリンの品質及び安全性の確保上必要な情報は必要に応じて速やかに入手できる体制である。

以上より、申請者は、本品の原材料として使用されているヘパリンは生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示 210 号）動物由来原料基準に適合しており、ヘパリンの安全性は確保されていると説明し、総合機構はこれを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

本品の CL タイプのカテーテル（以下「被験機器」という。）を用いて、脳内出血、くも膜下出血、脳梗塞、外傷性脳損傷の患者を対象に、米国 12 施設で 2000 年 8 月から 2002 年 4 月に行われた臨床試験成績が本品の臨床上的有効性及び安全性を検証する資料として提出された。

当該臨床試験は、被験群の体温管理機能（発熱が確認された患者の治療開始から 72 時間の体温上昇の抑制を評価）を対照群と比較する目的で実施された無作為非盲検比較試験で

ある。一般的な中心静脈カテーテルが留置された上で、標準化された発熱管理法（図 4 のとおり）のみを行った対照群 142 例、標準化された発熱管理法に加えて被験機器による発熱管理を行った被験群 154 例を対象に行われた。無作為化後に被験群においては被験機器による体温管理を開始した時点を経験開始とし、対照群においては標準的発熱管理を開始して最初の体温データを記録した時点を経験開始とし、そこから起算して ICU 退室又は最長 7 日間のうち短い期間を治療期間とした。

有効性の主要評価項目は、治療開始から最初の 72 時間に膀胱温が 38°C 以上となる温度-時間曲線下面積（area under the curve; AUC）を用いて計算される発熱負荷量であり、表 2 に示す Intention to treat (ITT) 群及び Per Protocol の有効性解析 (Effectiveness Analysis) 群 (PP-EA 群) のうち、PP-EA 群を解析対象として、実施医療機関と原因疾患を要因とした分散分析 (ANOVA) により、総発熱負荷量の群間差の検定が行われた。有効性の副次評価項目として、PP-EA 群に対して 1 種類以上の局所的冷却用具の使用（内訳として、冷却用ブランケットの使用、その他の冷却用具の使用）、解熱剤、鎮静剤、麻酔剤又は抗生物質を使用した割合について、被験群と対照群の 2 群間でフィッシャーの正確検定が行われた。安全性については被験機器の使用期間（最長 7 日間）及び治療開始後 30 日間に発現した全ての有害事象の発生率に関する評価を行った。死亡率については、Per Protocol の死亡率解析 (Mortality Analysis) 群 (PP-MA 群) に対して解析が行われた。

被験者の背景については、年齢、性別、身長、体重、血圧、治療前の薬剤の使用、治療前の冷却用具の使用、治療前の神経学的状態、血液検査及び微生物学的検査結果について、両群間に統計学的な有意差 (スチューデントの t 検定又はフィッシャーの正確検定において $p < 0.05$) は認められなかった。

表 2 解析対象の症例構成

	症例数		症例構成
	被験群	対照群	
ITT	154	142	無作為化された全患者
PP-PE	115	123	PP-MA のうち有効性解析対象の基準 ¹⁾ に適合する症例 58 例が基準を満たさず主要有効性評価から除外されたが、うち 46 例は体温データが 65 時間に満たない、又は連続する 4 時間以上のデータの空白期間があった事例等、体温データの不適合、残り 12 例中 11 例は治療の開始に関する時間の規定から逸脱した事例、残り 1 例はカテーテル留置が困難なため担当医師の判断でカテーテル挿入前に脱落とした事例である。
PP-MA	146	141	臨床試験の組み入れ基準 ²⁾ に適合し、除外基準 ³⁾ に合致しない症例

1) 有効性解析対象の基準

- ・各群に規定される治療を受け、治療開始後 72 時間の体温モニタリングを受けた患者

- ・試験期間中に体温データの90% (65時間) 以上が得られた患者
- ・体温制御の連続中断が24時間あたり3時間以内である患者
- ・体温モニタリングが無作為化後6時間以内に開始された患者

2)臨床試験の組み入れ基準 (抜粋)

