

\*\*2024年6月(第3版)  
\*2024年3月(第2版)

承認番号: 30500BZX00101000

医療用品 4 整形用品  
高度管理医療機器 人工心膜用補綴材 36182000

## 弁周囲逆流閉鎖セット

再使用禁止

### 【警告】

#### 使用方法

1. 本品の使用は、関係学会の定める医師及び施設基準にて、施設基準を満たし且つ本品の製造販売業者によるトレーニングを受講した医師のみにより行うこと[適切に使用されない場合、重篤な有害事象が発現するおそれがあるため]。
2. 本品を用いた治療を選択する際には、心臓外科医、循環器内科医および心エコー医を含む医療チームにより、本品のリスク・ベネフィットについて慎重に検討すること[本品を用いた治療では、一定頻度で手技不成功が生じる可能性があるため]。
3. 術中にオクルーダーによる塞栓や脱落が生じた場合、スネアカテーテル等と径の大きいシースを使用して直ちにオクルーダーを回収すること。また、オクルーダー回収処置が行えるようにあらかじめ準備しておくこと[心臓や肺の重要な機能の損傷および感染症を引き起こす可能性があるため]。
4. オクルーダーを離脱する際にはリアルタイム 3D 経食道心エコー(RT 3D TEE)によってデバイスが適切に配置されていること、およびオクルーダーが正常な形状で留置されていることを確認すること。[欠損孔の閉鎖が不十分であったり、組織損傷やオクルーダー脱落の可能性があるため]。
5. オクルーダーをプッシャー離脱前にシース内へ引き戻して回収する場合には、オクルーダーを展開させた状態で心血管内を移動させないこと[組織損傷の可能性があるため]。
6. オクルーダーのシース内への引き戻しは 3 回を超えて行わないこと。[組織損傷の可能性、およびシース先端の破損によりオクルーダーの回収が困難となる可能性があるため]。
7. オクルーダーを複数留置するときは、適切に留置できるかどうか十分に検討すること。また、オクルーダーを複数留置した患者は慎重な観察が必要である[オクルーダー脱落やオクルーダー留置後の欠損孔の拡大等のリスクが高まるため]。

### 【禁忌・禁止】

#### 使用方法

1. 再使用禁止
2. 再滅菌禁止

#### 適用対象(患者)

1. 凝固機能障害を有する患者[過剰な出血等の可能性があるため]。
2. 手術1ヶ月以内に急性感染症又は活動性感染症を発症した患者[心内膜炎、感染又は敗血症を引き起こす可能性があるため]。
3. デバイスが通過する血管内又は心臓内もしくはその近傍において過去 30 日以内に血栓を生じた患者[血栓塞栓症を引き起こす可能性があるため]。
4. ニチノール、ニッケル又はチタニウムに対してアレルギーを有する患者。
5. 術後の抗凝固療法/抗血小板療法が困難な患者[血栓塞栓症を引き起こす可能性があるため。]

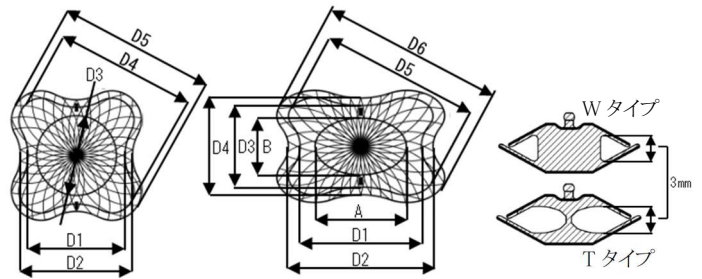
### \*\*【形状・構造及び原理等】

#### 形状・構造

本品は、経カテーテル送達器具を介して本体(オクルーダー)を経皮的に病変部に留置し、欠損孔を閉鎖する人工補綴材セットである。心臓内に留置するオクルーダー、留置のために用いる専用のプッシャー及びオクルーダーをシースに挿入するためのローダーからなる。オクルーダーはニッケルチタン合金のワイヤーを編んだものからなる自己拡張型の人工補綴材であり、中心部のウエストとその両端のディスクからなる。ディスクの内側にはポリエチレンテレフタレート製パッチが縫い付けされて

いる。また、遠位側のディスクには2つの放射線不透過性マーカーを有しており、近位側のディスクにはプッシャーと接続するためのボールが溶接されている。ディスク形状は正方形と長方形があり、ウエスト形状はWタイプとTタイプがある。ウエストは欠損孔内に配置される。欠損孔が僧帽弁位の場合には2つのディスクはそれぞれ心房及び心室側に配置され、大動脈弁位の場合には上行大動脈及び心室側に配置されるよう設計されている。

#### \*\*1. オクルーダー



正方形ディスク

長方形ディスク

D1: 近位ディスク長さ

D1xD3: 近位ディスク長さ×幅

D2: 遠位ディスク長さ

D2xD4: 遠位ディスク長さ×幅

D3: 正方形ディスク接続部径

AxB: 長方形ディスク接続部長さ×幅

D4: 近位ディスク対角長さ

D5: 近位ディスク対角長さ

D5: 遠位ディスク対角長さ

D6: 遠位ディスク対角長さ

#### 正方形ディスク Wタイプ

モデル番号	D1 (mm)	D2 (mm)	D3 (mm)	D4 (mm)	D5 (mm)	ローダーサイズ	**推奨シースサイズ*1	*対応プッシャー(色)
60PLD04W	7.5	9	4	11.5	13	6Fr	6Fr	50FP100
60PLD05W	8.5	10	5	12.5	14	6Fr	6Fr	(ダークブルー) 55PP125
60PLD06W	9.5	11	6	14	16	6Fr	6Fr	55PP125L
60PLD07W	10.5	12	7	16	17	7Fr	7Fr	(ライトブルー)

