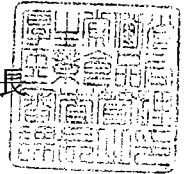




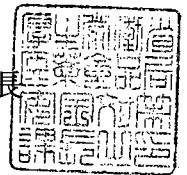
薬食審査発0309第5号
薬食安発0309第5号
平成23年3月9日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



厚生労働省医薬食品局安全対策課長



抗血小板剤及びノボリの安全対策に係る協力依頼について

本年3月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「ノボリ：承認番号22300BZX00141000」（以下「本件ステント」という。）が承認されたところですが、本件ステントを留置された患者には、抗血小板療法として、無期限のアスピリンの投与及び術後少なくとも6ヶ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与が推奨されています。

クロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤（以下「抗血小板剤」という。）の製造販売業者及び本件ステント製造販売業者に対し、別添のとおり薬事法第77条の3第1項に基づく情報の収集及び提供の徹底を指示しましたので、抗血小板剤及び本件ステントの安全対策の一環として本件ステント製造販売業者の行う患者情報の収集について、同法第77条の3第2項に基づき、貴管下の医療施設及び医療関係者の理解と協力が得られるよう周知方御配慮をお願いします。





薬食審査発0309第1号
薬食安発0309第1号
平成23年3月9日

テルモ株式会社
代表取締役 新宅 祐太郎 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

ノボリの適正使用について

本年3月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「ノボリ：承認番号22300BZX00141000」（以下「本件ステント」という。）が承認されたところですが、本件ステントを留置された患者には、抗血小板療法として、無期限のアスピリンの投与及び術後少なくとも6ヶ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与が推奨されています。

本件ステントの適正使用はもとより、ステント血栓症及び併用されるクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤（以下「抗血小板剤」という。）による血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用の発現防止のため、患者、医療関係者等に対し一層の注意喚起を行う必要がありますので、本件ステントの販売にあたり、医薬関係者等の協力を得つつ、下記のとおり薬事法第77条の3第1項に基づく情報の収集及び提供等をお願いいたします。

記

1. 講習会等の開催について

最新の添付文書の警告欄及び禁忌・禁止欄の内容（別紙参照）を網羅した本件ステントの適正使用のための講習会又は医局説明会（以下「講習会等」という。）を開催し、講習会等へ参加した医療機関のみに本件ステントの販売を限定すること。

2. 患者に対する重要な説明事項を記載した文書、患者手帳等の整備等について

(1) 本件ステント治療における重要な説明事項に関する患者への周知の徹底を図るため、患者に対する重要な説明事項を記載した文書、患者手帳等（以下「患者説明文書等」という。）を整備し、これらを用いて患者への説明が適切に行われるよう、本件ステント納入先医療機関への情報提供を徹底すること。

なお、以下の事項については、特に説明を受ける者の目に付くよう、文書作成上特段の配慮を行うこと。

- 1) 本件ステントの使用における利点及びリスク
- 2) 本件ステント留置術と併せて使用される抗血小板剤については、本件ステント留置後少なくとも6ヶ月間の投与が推奨されたこと
- 3) 抗血小板剤の投与開始後2ヶ月間、原則として2週間に1回、血球算定等の臨床検査が必要となること
- 4) 転院等の都合により、万が一当該血液検査が実施されていない場合には、医師に申し出ること
- 5) 自覚症状があった場合には、直ちに医師に連絡すること

(2) 患者説明文書等については、本件ステント納入先医療機関に配布するとともに、不足の生じないように注意すること。また、当該医療機関に対し、以下の点について定期的に注意喚起すること。

- 1) 患者説明文書等を用いて適切な説明を実施されたいこと
- 2) 必要な血液検査を実施されたいこと
- 3) ステント血栓症の発症又は抗血小板剤の副作用の発生に十分注意し、発生した場合には直ちに連絡されたいこと

(3) 患者の転院時の迅速な安全確保措置の実施等に資するため、患者の同意が得られた場合には、以下の患者情報の入手に努めること。また、医療機関に対し、患者同意の取得につき定期的に協力依頼を行うこと。

- 1) 患者イニシャル
- 2) 抗血小板剤の投与開始日
- 3) 本件ステント留置日
- 4) 転院情報

3. 抗血小板剤製造販売業者との連携による医療機関への情報提供等の実施について

(1) 本件ステント留置術を行った医療機関に引き続き患者が入通院する場合には、抗血小板剤製造販売業者と連携し、抗血小板剤については、本件ステント留置後少なくとも6ヶ月間の投与が推奨されたこと、及び、投与開始後2ヶ月間は、原則として2週間に1回、血球算定等の臨床検査が実施されるべきことなど、抗血小板剤の適正使用のために必要な情報提供を速やかに行うこと。

(2) 患者が転院した場合には、2.(3)で入手した患者情報につき、速やかに抗血小板剤製造販売業者に対し提供すること。

4. 患者転院時における医療機関間の情報提供に対する協力依頼について

患者が転院する際、本件ステント留置術を行った医療機関の主治医から転院先医療機関の主治医に対し以下の情報が的確に提供されるよう、必要な協力依頼を行うこと。また、以下の内容を記載した文書を作成し、本件ステント納入先医療機関に配布すること。

- 1) 患者が本件ステントを用いた治療中であること
- 2) 本件ステント治療において併用される抗血小板剤は、本件ステント留置後少なくとも6ヶ月間の投与が推奨されたこと、及び、投与開始後2ヶ月間は、原則として2週間に1回、血球算定（白血球分画を含む）が必要となること
- 3) 自覚症状があった場合には、ただちに医師に連絡することを患者に指導すること

5. 抗血小板剤製造販売業者と連携して行う安全対策の期限について

3.(2)に掲げる抗血小板剤製造販売業者と連携して行う安全対策の期限については、当面平成24年3月末日までとするが、期間終了後においても、抗血小板剤製造販売業者と連携し、本件ステント及び抗血小板剤に関する適正使用情報を収集し、本件ステント納入先医療機関等に対する適切な情報提供の実施に努めるものとする。



薬食審査発0309第2号

薬食安発0309第2号

平成23年3月9日

サノフィ・アベンティス株式会社
代表取締役社長 パトリック・ショカ 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

クロピドグレル硫酸塩製剤及びチクロピジン塩酸塩製剤の
適正使用について

本年3月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「ノボリ：承認番号22300BZX00141000」（以下「本件ステント」という。）が承認されたところですが、本件ステントを留置された患者には、抗血小板療法として、無期限のアスピリンの投与及び術後少なくとも6ヶ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与が推奨されています。

クロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤（以下「抗血小板剤」という。）の投与に関しては、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用の発現防止のための注意喚起が図られてきたと承知していますが、本件ステントの販売に合わせて、これまでの取組みに加え、下記のとおり薬事法第77条の3第1項に基づく情報の収集及び提供等の徹底方御配慮をお願いします。

記

1. 本件ステント製造販売業者との連携による医療機関への情報提供の実施について

- (1) 本件ステント留置術を行った医療機関に引き続き患者が入通院する場合には、本件ステント製造販売業者と連携し、抗血小板剤については、本件ステント留置後少なくとも6ヶ月間の投与が推奨されたこと、及び、投与開始後2ヶ月間は、原則として2週間に1回、血球算定等の臨床検査が実施されるべきことなど、抗血小板剤の適正使用のために必要な情報提供を速やかに行うこと。
- (2) 患者の転院先医療機関における安全対策を徹底するため、本件ステント製造販売業者より患者情報の提供を受けた際には、転院先医療機関に対し、上記(1)と同様、必要な情報提供を速やかに行うこと。

2. 本件ステント製造販売業者と連携して行う安全対策の期限について

1. (2)に掲げる本件ステント製造販売業者と連携して行う安全対策の期限については、当面平成24年3月末日までとするが、期間終了後においても、本件ステント製造販売業者と連携し、抗血小板剤及び本件ステントに関する適正使用情報を収集するとともに、医療機関等に対する適切な情報提供の実施に努めるものとする。



薬食審査発0309第3号

薬食安発0309第3号

平成23年3月9日

各製造販売業者 代表者 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

チクロピジン塩酸塩製剤の適正使用について

本年3月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「ノボリ：承認番号22300BZX00141000」（以下「本件ステント」という。）が承認されたところですが、本件ステントを留置された患者には、抗血小板療法として、無期限のアスピリンの投与及び術後少なくとも6ヶ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与が推奨されています。

