

早期導入を要望する医療機器等に関する要望書

<input checked="" type="checkbox"/> 未承認医療機器等 (欧米承認品)	<input type="checkbox"/> 適応外医療機器等 (欧米承認品)
<input type="checkbox"/> 欧米未承認医療機器等	

(該当するものにチェックしてください)

1. 要望者に関する情報

1-1. 要望学会 (団体) の概要 (必須)		
学会 (団体) 名	一般社団法人 日本心血管インターベンション治療学会	
代表者	氏 名	伊 莉 裕 二
	所 属	●●●●●●
学会 (団体) 連絡先	住 所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-m a i l	●●●●●●
1-2. 要望に係る担当者 (必須)		
担 当 者	氏 名	●●●●●●
	所 属	●●●●●●
担当者連絡先	住 所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-m a i l	●●●●●●
1-3. 関連する学会 (団体) 名		
学会 (団体) 名	一般社団法人 日本インターベンショナルラジオロジー学会	
代 表 者	氏 名	●●●●●●
	所 属	●●●●●●
連 絡 先	住 所	●●●●●●
	T E L	●●●●●●
	F A X	●●●●●●
	E-m a i l	●●●●●●
学会 (団体) 名	日本静脈学会	

(別添様式1)

代 表 者	氏 名	●●●●●
	所 属	●●●●●
連 絡 先	住 所	●●●●●
	T E L	●●●●●
	F A X	●●●●●
	E-mail	●●●●●
学会(団体)名	特定非営利活動法人 日本心臓血管外科学会	
代 表 者	氏 名	●●●●●
	所 属	●●●●●
連 絡 先	住 所	●●●●●
	T E L	●●●●●
	F A X	●●●●●
	E-mail	●●●●●

※ 2. 以降の記載内容について、下記①～⑤に該当していない場合は、記載内容を再度確認してください。(⑤については国内に企業がある場合のみ)

- ① 海外での承認状況等について確認している
- ② 要望品目の対象疾患について学術論文等に基づき記載している
- ③ 要望品目の臨床試験等について関係する学術論文等を精査し記載している
- ④ 要望の妥当性について、学術論文等の根拠に基づき記載している
- ⑤ 企業に対する開発要請を行い、その結果を記載している

2. 要望品目に関する情報

2-1. 優先順位(必須)		
優先順位	(1/1)	
2-2. 製品情報		
機器関連情報	製造国	米国
	製品名	① INDIGO Aspiration System ② FlowTrieveer
	企業名	① Penumbra Inc. ② Inari Medical
	備考	① 要望品目に類似する製品として、上記企業が製造する Penumbra システムが脳血栓吸引カテーテルとして本邦で平成23年に承認され(承認番号: 22300BZX0026900)、臨床使用されている。 ② 無し
要望する 適応疾患	急性肺血栓塞栓症 米国での適応: ① 冠動脈、脳を除く、末梢動脈及び静脈における新鮮で柔らかい塞栓と血栓の除去、及び肺塞栓症の治療に使用される。2019年12月20日付510(k) K192833での記載は以下の通りであり、当該申請において下線部の適応が追加された。	
	INDIGO Aspiration Catheters and Separators: As part of the INDIGO Aspiration System, the INDIGO Aspiration Catheters and Separators are indicated for the removal of fresh, soft emboli and thrombi from vessels of the peripheral arterial and venous systems, <u>and for the treatment of pulmonary embolism.</u> INDIGO Aspiration Tubing: As part of the INDIGO Aspiration System, the INDIGO Sterile Aspiration Tubing is indicated to connect the INDIGO Aspiration Catheters to the Penumbra Aspiration Pump. Penumbra Aspiration Pump: The Penumbra Aspiration Pump is indicated as a vacuum source for Penumbra Aspiration Systems.	
使用目的	② 末梢血管及び肺塞栓症の治療を目的とする。使用目的は、血管からの塞栓、血栓の非外科的除去及び血管への造影剤やその他の液体の注入、注入、吸引である。 急性肺血栓塞栓症の患者に対し、肺動脈の血栓を経皮的に除去することを目的に使用する。	

機器の概要

① INDIGO Aspiration System は以下の構成品からなる。

- INDIGO Aspiration Catheter and Separator
- INDIGO Aspiration Tubing
- Penumbra Aspiration Pump

下記製品と併用する。

- Penumbra Aspiration Pump
(本邦承認済、承認番号：22300BZX00268000)



Penumbra Aspiration Pump に INDIGO Aspiration Tubing 及び INDIGO Aspiration Catheter を接続した状態



Separator の先端

急性肺血栓塞栓症の患者の血栓について、INDIGO Aspiration Catheter 及び Separator を目的部位まで挿入し、INDIGO Aspiration Catheter と Penumbra Aspiration Pump を接続し、機械的に血栓を吸引する製品である。本品は市販のシリンジと組み合わせることによる、手動の血栓吸引には使用されない。

INDIGO Separator は吸引した血栓が INDIGO Aspiration Catheter 内に詰まったとき、INDIGO Separator を INDIGO Aspiration Catheter から少し出したり入れたりして前後に動かすことによって血栓を吸引しやすくする製品である。

サイズに関する記載 (出典: CE マーク認定証)

INDIGO Aspiration Catheter (カテーテル外径、有効長)

- Indigo 8 Straight Tip (8F-30cm, 40cm, 50cm, 60cm, 70cm, 80cm, 85cm, 90cm, 95cm, 100cm, 110cm, 115cm)
- Indigo 8 TORQ Tip (8F-30cm, 40cm, 50cm, 60cm, 70cm, 80cm, 85cm, 95cm, 110cm)
- Indigo 8 XTORQ Tip (8F-90cm, 100cm, 115cm)

INDIGO Aspiration Separator (先端外径、全長)

- SEP8 Separator 8 (.072inch-150cm)
- SEPD Separator 8 (.072inch-90cm)

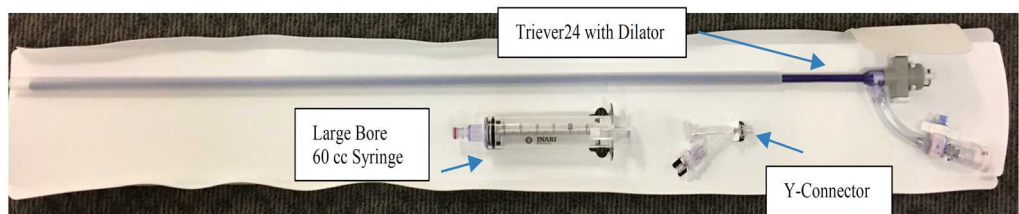
② Inari社FlowTrieveryは以下の2つより構成される。

- Trievery カテーテル
- FlowTrievery カテーテル

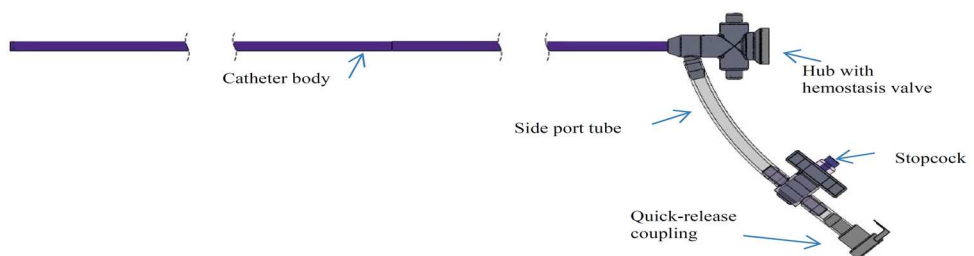
【Trievery カテーテル】

Trievery カテーテルは、以下の構成部品でパッケージされる。

- Trievery カテーテル (24 Fr, 20 Fr, or 16 Fr)
- ダイレーター
- Y-コネクタバルブ
- Large Bore 60 cc VacLok Vacuum シリンジ