1. 脳神経外科集中治療室に收容された中心静脈カテーテルを必要とする患者で、以下の診断のいずれかに該当するもの。
 - ・脳内出血 (脳実質内、大脳基底核での出血、小脳出血、脳室内出血を含む。)
 - ・くも膜下出血
 - ・NIHSS (NIH脳卒中スケール) が8を超える重症脳梗塞
 - ・GCS (グラスゴーコーマスケール) が10未満の原発性外傷性脳損傷
2. 以下の1)、2)のいずれかを満たすとき、治験に登録することができる。なお、「初回の発熱」を、臨床試験の組み入れ基準で定めた疾病に罹患して最初の発熱 (深部体温が38°Cを超える) と定義する。
 - 1) 「初回の発熱」から72時間以内であって、無作為化前の4時間以内に別の発熱事象が生じている。
 - 2) 「初回の発熱」が4時間以上持続していて、無作為化前の4時間以内に発熱事象が生じている。

いずれの場合も、発熱の治療と体温のモニタリングは、無作為化から2時間以内に始めなければならない。

3)除外基準

- 1.臨床試験責任医師の考えにより、24時間以上 Neuro-ICU に收容される可能性が低いとされた患者 (すなわち、術後患者、脳死状態の患者など)
- 2.臨床試験責任医師の判断により、中心静脈ラインの挿入が禁忌であると見なされた患者。
- 3.低体温の患者 (深部体温が36.5°C未満)
- 4.活動性の敗血症であることがわかっている患者
- 5.脊髄損傷の患者
- 6.直腸温と膀胱温のモニタリングができないと思われる患者
- 7.血行動態が不安定な活動性の不整脈を有する患者
- 8.妊娠している患者
- 9.1日に325mg以上のアスピリンが必要になるとと思われる患者
- 10.登録後72時間以内に頭蓋内圧管理のためバルビツール系薬剤を使用することが予想される患者

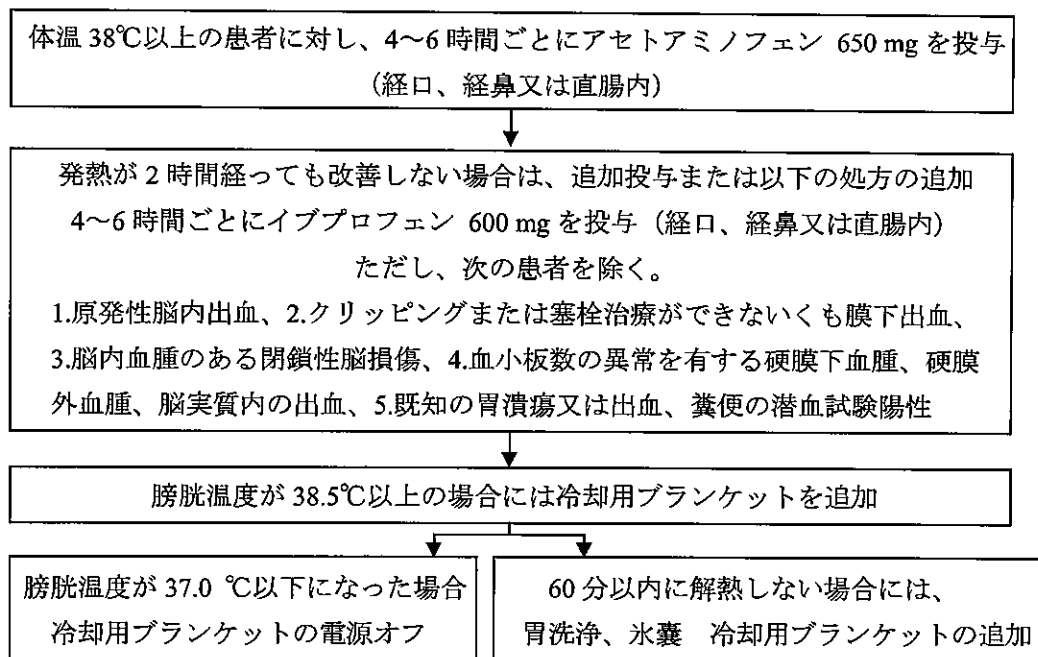


図 4 標準化された発熱管理法 (抜粋)

有効性の主要評価項目の評価結果を表 3 及び表 4 に示す。治療開始から最初の 72 時間に膀胱温が 38°C 以上となる AUC を用いて計算される発熱負荷量について比較した結果、被験群は 1.42°C・時間、対照群は 2.23°C・時間となり、被験群の効果が有意 ($p < 0.0001$: 分散分析) であった。よって、解熱が必要な発熱患者に対して薬物による解熱を行う際に、被験機器を併用することにより薬物による解熱作用を補助できることが示された。なお、分散分析において正の歪みのある不当分散の残差が示されたため、発熱による総負荷を自然対数尺度に変換し、解析を行なった。有効性の副次評価項目である物理的冷却法、解熱剤、鎮痛剤、麻酔剤又は抗生物質を適用した患者の割合を表 5 に示す。物理的冷却法の使用率及びいずれかの解熱剤を投与した患者の割合について、群間に有意差 ($p < 0.01$ 及び $p < 0.0001$ 、フィッシャーの正確検定) がみられ、被験機器を使用して解熱を補助することにより、物理的冷却の簡素化及び解熱剤の投与量の減少が可能となることが示された。

