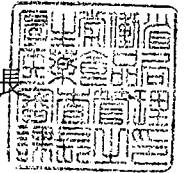




薬食審査発 0112 第 8 号
薬食安発 0112 第 10 号
平成 22 年 1 月 12 日

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XIENCE V 薬剤溶出ステント、
PROMUS 薬剤溶出ステントの安全対策に係る協力依頼について

本年 1 月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「XIENCE V 薬剤溶出ステント：承認番号 22200BZX00076000」および「PROMUS 薬剤溶出ステント：承認番号 22200BZX00077000」（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。





別添

薬食審査発 0112 第 4 号
薬食安発 0112 第 6 号
平成 22 年 1 月 12 日

アボット バスキュラー ジャパン株式会社
代表取締役 グレン・エス・ワーナー 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

XIENCE V 薬剤溶出ステント及びPROMUS 薬剤溶出ステントの
適正使用について

本年 1 月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「XIENCE V 薬剤溶出ステント：承認番号 22200BZX00076000」および「PROMUS 薬剤溶出ステント：承認番号 22200BZX00077000」（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、医療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します。

また、本件ステントは同一ステントが 2 つの販売名にて流通することになりますので、PROMUS 薬剤溶出ステントの発売元であるボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社と連携の上、適切かつ迅速な安全確保措置の実施をお願いします。

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症に十分注意し、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22年12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。



APL2073340-1

APL2073340-1

2010年1月8日作成(第1版)

医療機器承認番号：22200BZX00076000

機械器具等 7 内臓機能代用器
高度管理医療機器 冠動脈ステント JMDN：36035004

注；PROMUS 薬剤溶出ステントも

XIENCE V 薬剤溶出ステント

同一の内容です。

再使用禁止

【警告】

1. リスク低減措置

- (1) 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、本品に關する所要の講習を受けた医師が使用すること。
- (2) 留置後から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のリスクが高まること等を踏まえ、本品の使用に当たっては、各患者における利点とリスクを考慮し、使用患者を慎重に選定すること。患者の選定に当たっては、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。
- (3) 使用前に、本品の特性(利点とリスク)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、生命に関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ヶ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ただちに医師等に連絡すること。
- (4) 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当たっては、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。
 - 3) 6ヶ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。また、本品を使用した日本の患者に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を投与した際の血栓症の発現頻度や発現時期は大規模臨床試験では確認されていない。
 - 4) 本品留置後の抗血小板療法、抗凝固療法により、出血、血腫が現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ヶ月以内に

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ヶ月間は、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。

- a. 投与開始後2ヶ月間は、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。
 - b. 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、必要に応じて血液検査もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- (5) 患者の生命に関わる合併症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手術が迅速に行える施設のみで行うこと。
2. 適用対象(患者)
- (1) 患者の選択は慎重に行うこと。[本品の使用により、ステント血栓症、血管合併症及び/又は出血等が伴う場合がある。]
3. 使用方法
- (1) 血管内の操作は、高解像度のX線透視下で慎重に行い、操作中に少しでも抵抗・異常を感じたら操作を中止し、その原因を確認すること。特に本品先端部は細く、破損しやすいので注意すること。[そのまま操作すると血管を損傷したり、デリバリーシステムの断裂、チップの損傷、ステントの脱落等が生じることがある。医師は、患者の容態等を検討した上で、残留物の回収の必要性と回収方法について判断すること。残留物の回収が必要と判断された場合、生検鉗子、スネアー等による回収、若しくは緊急心臓外科手術等の選択を検討すること。]
 - (2) 本ステントのデリバリー、留置及びバルーン抜去時のガイドディングカテーテル先端部の操作は慎重に行うこと。デリバリーシステムを抜去する前にはバルーンが完全に収縮していることをX線透視下にて確認し、血管内へ移動したガイドディングカテーテルによって動脈に損傷が起こらないようにすること。[動脈に損傷を及ぼすことがある。]
 - (3) 本品先端部は細く、破損しやすいので、ガイドワイヤールーメン内にフラッシングデバイスを使用して洗浄する場合は、フラッシングデバイスのニードル部分を完全に先端チップに挿入すること。また、本品をガイドワイヤーに沿って挿入/抜去する際には、本品の軸方向のみで注意して行い、横方向へ曲げたりねじったりしないこと。[本品の軸に対し横方向への曲げ応力が生じた場合、本品先端部分に過度の負荷がかかり破損する可能性がある。]
 - (4) バルーン拡張圧は最大拡張圧(RBP: Rated Burst Pressure)を超えないようにすること。[製品ラベルのRBPを超えて拡張すると、バルーンが破裂し、血管内膜の損傷や解離が生じることがある。]
 - (5) 病変部へのアクセスを行う場合又は本ステントが留置された後にデリバリーシステムを抜去する場合のいかなる時点でも万一抵抗が感じられた場合には、システム全体を一体として抜去すること。

【禁忌・禁止】

再使用禁止

- ・再使用・再加工及び再滅菌を行わないこと。本製品は一例一回のみの使用を目的としたデバイスである。
- ・滅菌包装が損なわれている場合には使用しないこと。

患者における禁忌[患者の容態によっては、本ステント留置術が不適であったり、合併症発生の可能性がある。]

- ・抗血小板療法及び/又は抗凝固療法を禁忌とされる患者。
- ・バルーン拡張による血管形成術、あるいはステント又はデリバリーシステムの適切な留置術が不可能な病変を有する患者。
- ・本品の構成部品であるコバルトクロム合金L-605(主要素としてコバルト、クロム、タングステン及びニッケルを含む)に過敏症を有することが判明している患者、又は禁忌とする患者。
[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可能性がある。⁸¹]
- ・本品に用いられる薬剤エベロリムス、アクリル系ポリマーもしくはフルオロポリマーに過敏症を有することが判明している患者、又は禁忌とする患者。
- ・急性心筋梗塞患者の症状があるか、急性心筋梗塞発症後心筋酵素値が正常に回復していない患者。
- ・冠動脈バイパス手術(CABG)がより好ましい患者。
- ・妊娠中又は妊娠している可能性のある患者。⁸²
- ・伏在静脈グラフト、保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者。

【形状・構造及び原理等】

<製品概要>

本品は、ステント、デリバリーシステム及び付属品からなる。

1. ステント: 本ステントは、ストラットのクレスト数が異なる以下の種類がある。

- (1) スモールタイプ(表示ステント径: 2.5、2.75、3.0mm)
- (2) ミディウムタイプ(表示ステント径: 3.5mm)

本ステントはデリバリーシステムにクリンプされた(組み込まれた)形で供給される。

2. デリバリーシステム(RX、ラビッド・エクステンジ)

