

機械器具（07）内臓機能代用器
高度管理医療機器 血液成分分離キット JMDN 58331003

再使用禁止

クリオシールディスパーザブルキット

【禁忌・禁止】

＜適用対象（患者）＞

- 下記の製剤による治療を受けている患者
凝固促進剤、抗線溶剤〔「相互作用」の項参照。〕
- 遺伝的または後天的に凝固系に異常のある患者（無フィブリノゲン血症、フィブリノゲン異常症、フォンビルブランド病、プロトロンビン欠乏症、第V、VII、VIII（血友病A）、IX（血友病B）、X、XI、XII、XIII因子欠乏症、播種性血管内凝固症候群、鎌状赤血球性貧血等）〔自己生体組織接着剤が凝固しないおそれがある。〕
- エタノール過敏症の既往をもつ患者〔本品のトロンビン用添加液にはエタノールが含まれている。〕

＜使用方法＞

- 本品で調製した自己生体組織接着剤は、採血患者本人以外には使用しないこと。〔採血患者本人以外に使用した場合、感染症伝播のリスクを完全に排除できない。〕
- トロンビン用添加液は単独で患者に投与しないこと〔自己トロンビンを調製する過程で使用される試薬であり、単独で患者に投与するものではない。〕
- 再使用禁止

【形状・構造及び原理等】

1. 構成

本品は、血漿処理ユニット CP-3（クリオプレシピテートチャンバー、トロンビン処理器、回収セット）、トロンビン用添加液、噴霧器（スプレーチップ、ドットチップ）からなる。血漿処理ユニット CP-3 の一部に、ポリ塩化ビニル（可塑剤：フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、トリオクチルトリメリテート、エポキシ化大豆油）を使用している。

構成品		
クリオシールシステム	クリオシールディスパーザブルキット（本品）	血漿処理ユニット CP-3
		トロンビン用添加液
		噴霧器スプレーチップ（ST-3）
		噴霧器ドットチップ（DT-10）
	クリオシールロングスプレーセット（併用医療機器）	
		クリオシール CS-1（併用医療機器）

クリオシール CS-1 付属品：ガスケット、ハーベストラック

2. 作動・動作原理

本品は、血漿からクリオプレシピテートおよびトロンビン液を分離・採取し生体組織接着剤を調製する。調製時の原理は以下のとおりである。

1) クリオプレシピテートの調製原理

寒冷沈降反応の原理を応用し、凍結した血漿を解凍させることによって凝固因子（主にフィブリノゲン）を沈

降させる（この沈降物をクリオプレシピテートと称する）。上澄みを除去し、クリオプレシピテートを濃縮する。

2) トロンビン液の調製原理

トロンビン処理器内の陰性荷電に血漿とトロンビン用添加液（塩化カルシウムを含有）を作用させ、カルシウム存在下で内因系経路が活性化してプロトロンビンがトロンビンに変換される。

3) 自己生体組織接着剤の調製原理

クリオプレシピテートとトロンビン液を混和（噴霧または滴下）することによって、自己生体組織接着剤が形成される。

3. 外観図

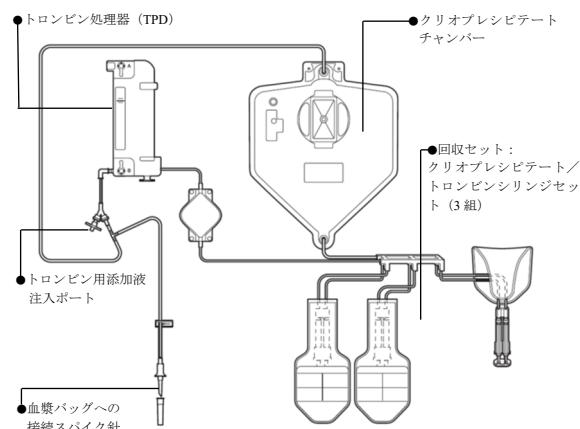


図1 血漿処理ユニット CP-3、各部の名称

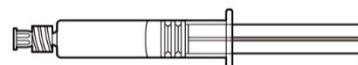
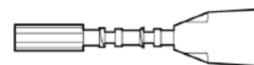


