

エンボスフィア®

再使用禁止

※※【警告】

- 本品は、関係学会の定める本品の「エンボスフィアの適正使用に係る体制等の要件」又は「脳神経領域における医療機器「エンボスフィア」及び「ヘパスフィア」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こと。
- 本品は、緊急時に十分な措置が可能な医療機関において、塞栓術に対する専門知識と施行技術を有する医師のもとで使用すること。
- 塞栓術において標的を誤認している徴候がないか、細心の注意を払うこと。注入中は患者の状態を監視し、標的を誤認した徴候が認められる場合や、塞栓部位の血管造影所見が改善されない場合は、手技の中止、シャントの有無の調査、粒子径のより大きい製材を選択しなおすなどの対応を検討すること。なお、子宮筋腫塞栓術に用いる場合は、500µm以上の粒子を用いること。
- ゼラチンによりショック等のアナフィラキシーが発現するおそれがある。
- 本品の使用にあたっては、重大な有害事象のリスクと塞栓によるベネフィットを慎重に検討すること(特に頭頸部領域(脳神経領域を含む)への適用については、失明等の重大な有害事象の発現が報告されているので注意すること)。
 [[3. 不具合・有害事象 (1)重大な有害事象]の項参照]
- 子宮筋腫塞栓術に用いる場合、将来において妊娠を希望する患者には他の治療法を推奨すること。
 [流産、帝王切開分娩及び分娩後出血のリスクが高くなるおそれがあるため。]

※※【禁忌・禁止】

- 以下の患者には使用しないこと
 <すべての適応症に関連する禁忌>
 - 動脈塞栓術に耐えられない患者
 [重大な有害事象が発現するおそれがある。]
 - カテーテル留置又は塞栓材の注入が困難な患者
 [好ましくない部位での塞栓が起こり、重大な有害事象が発現するおそれがある。]
 - 標的血管の末梢血管に抵抗があり本品粒子を病変部位まで到達させることができない患者
 [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粒子が流出するおそれがある。]
 - 肺動脈、冠動脈が塞栓対象である患者
 [肺梗塞や心筋梗塞などの重大な有害事象が発現するおそれがある。]
 - 本品の成分(アクリル系共重合体又はゼラチン)に過敏症のある患者

<症候性子宮筋腫に対して使用する場合の禁忌>

- 妊婦
 [4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用の項参照]
- 骨盤領域に炎症性疾患又は活動性感染症が疑われる患者
 [炎症又は感染症が増悪するおそれがある。]
- 骨盤領域或いは子宮に悪性腫瘍(子宮肉腫等)を有する患者
 [本品の効果が得られず、悪性腫瘍が増悪するおそれがある。]

<動静脈奇形に対して使用する場合の禁忌>

- 右左シャントを有する心奇形の患者又は肺に動静脈シャントを有する患者
 [ナイダスを通した粒子が心又は肺のシャントを通過して体循環に流入し、心臓や中枢神経の栄養動脈を塞栓し、重大な有害事象が発現するおそれがある。]

<頭頸部領域(脳神経領域を含む)に使用する場合の禁忌>

- 脳神経に直接つながる外頸動脈からの終動脈が塞栓対象である患者
 [脳神経障害などの重大な有害事象が発現するおそれがある。]
- 内頸動脈、椎骨動脈又は脳内血管が塞栓対象である患者
 [脳神経障害及び脳梗塞などの重大な有害事象が発現するおそれがある。]
- 病変部に外頸動脈から内頸動脈(眼動脈を含む)、椎骨動脈又は脳内血管への開存性吻合が存在する患者
 [脳梗塞などの重大な有害事象が発現するおそれがある。]

2. 再使用禁止

【形状・構造及び原理等】

1. 形状

本品は、アクリル系共重合体にブタ由来ゼラチンを含浸及びコーティングした親水性、非吸収性で生体適合性を有した球状の粒子が、生理食塩液中に分散した状態で容量20mLの注射筒に充てんされ、さらにプリスター包装された状態で高圧蒸気滅菌されている医療機器である。

