



トレボ プロ クロットリトリーバー

再使用禁止

【警告】

- 本品は、関係学会の定める本品の「経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針」を満たす医師及び施設で使用する事
[適切な医師及び施設で使用されない場合、安全性が担保されないため]
- 本品による治療を開始するにあたり、患者又はそれに代わり得る適切な者に対し、可能な限り本品の有効性及び安全性、並びに本品の治療により血流再開が得られなかった場合に保存療法に比較し死亡リスクが増加する可能性があることを説明し、同意を得ること

(適用対象(患者))

- 再開通療法は症候性の頭蓋内出血のリスクが懸念されるため、術前検査等により治療効果が期待できる患者に限定して適用すること
- 血栓部位の近位側に動脈狭窄が認められる患者への使用は、本品の安全な回収を妨げるおそれがある

(使用方法)

- 本品の使用を検討する際には、各医療機関の血管内治療及び脳梗塞管理を施行するスタッフとともに、患者のリスク因子を十分に評価し、他の治療方法を含めて総合的に治療方法を選択すること
- 本品の使用に伴う重篤な有害事象のリスクを低減するため、特に以下の事項を考慮し、本品の使用可否を慎重に判断すること
 - 1) 本品の使用前に、必ず頭部コンピュータ断層撮影 (CT) にて出血性変化及び早期虚血 (early CT sign) を適切に評価すること
 - 2) 可能な限り MRI 拡散強調画像 (DWI) で脳梗塞の範囲を評価すること
 - 3) これらの画像診断と患者の神経学的症状を総合的に勘案し、本品の適用を判断すること

【禁忌・禁止】

(使用方法)

- 再使用禁止
- 再滅菌禁止

(適用対象(患者))

- 以下の患者には使用しないこと [出血のおそれがあるため]
 - 1) 出血性素因のある患者
 - 2) 凝固因子欠乏の患者
 - 3) プロトロンビン時間-国際標準値 (PT-INR) が 3.0 を上回る経口凝固剤療法を行っている患者
 - 4) 血小板数が 30,000 /mm³ 未満の患者
 - 5) コントロールできない、かつ持続した重度の高血圧症 (収縮期血圧が 185 mm Hg を超える、もしくは拡張期血圧が 110 mm Hg を上回る) の患者
 - 6) CT 又は MRI において出血が認められる患者
 - 7) 中大脳動脈の 1/3 を超える (あるいは他の領域では 100 cc を超える) CT 上の低吸収又は MRI 上の高輝度が認められる患者
- ニッケル・チタン合金、プラチナ・タングステン合金、ステンレススチールに対する重篤なアレルギーがある患者
- 造影剤に対するアレルギー (発疹より重度) の既往歴がある患者
- CT スキャン (又は MRI) において正中線偏位を伴う重篤な圧迫効果が認められる患者 [適切な治療効果が得られず、予せぬ合併症を引き起こす可能性があるため]
- 標的血管への機器の到達を妨げる蛇行性の動脈を有する患者

【形状・構造及び原理等】

1. 組成

- ** ニッケル・チタン合金、プラチナ・タングステン合金、ステンレススチール、ポリエーテルブロックアミド、金/すず、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリテトラフルオロエチレン

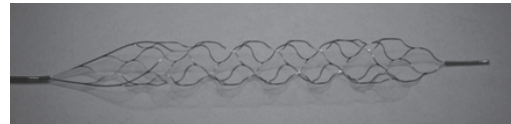
2. 形状・構造及び原理等

本品はナイチノール製コアワイヤの先端に、ナイチノール製自己拡張型ステントを有するデバイスである。マイクロカテーテルを使用して本品を目的部位に進め、ステントの自己拡張により血栓を把持し、回収する。

本品の形状は以下のとおり。

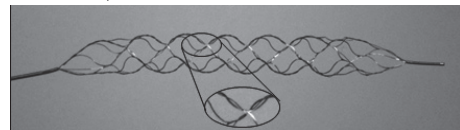
本添付文書に該当する製品の製品名、製品 (カタログ) 番号、サイズ等については包装表示ラベルまたは本体の記載を確認すること。

