

ヘパスファイア®

再使用禁止

【警告】

- (1) 本品は、関係学会の定める本品の「ヘパスファイ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。なお、本品は脳神経領域への使用は意図しておらず、有効性及び安全性は確認されていない。
 [「<使用目的又は効果に関連する使用上の注意>」の項参照。]
- (2) 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。
- (3) 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。
 [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。]
- (4) 本品の使用にあたり、特に頭頸部への適用について注意すること。
 [「<不具合・有害事象> 重大な有害事象」の項参照。]
- (5) 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副作用に留意して、患者の状態を十分に観察すること。
 [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. 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>
 - (1) 動脈塞栓術に耐えられない患者
 [動脈塞栓術に伴い、全身状態が悪化し重篤化するおそれがある。]
 - (2) 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。]
 - (3) 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。]
 - (4) 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。]
 - (5) 本品の成分（ビニルアルコール・アクリル酸ナトリウム共重合体）に過敏症の既往歴がある患者

<動静脈奇形に対して使用する場合の禁忌>

- (1) 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
 [ナイダスを通じ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。]

<頭頸部領域に使用する場合の禁忌>

- (1) 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。]
- (2) 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。]
- (3) 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、ビニルアルコール・アクリル酸ナトリウム共重合体からなる、生体適合性、親水性、生体非吸収性、膨潤性、圧縮性及び変形性を有した球状の粒子がバイアルに充てん及び打栓され、さらにピロー包装された状態でガンマ線滅菌されている医療機器である。

粒子径 (乾燥時)	粒子の組成	粒子の充てん量 (乾燥時)	膨潤後の粒子径 [#] (4倍の場合)
50-100 µm	ビニルアルコール・アクリル酸ナトリウム共重合体	25 mg	200-400 µm
100-150 µm		25 mg	400-600 µm
150-200 µm		25 mg	600-800 µm

非イオン性水溶性造影剤／生理食塩液混液（1：1）を用い、膨潤時間を15分と設定して膨潤させた場合の本品粒子の膨潤倍率は約4～5倍である。

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。

【使用目的又は効果】

多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）又は動静脈奇形を有する患者に対する動脈塞栓療法

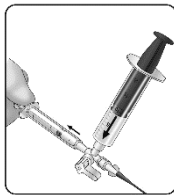
＜使用目的又は効果に関連する使用上の注意＞

本品は、膨潤性や変形性などの特性から脳神経領域に用いないこと。

【使用方法等】

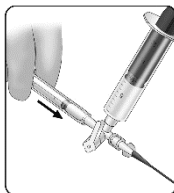
1. 調製方法

- (1) 通常、非イオン性水溶性造影剤／生理食塩液混液（1：1）10mLを本品バイアル内に加え、静かに振り混ぜた後に膨潤するまで15分以上放置する。
- (2) バイアル内調製液を調製用注射筒に抜き取る。
- (3) ルアーロック三方活栓のメスコネクターに本品粒子の入った調製用注射筒を装着する。
- (4) 調製用注射筒を数回静かに転回させ、調製液中の粒子を均一に分散させる。
- (5) 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。
- (6) 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調製用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、調製用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。

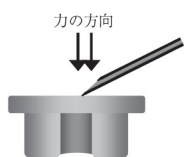


＜使用方法等に関連する使用上の注意＞

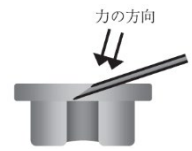
1. 非イオン性水溶性造影剤／生理食塩液混液（1：1）などと混和後15分以上放置し、本品を十分に膨潤させること。
2. 本品の調製及び注入は、無菌的に行うこと。
3. 本品のプラスチックキャップを開ける際にアルミシールを剥がさないこと。
4. 本品のゴム栓に注射針を穿入した際に、コアリングを起こすことがある。調製後にゴム片の混入がないか注意深く観察し、ゴム片の混入が認められる場合は使用しないこと。

コアリングを起こしにくい注射針の刺入方法

- (1) 針のカット面が上を向くように持ち、針先を穿刺場所に斜めになるように置き、穿刺場所の中央部に押しつける。



- (2) 針のカット面の反対側方向に、針が少しそるよう力を加えながら、刃先をヒール部が見えなくなるまでゆっくり挿入する。その際、刃先のヒール部がゴム栓天面のゴムを削り取らないよう注意する。



- (3) 針のカット面の反対側方向に力を少し加えながらゴム栓に対し垂直にゆっくり針を穿刺する。



5. 調製時に激しく振り混ぜないこと。
[微細な気泡が発生することがあり、本品を凝集させるおそれがある。]
6. ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル等の油性造影剤を用いて本品の調製を行わないこと。
[本品が膨潤しないことがある。]
7. 注射用水を用いて本品の調製を行わないこと。
[本品が膨潤しすぎることがある。]
8. 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。]
9. 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】

＜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が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がある動静脈シャント又は動静脈瘤を有する患者
[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。]
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。]

＜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。]

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。]

<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慎重に選択すること。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。
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。
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。
7. 本品は、エピルピシン等の動注適用のある抗悪性腫瘍剤と混和することにより、膨潤倍率が変化する可能性がある。

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ドスを有し、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。
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。
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。
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。