図2 トロンビン用添加液

スプレーチップ



ST-3

ドットチップ



DT-10

図3 噴霧器（スプレーチップ、ドットチップ）

＊＊ 血液・体液に接触する部分の原材料

構成品	原材料名
血漿処理ユニット CP-3	ポリエチレンテレフタレートグリコール、ポリカーボネート、セラミック、ホウケイ酸ガラス、ポリ塩化ビニル、ポリエステル繊維、グラスファイバー、ポリプロピレン、ポリイソブレン、アクリロニトリルブタジエンスチレン、シアノアクリレート、ポリエーテルサルファン、接着剤ブライマー、メタクリル樹脂、メチルメタクリレートアクリロニトリルブタジエンスチレン、シリコーンゴム、ウレタン（メタ）アクリレート、高密度ポリエチレン、ポリアミド（ナイロン 66）、ポリアミド（ナイロン 6）、ポリシクロヘキシレンジメチレンテレフタレートグリコール、シリコン接着剤
トロンビン用添加液	エラストマー、ガラス、エタノール、塩化カルシウム、注射用水
噴霧器	ポリスチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ステンレス鋼、ポリスチレンラバー、アセタール、シリコーンゴム、シアノアクリレート

【使用目的又は効果】

本品は、貯血式自己血輸血のために採血した患者を対象とし、自己血漿由来の生体組織接着剤を調製する際に、血液成分を滅菌状態で分離・採取するために使用する。生体組織接着剤は、組織の接着・閉鎖（ただし、縫合あるいは接合した組織から血液、体液または体内ガスの漏出をきたす場合。）に使用する。

【使用方法等】

採血、血漿分離方法、自己血ラベルの記載方法、取扱いについては、各施設の自己血輸血に関する手順書に従って実施すること。また、「自己血輸血：採血及び保管管理マニュアル」、「日本自己血輸血学会 貯血式自己血輸血実施指針」も参照し適切に行うこと。

1. クリオプレシピテートおよびトロンビン液の分離・採取

1) 準備

- 血漿処理ユニット CP-3 1 個
- トロンビン用添加液 1 個
- 血漿 200 mL 以上、400 mL 以下
- その他（鉗子、滅菌済み手袋、無菌接合装置、ハンディーチューブシーラー等） 必要量
- クリオシール CS-1 および付属品（ガスケット、ハーベストラック）
- ・凍結保存した血漿を使用する場合は、37°Cの恒温槽にて解凍し、室温に戻してから使用すること（取扱いは新鮮凍結血漿に準ずる）。

2) クリオプレシピテートおよびトロンビン液の分離・採取

- (1) 血漿が入った血漿バッグと血漿処理ユニット CP-3 を無菌的に接合する。
- (2) 血漿処理ユニット CP-3 をクリオシール CS-1 に取り付ける（自動シーケンスに従い、クリオプレシピテートチャンバーおよびトロンビン処理器内へ血漿を送液する）。
- (3) トロンビン用添加液を血漿処理ユニット CP-3（トロンビン処理器内）に注入する。
- (4) トロンビン処理器内の血漿をゆっくり混和し、クリオシール CS-1 に取り付ける（自動シーケンスに従い、クリオプレシピテートチャンバー内へ残りの血漿を送液し、血漿の凍結・解凍を行う）。
- (5) クリオシール CS-1 からトロンビン処理器を取り外し、強く振る。

- (6) トロンビン処理器を再度クリオシール CS-1 に取り付ける。

確認

- トロンビン処理器内を観察し、血漿のゲル化を確認すること。[「重要な基本的注意」の項参照。]
- (7) クリオシール CS-1 のブザー音（クリオプレシピテート調製終了の確認音）が鳴ったら、クリオプレシピテートチャンバーをクリオシール CS-1 より取り外す。
- (8) クリオプレシピテートチャンバーの先端を上にして、約 45 度に傾ける（自動シーケンスに従い、乏クリオプレシピテート血漿を血漿バッグに回収する）。
- (9) 血漿処理ユニット CP-3 をハーベストラックに吊り下げて、クリオプレシピテートおよびトロンビン液を回収セット内に回収する。

3) クリオプレシピテートおよびトロンビン液の凍結保存

- (1) クリオプレシピテートおよびトロンビン液を調製直後に使用しない場合は、回収セットごと医療用冷凍庫等にて-18°C以下で凍結保存する。
- (2) 凍結保存したクリオプレシピテートおよびトロンビン液は 28 日間以内に使用する。

