

医療用品 (04) 整形用品
高度管理医療機器 吸収性組織補強材 (JMDNコード：70434000)
デュラシール ブルースプレー

再使用禁止

【警告】

1. 手術部位に活動性感染が見られる場合は使用しないこと。
<適用対象(患者)>
1. 硬膜の隙間2mmを超える患者への適用。

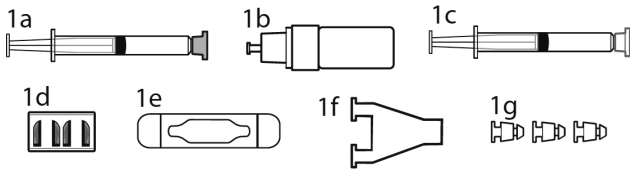
【禁忌・禁止】

1. 再使用・再滅菌禁止。
<適用対象(患者)>
1. 着色剤(法定色素青色1号)にアレルギーのある患者への適用禁止。
<使用方法>
1. 神経の存在する密閉された骨組織への適用禁止。[本品の膨潤により神経が圧迫されることがあるため。]いずれの方向に対しても50%まで膨潤する可能性がある。

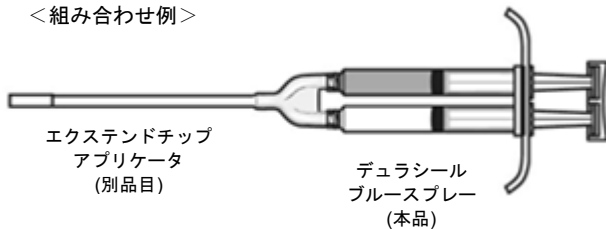
【形状・構造及び原理等】

**1. 構成

- 本品は以下で構成されている。
- 青色前駆体用シリンジ及び青色キャップ 1個
(内容物、容器、プランジャチップ、エンドキャップ)
 - 粉末バイアル 1個
(内容物、容器、ストッパ、キャップ)
 - 透明前駆体シリンジ及び白色キャップ 1個
(内容物、容器、プランジャチップ、エンドキャップ)
 - プランジャチップ 1個
 - シリンジホルダ 1個
 - アプリケータ 1個
 - スプレー先端 3個



<組み合わせ例>



本品は、2液混合後、3.5秒以内にゲル化する。又、硬膜塗布後、4週間～8週間程度で吸収される。

本品の構成品の容量はそれぞれ下記の通り。

バイアル	10.0mL
シリンジ	2.5mL

**2. 原材料

- バイアル
内容物：ポリエチレングリコールエステル化合物
容器：ガラス
ストッパ：ポリオレフィン系エラストマー
 - シリンジ
内容物(青色)：リン酸緩衝液
内容物(無色)：アミノ酸溶液
容器：ポリプロピレン、シリコーン油
プランジャチップ：プロモブチルゴム
エンドキャップ：ポリオレフィン系エラストマー
 - アプリケータ：ポリカーボネート
 - スプレー先端：ポリカーボネート
- 本品はラテックスフリーである。

3. 原理

本品は、シリンジ2本、バイアル1本、及び付属品により構成される。片方のシリンジにはリン酸緩衝液が、他方のシリンジにはアミノ酸溶液が、バイアルにはポリエチレングリコールの粉末が含まれている。これらシリンジとバイアルの内容物を混合し、付属品であるアプリケータを使用して硬膜に噴霧することにより、硬膜上にゲルが形成される。ゲルは、加水分解により徐々に体内に吸収される。

【使用目的又は効果】

本品は、硬膜の縫合時に、硬膜と硬膜の隙間、硬膜縫合部、若しくは硬膜形成材料と硬膜との隙間の補填材として使用される合成吸収性材料である。自家硬膜形成材料と併用して用いることができる。

【使用方法等】

1. 組み合わせて使用する医療機器

本品は以下と組み合わせて使用することができる。

販売名	医療機器承認番号
エクステンドチップ アプリケータ	22300BZX00431000

2. 使用方法

本品の適用には、以下の3ステップがある。

- 青色前駆体の準備
- アプリケータとの接続
- 硬膜への噴霧

A. 青色前駆体の準備

注意：バイアル内の粉末がサラサラの状態であること、若しくは振ってサラサラになることを確認すること。粉末がサラサラの状態でない場合には使用せず、セットすべてを廃棄すること。