チクロピジン塩酸塩製剤の投与に関しては、血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用の発現防止のための注意喚起が図られてきたと承知していますが、本件ステントの販売に合わせて、これまでの取組みに加え、下記のとおり薬事法第77条の3第1項に基づく情報の収集及び提供等の徹底方御配慮をお願いします。

記

1. 本件ステント製造販売業者との連携による医療機関への情報提供の実施について

- (1) 本件ステント留置術を行った医療機関に引き続き患者が入通院する場合には、本件ステント製造販売業者と連携し、チクロピジン塩酸塩製剤については、本件ステント留置後少なくとも6ヶ月間の投与が推奨されたこと、及び、投与開始後2ヶ月間は、原則として2週間に1回、血球算定等の臨床検査が実施されるべきことなど、チクロピジン塩酸塩製剤の適正使用のために必要な情報提供を速やかに行うこと。
- (2) 患者の転院先医療機関における安全対策を徹底するため、本件ステント製造販売業者より患者情報の提供を受けた際には、転院先医療機関に対し、上記(1)と同様、必要な情報提供を速やかに行うこと。

2. 本件ステント製造販売業者と連携して行う安全対策の期限について

1. (2)に掲げる本件ステント製造販売業者と連携して行う安全対策の期限については、当面平成24年3月末日までとするが、期間終了後においても、本件ステント製造販売業者と連携し、チクロピジン塩酸塩製剤及び本件ステントに関する適正使用情報を収集するとともに、医療機関等に対する適切な情報提供の実施に努めるものとする。

(別記 1)

日医工株式会社

日医工ファーマ株式会社

キョーリンリメディオ株式会社

サンド株式会社

小林化工株式会社

沢井製薬株式会社

株式会社三和化学研究所

大洋薬品工業株式会社

辰巳化学株式会社

鶴原製薬株式会社

東和薬品株式会社

日新製薬株式会社

ニプロファーマ株式会社

日本薬品工業株式会社

メディサ新薬株式会社

株式会社陽進堂



薬食審査発0309第4号
薬食安発0309第4号
平成23年3月9日

社団法人 日本医師会長

社団法人 日本循環器学会

日本心臓病学会

一般社団法人

日本心血管インターベンション治療学会 理事長

理事長

理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

ノボリの安全対策に係る協力依頼について

本年3月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「ノボリ：承認番号22300BZX00141000」（以下「本件ステント」という。）が承認されたところですが、本件ステントを留置された患者には、抗血小板療法として、無期限のアスピリンの投与及び術後少なくとも6ヶ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与が推奨されています。

クロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤（以下「抗血小板剤」という。）の製造販売業者及び本件ステント製造販売業者に対し、別添のとおり薬事法第77条の3第1項に基づく情報の収集及び提供の徹底を指示しましたので、抗血小板剤及び本件ステントの安全対策の一環として本件ステント製造販売業者の行う患者情報の収集について、同法第77条の3第2項に基づき、会員各位の理解と協力が得られるよう周知方御配慮をお願いします。

機械器具 7 内臓機能代用器
高度 冠動脈ステント (JMDNコード: 36035004)

ノボリ®

再使用禁止

【警告】

- ・冠動脈造影法、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、冠動脈用ステント留置術、抗血小板療法に十分な経験を持ち、本品に関する所要の講習を受けた医師が使用すること。
- ・留置から1年を超える長期予後は、現在のところ日本の医療環境下において十分な確認はされていないこと、留置後の抗血小板療法であるクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与が、薬剤塗布のないベアメタルステントに比べて長期にわたって必要であり、クロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤による出血及び重篤な副作用の発現リスクが高まること等を踏まえ、本品の使用にあたっては、各患者におけるリスクと有益性を考慮し、使用患者を慎重に選定すること。患者の選定にあたっては、病変部(血管)の位置、対照血管径、病変長とその特徴、急性又は亜急性血栓症により危険にさらされる心筋領域の大きさを考慮すること。
- ・使用前に、本品の特性(リスクと有益性)とともに、留置後の抗血小板療法に伴うリスク等について患者に十分に説明し、理解したことを確認した上で使用すること。留置後、胸痛等の虚血症状が見られる場合は、医師に連絡するよう十分指導するとともに、特にチクロピジン塩酸塩製剤の投与については、生命にかかわる重篤な副作用が発生する可能性があることを説明し、以下について患者を指導すること。また、クロピドグレル硫酸塩製剤を投与する場合においても、同様の指導を考慮すること。
 - ①投与開始後2カ月間は定期的に血液検査を行う必要があるため、原則として2週間に1回、来院すること。
 - ②副作用を示唆する症状が現れた場合には直ちに医師等に連絡すること。
- ・留置後は定期的なフォローアップを行うとともに、使用にあたっては、適切な抗血小板療法、抗凝固療法を行うこと。特に抗血小板療法においては以下の点に留意すること。
 - ①留置時に十分に効果が期待できる状態になるよう、十分な前投与を行うこと。
 - ②本品を留置した患者への無期限のアスピリンの投与と、術後少なくとも6カ月間(期間)のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨する。ただし、留置後1年を超えての遅発性ステント血栓症が報告されていることから、出血等の副作用のリスクに留意しながら、患者の状態に応じて当該製剤の投与期間延長の必要性を検討すること。
 - ③6カ月未満の抗血小板療法における本品の安全性は確認されていない。
 - ④本品留置後の抗血小板療法や抗凝固療法により、出血、血腫があらわれることがあるため、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院(他科)を受診する際には、抗血小板薬を服用している旨を医師に必ず伝えるように患者に注意を促すこと。

⑤併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照すること。

なお、チクロピジン塩酸塩製剤の投与においては、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が、主に投与開始後2カ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、投与開始後2カ月間は、原則として1回2週間分を処方するとともに、以下の点に十分留意すること。また、クロピドグレル硫酸塩製剤を投与する場合においても、同様に以下の点に留意すること。

- i) 投与開始後2カ月間は、特に上記の副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週間に1回、血球算定(白血球分画を含む)、肝機能検査を行い、上記副作用の発現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。本剤投与期間中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。
- ii) 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、必要に応じて血液像若しくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。

- ・患者の生命にかかわる不具合又は有害事象が発生した場合のため、冠動脈ステント留置術は、緊急冠動脈バイパス術(以下、CABG)が迅速に行える施設のみで行うこと。
- ・本品の使用により亜急性血栓症、血管の合併症ないしは出血性合併症が起こる可能性があるため、患者の選定には慎重を期す必要がある。

＜適用対象(患者)＞

- ・本品は、対照血管径が2.5mmから3.5mmの範囲にあり、新規の冠動脈病変(病変長30mm以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療を適用対象としている。本品使用の際には【禁忌・禁止】＜使用方法＞を参照すること。

＜使用方法＞

- ・使用前に包装が破損又は開封していないことを確認すること。[安定性及び無菌性を確保できない可能性がある。]
- ・ステントの使用にあたっては、留置後に定期的なフォローアップを行うとともに、胸痛等の虚血症状が見られる場合は医師に連絡するように患者に十分説明すること。特に非待機的症例に対しステントを使用した場合は、十分な注意が必要である。
- ・血管内の操作は、高分解能X線透視下で慎重に行い、操作中に少しでも抵抗を感じたら操作を中止し、その原因を確認すること。[血管を損傷したり、本品の破損、切断を生じる可能性がある。また、ステントが損傷・脱落する可能性がある。]
- ・本品に異常があり抜去する場合は、ステントを拡張しないこと。また、ガイドワイヤーをできるだけ遠位部まで挿入し、バルーンの近位部マーカ一部をガイドワイヤーの手前まで引き戻した状態で、本品、ガイドワイヤー及びガイドワイヤーと一緒に抜去すること。[ステントが脱落して血栓性塞栓が生じる可能性がある。]

- ・手技にあたっては、患者の状態を考慮して適切な抗凝固あるいは抗血小板療法を行うこと。〔血栓性塞栓等の合併症の可能性がある。〕
- ・バルーン拡張は、高分解能 X 線透視下で慎重に行い、加圧に対して、バルーンが拡張していることを確認すること。〔バルーンが拡張しない場合は、無理に加圧しないこと。無理に加圧すると収縮できなくなる可能性がある。〕
- ・手技後のステント再狭窄により病変の再拡張が必要となる場合がある。〔再拡張による長期的転帰については十分な情報が得られていない。〕
- ・ステント閉塞により対象病変の再拡張が必要となる場合がある。〔再拡張による長期的転帰については十分な情報が得られていない。〕
- ・すべての操作は無菌的に行うこと。
- ・ステントのオーバーラップが必要な場合、異なった金属による腐食を避けるため、ステントの材料は同様な組成のもので行うこと。
- ・本品は室温にて保管すること。また、本品は酸素非存在下の条件で包装されているので、開封後は速やかに使用すること。使用後は感染防止に留意し安全な方法で処分すること。また、アルミニウム包装内には脱酸素剤と乾燥剤が入っており、脱酸素剤と乾燥剤は封を開けずに廃棄すること。