規格 (粒子径)	粒子の組成	粒子容量	総容量
100-300µm	アクリル系共重合体[N-[トリス(ヒドロキシメチル)メチル]アクリルアミド、N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]アクリルアミド、N、N'-メチレンビスアクリルアミド]、ゼラチン	2 mL	9 mL
300-500µm		2 mL	9 mL
500-700µm		2 mL	9 mL
700-900µm		2 mL	9 mL
900-1200µm		2 mL	9 mL

2. 原理

大腿動脈等よりカテーテルを挿入し、X線透視下にその先端を塞栓したい部位に進める。造影剤に分散させた本品粒子をカテーテルに流し込み、血管内の目的の位置に注入することにより物理的に塞栓を形成し、血流を遮断もしくは血流速度を調節する。

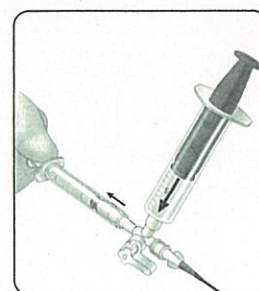
【使用目的、効能・効果】

多血症腫瘍又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法

【操作方法又は使用方法等】

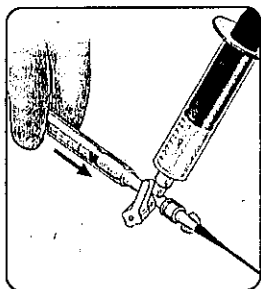
1. 調製方法

- 通常、本品の総容量と同容量(約9 mL)の造影剤を本品注射筒内に吸い取って希釈する。
- 本品注射筒から空気をすべて排出する。
- ルアーロック三方活栓のメスコネクターに本品注射筒を装着する。
- 本品注射筒を数回静かに転回させ、希釈液中の粒子を均一分散させる。
- 注入用注射筒を三方活栓のメスコネクターに、カテーテルを三方活栓のオスコネクターに装着する。
- できる限り空気が入らないように、注入用注射筒にゆっくりと静かに本品注射筒から本品粒子を分散させた液を引き入れる。



2. 注入方法

- (1)あらかじめ血管走行及びカテーテル先端位置が適切であることを確認する。
- (2)X線透視下で本品粒子を分散させた液をゆっくり血流内に注入する。



- (3)透視下で血流が緩徐にならなければ、本品粒子を分散させた液の追加注入を行う。
- (4)本品粒子を分散させた液の再分散が必要な場合、本品注射筒を数回静かに転回させる。
- (5)目的とする動脈の血流遮断が得られるまで、X線透視下に注入を続ける。

【使用方法に関連する使用上の注意】

- (1)本品の調製及び注入は、無菌的に行うこと。
- (2)使用前に注射筒及びブリストア包装が破損していないか調べ、異常が認められる製品は使用しないこと。
- (3)本品をカテーテルに直接接続しないこと。
[カテーテルが詰まるおそれがある。]
- (4)本品粒子を血流内に注入する際には、自然な血流(フリーフロー)に乗せて注入すること。
[本品粒子の逆流などにより、標的外の血管へ本品粒子が流出するおそれがある。]
- (5)血流の少ない動脈に使用する場合、少量で塞栓可能な標的部位へ使用する場合、注入中にシリンジ内の本品濃度が高くなり注入圧の上昇を感じた場合等には、本品粒子を分散させた液を適宜希釈して注入すること。

【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)標的へアプローチする血管に血管攣縮を有するもしくは発現のおそれがある患者
[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粒子が流出するおそれがある。]
- (2)標的部位に出血を有するもしくは出血のおそれがある患者
[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粒子が流出するおそれがある。]
- (3)標的へアプローチする血管に高度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、標的外の血管へ本品粒子が流出するおそれがある。]
- (4)正常領域を危険に曝すおそれのある側副血行路を有する患者
[標的外の血管へ本品粒子が流出するおそれがある。]
- (5)本品粒子が通過するおそれのある動静脈シャント又は動静脈瘻を有する患者
[好ましくない部位での塞栓が起り、重大な有害事象が発現するおそれがある。]
- (6)造影剤に対するアレルギーの既往歴がある患者
- (7)出血性素因又は凝固亢進状態の患者
[動脈塞栓術後の止血が困難である。]
- (8)免疫不全の患者
[動脈塞栓術後に重篤な感染症が発現するおそれがある。]

