

再審査報告書

令和 8 年 2 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	機械器具（12）理学診療用器具
一 般 的 名 称	中心静脈留置型経皮的体温調節装置システム
販 売 名	サーモガードシステム
申 請 者 名	ZOLL Circulation, Inc. (選任製造販売業者：旭化成ゾールメディカル株式会社)
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	【使用目的又は効果】 カテーテルを用い血管内で血液との熱交換を行うためのシステムである。 (1) COOL LINE カテーテルを使用する場合 <u>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環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。）。</u> (2) Quattro カテーテル又は ICY カテーテルを使用する場合 ・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） （下線部の内容が初回承認時に取得した適応であり今回の再審査対象）
承 認 年 月 日	平成 24 年 6 月 25 日 承認
承認事項一部変更	平成 24 年 12 月 26 日

年 月 日	本体装置内のコンプレッサの変更 平成 25 年 3 月 29 日 カテーテルイントロデューサキットの追加 平成 25 年 9 月 6 日 カテーテルコーティング剤の原材料変更 平成 26 年 2 月 28 日 製造所の変更 (再審査期間終了後) 平成 28 年 2 月 15 日 構成品の追加
再 審 査 期 間	承認日から 3 年

略語・用語	省略していない表現または用語の定義
BSA	body surface area：体表面積
BMI	Body Mass Index：体格指数
GCS	Glasgow Coma Scale：意識レベル評価指数

1. 製造販売後調査全般

サーモガードシステム（以下「本品」という。）は、装置本体、スタートアップキット、中心静脈留置型熱交換用還流式バルーン付カテーテル、カテーテルイントロデューサキット及びその他の付属品より構成されるシステムであり、体温管理を必要とする患者に対しバルーン付中心静脈カテーテルを介し血管内で血液と熱交換を行うものである。

装置本体では、スタートアップキット内を循環する生理食塩水（承認事項対象外）の温度を電気機械的に調節する。温度調節された生理食塩水（承認事項対象外）はバルーン付中心静脈カテーテルの閉ループ内を循環し、再びスタートアップキット内に戻る。バルーン付中心静脈カテーテルの表面と接触した血液は最大 0.5℃低下したのち下大静脈から流入する血液と混ざり合い、全身へと送られる。温度のフィードバックは患者の深部体温を連続的にモニタリングすることにより行われる。装置本体は設定した目標温度となるようコンソール部内の温度コントロール槽の調節、生理食塩水を還流させるローラーポンプの回転、停止を制御する機構である。

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られとされる要因を把握し、本品のより適切な使用を図ることを目的として、平成 25 年 1 月 1 日から平成 27 年 3 月 31 日で合計 8 施設 51 例が登録された。観察期間は患者登録時から使用終了時（カテーテル最終抜去時）までとされた。調査の概要は表 1 のとおりである。

表 1 使用成績調査計画の概要

項目	内容
目的	本調査の目的は、使用実態下における本医療機器の安全性及び有効性の情報を収集・確認すること。
症例数	51 症例（契約が締結された医療機関において、本医療機器を使用した症例を連続して登録する。ただし、他の治験参加者を除く。）
施設数	8 施設
調査期間	平成 25 年 1 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日
主な調査項目	・ 患者背景 ・ 使用開始時の記録 ・ 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 ・ 使用終了時の記録 ・ 中止

本品は、再審査申請時点までに5度の医療機器製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。本品の装置本体に含まれるクーリングエンジン部の内部構成品であるコンプレッサの変更及びソフトウェアの変更（平成24年12月26日承認取得）、イントロデューサキットの構成品への追加（平成25年3月29日承認取得）、カテーテルコーティング剤（修飾ヘパリ

ンナトリウム)の製造中止を受け、代替となる修飾ヘパリンナトリウムへの変更(平成25年9月6日承認取得)、製造所の変更(平成26年2月28日承認取得)等である。

2. 使用成績調査の概要

使用成績調査における全調査症例数は本調査計画時に予定した30症例を超える51例が登録された。

安全性評価症例数及び有効性評価対象症例数は共に51症例であり、安全性評価及び有効性評価の対象外となった症例はない。なお調査期間中、中止症例は1症例あった。当該中止症例は、急性重症脳障害(疾患:くも膜下出血)による発熱管理を行う目的で本品の使用を開始したが、開始6日目で構成品であるバルーン付中心静脈カテーテル(COOLLINEカテーテル)の留置位置がずれ、挿入部位から3cm程度外部に露出した為、本カテーテルを抜去し使用を中止したが、開始6日目までの結果を安全性、有効性の評価の対象とした。

