

機械器具 7 内臓機能代替器
高度管理医療機器 吸着型血漿浄化器 70532000

リポソーバー LA-15

再使用禁止

****【禁忌・禁止】**

1. 適用対象（患者）

以下の患者には適用しないこと。

- ・アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）服用中の患者。[本品使用中にショックを起こすことがある。]（詳細については、【使用上の注意】[相互作用]「併用禁忌（併用しないこと）」の項参照。）
- ・抗凝固剤使用が禁忌である患者。[抗凝固剤が使用できない場合、本吸着器を含む体外循環回路内で血液/血漿が凝固する恐れがある。]

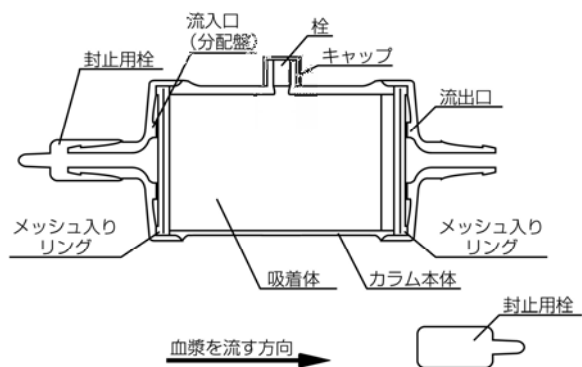
2. 使用方法

- ・再使用禁止。

****【形状・構造及び原理等】**

1. 形状・構造

本品は、吸着器 2 本を 1 組として構成されている。



品 名	リポソーバー LA-15
吸着体素材	デキストラン硫酸を固定したセルロースゲル
吸着体容量	150mL/本
充填液	クエン酸ナトリウム水溶液又は クエン酸とクエン酸ナトリウムの混合水溶液
容器材質	ポリカーボネート
滅菌法	高压蒸気滅菌

2. 吸着体のコレステロール吸着容量（in vitro 試験）

1mL の吸着体を充填した小型カラムに、II 型高コレステロール血症患者血漿 10mL を 0.1mL/min の速度で通じ、ゲルのコレステロール吸着容量を測定した。結果を次に示す。

試料番号	1	2	3
加えた血漿のコレステロール濃度 (mg/dL) (Ci)	330	330	330
流出液量 (mL) (V)	10.7	10.5	10.5
流出液のコレステロール濃度 (mg/dL) (Co)	165.1	175.8	164.2
吸着体 1mL に吸着したコレステロール量 (mg)	15.3	14.5	15.8

(n=3)

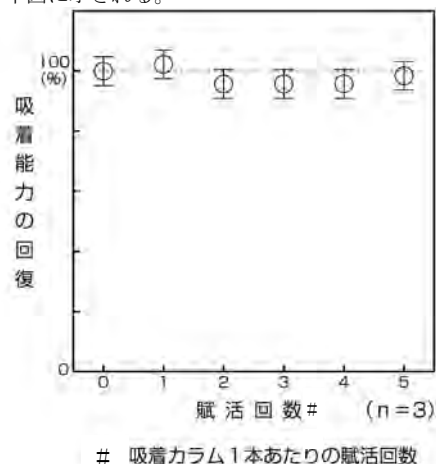
コレステロールの吸着容量は次の式により計算した。

$$\text{吸着体 1mL に吸着したコレステロール量} = \frac{10 \times Ci}{100 - V \times Co} \times 100$$

3. 賦活操作による LDL コレステロール吸着能の回復（in vitro 試験）

内容積 20mL の小型カラムを使用し、賦活操作による LDL コレステロール吸着能の回復を検討した。試料は II 型高コレステロール血症患者血漿を用い、賦活液としては 0.7mol/L 塩化ナトリウム水溶液を使用した。賦活後、カラム内は生理食塩液で置換して使用した。

賦活操作を行った後でも、吸着能はほとんど減少していないことが下図に示される。



4. 吸着の選択性（in vitro 試験）

健康人より採取した血漿 6mL に対し、吸着体 1mL を加え 5 ないし 20 分おきにミキサーにより攪拌を行いながら、37℃の恒温槽中で 2 時間放置した後に上清を取り、以下の各項目について測定を行った。結果を示す。

