

## ゴア® カーディオフォーム セプタルオクルーダー

### 再使用禁止

#### 【警告】

##### 使用方法

1. 本品は関係学会の定める「ゴア カーディオフォーム セプタルオクルーダーを使用した経皮的卵円孔開存閉鎖術の施設基準」を満たす施設でのみ使用すること。[適切な施設で使用されない場合、安全性が担保されないため。]
2. 本品は関係学会の定める「ゴア カーディオフォーム セプタルオクルーダーを使用した卵円孔開存閉鎖術に関する教育プログラム」を受けた医師のみが使用すること。[操作上の取扱いに熟知していない場合には重篤な合併症が発生するおそれがあるため。]
3. 脳卒中の知識及び診療経験が豊富な医師と先天性心疾患もしくは構造的な疾患に対するカテーテルインターベンションの知識及び診療経験が豊富な医師が協力して本品の適応を判断すること。[不適切な適応判断により、ベネフィットが得られない可能性があるため。]
4. 静脈血栓塞栓症のリスクが高い患者は卵円孔開存閉鎖術後、標準治療に続いて血栓塞栓症リスクを低減するレジメンを用いて管理すること。[血栓塞栓症を引き起こすおそれがあるため。]
5. 本品は欠損孔の中隔上の位置が偏心している他の解剖学的種類の ASD(例: 静脈洞 ASD 及び一次孔型 ASD)を有する患者への使用は、推奨されておらず、評価も行われていない。[デバイス塞栓のリスクが高まるおそれがあるため。]
6. 複数の欠損孔があり、オクルーダーを複数留置する必要のある患者について、本品は評価されていない。オクルーダーを複数留置した患者は慎重な観察が必要となる。[再介入が必要なデバイスの作動不良、脳卒中及びデバイス塞栓のリスクが高まるおそれがあるため。]
7. 本品は Fenestrated Fontan 手術後の患者への使用、心室中隔欠損症の閉鎖、左心耳の閉鎖、又は弁の修復を目的とした使用は評価されていないため、推奨されない。[デバイス塞栓、血栓塞栓症、血栓形成など、重篤な合併症のリスクが高まるおそれがあるため。]
8. 本品は 17 mm よりも大きな欠損孔に対しては推奨されない。[デバイス塞栓のリスクが高まるおそれがあるため]
9. オクルーダーのサイズ選択については、以下を検討すること。
  - 経食道心エコー(TEE)又は心腔内心エコー(ICE)で心房の大きさを評価し、選択したサイズのオクルーダーが入る十分な空間が存在し、近接する心臓構造(例: 房室弁、肺静脈入口部、冠静脈洞、その他重要構造物)に突き当たらないように確認すること。[デバイス留置に必要な空間が得られないことで、心臓構造の損傷、心嚢液貯留、心タンポナーデ、組織侵食のリスクが高まるおそれがあるため。]
  - 本品は、右房ディスクと左房ディスクとの間隔が中隔の厚さに等しい状態で中隔に対してフラットに配置することが可能であり、重要な心臓構造及び心房自由壁に干渉しないだけの十分な空間が、両心房内に存在しな

ればならない。[ディスクはフラットに留置されないことで、血栓塞栓症のリスクが高まるおそれがあるため。]

- オクルーダーがディスク形成後に欠損孔をすり抜ける場合、オクルーダーが小さすぎる可能性があるため、オクルーダーの抜去及び交換を検討すること。[デバイスを抜去しないと、デバイス塞栓のリスクが高まるおそれがあるため。]
10. デバイスの位置を確認し、適切な留置が得られていない場合はデバイスを抜去すること。[デバイスの位置確認を怠ったり、再配置又は抜去が行われないことで、デバイス塞栓のリスクが高まるおそれがあるため。]
  11. デバイス塞栓を起こしたオクルーダーは抜去すること。[低酸素性脳症、心臓構造の損傷、外科術への転換のリスクが高まるおそれがあるため。]
  12. デバイス塞栓を起こしたオクルーダーは十分に折りたたまれてシース内に格納されるまで、心臓構造から引き抜いてはならない。[心臓構造の損傷、心嚢液貯留、心タンポナーデのリスクが高まるおそれがあるため。]
  13. ニッケルアレルギーを有する患者は、オクルーダーに対してアレルギー反応を示すおそれがある。一部のアレルギー反応は重篤になり得る。呼吸困難、顔面又は咽喉の炎症など、アレルギー反応の発生が疑われる場合は直ちに担当医に連絡するよう、患者に指示を与えること。また、オクルーダー留置後に一部の患者がニッケルアレルギーを発症するおそれがある。

#### 【禁忌・禁止】

##### 適用対象(患者)

1. アスピリン、ヘパリン、ワルファリンなどの抗血小板薬又は抗凝固薬を服用できない患者。[これらの薬物療法が行えない場合、血栓形成や血栓塞栓症のリスクが高まるおそれがあるため。]
2. 本品のサイズや留置位置により、心臓弁や肺静脈など他の心臓構造又は血管内構造物と干渉すると考えられる解剖学的構造を持つ患者。[デバイスがこれらの構造物と干渉する場合、心臓構造の損傷、心嚢液貯留、心タンポナーデのリスクが高まるおそれがあるため。]
3. 活動性心内膜炎患者、菌血症を引き起こす他の感染症患者、又は本品留置予定前 1 ヶ月以内に敗血症を発症した患者、又は本品留置前に治療が奏効しない他の感染症を有する患者。[感染の悪化により死亡のリスクが高まるおそれがあるため。]
4. 心臓内血栓が認められる患者。[これらの患者では血栓塞栓による脳卒中のリスクが高まるおそれがあるため。]