(1) 患者背景

患者背景を表2に示す。全51症例の年齢、性別、身長、体重、Body Mass Index(以下「BMI」という。)及び体表面積(body surface area、以下「BSA」という。)は、年齢 57.4 ± 22.7 歳(平均値 $\pm$ 標準偏差;以下同様)、性別は、男性27/51例(52.9%)、女性24/51例(47.1%)、身長 156.2 ± 10.8 cm、体重 57.3 ± 16.2 kg、BMI 23.22 ± 5.45 kg/m²及びBSA 1.515 ± 0.245 m²であった。

表2 患者背景

患者数	(人)		51	
年齢	(歳)	平均値	57.4	
		標準偏差	22.7	
		中央値	64.0	
		最大値	88	
		最小値	8	
性別	(人)	男	27	(52.9%)
		女	24	(47.1%)
身長	(cm)	平均値	156.2	
		標準偏差	10.8	
		中央値	158.0	
		最大値	173	
		最小値	120	
体重	(kg)	平均値	57.3	
		標準偏差	16.2	
		中央値	56.0	
		最大値	95	
		最小値	22	
BMI	(人)	18.5未満	10	(19.6%)
		18.5以上25.0未満	21	(41.2%)

		25.0 以上	20	(39.2%)
	(kg/m ²)	平均値	23.22	
		標準偏差	5.45	
		中央値	23.40	
		最大値	42.6	
		最小値	14.3	
BSA	(m ²)	平均値	1.515	
		標準偏差	0.245	
		中央値	1.500	
		最大値	1.95	
		最小値	0.84	

急性重症脳障害の有無、疾患の内訳を表 3 に示す。急性重症脳障害による発熱管理に使用した症例数は 46/51 例 (90.2%)、急性重症脳障害以外の症例数は 5/51 例 (9.8%) であった。疾患別集計においては、頭部外傷 19/51 例 (37.3%)、くも膜下出血 7/51 例 (13.7%)、脳梗塞 3/51 例 (5.9%)、脳出血 5/51 例 (9.8%)、その他 20/51 例 (39.2%) であり、頭部外傷後の発熱管理を目的とした症例が最も多い結果となった。

初回承認時に添付された臨床試験（以下「米国試験」という。）においては脳内出血、くも膜下出血、重度脳梗塞、原発性外傷性脳損傷が対象として行われており、それらの疾患について症例数は少ないものの本調査でもすべてが登録されている。

表 3 急性重症脳障害の有無、疾患の内訳

患者数	(人)		51	
疾患	急性重症脳障害	(人)	該当	46 (90.2%)
			非該当	5 (9.8%)
	疾患名	(人)	頭部外傷	19 (37.3%)
	(複数選択)		くも膜下出血	7 (13.7%)
			脳梗塞	3 (5.9%)
			脳出血	5 (9.8%)
			その他	20 (39.2%)
合併症	(人)	なし	34	(66.6%)
		あり	16	(31.4%)
		不明	1	(2.0%)
既往歴	(人)	なし	18	(35.3%)
		あり	33	(64.7%)
		不明	0	(0.0%)
既に使用していた薬剤・機器及び処置	(人)	なし	43	(84.3%)
		あり	8	(15.7%)
		不明	0	(0.0%)

登録時の患者状態として Glasgow Coma Scale（以下「GCS」という。）、体温（患者体温）、血液学的検査（白血球数、ヘモグロビン、血小板数）を調査した。要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最大値及び最小値）を表 4 に示す。

GCS 5.8 ± 3.3 点、体温 $36.00 \pm 3.70^{\circ}\text{C}$ 、急性重症脳障害による発熱の有無は、あり 33/51 例 (64.7%)、なし 18/51 例 (35.3%)、白血球数 $19.04 \pm 20.93 \times 1000/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン $11.57 \pm 3.21 \text{ g/dL}$ 、血小板数 $18.77 \pm 9.02 \times 10000/\mu\text{L}$ であった。

表 4 登録時の患者状態

患者数	(人)		51	
GCS	(点)	平均値	5.8	
		標準偏差	3.3	
		中央値	4.0	
		最大値	15	
		最小値	3	
体温	患者体温	($^{\circ}\text{C}$)	平均値	36.00
			標準偏差	3.70
			中央値	36.60
			最大値	41.2
			最小値	25.3
	測定部位	(人)	膀胱	35 (68.6%)
			直腸	6 (11.8%)
			食道	1 (2.0%)
			腋窩	9 (17.6%)
			鼓膜	0 (0.0%)
			その他	0 (0.0%)
	急性重症脳障害による発熱の有無	(人)	あり	33 (64.7%)
			なし	18 (35.3%)
血液学的検査	白血球数	($\times 1000/\mu\text{L}$)	平均値	19.04
			標準偏差	20.93
			中央値	11.90
			最大値	96.3
			最小値	3.2
	ヘモグロビン	(g/dL)	平均値	11.57
			標準偏差	3.21
			中央値	11.50
			最大値	22.6
			最小値	4.9
	血小板数	($\times 10000/\mu\text{L}$)	平均値	18.77
			標準偏差	9.02
			中央値	18.60
			最大値	39.2
			最小値	4.3

