

平成 28 年 1 月 15 日
医 薬 ・ 生 活 衛 生 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 12 理学療法用器具
[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] Quattro・ICY IVTM カテーテル
[申 請 者] ZOLL Circulation, Inc
[申 請 日] 平成 27 年 4 月 13 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 28 年 1 月 15 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。

本承認申請については、使用成績評価の対象として指定して承認することが適当である。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。

審査報告書

平成 27 年 12 月 15 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

[販 売 名] : Quattro・ICY IVTM カテーテル

[申 請 者] : ZOLL Circulation, Inc.

[申 請 年 月 日] : 平成 27 年 4 月 13 日

[審 査 担 当 部] : 医療機器審査第二部

審査結果

平成 27 年 12 月 15 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

[販売名] : Quattro・ICY IVTM カテーテル

[申請者] : ZOLL Circulation, Inc.

[申請年月日] : 平成 27 年 4 月 13 日

審査結果

Quattro・ICY IVTM カテーテル（以下「本品」という。）は、バルーン内に生理食塩水を循環させることにより、下大静脈の血液と熱交換し体温管理を行うことを目的に下大静脈に留置して使用されるバルーン付中心静脈カテーテルであり、既承認品「サーモガードシステム」（承認番号：22400BZI00010000。以下「既承認品」という。）に接続して使用される。本品は、バルーン付中心静脈カテーテル、「サーモガード CL セット」（承認番号：22700BZI00030000）の構成品「スタートアップキット」等より構成され、バルーン付中心静脈カテーテルには、バルーンを 3 つ有する ICY カテーテルと、バルーンを 4 つ有する Quattro カテーテルがあり、患者の身長に応じて使い分けられる。本品は、既承認品の構成品であるバルーン付中心静脈カテーテルのバルーンの数に 2 つから 3 又は 4 つを増やし、血液との接触面積を増やすことで熱交換能の向上を図ったものである。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験、効能効果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、臨床試験成績と合わせて検討を行った、血栓に関するリスク評価以外は特段の問題がないことが示された。

本品の臨床試験成績に関する資料として、心原性が疑われる内因性心停止・心拍再開後患者を対象とした、日本蘇生協議会蘇生ガイドライン 2010 における「低体温療法」が行えることの検証を目的とする、非盲検単群前向き多施設共同試験（国内 10 施設、登録被験者数 25 人、有効性評価採用被験者数 24 人、安全性評価採用被験者数 25 人）の国内臨床試験成績に関する資料が提出された。主要評価項目に設定した「3 時間以内に深部体温が目標体温に達した被験者の割合」は 100%であり、副次評価項目に設定した「治験機器使用中の体温の推移」の結果の解析により、復温後の正常体温期まで、設定したとおりに体温調節が可能であったことが示されている。安全性評価項目である有害事象は、重篤な有害事象の発現した被験者数は 5 人 5 件（20.0%）、心停止（1 件）心室細動（3 件）急性呼吸窮迫症候

群（1件）であり、いずれも治験機器との因果関係はなかった。治験機器との因果関係が否定できない有害事象の発現被験者数は4人5件（16.0%）、肺炎（1件）徐脈（1件）大静脈血栓症（1件）血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1件）血圧低下（1件）であり、いずれも非重篤であった。その他、本品を使用することによるリスクとして、特に血栓形成リスクが考えられた。①国内臨床試験において、非重篤ではあるが、大静脈血栓症が1例生じていたこと、②ヒツジを用いた非臨床試験において血栓形成が確認されていたこと、③本品のバルーンを有する形状から既存の中心静脈カテーテルよりも血栓関連のリスクが増大することが懸念されることから、血栓形成については潜在的ハザードとして考えられる。しかしながら、国内臨床試験、海外での臨床使用実績から血栓形成に伴う有害事象の発現率は低く、懸念される血栓形成のリスクが顕著とまではいえ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判断した。これらを総合的に判断し、本品の安全性は臨床的に許容可能と判断した。

本品の開発においては、日本蘇生協議会蘇生ガイドライン 2010 で推奨される心停止蘇生後の患者に対する低体温療法の体温管理に基づき国内臨床試験が行われ、低体温療法に用いることを使用目的として本品は申請された。しかしながら、当該ガイドラインの更新（日本蘇生協議会蘇生ガイドライン 2015）により、心停止蘇生後の患者に対する体温管理は、従来の低体温療法（32～34℃）より温度範囲が広い体温管理療法（32～36℃）に変更された。拡大された範囲での本品の有効性は、国内臨床試験における正常体温維持期の体温管理のばらつきと、文献の臨床試験の 36℃ 体温管理群の体温管理のばらつきを比較し評価された。これらを総合的に判断し、日本蘇生協議会蘇生ガイドライン 2015 において拡大された範囲での本品の有効性は臨床的に許容可能と判断し、本品は、国内臨床試験で示された低体温療法（32～34℃）より温度範囲が広い体温管理療法（32～36℃）に用いることを使用目的として差し支えないと判断した。

以上、専門協議での議論を踏まえた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・心拍再開後の患者に対して、体温管理（体温管理療法）に用いる。
- 中心静脈カテーテルを必要とする患者に対して、正常体温維持に用いる。（ただし、正常体温維持が必要な患者に限る）

以上

審査報告

平成 27 年 12 月 15 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] : 中心静脈留置型経皮的体温調節装置システム

[販 売 名] : Quattro・ICY IVTM カテーテル

[申 請 者] : ZOLL Circulation, Inc.

[申 請 年 月 日] : 平成 27 年 4 月 13 日

[申請時の使用目的] : カテーテルを用いた血液との血管内熱交換により、心停止・心拍再開後の患者に対して患者の体温を冷却、維持、復温、及び正常体温を維持する低体温療法、並びに中心静脈カテーテルを必要とする患者に対して解熱もしくは加温による正常体温維持に用いる。

2. 審議品目の概要

本品は、バルーン内に生理食塩水を循環させることにより、下大静脈の血液の温度をコントロールし、体温管理を行うことを目的に下大静脈に留置して使用されるバルーン付中心静脈カテーテルである。(以下、中心静脈カテーテルを「CV カテーテル」、バルーン付き中心静脈カテーテルを「バルーン付き CV カテーテル」という。) 本品は、既承認品「サーモガードシステム」(承認番号: 22400BZI00010000。以下「既承認品」という。) に接続して使用される。本品は、バルーン付 CV カテーテル、「サーモガード CL セット」(承認番号: 22700BZI00030000) の構成品「スタートアップキット」等より構成され、バルーン付 CV カテーテルには、バルーンを 3 つ有する ICY カテーテルと、バルーンを 4 つ有する Quattro カテーテルがあり、患者の身長に応じて使い分けられる。本品は、既承認品の構成品であるバルーン付 CV カテーテル (以下「CL カテーテル」という。) のバルーンの数 2 つから 3 又は 4 つに増やし、血液との接触面積を増やすことで熱交換能の向上を図ったものである。

体温調節に関する本品の作動原理は以下のとおりである。既承認品の構成品である「コンソール／装置本体」により、スタートアップキット内を循環する生理食塩水の温度が調節される (図 1)。温度調節された生理食塩水がバルーン付 CV カテーテルのバルーン内を循環することで血液と熱交換を行い (図 2)、患者の体温が調節される。患者の深部体温は、コンソールに接続する深部体温計 (申請対象外) により連続的にモニタされ、循環液の温

度調節にフィードバックされる。コンソールは最速モードと定速モードを有しており、最速モードは設定した目標体温へ最速で冷却するモードであるのに対し、定速モードは目標体温及び目標体温到達時間を設定するモードである。