(1) リトリーバー
タイプ 1



タイプ 2

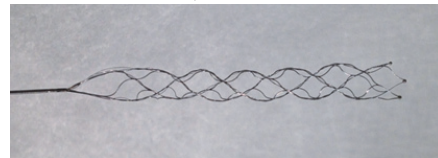
(タイプ 1 にプラチナ・タングステン合金ワイヤが巻き付いている)



全長: 180 cm
ステント部有効長: 20 mm
ステント部径: 4.0 mm

** タイプ 3 及びタイプ 4

(タイプ 2 の遠位端チップがない構造)



** 全長: (タイプ 3) 180 cm 又は 190 cm
(タイプ 4) 200 cm
ステント部有効長: 20 mm、25 mm、30 mm
ステントセル全長: (タイプ 4) 28 mm、32 mm、37 mm、41 mm
ステント部径: 3.0 mm、4.0 mm、6.0 mm

(2) 付属品 (トルクデバイス)



【使用目的又は効果】

1. 使用目的

以下のいずれかに該当する場合に使用する。

- 1) 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、または 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、脳血管内の血栓を除去することにより、血流の再開通を図る目的で使用する。
- 2) 本品は、前方循環の主幹脳動脈近位部（内頸動脈または中大脳動脈 M1 部）閉塞で、比較的小さな梗塞巣を有する急性期脳梗塞患者に対し、脳血管内の血栓を除去し血流を再開通させることにより障害低減を図る目的で使用する。本品による血管内治療は、最終健常確認時刻から 6～24 時間以内に、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、または 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に開始しなくてはならない。

【使用方法等】

1. 使用方法

併用する医療機器

本品の使用にあたり推奨される併用マイクロカテーテルは以下のとおりである。

	推奨併用マイクロカテーテル
タイプ 1、タイプ 2 及びタイプ 3 のステント部径 4.0 mm	トレボ プロ マイクロカテーテル (22600BZX00120000) シャフト内径：0.55 mm (0.0215 inch)
タイプ 3 のステント部径 3.0 mm	トレボ プロ マイクロカテーテル (22600BZX00120000) シャフト内径：0.55 mm (0.0215 inch) 又は 0.44 mm (0.0175 inch)
タイプ 3 のステント部径 6.0 mm	エクセルシオ XT-27 マイクロカテーテル (22500BZX00010000) シャフト内径：0.69 mm (0.027 inch)
タイプ 3 のステント部有効長 30 mm	トレボ プロ マイクロカテーテル (22600BZX00120000) シャフト内径：0.55 mm (0.0215 inch) エクセルシオ XT-27 マイクロカテーテル (22500BZX00010000) シャフト内径：0.69 mm (0.027 inch)
** タイプ 4 のステント部径 3.0 mm	エクセルシオ XT-27 マイクロカテーテル (22500BZX00010000) シャフト内径：0.69mm (0.0270inch) トレボ プロ マイクロカテーテル (22600BZX00120000) シャフト内径：0.44mm (0.0175inch) 又は 0.55mm (0.0215inch) トレボトラック 21 マイクロカテーテル (30200BZX00164000) シャフト内径：0.55mm (0.0215inch)
** タイプ 4 のステント部径 4.0 mm 及び 6.0 mm	エクセルシオ XT-27 マイクロカテーテル (22500BZX00010000) シャフト内径：0.69mm (0.0270inch) トレボ プロ マイクロカテーテル (22600BZX00120000) シャフト内径：0.55mm (0.0215inch) トレボトラック 21 マイクロカテーテル (30200BZX00164000) シャフト内径：0.55mm (0.0215inch)

準備

- 1) ヘパリン加生理食塩液で保護フープをフラッシュする。フープから本品を取り出す前に最低 2 分間湿潤させ、湿った状態を維持する。
- 2) バルーン・ガイディングカテーテルまたはガイディングカテーテル（構成外別品目）を準備し、ガイディングカテーテルの添付文書に従って、内頸動脈、総頸動脈、または鎖骨下動脈に配置する。
- 3) 回転式止血バルブ（構成外別品目）をマイクロカテーテ

