

高度管理医療機器

機械器具 (51) 医療用嘴管及び体液誘導管

中心循環系血管内塞栓促進用補綴材

JMDNコード:35449004

(一般医療機器)

〔機械器具 (48) 注射筒〕
汎用注射筒

(JMDNコード:13929001)

ONYX 液体塞栓システム LD

再使用禁止

【警告】

1. 適用対象 (患者)

- DMSO の安全性に鑑みた上で、本品による血流遮断が必須と考えられる患者に対し使用すること[高濃度の DMSO は細胞毒性作用があることが知られている]。
- 医師は、必要やむを得ないと判断される場合を除き、海綿静脈洞部において、本品を用いた治療を行わないこと[同部での本品の有効性及び安全性は確認されていない。また、本品や DMSO との因果関係は確認されていないが、局所神経障害が発生する可能性がある]。

2. 使用方法

- 本品による治療を適切かつ安全に行うため、以下の要件を満たした上で使用すること。[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]

- (1) 本品の使用中外科的処置が必要となった場合に備え、液体塞栓物質の塞栓術実施基準を満たす十分な設備と医療体制を備えていること。
- (2) 脳動静脈奇形(以下、AVM)及び硬膜動静脈瘻(以下、dural AVF)の塞栓術はリスクの高い手技である。本品は、液体塞栓物質の塞栓術実施基準を満たす経験を持ち、なおかつ治療する病変、血管造影法、及び超選択的塞栓に精通する医師のみが使用すること。

- 塞栓術は血流パターンに影響を及ぼし、結果として標的血管に血液を供給する動脈又は脳の標的血管に隣接する部位に対する圧力を上昇させることがある。本品の使用にあたっては、慎重な治療計画をおこなうこと[動脈圧が上昇すると、脳内出血等の合併症が引き起こされるおそれがある]。

- 併用するマイクロカテーテルについては相互作用の項を参照 [DMSO に不適なカテーテルの劣化により、血栓・塞栓性の事象が引き起こされる可能性がある]。

- Onyx 溶液の注入中は X 線透視による十分な描出(視認性)が維持されなければならない。注入中は、Onyx 溶液がカテーテルの先端から放出されていることを常に確認すること。塞栓術実施中に描出が失われた場合は必ず、十分な視認性が再び得られるまで Onyx 溶液の注入を中断すること[非標的血管での塞栓形成、カテーテルが閉塞による過圧の危険性がある。カテーテル先端から Onyx 溶液の放出が確認できない状態で、Onyx 溶液をわずか 0.05 mL 注入しただけで、カテーテルの過加圧及び破裂のおそれがある]。

- カテーテルの先端から Onyx 溶液を 1 cm 以上逆流させないこと。[血管走行、血管攣縮、Onyx 溶液の過剰な逆流、又は、長時間に渡る注入によりカテーテルの抜き困難やカテーテルのトラップが発生する場合がある。トラップされたカテーテルを抜去する際に過剰な力を加えると、重篤な頭蓋内出血を引き起こす場合がある]。

- Onyx 溶液注入時に抵抗の増加が認められる場合は、注入を中止すること。抵抗が増加した時は、原因(例えばカテーテル内腔での Onyx による閉塞)を判定し、カテーテルを交換すること[過剰な圧を加えるとカテーテルの破裂及び意図しない部位での塞栓形成の原因となる場合があるため]。

- Onyx 溶液の注入にマイクロカテーテルを使用した後は、このマイクロカテーテルを用いていかなる物質をも除去又は注入をしないこと[意図しない部位での栓子又は塞栓形成の原因となる場合がある]。

- 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[Onyx 溶液に含まれるタンタル粉末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】

1. 適用対象 (患者)

- 未熟児(1,500 g 未満)又は肝臓・腎臓に著明な機能異常を有する者に対しては使用しないこと[DMSO が正常に代謝されない可能性がある]。
- DMSO、EVOH にアレルギーをもつ患者。