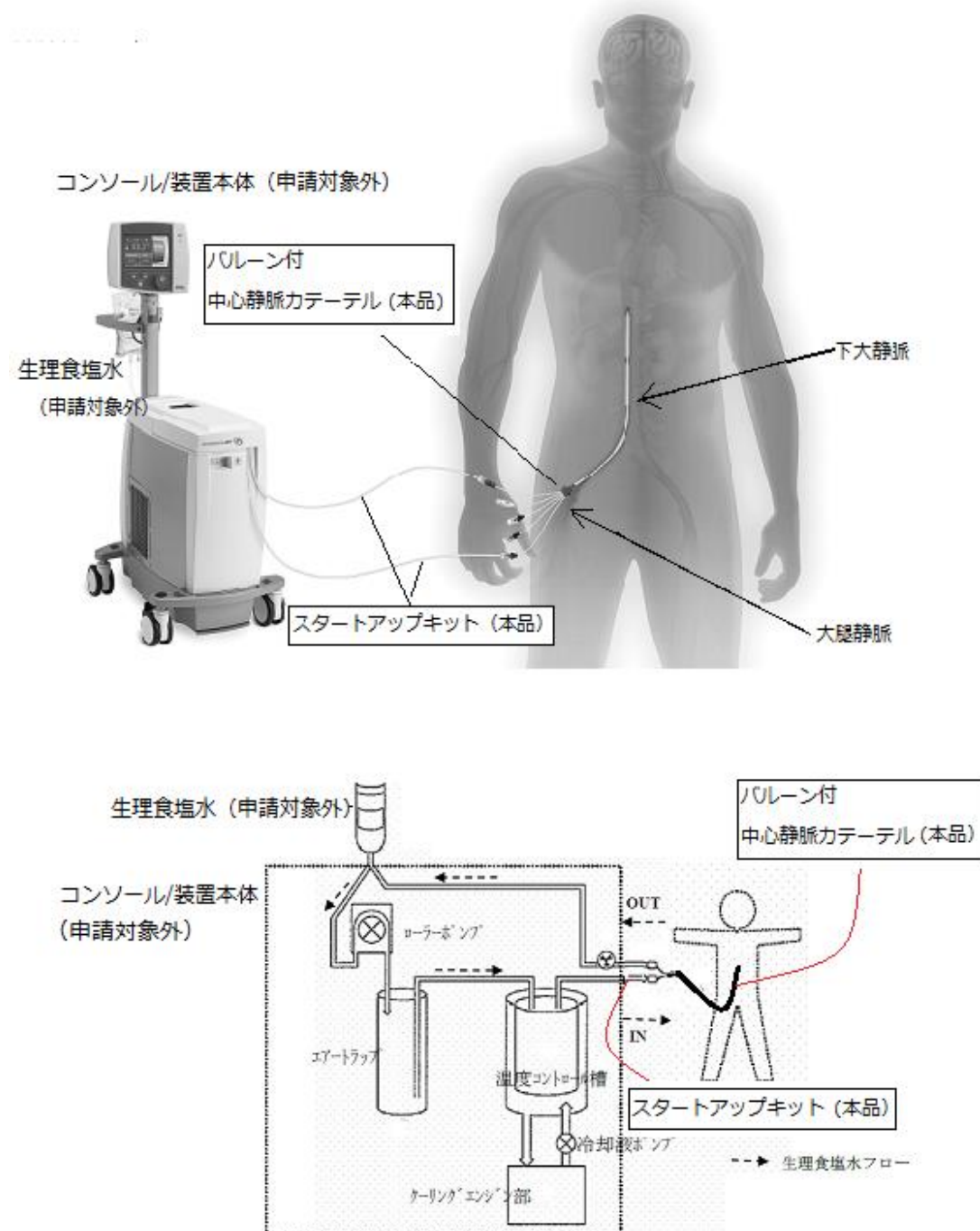


図 1. 温度調節の原理

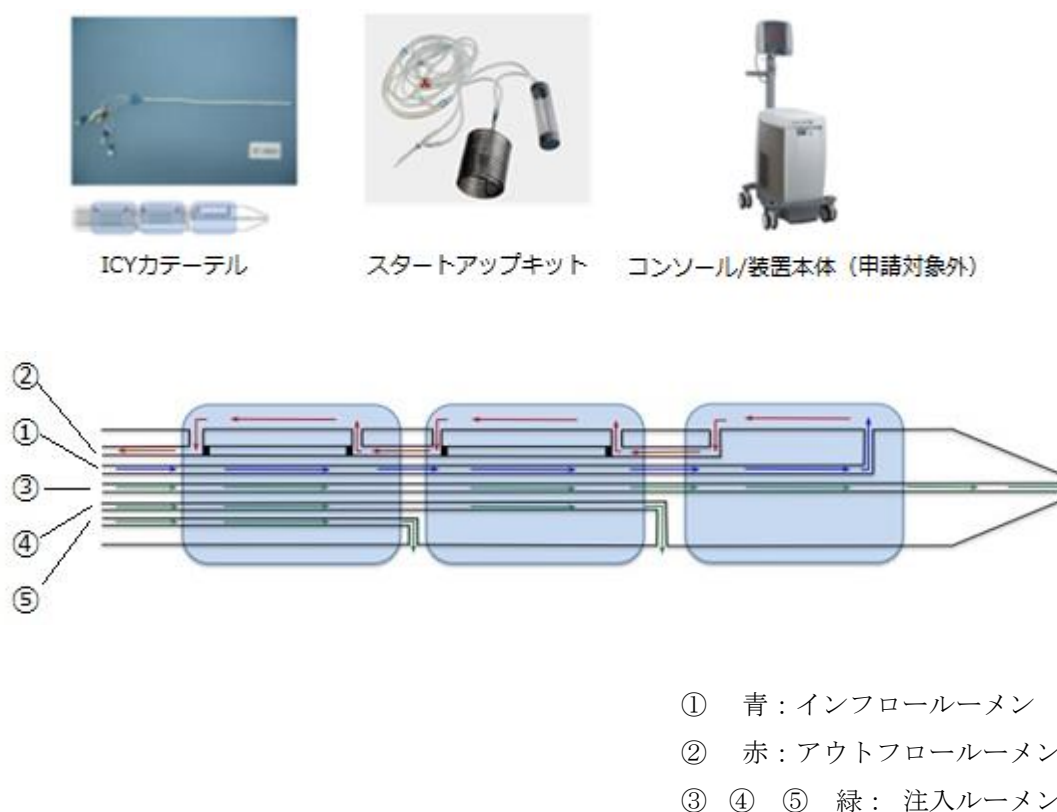


図 2. 主な構成品の外観並びに ICY カテーテルの生理食塩水循環及び薬液経路の模式図

3. 提出された資料の概略及び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】

国内外の蘇生医療の現場では、心停止・心拍再開後の患者に対する集学的治療のひとつとして、脳の虚血再還流傷害を抑制し神経学的転帰の改善を期待する治療法として低体温療法が行われてきた。

日本蘇生協議会（Japan Resuscitation Council、以下「JRC」という。）蘇生ガイドライン 2010（以下「JRC 蘇生ガイドライン 2010」という。）において、「院外での心室細動による心停止後、自己心拍再開後昏睡状態（質問に対して意味のある応答がない）の成人患者に対し

ては、低体温療法（12～24 時間、32～34℃）を施行すべきである（Class Iⁱ）。とされ、低体温療法の実施が推奨されている。

本邦での低体温療法は、氷嚢や医療機器（「Arctic Sun 5000 体温管理システム」（承認番号：22700BZX00278000）、「体温管理システム CritiCool」（認証番号：226ADBZX00123000）等）を用いた体表面からの冷却方法、経皮的心肺補助の一環として体温管理を行う方法等により行われている。

JRC 蘇生ガイドライン 2010 では、低体温療法の開始のタイミングや目標温度までの到達目標時間及び実施期間は明確に規定されていないものの、脳への傷害を抑制するためには、迅速に脳温を低下させることが原理上望ましく、早期の低体温療法の実施に関する有効性を示唆する臨床試験¹も存在している。しかし、従来の体表面冷却法では目標体温までの到達に時間を要すること、医師・看護師をはじめとする医療従事者による管理作業の負担が少なくないこと等が課題として挙げられていた。本品はこれらの課題を解決するために開発された医療機器である。

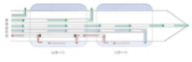
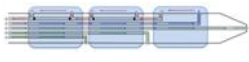
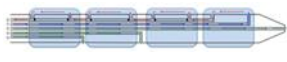
本邦で低体温療法を使用目的に明示している医療機器としては、低体温療法の導入期に咽頭部を冷却する「クーデックアイクール」（承認番号：22600BZX00077000）があるが、咽頭及び食道部を早期に冷却することで脳温を低下させることを目的とする医療機器であり、低体温療法の導入期の 2 時間のみの使用に限られる。そのため、「クーデックアイクール」のみを使用してガイドラインで推奨している全身冷却の低体温療法を行うことはできない。本品は低体温療法の導入、体温維持、復温ができる機器として開発され、本邦では初の心停止・心拍再開後の患者に対する全身の低体温療法に用いる医療機器である。

米国 Alsius 社（現在は ZOLL Circulation 社）は、本品の前世代品である血管内冷却システム（既承認品）を、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開発した。そのコンセプトは、重篤な患者には多くの場合 CV カテーテルが使用されているため、中心静脈血を直接冷却するバルーンを当該カテーテルに装着することで、新たな侵襲を加えることなく効率的な体温管理が期待できるということである。本邦においては、CL カテーテルを構成品として、平成 24 年 6 月 25 日に、「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。）」との使用目的で承認された。

申請者は今般、既承認品の CL カテーテルの設計・技術を基にバルーンの数を増やす（表 1 参照）ことで、効率的で管理された体温調節を可能にした本品を、低体温療法を使用目的として申請した。

ⁱ 「JRC 蘇生ガイドライン 2010」では治療方針の推奨レベル分類を Class I～IV の 4 段階に分類しており、Class I は「有益性>>>有害性 介入/方針が強く推奨される」に該当する。

表 1. 既承認品のカテーテルとの比較

構成品名	既承認品 CL カテーテル	本品 ICY カテーテル	本品 Quattro カテーテル
形状図			
バルーン个数	2 個	3 個	4 個
バルーン直径	近位部：4mm 遠位部：5mm	近位部：5mm 近位部以外：8mm	近位部：5mm 近位部以外：8mm
有効長	200 mm, 220 mm	380 mm	450 mm
径	8.5 Fr, 9.3 Fr	9.3 Fr	9.3 Fr
薬剤ルーメン	2, 3	3	3
挿入部位	内頸静脈 鎖骨下静脈 大腿静脈	大腿静脈	大腿静脈
バルーン留置部位	上大静脈 下大静脈	下大静脈	下大静脈

<蘇生ガイドライン変遷の経緯>

蘇生に関する国際団体 ILCORⁱⁱは、蘇生に関する国際的統一文書として、Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations（以下「CoSTR」という。）を作成しており、ILCOR に加盟する各地域の協議会は CoSTR に基づき各地域の蘇生ガイドラインを作成している。欧州においては、European Resuscitation Council（以下「ERC」という。）が ERC 蘇生ガイドラインを、米国においては American Heart Association（以下「AHA」という。）が AHA 蘇生ガイドラインを、本邦においては JRC が JRC 蘇生ガイドラインを作成している。

2013 年に発表された大規模比較臨床試験（Targeted Temperature Management 試験²、以下「TTM 試験」という。）において、33°C 設定における体温管理と 36°C 設定における体温管理とで蘇生後の死亡率や神経学的予後に差が示されなかったことを踏まえ、2015 年 10 月 15 日に CoSTR2015、ERC 蘇生ガイドライン 2015 及び AHA 蘇生ガイドライン 2015 が、また、同年 10 月 16 日に JRC 蘇生ガイドライン 2015 が発表された。これらのガイドラインにおいて、心停止蘇生後の患者に対して推奨される体温管理は 32～34°C から 32～36°C に変更された。推奨される体温管理の内容について、JRC 蘇生ガイドライン 2010 と 2015 の比較を表 2 に示す。

ⁱⁱ International Liaison Committee on Resuscitation

表 2. 推奨される体温管理の内容に関する JRC 蘇生ガイドライン 2010 と 2015 の比較

JRC 蘇生ガイドライン 2010 より抜粋	JRC 蘇生ガイドライン 2015 より抜粋
・院外での心室細動による心停止後、自己心拍再開後昏睡状態の成人患者に対しては、低体温療法（12～24 時間、32～34℃）を施行するべきである。（Class I） ・低体温療法は、院外での無脈性電気活動、心静止による心停止又は院内心停止後に成人の自己心拍再開後昏睡状態の患者において有益かもしれない。（Class IIbⁱⁱⁱ）	・体温管理を使用する患者に対して、32～36℃ において一定な目標体温の選択及び維持を推奨する（強い推奨、中等度のエビデンス）。特定の心停止患者において、低い目標体温管理（32～34℃）と高い目標体温（36℃）のどちらがより有益であるかは不明であり、今後の研究でこの点が明らかになるかもしれない。 ・初期 ECG 波形が電気ショック適応の成人院外心停止で、自己心拍再開後に反応がない場合は、体温管理療法を行わないことに反対し、体温管理療法を行うことを提案する（強い推奨、低いエビデンス）。 ・初期 ECG 波形が電気ショック非適応の成人院外心停止で自己心拍再開後に反応がない場合は、体温管理療法を行わないことに反対し、体温管理療法を行うことを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンス）。 ・全ての初期 ECG 波形の成人院内心停止で自己心拍再開後に反応がない場合は、体温管理療法を行わないことに反対し、体温管理療法を行うことを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンス）。 ・体温管理療法を施行する場合は、維持期間を少なくとも 24 時間とすることを提案する。（弱い推奨、非常に低いエビデンス）

本品の開発においては、JRC 蘇生ガイドライン 2010 に基づき国内臨床試験が行われ、本申請に至った。しかしながら、本審査期間中に蘇生ガイドラインが更新され、本品使用に関連する推奨治療内容も変更となった。

また、ERC 蘇生ガイドライン 2015 では、今まで使用されてきた hypothermia（低体温療法）という呼称ではなく、Targeted Temperature Management 又は temperature control（体温管

ⁱⁱⁱ 有益性>有害性 介入/方針を考慮する価値がある。

理療法) の呼称の使用が今後は望ましいとされており、本審査報告書においては、JRC 蘇生ガイドライン 2010 における推奨体温調節に基づく治療を「低体温療法」、JRC 蘇生ガイドライン 2015 における推奨体温調節に基づく治療を「体温管理療法」と区別して使用する。

【外国における使用状況、不具合発生状況】

本品は 2015年9月までに、米国、欧州をはじめとする国々で販売されており、海外における ICY カテーテルの総販売数は ■■■■ 本、Quattro カテーテルの販売総数は ■■■■ 本である。

外国における許可（承認）状況は表 3、外国において報告されている CL カテーテル、ICY カテーテル及び Quattro カテーテルの有害事象の発生状況は表 4 のとおりである。

表 3. 外国における許可（承認）状況

国名	販売名 (原語)	許可（申請）年月 又は使用開始年月	使用目的・効能効果
米国	ICY	2003 年 10 月 FDA (510(k) : K030421)	・心臓外科における手術中又は集中治療中の患者の体温を正常体温に維持する、又は正常体温まで上昇させる場合に使用する。 ・脳神経外科における手術中又は集中治療中の患者の低体温療法を導入、維持、復温に使用する。
	Quattro	2007 年 2 月 FDA (510(k) : K070161)	
EU	ICY	2006 年 5 月 CE マーキング	・中心静脈ラインのリスクが許容される患者の体温の冷却又は復温に使用する。 最大使用期間：4 日間
	Quattro	2008 年 5 月 CE マーキング	
カナダ	ICY	2006 年 3 月 ISO 13485:2003 CMDCAS.	
	Quattro	2007 年 12 月 ISO 13485:2003 CMDCAS.	