- ル（推奨併用マイクロカテーテルは上記「併用する医療機器」のとおり）のハブに接続する。
- 4) 一般的なカテーテル法で、標準的な脳血管用ガイドワイヤを使用してマイクロカテーテルを目標とする血管に誘導し、マイクロカテーテル先端を血栓の遠位に配置する。
- 5) ガイドワイヤをマイクロカテーテルから抜去する。マイクロカテーテルへ造影剤を注入し、遠位の血管を可視化し、その後ヘパリン加生理食塩液でマイクロカテーテルをフラッシュする。
- 6) 保護フープからインサージョンツールごと本品を取り出す。リトリバーがインサージョンツールの先端から飛び出したり、インサージョンツールの奥へ引き戻されないようにする。
- 7) 回転式止血バルブにインサージョンツールを半分ほど挿入し、シリンジまたは輸液ラインを使用してインサージョンツールの手元からヘパリン加生理食塩液が出るまでフラッシュする。インサージョンツールを適切にフラッシュしないと、本品をインサージョンツール内で前進させることが難しくなる。
- 8) インサージョンツールをマイクロカテーテルのハブに挿入し、回転式止血バルブを閉じてインサージョンツールを所定の位置に固定する。
- 9) 本品の全長の半分程度がマイクロカテーテル内に挿入されるまで本品を前進させた後、インサージョンツールを抜去する。

血栓除去

- 1) 本品を前進させ、本品の遠位端をマイクロカテーテルの先端の位置にあわせる。本品のフルオロセーバーマーカがマイクロカテーテルのハブに達したとき、または、フルオロセーバーマーカの近位端が回転式止血バルブの近位端に達したとき、本品の先端はマイクロカテーテルの先端から 8 cm 以内の位置にある。
タイプ 3 のステント部径 3.0 mm の場合、またはタイプ 3 のステント部有効長 30 mm の場合、フルオロセーバーマーカがマイクロカテーテルのハブに達したとき、または、フルオロセーバーマーカの近位端が回転式止血バルブの近位端に達したとき、本品の先端はマイクロカテーテルの先端から 15 cm 以内の位置にある。
** タイプ 4 の場合、フルオロセーバーマーカがマイクロカテーテルのハブに達したとき、または、フルオロセーバーマーカの近位端が回転式止血バルブの近位端に達したとき、本品の先端はマイクロカテーテルの先端から 28cm 以内の位置にある。
- 2) 本品に軽く力をかけた状態でマイクロカテーテルを引き戻し、血栓の中で本品のステント部を展開する。マイクロカテーテルの先端部マーカを本品ステント部の近位端に配置する。キック及び破損のリスクを軽減するため、操作中および抜去する際は、マイクロカテーテルの先端部マーカを本品ステント部の近位端に維持すること。
- 3) ステント部を展開したら、ステント部が血栓内に入り込むまで十分な時間をかける。
- 4) バルーン・ガイディングカテーテルを使用する際は、バルーン・ガイディングカテーテルの添付文書に従ってバルーンを拡張させ、血管を閉塞する。
- 5) トルクデバイスをマイクロカテーテルのハブに挿入した本品に取り付け、ロックする。
- 6) 60 cc シリンジを使用してバルーン・ガイディングカテーテルに減圧をかけながら、本品とマイクロカテーテルと一緒にバルーン・ガイディングカテーテル・チップの方向へゆっくりと引き戻す。
- 7) 60 cc シリンジを使用してバルーン・ガイディングカテーテルを大きく減圧し、本品とマイクロカテーテルをバルーン・ガイディングカテーテル内に引き戻す。本品とマイクロカテーテルがバルーン・ガイディングカテーテルからほぼ完全に引き戻されるまで減圧をかける。バルーン・ガイディングカテーテルまたはガイディングカテーテルの内部へ引き戻すことが困難な場合は、バルーン・ガイディングカテーテルのバルーンを収縮すると同時にガイディングカテーテル、マイクロカテーテル、および本品と一緒に引き戻す。必要に応じてシースを抜去する。
- 8) バルーン・ガイディングカテーテルのバルーンを収縮する。
- 9) バルーン・ガイディングカテーテルに接続された回転式止血バルブを取り外し、本品、マイクロカテーテル、および回転式止血バルブと一緒に完全に取り外す。

