



機械器具 51 医療用嚙管及び体液誘導管

高度管理医療機器 中心循環系血栓除去用カテーテル 10714004

Penumbra システム

再使用禁止

【警告】

適用対象

- 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※を十分に説明し、同意を得ること。

※ 本品の海外臨床試験成績と本邦における保存療法成績(厚生労働科学研究 SAMURAI 研究班・循環器病研究 JR-NET2 研究班合同研究班の収集データ)の比較による。

- 海外臨床試験成績において、高齢者、術前 NIHSS スコア高値患者又は内頸動脈閉塞患者では、本品の治療によるベネフィットが得られにくい傾向が示されている。これらの患者への本品の適用に際しては、本品による治療のリスクとベネフィットを十分に検討すること。

※※ 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。

使用方法

- 操作中に抵抗が感じられた場合は、本品を無理に前後に動かさず、操作を中断してX線透視下で原因を明らかにすること。原因が不明の場合は、本品を抜去すること。[本品に無理なトルク(回転)を加えたり、無理に挿入すると、血管または本品の損傷につながるおそれがある。]
- 再灌流カテーテルに造影剤を注入する時、高圧自動注入器は使用しないこと。[カテーテルが損傷するおそれがある。]
- 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共に、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。
- 本品の取扱い及び本品を用いた手技について実施基準を満たし、かつトレーニングを受講修了し、本品を適正に使用することが可能な医師のみが使用すること。
- 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ー断層撮影(CT)にて出血性変化及び早期虚血徴候(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。
- 使用する血管径に対し、適切なサイズの再灌流カテーテル及びセパレーターを選択すること。

【禁忌・禁止】

- 再使用禁止
- 再滅菌禁止

適用対象

- 血糖値が 50mg/dL 未満の患者。[低血糖による意識障害との鑑別が困難であるため。]
- 出血しやすい体質、凝固障害が既知である患者。
- INR>3.0 で経口抗凝固薬治療を受けている患者。
- 部分トロンボプラスチン時間(PTT)が標準の 2 倍以上の患者。
- 血小板数<30,000/ μ L の患者。
- 収縮期血圧が 185mmHg (24.7kPa)以上、または拡張期血圧が 110mmHg (14.7kPa)以上の患者。
- 血管造影により血栓除去を妨げる可能性のある閉塞近位の動脈狭窄が認められる患者。
- CTにより正中線偏位を伴う顕著な腫瘍効果が認められる患者。
- 本品・造影剤に対し重篤なアレルギーがある患者。

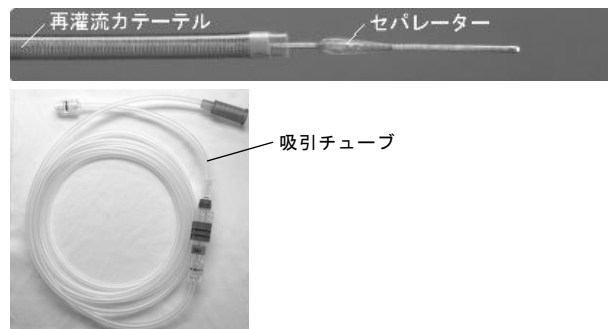
使用方法

- 本品を使用する際には、専用吸引ポンプ(販売名: Penumbra アスピレーションポンプ、承認番号: 22300BZX00268000)以外のポンプを使用しないこと。

【形状・構造及び原理等】

*形状・構造

本品には以下の構成品が含まれる。



1. 再灌流カテーテル

※再灌流カテーテルには回転式止血弁が附属する。また、品番により蒸気成形マンドレルとピールアウェイシースも附属する。

2. セパレーター

※セパレーターにはイントロデューサーとトルクデバイスが附属する。

3. 吸引チューブ

原理

急性脳梗塞の患者の血栓について、再灌流カテーテル、セパレーターを目的部位まで挿入し、再灌流カテーテルと吸引ポンプ(構成外別品目)を接続して血栓を吸引する製品である。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、セパレーターをカテーテルから少し出したり入れたりして前後に動かすことによって血栓を吸引し易くする製品である。