表 4. 外国で報告されている CL、ICY 及び Quattro カテーテルの有害事象の発生状況

2005 年 1 月～2014 年 6 月、総出荷数 1,000,000 本

有害事象	発生数	発生率(%)
出血	1	0.001
感染症	2	0.002
過冷却	3	0.003
過加温	3	0.003
肺炎	1	0.001
血栓／DVT ^{iv}	30	0.030
血管解離	1	0.001
加温不可	20	0.020
冷却不可	19	0.019
肺塞栓症(PE)	6	0.006
抜去難（切開要）	1	0.001
バルーン剥離	1	0.001
接続エラー（非重篤）	5	0.005

総合機構は、以下の点を申請者に求めた。

- (1) 本品がバルーンを有する形状であることから、血栓関連のリスクが一般の CV カテーテルよりも高い可能性を懸念し、「血栓/DVT」と本品との関連性、及び血栓形成が原因と考えられる有害事象の考察
- (2) 「加冷却、過加温」、「加温不足、冷却不足」及び「バルーン剥離」が生じた原因及び対策の説明
- (3) 報告された有害事象が既承認品の CL カテーテル、本品の ICY 及び Quattro カテーテルの合算であったことから、それぞれのカテーテルの有害事象発生率の情報の提出

申請者は、以下のよう回答した。

- (1) 報告された 0.030%* の「血栓/DVT」のうち、カテーテルの先端チップに血栓が確認された報告が 0.002%* であり、そのうち 0.001%* は患者体重及び薬物乱用の病歴から患者状態により DVT が高リスクと考える。残り 0.028%* のうち、0.004%* は患者状態により DVT が高リスクと考えられ、0.002%* は最大使用期間（4日間）を超えた使用が原因、0.001%* は DVT の位置から関連がないと考える。残り（うち 0.006%* は Alsius 社が報告を受けた）は詳細不明のため、本品との関連は確認又は否定できない。血栓／DVT はカテーテルの一般的なリスクとして知られており、本品の発生率は、バルーンを有さない一般的なカテ

^{iv} 深部静脈血栓症

ーテルの発生率（Siegel³らの報告では2～3割）を大きく下回っている。したがって、本品の血栓/DVTのリスクは臨床上許容できると考える。

血栓形成が原因と考えられる有害事象として、一般的に血栓性静脈炎、肺塞栓症、動脈性の血栓塞栓症等が挙げられる。報告があった有害事象のうち、これらに該当する有害事象は肺塞栓症報告であったことから、肺塞栓症の報告について調査を行ったが、本品による血栓形成が原因であることは確認できなかった。本品は米国、欧州、カナダ等の各国で~~〇〇〇~~本の使用実績があるが、本品に起因する肺塞栓症及び同様な血栓症の有害事象報告は受けていない。

- (2) 報告された「過冷却及び過加温」0.006%*のうち、0.001%*は重複してカウントされていたこと、0.001%*は誤認識であったことが判明したため、実際は0.004%*であった。そのうち、0.001%*は冷却ブランケットを併用していたことが原因と考えられたため、冷却ブランケットの使用を中止した。1件は冷却エンジンの構成品の故障が確認されたため、部品を交換した。単独事象と考えられるが、再発性のモニタリングを実施している。残りは原因不明であった。

「加温不足」及び「冷却不足」の不具合報告については、使用者からカテーテル及びコンソールが回収されていないため詳細な調査は不可能だったが、最も多い原因はユーザーエラーと考えられ、取扱説明書に記載している。

報告された0.001%*の「バルーン剥離」のうち、1件については、ICYカテーテルの中位バルーン及び遠位バルーンが大腿静脈に残ったことが報告された。医師は抜去が困難となり、バルーンが収縮しなかったと考えマニホールドを切断したことが確認されている。本件はカテーテルが17日間留置されており、最大の留置期間を超えた使用が原因と考えられる。対策としては、取扱説明書に従って使用するよう、医療機関に説明を行い、再発防止に努めている。残り0.001%*（Alsius社が報告を受けた）については詳細不明であった。

- (3) カテーテルの種類別の苦情や不具合の調査は実施していない。また、米国及び日本において、既承認品のCLカテーテルの使用目的が、本品のICYカテーテル及びQuattroカテーテルの使用目的と異なるため、有害事象を比較しても意義がある情報を得ることはできないと考える。

総合機構は、申請者の見解について以下のとおり考える。(1)の血栓リスクについては、本品のハザードとして重要であることから、後述の非臨床試験成績及び臨床試験成績を踏まえ、総合的に議論することが妥当と考える。(2)については、使用方法を周知することが重要と考え、添付文書に使用期限4日間を厳守することを明記するとともに生じた有害事象を情報提供させた。(3)については、既承認品のCLカテーテル、本品のICY及びQuattroカテーテルは、有効長、バルーンの数等の構造が異なることから、それぞれのリスクも異なると考える。更に、既承認品と本品とは使用目的も異なることから、有害事象等の情

報はカテーテルの種類別に収集することが望ましいと考え、製造販売後はカテーテル別に有害事象が調査できるように計画することを指示した。当面は、既承認品の CL カテーテル、本品の ICY 及び Quattro カテーテルの合算の有害事象及び不具合の情報を添付文書にて情報提供することで致し方ないと考えた。

ロ. 仕様の設定に関する資料

＜提出された資料の概略＞

ICY 及び Quattro カテーテルの性能に関する項目として、表面性状、流量、シャフト部－チップ接続部の破断強度、シャフト部－チップ部以外の接続部の破断強度、気密性、バルーン破裂強度及び熱交換能が設定された。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、滅菌に関連する仕様として残留エチレンオキシド、無菌性保証水準（SAL）として 10^{-6} を担保すること及びエンドトキシン試験が設定された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、後述する「ホ. 性能に関する資料」を含め、仕様の設定に関する資料について審査した結果、設定項目、試験方法及びその規格値に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

＜提出された資料の概略＞

本品の安定性に関する資料として、仕様に設定されている試験に加え、既承認品の構成品である CL カテーテルを用いた寸法検査、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（陽圧）、カテーテル破壊試験（陰圧）、カテーテル寿命試験及び曲げ耐性試験に関する資料並びにバルーン部の評価資料として、本品の構成品である ICY カテーテルを用いた仕様に設定されている目視検査、熱交換能試験、カテーテル寿命試験及びカテーテル破壊試験（陽圧）に関する資料が提出され、特段の問題がないとされた。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、既承認品の構成品である CL カテーテルと本品の構成品である Quattro カテーテル及び ICY カテーテルとでは、バルーン部のみではなく、先端チップ及びシャフト部の接着剤の原材料が異なる（表 5 参照）ことから、提出された試験成績書では評価が不可能であるため、新たな試験成績書の提出を求めた。

表 5. 既承認品のカテーテルとの原材料の差分

販売名 (構成品名)	既承認品 (CL カテーテル)	本品 (ICY カテーテル)	本品 (Quattro カテーテル)
近位バルーン	ポリウレタン	既承認品と同一のポリウレタン 又は ポリエチレンテレフタレート	
シャフト部の 接着剤	■■■■■	既承認品と同一の ■■■■■ 又は ■■■■■	
先端チップ	ポリウレタン	既承認品とは異なるポリウレタン	

申請者は、近位バルーンにポリエチレンテレフタレート、シャフト部の接着剤に ■■■■■ を原材料とした ICY カテーテルの旧モデル（本邦未承認。本申請の ICY カテーテルとはヘパリンコーティング剤、ルーメン数及びカテーテル径が異なる。詳細は表6 のとおり。）を2年間相当加速劣化させた検体を用いた、機器の性能を裏付ける試験項目と同一の試験項目の試験成績書、及びヘパリンコーティング剤の安定性の評価を行うために、本品の構成品である ICY カテーテルの2年間相当加速劣化させた検体を用いた、目視検査、熱交換能試験、カテーテル寿命試験、バルーン破裂試験及びカテーテル破壊試験成績を新たに提出した。Quattroカテーテルについては、ICYカテーテルと原材料、有効期間、貯蔵及び使用に係る条件が同一であることから、試験を省略すると説明した。試験の結果、いずれも判定基準に適合したため、有効期間を2年間と設定した。なお、耐久性については、カテーテル寿命試験を実施して7日間の使用に耐えること（本品の最大使用期間は4日間）を確認している。

総合機構は、追加提出された資料について審査した結果、本品の有効期間を、2年間とすることは妥当であると判断した。

表 6. 試験検体のカテーテルとの比較

販売名 (構成品名)	本邦未承認 (旧モデルの ICY カテーテル)	本品 (ICY カテーテル)	本品 (Quattro カテーテル)
バルーン个数	3 個	3 個	4 個
有効長	380 mm	380 mm	450 mm
径	8.5 Fr	9.3 Fr	9.3 Fr
ルーメン数	3 ルーメン (1infusion, 1inflow, 1outflow)	5 ルーメン (3infusion, 1inflow, 1outflow)	5 ルーメン (3infusion, 1inflow, 1outflow)
ヘパリンコー ティング剤	Duraflor (Edwards Lifesciences社製)	Applause (SurModics社製)	Applause (SurModics社製)
原材料	ヘパリンコーティング剤以外同一		

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

＜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「旧基本要件^ⅴ」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、本品の申請は薬事法下で承認申請された後、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「医薬品医療機器法」という。）下での QMS 調査の対象とするために医薬品医療機器法下での承認申請に移行したため、本品に関する旧基本要件への適合性を確認した。

本品に関する旧基本要件への適合性について審査した結果、リスク低減化後の最終的な残留リスクの開示について定めた第 2 条第 4 号に対する適合性については、後述するチ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のバルーンを有する構造上、バルーンを有していない CV カテーテルに比べて血栓形成のリスクが高まると考えられるため、バルーンを有していない CV カテーテルと同様のリスクとして注意喚起を行うことは適切ではないと考え、本品を使用する患者の症例に応じた血栓予防措置を十分に検討することを添付文書で注意喚起するよう指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に関する旧基本要件への適合性について了承した。

ホ. 性能に関する資料

【生物学的安全性】

＜提出された資料の概略＞

本品の ICY 及び Quattro カテーテルの生物学的安全性に関する資料として、仕様に設定された ISO10993-1 を参照して実施された、本品の ICY カテーテルを用いた生物学的安全性（細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、発熱性、埋植、血液適合性、溶血性及び亜急性全身毒性）の試験成績が提出され、全ての試験において試験規格への適合を示す説明がされた。また、バルーン付 CV カテーテル以外の本品の構成品のうち、血液体液に接触する構成品は、既承認品と原材料及び使用方法（接触部位、接触期間）が同一であることが説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の ICY カテーテルの近位バルーン及びシャフト部の接着剤には、2 種類の原材料が使用（表 5 参照）されていることから、本試験の試験検体の近位バルーン及び