- 10) 60 ccシリンジをバルーン・ガイディングカテーテルのハブに取り付けて減圧をかける。

2. 使用方法に関連する使用上の注意

- 1) 本品のキック及び破断のリスクを軽減するため、以下の事項を遵守すること。
 - a. スtent部を展開後、すぐにマイクロカテーテルの先端部マーカをStent部の近位端に配置すること。操作中、及び抜去時は、マイクロカテーテルの先端部マーカをStent部の近位端に維持すること。
 - b. 本品を回転させたり、無理な力をかけないこと。
 - c. 他のStent留置箇所本品を通過させる際は慎重に操作すること。
- 2) 使用中に抵抗を感じた場合や、血管痙攣が起きた場合は本品を無理に進めたり後退させたりせず、透視下で抵抗の原因を確認し、必要に応じて本品のStent部をマイクロカテーテル内に収納し、抜去すること。[無理な操作により、血管損傷、または本品が破損するおそれがある。]
- 3) 本品を血管から抜去する際に抵抗を感じた場合は、無理な力を加えず、マイクロカテーテルを遠位へ前進させ、Stent部をマイクロカテーテル内に静かに収納し、本品とマイクロカテーテルを一緒に抜去すること。
- 4) 血管損傷のリスクを軽減するため、使用する血管径に対し、適切なサイズの本品を選択すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）
 - 1) 使用目的 1)については、原則として、脳梗塞の発症から 8 時間を超えない患者に適用すること。
 - 2) 使用目的 2)については、以下に留意して使用すること。
 - a. 頭部 CT 灌流画像または MRI 拡散強調画像における虚血コア体積と、神経症状にミスマッチがあると判断される患者に対して使用する。80 歳未満の患者については NIHSS ≥ 10 かつ虚血コア体積が 50cc 未満 (DWI-ASPECTS ≥ 6 に相当)、80 歳以上の患者については NIHSS ≥ 10 かつ虚血コア体積が 20cc 未満 (DWI-ASPECTS ≥ 7 に相当)の患者に対し本品の治療を検討すること。
 - b. 虚血コア体積の大きい患者(虚血コア体積50cc以上、DWI-ASPECTS ≤ 6)、後方循環閉塞の患者については、本品を使用した場合の有効性及び安全性は確立されていない。
 - c. 最終健常確認時刻から 16 時間以上経過した患者については、十分なエビデンスが得られていないことから、本品の使用可否を慎重に判断すること。

2. 重要な基本的注意

- 1) 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に対し本品を使用する際には、より慎重に使用すること。[t-PA を使用していない患者に比べて脳出血発生のリスクが高まっていると考えられるため。]また、当該 t-PA の添付文書を必ず参照すること。[t-PA の添付文書にて、脳出血発生のリスクから t-PA 投与後 24 時間以内のヘパリン投与と投与量に関する注意事項等が記載されているため。]
- 2) 本品を溶媒に浸漬しないこと。
- 3) 本品は、放射線透視下で適切な抗凝固剤を併用して使用すること。
- 4) 適切なサイズのマイクロカテーテル、ガイディングカテーテル及びガイドワイヤを選択すること。
- 5) 血栓形成と造影剤の結晶化を防ぐため、ガイディングカテーテルとマイクロカテーテルの間、及びマイクロカテーテルと本品またはガイドワイヤの間を、ヘパリン加生理食塩液で持続的にフラッシュすること。
- 6) 血管損傷のリスクを軽減するため、マイクロカテーテルの抜去、または交換の際は、血管内の本品の位置を維持すること。
- 7) 医療機関の標準ガイドラインに従い、抗凝固薬及び抗血小板薬を投与すること。
- 8) 本品のコアワイヤ近位部（手元部）には、本品に付属のトルクデバイス以外、いかなるトルクデバイスも取り付けないこと。