#### 正方形ディスク Tタイプ

モデル番号	D1 (mm)	D2 (mm)	D4 (mm)	D5 (mm)	ローダーサイズ	**推奨シースサイズ*1	*対応プッシャー(色)
62PLD03T	7	8	10	11.5	6Fr	6Fr	50FP100
62PLD05T	8.5	10	12.5	14	6Fr	6Fr	(ダークブルー) 55PP125
62PLD07T	11	12	16	17	7Fr	7Fr	55PP125L (ライトブルー)

#### 長方形ディスク Wタイプ

モデル番号	AxB (mm)	D1xD3 (mm)	D2xD4 (mm)	D5 (mm)	D6 (mm)	ローダーサイズ	**推奨シースサイズ*1	*対応プッシャー(色)
61PLD04W	4x2	8x6	9x7	10	11.5	6Fr	6Fr	50FP100
61PLD06W	6x3	10x7	11x8	12.5	14	6Fr	6Fr	(ダークブルー) 55PP125
61PLD08W	8x4	12x8	14x10	15	16.5	7Fr	7Fr	55PP125L
61PLD10W	10x4	14x8	16x10	17	19	8Fr	8Fr	(ライトブルー)
61PLD12W	12x5	16x9	17x10	19	21	9Fr	9Fr	50FP120
61PLD14W	14x6	19x11	21x13	22	24	9Fr	9Fr	(ダークグリーン) 55PP165
61PLD16W	16x8	20x12	23x14	24.5	26.5	10Fr	10Fr	55PP165L
61PLD18W	18x10	22x14	24x16	26.5	28.5	10Fr	10Fr	(イエロー)

長方形ディスク T タイプ

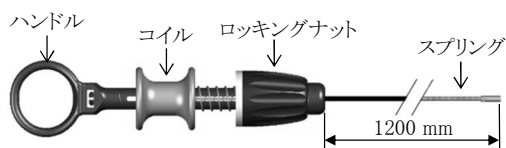
モデル番号	D1xD3 (mm)	D2xD4 (mm)	D5 (mm)	D6 (mm)	ローダーサイズ	**推奨シースサイズ*1	*対応プッシャー(色)
63PLD05T	9x6	10x8	11.5	13	6Fr	6Fr	50FP100 (ダークブルー)
63PLD07T	11x8	12x9	14	16	7Fr	7Fr	55PP125
63PLD10T	14x8	16x10	17	19	8Fr	8Fr	55PP125L (ライトブルー)
63PLD12T	16x9	17x11	19	21	9Fr	9Fr	50FP120 (ダークグリーン) 55PP165 55PP165L (イエロー)

※1 オクルーダーの送達には下表のデリバリーセット(デリバリーシース)を使用することができる。

販売名	承認番号
Occlutech デリバリーセット III	30600BZX00084000

2. プッシャー

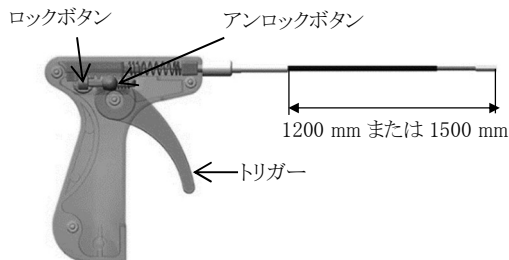
\* <フレックスプッシャー>



・ 先端部拡大図(展開させた状態)



\* <ピストルプッシャー>



・ 先端部拡大図(展開させた状態)



3. ローダー



\* 主要原材料

1. オクルーダー: ニッケルチタン合金、ポリエチレンテレフタレート、金
2. プッシャー:
  - <フレックスプッシャー>: ステンレス鋼
  - <ピストルプッシャー>: チタン合金、ステンレス鋼、フッ化エチレンプロピレン
3. ローダー: ポリエーテルブロックアミド、ポリテトラフルオロエチレン

【使用目的又は効果】

本品は、大動脈弁位または僧帽弁位における人工心臓弁留置術後の人工弁周囲逆流に起因する症候性の心不全もしくは機械的溶血性貧血を有し、かつ外科的手術リスクが高く、本品による治療が当該患者にとって最善であると判断された患者を対象に、欠損孔を経皮的に閉鎖することを目的とする。