【禁忌・禁止】

- ・再使用禁止、再滅菌禁止
- ＜適用対象（患者）＞
- ・バイオリムスA9 又はその構造類似体（シロリムス、エベロリムス、ゾタロリムス等）に対する過敏症が明らかになっている患者。
- ・ポリ乳酸又はパラキシリレン系ポリマー（バリレン）あるいはそれらの構造類似体に対する過敏症が明らかになっている患者。
- ・ステント留置部位を損傷させる可能性のある高度屈曲を有する患者。
- ・ステンレススチール 316L に対する過敏症が明らかになっている患者。〔本品は血管内に留置して使用されるものであり、含有金属が溶出することにより金属アレルギーを惹起するおそれがある。このような場合にはステント本来の効果が減弱するおそれがあるとする報告⁹⁾があるので、必ず問診を行い金属アレルギーの患者についてはステント治療を実施することの妥当性について再検討を行うこと。〕
- ・造影上、重篤な血栓の存在が認められた患者。〔ステントの有効性が確立されていない。〕
- ・抗血小板療法、抗凝固療法を禁忌とする患者。〔薬物療法が適切に行えない可能性がある。〕
- ・妊娠している、あるいはその可能性がある患者。〔X線による胎児への影響が懸念される。〕
- ・CABGの適応でない患者。〔急性期の虚血性合併症を生じた場合に緊急CABGを必要とする可能性がある。〕
- ・ステント留置72時間以内に心筋梗塞と診断された患者。
- ・先天性心疾患、又は重篤な弁疾患、心筋疾患を有する患者。〔ステントの有効性が確立されていない。〕
- ・ステント留置前に予防的な管理がなされず、造影剤に対する過敏症が明らかな患者。
- ・左室駆出率 30%未満の患者。〔ステントの有効性が確立されていない。〕

＜使用方法＞

- ・バイパス又は側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部に使用しないこと。〔急性冠閉塞の可能性ある。〕
- ・冠動脈入口部又は主要な側枝をもつ分岐部の病変に使用しないこと。〔急性冠閉塞の可能性ある。〕
- ・冠動脈治療後に、血管径 50%に及ぶ未治療の狭窄部分が残る病変に使用しないこと。〔十分な拡張が得られない可能性がある。〕

- ・ステントの再狭窄病変にアテレクトミーデバイスを使用しないこと。〔留置されたステントに引っ掛かり、デバイスが引き戻せなくなったり、血管損傷を生じる可能性がある。〕
- ・1病変に3個以上のステントを留置しないこと。〔ステントの有効性が確立されていない。〕
- ・バルーン拡張圧は、Rated Burst Pressure（最大拡張圧）を超えて使用しないこと。〔バルーンが破裂する可能性がある。〕
- ・病変部は必ず前拡張し、ダイレクトステンティングは行わないこと。〔ステントの脱落あるいは本品が抜去できなくなる可能性がある。〕
- ・バルーン拡張ポートに拡張装置を接続後、使用時までには拡張装置を陰圧あるいは陽圧にしないこと。〔ステントの位置がずれる可能性がある。〕
- ・一部拡張したステントを移動しないこと。〔血管損傷を来し合併症を生じる可能性がある。〕
- ・留置されたステントの中を通して本品を末梢側に進めないこと。〔留置されたステントに引っ掛かり、ステントが変形あるいは脱落したり、血管損傷、血栓塞栓が生じる可能性がある。〕
- ・消毒用アルコール等、有機溶剤を含む薬剤への浸漬、又は薬剤による拭き取りを行わないこと。〔本品の破損、切断が生じたり、潤滑性が損なわれる可能性がある。〕
- ・完全閉塞病変。〔ステントの有効性が確立されていない。〕
- ・伏在静脈グラフト。〔ステントの有効性が確立されていない。〕
- ・有機溶剤を含んだ薬剤及び油性造影剤の使用、併用をしないこと。〔本品が破損する可能性がある。〕

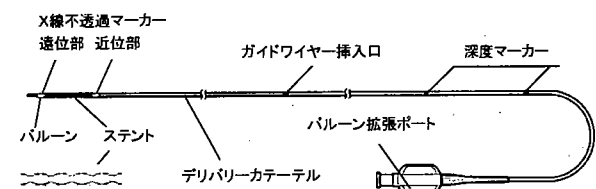
【原則禁忌】（次の患者には適用しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に適用すること）

- ・術前に不安定狭心症を発症した患者で、ステント挿入が危険だと判断された患者。〔急性冠閉塞の可能性ある。〕
- ・十分に前拡張を行うことができない高度の蛇行又は高度の石灰化が、病変部又はその手前の血管に認められた患者。〔十分な拡張が得られない。又は留置不成功になる可能性がある。〕

【形状・構造及び原理等】

本品は、デリバリーカテーテルのバルーン上にあらかじめ薬剤溶出ステントがマウントされたバルーン拡張型のステントシステムである。ステントの表面にはベースコートとしてバリレンが、コート層としてポリ乳酸と薬物（バイオリムスA9）の混合物がそれぞれコーティングされている。コート層はステント外表面（血管面）のみにコーティングされている。デリバリーカテーテルのディスタル部にはバルーンがついている。バルーンは所定の直径及び長さには拡張するよう設計されている。デリバリーカテーテルには白金-イリジウム合金製の X 線不透過マーカーが 2 本付いており、ステントの位置を示す。

＜構造図（代表図）＞



ステント材質：ステンレススチール 316L
（主成分：鉄、クロム、ニッケル）

＜原理＞

- ・デリバリーカテーテル先端のバルーンにマウントした薬剤溶出ステントを対象病変部にて拡張・留置することにより、血管内腔径が維持される。

- ・機械的に拡張されたステントのコート層から、細胞増殖抑制作用を有する薬物が放出され、再狭窄を抑制する。

【使用目的、効能又は効果】

＜使用目的＞

対照血管径が 2.5mm から 3.5mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変(病変長 30mm 以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。

【品目仕様等】

＜仕様＞

- (1) デリバリーカテーテル引張強度：5.0N (0.51kgf)以上
- (2) デリバリーカテーテル推奨拡張圧：8atm(811kPa)
- (3) デリバリーカテーテル最大拡張圧：
 - ステント径 3.5mm 未満：16atm(1621kPa)
 - ステント径 3.5mm：14atm(1419kPa)
- (4) 拡張前後のステント長変化率：10%以内
- (5) ラディアルフォース：8～20N/cm
- (6) リコイル率：10%以下
- (7) バルーンの収縮時間：10 秒以下
- (8) ステント保持強度：1.0N 以上
- (9) 最大適用ガイドワイヤー径：0.36mm (0.014 インチ)

| 拡張時 ステント内径 (mm) | 表示 ステント 長(mm) | 推奨拡張圧 (atm) (kPa) | | 最大拡張圧 (atm) (kPa) | | 最小適用 ガイドワイヤ カテーテル内径 (inch) (mm) | | 薬物 搭載量 (μg) |
|-----------------------|---------------------|----------------------|-----|----------------------|------|--|------|-------------------|
| | | | | | | | | |
| 2.5 | 8 | 8 | 811 | 16 | 1621 | 0.056 | 1.42 | 133 |
| | 14 | | | | | | | 225 |
| | 18 | | | | | | | 293 |
| | 24 | | | | | | | 385 |
| | 28 | | | | | | | 451 |
| 2.75 | 8 | 8 | 811 | 16 | 1621 | 0.056 | 1.42 | 133 |
| | 14 | | | | | | | 225 |
| | 18 | | | | | | | 293 |
| | 24 | | | | | | | 385 |
| | 28 | | | | | | | 451 |
| 3.0 | 8 | 8 | 811 | 16 | 1621 | 0.056 | 1.42 | 133 |
| | 14 | | | | | | | 225 |
| | 18 | | | | | | | 293 |
| | 24 | | | | | | | 385 |
| | 28 | | | | | | | 451 |
| 3.5 | 8 | 8 | 811 | 14 | 1419 | 0.056 | 1.42 | 125 |
| | 14 | | | | | | | 230 |
| | 18 | | | | | | | 294 |
| | 24 | | | | | | | 378 |
| | 28 | | | | | | | 441 |