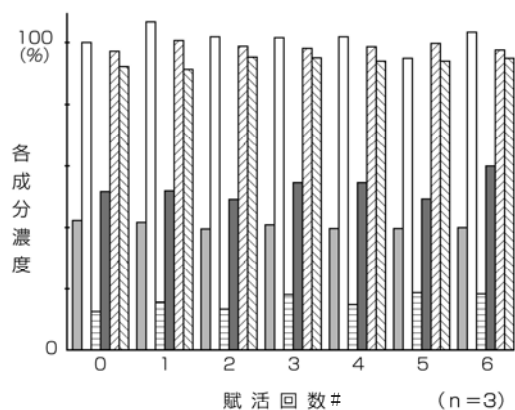
測定項目	反応前	反応後
総蛋白 (g/dL)	6.2	6.1
アルブミン (g/dL)	3.9	3.9
総コレステロール (mg/dL)	155	86
β-リポ蛋白 (mg/dL)	287	127
HDL-コレステロール (mg/dL)	64	69
IgG (mg/dL)	860	872
IgA (mg/dL)	130	137
IgM (mg/dL)	151	151

(n=3)

5. 吸着の選択性に対する賦活操作の影響（in vitro 試験）

賦活操作を繰り返した内容積 20mL の小型カラムに健康人血漿を通じ、吸着の選択性の変化の有無を確認した。

下図は吸着カラム通過後の血漿中の各成分濃度を原血漿に対する比率で示した。賦活操作を行った後も選択性に関する変化はほとんど見られない。



T.C.: 総コレステロール、LDL: LDL コレステロール、ALB: アルブミン
HDL: HDL コレステロール、VLDL: VLDL コレステロール、T.P.: 総蛋白

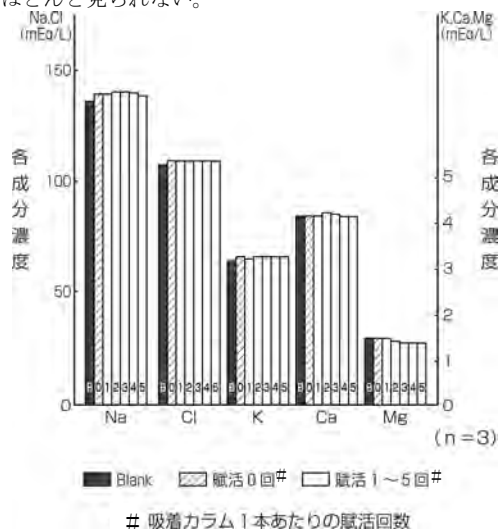
吸着カラム1本あたりの賦活回数

T.C.: 総コレステロール、LDL: LDL コレステロール、ALB: アルブミン
HDL: HDL コレステロール、VLDL: VLDL コレステロール、T.P.: 総蛋白

6. 血清電解質に対する賦活操作の影響

賦活操作を繰り返した内容積2mLの小型カラムに高脂血症患者血漿を通じ、血清電解質に対する賦活操作の影響の有無を確かめた。

下図は、吸着カラム通過前後の各電解質濃度を示したものである。吸着カラム賦活操作を行った後でも、血清電解質濃度変化はほとんど見られない。



Blank 賦活0回# 賦活1~5回#

吸着カラム1本あたりの賦活回数

【使用目的又は効果】

1. 使用目的

分離された血漿中よりアポリポ蛋白B含有リポ蛋白を除去することを目的とする。

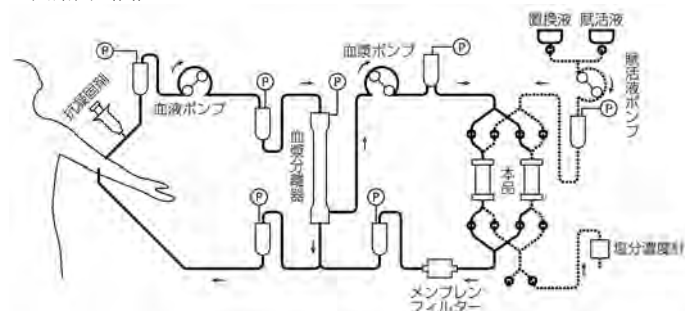
2. 適応患者

難治性高コレステロール血症。

【使用方法等】

本品は単独では使用せず、血漿分離器と組合せ、専用回路により血漿成分吸着器賦活機構、及びそれらを制御する安全監視機能を有する血漿浄化装置に装着し使用すること。

1. 回路図 (例)