3. 付属品

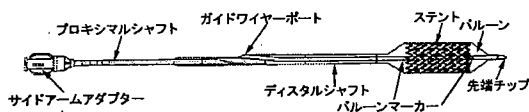
(1) 保護シース

本ステントを保護するための保護用シースであり、保護用チューブと保護用ピンからなる。本品を使用する前に外す。

(2) フラッシングツール

デリバリーシステムのガイドワイヤールーメンに生理食塩液をフラッシュするためのツール。

<構造図>



ステント:

コバルトクロム合金L-605、フルオロポリマー、エベロリムス
デリバリーシステム:

ポリエーテルブロックアミド、ナイロン 12、ポリエチレン、ホワイトオイル、ハイドロコート親水性コーティング、アクリル系接着剤

<原理>

デリバリーシステムのバルーン部に薬剤(エベロリムス)を含むポリマーをコーティングしたコバルトクロム合金L-605製ステントを装着した構造を持つ。バルーン部を冠動脈の標的病変部へ進め、バルーンを拡張することにより本ステントを拡張し、留置する。

【使用目的、効能又は効果】

対照血管径の範囲が2.5mmから3.75mmであり、新規の冠動脈病変(病変長28mm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】

表-コンプライアンスチャート

圧力		表示ステント内径			
(atm)	(MPa)	2.5mm	2.75mm	3.0mm	3.5mm
8	0.81			2.90	3.46
9	0.91	2.52	2.81		
10	1.01	2.58	2.87	3.04	3.63
11	1.11	2.63	2.92	3.10	3.69
12	1.22	2.68	2.97	3.15	3.75
13	1.32	2.72	3.01	3.19	3.80
14	1.42	2.75	3.05	3.23	3.84
15	1.52	2.78	3.08	3.26	3.89
16 (RBP)	1.62	2.81	3.11	3.30	3.93
17	1.72	2.84	3.14	3.33	3.97
18	1.82	2.87	3.18	3.36	4.00

注意: 網掛け斜体文字は各ステント表示径に対する推奨拡張圧(Nominal Pressure)を示す。また網掛け白字は各ステント表示径に対する最大拡張圧(RBP)を示す。

注意: これらのデータは37℃条件でのin vitro試験に基づくものであり、病変部の抵抗は考慮に入れていない。【操作方法又は使用方法等】欄を確認するとともに、血管造影によって本ステントのサイズを確認すること。

注意: 最大拡張圧(RBP)を超えて圧をかけないこと。

【操作方法又は使用方法等】

1. 使用前の検査

・開封前に慎重に滅菌包装を点検し、滅菌包装に破れがないことを確認する。滅菌包装の完全性が損なわれている場合には使用しないこと。

・外袋(フォイルパウチ)を破って開け、内袋(滅菌包装/透明パウチ)を取り出す。

・本品の使用に先立ち、包装から慎重にシステムを取り出し、曲がり、キンク及び他の損傷がないことを確認する。本ステントがX線不透性バルーンマーカー(以下バルーンマーカー)部分からずれていないことを確認する。異常が認められた場合には使用しないこと。確認の際には、指でステントの操作や取り扱いを行ったり、ステントに触れたりしないこと。[コーティング剤の損傷、汚染、又はデリバリーバルーンからのステントの脱落を引き起こす可能性がある。]

「使用方法に関連する使用上の注意」

・本品を使用中にはいかなる時点においても、ステンレス製の近位部シャフトに曲がりやキンクがみられる場合には、使用を中止すること。

・外袋(フォイルパウチ)は滅菌バリア性を有していない。内袋(透明パウチ)は滅菌バリア性を有している。内袋(透明パウチ)の内容物のみが無菌状態であると考えること。内袋(透明パウチ)の外面の無菌性は保持されない。

2. 必要な器具

・適切なガイディングカテーテル

・10~20mLシリンジ(2~3個)

・1,000u/500mLのヘパリン加生理食塩液(HepNS)

・0.014インチ(0.36mm)×175cm以上のガイドワイヤー

・適切な最小内径の止血弁付Yコネクター(0.096インチ/2.44mm)

・ヘパリン加生理食塩液で1:1に希釈した60%造影剤

・拡張用デバイス

・前拡張用バルーンカテーテル

・三方活栓

・トルクデバイス

・ガイドワイヤーイントロドゥーサー

・適切な動脈用シース

・適切な抗凝固剤及び抗血小板薬

3. 準備

(1) 包装の除去

- 1) デリバリーシステムをディスペンサーコイルから慎重に取り出して準備する。取り出す際にハイポチューブを曲げたり、キックしないよう注意すること。
- 2) 一方の手でバルーンの近位側接合部を掴み保護用ピン及び保護用チューブを慎重に遠位方向へ取り外す。保護用ピン及び保護用チューブを取り外す際に少しでも抵抗が感じられた場合には、本品は使用せず、新しい製品と交換すること。

(2) ガイドワイヤールーメンの洗浄

製品に付属するフラッシングツールを使用し、ヘパリン加生理食塩液を用いてガイドワイヤールーメン内を洗浄する。カテーテルの先端部にフラッシングツールを挿入し、ガイドワイヤープートから液体が出てくるまで洗浄を続ける。

(3) デリバリーシステムの準備

- 1) 拡張用デバイス/シリンジに造影剤を注入する。
- 2) 拡張用デバイス/シリンジを活栓に取り付けてから、本品の拡張用ポートに取り付ける。拡張用デバイス/シリンジの接続時にハイポチューブを折り曲げないこと。
- 3) 先端部を下に向けて、デリバリーシステムを垂直に保持する。
- 4) デリバリーシステムへの活栓を開き、30秒間陰圧をかけてから、ニュートラルに戻して造影剤を満たす。
- 5) デリバリーシステムへの活栓を閉じ、拡張用デバイス/シリンジ内のエアーをすべて抜く。
- 6) エアーがすべて放出されるまで、3)~5)の手順を繰り返す。気泡が残っている場合には製品を使用しないこと。
- 7) シリンジを使用していた場合は、活栓に拡張用デバイスを取り付ける。
- 8) デリバリーシステムへの活栓を開く。
- 9) ニュートラルに保つ。

「使用方法に関連する使用上の注意」

- ・ガイドワイヤールーメンの洗浄中に本ステントの操作はしないこと。バルーン上のステントの位置がずれる可能性がある。
- ・シャフト内にエアーがみられる場合には、デリバリーシステムの準備の3)~5)の手順を繰り返し行って、本ステントの拡張が均一になるようにすること。