^ⅴ 旧基本要件と新基本要件基準の相違点：設計及び製造等に係る配慮、使用環境に対する配慮、プログラムを用いた医療機器に対する配慮、一般使用者が使用することを意図した医療機器に対する配慮、及び添付文書等による使用者への情報提供について、変更及び追加された。

シャフト部の接着剤の原材料を尋ねた。

申請者は、近位バルーンの原材料にポリエチレンテレフタレート、シャフト部の接着剤の原材料に[REDACTED]を使用した本品の ICY カテーテルを試験検体とし、血液体液に接触する原材料は網羅している旨を回答した。

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、特段の問題はないと判断した。

【機器の性能を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品の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（陽圧）、カテーテル破壊試験（陰圧）、カテーテル寿命試験、曲げ耐性試験について設定した基準を満たしていることを示す資料並びに流速シミュレーション結果及びカテーテルコーティング剤（修飾ヘパリンナトリウム）の性能試験成績が提出された。

流速シミュレーションについては、ICY カテーテルを用い、臨床使用を模擬したモデルを用いて、初期の血液温度 37℃、バルーンを流れる生理食塩水の初期温度 4℃ の条件下における流速シミュレーションが行われ、バルーンの表面温度（血液接触面）及びバルーン間に血液を留めることなく血流を作りだしていることが確認されたとする結果であった。

カテーテルコーティング剤（修飾ヘパリンナトリウム）の性能試験については、本品のカテーテルコーティング剤が、既承認品の CL カテーテルのコーティング剤と同一であることから、既承認品の一部承認変更申請時に提出された、試験検体が ICY カテーテルを用いた試験成績書が提出され、コーティング剤を施しているカテーテルとコーティング剤を施していないカテーテルとを比較して、血栓の付着に統計学的に有意な減少が確認されたとする結果であった。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、仕様に設定していないこれらの項目を本品の仕様として設定しない理由及び本品内を循環する生理食塩水の流量が 240mL/min であるのに対し、熱交換能試験及びカテーテル寿命試験における試験条件を 200mL/min に設定することにより妥当な評価ができると判断した理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

これらの項目を本品の仕様として設定しない理由については、これらの試験は破壊試験、シミュレーション試験等であり、原材料、形状等を適切に規定することにより、仕様として設定せずとも担保できると考える。

熱交換能試験の試験条件については、ルーメン内を循環する生理食塩水の流量が多くなれば熱交換能は高くなる。循環する生理食塩水の流量が 200mL/min で行われた熱交換能試験において、設定した基準を満たす試験成績であれば、使用上での流量 240mL/min におい

でも基準を満たすと考え。そのため、循環する生理食塩水の流量が 200mL/min で行った試験で、本品の熱交換能の評価はできると考えている。なお、カテーテル寿命試験等、流量増大に伴う耐久性等については、本品の ICY カテーテルを用いた、循環する生理食塩水の流量 240mL/min の試験条件で行い、設定した基準を満たすことを確認している。Quattro カテーテルについては、全ての原材料が ICY カテーテルと同一であることから、ICY カテーテルの試験結果が外挿できると考えている。

総合機構は、性能に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【効能を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

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に行われた動物試験の成績が提出された。ヒツジ 3 頭（体重 73～77 kg）に旧モデルの ICY カテーテル（表 6 参照）を大腿静脈から挿入し下大静脈に留置した。温度調節性能については、ポンプ流量を 200 ±5 mL/min に設定し、設定温度を体温－3℃ に設定して本品のみを用いて 7 時間体温調節を行った。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、冷却設定温度への到達に要した時間は最短 50 分、最長 70 分、熱交換率は 2.7～3.6℃/時の結果が得られた。また、目標温度維持能については、目標温度からの誤差は±0.7℃の範囲であった。加温能については、熱交換率 0.15～0.95℃/時であった。

安全性に関する評価について、血液検査及び病理学的所見を実施した結果、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。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、(1) 比較対照を設けずに旧モデルの ICY カテーテルをヒツジ 3 頭に留置した本試験の結果から本品の有効性及び安全性を確認できたと判断した理由、(2) 加温性能は 2 時間で確認をしており、完全な復温を確認していない結果をもって復温性能が確認されたとする理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

(1) については、本試験における有効性の定義は、「カテーテルが設計通りに体温の冷却及び維持ができる」こととし、「開始体温より体温が 3℃ 低くなる」が実現及び管理できることを確認した。試験結果から、カテーテルが設計通りに体温の冷却及び維持が確認できたため、比較対照を設けずに本品の有効性は評価できていると考える。(2) については、2 時間では元の体温までの復温は確認できていないものの、復温に対しても体温管理能は確認できたと考える。

総合機構は、本試験は、既存療法との比較ではないことから、本品の効能が既存療法よ

り優れていることは検証されていないと考える。一方、旧モデルの ICY カテーテルを使用し、体温管理が可能であったことは本試験により確認はされていると考える。旧モデルと本申請品の形状の変更は軽微であるため、本品の ICY カテーテルへの外挿は可能と考えることから、本動物試験をもって一定程度の性能を確認することは可能と考えた。なお、効能については、適切な動物モデルが存在しない現状に鑑み、目標体温までの冷却が達成され、要した時間も、Tømte⁴らの報告（目標体温達成の中央値が3時間程度）と比較しても短い時間で目標体温まで到達している当該結果に加え、後述の国内臨床試験成績をもって評価することが妥当と考えた。また、復温性能については、冷却とは異なり迅速性を必須とするものではなく、適切に管理されて体温コントロールを実施できることが重要であることから、臨床試験成績も踏まえ、2時間の性能をもって評価することは可能と考えた。

以上より、総合機構は、後述の臨床試験に関する資料での審査結果を踏まえ、本品の効能を裏付ける試験について了承した。

【使用方法を裏付ける資料】

＜提出された資料の概略＞

使用方法を裏付ける試験として、旧モデルの ICYカテーテルを用いて、ヒツジ6頭を被験群3頭、対照群3頭に割り付け、被験群には旧モデルのICYカテーテルを留置し、対照群には一般的な CV カテーテルである既承認品「XXXXXXXXXX」(承認番号：XXXXXXXXXX)を留置し、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等の安全性が評価された。

被験群では3検体中2検体でバルーン部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状の血栓が確認された。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。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の前世代品の位置づけである既承認品の承認申請の審査時にも、血栓形成のリスクを懸念していた。本品においては、既承認品の CL カテーテルよりもバルーンの数が多くなっていることから血栓形成のリスクは高まると考える。そのため、本試験における Worst Case は、バルーンを3つ有する ICY カテーテルではなく、バルーンを4つ有する Quattro カテーテルと考えられることから、本試験を ICY カテーテルで評価できると判断した理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

血栓形成は、デバイス表面の化学的特性（コーティング剤）、血液のフローパターン、血液の反応性、薬理的干渉により影響を受けるとされている。バルーン径が同じものは血流のフローパターンが同じであるため、カテーテル長及びバルーンの個数は血栓形成のリスクには影響せず、本品の ICY 及び Quattro カテーテルのいずれもリスクは同等であると考えられるため、ICY カテーテルを試験検体として評価ができると考える。

総合機構は、本品は、CV カテーテルと比較した場合、バルーンを有する形状であることから、血栓形成のリスクは高まると考える。また、複数のバルーンを有する構造上、バルーン間での血栓形成のリスクも想定されることから、「バルーン径が同じであれば血液フローパターンが同じであるため、バルーンの個数は血栓形成のリスクには影響しない」とし、本品の構成品 ICY 及び Quattro カテーテルのリスクが同等とする申請者の見解は妥当ではないと考える。本品の血栓形成のリスクについては、後述の国内臨床試験の結果を踏まえて総合的に検討することが妥当と考えた。

へ．リスク分析に関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO 14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」に基づき、本品について実施され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、特段の問題はないと判断した。

ト．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

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。また、本品はブタ由来のヘパリンナトリウムを使用しているが、既承認品と同一の供給業者から同一の方法にて精製されたヘパリンナトリウムであることから、「平成 15 年 5 月 20 日付 生物由来原料基準 第 4.3 動物由来原料基準」への適合が確認されていることが説明された。

＜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＞

臨床試験成績に関する資料として国内臨床試験の成績が提出された。

国内臨床試験は、心原性が疑われる内因性心停止・心拍再開後患者を対象とした、JRC 蘇生ガイドライン 2010 における「低体温療法」が行えることの検証を目的とする非盲検単群前向き多施設共同試験である。国内臨床試験の概要を表 7 に、被験者の内訳を図 3 に示す。

表 7. 国内臨床試験の概要

目的	治験機器（IVTM）を用いて、心原性が疑われる内因性心停止・心拍再開後患者の体温を適切に管理でき、低体温療法が行えることを検証すること。
試験デザイン	非盲検、単一群、前向き、多施設共同試験
症例数	登録被験者数：25 人（治療開始前中止 1 人） 有効性評価採用被験者数： 24 人（FAS ^{vi} ） 安全性評価採用被験者数： 25 人
対象患者	心原性が疑われる内因性心停止・心拍再開後患者 選択基準： 以下のすべてを満たす患者 1) 非外傷性の院内又は院外心停止患者 2) 目撃されない心停止（心室細動）又は目撃された心停止（心室細動、無脈性電気活動、発症後 15 分以内の心静止） 3) 同意取得時に 20 歳以上 80 歳未満の患者 4) 口頭指示に従うことができないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 5) 自己心拍再開から 6 時間以内に治験機器による冷却を開始できる患者 6) 代諾者からの文書同意が取得できる患者 除外基準： 以下のいずれかに該当する患者 1) 外傷性心停止患者（鈍的外傷、鋭的外傷、熱傷、失血、窒息、煙の吸引、感電、溺水等） 2) 深部体温が 35.0°C 未満の偶発性低体温症患者 3) 妊娠又は妊娠している可能性がある患者 4) DNR を意思表示している患者 5) 手術歴、既往歴、解剖学的構造等により大腿静脈アクセスが禁忌の患者 6) 下大静脈フィルターを留置している患者 7) 重度の出血（肺出血、消化管出血等）がある患者 8) CT 検査により頭蓋内出血が確認された患者 9) 昇圧薬や強心薬の使用にもかかわらず循環動態が不安定な患者 10) ヘパリン過敏症の患者