Trievery カテーテル



Model Number	外径	内径	長さ
22-101	24 Fr (7.6 mm)	6.9 mm	95 cm
21-101	20 Fr (6.5 mm)	5.6 mm	95 cm
25-101	16 Fr (5.3 mm)	4.5 mm	113 cm

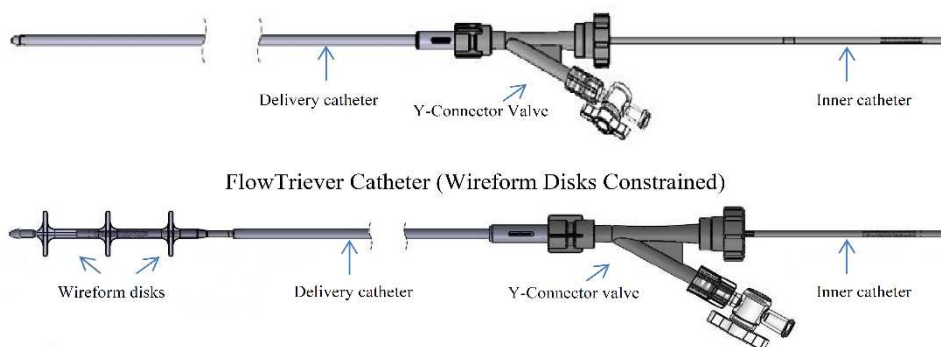
ダイレーター



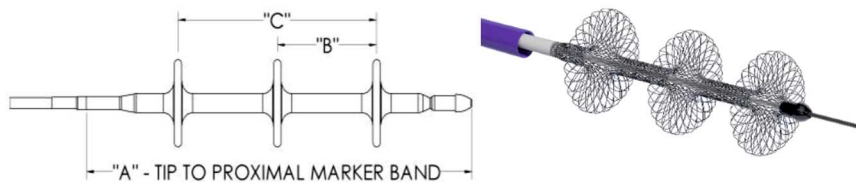
【FlowTrieiver カテーテル】

FlowTrieiver カテーテルは以下の構成品でパッケージされる。

- FlowTrieiver カテーテル (4 種類のサイズ : 6-10 mm、11-14 mm、15-18 mm、19-25 mm)
- Y-Connector Valve

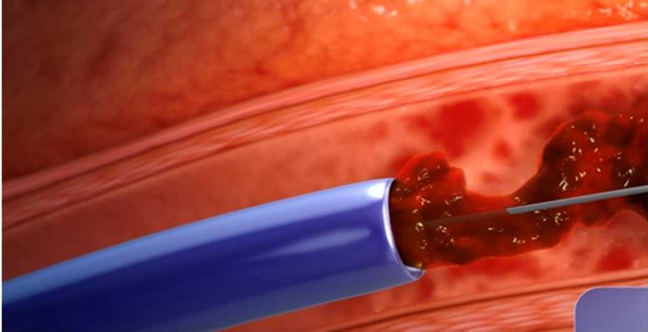


Model	血管径	外径	内径	長さ
10-101	6-10 mm	12 Fr (4 mm)	.035 (0.9 mm)	115 cm
10-102	11-14 mm	12 Fr (4 mm)	.035 (0.9 mm)	115 cm
10-103	15-18 mm	12 Fr (4 mm)	.035 (0.9 mm)	115 cm
10-104	19-25 mm	12 Fr (4 mm)	.035 (0.9 mm)	115 cm



model	size	●	●	●
10-101	6-10 mm	●●	●●	●●
10-102	11-14 mm	●●	●●	●●
10-103	15-18 mm	●●	●●	●●
10-104	19-25 mm	●●	●●	●●

【動作原理】

	<p>Triever カテーテル (アスピレーション) は血栓を直接吸引し除去するためのデバイスである。透視下でTriever カテーテル先端を血栓の近位まで進め、60cc シリンジを使用して、Triever カテーテルのサイドポートから吸引を行い、血栓を除去する。</p>  <p>また、FlowTriever カテーテルは血栓を機械的に除去するデバイスである。Trieverカテーテル内を通してFlowTriever カテーテルを取り残した血栓まで通過させ、自己拡張型ワイヤーフォームを血栓内で拡張させる。自己拡張型ワイヤーフォームをTriever カテーテル内に引き入れ、血栓を除去する。</p>								
国内における類似医療機器	<p>① INDIGO Aspiration System は国内における類似医療機器がありません。</p> <p>【類似医療機器の概要】</p> <table border="1" data-bbox="437 1111 1423 1646"><tr><td>製品名</td><td>Penumbra システム</td></tr><tr><td>承認番号</td><td>22300BZX00269000</td></tr><tr><td>企業名</td><td>Penumbra Inc.</td></tr><tr><td>要望品目との違い</td><td>適応が脳血管である(下記参照)。本品は、急性期脳梗塞(原則として発症後 8 時間以内)において、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とし、血流の再開通を図るために使用する。</td></tr></table> <p>② Inari 社 FlowTriever は類似医療機器はありません。</p>	製品名	Penumbra システム	承認番号	22300BZX00269000	企業名	Penumbra Inc.	要望品目との違い	適応が脳血管である(下記参照)。本品は、急性期脳梗塞(原則として発症後 8 時間以内)において、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とし、血流の再開通を図るために使用する。
製品名	Penumbra システム								
承認番号	22300BZX00269000								
企業名	Penumbra Inc.								
要望品目との違い	適応が脳血管である(下記参照)。本品は、急性期脳梗塞(原則として発症後 8 時間以内)において、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とし、血流の再開通を図るために使用する。								

2-3. 海外での承認状況	
<input checked="" type="checkbox"/> 米国 ① INDIGO Aspiration System	
承認年月日	2015年5月26日(初回承認) 2016年7月1日(製品追加) 2018年3年8日(製品追加) 2018年5月3日(製品変更) 2019年12月20日(適応追加: 肺塞栓症の治療) 2020年3月13日(製品追加) 2020年4月22日(製品変更) 2020年5月28日(製品追加) 2020年8月19日(製品追加) 2020年11月18日(製品変更) 2021年2月9日(製品変更) 2021年2月26日(製品追加)
PMA / 510K / HDE Number	510K (K142870, K161523, K180105, K180939, K192833, K193244, K200771, K192981, K193595, K202821, K210083, K210323)
承認されている適応の内容	INDIGO Aspiration Catheters and Separators: As part of the INDIGO Aspiration System, the INDIGO Aspiration Catheters and Separators are indicated for the removal of fresh, soft emboli and thrombi from vessels of the peripheral arterial and venous systems, <u>and for the treatment of pulmonary embolism.</u> INDIGO Aspiration Tubing: As part of the INDIGO Aspiration System, the INDIGO Sterile Aspiration Tubing is indicated to connect the INDIGO Aspiration Catheters to the Penumbra Aspiration Pump.

