

機械器具 51 医療用嘴管及び体液誘導管
高度管理医療機器 中心循環系血管内塞栓促進用補綴材 35449004

ディーシー बीズ

再使用禁止

【警告】

1. 本品は、関係学会の定める本品「ディーシー बीズの適正使用に係る体制等の要件」を満たす医師及び施設で使用する。
〔本品を用いた塞栓術を安全かつ有効に実施するため。〕
2. 本品による塞栓術は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、塞栓術に十分な知識・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。
〔本品を用いた塞栓術を安全かつ有効に実施するため。〕
3. 本品は、団粒を形成しないなど、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
4. 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）。
〔本品に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ため。〕

【禁忌・禁止】

＜全ての適応症に関連する禁忌＞

1. 動脈塞栓術に耐えられない患者
〔血行動態が不安定なため、重大な有害事象が発現する可能性がある。〕
2. 下記に該当する血管状態の患者
 - ・ 病巣の供給動脈に十分な太さがなく本品が注入できない患者
 - ・ 本品の病巣部位への注入を妨げるような供給血管周辺の血管抵抗がある患者
 - ・ 病巣の供給血管の末梢分岐よりも細い供給血管がある場合
 - ・ 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
〔適切な位置でのカテーテル留置が難しく、標的外の血管へ本品が流出する可能性がある。〕
3. 肺動脈、冠動脈が塞栓対象である患者
〔肺梗塞や心筋梗塞等の重大な有害事象が発現する可能性がある。〕
4. 脳神経領域の動脈が塞栓対象である患者
〔脳梗塞等の重大な有害事象が発現する可能性がある。〕
5. 再使用禁止

＜肝臓に使用する場合の禁忌＞

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. 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
〔塞栓術の適用ではない。〕

＜頭頸部領域に使用する場合の禁忌＞

1. 脳神経に直接流入する動脈末端がある患者
〔脳梗塞等の重大な有害事象が発現する可能性がある。〕
2. 本品が内頸動脈若しくは上述の血管系に直接流入するおそれがある血管系への使用
〔脳梗塞等の重大な有害事象が発現する可能性がある。〕
3. 明らかな頭蓋外から頭蓋内への吻合あるいはシャントがある場合
〔脳梗塞等の重大な有害事象が発現する可能性がある。〕

【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球状微粒子2mL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 बीズ (100～300 μm粒)	架橋化ポリビニルアルコール	マイクロスフィア 2mL	青色の微粒子
ディーシー बीズ (300～500 μm粒)	架橋化ポリビニルアルコール	マイクロスフィア 2mL	青色の微粒子
ディーシー बीズ (500～700 μm粒)	架橋化ポリビニルアルコール	マイクロスフィア 2mL	青色の微粒子

適合するカテーテルについては、＜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) 動脈塞栓療法の原理

動脈塞栓療法とは、腫瘍細胞に栄養を供給している血管を人工的に塞栓し、腫瘍細胞を阻血壊死に陥らせる治療法である。

(2) 塞栓の原理

大腿動脈等よりカテーテルを挿入し、X線透視下で、塞栓したい部位 (標的部位) に先端を進める。適宜希釈した造影剤に分散させた本品をカテーテルを通じて標的部位に注入することで、血管内腔を物理的に塞栓し、血流の途絶又は調節を行う。

【使用目的又は効果】

多血性腫瘍 (子宮筋腫を除く) を有する患者に対する動脈塞栓療法

【使用方法等】

1.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。

2.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。
- 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。
- 5) 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) 塞栓後に標的血管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。

＜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、薬剤の取り込みにもなる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、エビルピ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) 本品による塞栓術にあたっては、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〕
- 6) 原則として、1塞栓術あたり2バイアル(球状微粒子として4mL)以内を目処とすること。

【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) 血管攣縮がある、若しくはその可能性のある患者
〔適切な位置でのカテーテル留置が難しく、標的外の血管へ流出する可能性がある。〕
- 2) 出血がある、若しくはその可能性がある患者
〔適切な位置でのカテーテル留置が難しく、標的外の血管へ流出する可能性がある。〕
- 3) 高度なアテローム性疾患を有する患者
〔適切な位置でのカテーテル留置が難しく、標的外の血管へ流出する可能性がある。〕
- 4) 正常組織を危険にさらすおそれのある側副血行路がある場合
〔標的外の血管へ本品が流出する可能性がある。〕
- 5) 本品が通過するおそれのある動静脈シャントを有する患者
〔標的外の血管へ本品が流出し、好ましくない部位で塞栓される可能性がある。〕
- 6) 造影剤に対するアレルギーの既往歴がある患者
- 7) 免疫不全の患者
〔動脈塞栓後に重篤な感染症が発現する可能性がある。〕