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、本品使用開始時の体温が 37°C 以下であり発熱患者とはみなされない 18 例の症例及び本品使用開始時の体温が 35°C 以下と低体温であった症例 11 例への適応について申請者に説明を求めた。

申請者は、当該症例は調査担当医師が急性重症脳障害により発熱が予想されると判断し使用されていることから、使用開始時の体温が 37°C を下回っている症例及び使用開始時の

体温が 35℃以下の低体温とみられる患者も含め全て適応内の症例と考える旨、説明した。

なお、低体温療法への適応拡大については、本品に自社品「Quattro・ICY IVTM カテーテル」(承認番号 22800BZI00008000)を併用機器として用いた有効性及び安全性を確認するための臨床試験が実施され、平成 28 年 2 月 15 日に一部変更承認を取得している。

(2) 治療詳細

全 51 症例の治療時の状況を表 5 に示す。

本品使用開始時から使用終了時(カテーテル最終抜去時)までの期間は最小 17 時間、中央値 165 時間、最長 1651 時間であった。

装置の設定項目である目標体温の設定は、33.0～33.9℃ 1/51 例(2.0%)、34.0～34.9℃ 5/51 例(9.8%)、35.0～35.9℃ 4/51 例(7.8%)、36.0～36.9℃ 39/51 例(76.5%)、37.0～37.9℃ 2/51 例(3.9%)であり 36.0～36.9℃を目標体温として設定した症例が最も多かった。設定モードは、最速 42/51 例(82.4%)、定速 0/51 例(0.0%)、冷却のみ 9/51 例(17.6%)であり、使用中のモード変更の有無は、あり 5/51 例(9.8%)、なし 46/51 例(90.2%)であった。

表 5 使用機器の状況：装置本体

患者数	(人)		51	
装置本体	目標体温	(人)	33.0～33.9	1 (2.0%)
			34.0～34.9	5 (9.8%)
			35.0～35.9	4 (7.8%)
			36.0～36.9	39 (76.5%)
			37.0～37.9	2 (3.9%)
	モード(使用開始時)	(人)	最速	42 (82.4%)
			定速	0 (0.0%)
			冷却のみ	9 (17.6%)
	モード変更の有無	(人)	あり	5 (9.8%)
			なし	46 (90.2%)

(3) 安全性

1) 有害事象の発現状況

米国試験では、急性重症脳障害に伴う発熱患者に対し治療開始7日間以内に機器因果関係の有無を問わず97/154例(63%)で重篤な有害事象が観察された。本調査においては、重篤な有害事象は1/51例(2.0%)であり、米国試験よりも重篤な有害事象の発現頻度が低いことを確認した。

また、調査期間中発生した有害事象は、全51症例中、6例12件にみられ、有害事象の発現率(95%信頼区間)は、11.8%(4.4～23.9%)であった。本品起因と考えられる有害事象の発現はなかった。

有害事象別の発生率を表6に示す。肺炎が最も多く4/51症例(7.8%)に発現した。なお、

本調査における死亡例はなかった。

表 6 有害事象※別発生率

器官別大分類	有害事象	計		重篤		非重篤	
内分泌障害	尿崩症	1	(2.0%)	0	(0.0%)	1	(2.0%)
肝胆道系障害	肝機能異常	2	(3.9%)	0	(0.0%)	2	(3.9%)
感染症及び寄生虫症	肺炎	4	(7.8%)	0	(0.0%)	4	(7.8%)
臨床検査	血小板数減少	1	(2.0%)	0	(0.0%)	1	(2.0%)
代謝及び栄養障害	高ナトリウム血症	1	(2.0%)	0	(0.0%)	1	(2.0%)
腎及び尿路障害	腎不全	2	(3.9%)	1	(2.0%)	1	(2.0%)
血管障害	低血圧	1	(2.0%)	0	(0.0%)	1	(2.0%)

※患者に同一の事象が複数発現した場合は、より重篤な事象を採用

本調査において有害事象を発症した症例は全て急性重症脳障害に伴う発熱患者であり、12件、6/51例（11.8%）に発生したが、米国試験の有害事象の発現率を下回る結果であった。