ただし、経カテーテル心臓弁に発生した人工弁周囲逆流の治療を除く。

\*【使用方法等】

1. 機器の準備  
使用前に以下を確認すること。異常が認められた場合は使用を中止し、別のデバイスを使用すること。
    - (1) オクルーダーの変形・メッシュの損傷等。
    - (2) オクルーダーに対するプッシャーのサイズが正しいこと。
    - (3) オクルーダーがプッシャーに適切に接続できること。
  - \* (4) フレックスプッシャーのコイルを押す、またはピストルプッシャーのトリガーを引くことにより、オクルーダーをプッシャーからリリースできること。
  - (5) オクルーダーをプッシャーと接続した後に数回軽く引っ張り、オクルーダーがプッシャーに確実に取り付けられているかを確認すること。
  - (6) 滅菌された生理食塩液に浸漬した状態でオクルーダーをローダー内で前後に移動させ、オクルーダーが元の形状に戻るかを確認すること。
2. 欠損孔の測定およびオクルーダーの選択
    - (1) リアルタイム 3D TEE、心臓内心エコー (ICE) 検査および CT 検査により、正しいサイズのオクルーダーを選択する。
      - 1) ディスク形状: PVL が覆われ、かつ人工弁に干渉しない形状/サイズを選択すること。PVL 形状が円形の場合には正方形、三日月形やスリット形の場合には長方形が推奨される。
      - 2) ウェスト形状: W タイプは PVL サイズに合ったウェストサイズを選択すること。T タイプは不規則な形状、あるいは W タイプが合わない狭い PVL の場合に選択すること。
    - (2) オクルーダーの幅と長さはフロージェット断面からの多平面再構成における PVL 断面積 (CSA) の最小 (幅) および最大 (長さ) の寸法と一致するデバイスを選択する。この時、両方のディスクの完全な展開を確実にし、オクルーダーの展開不良を回避するために、大きなサイズのオクルーダーを選択しないこと。ディスクが心内構造と接触することなく、すべての欠損孔が覆われている場合、選択したオクルーダーのサイズは適切である。
  3. 僧帽弁位人工弁周囲逆流への適用  
僧帽弁位の治療では、原則として心尖部アプローチが選択される。心尖部アプローチが困難な場合は医師の判断により、以下のアプローチのうち、最適なアプローチを選択すること。
    - (1) 心尖部アプローチ  
左心室の心尖部を特定し欠損孔に向かって穿刺する。短いシースを挿入し、欠損孔を通過させ左心房まで進める。デリバリーシースを介して本品を挿入し、欠損孔を閉鎖する。  
**注意** 手技は開胸術の担当外科医と共同で実施すること。
    - (2) 順行性アプローチ  
シースを右大腿静脈に挿入後、心房中隔穿刺を行う。抗凝固薬として、未分画ヘパリンを適宜投与する。適切なサイズおよび形状のカテーテルを左心房から左心室に向かって進め、欠損孔を通過させる。デリバリーシースを介して本品を挿入し、欠損孔を閉鎖する。
    - (3) 逆行性アプローチ  
欠損孔の位置に応じて、適切なサイズおよび形状のカテーテルを大腿動脈に挿入し、左心室から左心房に進め、欠損孔を通過させる。抗凝固薬として、未分画ヘパリンを適宜投与する。挿入したカテーテル経由でガイドワイヤーを左心房へ進める。ガイドワイヤーをスネアし、動静脈ループを確立する。デリバリーシースを大腿静脈から順行性に進める。(場合によってはスネアカテーテルを使用せずに動静脈ループを確立することも可能) デリバリーシースを介して本品を挿入し、欠損孔を閉鎖する。
  4. 大動脈弁位人工弁周囲逆流への適用  
大動脈弁位の治療では、原則として逆行性アプローチが選択される。逆行性アプローチが困難な場合は医師の判断により、適切なアプローチを選択すること。
    - (1) 逆行性アプローチ  
カテーテルを介してガイドワイヤーを挿入し、上行大動脈から左心室へガイドワイヤーを配置する。デリバリーシースを介して本品を挿入し、欠損孔を閉鎖する。
    - (2) 心尖部アプローチ  
左心室の心尖部を特定し欠損孔に向かって穿刺する。カテーテル

を介してガイドワイヤーを挿入し、上行大動脈へガイドワイヤーを配置する。

デリバリーシースを介して本品を挿入し、欠損孔を閉鎖する。

### 5. 操作手順

**注意** デリバリーシースは、本品のオクルーダー及びプッシャーに適したサイズのものを使用すること。

- (1) X線または TEE/ICE のガイダンスの下、ダイレクターとガイドワイヤーを使用して、適切なサイズのデリバリーシースの先端を目的の最終位置に配置する。

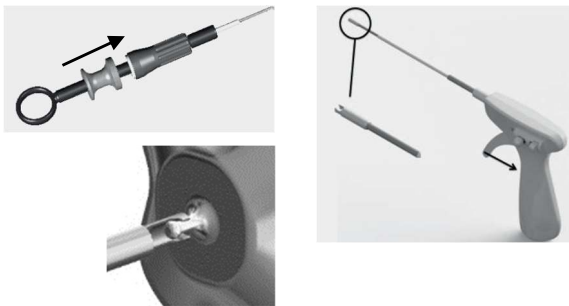
**注意** 血液を吸引して、デリバリーシースから空気や血栓を取り除くこと。

- (2) オクルーダー及びプッシャーを滅菌パッケージから取り出し、オクルーダーを滅菌された生理食塩液に浸漬する。プッシャーをローダーに挿入し、通過させる。

- \* (3) ピックアップを前方に押し出して展開させ、オクルーダーのボールを掴んで接続する。

- ・ フレックスプッシャーの場合: コイルを前方に押し出してピックアップを前方に押し出して展開させ、オクルーダーと接続する。

- ・ ピistolプッシャーの場合: トリガーを引いてピックアップを前方に押し出して展開させ、オクルーダーと接続する。



- \* (4) ピックアップを引き戻し、プッシャーにオクルーダーが固定されたことを確認する。

- ・ フレックスプッシャーの場合: コイルを元の位置に戻し、ピックアップを引き戻し、オクルーダーを固定する。

- ・ ピistolプッシャーの場合: トリガーを元の位置に戻し、ピックアップを引き戻し、オクルーダーを固定する。

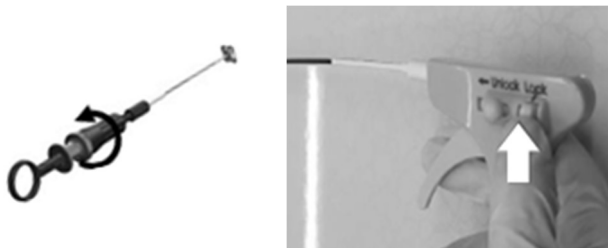


**注意** オクルーダーは対応するプッシャーと接続して使用すること。プッシャーのコイルの色とオクルーダーのラベルの色が一致する組合せで使用すること。プッシャーとオクルーダーの接続は、プッシャーを真っすぐの状態にして行うこと。

- \* (5) 意図せずにオクルーダーが離脱するのを防ぐため、プッシャーをロックする。

- ・ フレックスプッシャーの場合: ロッキングナットを反時計回りに回転させる。

- ・ ピistolプッシャーの場合: ロックボタンを押す。



- (6) ローダー内に気泡が入らないよう、生理食塩液中でローダー内にオクルーダーをゆっくりと引き込む。内部の気泡を完全に除去するために、ローダー内部をフラッシュする。