2. 洗浄・充填 (プライミング) 方法

- 血液回路、血漿回路、賦活回路等を血漿浄化装置にセットする。
- 血漿分離器、本品及び血液回路に生理食塩液を満たす。
- 血漿分離器は、その添付文書等に指示された方法に従い洗浄する。
- 本品及び接続する回路を 650mL 以上の生理食塩液を用い、流速 30mL/分で洗浄する。但しこの時本品 (左右に1本ずつ設置) に対する洗浄液量は各々300mL以上とする。
- 本品及び接続する回路の内部を、リンゲル液などのCaを含む等張電解質液にヘパリンを1~2単位/mLとなるように加えた液450mL以上をもって生理食塩液を置換する。
- 血漿分離器は添付文書等に指示された方法に従い充填する。洗浄及び充填時には気泡を混入させないように注意する。

3. 体外循環

- 血液回路を患者に接続する。
 - 血漿浄化装置に指示された方法により、血漿分離を開始する。体外循環中は1時間あたり1,000~1,500単位のヘパリンを継続的又は間歇的に追加する。
 - 治療開始時は、血液の循環のみを行い、血液循環が安定した後に血漿ポンプを始動し、分離された血漿を本品へと導く。また、血漿はラベルに記載した矢印の方向に流す。このときの血漿流量は15~35mL/分程度とする。治療中は本品の血漿入口の圧力と血漿出口の圧力との差が13kPa(100mmHg)以下となるように注意する。
 - 使用中の本品の吸着量が所定のレベルに達した時点で、未使用もしくは賦活した吸着器に血漿が流れるよう回路を切り替えて治療を続行する。使用していた本品内部の血漿はリンゲル液を本品内部に加えて患者に戻した後、専用の賦活液により賦活処理を行う。賦活処理された本品内部の賦活液はリンゲル液等の等張電解質液で置換する。所定の血漿処理量に達するまで、この操作を繰り返す。
- 本品1本の切り替え時期は、血中コレステロール値により異なるが、1本当たり500~600mLの血漿を処理した時点が標準である。ただし、操作により400~800mLを本品の切り替え時期に設定することは可能である。

4. 返血・終了

- 血漿分離器内の血液を、当該血漿分離器内に生理食塩液を加えて患者に戻す。
- 本品内の血漿を、本品内に生理食塩液を加えて患者に戻す。
- 回路を患者からはずし、終了する。

【使用方法等に関連する使用上の注意】

使用中は、本品に気泡がないことを確認すること。

【使用上の注意】

**【使用注意】(次の患者には慎重に適用すること)

- 重症の心不全、急性心筋梗塞、重症の不整脈、急性脳卒中、または重症の管理困難な高血圧又は低血圧などを有する患者。[体外循環療法が困難となる恐れがある。]
- アレルギー性疾患を有する患者、またはその恐れのある患者。
- 血栓のある患者(脳血栓、心筋梗塞、血栓静脈炎等)及び血栓

症が現れる恐れのある患者。[血栓の新生や移動等により症状が悪化する恐れがある。]

4. 体重の軽い患者、特に 40kg 以下の患者。[体内血液量不足による血圧低下等の有害事象が発生する恐れがある。]

【重要な基本的注意】

1. 本品は、血液より分離した血漿を通液するように設計されているため、直接血液を通液しないこと。[本品が血液で閉塞し、血液を損失したり、治療ができなくなる恐れがある。]
2. 抗凝固剤の種類、使用量は患者毎に医師が決定すること。
3. 治療中は、患者の状態（体温、血圧、脈拍、呼吸数、血液の凝固時間等）を監視し、異常を認めた場合は直ちに治療を中止するか、患者の状態に応じた適切な処置を行うこと。
4. 治療中は、原則として体外循環を止めないこと。ただし、操作上の必要等からやむを得ず停止する場合は、体外循環回路内等で血液凝固を起こさないよう十分注意し、速やかに体外循環を再開すること。
5. 治療中は、空気塞栓を生じさせないようにすること。
6. 本品を落下させたり、衝撃を与えた場合は使用しないこと。特に洗浄・充填時に強く叩かないこと。

【相互作用】

**「併用禁忌（併用しないこと）」

アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）服用中の患者は本品使用中にショック症状を起こすことがある。併用禁忌のアンジオテンシン変換酵素阻害薬には次のものがある。本一覧表は全てのアンジオテンシン変換酵素阻害薬を網羅したものではないので、患者が服用している降圧薬の種類および名称の確認に十分注意を要すること。