【操作方法又は使用方法等】

1. 使用前の準備

注意・使用前に本品を含めすべての器具が正しく作動するか、本品が損傷していないか、本品が使用目的と手技に適合するかどうかを確認すること。

- ・使用前に使用期限内であることを確認すること。

1-1 あらかじめ病変部位の血管を通常の X 線透視下にて造影し、病変部前後の対照血管径以上でその径に最も適したサイズのステントを選択する。

注意・血管径未満のステントを用いないこと。[十分な拡張が得られない可能性がある。]

1-2 病変部を通常の手技に従い前拡張する。

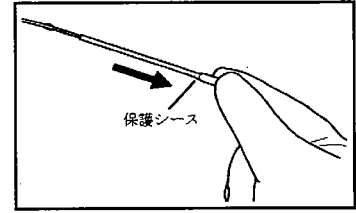
2. 本品の準備

2-1 本品をホルダーチューブから慎重に取り出す。

注意・本品を一気に引き出さないこと。[一気に引き抜くと保護シースが外れる可能性がある。]

- ・本品を取り出す際に抵抗を感じたら無理に取り出さないこと。[無理に取り出すと、バルーンの拡張・収縮ができなくなる可能性がある。]

2-2 保護シースの先端側 約 10mm の部分をそっと摘んでゆっくりと取り出し、保護シースとともにスタイレットが完全に抜けたことを確認する。



注意・保護シース先端部以外をつまんで、取り出さないこと。[ステントが緩んだり、脱落の可能性がある。]

2-3 ステントシステムが破損していないか確認する。

注意・ステントがバルーンの中央にあることを確認すること。
・デリバリーカテーテルのバルーンには圧力をかけないこと。圧力をかけてしまった場合には使用しないこと。[ステントを留置する前にステントが拡張する可能性がある。]

2-4 付属のフラッシュ用針を取り出す。

2-5 フラッシュ用針のハブにヘパリン加生理食塩液を満たしたシリンジを取り付け、ヘパリン加生理食塩液をデリバリーカテーテル先端よりフラッシュして気泡を除去する。気泡が除去されたことは、ガイドワイヤー挿入口よりヘパリン加生理食塩液があふれ出すことで確認できる。

注意・付属のフラッシュ用針により、デリバリーカテーテルを傷つけたり、ステントを引っ掛けたりしないこと。
・バルーン上のステント部分に手を触れるなどしてステントをずらさないよう細心の注意を払うこと。

2-6 圧力計付き拡張装置に造影剤を満たし、拡張装置内部の空気を除去する。

3. 本品の挿入

注意・挿入前に本品が損傷していないか、確認すること。

3-1 ガイドワイヤーを残したまま、前拡張に使用した拡張カテーテルを抜去する。ガイドワイヤーが 0.014 インチ (0.36mm) 以下であることを確認し、0.014 インチ (0.36mm) を超えるガイドワイヤーを使用していた場合は、通常の方法でガイドワイヤーを交換する。

3-2 ガイドワイヤーに本品の先端を通す。

注意・本品をガイドワイヤーで傷つけないこと。[ガイドワイヤーを挿入する際に、デリバリーカテーテルの先端部及びステントを損傷させる可能性がある。]

3-3 Yコネクターの止血弁を開放し、止血弁からガイドワイヤカテーテルのハブに本品を挿入する。

注意・挿入時、抵抗があった場合は無理に押し進めないこと。[本品が止血弁に引っ掛かり破損する可能性がある。]

3-4 ガイドワイヤカテーテルの先端が冠動脈口に安定した状態で位置していることを確認する。

3-5 本品を冠動脈内に挿入し、高分解能 X 線透視下でステント部が病変部と重なるように位置を調整する。ステントの位置はバルーン内部の X 線不透過マーカーにより確認する。

注意・本品を進める際に、抵抗を感じたら無理に押し進めないこと。[無理に押し進めると血管を損傷したり、本品の切断、損傷、脱落が生じる可能性がある。]

- ・ステントが適切な位置に達するまで、ステントを拡張しないこと。

4. ステントの拡張

4-1 ステントの拡張を行う前に、ステントの位置が適切であることを再確認する。

4-2 バルーン拡張ポートに拡張装置を確実に接続させる。

注意・接続時にポート内に空気をできるだけ入れないこと。

4-3 拡張装置にて陰圧をかけてバルーンから空気を抜去し、異常がないことを確認する。異常が確認された場合は、システムを一体として抜去すること。

注意・気泡の除去を確実に行わずに操作を続けないうこと。[バルーン内に気泡が残っているとステントが不均一に拡張する可能性がある。また、バルーンが破裂したときに空気塞栓を起こす可能性がある。]

4-4 圧力計付き拡張装置により、ステントが確実に拡張するまで、10~30 秒間バルーンを拡張させた後、収縮させる。

注意・Yコネクターの止血弁を締めすぎないこと。[デリバリーカテーテルのキンクが生じたり、バルーンを拡張・収縮時間が長くなる可能性がある。]

5. デリバリーカテーテルの抜去

5-1 バルーンを完全に収縮した状態でゆっくりとデリバリーカテーテルを抜去し、ガイドワイヤーステントを通して繰り返し冠動脈造影を行い、病変部の拡張を評価する。

注意・バルーンが完全に収縮していない状態でのデリバリーカテーテルの移動、抜去は行わないこと。[完全に収縮していない状態で抜去すると、バルーンにステントが引っ掛かり、ステント及びデリバリーカテーテルの切断、損傷の可能性がある。]

・デリバリーカテーテルを抜去中に抵抗を感じたら、カテーテルの切断、損傷を防ぐため、カテーテル、ガイドワイヤーステント及びガイドワイヤーステントを一緒に抜去すること。

5-2 ステント径が対照血管径に対して最適な径に拡張されていることを確認した後、ガイドワイヤーステントを抜去し、手技を終了する。

5-3 ステント径が最適な径まで拡張されていない場合、対照血管径以上でその径に最も適した径の拡張カテーテルで後拡張を行った後、ガイドワイヤーステントを抜去する。

注意・拡張カテーテルをステント留置部に挿入したり、留置部から抜去するときに抵抗を感じたら、カテーテル及びステントの破損又はステントの移動を防ぐため、無理にカテーテルを押し込んだり、抜去したりしないこと。高分解能X線透視下で抵抗の原因を確認し、適切な処置を行った上で操作を再開すること。

【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）＞

・びまん性病変への適用。[ステントの有効性が確立されていない。]

＜重要な基本的注意＞

- ・併用する医薬品及び医療機器の添付文書を確認後、使用すること。
- ・ステント留置により、ステント留置部位の遠位側又は近位側の血管が解離する可能性があるため、患者の選択には慎重を期す必要がある。
- ・ステント留置により側枝の開存性が損なわれる可能性があるため、患者の選択には慎重を期す必要がある。
- ・ステントを他の拡張カテーテルに乗せ替えたり、本デリバリーカテーテルに他のステントを乗せたりしないこと。また、ステントの長さを短くしたり、デリバリーカテーテル上の位置を変えて使用しないこと。[ステント又はバルーンが破損又は変形したり、カテーテル挿入時にステントが脱落する可能性がある。]
- ・本品は経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後に使用されるものであり、直接冠動脈を拡張するものではない。本品のデリバリーカテーテルはステントをデリバリーし留置するためのみに適用される。冠動脈病変を拡張することを目的に使用しないこと。
- ・複数の病変に留置する場合、あるいは標的病変のプロキシマル側に十分に拡張されていない病変がある場合、プロキシマル側の病変を通常の手技に従い前拡張を行った後、ディスタル側の病変も同様に前拡張を行い、ディスタル側の病変より