^{vi} Full Analysis Sets（最大の解析集団）

	11) 重篤な全身性感染症（敗血症等）患者 12) 血小板 30,000/mm ³ 未満の患者 13) 重篤な肝機能障害のある患者 14) 重篤な腎機能障害のある患者 15) 経皮的心肺補助装置（Percutaneous Cardio Pulmonary Support ; PCPS）を使用している患者 16) 持続的血液透析濾過療法（Continuous Hemodiafiltration ; CHDF）を施行している患者 17) 自己心拍再開から治験開始時まで他の低体温療法を実施した患者（ブドウ糖を含まない冷電解質液又はブドウ糖を含まない冷血漿増量剤の急速静注を除く） 18) 深部体温モニタリングができない患者 19) 過去 6 ヶ月以内又は現在他の治験に参加している患者 20) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験実施を不相当と判断した患者
使用期間	・導入期：深部体温が目標体温（34.0℃ 以下）に到達するまで ・維持期：深部体温が 34.0℃ 以下に到達してから 24 時間（23 時間 30 分～24 時間 30 分を許容範囲とする） ・復温期：深部体温が 36.0℃ 以上に到達するまで ・正常体温維持期：深部体温が 36.0℃ 以上に到達してから 24 時間（23 時間 30 分～24 時間 30 分を許容範囲とする） 機器の使用期間は、導入期、維持期、復温期、正常体温維持期を合計して最大 4 日間（96 時間）とする。
主要評価項目	治験機器による冷却開始 3 時間以内に深部体温が目標体温に達した被験者の割合
副次的評価項目	1) 治験機器使用開始 14 日後の Cerebral Performance Categories（CPC） 2) 治験機器使用開始 14 日後の modified Rankin Scale（mRS） 3) 治験機器使用中の体温の推移 4) 単位時間あたりの体温変化量（冷却速度）
安全性評価項目	1) 有害事象（臨床検査値の異常変動を含む） 2) 治験機器の不具合（体温のオーバーシュート（目標体温を超えること）を含む）

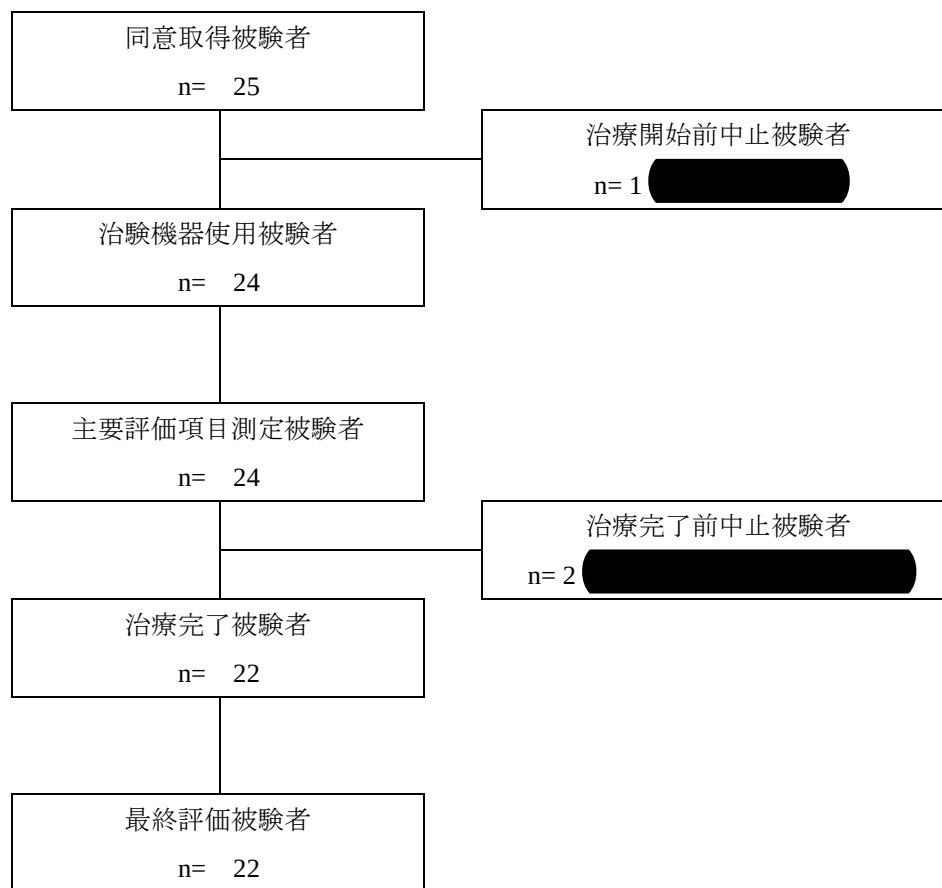


図 3. 被験者の内訳図

本治験の同意を取得した被験者は 25 人、治験を中止した被験者は 3 人であった。治験の中止は、1 人が治験機器による治療開始前中止、残る 2 人は原疾患（心室細動）の悪化による治療開始後の中止であった。治験の中止理由は、全員が「有害事象の発現により治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合」であった。3 人とも有害事象と治験機器との因果関係はないと判断された。

被験者背景は、男性 22 人（88.0%）、女性 3 人（12.0%）、年齢 56.1 ± 15.4 歳（27～78 歳）（平均値±標準偏差、カッコ内は最小値～最大値；以下同様）、身長 168.5 ± 8.8 cm（148～181 cm）、体重 69.0 ± 13.2 kg（39～100 kg）、BMI 24.2 ± 3.5 kg/m²（16.8～31.1 kg/m²）、BSA 1.737 ± 0.193 m²（1.24～2.15 m²）であった。ケースカードで報告された心停止の原因疾患の内訳は表 8 であった。

表 8. 心停止の原因疾患の内訳

SOC ^{vii}	PT ^{viii}	登録被験者(n=25)		FAS(n=24)	
代謝及び栄養障害	低カリウム血症	1	(4.0%)	1	(4.2%)
心臓障害	急性心筋梗塞	5	(20.0%)	4	(16.7%)
	異型狭心症	3	(12.0%)	3	(12.5%)
	急性冠症候群	3	(12.0%)	3	(12.5%)
	急性心不全	2	(8.0%)	2	(8.3%)
	心筋梗塞	2	(8.0%)	2	(8.3%)
	心室細動	2	(8.0%)	2	(8.3%)
	不整脈	1	(4.0%)	1	(4.2%)
	Torsades de pointes	1	(4.0%)	1	(4.2%)
	拡張型心筋症	1	(4.0%)	1	(4.2%)
	ブルガダ症候群	1	(4.0%)	1	(4.2%)
先天性、家族性及び 遺伝性障害	肥大型心筋症	2	(8.0%)	2	(8.3%)
不明	不明	2	(8.0%)	2	(8.3%)

<主要評価項目>

治験機器による治療を開始した 24 人全員が 3 時間以内に目標体温に達し、目標達成率は 100%であった。冷却開始時の深部体温は $36.20 \pm 1.11^{\circ}\text{C}$ で、冷却開始から目標体温到達までに要した時間は 54.63 ± 37.46 分（中央値 45.00 分、IQR^{ix} 33.0～73.5 分）であった。

<副次的評価項目>

(1) 治験機器使用開始 14 日後の Cerebral Performance Categories (CPC)

治験機器使用開始から 14 日後の CPC は、良好な神経学的転帰を示す CPC 1 又は 2 の被験者が 12 人（50.0%）であった。

(2) 治験機器使用開始 14 日後の modified Rankin Scale (mRS)

治験機器使用開始から 14 日後の mRS は、良好な神経学的転帰を示す mRS 0～2 の被験者が 11 人（45.9%）であった。

(3) 治験機器使用中の体温の推移

維持期（設定温度 33.0°C ）の平均体温は $33.09 \pm 0.06^{\circ}\text{C}$ 、95%信頼区間は $33.08 \sim 33.10^{\circ}\text{C}$

^{vii} 器官別大分類

^{viii} Preferred terms（基本語）

^{ix} Interquartile Range: 四分位数範囲

であった。体温測定回数 242 回中、 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ を超えたのは 2 回 (0.8%) で $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ を超えた変動はなかった。

正常体温維持期 (設定温度 36.5°C) の平均体温は $36.64 \pm 0.17^{\circ}\text{C}$ 、95%信頼区間は $36.60 \sim 36.69^{\circ}\text{C}$ であった。体温測定回数 188 回中、 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ を超えたのは 30 回 (16.0%)、 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ を超えたのは 6 回 (3.2%)、 $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ を超えたのは 1 回 (0.5%) であった。

維持期から正常体温維持期に移行する復温期は $0.1^{\circ}\text{C}/\text{時}$ で復温することとした。維持期と正常体温到達時の体温差は 3.0°C であり、復温時間は 28.69 ± 4.03 時間 (IQR $27.9 \sim 30.0$) (FAS) であった。また、プロトコルの復温速度 ($0.1^{\circ}\text{C}/\text{時}$) と異なる復温速度の設定 ($0.6^{\circ}\text{C}/\text{時}$) が 1 例存在したが、それが原因の臨床的問題はなかった。

治療全期間の深部体温の推移は図 4 に示す。

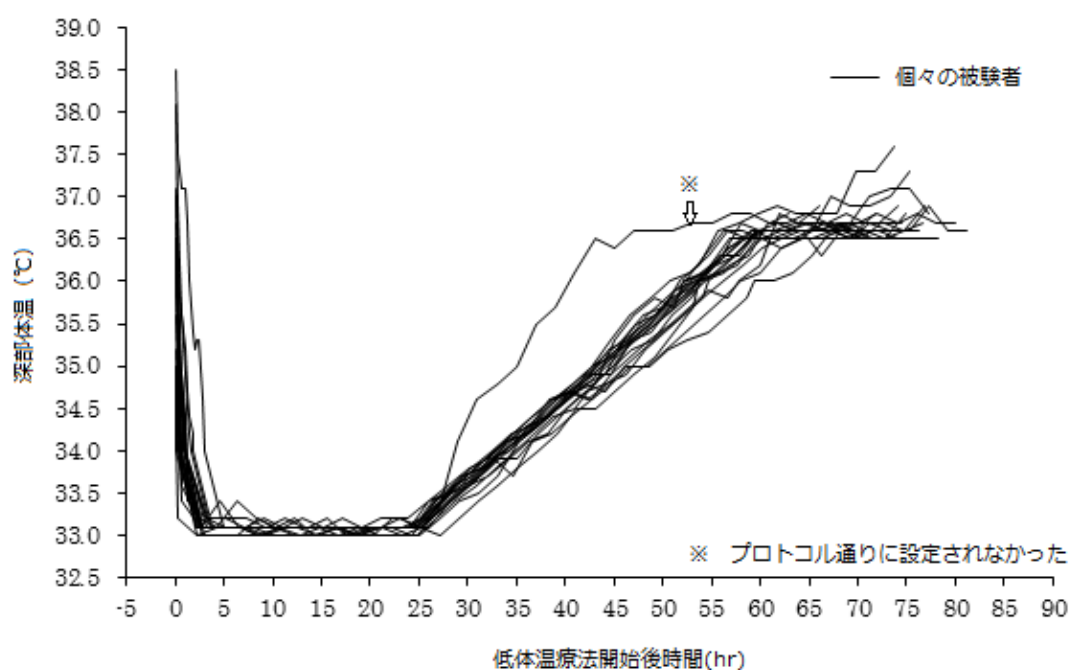


図 4. 治療全期間の体温 (深部温) の推移 ; FAS

(4) 単位時間あたりの体温変化量 (低下速度)

導入期の体温冷却速度は、 $3.08 \pm 1.45^{\circ}\text{C}/\text{時}$ (中央値 $2.70^{\circ}\text{C}/\text{時}$ 、IQR $2.3 \sim 3.7^{\circ}\text{C}/\text{時}$) であった。

<安全性評価項目>

本治験の同意を取得した全被験者を対象に安全性を評価した。

(1) 有害事象

重篤度別有害事象の発現率と治験機器との因果関係を表 9 に示す。重篤な有害事象の発現した被験者数は 5 人 5 件 (20.0%, 5/25) で、その内訳は、心室細動 3 件、心停止 1 件、急