表 3 有効性の主要評価：発熱負荷量 (ITT 解析)

	対数スケール		リニアスケール		低下率(%) ^{**}
	被験群	対照群	被験群	対照群	
症例数	154	142	154	142	
AUC の平均値 (単位:°C・時間)	1.42	2.23	2.87	7.92	64
95%信頼区間	1.19-1.52	2.06-2.41	2.27-3.58	6.82-10.09	

p 値	<0.0001		
-----	---------	--	--

※リニアスケールにおける対照群の平均値と比較した被験群の低下率

表 4 有効性の主要評価：発熱負荷量（PP-EA 解析）

	対数スケール		リニアスケール		低下率(%) [※]
	被験群	対照群	被験群	対照群	
症例数	115	123	115	123	
AUC の平均値 (単位:°C・時間)	1.41	2.19	2.95	7.31	60
95%信頼区間	1.19-1.56	2.01-2.37	2.28-3.75	6.46-9.67	
p 値	<0.0001				

※リニアスケールにおける対照群の平均値と比較した被験群の低下率

表 5 副次評価項目：物理的冷却法又は薬剤を使用した患者の割合

	被験群 N=154		対照群 N=142		使用率の 低減(%)	p
	n	%	n	%		
1 種類以上の局所的冷却用具を使用	26	16.9	67	47.2	64	<0.0001
冷却ブランケットを使用	25	16.2	59	41.6	61	<0.0001
他の用具の使用	7	4.6	19	13.4	66	0.008
いずれかの解熱剤を使用	94	61.0	127	89.4	—	<0.0001
アセトアミノフェン	87	56.5	124	87.3	—	<0.0001
イブプロフェン	16	10.4	29	20.4	—	0.02
アスピリン	18	11.7	12	8.5	—	0.44
鎮痛剤または麻酔剤の使用	136	88.3	125	88.0	—	1.00
抗生物質の使用	129	83.8	123	86.6	—	0.52

安全性の評価として、治療開始後 7 日間（被験機器の使用期間）の機器との因果関係が否定できない有害事象を表 6 に、因果関係が否定された有害事象を表 7 に、治療開始後 30 日間（被験機器抜去後も含む。）に機器との因果関係が否定された有害事象を表 8 に示す。なお、治療開始後 7 日後以降 30 日までに機器との因果関係が否定できない有害事象は発生しなかった。被験機器のみに生じた因果関係の否定できない有害事象は、深部静脈血栓症 1 例(0.6%)、血胸 2 例(1.3%)であった。

本試験に登録後 30 日間以内の死亡率を表 9 に、死因を表 10 に示す。30 日間以内の死亡

率については、ITT 解析において被験群 34 例/154 例 (22.1%)、対照群 21 例/142 例 (14.8%) であり、PP-MA 解析において被験群 30 例/146 例 (20.6%)、対照群 20 例/141 例 (14.2%) のように、被験群のほうが高い傾向が示されたが、有意差は確認できなかった。また、死亡症例について全て機器と関連はなく、ITT 解析において被験群の死亡例 34 例中 27 例 (79%)、対照群の死亡例 21 例中 17 例 (76%)は原発性損傷の進行が死因とされた。患者選択基準の疾患に対応する診断疾患別の死亡率を表 11 及び表 12 に示す。くも膜下出血により臨床試験に組み入れられた患者について、有意差 (フィッシャーの正確検定において $p < 0.05$) はないものの対照群に比べ被験群において死亡率が高い傾向が見られた。

表 6 治療開始後 7 日間に発生した機器と関連が否定できない有害事象

	被験群 N=154		対照群 N=142		p 値
	n	%	n	%	
感染症	0		1	0.7	0.48
菌血症	0		1	0.7	
末梢血管	1	0.6	0		1.00
深部静脈血栓症	1	0.6	0		
肺	3	1.9	2	1.4	1.00
血胸	2	1.3	0		
気胸	1	0.6	2	1.4	