4. デリバリー手順

- (1) 標準的な方法に従って血管アクセス部位を確保する。
- (2) 治療目的の血管/病変に合わせ適切な長さ及び直径のPTCA用カテーテルを用いて標的病変の前拡張を行う。本ステントの範囲外部位の血管損傷を回避するため、PTCA用バルーンによる前拡張部位の長さに注意すること。
- (3) デリバリーシステムに取り付けた拡張用デバイスの圧力をニュートラルに保つ。止血弁付Yコネクターの止血弁を可能な限り開く。
- (4) 標的病変部全体にガイドワイヤーを維持したまま、ガイドワイヤーの近位部をデリバリーシステムに挿入する。
- (5) ガイディングカテーテル内へ慎重にデリバリーシステムを進め、ガイドワイヤーに追従させて標的病変まで押し進める。ハイポチューブを必ずまっすぐに保つこと。冠動脈内にデリバリーシステムを押し進める前に、ガイディングカテーテルの安定性を確保すること。
- (6) X線透視下で直視しながら標的病変部までガイドワイヤーに追従させてデリバリーシステムを押し進める。バルーンマーカールを利用して、標的病変部全体がカバーされるよう本ステントの位置決めを行う。血管造影により本ステントの位置を確認する。本ステントの位置が最適でない場合には、慎重に再度位置決めを行うか、又は抜去すること。バルーンマーカールはステントの両端及びバルーンのショルダー部を示す。本ステントが標的病変部に適切に配置されていない場合には本ステントの拡張は行わないこと。
- (7) 止血弁付Yコネクターの止血弁を閉じる。これで本ステント拡張の準備が完了する。

「使用方法に関連する使用上の注意」

- ・表示されているステント径は拡張後のステント内径を表す。
- ・本ステントがガイディングカテーテルから出るときに少しでも抵抗が感じられた場合には、無理に通過させようとしないうこと。抵抗が感じられる場合には何らかの問題がある可能性があるため、過度に力を加えると本ステントの損傷又は脱落が生じる可

能性がある。標的病変部全体にガイドワイヤーを維持したまま、デリバリーシステムとガイディングカテーテルを一体として抜去すること。

- ・病変部へのアクセスを行う場合、又は本ステントが留置された後にデリバリーシステムを抜去する場合のいかなる時点でも万一抵抗が感じられた場合には、システム全体を一体として抜去すること。

5. 留置手順

- (1) 留置に先立ち、バルーンマーカールにより標的病変部に対する本ステントの位置が適切であるかを再確認する。
- (2) デリバリーシステムに5秒間隔で0.20MPa (2atm)ずつ加圧し、ステントが完全に拡張されるまでゆっくりステントを拡張する。通常、初回拡張ではステント内径を対照血管径の約1.1倍程度とすることを目標とする。30秒間圧力を維持し、必要に応じてデリバリーシステムに再加圧又は圧力を増加させて、動脈壁にステントを完全に密着させる。ただし、表示された最大拡張圧(RBP)である1.6MPa (16atm)を超えないようにすること。
- (3) 標的病変部全体及びバルーンによって拡張された部位(解離部位を含む)、および標的病変部の近位及び遠位の正常な組織部分まで本ステントにより覆われるよう、留置すること。
- (4) 拡張用デバイスにゆっくりと30秒間陰圧をかけて、バルーンを収縮する。デリバリーシステムを動かす前に、バルーンが完全に収縮していることを確認すること。デリバリーシステムの抜去時に少しでも抵抗が感じられた場合には、特にガイディングカテーテルの位置に注意を払うこと。
- (5) 標準的な血管造影を使用してステントの位置及び拡張を確認する。最適な結果を得るためには、狭窄した動脈部位全体がステントでカバーされる必要がある。ステントの拡張中、X線透視下で拡張されたステント径の近位及び遠位の冠動脈径を確認しながら、ステントを動脈壁に密着させる。ステントと動脈壁との密着状態は通常の血管造影又は血管内超音波検査(IVUS)により確認すること。
- (6) 拡張されたステント径が対照血管径に比べ不十分な場合には、より大きいサイズのバルーンを使用して更にステントの拡張を行うこと。この場合、ロープロファイル、高圧、ノンコンプライアンスのバルーン拡張用カテーテルを使用して、ステントの後拡張を行う。この処置が必要な場合には、ステントが留置された部位内にガイドワイヤーを慎重に再通過させて、留置されたステントの位置をずらさないようにすること。留置したステントを拡張不足のままにしておかないこと。
- (7) 病変部及びバルーンによる拡張部位を複数本のステントで覆う必要がある場合には、ステントを適切にオーバーラップして留置しステント間に再狭窄が生じる可能性を回避することが望ましい。ステント間に隙間がないようにするには、拡張を行う前に2つ目のステントのバルーンマーカールが先に留置したステントの内部に位置するようにすること。
- (8) 本ステントの位置及び血管造影の結果を再確認する。本ステントの留置が最適になるまで、拡張を繰り返して行うこと。

「使用方法に関連する使用上の注意」

表示ステント径	最大ステント径
2.5mm~3.0mm	3.5mm
3.5mm	4.5mm

6. 抜去手順

- (1) 拡張用デバイスにゆっくりと30秒間陰圧をかけて、バルーンを収縮する。デリバリーシステムを動かす前に、バルーンが完全に収縮していることを確認すること。デリバリーシステムの抜去時に少しでも抵抗が感じられた場合、特にガイディングカテーテルの位置に注意を払うこと。
- (2) 止血弁付Yコネクターの止血弁を完全に開く。
- (3) ガイドワイヤーの位置を維持し、拡張用デバイスに陰圧をかけて、デリバリーシステムを抜去する。
- (4) 止血弁付Yコネクターの止血弁を閉じる。
- (5) 血管造影を再び行って、本ステントが留置された部位の評価を行う。後拡張が必要である場合には、最終ステント径が対照血

管径と同等になっていることを確認すること。留置した本ステントを拡張不足のままにしておかないこと。

「使用方法に関連する使用上の注意」

- ・病変部へのアクセスを行う場合又はステントが留置された後にデリバリーシステムを抜去する際に抵抗を感じた場合は、システム全体を一体として抜去すること。
 - ・ステント留置後、デリバリーシステムが抜去できなくなった際は、以下のような操作を行うことにより状況が改善する場合がある。[特に屈曲した病変にステント留置がされた場合は、デリバリーシステムの抜去時にステント内で抵抗が発生するおそれがある。]
- (1) 急速に陰圧をかけるとバルーンがウィング(平らに収縮)することがある。この場合にはインフレーションデバイスのレバーをニュートラルに戻してから抜去を試みる。
 - (2) インフレーションデバイスを低圧にて加圧、減圧を繰り返した後、抜去を試みる。
 - (3) 上記で改善されない場合は、デリバリーシステムだけを引き抜かないこと。[ガイディングカテーテルが冠動脈に深く入り込み、冠動脈解離を起こす危険性がある。]

