

再審査報告書

平成 30 年 11 月 14 日

医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具（51） 医療用嘴管及び体液誘導管
一 般 的 名 称	中心循環系塞栓除去用カテーテル
販 売 名	Penumbra システム
申 請 者 名	株式会社メディコスヒラタ
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	本品は、急性期脳梗塞（原則として発症後 8 時間以内）において、組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とし、血流の再開通を図るために使用する。
承 認 年 月 日	平成 23 年 6 月 9 日
承認事項一部変更 年 月 日	平成 24 年 11 月 21 日 ※有効期間の一部変更承認 平成 25 年 5 月 1 日 ※サイズ追加、材料追加による一部変更承認 平成 26 年 8 月 19 日、平成 28 年 5 月 13 日、平成 29 年 7 月 10 日 ※サイズ追加による一部変更承認
再 審 査 期 間	承認日から 3 年

1. 製造販売後調査全般

Penumbra システム（以下「本品」という。）は、再灌流カテーテル、セパレーター及び吸引チューブから構成される。本品は、急性期脳梗塞（原則として発症後 8 時間以内）において、組織プラスミノゲンアクチベーター（以下「t-PA」という。）の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とし、血流の再開を図るため、再灌流カテーテルを目的部位まで挿入し、血栓を吸引・回収する。セパレーターは吸引した血栓が再灌流カテーテル内に詰まったとき、セパレーターを前後に動かすことによって血栓を吸引し易くする。

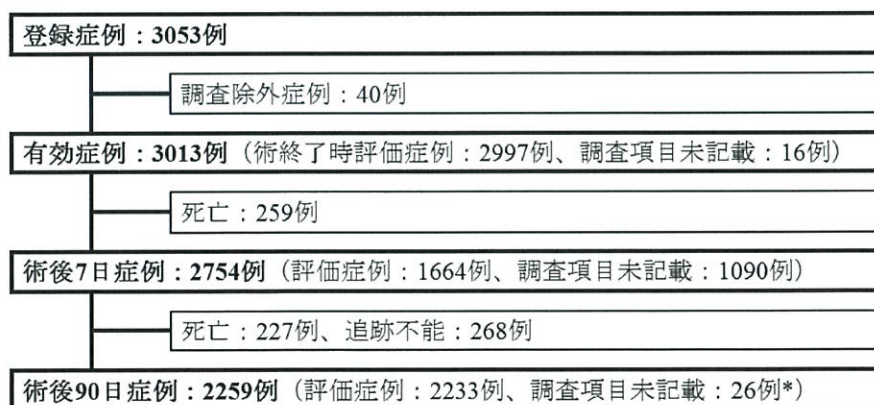
本品の使用成績調査（以下「本調査」という。）は、本品の臨床使用実態下における不具合事象の状況を把握すること、及び安全性と有効性に影響を与えと考えられる要因を把握し、本品のより適切な使用を図ることを目的として、平成 23 年 7 月 24 日から平成 26 年 3 月 8 日まで合計 321 施設 3053 例が登録された。1 例あたりの観察期間は術後 90 日とされた。

本品は、現時点までに5度の承認事項一部変更承認申請が行われた。本品の有効期間の延長（平成24年11月21日承認取得）、再灌流カテーテル、セパレーター、吸引チューブのサイズ及び原材料追加（平成25年5月1日承認取得）、吸引チューブのサイズ追加（平成28年5月13日承認取得）、並びに再灌流カテーテルのサイズ追加（平成26年8月19日、平成29年7月10日承認取得）である。

2. 使用成績調査の概要

調査期間中、本調査に登録された 3053 例のうち調査期間内にデータ入力が行われなかった 4 例、データの信頼性が確認されなかった 36 例の計 40 例が調査除外となった。症例の追跡状況を図 1 に示す。術後 90 日に評価が可能であった症例は 2259 例（75.0%）であった。追跡不能となった 268 例の理由は転院 106 例、未来院・来院困難 6 例、理由不明 156 例であった。

