

令和5年10月2日
医 薬 局
医療機器審査管理課

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] : 非中心循環系塞栓除去用カテーテル
- [販売名] : ClotTriever 血栓除去システム
- [申請者] : Inari Medical, Inc.
- [選任製造販売業者] : ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
- [申請日] : 令和4年12月16日（外国製造医療機器製造販売承認申請）

【審議結果】

令和5年10月2日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

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、承認することが適当である。また、生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績評価の調査期間は5年とし、次の条件を付すことが適当である。

承認条件

- 深部静脈血栓症の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
- 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告書

令和5年9月12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 51 医療用嘴管及び体液誘導管
- [一般的名称] : 非中心循環系塞栓除去用カテーテル
- [販売名] : ClotTriever 血栓除去システム
- [申請者] : Inari Medical, Inc.
- [選任製造販売業者] : ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
- [申請年月日] : 令和4年12月16日
- [審査担当部] : 医療機器審査第二部

審査結果

令和5年9月12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] : 非中心循環系塞栓除去用カテーテル

[販売名] : ClotTriever 血栓除去システム

[申請者] : Inari Medical, Inc.

[選任製造販売業者] : ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社

[申請年月日] : 令和4年12月16日

【審査結果】

「ClotTriever 血栓除去システム」(以下「本品」という。)は、深部静脈血栓症 (Deep Vein Thrombosis。以下「DVT」という。)における静脈血栓を経皮的に除去する機械的血栓除去カテーテルシステムである。本品は、ClotTriever シース、ClotTriever カテーテル、ダイレーター、プレダイレーター、ファンネルローディングツール及び 60cc ラージボアシリソングから構成される。

本品の非臨床試験成績に関する資料として、物理的・化学的特性、生物学的安全性、安定性及び耐久性、性能に関する資料が提出され、特段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、病変部位が膝窩静脈から中枢側の中枢型 DVT 患者における急性期、亜急性期及び慢性期の本品の成績を評価するために実施された多施設共同前向き試験 (CLOUD Registry) のうち、回収された血栓年齢が 6 週以内と概算される血栓性状を有する患者における本品の有効性及び安全性を仮説検証したコホートの臨床試験成績が提出された。

主要有効性評価項目「技術成功」(静脈造影を用いた定量的なスコアリングシステムによる、75% 以上血栓除去した患者の割合) は 76.4% (68/89 例) であり、97.5% 片側信頼区間下限値 (66.2%) が事前に設定した達成目標 (30%) を上回った ($p<0.0001$)。副次有効性評価項目「超音波 (Duplex 法) による標的血管セグメントの開存性」及び「臨床症状 (改訂静脈臨床重症度 (rVCSS) 等)」についても、ベースラインに対して手技後 30 日以降の改善が認められ、本品は既存療法であるカテーテル的血栓溶解療法 (Catheter-directed Thrombolysis。以下「CDT」という。) と同等の有効性があることが確認された。

主要安全性評価項目「手技後 30 日間の複合的な主要有害事象」は 20.0% (15/75 例) であり、97.5% 片側信頼区間上限値 (30.8%) が事前に設定した達成目標 (34%) を達成した ($p=0.0058$)。CDT 治療の課題である出血性合併症や本品に懸念される弁又は血管の損傷に関連する事象の発生は認められなかった。DVT の重要な合併症である症候性肺塞栓症は、手技後 30 日で 1.4% (1/73 例) であり、CDT の成績と比較して許容可能な発生率であった。臨床症状の再重症化や血栓後症候群発症の要因となり得る再血栓症は 17.8% (13/73 例) に生じたが、本品又は手技との因果関係

が否定できなかった事象は 2 例のみで、いずれも重大な転帰には至らなかった。再血栓症の要因は明確ではないが、当該疾患の多様な患者背景を理解した上で、抗凝固療法を含めた術後管理の徹底がリスク低減化のために必要と判断した。

血栓溶解薬であるウロキナーゼの供給問題により CDT の実施が困難な国内状況を考慮すると、上述の通り、CDT と同等の有効性及び安全性が確認された本品の臨床的有用性はあり、適切な製造販売後安全対策を講ずることで本品のリスク・ベネフィットバランスは確保可能と判断した。

本品を有効かつ安全に国内導入するためには、対象疾患に対する CDT を含む標準治療に十分な経験と実績のある医師又は医療チームが、トレーニング等により、本品の適応対象となる患者の病態を十分に理解し、本品や手技に関する必要な知識・技術を習得した上で、適切な患者選択を行うことが重要と考える。また、本品による術後、腸骨大腿静脈用ステントの留置が必要となることや肺塞栓症等の合併症により外科的手術も含めた緊急対応が必要となることも想定されることから、これらに適切に対応できる体制の整った医療機関において、本品を用いた治療が行われることが重要と判断した。

本邦で本品の対象となる患者の症例数は本臨床試験では限られていたこと、及び CDT の代替として本品を用いざるを得ない本邦において、適応対象の患者に対する治療手段の変更が、その治療成績にも影響を及ぼす可能性があることから、使用成績調査により、本品を用いた際の有害事象や手技関連の情報、患者背景等について情報収集し、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが重要と判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

<使用目的>

本品は、重度の急性期症状を呈する深部静脈血栓症（血栓後症候群は除く）において、既存治療の実施が困難又は実施しても有効な治療効果が得られないと予想される患者を対象として、血流の再開を図るために使用する。

<承認条件>

1. 深部静脈血栓症の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

審査報告

令和 5 年 9 月 12 日

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] : 非中心循環系塞栓除去用カテーテル
[販売名] : ClotTriever 血栓除去システム
[申請者] : Inari Medical, Inc.
[選任製造販売業者] : ヴォーパル・テクノロジーズ株式会社
[申請年月日] : 令和 4 年 12 月 16 日
[申請時の使用目的] : 本品は深部静脈血栓症における静脈血栓を経皮的に除去する機械的血栓除去カテーテルシステムであり、急性の深部静脈血栓症の治療に使用する。

[目次]

1. 審議品目の概要.....	6
2. 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.....	6
イ. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料.....	6
ロ. 設計及び開発に関する資料	9
ハ. 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.....	12
ニ. リスクマネジメントに関する資料.....	13
ホ. 製造方法に関する資料.....	13
ヘ. 臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料.....	14
ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第 2 条第 1 項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料.....	33
3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断 ..	34
4. 総合評価.....	35

[略語等一覧表]

略語又は略称	内容
BMI	Body Mass Index : 肥満度指数
CDT	Catheter-directed Thrombolysis : カテーテル的血栓溶解療法
CEAP	Clinical manifestation-Etiologic-Anatomic distribution-Pathophysiologic : 臨床・病因・解剖・病理
CT	Computed Tomography : コンピュータ断層撮影
DVT	Deep Vein Thrombosis : 深部静脈血栓症
IVC	Inferior Vena Cava : 下大静脈
IVR	Interventional Radiology : インターベンショナルラジオロジー
MAE	Major Adverse Event : 主要有害事象
NPRS	Numeric Pain Rating Scale : 疼痛数値評価スケール
PCDT	Pharmacomechanical CDT : 薬物機械的カテーテル血栓溶解療法
PE	Pulmonary Embolism : 肺塞栓症
PTS	Post-thrombotic Syndrome : 血栓後症候群
rt-PA	recombinant tissue-type Plasminogen Activator : 遺伝子組換え組織プラスミノーゲンアクチベーター
TVS	Target Vessel Segment : 標的血管セグメント
QOL	Quality of Life : 生活の質
rVCSS	the Revised Venous Clinical Severity Score : 改訂静脈臨床重症度スコア

1. 審議品目の概要

「ClotTriever 血栓除去システム」(以下「本品」という。)は、深部静脈血栓症 (Deep Vein Thrombosis。以下「DVT」という。) における静脈血栓を経皮的に除去する機械的血栓除去カテーテルシステムである。本品は、ClotTriever シース、ClotTriever カテーテル、ダイレーター、プレダイレーター、ファンネルローディングツール及び 60cc ラージボアシリンジから構成される。ClotTriever シースは、13 Fr と 16 Fr の 2 つのサイズラインナップがあり、遠位側のニチノール (ニッケル-チタン合金) 製の自己拡張型のメッシュファンネル、吸引ポート、及び止血ハブ等で構成されるイントロデューサーシースである。ClotTriever カテーテルは、11 Fr のカテーテル先端にニチノール製の自己拡張型のコアリングエレメント及び血栓を回収するコレクションバッグを有する (図 1)。

ClotTriever カテーテルは、ClotTriever シースを通して挿入され、摘出対象となる血栓の遠位側に配置する。コアリングエレメントとコレクションバッグを展開し、カテーテルを引くことでコアリングエレメントによって血栓を機械的に除去する。

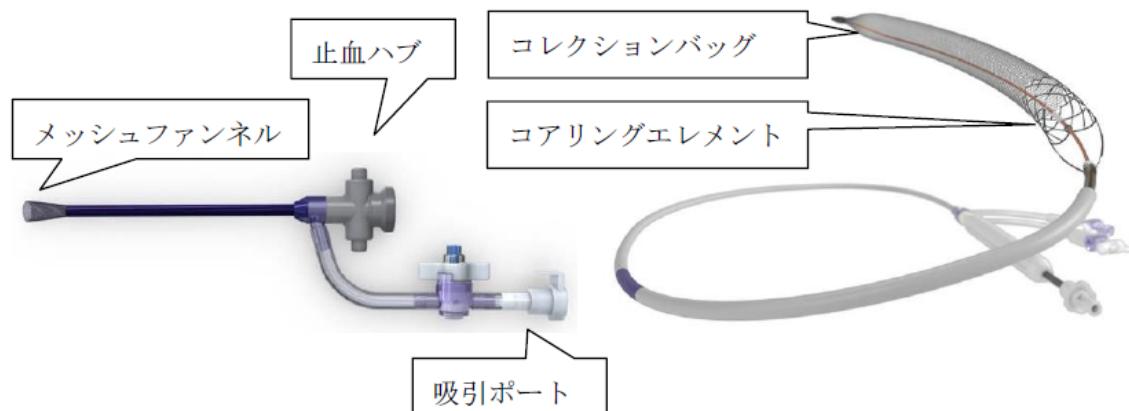


図 1 本品の外観図 (左 : ClotTriever シース、右 : ClotTriever カテーテル)

2. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

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

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. 開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 開発の経緯

DVT は、四肢及び骨盤内などの深部静脈に血栓が生じた状態であり、この血栓が遊離して静脈血流によって肺に運ばれ、肺動脈を閉塞することにより呼吸循環障害を引き起こす肺血栓塞栓症の主な原因となる。DVT の急性期の症候の発現には、血栓の伸展速度及び静脈の閉塞範囲による還流障害の程度が関与する。急性期の静脈還流障害として、血栓症の部位が膝窩静脈から中枢

側の中核型 DVT では、主な症状として下肢の腫脹、疼痛、色調変化が出現する。中枢型のうち、腸骨静脈領域で急速発症した DVT による広範閉塞の場合には、静脈の高度還流障害に伴う動脈灌流障害により、静脈性壊死となることもある。臨床的に重症な病態として、有痛性白股腫、有痛性青股腫、静脈性壊死の分類がある。その中でもとりわけ有痛性青股腫は、広範な静脈の血栓性閉塞とうつ血から重篤なチアノーゼをきたし、コンパートメント症候群、静脈性壊死、下肢切断のリスクがあるため、静脈性壊疽と合わせて注視すべき病態とされている。重症 DVT の早期血栓摘除法には、カテーテル的血栓溶解療法 (Catheter-directed Thrombolysis。以下「CDT」という。)、経皮的機械的血栓除去術及び外科的血栓摘除がある。早期血栓摘除は、生命予後が 1 年以上期待できる患者において、中枢型で腫脹の強い場合、あるいは有痛性青股腫を合併した場合に、早期合併症を軽減することができ、有用とされている。また、非常にまれな合併症である静脈性壊死も防止するとされている。血栓摘除後に残存する症候性腸骨大腿静脈流出障害などの静脈狭窄病変に対しては、バルーンカテーテルや腸骨大腿静脈用ステント (令和 4 年度に薬事承認を取得し、本邦には今後導入予定。以下「静脈ステント」という。) を用いて狭窄病変を拡張し静脈流出路を確保する¹。DVT の主な合併症には、急性期には最も重篤な病態となる急性肺血栓塞栓症があり、慢性期には静脈弁の破壊による血栓後症候群 (Post-thrombotic Syndrome。以下「PTS」という。) がある。PTS は、急性 DVT 発症後に、静脈内に残存する血栓により静脈弁が破壊され、静脈還流が停滞することにより残存する血栓が器質化し、下肢静脈の広範囲に持続的な静脈うつ滯性の症状、所見を呈する病態である。PTS は中枢型 DVT においては約 20~50% と高頻度に発症し²、適切な治療法もないため重症例の患者の QOL を著しく低下させる。そのため急性期の DVT 発症後、早期の適切な治療の選択及び実施が必要とされる。