3. その他の注意

次の使用方法に対する本品の有効性・安全性は確認されていない。

- 1) 同一血管内での除去は 6 回を超えた使用。
- 2) 本品一製品での 3 回を超えた手技。
(本品の挿入から完全な抜去までが血栓除去の 1 サイクル(1 回)とする。)

4. 不具合・有害事象

(1) 不具合

【重大な不具合】

- 1) コアワイヤの破損・損傷
- 2) Stent部の破損・損傷
- 3) インサーションツールのねじれ、キック
- 4) 本品のインサーションツール内におけるスタック
- 5) 本品のマイクロカテーテル内への挿入困難

(2) 有害事象

【重大な有害事象】

- 1) 空気塞栓
- 2) 塞栓
- 3) 遠位塞栓
- 4) 血栓症
- 5) 急性閉塞
- 6) 虚血
- 7) 出血
- 8) 穿孔
- 9) 血管解離
- 10) 血管攣縮
- 11) 仮性動脈瘤形成
- 12) 感染症
- 13) 脳梗塞を含む神経学的異常
- 14) 痛み又は頭痛
- 15) 死亡

【その他の有害事象】

- 1) 穿刺部位における出血又は血腫

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

国内臨床試験は実施していない。

2. 国内使用成績調査

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ると考えられる要因を把握し、本品より適切な使用を図ることを目的として、平成 26 年 8 月 1 日から平成 28 年 1 月 31 日まで 39 施設 248 例が登録された。1 例あたりの観察期間は手技から 90 日とされた。安全性解析の対象は登録症例全例とした。本調査において、術中不具合の発生は認めなかった。有害事象は 63 例 (25.4%) 85 件で認められており、発現が多い有害事象はくも膜下出血 29 件、脳梗塞 15 件、手術後 24 時間以内の症候性脳出血 14 件、それ以外の症候性脳出血 5 件、無症候性脳出血 4 件と脳血管障害による事象であった。本品との関連が否定できない有害事象は 32 例 (12.9%) 34 件であり、そのうち本品との関連がありとされた症例はくも膜下出血を来した 2 件であった。手技との関連が否定できない有害事象は 44 例 (17.7%) 48 件であった。安全性評価項目である術後 24 時間以内の症候性脳出血は、本調査では 14 件 (5.6%) 発生しており、TREV02 試験における発現率 6.8%と比較すると同等の結果であった。死亡症例は 31 例 (12.5%) であり、腹部血管に本品を用いた症例 1 例、術中・術直後評価症例 243 例中 30 例 (12.3%) であった。

有効性解析の対象は術中・術直後評価症例 243 例とした。再開通を TICI グレードにて評価し、TICI2B 以上の症例は全手技終了時点で 171 例 (84.2%) であった。また、術中・術直後評価対象患 243 例のうち矢状静脈洞に使用された 1 例を除いた 242 例を対象とし、mRS 及び NIHSS にて評価を行った。mRS 2 以下と評価されたのは、術後 7 日評価で 67 例 (31.9%)、術後 90 日評価で 71 例 (50.0%) であった。術後 90 日評価における mRS 2 以下の症例は TREV02 試験では 39.9%であり、本調査での成績が良好であった。手技前及び少なくとも 1 回以上手技後の NIHSS の評価が行われた症例は 194 例存在し、改善を認めた症例は 142 例 (73.2%) であり、不変症例 20 例 (10.3%)、悪化症例 32 例 (16.5%) であった。NIHSS 悪化症例のうち、脳梗塞 5 件、くも膜下出血 4 件、手術後 24 時間以内の症候性脳出血 3 件、24 時間以降の症候性脳出血 3 件、死亡 9 件 が存在した。

本使用成績調査では、不具合としての報告及び本品との因果関係が明確な重篤な有害事象は発現しなかった。また、因果関係が否定できない重篤な有害事象についても、その発現は非常に低いものであった。また、未知の不具合についても、その発現は確認されなかった。

3. 海外臨床試験

[TREV02 試験]