(別添様式1)

	Penumbra Aspiration Pump: The Penumbra Aspiration Pump is indicated as a vacuum source for Penumbra Aspiration Systems.
② Inari 社 FlowTrievery	
承認年月日	2018年5月17日
PMA / 510K / HDE Number	510K (K142870, K161523, K180105, K180939, K192833, K193244, K200771, K192981, K193595, K202821, K210083, K210323)
承認されている適応の内容	末梢血管及び肺塞栓症の治療を目的とする。 使用目的は、血管からの塞栓、血栓の非外科的除去及び血管への造影剤やその他の液体の注入、吸引である。
<input checked="" type="checkbox"/> 欧州	
① INDIGO Aspiration System	
CE マーク年月日	MDD 登録番号 252.943 初回承認: 2014年9月18日 最終更新: 2020年2月25日
承認されている適応の内容	INDIGO Aspiration Catheters and Separators: As part of the INDIGO Aspiration System, the INDIGO Aspiration Catheters and Separators are indicated for the removal of fresh, soft emboli and thrombi from vessels of the peripheral arterial and venous systems <u>and certain central circulatory system conditions such as pulmonary emboli.</u> INDIGO Aspiration Tubing: As part of the INDIGO Aspiration System, the INDIGO Sterile Aspiration Tubing is indicated to connect the INDIGO Aspiration Catheters to the Penumbra Aspiration Pump. Penumbra Aspiration Pump: The Penumbra Aspiration Pump is indicated as a vacuum source for Penumbra Aspiration Systems.
② Inari 社 FlowTrievery	
CE マーク年月日	2020年12月30日

(別添様式1)

承認されている適応の内容	末梢血管及び肺塞栓症の治療を目的とする。 使用目的は、血管からの塞栓、血栓の非外科的除去及び血管への造影剤やその他の液体の注入、注入、吸引である。
--------------	--

欧米未承認

- ① 優れた試験成績が論文等で公表されているもの
- ② 医師主導治験を実施中または終了したもの
- ③ 先進医療Bで一定の実績があるもの

【根拠】

非該当

2-4. 国内の承認内容

承認年月日	非該当
承認番号	非該当
製造販売業者	非該当
承認されている適応の内容	非該当

3. 要望品目の対象疾患に関する情報

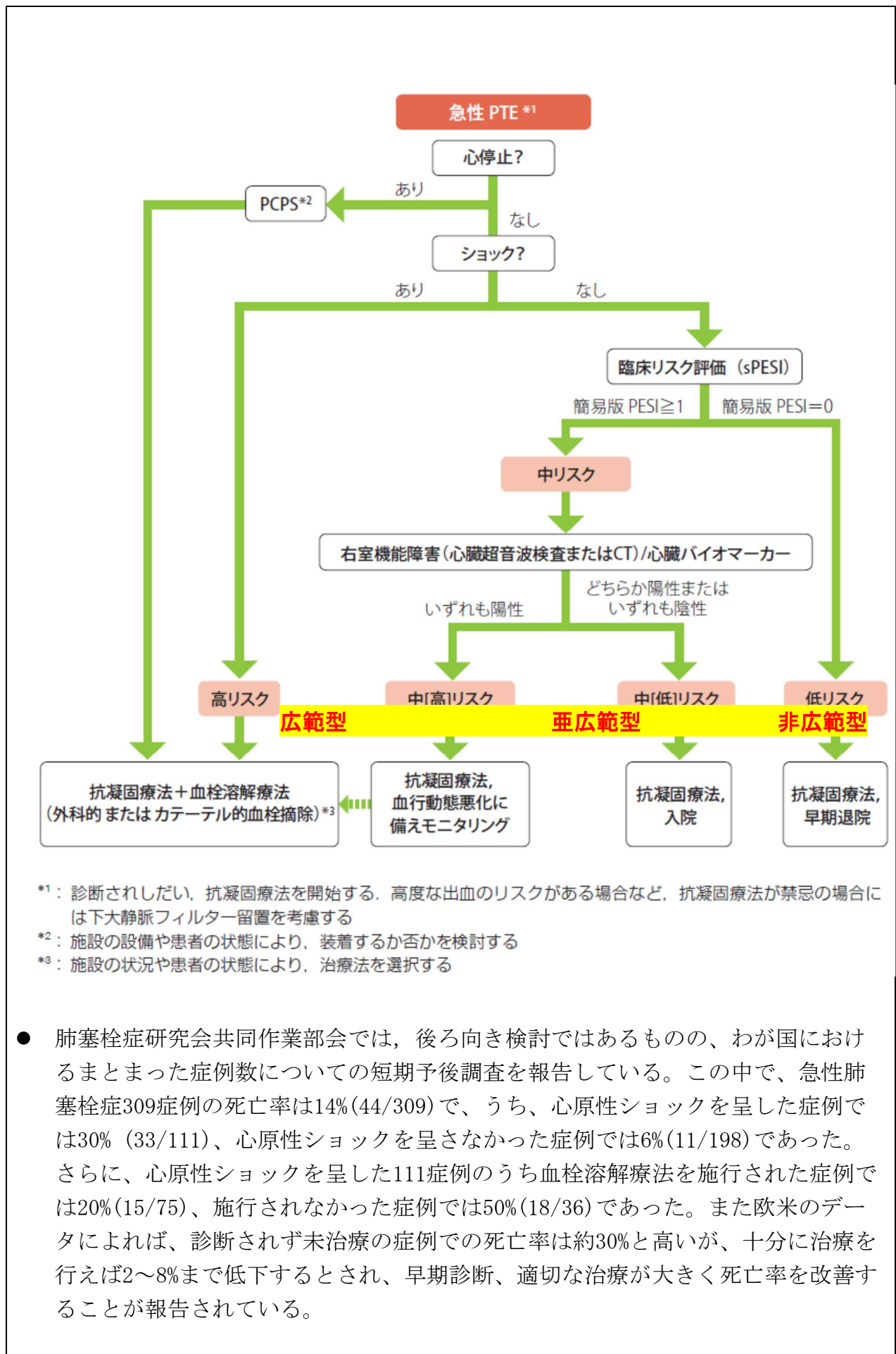
3-1. 対象疾患の概要

急性肺血栓塞栓症

- 急性肺血栓塞栓症は、静脈又は心臓内で形成された血栓が遊離し、急激に肺動脈を閉塞することによって生じる疾患であり、その多くは下肢あるいは骨盤内の静脈で形成された血栓である。
急性肺血栓塞栓症は大きく急性肺血栓塞栓症と慢性肺血栓塞栓症に分けられ、急性肺血栓塞栓症は新鮮血栓が肺動脈を閉塞する病態であり、慢性肺血栓塞栓症は器質化血栓により肺動脈が狭窄、閉塞している病態である。
- 急性肺血栓塞栓症の診断の根拠となる特異的な症状はなく、このことが診断を遅らせる、あるいは診断を見落とす大きな理由の1つとなる。しかしながら、急性肺血栓塞栓症と診断された症例の90%は症状により疑われており、診断の手がかりとして、症状の理解は重要である。誘因が有り、疑わしい症状が認められる場合には、積極的に検査を進める必要がある。呼吸困難、胸痛が主要症状であり、呼吸困難、胸痛、頻呼吸のいずれかが97%の症例でみられたとする報告もある。呼吸困難はもっとも高頻度に認められ、他に説明が出来ない呼吸困難や突然の呼吸困難で発症し、危険因子がある場合には急性肺血栓塞栓症を鑑別診断にあげなくてはならない。
- 急性肺血栓塞栓症は、その重症度により4つに分類され、それぞれフローで示す治療が示されている。

	血行動態	心臓超音波検査 で右心負荷
cardiac arrest/ collapse	心停止あるいは循環虚脱	あり
massive (広範型)	不安定： ショックあるいは低血圧(定義：あらたに出現した不整脈、脱水、敗血症によらず、15分以上継続する収縮期血圧<90 mmHgあるいは \geq 40 mmHgの血圧低下)	あり
submassive (亜広範型)	安定(上記以外)	あり
non-massive (非広範型)	安定(上記以外)	なし

(Jaff MR, et al. 2011⁴⁾, Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. 2000^{11b)}より改変)



【引用文献】 文献1

3-2. 治療対象患者数

○ 34～94 人/年(亜広範囲型)、94～264 人/年(広範囲型)

【推定方法】

510(k) K192833 において急性肺塞栓症への適応が追加された際に用いられた臨床試験データは亜広範囲型の患者を対象としたものであった。一方、本邦での現ガイドラインにおいては、広範囲型に対してもカテーテル治療が選択肢として示されていることから、亜広範囲型及び広範囲型に対する治療対象患者数を、以下のように推定した。