##### 使用方法

1. 再使用禁止

### 【形状・構造及び原理等】

本品は、植込み型オクルーダー及びデリバリーシステムで構成される。オクルーダーは、プラチナを芯材に用いたニッケルチタン合金(ニチノール)製ワイヤーフレームが、延伸ポリテトラフルオロエチレン(ePTFE)で覆われた構造をもつ。ePTFEには、留置中のオクルーダー及び周辺組織の心エコー画像検査を容易にするための親水性表面処理が施されている。完全展開時、オクルーダーは、二重ディスクの形態をとり、血液の右房左房間での短絡血流を防ぐ。デリバリーシステムは、有効長 75cm、外径 10Fr のデリバリーカテーテルがハンドルに連結している。ハンドルは、オクルーダーの装填、展開及びロックを容易にする。必要な場合、ハンドル操作によりオクルーダーを再配置すること、及びリトリーバルコードを介してオクルーダーを回収することが可能である。オクルーダーは通常のデリバリーカテーテルと同様に送達できるが、必要に応じて、0.035 インチ (又はより小径) ガイドワイヤーを用いて送達することもできる。

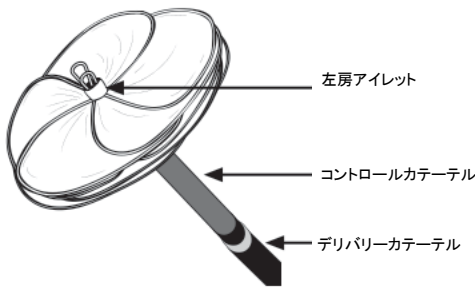


図 1a: 左房側から見た図

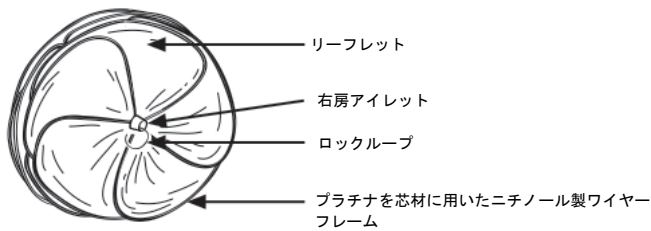


図 1b: 右房側から見た図

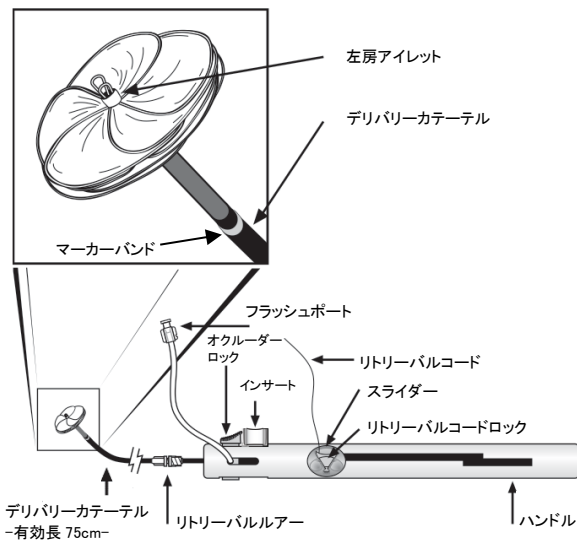


図 2: デリバリーシステム

### 【主要材料】

#### 1. オクルーダー

主原料: PTFE、FEP、プラチナ、ニチノール、ポリビニルアルコール

#### 2. デリバリーシステム

主原料: ポリエーテルブロックアミド、ステンレススチール、ポリアミド、PTFE、PVC、可塑剤、プラチナ、イリジウム、親水性ポリウレタン、合成型アルファトコフェロール、シリコン、硫酸バリウム、色素、接着剤

### 【使用目的又は効果】

本品は卵円孔閉鎖(PFO)の閉鎖を目的とする経皮的カテーテルPFO閉鎖機器である。本品はPFOを介した奇異性塞栓によるものと推定される潜因性脳梗塞の既往のある患者に対し、脳梗塞の再発リスクを低減する目的で使用される。

### 【使用目的又は効果に関連する使用上の注意】

本品は原則として 60 歳未満の患者に適用すること。[60 歳以上の患者における本品の有効性及び安全性は確立されていないため。]

### 【使用方法等】

#### 【本品を使用する上で必要な機器】

1. 10 Fr イントロデューサシース
2. ヘパリン加生理食塩水
3. フラッシング用シリンジ
4. 活栓
5. サイジングバルーン
6. カテーテルフラッシング用の滅菌ボウル

#### 【本品を使用する上で任意で必要な機器】

1. 直径 0.035 インチ (0.89 mm) 以下のガイドワイヤー (欠損孔へのアクセスに必要な場合)
2. 12 Fr イントロデューサシース (ガイドワイヤーを使用する場合)

### 【A. 欠損孔の大きさの測定及び適切なサイズのオクルーダーの選択】

1. 心エコーで中隔の長さを測定する。
2. X線透視又は心エコーで中隔の欠損孔の測定を行う。以下に説明するサイジングバルーンによるストップフロー法が推奨される。
  - a. 造影剤で満たしたサイジングバルーンを、欠損孔をまたぐように配置し、欠損孔を通る短絡血流が止まるまで段階的に拡張させる。
  - b. 心エコー又はX線透視のいずれかで欠損孔の直径を測定する。
3. 以下の推奨事項を考慮し、適切なサイズのオクルーダーを選択する。
  - ・ オクルーダーと欠損孔の大きさの比が 1.75:1 になる最小サイズのオクルーダーが推奨される (表 1 参照)。欠損孔の大きさは 17 mm 以下でなければならない。ディスク展開後に本品が欠損孔を通り抜けてしまう場合は、オクルーダーが小さすぎる可能性があるため、オクルーダーの抜去及びより大きなサイズのオクルーダーへの交換を検討すること。
  - ・ 心房内に両ディスクが入る十分な空間がなければならない。心房内に両ディスクが入る十分な空間があることを確認するため、選択するオクルーダーの直径は測定した中隔の長さの 90% 未満でなければならない。
  - ・ ディスクが欠損孔から脱落することを防ぐため、欠損孔周囲の中隔組織辺縁部が十分にあり、かつその性状が完全でなければならない。

表 1: オクルーダーのサイズ選択

| オクルーダーの直径公称値<br>(mm) | 推奨される最大欠損孔サイズ <sup>1</sup><br>(mm) |
|----------------------|------------------------------------|
| 20                   | 11                                 |
| 25                   | 14                                 |
| 30                   | 17                                 |

