

ディーシー ビーズ®

再使用禁止

【警 告】

1. 本品による塞栓療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、塞栓療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
2. 本品は、団粒を形成しない等、他の塞栓材と血管内での挙動が異なる可能性があることから、塞栓時及び塞栓後に本品が逆流し、標的血管以外に流出しないよう注意すること。
〔本品が他臓器に流入し、梗塞や臓器不全等を引き起こす可能性がある。〕**「重要な基本的注意」の項参照**
3. 本品を抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読した上で使用すること。また、併用する抗悪性腫瘍剤の副作用に留意して、患者の状態を十分に観察すること。
なお、本品の使用にあたっては、添付文書を熟読すること（抗悪性腫瘍剤を含浸させた場合の有効性及び安全性は確立されていない）。

【禁忌・禁止】

1. 門脈血流が著しく低下している患者
〔肝血流量が減少し、肝障害があらわれる可能性がある。〕
2. 肝臓内に高度の動静脈、動門脈シャントのある患者
〔本品が他臓器に流入し、梗塞や臓器不全等を引き起こす可能性がある。〕
3. 治療部位へのカテーテル挿入や塞栓材注入を妨げるような血管走行若しくは血流がある患者
〔本品が他臓器に流入し、梗塞や臓器不全等を引き起こす可能性がある。〕
4. 下記に該当する進行した肝細胞癌患者
・高度の門脈腫瘍塞栓並びに門脈血栓のある患者
・肝葉全体の50%超を占めるびまん性肝細胞癌のある患者
〔塞栓療法の適用ではない。〕
5. 再使用禁止

【形状・構造及び原理等】

1. 形状
本品はリン酸緩衝生理食塩液中に、架橋構造を持つポリビニルアルコール（PVA）高分子からなる親水性のマイクロスフィアの球状微粒子 2 mL をガラスバイアルに充填し、密封・滅菌した製品である。本品には粒子サイズの異なる 3 種の製品がある。

販売名（粒子サイズ）	組成	含量 （1バイアル中）	外観・色調
ディーシー ビーズ （100～300 μ m粒）	架橋化ポリビニルアルコール	マイクロ スフィア 2 mL	青色の微粒子
ディーシー ビーズ （300～500 μ m粒）	架橋化ポリビニルアルコール	マイクロ スフィア 2 mL	青色の微粒子
ディーシー ビーズ （500～700 μ m粒）	架橋化ポリビニルアルコール	マイクロ スフィア 2 mL	青色の微粒子

適合するカテーテルについては、〈操作方法又は使用方法等に関連する使用上の注意〉の項を参照。

2. 原理

- (1)肝動脈塞栓療法の原理
肝動脈塞栓療法とは、肝細胞癌に栄養を供給している血管を人工的に塞栓し、癌細胞を阻血壊死に陥らせる治療法である。
肝臓の肝実質細胞（正常細胞）は、動脈血と門脈血の二重支配を受け両者から栄養供給を受けるが、肝細胞癌は腫瘍組織に発達した肝動脈を主体に動脈血より栄養供給を受けている。したがって、腫瘍に栄養供給する動脈を塞栓物質で選択的に塞栓することで、肝細胞癌に対する選択的な腫瘍壊死効果が期待される。一方、正常細胞は、門脈血より栄養供給を受けるため障害は受けにくい。
- (2)塞栓の原理
本品は、注入用カテーテルを通じて標的血管に注入され、血管内腔を物理的に塞栓する。塞栓は、透視下において標的血管の血流停滞を観察して確認する。