表 7 治療開始後 7 日間に発生した機器との関連性が否定された有害事象

	被験群 N=154		対照群 N=142		p 値
	n	%	n	%	
全身系	2	1.3	0		0.5
急性全身性炎症反応	2	1.3	0		
心血管系	2	1.3	2	1.4	1.00
不整脈	0		2	1.4	
うっ血性心不全	2	1.3	0		
心膜炎	1	0.6	0		
消化器系	1	0.6	1	0.7	1.00
胃腸出血	1	0.6	1	0.7	
血液学的	11	7.1	8	5.6	0.64
貧血	7	4.5	6	4.2	

凝血異常	0		1	0.7	
血小板減少症	3	1.9	1	0.7	
血小板増加症	2	1.3	0		
感染性	34	22.1	26	18.3	0.47
菌血症	0		1	0.7	
頭蓋内膿瘍・脳室炎	0		2	1.4	
髄膜炎	4	2.6	1	0.7	
肺炎	23	14.9	18	12.7	
敗血症	1	0.6	1	0.7	
気管支炎	2	1.3	1	0.7	
尿路感染	7	4.5	6	4.2	
神経学的	11	7.1	15	10.6	0.31
脳浮腫	1	0.6	2	1.4	
脳ヘルニア	0		1	0.7	
脳梗塞	3	1.9	3	2.1	
脳内再出血	0		1	0.7	
脳血管攣縮	6	3.9	10	7.0	
挫傷	1	0.6	0		
水頭症	2	1.3	2	1.4	
末梢血管系	1	0.6	2	1.4	0.61
深部静脈血栓症	1	0.6	1	0.7	
呼吸器系	29	18.8	22	15.5	0.54
急性呼吸窮迫症候群	1	0.6	1	0.7	
無気肺	10	6.5	6	4.2	
気管支炎	0		1	0.7	
胸水	4	2.6	1	0.7	
気胸	2	1.3	1	0.7	
肺水腫	7	4.5	8	5.6	
肺水	1	0.6	0		
呼吸機能不全	11	7.1	8	5.6	
腎臓	2	1.3	1	0.7	1.00
腎不全	2	1.3	1	0.7	

表 8 治験開始後 30 日間に発生した機器との関連性が否定された有害事象

	被験群	対照群	p 値
--	-----	-----	-----

	N=154		N=142		
	n	%	n	%	
全身系	2	1.3	0		0.5
急性全身性炎症反応	2	1.3	0		1.00
心血管系	3	1.9	3	2.1	1.00
心停止	1	0.6	0		
不整脈	0		2	1.4	
心不全	0		1	0.7	
うっ血性心不全	2	1.3	0		
心膜炎	1	0.6	0		
消化器系	6	3.9	5	3.5	1.00
胃腸出血	6	3.9	5	3.5	
血液学的	13	8.4	12	8.5	1.00
貧血	8	5.2	10	7.0	
凝血異常	0		1	0.7	
血小板減少症	4	2.6	2	1.4	
血小板増加症	2	1.3	0		
感染性	52	33.8	38	26.8	0.21
菌血症	2	1.3	6	4.2	
頭蓋内膿瘍・脳室炎	3	1.9	4	2.8	
髄膜炎	6	3.9	3	2.1	
肺炎	30	19.5	25	17.6	
敗血症	5	3.2	3	2.1	
気管支炎	2	1.3	1	0.7	
尿路感染	14	9.1	13	9.2	
神経学的	18	11.7	23	16.2	0.31
脳浮腫	2	1.3	2	1.4	
脳ヘルニア	0		1	0.7	
脳梗塞	4	2.6	6	4.2	
脳内再出血	2	1.3	3	2.1	
脳血管攣縮	7	4.5	12	8.5	
挫傷	1	0.6	0		
水頭症	6	3.9	10	7.0	
硬膜下血腫	1	0.6	0		

末梢血管系	5	3.2	11	7.7	0.12
深部静脈血栓症	5		11	7.7	
呼吸器系	42	27.3	33	23.2	0.5
急性呼吸窮迫症候群	3	1.9	1	0.7	
無気肺	12	7.8	6	4.2	
気管支炎	0		1	0.7	
胸水	4	2.6	4	2.8	
気胸	3	1.9	2	1.4	
肺水腫	9	5.8	12	8.5	
肺水	1	0.6	0		
肺塞栓症	1	0.6	1	0.7	
呼吸機能不全	24	15.6	20	14.1	
腎臓	7	4.5	4	2.8	0.55
腎不全	7	4.5	3	2.1	
尿毒症	0		1	0.7	