【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、血流の再開を図るために使用する。

【品目仕様等】

- 再灌流カテーテル
シャフトの接合部強度：3.34N
ハブとシャフトの接合部強度：8.90N
メスルアー：ISO 594-1, ISO 594-2 に適合
- ● セパレーター
コーンとシャフトの接合部強度：
≥2.22N (3MAX)
≥2.98N (4MAX、054、5MAX)
- 吸引チューブ
接合部強度：8.90N

【操作方法又は使用方法等】

準備

1. 使用前に本添付文書を参照すること。
2. 本品の各構成品を使用する際は、包装から製品を取り出した時点で損傷やキック(折れ)がないか点検する。
3. ホルダー及び構成品をヘパリン加生理食塩液でフラッシュする。
4. ガイディングカテーテル(構成品外別品目)またはロングシース(ピールアウェイシースが附属する場合のみ使用、構成品外別品目)を製造元の添付文書に従って準備する。
5. 血栓閉塞部位の近位側にある適切な脳動脈に、ガイディングカテーテル、ロングシースのいずれかを挿入する。

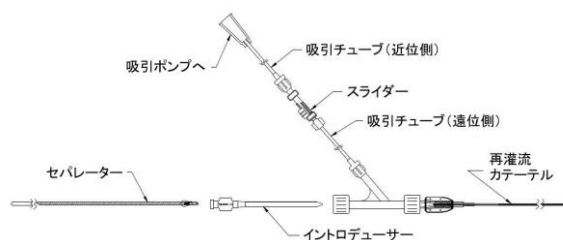
再灌流カテーテルの準備と使用方法

1. 血管径を確認した後、**再灌流カテーテル及びセパレーターのサイズ選択**の表を参照して、適切なサイズの再灌流カテーテルを選択する。
2. 再灌流カテーテルの先端は、附属の蒸気成形マンドレルで成形することもできる(附属する場合のみ)。
3. 附属の回転式止血弁を再灌流カテーテルに取り付ける。
4. 回転式止血弁(構成品外別品目)をガイディングカテーテルのハブに取り付けた後、その止血弁に再灌流カテーテルを挿入する。ガイディングカテーテルを使用しない場合は、ピールアウェイシース(附属する場合のみ使用)を用いてロングシースの止血弁に再灌流カテーテルを挿入する。その後、ピールアウェイシースをロングシースから取り除き、引き裂いて再灌流カテーテルから取り外す。
5. 従来のカテーテル手技を用いて、適切な脳神経血管用ガイドワイヤー(構成品外別品目)に沿わせて、X線透視下で再灌流カテーテルを目的血管まで進める。再灌流カテーテルを血栓の近位側に位置決めした後、再灌流カテーテルからガイドワイヤーを抜去する。

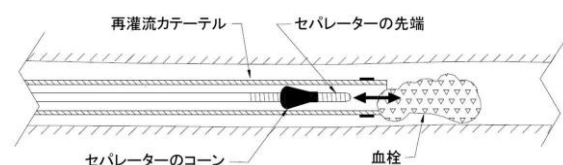
セパレーターの準備と使用方法

1. 吸引チューブを吸引ポンプ(販売名：Penumbra アスピレーションポンプ、承認番号：22300BZX00268000)に取り付け、吸引ポンプをオンにする。吸引ポンプは、使用前に少なくとも 1 分間試験動作させ、吸引ポンプ本体の"REGULATOR"つまみを時計回りに完全に回し、吸引ゲージの読み取り値が-20inHg(-67.72kPa)になっていることを確認する。吸引チューブのスライダがオフの位置になっていることを確認する。

