

機械器具（51）医療用嘴管及び体液誘導管
 高度管理医療機器 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材（JMDN コード：35449004）
 （採液針 JMDN コード：70324000、汎用注射筒 JMDN コード：13929001）

TRUFILL n-BCA 液体塞栓システム

再使用禁止

【警告】

1. 本品を用いた治療はリスクの高い手技である。本品は、関係学会の定める使用指針やガイドライン等を満たす医師及び施設で使用する。[重篤な有害事象発現のおそれがあるため。]
2. AVM 摘出時には、モノポーラの電気メスではなく、バイポーラの電気メスを使用すること。[本品の混合物に含まれるタンタルパウダーに対する電氣的アークが発生する可能性があるため。]

【禁忌・禁止】

<適用対象（患者）>

以下のいずれかの条件に該当する場合、本品を使用しないこと。[重篤な有害事象発現のおそれがあるため。]

1. カテーテルの最適な留置が不可能である患者。
2. シアノアクリレート、エチオダイズドオイル、ヨウ素に対して過敏症を示す患者。
3. 誘発試験により塞栓術に対する不耐性が示される患者。
4. 塞栓剤の安全な注入を妨げるほどの高血流量の患者。

<使用方法>

1. 再使用禁止。
2. 再滅菌禁止。
3. 本品の構成は個別に使用せず、組み合わせて使用すること。[予期せぬ塞栓や組織傷害のおそれがあるため。]
4. 血管痙攣により血流が停止した場合、本品を使用しないこと。[予期せぬ塞栓のおそれがあるため。]
5. 以下の部位にエチオダイズドオイルを単独投与しないこと。
 - ・血管内
 - ・髄腔内
 - ・気管支内

【形状・構造及び原理等】

1. 組成・性状・形状

[n-BCA モノマー]

透明の X 線透過性の液体であり、使用前はアルミニウムチューブ内に充填されている。



[エチオダイズドオイル]

ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステルを含む淡黄色～琥珀色澄明の油性液体であり、n-BCA モノマーと混ぜて使用することで混合物の重合時間を制御する役割を有する。混合物における本オイルの比率が増えるほど混合物の重合時間は長くなる。また、本オイルに含有されるヨウ素は X 線不透過性を有するため、本オイルは混合物に X 線照射下での視認性を与える役割も有する。使用前はアンプルに充填されている。



[タンタルパウダー]

細かく粉碎された砂状の濃い灰色の金属で n-BCA モノマー及びエチオダイズドオイルの混合物に、追加の X 線照射下での視認性を与えるために使用される。使用前はマイクロチューブ(エッペンチューブ)に充填されている。



[アクセサリ]

(1) 21 ゲージ採液針



(2) 18 ゲージ採液針



(3) 3mL シリンジ



(4) 1mL シリンジ



(5) 30mL ビーカー



2. 原理

本品は脳動静脈奇形又は硬膜動静脈瘻に対して、血管塞栓術の塞栓物質として使用する。塞栓物質の本質は n-BCA(n-ブチルシアノアクリレート)モノマーであり、注入時にはエチオダイズドオイル及びタンタルパウダーと混合し、液体状になっている。標的血管において血液中に注入されると n-BCA モノマーが血液等のイオン性液体と接触することでアニオン重合し、硬化することで血管が塞栓される。

3. 接液する原材料

[n-BCA モノマー]

n-ブチルシアノアクリレート

[エチオダイズドオイル]

ヨード化ケシ油脂脂肪酸エチルエステル

[タンタルパウダー]
タンタル

[アクセサリ]

21 ゲージ採液針、18 ゲージ採液針：ステンレス鋼、ポリプロピレン、エポキシ樹脂、エポキシアクリレート、シリコン
3mL シリンジ、1mL シリンジ：ポリプロピレン、スチレン・ブタジエンゴム、シリコン
30mL ビーカー：ホウケイ酸ガラス

【使用目的又は効果】

外科手術以外では治療困難な脳動静脈奇形の外科的摘出術に際し、術前塞栓術が必要な場合にその塞栓物質として使用する。また、経静脈的塞栓術等では十分に治療目的を達成することが困難な硬膜動静脈瘻に対する塞栓物質として血管塞栓術にて使用する。