<sup>1</sup> サイジングバルーンによるストップフロー法で測定

**[B. 穿刺部位の準備]**

1. 標準手技に従って静脈穿刺部位を確保する。
2. 適切なサイズのイントロデューサースを挿入する。

**[C. 本品の準備及び装填]**

1. 有効期間及び包装の状態を確認する。
2. 無菌操作で滅菌トレイをパウチから取り出し、蓋を取り外す。
3. 本品をトレイから取り出し、輸送時の損傷について目視検査する。リトリーバルルアーがきつく締められていることを確かめる。
4. インサートをハンドルから取り外す(図 3)。
5. オクルーダーの装填及びフラッシングを以下のとおり行う。
  - a. 装填する際は、デリバリーシステム内に空気が入り込まないようにオクルーダー及びカテーテル先端部をヘパリン加生理食塩水に浸す。
  - b. シリンジにヘパリン加生理食塩水を充填する。
  - c. シリンジを活栓及びフラッシュポートに取り付ける。
  - d. 本品をフラッシュし、デリバリーカテーテル先端から完全に空気を除去する。
  - e. フラッシングが終了した時点で、スライダーを押し上げてからスライダーが止まるまで右側にスライドさせ、オクルーダーの装填を開始する(図 4a)。
  - f. スライダーを押し下げてからスライダーが止まるまで右側に押し、オクルーダーを完全に装填する(図 4b)。
  - g. 本品を再度フラッシュし、デリバリーカテーテル先端から完全に空気を除去する。
  - h. さらに空気を除去する必要がある場合、オクルーダーを展開させ(「E. オクルーダーの展開」を参照)、上記 d~g のステップを繰り返す。

オクルーダーを装填もしくは展開する前、又はそれらの操作中に、オクルーダーロックを動かしてはならない。オクルーダーが部分的又は完全にロックされていると、オクルーダーの装填及び展開が妨げられるおそれがある。



図 3: インサートの取り外し

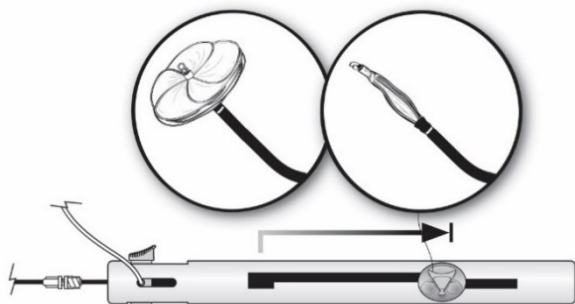


図 4a: オクルーダーの初期装填

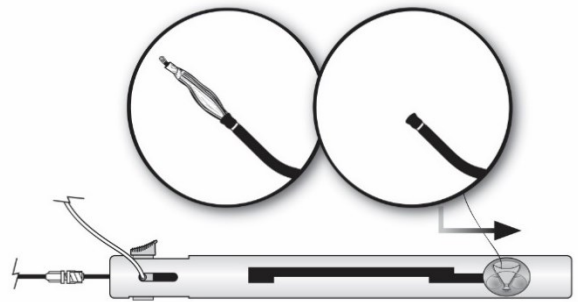


図 4b: オクルーダーの完全装填

**[D. オクルーダーの送達]**

1. ガイドワイヤーを使用する場合、ガイドワイヤーをデリバリーカテーテルの先端から内腔に通し、ガイドワイヤースロットから出す(図 5)。
2. 本品をフラッシュしながら、デリバリーカテーテルを適切なサイズのイントロデューサースに挿入する。活栓を閉じ、フラッシング用シリンジを活栓から取り外す。

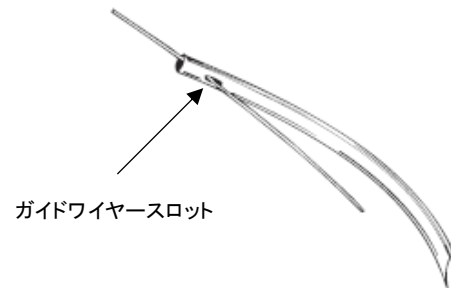


図 5: ガイドワイヤーのデリバリーカテーテルへの挿入

**[E. オクルーダーの展開]**

1. デリバリーカテーテルの先端部が心房中隔を通過して左房内に配置されるまで、デリバリーカテーテルを進める。
2. ガイドワイヤーを使用している場合、オクルーダーの展開を試みる前にガイドワイヤーを抜去する。
3. スライダーが止まるまでスライダーを左側にスライドさせ、オクルーダーの左房ディスクの展開を開始する(図 6a)。
4. スライダーを押し上げてからオクルーダーの左房ディスクの形状が平坦になるまでスライダーを左側に押し進め、左房ディスクを完全に展開させる(図 6b)。デリバリーシステムを引きながらこの操作を実行することにより、オクルーダーが左房内で前進する距離を最小化できる。
5. ハンドルを静かに引っ張って左房ディスクを左房中隔表面に当てる。
6. スライダーが止まるまでスライダーを左側にスライドさせてから押し下げ、右房ディスクを展開させる。スライダーが左側及び下側の位置に完全に移動したことを確認する(図 6c)。スライダーが完全に移動していない場合、オクルーダーのロックが妨げられるおそれがある。
7. 左房ディスク及び右房ディスクがどちらも平面状となり、両ディスク間に中隔組織を挟んだ状態で中隔に対して並置していることを確認する。