2. **再灌流カテーテル及びセパレーターのサイズ選択**の表を参照して、再灌流カテーテルに適合する適切なサイズのセパレーターを選択する。



3. 再灌流カテーテルを前進させ、カテーテル遠位端を血栓内にゆっくり挿入する。
4. 附属のイントロデューサーを使用して、回転式止血弁を通してセパレーターを再灌流カテーテルのハブに挿入する。この時、セパレーターの先端を再灌流カテーテルより少し出した状態にする。
5. 吸引チューブを回転式止血弁のサイドポートに接続する。
6. 吸引チューブのスライダをオンの位置にして吸引を開始する。血栓を吸引・除去し易いようにセパレーターをカテーテルから少し出したり入れたりして前後に動かす。



7. 吸引を停止するには、吸引チューブのスライダをオフの位置にした後、吸引ポンプをオフにする。
8. セパレーターを抜去する。
9. 医師の判断に基づいて、必要に応じて新しいセパレーターと再灌流カテーテルを用いて更に血栓の除去を行う。
10. 5ml または 10ml のシリンジを使用して、再灌流カテーテルから約 5ml の血液を吸引することにより、カテーテル内に残留している血栓があれば除去する。
11. ガイディングカテーテルを通して造影剤を注入し、術後の血管造影を実施する。

再灌流カテーテル及びセパレーターのサイズ選択

● ● 再灌流カテーテル及びセパレーターのサイズ選択は、血管径及び血管走行を考慮し、下表を参照のうえ、慎重におこなうこと。

血管径 (mm)	● ●再灌流カテーテル	● ●セパレーター
2.0～3.0	品番：3MAXC 先端外径：0.050 in (1.27 mm)	品番：3MAXS コーン外径：0.030 in (0.76 mm)
3.0～4.0	品番：4MAXC, 4MAXCMP, 先端外径：0.056 in (1.42 mm)	品番：PSS041, PSF041 コーン外径：0.035 in (0.89 mm)
> 4.0	品番：PSC054 先端外径：0.070 in (1.78 mm) 品番：5MAX ACE 先端外径：0.074 in (1.88 mm)	品番：PSS054, PSF054 コーン外径：0.045 in (1.14 mm)

※品番に MP がついた製品は、先端形状付きである。

使用方法に関連する使用上の注意

- 再灌流カテーテルを閉塞部位へ進める際、適合するマイクロカテーテルを追加使用することでアクセスが容易になることがある。

【使用上の注意】

使用注意

- 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。〔脳梗塞の発症から 8 時間を超えた患者に対し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。〕
- 妊娠している、あるいはその可能性のある患者には慎重に適用すること。〔X 線による胎児への影響が懸念される。〕

重要な基本的注意

- 本品は X 線透視下で使用する。
- 手技中は、適切な溶液による持続フラッシュを維持すること。
- ガイディングカテーテルに再灌流カテーテルを挿入し、固定する際に、回転式止血弁(構成品外別品目)を締め過ぎないこと。〔再灌流カテーテルがキンクするおそれがある。〕
- 吸引の際は、血栓を除去するのに必要最小限の間だけ吸引チューブの弁を開くこと。過度の吸引、または吸引終了後も吸引チューブの弁を閉じずにおくことは推奨されない。