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。

<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26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24例(92.3%)59件に認められた。主な自他覚症状は発熱61.5%(16/26例)、腹痛23.1%(6/26例)、高血圧19.2%(5/26例)、悪心11.5%(3/26例)、倦怠感11.5%(3/26例)、食欲減退11.5%(3/26例)、嘔吐11.5%(3/26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異常は23例(88.5%)110件に認められた。主な臨床検査値の異常変動はCRP増加69.2%(18/26例)、リンパ球数減少57.7%(15/26例)、AST増加34.6%(9/26例)、好中球数増加34.6%(9/26例)、ALT増加30.8%(8/26例)、LDH増加26.9%(7/26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、発熱、腹痛、嘔吐、倦怠感、リンパ球数減少、AST増加、ALT増加、CRP増加等であり、発現率は69.2%(18/26例)であった。〔承認時〕

使用成績調査において安全性を評価した108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43例(39.8%)75件に認められた。主な自他覚症状は発熱25.9%(28/108例)、疼痛13.9%(15/108例)、悪心13.0%(14/108例)、嘔吐6.5%(7/108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異常は17例(15.7%)38件に認められた。主な臨床検査値の異常変動はAST増加13.0%(14/108例)、ALT増10.2%(11/108例)、CRP増加2.8%(3/108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、発熱、疼痛、悪心、嘔吐、不快感等であり、発現率は38.9%(42/108例)であった。

なお、108例のうち抗悪性腫瘍剤を含ませた症例は103例であった。本品の使用との関連性が否定できない有害事象発現率は含浸有り45.6%(47/103例)、含浸無し40.0%(2/5例)であった。〔再審査終了時〕

重大な有害事象

- ・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おこり、死亡に至ることがある。
- ・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。
- ・肝臓に使用する場合の重大な有害事象：
肝不全(頻度不明)：
肝不全を発現した例があるので、肝機能検査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(頻度不明)：
肝膿瘍が発現することがあるので、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。

肝内胆汁性嚢胞（頻度不明）：
非標的部位へ本品粒子が移行し、肝内胆汁性嚢胞が発現することがあるので、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。

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：
抗悪性腫瘍剤を併用した本品による動脈塞栓術時に、ショック、アナフィラキシーを起こした例があるので、観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

・塞栓術後症候群（69.2%）：
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。

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	上腹部痛、腹部膨満、下痢	
血管系及び標的部位周辺組織	高血圧	血圧低下	毛細血管床閉塞及び組織損傷、血管攣縮、再疎通、血管又は病変の破裂、出血
一般・全身障害	発熱、倦怠感	悪寒、胸痛、疼痛、圧迫感	
カテーテル挿入部位		適用部位紅斑、適用部位疼痛、適用部位熱感	挿入部位の血腫、カテーテル先端部の血塊形成及びその遊離、神経損傷、血管損傷
筋骨格系及び結合組織		背部痛、筋力低下	
臨床検査値	CRP増加、リンパ球数減少、AST増加、好中球数増加、ALT増加、LDH増加、白血球数増加、血中アルブミン減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少、γ-GTP増加、血中ビリルビン増加、血中ナトリウム減少	白血球数減少、好中球数減少、好塩基球百分率増加、好酸球百分率減少、好酸球百分率増加、単球百分率増加、ALP増加、BUN増加、血中クレアチニン増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血中カルシウム減少、血中カルシウム増加、血清アミラーゼ増加、リパーゼ増加、尿中アミラーゼ増加	

	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1)}
その他	食欲減退	徐脈、咳嗽、低酸素症、皮膚のつっぱり感	異物反応、感染症、薬剤（鎮痛剤、造影剤等）に対するアレルギー反応

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

対象疾患ごとの有害事象

対象疾患	主な有害事象
多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）	国内臨床試験における安全性の解析対象症例は24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：発熱62.5%（15/24例）、腹痛25.0%（6/24例）、高血圧20.8%（5/24例）、悪心12.5%（3/24例）、嘔吐12.5%（3/24例）、食欲減退12.5%（3/24例）、倦怠感4.2%（1例） 臨床検査値の異常変動：CRP増加66.7%（16/24例）、リンパ球数減少54.2%（13/24例）、AST増加37.5%（9/24例）、ALT増加33.3%（8/24例）、好中球数増加29.2%（7/24例）、LDH増加29.2%（7/24例）
動静脈奇形	国内臨床試験における安全性の解析対象症例は2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：倦怠感100%（2/2例）、発熱50.0%（1/2例） 臨床検査値の異常変動：好中球数増加100%（2/2例）、リンパ球数減少100%（2/2例）、CRP増加100%（2/2例）

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。

【臨床成績】¹⁾

多血性腫瘍（子宮筋腫を除く）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%以上の腫瘍濃染の消失、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26例のうち、技術的成功率は96.2%（25/26例）であり、対象血管ごとの技術的成功率は98.0%（48/49本）であった。また、病変への供血動脈が温存でき、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。

【保管方法及び有効期間等】

<保管方法>

遮光

<有効期間>

36箇月（最終使用期限は製品包装に表示。）

【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) メリットメディカル・ジャパン株式会社社内資料

文献請求先

メリットメディカル・ジャパン株式会社 お客様 AZ センター
(電話：03-5989-0201)

【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：メリットメディカル・ジャパン株式会社

外国製造業者：BioSphere Medical SA (フランス)

ヘパスフィア®はバイオスフィア メディカル インコーポレーテッドの登録商標です。

<参考>

ヘパスフィア® プラスチックキャップの開け方

本品の取り扱いは無菌的に行うこと。



- ① プラスチックキャップの縁をつかんで上方に開ける。



- ③ この状態で<使用方法等に関連する使用上の注意>第4項を参照し注射針を刺入する。



- ② プラスチックキャップが天面に対して垂直になるまで引き上げる。

プラスチックキャップをさらに下方に引き下げるとアルミシールが剥がれるので注意すること。