DVT に対する治療法の第一選択は抗凝固療法であり、禁忌でない限り、全例に対して使用される。抗凝固療法により血栓の進展を防ぎ、肺血栓塞栓症の発症を抑制し、再発を予防することができる。また、急性期の腸骨大腿静脈領域の DVT による広範閉塞に対しては、重症例に抗凝固療法に加え、カテーテルを用いてより高濃度の血栓溶解薬を血栓部位に直接投与する CDT が選択される場合もある。近年、本邦では CDT 等のカテーテル治療が主流になりつつあり、外科的血栓摘除との選択は、治療を行う施設の設備と経験によって判断されている¹。

CDT に使用される血栓溶解薬であるウロキナーゼの供給停止が令和 4 年 2 月に発表され、令和 5 年には医療機関での在庫も枯渇する状況となることが想定されている。国内で CDT が実施できなくなる状況を踏まえ、令和 4 年 8 月に、関連する 4 学会（特定非営利活動法人日本血管外科学会、一般社団法人日本心血管インターベンション治療学会、一般社団法人日本インターベンショナルラジオロジー学会、一般社団法人日本静脈学会）が静脈血栓除去デバイスの早期導入に関する要望書を厚生労働省に提出した。これを受け、申請者は、特に急性期の重症 DVT における CDT の代替となる治療法として、本品を承認申請した。

(2) 外国における使用状況

外国における認可状況は、米国において、2017 年に、末梢血管における血栓及び塞栓の除去を主な使用目的として 510(k)を取得し、2020 年に DVT に対する適応を追加で取得した。欧州では、2020 年に CE マーク（欧州医療機器規則では 2023 年）を取得している。使用目的及び販売数は表 1 のとおりである。

表1 海外における使用目的及び販売数（2023年7月末時点）

国	使用目的	許認可年月日	販売数
米国	ClotTriever Thrombectomy System は、以下に適応される。 ・血管からの血栓と塞栓の非外科的除去 ・血管への又は血管からの造影剤及び他の液体の注射、注入、及び/又は吸引。 ClotTriever Thrombectomy System は、深部静脈血栓症を含む末梢血管に適応される。	2017年2月16日 2020年9月9日	■■■■■
欧州	ClotTriever Thrombectomy System は、末梢血管の血栓除去及びDVTの治療に適用される。本品は18才以上の患者に適用される。	2020年12月30日 2023年1月27日	■■■■■

(3) 海外における不具合及び有害事象の発生状況

2017年7月から2023年7月までに、米国にて報告された市販後における不具合及び有害事象の報告件数は表2のとおりである。米国以外の地域において不具合及び有害事象の発生は報告されていない。

表2 米国における不具合及び有害事象の発生状況

不具合及び有害事象の種類	発現件数	発現率*
死亡	■■■■■	0.011464%
恒久的な損傷を防ぐための必要な介入	■■■■■	0.010422%
末梢の塞栓	■■■■■	0.003127%
血管外漏出	■■■■■	0.003127%
血管穿孔	■■■■■	0.001042%
入院延長	■■■■■	0.001042%

*使用数 ■■■■■ 個を母数として算出

<総合機構における審査の概要>

申請者は、海外で発生した不具合の原因分析について、以下のとおり説明した。

死亡（■件）の原因是肺塞栓症（Pulmonary Embolism。以下「PE」という。）関連が■件、右心不全が■件であった。恒久的な損傷を防ぐための必要な介入（■件）の主な内容は静脈切開やバルーン形成術であり、原因是、抵抗があるにもかかわらず無理に機器の進行や後退を行ったことを含む不適切な使用方法が■件、大量の血栓を回収した機器の抜去困難が■件であった。末梢の塞栓（■件）の原因是PE関連が■件、末梢動脈閉塞が■件であった。血管外漏出（■件）及び血管穿孔（■件）の原因是不適切な使用方法（規定より細い血管での使用）が■件、ユーザーエラーが■件であった。入院延長の原因是脳卒中であった。

総合機構は、不適切な使用方法及びユーザーエラーを原因とする事象については、下項で後述するトレーニング等での適切な使用方法の周知徹底により、リスク低減可能と判断した。また、大量の血栓を回収した機器の抜去困難による静脈切開を行った症例は、いずれも13Frシースを使用していたことから、シース径の選択方法も含めてトレーニング等で周知徹底することが重要と考える。PE関連の死亡及び末梢の塞栓については後述の項で併せて評価する。

ロ. 設計及び開発に関する資料

(1) 性能及び安全性に関する規格

<提出された資料の概略>

ClotTriver シースの性能及び安全性に関する規格として、先端部及び表面、エックス線不透過性、ダイレーターからの ClotTriver シースの展開力、キンク耐性、漏れ、空気漏れ、真空性、引張強度、液体注入、微粒子、腐食耐久性及び耐久性が設定された。

ClotTriever カテーテルの性能及び安全性に関する規格として、先端部及び表面、ガイドワイヤ適合性、デリバリーカテーテルからのコレクションバッグ/コアリングエレメントの展開力、ClotTriever カテーテルハンドルの引き込み力、コレクションバッグ/コアリングエレメントのデリバリーカテーテルへの引き込み力、ClotTriever シースからの ClotTriever カテーテルの引き出し力、キンク耐性、エックス線不透過性、漏れ、引張強度、微粒子、腐食耐久性及び耐久性が設定された。

ダイレーターの性能及び安全性に関する規格として、先端部及び表面、キンク耐性、ガイドワイヤ適合性、ClotTriever シースからのダイレーターの引き出し力、ダイレーターハンドルのスナップのシースハブへの挿入力、シースハブからダイレーターハンドルのスナップの引き込み力、漏れ、引張強度及び微粒子が設定された。

プレダイレーターの性能及び安全性に関する規格として、先端部及び表面、ガイドワイヤ適合性、漏れ、キンク耐性、引張強度、耐久性及び微粒子が設定された。

60cc ラージボアシリジの性能及び安全性に関する規格として漏れ、真空性及び引張強度が設定された。

本品に関する性能及び安全性に関する規格として、生物学的安全性、エンドトキシン及びエチレンオキサイド滅菌残留物が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、血栓回収性能については、本品の性能を担保する上で重要と考えられることから、規格に設定するよう申請者に求めた。

申請者は了承し、「(5) 性能」において後述する [REDACTED] 使用模擬試験に基づき、当該規格を設定した。

総合機構は、追加された規格も含め、性能及び安全性に関する規格の設定項目、規格値の妥当性及び試験成績に関する資料を審査した結果、特段の問題がないと判断した。

(2) 物理的・化学的特性

<提出された資料の概略>

ClotTriver シースの物理的・化学的特性に関する資料として、目視及び寸法検査、ダイレーターからの ClotTriver シースの展開力、ClotTriever シース/ダイレーターのキンク耐性、リーク、エアリーク、真空、使用模擬/引張強度、使用模擬/回転破損、挿入力抵抗と留置抵抗、止血バルブのボタンを押す力の測定、止血バルブのトルク、止血バルブのバースト、フラッシュトップコックのトルク、フラッシュトップコックのバースト、シース/ダイレーターからのフロー及び腐食

耐久性の試験成績に関する資料が提出された。

ClotTriever カテーテルの物理的・化学的特性に関する資料として、目視及び寸法検査、ガイドワイヤ適合性、6%ルアーテーパーのコニカルフィッティング、ClotTriever シースを介した ClotTriver カテーテルの挿入、デリバリーカテーテルからのコレクションバッグ/コアリングエレメントの展開力、ClotTriever カテーテルハンドルの引き込み力（コレクションバッグ/コアリングエレメントの拡張）、コレクションバッグ/コアリングエレメントのデリバリーカテーテルへの引き込み力、ClotTriver シースからの ClotTriver カテーテルの引き出し力、キンク耐性、リーク、使用模擬/引張強度、使用模擬/回転破損、ClotTriever カテーテルハンドルのトルク、腐食耐久性の試験成績に関する資料が提出された。

ダイレーターの物理的・化学的特性に関する資料として、目視及び寸法検査、ガイドワイヤ適合性、ダイレーターハンドルの勘合力（ダイレーターのスライドアクチュエーターを所定の位置に勘合するための力）、ClotTriver シースからダイレーターの引き出し力、ClotTriver シースからダイレーターの引き出し（血栓類似物質）、ダイレーターハンドルのスナップのシースハブへの插入力（再留置の準備）、シースハブからダイレーターハンドルのスナップの引き込み力（再留置の準備）、ダイレーターハンドルの引き込み力（ダイレーターハンドルのスライドアクチュエーターを所定の位置に戻すときにかかる力）（再留置の準備）、リーク、6%ルアーテーパーのコニカルフィッティング、使用模擬/引張強度、ダイレーターハンドル/フラッシュポートのトルクの試験成績に関する資料が提出された。

プレダイレーターの物理的・化学的特性に関する資料として、目視/寸法検査、ガイドワイヤ適合性、リーク、使用模擬試験—挿入/キンク耐性、引張強度、ブタモデルにおけるプレダイレーターの機能の試験成績に関する資料が提出された。

ファンネルローディングツールの物理的・化学的特性に関する資料として、目視及び寸法検査の試験成績に関する資料が提出された。

60cc ラージボアシリンジの物理的・化学的特性に関する資料として、目視及び寸法検査、リーク、真空、引張強度の試験成績に関する資料が提出された。

本品全体の物理的・化学的特性に関する資料として、微粒子及びエンドトキシンの試験成績に関する資料が提出された。

いざれも設定された判定基準に適合する結果が示されたことから、臨床使用上必要となる本品の性能が確保されていると説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の展開許容回数に関する評価の妥当性及び許容回数の上限の設定要否について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非臨床試験において、ClotTriever シースを介したメッシュファンネル、コレクションバッグ及びコアリングエレメントが機能を損なうことなく 5 回展開し、血栓を回収するための機能及び耐久性を有することを検証した。なお、非臨床試験において 5 回の展開が実施可能であることを確認していること、及び本品の臨床試験において、展開回数は中央値 4 回、最小 2 回、最大 8 回で

あつたことを使用者に情報提供する。加えて、ClotTriever シース、ダイレーター及び ClotTriever カテーテルを前進又は後退する際、強い抵抗が感じられた場合にはデリバリーカテーテルにコレクションバッグ及びコアリングエレメントを引き戻して再格納し、本品を抜去する旨、使用者に注意喚起を行う。以上より、必要なリスク低減を行った上で、展開許容回数の上限を設定しない。

総合機構は、本品の臨床試験及び海外使用実績において再展開に関する不具合は報告されていないことを踏まえると、申請者の説明は受入れ可能と考える。その他、物理的・化学的特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。

(3) 生物学的安全性

<提出された資料の概略>

本品の生物学的安全性については、循環血液に一時的（24 時間以内）に接触する体内と体外を連結する機器に該当する試験項目が選択され、細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、発熱性、遺伝毒性及び血液適合性の試験成績に関する資料が提出された。試験の結果、問題となる所見は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

(4) 安定性及び耐久性

<提出された資料の概略>

本品は特定の貯蔵方法を要するものではなく、経時的に品質が低下するものではないこと、及び安定性評価の結果から滅菌後 2 年の安定性を確認していることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成24年12月27日付薬食機発 1227 第 5 号）により、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己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、安定性及び耐久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。

(5) 性能

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する資料として、[REDACTED] 使用模擬試験及び [REDACTED] 使用模擬試験の試験成績に関する資料が提出された。[REDACTED] 使用模擬試験では、[REDACTED]、使用手順に従い本品及び対照機器「フォガティーカテーテル（静脈血栓除去用）」（承認番号 15100BZY00938000）を用いて血栓除去術を実施した。その後、[REDACTED] の評価を行った。試

験の結果、本品の挿入、展開及び抜去性能、血栓の捕捉性能並びに病理学的評価については特段の問題は認められなかった。本品を使用した血管では、外層は無傷のまま、薄い筋性中膜層を貫通する全層損傷を示した。対照機器を使用した血管では、外側の線維筋層の部分的な厚さの損傷を示した。これらの所見は、本品と対照機器の両方が、血管壁に穿孔性のない小さな損傷を生じさせる可能性があることを示している。この試験により、本品と対照機器による血管損傷について、肉眼的にも病理組織学的にも有意な差はないことが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

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

ハ. 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＞

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（以下「基本要件」という。）（平成17年厚生労働省告示第122号）への適合性を宣言する旨、説明された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件の適合性について以下のように審査した。