計算方法		出典
肺塞栓症での入院患者 900 人/月×12 ヶ月=10,800 人/年		平成 29 年 10 月 患者調査 上巻第 10-1 表 肺塞栓症
急性肺塞栓症(亜広範囲型)の割合に関する報告 ①16.2%(29/179 例) ②17%(36/210 例) ③38%(26/68 例) ④24%(18/75 例) ⑤31.2%(243/778) ⑥37.1%(465/1254) ⑦34.6%(368/1064) ⑧43.3%(742/1715)	急性肺塞栓症(広範囲型)の割合に関する報告 ①19.6%(35/179) ②7%(15/210) ③12%(8/68) ④17.3%(13/75) ⑤8.2%(64/778) ⑥17.3%(217/1254) ⑦17.1%(182/1064) ⑧10.4%(179/1715)	①文献 2 ②文献 3 ③文献 4 ④文献 5 ⑤文献 6 ⑥文献 7 ⑦文献 17 ⑧文献 18
亜広範囲型の割合は、16.2～43.3%であるため、 $10,800 \times 0.162 = 1,749$ $10,800 \times 0.433 = 4,676$ よって、亜広範囲型の推定患者数は、 1,749～4,676 人/年	広範囲型の割合は 7～19.6%であるため、 $10,800 \times 0.07 = 756$ $10,800 \times 0.196 = 2,116$ よって、広範囲型の推定患者数は、 756～2,116 人/年	上記による。
亜広範囲型に対して、カテーテルが用いられた割合： 2.0% よって使用推定患者数は 34～94 人/年	広範囲型に対して、カテーテルが用いられた割合： 12.5% よって使用推定患者数は 94～264 人/年	文献 6

3-3. 既存の治療方法

急性肺血栓塞栓症に対する既存の治療法としては、抗凝固療法が標準治療とされており、重症例では出血リスクに応じて血栓溶解療法、肺塞栓除去術が使い分けられている。複数の治療法を組み合わせる場合もある。

① 薬物療法

急性肺血栓塞栓症の治療の中核は抗凝固療法ならびに血栓溶解療法である。これらの薬物的抗血栓療法の目的は、血栓塞栓子の局所伸展を抑制して溶解を促進し、血栓の再塞栓化を予防することである。

1) 抗凝固療法

- 抗凝固療法は急性肺血栓塞栓症の死亡率および再発率を減少させることが明らかにされ、治療の第一選択となっている。
- 抗凝固療法が禁忌でない限り、重症度によらず診断され次第、なるべく早く投与を開始する。
- 投与期間は、一般的に初期治療期(7日まで)、維持治療期(初期治療後～3ヶ月)、延長治療期(3ヶ月以降)に分けられる。
出血のために抗凝固療法の開始あるいは継続が困難となった場合は他の治療法を選択する必要がある。

	使用方法	合併症
未分画ヘパリン	静脈あるいは皮下注射	出血:発症率3~10% 起因性血小板減少症 骨粗鬆症
フォンダパリヌクス	皮下注射	起因性血小板減少症、骨粗鬆症の発生率は低い
ワルファリン	経口(治療域にコントロールされるために4~5日)	出血 皮膚壊死 (単独治療では再発率が高い)
エドキサバン	経口で、速効性を有する。	出血 9.9%
リバーロキサバン	経口で、速効性を有する。	出血 7.8%
アピキサバン	経口投与	出血 7.5%

2) 血栓溶解療法

- 血栓溶解療法は、血栓塞栓子の溶解によるすみやかな肺循環の改善を目的とし、血行動態的に不安定な急性肺血栓塞栓症に対して行われることが多い。現在、わ

が国で急性肺塞栓症の治療に保険適用があるのは、遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベータ (tissue plasminogen activator; t-PA) であるモンテプラゼだけである。

- 血栓溶解療法は迅速な血栓溶解作用や血行動態改善効果には明らかに優れるものの、いずれの RCT においても予後改善効果は認められていない。
- 最近のメタ解析でも、有意差はないものの血栓溶解療法は死亡率を改善し肺血栓塞栓症の再発を防ぐが、出血性合併症も多くなる傾向を示している。
- 重症例においても抗凝固療法のみで十分であるか否かについて、意見の集約をみていない。
- 近年、予後に関与する因子であるとして、急性肺血栓塞栓症の発症時の右心機能不全の有無が重要視されている。
- 血行動態が安定した右心機能不全の肺血栓塞栓症に対する血栓溶解療法はルーチンに行わず、出血リスクが低い若年者や、抗凝固療法を開始するも循環動態が悪化する徴候がみられる場合に考慮するのが妥当と考えられている。
- 血栓溶解療法の最大の合併症は出血である。14%に重症出血が認められた報告もある。

② カテーテル治療

本治療の適応は、急性広範型肺血栓塞栓症のうち、さまざまな内科的治療を行ったにもかかわらず、不安定な血行動態が持続する患者である。

1) カテーテル的血栓溶解療法

- カテーテル的血栓溶解療法は血栓溶解療法の成績を向上させ、出血性副作用の発現を抑える目的で施行された。しかしながら、多施設 RCT によれば、肺動脈内への rt-PA 投与による治療効果について、末梢静脈投与群との有意差はみられなかった。単にカテーテルを肺動脈に誘導し血栓溶解薬を局所投与する方法は現在では否定的で、パルス・スプレー法などの併用の工夫が不可欠である。

2) カテーテル的血栓除去術

- 血栓溶解療法以外のカテーテル治療は、血栓吸引術、血栓破砕術、流体力学的血栓除去術の3つに分けるのが一般的で、これらのほとんどが血栓溶解療法を併用している。本邦の臨床成果は外科的血栓摘除術に匹敵することが示唆されている。
 - 血栓吸引術
本邦では、ガイディングカテーテルを用いた血栓吸引療法に関するまとまった報告がみられている。具体的には、カテーテルを直接血栓内に楔入させ、手元のディスプレイに接続した吸引器にて陰圧をかけたままカテーテルを体外に取り出す。
 - 血栓破砕術
ピッグテイル・カテーテルを回転させることにより塊状血栓を破砕し、末梢に離散させる方法と、バルーン・カテーテルにより塊状血栓を押しつぶす方法が用いられている。手技に伴う遠位塞栓に対しては、ガイディングカテーテルや特殊なデバイスを用いた血栓吸引術を追加するハイブリッド治療が提唱されて

いる。

➤ 流体力学的血栓除去術

先端から生理食塩水を逆行性にジェット状に噴射しながらカテーテルを血栓内に押し進め、ベンチュリー効果で生じる陰圧を利用して血栓を吸引する方法である。企業の撤退が相次ぎ、現在は使用されていない。

③ 外科的治療

- 他の治療で救命できない症例が対象となっており、外科的治療を施行している症例はそれほど多くない。血行動態が不安定な例では劇的な効果が得られるものの、全身状態、併存疾患からの侵襲の大きな外科手術が適応とならない患者がいる。

【引用文献】文献 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

本邦での既存の治療方法が上記に示すとおりである一方、米国における主な治療法は抗凝固療法や血栓溶解薬である。しかし、これらの治療法は出血の合併率が高い。そのため血栓溶解薬を用いることなく早期に血栓を除去できる可能性がある、カテーテル的治療に関心が寄せられることとなった。そのため欧米では、亜広範型及び広範型の症例に対し、急性肺血栓塞栓症治療用として認可された INDIGO Aspiration System や Inari 社の FlowTrieve が、インターベンション専門医により様々な臨床状況下で使用されている。