【使用方法等】

併用機器等

- ・ 本品は販売名「プローラー」のマイクロカテーテル(承認番号：20900BZY00450000)のうちプローラー14 との適合性を検証している。
- ・ n-BCA モノマー、エチオダイズドオイル及び/又はタンタルパウダーの混合物を準備する際は、付属のルアーロック式 1 mL 又は 3 mL のシリンジ(ポリプロピレン製)の使用を推奨する。
- ・ 混合物をマイクロカテーテルに注入する際は、ルアーロック式 1 mL～3 mL のシリンジ(ポリエチレン製又はポリプロピレン製)の使用を推奨する。なお、付属のルアーロック式 1 mL 又は 3 mL のシリンジ(ポリプロピレン製)を使用することができる。
- ・ エチオダイズドオイルをアンブルから取り出す際は、付属の 18 ゲージ採液針の使用を推奨する。
- ・ n-BCA モノマーのアルミニウムチューブ先端を破る際は、付属のキャップ又は付属の 21 ゲージ採液針の使用を推奨する。
- ・ 混合物を準備する際は、付属の 30 mL のガラスビーカーの使用を推奨する。

1. 塞栓前の準備

- (1) 本品使用の前に、血管造影により、標的部位に血液を供給する血管、カテーテルの挿入経路及び関連する側副血行を確認する。
- (2) マイクロカテーテルの添付文書に従いマイクロカテーテルを血管内に導入する。血管の予期せぬ閉塞を避けるため、マイクロカテーテル先端は標的部位のできるだけ近くに配置する。
- (3) 造影剤を注入し、塞栓形成前の血行動態を評価する。

2. 混合

- (1) 本品の透視下での視認性は、エチオダイズドオイル及び/又はタンタルパウダーを n-BCA モノマーに添加することで得られる。
- (2) n-BCA モノマー、エチオダイズドオイル及びタンタルパウダーの推奨混合比率は混合物を注入する部位（流入血管分枝、あるいはナイダス内部）、流入血管分枝及びナイダス構成血管の直径、流入血管分枝の屈曲度合い、動静脈瘻の有無、および血流量により異なる。エチオダイズドオイルの混合比率が高いと重合時間は長くなり、より遠位部のナイダスを塞栓することが可能となる。n-BCA モノマーの混合比率が高いと重合時間が短くなり、より近位のナイダスを塞栓することが可能となる。
- (3) 脳動静脈奇形の治療において、推奨される混合比率の指針を表 1 に示す。

表 1 脳動静脈奇形治療における推奨混合比率
(EO：エチオダイズドオイル、n-BCA：n-BCA モノマー)

条件 1:動静脈瘻がない/高血流量ではない場合のナイダス内への注入(ナイダス内をより良く塞栓させたい場合)		
混合比率(EO：n-BCA)	EO 用量 [*] (mL)	n-BCA 用量 [*] (mL)
3:1 (75%：25%)	0.75	0.25
2:1 (67%：33%)	0.67	0.33
条件 2:造影剤注入後 0.5 秒以内に静脈が造影されるような高流量下で、ナイダスの近くにある流入動脈へ注入する場合		
混合比率(EO：n-BCA)	EO 用量 [*] (mL)	n-BCA 用量 [*] (mL)
1:1 (50%：50%)	0.50	0.50 ^{**}
1:2 (33%：67%)	0.33	0.67 ^{**}