ステントの留置を行うこと。

- ・血管が蛇行している場合、ガイドワイヤーステントによる血管伸展などの適切な手技を行うこと。
- ・診断部位と解剖学的見地から、適切なサイズのステントを選択すること。特に、病変部の不十分な拡張にならないように、小さなサイズのステントを選択しないこと。
- ・保護シースを引き抜く際は、ステントに位置ずれが生じないように注意して扱うこと。
- ・本品の挿入準備をするときに、スポンジ、ガーゼは使用しないこと。[ステントがスポンジ、ガーゼに引っ掛かり、破損する可能性がある。]
- ・留置前にステントを液体に暴露しないこと。[薬剤溶出の異常をもたらす可能性がある。]
- ・本品の挿入前には、ガイドワイヤーステントをよく拭いてガイドワイヤーステント上の血液を取り除くこと。
- ・本品を挿入、抜去するときは、止血弁を全開にすること。また、バルーン拡張中は止血弁を締めすぎないようにすること。[デリバリーカテーテルのキンク又はバルーンを拡張・収縮時間に影響を及ぼす可能性がある。]
- ・バルーン拡張圧力の測定は必ず適正な圧力計付き拡張装置を使用すること。[バルーン圧力の測定不良、過剰な圧力により、バルーン破裂を起こす可能性がある。]
- ・推奨拡張圧を超える加圧による短・長期の生体への影響は現時点では不明である。
- ・空気あるいはその他の気体、造影剤や生理食塩液以外の液体を用いて、バルーンを拡張しないこと。[体内で漏出した場合に人体に重大な影響を与える可能性がある。]
- ・マウントされたステントには、直接手で触れないこと。
- ・病変部以外でステントを拡張しないこと。ステントを留置するまでは、ステントが広がらないようにデリバリーカテーテルのバルーンには圧力をかけないこと。圧力をかけてしまった場合には、本品を使用しないこと。
- ・ステントが拡張しない場合、本品を抜去し、別の製品を使用すること。本品を抜去する場合、ガイドワイヤーステントをできるだけ遠位部まで挿入し、バルーン近位部マーカーステントをガイドワイヤーステントの手前まで引き戻した状態で、本品、ガイドワイヤーステント及びガイドワイヤーステントを一緒に抜去すること。
- ・ステント回収法(追加ワイヤ、スネア、鉗子等の使用)を実施する場合、冠動脈及び血管アクセス部位への障害を引き起こす可能性があるため、細心の注意を払って操作すること。
- ・ガイドワイヤーステント、拡張カテーテル、血管内超音波カテーテル等の併用デバイスを留置後のステントの内腔又はストラット間を通過させる場合、ステントのずれ、損傷、逸脱が生じないように細心の注意を払って操作すること。
- ・デリバリーカテーテルを他のステントに使用しないこと。
- ・抜き取った本品の表面付着血は、ヘパリン加生理食塩液を入れたトレーに浸し、すすぐように除去すること。なお、付着血がとれにくい場合は、ヘパリン加生理食塩液を浸したガーゼで軽く一回拭き取る。また、ガイドワイヤーステント内の付着血は、ヘパリン加生理食塩液をフラッシュして除去すること。
- ・ステントに異常な障害を与えた場合、使用を中止すること。
- ・本品を取り扱う際には、カテーテルのキンクに注意しながら、慎重に行うこと。カテーテルがキンクした場合は、使用を中止すること。[キンクした状態での操作は、本品の破損、切断、バルーンでのデフレーション不良を生じる可能性がある。]
- ・ステントのコート層に障害を与えたり、コート層が剥離した場合、使用を中止すること。
- ・本品を使用する前に薬剤溶出ステントのリスクと有益性を患者ごとに考慮する必要がある。医師はステント留置を実施する前に患者の妥当性を評価すること。

本品を留置した患者へのアスピリン及びクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤投与については、警告欄を参照のこと。手技後の抗血小板療法の推奨事項を患者が遵守することが極めて重要である。処方された抗血小板薬を早期に中止すると血栓症、心筋梗塞又は死亡のリスクが増大するおそれがある。抗血小板療法の早期中止が必要となる外科的手技又は歯科手技が予測される場合には、薬剤溶出型ステント留置とその後に推奨される抗血小板療法をPCIの選択肢として選ぶことが適切であるかどうかをインターベンション医が患者と共に事前に慎重に検討すること。PCI後、外科的手技又は歯科手技が望ましいと判断された場合には、その手技のリスクと有益性を抗血小板療法の早期中止によって生じ得るリスクに照らして比較検討すること。重大な活動性出血のために抗血小板療法の早期中止が必要となった場合には心象を慎重に観察し、出血が安定化すれば治療担当医の判断で抗血小板療法をできる限り早期に再開すること。

本品のオーバーラップステントを用いた非臨床試験により、本ステントは条件付きでMRIの使用が可能であることが示され、以下の条件下でMRI適合性が確認されている。

- ・ステント長：52mm（オーバーラップ）
- ・静磁場強度：3テスラ
- ・空間勾配：680 Gauss/cm
- ・最大全身平均比吸収率（SAR）2.0W/kg（通常操作モード）
- ・スキャン時間：15分間のスキャン
- ・MRI装置：MR I Signa 3T Excite HD
（General Electric Healthcare 社製）

この条件にて、MRスキャンした場合に、最大 1.4℃の温度上昇を示した。なお、磁場強度が3テスラを超えるMRI環境での非臨床試験の評価は行われていない。オーバーラップさせたステント長が52mmを超える場合、あるいはストラットが破損したステントに対するMRI環境での過熱の影響は不明である。また本品のステントをスキャンする際には画像アーチファクトが発生する可能性があり、本品のステント留置部位と同じ領域または近接している場合はMRI画質が低下する可能性がある。したがって、本品のステントの存在に対しMR撮像条件を最適化する必要がある。

<相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関する事）>
【併用注意（併用に注意すること）】

潜在的な薬物相互作用が本品の安全性又は効果に影響を与える影響については十分な試験は実施されておらず、不明である。バイオリムスA9と同じFKBP12を介して、作用するシロリムスのような薬剤はバイオリムスA9の効果に影響を与える可能性が考えられる。バイオリムスA9は主としてチクロロムP450-3A4(CYP3A4)で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤、食品との併用は注意すること。

バイオリムスA9はシロリムスを親化合物としており、非臨床試験において、シロリムスより弱いものの、免疫抑制作用を有することが明らかとなっている。本品留置後のバイオリムスA9の全身血中濃度は、海外で免疫抑制を目的としてシロリムスを経口投与される場合の全身血中濃度に比べ低い。しかしながら、本品とCYP3A4阻害剤を併用することで、バイオリムスA9の血中濃度が上昇し、全身的な免疫抑制効果が発現する可能性がある。

海外で腎移植患者にシロリムス（バイオリムスA9の親化合物）を経口投与した際、血中コレステロール値及びトリグリセライド値が上昇し、一部に治療を要する症例があった。バイオリムスA9にも毒性試験の結果から、シロリムスより弱いものの同様の作用を有することが考えられる。本品を使用した場合のバイオリムスA9の全身血中濃度が、そのような作用を示すほど上昇することは考えられないが、血中脂質に対する影響の程度や持続時間は不明である。

【不具合・有害事象】

<不具合>

本品の使用に伴い、以下のような不具合の可能性がある。

- ・カテーテルシャフトの折れ／穿孔／ねじれ／断裂
- ・カテーテル抜去困難
- ・インフレーション／デフレーションの不良
- ・バルーン用拡張剤の漏れ
- ・ステント脱着
- ・ステント拡張不良
- ・ステントの変形／破損／移動
- ・ステントの病変到達困難
- ・ステントの病変への不完全な圧着
- ・コーティングのはがれ
- ・併用医療機器との干渉による抵抗感

<有害事象>

可能性のある有害事象には次のものが含まれるが、これに限定されるものではない。事前に対処方法について確認しておくこと。

- ・死亡
- ・冠動脈完全閉塞
- ・冠動脈解離、穿孔、心タンポナーデ
- ・ネイティブ血管又はバイパスグラフトの破裂
- ・ステント留置血管の再狭窄
- ・出血性合併症／出血／血腫
- ・輸血を必要とする出血
- ・胸痛
- ・心室細動を含む不整脈
- ・遠位部（空気、組織、血栓性）塞栓
- ・低血圧／高血圧
- ・感染症及び穿刺部合併症／穿刺部の痛み
- ・冠動脈攣縮／痙攣
- ・徐脈／動悸
- ・ポジティブリモデリング（外弾性板の拡大）
- ・大腿偽動脈瘤／偽動脈瘤形成
- ・冠動脈塞栓／閉塞／ステント塞栓
- ・血栓症（急性、亜急性、遅発性）
- ・緊急冠動脈バイパス術（CABG）
- ・脳卒中／脳血管障害
- ・深部静脈血栓症／肺塞栓
- ・ステントに使用されている薬剤などのコーティングの原材料又は金属に対するアレルギー
- ・腎不全
- ・血小板減少症
- ・側枝閉塞
- ・心筋梗塞（急性、亜急性、陳旧性）
- ・心筋虚血
- ・狭心症
- ・薬剤等に対するアレルギー
- ・発熱
- ・虚弱／めまい／貧血
- ・肺浮腫
- ・呼吸困難