3-4. 既存の治療方法の問題点

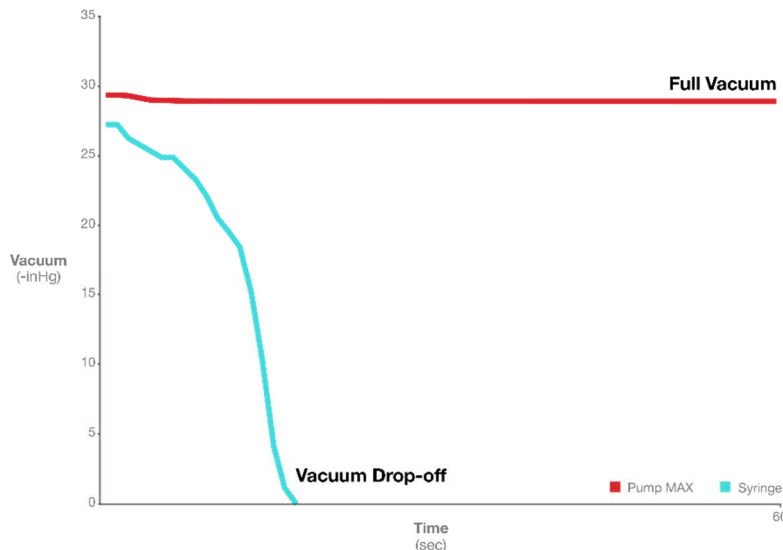
既存の治療方法の問題点は以下のとおりである。

	有効性	安全性
抗凝固療法	重症例に対してはその効果は十分とは言えない。凝固予防を行っていた症例でも、術後早期に発症を認めた。予防の限界もあると思われる。	出血が危惧される。悪性腫瘍を合併している場合では、出血性合併症の頻度が高い。再発のリスクも高い。
血栓溶解療法	血栓量が極めて大量である場合は、薬剤を投与しただけでは十分な効果は期待できない。	出血性合併症が懸念される。活動性出血や手術直後は禁忌とされている。
経皮的血栓吸引術	肺塞栓症の治療用に設計・承認された吸引カテーテルがない。追加説明参照。	
経皮的血栓破砕	海外では特殊なデバイスが数多く開発されてきたが、いずれのシステムも手技が煩雑であり、本邦では一般的とはいえない。	

外科的塞栓除去術	1997～2013年の17年間に、1296人に対し外科的肺塞栓摘除術が行われ、その院内死亡率は20.9%であった。
----------	---

(経皮的血栓吸引術に関する追加説明)

- 本邦では欧米とは異なり、肺塞栓症の治療用に設計・承認された吸引カテーテルがないため、上述のとおり、8Fr. PTCA用ガイディングカテーテル等を用いた手動的(ディスポーザブル注射器を用いた)血栓吸引術が行われているが、吸引ルーメンが小さいことから、血栓が注射器内に吸引されることに伴い吸引能力が落ちる。
- 注射器を用いて手動的に陰圧を加える方法では、一度にカテーテル内に吸引できる血栓量は限られている。また、注射器吸引の場合、その都度カテーテルを抜去して、カテーテル内の血栓をフラッシュし、同様の手技を繰り返し行う必要がある。
- 吸引量が増すにつれ内部圧力の低下が観察される注射器での吸引に対し、INDIGO Aspiration System と組み合わせて使用される吸引ポンプでの吸引は、吸引量に依らず、内部圧力は一定である。



以上から、INDIGO Aspiration System は、経皮的血栓吸引術に使用されている既存の医療機器よりも以下の点で優れていると考えられる。

- 肺血栓を吸引するために設計されており、経皮的血栓吸引術に使用されている既存の医療機器のように吸引ルーメンが小さいということはない。
- 吸引ポンプを組み合わせて吸引するため、吸引力が維持され、既存の医療機器と比べて、迅速な大容量血栓の吸引が期待できる。

また、**FlowTrievery**は、血栓吸引術および機械的血栓除去術によって大口径の肺動脈内の血栓を除去するために開発されたデバイスであり、本品を使用することで、短時間で大口径の血管から大量の血栓を除去することが可能となると考える。つまり本品を導入することで、出血のリスクが高く血栓溶解療法が困難な症例に対しても出血のリスクを高めることなく有効かつ安全な治療の提供を行うことが可能となり、これまでのカテーテル治療における問題点が解決されることが期待される。

(別添様式1)

【出典】文献 1, 2, 5, 8, 9, 10

4. 要望品目の臨床試験成績等に関する情報

4-1. 治験実施状況	
① <u>INDIGO Aspiration System</u>	
<input checked="" type="checkbox"/> 治験の実施	
治験機器	要望品目と同一
治験実施国	米国
治験実施期間	2017年11月22日～2019年4月5日
治験デザイン	前向き多施設共同単群試験*
治験プロトコルの概要	<p>試験デザイン：</p> <p>米国の最大 25 施設で最大 150 例の患者を登録する予定。急性肺塞栓症は、臨床徴候及び臨床症状の持続期間が 14 日間以下であり、CT 血管造影検査に基づく RV/LV 比が 0.9 超で、収縮期血圧が 90 mmHg 以上と定義する。初回手技後 30 日間の追跡調査を行う。</p> <p>対象症例：</p> <p>急性 PE の症状を呈し、その他の登録基準を満たす患者を本試験の適格患者とみなす。</p> <p>主要有効性評価項目：</p> <p>CTA で評価した 48 時間後の RV/LV 比のベースライン時との比較</p> <p>主要安全性評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 48 時間以内のデバイス関連死 ● 48 時間以内の大出血 ● 48 時間以内のデバイス関連 SAE (臨床的増悪、肺血管損傷、心臓損傷) <p>副次安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 48 時間以内のデバイス関連死 ● 48 時間以内の大出血 ● 48 時間以内の臨床的増悪 ● 48 時間以内の肺血管損傷 ● 48 時間以内の心臓損傷 ● 30 日以内の全死因死亡 ● 30 日以内のデバイス関連 SAE ● 30 日以内の症候性 PE の再発
治験成績の概要	<p>主要有効性評価項目は達成され、平均 RV/LV 比は 0.42 ± 0.25 低下した (低下率 26.9%)。主要安全性評価項目も達成され、主要有害事象の複合の発現率は 1.7%であった。機器関連 SAE (0.8%)、臨床状態の悪化 (0.8%) 及び大出血 (1.7%) の発現率は低く、PE 再発は認められなかった。</p>

*2021 年に文献発表された。文献 11 参照。

②Inari 社 FlowTriever

 治験の実施

治験機器	The FlowTriever Retrieval/Aspiration System (“FlowTriever System”) 510K : K180466 <要望品目との差分> 吸引システムの変更 (Retraction Aspirator からシリンジによる吸引へ変更) FlowTriever カテーテルのディスクサイズの追加 Triever カテーテルのサイズバリエーションの追加 (16F およ び 24F)
治験実施国	米国
治験実施期間	22 ヶ月 (登録期間 18 ヶ月、フォローアップ期間 30 日)
治験デザイン	前向き多施設共同単群試験
治験プロトコルの概要	<p>【目的】 急性肺塞栓症 (PE) の治療 (肺動脈からの血栓除去) における FlowTriever システムの有効性および安全性の評価。</p> <p>【症例数】 106名</p> <p>【評価項目】 <有効性評価> 48 時間後における RV/LV 比のベースラインからの減少 (PG=0.12) <安全性評価> 安全性主要評価 - 以下の主要な有害事象発生率 (合計) (PG=25%)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 48時間以内のデバイス関連の死亡 ● 48時間以内の大出血 ● 以下を含む48時間以内の治療関連のAE : <p>臨床症状の悪化 肺血管損傷 心臓への障害 安全性副次評価 48時間以内のデバイス関連の死亡、大出血、臨床的悪化、肺血管損傷、心臓への障害 30 日以内のあらゆる原因による死亡、デバイス関連の SAE、症候性再発</p>

治験成績の概要	<p><有効性評価></p> <p>FlowTrieveer システムの使用が、性能目標である0.12と比較して、ベースラインから48時間後までのRV/LV比の平均減少率を有意に改善することが確認された。(RV/LV 比の平均変化量=0.37)</p> <p>この効果は、補助的な薬理的血栓溶解療法を行わなくても得られるものであり、FlowTrieveer システムは肺塞栓症の患者に単独で心機能の改善をもたらす効果があると結論づけられた。</p> <p><安全性評価></p> <p>安全性主要評価：3.8% (PG=25%)</p> <p>機器および手技に関連した重篤な有害事象の発生頻度は許容範囲内であった。安全性の主要評価項目である48 時間以内のMAEは、プロトコルで規定されたパフォーマンス目標を達成する上で統計的に有意であり(発生率3.8%)本試験の適格性基準で規定された患者集団において、本品の安全性が実証された。</p>
---------	---