【使用目的、効能・効果】

肝細胞癌患者に対する肝動脈塞栓療法

【操作方法又は使用方法等】

- 使用粒子サイズ・使用量
標的血管の血管径、腫瘍の大きさ及び塞栓範囲を考慮し、100～300 μ m粒、300～500 μ m粒及び500～700 μ m粒の3種の粒子サイズの製品から適切に選択し使用する。粒子サイズの選択及び使用量の決定は、造影により血管の走行像を確認しながら行うこと。原則として、1塞栓術あたりの総使用量は、1バイアル（球状微粒子として2 mL）とするが、標的血管径及び範囲を考慮し増量を要する場合には、2バイアル（球状微粒子として4 mL）以内を目処とする。
- 使用方法
(1)注入処置前
1)塞栓手技を開始する前に、血管造影により治療部位に関わる血管走行状態を慎重に評価する。特に、側副血行路が形成されている場合には、本品が他臓器に流入する可能性がある。
(裏面につづく)

- 2)本品には粒子サイズの異なる3種の製品がある。標的血管の血管径、腫瘍の大きさ及び塞栓範囲を考慮し、最適な粒子サイズの製品を選択する。
- 3)選択した粒子サイズの製品に適した注入用カテーテルを選択する。
- 4)注入用カテーテルを標的血管に挿入する。正常血管が塞栓されることを避けるため、カテーテルの先端は固有肝動脈、右肝動脈を超え、できる限り治療部位の近くに挿入する。

(2)注入時

- 1)本品は無菌的に取り扱う。本品が入った容器を振盪した後、直接バイアル中で、あるいは20mLのシリンジ、若しくは滅菌された金属・ステンレス製容器を用い非イオン性ヨード造影剤を適宜加え希釈する。カテーテルを通じて注入中の拡散が促進されるように造影剤の中で本品がしっかり懸濁されていることを確認する。確認後、注入用シリンジに吸い上げる。注入用シリンジ内でしっかり懸濁されていない場合はシリンジを振り攪拌する。20mLのシリンジを用いた場合は3方活栓を用い、注入用シリンジに移行させる。
- 2)X線透視下にて造影剤の流速を確かめながら注入用カテーテルに本品をゆっくり手圧注入する。なお、注入中にシリンジ内の本品の濃度が高くなり、注入圧の上昇を感じた場合は、カテーテルよりシリンジを取り外し適宜造影剤にて希釈し、シリンジ内で再分散後に注入を行う。ただし、カテーテル内で閉塞が起きた場合は無理な注入の継続を行わないこと。
- 3)注入時は本品を含んだ造影剤が逆流しないことをX線透視下にてモニターしながら慎重に注入する。血流の流速に変化がなければ、より標的血管に最適な粒子サイズの製品を選択し、同じ手順を繰り返す。
- 4)上記2)、3)の操作を繰り返し、標的血管の血流の停滞を認めた時点で本品の注入を終了する。塞栓終了の決定は慎重に行うこと。
- 5)塞栓手技完了時、注入用カテーテル内に残存している本品を押し出してしまわないよう、慎重に確認しながら終了すること。

(3)使用後の処置

- 1)塞栓後に肝動脈の血管造影を行う場合は、注入用カテーテル内に残存する本品を除去した後に行うこと。
- 2)本品がバイアル内及びシリンジ内に残存する場合は廃棄し、再使用しないこと。

<操作方法又は使用方法等に関連する使用上の注意>

- 1.本品の注入時は非イオン性ヨード造影剤中に本品が十分に分散されていることを確認すること。分散が不十分な場合は注入用シリンジを振盪し本品をよく分散させること。
〔本品は造影剤との懸濁後継続して攪拌しないと造影剤と分離する。本品が造影剤中に分散されていない場合、注入時に一過性に圧がかかる可能性がある。〕
- 2.本品は画像上描出されないため、本品の注入時には造影剤を適宜注入し、標的血管近傍の血管走行像を適宜確認すること。
- 3.本品の使用にあたっては、適切な本品の粒子サイズ、非イオン性ヨード造影剤及び注入用カテーテルを使用すること。
〔カテーテルが目詰まりを起こすことがある。〕