7. 後拡張

あらゆる手段を講じて本ステントの拡張不足が生じないようにすること。拡張された本ステント径が対照血管径に比べ不十分な場合、又は血管壁との圧着が不十分な場合には、より大きいサイズのバルーンを使用して更に本ステントの拡張を行うこと。この場合には、ロープロファイル、高圧、ノンコンプライアンスのバルーン拡張用カテーテルを使用して、本ステントの再拡張を行うこと。この処置が必要な場合には、本ステントが留置された部位内にガイドワイヤーを慎重に再通過させて、留置された本ステントの位置をずらさないようにすること。バルーンが本ステント部分の中央に位置するように配置し、本ステント留置部分の外側にならないようにすること。

「使用方法に関連する使用上の注意」

以下の最大ステント径を超えたステント拡張は行わないこと。

表示ステント径	最大ステント径
2.5mm~3.0mm	3.5mm
3.5mm	4.5mm

【使用上の注意】

<重要な基本的注意>

1. 使用前に、内袋(透明パウチ)の滅菌バリアが開封されておらず、損傷がないことを確認すること。[本品包装の外袋(フォイルパウチ)は滅菌バリア性を有していない。内袋(透明パウチ)は滅菌バリア性を有している。内袋(透明パウチ)の内容物のみが無菌状態であると考えられること。内袋(透明パウチ)の外側の無菌性は保持されていない。]
2. 本品のステントの活性成分であるエベロリムスは免疫抑制剤である。他の免疫抑制剤を服用中の患者又は免疫抑制剤のリスクを有する患者に対しては注意を払うこと。[本品の臨床試験において免疫抑制作用は報告されていない。しかし、同時に複数本の本ステントが留置された場合、特に肝不全患者あるいはCYP3A4又はP-糖蛋白を阻害する薬剤を服用中の患者においては、エベロリムスの全身濃度が一時的に免疫抑制レベルまで達する可能性がある。]
3. 腎移植患者を対象とした臨床試験においてエベロリムスを経口投与したとき、血清コレステロール値及びトリグリセリド値が上昇した場合があった。この影響は用量依存性であり、低用量及び高用量のいずれの場合でもみられた。本品の適応に応じた使用では、本品から溶出されるエベロリムスの全身血中濃度は、移植患者で通常みられる濃度を有意に下回ると推測されるが、血中脂質に対する影響の程度及び持続時間については不明である。
4. 以下の臨床状態の患者集団における本品の安全性と有効性は確立されていない。
 - ・病変部に未治療の血管内血栓が存在する患者
 - ・冠動脈の対照血管径が2.5mm未満もしくは3.75mmを超える患者
 - ・病変長が28mmを超える患者
 - ・慢性完全閉塞病変を有する患者
 - ・ステントが既に留置されている病変
 - ・特定した病変の遠位側にびまん性の病変が存在又は血流の減少

(TIMI<1)が認められる患者

- ・病変領域内又は近位側の血管が過度に蛇行している患者
 - ・中等度若しくは高度石灰化病変を有する患者
 - ・多枝病変を有する患者
 - ・ステント内再狭窄病変を有する患者
5. 28mmを超える病変を治療するために2本以上の本ステントを使用することは患者の合併症リスクを増加させる可能性がある。高用量の薬剤の影響を評価する試験は行われていない。
 6. 術後の再狭窄により本ステントを留置した血管部位の再拡張が必要となることがある。内膜に覆われた本ステントの再拡張後の遠隔期成績は現時点で明らかになっていない。
 7. 本品留置前の標的病変又はステント内再狭窄に対して近接照射療法が行われた患者における本品の安全性及び有効性の評価は行われていない。
 8. 出血のために早期に抗血小板療法を中止する場合には、患者の心事象を慎重に観察すること。出血傾向が安定したら、治療担当医師の判断に基づいて抗血小板療法の再開を検討すること。

<相互作用>

1. 薬剤溶出ステントを複数本留置しなければならない場合は、他の薬剤溶出型又はコーティングステントとの相互作用の可能性を回避するため、本ステントのみを使用すること。[本品と他の薬剤溶出ステントを併用した場合の患者への影響は不明である。]
 2. 留置によりステントとステントが接触する場合、異種金属間の電位差による腐食を避けるために同様の原材料からなるステントを使用すること。本品のステントに使用されるコバルトクロム合金L-605と、316Lステンレススチールを併用した*in vitro*試験では腐食電位の上昇は示さなかったが、*in vivo*において当該試験は実施されていない。
 3. 本ステントの留置術とアテレクトミーデバイス(方向性アテレクトミーカテーテル、回転式アテレクトミーカテーテル)又は血管形成用レーザーカテーテルの併用の安全性及び有効性は確立されていない。
 4. 数種類の薬剤がエベロリムスの代謝に影響を及ぼすことが判明しているが、他の薬剤でも薬物相互作用が生じる可能性がある。エベロリムスは腸壁及び肝臓で主としてチトクロムP4503A4(CYP3A4)により代謝され、また、逆輸送体P-糖蛋白(PgP)の基質でもある。したがって、エベロリムスの吸収及びその後の消失は、このような代謝経路に影響を与える薬剤による影響を受けると考えられる。シクロスポリン(CsA)との併用により経口投与した場合、エベロリムスは一部の処方薬のクリアランスを低下させることも示されている。本品のステントから溶出されるエベロリムスへの全身曝露量は限られているため、本ステントを用いた薬物相互作用に関する正式な臨床試験は行われていない。ただし、エベロリムスとの相互作用が明らかにされている薬剤を服用中の患者に本ステントの留置を決定する際には、血管壁における全身性及び局所性の薬物相互作用が生じる可能性を十分に考慮する必要がある。エベロリムスを経口投与した場合には次の薬剤/食品と相互作用が起こる可能性がある。強力なCYP3A4阻害物質である薬物療法は*in vivo*においてエベロリムスの代謝を減少させることがある。したがって、強力なCYP3A4阻害物質の併用投与によりエベロリムスが上昇する可能性がある。⁸²
- (1) 併用禁忌(併用しないこと)
 - ・生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCGワクチン等)
 - (2) 併用注意(併用に注意すること)
 - ・リファンピシン
 - ・抗てんかん剤(フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン等)
 - ・抗HIV剤(エファビレンツ、ネビラピン等)
 - ・アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール等)
 - ・マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等)
 - ・ニューキノロン系抗生物質(シプロフロキサシン、オフロキサシン等)
 - ・リファマイシン系抗生物質(リファンピシン、リファブチン等)