- 1) 医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか、並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第1条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、適切な患者、使用者及び実施施設の選定、使用者へのトレーニングの実施、適正使用指針の遵守等が重要と考える。このため、必要な措置を講ずるように、承認条件を付すこととした。

- 2) 医療機器の製品ライフサイクルを通したリスクマネジメントについて定めた第2条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するへ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本邦における本品の有効性及び安全性に係る臨床成績はないことから、本邦での臨床使用実態下における有効性及び安全性を評価する必要があると判断し、使用成績調査の実施を指示した。

- 3) 医療機器の性能及び機能について定めた第3条への適合性、並びに医療機器の有効性について定めた第6条への適合性については、上述のロ項（5）で述べたように、本品の性能について確認した。また、後述するへ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、臨床試験において本品の成績は良好であり、適切な患者選択を行うことで、有効かつ安全に使用可能であることが確認されたことから、第3条及び第6条への適合性は問題ないと判断した。
- 4) 医療機器の有効期間又は耐用期間について定めた第4条への適合性については、上述のロ項（4）で述べたように、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成24年12月27日付薬食機発1227第5号通知）に基づ

- き、本品の安定性について必要な評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出されたことから、第4条への適合性は問題ないと判断した。
- 5) 医療機器の化学的特性、生物学的安全性等について定めた第7条への適合性については、上述のロ項(2)及び(3)で述べたように、本品の生物学的安全性等に関する妥当性が示されたことから、第7条への適合性は問題ないと判断した。
 - 6) 医療機器の微生物汚染等の防止について定めた第8条への適合性については、後述するホ項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品の微生物汚染等の防止に関する妥当性が示されたことから、第8条への適合性は問題ないと判断した。
 - 7) 注意事項等情報の公表又は添付文書等への記載による使用者への情報提供（以下「注意事項等情報」という。）による使用者への情報提供について定めた第17条への適合性については、以下のとおり判断した。

後述するヘ項及びト項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、本品のリスク・ベネフィットバランスを保つためには、使用者が本品のリスクを理解した上で、本品の対象患者の適切な選択及び適正使用を行うことが重要であるため、注意事項等情報、適正使用指針、トレーニング等で情報提供を行う必要があると判断した。よって、対象患者、使用者、実施施設及びトレーニング等に関する条件を設定した適正使用指針を遵守して本品を使用する旨、注意事項等情報上で注意喚起するよう申請者に指示した。

以上を踏まえ、総合機構は、本品に対する基本要件の適合性について、特段の問題はないと判断した。

ニ. リスクマネジメントに関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO14971: 2019 「医療機器-リスクマネジメントの医療機器への適用」に準じ、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスクマネジメントに関する資料について、上述のハ項「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」の＜総合機構における審査の概要＞で述べた事項も踏まえて審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ホ. 製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の滅菌方法に関する資料（無菌性保証水準の保証条件及びエチレンオキサイド滅菌残留物）が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料を審査した結果、特段の問題はないと判断した。

へ、臨床試験の試験成績に関する資料又はこれに代替するものとして厚生労働大臣が認める資料
 <提出された資料の概略>

本申請においては、臨床評価資料として、米国で実施された CLOUT Registry の臨床試験成績が提出された。CLOUT Registry は、表 3 に示すように、急性、亜急性及び慢性の中核型 DVT 患者における前世代品及び本品の使用状況を把握するために実施された多施設共同前向き試験である。米国における DVT への適応拡大を目的として、本品の有効性及び安全性を仮説検証するためのコホート（Primary Analysis Population）が設定された。

表 3 CLOUT Registry の概要

項目	概略
試験の種類	多施設共同前向き試験
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 同意取得時の年齢が 18 歳以上の患者 2. 大腿静脈、総大腿静脈、腸骨静脈、又は下大静脈（IVC）における中核型下肢 DVT（単独あるいは複数）と診断された患者 3. 本試験内容について十分な説明を受け、本人による文書同意が得られる患者
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 標的血管セグメント（TVS）にステントが留置されている患者 2. IVC 無形成/形成不全、又は IVC 若しくは腸骨静脈の他の先天性の解剖学的異常を有する患者 3. 本品による手技時に IVC フィルターが留置されている患者 4. 軽度から中等度の造影剤アレルギーを除く、ヘパリン又はヨウ素化造影剤によるアレルギー、過敏症を有する患者、又は血小板減少症である患者 5. 余命が 1 年未満である患者 6. 慢性的な非歩行状態である患者 7. 医師がコントロール不良と判断した凝固亢進状態である患者 8. 近位下肢静脈にアクセスできない患者
主要評価項目	<p>〔主要有効性評価項目〕 技術成功 : Marder スコア（コアラボ評価）減少率による完全又はほぼ完全（75%以上）に血栓が除去された患者の割合</p> <p>〔主要安全性評価項目〕 30 日間の主要有害事象（MAE）の複合で、以下の 1 つ以上と定義される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全死因死亡 ・大出血 ・CT による肺動脈造影で診断された新たな症候性 PE ・TVS の再血栓症
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・30 日間の複合 MAE のうちの個々の MAE ・30 日間の軽度の出血 ・30 日間の手技に起因する穿刺部位における合併症（血腫、偽動脈瘤、穿孔） ・機器に関連した死亡 ・手技に関連した死亡 ・フォローアップ中の各時点において以下を評価する : <ul style="list-style-type: none"> - 超音波検査（Duplex 法）による TVS の開存性 - TVS の再血栓症 - 本品に関連した TVS の再血栓症 - TVS 以外の DVT - ベースラインと比較した標的肢の浮腫（rVCSS の浮腫スケール） - ベースラインと比較した疼痛（NPRS） - ベースラインと比較した EQ-5D, rVCSS, Villalta スコア（退院時を除く）
試験期間	20■年■月■日（登録開始）～20■年■月■日（登録終了） 現在、フォローアップ継続中

CLOUT Registry には、本品で治療された中核型 DVT を有する 500 例（Full Analysis Population）

が組み入れられた。そのうち、過去 3 か月以内に CDT や経皮的機械的血栓摘出術で治療しておらず、摘出された血栓年齢（治験担当医師による概算）が 6 週以内と判断された片側性中枢型 DVT であり、ベースラインにおいてコアラボにて血栓が確認され、1 つ以上の標的血管セグメント（以下「TVS」という。）において本品による治療を受けた 91 例が Primary Analysis Population として登録された（以下「本臨床試験」という）。

本臨床試験における主要有効性評価項目として、技術成功（Marder スコア [コアラボ評価] による「完全」又は「ほぼ完全」（75%以上）に血栓が除去された患者の割合）が設定された。Marder スコアは、静脈造影により、静脈の開存性を評価するための定量的なスコアリングシステムである。各血管セグメントに完全閉塞の場合の最大スコアが割り当てられ（表 4）、閉塞の程度に比してスコアリングされる（血管セグメント毎に静脈造影画像で評価した狭窄率を最大スコアに乘じて得られたスコアを合計して Marder スコアを算出するⁱ）。Marder スコアは血管開存率を、Marder スコア減少率は血栓除去率を示す。

表 4 Marder スコアの定義

血管セグメント		完全閉塞の場合の最大スコア
腸骨静脈	総腸骨静脈	3 点
	外腸骨静脈	3 点
総大腿静脈		4 点
大腿静脈	頭側大腿静脈	5 点
	尾側大腿静脈	5 点
膝窩静脈		4 点
合計		24 点

主要安全性評価項目は「手技後 30 日間の主要有害事象（Major Adverse Event。以下「MAE」という。）の複合」であり、「全死因死亡、大出血、CT による肺動脈造影で診断された新たな症候性 PE、TVS の再血栓症のうちの 1 つ以上の発現」と定義された。主要有効性評価項目及び主要安全性評価項目に関する達成目標は、CDT 及び薬物機械的カテーテル血栓溶解療法（Pharmacomechanical CDT。以下「PCDT」という。）による DVT の治療成績を示した 7 つの海外文献を参照して設定された。

有効性の達成目標については、文献報告を基に算出した「完全又はほぼ完全（75%以上）な血栓除去を達成した患者の割合」の加重平均 39.3%に対し、10%のマージンをとって 30%と設定された。本品の期待値を 50%、有意水準 2.5%、検出力 97%、血栓が確認されない患者を 3%と想定した際に、本品が達成目標を上回ることを示すために必要な症例数は 88 例と算出され、コアラボによる血栓評価に必要な治療前後の静脈造影を行っていなかった 2 例を Primary Analysis Population から除外した 89 例が Primary Effectiveness Cohort として有効性評価項目が評価された。安全性の達成目標については、文献報告を基に算出した「MAE の発生率」の加重平均 23.8%に対し、10%のマージンをとって 34%と設定した。本品を用いた手技後 30 日間の MAE の発生率を 20%、有意水準 2.5%、検出力 82%とした際に、MAE が達成目標より低いことを示すために必要な症例数は、

ⁱ 例えば、総大腿静脈に 50%の狭窄ありと判断された場合には、Marder スコアは $4 \text{ 点} \times 0.5 = 2 \text{ 点}$ という計算になる。本臨床試験では、血栓除去率をベースライン時の Marder スコアから本品による治療後かつ追加的治療前の Marder スコアの減少率とした。

5%の脱落を考慮して 91 例と設定され、Primary Analysis Population の全例が Primary Safety Cohort として安全性評価項目が評価された。

2 年間のフォローアップを完遂した被験者は 50.5% (46/91 例) であり、試験中止をした被験者は 34.1% (31/91 例) であった（その他の 14 例はデータ抽出時に試験終了フォームが入力されていなかった）。試験中止の理由の内訳は追跡不能が 23 例、追跡拒否が 1 例、同意撤回が 1 例、死亡が 6 例であった。本臨床試験におけるフォローアップの状況は表 5 に示す。

表 5 フォローアップの状況 (Primary Analysis Population)

	30 日後	6 カ月後	1 年後	2 年後
生存 *1	81.3% (74/91)	74.7% (68/91)	67.0% (61/91)	33.0% (30/91)
死亡 *2	2.2% (2/91)	4.4% (4/91)	4.4% (4/91)	6.6% (6/91)
同意撤回/追跡不能 *3	16.5% (15/91)	20.9% (19/91)	26.4% (24/91)	26.4% (24/91)
アップカミング *4	0	0	0	4.4% (4/91)
不明*5	0	0	2.2% (2/91)	29.7% (27/91)

*1 フォローアップ時に被験者が生存していることを意味する。

*2 フォローアップ時に被験者が死亡していることを意味する。

*3 被験者がフォローアップ時点での同意撤回しており、その状態が不明であることを意味する。

*4 被験者がまだフォローアップ時点に達していないことを意味する。

*5 被験者がフォローアップの時点で到達したが、フォローアップフォームに入力していないことを意味する。

(1) 患者背景

本臨床試験の患者背景は、表 6 に示すとおりである。

表 6 患者背景 (Primary Analysis Population)

項目	N=91
年齢 (歳) 平均±標準偏差 (最小、最大)	57.48±15.927 (18.6, 89.8)
性別	
男性	52.7% (48/91)
女性	47.3% (43/91)
BMI 平均±標準偏差 (最小、最大)	31.084±6.6491 (20.56, 54.52)
人種	
白人	69.2% (63/91)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	26.4% (24/91)
アメリカ・インディアン又はアラスカ先住民	2.2% (2/91)
その他	2.2% (2/91)
アジア系	0.0% (0/91)
DVT の既往 有	18.7% (17/91)
血栓溶解薬禁忌 有 (相対禁忌) *1	39.6% (36/91)
下肢症状の期間	
<7 日	51.6% (47/91)
7 -14 日	20.9% (19/91)
2-4 週	17.6% (16/91)
4-6 週	5.5% (5/91)
>6 週	3.3% (3/91)
不明	1.1% (1/91)
DVT の前治療 有	20.9% (19/91)
前治療の内訳	
機械的血栓除去	0
血栓溶解療法	0
7 日以上の抗凝固療法*2	94.7% (18/19)

その他	5.3% (1/19)
誘因性 DVT* ³ 該当	35.2% (32/91)
標的セグメントの CEAPC 分類	
C0 (視診触診上 静脈疾患の徵候なし)	1.1% (1/91)
C1 (毛細血管拡張、クモの巣状静脈瘤等)	0
C2 (静脈瘤)	2.3% (2/91)
C3 (浮腫)	80.7% (71/91)
C4a (色素沈着、湿疹)	12.5% (11/91)
C4b (脂肪皮膚硬化症、白色萎縮)	2.3% (2/91)
C5 (治癒した潰瘍)	1.1% (1/91)
C6 (活動性潰瘍)	0
欠測	3