- 滅菌包装を開け、清潔区域にキットを取り出す。
- キットから蓋を外す。
- 青色前駆体用シリンジからシリンジキャップを外し破棄する。

- 4) バイアルキャップのネジ山を押し下げる。



- 5) 赤いラインが見えなくなるまで押し下げること。



- 6) 前駆体用シリンジを粉末バイアルのねじに沿って装着し、シリンジ内容物をバイアルに注入する。



- 7) バイアルとシリンジのアッセンブリをゆっくりと振り、粉末を完全に溶解させる。溶液は青色になる。



- 8) バイアルとシリンジのアッセンブリを上下逆にし、バイアル内容物をゆっくりとシリンジに抜き取る。



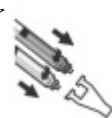
- 9) シリンジをバイアルから外し、バイアルを破棄する。

B. アプリケータとの接続

- 1) 透明前駆体シリンジのシリンジキャップを外す。

- 2) シリンジをアプリケータに接続する前に、2本のシリンジの内容量が同じであることを確認すること。同量でない場合は、同量になるよう液を調整する。

- 3) 青色前駆体と透明前駆体のシリンジをアプリケータに接続する。



- 4) シリンジホルダーを2本のシリンジ外筒に接続する。プランジャキャップを2本のシリンジのプランジャに取り付ける。その際、アプリケータ内に液を押し出さないよう注意すること。(シリンジ外筒ではなく、プランジャを持つと、液が出るのを防ぐことができる。)



- 5) アプリケータにスプレー先端を取り付ける。



注意：不注意に前駆体が注入されることによりスプレー先端が詰まるのを防ぐため、適用前にプランジャキャップを触らないこと。

C. 硬膜への噴霧

注意：CSFの流出を最小限に抑え、止血がなされていることを確認すること。硬膜切開部の縁周辺から少なくとも2-3mmは血塊、血液、止血剤、疎性結合組織等が無いことを確認すること。

- 1) アプリケータを目標部位から2-4cmの位置に置き、プランジャキャップの中央に安定した均一な圧力を加えて液を押し出す。噴霧開始時は急速で、その後はゆっくり噴霧するとよい。



注意：解剖学的に可能である場合、術野の近くで本品をガーゼに向けて噴霧し、噴霧した状態のまま目標の部位に動かして使用する。

- 2) 薄い(1-2mm)膜が形成されるまで噴霧を続ける。

注意：スプレー先端が目詰まりし液の出が悪くなった場合には、スプレー先端を取り外し、アプリケータ先端部を拭き取った後、新たなスプレー先端を接続して噴霧を継続する。

注意：青色を呈しているため、塗布された厚みが分かりやすい。細い硬膜外血管が判別しにくくなる時点の塗布厚が約2mmである。

注意：硬膜縁以外の部位に塗布された場合、ハサミ等で機械的に取り除くことができる。シール材がゲル化した直後の洗浄が可能である。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 以下の状況下における本品の安全性及び有効性は確認されていない。
 - 腎機能又は肝機能が十分でない患者への適用
 - 免疫障害のある患者への適用
 - 頭部に外傷のある患者への適用
 - 膿瘍又は乳突蜂巣の穿通(表面的穿通以外)を含む硬膜切開を伴う汚染頭蓋手術を行う患者への適用
 - 錐体骨に穴を開ける手術における使用
 - 自家硬膜形成材料以外を使用する手術における使用
- 付属の専用アプリケータ以外を使用しないこと。
- バイアル中の粉末がサラサラの状態でない場合は使用しないこと。
- 調製から1時間以内に使用すること。
- 他のシール材又は止血剤と併用しないこと。
- 本品の適用前に、十分な止血が得られていることを確認すること。
- 筋肉や皮膚等、隣接した組織へ付随的に本品を適用しないよう十分注意すること。

2. 不具合・有害事象

- (1) 治験で見られた不具合・有害事象

下記表は、承認前に海外で実施された症例数111例の臨床試験において、1%以上の発生率で発生した有害事象の一覧である。有害事象の発生率は、少なくとも1回以上特定の有害事象が発生した患者数を、治療を行なった患者総数で割ったものである。

被験者にみられた有害事象の発生率及び性質は、実施された手術の種類や複雑性、及び患者の病状に起因したものであった。死亡(院外)が2例あったが、いずれも患者の事前の状態が原因であった。

有害事象カテゴリー	有害事象	
	発生例数	発生率%
各被験者の有害事象は1つとは限らない。		
不整脈	6	(5.4)
出血	4	(3.6)
脳浮腫	4	(3.6)
脳脊髄液漏出(プロトコル定義)		
・切開創	2	(1.8)
・偽性髄膜瘤	3	(2.7)
皮膚事象	11	(9.1)