図 1. 症例の構成



術後 90 日調査項目未記載*：mRS 記載は無いが、死亡確認例 1 例あり

（１） 患者背景・病変詳細

患者背景を表 1 に示す。有効症例 3013 例に関して、年齢は平均 72.4 ± 11.6 歳、性別は男性 1773 例（58.8%）であり、承認申請時に添付された海外臨床試験（Penumbra Pivotal Trial）における本品使用群の年齢は平均 63.5 ± 13.5 歳であり、本調査で高齢者が多かった（ $p < 0.01$ ）。脳梗塞既往は 509 例（16.9%）であり、脳梗塞発症前の modified Rankin Scale（以下「mRS」という。）が把握できた 2956 例において、mRS2 以下の症例は 2667 例（90.2%）であった。

表 1. 患者背景

平均年齢（歳）		72.4 ± 11.6	
		本調査（例）	割合
性別	男性	1773	58.8%
	女性	1240	41.2%
既往歴	脳梗塞	509	16.9%
	一過性脳虚血発作	66	2.2%
	脳内出血	53	1.8%
	心筋梗塞	130	4.3%
	冠動脈疾患	164	5.4%
	うっ血性心不全	133	4.4%
	末梢血管障害	31	1.0%
合併症	頭蓋内動脈狭窄（50%以上）	92	3.1%
	頭蓋外動脈狭窄	210	7.0%
	高血圧	1768	58.7%
	心房細動	1360	45.1%
	卵円孔開存	14	0.5%
	脂質異常症	645	21.4%
	糖尿病	594	19.7%
喫煙歴あり		753	25.0%

発症時の脳梗塞状況を表 2 に示す。全例で急性期脳梗塞に対して使用されており、発症時の神経学的所見に関して、National Institutes of Health Stroke Scale（以下「NIHSS」という。）20 を超える症例が 984 例（32.7%）であり、海外臨床試験（26.4%）と比較すると重症例が多かった。また、海外臨床試験では除外されていた NIHSS30 を超える症例が 198 例（6.6%）存在した。術前画像判定には、Alberta Stroke Program Early CT Score（以下「ASPECTS」という。）が用いられ前方循環症例で ASPECTS が評価された 2545 例では、平均 7.4 ± 2.3 （中央値 8、0-11）であり、CT のみで判定された 404 例では平均 8.4 ± 2.1 （中央値 9、0-10）、MRI-拡散強調画像のみで判定された 2063 例では平均 7.2 ± 2.3 （中央値 7、0-11）であった。なお、本調査の対象血管は、本邦における疫学的傾向と同様に、内頸動脈の割合が海外臨床試験よりもやや高い結果であった。

本品は原則として発症から 8 時間以内での使用が定められているが、治療開始までの時間

が評価可能であった 3012 例のうち、8 時間を超えて治療が開始された症例が 305 例 (10.1%) であり、そのうち 12 時間以内に治療が開始された症例が 118 例、12 時間を超えて 24 時間以内に治療が開始された症例が 126 例、24 時間を超えて治療が開始された症例が 61 例であった。24 時間を超えて治療された理由に関しては、症状や画像上の進行を認めた症例や、症状改善後の悪化が認められた症例が多かった。

表 2. 脳梗塞状況

		本調査 (n=3013)	割合	海外臨床試験 (n=125)	割合
t-PA 投与	あり	1480	49.1%	44	35.2%
NIHSS	平均	18.3±7.7		17.6±5.2	
	中央値, 範囲	18, 0-42		18, 8-34	
	>20	984	32.7%	33	26.4%
対象血管	内頸動脈	730	24.3%	23	18.4%
	前大脳動脈	13	0.4%	1	0.8%
	中大脳動脈	1881	62.4%	87	69.6%
	(M1)	(1500)	(49.8%)	(68)	(54.4%)
	後方循環* ¹	341	11.3%	11	8.8%
	その他	48	1.6%	3	2.4%
術前 TICI グレード* ²	0	2753	91.4%	120	96.0%
	1	179	5.9%	5	4.0%
	2A	44	1.5%		
	2B	12	0.4%	-	
	3	2	0.1%		
治療開始までの 時間 (時間) * ³	平均	6.0±20.6		4.3±1.5	
	中央値, 範囲	3.7, 0-912.4		4.1, 0.9-8.3	