2. 使用方法

- 再使用・再滅菌禁止。
- 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[適切な塞栓が出来ない可能性がある]。

- (1) ハイフローで、安全な塞栓材の注入が妨げられる場合
- (2) カテーテルの最適な留置が不可能である場合
- (3) 誘発試験により塞栓術に対する不耐性が示される場合
- (4) 血管攣縮により血流が遮断される場合。

【形状・構造及び原理等】

本品は AVM の摘出手術前の血管塞栓術又は dural AVF の血管塞栓術において、血流の遮断を目的に使用する液体状の塞栓物質(滅菌済み)である。

本品は非発熱性である。

塞栓物質の実体はエチレンビニルアルコール(EVOH)コポリマーであり、注入時にはジメチルスルホキシド(以下、DMSO)を溶媒として溶解した EVOH が液体状になっているが、標的血管において血液中に注入されると、溶媒が拡散することにより EVOH が析出し、析出塊が形成されることにより血管が塞栓される。

本品は、濃度の違いにより粘度の異なる 2 種類の Onyx 溶液があり、粘度の低いものはより遠位部位に到達して析出塊を形成することから、通常、標的血管の位置(遠位又は近位)の違いによって使い分けられる。それぞれの種類及び構成は次のとおりである。

Onyx 18	Onyx 34
Onyx 18 バイアル 1 本(1.5 mL 入り)	Onyx 34 バイアル 1 本(1.5 mL 入り)
DMSO バイアル 1 本(1.5 mL 入り)	DMSO バイアル 1 本(1.5 mL 入り)
Onyx 用 1 mL シリンジ 2 本	Onyx 用 1 mL シリンジ 2 本
DMSO 用 1 mL シリンジ 1 本	DMSO 用 1 mL シリンジ 1 本

Onyx バイアル: Onyx 溶液は、EVOH を DMSO に溶解させた非接着性液体塞栓材料であり、X 線透視下における視認性を得るため微粒子化したタンタル粉末が添加されている。

DMSO バイアル: DMSO 溶液であり、EVOH のマイクロカテーテル内での析出を防ぐため Onyx の注入前にマイクロカテーテル内腔に微量注入されるものである。

外観写真(Onyx 18):

Onyx 18 バイアル



DMSO バイアル



Onyx 用 1 mL シリンジ(2 本)



DMSO 用 1 mL シリンジ



原材料:

Onyx: エチレンビニルアルコール(EVOH)コポリマー、
ジメチルスルホキシド(DMSO)、タンタル

DMSO: ジメチルスルホキシド(DMSO)

Onyx 用 1 mL シリンジ: ABS 樹脂、シリコーン油

DMSO 用 1 mL シリンジ: ABS 樹脂、シリコーン油

【使用目的又は効果】

1. 使用目的

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】

1. 使用方法

原則として、患者1日あたりの DMSO 総曝露量(Onyx 溶液中の DMSO を含む)が 4.5 mL を超えないように使用する。

以下に一般的な使用方法を示す。

- X 線透視下で標的部位(AVM 又は dural AVF)を確認し、適切な粘度の製品を選択する。
- Onyx による dural AVF への経動脈的塞栓術を行う場合、術前に必要な血管内治療(例えば他の流入動脈塞栓術等)があれば、それを実施する。
- 指定のミキサーで目盛を 8 に合わせ、少なくとも 20 分間、Onyx バイアルを攪拌する。Onyx 溶液の注入時まで、攪拌を続ける。
- 造影剤を注入し、マイクロカテーテルを目的部位まで挿入する。なお、Onyx による塞栓術においては、標的部位への流入動脈の中から治療に適した動脈を選定してマイクロカテーテルを誘導する。
- シリンジをマイクロカテーテルのハブに接続し、10 mL の生理食塩液を注入し、造影剤をフラッシュして押し出す。シリンジは、接続したままにしておく。
- DMSO を DMSO 1 mL シリンジに約 0.8 mL 吸引する。デッドスペースを満たすために、マイクロカテーテルを充填する量の DMSO を注入する。デッドスペースを満たす必要量は、予めマイクロカテーテルのラベルを参照すること。
- 目視により、Onyx が十分に攪拌された事を確認する。18 又は 20 ゲージ針を使用して白い Onyx 1 mL シリンジを Onyx 溶液で満たす。DMSO のマイクロカテーテルへの注入後直ちに、DMSO の入ったシリンジをはずし、カテーテルハブを垂直に持って、ハブとルアーを残り DMSO で洗浄する。
- 直ちにマイクロカテーテルのハブに Onyx 溶液が入ったシリンジを接続する。接続する際、ハブの中にエアが無いことを確認する。X 線透視下における最適な視認性を得るためには、