^{*}記載されている容量は合計 1.0mL の場合である。実際の合計容量は症例により異なる。

^{**}n-BCA モノマーの比率が高い(> 50%)場合、最大 0.5g のタンタルパウダーの添加が推奨される。

3. セットアップ

- (1) 滅菌済みアルコールワイプを使用し、エチオダイズドオイルのアンブルのくびれ部を折って開封する。
- (2) 無菌 5%ブドウ糖水溶液をトレイに注ぐ。

4. 混合物の準備

- (1) 採液針を使用して、アンブル内から必要量のエチオダイズドオイルを取り出す。当該オイルを清潔な滅菌済みガラスビーカーに入れる。



- (2) 必要な場合、タンタルパウダーをビーカー内のオイルに追加する。



- (3) 混合物が均一になるまで混ぜる。
- (4) n-BCA モノマーをアルミニウムチューブから取り出すため、本品付属のキャップをルアーロック式のシリンジに取り付け、その状態でキャップのもう一端をアルミニウムチューブに取り付ける。キャップをアルミニウムチューブにねじ込むと、チューブに穴が開く(最初に抵抗が感じられ、穴が開いたときに抵抗が小さくなる)。抵抗が再び大きくなるまでキャップを回し続け、シリンジ、キャップ、アルミニウムチューブ間で密閉状態を作る。適切な密閉状態が得られるまで、アルミニウムチューブを下に、シリンジ及びキャップを上にして n-BCA モノマーをこぼさないようにする。n-BCA モノマーを取り出すには、密閉状態の接続物一体を反転させ、シリンジ-キャップを下に、アルミニウムチューブを上にし、使用する量の n-BCA モノマーをシリンジに取り出す。



- (5) n-BCA モノマーが透明で自由に流れることを確認する。とろみ、変色又は不純物が確認される場合には、その製品を使用せずに新しい製品を使用する。
- (6) 滅菌済みガラスビーカーに必要な量の n-BCA モノマーを追加する。



- (7) 混合物が均一になるまでよく混ぜる。
- (8) 混合物の透視下における視認性が十分であるかを判断するため、混合物と造影剤で満たされたシリンジをそれぞれ X 線照射下で比較する。

5. 混合物の注入

- (1) 適切なシリンジに混合物を吸引し、混合物内に凝集物がないことを確認する。また、混合物がよく懸濁され、気泡がないことを確認する。
- (2) 無菌 5%ブドウ糖水溶液によりマイクロカテーテルのハブの外側をよくすすぎ、マイクロカテーテル内をフラッシュする。
- (3) タンタルパウダーが凝集してマイクロカテーテルの内腔を塞ぐ可能性を最小限にするため、シリンジの先の位置を調整し、マイクロカテーテル内に混合物を注入する。注入は、高解像度の透視下で、手動で行う。
- (4) 注入完了後、すぐに注入シリンジで陰圧をかけ、同時に未重合の混合物が漏れないようにした上で、マイクロカテーテルをすばやく引き抜いてマイクロカテーテル先端の付着を防止する。
- (5) 注入ごとに、マイクロカテーテル及びシリンジを交換する。
- (6) 開封した未使用の n-BCA モノマー、エチオダイズドオイル及びタンタルパウダーを廃棄する。
- (14) 必ず注入前に透視下で本品の混合物を、造影剤で満たされたシリンジと比較し、本品混合物の透視下における視認性が十分であることを確認すること。[混合物の視認性が不十分であると、不適切な塞栓を行ってしまう可能性があるため。]
- (15) 流入動脈からの造影剤注入時 0.3 秒以内に静脈が造影される(高流量)動静脈瘻の可能性が高い場合は、n-BCA 注入前に流速を減らすためのコイル塞栓を検討する必要がある。
- (16) 注入時に抵抗が認められる場合は、注入を中止すること。原因(マイクロカテーテル内腔の閉塞等)を確認し、必要に応じてマイクロカテーテルを交換すること[過剰な圧を加えると、マイクロカテーテルの破裂及び意図しない部位での塞栓形成のおそれがあるため]。
- (17) 本品は多くの物質へ接着するため、ディスプレイでは無い製品やアセトン洗浄不可である箇所への接触を避けること。
- (18) マイクロカテーテルの先端が血管内で接着した場合は、外科的処置の検討が必要となる場合がある。
- (19) 本品が誤って目に入った場合は、直ちに多量の水で洗浄し、医師の診察を受けること。