*1 相対禁忌の理由は、最近の出血、手術、侵襲的処置、抗凝固療法、75歳超、体重が60kg超

*2 最近のDVTに対する前治療として実施した7日間以上の抗凝固療法（過去30日間）

*3 経口避妊薬の投与、妊娠、3か月以内の手術、ホルモン補充療法、癌、長距離移動、長期臥床等、明らかな原因（引き金）があるDVT

(2) 試験結果

1) 本品の使用状況及び手技内容について

本臨床試験では、すべての被験者が1回のセッションで治療完了し、平均手技時間は64.0分、平均血栓除去時間（最初にClotTriever シースを挿入してから最後にClotTriever カテーテルを被験者から取り外すまでの合計時間）は34.2分、平均失血量は58.5mLであった。使用した治験機器は、13Fr シースが97.5%（78/80例）、16Fr シースが2.5%（2/80例）、11例は不明であった。手技内容は表7のとおりであった。

表7 手技内容 (Primary Analysis Population)

項目	N=91
本品の展開回数* ¹ 平均±標準偏差（最小、最大）	4.0±1.42 (2、8)
最も古い血栓年齢	
急性／亜急性／慢性* ²	47.3% (43/91)/52.7% (48/91)/0
腸骨又は腸骨大腿DVT* ^{1,3}	77.8% (70/90)
本品を用いた手技後の追加処置	
IVC フィルター	1.1% (1/91)
バルーン形成術	73.6% (67/91)
静脈ステント留置	42.9% (39/91)
本品を用いた追加処置	1.1% (1/91)

*1 90例のデータに基づく

*2 血栓年齢は、治験担当医師が血栓の外観および質感、患者の既往歴及び関連画像に基づき概算し分類した（急性：新鮮な血栓≤14日、亜急性：組織化した血栓14日～6週間、慢性：纖維状の血栓>6週間）。

*3 手技前のMarderスコア評価に基づいて、総腸骨、外腸骨及び／又は総大腿DVTとして定義される。

2) 有効性評価について

Primary Effectiveness Cohort の89例における主要有効性評価項目「技術成功」の成績は、76.4%（68/89例、97.5%片側信頼区間下限値66.2%）であり、事前に設定した達成目標を達成した（ $p<0.0001$ ）（表8）。また、Marderスコアは、手技前9.47±3.86（最小2.5、最大18.0）から手技後1.39±1.70（最小0.0、最大7.5）に減少し、手技前後のMarderスコア減少率（血栓除去率）は約85%であった。Marderスコア減少率90%以上、又は、100%達成された症例は、それぞれ49.4%、42.7%認められた。主要有効性評価項目未達21例のうち、Marderスコア減少率50%未満は4例であり（表9）、副次有効性評価項目に関する成績の概要は表10のとおりであった。

表8 主要有効性評価項目の成績（Primary Effectiveness Cohort）

項目				N=89	
技術成功（Marderスコア減少率による75%以上の血栓除去達成）				76.4% (68/89)	
97.5%信頼区間、p値				66.2-100.0%, <0.0001	

表9 主要有効性評価項目の未達症例の詳細（Primary Effectiveness Cohort）

症例番号	症状発症からの期間	血栓 ^{*1} 年齢	Marderスコア減少率	血栓残存量		本品治療後の補助治療
				手技前	手技後	
1	4-6週	亜急性	56.5%	61-70%	≤10%	バルーン形成術
2	7-14日	急性	30.8%	閉塞	≤10%	バルーン形成術
3	<7日	亜急性	48.1%	閉塞	21-30%	バルーン形成術
4	7-14日	亜急性	71.9%	81-90%	≤10%	バルーン形成術 ステント留置術
5	<7日	亜急性	70.8%	閉塞	21-30%	バルーン形成術 ステント留置術
6	<7日	急性	66.7%	閉塞	≤10%	バルーン形成術 ステント留置術
7	2-4週	急性	70.2%	閉塞	≤10%	なし
8 ^{*3}	<7日	急性	58.8%	91-99%	≤10%	バルーン形成術
9	<7日	亜急性	69.4%	91-99%	31-40%	バルーン形成術
10	7-14日	亜急性	51.7%	91-99%	- ^{*2}	バルーン形成術
11	<7日	急性	57.7%	閉塞	21-30%	バルーン形成術
12 ^{*3}	<7日	亜急性	35.7%	91-99%	≤10%	なし
13	>6週	亜急性	66.7%	61-70%	11-20%	バルーン形成術
14	<7日	亜急性	59.3%	閉塞	≤10%	バルーン形成術 ステント留置術
15	7-14日	亜急性	54.5%	閉塞	≤10%	バルーン形成術
16	7-14日	亜急性	53.3%	71-80%	≤10%	なし
17	<7日	亜急性	37.5%	91-99%	≤10%	バルーン形成術
18	7-14日	急性	56.3%	閉塞	≤10%	バルーン形成術
19	<7日	急性	54.8%	閉塞	21-30%	バルーン形成術
20	<7日	亜急性	61.1%	閉塞	≤10%	なし
21	<7日	亜急性	63.2%	91-99%	≤10%	なし

^{*1} 最も古い血栓年齢を示す。^{*2} 未測定^{*3} 主要安全性評価項目の未達症例

表 10 副次有効性評価項目の成績 (Primary Effectiveness Cohort)

	ベースライン	30 日後	6か月後	1年後	2年後
TVS の開存性* ^{1,2} N (%)	83 (93.3%)	63 (70.8%)	54 (60.7%)	42 (47.2%)	34 (38.2%)
あり	13.3% (11/83)	69.8% (44/63)	75.9% (41/54)	88.1% (37/42)	94.1% (32/34)
p 値* ³		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
rVCSS スコア* ⁷ N (%)	80 (89.9%)	71 (79.8%)	55 (61.8%)	46 (51.7%)	38 (42.7%)
平均±SD	6.3±3.3	3.9±2.8	2.9±2.3	2.5±2.0	2.6±2.2
最小、最大	0, 19	0, 13	0, 10	0, 8	0, 8
p 値* ⁴		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
rVCSS pain スコア N (%)	84 (94.4%)	72 (80.9%)	57 (64.0%)	47 (52.8%)	38 (42.7%)
平均±SD	2.0±1.0	0.6±0.8	0.6±0.8	0.5±0.8	0.3±0.6
最小、最大	0, 3	0, 3	0, 3	0, 3	0, 2
p 値* ⁴		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
重症度(rVCSS pain スコア)					
なし(0)	9.5% (8/84)	58.3% (42/72)	56.1% (32/57)	70.0% (31/47)	71.1% (27/38)
軽度(1)	19.0% (16/84)	26.4% (19/72)	31.6% (18/57)	23.4% (11/47)	23.7% (9/38)
中等度(2)	33.3% (28/84)	12.5% (9/72)	10.5% (6/57)	6.4% (3/47)	5.3% (2/38)
重症(3)	38.1% (32/84)	2.8% (2/72)	1.8% (1/57)	4.3% (2/47)	0
NPRS スコア* ⁸ N (%)	80 (89.9%)	71 (79.8%)	51 (57.3%)	49 (55.1%)	39 (43.8%)
平均±SD	4.8±3.2	1.5±2.3	1.5±2.2	1.4±2.5	1.0±1.8
最小、最大	0, 10	0, 10	0, 9	0, 8	0, 7
p 値* ⁵		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
EQ-5D スコア* ⁹ N (%)	83 (93.3%)	71 (79.8%)	57 (64.0%)	51 (57.3%)	39 (43.8%)
平均±SD	0.5866±0.3062	0.8631±0.1702	0.8471±0.2226	0.8806±0.1856	0.9294±0.1024
最小、最大	-0.040, 1.000	0.106, 1.000	-0.109, 1.000	0.135, 1.000	0.628, 1.000
p 値* ⁵		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Villalta スコア* ¹⁰ N (%)	83 (93.3%)	71 (79.8%)	55 (61.8%)	47 (52.8%)	38 (42.7%)
平均±SD	11.2±5.7	4.3±4.1	3.1±4.1	2.9±4.1	2.5±2.9
最小、最大	1, 27	0, 16	0, 18	0, 21	0, 11
p 値* ⁴		<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001
重症度(Villalta スコア)					
軽症未満(1-4)	8.4% (7/83)	64.8% (46/71)	76.4% (42/55)	83.0% (39/47)	78.9% (30/38)
軽症(5-9)	34.9% (29/83)	23.9% (17/71)	14.5% (8/55)	8.5% (4/47)	18.4% (7/38)
中等症(10-14)	31.3% (26/83)	7.0% (5/71)	7.3% (4/55)	6.4% (3/47)	2.6% (1/38)
重症(≥15)	25.3% (21/83)	4.2% (3/71)	1.8% (1/55)	2.1% (1/47)	0
p 値* ⁶		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

*1 開存性あるいは、「血流あり」かつ「正常/部分的な圧縮性」として定義される。

*2 ベースラインとフォローアップ時の両方のデータを利用できる被験者に対してペア測定を行った。

*3 非対角要素の合計が≥10 の場合は McNemar 検定から、非対角要素の合計が<10 の場合は McNemar 正確検定から算出され、ベースライン値とフォローアップ時の値の限界度数を比較する。

*4 ベースライン値との比較による Wilcoxon Rank Sum test から算出される。

*5 ベースライン値との比較による Wilcoxon signed-rank test から算出される。

*6 ベースライン値とフォローアップ時の値の間の対称性に関する McNemar-Bowker test から算出される。

*7 rVCSS スコア：「痛み、あるいは不快感」「静脈瘤」「静脈性浮腫」「皮膚の色素沈着」「炎症」「皮膚硬化」「活動性潰瘍の数」「活動性潰瘍の罹患期間」「活動性潰瘍の大きさ」「圧迫療法の使用」のそれぞれについて、重症度を 0 (なし)、1 (軽度)、2 (中等度)、3 (重度) に点数化して合計 (満点は 30 点)。

*8 NPRS スコア：痛みを 0 から 10 の 11 段階に分け、痛みが全くないのを 0、考えられるなかで最悪の痛みを 10 として、患者自身が痛みの強さを評価する。

*9 EQ-5D スコア：「移動の程度」「身の回りの管理」「普段の活動」「痛み・不快感」「不安・ふさぎ込み」の 5 項目の健康状態を 1 (問題なし)、2 (少し問題がある)、3 (中程度の問題がある)、4 (かなり問題がある)、5 (極度の問題がある) の 5 段階で患者自身が評価する (換算して 0.025 から 1.000 に分布)。

*10 Villalta スコア：症状 (①疼痛、②こむら返り、③重苦感、④知覚異常、⑤搔痒) と所見 (①前脛骨部浮腫、②皮膚硬結、③色素沈着、④発赤、⑤静脈拡張、⑥下腿圧迫による痛み) のそれぞれについて、重症度を 0 (なし)、1 (軽度)、2 (中等度)、3 (高度) に点数化して合計 5~9 点 (軽症)、10~14 点 (中等症)、15 点以上 (重症) と診断する PTS の評価法。

3) 安全性評価について

主要安全性評価項目「手技後 30 日間の複合 MAE」の解析対象は、Primary Safety Cohort の 91 例のうち、同意撤回/追跡不能^{*1}により 30 日の評価時点に達しなかった被験者 15 例を除外した 76 例で解析が実施された。解析の結果、本品の主要安全性評価項目に関する成績は 20.0% (15/75 例 (評価時点に達したがデータ欠測の 1 例を除く)、97.5% 片側信頼区間上限値 30.8%) であり、事前に設定した達成目標を達成した ($p=0.0058$) (表 11)。複合 MAE (15 例 17 件) の内訳は「全死因死亡」2 例、「新たな症候性 PE」1 例 1 件、「TVS の再血栓症」13 例 14 件であった (表 11)。主要安全性評価項目未達となった 15 例の一覧を表 12 に示す。また、手技後 2 年までに「全死因死亡」7 件、「新たな症候性 PE」2 件の発現を認めたが、いずれも本品や手技との関連は否定されており、本品の手技関連事象である大出血、軽度出血、穿刺部位の合併症、弁又は血管の損傷の発現は認められなかった。

表 11 安全性評価項目の成績 (Primary Safety Cohort)

項目	N=91 ^{*1}
主要安全性評価項目	
30 日間の複合 MAE	20.0% (15/75)
97.5% 信頼区間、 p 値	0-30.8%, 0.0058
副次安全性評価項目	
主要安全性評価項目の個別項目	
全死因死亡	2.6% (2/76)
大出血 ^{*2}	0
CT による肺動脈造影で診断された新たな症候性 PE	1.4% (1/73)
TVS の再血栓症 ^{*3}	17.8% (13/73)
30 日間の軽度の出血 ^{*4}	0
30 日間の手技に起因する穿刺部位における合併症	0
2 年間の機器に関連した死亡	0
2 年間の手技に関連した死亡	0