2. クリオプレシピテートおよびトロンビン液の使用

1) 準備

- 回収セット 必要量
- 噴霧器（スプレーチップまたはドットチップ） 1 個
- その他（鉗子、滅菌済み手袋等） 必要量

2) クリオプレシピテートおよびトロンビン液の取り扱い

- (1) クリオプレシピテートおよびトロンビン液を凍結保存した場合は、回収セットを 34°C～37°Cで解凍する。
- (2) クリオプレシピテートおよびトロンビン液は、次のいずれかの方法で保存する（室温では保存しないこと）。
 - a) 氷上で 4 時間まで、その後 34°C～37°Cで 2 時間までの計 6 時間まで
 - b) 34°Cから 37°Cで加温した状態で 6 時間まで
- (3) クリオプレシピテートおよびトロンビン液は、少なくとも使用 10 分前には 34°C～37°Cに加温すること。
- (4) 回収セット内のシリングと噴霧器（スプレーチップまたはドットチップ）を装着し、使用部位に噴霧または滴下する。
 - ・保存条件および保存時間は、本品でプール血漿を用いた非臨床試験結果により有効性が確認された条件であり、個々の患者血漿を用いた際の有効性を保証するものではないため早めに使用すること。

3) 噴霧器の使用方法（使用距離等）

<スプレーチップ>

- (1) スプレーチップの先端を、目標表面から約 7 cm～8 cm 離れた位置に定める（使用距離は、狭い範囲に集中して噴霧するか、広い範囲に分散して噴霧するかによって適宜調節する）。

<ドットチップ>

- (1) ドットチップの先端を、目標表面から約 0.5 cm～1 cm 離れた位置に定める。
- (2) プランジャーをゆっくりと押し出しながら「エアブラシ」のように手を動かす。

* <併用する医療機器>

販売名	クリオシールロングスプレーセット
医療機器承認番号	30600BZX00279000
製造販売業者	株式会社八光

- 使用方法の詳細は、クリオシールロングスプレーセットの添付文書を参照すること。

＜使用方法等に関する使用上の注意＞

- 本品の構成品である噴霧器では、術式や部位によって噴霧または滴下できない場合があるため、事前に手術の縫合あるいは接合予定部位に噴霧または滴下できることを十分に確認すること。
- 本品はプラスチック製品のため、運搬、操作時には振動や衝撃を避けること。
- 本品を開封したら、直ちに使用すること。
- 調製中血漿処理ユニット CP-3 から血漿が漏れていないことを確認すること。
[血漿が漏れた場合の対応]：血漿処理ユニット CP-3 の移送チューブのクランプを締め、ペリスタポンプから外す。チューブシーラーを用い、血漿処理ユニット CP-3 から血漿バッグを切り離し、血漿処理ユニット CP-3 とガスケットを慎重に取り外す。各施設の運用基準に従い、血漿処理ユニット CP-3、血漿バッグ、ガスケットを廃棄処分すること。熱伝導プレート周辺は消毒剤を用い、タオル等で清潔すること。
- 回収セットのラベル記載方法、取扱いについては、各施設の自己血輸血に関する手順書に準じた方法とし、取り違え等のないよう十分注意すること。
- 本品の使用中に噴霧器内に凝集塊等が生じ、噴霧または滴下できない場合がある。噴霧または滴下できない場合、新しい噴霧器に交換して用いること。
- 噴霧器（スプレーチップ）を目標表面に近づけすぎないこと。[血管内への空気の流入により、血栓を形成するおそれがある。]

【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）

- 重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群（DIC）が考えられる病態を有する患者 [血管内への流入により、血栓の形成あるいはDIC状態を悪化させるおそれがある。]
- 採血日を含む前5日以内にワルファリンカリウムを服用した患者 [自己生体組織接着剤が凝固しないおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 原料血漿は、自己血漿のみを使用すること。
- 凍結・融解を複数回繰り返した血漿は、原料血漿に用いないこと。[複数回の凍結・融解を繰り返した血漿を原料に用いた場合、クリオプレシピテートおよびトロンビン液が調製できないおそれがある。]
- 本システムの使用にあたっては、あらかじめ以下の事項を患者に十分説明し、理解を得るよう努めること。
 - （1）本品を使用しても、クリオプレシピテートおよびトロンビン液が調製できない場合があること。
 - （2）手術中に自己生体組織接着剤が不足した場合や自己生体組織接着剤が凝固しない等の理由により、組織の接着・閉鎖が達成できない場合は必要に応じて他の適切な処置を行う可能性が否定できること。
 - （3）これまでの臨床試験では併用されていないが、他の適切な処置として非自己由来の生体組織接着剤等を用いる場合、自己以外の血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除できないこと（説明の際は、非自己由来の生体組織接着剤等の添付文書を参照すること）。
- トロンビン液を調製する際は必ずトロンビン処理器内を観察し、血漿のゲル化を確認すること。トロンビン処理器内の血漿がゲル化しない場合、調製した自己生体組織接着剤は使用しないこと。[自己生体組織接着剤が凝固しないおそれがある。]