**関連する注意:** 位置が適切ではない場合、「G. オクルーダーをロックする前の本品の再装填」を参照すること。オクルーダーの再装填はオクルーダーをロックする前に限って可能であることに注意すること。

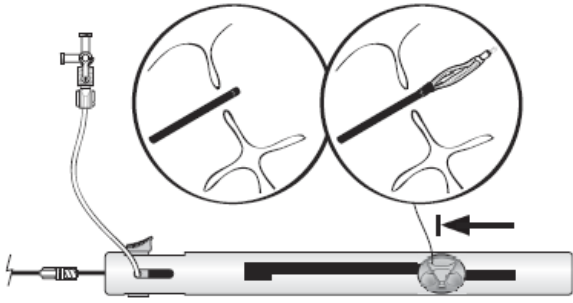


図 6a: オクルーダーの初期展開

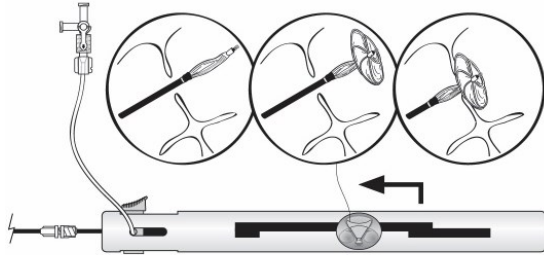


図 6b: 左房ディスクの展開

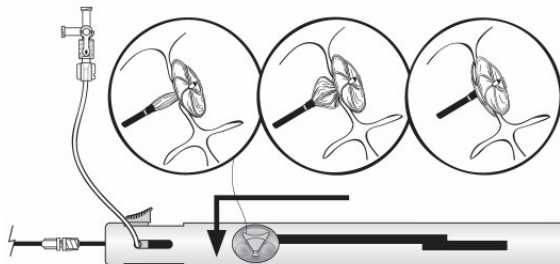


図 6c: 右房ディスクの展開

**[F. オクルーダーのロック及びデリバリーシステムの抜去]**

1. オクルーダーをロックする前に、オクルーダーの位置及び欠損孔の閉鎖状態が適切であること、並びにデリバリーシステムによって中隔及びオクルーダーにテンションがかかっていないことを確かめる。
2. オクルーダーにテンションがかからないよう、ハンドルを固定して、オクルーダーをロックする。ハンドルに過度な力をかけるとオクルーダーのロックが妨げられるおそれがある。次に、オクルーダーロックを押し込んでから、一定の力を加えて右側へ一気にスライドさせる(図 7)。オクルーダーのロックが完了した時点では、オクルーダーはリトリーバルコードによってデリバリーシステムに接続されている。  
**オクルーダーのロック操作中はデリバリーカテーテルが手元側に動くため、わずかなテンションがイントロドゥーサースイスに加わる可能性がある。オクルーダーをロックする前に、イントロドゥーサースイスが十分挿入されていることを確認することが推奨される。**
3. オクルーダーの位置が適切でない場合、「H. オクルーダーロック後のリトリーバルコードを用いたオクルーダーの抜去」を参照すること。
4. オクルーダーの位置が適切である場合、ハンドルを固定位置で保持し、赤色のリトリーバルコードロックを引き上げ(図 8a)、スライダから外し、リトリーバルコードがハンドルから完全に外れるまでリトリーバルコードロックを静かに引く(図 8b)。

5. この時点でオクルーダーがデリバリーシステムからリリースされ、デリバリーシステムが抜去可能になる。
6. リトリーバルコードを引き抜くと、デリバリーシステムを用いたオクルーダーの回収はできなくなる(「I. 再捕捉」を参照すること)。

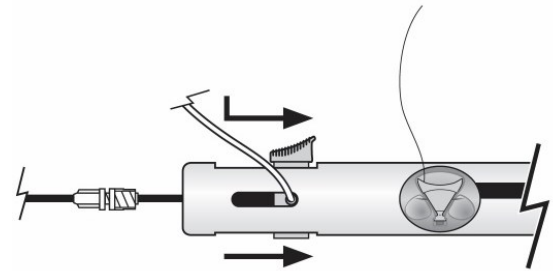


図 7. オクルーダーのロック

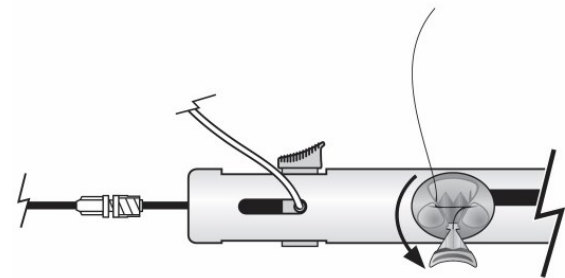


図 8a. リトリーバルコードロックの解除

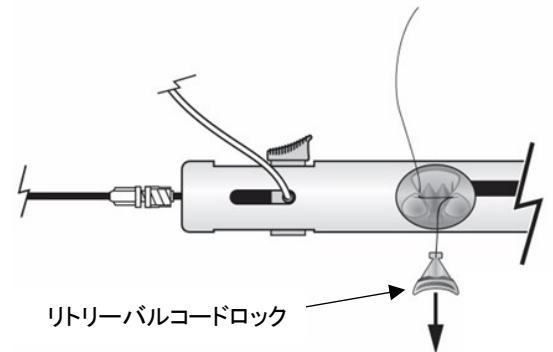


図 8b. リトリーバルコードの取り外し

**[G. オクルーダーをロックする前の本品の再装填]**

1. スライダーを押し上げた後、スライダーを右側にスライドさせ、オクルーダーのディスクを希望する部分まで再装填する、又はディスクを完全に再装填したい場合はスライダーが止まるまで、スライダーを右側に押し進めてオクルーダーを再装填する(図 4a)。
2. 希望する場合は、スライダーを押し下げてからスライダーが止まるまで右側に押し、オクルーダーを完全に再装填する(図 4b)。欠損孔へのアクセスを維持するために、欠損孔を通過した位置でデリバリーカテーテル先端部を確実に維持する。
3. オクルーダーの再展開については、「E. オクルーダーの展開」を参照すること。  
 ・ 展開を複数回試みてもオクルーダーを適切に留置できない場合、患者への長時間の放射線及び麻酔の曝露を極力減らすことを考慮しなければならない。患者の中隔の解剖学的構造が本品に適合していないと判断される場合、別のオクルーダーや欠損孔の外科的閉鎖術など、他の治療選択肢を検討する必要がある。