- ・糖質コルチコイド製剤
- ・HMG-CoA還元酵素阻害剤(シンバスタチン等)
- ・カルシウム拮抗剤(ベラパミル、ニカルジピン、ジルチアゼム等)
- ・HIVプロテアーゼ阻害剤(ネルフィナビル、インジナビル、ホスアンプレナビル、リトナビル等)
- ・不活化ワクチン(不活化インフルエンザワクチン)
- ・セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品
- ・ジゴキシン
- ・バイアグラ(相互作用の可能性あり)
- ・グレープフルーツジュース
- ・シクロスポリン

<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。ただし、以下に限られるものではない。

・カテーテルシャフト断裂	・先端チップ断裂
・カテーテル抜去困難	・ステントの変形/断裂
・バルーン破裂/断裂	・ステント拡張不良
・ステント脱落/移動	・キック
・位置決め困難	・梱包不良
・挿入困難	・抵抗
・バルーン収縮不良	・留置困難/不成功
・構成部品の誤配置	・ステント留置部でのカテーテル破損/断裂

<有害事象>

本品の使用に伴い、以下のような有害事象の可能性がある。ただし、以下に限られるものではない。

・急性閉塞	・急性心筋梗塞
・動脈瘤	・動脈穿孔/冠動脈の損傷
・動脈破裂	・動静脈瘻
・心タンポナーデ	・冠動脈攣縮
・冠動脈/ステント塞栓症	・冠動脈/ステント血栓症
・死亡	・冠動脈の解離
・発熱	・低血圧/高血圧
・挿入部位の感染/疼痛	・冠動脈への損傷
・虚血(心筋)	・心筋梗塞(MI)
・悪心/嘔吐	・動悸
・入院/入院の延長	・偽動脈瘤
・腎不全	・ショック/肺水腫
・冠動脈の完全閉塞	・血管解離
・徐脈	・心停止
・心不全	・呼吸停止
・息切れ/呼吸困難	・心電図変化
・酵素値上昇	・ステントの病変外留置
・末梢の虚血(血管損傷に起因)	
・挿入部位の疼痛/血腫/出血	
・造影剤又はコバルト、クロム、ニッケル、タングステン、アクリル、及びフルオロポリマーに対するアレルギー反応又は過敏症、及び抗血小板薬又は造影剤に対する薬物反応	
・不整脈(心房性/心室性)	
・出血性合併症(輸血を要する場合あり)	
・遠位塞栓(空気/組織/血栓による)	
・緊急/非緊急冠動脈バイパス手術	
・動脈のステント留置部分の再狭窄	
・脳卒中/脳血管発作(CVA)	

・不安定狭心症/安定狭心症
・血管修復を要する場合がある挿入部位を含む血管合併症

エベロリムスの経口投与に関連する有害事象には次の事象が含まれるが、以下に限られるものではない。

・腹痛	・座瘡
・貧血	・凝固異常
・下痢	・浮腫
・溶血反応	・高コレステロール血症
・高脂血症	・高血圧
・高トリグリセリド血症	・性機能低下症(男性)
・白血球減少症	・肝機能検査異常
・リンパ嚢腫	・筋肉痛
・悪心	・疼痛
・発疹	・腎尿細管壊死
・手術創合併症	・血小板減少症
・静脈血栓塞栓症	・嘔吐
・感染症(創傷感染、尿路感染、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、及びその他のウィルス性、細菌性、真菌性感染)	

<その他の注意>

特定の患者における注意

- 妊婦又は父親になる男性における本品の検討はなされていない。胎児の発達に及ぶ影響についても試験は実施されていない。効果的な避妊法を本ステントの留置前に開始し、留置後も1年間継続する必要がある。本品に起因するリスク及び生殖への影響については現在のところ不明である。妊婦にとって治療の有用性が危険性を上回ると判断する場合に本ステントを留置すること。[出生前後のラットの発達に対する本品の影響に関して対照群との差は示されなかった。出生前後のラットに0.1mg/kg以上のエベロリムスを経口投与したところ、発達に対する影響は体重変化及び胎児の生存率に若干の変化がみられただけであり、特定の毒性の可能性は認められなかった。]
- 本ステントから溶出するエベロリムスが母乳に影響を与えるかどうかは不明である。また乳児におけるエベロリムスの薬物動態及び安全性プロファイルは確立されていない。したがって、乳児におけるエベロリムスには重篤な有害反応が生じる可能性を母親に知らせる必要がある。本ステントの留置に先立ち、授乳を中止するか、代替の経皮的冠動脈インターベンション手技を行なうか決定すること。本品の臨床試験の結果では、性別による安全性又は有効性の差は認められなかった。
- 人種差についての本品の安全性及び有効性は評価されていない。
- 小児における本品の安全性及び有効性は確立されていない。
- 65歳以上の患者と若齢患者との間に安全性及び有効性に関する差は示されていない。

使用前の注意

- 本品のデリバリーシステムからステントを取り外さないこと。取り外すことによって、ステントの損傷又はステント塞栓症を生じる可能性がある。これらの構成部品はシステム全体として使用する設計である。
- 本品のデリバリーシステムに他のステントを装着して使用しないこと。
- バルーン上の本ステントを動かしたり分解したりしないよう細心の注意を払うこと。特に、包装からデリバリーシステムを取り出す際、ガイドワイヤーへの挿入時、止血弁付Yコネクター及びガイドワイヤカテーテルのハブを通して押し進める際には注意すること。
- 指で本ステントの操作や取扱いを行ったり、本ステントに触れたりしないこと。コーティング剤の損傷、汚染、又はデリバリーシステムからのステントの脱落を引き起こす可能性がある。
- 適切な造影剤を使用すること。本ステントの拡張が不均等になったり困難になったりする可能性があるため、空気又はその他の気体を使用してバルーンの拡張を行わないこと。

6. スtent留置前のバルーン準備または前拡張及びバルーンのエアー抜きは、必ず[操作方法又は使用方法等]にて指示された方法で行うこと。
7. スtentを病変部全体に留置する前にデリバリーシステムに陰圧をかけないこと。[Stentがバルーンから脱落する可能性がある。]
8. 本品に対応する適切なサイズのガイディングカテーテルを使用すること。
9. 術中に用いる造影剤に対し重度のアレルギーを有する患者においてはリスクと有効性を十分に考慮すること。
10. 急性期の転帰不良又は緊急冠動脈バイパス手術のリスクを増大させる発病前の状態(糖尿病、腎不全及び重度の肥満)を再検討することが望ましい。