＜肝臓に使用する場合の注意＞

- 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

＜全ての適応症に関連する基本的注意＞

- 1) 本品による塞栓術に伴い、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) 注入用カテーテルを標準手順に従って標的血管に挿入する。不用意に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できる限り治療部位の近くに挿入すること。
- 3) 本品は放射線不透過ではない。懸濁液中に適宜希釈した必要量の造影剤を加え、X線透視下で塞栓手技をモニターすることを推奨する。
- 4) 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。

＜肝臓に使用する場合の基本的注意＞

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などの不具合が報告されている。塞栓術を開始する前に、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(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)

1) 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 ヨード化ケシ油脂 肪酸エチルエステル 微小デンプン球 多孔性ゼラチン粒 他の血管塞栓用 ビーズ 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

国内臨床試験において多血性腫瘍(子宮筋腫を除く)に対する安全性を評価した22例のうち、本品を用いた塞栓術に伴った有害事象は22例(100%)で認められた。主な有害事象は塞栓術後症候群72.7%(16/22例)、便秘31.8%(7/22例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び背部痛各27.3%(6/22例)、リンパ球数減少22.7%(5/22例)、悪心、血圧上昇、腹痛、発熱、貧血、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、CRP増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアルカリフォスファターゼ増加各13.6%(3/22例)、嘔吐、頭痛、肝機能異常、血中アルブミン減少、血中ブドウ糖増加、LDH増加、及び白血球数増加各9.1%(2/22例)であった。

本品との因果関係が否定されなかった有害事象は1例(4.5%)2件(発熱及び好酸球数増加)であった(承認時)。不具合の発現は1例(4.5%)1件で、内訳は生体内異物反応であった。

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シソルピ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) 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の好ましくない部位での塞栓や虚血

動静脈シャントや本品粒子の逆流等により、非標的部位へ本品粒子が移行し、好ましくない部位での塞栓、虚血、麻痺、周辺組織の浮腫による虚血性損傷が起こり、死亡に至ることがある。

(2) 失明、難聴、嗅覚の消失、麻痺、死亡等

頭頸部への使用により失明、難聴、嗅覚の消失、麻痺、死亡等が発現することがあるので、他の治療法がある場合はそちらを優先させること。

(3) 肝臓に使用する場合の重大な有害事象

肝不全 肝不全(頻度不明^{注1)})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。

肝膿瘍 肝膿瘍(頻度不明^{注1)})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。

肝癌破裂、肝出血 肝癌破裂、肝出血(頻度不明^{注1)})があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛等の異常が認められた場合には、必要に応じて画像検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

胃十二指腸潰瘍、急性膵炎、胆嚢炎、胆管炎、肝梗塞(頻度不明^{注1)}) 非標的部位へ本品粒子が移行し、胃十二指腸潰瘍、急性膵炎、胆嚢炎、胆管炎、肝梗塞等が発現する可能性があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告もしくは外国で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2)}
血液	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
その他	血糖上昇、体重減少、尿閉、皮膚感染

注2) 自発報告もしくは外国で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

本品を肝臓に使用するにあたっては、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】

1. 多血性腫瘍(子宮筋腫を除く)に対する国内臨床試験の試験成績は以下の通りであった。

主評価項目である塞栓性能(塞栓術施行前後の画像による標的血管・濃染の消失)は、22例中、完全塞栓 20例(90.9%)、高度塞栓 2例(9.1%)であり、標的血管に対する塞栓成功率は100.0%(22/22例)であった。

本品による血管塞栓療法の実行性は、22例中、非常に取扱い易い7例(31.8%)、取扱い易い15例(68.2%)であり、全例で「非常に取扱い易い」又は「取扱い易い」と判定された。

2. 肝細胞癌に対して本品にドキシソルピ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例)、EASL 基準で 66.6%(18/27例)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例)、従来群が 43.5%(47/108例)であった。(②)

本品を用いた塞栓術は従来の塞栓術と遜色のない成績である。

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

室温保存(凍結させないこと)

2. 有効期間

3年(使用期限は外箱に記載)〔長期保存試験の結果に基づいて設定した。〕

【承認条件】

1. 動脈塞栓術及び対象疾患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。

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- ① Varela M et al.:J. Hepatol., 46 474(2007)
- ② Lammer J et al.: Cardiovasc. Intervent. Radiol., 33 41 (2010)

文献請求先:

ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
ペリフェラルインターベンション事業部
電話番号:03-6853-2090

【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:

ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社
電話番号:03-6853-1000

製造業者:

英国 Biocompatibles UK Limited