※※ 2. 重要な基本的注意

<すべての適応症に関連する基本的注意>

- (1)血管造影像を検討した上で、動脈塞栓術に適切な粒子径と量を選択すること。また、表示した粒子径の範囲を外れた粒子をわずかに含むことがあるので、十分注意すること。

(2)本品粒子が注入されるにつれて血流方向が変化し、新たに現れた吻合を介して標的外の血管への迷入が起こるおそれがあるので注意すること。¹⁾

(3)本品粒子の圧入は、出血や標的外の血管への粒子の迷入等のリスクを増大させるため行わないこと。²⁾

(4)カテーテルを抜去する際は、注入ラインに粒子が残留していることを考慮し、陰圧下で抜去を行う等、残留粒子が標的外の血管へ迷入しないように注意すること。

(5)次の患者では効果が得られないことがある。

- 1) 標的へアプローチする血管とは別の遠位血管枝から起始する栄養動脈が認められる患者
- 2) 側副血行路から明らかに血液が供給されている患者
- (6)長時間のX線透視下の塞栓術施行により、放射線誘発性の皮膚障害が起こるおそれがある。また、放射線誘発性の障害は遅れて発現することがあるので注意すること。

<症候性子宮筋腫に対して使用する場合の基本的注意>

- (1)症候性子宮筋腫の治療経験を有する産婦人科医療施設と連携して使用すること。
- (2)子宮筋腫塞栓術を受ける患者に対して適切な婦人科検査(超音波検査、MRI検査、病理学的検査等)を実施すること。
- (3)本品を用いて子宮筋腫塞栓術を行う場合は、500 μ m以上の粒子を用いること。
- (4)子宮腔内への50%を超える増殖を認める粘膜下筋腫、又は、有茎性漿膜下筋腫が主体の筋腫の患者に対して子宮筋腫塞栓術を行う場合、筋腫の壊死に起因する有害事象が発現するおそれがある。
- (5)子宮動脈の血流が減少するにいたり、本品粒子が意図しない血管に逆流する可能性が高まる。筋腫周辺の血管系が描出されなくなり、子宮動脈内で完全な血流の停止が起こる前に塞栓術を止めること。
- (6)子宮筋腫塞栓術後に腫瘍が再発又は増殖する場合は子宮肉腫を疑い、子宮摘出術等の実施を検討すること。
- (7)卵巣血流の低下による卵巣機能廃絶を来す恐れがある。

<動静脈奇形に対して使用する場合の基本的注意>

- (1)事前に動静脈シャントのリスクについて十分に評価すること。
- (2)動脈と静脈が細い血管で交通しているナイダスを有し、塞栓材粒子が通過するおそれのない病変に使用すること。
- (3)太いシャントのある動静脈奇形に対して塞栓術を行う場合は、動静脈奇形部分を通過せずに血管病巣を閉塞できる粒子径の製材を慎重に選択し、本品粒子が肺動脈又は冠動脈に入らないようにすること。
- (4)大流量動静脈シャントが認められた場合は、使用を中止すること。