表 9 登録後 30 日間以内の死亡

患者集団	被験群		対照群		P 値	オッズ比 (95%信頼区間)
	n/N	%	n/N	%		
ITT N=296	34/154	22.1	21/142	14.8	0.135	1.63 (0.90-2.97)
PP-MA N=287	30/146	20.6	20/141	14.2	0.165	1.56 (0.84-2.91)

表 10 死因 (ITT 及び PP-MA データセット)

	ITT		PP-MA	
	被験群 N=154	対照群 N=142	被験群 N=146	対照群 N=141
死亡数	34	21	30	20
機器・カテーテルとの関連性あり	0	0	0	0
機器・カテーテルとの関連性なし	34	21	30	20
心肺蘇生拒否	32 (94%)	19 (90%)	29 (97%)	19 (95%)
死因別				
原発性損傷の進行	27 (79%)	17 (76%)	26 (87%)	16 (76%)
心停止	2	0	1	0

再出血	1	0	1	0
全身性炎症反応症候群	1	0	1	0
うっ血性心不全	1	1	0	1
肺塞栓症	0	1	0	1
呼吸停止	1	0	1	0
低血圧	1	1	0	1
不明	0	1		

表 11 診断疾患別の死亡率 (ITT 解析)

	被験群		対照群		p 値*
	n/N	%	n/N	%	
脳梗塞	3/16	18.8	3/14	21.4	0.74
脳内出血	8/33	24.2	7/27	25.9	1.00
原発性外傷性脳損傷	10/44	22.7	4/38	10.5	0.24
くも膜下出血	13/61	21.3	7/63	11.1	0.15

※フィッシャーの正確検定

表 12 診断疾患別の死亡率 (PP-MA 解析)

	被験群		対照群		p 値*
	n/N	%	n/N	%	
脳梗塞	3/15	20.0	3/14	21.4	1.00
脳内出血	7/30	23.3	6/26	23.1	1.00
原発性外傷性脳損傷	7/41	17.1	4/38	10.5	0.52
くも膜下出血	13/60	21.7	7/63	11.1	0.14

※フィッシャーの正確検定

臨床試験中の被験機器に発生した主な不具合として、灌流式バルーン付中心静脈カテーテルを患者から抜去する際に、カテーテルが抜けない事象が 1 件確認された。この事象はカテーテルとスタートアップキットの接続を解除した後に灌流液が流入するルーメンの両方にキャップがはめられたことでバルーン内の灌流液が排出されずにバルーンがカテーテルのシャフト部より太く膨らんだ状態のまま維持されたことが原因であった。申請者は当該事象の再発を予防するために、カテーテル抜去時にはキャップを外した状態にする必要があることを操作方法又は使用方法欄に明記し、適正使用を促すこととした。

総合機構は臨床試験中の不具合について、以上の対応は妥当なもの判断し、これを了承した。

総合機構は、本臨床試験に関して以下の点について申請者に見解を求めた。

- (1) 主要評価項目を治療開始後に膀胱温が38℃以上となるAUCを用いて計算される発熱負荷量とする妥当性について
- (2) 被験機器のみで発生した深部静脈血栓症及び血胸について、中心静脈カテーテルにおいて発生する割合に比べ、増加しているか否かについて
- (3) くも膜下出血により臨床試験に組み入れられた患者について、有意差はないものの対照群（7例/63例:11.1%）に比べ被験群（13例/61例:21.3%）での死亡率が高い傾向が見られたことについて
- (4) 本品の構造上の特徴について動物試験等においても血栓発生のリスクが懸念されていることを踏まえ、本品の使用を控えるべき患者の有無について
- (5) 臨床試験において用いられていないICタイプのカテーテルについて、臨床使用上の有効性及び安全性が確認できるとする妥当性について