DMSO と Onyx 溶液が接触するように、シリンジを上方へ向けて素早く差込み接続する。

- シリンジを垂直に保持し、Onyx 溶液を安定した速度でゆっくりと注入を開始しカテーテル内の DMSO を置き換えていく。注入は、ゆっくりとした一定の速度で行い、注入速度は原則として 0.16 mL/分(0.25 mL/90 秒)が推奨されるが、標的部位の血流や血行動態に鑑み、より安全な注入速度が考えられる場合においては、0.3 mL/分を超えない範囲で注入速度を適宜変えてもよい。
- Onyx 溶液がカテーテルのハブを通過するまで、シリンジを垂直に保持する。その後、適当な位置でシリンジを保持し、ゆっくりとした一定の速度(原則として 0.16 mL/分)で、注入を継続する。塞栓予定の血管内の容量に対して、どの程度注入されているか注意する。
- Plug and Push 法など、治療目標を達成する方法を適宜選択して塞栓を行う。
- Onyx 溶液の注入完了後、3 秒以上待ち、シリンジをわずかに吸引する。その後ゆっくりと、Onyx の析出塊からマイクロカテーテルを離脱させるためにマイクロカテーテルを引く。
- カテーテル抜去が困難な場合には以下の操作方法を参考にすること。
 - カテーテル抜去の困難、又はカテーテルが離れなくなることの要因と考えられるものは以下のとおり:
 - 血管走行: 求心性で長く微細、又は、蛇行した細血管から流入がある非常に遠位にある AVM
 - 血管攣縮
 - Onyx 溶液の過剰な逆流
 - 長い注入時間
 カテーテルのトラップのリスクを低減するため、注意深くカテーテルの留置箇所を選択し、上記の要因を最小限に抑えるため Onyx の逆流量を監視すること。
 - カテーテルの抜去が困難になった場合、カテーテルの回収に役立つと考えられる方法:
 - 注意深くカテーテルを引き、抜去に対する抵抗があるか調べる。
 - 抵抗を感じたら、カテーテルの緩みを取り除く。
 - 静かにカテーテルを牽引する(カテーテルが約 3~4 cm 伸びる程度)。
 - 数秒間牽引してから緩める。出血のリスクを最小限にするため、血管が引っ張られている程度を調べる。
 - カテーテルが回収できるまで、この方法を断続的に繰り返す。
 - カテーテルがトラップされて離れなくなったとき(AVM の場合):
 - 困難な臨床状況下では、トラップされて離れないカテーテルを過度に牽引した場合の奇形破裂とそれに伴う出血というリスクを考慮すると、マイクロカテーテルを血管内に留置しておく方がより安全ということがある。
 - マイクロカテーテルを動脈内に留置する場合、マイクロカテーテルを伸ばした状態で血管到達の挿入部位近くのシャフトを切断する。
 - カテーテルが抜去中に破損した場合、カテーテルが遠位に移動したり丸くなったりすることがある。血栓症のリスクを最小限にするため、同日中の摘出手術の実施を検討すること。

** 2. 併用医療機器

販売名	承認番号
マラソン フローダイレクト マイクロカテーテル	21800BZY10005000
レーパー マイクロカテーテル	21200BZY00615000
Apollo マイクロカテーテル	30800BZX00218000