使用中の注意

1. 適切なサイズのバルーンカテーテルを用い血管の前拡張を行うこと。前拡張を怠ると、Stentの留置が困難になったり、手技に伴う合併症が生じたりする可能性がある。
 2. Stentが血管内に適切に位置決めされていない場合には拡張を行わないこと。
 3. 複数の病変を治療する場合、最初に遠位側病変に、次に近位側病変にStentを留置すること。この順序でStentを留置すると、遠位側Stentを留置する際に近位側Stentを通過させる必要がないため、遠位側Stentが脱落する可能性が低くなる。
 4. 側枝に関与する部位にStentを留置する場合は十分注意をすること。Stentの留置により側枝の開存性が損なわれる場合がある。
 5. デリバリーシステムのバルーンは破裂することなくStentを拡張できる十分な強度を有しているが、Stentが完全に拡張する前にStent遠位側のバルーン円周方向に生じた裂傷により破裂が生じると、Stentにバルーンが付着し、外科的除去が必要となる。バルーンが破裂した場合にはバルーンを抜き、必要に応じて新しいバルーン拡張用カテーテルをガイドワイヤーに追従させ、Stentの拡張を行うこと。
 6. 病変/解離部全体が完全にStentで覆われ、Stentと血管壁の間に隙間ができないように注意すること。
 7. Stent留置の際はStentの拡張が不十分なことがないようにStentを血管壁に密着させるようすること。[長期予後に影響を及ぼしたり、デリバリーシステムや併用デバイスがStent内に引っかかったり、Stentの変形が発生する可能性がある。]
 8. デリバリーシステムを抜去する場合のいかなる時点でも抵抗を感じられた場合は、X線透視下で直接観察を行いながら次の手順に従いデリバリーシステムとガイディングカテーテルを一体として抜去すること。
 - ・バルーンが完全に収縮していることを確認する。デリバリーシステムの抜去時に抵抗が感じられる場合には、ガイディングカテーテルの位置に特に注意を払うこと。場合によってはガイディングカテーテルをわずかに引き戻して、予期しないガイディングカテーテルの移動やそれに伴う血管の損傷を予防する必要がある。予期しないガイディングカテーテルの移動が生じた場合には、血管造影を行い冠動脈血管への損傷がないことを確認すること。
 - ・絶対にデリバリーシステムをガイディングカテーテル内に引き戻さないこと。
 - ・近位部バルーンマーカーをガイディングカテーテル先端のすぐ遠位部側に位置づけること。
 - ・ガイドワイヤーを、冠動脈血管内に安全な限り、より遠位部まで押し進めること。
 - ・止血弁付Yコネクターの止血弁を開けてデリバリーシステムをガイディングカテーテルに固定してから、ガイディングカテーテルとデリバリーシステムを一体として抜去すること。
- 以上の手順に従わなかったり、デリバリーシステムに過度の力を加えたりすると、本Stent及び/又はデリバリーシステム部品の脱落又は損傷につながる可能性がある。
- 継続して動脈/病変へのアクセスを行うためにガイドワイヤーの位置を保つ必要がある場合は、ガイドワイヤーを残して、他のすべてのシステム構成部品を抜去すること。
9. 本Stentの回収方法(追加ワイヤー、スネア及び/又は鉗子の使用)により、冠動脈血管内及び/又は血管アクセス部位にさら

に損傷を与える可能性がある。有害事象として、出血、血腫又は偽動脈瘤がある。

10. 極度に屈折した部位など、特異的な血管の走行および形態により血管壁に密着していないStent留置は、局所負荷によるStent損傷の可能性が有る。
11. 本Stentの留置に伴い、本Stentより遠位または近位側の血管に解離及び急性閉塞が生じることがある。[本Stentの遠位側または近位側に血管の解離及び急性閉塞が生じた場合は、冠動脈バイパス手術の施行、追加拡張、追加のStent留置等のインターベンションが必要となる。]

使用後の注意

1. バルーンカテーテル又はデリバリーシステムを用いて、あらたに留置後のStentを通過させる場合は、Stentの配置、圧着状態、形状及び/又はコーティングを損ねないように、細心の注意を払って操作すること。
2. 本品は非臨床試験において、単一留置、あるいは最大68mmまでStentをオーバーラップさせて留置した場合、特定のMRI検査で危険性のない「MR Conditional」に該当することが立証されている。本品は次の条件下でMRI検査を安全に施行することができる。
 - ・静磁場強度が1.5又は3テスラ未満
 - ・空間勾配が720ガウス/cm未満
 - ・最大全身平均比吸収率(SAR) 2.0W/kg(通常操作モード)下で15分間以下のスキャン
 なお、磁場強度が3テスラを超えるMRI環境でのStentの移動又は過熱を評価する非臨床試験はおこなわれていない。オーバーラップさせたStent長が68mmを超える場合、あるいはストラットが破損したStent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Stent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る。対象領域が本品のStent留置部位と同じ領域にある場合又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Stentの存在に対しMR撮像条件を最適化する必要がある。

【臨床成績】

1. 米国および本邦で実施された臨床試験^{8,2,4}

本品の有効性及び安全性はSPIRIT III国際臨床試験で評価された。SPIRIT III国際臨床試験は、米国無作為化試験(RCT, 1002人)、米国4.0mm Stent試験(69人)および日本試験(88人)から構成される。米国RCTでは対照血管径が2.5mm以上3.75mm以下の冠動脈新規病変を本品(RCT被験群)または市販の薬剤溶出Stent(RCT実対照群)で治療した。割合比率は2対1であった。米国4.0mm Stent試験では、対照血管径が3.75mm超4.25mm以下の冠動脈の新規病変を本品で治療した(4.0mm被験群)。日本試験では、対照血管径が2.5mm以上4.25mm以下の冠動脈の新規病変を本品で治療した(日本被験群)。病変長は何れの試験でも28mm以下であった。何れの試験も8カ月後のセグメント内遠隔期損失径(LL)を血管造影主要評価項目とした。セグメント内LLはRCT被験群が0.14±0.41mm(301病変)、4.0mm被験群が0.17±0.38mm(49病変)、日本被験群が0.15±0.34mm(83病変)であり、RCT実対照群は0.28±0.48mm(134病変)であった。被験群は全てRCT実対照群に対して非劣性であった(非劣性限界0.195mm)。RCT被験群の9カ月標的血管不全は7.6%(50/657)であり、RCT実対照群の9.7%(31/320)に対して非劣性であった(非劣性限界5.5%)。日本被験群もRCT被験群と同様の結果であった(8.0%(7/88))。その他の主な結果は表に示すとおりである。なお、本品目にはStent径4.0mmのものは含まれない。