申請者は以下のように回答した。

- (1) 膀胱温が38℃以上になることを中等度熱と定義されていること及び高熱の持続は患者の体力低下等、医学的に望ましくない状況であり、発熱負荷を下げる必要があることは臨床現場において自明であることから、主要評価項目を膀胱温が38℃以上となるAUCを用いて計算される発熱負荷量とした。また、臨床現場では発熱負荷の軽減のため、解熱剤のみならず物理的な冷却法を複数併用することも多いが、迅速な解熱が得られない場合も散見される。本品は他の物理的冷却法とは異なり体表からではなく体内から体温を下げられる利点もあるため、発熱負荷の軽減効果が大きいものでなくても、本品の併用により発熱負荷の軽減が確認できたことは大きな意義があると考え。なお、この評価項目（AUCを用いる方法）については解熱剤の評価法としても一般的であるとされていることも踏まえ、妥当と判断した。
- (2) 深部静脈血栓症及び血胸の発生率についてはSCVIR (Society of Cardiovascular & Interventional Radiology)のガイドライン¹⁰に、中心静脈アクセスに特有の主な合併症の発現率が示されている（鎖骨下・頸静脈アプローチの際に発生する血胸：1%、血栓症：4%）。本臨床試験において被験群で発生した深部静脈血栓症（0.65%）及び血胸（1.3%）については、一般的な中心静脈アクセスによる発生率を大きく上回るものではないと考える。
- (3) クモ膜下出血患者の死亡率については [REDACTED] におけるクモ膜下出血患者（被験群11例、対照群11例）の死亡率の結果が大きく影響していると考え。 [REDACTED] におけるクモ膜下出血患者については、被験群11例中10例において脳室内出血を併発しており、うち4例が死亡したが、対照群の患者について脳室内出血は2例であり、いずれも生存しており、脳室内出血が予後に影響を与え被験群の死亡率に影響を及ぼしたことは否めない。ただし、被験機器自体や被験機器を用い

た手技に由来する死亡であることは否定されたものの原因が特定されないことから、米国では添付文書において注意喚起していることを踏まえ、本邦の添付文書においても、臨床成績にて当該データを示すとともに、使用上の注意にても膜下出血患者においては慎重に使用する旨、注意喚起することとした。

- (4) 本品の使用によるリスクは、刺入部からの感染症、カテーテルへの血栓生成等、通常の中静脈用カテーテルによるリスクと同等である。従来の中静脈用カテーテルの挿入リスクの高い患者に対しては、本品の使用も困難であるが、中静脈用カテーテルの使用が必要な患者に限定していることによって、本品の使用に伴うリスクは十分に低減されていると考える。
- (5) IC タイプにおいては、バルーン数及び循環冷却水容量を増やしたことからヒツジを用いた試験においても冷却性能の向上が確認されている（本申請対象外により削除）。安全性について、バルーンの数増加及び体内留置部の伸長によって、他の種類のカテーテルに比べ、血栓形成のリスクが上昇することに関する懸念はあるものの、海外での本品の出荷状況と不具合の発生頻度から、IC タイプの血栓形成のリスクは他のカテーテルから大幅に増えるものではないと考える。また、IC タイプはカテーテル長が長いため、体格の大きい患者に対しては適していると考えられるため、IC タイプの導入により、効率の良い解熱が可能になると考える。

総合機構は以下のように考える。

(1) については、主要評価項目を治療開始から 72 時間に膀胱温が 38℃以上となる AUC を用いて計算される発熱負荷量としているが、当該指標を主要評価項目とするためには、本品を使用する臨床的な目的が発熱負荷量の減少で示されること海外臨床試験で評価する妥当性を説明する必要がある。本品の対象患者は中枢性発熱を有する患者であり、感染等に伴う発熱とは異なり反復する発熱を引き起こす。このような患者に対し必要とされる解熱は一時的なものではなく持続的なものであること、目標体温に到達しなくても発熱負荷の軽減は一定の臨床的な意義を持つこと、治療の目標は国内外で同じと考えられることから、発熱負荷量の減少で評価すること及び海外臨床試験により評価することは概ね妥当と判断した。臨床試験成績では発熱負荷が大きくない症例も含まれているため、AUC の減少量としては大きいものではなかったが、臨床現場では従来の方法を用いても十分な解熱が得られない症例がみられることや従来の方法とは異なり体内から冷やすことが可能になる利点があることに臨床的有用性は認められると考える。また、これに加え副次的評価項目において、対照群と比較して、冷却用ブランケットの使用、解熱剤の併用、その他の物理的冷却手段の使用の割合を減少させていることから、本品の臨床的な有用性は概ね確認出来たと考える。

しかしながら、本品の適応患者は速やかな解熱が重要であること、当該臨床試験では解熱剤、冷却用ブランケットが併用された環境下で行なわれており、本品単独での臨床的有

効性は確認されていないことを踏まえ、解熱剤、冷却用ブランケット等による解熱（以下「従来法」という。）と併用して用いることが必要と考える。

以上を踏まえ、本品の使用目的において、本品の位置づけが明確になるように、「発熱負荷を軽減するための解熱剤、冷却用ブランケット等の補助として」という文言を含めることが妥当と判断した。