* [使用方法等に関連する使用上の注意]

- 使用前は製品の温度を 19℃~24℃の範囲に保つこと。万が一、低温にさらされて製品が凍結した場合は、使用前に室温で十分に解凍すること。

- Onyx 溶液が非標的血管内に一部析出することがあるので、Onyx 溶液の注入が完了した後、3 秒以上経ってからカテーテルを抜去すること。
- Onyx 溶液を必要な時間継続して攪拌しないと、タンタルの懸濁が不十分となり、その結果、注入時に X 線透視下で十分な画像描出(視認性)が得られない場合がある。Onyx 溶液は攪拌後直ちに注入すること。Onyx 溶液の注入が遅れると、シリンジ内でタンタルが沈殿し、Onyx 溶液を注入しているときの視認性が不良となる可能性がある。
- 塞栓のためのマイクロカテーテルのルアー部が、生理食塩液や血液、又は造影剤と接触すると Onyx 溶液が早く析出してしまふことがある。Onyx 溶液が予期せず固まってしまうことがあるので、注意して取り扱うこと[カテーテルの閉塞によりカテーテルが破裂する場合がある]。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本品を使用する際は、関連 4 学会※作成の「脳神経領域の液体塞栓物質を用いた塞栓術実施基準」等の最新の情報を参考に行うこと。
※日本脳神経外科学会、日本血管内治療学会、日本脳神経血管内治療学会、日本インターベンショナルラジオロジー学会
- DMSO の成分により、本品使用に伴って患者がニンニク様の味覚を感じる場合がある。この味覚は数時間持続することがある。呼吸及び皮膚に臭気が認められる場合もある。
- DMSO はヒスタミン遊離作用を有する可能性があるため、ヒスタミンによるアレルギー反応、アナフィラキシー様反応等が発現した場合は適切な処置をすること。
- DMSO はポリマーコーティングが施されたコイルや、糸が付加されたコイルと接触すると劣化の原因となる可能性がある。
- 塞栓のためのマイクロカテーテルの先端は、正常脳組織又は頭蓋内神経に血液を供給する可能性のあるいかなる動脈よりも遠位部側に置いて、標的部位に塞栓形成が行われるように設置すること。
- 脳血管造影から患者の静脈還流状態が動脈流とほとんど同じであるような場合は、塞栓コイルの併用を考慮すること。
- 本品の塞栓術においては患者が十分な鎮静下にあることを確認すること。Onyx 溶液の注入中に患者が動く意図しない血管を塞栓する場合がある。
- Onyx 溶液の注入中に 2 分間以上中断しないこと。カテーテル先端で Onyx 溶液の析出が起こり、カテーテルが閉塞する原因となる。カテーテルの閉塞を取り除こうとして過剰な圧を加えると、カテーテルが破裂する場合がある。
- 本品を使用する前には、十分な血管解剖の知識に基づいて撮影画像等を確認し、神経栄養硬膜枝や内頸動脈等との吻合に十分注意を払うこと。

10) MRI 使用に関する情報

(1) MRI 使用条件

非臨床試験により、本品が条件付き MRI 適合であることを確認している。Onyx による塞栓後に、以下の条件で安全に MRI 検査を行うことが出来る:

- 静磁場が 1.5 テスラ又は 3 テスラ
- 最大空間勾配磁場が 7.2 T/m (720 ガウス/cm)以下

(2) MRI による温度上昇

非臨床試験において、1.5 テスラ及び 3 テスラの MRI 使用条件で 15 分間の連続スキャン(パルスシーケンスごと)の後、Onyx 析出塊は最大 1.9℃の温度上昇を示した(下表参照)。この温度変化による人体への影響はないと考えられる。

	1.5 テスラ	3 テスラ
MRI システムによる全身平均 SAR	2.9 W/kg	2.9 W/kg
MRI システムによる熱量測定から算出された全身平均 SAR	2.1 W/kg	2.7 W/kg
最大温度上昇	1.5℃	1.9℃