- 多量の出血を伴うリスクのある手術を行う場合や、広範囲

に自己生体組織接着剤を使用することが想定される場合は、あらかじめ自己生体組織接着剤の調製量を増やすこと（クリオプレシピテートの調製量は原料血漿量に依存する）。
[自己生体組織接着剤の使用量が少ない場合、組織の接着・閉鎖が達成できないおそれがある。]

○あらかじめ縫合・吻合処置等により可能な限り出血を抑えた上で自己生体組織接着剤を使用すること。[傾斜部位、多量の出血部位、著しい浮腫、過度の張力、極端な口径の差など吻合部局所の状況が極度に悪いとき等、使用部位の状態によっては、組織の接着・閉鎖が達成できないおそれがある。]

○抗凝固療法中の場合、手術中の出血量が増加するおそれがあるため、抗凝固剤の添付文書を参照し、休薬等の対処を行うこと。また、自己生体組織接着剤の使用前にあらかじめ十分な止血処置を行うこと。

○調製した自己生体組織接着剤を血管内に投与しないこと。
[血管内への流入により、血栓を形成するおそれがある。]

○血漿処理ユニット CP-3 は、可塑剤であるフタル酸ジ-2-エチルヘキシル、トリオクチルトリメリテート、エポキシ化大豆油が溶出する恐れがあるので、注意すること。

3. 相互作用

【併用禁忌】（併用しないこと）

医薬品／医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
・凝固促進剤 ヘモコアグラーーゼ (レブチラーーゼ) ・抗線溶剤 トランキサム酸 (トランサミン等)	併用により血栓形成傾向が現れることがあるので併用は避けること。	本システムより調製される自己生体組織接着剤は、生理的な血液凝固作用を応用しているため、これらの製剤と併用することにより、血液凝固作用が増強される可能性がある。

【併用注意】

ワルファリンカリウムは、自己血採血日を含む5日以上前に投与を中止すること。[自己生体組織接着剤が凝固しないおそれがある。]

4. 不具合・有害事象

1) 承認時までに実施された国内一般臨床試験（調査症例数：74例）ならびに米国比較臨床試験（調査症例数：100例）において重大な不具合の発生はなかった。また、本システムに関する有害事象は、国内一般臨床試験3件、米国比較臨床試験13件（消化器出血1件を含む）であった。

（1）その他の不具合

国内一般臨床試験

頻度分類	1%以上 5%未満	1%未満
血漿処理ユニット CP-3	破損、フィルターの詰まり、チューブの外れ	
噴霧器	詰り	
シリジン		詰り

米国比較臨床試験

頻度分類	頻度不明
血漿処理ユニット CP-3	破損、トロンビン調整時のゲル化不良、リーク
噴霧器	詰り

（2）重大な有害事象

消化器出血

（3）その他の有害事象

頻度分類	5%以上 10%未満	5%未満
血液	貧血	白血球上昇、好中球上昇、リンパ球減少
循環器		低血圧、高血圧、頻脈

2) 市販後に実施された使用成績調査（調査症例数：502例）において重大な不具合の発生はなかった。また、本システムに関連する有害事象は、5例（6件）であった。

(1) その他の不具合

頻度 分類	1%以上 5%未満	1%未満
血漿処理ユニット CP-3	TPD 血漿吸引不足	トロンビン調製時のゲル化不良、トロンビン回収不良、クリオプレシビテートチャンバー破損
噴霧器	詰り、液漏れ	
シリソジ		シリソジとマニホールドの接続不良、破損