＜使用方法等に関連する使用上の注意＞

- (1) 本品を使用する際にはゴーグル、グローブ等の保護具の着用を推奨する。
- (2) 使用前に、n-BCA モノマーが透明で流動性のある液体であることを確認すること。色が濃くなっていたり、変色している場合は廃棄すること。
- (3) 清潔で本品との適合性のある併用機器を使用すること。併用機器については、「【使用方法等】併用機器等」を参照すること。
- (4) ガラスピーカーおよび/またはシリンジは、5%ブドウ糖水溶液で洗い流さないこと。[n-BCA と 5%ブドウ糖水溶液を長時間接触させると、重合が開始してしまう可能性があるため]
- (5) ポリカーボネートを含む併用機器を使用しないこと。[シアノアクリレートは、ポリカーボネートを含むポリマーを劣化させるため。]
- (6) タンタルパウダーを使用する場合、n-BCA を追加する前に、エチオダイズドオイルとタンタルパウダーを十分に混合すること。n-BCA とタンタルパウダーを単独で使用しないこと。
- (7) 21 ゲージの採液針を使用して、n-BCA モノマーを適切なシリンジに吸引すること。
- (8) 本品の n-BCA モノマーを、本品のエチオダイズドオイルまたはタンタルパウダー以外の物質で希釈または混合しないこと。
- (9) エチオダイズドオイルの混合比率が高いと重合時間は長くなり、混合物をナイダスのより遠位にまで送達しやすくなる。逆に、n-BCA モノマーの混合比率が高いと重合時間が短くなり、ナイダスのより近位を塞栓しやすくなることに留意すること。
- (10) n-BCA モノマーとエチオダイズドオイルの混合物による塞栓の進行は、重合時間、粘度、注入方法に影響を受けるため、混合物の配合については、解剖学的構造、血行動態及びカテーテルシステムについて経験豊富な専門家が調整すること。混合比率と硬化時間については、関連学会のガイドラインを参照すること。
- (11) エチオダイズドオイルと n-BCA モノマーの比率 0:1 は推奨されない。推奨される比率については、「【使用方法等】混合」を参照すること。
- (12) 本品は体液や組織に含まれるイオン性液体に接触することで硬化するため、注意して取り扱うこと。[意図しない本品混合物の硬化、塞栓形成、カテーテル先端の組織接着のおそれがあるため。]
- (13) n-BCA モノマーを取り扱う際または混合する際には、意図しない重合を避けるため、生理食塩液またはイオン性液体を使用しないこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 塞栓術は血流に影響を与えるため、病変部位への流入動脈または病変部近位の脳組織の圧が上昇する可能性がある。病変部や動脈の圧が上昇した場合、出血性合併症が生じる可能性がある。
- (2) 術前評価、術中管理、及び術後フォローアップでは血管造影を実施すること。
- (3) 患者容態の急変に備え、速やかに救命処置を実施できる体制を整備しておくこと。
- (4) 本品は透視下で使用する機器であり、X 線曝露に関連する患者及び術者への潜在的リスクとして、例えば、脱毛症、皮膚の発赤や潰瘍を含む熱傷、白内障、遅発性腫瘍等が考えられるが、これらに限定されていない。
- (5) 非臨床試験によって本品は MR Conditional であることが示されている。試験検体には、本品の混合物に金属であるタンタルパウダーを全量加えたものよりも、材料の磁化率が大きく、かつアーチファクトを引き起こしやすいプラチナコイルを最悪のケースとして使用した。その試験結果に基づき条件を設定した。本品を投与した患者に対して、投与直後、以下に示される条件下においては、安全に MR 検査を実施することが可能である。
 - ・静磁場強度：3 テスラ以下。
 - ・静磁場強度の勾配：3800 ガウス/cm (38 T/m) 以下。
 - ・MR 装置が示す全身最大比吸収率：4 W/kg 未満(通常動作モード)。上記条件で 15 分の連続スキャン時間において本品に生じ得る最大の温度上昇は 4.4 ℃未満であると想定される。直径 20mm のプラチナコイル塊を用いた場合、勾配磁場エコー法を用いた 3 テスラの MR 装置を用いた撮像で生じうるアーチファクトはコイル塊から 21mm 未満である。