目まい	8	(7.2)
浮腫(非全身性)	19	(17.1)
電解質平衡異常	11	(9.9)
肝酵素上昇	11	(9.9)
術後発熱(>38.5°Cが48時間)	6	(5.4)
発熱(<38.5°Cで48時間未満)	5	(4.5)
全身倦怠	9	(8.1)
一般-その他:角膜擦過傷、化学療法による合併症、しゃっくり	3	(2.7)
胃腸障害	16	(14.4)
頭痛(標準的治療への反応なし)	5	(4.5)
頭痛(標準的治療に反応)	9	(8.1)
血液学的異常	7	(6.3)
水頭症	4	(3.6)
高血圧	5	(4.5)
非切開性感染症		
・ 鶏口瘡、中耳炎、角膜炎、カテーテル関連感染	8	(7.2)
・ 上気道/気管支	4	(3.6)
・ 尿路	11	(9.9)
手術部位感染症		
・ 深層(再手術)	8	(7.2)
・ 表層	1	(0.9)
遅延性(>30日)創感染	3	(2.7)
髄膜炎		
・ 無菌性	5	(4.5)
・ 細菌性	2	(1.8)
筋骨格事象	21	(18.9)
嘔気、嘔吐	24	(21.6)
神経症状		
・ 認知	5	(4.5)
・ 脳神経障害	34	(30.0)
・ 運動障害	17	(15.3)
・ 精神神経疾患	7	(6.3)
・ 言語障害	10	(9.0)
・ 視覚障害	22	(19.8)
切開性疼痛	2	(1.8)
末梢浮腫	2	(1.8)
肺炎	3	(2.7)
偽性髄膜種(保存療法に反応)	2	(1.8)
呼吸困難	6	(5.4)
発作	3	(2.7)
脳卒中/脳血管障害/脳出血	5	(4.5)
硬膜下血腫	2	(1.8)
尿管結石症	2	(1.8)
排尿困難	9	(8.1)
泌尿生殖器その他	2	(1.8)
創傷紅斑/炎症	2	(1.8)

今回は見られなかったが、本品の使用により生じる可能性のあるリスク及び有害事象には、腎機能障害、炎症反応、神経障害、アレルギー反応、治療の遅れ等が含まれる。

(2) アメリカにおける市販後臨床試験で見られた不具合・有害事象

本品は市販後臨床試験における調査対象の症例120例への使用により評価された。硬膜閉鎖で一般的に使われている他の方法により処置を受けた症例117例を対照群とした。以下の表はこれらの患者1%以上に見られた有害事象を示す。有害事象の発生率は、少なくとも1回以上特定の有害事象が発生した患者数を、治療を行なった患者総数で割ったものである。被験者にみられた有害事象の発生率及び性質は、実施された手術の種類や複雑性、及び患者の病状に起因したものであった。

有害事象カテゴリー 各被験者の有害事象は1つとは限らない。	デュラシール (N=120) n(%)	対照群 (N=117) n(%)	p 値
----------------------------------	---------------------------	------------------------	-----

すべての合併症	20 (16.7)	22 (18.8)	0.735
表層切開 SSI	0 (0.0)	3 (2.6)	0.119
深部切開 SSI	2 (1.7)	0 (0.0)	0.498
臓器/体腔 SSI	0 (0.0)	0 (0.0)	-----
後発的な切開 SSI	3 (2.5)	1 (0.9)	0.622
創傷治癒遅延	0 (0.0)	1 (0.9)	0.494
脳脊髄液漏出	1 (0.8)	2 (1.7)	0.619
水頭症	1 (0.8)	1 (0.9)	1.000
髄膜炎(細菌性)	0 (0.0)	0 (0.0)	-----
髄膜炎(無菌性)	0 (0.0)	1 (0.9)	0.494
偽性髄膜腫	1 (0.8)	1 (0.9)	1.000
脳内出血	3 (2.5)	1 (0.9)	0.622
脳浮腫	2 (1.7)	0 (0.0)	0.498
脳血管障害(脳梗塞)	1 (0.8)	2 (1.7)	0.619
その他	13 (10.8)	14 (12.0)	0.840

注意：p 値はフィッシャーの直接確率検定に基づくものである。

本品の治療群では2例の深部 SSI が、対照群では3例の表層 SSI が報告された。深部 SSI のどちらの症例に関しても、2群間に統計的有意差は見られず、試験担当医はこれらの合併症を手技に関連するものと判断した。感染原因は骨弁にであったため、汚染骨弁除去手術が行われた。

3. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

18歳未満の患者、妊婦、授乳婦には使用しないこと。

【臨床成績】

1. 治験

2003年6月から2004年5月までの期間にて、硬膜切開を伴う開頭手術の予定患者、年齢20-75歳、男性35例、女性76例の111例(閉鎖後の硬膜の間隔2mm以下の患者)にて実施された。術中バルサルバ法による評価の結果、全111例で脳脊髄液漏出が認められなかったが、2例ではバルサルバ法の圧力が規定に達しなかったことから、有効率は98.2%であった。術後の創傷評価においては、術後3ヵ月後に来院した患者全107例(100%)で治癒良好であった。術後3ヶ月以内に脳脊髄液漏出が発生した例は5例(4.5%)であった。101例(91%)の患者で有害事象が発生したが、機器に起因する未知の有害事象はなく、すべて開頭術を受ける患者に関して報告されている有害事象と一致していた。収集されたデータに基づき、本品は開頭術中の縫合による硬膜修復の補助として使用する場合、密閉性の高い閉鎖を実現することに関して、安全かつ有効であることが確認された。

2. アメリカにおける市販後臨床試験

硬膜切開を伴う開頭術の患者における本品とその他の一般的な硬膜閉鎖方法とを比較するため、市販後のプロスペクティブ多施設一重盲検試験を実施した。本品の使用に係る感染症とCSF漏出を含む創傷合併症に関する事象への評価を目的とするものである。硬膜一次閉鎖の方法は個々の医師の判断により多様であるが、自家硬膜形成材料のみを使用可能とした。被験者全237例のうち、117例が一般的な治療(対照群)を、120例が本品の使用による処置を受けた。対照群の方法では、硬膜閉鎖の際、シール材、軟組織パッチ、追加縫合、吸収性ゼラチンスポンジなどを含む、2つ以上の材料を使用した場合が多く見られた。本試験対象患者の情報は以下のとおりである。

特性	デュラシール (N=120) n(%)	対照群 (N=117) n(%)
手術時間 平均(SD)	3.19 (1.82)	1.23 (1.68)
中央値	2.83	2.72
範囲(最小、最大)	0.9, 11.3	1.1, 10.3
ASAスコア:		
1	5 (4.2)	4 (3.4)
2	61 (50.8)	59 (50.4)
3	50 (41.7)	53 (45.3)

4	4 (3.3)	1 (0.9)
手術適応		
腫瘍	59 (49.2)	55 (47.0)
動静脈奇形	6 (5.0)	0 (0.0)
動脈瘤	14 (11.7)	18 (15.4)
キアリ奇形	0 (0.0)	1 (0.9)
嚢胞	2 (1.7)	6 (5.1)
てんかん	13 (10.8)	14 (12.0)
神経減圧術	22 (18.3)	20 (17.1)
その他	4 (3.3)	3 (2.6)

主要評価項目は、術後の創傷合併症、中枢神経系に係る事象、及び予定外の侵襲処置(低侵襲治療等)や再手術を要する脳神経外科的な合併症の発生率を確認することである。これらすべてのカテゴリにおいて、本品の治療群と対照群との間に有意差は見られなかった。被験者のうち主要評価項目の合併症が見られた割合は本品の治療群で5.8%、対照群で7.7%だった(p=0.613)。本試験の副次評価項目は術後30日間における術野の感染症又はCSF漏出、並びに神経学的状態の評価の発生率である。全体における感染症の発生率(表層、深部及び臓器/体腔感染)は2群間で同程度であった。(本品の治療群は1.7%、対照群は2.6%、p=0.681)。本試験において、本品の治療群から1例、対照群から2例、計3例のCSF漏出が報告された。(本品の治療群0.8%に対して対照群1.7%、p=0.619)。報告された漏出発生率は2群間に有意差は見られなかった。

【保管方法及び有効期間等】

<保管方法>

- (1) 高温、多湿、直射日光及び水濡れを避けて25℃以下で保管すること。
- (2) 包装が開封されていない、又は包装に破損がない限り滅菌状態は維持される。滅菌方法は電子線滅菌である。

<有効期間>

- (1) 外装表示参照。[自己認証(当社データ)による。]

【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：

Integra Japan 株式会社

問い合わせ窓口/電話：03-6809-0235

* 製造業者：

インテグラ ライフサイエンス社

Integra LifeSciences Corporation(米国)