## [H. オクルーダーロック後のリトリーバルコードを用いたオクルーダーの抜去]

1. リトリーバルルアーを緩め、デリバリーカテーテルを正しい位置で保持し、オクルーダーのロックが解除されるまでハンドルを引く(図9)。この段階では、ロックループが完全に伸びるよう、デリバリーカテーテルをオクルーダーから十分離す必要がある。
2. ハンドルを引き続け、オクルーダー全体をデリバリーカテーテル内に引き入れる。オクルーダー全体をデリバリーカテーテル内に引き入れようとして、過度な力を加えないこと。過度の力によってリトリーバルコードの破断やオクルーダーの損傷が起こるおそれがある。
  - ・ オクルーダーがデリバリーカテーテル先端部又はイントロデューサシースに引っかかっていることを確認すること。ロックループ又はアイレットが引っかかった状態でデリバリーシステムを無理に引き戻した場合、リトリーバルコード又はオクルーダーのフレームが損傷するおそれがある。
3. 必要な場合、イントロデューサシースとオクルーダーを一緒に抜去する。
  - ・ オクルーダーを抜去した場合、抜去後のオクルーダーは必ず廃棄して新しいオクルーダーを使うこと。

**関連する注意:** デリバリーカテーテルの手元端に止血弁がないため、オクルーダーをデリバリーカテーテルから完全に抜去する場合は空気の混入や失血が起こらないよう注意する必要がある。

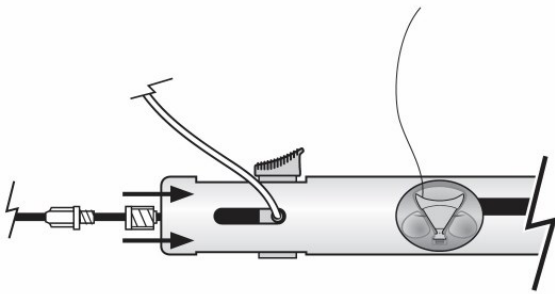


図9. オクルーダーの回収

## [I. 再捕捉(リキャプチャー)]

1. オクルーダーの位置異常や欠損孔からの脱落などによって抜去が必要な場合、ループスネア又は他の適切な手段により、オクルーダーを再捕捉できる。再捕捉する場合、ロングシース(11 Fr 以上)をオクルーダー近傍に配置することが推奨される。
2. オクルーダーがシース内に容易に引き戻されるよう、最初にスネアで左房アイレット又は右房アイレットを捕らえることでオクルーダーの再捕捉を試みる。必要な場合、オクルーダーフレームのどの部分をループスネアで捕らえてもよい。
3. スネアを使ってオクルーダーをロングシース内に引き入れる。オクルーダーフレームの一部がロングシース内に格納されない場合、オクルーダー、ループスネア及びロングシースを一体として抜去することが必要となる場合がある。オクルーダー全体をロングシース内に引き入れようとして、過度な力を加えないこと。過度な力によってオクルーダーが損傷するおそれがある。
4. 再捕捉したオクルーダーはシース内に納め、ロックされていないオクルーダーが弁組織をまたいで引き戻されないようにする。

## 【使用上の注意】

### 【重要な基本的注意】

#### 手技時

1. 本品は、10 Fr のイントロデューサシース(ガイドワイヤーを使用する場合は 12 Fr のイントロデューサシース)が適合する血管構造を有する患者に対して使用すること。
2. オクルーダーの緊急回収又は選択的回収に備え、大口徑シース、ループ型のスネアカテーテル、鉗子などの回収に必

要な器具を準備しておくこと。

3. 手技中は活性化凝固時間(ACT)が 200 秒を上回るように維持すること。
4. 中隔の解剖学的構造の評価、及びワイヤーフレーム可視化が必要であるため、本品は必ず適切な画像法と組み合わせで使用すること。
5. 展開を 3 回試みても成功しない場合、別の機器又は治療法で中隔欠損孔を閉鎖することが推奨される。本品の留置が長引いている又は同留置を複数回試みる必要がある場合、患者が放射線及び麻酔に曝露する総量を考慮すること。
6. オクルーダーのディスクが、周術期に拡張する可能性がある。拡張したオクルーダーのロックが維持されているかどうかが不確かな場合、X 線透視検査を行い、3 個のアイレットすべてがロックループで拘束されていることを確かめることが推奨される。
7. 以下の場合にはオクルーダーの抜去を検討すること。
  - ロックループが 3 個のアイレットすべてを拘束していない場合
  - オクルーダーが中隔組織に対して平面的に並置されていない場合
  - 過度の短絡が起こっている場合
  - 近接する心臓構造を干渉している場合

#### 手技後

1. 本品の留置後、医師が通常行う手順に従い患者に適切な抗生剤の投与を行うこと。
2. 卵円孔開存閉鎖の治療を受けた患者には、埋植後に抗血小板療法を無期限に施すこと。抗血小板療法を中止するかどうかは、医師の判断に委ねられる。
3. オクルーダー留置後少なくとも 2 週間は激しい身体活動をしないよう、患者に勧告すること。
4. デバイス留置後、1、3、6、12、24、36 ヶ月後に経胸壁心エコー図を用いてデバイスの留置状態を確認し、必要であれば適切な処置を講じる。その後は 1 年毎の観察が推奨される。個々の症例に応じてブレインハートチームで判断を行う。オクルーダーの安定性に疑問がある場合、X 線透視検査を行い、ワイヤーフレームが破断していないかどうかを確認することが推奨される。
5. 深部静脈血栓症(DVT)又は肺塞栓症(PE)の既往がある患者には、PFOオクルーダーの留置後に抗凝固療法を継続又は再開すると DVT 又は PE の再発リスクを低減することができる。

## 【患者選択】

60 歳を超えると PFO 以外の危険因子による脳梗塞が増加する可能性があり、臨床試験 (REDUCE 試験) では、60 歳未満の患者のみを登録した。そのため、60 歳以上の患者の、PFO 閉鎖による脳梗塞の再発リスクの低減については現時点では明らかになっていない。従って、本品は原則として 60 歳未満の患者に使用すること。本品の使用に当たっては、PFO 閉鎖の必要性、並びに、抗血栓療法と比較した本品の安全性及び有効性を十分に考慮し、患者と医療チーム間で当該決定プロセスを共有することが推奨される。