2) 不具合の発現状況

本調査において、不具合として報告された件数は、全 51 例中、1 例 1 件であった。

本事象は、構成品であるバルーン付中心静脈カテーテル（COOL LINEカテーテル）の留置位置がずれ、挿入部位から3 cm程度外部に露出したものである。カテーテルの留置位置がずれた原因は、患者体位変換時などにカテーテルに何らかの力が加わった為に起こったものと考えられる。本事象は一般的な中心静脈カテーテルにもみられる事象であり、カテーテル留置に関して、縫合しカテーテルの位置がずれないように患者に固定することを添付文書等で求めている事項である。患者への健康被害はなく、カテーテルに破損等の故障や不良は無かった。

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、有害事象の発生率も米国試験と比較して少ない結果であり、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

本調査における有効性評価として、本品の動作開始から動作終了までの観察期間中、1 日 2 回（朝、夕）の患者体温を調査した。

動作開始時の患者体温は最小値 26.3、最大値 40.3℃（標準偏差 3.28）であったが、動作開始後 7 日間経過時点（7 日目夕方時点）で最小値 35.6、最大値 37.8℃（標準偏差 0.64）であった。結果、米国試験と同様に、発熱を 38℃以上と定義した場合、最大値が 37.8℃であったことから、全ての症例において発熱負荷の軽減が確認された。なお、動作開始 6 日目に中止した 1 症例においても、中止時点の体温は 36.8℃であり、発熱負荷が軽減されて

いた状態であった。また、再発熱などにより長期に発熱管理が必要と判断された症例は 3/51 例（5.9%）であった。

本品使用開始時の体温が 37℃以下（最小値 26.3℃）であり発熱患者とはみなされない 18 例の症例及び本品使用開始時の体温が 35℃以下と低体温であった症例 11 例があり、機構は、これらの症例について症例ごとの体温の変化に基づき、発熱負荷が軽減されたか否かについて申請者に説明を求めた。また、米国試験と同等の体温（36.5℃以上）の患者における体温変化についても説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本品は、発熱の予防のために使用しており、発熱負荷とは、脳への負荷を示す。そのため、発熱させないことが脳への負荷を軽減させることになる。使用時に体温が低体温とみなされる患者（動作開始時の患者体温は最小値 26.3℃）の症例もあるが、調査担当医師は急性重症脳障害の患者として発熱が想定されるとして発熱予防のために本品を使用した。

使用終了時の患者体温が 40℃を超えた 1 例については目標体温を 35℃から 36℃に変更したため、体温コントロールがうまくできなくなってしまったためであり、目標体温を 35℃に設定していた際は、体温コントロールが可能であった。

また、使用終了時に 38℃を超えた 2 例については、全症例の動作開始後 7 日間経過時点（7 日目夕方の時点）では最小値 35.6、最大値 37.8℃（標準偏差 0.64）となり、米国試験と同様に、発熱を 38℃以上と定義した場合、最大値が 37.8℃であったことから、全ての症例が発熱負荷の軽減がなされたと考える。

また、米国試験と揃えて、使用開始時の体温が 36.5℃以上の患者に絞った際の本品使用開始時と使用終了時の体温の差を比較すると、上昇 3 症例（11.5%）、不変 3 症例（11.5%）、下降 18 症例（69.2%）、欠測 2 例（7.7%）であった。本品は、急性重症脳障害に伴う発熱患者に対し使用する製品であり、本品を使用しない場合に解熱することが想定しづらいことから、本品を使用することで約 70%の患者の体温を下降させられることで、本品の有効性が確認できたと考える。

機構は、使用終了時に 38℃を超えた症例はあるものの、使用開始から 7 日間経過時点まで体温管理が可能であったこと、本来の適応対象である深部体温が高い国内患者に対して使用した場合でも、体温を低下できた症例数が一定程度いたこと等を踏まえ、本調査における本品の有効性は確認できたと判断した。

(5) 特別な背景を有する患者

本調査において、15 歳未満の小児症例が 3 例、妊産婦症例が 1 例報告された。また 65 歳以上の高齢者への使用は 26 例であった。これらの患者特有の有害事象は認められなか

った。

機構は、これらの患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. 特定使用成績調査の概要〔特別調査の概要〕

本品において特定使用成績調査は実施されていない。

4. 不具合及び感染症

平成 24 年 6 月 25 日～平成 27 年 6 月 24 日の期間において、本調査以外で本品の不具合報告はなかった。また、本調査及び不具合自発報告等において生物由来の原材料からなるバルーン付中心静脈カテーテルの使用によると疑われる感染症の発現はなかった。

5. 研究報告

承認後に得られた品質、有効性及び安全性の評価に影響を与えと考えられる研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本品について、国内における回収・改修はなかった。

本品は、再審査申請の時点において米国、欧州、米国、カナダで販売されている。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。

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－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