後方循環*¹: 脳底動脈及び椎骨動脈

TICI グレード*²: Thrombolysis in Cerebral Infarction グレード、海外臨床試験は TICI グレードではなく、TIMI

(Thrombolysis in Myocardial Infarction) グレードを使用していたが、海外臨床試験での適応である

TIMI グレード 0、1 は TICI グレード 0、1 と同義のため移行

(2) 治療詳細

治療状況詳細を表 3 に示す。本品の再灌流カテーテルのみを用いた直接吸引法などの治療方法も文献報告されているが、本調査において本品の治療方法に関する詳細記載は行われていない。本品のみを使用し治療を実施した症例は 1538 例 (51.0%)、本品以外の製品を併用し治療した症例は 1475 例 (49.0%) であった。本品が第一選択として使用された症例は 2489 例 (82.6%) であった。患者一人あたりの手技の組合せは、平均 3.7 手技 (中央値 4、1-6 手技) であった。手技時間が計測された 2674 例の平均手技時間は 2.13±0.98 時間 (中央値 2.00、0.20-10.27 時間) であった。

表 3. 治療状況

		症例数	割合
t-PA 静注以外の 本品使用前の治療	なし	2489	82.6%
	あり	524	17.4%
	Merci リトリーバー	234	7.8%
	UK 選択的動注	115	3.8%
	その他	213	7.1%
本品使用後の 血管内治療	あり	1165	38.7%
	Merci リトリーバー	383	12.7%
	経皮的血管形成術	372	12.4%
	UK 選択的動注	366	12.2%
	ステント留置術	86	2.9%
	t-PA 選択的動注	74	2.5%
	その他	94	3.1%
		平均値	中央値, 範囲
組合せ手技数 (手技)		3.7	4, 1-6
患者一人あたりの本品の使用数 (本)		1.4	1, 1-4
手技時間 (時間)		2.1±1.0	2.0, 0.2-10.3

(3) 安全性

有効症例3013例を安全性解析の対象とした。

1) 本調査における不具合及び有害事象の発現状況

本調査における不具合及び有害事象総数は1095例（36.3%）1238件であり、海外臨床試験125例における112例（89.6%）523件と比較すると発生率は低かった。本調査／海外臨床試験において、全ての頭蓋内出血が502件（16.7%）／48件（38.4%）、アクセス部位合併症が17件（0.6%）／6件（4.8%）、感染症71件（2.4%）／36件（28.8%）に差が見られた。海外臨床試験よりも本調査での不具合及び有害事象の発生率が低い点に関して、一部変更申請により本品の性能が向上した点、急性期脳梗塞に対する血栓回収療法が普及し、手技に対する習熟度が高くなった点等が考えられたと申請者は説明した。

全不具合及び有害事象件数の発生時期は、術後7日以内の急性期では991件（80.0%）、術後8日から30日以内では141件（11.4%）、それ以降の慢性期では103件（8.3%）と減少傾向であり、発生時期不明は3件であった。

また、治療開始時間との関連では、発症8時間を超えて治療された305例において、不具合及び有害事象の発生は110例（36.1%）であり、8時間以内に治療された2708例における発生率36.4%（985例）と比較すると、治療開始時間による発生率の差は認めなかった。

本調査における重点調査項目として、術前ASPECTSの違いによる有害事象発生率があげられている。術前ASPECTS 4以下 302例、5-7 890例、8以上 1353例の3群において、有害事象発生症例が166例（55.0%）、320例（36.0%）、435例（32.2%）であり、ASPECTS 4以下

の症例で有害事象発生率が高かった ($p<0.01$)。血栓除去術中の有害事象発生率は3群間に差は認めなかったが、ASPECTS4以下の群において、対象脳梗塞の症状悪化68件 (22.5%)、穿孔を伴わない頭蓋内出血50例 (16.6%) が多く認められた。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、ASPECTS が低い症例に対する本品の安全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。