- (7) ダイレクターとガイドワイヤーを慎重に取り外し、デリバリーシースにローダーを取り付ける。

**注意** 空気塞栓が発生するリスクがあるため、ダイレクターとガイドワイヤーを取り外し、ローダーを取り付ける前にデリバリーシース内の気泡を確実に除去すること。

- (8) プッシャーを用いてローダーからデリバリーシース内にオクルーダーをゆっくりと押し進める。

**注意** 空気塞栓が発生するリスクがあるため、ローダーとデリバリーシースから確実に気泡を除去すること。

- (9) プッシャーを用いてオクルーダーが回転しないようゆっくりとシース先端まで押し進め、遠位ディスクを展開する。拍動と同期して動く弾性抵抗が得られ、TEE によって遠位ディスクが弁周囲欠損孔にフィットしていることが確認されるまで、デリバリーシステム全体(デリバリーシースとプッシャー)を欠損孔に向かって注意深く引き戻す。

- (10) デリバリーシースを欠損孔の近位側に引き込み、近位ディスクをゆっくりと展開する。逆流の残存がないことやオクルーダーの位置が最適であることを確認するために、造影剤を心腔に注入して造影透視検査を実施する。デバイスが正しい位置に留置されていることを確認後、やさしく押し引き操作を行い、オクルーダーがしっかりと欠損孔に固定されていることを確認する。

**注意** デバイスが正しく留置できていない場合や固定が不安定な場合は、デバイスをシース内に引き戻し、再留置すること。オクルーダーはプッシャーに接続されている限り、デリバリーシースに引き戻すことができる。また、TEE にて弁輪の視認性が悪く、デバイスの適切な留置位置を確認できない場合は、オクルーダーが脱落する可能性があるため、オクルーダーを除去すること。

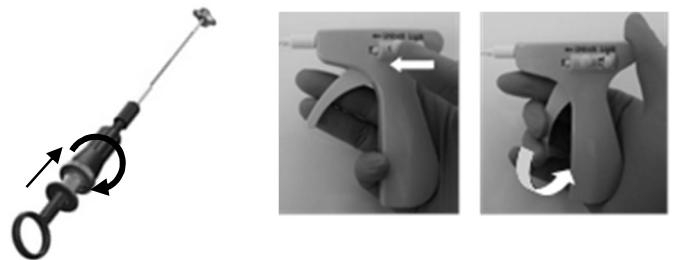
**注意** シースへの引き戻し回数が 3 回を超えないこと。3 回を超える場合は、再展開せずにデリバリーシステム全体を抜去し、新しいシステムに交換すること。3 回を超えて引き戻し操作を繰り返した場合、組織損傷の恐れ、およびシース先端の破損により、オクルーダーの回収が困難となる可能性がある。

**注意** オクルーダーの留置の際、ディスクが弁尖と重ならない位置に留置すること。また、遠位および近位ディスクに「コブラ効果」(ディスクが十分に展開せず、平盤状でなく球状になること)等の形状異常が発生していないことを確認すること。これらが発生した場合、十分な逆流閉鎖効果が得られない可能性があるため、オクルーダーを除去すること。

- \* (11) X線透視下でピックアップの固定を解除してオクルーダーをリリースする。リリース中は、デリバリーシースの先端をオクルーダーの近位端に接触させ、オクルーダーを所定の位置に保持する。

- ・ フレックスプッシャーの場合: ロッキングナットを時計回りに回転させロックを解除し、コイルを前方に押し出すことによりオクルーダーをリリースする。

- ・ ピistolプッシャーの場合: アンロックボタンをスライドさせロックを解除し、トリガーをゆっくりと引くことによりオクルーダーをリリースする。



- (12) オクルーダーをリリースした後、デリバリーシステム全体を抜去する。

### 【使用上の注意】

#### 使用注意

1. 過去 30 日以内に心筋梗塞を発症、もしくは外科的バイパス術を施行した患者[治療の侵襲性により状態が悪化する可能性があるため]。
2. 造影剤に対して過敏である患者への適用。

#### 重要な基本的注意

本治療は、循環器内科医と心臓外科医のハートチームにて行うこと。

#### 1. 手術前

- (1) 画像診断に基づき、ハートチームによる治療方針のプランニングを行うこと。

- 1) ホスト弁の確認

- ・生体弁などの視認性が不良な弁については、ホスト弁の構造、マーカーの位置などを予め確認しておくこと。
- ・術中に想定されるホスト弁の視認性不良のリスクに対応する手段や緊急時の対応について、事前に確認・情報共有を行うこと。

## 2) アプローチの検討

- ・大動脈弁の治療は原則、逆行性アプローチとする。
- ・僧帽弁の治療は原則、心尖部アプローチとする。ただし、全身状態が良好でない場合やワイヤリングが困難な患者には経大腿アプローチを検討すること。