(3) アーチファクト情報

グラディエントエコーパルスシーケンスで見られる最大アーチファクトは、Onyx 析出塊のサイズ及び形状に対して約 5 mm 伸展する。

* 2. 相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)

1) 併用注意(併用に注意すること)

- 使用時に EVOH に直接接触するカテーテル及び付属品が清潔で本品の成分に適合していること、及び接触により析出作用又は分解を誘発しないことを確認すること。指定されたマイクロカテーテル(【使用方法等】欄 2.併用医療機器の表参照)及び付属のシリンジのみを使用すること。他のマイクロカテーテルやシリンジは DMSO に適合しない場合があるので、これらを用いるとカテーテルの劣化により、血栓塞栓性イベントが引き起こされる可能性がある。

* 3. 不具合・有害事象

1) 重大な不具合

本品の使用に伴い、以下のような不具合の可能性があるが、これらに限定されるものではない。

- カテーテル抜去困難
- カテーテル破裂
- デバイスの移動及び析出塊の移動
- Onyx の破片化
- 併用カテーテルを含む異物の体内遺残
- 視認不良
- 注入困難
- 過剰な逆流

2) 重大な有害事象

本品の使用に伴い、以下のような有害事象の可能性があるが、これらに限定されるものではない。

- 血腫、動静脈瘻、仮性動脈瘤、感染、炎症、疼痛、穿孔、神経損傷、病理学的手指寒冷不耐症、皮膚変色等の穿刺部位の合併症
- 誤嚥、過敏症、出血、臓器不全等の抗血小板薬/抗凝固薬、造影剤、又は麻酔に対する副作用
- 不整脈(徐脈、心停止)等の心臓の合併症
- 脱毛症、火傷(発赤、潰瘍)、白内障、遅発性腫瘍等の放射線暴露による合併症
- 頭蓋内出血、溶血、血栓症等の血液学的合併症
- 脳梗塞、虚血、出血性脳卒中、情動の変化、手指の機能障害等の神経学的欠損・機能障害
- 感染症、発熱、毒性、異物反応、臓器不全、ショック、低血圧等の全身合併症
- 治療効果の減弱
- 膿瘍、浮腫、解離、炎症、穿孔、破裂、塞栓症(治療対象外領域への遠位塞栓症を含む)、エンドリーク、血栓塞栓症、瘻孔、閉塞、壊死、狭窄、血管攣縮等の血管合併症
- 視力障害、視力喪失等の視覚症状
- 塞栓の移動、血管攣縮、血栓症、血管解離に起因する虚血性事象
- 塞栓により誘発される出血性合併症の原因となり得る血行動態変化
- 抜去困難なカテーテルを除去する試みに関連する出血性合併症
- 低酸素症
- 喉頭痙攣又は誤嚥
- 消化性潰瘍
- 精神病エピソード
- 肺浮腫
- 皮膚損傷
- 内臓下注入
- 頻呼吸
- 舌の腫れ
- 高血圧
- アレルギー反応
- 組織損傷
- 血小板減少症
- 肺塞栓症