2. 不具合・有害事象

- (1) 重大な不具合
 - 1) 塞栓の移動
 - 2) 併用カテーテルの体内遺残
 - 3) 血管穿孔による本品の血管外漏出
 - 4) 本品の破片化
 - 5) 本品または併用カテーテルの意図せぬ組織接着
- (2) 重大な有害事象
 - 1) 脳梗塞
 - 2) 肺塞栓症および血栓塞栓症を含む塞栓症
 - 3) 意図せぬ部位の塞栓
 - 4) 血管破裂を含む出血
 - 5) 血腫

- 6) 脳卒中
- 7) 死亡
- 8) 神経障害
- 9) 発作
- 10) 頭痛
- 11) 血管攣縮
- 12) 血管解離
- 13) 血管穿孔
- 14) アレルギ－反応またはアナフィラキシーショック
- 15) 感染/炎症
- 16) AVM の破裂

(3) その他の不具合

- 1) 視認不良
 - 2) 注入困難
 - 3) 早期硬化
 - 4) 硬化遅延
 - 5) 併用カテーテルの閉塞
 - 6) 併用カテーテル抜去困難
 - 7) 併用カテーテルの変形、破損
3. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用
- (1) 小児における本品の安全性は確立していない。
 - (2) 妊婦又は授乳婦に対する本品の使用は、安全性や有効性が確認されていない。
 - (3) 18 歳未満の患者における安全性及び有効性を検討する試験は実施されていない。
4. その他の注意
- 非臨床的研究により、本品のエチオダイズドオイルは時間の経過とともに溶出することが確認されている。

【臨床成績】

1. 2001 年 5 月～2003 年 4 月に北米の 20 施設で脳動静脈奇形 (AVM) 患者 117 人が本試験に登録され、63 人が n-BCA により治療された。主要評価項目は、AVM 体積を 50%以上減少させる技術的成功とした。AVM 体積が 50%超減少した症例は 85.2% (52/61 例) であった。副次評価項目である失血量の平均は、 887.4 ± 1025 ml、外科的切除時間は 403 ± 191 分であった。製品関連の重篤な有害事象の発現率は 4.8% (3/63 例) であった。¹⁾
2. 2003 年 11 月～2008 年 11 月に連続した頭部硬膜動静脈瘻 (dAVF) 患者 53 人、56 病変を液体塞栓剤で治療した。塞栓が完了した患者は、持続閉塞を評価するために 3 か月後にフォローアップの血管造影を受けた。本品は 21 病変の治療に使用された。7 人の患者は、手技直後の血管造影で dAVF 閉塞を示し、術後 3 か月時点でも閉塞を確認した。11 人の患者は、dAVF を閉塞するため塞栓後の手術を受けた。1 人の患者は診察時難治性でんかん重積状態に由来して死亡した。1 人の患者は塞栓術後に静脈洞血栓症由来の重篤な脳卒中を発症した。²⁾

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法
 - ・ 高温多湿及び直射日光を避け、適切な場所で常温保管すること、構成品は使用直前に箱から取り出すこと。
 - ・ エチオダイズドオイルは遮光で保管すること。
2. 有効期間
2 年
使用の期限は製品の包装に表示されている。

【承認条件】

1. 本品を用いた脳動静脈奇形治療及び硬膜動静脈瘻治療に関する講習の受講等により、本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師が適用を遵守して用いられるよう、必要な措置を講じること。
2. 脳動静脈奇形に対する緊急の外科手術ができる体制が整った医療機関で本品が使用されるよう、必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

- 1) Loh Y, Duckwiler GR; Onyx Trial Investigators. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2010 Oct;113(4):733-41.
- 2) Rabinov JD, Yoo AJ, Ogilvy CS, Carter BS, Hirsch JA. ONYX versus n-BCA for embolization of cranial dural arteriovenous fistulas. J Neurointerv Surg. 2013 Jul;5(4):306-10.

文献請求先：

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
電話：03-4411-7912

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者：
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
電話：03-4411-7912
製造業者：Cerenovus, Inc. (米国)