<バイオリムスA9に関する有害事象>

バイオリムスA9への静脈内注射による副作用として、以下の副作用の可能性がある。なお、これまでに重篤な有害事象は報告はなく、その副作用は、いずれもシロリムスで報告されているものである。

- ・貧血
- ・頭痛
- ・リンパ節症
- ・インフルエンザ様疾患
- ・浮動性めまい
- ・口腔内潰瘍形成
- ・胸部不快感
- ・胸痛
- ・急性副鼻腔炎
- ・悪心

<妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用>

(1)妊婦への適用

- ・妊婦への適用は禁忌である。（【禁忌・禁止】欄参照）

(2)授乳婦

- ・授乳中の婦人には授乳を避けさせるか、治療の有益性がリスクを上回ると判断する場合に本品を留置すること。（バイオリムスA9は、動物実験<ラット>で乳汁中へ移行することが報告されている。）

(3)小児

- ・18歳未満の患者に対する本品の安全性と有効性は確認されていない。

<薬剤に関する情報>

(1) バイオリムスA9に関する情報

1) 構造

バイオリムスA9は、脂溶性を変えらるため親化合物であるシロリムス(ラパマイシン)のC40位のヒドロキシ基をエトキシエチル基に置換した類似化合物である。

2) 作用機序

バイオリムスA9は、FKBP12に結合し、mTORを介したリン酸化カスケードを阻害することにより細胞増殖抑制作用を発揮する。

3) 代謝

バイオリムスA9は主に肝臓で酸化的代謝を受け、水酸化及び脱メチル化される。また、C40位の脱エチル化されたエベロリムスが主代謝物として生成される。バイオリムスA9は主としてCYP3A4で代謝される。

4) 原薬臨床

非日本人の健康成人にバイオリムスA9を単回静脈内投与した結果、0.075mg/kgまで忍容性が認められた。AUC_{0-∞}は投与量に伴って増加し、バイオリムスA9の体内動態は0.0075~0.25mg/kgの投与量の範囲でほぼ線形を示した。すべての投与群(n=21、平均値±標準偏差)でまとめると、末端相における消失半減期は114.1±51.8時間、平均滞留時間は74.2±41.2時間、クリアランスは0.97±1.06 L/h/kg、及び末端相から求めた分布容積は122.0±76.8L/kgであった。最高用量(0.25mg/kg)で、副作用の発件数が最も多く、忍容性は認められなかったが、重篤な有害事象は認められず、その副作用は、いずれもシロリムスで報告されているものであった。その他検査値、心電図、バイタルサインについては、いずれの用量においても臨床問題となる異常は認められず、バイオリムスA9によるQT間隔(時間)の延長も認められなかった。

5) 薬剤相互作用

バイオリムスA9薬剤相互作用については、前述の<相互作用>を参照のこと。

6) 変異原性

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びin vivoでのマウスを用いた小核試験において、バイオリムスA9の遺伝毒性は認められなかった。

7) がん原性

バイオリムスA9のがん原性試験は行われていない。バイオリムスA9及びその他の本品の構成成分には遺伝毒性はないこと、本ステントから溶出されるバイオリムスA9により、毒性が発現するような高濃度で長期間曝露されることはないことから、本ステントの発がんの懸念はないと予想される。

8) 生殖毒性

雌雄ラットに最大0.2mg/kg/日のバイオリムスA9が静脈内投与された際、受胎能に及ぼす影響は認められなかった。また、雌ラットに0.025mg/kg/日のバイオリムスA9が静脈内投与された際、初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。0.025mg/kg/日以上以上の投与では雄ラットの生殖器の重量減少や病理組織学的変化が認められ、1.6mg/kg/日の投与では精巣の造精機能に対する影響が認められた。

なお、胚・胎児発生への影響に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施されていない。

9) 妊娠

バイオリムスA9の妊娠に対する影響は、検討されていないため不明である。しかし、バイオリムスA9の胚・胎児発生や出生前後の発生、母体に対する影響については、遺伝毒性はないこと、細胞増殖抑制作用の強度は類薬と比べて弱いこと、実施された一連の毒性試験結果から、類薬と異なる毒性プロファイルは検出されていないことなどから、類薬のシロリムスやエベロリムスと比べ、特に高いリスクを有するとは考えられない。

10) 授乳

授乳に関するバイオリムスA9の情報については、前述の<妊娠、産婦、授乳婦及び小児等への適用>(2)授乳婦を参照のこと。

(2) バイオリムスA9の類似化合物に関する情報

バイオリムスA9の副作用・合併症については完全には明らかになっていない。以下に参考までに類似化合物であるシロリムスの経口剤による既知の副作用及び薬剤相互作用を記載する。

1) バイオリムスA9の類似化合物の有害事象

急性拒絶反応予防に関する2つの比較臨床試験において報告されたラパマイシン経口剤の副作用を以下に示す。

| | 発現頻度 | |
|----------|---|---|
| | 20%以上 ^{注1)} | 3%以上20%未満 |
| 全身系 | 腹痛、無力症、背部痛、胸部痛、発熱、頭痛、疼痛 | 腹部膨満、肥満、腹水、フレグモーネ、悪寒、顔面浮腫、インフルエンザ症候群、全身性浮腫、ヘルニア、感染症、リンパ囊腫、倦怠感、骨盤痛、腹膜炎、敗血症 |
| 心臓血管系 | 高血圧 | 心房細動、うっ血性心不全、出血、多血症、低血圧、動悸、末梢血管異常、起立性低血圧、失神、頻拍、血栓性静脈炎、血栓症、血管拡張 |
| 消化器系 | 便秘、下痢、消化不良、嘔気、嘔吐 | 食欲不振、嚥下障害、嘔気、食道炎、鼓腸、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、歯肉肥厚、イレウス、肝機能検査異常、口腔潰瘍、口腔カンジダ症、口内炎 |
| 内分泌系 | - | クッシング症候群、糖尿病、糖尿 |
| 血液及びリンパ系 | 貧血、白血球減少 ^{注2)} 、血小板減少 | 斑状出血、白血球増加症、リンパ節症、赤血球増加症、血栓性血小板減少性紫斑病(溶血性-尿毒症症候群) |
| 代謝及び栄養系 | クレアチニン上昇、浮腫、高コレステロール血症、高カルシウム血症 ^{注2)} 、高脂血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、末梢性浮腫、体重増加 | アシドーシス、アルカリフォスファターゼ増加、BUN上昇、クレアチンフォスファターゼ増加、脱水、治療異常、高カルシウム血症、高血糖、高リン酸血症、低カルシウム血症、低血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、乳酸デヒドロゲナーゼ増加、血清AST(GOT)上昇、血清ALT(GPT)上昇、体重減少 |
| 筋骨格系 | 関節痛 | 関節症、骨壊死、肢の痙攣、筋肉痛、骨粗鬆症、テタニー |
| 神経系 | 不眠、振戦 | 不安、錯乱、抑うつ、眩暈、感情不安定、緊張亢進、感覚鈍麻、緊張低下、ニューロパシー、知覚異常、傾眠 |
| 呼吸器系 | 呼吸困難、咽頭炎、上部気道感染症 | 喘息、無気肺、気管支炎、発咳亢進、鼻出血、低酸素症、肺浮腫、胸膜滲出物、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎 |
| 皮膚及び付属器 | ざ瘡、紅斑 | 真菌性皮膚炎、多毛症、掻痒、皮膚の肥厚、皮膚潰瘍、発汗 |
| 特殊感覚 | - | 視覚異常、白内障、結膜炎、聴覚消失、耳痛、内耳炎、耳鳴 |
| 泌尿生殖器 | 尿路感染症 | アルブミン尿、膀胱痛、無尿、血尿、水腎症、インポテンス、腎臓痛、腎尿管壊死、夜間頻尿、乏尿、膿尿、陰嚢浮腫、精巣異常、中毒性腎症、頻尿、尿失禁、尿閉 |
| その他 | リンパ腫/リンパ球増殖性疾患、非メラノーマ皮膚癌及びその他の悪性疾患(発現頻度:1.1~4.4%) | |

(シクロスポリン及びコルチコステロイド併用患者)