4-2. 公表論文としての報告状況				
① INDIGO Aspiration System				
データベース	Pubmed			
検索日	2020/11/12			
検索式	(pulmonary embolism) AND (thrombectomy)) AND (aspiration)			
検索結果	上記検索式により検索された文献 102 件の内容を調査し、要望品目を使用していることが確認できたものを一覧にし、添付した。			
<input checked="" type="checkbox"/> 海外における臨床試験等				
(論文 12)				
書誌事項	Ciampi-Dopazo, J.J., et al., Aspiration Thrombectomy for Treatment of Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: Initial Single-Center Prospective Experience. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2018. 29(1): p. 101-106.			
試験・研究デザイン	前向き研究			
対象	18 例(うち男性 8 例、平均年齢 60.1 歳、年齢範囲 36~80 歳) 10 例が急性の亜広範型患者、8 例が広範型患者であった。			
目的	急性広範型または亜広範型肺塞栓症患者を対象に血栓吸引除去術の実施可能性を評価すること。 臨床的成功の定義: 血行動態パラメータの安定化、肺高血圧および/または右心負荷の改善または退院までの生存。			
結果	17 例(94.4%)で技術的成功と判断され、15 例(83.3%)で臨床的成功と判断された。以下の項目について心エコーで有意な改善が認められた。			
		治療前	治療後	P 値
	右室径 mm	46.36±2.2	41.79±7.4	0.041
	三尖弁輪収縮期移動距離	16±3	18.57±3.9	0.011
	収縮波	10±2.1	13.1±3.8	0.020
	広範型肺塞栓症、亜広範型肺塞栓症により、それぞれ 2 例、1 例が死亡した。血栓溶解薬の全身投与を受けた 2 例に頭蓋内出血が発生し、1 例に腹腔内出血が発生した。 血栓吸引除去術は、血行動態の悪化または右室機能不全が認められる急性広範型または亜広範型肺塞栓症患者に対して実施可能な治療選択肢である。			

(論文 13)	
書誌事項	Al-Hakim, R. and J. Benenati, Continuous aspiration mechanical thrombectomy for the management of submassive pulmonary embolism: A single-center experience. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2018. 29(4): p. S97-S98.
試験・研究デザイン	単一施設、後ろ向き
対象	<p>血栓溶解療法が禁忌とされる 6 例の亜広範型肺塞栓症患者 選択基準:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CT 血管造影により急性肺塞栓症と診断されていること ● 正常血圧であること ● 右心負荷の証拠が認められること (RV/LV 径比が 1 超、トロポニン値が 0.04 ng/mL 超または B 型ナトリウム利尿ペプチド前駆体の測定値が 500 pg/mL 超) ● 血栓溶解療法が禁忌であること ● 持続吸引による機械的血栓除去術を受けていること
目的	亜広範型肺塞栓症を有し CDT が禁忌とされる患者に対する持続吸引による機械的血栓除去術の実施可能性を評価。
結果	収縮期肺動脈圧 (58.2 mm Hg vs 43.0 mm Hg、 $P < .05$)、右心室/左心室比 (1.7 vs 1.1、 $P < .05$)、ミラー指数 (15.0 vs 9.8、 $P < 0.01$)、および CT 閉塞性指数 (60.4%対 47.0%、 $P < .01$) は、機械的血栓摘出後に有意に減少した。手技・周術期合併症はなかった。持続吸引による機械的血栓除去術は、血栓負荷を減らし、右心の緊張を軽減する亜広範型 PE の管理のための有用な技術である。
(論文 14)	
書誌事項	Avgerinos, E., et al., Catheter-directed thrombolysis versus suction thrombectomy in the management of acute pulmonary embolism. Journal of Vascular Surgery, 2018. 67(2): p. e28.
試験・研究デザイン	後ろ向きコホート研究
対象	<ul style="list-style-type: none"> ● CDT(カテーテル血栓溶解療法)を受けた 54 例(63.5±14.2 歳、うち 18 例が広範型肺塞栓症) ● ST(血栓吸引除去術)を受けた 18 例(64.1±14.1 歳、うち 6 例が広範型肺塞栓症)
目的	急性肺塞栓症に対する CDT と ST の臨床転帰の比較。
結果	臨床的成功率に 2 群間で有意差はみられなかった (CDT 群 75.9%対 ST 群 61.1%、 $p=0.224$)。RV/LV 径比の改善度の評価

	(CDT 群: 0.30±0.19、ST 群: 0.17±0.16、p=0.097)および 亜広範型 PE 患者の部分集団における評価(CDT 群: 86.1%、ST 群: 66.7%、p=0.135)においても同様の関連が認められた。
(論文 15)	
書誌事項	De Gregorio, M.A., et al., Catheter-directed aspiration thrombectomy and low-dose thrombolysis for patients with acute unstable pulmonary embolism: Prospective outcomes from a PE registry. International Journal of Cardiology, 2019. 287: p. 106-110.
試験・研究デザイン	前向き登録研究
対象	血行動態が不安定な急性の近位肺塞栓症(1 本以上の主肺動 脈または葉肺動脈の陰影欠損)が客観的検査により確認され た、症状発症後 14 日以内の 18 歳以上の患者(54 例)
目的	血行動態が不安定な肺塞栓症患者に対する吸引による機械的 血栓除去術の実施可能性を評価するため。
結果	血栓吸引除去術は、カテーテルによる低用量血栓溶解療法と の併用において、血行動態が不安定な急性 PE 患者に対する有 効かつ安全な第一選択治療である。
(論文 16)	
書誌事項	Aleksander Araszkievicz et al., Journal of Interventional Cardiology Volume 2020, 1- 9, Aug 21;2020
試験・研究デザイン	前向き研究
対象	高リスクまたは中高リスクの肺塞栓症を有し、全身性血栓溶 解療法が禁忌または効果のない 14 人の患者(女性 8 人および 男性 6 人、年齢範囲: 29~71 歳)
目的	高リスクまたは中高リスクの肺塞栓症患者を対象に、持続吸 引カテーテルによる機械的血栓摘出術(CDT)の技術的および 臨床的実現可能性を評価すること。
結果	技術的および手技的な成功は、14 人の患者(100%)で達成さ れた。処置前及び処置後の臨床状態の有意な改善が観察され た。心拍数、収縮期血圧、動脈血酸素飽和度、肺動脈収縮期 圧、ミラー指数スコア、RV/LV 比は改善した。重大な周術期 出血はなかった。CDT は、血栓負荷と右心負荷を低減し、血 行動態および臨床状態を改善する点において、高リスクまた は中高リスクの PE に対する適切で有望な管理技術である。

②Inari 社 FlowTrieever

データベース	Pubmed
検索日	2021年12月1日
検索式	flowtrieever acute pulmonary embolism
検索結果	15件

(論文19)

書誌事項	Buckley et al. FlowTrieever In-Hospital Mortality vs. Routine Care JICM 2021
試験・研究デザイン	単施設、後ろ向き、2群間比較試験
対象	患者58例 (MT群で28例、RC群で30例)
目的	高リスク患者(肺塞栓症重症度指数[PESI]スコア4または5、および中等度～高リスクのヨーロッパ心臓病学会[ESC]分類)の院内死亡率および他の入院関連転帰を、Inari社Flow Triveeverシステムを用いた機械的血栓除去(MT)で治療した急性中枢性肺塞栓症(PE)患者とルーチンケア(RC)で治療した患者と比較すること。
結果	院内死亡率は、MT群の方がRC群よりも有意に低く(3.6%対23.3%、 $P<0.05$)、ICUの平均在院日数も同様に有意に低かった(2.1 ± 1.2 日対 6.1 ± 8.6 日、 $P<0.05$)。総入院期間および30日再入院率は、MT群とRC群で同程度であった。結論:後ろ向き比較では、MTが高リスクの急性中枢性PE患者(PESI 4または5およびESC中等度高リスクまたは高リスク)の院内死亡率を改善し、ICU滞在期間を短縮できることを示唆する。