TREV02 試験は急性虚血性脳卒中における大血管閉塞の血栓除去再建術の試験であり、Trevo リトリーパーの安全性及び有効性を評価し、Merci リトリーパーと実質的に同等であるかを判定することを目的としている。178名の被験者が Merci または Trevo のいずれかに 1:1 に無作為に割り付けられた。

主要有効性評価項目は脳血管治療終了後の治療した血管領域における TICI 2a 以上の灌流と定義される再開通とされ、Merci 群 60.0%及び Trevo 群 86.4%であった。また、主要安全性評価項目を手技から 24 時間以内に発現した手技関連の重篤な有害事象を設定し、複合事象では Merci 群の 23.3%に比して、Trevo 群は 14.8%と低値を示した。これらの結果より、Trevo 群は非劣性及び優越性の両方において Merci 群に比して有意性が認められた。

主要有効性評価項目

評価項目	Trevo 群 (N=88)	Merci 群 (N=90)	差 [95% CI] ^a	p 値
デバイス使用後の再開通成功率 (TICI 2a+)	86.4% (76/88)	60.0% (54/90)	26.4% [13.2%, 39.0%]	< 0.0001 ^b < 0.0001 ^c

a: 正規近似による

b: 非劣性マージンを 10%とする Blackwelder の方法による非劣性仮説

c: 片側 Wald 優越性検定

主要安全性評価項目

(手技 24 時間以内における手技関連の重篤な有害事象)

評価項目	Trevo 群 (N=88)	Merci 群 (N=90)	差 [95% CI] ^a	p 値
複合イベント	14.8% (13/88)	23.3% (21/90)	-8.6% [-20.7%, 3.2%]	0.1826 ^b
血管穿孔	1.1% (1/88)	10.0% (9/90)	-8.9% [-17.0%, -2.2%]	—
動脈壁内解離	0.0% (0/88)	1.1% (1/90)	-1.1% [-6.1%, 3.1%]	
症候性 ICH	6.8% (6/88)	8.9% (8/90)	-2.1% [-10.7%, 6.4%]	
非閉塞領域での塞栓形成	6.8% (6/88)	4.4% (4/90)	2.4% [-5.0%, 10.3%]	
手術または輸血を要するアクセス部位合併症	2.3% (2/88)	1.1% (1/90)	1.2% [-4.0%, 6.9%]	
24 時間以内の死亡	2.3% ^c (2/88)	0.0% (0/90)	2.3% [-1.9%, 7.9%]	
体内デバイス不具合	0.0% (0/88)	0.0% (0/90)	0.0% [-4.1%, 4.2%]	
その他の PR-SAE	0.0% (0/88)	0.0% (0/90)	0.0% [-4.1%, 4.2%]	

a: 正規近似による

b: Fisher の正確確率検定

c: Trevo 群における 24 時間以内に死亡した 1 例は手技に関連する事象で穿孔による症候性 ICH 及び死亡であった。他の 1 例は脳卒中による死亡でデバイスや手技に起因する事象ではないと判定された。

副次評価項目

評価項目	Trevo 群 (N=88)	Merci 群 (N=90)	差 [95% CI]
手技 24 時間以内の症候性 ICH	6.8% (6/88)	8.9% (8/90)	-2.1% [-10.7%, 6.4%]
手技後 90 日の mRS2 以下	40.0% (34/85)	21.8% (19/87)	18.2% [4.2%, 31.7%]
手技後 90 日の死亡 ^a	33.0% (29/88)	23.6% (21/89)	9.4% [-4.2%, 22.7%]

a: 手技後 90 日の死亡

ベースライン NIHSS: Trevo 群 中央値 19、Merci 群 中央値 18 (p=ND)

血糖値: Trevo 群 127 mg/dL、Merci 群 117 mg/dL (p=ND)

BMI: Trevo 群 30.2、Merci 群 28.5 (p=0.04)

拡張期血圧: Trevo 群 83.3 mgHg、Merci 群 77.8 mgHg (p=0.01)