*1 割合は、評価時点に到達した Primary Safety Cohort の被験者数を分母として計算される。

*2 ヘモグロビンの 5 g/dL 以上の低下、2 単位以上の赤血球の輸血又は重要な部位（頭蓋内又は脊髄内など）の関与を伴う臨床的に明らかな出血。

*3 TVS の開存が過去に回復された後に発生し、画像検査 (Duplex 超音波法、静脈造影法、CT 静脈造影法又は磁気共鳴静脈造影法など) で確認された当該セグメント内の閉塞性血栓形成。

*4 大出血以外の出血（穿刺部位に生じた軽度の滲出及び合併症のないヘモグロビン尿は含まない）。

*1 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：38 頁参照）

表 12 主要安全性評価項目の未達症例の詳細 (Primary Safety Cohort)

症例番号	発生時期	原因事象	有害事象への処置内容	転帰	機器との関連	手技との関連
全死因死亡						
1	23 日	非小細胞肺癌ステージIV	なし	死亡	なし	なし
2	13 日	脊髄感染症	なし	死亡	なし	なし
CTによる肺動脈造影で診断された新たな症候性PE						
3	2 日	PE の悪化	術後の血栓溶解	回復 ^{*1}	なし	不明
TVS の再血栓症						
4	13 日	再血栓症	ClotTriever、IVC フィルター、ステント留置	回復 ^{*1}	なし	なし
	27 日	再血栓症	抗凝固薬の変更	継続中	なし	なし
5	26 日	TVS の再血栓症	なし	継続中	なし	なし
6	4 日	TVS の再血栓症	術後の血栓溶解 静脈形成術	回復	なし	あり
7 ^{*2}	21 日	再発性DVT	ClotTriever バルーン形成術	回復	なし	なし
8	21 日	大腿静脈の血栓症	なし	回復	なし	なし
9	30 日	再血栓症	なし	継続中	なし	なし
3	8 日	再血栓症	なし	継続中	なし	不明
10	22 日	右大腿静脈の再血栓症	なし	回復	なし	なし
11	21 日	大腿静脈の再血栓症	なし	回復	なし	なし
12 ^{*2}	19 日	右大腿静脈及び膝窩静脈の再血栓症	なし	回復	なし	なし
13	20 日	再血栓症	なし	継続中	なし	なし
14	11 日	左下肢の急性閉塞性DVT	抗凝固薬の変更	回復	なし	なし
15	29 日	左下肢近位静脈再血栓症	術後の血栓溶解	回復	なし	なし

*1 後遺症があるが後遺症に関する詳細な情報は得られていない。

*2 主要有効性評価項目の未達症例

手技後 30 日間に発生した重篤な有害事象は 9.2% (7/76 例) に発生し、その内訳は「DVT」3 例 3 件、「PE」、「非小細胞肺癌」、「無脈性活動電位」及び「脊髄感染症」各 1 例 1 件であった。また、手技後 2 年までに 35 例 41 件の有害事象が発生し、重篤な有害事象は 20.9% (19/91 例) に 20 件発生した。そのうち、機器関連は 0 例、手技関連は 2 例 2 件、手技との因果関係不明は 1 例 1 件であった（表 13）。

表 13 手技後 2 年までに報告された重篤な有害事象 (Primary Safety Cohort)

分類	事象名	件数	因果関係		
			機器関連	手技関連	
				あり	不明
血管障害	DVT	11	0	1	0
	PE	2	0	0	1
心疾患	心停止	1	0	0	0
	無脈性電気活動	1	0	1	0
感染症	敗血症性ショック	1	0	0	0
	脊髄感染症	1	0	0	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物	非小細胞肺癌	1	0	0	0
	骨肉腫	1	0	0	0
呼吸器、胸部及び縦隔の障害	呼吸不全	1	0	0	0

機器の不具合については、死亡、重症、死亡や重症を防ぐために介入が必要となった、又は過去2年間に死亡若しくは重症の原因となった事象は確認されなかった。

Full Analysis Populationにおける手技後2年までの全死亡症例は、機器関連が1例、機器又は手技との関連不明が1例であった（表14）。手技後2年までに150例195件の有害事象が発生し、重篤な有害事象は91例115件に発生した。そのうち、機器関連は1例1件、機器との因果関係不明は1例1件、手技関連は25例25件、手技との因果関係不明は9例9件であった（表15）。

表14 手技後2年までに報告された全死因死亡（Full Analysis Population）

症例番号	Primary Analysis Population	手技からの日数	原因事象	機器又は手技との関連
1	非該当	269日	心房細動	なし
2	該当	159日	骨肉腫	なし
3	非該当	21日	うつ血性心不全	なし
4*1	非該当	866日	脳血管障害	なし
5	該当	500日	脱水症	なし
6	非該当	296日	急性呼吸不全	なし
7	非該当	51日	転移性小細胞癌	なし
8	非該当	273日	髄膜炎	なし
9	非該当	97日	敗血症	なし
10	該当	23日	非小細胞肺癌ステージIV	なし
11*2	非該当	51日	脳血管障害	不明
12	該当	36日	呼吸不全	なし
13	非該当	412日	転移性前立腺癌	なし
14	非該当	3か月と23日	癌（ステージIV）	なし
15	非該当	309日	転移性子宮頸癌	なし
16	該当	13日	脊髄感染症	なし
17	非該当	326日	急性腎臓障害	なし
18	該当	558日	敗血症性ショック	なし
19	非該当	0日	PE	機器関連
20	非該当	208日	敗血症性ショック	なし
21	非該当	87日	死亡（詳細不明）	なし
22	該当	419日	心停止	なし
23	非該当	192日	癌、肺炎、心臓発作	なし
24	非該当	123日	急性呼吸不全	なし
25	非該当	210日	胸膜転移の悪性新生物	なし
26	非該当	11日	心停止	なし
27	非該当	26日	呼吸不全	なし
28*2	非該当	197日	白血病	なし
29	非該当	159日	心筋梗塞	なし
30	非該当	229日	うつ血性心不全	なし
31	非該当	83日	死亡（詳細不明）	なし

*1 手技後2年間の追跡調査終了後に死亡したため、解析データには死亡例としては含まれていない。

*2 20■年■月■日データ抽出後に死亡が判明したため、解析データには死亡例としては含まれていない。

表 15 手技後 2 年までに報告された重篤な有害事象 (Full Analysis Population)

分類	事象名	件数	因果関係			
			機器		手技	
			あり	不明	あり	不明
血管障害	DVT	62	0	0	14	6
	PE	8	1* ¹	0	0	3
	脳血管障害	2	0	0	0	0
	外因性腸骨静脈圧迫	1	0	0	0	0
	血腫	1	0	0	1	0
	PTS	1	0	0	1	0
	特発性血腫	1	0	0	0	0
囊胞及びポリープを含む、良性、悪性及び詳細不明の新生物	子宮頸部癌ステージIV	1	0	0	0	0
	遠隔転移を伴う胸膜悪性新生物	1	0	0	0	0
	骨髄異形成症候群	1	0	0	0	0
	非小細胞肺癌ステージIV	1	0	0	0	0
	骨肉腫	1	0	0	0	0
	遠隔転移を伴う前立腺癌	1	0	0	0	0
	小細胞癌	1	0	0	0	0
心疾患	心停止	2	0	0	0	0
	心房細動	1	0	0	1	0
	うつ血性心不全	1	0	0	0	0
	心筋梗塞	1	0	0	0	0
	無脈性電気活動	1	0	0	1	0
血液及びリンパ系障害	貧血	5	0	0	2	0
感染症	敗血症性ショック	2	0	0	0	0
	髄膜炎	1	0	0	0	0
	敗血症	1	0	0	0	0
	脊髄感染症	1	0	0	0	0
呼吸器、胸部及び縦隔の障害	急性呼吸不全	2	0	0	0	0
	呼吸不全	2	0	0	0	0
	鼻出血	1	0	0	1	0
全身疾患及び投与部位の状態	死亡	4	0	0	0	0
胃腸障害	胃腸出血	2	0	0	1	0
怪我、中毒、及び手技に関する合併症	血管仮性動脈瘤	2	0	1* ²	2	0
検査値	ヘモグロビン減少	1	0	0	1	0
代謝及び栄養障害	脱水	1	0	0	0	0
腎及び泌尿器疾患	急性腎不全	1	0	0	0	0

*1 表 14 における症例番号 19 と同一症例

*2 右膝窩仮性動脈瘤。右膝窩動脈の血管形成術とステント留置術が行われた。

<総合機構における審査の概要>

(1) 本品の臨床的位置づけについて

本品の臨床的位置づけについて、申請者は以下のように説明した。

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）（以下「ガイドライン」という。）において、カテーテル的治療の対象としてクラスIで推奨されている¹有痛性青股腫のような、動脈虚血を伴う重症DVTは本品の絶対的適応になると考える。有痛性青股腫は、DVTの最重症型であり、治療の主な目的は患肢の虚血改善と救済、臨床症状の緩和であり^{1,3}、治療が遅れると静脈性壊死に至ることもあるため、発症後2～3日以内には緊急処置が行われるケースが多い^{4,5,6}。発症からの期間が短いため、急性血栓が中心となると考えられるが、亜急性や慢性の血栓を含む場合もある。有痛性青股腫に対して本品による血栓除去を行った2例においても、急性と亜急性⁶、急性と慢性の血栓⁷がそれぞれ摘出されたとの文献報告がある。また、ガイドラインにおいてCDTの対象として発症早期で症状が強く出血性リスクが低い急性中枢型DVTがクラスIIaで推奨されている¹が、本品は血栓溶解薬が不要であり、出血リスクの高い患者にも使用できると考える。CDTによる当該患者集団に対する治療の主な目的は血栓の速やかな溶解による急性期の臨床症状（痛み、浮腫、発赤等）の軽減や症状改善、肺血栓塞栓症の防止、PTSの発症予防であり、CDTにおいては、ある程度時間が経過した血栓では性状が変化し、薬剤が十分に浸透せずに効果不十分となる場合があることから、症状発現から14日未満の急性血栓が良い適応とされている¹。一方、本臨床試験で回収された血栓年齢は6週以内と概算される血栓性状を有していた。したがって、発症早期の症状が強い重症中枢型DVTも本品の適応になると考える。

総合機構は、以下のように考える。

現在、本邦ではウロキナーゼの供給停止によりCDTの実施が困難な状況となっており、関連学会から静脈血栓除去デバイスの早期導入に関する要望書が提出されている。

申請者が説明するように、CDTが標準療法の1つとして位置づけられている動脈虚血を伴う重症DVT（有痛性青股腫）に対する急性期治療については、血管内治療により血流再開することの臨床的意義は確立していると考える。発症早期の症状が強い重症中枢型DVTに対する急性期治療についても、抗凝固療法や下肢挙上あるいは圧迫療法等の適切な保存療法を行っても強い症状が継続する場合にはCDTが行われている。CDTが施行困難な現状を踏まえると、CDTによる治療が必要となる上述のような患者に対し、本品の有効性と安全性がCDTと比べ臨床的に許容可能であれば、本品をCDTの代替として導入する有用性はあると考える。

本品と同様に、学会からの要望を受けた血栓吸引カテーテル「INDIGOシステム」（承認番号30500BZI00017000）が令和5年4月20日付けで承認されているが、当該疾患の多様な患者背景と血栓性状に対応するためには、血栓除去の機序が異なる本品を治療選択肢の一つとして本邦に導入する意義はあると考える。

(2) 本臨床試験のデザインについて

1) 評価資料としての妥当性

本臨床試験は、前世代品及び本品を用いて治療された急性、亜急性及び慢性の中核型DVT患者

における成績を評価することを目的とした多施設共同前向き試験である。したがって、動脈虚血の有無の判別が困難、ベースライン時の臨床症状が重症以外の症例も含まれるなど、「(1) 本品の臨床的位置づけについて」で上述した本品の対象患者とは完全には一致していない。しかしながら、治験実施可能性と本品の医療ニーズを踏まえ、以下の理由から、本臨床試験成績を用いて本品の対象患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と総合機構は判断した。

- ・ 「(1) 本品の臨床的位置づけについて」で述べたとおり、本品の対象患者は、これまで CDT による治療対象であった患者であり、血管内治療での血栓除去により血流再開することの臨床的意義は既に確立していること。
- ・ 本臨床試験において、前世代品の血栓除去性能及び安全性について、CDT や PCDT との比較に基づく仮説検証が実施されたこと。
- ・ 本臨床試験で回収された血栓年齢は 6 週以内と概算される性状を有していることから、「(1) 本品の臨床的位置づけについて」で述べた本品の対象患者における血栓性状と共通していることが想定され^{6,7}、本臨床試験成績から本品の血栓除去に関する臨床性能評価は可能と考えること。
- ・ 前世代品から本品への主な変更点は、カテーテル長、シース長及びメッシュファンネル長の寸法変更、並びに 16Fr シースの追加であり、本品の有効性及び安全性への影響は小さいと考えられること。