#### ・虚血性脳卒中

虚血性脳卒中の多くは、心原性、アテローム血栓性、動脈原性、又は小血管病の血栓塞栓症であり、PFO とは関連しない既知の機序によるものである。虚血性脳卒中中の潜在的要因を以下に示す。

- ・ 心房細動に伴う血栓塞栓性脳卒中
- ・ 左室壁血栓による血栓塞栓性脳卒中
- ・ 感染性又は非感染性心内膜炎による血栓塞栓性脳卒中

- 人工心臓弁に伴う血栓塞栓性脳卒中
- 胸部大動脈又は頸動脈のアテローム性動脈硬化症によるアテローム塞栓性脳卒中
- 頭蓋内アテローム動脈硬化性
- 動脈解離
- 血管炎
- 片頭痛/血管攣縮
- 凝固亢進状態
- 右左短絡による血栓塞栓性脳卒中

既知の虚血性脳卒中中の潜在的要因の可能性を除外するための包括的評価の結果、潜在的な要因を特定できない場合に、その虚血性脳卒中を潜因性と見なす。

#### ・PFO 及び虚血性脳卒中

PFO は成人の 25～30%に存在する。大半の PFO は病状とは関連しない偶発的な所見であり、PFO の存在が無症候性患者の虚血性脳卒中リスクの増加と関連しているわけではない。しかし、一部の潜因性脳梗塞の患者においては、PFO の存在により、血栓塞栓が静脈循環から PFO を介して動脈循環に流れ込み(奇異性血栓塞栓症)、虚血性脳卒中を引き起こす可能性がある。

PFO 及び右左短絡を有する潜因性脳梗塞患者を慎重に選択した場合、本品による PFO 閉鎖治療は抗血小板療法単独と比べ、再発性虚血性脳卒中中のリスクを低減することが示されている。PFO を介した奇異性塞栓症は、虚血性脳卒中を引き起こす潜在的な機序のひとつであるが、まれな要因である。本品は PFO を介した奇異性塞栓による虚血性脳卒中中の再発は抑えるが、PFO を介した奇異性塞栓とは無関係な機序又は疾患による虚血性脳卒中中のリスクを低下させることはないと考えられる。

本品の使用を考慮する前に、心房細動、左心耳血栓、左心室血栓、重大な心臓弁の病態、大動脈弓アテローム、頭蓋内及び頭蓋外の脳血管疾患、小血管病、凝固能亢進状態など、虚血性脳卒中中の他の潜在的な機序を調査すること。選択された患者は潜因性脳梗塞であることを確認するために、脳卒中専門医による評価を受け、PFO を介した奇異性塞栓症とは無関係な他の既知の虚血性脳卒中中の機序の病因は除外すること。この評価は、潜因性脳梗塞を診断するための最新のガイドラインに従うことが推奨され、少なくとも以下の評価を含めること。

- 小血管病又はラクナ梗塞を除外するための頭部 MRI 又は CT スキャン
- PFO が無関係の心原性塞栓症の原因もしくは状態、又は大動脈弓アテロームを除外するための、心エコー検査(例えば、経食道心エコー検査(心腔内心エコー検査の有無問わず))
- 心房細動及び脳卒中に関連し得るその他の心調律異常を除外するための心電図及び長期の心調律モニタリング(約 30 日)
- 頭蓋内及び頭蓋外動脈画像:アテローム性プラーク、動脈解離、又はその他の血管疾患に伴う虚血性脳卒中を除外するための MRA、CT 血管造影、又は血管造影。
- 潜在的な凝固能亢進状態を除外するための血液学的評価

虚血性脳卒中中の既知の原因を除外するための評価後に、脳卒中専門医及び循環器専門医により、潜因性脳梗塞を発症したと判定された PFO 患者は、次に本品を留置する医師により、デバイスを安全に留置できるかどうか評価される。本品及び留置手技で考慮すべき具体的な因子は以下のとおり。

- 経皮的経カテーテル手技の安全性に影響を及ぼす可能性のある状態を含む、全体的な健康状態
- 以下の考慮事項を含む経皮的処置の適合性
  - PFO のサイズに関連する心臓の解剖

- 血管アクセス解剖(例: 大腿静脈サイズ、血栓、又はねじれ)
- 全身麻酔又は局所麻酔への適合性
- 必要な画像診断(すなわち、X線透視、心腔内心エコー検査、及び/又は経食道心エコー検査)への適合性
- 留置後に推奨される抗血小板療法への適合性

#### 【患者カウンセリング情報】

医師は、本品による手技の前に患者にカウンセリングを行い、本品及び留置手技に関する以下の情報を確認すること。

- 本品による PFO 閉鎖と留置後に必要とされる抗血小板療法の併用の安全性及び有効性。
- 本品による PFO 閉鎖は、虚血性脳卒中中の再発リスクを低減することが臨床試験で確認された。
  - しかしながら、PFO 閉鎖は、PFO を介した奇異性塞栓症に起因する脳梗塞のリスクのみ低下させることができること。
  - 加齢に伴い、PFO 以外の虚血性脳卒中リスクが発生し、PFO 閉鎖とは独立して虚血性脳卒中中の再発を引き起こす可能性が高くなること。
- 本品による手技関連のリスク。REDUCE 試験で観察された機器又は手技に関連する主な有害事象を表 4 及び表 5 に示す。
- 本品留置後に、決められた補助的な抗血小板療法を遵守する必要性。

医療チーム(脳卒中専門医及び循環器専門医)と患者が、意思決定プロセスを共有することが推奨される。意思決定においては、患者の価値観と希望を考慮しながら、抗血小板療法と比較した PFO 閉鎖のリスクとベネフィットについて説明すること。

#### 【MRI 安全性及び適合性】

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。本品を埋植した患者に対して、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である。

- 静磁場強度: 1.5 T 又は 3.0 T
- 静磁場強度の勾配: 4000 Gauss/cm、(40T/m)
- MR 装置が示す全身最大 SAR (Specific Absorption Rate): 4W/kg (第一次水準管理操作モード)