注1: プラセボ又はアザチオプリン投与群(比較対照)を含む発現頻度

注2: アザチオプリン投与群(比較対照)でのみ20%以上の発現頻度で認められた事象
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 Cypher ステント添付文書(第10版)から抜粋

2) バイオリムスA9の類似化合物の薬物相互作用

シロリムス経口剤(Rapamune)の既知の薬物相互作用を示す。

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------|----------------------|--------------------------|
| タクロリムス | シロリムスの薬効が減弱するおそれがある。 | 同じ結合たんぱく質(FKBP)を通じて作用する。 |

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 Cypher ステント添付文書(第10版)から抜粋

| 薬剤名等 | シロリムス経口剤の薬物相互作用に関する知見 |
|------------------|---|
| ケトコナゾール | ケトコナゾール反復投与によって、シロリムスのC _{max} 、T _{max} 、AUCがそれぞれ4.3倍、38%、10.9倍増加した。このように、ケトコナゾールの反復投与は、シロリムスの吸収速度及び量、並びに曝露量に影響を及ぼすが、シロリムスの終末相t _{1/2} は変化しなかった。シロリムスの単回投与によって、定常状態の血漿中ケトコナゾール濃度は影響を受けなかった。シロリムスとケトコナゾールとの同時投与は推奨されない。 |
| リファンピシン | 健康志願者14例にリファンピシン600mgを連日14日間反復前投与した後、シロリムス20mgを単回投与すると、シロリムスのクリアランスは5.5倍(範囲=2.8~10)に増加し、AUC及びC _{max} がそれぞれ平均で82%及び71%に減少した。リファンピシンを投与する患者では、酵素誘導の程度が低い代替治療薬を考慮すべきである。 |
| ジルチアゼム | 健康志願者18例にシロリムス経口液10mgとジルチアゼム120mgを同時に経口投与したところ、シロリムスの生物学的利用率に影響を受け、シロリムスのC _{max} 、T _{max} 、AUCがそれぞれ1.4倍、1.3倍、1.6倍に増加した。シロリムスは、ジルチアゼム又はその代謝物であるデスマセチルジルチアゼム及びデスマセチルジルチアゼムのいずれの薬物動態にも影響を及ぼさなかった。 |
| シクロスボリン | 健康志願者24例に、2種類のシロリムス経口剤を用いて、シクロスボリンとシロリムスの単回投与による薬物動態の相互作用を調べた。シロリムスを単独で経口投与した場合の結果と比較したところ、シクロスボリン300mgソフトゼラチンカプセルを単回投与4時間後にシロリムス10mgを経口投与すると、シロリムスの平均AUCは33~80%、平均C _{max} は33~58%、併用により増加した。シロリムスの半減期は影響を受けなかった。シクロスボリンの平均AUCと平均C _{max} にも影響はなかった。 健康志願者33例に、シロリムス5mgを単回投与、あるいはシロスボリン300mg(ソフトゼラチンカプセル)投与の2時間前及び2時間後に投与し、クロスオーバーで単回投与による相互作用を調べた。シロスボリン投与2時間前にシロリムスを投与した場合のC _{max} とAUCは、シロリムス単回投与の場合と同様であった。しかし、2時間後に投与した場合のシロリムスのC _{max} とAUCは、シロリムス単回投与の場合の126%及び141%であった。 |
| エリスロマイシン | 健康志願者24例に、シロリムス経口液2mg/日、及び、エチルコハク酸エリスロマイシン錠剤(エリスロマイシンとして800mgを8時間毎)を同時投与した時、定常状態でのシロリムスとエリスロマイシンの生物学的利用率に有意な影響が認められた。シロリムスのC _{max} 及びAUCは、それぞれ4.4倍、及び、4.2倍に増加し、T _{max} は0.4時間延長した。エリスロマイシンのC _{max} 及びAUCは、それぞれ1.6倍、及び、1.7倍に増加し、T _{max} は0.3時間延長した。 |
| ベラパミル | 健康志願者26例に、シロリムス経口液2mg/日、及び、ベラパミル180mg(12時間毎)を同時投与した時、定常状態でのシロリムスとベラパミルの生物学的利用率に有意な影響が認められた。シロリムスのT _{max} には変化がなかったが、C _{max} 及びAUCは、それぞれ2.3倍、及び、2.2倍に増加した。ベラパミルのC _{max} 及びAUCは、ともに1.5倍に増加し、T _{max} は1.2時間短縮した。 |
| 用量の調節をせずに併用可能な薬剤 | 以下の薬剤は、経口投与したシロリムスと併用して臨床的に有意な薬物動態的相互作用が観察されなかった。シロリムスとこれらの薬剤は用量を調節せずに併用することができる。 アシクロビル、ジゴキシン、グリベンクラミド、ニフェジピン、ノルゲストレル/エチルエストラジオール、プレドニゾン、スルファメトキサゾール/トリメタプリム |
| その他の薬物相互作用 | 以下の薬物は、シロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。 ・カルシウムチャネル阻害剤：ニカルジピン、ニルバジピン ・抗真菌剤：クロトリマゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール ・マクロライド系抗生物質：クラリスロマイシン、ジョサマイシン ・消化管運動賦活調整剤：シサプリド、メトクロプラミド ・その他の薬物：プロモクリプテン、シメチジン、ダナゾール、オメプラゾール、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル等) 以下の薬剤は、シロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。 ・抗てんかん剤：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェントイン 以上が薬物相互作用のある薬物全てというわけではない。 |
| グレープフルーツジュース | グレープフルーツジュースは、CYP3A4によるシロリムスの代謝を抑制するおそれがある。 |

| | |
|----------------|---|
| セイヨウオトギリソウ含有食品 | セイヨウオトギリソウ(Hypericum perforatum)は、CYP3A4とP-糖たん白(P-gp)を誘導する。シロリムスはCYP3A4とP-gpの基質であるため、本品を留置した患者がセイヨウオトギリソウを摂取すると、シロリムスの血中濃度が低下するおそれがある。 |
| 生ワクチン | 免疫抑制剤は、予防接種に対する反応に影響を及ぼすおそれがある。したがって、本品留置後、ある程度の期間は予防接種の有効性が低くなる可能性がある。生ワクチンの使用は避けるべきである。生ワクチンには、麻疹、おたふくかぜ、風疹、経口ポリオ、BCG、黄熱病、水痘、TY21aチブス等があるが、これに限らない。 |

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 Cypher ステント添付文書(第10版)から抜粋

【臨床成績】

本品の臨床成績の概要は次のとおりである。

1. 有効性の結果

本邦で実施した無作為化比較試験及び薬物動態試験での有効性の結果を表1-1に、国外で実施したNOBORI 1 Studyの結果^{2),3)}を表1-2に示す。

表1-1 本品の臨床試験成績：有効性のまとめ(1)

| 評価項目 | 国内比較試験 | | 国内PK試験 |
|---------------------|---------------|---------------|--------------|
| | 本品 | Cypher | 本品 |
| TVF非発生率(%) (9ヶ月) | 92.6 | 93.8 | 95.0 |
| デリバリー成功率(%) | 98.7 | 100.0 | 100.0 |
| 病変成功率(%) | 100.0 | 99.2 | 100.0 |
| 手技成功率(%) | 96.3 | 97.7 | 95.0 |
| Acute Gain (mm) | 1.737±0.457 | 1.666±0.473 | 1.92±0.48 |
| Late Loss(mm)(8ヶ月) | 0.117±0.304 | 0.138±0.339 | 0.25±0.33 |
| %DS(%) (8ヶ月) | 12.1±9.3 | 15.3±13.7 | 14±11 |
| 再狭窄率(%) (8ヶ月) | 2.4(5/207) | 3.6(5/138) | 5(1/22) |
| TLR非施行率(%) (9ヶ月) | 99.5(189/190) | 96.1(123/128) | 100.0(19/19) |
| TVR非施行率(%) | 96.8 | 96.1 | 100.0 |

TVF:TVR、心筋梗塞(Q波、非Q波)及び標的血管が起因となったことを否定できない心臓死%DS;=(1-MLD/RVD)×100
再狭窄率:QCAで測定した%DSが50%以上であった病変数をステント留置病変数で除したもののTLR;標的病変の再狭窄又はその他の合併症により、標的病変に再PCI又は再CABGを実施すること。
TVR;標的血管の再狭窄又はその他の合併症により、標的血管に再PCI又は再CABGを実施すること。