(2) その他の有害事象

頻度 分類	1%未満
消化器	腹腔内膿瘍、縫合部離開、膀胱漏出
血液	白血球数増加
その他	創傷治癒遅延、微熱

5. 妊婦・産婦・授乳婦および小児等への適用

○妊娠または妊娠している可能性のある婦人および授乳婦には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。[妊娠中等これら患者に対する安全性は確立していない。]

○小児に対する安全性は確立していない。

【臨床成績】

1. 米国比較臨床試験

米国で肝外傷、肝移植以外の肝切除を受ける患者に対して吸収性コラーゲン止血材を対照群として、多施設共同ランダム化比較試験を実施した。

肝断端の止血に要した時間の中央値は、本システム群3.48分、対照群6.67分で、非劣性基準($p < 0.001$)と優越性基準($p < 0.001$)を満たした。

2. 国内一般臨床試験

消化器外科、心臓血管外科、整形外科、脳神経外科領域で一般臨床試験を実施した。

臨床における有効性の判定は、臨床で使用した際に該当する目的について評価した結果を基に、「臨床における有効性の評価・判定基準」に従い、評価・判定を行った。

本システムの臨床使用目的と評価

使用目的	評価
全自己生体組織接着剤の凝固状態	良好・不良
縫合部位あるいは吻合部位の止血状態	良好・不良
縫合部位あるいは吻合部位の膿液等の漏出防止状態	良好・不良
リンパ管からのリンパ液の漏出防止状態	良好・不良
縫合部位・吻合部位以外の止血状態	良好・不良
被覆状態	良好・不良
骨片等の硬組織の接着固定状態	良好・不良
骨切り部の欠損部位への充填状態	良好・不良

臨床における有効性の評価・判定基準

著効	使用目的の80%以上が「良好」であった場合
有効	使用目的の50%以上が「良好」であった場合
無効	使用目的の50%未満が「良好」であった場合

有効性評価採用例72例の成績を以下に示す。

診療領域	有効率% (有効以上患者数/患者数)
消化器外科	88.9% (16人/18人)
心臓血管外科	94.1% (16人/17人)
整形外科	94.7% (18人/19人)
脳神経外科	83.3% (15人/18人)

3. 使用成績調査

消化器外科、心臓血管外科、整形外科、脳神経外科、その他（産婦人科、口腔外科、耳鼻咽喉科、胸部一般外科）の領域で使用成績調査を実施した。

有効性評価は、自己生体組織接着の効果を閉鎖目的、接着目的別に、「有効」、「やや有効」、「無効」の3段階で行った。なお、閉鎖目的、接着目的の両方が評価された症例については、低い方の評価をその症例の評価とした。有効率は、有効／（有効+やや有効+無効）とした。

臨床における有効性の評価

閉鎖目的	有効	縫合又は接合した部位からの血液、体液又は体内ガスの漏出がほぼなくなった
	やや有効	縫合又は接合した部位からの血液、体液又は体内ガスの漏出は減少したが継続し、追加治療を必要とした
	無効	効果が全く認められなかった
接着目的	有効	接着された
	やや有効	接着が不完全であり、追加治療を必要とした
	無効	効果が全く認められなかった

有効性評価採用例453例の成績を以下に示す。

診療領域	有効率%
消化器外科	90.2% (46人/51人)
心臓血管外科	88.0% (73人/83人)
整形外科	91.4% (85人/93人)
脳神経外科	96.8% (90人/93人)
その他	99.2% (132人/133人)

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管の条件

高温多湿および直射日光を避けて保管する。

2. 有効期間

- 血漿処理ユニット CP-3 : 2年
- トロンビン用添加液 : 2年
- 噴霧器 : 2年

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- Rock G., et al.: Production of an Autologous Thrombin for Use in Fibrin Sealant. Transfusion, 42 (Suppl.):62S, 2002.
- Shimizu M. et al.: Clinical evaluation of the use of novel and completely autologous fibrin glue during surgical procedures: Prospective open multicenter trial of the CryoSeal®FS System. 日本輸血細胞治療学会誌 55(5), 2009
- 牧野茂義ほか: 自動機器による自己フィブリリン糊の使用マニュアル (第1報) 自己血輸血 27(2), 2014

2. 文献請求先

旭化成メディカル株式会社

TEL: 03-6699-3771

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

1. 製造販売業者

旭化成メディカル株式会社

TEL: 03-6699-3771

2. 製造業者

旭化成メディカル MT 株式会社