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 3.4 °C である。非臨床試験において、3 T の MR 装置で、グラジエントエコー法で撮像したとき、本品は画像アーチファクトにより 10 mm 程度の拡大を示した。オクルーダーのオーバーラップに伴う影響は調査していない。

#### 【不具合・有害事象】

予測される不具合及び有害事象としては以下のものがある。

##### [その他の不具合]

- オクルーダーもしくはデリバリーシステムの破損
- オクルーダーもしくはデリバリーシステムの作動不良
- デバイスディスクの拡張

##### [重大な有害事象]

- 心停止
- 死亡
- デバイス塞栓症
- 心臓もしくは血管の穿孔、損傷、解離
- 呼吸停止
- 敗血症
- 外科手術への転換
- 低酸素性脳症

[その他の有害事象]

- ・ アクセス部位合併症
- ・ 空気塞栓症
- ・ アレルギー反応
- ・ 不安
- ・ 不整脈(心房細動、心房粗動を含む)
- ・ 重大な出血
- ・ 胸痛、胸部不快感
- ・ オクルーダーへの血栓付着
- ・ 心内膜炎
- ・ 疲労
- ・ 頭痛
- ・ 低血圧
- ・ 心筋梗塞
- ・ 動悸
- ・ 心タンポナーデ
- ・ 腎不全
- ・ 胸水貯留、心嚢液貯留
- ・ 脳卒中(一過性脳虚血発作(TIA)を含む)
- ・ 血栓症、血栓塞栓症
- ・ 感染
- ・ 再手術
- ・ 悪心
- ・ 発熱

[妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用]

本品の妊婦、産婦、授乳婦への使用は確認されていない。

【臨床成績】

1. 試験デザイン

REDUCE 臨床試験は前向き・無作為化・多国籍・多施設で実施された。本試験では、潜因性脳梗塞の既往を有する PFO 患者における脳梗塞の再発リスクの低減を目的として、抗血小板薬療法を施す群(Medical Management: MM 群)と、本品又は GORE® HELEX Septal Occluder による PFO 閉鎖と抗血小板療法を併用した治療を施す群(デバイス群)の成績を比較した。

合計 664 名の被験者を 2:1 の割合でデバイス群 (n=441)又は MM 群(n=223)に無作為割付を行った。米国、カナダ、デンマーク、フィンランド、ノルウェー、スウェーデン、英国の 63 施設が登録され、50%の被験者は米国施設に登録された。

すべての被験者に対して 1、6、12、18、24、36、48 及び 60 ヶ月時点で脳卒中専門医によるフォローアップが設定され、最低 2 年間、最大 5 年間のフォローアップ評価が実施された。

また、本品を留置したすべての患者は、クロピドグレル単剤(75 mg)を 3 日間服用し、残りのフォローアップ期間(5 年間)は抗血小板薬を服用することを要件とした。抗血小板療法は医師がアスピリン単剤(1 日 75~325 mg)、アスピリン(1 日 50~100mg)とジピリダモール(1 日 225~400 mg)の併用、又はクロピドグレル(1 日 75 mg)から選択できることとした。上記以外の薬剤併用や抗凝固薬の使用は認めなかった。

2. 共同主要評価項目

- 2.1. 共同主要評価項目 1: 再発性虚血性脳卒中 の無作為化後 24 ヶ月以上の非発生
- 2.2. 共同主要評価項目 2: スクリーニング時から 24 ヶ月後又は最後のフォローアップ来院(いずれか早い方)までの間の新規脳梗塞患者(虚血性脳卒中の臨床所見を呈した患者、又は、MRI T2 強調画像で高信号を呈する直径 3 mm 以上の 1 つ以上の新規病変が認められた被験者と定義)の割合

3. 薬物療法

被験者は抗血小板療法を受ける必要があった。デバイス群の 80.6%、MM 群の 82.8%の被験者に単剤の抗血小板療法が行われた。アスピリン単剤が最もよく処方され、デバイス群の 56.9%、MM 群の 52.1%で用いられた。

4. 主要評価項目の解析結果(ITT 解析)

- 4.1. 主要評価項目 1: 虚血性脳卒中の再発。臨床的虚血性脳卒中の再発は、デバイス群で 6 例(100 患者-年当たり 0.39)、MM 群で 12 例(100 患者-年当たり 1.71)に発生した(ハザード比[HR]: 0.23、95%信頼区間[CI]: 0.09-0.62、名目上の片側 p=0.001)。再発性虚血性脳卒中におけるこの 77%のハザードの減少は、予め設定した  $\alpha=0.025$  において、多重性を調整した片側 p=0.001(表 2)であり、MM 群に対して有意にリスクを低減することが認められた。2 年間に 1 回の虚血性脳卒中再発を予防するための治療必要数(NNT)は約 28 例であった(デバイス群と MM 群間の Kaplan-Meier 再発性虚血性脳卒中発生率の絶対差の逆数)。

表 2. 共同主要評価項目 1 の結果概要 — ITT 解析

| 主要評価項目      | 被験者数(100 患者・年当たりの発生率) <sup>1</sup> |              | ハザード比(95%CI)        | 相対リスク低減率 | p 値 <sup>2</sup> |
|-------------|------------------------------------|--------------|---------------------|----------|------------------|
|             | デバイス群(N=441)                       | MM 群(N=223)  |                     |          |                  |
| 臨床的虚血性脳卒中再発 | 6<br>(0.39)                        | 12<br>(1.71) | 0.23<br>(0.09-0.62) | 77%      | 0.001            |

MM: Medical Management (薬物療法のみで治療した群)

<sup>1</sup>100x 事象数の合計/患者フォローアップ期間の総計(年)