*** 再灌流カテーテルの流量：

品番	3MAXC	4MAXC	PSC054	5MAX ACE
流量 (mL/min)	38.0	86.0	124.4	151.0

※目安として参照すること。

- セパレーターの操作中に抵抗が感じられた場合は、セパレーターを抜去することを検討すること。〔継続して使用した場合、離断するおそれがある。〕
- ステンレスタイプのセパレーター(品番：PSS)操作中にキンクや離断のおそれがある場合は、ナイチノールタイプのセパレーター(品番：PSF)への交換を考慮すること。
- セパレーターを脳神経血管内でのガイドワイヤーとして使用しないこと。血流改善手技中に再灌流カテーテルの位置を修正する必要がある場合には、マイクロカテーテル及びガイドワイヤーを用いた標準的手技により、適切な脳神経血管用ガイドワイヤーに沿わせて位置修正を行うこと。
- 本品を使用して患者の血流改善を達成する際の所要時間は合計 120 分までとすること。
- 術中に再灌流カテーテルのサイズを変更した場合には、サイズ変更後の吸引圧が -20inHg となっていることを確認すること。
- 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 Penumbra システムを使用する際には、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、より慎重に使用すること。また、当該 t-PA の添付文書を必ず参照すること。
- 術後 24 時間以内の抗凝固薬及び抗血小板薬の投与は推奨しない。【臨床成績】海外臨床成績の項を参照。〔脳出血発生のおそれがある。〕
- 本品の使用に際し、本品を用いた治療に伴う合併症を含めた緊急時の対応が可能な体制を整えること。また、術後は必要に応じて速やかに頭部 CT により頭蓋内出血の確認を行うこと。
- 本品は、放射線透視下で適切な抗凝固薬を併用して使用すること。
- 併用する医薬品及び医療機器の添付文書を必ず参照すること。

- 本品は、エチレンオキサイドガス滅菌済みである。使用前に本品の包装が開封されていたり、破損、汚染のある場合、また、構成品にキンク(折れ)や破損等の異常が見られる場合は使用しないこと。
- 本品の使用の期限が切れている場合には使用しないこと。
- 本品と販売名：Merci リトリバー(承認番号：22200 BZX00596000)を併用した時の有効性及び安全性は確立されていない。

不具合

本品の使用に伴い、以下の不具合が発生する場合がある。

- 本品のキンク(折れ)、破損、切断
- カテーテル内腔の閉塞
- 本品の機能・動作不良

有害事象

本品の使用に伴い、以下の有害事象が発生する場合がある。

- 造影剤によるアレルギー反応および過敏症
- 急性閉塞
- 空気塞栓
- 動静脈瘻
- 死亡
- 末梢塞栓
- 塞栓
- 偽性動脈瘤形成
- アクセス部位での血腫または出血
- 血栓除去不全
- 感染症
- 頭蓋内出血
- 虚血
- 造影剤による腎障害
- 脳卒中を含む神経障害
- 血管攣縮、血栓、解離、穿孔、損傷

その他の注意

- 次の患者に対する本品の安全性・有効性は確立されていない。
 - ・ 中大脳動脈 M3 部位、前大脳動脈、後大脳動脈に病変が認められる患者。
 - ・ t-PA による治療の適応を満たす患者。
 - ・ 脳梗塞の脳神経学的兆候が急速に改善された形跡がある患者。
 - ・ NIHSS スコアが 8 以下または 30 超の患者。あるいは昏睡状態の患者。
 - ・ 妊娠中の女性。
 - ・ 血管のねじれで血管内アクセスが困難な患者。
 - ・ CT により中大脳動脈領域の 1/3 以上の大きな低密度域が認められる患者。
 - ・ CT により頭蓋内出血が認められる患者。
 - ・ 血管造影により動脈損傷が認められる患者。
 - ・ 推定延命が 90 日を下回る患者。
- 包装を開封したら直ちに使用し、使用後は感染防止に留意して安全な方法で処分すること。
- 本品は医療廃棄物として廃棄すること。
- 不十分なトレーニングが臨床成績に悪影響を与え得るとの報告*がなされていることを鑑み、本品は当社が提供するトレーニングを修了し、本品の取扱い及び本品を用いた手技について十分熟知した医師のみが使用すること。

*Writing Group for the American Academy of Neurology, AANS/CNS Cerebrovascular Section, Society of NeuroInterventional Surgery, and the Society of Vascular & Interventional Neurology: Performance and Training Standards for Endovascular Ischemic Stroke Treatment. AJNR Am J Neuroradiol 31:E8-E11 Jan 2010