## 3) デバイスの選択

- ・Wタイプの場合は、ウエストサイズとPVLサイズを合わせる。特に、楕円形のウエストを有する長方形ディスクの場合は注意すること。
- ・弁尖の動きを制限しないよう、過度に大きなディスクサイズを選択しないこと。
- ・PVL が深い場合、W タイプのウエストは変形する可能性があるため、注意すること。必要に応じてTタイプの選択を検討すること。

(2) 手技前日までに抗血小板/抗凝固療法を適切に開始すること。

(3) 手術当日に、心内膜炎予防のため、標準的な抗生物質の投与を行うこと。

## 2. 手術中

(1) 処置手技中は、医師の判断により患者が十分な抗凝固療法を受けるように注意する必要がある。

(2) 本品の使用にあたっては、術中のリアルタイム 3D TEE (RT 3D TEE) の実施を必須とする。経食道心エコー検査により、欠損孔のサイズ、形状、並びに心臓内組織の状態が本品留置に適しているか確認し、オクルーダーの留置位置を検討すること。また、留置手技時の監視を行うこと。

(3) 心尖部アプローチを行う際の開胸手技においては、心臓外科医が主導で行うこと。

(4) 複数のデバイスを留置する場合

1) 1 個の PVL を 1 個のデバイスで閉鎖する場合:

隣り合う PVL の距離が近接している場合は、ディスクどうしが重なるリスクを踏まえ、ディスクサイズを慎重に選定すること。

2) 1 個の PVL を複数個のデバイスで閉鎖する場合:

- ・PVL サイズが大きく人工弁が動揺するリスクがある場合は、デバイス脱落による塞栓のリスクがあるため、本治療は推奨されない。

- ・デバイスを留置する場合は、ディスクどうしが重なるリスクを避け、かつ残存リークによる症状悪化のリスクを避けるため、デバイスを隙間なく配置すること。

## 3. 手術後(オクルーダー留置後)

(1) オクルーダー留置後は適切な間隔で必要な検査を行い、オクルーダーの状態を確認すること。

(2) 術後 6 ヶ月は適切な抗血小板/抗凝固療法を行うこと。併用すべき抗血小板/抗凝固療法については、出血リスクなどに応じて、医師が個別に判断すること。国内臨床試験において推奨された抗血小板療法については、【臨床成績】を参照のこと。術後は医師の判断及び/又は医療機関の標準的な手順にしたがって、適切な感染性心内膜炎予防を行うこと。

(3) 留置後、少なくとも 2 週間は激しい運動を行わないよう患者に指導すること。

## 4. MRI 情報

オクルーダーは条件付き MR 対応である。

非臨床試験によって本品は MR Conditional (条件付き MR 対応) であることが示されている。本品を留置した患者に対して、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。

- ・静磁場強度: 1.5 T または 3.0 T
- ・最大空間磁場勾配: 40 T/m (4000 Gauss/cm) (外挿値)
- ・MR 装置が示す全身平均比吸収率(SAR): 2 W/kg (通常動作モード)

上記条件で 15 分の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 1.9°C。

本品が 3T の MR 装置における勾配磁場エコー法による撮像で生じるアーチファクトは本品の実像から 5 mm。

1.5T または 3T 以外の MR システムでの本品の評価は行われていない。

5. デバイスが通過する、あるいは通過する近傍の血管内、心臓内に

血栓を有する患者への適用

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[血栓塞栓症を引き起こす可能性があるため]。

## 不具合・有害事象

本品の使用に伴い、以下のような不具合・有害事象を引き起こす可能性がある。

### 重大な不具合

- ・オクルーダーの破損/展開不良/回収困難/挿入・抜去困難/脱落/変形/移動/離脱困難/意図しない離脱
- ・ブッシュの破損/変形/破断

### 重大な有害事象

- |                                 |                  |
|---------------------------------|------------------|
| ・死亡                             | ・心不全の悪化          |
| ・溶血性貧血の悪化                       | ・血小板減少症          |
| ・感染症(心内膜炎を含む)                   | ・不整脈             |
| ・腎不全/腎機能悪化                      | ・出血              |
| ・胸水貯留                           | ・血管解離            |
| ・仮性動脈瘤                          | ・頭蓋内出血           |
| ・乳頭筋、腱索の損傷                      | ・オクルーダーの移動/塞栓    |
| ・心疾患による塞栓                       | ・塞栓症(空気/異物/血栓等)  |
| ・脳卒中                            | ・脳血管系合併症(TIAを含む) |
| ・血管穿孔/心穿孔/心侵食                   | ・機器または人工弁感染      |
| ・心筋内又は心膜内下の出血                   | ・血腫              |
| ・動静脈瘻                           | ・血管攣縮            |
| ・心嚢液貯留/心タンポナーデ                  | ・発熱              |
| ・敗血症                            | ・一時的な血行動態悪化      |
| ・残存閉塞の増悪                        | ・短絡の再発           |
| ・狭心症/心筋梗塞                       | ・末梢神経障害          |
| ・皮疹                             | ・疼痛/圧痛           |
| ・放射線皮膚障害                        | ・嘔気/嘔吐           |
| ・呼吸停止/無呼吸                       | ・血胸              |
| ・肺損傷                            | ・心筋破裂            |
| ・冠動脈損傷/閉塞                       | ・高血圧/低血圧         |
| ・肺炎                             | ・穿刺部合併症          |
| ・アレルギー/アナフィラキシー                 | ・肝不全             |
| ・食道損傷                           | ・頭痛/片頭痛          |
| ・神経学的変化/障害                      | ・心停止             |
| ・麻酔反応                           | ・弁周囲逆流の拡大・持続     |
| ・発作                             | ・溶血              |
| ・弁損傷/弁閉塞/弁逆流/弁閉鎖不全              |                  |
| ・アテローム性動脈硬化性心疾患による血液凝固、血管裂傷、塞栓症 |                  |