2) 評価項目及び達成目標の妥当性

本臨床試験における主要評価項目及び達成目標の妥当性について、申請者は以下のように説明した。

主要有効性評価項目について、血管開存性を用いて評価することは、DVT の血栓除去における有効性の指標として最も妥当であり、Marder スコアは、DVT における CDT や PCDT による血栓開存性の評価指標として海外で使用実績がある⁸ことから、本臨床試験においても Marder スコアを性能評価の指標として選択した。本品による治療前後の Marder スコアの減少率は本品による血栓除去率として評価される。また、血栓除去率については、PCDT を抗凝固療法に併用した無作為化比較試験である ATTRACT 試験⁹において、血栓除去システム（海外既承認品）を使用した PCDT による血栓除去率（Marder スコア減少率による評価）は 76% であり、PTS の重症度の軽減や、急性の臨床症状及び QOL の改善を伴うことが示唆されている。

主要安全性評価項目について、15～32% の DVT は PE を起こす可能性があり¹⁰、DVT と PE が併発した場合、1 か月以内の死亡の割合は 30% に増加すること¹¹、治療開始後数か月間の静脈血栓塞栓症の初回再発の推定累積発生率は高く、治療開始後 30 日で 5% に達することがあること¹²、及びほとんどの DVT 患者は抗凝固療法で治療されるが、大出血を合併することがあり、抗凝固療法開始後 10 日後の大出血率は最大 1.5% であると報告されていることから⁹、MAE は全死因死亡、大出血、CT による肺動脈造影で診断された新たな症候性 PE、又は TVS の再血栓症と定義された。主要有効性評価項目及び主要安全性評価項目に関する達成目標は、CDT 及び PCDT による DVT の治療成績を示した 7 つの海外文献（表 16）を参照して設定した。主要有効性評価項目の達成目標の設定に使用した 6 報の文献のうち、3 報が算出した加重平均（39.3%）以下の血栓除去率であるが、これらは完全溶解（100%）した被験者の割合を採用しているためと考えられる。特に、本

邦と同様、ウロキナーゼを使用した CDT の文献 2 報のうち、より良好な成績であった文献における技術成功（100% 血栓溶解した被験者の割合）が 30.8% であった¹³ ことを踏まえると、算出した加重平均（39.3%）はおおむね一致すると考える。主要安全性評価項目の達成目標に使用した文献の MAE の定義は文献によって異なるが、本臨床試験における MAE の各事象に類似する成績を「MAE」として扱った。ウロキナーゼを使用した CDT の文献 2 報について、治療 1 か月後の血栓症の再発が 24.0% であったこと、及び治療後 7 日間の大出血が 2.0% であった^{13,14} ことを踏まえると、算出した加重平均（23.8%）はおおむね一致すると考える。

表 16 主要評価項目の達成目標の設定根拠となった文献一覧

著者	対象患者 (発症日数)	治療法	技術成功の定義と成績	MAE の定義と成績
Mewissen et al. ¹³ (1999)	症候性の下肢 DVT	CDT (ウロキナーゼ)	100%の血栓溶解：静脈造影による血管セグメントごとの血栓スコアから血栓溶解率を 3 段階評価 ^{*1} 30.8% (96/312 ^{*2} 例)	①治療 12 か月後の大出血及び PE ②治療 1 か月後の血栓症の再発 ①12.7% (60/473 ^{*2} 例) ②24.0% (75/312 ^{*2} 例)
Schweitzer et al. ¹⁴ (2000)	急性の脚又は骨盤の血栓症 (9 日未満)	CDT (ウロキナーゼ)	100%の血栓溶解：静脈造影及び超音波 (Duplex) による視覚的定量評価により血栓溶解率を 5 つに分類 ^{*3} 20.0% (10/50 例)	治療後 7 日間のうち、治療を早期に中止する必要がある有害事象 (大出血) 2.0% (1/50 例)
Elsharawy et al. ¹⁵ (2002)	急性の中核型 DVT (10 日未満)	CDT (ストレプトキナーゼ)	完全血栓溶解：静脈造影又は超音波 (Duplex) による血栓溶解率を 3 つに分類 ^{*4} 61.1% (11/18 例)	6 か月の観察期間中、治療後から退院までの合併症 (出血、PE 等) 0% (0/18 例)
Enden et al. ¹⁶ (2011)	初発の中核型 DVT (21 日以内)	CDT (rt-PA)	70%の血栓溶解：静脈造影による血管セグメントごとの血栓スコアから血栓溶解率を 3 段階評価 ^{*1} 75.6% (68/92 ^{*5} 例 ¹⁷)	治療後 24 か月間の CDT に関する臨床的な出血の頻度、血栓塞栓症の再発、死亡、PE 14.4% (13/90 例)
Engelberger et al. ¹⁸ (2015)	急性の中核型 DVT (2 週間未満)	EKOS ^{*6} / CDT (rt-PA)	50%以上の血栓溶解：超音波による血管セグメントごとの血栓スコアから血栓溶解率を算出 60.4% (29/48 例)	生じた有害事象 (早期再血栓症、大出血) 4.2% (2/48 例)
Vedantham et al. ^{9, *8} (2017)	症候性の急性 中核型 DVT (14 日未満)	PCDT ^{*7} (rt-PA)	100%の血栓溶解：静脈造影による Marder スコアから血栓溶解率を算出 34.2% (69/202 例 ¹³) ^{*8}	治療 10 日以内の大出血、血栓塞栓症の再発、死亡 3.6% (12/336 例)
Lin et al. ¹⁹ ^{*9} (2017)	93%が中核型 DVT	CDT (rt-PA)		治療 3 か月後における出血 (大出血)、死亡、PE 39.3% (35/89 例)
合計			283/720 例	198/1140 例
加重平均			39.3%	23.8% ^{*10}

*1 50%未満、50-99%、100% (完全溶解)。

*2 急性 DVT 患者 (312 例) は症候性の下肢 DVT 患者 (473 例) のサブセットである。

*3 血栓症の進行、血栓の減少なし、50%未満の部分的血栓溶解、50%以上の部分的血栓溶解、完全溶解 (100%)。

*4 溶解なし、部分的血栓溶解、完全血栓溶解。

*5 文献 16 における Intention-to-Treat (ITT) 解析集団から除外された 2 例も対象に含む。

*6 超音波を照射して血栓溶解効果を高めるシステム。

*7 本邦未承認の AngioJet (ジェットの水圧により局所的に陰圧を形成し血栓を吸引するシステム)、Trellis (血栓の近位側と遠位側でバルーンを拡張し血栓溶解薬を注入後、回転するカテーテルにて血栓を破碎して吸引するシステム) を含む。

*8 学会発表データのため、当該データを除いて加重平均を再算出する感度分析が計画に基づき実施され、評価に影響がないことが確認された。

*9 主要安全性評価項目の達成目標の設定にのみ採用された。

*10 MAE 加重平均は、複合エンドポイントの各コンポーネントの変量効果モデルを使用して個別に計算、合計して算出しており、個々の文献の MAE 発生率の単純な加重平均ではない。

総合機構は、本品が CDT の代替として国内で使用されることから、本品の有効性については、CDT 等の前治療や追加治療を実施することなく、本品単独で血流再開（血管開存）させ、臨床症状を改善できること、安全性については、本品を用いた治療後に生じる重要な安全性事象（PE、DVT、血管損傷、カテーテル穿刺部位合併症等）が、CDT と比べ同等又は許容可能であることを評価する必要があると考える。本臨床試験は、主要有効性評価項目に血栓除去率、副次有効性評価項目に臨床症状に関する指標が設定されており、主要安全性評価項目及び副次安全性評価項目で上述した重要な安全性事象の評価が可能であることから、評価項目の設定は妥当と考える。

主要有効性評価において、「75%以上の Marder スコア減少率」を技術成功とすることに関しては、以下の理由から受入れ可能と判断した。

- 重症 DVT に対する CDT やその他の血栓除去システムによる血流再開に関する評価指標として統一的に使用されているものは現時点では存在しない。達成目標の設定に用いた文献の大半が、血管造影、超音波診断等の画像評価に基づく定量的な血栓除去率又は血栓溶解率を用いて評価しており、その血栓除去率から Marder スコアとしての概算が可能と考えられること。
- 臨床的に意義のある血栓除去率に関するエビデンスは現時点では確立していないが、ATTRACT 試験やその他の文献において 50%以上の血栓除去により臨床症状の改善が認められるとの報告があること^{9,20}を踏まえると、75%以上の血栓除去することに一定の臨床的意義はあると考えられること。

本邦において、本品は CDT の代替として使用されることから、CDT や PCDT の文献に基づき有効性及び安全性に関する達成目標を設定することは妥当と考える。有効性の達成目標 30%及び安全性の達成目標 34%の設定根拠についても、使用された海外文献は CDT や PCDT に関する大規模な無作為化比較試験（CaVenT 試験¹⁶、ATTRACT 試験⁹）の主要論文を含んでおり、受入れ可能と判断した。

（3）海外臨床試験成績で評価する妥当性について

海外臨床試験により本品を評価する妥当性について、申請者は以下のとおり説明した。

血栓性状における民族差に関する報告はなく、DVT の発症率については、欧米諸国に比べて本邦で少ないと報告されている²¹が、発症後の自然経過における民族差は報告されていない。したがって、民族差による本品の有効性及び安全性への影響はないと考える。また、一般的に、日本人では出血リスクが高いことが知られており、本邦と海外における急性の重症 DVT に対する CDT 治療の大きな違いとして、血栓溶解薬の種類とその用量が挙げられる。海外においては、CDT において rt-PA、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼなどが使用されているのに対し、本邦で DVT に対して保険承認が得られている血栓溶解薬は海外と比較して低用量のウロキナーゼのみである。したがって、海外と比べて血栓溶解薬の種類が限定され、ウロキナーゼの用量が低いため、本邦における CDT の治療成績では、出血性合併症等の発生が低く MAE に該当する事象の発生率は海外文献と比較して低い傾向にあるが、本臨床試験の主要安全性評価項目の成績は本邦の CDT の治療成績（表 17）と比較しても臨床的に許容可能なものであった。一方で、主要有効性評価項目は、海外の文献報告に基づき設定された達成目標が達成されれば本邦における結果として外挿可能と考える。以上より、医療環境差による本品の有効性及び安全性への影響も許容可能と考える。

総合機構は、民族差による DVT の発症率には差を認めるものの、血栓性状には差がなく本品の有効性及び安全性への影響はないと考える旨の申請者の説明に加えて、以下の理由から、本邦の対象患者における本品の有効性及び安全性を、米国で実施された本臨床試験成績から評価することは受入れ可能と判断した。

- 本臨床試験のベースライン時の臨床症状は CEAP C 分類の C3 及び C4a が 90.1% (82/91 例)、かつ、rVCSS pain score 2 以上が 71.4% (60/84 例) 及び中等症 PTS に相当する臨床症状と臨床所見を示す Villalta スコア 10 以上が 56.6% (47/83 例) であり国内外の文献報告における CDT の対象患者と類似した患者層を含むこと^{9,22}。また、割合は低いが rVCSS pain score 3 が 38.1% (32/84 例)、Villalta スコア 15 以上が 25.3% (21/83 例) の重症症例も含むこと。
- 本臨床試験には、CDT を実施した症例は含まれておらず、CDT が使用できない本邦での状況下における本品の有効性及び安全性を評価可能であると考えられること。
- 血栓溶解薬の種類とその用量の違いにより海外よりも本邦の CDT の成績の方が出血性合併症の発生率は低い傾向があるが、本品は血栓溶解薬を併用しないことから、出血性合併症の発生率の違いが本品の評価に及ぼす影響は小さいこと。

(4) 本品の有効性及び安全性について

1) 有効性について

本臨床試験の主要有効性評価項目「技術成功」は 76.4% (68/89 例) であり、CDT 及び PCDT の成績に基づき設定された達成目標を達成した。また、本品の使用前後で Marder スコアは 9.47 ± 3.86 から 1.39 ± 1.70 に減少し、約 85% の血栓除去を認めた。国内外の文献において、CDT により 50% 以上の血栓溶解が達成された被験者の割合は 88%²³, 82%²⁴ であり、CDT や PCDT による血栓除去率は 76%⁹、85%²⁵、70.1%²² であった（表 16、表 17）。これらの成績は本臨床試験で得られた成績と大きな乖離はなく、本臨床試験成績により、本品を用いた機械的血栓除去による血流再開（血管開存）は、CDT と同等の臨床性能を有すると、総合機構は判断した。