- ・血管穿孔による Onyx の血管外漏出
- ・意図しない血管の塞栓
- ・てんかん
- ・死亡

4. 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。

5. その他の注意

- 1) AVM のナイドスに関連しない動脈瘤、あるいは AVM ナイドスへの遠位の流入動脈を有する者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。
- 2) Onyx 溶液には約 90% の DMSO が含まれる。AVM の使用成績調査において、患者の 87%(194/222)は、使用された DMSO 量が 4.5 mL/日以下であった。また、dAVF の国内臨床試験においては、患者の 93%(25/27)が、使用された DMSO 量が 4.5 mL/日以下であった。本品の使用にあたっては、患者あたりの DMSO の曝露量が最小になることを念頭において使用すること。
- 3) 注入するときは親指の圧力のみ使用し、推奨される注入速度は 0.16 mL/分であり、0.3 mL/分を超えないこと。動物試験では脈管への急速な DMSO 注入により、血管攣縮や血管壊死が引き起こされる可能性が示されている[手掌を使ってプランジャーを押し込むと、カテーテルが閉塞している場合、過圧によりカテーテルが破裂するおそれがある]。文献 1-1)
- 4) 動物実験で血管壁に異常がある場合に、Onyx 溶液が血管外へ漏出する可能性があり、亜急性の炎症反応が起こることが示唆されている。その場合、血管外で未吸収の Onyx 溶液により頭蓋内圧が上昇し、脳神経組織の損傷が引き起こされるおそれがある。
- 5) DMSO が他の併用薬剤の効力を不活性化、阻害又は増強することを示すデータがある。文献 1-2)~9)

【臨床成績】

<AVM>

1. 海外臨床試験の概要

液体アクリル系接着剤(n-ブチルシアノアクリレート; 以下、NBCA)による塞栓術を対照とし、本品を用いた AVM の手術前塞栓術の有効性及び安全性の非劣性を立証することを目的として、多施設共同無作為化比較臨床試験が米国で実施され、100 例(本品群 46 例、対照群 54 例)が登録された。

本試験の主な選択除外基準は以下のとおりである。

- 1) 選択基準
 - ・患者は、大脳皮質、小脳又は硬膜に AVM がある。
 - ・脳 AVM は、Spetzler-Martin グレード I-IV である。
 - ・患者は、AVM 塞栓術後に外科摘出術を受ける。
 - ・患者は、AVM 塞栓術前最低 24 時間は臨床的・神経学的に安定である。
- 2) 除外基準
 - ・塞栓術に適さないハイフローな動静脈瘻を有する脳 AVM を持つ患者。
 - ・Spetzler-Martin グレード V の脳 AVM。
 - ・他の臨床試験研究に参加している患者。
 - ・以前に他の塞栓物質で塞栓している脳 AVM。

主要有効性評価項目は、血管造影において、術前及び術後の AVM の大きさ(容積)について、その減少が 50%以上を「手技的成功」として評価した。手技的成功率は、Intention-to-treat 解析では対照群 84.3%(43/51)、本品群 97.6%(41/42)(p=0.0377)、また Per-protocol 解析では対照群 85.7%(42/49)、本品群 95.4%(41/43)であり、本品群の対照群に対する非劣性が立証された。

安全性評価項目は、合併症／有害事象の性質及び程度とした。重篤な有害事象は、対照群において 24 件が 15 例に、本品群において 24 件が 19 例に発生したが、事象の性質に大きな差は認められず、その頻度に有意な差はなかった(p=0.20)。本品群において死亡

が 2 例(対照群 0 例)認められたが、いずれも手術に関連した重篤な有害事象に関連するものであり、本品との関連はなかった。本試験における機器、治療等に関連する重篤な有害事象を表 1 に示す。

表 1: 重篤な有害事象と因果関係†

事象名		対照群 N=54	本品群 N=46
機器関連	事象が認められた総被験者数	2/54 (3.7%)	4/46 (8.7%)
	総発現件数	2	4
	脳卒中	0	1
	血管解離	0	1
	神経症状の悪化	1	2
	頭蓋内出血	1	0
治療関連	事象が認められた総被験者数	3/54 (5.6%)	5/46 (10.9%)
	総発現件数	4	7
	頭痛及び/又は嘔気並びに嘔吐	0	1
	頭蓋内出血	2	2
	四肢虚血	1	0
	薬剤の副作用	0	2
	神経症状の悪化	1	2
手術関連	事象が認められた総被験者数	11/54 (20.4%)	10/46 (21.7%)
	総発現件数	17	10
	感染	2	1
	異化元進	1	0
	頭痛及び/又は嘔気並びに嘔吐	2	0
	頭蓋内出血	6	5 (うち 1 件死亡)
	複数の臓器の合併症	1	0
	呼吸不全	1	0
	重度の出血又は輸血が必要なヘマトクリット値の低下	1	0
	脳卒中	0	1 (うち 1 件死亡)
	神経症状の悪化	2	3
	発熱	1	0
	瘧疾	0	1
疾患関連	事象が認められた総被験者数	1/54 (1.9%)	2/46 (4.4%)
	総発現件数	1	3
	瘧疾	0	1
	頭痛及び/又は嘔気並びに嘔吐	1	0
	水頭症	0	1
	呼吸不全	0	1