(2) 及び (4)については、臨床試験における血栓関連合併症の発症率に差は認められないものの、灌流用バルーンを具備している本品の特性上、血栓形成リスクは避けられないものとする。したがって、本品の使用を中心静脈用カテーテルが必要な患者に限定するだけでなく、動物モデル等において血栓形成リスクが認められたことを情報提供することにより、より慎重に使用するよう注意喚起することが妥当と考える。

(3)については、米国と同様に添付文書において注意喚起するという申請者の見解を概ね妥当と判断した。

【対象患者及び使用目的の妥当性について】

低体温療法について総合機関の見解を以下に示す。

臨床試験から確認できる本品の性能としては、従来法により「体温を平熱まで下げる作用」を補助して、体温を 38℃以下に維持できることであり、本品を用いて患者の体温を平熱よりも低い体温に維持できるか否かについては確認されていない。低体温療法に使用できるかを確認するためには、非臨床試験での性能の確認のみならず、低体温療法が必要な患者を対象とした臨床試験において有効性及び安全性の確認が必要であるとする。したがって、本品の対象患者から低体温療法の患者を除くことが妥当と判断した。

以上より、本品の適応を臨床試験の対象患者に合せ、使用目的を「集中治療室等において、中心静脈用カテーテルを必要とする急性重症脳障害に伴う発熱患者に対し、発熱負荷を軽減するための解熱剤、冷却用ブランケット等の補助として、専用の中心静脈留置型熱交換用灌流式バルーン付カテーテルを介し血管内で血液との熱交換を行う（ただし、低体温療法を除く。）」に変更すること及び米国において当該使用目的と異なる適応で承認されている IC タイプのカテーテルについては本申請から取り下げを申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

本品の開発コンセプトは体内から効率よく熱を下げることであったが、心肺停止後に蘇生した患者に対する低体温療法は患者の神経学的予後の改善を見込めることが確認され、2005 年米国心臓協会のガイドライン¹¹において推奨される治療法として掲載されたこと及び IC タイプのカテーテルについては、「心臓外科手術患者に対しての体温維持及び脳神経外科手術中又は回復・集中治療中の患者に対しての脳の軽度低温の誘導、維持」という使用目的で CE マーク及び 510(k)を取得したことにより、海外ではカテーテルのタイプに関わらず本品により低体温療法が行なわれている。このような状況下において、本邦でも低

体温療法に有効な医療機器の導入が待たれていることは明らかであり、その点については専門協議においても一致した意見であった。臨床現場のニーズ及び海外での本品の使用実態と本品の承認内容の乖離が長期化することは、本品の低体温療法への適応外使用を助長することに繋がりがねない懸念があるため、本品の適応拡大に向けた臨床試験の実施と、その結果に基づいた適応拡大の一部変更承認申請を迅速に行うことを申請者に指示することが妥当と判断した。

申請者はこの指示に対して、心肺停止後の蘇生患者に対する低体温療法に対する適応拡大を行うための臨床試験を計画中であり、試験結果によりその有効性が認められた場合には、迅速に適応拡大の一部変更承認申請を行う旨、回答した。

総合機構は、臨床試験に関して以下のようにまとめる。

本品について実施した臨床試験の試験成績から、治療開始から 72 時間における 38℃以上となる発熱負荷量を対照群に比して減少させることは確認されたが、被験群における死亡率の低下等の直接的な臨床上のメリットは確認されていない。また、発熱負荷の軽減効果に関して、本品単独での効果は確認されておらず、従来法に加えて補助的に使用することが適切であると考えられる。一方、臨床試験において明らかなリスクとして確認されていないものの、動物試験等において血栓形成リスクについて懸念される成績が確認されることから、安全性上の懸念及び本品の特性を十分に理解した医師が適応を遵守して使用する必要があると判断した。

4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

【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た。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支障のないものと総合機構は判断した。

【GCP 書面調査結果】

薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づき承認申請資料に添付すべき資料（チー1）に対して GCP 書面調査を実施した。提出された承認申請資料に基づき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。

【QMS に係る書面適合性調査結果】

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総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、体温管理が必要な患者に対し、従来法に加えて、専用の灌流式バルーン付中心静脈カテーテルを介し血管内で血液との熱交換を行うことにより、体温調節を行う体温調節補助装置である。従来から行われていた、体表から熱交換を行うことによって体温を調節する既存の医療機器よりも効率良く体温調節を行う医療機器として開発された。

本品の審査における主な論点は、1. 添付された資料に基づく本品の臨床上の位置づけについて、2. 使用目的を限定することに伴う混乱を最小化するための措置について、であり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。