海外臨床試験において、ASPECTS が 7 より大きい群と 7 以下の群を比較したところ、術後 90 日 mRS が 2 以下の良好な転帰達成率は、ASPECTS が 7 より大きい群の方が、7 以下の群に比べ有意に高いことが示されており、mRS が不良な原因として有害事象の発生が考えられた。本調査でも、対象脳梗塞の症状悪化や穿孔を伴わない頭蓋内出血など、神経学的所見に影響を及ぼす項目での発生率が高いことから、海外臨床成績と同様の傾向が考えられた。添付文書に「海外臨床成績：術前 ASPECT 値が得られた 85 名を、ASPECTS>7 群と ≤7 群に分け、術後 90 日 mRS を比較したところ、ASPECTS>7 群における良好な転帰達成率は、≤7 群に比べ有意に高かった。さらに、ASPECTS≤4 の患者は、血行再開による効果が得られなかった。」と記載して、患者選択について注意喚起をしており、この記載を継続していくと説明した。

機構は、ASPECTS による患者選択における注意喚起を継続するという、申請者の説明は妥当と考えた。

2) 不具合

本調査における不具合は36例 (1.2%) 36件であり、再灌流カテーテルの破損12件 (0.4%)、再灌流カテーテルのキンク、セパレーターの破損が各5件 (0.2%)、セパレーターのキンク、再灌流カテーテルの挿入不良が各3件 (0.1%)、セパレーターの挿入不良、吸引チューブのエア漏れが各2件 (0.1%)、ガイドワイヤのキンク、吸引チューブの閉塞、再灌流カテーテルの延伸、フィルターのネジ山の歪みが各1件 (0.03%) であった。

3) 有害事象

本品との関連が否定できない有害事象は261例 (8.7%) 274件であり、手技との関連が否定できない有害事象は440例 (14.6%) 463件であった。本品及び手技との関連が否定できない有害事象について主な事象を表4に示す。穿孔の有無に係わらず頭蓋内出血、解離、動脈瘤形成、内頸動脈海綿静脈洞瘻等の血管損傷に伴う事象、対象脳梗塞の症状悪化、標的血管以外の血管閉塞、標的血管の再開塞等の閉塞性血管疾患が見られた。

表 4. 有害事象状況

	本品との関連		手技との関連	
	件数	%	件数	%
穿孔を伴わない頭蓋内出血	149	4.9%	250	8.3%
機器による穿孔を伴う頭蓋内出血	56	1.9%	81	2.7%
解離	18	0.6%	28	0.9%
対象脳梗塞の症状悪化	15	0.5%	35	1.1%
標的血管以外の血管閉塞	13	0.4%	19	0.6%
標的血管の再閉塞	7	0.2%	12	0.4%
血管攣縮	5	0.2%	6	0.2%
アクセス部位合併症	0	-	10	0.3%
動脈瘤形成	2	0.1%	2	0.1%
内頸動脈海綿静脈洞瘻	1	0.03%	2	0.1%

*両群に含まれる症例も存在する。

4) 死亡例

本調査における死亡例はmRS6と記載された486例と、mRSは未記載であるが他項目にて死亡の記載があった1例を加えた487例（16.2%）であり、そのうち483例において死因が記載されている。主な死因は、対象脳梗塞の症状悪化 189例、頭蓋内出血 83例（穿孔あり22例）、標的血管以外の血管閉塞 14例、標的血管の再閉塞 8件、血管解離 5例等であり、穿孔を伴う頭蓋内出血のうち8例では本品との関連がありと判断された。なお、未知の事象による死亡は認めなかった。

5) 重篤な不具合及び有害事象

重篤な不具合及び有害事象のうち本品との関連を否定できないものは124例（4.1%）128件であった。本品との関連を否定できない重篤な有害事象の内容は、上述の有害事象の内容と同様であった。

機構は、本調査において未知の不具合及び有害事象は認めておらず、有害事象発生率も海外臨床試験と比較して同等の結果であり、安全性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