(論文20)

書誌事項	Toma et al. FlowTrieever for Massive and Very High Risk Submassive PE CCI 2020
試験・研究デザイン	多施設、単群、後ろ向き研究
対象	選択基準を満たした2017年10月から2019年11月までのFlowTriverで治療されたPE連続患者34例。
目的	高リスクPE患者におけるFlowTrieeverによる血栓摘出術の実行可能性を検討する。
結果	無症候性または顕性PE関連心原性ショックの患者において、FlowTriverシステムによる侵襲的血行動態評価および吸引血栓除去は安全に血行動態を改善することができる。

(別添様式1)

(論文 21)	
書誌事項	Wible et al. FlowTrieveer Single Center Experience JVIR 2019
試験・研究デザイン	単施設、単群、後ろ向き研究
対象	2018年3月から2019年3月までにFlowTrieveer デバイスを用いて治療した急性PE患者46名 (massive 8 ; submassive 38)
目的	FlowTrieveerデバイスを使用した肺塞栓症 (PE) の治療における安全性と有効性に関する初期の経験を報告すること
結果	<p>技術的成功 (デバイスによる血栓除去) は100%の症例 (46) で得られた。平均肺動脈圧は、手技前から手技後にかけて有意に改善した。平均肺動脈圧の術中の低下は88% (42人中37人) で達成され、すべての患者が退院まで生存した。合計で71%の患者 (38人中27人) が、術中の補助酸素必要量の減少を経験した。主要な有害事象は2件 (4.6%) で、気管挿管を必要とする喀血と輸血を必要とする処置関連の出血であった。退院後30日以内に発生した手技関連の合併症や死亡はなかった。</p> <p>結論として、FlowTrieveerを用いて機械的血栓除去術を行った初期の臨床経験では、急性の中心型、大量型、亜大量型の肺塞栓症の治療において、安全性と有効性に関して有望な傾向が見られた。</p>

日本における臨床試験等

(論文)

書誌事項	非該当
試験・研究デザイン	非該当
対象	非該当
目的	非該当
結果	非該当

4-3. 先進医療における実施状況

先進医療B

先進医療の名称	非該当
適応疾患	非該当
効果	非該当
実施施設	非該当
実施期間と実施件数	非該当
実績	非該当

4-4. 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況	
<input checked="" type="checkbox"/> 米国	
ガイドライン名	ACCP ガイドライン 2021 (論文 22)
発行元	American. College of Chest Physicians
要望内容に関連する記載箇所とその概要	カテーテル的血栓除去術: 血栓溶解療法が禁忌・無効か施行する時間的余裕のない重症患者に限り、熟練した専門施設で施行することが推奨されている。 (ACCP2016; Grade 2C)
<input checked="" type="checkbox"/> 欧州	
ガイドライン名	ESC ガイドライン 2019 (論文 23)
発行元	The European Society of Cardiology
要望内容に関連する記載箇所とその概要	カテーテル的血栓除去術: 高リスク群で十分量の血栓溶解療法が禁忌・無効な患者における外科的血栓摘除術の代替治療として推奨されている。 (ESC2014; Class IIa, Level C)
<input checked="" type="checkbox"/> 日本	
ガイドライン名	肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)
発行元	日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会、日本血栓止血学会、日本呼吸器学会、日本静脈学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本肺高血圧・肺循環学会
要望内容に関連する記載箇所とその概要	急性肺血栓塞栓症の治療の中心は薬物的抗血栓療法である。重症度により抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける。治療の選択には出血リスクも考慮される。ショック例でも出血リスクが高い場合には抗凝固療法が選択されるが、場合によっては非永久留置型下大静脈フィルターやカテーテル治療により薬物治療の効果を補う。出血リスクが高く、循環虚脱に近い、より重篤な症例では、カテーテル治療(血栓破砕・吸引術 推奨: クラス IIa, Level C、血栓溶解療法 推奨: クラス IIb, Level C)や外科的血栓摘除術を選択し、より積極的に肺動脈血流の再開を図る。
【出典】 文献 1	

5. 要望の妥当性について

5-1. 医療上の有用性

- ア 既存の治療法、予防法もしくは診断法がない
- イ 有効性、安全性、肉体的・精神的な患者負担、操作性等の観点から、治療法、予防法もしくは診断法として医療上の有用性が期待できること

【根拠】

急性PTEのうち広範囲型／高リスクの患者で出血のリスクが高く、血栓溶解療法が困難な症例に対しては、カテーテル治療などより積極的に肺動脈血流の再開を図ることが推奨されている。しかしながら本邦では、肺動脈に対する血栓吸引術や血栓破碎術に使用可能な専用のデバイスが承認されていないことから、ガイディングカテーテルや経皮的血栓除去用カテーテルを肺動脈にも応用することで血栓の除去が行われているのが現状である。しかしながら本疾患においては、短時間で大口径の血管から大量の血栓を除去する必要があるにも関わらず、現行のカテーテル治療は十分な血栓吸引力を有していないため、十分な血栓除去が困難な場合も多い。また非専用デバイスの応用が必要であることから施設術者における技術や経験によって治療成績も左右されると示唆されるため、現行のカテーテル治療には限界がある。

そのため米国及び欧州では、カテーテル的治療に関心が寄せられ、4項に記載したように、亜広範囲型及び広範囲型に対し、インターベンション専門医が、Penumbra社が急性肺血栓塞栓症治療用として認可を取得し販売しているINDIGO Aspiration SystemやInari社が急性肺血栓塞栓症治療用として認可を取得し販売しているFlowTrieveを様々な臨床状況下で使用している。

5-2. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であること

【根拠】

3項に記載したとおり、急性肺塞栓症309人の死亡率は14%、心原性ショックを呈した症例では30%(うち血栓溶解療法を施行された症例では20%、施行されなかった症例では50%)、心原性ショックを呈さなかった症例では6%であった)。また欧米のデータによれば、診断されず未治療の症例での死亡率は約30%と高いが、十分に治療を行えば2～8%まで低下するとされ、早期診断、適切な治療が大きく死亡率を改善することが報告されている。