性呼吸窮迫症候群 1 件であり、いずれも治験機器との因果関係はないとされた（表 10）。なお、心室細動 1 件と心停止 1 件は治験機器の使用前に発現した有害事象であった。

治験機器との因果関係が否定できない有害事象の発現被験者数は 4 人 5 件 (16.0%, 4/25) であり、いずれも中等度であった（表 11）。発現時期は、大静脈血栓症のみ治療終了後に発現しており、残りは治療期間中に発現したが、治験機器の使用状況は「変更なし（治療継続）」であり、転帰はいずれも「回復」であった。

死亡した被験者は 2 人で、その死因は 2 人とも原疾患の悪化であり、死亡と治験機器との因果関係はないと治験責任医師が判断した（表 12）。いずれの被験者も治験中止後の死亡であった。

表 9. 重篤度別有害事象の発現率と治験機器との因果関係 (n=25)

SOC	PT	計 (%)	重篤 件数 (%)	非重篤 件数 (%)	治験機器との因果関係	
					有 (%)	無 (%)
感染症及び 寄生虫症	肺炎	6 (24.0%)		6 (24.0%)	1 (4.0%)	5 (20.0%)
	偽膜性大腸炎	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
	医療機器関連感染	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
代謝及び栄養障害	低アルブミン血症	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
	低ナトリウム血症	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
神経系障害	痙攣	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
	声帯麻痺	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
	低酸素性虚血性脳症	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
心臓障害	心房細動	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
	徐脈	1 (4.0%)		1 (4.0%)	1 (4.0%)	
	心停止	1 (4.0%)	1 (4.0%)			1 (4.0%)
	心室細動	3 (12.0%)	3 (12.0%)			3 (12.0%)
血管障害	高血圧	3 (12.0%)		3 (12.0%)		3 (12.0%)
	大静脈血栓症	1 (4.0%)		1 (4.0%)	1 (4.0%)	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	1 (4.0%)	1 (4.0%)			1 (4.0%)
	鼻出血	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)

SOC	PT	計 (%)	重篤 件数 (%)	非重篤 件数 (%)	治験機器との因果関係	
					有 (%)	無 (%)
	誤嚥性肺炎	2 (8.0%)		2 (8.0%)		2 (8.0%)
	痰貯留	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
胃腸障害	便秘	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
	胃腸出血	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
肝胆道系障害	薬物性肝障害	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
筋骨格系及び結合組織障害	筋肉内出血	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位血管炎	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)
臨床検査	血中 CK ^x 増加	2 (8.0%)		2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)
	血圧低下	1 (4.0%)		1 (4.0%)	1 (4.0%)	
傷害、中毒及び処置合併症	皮下血腫	1 (4.0%)		1 (4.0%)		1 (4.0%)

※ 1 被験者に同一の PT (SOC) の事象が複数発現した場合は、より重篤な事象を採用。

表 10. 重篤な有害事象と治験機器との因果関係 (n=25)

SOC	PT	重篤 件数 (%)	治験機器との 因果関係
心臓障害	心停止	1 (4.0%)	関連がない
	心室細動	3 (12.0%)	関連がない
呼吸器、 胸郭及び縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	1 (4.0%)	関連がない

^x クレアチンホスホキナーゼ

表 11. 治験機器と因果関係がある有害事象の発現率 (n=25)

SOC	PT	非重篤 件数 (%)	治験機器との因果関係
感染症及び 寄生虫症	肺炎	1 (4.0%)	恐らく関連がある
心臓障害	徐脈	1 (4.0%)	明らかに関連がある
血管障害	大静脈血栓症	1 (4.0%)	恐らく関連がある
臨床検査	血中 CK 増加	1 (4.0%)	関連があるかもしれない
	血圧低下	1 (4.0%)	関連があるかもしれない

※ 被験者に同一の PT (SOC) の事象が複数発現した場合は、より重篤な事象を採用。

表 12. 死亡と治験機器との因果関係

死亡時期	死因	死因の特定根拠	死亡と治験機器との因果関係	
			因果関係	因果関係の 判定根拠
治験機器 使用前	原疾患の悪化	循環動態不全のため	関連がないと 考えられる	治験機器使用前に 中止したため
治験中止、 11 日後	原疾患の悪化	陳旧性心筋梗塞が原因で発症した低酸素脳症の増悪が直接の死因と考える	関連がないと 考えられる	治験開始前より低酸素脳症を発症していたと考えられるため

(2) 治験機器の不具合

治験機器の不具合は 2 件報告された。内訳は、スタートアップキットのチューブ亀裂による破損 1 件、治験機器のキット内に同梱されているガイドワイヤの折れ曲がり 1 件であった。どちらの事象も不具合に伴う有害事象はなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に臨床試験結果を評価した。なお、本審査期間中に、蘇生ガイドラインの変更が生じたため、総合機構は、JRC 蘇生ガイドライン 2015 の内容に基づいて審査を行うべく、蘇生ガイドライン 2015 に関連する文献等を参考資料として追加提出するよう申請者に指示した。

申請者は、ICEREA 試験⁶、及び蘇生ガイドラインの内容変更に関連する TTM 試験の文献を参考資料として提出した。

(1) 本品の有効性について

1) 有効性主要評価項目の妥当性について

総合機構は、心停止蘇生後における体温管理法の臨床的意義は、「自己心拍再開後の脳の虚血再灌流傷害を低減し、神経学的予後を可能な限り良好なものとすること」と考える。したがって、本来、本品の臨床的意義を評価するには神経学的予後を主要評価項目と設定することが望ましいと考える。しかしながら、本臨床試験では、主要評価項目を目標体温達成までの到達時間としており、神経学的予後は副次評価としていることから、主要評価項目の妥当性について申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品を使用する臨床的意義は神経学的予後を含めた予後改善ではあるものの、蘇生ガイドライン等により低体温療法の意義は確立している。目標体温へ迅速に管理した状態で到達することが本品の特徴であると考え、主要評価項目を「目標体温へ 3 時間以内に到達すること」とした。

総合機構は、前述のとおり、本来であれば神経学的予後の改善を評価すべきであると考え。しかしながら、本品の対象患者の重症度のばらつきや症例数設計の観点から神経学的予後を評価することの実現可能性は乏しいと考えられること、自己心拍再開後の低体温療法という治療法が JRC 蘇生ガイドライン 2010 で推奨され、臨床現場で通常に行われている治療手技であることを勘案すると、低体温療法のサロゲートである深部体温の調節を実現できる性能が示せれば、本品の臨床上的有効性は示されたと考えた。また、主要評価項目において、目標温度までの到達時間を「3 時間以内」と設定したことについては、これまでの低体温療法に関する知見から、より早期に深部体温を低下させることで脳保護の効果が高まることが原理上期待される⁵ため、目標体温達成までの到達時間を 3 時間と設定することは妥当であると判断した。

2) 本品使用下における併用機器及び併用治療について

①体温管理に関連する他医療機器の併用について

国内臨床試験では、本品の単独使用による有効性が示されているが、製造販売された場合、体表面冷却法等の従来法との併用も考えられる。総合機構は、他の医療機器や治療法との併用の可否について、申請者の見解を求めた。

申請者は、本品は単独で低体温療法の実現が可能であり、国内臨床試験では、既存の低体温療法に使用されている医療機器を併用せずに、本品単独で主要評価項目を達成する性能が示されたこと、海外での有害事象報告において過冷却の事象が 0.003% *報告され、その内の 0.001% *は冷却ブランケットとの併用が原因とされていることから、本品が患者の深部体温を感知、調整していることを考慮し、体温管理に関連する他の医療機器は併用しないことを推奨すると説明した。

総合機構は、申請者の考えは妥当と考え、その旨を添付文書で注意喚起するよう申請者

に指示した。

②冷却輸液療法併用の是非について

国内臨床試験においては、本品による低体温療法の開始前に、冷却輸液療法^{xi}を用いることが必須の処置として定められていた。したがって、国内臨床試験で示された有効性について、冷却輸液療法の影響は否定できないものと総合機構は考えた。

参考資料として追加提出された、本品を使用した海外臨床試験である ICEREA 試験 (Deyera、2015 年 6 月発表。⁶⁾ では、400 例の患者を、ICY カテーテルを用いた血管内冷却法と体表面冷却法による低体温療法に 1 対 1 に割り付け、効果の比較が行われた。両群で 28 日後の生命予後及び神経学的予後の差は示されなかったが、血管内冷却法による管理群では、目標体温までの到達時間や復温のコントロールが体表面冷却法よりも厳密に行うことが可能であることが示唆された。また、この試験では、血管内冷却群に登録された 203 例のうち 2 例で冷却輸液療法が併用され、残りの 201 例は血管内冷却法が単独で実施され、血管内冷却群全体での目標温度達成までの平均時間が 5.5 時間であった。

一方、冷却輸液療法を必須とした国内臨床試験では、目標温度達成が 3 時間以内であり、ICEREA 試験と国内臨床試験における結果の差異から、国内臨床試験の結果は冷却輸液療法の併用が影響している可能性がないかを申請者に確認した。

申請者は、ICEREA 試験では本品よりも温度調節機能の劣る前世代品 (CoolGard 3000、本邦未承認、すでに海外でも生産中止) が使用されたこと、国内臨床試験と ICEREA 試験とでは ICY カテーテル/Quattro カテーテル使用比率が異なった (国内臨床試験では 7 例/17 例に対して、ICEREA 試験では 203 例/0 例) ことを理由として挙げ、これらの理由により目標達成時間の差が生じたと考察し、目標体温達成時間の差は複合的要因によると説明した。

総合機構は、国内臨床試験の結果における冷却輸液療法の併用効果を見捨てることはできないが、申請者の考察は許容できるものと考えた。冷却輸液そのものの合併症 (輸液過多による各臓器への影響等) も懸念されるため、本品使用における冷却輸液療法の併用を必須の処置とすべきではないとする専門協議での議論も踏まえ、国内臨床試験では冷却輸液療法が併用されたことについて添付文書で情報提供し、冷却輸液療法の併用については個々の症例で使用の是非を専門家が慎重に判断する旨を添付文書に記載するのが妥当と判断した。

以上より、総合機構は、国内臨床試験の対象患者である「心原性が疑われる内因性心停

^{xi} 冷却した生理食塩水又は細胞外液を経静脈投与する療法。一般的には 4℃ の冷却輸液を 20～30mL/kg 投与することが主流とされており、本臨床試験でも全施設で同様の処置がとられた。

止・心拍再開後患者」における、深部体温の冷却期、低体温維持期については、国内臨床試験の結果から一定程度の性能が示されていると判断した。また、正常体温維持期については、温度のわずかなばらつきがみられるものの、正常体温維持期においては、低体温維持期と比較して鎮静剤や筋弛緩剤の使用量を減量していることなども加味し、許容できると判断した。しかし、神経学的予後については、本試験の目的、症例数、試験実施期間等の制約のため十分評価できているとはいえないと考えられることから、使用成績調査においては神経学的予後も含めて評価することとした。