（4）有効性

有効症例 3013 例を有効性解析の対象とした。

1) 再開通

再開通の評価には、Thrombolysis in cerebral infarctionグレード（以下「TICIグレード」という。）を使用し、術後のTICIグレードを表7に示す。TICIグレード2A以上の再開通は2471例（82.0%）であり、海外臨床試験と同等の成績であった。また、近年の有効な再開通といわれているTICIグレード2B以上の再開通は1939例（64.4%）であった。

表7. 術後TICIグレード

	0	1	2A	2B	3	2B 以上	2A 以上	海外臨床試験 2A 以上*(n=125)
症例数	310	216	532	1243	696	1939	2471	102
%	10.3%	7.2%	17.7%	41.3%	23.1%	64.4%	82.0%	81.6%

* 海外臨床試験ではTIMIグレードで評価しているため、TIMIグレード2または3がTICIグレード2A以上に相当するものとし評価を行った。

TICIグレード2B以上の再開通と対象血管との関連に関しては、内頸動脈730例中406例（55.6%）、中大脳動脈1881例中1239例（65.9%）、特にM1では1500例中1006例（67.1%）、後方循環341例中253例（74.2%）であり、内頸動脈における有効な再開通率は低い数値であった。

機構は、対象血管が内頸動脈である症例の再開通率が、他の対象血管と比較して低い点に関して、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

対象血管が内頸動脈である症例に対するTICIグレード2A以上の再開通は、本調査では730例中 555例（76.0%）であり、海外臨床試験における23例中19例（82.6%）との間には、再開通率に差は認めておらず、対象血管による差は存在するも、海外臨床試験と同様の傾向であると説明した。

機構は、後述する神経学的所見に関する評価も踏まえると、内頸動脈への使用による再開通率が海外臨床試験と同様に低いことは理解でき、本品を内頸動脈へ使用した際の有効性を否定するものではないと考える。

なお、本調査において、本品単独でTICIグレード2A以上の再開通を得られた症例は1327例（44.0%）であり、海外臨床試験における成績（125例中82例（65.6%））と比較すると低い数値であった。また、本品単独で有効な再開通を得られた症例は1086例（36.0%）であり、対象血管ごとの成績は、内頸動脈で194例（26.6%）、中大脳動脈では721例（38.3%）、後方循環では142例（41.6%）であり、本調査全体での対象血管ごとの再開通率と同様の傾向が見られ、申請者は、本品単独での再開通率への対象血管による影響は少ないと説明した。

機構は、本品単独での再開通率が低い点に関して、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品初回承認後、経皮経管的血行再建術用機器として多くの機器が承認されており、再開通までの時間を短縮することを主眼として、本品初回承認時よりも単独機器での複数回に渡る治療が減少したことが原因と考えられ、現在の医療環境のもとでは本品の性能を疑問視する結果ではないと考える。

機構は、本品単独での使用による再開通率の低さにおける申請者の説明は妥当と考えた。

2) 神経学的所見

神経学的所見の評価として、mRS及びNIHSSにて評価を行った。

術後90日評価でmRSが評価可能であった2745例において、予後良好とされるmRS 2以下と評価されたのは、891例（32.5%）であり、海外臨床試験での125例中30例（24.0%）と比較すると、同等の成績であった。対象血管に関する神経学的所見の評価に関しては、内頸動脈におけるmRS 2以下の症例は、本調査では730例中133例（18.2%）であり、本試験の全体成績からすると低い結果であった。海外臨床試験では23例中5例（21.7%）であり、内頸動脈に対する成績としては同等であった。

NIHSSが術後7日で評価可能であった1664例において、平均11.4±10（中央値9、0-42）であった。入院時及び術後7日でのNIHSS評価が可能であった1631例において、4以上改善した症例は1020例（62.5%）であり、海外臨床試験における退院時に4以上改善した症例90例中52例（57.8%）と差は認められなかった。本調査において術後7日評価においてNIHSSが術前より4以上改善した症例を対象血管別にみると、内頸動脈370例中193例（52.2%）、中大脳動脈1071例中706例（65.9%）、後方循環159例中104例（65.4%）であった。