†: 有害事象の分類の判断基準は以下のとおりである。また、同一事象について分類をまたがって集計された例はない。
 機器: 有害事象が塞栓物質に直接関係し、その他の理由は考えられない。
 治療: 有害事象が塞栓物質に特有のものではなく、(1)動静脈奇形の完全な閉塞による通常起こりうる結果であると考えられる (2)医療上又はその他の処置に直接関係し、塞栓物質に直接関係しない。
 手術: 有害事象が動静脈奇形の摘出手術に関係する。
 疾患: 有害事象が塞栓物質と関係が無く、疾患の自然な経過に関係する。

2. 国内使用成績調査の概要

本調査は、再審査期間中に本品使用症例全例を登録して実施された。調査期間中に本品が使用された症例は 224 例(224 病変)であった。

有効性評価として、AVM の縮小率を定量的評価にて行った。AVM 縮小率(AVM が 50%以下に縮小した割合)は 71.6%(159/222 例)であった。また副次解析の結果、1 症例あたりの ONYX 総注入量(3 mL 以下/3 mL より大)において、AVM 縮小率に有意差がみられた(p=0.0282)。なお、登録例のうち 2 例は硬膜動静脈瘻(dAVF)に対して使用されたことから、有効性評価から除外した。

安全性評価として、最終塞栓術後 24 ヶ月までの不具合及び有害事象について検討した。本品との因果関係が否定できない重篤な不具合及び有害事象発生率は 12.9%(29/224 例: 61 件)であった。主な重篤な不具合・有害事象の内訳は、カテーテル抜去困難 8 件、脳梗塞 7 件、脳出血 7 件、ONYX によるカテーテル閉塞 3 件、カテーテル破裂・破断 3 件、運動失調 3 件、視覚路障害 3 件、くも膜下出血 2 件であった。また死亡は 6 例報告されたが、うち 3 例は本品との因果関係が否定できないものであった。なお、dAVF に対して使用された 2 例には、不具合は報告されていない。

<dAVF>

国内臨床試験の概要

従来の治療法では根治的治療が困難な硬膜動静脈瘻を有する患者に対し、本品を用いた経動脈的塞栓術による血管内治療の安全性と有効性を評価することを目的に、多施設共同前向き単群試験が実施された。

本試験の選択基準及び除外基準は以下のとおりであり、基準に合致した 27 例が登録された。

- 1) 選択基準
 - ・同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
 - ・日常生活自立度(modified Rankin Scale)が 4 以下である。
 - ・初発又は治療抵抗性の硬膜動静脈瘻を有している。
 - ・根治的経静脈血栓閉塞術の適用が困難である。
 - ・本品を用いることが可能な流入動脈を有している。
 - ・文書による同意を得ている。
- 2) 除外基準
 - ・医学的理由によりヘパリン投与ができない。
 - ・6 ヶ月の経過観察が困難である。
 - ・ヨード造影剤アレルギーの既往がある。
 - ・タンタルのアレルギー既往がある。
 - ・他の治験に参加中である。
 - ・妊娠又は妊娠の可能性がある。
 - ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するに当たり不適当と判断する。

主要有効性評価項目「手技 6 ヶ月後の血管造影による硬膜動静脈瘻の治癒的閉塞(完全閉塞又はほぼ完全閉塞[‡])の割合」は、85.2%(23/27) (95%信頼区間:66.3–95.8%)であり、事前に設定した閾値 60%を超えたことから、本品による硬膜動静脈瘻治療の有効性が示唆された。