表1-2 Noboriの臨床試験成績：有効性のまとめ(2)

| 評価項目 | NOBORI 1 Study (1 st Phase) | | NOBORI 1 Study (2 nd Phase) | |
|---------------------|---|-----------------|---|-----------------|
| | Nobori (n=85) | Taxus (n=35) | Nobori (n=153) | Taxus (n=90) |
| TVF非発生率(%) (9ヶ月) | 94.1 | 85.7 | 95.4 | 94.4 |
| デリバリー成功率(%) | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 病変成功率(%) | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 手技成功率(%) | 95.2 | 88.2 | 96.7 | 95.6 |
| Late loss(mm) | 0.15±0.27 | 0.32±0.33 | 0.11±0.30 | 0.32±0.50 |
| %DS(%) (9ヶ月) | 14.34±8.07 | 18.68±9.97 | 14.05±8.49 | 20.69±15.19 |
| 再狭窄率(%) (9ヶ月) | 0.0 | 0.0 | 0.7 | 5.3 |
| TLR非施行率(%) (9ヶ月) | 100.0 | 97.1 | 100.0 | 100.0 |
| TVR非施行率(%) | 98.8 | 94.3 | 99.3 | 100.0 |

2. 安全性の結果

本邦で実施した無作為化比較試験及び薬物動態試験での安全性の結果を表2-1に、国外で実施したNOBORI 1 Studyの結果^{2),3)}を表2-2に示す。

表2-1 本品の臨床試験成績：安全性のまとめ(1)

| 評価項目 | 国内比較試験 | | 国内PK試験 |
|---------------------|---------------|-------------------|--------------|
| | 本品 (n=190) | Cypher (n=128) | 本品 (n=20) |
| MACE発生率(%) | 5.3 | 6.3 | 5.0 |
| 心臓死(%) | 0.5 | 0.0 | 0.0 |
| 心筋梗塞(%) | 4.2 | 2.3 | 0.0 |
| Q波心筋梗塞(%) | 0.5 | 0.0 | 0.0 |
| 非Q波心筋梗塞(%) | 3.7 | 2.3 | 5.0 |
| 緊急CABG(%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| TLR(%) | 0.5 | 3.9 | 0.0 |
| ステント血栓症(%) (9ヶ月) | 0.5 | 0.0 | 0.0 |

MACE;心臓死(心臓死が明らかに否定できないものを含む)、心筋梗塞(Q波、非Q波)、標的血管に関する緊急CABG又はTLR

表2-2 Nobori の臨床試験成績：安全性のまとめ(2)

| 評価項目 | NOBORI 1 Study (1 st Phase) | | NOBORI 1 Study (2 nd Phase) | |
|------------------|--|--------------|--|--------------|
| | Nobori (n=85) | Taxus (n=35) | Nobori (n=153) | Taxus (n=90) |
| MACE 発生率(%) | 4.7 | 11.4 | 3.9 | 5.6 |
| 心臓死(%) | 0.0 | 0.0 | 0.7 | 1.1 |
| 心筋梗塞(%) | 4.7 | 8.6 | 3.3 | 4.4 |
| Q波心筋梗塞(%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 2.2 |
| 非Q波心筋梗塞(%) | 4.7 | 8.6 | 3.3 | 2.2 |
| 緊急CABG(%) | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| TLR(%) | 0.0 | 2.9 | 0.0 | 0.0 |
| ステント血栓症(%) (9ヶ月) | 0.0 | 2.9 | 0.0 | 4.4 |

3. 薬物動態試験 (国内PK試験)

本邦において、虚血性心疾患患者に本品1本又は2本を留置した際のバイオリスA9の血液中動態パラメータ (平均値±標準偏差) を表3に示す。

表3 バイオリムスA9の血液中動態パラメータ

| ステント長の合計(mm) | 18 | 28 | 32 | 42 | 52 |
|---|--------------|-----------|------|------------|------|
| 症例数 | 10 | 4 | 1 | 4 | 1 |
| バイオリスA9 搭載量 (μg) | 293±0 | 451±0 | 524 | 677±3 | 836 |
| T _{max} (hr) | 0.45±0.55 | 0.25±0.00 | 0.50 | 0.25±0.00 | 0.25 |
| C _{max} (pg/mL) | 85.3±37.9 | 126±43 | 188 | 268±68 | 213 |
| AUC _{0-∞} (×10 ³ pg·hr/mL) | 18.1±1.50 | 3.16±1.71 | 7.63 | 12.4±3.2 | 8.52 |
| AUC _{0-48hr} (×10 ³ pg·hr/mL) | 0.953 ±0.500 | 1.43±0.21 | 2.69 | 3.51±1.12 | 2.98 |
| t _{1/2} (hr) | 39.5±25.7 | 65.0±72.9 | 95.9 | 131.3±18.7 | 95.8 |
| MRT _{0-48hr} (hr) | 18.1±12.6 | 28.4±23.5 | 52.1 | 87.8±21.7 | 51.7 |

本品留置後の血液中バイオリスA9濃度は18mm群では留置後2週間までに、28mm以上群では留置後4週間までに、すべての症例で定量下限値(10pg/mL)未満となった。体重あたりのバイオリスA9搭載量とC_{max}およびAUC_{0-48hr}の間には、ほぼ原点を通る良好な直線性が認められた。

4. ステント血栓症

本邦で実施した無作為化比較試験におけるステント血栓症についてARCの定義に基づくステント血栓症発生率を表4-1に示す。国外で実施した無作為化比較試験におけるステント血栓症について治験実施計画書定義に基づくステント血栓症発生率を表4-2に、ARCの定義に基づくステント血栓症発生率を表4-3に示す。

表4-1 本邦で実施した試験のステント血栓症発生率

| | 国内比較試験 | | 国内PK試験 |
|----------|-------------|-------------|------------|
| | 本品 | Cypher | |
| Definite | 0.0%(0/194) | 0.0%(0/132) | 0.0%(0/20) |
| Probable | 0.0%(0/194) | 0.0%(0/132) | 0.0%(0/20) |
| Possible | 0.5%(1/194) | 0.0%(0/132) | 0.0%(0/20) |

表4-2 国外で実施した試験のステント血栓症発生率

| | 治験実施計画書の定義に基づく) | | | |
|---------|--|------------|--|------------|
| | NOBORI 1 Study (1 st Phase) | | NOBORI 1 Study (2 nd Phase) | |
| | Nobori | Taxus | Nobori | Taxus |
| 退院まで | 0.0%(0/85) | 0.0%(0/90) | 0.0%(0/153) | 3.3%(3/90) |
| 術後1ヶ月まで | 0.0%(0/85) | 0.0%(0/90) | 0.0%(0/153) | 4.4%(4/90) |
| 術後9ヶ月まで | 0.0%(0/85) | 2.9%(1/90) | 0.0%(0/153) | 4.4%(4/90) |

表4-3 国外で実施した試験のステント血栓症発生率

| | (ARCの定義に基づく) | | | |
|----------|--|-------|--|------------|
| | NOBORI 1 Study (1 st Phase) | | NOBORI 1 Study (2 nd Phase) | |
| | Nobori | Taxus | Nobori | Taxus |
| Definite | - | - | 0.0%(0/153) | 1.1%(1/90) |
| Probable | - | - | 0.0%(0/153) | 1.1%(1/90) |
| Possible | - | - | 0.0%(0/153) | 0.0%(0/90) |

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

<貯蔵・保管方法>

・水ぬれに注意し、直射日光及び高温多湿を避けて室温保管すること。

<有効期間・使用の期限>

・使用期限は外箱に記載 (自己認証による)

【承認条件】

1. 本品を用いて行った臨床試験である国内比較試験、国内薬物動態試験、及びNOBORI1 Studyにおける対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。
2. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。
3. 再審査期間中は、国内において本品を使用しステント血栓症が発生した症例については速やかに報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。

【包装】

・1本/箱

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Nickel And Molybdenum Contact Allergies In Patients With Coronary In-Stent Restenosis. Lancet 2000 ; Dec; 356: 1895-1897.
- 2) Randomised comparison of Nobori, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus(R), paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori 1 trial. EuroIntervention 2007; Feb; 2(4): 426-434
- 3) Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial-Phase 2. Circ Cardiovasc Interv. 2009; Jun;2(3):188-95.

文献請求先

テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番1号
電話番号:0120-12-8195 テルモ・コールセンター

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者：テルモ株式会社
住所：東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番1号
電話番号：0120-12-8195 テルモ・コールセンター

製造業者：テルモ株式会社