- 4.本品を肝動注適用のある抗悪性腫瘍剤と混和して使用する場合は、薬剤の取り込みにともなう本品の変化や取り込んだ薬剤の動態に留意すること。
〔本品は、エピルビシン等を取り込むと若干縮小する。また、本品に取り込まれたフルオロウラシル（5-FU）やシスプラチン等は、血管内注入後に急速に放出されることがある。〕
- 5.本品による塞栓療法にあたっては、標的血管の血管径、標的腫瘍の大きさ及び塞栓範囲に基づき、適切な本品の粒子サイズ、造影剤及びカテーテルを使用すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

<参考>

1.カテーテルの通過性試験

各種注入用カテーテル（先端外径2.0～2.7Fr）、造影剤（ヨウ素濃度140～400mg/mL）、及び注入用シリンジ（1mLと2.5mL）を用いて、造影剤と混和した本品のカテーテル通過性を確認した。本品1バイアルから5mLのリン酸緩衝生理食塩液を除去して内容量を3mLとした後、造影剤7mLを加え混合試験溶液を作製した。試験は、注射筒の中の混合試験溶液を手押しでカテーテルを通過させた際の最大圧力を測定し、その値がカテーテルの最大耐圧以下の場合を「通過」とした。

<1.0mLシリンジ使用^{注1)}>

粒子サイズ 外径Fr (カテーテル内径)	100～300 μm粒	300～500 μm粒	500～700 μm粒
2.7Fr (0.68mm)	○	○	○
2.2Fr (0.55mm)	○	○	×
2.0Fr (0.49mm)	○	○	×
2.0Fr (0.48mm)	○	×	×

○＝試験試料中の粒子が当該カテーテルを通過した。
×＝試験試料中の粒子が当該カテーテルを通過しなかった。

<2.5mLシリンジ使用^{注1)}>

粒子サイズ 外径Fr (カテーテル内径)	100～300 μm粒	300～500 μm粒	500～700 μm粒
2.7Fr (0.68mm)	○	○	○
2.2Fr (0.55mm)	○	○	×
2.0Fr (0.49mm)	○	△	×
2.0Fr (0.48mm)	△	×	×

○＝試験試料中の粒子が当該カテーテルを通過した。
×＝試験試料中の粒子が当該カテーテルを通過しなかった。
△＝試験試料中の粒子が一部の造影剤との組合せで当該カテーテルを通過しなかった。

注1) 圧測定実施に先立ち、一定数に調整した粒子を用い、そのカテーテルを通過した回収率により通過性を評価した試験を実施した。この評価で当該カテーテルを通過しなかった結果もそれぞれの表に反映した。

本試験結果は、一定の濃度（造影剤7に対し本品3の割合）を用いた参考成績である。使用する造影剤及び注入用シリンジによりカテーテル通過性は異なり、施術時の状況（本品の濃度、拡散状態及び施術時の温度等）により若干カテーテルの通過性は異なるおそれがあるため、注意すること。

【使用上の注意】

1.使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- (1)高度な肝障害のある患者
〔肝障害を悪化させる可能性がある。〕
- (2)肝臓内に動静脈、動門脈シャントのある患者
〔本品が標的外の血管に流出し、他臓器に流入する可能性がある。「重要な基本的注意」の項参照〕

(3)食道静脈瘤を合併している患者
〔静脈瘤を悪化させる可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本品による塞栓療法に伴い、塞栓術後症候群（Post-embolization syndrome）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、疼痛、悪心、嘔吐、白血球増加、倦怠感等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- (2)本品が他臓器に流入した場合、梗塞又は臓器不全等を引き起こす可能性があるため、標的血管の血行状態を十分に確認した上で、必要最小限の量を透視下にて慎重に注入し、標的血管以外の血管に流出させないこと。
- (3)外国臨床試験において、カテーテルの目詰まり、本品注入前の肝動脈閉塞、肝動脈解離及び腫瘍血管が造影されない等の不具合が報告されている。塞栓療法を開始する前に、血管造影により治療部位の血管走行状態を慎重に評価すると同時に、標的腫瘍の大きさ、標的血管の血管径及び塞栓範囲に基づき、適切な本品の粒子サイズ、造影剤、カテーテルを使用すること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