[‡]動静脈瘻短絡が完全に消失しているものを「完全閉塞」、動静脈瘻短絡がみられるが、皮質静脈への逆流はないものを「ほぼ完全閉塞」として、独立した画像評価委員が評価した。

安全性の主要評価項目とした①手技 30 日後までの死亡の発生、②手技 30 日後までの脳卒中の発生、③手技 30 日後までの重篤な出血性合併症の発生では、死亡の発生、重篤な出血性合併症の発生はなく、脳卒中が 27 例中 4 例(14.8%)に発現した。

重篤な有害事象は 6 例(22.2%)に 10 件発現した(てんかん 2 件、硬膜動静脈瘻、脳出血、出血性脳梗塞、誤嚥性肺炎、肺炎、肺塞栓症、深部静脈血栓症、低血圧が各 1 件)。これらのうち、低血圧については本品との因果関係が否定できない、硬膜動静脈瘻とてんかんについては手技との因果関係が否定できないとされたが、その他の事象はいずれも因果関係が否定できるものであった。

不具合は 3 例に 3 件発現した。カテーテル断裂、カテーテル内での ONYX の凝固、バルーンカテーテル抜去困難が各 1 件で、カテーテル断裂、バルーンカテーテル抜去困難は、体内遺残となった。

【保管方法及び有効期間等】

* 1. 保管方法

直射日光を避け、乾燥した場所で保管すること。

2. 有効期間

有効期間は自己認証(当社データ)による。

有効期間については外装表示参照。

【承認条件】

1. 本品を用いた脳動静脈奇形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. 主要文献

- 1) Murayama Y, Vinuela F, Ulhoa A, Akiba Y, et.al. Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations: preliminary histopathological studies in swine rete mirabile. Neurosurgery. 1998 Nov;43(5):1164–75.

- 2) Dernell WS, Straw RC, Withrow SJ, et al. Apparent interaction of dimethyl sulfoxide with cisplatin released from polymer delivery devices injected subcutaneously in dogs. Journal of Drug Targeting. 1998;5(5):391–396.
- 3) Fischer SJ, Benson LM, Fauq A, Naylor S, Windebank AJ. Cisplatin and dimethyl sulfoxide react to form an adducted compound with reduced cytotoxicity and neurotoxicity. Neurotoxicology. May 2008;29(3):444–452.
- 4) Pommier RF, Woltering EA, Milo G, Fletcher WS. Cytotoxicity of dimethyl sulfoxide and antineoplastic combinations against human tumors. American journal of surgery. May 1988;155(5):672–676.
- 5) Uribe PM, Mueller MA, Gleichman JS, et al. Dimethyl sulfoxide (DMSO) exacerbates cisplatin-induced sensory hair cell death in zebrafish (Danio rerio). PLoS one. 2013;8(2):e55359.
- 6) Yoon MY, Kim SJ, Lee B-H, Chung J-H, Kim YC. Effects of dimethylsulfoxide on metabolism and toxicity of acetaminophen in mice. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 2006;29(8):1618–1624.
- 7) Park Y, Smith RD, Combs AB, Kehrner JP. Prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by dimethyl sulfoxide. Toxicology. Nov 14 1988;52(1-2):165–175.
- 8) Knott LJ. Safety of intravenous dimethylsulphoxide. Lancet (London, England). Dec 13 1980;2(8207):1299.
- 9) Swanson BN, Boppana VK, Vlasses PH, Rotmensch HH, Ferguson RK. Dimethyl sulfoxide inhibits bioactivation of sulindac. The Journal of laboratory and clinical medicine. Jul 1983;102(1):95–101.

2. 文献請求先

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】を参照すること。

【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：日本メドトロニック株式会社

カスタマーサポートセンター 0120-998-167

(文献請求先も同じ)

製造業者：マイクロセラピューティックス社(アメリカ合衆国)

[Micro Therapeutics, Inc.]