### その他の有害事象

- |               |          |
|---------------|----------|
| ・循環虚脱/低心拍量    | ・手技による骨折 |
| ・電解質異常/アシドーシス | ・尿道損傷    |
| ・嚥下障害         |          |

### 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

本品は、妊娠しているあるいは妊娠している可能性の高い患者及び小児においては安全性及び有効性は確認されていない。

### \*【臨床成績】

#### \* 国内臨床試験成績

弁周囲逆流閉鎖セット(本品)を用いた RESEAL 試験が本邦の医療機関 5 施設において 2016 年 11 月~2019 年 1 月に実施された。本試験には 30 症例が登録され、28 症例に本品が留置された。主な臨床成績は以下の通り。

#### 1. 安全性に関する試験成績

(1) 術後 30 日死亡及び院内死亡の割合

29 例中死亡例が 1 例(3.4%)、生存例が 28 例(96.6%)であった。死亡例の 1 例は、呼吸不全のため死亡した症例で、本品との関連性及び手技との関連性はなかった。

(2) 術後 24 週もしくは中止時までの有害事象割合

有害事象発現例数は 29 例中 27 例(93.1%)であった。2 例以上発現した有害事象は、心不全の悪化が 9 例(31.0%)、疼痛が 8 例(27.6%)、貧血、溶血性貧血が各 6 例(20.7%)、腎機能悪化が 5 例(17.2%)、便秘、不整脈、せん妄、低カルウム血症が各 4 例(13.8%)、嘔吐、尿路感染症、敗血症、出血、胸水、不眠症、血小板減少症が各 3 例(10.3%)、感冒、インフルエンザ、肺炎、肝不全、呼吸不全が各 2 例(6.9%)であった。

(3) 本品との因果関係を否定できない重篤な有害事象

試験中に 6 例(12 件)発生し、その内訳は、溶血性貧血が 3 例(9



件)、心不全の悪化が3例(3件)であった。これらは本試験の追跡調査終了までに全例が回復または軽快した。

(4) 不具合発生割合

不具合発現例数が29例中1例(3.4%)で発生し、その内訳は治療機器脱落であった。

2. 有効性に関する試験成績

(1) デバイスの手技成功割合

成功例が19例(65.5%)及び不成功例が10例(34.5%)であった(p=0.5617)。

デバイスの手技成功は以下の1~3の評価項目すべてを満たす患者とする。

- 1) 閉鎖デバイスがしっかりと欠損孔を閉鎖しており欠損孔で固定していること。
- 2) すでに留置されていた人工弁に干渉しないこと。
- 3) PVL重症度が1グレード以上低下していること。

なお、本試験における手技不成功例10例の内訳は以下のとおり。

定義1,2,3の不成功例:1例

定義2の不成功例:1例

定義3の不成功例:8例

(2) 溶血性貧血の評価(組み入れ基準:溶血性貧血症例)

LDHの2日後、1週後、4週後に有意な低下、ヘモグロビンの2日後に有意な増加、ヘマトクリットの1週後に有意な増加、網赤血球の2日後、1週後、12週後、24週後には有意な低下が認められた。血清ビリルビン、尿中ビリルビン及び尿中ウロビリノーゲンについては試験期間中に有意な変化は認められなかった。

項目	ベースライン	2日	1週	4週	12週	24週
例数	19	18	18	17	15	14
LDH (U/L)	平均 1811.6 SD 1131.08 p値 -	平均 1279.2 SD 800.60 p値 0.0002	平均 1302.6 SD 962.41 p値 0.0086	平均 1453.9 SD 1108.38 p値 0.0397	平均 1579.7 SD 1466.02 p値 0.5442	平均 1504.7 SD 1170.77 p値 0.1165
ヘモグロビン (g/dL)	平均 9.04 SD 1.729 p値 -	平均 10.13 SD 1.365 p値 0.0296	平均 9.88 SD 1.221 p値 0.0744	平均 9.17 SD 2.325 p値 0.8773	平均 9.43 SD 1.733 p値 0.6266	平均 8.93 SD 1.229 p値 0.7196
ヘマトクリット(%)	平均 28.18 SD 4.964 p値 -	平均 30.64 SD 4.323 p値 0.0583	平均 30.73 SD 3.698 p値 0.0466	平均 28.89 SD 6.857 p値 0.7060	平均 29.59 SD 5.150 p値 0.5816	平均 28.29 SD 4.248 p値 0.6057
網赤血球数(%)	平均 51.14 SD 22.246 p値 -	平均 41.36 SD 14.005 p値 0.0066	平均 35.61 SD 19.619 p値 0.0084	平均 52.78 SD 29.853 p値 0.8169	平均 40.77 SD 18.655 p値 0.0433	平均 38.60 SD 24.257 p値 0.0123
血清ビリルビン (mg/dL)	平均 2.38 SD 1.307 p値 -	平均 2.47 SD 1.242 p値 0.7429	平均 1.99 SD 1.308 p値 0.0985	平均 2.12 SD 1.245 p値 0.2118	平均 2.21 SD 1.088 p値 0.8074	平均 2.16 SD 1.247 p値 0.7776
尿中ビリルビン	(-) 18(100.0) (±) 0(0.0) (+) 0(0.0) (++) 0(0.0) (+++)	17(100.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0)	17(100.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0)	16(100.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0)	14(100.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0)	13(100.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0)
尿中ウロビリノーゲン	(-) 1 (±) 17(94.4) (+) 0(0.0) (++) 0(0.0) (+++)	2 14(82.4) 1(5.9) 0(0.0) 0(0.0)	2 13(76.5) 1(5.9) 1(5.9) 0(0.0)	3 12(75.0) 1(6.2) 1(6.2) 0(0.0)	5 13(92.9) 1(7.1) 0(0.0) 0(0.0)	6 13(100.0) 0(0.0) 0(0.0) 0(0.0)
計	18(100.0)	17(100.0)	17(100.0)	16(100.0)	14(100.0)	13(100.0)
不明	1	2	2	3	5	6
p値	-	-	-	-	-	-