<患者除外基準>

- 1) ベースラインの血糖値が 50 mg/dL (2.78 mmol) 未満の患者または 400 mg/dL (22.20 mmol) を上回る患者
- 2) 既知の出血性素因のある患者、凝固因子欠乏症の患者、または経口抗凝固療法を受けており INR が 3.0 を上回る患者
- 3) 48 時間以内にヘパリン投与を受け、PTT が検査基準値の 2 倍を超えている患者
- 4) ベースラインの血小板数が 30,000 未満の患者
- 5) 造影剤またはニチノールに対する重度のアレルギー (発疹よりも重度の症状) の既往歴のある患者
- 6) 重度の持続性高血圧 (収縮期血圧が 185 mmHg を上回る、または拡張期血圧が 110 mmHg を上回る) 患者
注: 薬物治療により適切な降圧効果が得られ、かつ許容可能な範囲の血圧を維持できる場合には、その患者を登録することができる
- 7) 妊娠中の患者
- 8) 他の治験薬または治験機器の試験に参加している患者
- 9) CT 上の低吸収域または MR 上の高信号域が MCA 領域の 1/3 を超える患者。MCA 以外の脳卒中の場合、CT 上の低吸収域または MR 上の高信号域が組織 100 cc を超える患者
- 10) ベースラインの CT/MR で正中線偏位を伴う顕著な圧排効果が認められる患者
- 11) ベースラインの CT で出血所見を認める患者
- 12) ベースラインの CT/MR で頭蓋内腫瘍 (小型髄膜腫を除く) を認める患者
- 13) 血管造影で血管炎または動脈解離を認める患者
- 14) 近位血管に、治療を要する狭窄または割り付けられた治験機器で血栓にアクセスすることを妨げる狭窄のある患者
- 15) 割り付けられた治験機器の血栓への到達を妨げる可能性のある過度の動脈蛇行を血管造影で認める患者
- 16) 両側に脳卒中のある患者

<手技及び機器に関連した有害事象>

- 1) 脳室内出血
- 2) くも膜下出血
- 3) 脳内出血
- 4) 神経機能低下
- 5) 新規虚血性脳卒中
- 6) 非閉塞領域での塞栓形成
- 7) 血管穿孔

<手技に関連した有害事象>

- 1) 貧血
- 2) アクセス部位合併症

[TREVO 市販後試験]

欧州において実施された TREV0 市販後試験は、多施設単腕オープン試験で、虚血性脳卒中患者の大血管閉塞における CE マークを取得した Trevo リトリーパーの再開通率を評価した。主要評価項目は脳血管治療終了後の治療した血管領域における TICI 2a 以上の灌流と定義される再開通であり、91.7%の再開通率であった。また、副次的評価項目は、「90 日後の臨床転帰」、「90 日死亡率」、「機器関連の重篤な有害事象」及び「手技後 24 時間目までの症候性 ICH (SICH) の発現率」であり、結果は以下の通りであった。

TREVO 市販後試験の主要及び副次評価項目

主要有効性評価項目	TREVO (N=60)
再開通成功率	91.7%
副次評価項目	
90 日後の転帰良好 (mRS = 0-2)	55.0%
90 日死亡率	20.0%
デバイス関連 SAE	5.0%
24 時間後の SICH (SITS-MOST)	5.0%
SICH (ECASS III)	8.3%

TREVO 市販後試験の患者除外基準も上記 TREVO2 試験と同様。

【DAWN 試験】

DAWN 試験は、最終健常確認時刻から 6~24 時間に治療開始可能な Clinical Imaging Mismatch (CIM) 所見を有する適格患者を対象に、内科治療に Trevo® ProVue Retriever (タイプ 2) または Trevo® XP ProVue Retriever (タイプ 3) (以下、Trevo リトリーバー) による機械的血栓回収を施行した群 (以下、Trevo 治療群) と、内科治療単独群を比較検討した試験である。被験者は、CTA 又は MRA で頭蓋内内頸動脈 (ICA) 及び/又は中大脳動脈本幹 (MCA-M1) の閉塞が確認され、かつ年齢の基準ごとに CIM 所見が認められた場合に適格とした。80 歳以上の患者では、CIM は虚血コアサイズ 21 cc 未満かつ NIHSS 10 以上と定義した。80 歳未満の患者では、CIM は虚血コアサイズ 31 cc 未満かつ NIHSS 10 以上、又は虚血コアサイズ 31~51 cc かつ NIHSS 20 以上と定義した。