表 17 国内における CDT 及び PCDT の治療成績

著者	Yamada et al. ²⁵ (2006)	Mizuno et al. ²² (2015)	Nakamura et al. ²⁴ (2021)	
対象患者 (発症日数)	症候性の急性中枢型 DVT (30 日未満)	症候性の中枢型 DVT	急性の中枢型 DVT (21 日以内)	
症例数	31 例	35 例	52 例	
治療の種類	PCDT	CDT	CDT	
使用薬剤	ウロキナーゼ : 720,000 単位/日 合計 : 平均 1,710,000 単位 (範囲 : 720,000 - 3,600,000 単位) 期間 : 平均 2.4 日 (範囲 : 1-5 日)	ウロキナーゼ : 413,300 \pm 30,100 単位/日	ウロキナーゼ : 480,000- 720,000 単位 / 日 合計 : 2,670,000 \pm 1,060,000 単位 期間 : 5.1 \pm 1.8 日間	
有 效 性	血栓溶解率 50% 以上の症例割合	—	—	82%
	血栓溶解率	85% (22-100%)	70.1%	-
安 全 性	重大な出血	0	2.9% (1/35 例)	6% (3/52 例)
	PE	致死的な事象なし	0	0

本臨床試験では、副次有効性評価項目において、「超音波（Duplex 法）による TVS の開存性」が評価され、血栓除去による血流の改善が 2 年後まで維持されることが確認された。また、本品による血栓除去に伴う臨床症状の改善については、臨床症状（rVCSS スコア、NPRS スコア、EQ-5D スコア、Villalta スコア）はすべてベースラインと比較して 30 日以降に改善が認められた。重症 DVT の急性期治療で重要な疼痛（rVCSS pain スコア、NPRS スコア）についても、同様にベースラインと比較して 30 日以降に改善傾向が認められた。Villalta スコアは、ベースラインの平均値は「中等症」に相当する 11.2 ± 5.7 であったのに対し、30 日後の平均値は「なし」に相当する 4.3 ± 4.1 に改善し、それが 2 年後まで維持されていた。以上より、本品を用いて血栓を除去することで、血流が再開し、臨床症状も改善することが示唆されたと考える（表 10）。

また、血流を滞らせるような腸骨静脈の狭窄等があるケースでは、血栓を除去しても十分な血管開存性が得られないため、静脈ステントの留置が必要となる。本臨床試験では、表 7 に示すとおり 42.9%（39/91 例）の症例で本品施行後に静脈ステントが留置された。静脈ステントの留置の有無での技術成功は、それぞれ 89.5%（34/38 例）、66.7%（34/51 例）と、いずれも達成目標を上回り、臨床症状の改善の傾向にも違いは認められなかったことから、ステント留置による本品の有効性への影響は少ないと判断した。

本品の対象患者はこれまで CDT により治療されてきた患者であり、CDT により血栓を除去し、血流再開することの臨床的意義は既に確立している。本臨床試験において、本品の血栓除去性能が CDT と同等であることが示され、血流と臨床症状の改善も認められたことから、本品の有効性はあると、専門協議の議論を踏まえ、総合機構は判断した。

2) 安全性について

総合機構は、血栓症の再発は臨床症状の再重症化や遠隔期における PTS 発症のリスクとなることから、本臨床試験で発症した TVS の再血栓症の詳細とそのリスク低減化策について申請者に説明を求めた。

申請者の説明は以下のとおりであった。

本臨床試験では、再血栓症ありの 13 例中、全例が抗凝固療法の遵守状況が不明であった。また、10 例が手技時に静脈ステント留置を受けていなかった（ステント留置率：再血栓症あり 23.1%、再血栓症なし：46.2%、全体：42.9%）。2 例は癌の既往があり、1 例の患者は高凝固状態であった。これらの多くの要因により再血栓症が高かったと考える。本品による血栓除去術及びその結果に起因するものではなく、その後の抗凝固療法の不奏功又は不遵守、ステント留置の有無、患者の血栓性素因等が原因で発症したものである可能性が高いと考える。患者背景に留意し、本品治療後の適切な抗凝固療法の実施とコンプライアンスを向上させ、必要に応じて適切にステントを留置する等の対策をとることで、再血栓症を抑制できると考えることから、再血栓症の発現率は許容可能であると考える（表 18）。

表 18 30 日間における TVS の再血栓症が発生した症例の詳細 (Primary Safety Cohort)

症例番号*1	血栓除去率	抗凝固療法遵守状況 (手技後 30 日)	DVT の原因	ベースライン時の病歴	静脈ステント留置
4	100.0%	報告なし	誘因性ではない	PE	なし
5	88.4%	報告なし	誘因性ではない	なし	あり
6	100.0%	報告なし	誘因性ではない	癌*2	あり
7	58.8%	報告なし	誘因性ではない	なし	なし
8	100.0%	報告なし	誘因性ではない	なし	なし
9	100.0%	報告なし	誘因性ではない	なし	なし
3	84.8%	報告なし	不動	PE、癌*2	なし
10	100.0%	報告なし	誘因性ではない	なし	なし
11	90.2%	報告なし	妊娠	脳血管障害 抗凝固亢進	なし
12	35.7%	報告なし	最近の長期旅行	PE	なし
13	80.0%	報告なし	誘因性ではない	なし	なし
14	91.9%	報告なし	誘因性ではない	PE	なし
15	100.0%	報告なし	誘因性ではない	PE	あり

*1 表 12 と同じ症例番号は同一症例を示す。

*2 ベースライン時に癌は活動性ではなかった。

総合機構は、手技後 30 日間の TVS の再血栓症が発生した 13 例について、84.6% (11/13 例) で 80% 以上の血栓除去が達成されていることを踏まえると、本品により取り切れなかつた残存血栓が主な原因である可能性は低く、抗凝固療法を含めた適切な術後管理が重要であるとの申請者の説明は妥当と考える。また、本品や手技との関連性が否定されなかつた TVS の再血栓症は 2 例のみで（表 12）、1 例は血管内治療により回復、残りの 1 例は継続中であるが、追加処置は実施されず重大な事象には至っていないことから、臨床的に許容可能と考える。再血栓症に関する申請者の説明及びリスク低減化策についても受入れ可能と判断し、本品による治療後の患者背景に応じた抗凝固療法の実施及び静脈ステント留置については、製造販売後の安全対策として、注意事項等情報で注意喚起すると併に、トレーニング等での周知徹底が重要と、専門協議での議論も踏まえ判断した。

重症 DVT の治療目的の 1 つであり、本品の安全性を評価する上で、注意すべき事象である PE の発生リスクについて、申請者は次のように説明した。

Full Analysis Population の 1 例において、手技当日、機器との因果関係ありと独立メディカルモニターにより判断された PE が発生し、転帰は死亡であった。当該事象では、本品が展開された後に透視なしで本品を移動させており、その後の透視下検査の結果、本品のダイレーターチップの先端がメッシュファンネルに引っかかり、当該部品を反転させて左総腸骨静脈に引き込んでいることが判明した。この段階で被験者の血行動態に変化はなく、本品の先端はメッシュファンネルを広範囲に破壊することなく、離脱し引き抜かれたが、その後患者の容体が急変し、肺動脈造影の結果、広範囲な PE があることが明らかとなつた。製造元の原因分析の結果、透視なしで本品を使用したことが原因と判断された。

総合機構は、本品を用いた治療に伴う PE のリスクについて、次のように考える。

本品による血栓除去後 30 日間における PE は、本臨床試験では原疾患の悪化による中等度の PE が 1 例（1.4%, 1/73 例）、Full Analysis Population では、10 例（2.0%, 10/500 例）に発生した。本品又は手技関連と判定された PE は、Full Analysis Population の 1 例のみであり、CDT や PCDT 治療時の PE 発現率は 0～34%（表 16）と報告されていることを踏まえると、本品の使用に伴う PE の発生リスクは既存療法と同程度であり、臨床的に許容可能と考える。ただし、本品との関連ありとされた 1 例は、本品の誤操作が原因であり、転帰は死亡と重篤であることから、本品の使用方法や操作方法等については、トレーニング等で習熟した上で、緊急時の対応も可能な体制の下で本品を用いた治療を行うことが重要と考える。その他、手技後 2 年までに発現した全死因死亡及び症候性 PE の発生数は、本臨床試験（91 例）において 7 例及び 2 例、Full Analysis Population（500 例）においては 31 例及び 10 例であった。上記 1 例を除き、本品又は手技に関連ありと判定された死亡及び症候性 PE はなかった。手技後 2 年までに発現した重篤な有害事象の発現率を踏まえても、得られた臨床試験成績から解析対象集団による偏りは特段認められなかった。

以上を踏まえ、本品の安全性について、次の理由から受入れ可能と総合機構は判断した。

- 本臨床試験における主要安全性評価項目「手技後 30 日間の複合 MAE」を達成していること。
- 手技後 2 年までに報告された死亡のうち、本品又は手技に関連すると判定された事象はなかったこと（表 14）。
- 手技後 2 年までの機器関連及び／又は手技関連の重篤な有害事象について、国内外の CDT や PCDT 文献と比較して発生率の高い事象は認められなかつたこと（表 13、表 15）。
- 再血栓症については、本品や手技との関連性が否定されなかつた再血栓症は 2 例のみで、いずれも重篤な転帰には至つておらず、抗凝固療法を含めた術後管理の徹底等によりリスク低減が可能と考えられること。また、本品による血栓除去が不十分だったことによる残存血栓が、再血栓症の原因である可能性は低いと考えられること（表 12、表 18）。
- PE については、本品の不適切な操作に起因する 1 例を除き、本品又は手技との関連性がある PE の発生は認められず、本臨床試験等における本品使用後の PE の発症率も CDT や PCDT における報告値と大きな差異は認められないこと。
- 機械的血栓除去術に懸念された弁又は血管の損傷は認められなかつたこと。

以上 1)及び 2)の内容を踏まえ、総合機構は、これまで CDT で治療されてきた重症 DVT 患者に対して、本品は CDT と同等の有効性及び安全性を有することが確認されたと考える。血栓溶解薬であるウロキナーゼの供給問題により CDT の実施が困難であることから、これを代替する静脈血栓除去デバイスの早期導入が関連学会から要望されている国内状況も考慮すると、CDT と同等の有効性と安全性が確認された本品の国内における臨床的有用性はあると考える。加えて、本臨床試験では出血性合併症が認められていないように、血栓溶解薬を併用することなく血栓を除去可能な本品には、CDT の課題の 1 つであった出血性合併症の低減も期待できると考える。したがつて、「(5) 製造販売後の安全対策について」において後述する製造販売後安全対策等により、本品を有効かつ安全に国内導入することで、対象患者における本品のリスク・ベネフィットバランスは確保可能と総合機構は判断した。

なお、本品の臨床的位置付けを踏まえ、使用目的又は効果については、次のとおり（下線部を追記及び変更）とすることが適切と判断した。

【使用目的又は効果】

本品は、重度の急性期症状を呈する深部静脈血栓症（血栓後症候群は除く）において、既存治療の実施が困難又は実施しても有効な治療効果が得られないと予想される患者を対象として、血流の再開を図るために使用する。

(5) 製造販売後の安全対策について

本品は、ウロキナーゼの供給停止に伴い CDT の代替となる治療法として、血栓吸引カテーテル「INDIGO システム」とほぼ同時期に本邦に初めて導入される重症 DVT に対する機械的血栓除去カテーテルシステムである。本臨床試験等で確認された成績を踏まえ、本品を有効かつ安全に本邦に導入するためには、総合機構は以下の対応が必要と考える。

- ① 本品を含めた機械的血栓除去カテーテルの適応対象や適用時期を適切に判断でき、併用療法や術後管理（抗凝固療法等）を含めた DVT に関連する一連の治療に精通した医師が本品を使用すること。
- ② 本品による血栓除去後に、静脈ステント留置の臨床的必要性を適切に判断し、安全に留置手技が施行可能な医師又は医療機関で本品を使用すること。
- ③ 本品を安全に使用するための診断及び手技関連の知識及び技術を有する医師が使用すること。
- ④ 本品を用いた治療に伴う重篤な PE を含む合併症や有害事象に対して、外科的手術を含めた緊急対応が可能な医師を有する又は連携可能な医療機関で使用すること。
- ⑤ 製造販売後の治療成績に基づき、必要に応じて適正使用指針の見直しや追加の安全対策を講ずること。

申請者が予定する本品に関するトレーニング概要を表 19、関連学会（特定非営利活動法人日本血管外科学会、一般社団法人日本心血管インターベンション治療学会、一般社団法人日本インターベンショナルラジオロジー学会、一般社団法人日本静脈学会）が検討している適正使用指針案を表 20 に示す。