<頭頸部領域(脳神経領域を含む)において使用する場合の基本的注意>

- (1)本品を用いて塞栓を行う場合は、病変の部位、サイズ、血管走行及び出血の徴候の有無等を確認し、他の治療法を考慮した上で、適応を慎重に判断すること。³⁾⁻⁶⁾
- (2)外科手術の前処置としての塞栓を行う場合は、術者と連携し、十分な検討に基づいて治療方法を決定すること。^{1),6)}
- (3)本品粒子を注入する前には、神経栄養硬膜枝や内頸動脈等との吻合に十分注意を払うこと。マイクロカテーテルから血管造影を行い、血管解剖の知識に基づいて撮影画像を評価すること。^{1),6)}
- (4)血管造影像を検討の上、適切な粒子径を選択すること。より小さい粒子径の粒子による塞栓は、腫瘍内出血や標的外の血管への粒子の迷入等のリスクを増大させるため、特に注意すること。^{4),5)}
- (5)頭蓋内出血、脳神経障害及び脳梗塞等の重大な有害事象のリスクがあるため、塞栓術中及び術後の患者の状態をよく観察すること。^{5),6)}

<小径粒子を使用する場合の基本的注意>

- (1)撮影装置の分解能より小さい粒子を使用する場合は、非標的部位へ本品粒子が移行しないよう十分注意すること。
- (2)小径粒子は、遠位組織へ移行するおそれが高いことに注意すること。
- (3)塞栓後の腫脹により周辺組織の虚血があらわれるおそれがあるので注意すること。

3. 不具合・有害事象

<有害事象の概要>

国内臨床試験において安全性を評価した25例のうち、本品の使用との関連性が否定できない自他覚症状に関する有害事象は18例(72.0%)53件に認められた。主な自他覚症状は発熱28.0%(7/25例)、高血圧28.0%(7/25例)、嘔吐24.0%(6/25例)、疼痛20.0%(5/25例)であった。

本品の使用との関連性が否定できない臨床検査値の異常変動は17例(68.0%)92件に認められた。主な臨床検査値の異常変動はCRP増加64.0%(16/25例)、LDH増加52.0%(13/25例)、AST増加32.0%(8/25例)、血中アルブミン減少32.0%(8/25例)、白血球数増加28.0%(7/25例)、好中球数増加28.0%(7/25例)、リンパ球数減少24.0%(6/25例)、ALT増加24.0%(6/25例)、総蛋白減少20.0%(5/25例)であった。

有害事象のうち「塞栓術後症候群」として判定されたものは、嘔吐、発熱、疼痛、腹痛、悪心、倦怠感、食欲減退、腹部不快感、心窩部不快感、四肢痛、筋骨格不快感、高血圧、CRP増加、LDH増加であり、発現率は56.0%(14/25例)であった。〔承認時〕

※(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などにより、非標的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：頭頸部領域(脳神経領域を含む)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。
- 3)塞栓術後症候群(56.0%)：動脈塞栓術後に疼痛、不快感、発熱、悪心、嘔吐等を主な症状とする塞栓術後症候群が発現することがある。

(2)その他の有害事象

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器	腹痛、悪心、嘔吐	腹部不快感、心窩部不快感	便秘
一般・全身症状	倦怠感、疼痛、発熱、食欲減退	歩行障害、脱水	
血管系及び標的 部位周辺組織	高血圧		毛細血管床閉塞及び組織損傷、血管又は病変の破裂、出血、血管痙攣、再疎通、静脈炎
カテーテル挿入 部位			挿入部位の血腫、カテーテル先端部の血塊形成及びその脱落、神経損傷、血管損傷
筋骨格系		背部痛、四肢痛、 骨格筋不快感	
神経系		浮動性めまい	迷走神経反射
婦人科領域		子宮出血	早期閉経、無月経、骨盤領域の感染症、子宮/卵巣壊死、腔分泌物、筋腫脱落・筋腫娩出、壊死組織の摘出、子宮摘出

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
臨床検査値	ヘモグロビン減少、白血球数増加、好中球増加、リンパ球減少、AST増加、ALT増加、LDH増加、CRP増加、総蛋白減少、ALB減少	赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球数減少、単球増加、γ-GTP増加、ALP増加、総ビリルビン増加、ナトリウム減少、カリウム減少、クロール減少、カルシウム減少、尿潜血陽性	
その他		洞性徐脈、低酸素症、肝梗塞	発疹、異物反応、感染症、過敏反応