<sup>2</sup>片側ログランク検定

- 4.2. 主要評価項目 2: 新規の脳梗塞: 新規の脳梗塞(24 ヶ月までの臨床的虚血性脳卒中、又は MRI T2 強調画像で高信号を呈する直径 3 mm 以上の 1 つ以上の新規病変が認められた被験者)が、デバイス群の 22 例(5.7%)及び MM 群の 20 例(11.3%)で発生した(絶対差 5.6%;95%CI 0.3~10.8%、相対リスク[RR]0.51;95%CI 0.29~0.91、名目上の片側 p=0.018)。新規脳梗塞の発生率に対するこの 49%の相対リスク低減は、予め設定した  $\alpha=0.025$  において、多重性を調整した片側 p=0.024(表 3)であり、MM 群に対して有意にリスクを低減することが認められた。新たな脳梗塞を発症したデバイス群の被験者のうち、5 例(1.3%)に再発性虚血性脳卒中が認められ、17 例(4.4%)に無症候性脳梗塞のみが認められた。MM 群の新規脳梗塞患者のうち、12 例(6.8%)に再発性虚血性脳卒中が認められ、8 例(4.5%)に無症候性脳梗塞のみが認められた。

表 3. 共同主要評価項目 2 の結果概要 - ITT 解析

| 主要評価項目       | # 被験者数 <sup>1</sup> |              | 相対リスク (95% CI)   | 相対リスク低減 | p 値 <sup>2</sup> |
|--------------|---------------------|--------------|------------------|---------|------------------|
|              | デバイス群 (N=383)       | MM 群 (N=177) |                  |         |                  |
| 新規脳梗塞        | 22 (5.7%)           | 20 (11.3%)   | 0.51 (0.29-0.91) | 49%     | 0.018            |
| -臨床的虚血性脳卒中再発 | 5 (1.3%)            | 12 (6.8%)    | -                | -       | -                |
| -無症候性脳梗塞のみ   | 17 (4.4%)           | 8 (4.5%)     | -                | -       | -                |

MM: Medical Management 薬物療法のみで治療した群

<sup>1</sup>T 被験者数 (デバイス群: N=383, MM 群: N=177) は評価可能であった被験者数を示す。デバイス群の 58 例 (13.2%) 及び MM 群の 46 例 (20.6%) は早期の脱落又は MRI 評価の欠落のため、評価不能であった。

<sup>2</sup>片側二項検定

5. 重篤な有害事象

表 4. 重篤な有害事象発生率

|                       | デバイス群 (N=441) | MM 群 (N=223) |
|-----------------------|---------------|--------------|
| 機器関連、あるいは手技関連の死亡      | 0 (0.0%)      | N/A          |
| 何らかの SAE <sup>1</sup> | 103 (23.4%)   | 60 (26.9%)   |
| 機器関連                  | 6 (1.4%)      | N/A          |
| 手技関連                  | 11 (2.5%)     | N/A          |

MM=薬物療法のみで治療した群

<sup>1</sup>複数の事象を有した被験者あり。

表 5. デバイス群の機器関連あるいは手技関連の重篤な有害事象 (N=441)

| デバイス関連の SAE  | n (%)    |
|--------------|----------|
| 心房細動         | 2 (0.5%) |
| デバイス関連の血栓症   | 2 (0.5%) |
| デバイス塞栓       | 1 (0.2%) |
| 頻拍症          | 1 (0.2%) |
| 手技関連の SAE    | n (%)    |
| デバイス塞栓       | 2 (0.5%) |
| 低血圧          | 2 (0.5%) |
| 不安           | 1 (0.2%) |
| 大動脈解離        | 1 (0.2%) |
| 動静脈瘻         | 1 (0.2%) |
| 徐脈           | 1 (0.2%) |
| 心タンポナーデ      | 1 (0.2%) |
| 胸部不快感        | 1 (0.2%) |
| デバイス抜去による合併症 | 1 (0.2%) |
| 疲労           | 1 (0.2%) |
| 片側不全麻痺       | 1 (0.2%) |
| 切開部位の血腫      | 1 (0.2%) |
| 切開部位の出血      | 1 (0.2%) |
| 心臓以外の胸痛      | 1 (0.2%) |
| 術後の出血        | 1 (0.2%) |
| 穿刺部位の出血      | 1 (0.2%) |
| 呼吸停止         | 1 (0.2%) |

6. 心房細動又は心房粗動

心房細動又は心房粗動の発生率は、MM 群よりもデバイス群で高かった (6.6% vs 0.4%, p<0.001) (表 6)。デバイス群における 33 件の心房細動又は心房粗動事象のうち、33%が重篤、66%が非重篤に分類された。心房細動のみられたデバイス群の 1 人の被験者 (0.2%) で再発性虚血性脳卒中が認められた。

表 6. 心房細動又は心房粗動

|       | デバイス群 (N=441) |     |            | MM 群 (N=223) |     |            |
|-------|---------------|-----|------------|--------------|-----|------------|
|       | 被験者数          | 事象数 | 患者・年当たりの割合 | 被験者数         | 事象数 | 患者・年当たりの割合 |
| 心房細動  | 29            | 31  | 2.0        | 1            | 1   | 0.1        |
| 手技関連  | 7             | 7   | 0.5        | N/A          | N/A | N/A        |
| 非手技関連 | 22            | 24  | 1.6        | N/A          | N/A | N/A        |
| 心房粗動  | 2             | 2   | 0.1        | 0            | 0   | 0          |

MM=薬物療法のみで治療した群

7. ワイヤーフレームの破断

ワイヤーフレーム破断は、12ヶ月の透視検査にてデバイス群の被験者の 4.7%に認められた。デバイスが不安定な状態になったり、臨床的続発症と関連するようなワイヤーフレーム破断はなかった。

【保管方法及び有効期間等】

【保管方法】

高温多湿を避け保管すること。

【有効期間】

2年 (自己認証による)

【承認条件】

1. 潜在性脳梗塞の治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師が、本品の使用方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使用目的及び使用方法を遵守し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、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、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宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

Lars Sondergaard, M.D, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. N Engl J Med 2017;377:1033-42.

【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:

日本ゴア合同会社  
TEL: 03-6746-2560  
(文献請求先も同じ)

製造業者:

ダブリュ. エル. ゴア・アンド・アソシエーツ社  
アメリカ合衆国  
W. L. Gore & Associates, Inc.  
U. S. A.

ゴア、GORE、カーディオフォーム、CARDIOFORM および記載のデザイン(ロゴ)は、W. L. Gore & Associates の商標です。

© 2022 W. L. Gore & Associates, Inc. / 日本ゴア合同会社