	日本被験群 88症例	4.0mm被験群 69症例	RCT被験群 669症例*	RCT実比較群 333症例*
8カ月セグメント内血管造影結果(Stent両端より外側5mm含む)				
LL(mm)**	0.15±0.34 (83)	0.17±0.38 (49)	0.14±0.41 (301)	0.28±0.48 (134)
%DS	19.5±13.5 (97)	17.9±10.8 (49)	18.8±14.4 (344)	22.8±16.3 (158)
ABR	3.1% (3/97)	2.0% (1/49)	2.3% (8/343)	8.9% (14/158)

9ヵ月臨床エンドポイント結果(構成要素は非階層カウント)				
TVF	8.0% (7/88)	5.9% (4/68)	7.6% (50/657)	9.7% (31/320)
MACE	5.7% (5/88)	5.9% (4/68)	5.0% (33/657)	8.8% (28/320)
心臓死	1.1% (1/88)	1.5% (1/68)	0.6% (4/650)	0.6% (2/320)
MI	3.4% (3/88)	4.4% (3/68)	2.3% (15/660)	3.1% (10/320)
TLR	2.3% (2/88)	1.5% (1/68)	2.7% (18/660)	5.0% (16/320)
TVR Remote	4.5% (4/88)	0.0% (0/68)	3.0% (20/660)	4.1% (13/320)
1年臨床エンドポイント結果(構成要素は非階層カウント)				
TVF	10.2% (9/88)	5.9% (4/68)	8.5% (56/655)	11.6% (37/319)
MACE	8.0% (7/88)	5.9% (4/68)	6.0% (39/655)	10.3% (33/319)
心臓死	1.1% (1/87)	1.5% (1/68)	0.8% (5/655)	0.9% (3/319)
MI	3.4% (3/88)	4.4% (3/68)	2.7% (18/655)	4.1% (13/319)
TLR	4.5% (4/88)	1.5% (1/68)	3.4% (22/655)	5.6% (18/319)
TVR Remote	4.5% (4/88)	0.0% (0/68)	3.2% (21/655)	4.7% (15/319)
3年臨床エンドポイント結果(構成要素は非階層カウント)				
TVF	-	-	14.3% (90/629)	20.0% (61/305)
MACE	-	-	9.7% (61/629)	16.4% (50/305)
心臓死	-	-	1.6% (10/629)	2.0% (6/305)
MI	-	-	3.8% (24/629)	6.6% (20/305)
TLR	-	-	5.7% (36/629)	9.2% (28/305)
TVR Remote	-	-	6.7% (42/629)	8.9% (27/305)

LL=遠隔期径損失、DS=径狭窄度、ABR=血管造影上の再狭窄率(%DSが50%以上の病変割合)、TVF=標的血管不全(心臓死、MI、TLRおよびTVR Remoteの複合エンドポイント)、MACE=主要心事故心臓死、MIおよびTLRの複合エンドポイント、MI=心筋梗塞、TLR=標的病変血行再建(虚血性の場合のみ)、TVR Remote=標的血管・非標的病変血行再建(虚血性の場合のみ)

* RCTの被験者の内56%が8ヶ月血管造影経過観察の対象であった。

** LLは1被験者あたり1標的病変のみを解析。他は全標的病変が対象。

2. 有害事象^{3,4}

日本レジストリー試験における、治験手技後1年までの主な重篤有害事象は、登録88症例中、心臓死1例(1.1%)、心筋梗塞3例(3.4%)、血行再建7例(8.0%)、TLR4例(4.5%)、TVR(非標的病変)4例(4.5%)であった。出血性有害事象は発生していない。血管系有害事象は87症例中2例(2.3%)、脳血管事象は2例(2.3%)であった。

またRCTは3年の経過観察が終了しているが、被験群では手技後1年までに登録669例中、心臓死10例(1.6%)、非心臓死8例(1.3%)、心筋梗塞24例(3.8%)、血行再建40例(6.1%)、TLR36例(5.7%)、非標的病変TVR42例(6.7%)であった。出血性有害事象が27例(4.4%)、血管系有害事象は7例(1.1%)、脳血管事象は15例(2.4%)であった。

3. ステント血栓症^{3,4}

治験実施計画書定義およびARC(Academic Research Consortium)定義によるステント血栓症の結果は表に示すとおりである。日本レジストリーにおいては、1年経過観察までにステント血栓症は、

プロトコール定義、ARC定義双方の場合とも発生しなかった。

	米国RCT 3年結果		
	RCT 被験群 (N=669)	RCT 実比較群 (N=333)	P値*
ステント血栓症			
急性(<1日)	0.1% (1/669)	0.0% (0/330)	1.00
亜急性(1~30日)	0.3% (2/667)	0.0% (0/330)	1.00
遅発性(30~393日)	0.3% (2/648)	0.6% (2/316)	0.60
超遅発性(394~1123日)	0.2% (1/617)	1.0% (3/299)	0.10
合計(0~1123日)	1.0% (6/617)	1.7% (5/300)	0.35
ステント血栓症ARC*			
急性(<1日)	0.1% (1/669)	0.0% (0/330)	1.00
亜急性(1~30日)	0.3% (2/667)	0.0% (0/330)	1.00
遅発性(30~393日)	0.5% (3/649)	0.6% (2/316)	0.66
超遅発性(394~1123日)	0.3% (2/617)	1.0% (3/298)	0.34
合計(0~1123日)	1.3% (6/619)	1.7% (5/299)	0.77

日本レジストリーでは1年経過観察完了時点でステント血栓症は発生していない。

P値の計算にはFisherの正確検定を使用した。

* Definite/probableのみ

ARCによるステント血栓症の定義

Definite: 急性心筋虚血を示唆する症状あるいはECG変化、または血中心筋障害マーカーの上昇があり、かつ血管造影あるいは剖検による血栓症が確認されたもの。

Probable: 標的病変の灌流領域の心筋梗塞で、他に責任病変が同定されないもの。あるいは30日以内の説明できない死亡。

4. 薬物動態試験^{3,4}

SPIRIT IIIに登録された被験者のうち、本邦において17人、米国においても17人に対して薬物動態試験を実施した。各被験者の t_{max} は米国試験では0.07~1.88時間、日本試験では0.50~1.33時間であり、用量依存性はみられなかった。 C_{max} は米国試験では0.17~2.40ng/mL、日本試験では0.29~2.11ng/mLであった。