注1) 海外の添付文書で発現のおそれがある有害事象として記載されているため発現頻度は不明

(3)対象疾患ごとの有害事象

対象疾患	主な有害事象
子宮筋腫	米国臨床試験における安全性の解析対象症例は132例であり、治療に関連した有害事象は34例(25.8%)に認められた。主な有害事象は以下のとおりであった。 アレルギー反応/発疹6.1%(8/132例)、穿刺部位損傷4.5%(6/132例)、筋腫分娩又は子宮筋腫組織の除去3.8%(5/132例)、腔感染症/腔炎3.8%(5/132例)、疼痛3.0%(4/132例)、尿路感染症/膀胱炎2.3%(3/132例)、腔刺激感/灼熱感/腔分泌物1.5%(2/132例)、子宮筋腫塞栓術後の子宮摘出0.8%(1/132例)
子宮筋腫	国内臨床試験における安全性の解析対象症例は3例であった。主な有害事象は以下のとおりであった。 自他覚症状：疼痛100%(3/3例)、高血圧66.7%(2/3例)、発熱33.3%(1/3例)、食欲減退33.3%(1/3例) 臨床検査値の異常変動：LDH増加100%(3/3例)、CRP増加100%(3/3例)、好中球数増加66.7%(2/3例)、リンパ球数減少66.7%(2/3例)、総蛋白減少66.7%(2/3例)、血中アルブミン減少66.7%(2/3例)、白血球数増加33.3%(1/3例)、AST増加33.3%(1/3例)
子宮筋腫を除く多 血性腫瘍	国内臨床試験における安全性の解析対象症例は20例であった。主な有害事象は以下のとおりであった。 自他覚症状：嘔吐30.0%(6/20例)、発熱30.0%(6/20例)、高血圧25.0%(5/20例)、悪心20.0%(4/20例)、倦怠感20.0%(4/20例)、腹痛15.0%(3/20例)、食欲減退15.0%(3/20例)、疼痛10.0%(2/20例)、腹部不快感5.0%(1/20例)、心窩部不快感5.0%(1/20例) 臨床検査値の異常変動：CRP増加65.0%(13/20例)、LDH増加50.0%(10/20例)、AST増加35.0%(7/20例)、白血球数増加30.0%(6/20例)、ALT増加30.0%(6/20例)、血中アルブミン減少30.0%(6/20例)、好中球数増加25.0%(5/20例)、リンパ球数減少20.0%(4/20例)、総蛋白減少15.0%(3/20例)

※※ 4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- (1)子宮筋腫塞栓術後の受胎能及び胎児への影響について不明であること、妊娠した場合に子宮破裂を含む重篤な影響を受けるおそれがあること及び流産等のリスクが高まるとの報告¹⁾があることについて、十分患者に説明すること。また、将来において妊娠を希望する患者には他の治療法を推奨すること。万一、子宮筋腫塞栓術後に妊娠又は妊娠が疑われた場合は、速やかに産婦人科医の診察を受け、妊娠が確認された場合は、周産期における緊急時に輸血などを含む十分な措置が可能な医療機関で分娩するよう患者を指導すること。
- (2)子宮筋腫塞栓術後の受胎能及び胎児への影響は明らかになっていない。
- (3)子宮筋腫塞栓術後に妊娠した女性は、分娩後出血、早期産、帝王切開分娩及び胎位異常を起こすおそれがある。
- (4)子宮筋腫塞栓術後に妊娠した女性は、子宮破裂を起こすおそれがある。
- (5)子宮筋腫塞栓術後に妊娠した女性は、流産、帝王切開分娩及び分娩後出血のリスクが高まるとの報告がある。²⁾

5. 過剰使用

過剰な量の使用により本品粒子が逆流し、好ましくない部位での塞栓や虚血がおこるおそれがある。

6. その他の注意

- (1)本品の注射筒を他の目的で使用しないこと。
- (2)2002年11月の時点で、全世界において子宮筋腫塞栓術を受けた女性約25,000~30,000例中4例の死亡が報告されており、死亡率は0.01~0.02%と推定される。