【臨床成績】

海外臨床成績

急性虚血性脳梗塞患者の血流再開を目的とした本品の安全性、有効性を評価する目的で、米国及び欧州の 24 施設において多施設前向きシングルアーム臨床試験が行われた。術後 TIMI スコアがⅡまたはⅢとなること、及び本品に関連する重篤な不具合・有害事象の発生率が 15%以下であることを、試験の成功とした。

選択基準:

以下の基準全てを満たす患者

- ①急性虚血性脳梗塞と一致する臨床兆候
 - 突然のしびれ、または顔面・四肢の脱力感
 - 突然の意識混濁、会話あるいは会話の理解が難しい
 - 突然の歩行困難、めまい、平衡感覚障害
- ②年齢 18～79 歳
- ③脳神経機能障害で NIHSS スコアが ≥ 8
- ④完全閉塞(TIMI グレード 0)、あるいは最少灌流で造影剤浸潤はあるが本申請品目がアクセスできる頭蓋内血管において末梢部血流なし(TIMI グレード I)
- ⑤インフォームドコンセントの署名
- ⑥脳梗塞症状発生から 8 時間以内
- ⑦症状発生の 3 時間以内に到着した場合、静脈内 t-PA 治療が不適格または困難

除外基準:

- ①登録時、脳梗塞の脳神経学的兆候が急速に改善された形跡がある。
- ②NIHSS >30 あるいは昏睡状態。
- ③妊娠中の女性。
- ④血管のねじれで血管内アクセスが困難。
- ⑤出血しやすい体質、凝固障害が既知である。あるいは INR >3.0 で経口抗凝固薬治療を受けていることがわかっている。
- ⑥ラボ標準の 2 倍以上の PTT。
- ⑦入院時血小板 $<30,000/\mu\text{L}$ 。
- ⑧治験の結果を混同させる可能性のある脳神経的または精神的疾患が既にある。
- ⑨造影剤に対し重篤なアレルギーがあることが既知である。
- ⑩管理不能な高血圧症(最高血圧 $>185\text{mmHg}$ または最低血圧 $>110\text{mmHg}$)
- ⑪次の状態が CT で証明される。
 - 正中線偏位を伴う顕著な腫瘍効果
 - 中大脳動脈領域の 1/3 以上の大きな低密度域
 - 頭蓋内出血の証拠
- ⑫血栓除去を妨げる可能性のある閉塞近位の動脈狭窄が血管造影で認められる。
- ⑬既存の動脈損傷が血管造影で認められる。
- ⑭推定延命が 90 日を下回る。
- ⑮評価を混乱させる可能性のある他の臨床調査に参加している。

当該臨床試験では、125 例(年齢:63.5 $\pm$ 13.5 歳、ベースライン NIHSS:17.6 $\pm$ 5.2)に対しそれぞれ 90 日間のフォローアップ期間を設けて行われた。使用された再灌流カテーテルは PSC026、PSC032、PSC041 だった。また、セパレーターは PSS026、PSS032、PSS041 だった。主閉塞血管の割合は、内頸動脈: 23 例(18.4%)、中大脳動脈: 87 例(69.6%)、椎骨/脳底動脈: 11 例(8.8%)、その他: 4 例(3.2%)だった。術前に t-PA の静注投与が試みられた症例 44 例(35.2%)が含まれていた。なお、頭蓋内出血の懸念から術後 24 時間以内の抗凝固薬及び抗血小板薬の使用は制限されていた。

試験成績の概要は下表のとおりである。

血流再開率	81.6%(102/125)(文献 1) うち、血栓除去リング*未使用の症例における血流再開率 65.6%(82/125)
-------	---

術後 90 日の mRS2 以下	25.0%(30/120)
術後 90 日の死亡率	32.8%(41/125)
有害事象発生率	手技関連: 24.0%(30/125) 重篤 4.0%(5/125) 機器関連: 9.6%(12/125) 重篤 0.0%(0/125)
術後 24 時間以内の症候性頭蓋内出血発生率	11.2%(14/125)