(3) 逆流の評価

1) 心エコーによる逆流の評価

Arribas-Jimenezらの論文\*を参考とし、複数の評価項目を組入れた複合的な評価法を用いて、コアラボにて評価をおこなった。評価方法は以下のとおり。

僧帽弁位の評価法

評価項目	PVLグレード			
	極軽度	軽度	中等度	高度
Systolic flow reversal in the pulmonary veins. (PW Doppler 法による)	Systolic dominance (VTIs/VTId >1)	Systolic mild blunting (VTIs/VTId: 0.5 to 1)	Systolic blunting (VTIs/VTId: 0 to 0.5)	Systolic flow reversal
Proximal Flow Convergence	Absent	Minimal	Intermediate	Large
VC width (2D or 3D)	<1.5	1.5-2.9	3.0-6.9	≥7.0
VCA (cm <sup>2</sup> ) (2D or 3D)	<0.05	0.05-0.19	0.2-0.39	≥0.4
Color flow jet area (cm <sup>2</sup> )	<2	2.0-3.9	4-9.9	≥10

大動脈弁位の評価法

評価項目	PVLグレード			
	極軽度	軽度	中等度	高度
Diastolic flow reversal in the descending Aorta (PW Doppler 法による)	Absent	Absent or brief early diastolic	Intermediate	Prominent holodiastolic
Proximal Flow Convergence	Absent	Absent	Possible	Often Present
VC width (2D or 3D)	<2.0	2.0-3.9	4.0-5.9	≥6.0
VCA (cm <sup>2</sup> ) (2D or 3D)	<0.05	0.05-0.19	0.2-0.39	≥0.4
Circumferential extent (%)	<5	5-9	10-29	≥30

\*Arribas-Jimenez A et al. Utility of Real-Time 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography in the Assessment of Mitral Paravalvular Leak. Circ J. 2016

経食道心エコー図検査による僧帽弁位 PVL 評価では、留置後及び4週後に有意な改善が認められた。

経食道心エコー図検査による大動脈弁位 PVL 評価では、留置後、4週後及び24週後において全例に改善が認められた。

項目	留置前	留置後	4週	24週	
PVL 評価 (全体)	極軽度	0(0.0)	3(10.7)	4(19.0)	1(5.6)
	軽度	1(3.6)	12(42.9)	5(23.8)	8(44.4)
	中等度	13(46.4)	11(39.3)	8(38.1)	6(33.3)
	高度	14(50.0)	2(7.1)	4(19.0)	3(16.7)
	計	28(100.0)	28(100.0)	21(100.0)	18(100.0)
p値	-	0.0001	0.0038	0.0199	
PVL 評価 (僧帽弁位)	極軽度	0(0.0)	2(8.0)	3(16.7)	0(0.0)
	軽度	1(4.0)	10(40.0)	3(16.7)	6(40.0)
	中等度	12(48.0)	11(44.0)	8(44.4)	6(40.0)
	高度	12(48.0)	2(8.0)	4(22.2)	3(20.0)
	計	25(100.0)	25(100.0)	18(100.0)	15(100.0)
p値	-	0.0002	0.0163	0.0973	
PVL 評価 (大動脈弁)	極軽度	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)
	軽度	0(0.0)	2(66.7)	2(66.7)	2(66.7)
	中等度	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	高度	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	計	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)
p値	-	0.2500	0.2500	0.2500	

2) 左室および右室機能

経胸壁心エコー図検査による左室駆出率、下大静脈径及び最大三尖弁逆流速度は、試験期間を通してベースラインから有意な変化は認められなかった。

3) 左室径および容積

経胸壁心エコー図検査による左室拡張/収縮末期径、および左室収縮末期容積は、試験期間を通してベースラインから有意な変化はなかった。左室拡張末期容積については、術後4週後に有意な減少が認められた。