表 19 トレーニング概要

項目	内容
座学	製造元の選任担当者又は製造元が指名したトレーニング担当者により、本品の製品及び血栓除去手技の理解を深めることを目的とした座学講義を実施する（3時間）。 ＜内容＞ 解剖、病態、適応、禁忌、製品概要（構造、構成）、臨床試験成績（合併症含む）、製品使用法、症例レビュー（3時間）
ハンドオントレーニング	トレーニング担当者によって、血管モデルを使用した一連の手技操作の習得を目的としたハンドオントレーニングを実施する（2時間）

表 20 適正使用指針（案）の概要

患者条件	以下の条件をすべて満たす患者 1) 腸骨静脈閉塞を含む深部静脈血栓症 2) ①動脈虚血を伴う重症の深部静脈血栓症（有痛性青股腫、有痛性白股腫、静脈性壞疽）あるいは、②抗凝固療法と下肢挙上あるいは圧迫療法などの適切な保存療法にても常時疼痛があり日常生活を著しく妨げる深部静脈血栓症（VCSS pain score3等）
施設基準	1) 深部静脈血栓症の診療を行っていること。 2) 全例患者登録に協力する施設であること。 3) 日本IVR学会、日本心血管インターベンション治療学会、心臓血管外科認定機構のいずれかの認定施設であること。 4) 静脈圧迫処置認定施設である、あるいは連携していること。
医師基準	1) IVR専門医、心臓血管外科専門医、心血管インターベンション認定医、又は日本血管外科学会認定血管内治療医 2) 指定の講習を修了していること。

①及び③のうち、本品に関連する知識や技術については、申請者が実施するトレーニングに含まれているため、当該トレーニング内容は妥当と考える。また、①～④は、関連学会が作成する適正使用指針の施設基準や医師基準により対応可能と考えられることから、トレーニングと共にこれを承認条件1として付すことが妥当と判断した。⑤については、ト項で後述する使用成績調査における手技後6か月の評価に加えて、関連学会が予定するレジストリを活用し、PEやPTSを含む合併症を含めた本品による治療のリスク・ベネフィットバランスをより長期的に評価していくことが重要と考える。

ト. 医療機器の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令第2条第1項に規定する製造販売後調査等の計画に関する資料

<提出された資料の概略>

本品に予定される使用成績調査の計画概要を表21に示す。

表 21 使用成績調査の計画概要

調査目的	本邦で製造販売後の日常診療下における本品の安全性と有効性に関する情報を収集し確認する。
調査対象症例	重度の急性期症状を呈するDVT（PTSは除く）
調査期間	承認日より5年 (販売準備期間：12か月、登録期間：36か月、追跡調査期間：6か月、解析期間：6か月)
調査対象症例数	全例調査（少なくとも追跡調査期間完了例100例）
症例数の設定根拠	本臨床試験で認められた主要安全性評価項目（30日間のMAE）の各事象発生割合を踏まえて、本邦においても同程度の検出が可能な症例数として、脱落等を考慮して設定した。 ^{*2}
調査項目	<u>重要調査項目</u> ・手技後30日までのMAE（全死因死亡、大出血、CTによる肺動脈造影で診断された新たな症候性PE、TVSの再血栓） ・技術成功（手技前後の静脈造影画像を用いて医療機関による血栓残存量の評価を行い血栓除去の成功度を評価する） ※MAEはメディカルモニター等による第三者判定を予定

*2 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：38頁参照）

<p><u>その他の調査項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・病歴、人口統計、DVTの詳細 ・手技時の情報（病変の詳細、使用製品情報等） ・臨床症状（NPRS、CEAP分類、QOL、rVCSS、Villaltaスコア等） ・Duplex超音波検査 ・抗凝固療薬と服薬遵守状況 ・手技情報（血栓除去時間、展開回数、予測失血量、併用治療） ・手技前後の血栓残存量を判定するための手技画像（静脈造影、血管内超音波検査等） ・有害事象 ・機器の不具合
--

＜総合機構における審査の概要＞

症例数や対象患者など、本臨床試験のデザインに一定の限界はあるものの、本臨床試験において、本品の有効性と安全性に大きな懸念点は認められなかった。しかしながら、次の理由から、目標症例数に達するまで本品を使用した全症例について使用成績調査を実施した上で、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講じる必要があると考える。

- ・ 本邦で本品の対象となる患者の症例数は本臨床試験では限られていたことから、国内における本品の安全性及び有効性を確認する必要があること。
- ・ CDT の代替として本品を用いざるを得ない本邦において、適応対象の患者に対する治療手段の変更が、その治療成績にも影響を及ぼす可能性があること。

申請者が提示した目標症例数（100 例）は本臨床試験と同規模の症例数であり、当該疾患に対する機械的血栓除去術において重要な項目を含む MAE の各事象^{*3} を一定の確度で収集可能な設定となっているため受け入れ可能と判断した。追跡調査期間については、本品の治療の目的は重症 DVT に対する急性期の治療における血流再開及び臨床症状の改善であることを踏まえると、手技後 6 か月とすることは受け入れ可能と考える。ただし、ヘ項の＜総合機構における審査の概要＞「(5) 製造販売後の安全対策について」で前述したとおり、関連学会が予定するレジストリを活用し、本品と CDT との違いや本品を用いた血栓除去のリスク・ベネフィットバランスについては、長期成績も含めて産学官が連携の上、評価していくことが、本品の安全性の向上と適正使用には重要と考える。

以上から、調査項目を含めて申請者が計画する使用成績調査案は適切と判断し、これを承認条件 2 として付すこととした。

3. 総合機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び総合機構の判断

＜適合性書面調査結果に対する総合機構の判断＞

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

^{*3} 医療機器・体外診断薬部会終了後に訂正（訂正前：38 頁参照）

4. 総合評価

本品の審査における主な論点は、(1) 本品の有効性及び安全性、(2) 製造販売後安全対策であり、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) 本品の有効性及び安全性

本臨床試験により、中枢型 DVT を対象として機械的血栓除去カテーテルシステムとしての本品の有効性及び安全性が評価された。本臨床試験の主要有効性評価項目「技術成功」(静脈造影を用いた定量的なスコアリングシステムにより、75%以上血栓除去した患者の割合) は 76.4% であり、CDT 等の成績から事前に設定した達成目標 30% を達成した。また、副次有効性評価項目についても、ベースラインに対して手技後 30 日以降の「超音波 (Duplex 法) による TVS の開存性」及び「臨床症状 (rVCSS スコア、NPRS スコア、EQ-5D スコア、Villalta スコア)」に改善が確認された。CDT と同等の血栓除去が可能であることが示され、臨床症状の改善も認められたことから、本品の有効性はあると判断した。

本臨床試験の主要安全性評価項目「手技後 30 日間の複合 MAE」は 20.0% であり、CDT 等の成績から事前に設定した達成目標 34% を達成し、本品が臨床的に許容可能な安全性を有することが示された。CDT の課題である出血性合併症や原理的に本品で懸念された弁又は血管の損傷に関連する事象は認められず、その他の有害事象についても、重症 DVT において重要な合併症である症候性 PE (1.4%) を含めて、CDT 等と比較して特段問題は認められなかった。

血栓溶解薬であるウロキナーゼの供給問題により CDT の実施が困難となり、DVT における血栓を除去する有効な治療手段が無くなる国内状況を踏まえると、CDT と同等の有効性及び安全性が確認された本品の臨床的有用性はあると判断した。

(2) 製造販売後安全対策

血栓吸引カテーテル「INDIGO システム」と共に本邦に初めて導入される機械的血栓除去カテーテルシステムである本品を有効かつ安全に国内導入するためには、対象疾患に対する標準治療に十分な経験と実績のある医師又は医療チームが、トレーニング等により、本品や手技に関する必要な知識・技術を習得した上で、本品の適応対象の病態を十分に理解した上で適切な患者選択を行うことが重要と考える。また、本品での治療後に必要に応じて静脈ステント術の施行を行うケースも想定され、PE 等の合併症が生じた際には、外科的手術も含めた緊急対応が必要となることから、これらに対応できる体制の整った医療機関において、本品を用いた治療が行われる必要があると判断した。関連学会が作成する適正使用指針の遵守が重要となることから、これらを承認条件 1 として付すことが妥当と判断した。また、国内対象患者に相当する症例数は本臨床試験では限られており、本邦では CDT の実施が困難な状況下で本品が使用されることから、使用成績調査により、国内導入後の有害事象や手技関連の情報、患者背景等について情報収集とともに、必要に応じて追加のリスク低減化措置を講ずることが必要と判断した。本品の使用成績評価の調査期間は 5 年 (販売準備期間 : 12 か月、登録期間 : 36 か月、追跡調査期間 : 6 か月、解析期間 : 6 か月) とすることが妥当と判断し、これを承認条件 2 として付すこととした。

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>

本品は、重度の急性期症状を呈する深部静脈血栓症（血栓後症候群は除く）において、既存治療の実施が困難又は実施しても有効な治療効果が得られないと予想される患者を対象として、血流の再開を図るために使用する。

<承認条件>

1. 深部静脈血栓症の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、本品の使用方法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

本品は、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。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価の調査期間は5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 日本循環器学会 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)
- ² Kahn SR et al. The post-thrombotic syndrome. Hematol Am Soc Hematol Educ Progr. 2010;216–220.
- ³ 萩原ら. 深部静脈血栓症の治療と診断. 血栓止血誌. 2019, 30(1):47-53.
- ⁴ Erdoes LS et al. Pharmacomechanical thrombolysis for phlegmasia cerulea dolens. Am Surg. 2011 Dec;77(12):1606-1612.
- ⁵ Kutsukata N et al. Surgical venous thrombectomy for Japanese patients with acute deep vein thrombosis: a review of 5 years' experience. J Nippon Med Sch. 2010 Jun;77(3):155-159.
- ⁶ Mouawad NJ. Effective single-session percutaneous nonpharmacologic mechanical thrombectomy for phlegmasia cerulea dolens. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2020 Apr 15;6(2):212-215.
- ⁷ Nezami N et al. Vertebroplasty-associated cement leak leading to iatrogenic venous compression and thrombosis. J Vasc Surg Cases Innov Tech. 2019 Nov 22;5(4):561-565.
- ⁸ Vedantham S, et al. Reporting standards for endovascular treatment of lower extremity deep vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2009 Jul;20(7 Suppl): S391-408.
- ⁹ Vedantham S et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. N Engl J Med. 2017 Dec 7;377(23):2240-2252.
- ¹⁰ Turetz M et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. Semin Intervent Radiol. Jun 2018;35(2):92-98.
- ¹¹ Heit JA et al. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016 Jan;41(1):3-14.
- ¹² Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. Ann Intern Med. 2003;139(11):893-900.
- ¹³ Mewissen MW et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. Radiology. 1999 Apr;211(1):39-49.
- ¹⁴ Schweizer J et al. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2000 Oct;36(4):1336-43.

- ¹⁵ Elsharawy M et al. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002 Sep;24(3):209-14.
- ¹⁶ Enden T et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jan 7;379(9810):31-8.
- ¹⁷ Haig Y et al. Determinants of early and long-term efficacy of catheter-directed thrombolysis in proximal deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 Jan;24(1):17-24.
- ¹⁸ Engelberger RP et al. Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Jan;8(1):e002027.
- ¹⁹ Lin M et al. Evaluation of thrombolysis using tissue plasminogen activator in lower extremity deep venous thrombosis with concomitant femoral-popliteal venous segment involvement. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Sep;5(5):613-620.
- ²⁰ Comerota AJ et al. Postthrombotic morbidity correlates with residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012 Mar;55(3):768-73.
- ²¹ Ota S et al. Incidence, Characteristics and Management of Venous Thromboembolism in Japan During 2011. *Circ J.* 2018 Jan 25;82(2):555-560.
- ²² Mizuno A et al. Real clinical practice of catheter therapy for deep venous thrombosis: periprocedural and 6-month outcomes from the EDO registry. *Cardiovasc Interv Ther.* 2015 Jul;30(3):251-9.
- ²³ Enden T et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost.* 2009 Aug;7(8):1268-75.
- ²⁴ Nakamura H et al. Less frequent post-thrombotic syndrome after successful catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *Cardiovasc Interv Ther.* 2021 Apr;36(2):237-245.
- ²⁵ Yamada N et al. Pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis for proximal deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 Feb;31(2):204-11.

審査報告書の訂正

変更箇所：太字

訂正前	訂正後
20 ページ、 3 行目	同意撤回により 30 日の評価時点に達しなかった被験者
33 ページ、 表 21 症例数の 設定根拠	本臨床試験で認められた主要安全性評価項目（30 日間の MAE）の各事象発生割合を踏まえて、 <u>それぞれの事象について 1/100 の事象発現割合の精度と粒度を検出するために</u> 、脱落等を考慮して設定した。
34 ページ、 13 行目	重要な項目を含む MAE を一定の確度で収集可能な設定

なお、訂正による審査結果の変更はない。