*構成品外別品目

[手技関連の有害事象]

- ・アクセス部位の血腫
- ・ICH(重篤)
- ・アクセス部位合併症(重篤)
- ・痛み
- ・血管痙攣
- ・穿孔(重篤)
- ・解離
- ・脳浮腫
- ・腎疾患/不全
- ・標的血管の再閉塞
- ・対象脳梗塞の症状悪化
- ・貧血
- ・電解質異常
- ・医師が報告し、CEC/コアラボには確認されなかった ICH
- ・新しい部位の脳梗塞

[機器関連の有害事象]

- ・標的血管の再閉塞
- ・解離
- ・血管痙攣
- ・ICH
- ・貧血
- ・脳浮腫
- ・以前は関与していなかった血管の塞栓
- ・新しい部位での脳梗塞

また、術前 ASPECT 値が得られた 85 名を、ASPECTS >7 群と ≤ 7 群に分け、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(文献 2)。

[海外臨床試験成績と本邦における保存療法成績の比較]

本邦における保存療法成績

本邦における急性期虚血性脳梗塞患者の転帰については、厚生労働科学研究 SAMURAI 研究班・循環器病研究 JR-NET2 研究班合同研究班が収集したデータが公開されている。当該データは t-PA の静注療法が承認された 2005 年 10 月以降に入院した急性脳動脈閉塞患者 1176 例のデータであり、この集計データから、本品の臨床試験における対象患者の患者背景と合致させるため、t-PA 投与例、18 歳以下、発症から 8 時間を超えた症例、入院時 NIHSS8 未満、責任閉塞血管が前大脳動脈又は後大脳動脈の症例を除外し、かつ 90 日後の予後データが入手可能であった 334 症例の転帰データ*を抽出し、本品の臨床試験のデータとの比較を行った結果は下表のとおりである。

	本邦 保存療法 成績	本品臨床試験
術後 90 日 死亡率	36.2% (121/334)	32.7%(20/61) うち血流再開群 28.5% (14/49) うち血流非再開群 50.0% (6/12)

	本邦 保存療法 成績	本品臨床試験
術後 90 日 mRS5+6	62.3% (208/334)	42.6%(26/61) うち血流再開群 38.8% (19/49) うち血流非再開群 58.3% (7/12)
術後 90 日 mRS2 以下	12.0% (40/334)	14.8%(9/61) うち血流再開群 18.3% (9/49) うち血流非再開群 0.0% (0/12)

※当該データには約 20%の血管内治療実施症例を含む。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者：株式会社メディコスヒラタ
〒550-0002 大阪市西区江戸堀 3 丁目 8 番 8 号
連絡先 TEL：06-6443-2288

外国製造業者：Penumbra, Inc.（アメリカ合衆国）

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

貯蔵・保管方法

- 水濡れに注意し、日光・蛍光灯・紫外線殺菌装置等の光、高温及び多湿を避けて保管すること。

使用期限

- 被包に記載。

【承認条件】

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ともに、必要により適切な措置を講じること。

【包装】

- 1 本／箱入り

【主要文献及び文献請求先】

1. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. “The Penumbra Pivotal Stroke Trial Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease”, Stroke. 2009;40:2761-2768
2. Mayank Goyal, et al. “Outcomes in Endovascular Thrombectomy of Acute Ischemic Strokes Effect of Baseline CT Scan Appearance and Time to Recanalization on Clinical”, Stroke, published online Nov 18, 2010
3. Robert Tarr, et al. “The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe”, J NeuroIntervent Surg 2010;2:341-344.

文献請求先：株式会社メディコスヒラタ
〒550-0002 大阪市西区江戸堀 3 丁目 8 番 8 号
TEL：06-6443-2288