※※【臨床成績】²⁾

- (1)多血性腫瘍又は動静脈奇形に対する国内臨床試験の試験成績の概要は以下のとおりであった。
主要評価項目である技術的成功は、多血性腫瘍においては標的血管の90%以上の腫瘍浸染の消失、動静脈奇形においては50%以上の血流の低下を成功の基準とした。有効性解析対象25例のうち、技術的成功率は96.0%(24/25例)であり、対象血管ごとの技術的成功率は98.2%(56/57本)であった。また、病変への供血動脈が温存できることが認められ、動脈塞栓術を繰り返し施行することが可能であることが示唆された。
- (2)子宮筋腫患者に対する米国臨床試験の試験成績の概要は以下のとおりであった。
有効性の解析対象症例数は113例であった。動脈塞栓術後6箇月における月経出血の減少、子宮筋腫関連症状の改善およびQOLの改善を主要評価項目として実施された。
月経出血は、生理用品の汚れ具合、生理用品の交換回数、月経の日数をともに点数化し評価した。治療前平均467.3であった月経出血スコアは治療6箇月後には平均148.8に低下した。また、月経出血スコアが50%以上低下した患者は68.9%(62/90例)であった。
子宮筋腫に関連した代表的な症状(骨盤痛、骨盤不快感および排尿障害)は、患者質問票を用いて評価した。治療6箇月後に症状が改善したと評価した患者は、骨盤痛で82.1%(78/95例)、骨盤不快感88.4%(84/95例)、排尿障害72.9%(70/96例)であり、比較した子宮摘出術患者の症状の改善率(骨盤痛91.5%、骨盤不快感95.6%、排尿障害70.2%)と有意差はなかった。
QOLは、SF-12調査票(身体的要素および精神的要素)を用いて評価した。治療前に身体的要素の平均44.4、精神的要素の平均45.1であった点数は、治療6箇月後には身体的要素の平均52.2、精神的要素の平均52.4に改善された。このスコアは子宮摘出術と有意差はなかった。

【貯蔵・保管方法及び有効期間等】

貯蔵・保管方法：遮光

有効期間：36箇月(最終使用期限は外箱に記載)

【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な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な必要な措置を講ずること。

【包装】

エンボスフィア[®] 100-300 μ m：1本
エンボスフィア[®] 300-500 μ m：1本
エンボスフィア[®] 500-700 μ m：1本
エンボスフィア[®] 700-900 μ m：1本
エンボスフィア[®] 900-1200 μ m：1本
(高圧蒸気滅菌済)

※※【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1)第29回日本脳神経血管内治療学会学術総会 CEPテキスト (2013)
- 2)Wang, H. H., et al. : Child Nerv. Syst., 29, 2043 (2013)
- 3)Rodiek, S. O., et al. : Minim Invas Neurosurg., 45, 173 (2002)
- 4)Rodiek, S. O., et al. : Minim Invas Neurosurg., 47, 299 (2004)
- 5)Cornelius, J. F., et al. : J. Neurosurg., 106, 994 (2007)
- 6)Ellis, J. A., et al. : Expert Rev. Neurother., 11, 545 (2011)
- 7)Homer H. et al. : Fertility and sterility, 94, 324 (2010)
- 8)日本化薬株式会社 社内資料

<文献請求先>

日本化薬株式会社 医薬事業本部
営業本部 医薬品情報センター
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
(TEL) 0120-505-282(フリーダイヤル)

※【製造販売業者及び製造業者の名称及び住所等】

製造販売元 日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
(TEL) 0120-505-282(フリーダイヤル)
海外製造所 BioSphere Medical, SA, France
バイオスフィアメディカル フランス
提携 Merit Medical Systems, Inc
メリットメディカル社 アメリカ ユタ州

®登録商標

※ 製造販売元



日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号