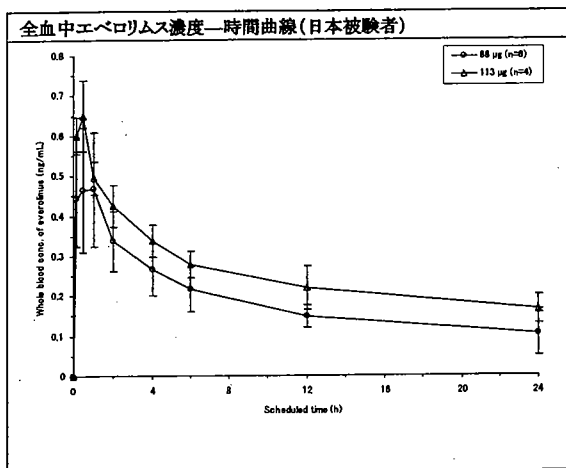
AUC_{0-24h} はそれぞれ2.097~16.35ng·h/mLおよび2.942~19.72ng·h/mL、 $AUC_{0-1123h}$ はそれぞれ2.345~48.75ng·h/mLおよび2.218~54.49ng·h/mLであった。全血中濃度が最後に定量された時点は、日米共にステント留置後12~168時間であった。以上より、本品の留置によるエベロリムスの全身暴露は極めて限られたものと考えられた。なお、留置ステント上のエベロリムス総用量は、ステントサイズおよび留置本数によって異なるが、同一用量に対して複数の被験者が評価可能であった場合の結果は以下の通りであった。

SPIRIT III日本レジストリー被験者におけるエベロリムス薬物動態パラメータ

エベロリムスの薬物動態	88μg	113μg
n	6	4
t_{max} , h	1.00(0.50-1.02)	0.51(0.50-0.53)
C_{max} , ng/mL	0.5017±0.1398	0.6500±0.08756
AUC_{0-24h} , ng·h/mL	4.476±1.087	10.27±1.035
AUC_{0-t} , ng·h/mL	5.049±2.138	11.02±4.002
$AUC_{0-∞}$, ng·h/mL*	12.98±7.078	19.97±7.890
$t_{1/2term}$, h*	45.22±35.08	53.57±19.34
CL, L/h*	9.286±6.609	6.471±2.807

表中の数字は平均±標準偏差。 t_{max} に関しては中央値と範囲を示した。

* 正確な測定は不可能



SPiRiT Ⅲ米国被験者におけるエベロリムス薬物動態パラメータ

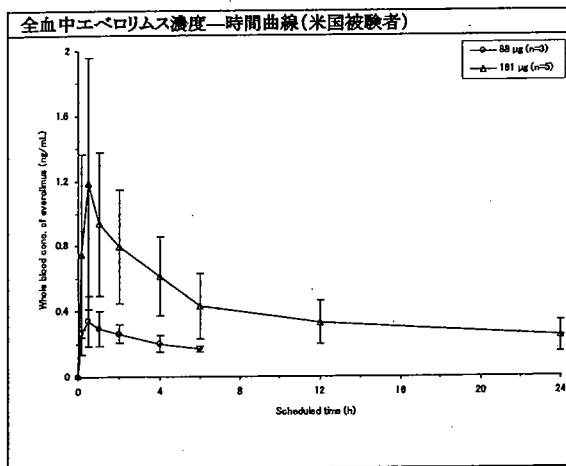
エベロリムスの薬物動態	88 µg	181 µg
n	3 ^b	6 ^c
t _{max} , h	0.50 (0.50-1.88)	0.50 (0.07-1.00)
C _{max} , ng/mL	0.3867 ± 0.09866	1.145 ± 0.6817
AUC _{0-24h} , ng·h/mL	3.458 ± 0.1981	9.601 ± 4.015
AUC _{0-∞} , ng·h/mL	5.319 ± 4.114	23.73 ± 13.63
AUC _{0-∞} , ng·h/mL ^a	-	44.00 ± 28.67
t _{1/2elim} , h ^a	-	79.08 ± 57.24
CL, L/h ^a	-	5.130 ± 2.114

表中の数字は平均±標準偏差。t_{max}に関しては中央値と範囲を示した。

^a 正確な測定は不可能

^b AUC_{0-24h}に関してはn=2

^c AUC_{0-24h}に関してはn=4、AUC_{0-∞}、t_{1/2elim}、およびCLに関してはn=4



【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

<貯蔵・保管方法>

水濡れ及び直射日光を避け、室温(1-30℃)で保管すること。

<有効期間・使用の期限(耐用期間)>

本品の包装に記載されている使用期限までに使用すること。

【承認条件】

1. 本品を用いて行った臨床試験であるSPiRiT FIRST 試験、SPiRiT II 試験、SPiRiT III 試験、SPiRiT IV 試験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じること。
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じること。
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じること。

再審査期間：承認のあった日(平成22年1月8日)から3年間

【包装】

1本/箱

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

⁸¹ Nickel And Molybdenum Contact Allergies In Patients With Coronary In-Stent Restenosis. Lancet 2000; Dec; 356

⁸² 医療用医薬品 販売名「サーティカン錠」添付文書(2009年9月改訂第4版)

⁸³ アボットバスキュラージャパン株式会社 社内資料

⁸⁴ Gregg W. Stone; Mark Midei; William Newman; Mark Sanz; James B. Hermiller; Jerome Williams; Naim Farhat; Kenneth W. Mahaffey; Donald E. Cutlip; Peter J. Fitzgerald; Poornima Sood; Xiaolu Su; Alexandra J. Lansky; for the SPiRiT III Investigators Comparison of an Everolimus-Eluting Stent and a Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Trial JAMA, April 23/30, 2008; 299: 1903 - 1913.

<文献請求先>

アボット バスキュラー ジャパン株式会社

東京都港区三田3丁目5番27号

問い合わせ窓口/電話番号：03-4560-0780 (Mktg代表番号)

【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：

アボット バスキュラー ジャパン株式会社

〒108-6304 東京都港区三田3丁目5番27号

電話番号：03-4560-0700(代表)

製造業者：Abbott Vascular

アボット バスキュラー

製造国：米国、アイルランド



薬食審査発 0112 第 5 号
薬食安発 0112 第 7 号
平成 22 年 1 月 12 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 1 月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「XIENCE V 薬剤溶出ステント：承認番号 22200BZX00076000」および「PROMUS 薬剤溶出ステント：承認番号 22200BZX00077000」（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22年12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 0112 第 6 号
薬食安発 0112 第 8 号
平成 22 年 1 月 12 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 1 月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「XIENCE V 薬剤溶出ステント：承認番号 22200BZX00076000」および「PROMUS 薬剤溶出ステント：承認番号 22200BZX00077000」（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22年12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)

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