一般名及び販売名	
【アラセプリル】 製剤	
・アラセプリル ・セタプリル	
【イミダプリル塩酸塩】 製剤	
・イミダプリル塩酸塩 ・タナトリル	
【エナラプリルマレイン酸塩】 製剤	
・エナラプリルマレイン酸塩	・スパシオール
・エナラプリル	・セリース
・エナラート	・ファルプリル
・エナリン	・レニベース
【カプトプリル】 製剤	
・カプトプリル ・カプトリル ・カプトルナ	
【シラザプリル水和物】 製剤	
・インヒベース ・シラザプリル	
【キナプリル塩酸塩】 製剤	
・コナン	
【テモカプリル塩酸塩】 製剤	
・エースコール ・テモカプリル塩酸塩	
【デラプリル塩酸塩】 製剤	
・アデカット	
【トランドラプリル】 製剤	
・オドリック ・トランドラプリル ・プレラン	
【ベナゼプリル塩酸塩】 製剤	
・チバセン ・ベナゼプリル塩酸塩	
【ペリンドプリルエルブミン】 製剤	
・コバシル ・ペリンドプリルエルブミン ・ペリンドプリル	

【リシノプリル水和物】 製剤
・ゼストリル ・リシノプリル ・ロンゲス
臨床症状・措置方法（共通）
血圧低下、紅潮、嘔気、嘔吐、腹痛、しびれ、熱感、呼吸困難、頻脈等の症状があらわれショックを起こすことがある。
機序・危険因子（共通）
血漿が、陰性に荷電したデキストラン硫酸セルロースと接触することによる刺激で、血管拡張作用をもつブラジニキン（BK）が産生される。 BK は通常キナーゼ II 酵素によって分解不活化されるが、ACE 阻害薬を服用するとキナーゼ II の作用が抑制された結果、BK の血中濃度が上昇し、異常な血管拡張作用つまり血圧低下を引き起こし、ショック症状が発現する。

「併用注意（併用に注意すること）」

1. 降圧薬服用中の患者は体外循環治療中、血圧が低下することがあるので、慎重に観察すること。[体外循環による体内血液量不足に伴う血圧低下傾向を認めることがあり、降圧薬を服用している場合、血圧低下を助長する恐れがある。]
尚、併用注意の降圧薬には次のものがある。

医薬品の名称
・カルシウム拮抗薬 ・β遮断薬 ・アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
臨床症状・措置方法
血圧低下 血圧低下を認めた場合は、生理食塩液などを補液する。
機序・危険因子
本品使用の際に産生されるブラジキニンなどによる一時的な血管拡張作用が、降圧薬による血圧低下を助長する恐れがある。

2. 血液凝固阻止薬、血小板凝集抑制薬服用中の患者は、慎重に観察すること。[血液凝固阻止を助長することがある。]
3. マルトース加乳酸リンゲル液を充填・置換に使用しないこと。
[使用した場合、賦活処理が充分に行われず性能に影響を与えることがある。]

【不具合・有害事象】

本品の使用に伴い、以下の不具合・有害事象が発生する可能性がある。

**1. 不具合

- ・カラム破損
- ・カラム詰まり
- ・カラム凝固
- ・エア混入
- ・液漏れ
- ・差圧異常

2. 重大な有害事象

アンジオテンシン変換酵素阻害薬を服用した状況で本品を使用すると、血管拡張作用のあるブラジキニンの分解不活化が抑制されて、ブラジキニンの血中濃度が上昇し、ショック症状を起こすことがある。

3. その他の有害事象

国内における 3 年間の副作用調査結果：
126 例 3538 回の治療において、以下のような有害事象があった。

・血圧低下	15 例 (12%)	21 回 (0. 59%)
・胸痛	3 例 (2. 4%)	4 回 (0. 11%)
・徐脈	1 例 (0. 8%)	1 回 (0. 03%)