医薬品・医療機器の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
塞栓性を有する物質 ヨード化ケン油脂 脂肪酸エチルエステル 微小デンプン球 多孔性ゼラチン粒等	併用により、塞栓性が増強される可能性がある。	塞栓性を有する物質との併用による安全性は確認されていない。

4. 不具合・有害事象

国内においては臨床試験等の不具合・有害事象の発現頻度が明確となる調査を実施していない。（承認時）肝細胞癌を対象とした外国臨床試験における本品とドキソルビシンの併用治療群において、安全性解析対象症例121例中、76例（62.8％）に本治療との因果関係が否定できない有害事象が報告されている。

(1)重大な有害事象

- 1)肝不全 肝不全（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、肝機能検査の値に注意して観察を十分に行い、黄疸、腹水等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2)肝膿瘍 肝膿瘍（頻度不明^{注2)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱の遷延等の異常が認められた場合には、腹部超音波検査等を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

注2) 外国でのみ認められた有害事象は頻度不明とした。

(2)その他の有害事象

	頻度不明 ^{注3)}
血液	出血、腫瘍出血、血栓症、白血球増加、好中球増加
肝臓	AST（GOT）・ALT（GPT）・γ-GTP・総ビリルビンの上昇、黄疸
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、便秘、腹水、下血、膵炎、腹膜炎
循環器	頻脈、血圧上昇、動脈解離、仮性動脈瘤
全身症状	発熱、疼痛、疲労、浮腫、倦怠感、胸痛
精神神経系	不安、頭痛、不眠
筋骨格系	背部痛、筋肉痛

	頻度不明 ^{注3)}
その他	血糖上昇、体重減少、尿閉、皮膚感染

注3) 外国でのみ認められた有害事象は頻度不明とした。

5. 高齢者への適用

一般に高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多く、有害事象があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察し、慎重に使用すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

妊婦、産婦、授乳婦及び小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. その他の注意

本品の使用に当たっては、肝細胞癌治療の最新のガイドライン等を参考にして使用すること。

【臨床成績】

肝細胞癌に対して本品にドキソルビシンを併用した化学塞栓療法の外国臨床試験における奏効率はRECIST基準で44.4％（12／27）、EASL基準で66.6％（18／27）であった。

(1)

また、従来の化学塞栓療法を対照とした外国臨床試験での成績は本品群のEASL基準での奏効率は51.6％（48／93）、従来群が43.5％（47／108）であった。

(2)

本品を用いた塞栓療法は従来の塞栓療法と遜色のない成績である。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

貯蔵・保管方法：室温保存（凍結させないこと）

使用期間：3年（使用期限は外箱に記載）

【取扱い上の注意】

本品は滅菌済みであるが、バイアル開栓後は細菌汚染のおそれがあるので取扱いに注意すること。

- (1)開栓後は速やかに使用すること。
- (2)一度開栓したバイアルは廃棄し、バイアル中及びシリンジ内に残った本品は再使用しないこと。

【承認条件】

- 1.肝動脈塞栓術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができる体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう必要な措置を講ずること。
- 2. 1.に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう必要な措置を講ずること。

【包装】

ディーシー ビーズ（100～300μm粒）1 バイアル
ディーシー ビーズ（300～500μm粒）1 バイアル
ディーシー ビーズ（500～700μm粒）1 バイアル

（裏面につづく）

【主要文献及び文献請求先】

< 主要文献 >

- | | 文献請求番号 |
|--|----------|
| ① Varela M et al. : J. Hepatol., 46 474 (2007) | DCB-0001 |
| ② Lammer J et al. : Cardiovasc. Intervent. Radiol., 33 41 (2010) | DCB-0002 |

< 文献請求先・製品情報お問い合わせ先 >

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 0120-419-497

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元  エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

製造元 
国名 英国