複合主要評価項目の解析は、ベースラインの虚血コア体積で補正した Bayesian 統計モデルを用いて、Trevo 治療群と内科治療単独群における 90 日後の Weighted mRS スコアの絶対値差を評価した。90 日後の機能的自立を二分した解析 (mRS 0~2 vs. 3~6) も複合主要評価項目の解析とした。本試験の成功基準は、両方の複合主要評価項目解析の同時成功とした。90 日後の平均 UW-mRS 値は Trevo 治療群が 5.5、内科治療単独群が 3.4 であった。虚血コアで補正した群間差は 2.0 であった (Bayesian 95%信用区間 1.1~3.0、優越性の事後確率 >0.9999)。Trevo リトリーバーによる治療後 90 日時点での機能的自立 (mRS 0~2) は 48.6%であり、内科治療単独群の 13.1%に対して高かった。虚血コアで補正した群間差は 32.8%であった (95%信用区間 21.1%~44.1%、優越性の事後確率 >0.9999)。

また、90 日以内の脳卒中関連死亡率 (15.9% vs. 18.2%)、90 日以内の全死亡率 (18.7% vs. 18.2%)、症候性頭蓋内出血 (sICH) 発現率 (5.6% vs. 3.0%) については、Trevo 治療群と内科治療単独群で有意差は認められなかった。Trevo 治療群では内科治療単独群と比較して、神経学的悪化の発現頻度が有意に低かった (14.0% vs 26.3%、p=0.04)。全ての重篤な有害事象は両群とも同等であった。

以上の結果より、規定した成功基準を満たし、統計的有意性が示された。これらのデータは、最終健常確認時刻から 6~24 時間に治療を受けた患者において、前方循環に軽度~中等度の虚血コア (0~51cc 未満) を伴う虚血性脳梗塞に対する Trevo リトリーバーによる機械的血栓回収療法は、血流を再開し障害発生率を低下させることから、優れた臨床的有用性を有することを示している。

複合主要評価項目

評価項目	Trevo 治療群 (N=107)	内科治療単独群 (N=99)	平均絶対差 (95% CI)	虚血コア補正後の事後平均ベネフィット (95%信用区間)★	優越性の確率
Weighted mRS 平均値 (SD)	5.5 (3.8)	3.4 (3.1)	2.1 (1.2, 3.1)	2.0 (1.1, 3.0)	>0.9999 ¹
機能的自立 (mRS 0-2)	48.6%	13.1%	35.5% (23.9%, 47.0%)	32.8% (21.1%, 44.1%)	>0.9999

★虚血コア体積で補正した Bayesian 一般線形モデルによる推定
¹ Trevo リトリーバーのベネフィットの全体的な確率は、データセットの確率の代入により重みづけされた、代入後のデータセットのベネフィットの確率の平均である。この確率は 0.999986 である。

主要安全性評価項目

(90 日後の脳卒中関連死亡率)

	合計 (N=206)	Trevo 治療群 (N=107)	内科治療単独群 (N=99)	差 [95% CI] ¹	p 値
90 日後の全ての脳卒中関連死亡率	17.0% (35/206)	15.9% (17/107)	18.2% (18/99)	-2.3% [-12.6%, 8.0%]	0.7126 ^a

¹ 正規近似による

a. Fisher の直接確率検定による

【保管方法及び有効期間等】

保管方法：高温、多湿、直射日光をさけて保管
 有効期間：外箱の表示を参照 (自己認証による)

【承認条件】

1. 脳血管障害治療に関する十分な知識・経験を有する医師により、同治療に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた血管内治療に関する手技及び同治療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、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称】

日本ストライカー株式会社
 連絡先電話：03-6894-0000 (代表)
 製造業者：ストライカーニューロバスキュラー フリーモント
 Stryker Neurovascular Fremont (アメリカ)