1. 添付された臨床試験から、本品が急性重症脳障害患者に対し従来法を補助して発熱負荷を軽減し、従来法単独よりも発熱負荷量を低減すること及び当該患者に本品を併用した際の安全性が確認された。健常動物を用いた試験では設定温度に体温を低下させるために長時間を要することなど、本品の体温調節性能に疑念を抱かせる成績も見られたが、臨床試験では主要評価項目である発熱負荷量の低減のみならず、副次的評価項目として評価した冷却用ブランケットの使用、解熱剤の併用、その他の物理的冷却手段の使用の割合を減少させていることから、従来法を補助して発熱負荷を軽減する本品の臨床的な有用性は概ね確認出来たと判断した。

一方、申請者が使用目的の範囲内と主張した低体温療法における使用については、動物試験等で性能を示すことだけでは有効性及び安全性を示すことは困難であることに加え、臨床試験において評価されていないことから、本申請に含めることは困難と判断した。

以上より、本品は、発熱した患者の体温を平熱まで下げる従来法の効果を補助するものとして使用することが妥当と考える。また、低体温療法への適用可能と判断できるだけの十分な性能、臨床上的有効性及び安全性は確認できていないことから、本品の使用目的に「急性脳障害患者に対する体温調節の補助」であること、低体温療法は除くことを明示することが妥当と判断した。

2. 心肺停止後に蘇生した患者に対する低体温療法は患者の神経学的予後の改善を見込めることが確認され、2005年米国心臓協会のガイドラインにおいて推奨される治療法として掲載されたことから、米国で治験が実施された2000年当時と異なり、臨床現場が期待する体温調節装置の適応は、心肺停止後の蘇生患者に対する低体温療法に変化している可能性が高いと考える。1. で述べたように低体温療法を本品の使用目的から除くことにしたが、臨床現場の期待及び海外での本品の使用実態と乖離した結果、本邦での適応外使用が助長されることは望ましくない。したがって、すみやかに適応拡大のための臨床試験を実施するなど、一部変更承認申請に向けた準備を行う必要があることから、適応拡大に向けた必要な措置を講じるよう指示事項を付すことが妥当と判断した。

総合機構は、次の使用目的に変更した上で承認して差し支えないと判断した。

使用目的

集中治療室等において、中心静脈用カテーテルを必要とする急性重症脳障害に伴う発熱患者に対し、発熱負荷を軽減するための解熱剤、冷却用ブランケット等の補助として、専用の中心静脈留置型熱交換用灌流式バルーン付カテーテルを介し血管内で血液との熱交換を行う（ただし、低体温療法を除く。）。

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、本品の原材料として使用されているヘパリンは「厚生労働大臣が指定する生物由来製品及び特定生物由来製品」（平成15年厚生労働省告示第209号）別表第1の4(5)に掲げる「ヘパリンナトリウム」に該当するため、薬事法第二条第五項に規定する生物由来製品に該当し、特定生物由来製品には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。

<指示事項>

低体温療法への適応拡大を速やかに行うよう必要な措置を講じること。

引用文献

- 1 Azzimondi G et al. :Fever in acute stroke worsens prognosis: a prospective study., *Stroke*, 26(11), 2040-2043(1995)
- 2 Hajat C et al. :Effect of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients., *Stroke*, 31(2), 410-414(2000)
- 3 Donowitz LG et al. ,:High risk of hospital –acquired infection in the ICU patient., *Crit Care Med*, 10(6), 355-357(1982)
- 4 Albrecht RF et al. :Occurrence of potentially detrimental temperature alterations in hospitalized patients at risk for brain injury. *Mayo Clinic Proceedings*, 73, 629(1998)
- 5 Rousseaux P et al. :Fever and cerebral vasospasm in ruptured intracranial aneurysms., *Surg Neurology*, 14, 459(1980)
- 6 American Heart Association guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. (1994)
- 7 American Heart Association guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. (1999)
- 8 Congress of Neurological Surgeons and the American Association of Neurological Surgeons Recommendations for Treatment for Head Injury. (1998)
- 9 Plainsance KI et al. ,:Antipyretic Therapy., *ARCH Intern Med* 160, 449-456(2000)
- 10 Society of Cardiovascular & Interventional Radiology Special Communication – Quality Improvement Guidline for Central Venous Access.(1997)
- 11 American Heart Association guidelines 2005 for cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care., *Circulation*, 112(22), (2005)