(2) 本品の安全性について

1) 国内臨床試験における有害事象及び不具合について

総合機構は、本品を使用することによるリスクは、「低体温療法という治療方法に伴うリスク」と、「CV カテーテル留置という手技に伴うリスク」の 2 点が想定される考える。前者には、感染症リスクの増大や循環動態の不安定化、電解質異常、血糖異常等が挙げられ、表 9 のとおり、国内臨床試験において確認された本品との関連が否定できない有害事象のうち、肺炎、徐脈、血圧低下、血中 CK 上昇については、既存の方法による低体温療法と大きく異なるものではないと判断した。一方、後者の「CV カテーテル留置に伴うリスク」については、国内臨床試験において大静脈血栓症が 1 件発現していた。血栓形成のリスクは、本品に特異的な有害事象となり得るという懸念から、非臨床試験の結果も含めて評価が必要であると判断した。

2) 血栓形成のリスクについて

総合機構は、本品の血栓形成のリスクについて、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、本品による血栓形成のリスクについては、国内臨床試験成績及び海外の使用実績から、本品特有の事象としては報告されていないこと、文献の検索結果（19 文献⁷⁻²⁵の合計）では、心停止後の患者に対する血管内体温管理の深部静脈血栓症発生率は 0.9%（11/1,165 例）、肺塞栓発生率は 0.17%（2/1,165 例）であること、また、一般的な CV カテーテルにおいてみられる血栓関連合併症は使用例の 2～3 割³で発生しているとの報告を踏まえると、本品の血栓関連合併症は大幅に下回ると考えると説明した。

総合機構は、非臨床試験において血栓形成が認められていること、バルーンを有するという本品の構造から、バルーン間の数が異なればフローパターンの相違が生じるという懸念については、申請者から提出された資料では十分払拭されておらず、バルーン数による血栓形成リスクの相違の可能性は否定できないことから、本品の血栓形成リスクがバルーン数に関わらず同等であるとする申請者の考察を受け入れることは困難と考える。また、既存の文献報告による一般的な CV カテーテルとの血栓形成リスクの相違については、本品の留置期間が最大 4 日間であるのに対し、文献報告ではカテーテルの留置期間が規定されておらず、長期留置使用も含まれる可能性があることから、これらを単純に比較し、本品

の血栓関連合併症が少ないと判断することは適切ではないと考える。

一方、国内臨床試験、海外での臨床使用実績（既承認品を含む。）における血栓形成に伴う有害事象の発現率は低く、懸念される血栓形成のリスク発生率が顕著とまではいえないことを踏まえると、当該リスクが臨床使用上の有用性を損なうほどのものではないと総合機構は考えた。

以上を踏まえ、添付文書に注意喚起として「症例に応じた血栓予防措置を検討すること（本品のバルーン付中心静脈カテーテルは構造上、動物モデル等で血栓形成のリスクが認められている）」と記載するとともに、使用成績調査において、製造販売後も引き続き慎重に発現状況を情報収集する必要があると判断した。

（3）使用目的及び対象患者について

申請者は、1) 心停止蘇生後の低体温療法、及び2) 正常体温維持、のそれぞれに対し対象患者及び使用目的を設定して申請した。

総合機構は、当該使用目的について以下のとおり審査を行った。

1) 心停止蘇生後の低体温療法

① JRC 蘇生ガイドライン 2015 との整合性について

本審査期間中に、本品使用に関連する蘇生ガイドラインの内容が変更されたことに伴い、総合機構は、本品の使用目的が JRC 蘇生ガイドライン 2015 の内容と乖離することは医療現場での混乱を招く可能性があると考え、当該ガイドラインで対象とされる範囲で本品を使用できる形で医療現場に提供できるかどうかについて検討した。そこで、JRC 蘇生ガイドライン 2015 の体温管理療法に包含された 36°C 管理が本品により可能であることを国内臨床試験その他の試験から示すことができるのか、また、推奨される体温管理療法の変更により対象患者に変化が生じる可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

一点目については、国内臨床試験における 36.5°C 設定での体温のばらつき（ $36.5\pm0.5^{\circ}\text{C}$ ）と、TTM 試験²（表 13）での 36°C 体温管理群でのばらつき（ $35\sim37^{\circ}\text{C}$ と報告）を比較することで、本品の性能は確認できると考える。TTM 試験のサブ解析結果から、体温管理の大きなばらつきが生じた理由は、実施された体温調節方法の 76%が表面冷却法であり、血管内冷却法を実施した患者は 24%のみであったことが考えられる。したがって、全症例が本品単独での血管内冷却法による温度管理であった国内臨床試験の結果から、本品による 36°C での管理はより厳密に可能であることが示唆される。

二点目の対象患者の変化に関する懸念については、ガイドラインの変更直後である現段階では評価困難であり、今後臨床使用において情報を収集していくことが必要であると回答した。

表 13. TTM 試験概要

目的	33℃ 及び 36℃ での体温管理療法による予後比較
試験デザイン	二重盲検、比較、前向き、多施設共同試験
症例数	950 人、1 対 1 比較
対象患者	心原性心停止（初期波形不問。）・心拍再開後の患者
方法	1 対 1 に割り付け、定められた温度（33℃ 又は 36℃）での体温管理を定められた期間行う。体温管理の方法は問わない。
結果	33℃ 管理群及び 36℃ 管理群で 180 日後の生命予後及び神経学的予後に差はみられなかった。

総合機構は、一点目の懸念については、体表面冷却法が主流であった TTM 試験における 36℃ 体温管理群の温度のばらつきと、血管内冷却単独での国内臨床試験の 36.5℃ 設定でのばらつきを厳密に比較することはできないが、このばらつきの相違は本品による 36℃ 設定での管理が体表面冷却よりも優れていることを示唆するデータであると考え、本品は従来の体表面冷却法と同様に、36℃ 設定での体温管理療法が可能である医療機器であると判断した。しかしながら、36℃ 設定での臨床試験成績はないことから、使用成績調査において情報収集が必要であると考えた。

また、二点目の懸念については現状で情報が不足しているため判断困難とする申請者の見解は受け入れられると考えるが、36℃ 設定群での本品使用者において、予測されない有害事象の出現や有効性の相違等がないかどうかは確認する必要があると考えた。

この二点の理由から、製造販売後の使用成績調査で一定程度の症例数を確保し、34～36℃ での安全性及び有効性について確認することが必要であると考えた。

② 対象患者について

総合機構は、国内臨床試験における対象患者は「心原性が疑われる内因性心停止・心拍再開後」であったのに対し、適用をより広い「心停止・心拍再開後の患者」とした理由を尋ねた。

申請者は、一般的に、世界各国の心停止に関する臨床研究では、試験データの均一性を向上させるために、患者集団として「心原性が疑われる内因性」と設定するのが標準的であること、低体温療法は脳機能障害抑制を目的として行われる治療法であり、心停止の原因は低体温療法の有効性に無関係であると考え、国内外のガイドラインでは、心停止の原因に基づく推奨はされておらず、本品の対象患者を「心停止・心拍再開後の患者」として問題ないと考え、心停止の原因にかかわらず本品が心停止蘇生後の体温管理療法として使用できると判断したと回答した。

総合機構は、以下のように考えた。国内臨床試験は「心原性が疑われる内因性心停止・

心拍再開後患者」を対象患者として実施されており、これらの患者に対しては体温冷却、維持、復温及び正常体温維持を実現できることが示された。一方、「心原性が疑われる内因性心停止」以外も含めた「(全ての) 心停止・心拍再開後の患者」を本品の対象患者とするという申請者の見解については、国内臨床試験からは有効性及び安全性が示されていない。

現在、体温管理療法における目標温度設定や冷却時間、適応等については蘇生ガイドライン上で詳細が規定されておらず、臨床現場では心停止の原因を問わず、体温管理が必要な患者に対して体温管理療法が行われており、本品の対象患者を心原性心停止蘇生後の患者と限定することは望ましくない。一方、心停止の原因（出血性脳卒中、外傷性心停止、薬物過剰摂取等）や合併症によっては、体温管理療法を行うべきでない患者も存在すると指摘する文献²⁶もあり、体温管理療法に伴う有害事象が対象患者に与える影響については、患者の病態によって異なる可能性があることから、安全性上、本品の対象患者に関して注意喚起する必要がある。したがって、本品使用を留意すべき対象患者（循環動態が不安定な患者、持続する出血のある患者、脳卒中患者、薬物過量内服の患者等）を添付文書にて注意喚起するとともに、製造販売後の使用成績調査にて心停止の原因についても調査することとした上で、海外データ及び海外での承認状況を踏まえ、本品の対象を「心停止・心拍再開後の患者」とすることで了承することとした。

2) 正常体温維持

総合機構は、申請時の使用目的では体温管理を必要としない患者が含まれることを懸念し、申請時の使用目的に対し、「正常体温維持が必要な患者」と対象患者を明確にし、「中心静脈カテーテルを必要とする患者に対して、正常体温維持に用いる。（ただし、正常体温維持が必要な患者に限る）」とするのが妥当と判断し、申請者に指示した。

3) 対象患者の年齢制限

本品の対象患者を「成人」と年齢で制限し、添付文書の禁忌・禁止欄において小児の使用が設定されていたことに関し、総合機構は、心停止はいかなる年齢においても重篤な疾患であり、体温管理療法自体が小児にも有効である可能性がガイドライン上示唆されていること、本品が身長別で設計された製品であることから、小児の患者であっても、体格に応じて本品を使用できる可能性があると考え、対象年齢で制限することの妥当性について申請者に見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

国内臨床試験の対象患者が成人であること、及び本品の海外における対象患者も成人であることから、本邦における対象患者も成人を対象とすることが妥当であると考え。また、本品の ICY カテーテルの使用が可能な最低身長については、ICYカテーテルの有効長（38cm）のうち、体内に挿入される最小の長さが●cmであることから身長を算出し、本品の ICY カテーテルを使用できる最低身長を 135cm 以上と回答した。

総合機構は、現時点で小児に対して使用することが即座に危険を伴うとのデータはないこと、小児においても十分に成長した患者においては、疾患の重篤性から、本品の有用性が期待できることから、国内臨床試験及び海外の承認を踏まえ、本品の対象患者を成人に限定する必要はないと考え、添付文書において、国内臨床試験は成人を対象に実施され、小児に対する有効性及び安全性は確認されていない旨を情報提供することが妥当と判断し、申請者に指示した。

(4) 使用成績調査について

総合機構は、使用成績調査において、「国内臨床試験では実施されなかった 34～36℃ の体温管理については、国内外での報告がまだ少ないことから、体温管理療法（32～36℃）の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があること」、「国内臨床試験での主要評価項目が冷却性能であったことから、神経学的予後についても調査する必要があること」、「非臨床試験成績及び国内臨床試験成績から、血栓形成のリスクが払拭できないことから血栓形成に関する情報を収集する必要があること」、を踏まえて症例数の設定、調査項目等の設定を行うよう申請者に指示した。

申請者は、使用成績等に関する調査基本計画書 概要を提出した。使用成績調査基本計画書の概要の主な内容を表 14 に示す。

表 14. 使用成績調査計画 概要

目的	製造販売後の使用実態下における有効性及び安全性に関する情報を収集して、有効性及び安全性が十分に担保されること。
症例数	105 症例（うち 26 症例の目標体温は 34℃ より高く 36℃ 以下の患者群）
施設数	10 施設（1 年目で 3 施設、2 年目で計 7 施設、3 年目で計 10 施設）
調査期間	4 年 販売準備期間：4 か月 症例登録期間：40 か月 調査票の回収・チェック・解析期間：4 か月
調査項目	重要調査事項 ・ 本品の使用実態下における血栓形成の調査、重篤な有害事象の調査、機器の不具合の調査