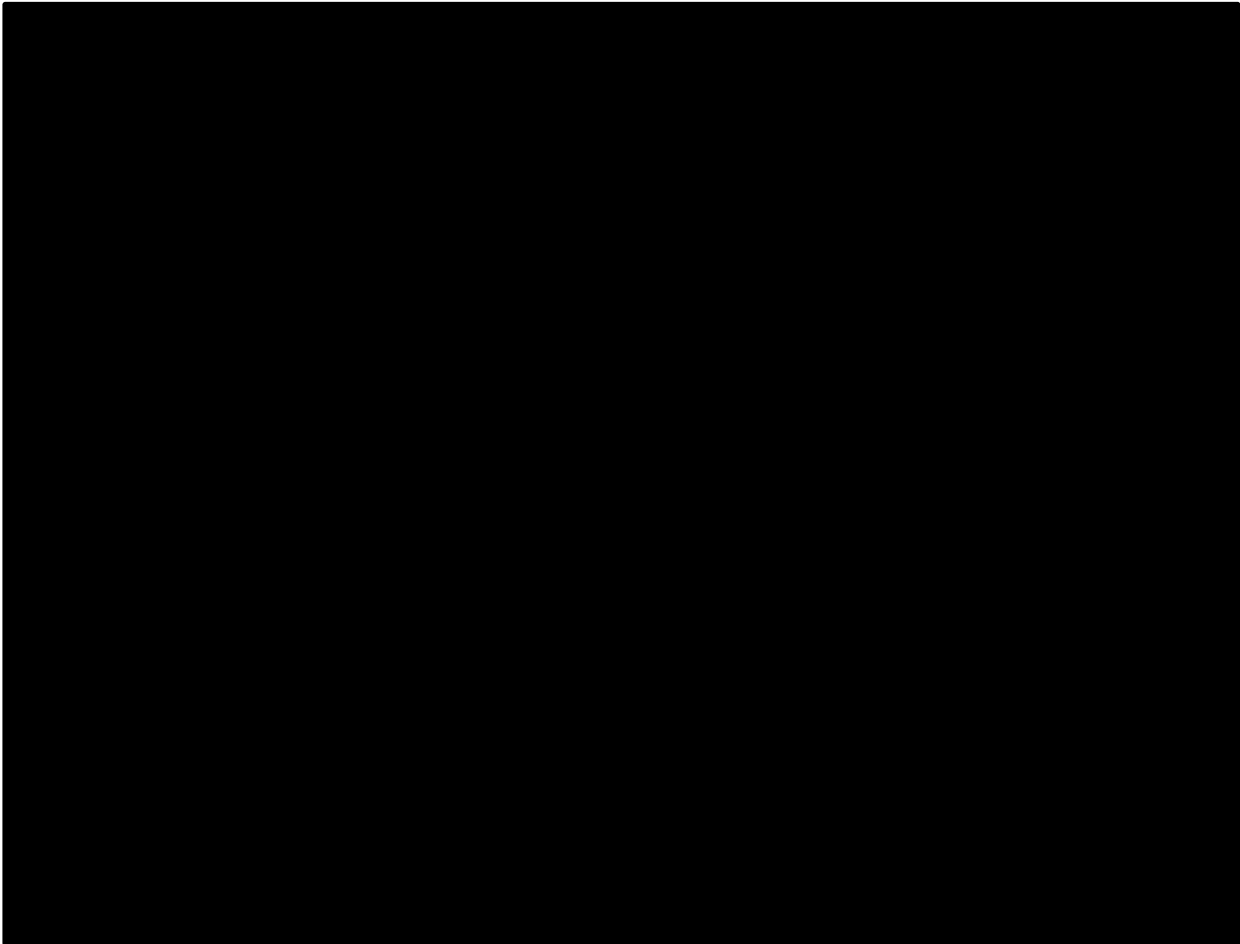
6. 導入に際しての状況(※)

※安全対策を含め、適正使用の観点から必要と考えられる要件

6-1. 使用する医療機関への要件
<input checked="" type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要 【必要／不要と思われる理由】 ① 血管造影室あるいは血管撮影装置を備えた手術室を有し、救急体制が整っている。 ③ 血栓吸引術、外科手術のいずれにも対応可能である。 ③ 治療困難、合併症、不具合等に備え、緊急手術が可能、あるいは可能な施設と常時連携できる。 【要件を設定する際に考慮すべき点】 特になし
6-2. 使用する医師への要件
<input checked="" type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要 【必要／不要と思われる理由】 ① IVR 専門医、心臓血管外科専門医、心血管インターベンション認定医あるいはこれに準ずる経験を有する。 【要件を設定する際に考慮すべき点】 特になし
6-3. 研修・トレーニング
<input checked="" type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要 【必要／不要と思われる理由】 本器具を用いた肺塞栓血栓症に対する血栓吸引術は特別な新しい技術を必要としないが、本器具の使用前にその仕組み、操作方法、手技の手順、注意事項等の企業によるトレーニングが必要である。 【要件を設定する際に考慮すべき点】 特になし

6-4. 診療ガイドラインの策定
<input type="checkbox"/> 必要 <input checked="" type="checkbox"/> 不要
【必要／不要と思われる理由】 特になし
【要件を設定する際に考慮すべき点】 診療ガイドラインの策定は不要であるが、日本心血管インターベンション治療学会、日本 IVR 学会、日本静脈学会、日本心臓血管外科学会でワーキンググループを結成し、適正使用指針を作成することが有効であると考えられる。
6-5. 学会による使用症例の収集
<input checked="" type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要
【必要／不要と思われる理由】 海外臨床試験を使用した薬事承認となる見込みであり、承認後は国内での使用成績を収集し有効性・安全性を評価する必要があるため。
【対象とする使用症例】 <input checked="" type="checkbox"/> 全例 <input type="checkbox"/> 一部 (一部の症例とする場合は、その具体的な要件を記載してください)
市販後の一定期間は全例対象とし、その後関連学会における協議会にて一部の症例(その要件)を対象とすることについて検討する。
6-6. その他学会が取組むべき事項
特になし

7. 国内の開発状況

7-1. 早期導入を希望する医療機器等に関連する企業の有無等	
企業の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
企業名	① ●●●●●● ② ヴォーパルテクノロジーズ株式会社
企業に関する情報	① ●●●●●● ●●●●●● ●●●●●● ●●●●●● ●●●●●● ●●●●●● ② 〒103-0021 東京都中央区日本橋本石町3-3-1 ヴォーパルテクノロジーズ株式会社 ●●●●●● ●●●●●● ●●●●●● ●●●●●●
7-2. 国内での開発状況	
【学会等から企業に対する開発要請の有無】	
<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	
① INDIGO Aspiration System	
	

② Inari 社 FlowTrier

【要請の時期】 (複数回実施した場合は、全て記載してください)

2021年12月19日に、本要望品目の国内導入に関して、医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する要望へ申請したい旨を伝えた。

【結果】

同日、了承された。

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> 承認申請済み | 承認申請年月日 : |
| <input type="checkbox"/> 承認申請準備中 | 承認申請予定時期 : |
| <input checked="" type="checkbox"/> 承認申請検討中 | 検討状況・検討内容 : PMDA 相談準備中・国内治験を実施せず、海外試験成績を使用した承認申請について |
| <input type="checkbox"/> 治験実施中 | 治験計画届の提出年月日 : |
| <input type="checkbox"/> 承認申請予定なし | 理由 : |

7-3. 学会による協力

- 可 否

(別添様式1)

文献一覧

- 1 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン
(2017年改訂版 2018年12月10日更新)
- 2 静脈学 Vol. 27 No. 2(2016) 53-59
- 3 心臓 Vol. 49 No. 7(2017) 768-770
- 4 心臓 Vol. 50 No. 7(2018) 834-839
- 5 静脈学 Vol. 29 No. 1(2018) 33-40
- 6 Circ. J 2018;82:555-560
- 7 Circ. J 2012; 76: 2473-2480
- 8 心臓 Vol. 40 No. 10(2008)822-827
- 9 静脈学 Vol. 24 No. 1(2013)76-86
- 10 「Penumbra システム」平成31年4月一部変更承認に関する情報公開資料
- 11 JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS Vol. 14 No. 3(2021)319-329
- 12 Journal of Vascular and Interventional Radiology, Vol. 29 No. 1(2018)101-106
- 13 Journal of Vascular and Interventional Radiology, Vol. 29 No. 4 (2018) S97-S98
- 14 Journal of Vascular Surgery, Vol. 67 No. 2 (2018)e28
- 15 International Journal of Cardiology, 287(2019)106-110
- 16 Journal of Interventional Cardiology Volume 2020, 1-9, Aug 21;2020
- 17 心臓 Vol. 48 No. 7(2016)806-810
- 18 International Journal of Cardiology, 343(2021) 107-113
- 19 Journal of Intensive Care Medicine(2021)
- 20 Catheter Cardiovascular Intervention(2020);1-6
- 21 Journal of Vascular Interventional Radiology(2019);1370-1374
- 22 Chest. 2021 Dec;160(6):e545-e608. doi
- 23 Eur Respir J. 2019 Oct 9;54(3):1901647. doi