****米国における治験結果：**

64 例 3902 回の治療において、以下のような有害事象があった。

・血圧低下	23 例 (36%)	34 回 (0. 9%)
・吐気・嘔吐	14 例 (22%)	26 回 (0. 7%)
・紅潮	9 例 (14%)	19 回 (0. 5%)
・胸痛	8 例 (13%)	10 回 (0. 3%)
・失神	6 例 (9%)	9 回 (0. 2%)
・ふらつき	6 例 (9%)	7 回 (0. 2%)
・貧血	6 例 (9%)	6 回 (0. 2%)
・腹部不快感	3 例 (5%)	5 回 (0. 1%)
・徐脈	2 例 (3%)	3 回 (0. 1%)
・しびれ・うずき	3 例 (5%)	3 回 (0. 1%)
・頭痛	3 例 (5%)	3 回 (0. 1%)
・息切れ	2 例 (3%)	3 回 (0. 1%)
・溶血	2 例 (3%)	3 回 (0. 1%)
・掻痒感・蕁麻疹	2 例 (3%)	2 回 (<0. 1%)
・出血・失血・貧血	2 例 (3%)	2 回 (<0. 1%)
・視力障害	1 例 (2%)	2 回 (<0. 1%)
・発汗	1 例 (2%)	1 回 (<0. 1%)
・頻脈	1 例 (2%)	1 回 (<0. 1%)
・迷走神経反射	1 例 (2%)	1 回 (<0. 1%)
・不整脈	1 例 (2%)	1 回 (<0. 1%)

****その他：**

- ・狭心症
- ・鉄欠乏性貧血
- ・痛み
- ・止血延長
- ・悪寒
- ・出血傾向
- ・感染症
- ・敗血症
- ・空気塞栓
- ・過敏症
- ・アレルギー
- ・血液量の減少・過剰

****【妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用】**

妊婦、産婦、授乳婦には適用しないことを原則とするが、治療上、本品を特に必要とする場合には慎重に適用すること。
小児へは、治療上、本品を特に必要とする場合には慎重に適用すること。[使用症例数が少なく、安全性が確立しているとはいえない。]

【臨床検査結果に及ぼす影響】

LDL と親和性のよいビタミン E が LDL の吸着時に同時に除去されてビタミン E の絶対濃度が一時的に低下するが、血中におけるビタミン E の LDL に対する濃度比はむしろ有意な上昇を認め、LDL の酸化を抑制するビタミン E の効果が減衰することにはならないことが明らかにされている。血中フィブリノーゲン濃度が単回治療の前後で 17% 程度低減し、その他の凝固系因子も吸着されるとの報告がある。

【臨床成績】

家族性高コレステロール血症を対象として行った。
12 症例総計 100 回、1 回あたり 2. 5～5 L の血漿を処理した結果、1 回あたりの血漿コレステロールの除去率は、39～78%、低下は 78～274mg/dL であった。治療中・治療後とも副作用は認められず、有用性・安全性が認められた。

【保管方法及び有効期間等】

【保管方法】

5～30℃の清潔な室内に保管すること。水濡れ、凍結する場所、振動の激しい場所、直射日光を避けること。

【使用期間】

推奨される連続使用時間：2～3 時間

【有効期間】

本品の使用期限は、滅菌後 4 年である。[自己認証（当社データ）による。]

【主要文献及び文献請求先】

【主要文献】

1. 岸野文一郎 現代医療 23 巻 7 号 118-122, 1991
2. H. Mabuchi et al. Atherosclerosis 68, 19-25, 1987
3. V. Ikonomov et al. Int. J. Artif. Organs 15, 312-319, 1992
4. 小嶋俊一 日本アフェシス学会雑誌 15 巻 3 号 275-281, 1996
5. 長野武俊 他 クリニカル・エンジニアリング 2 巻 6 号 342-347, 1991
6. 山本章 他 日本臨床 50 巻増刊 388-393, 1992
7. H. Mabuchi et al. Am. J. Cardiol. 82, 1489-1495, 1998
8. 谷紋孝 動脈硬化 18 巻 2 号 173-181, 1990
9. S. Yokoyama J. Clin. Apheresis 4, 66-71, 1988
10. A. Yamamoto et al. Artif Organs 16, 177-181, 1992
11. 薬務公報 第 1602 号 10-13, 1993
12. S. Nishimura et al. Atherosclerosis 144, 409-417, 1999
13. A. A. Kroon et al. Circulation 93, 1826, 1996
14. O. Tamai et al. Circulation 95, 76, 1997
15. M. Matsuzaki et al. J. Am. College Cardiology 40, 220, 2002
- **16. B. R. Gordon et al. Am. J. Cardiol. 81, 407-411, 1998

****【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】**

【製造販売元】（文献請求先も同じ）

名 称：株式会社カネカ
電話番号：06-6226-5256

【販売元の氏名又は名称等】

名 称：株式会社カネカメディックス