症例数設定の根拠：

調査症例数を国内臨床試験における血栓の発現率 4.0%（1/24 例）から算出した。発現率 4.0%の有害事象を 95%の確率で検出するためには 73 症例が必要であった。また、国内臨床試験では実施されなかった目標体温 34～36℃ の体温管理は、医学専門家から「体温管理を行う症例の割合は、目標体温が 32℃ 以上 34℃ 以下の患者群と 34℃ より高く 36℃ 以下の

患者群はおおよそ 3 対 1 で体温管理が行われると予想される。」との意見を受け、26 症例を算出した。以上を踏まえ、十分に評価可能な症例数として、合計で 105 症例と設定した。

調査項目：

重点調査事項を「本品の使用実態下における血栓形成の調査、重篤な有害事象の調査、機器の不具合の調査」とし、その他の主な調査項目として「医師、患者の識別特性に関する項目」「患者背景」「併用薬剤、併用機器及び処置」「使用時の記録」「不具合」「有害事象」「中止」「使用終了時の記録」「本品使用 14 日後又は退院時の Cerebral Performance Categories (CPC)」「本品使用 14 日後又は退院時の modified Rankin Scale (mRS)」を設定した。

総合機構は、本品に関する使用成績調査実施計画について了承した。

(5) 添付文書について

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、「チ. 臨床試験成績に関する資料」＜総合機構における審査の概要＞に記載したとおり、必要な注意喚起を行うことで、現時点において特段の問題はないと判断した。

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

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

5. 総合評価

総合機構は、本審査期間中に蘇生ガイドラインの変更が生じたため、JRC 蘇生ガイドライン 2015 の内容に基づいて審査を行った。

(1) 有効性について

心停止蘇生後における体温管理療法の臨床的意義は、自己心拍再開後の脳虚血再灌流傷害を低減し、神経学的転帰を可能な限り良好なものとすることである。したがって、本来、本品の有効性を厳密に評価するためには、心停止蘇生後の神経機能悪化を本品により抑制できることを評価した上で、本品を臨床現場へ提供することが望ましい。しかしながら、これらの評価は、対象患者の重症度のばらつきや症例数設計の観点から実現可能性に乏し

^{xii} 本品は、薬事法下で承認申請された後、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「医薬品医療機器法」という。）下での QMS 調査の対象とするために医薬品医療機器法下での承認申請に移行した。本品の適合性書面調査については薬事法に基づき実施したが、医薬品医療機器法の調査と同等のものとして対応した。

いと考えられる。また、国内臨床試験の計画時、JRC 蘇生ガイドライン 2010 において自己心拍再開後の低体温療法の施行が推奨され、既に臨床現場で通常に行われている治療手技であったことから、低体温療法のサロゲートである深部体温を厳密に調節できるという性能により本品の有効性を評価することは可能と判断した。

国内臨床試験成績において、主要評価項目に設定した「3 時間以内に深部体温が目標体温に達した被験者の割合」は 100%であり、副次評価項目に設定した「治験機器使用中の体温の推移」の結果の解析により、復温後の正常体温期まで設定したとおりに体温調節が可能であったことが示されていることを踏まえ、本品は医療現場において臨床上許容できる性能を有していると判断した。

また、JRC 蘇生ガイドライン 2015 において体温管理に関する内容が変更され、至適管理温度は「32～34℃」から「32～36℃」に拡大された。拡大された範囲での本品の有効性は、国内臨床試験における正常体温維持期の体温管理のばらつきと、TTM 試験の 36℃ 体温管理群の体温管理のばらつきを比較し評価された。これらを総合的に判断し、JRC 蘇生ガイドライン 2015 において拡大された範囲での本品の有効性は評価できるものと判断した。

(2) 安全性について

本品を使用することによるリスクは、体温管理療法に伴うリスクと CV カテーテル留置の手技に伴うリスクが想定され则认为。前者については、感染症リスクの増大、循環動態の不安定化、電解質異常、血糖異常等が挙げられるが、従来手法による低体温療法と大きく異なるものではないと判断した。一方、後者については、国内臨床試験において非重篤ではあるが大静脈血栓症が 1 例生じていたこと、ヒツジを用いた非臨床試験において血栓形成が確認されていたこと、本品のバルーンを有する形状から既存の CV カテーテルよりも血栓関連のリスクが増大することが懸念されること、以上のことから、血栓に関する懸念が払拭されたとはいえない。したがって、血栓形成のリスクについては、添付文書で注意喚起を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。

(3) 使用目的について

総合機構は、申請時の 2 つの使用目的について以下のとおり判断した。

1) 心停止蘇生後の患者に対する体温管理（体温管理療法）について

上述のとおり、国内臨床試験で示された低体温療法（32～34℃）より温度範囲が広い体温管理療法（32～36℃）に用いることを使用目的として差し支えないと判断した。ただし、心停止の原因（出血性脳卒中、外傷性心停止、薬物過剰摂取等）や合併症によっては、体温管理療法を行うべきでないと指摘する文献もあり、体温管理療法に伴う有害事象が対象患者に与える影響については、患者の病態によって異なる可能性があることから、安全性上、留意すべき対象患者（循環動態が不安定な患者、持続する出血のある患者、脳卒中患者、薬物過量内服の患者等）を注意喚起することが妥当と判断した。

2) 正常体温維持について

総合機構は、当該記載内容では正常体温維持を必要としない患者も含まれることを懸念し、申請時の使用目的に対して「正常体温維持が必要な患者」を対象とすることを明確にすることが妥当と判断した。

(4) 使用成績調査について

国内臨床試験では実施されなかった 34～36℃ の体温管理については、国内外での報告が少ないことから、32～34℃ とは分けて一定症例数確保し、体温管理療法（32～36℃）の有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があると判断した。有効性については、体温管理に関する情報のみではなく、神経学的予後を含めた評価を実施することが必要と判断し、1 症例あたり、本品使用 14 日後又は退院時までの間評価を実施することとした。なお、症例数は 105 症例（うち 26 症例の目標体温は 34℃ より高く 36℃ 以下の患者群）、使用成績調査期間は、調査期間を 40 か月、販売準備及び調査票の回収・チェック・解析期間を 8 か月とし、計 4 年とすることが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、以下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

- 心停止・心拍再開後の患者に対して、体温管理（体温管理療法）に用いる。
- 中心静脈カテーテルを必要とする患者に対して、正常体温維持に用いる。（ただし、正常体温維持が必要な患者に限る）

本品の原材料としてヘパリンナトリウムが使用されているため、生物由来製品に該当すると判断した。また、使用成績調査の対象として指定し、使用成績調査期間は 4 年とすることが妥当と判断した。

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。

以上

引用文献

- ¹ Ken Nagao MD, Kimio Kikushima MD, Kazuhiro Watanabe MD, Eizo Tachibana MD, et al. Early induction of hypothermia during cardiac arrest improves neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest who undergo emergency cardiopulmonary bypass and percutaneous coronary intervention. *Circ J*. 2010; 74: 77-85
- ² Nielsen N. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J med*. 2013; 369: 2197-2206
- ³ Seigel EL, Jew AC, Delcore R, Iliopoulos JI, Thomas JH. Thrombolytic therapy for catheter-related thrombosis. *Am J Surg*. 1993;166:716-718; discussion 718-719
- ⁴ Tømte Ø, Drægni T, et al. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med*. 2011 Mar; 39(3):443-9.
- ⁵ Dr Kees H Polderman MD. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *The Lancet*. June 2008; Volume 371. 7–13 Issue 9628, Pages 1955–1969
- ⁶ Nicolas Deye, et al. Endovascular Versus External Targeted Temperature Management for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest.: A Randomized Controlled Study. *Circulation*. 2015;132:182-193
- ⁷ Pichon N et al. Efficacy of and tolerance to mild induced hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest using an endovascular cooling system. *Critical Care*. 2007; Vol 11 R71: No 3
- ⁸ Bruel C et al. Mild hypothermia during advanced life support: a preliminary study in out-of-hospital cardiac arrest. *Critical Care*. 2008; Vol 12 R31:
- ⁹ Flemming K. SG, Ziegs E., Diewok C., Gildemeister R., Wunderlich C., Strasser R. Comparison of external and intravascular cooling to induce hypothermia in patients after CPR. *GMS Ger Med Sci*. 2006;4.
- ¹⁰ Lopez-de-Sa E. Hypothermia in Comatose Survivors From Out-of-Hospital Cardiac Arrest Pilot Trial Comparing 2 Levels of Target Temperature. *Circulation*. December 18 2012; 23136160:
- ¹¹ Tømte Ø et al. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med*. 2011; Vol 39, No. 3:
- ¹² Hoedemaekers CC, Ezzah MM, et al. Comparison of different cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in ICU patients: a prospective intervention study. *Critical Care*. 2007; 11 R91:
- ¹³ Lundbye JB, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms. *Resuscitation*, 2011; 83(2): 202-7
- ¹⁴ Kjetil Sunde. Therapeutic hypothermia with Endovascular cooling. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2004; 12, 23-25
- ¹⁵ Arrich J. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1041-1047
- ¹⁶ Feuchtl A. GB, Lawrenz T., Bartelsmeier M., Stellbrink C.. Endovascular cooling improves neurological short-term outcome after prehospital cardiac arrest. *Intensivmed*. 2007; 44: 37-42,
- ¹⁷ Holzer M, Mullner M, Sterz F, Robak O, Kliegel A, Losert H, Sodeck G, Uray T, Zeiner A, Laggner AN. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach. *Stroke*. 2006; 37: 1792-1797
- ¹⁸ Grimes, Anderson, Horiuchi, Concha, Fleegler, Hurwitz et al. Resuscitative Hypothermia After Cardiac Arrest: Performance in a Community Hospital. *CHEST*. October 2005; 128 Supplement 167S: 2835-2846
- ¹⁹ Patel N, et al. Central Line Associated Blood Stream Infection Related to Cooling Catheter in Cardiac Arrest Survivors Undergoing Therapeutic Hypothermia by Endovascular Cooling. *CONNECTICUT MEDICINE*. JANUARY 2013; Vol 1
- ²⁰ Maze R, et al. Endovascular cooling catheter related thrombosis in patients undergoing therapeutic hypothermia for out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014; 85 :1354–1358
- ²¹ Waard MC et al. Intravascular versus surface cooling speed and stability after cardiopulmonary resuscitation. *Emerg Med J*. 2014; 0: 1–6.
- ²² Lau E et al. Inferior vena cava thrombus associated with intravascular cooling catheter. *Resuscitation*. 2010; 81: 1457–1458
- ²³ Pittl U. Invasive versus non-invasive cooling after in- and out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *Clin Res Cardiol*. August 2013; Volume 102, Issue 8: 607-614

²⁴ Kozinski M et al. ACS network-based implementation of therapeutic hypothermia for the treatment of comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors improves clinical outcomes: the first European experience. *Resuscitation and Emergency Medicine*. 2013; 21,22

²⁵ Zobel C et al. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome. *Crit Care Med*. 2012; Vol. 40, No. 6

²⁶ Oommen SS, Menon V. Hypothermia after cardiac arrest: beneficial, but slow to be adopted. *Cleve Clin J Med*. 2011; 78: 441-448