4) 左房径および容積

経胸壁心エコー図検査による左房径は、試験期間を通してベースラインから有意な変化はなかった。左房容積については、12週後及び24週後に有意な減少が認められた。

項目	ベースライン	1週	4週	12週	24週
左室拡張末期径(mm)	例数 29 平均 49.1 SD 7.27 p値 0.1439	26 49.8 8.55 0.1439	25 49.3 8.56 0.8856	23 49.7 9.01 0.7535	23 50.2 7.87 0.1439
左室収縮末期径(mm)	例数 29 平均 31.7 SD 7.05 p値 -	26 32.1 8.66 0.9146	25 32.0 8.79 0.7648	23 32.3 7.60 0.5248	23 33.1 8.72 0.1982
左房径(mm)	例数 29 平均 57.7 SD 14.31 p値 -	26 58.2 13.15 0.6810	25 58.5 13.04 0.8122	23 59.6 13.95 0.3298	23 58.1 13.40 0.1439
左房容量(ml)	例数 29 平均 364.90 SD 239.900 p値 -	25 321.24 194.957 0.0920	24 327.96 211.286 0.0887	21 300.10 195.779 0.0383	23 285.11 160.643 0.0213
左室拡張末期容量(ml)	例数 29 平均 123.66 SD 64.455 p値 -	25 118.70 50.437 0.1739	24 116.63 58.922 0.0477	21 118.91 57.654 0.4383	23 118.42 52.423 0.1279
左室収縮末期容量(ml)	例数 29 平均 60.17 SD 44.635 p値 -	25 57.14 39.750 0.1712	24 57.90 46.380 0.1111	21 56.05 43.096 0.3149	23 57.54 39.023 0.2210
左室駆出率(Method of Disk法)(%)	例数 29 平均 54.43 SD 11.100 p値 -	25 55.14 12.364 0.7404	24 54.42 11.597 0.9657	21 55.60 10.577 0.4486	23 54.67 10.941 0.8007
下大静脈径(呼吸時)(mm)	例数 29 平均 19.2 SD 4.77 p値 -	26 19.5 4.47 0.9059	25 18.5 5.48 0.2647	23 18.0 5.45 0.1854	23 17.7 4.79 0.0738
下大静脈径(吸気時)(mm)	例数 29 平均 13.55 SD 7.376 p値 -	26 14.42 7.425 0.307659	25 14.92 7.041 0.222044	23 15.26 7.263 0.074408	23 13.30 6.299 0.84069
最大三尖弁逆流速度(mm/sec)	例数 29 平均 3.10 SD 0.664 p値 -	26 2.92 0.794 0.0808	24 3.02 0.766 0.3707	22 3.16 0.572 0.9301	23 3.06 0.584 0.9956

(4) 心不全の重症度の改善度

1) SAS 代謝当量

12 週後、24 週後に有意な上昇が認められた。

項目	ベースライン	4週	12週	24週
SAS 代謝当量(METs)	例数 29 平均 3.1 SD 1.19 p値 -	25 3.6 1.44 0.0898	23 3.9 1.44 0.0391	23 4.4 1.41 0.0012

2) NYHA 心機能分類

4 週後、12 週後、24 週後に有意な改善が認められた。

項目	ベースライン	4週	12週	24週	
NYHA 心機能分類	クラス I	1(3.4)	5(20.0)	5(21.7)	6(26.1)
	クラス II	6(20.7)	13(52.0)	13(56.5)	13(56.5)
	クラス III	22(75.9)	7(28.0)	5(21.7)	4(17.4)
	クラス IV	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	計	29(100.0)	25(100.0)	23(100.0)	23(100.0)
p 値		0.0022	0.0020	0.0001	

3) BNP 値

心不全症例のみの log(BNP)では、4 週後は有意な低下が認められたが、他の時期に有意な変化は認められなかった。

項目	ベースライン	1週	4週	12週	24週
log(BNP)	例数 28 平均 5.04 SD 0.894 p 値 -	26 5.21 0.873 0.0513	25 5.19 0.652 0.0455	23 5.23 0.797 0.0576	26 5.20 0.924 0.1131

(5) QOL 改善度

ミネソタ心不全質問票により評価をおこなった。  
24 週後に有意な改善が認められた。

項目	ベースライン	4週	12週	24週
QOL 評価	例数 29 平均 49.7 SD 21.53 p 値 -	25 43.6 21.42 0.4485	23 41.5 22.48 0.3799	23 34.1 17.58 0.0345

なお、本試験にて推奨された抗血小板療法は以下のとおり。

手技中：ヘパリンを適宜投与し、ACT>250-300sec を維持する。

手技後：術翌日よりアスピリン(バイアスピリン®等)81-100mg/日に加えチエノピリジン系抗血小板剤を 3-6 か月投与することとする。アスピリンについては禁忌でない限り、終生内服することとし、アスピリン潰瘍など重篤な消化器合併症が起こった場合はチエノピリジン系抗血小板剤に変更することとする。

併用薬に関する注意：活動性の出血を認める患者は投与禁忌であり治療責任医師の裁量により必要な薬剤を調整する。併存疾患などにより(心房細動など)ワルファリン又は Xa 阻害剤あるいはトロンボキサン阻害剤を投与しなければならない患者については、原則としてチエノピリジン系抗血小板剤のみを追加することとした。また、すでに抗血小板剤を 2 剤内服している患者については、特にそれらをアスピリンおよびチエノピリジン系抗血小板剤の二剤に変更する必要はないものとした。

【保管方法及び有効期間等】

保管方法

1. 高温多湿、直射日光及び水ぬれを避けて保管すること。
2. 化学薬品、消毒剤、放射線の近くに保管しないこと。
3. 傾斜、振動、衝撃(運搬時を含む)などを避け、安定した状態で保管すること。

有効期間

オクルーダー：本品の包装に記載されている使用期限を参照のこと。

[自己認証(自社データ)による]

プッシュャー：本品の包装に記載されている使用期限を参照のこと。[自己認証(自社データ)による]

ローダー：滅菌後 2 年

【承認条件】

1. 人工弁周囲逆流の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が適切な患者を選択し、本品の使用法に関する技能や手技に伴う合併症等の知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 製造販売後、本品を使用する全症例を対象に使用成績調査を実施し、長期予後について、経年解析結果を医薬品医療機器総合機構で報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

【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：日本ライフライン株式会社

電話番号：03-6711-5200

外国製造業者：オクルテック社(Occlutech GmbH)

国名：ドイツ

外国製造業者：H.+H. マスランカ ヒルルギッシェ インストゥルメンテ社

(H.+H. Maslanka Chirurgische Instrumente GmbH)

国名：ドイツ

外国製造業者：オクルテック チッピ ウランラー社

(Occlutech Tibbi Urunler San.ve Tic.Ltd.Sti.)

国名：トルコ