機構は、本品の有効性について、対象血管が内頸動脈である症例に用いた際に神経学的所見の改善が mRS 及び NIHSS 共に不良である点に関して、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本品の承認申請時に引用された、国内での血栓回収療法を施行しない保存療法に関する成績調査（厚生労働科学研究 SAMURAI 研究班・循環器病研究 JR-NET2 研究班合同研究班）における対象血管と術後 90 日 mRS の関係から、対象血管が内頸動脈である症例は、対象血管が他血管である症例と比べて再開通率が低く、神経学的所見が不良であることが示されており、海外臨床試験と同等の結果である本調査の成績は、本調査に特有の結果ではなく、一般的な臨床実態であると説明した。

機構は、内頸動脈病変に対する神経学的所見の改善が不良であることに対する申請者の説明は妥当と判断した。

なお、発症8時間を超えて治療された305例中、TICI 2B以上の再開通が得られた症例は209例（68.5%）であり、術後90日でのmRSが評価可能であった279例において、mRS2以下が70例（25.1%）、死亡は42例（15.1%）であった。また、入院時及び術後7日でのNIHSS評価が可能であった176例において、NIHSSが4以上改善した症例は99例（56.3%）であり、本調査の有効性への発症時間による影響は少ない結果であった。

機構は、再開通率及び神経学的所見の改善に対する申請者の説明を総合的に判断し、有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

（5） 特別な背景を有する患者

妊婦や 15 歳未満の小児症例は存在しなかった。

65 歳以上の高齢者への使用は 2401 例（79.7%）であり、本品の適用対象疾患の特性上、高齢者への適用が主であった。高齢者特有の有害事象は認めず、血流再開通率にも差を認めて

いないが、NIHSS の改善や術後 90 日の mRS において 65 歳未満と比較すると不良であった。申請者は、脳梗塞の予後不良因子として、年齢は周知であり、血流再開通率に差を認めない一方で、年齢における神経学的所見が不良であることは一般的な臨床実態であると説明した。

機構は、高齢者への本品の使用に関して特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

3. 不具合及び感染症

本調査は全例調査であり、登録期間終了後に 1 例 1 件の有害事象（本品による血管穿孔）が報告された。本品との関連がある重篤な事象であったが、既知の事象であった。また、本品は生物由来の構成成分を使用しておらず、これまでに本品に起因する感染症例の報告はなかった。

4. 研究報告

本品の不具合もしくは本品の使用による感染症により、重大な疾病、障害もしくは死亡が発生するおそれがあること、本品の不具合もしくは本品の使用により感染症の発生傾向が著しく変化したこと、または本品が承認を受けた効能もしくは効果を有しないことを示すような研究報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

（1）国内における回収・改修等の経緯

本品について、国内における回収・改修はなかった。

（2）海外での回収・改修等の状況

本品は、再審査申請の時点において欧州、米国、カナダ、オーストラリアをはじめとした各国で販売されている。承認後から現時点において海外における製造等の中止、回収、廃棄等の措置報告はなかった。

6. 承認条件

本品の承認時に以下の3項目の承認条件が付されている。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 脳血管障害治療に対する十分な知識・経験を有する医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講じること。2. 脳血管障害治療に対する十分な経験のある医師を有し、本品を用いた治療に伴う合併症を含めた緊急時の対応に関する十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること。3. 再審査期間中は、本品使用症例全例につき登録の上、使用成績調査を実施すると共に、必要により適切な措置を講じること。 |
|--|

承認条件に対する対応について、申請者は以下のように説明した。

- 承認条件1、2について

関連3学会（日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会）が「経皮経管的脳血栓回収用機器実施基準」を作成し、実施基準に従って、実施施設基準、実施医基準、研修プログラム受講要件を満たした使用者により、本品が使用されるよう努めており、今後も同様の対応を行う。

- 承認条件3について

再審査期間中、本品を使用した全例の製造販売後調査が付されたため、本品を使用した症例の全例調査を行った。

機構は、いずれの承認条件についても申請者の説明を了承し、承認条件3は達成されたと判断した。なお、承認条件1及び承認条件2については引き続き適切に対応すると共に、研修プログラム等のトレーニング体制を継続することが適切であると判断した。

7. 総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。

以 上