

【別添】

薬食審査発第0324001号

薬食安発第0324006号

平成21年3月24日

日本メドトロニック株式会社  
代表取締役社長 島田 隆 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

エンデバーコロナリーステントシステム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「エンデバーコロナリーステントシステム：承認番号 22100BZX00247000」（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3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3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3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3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21年9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。



高度管理医療機器

機械器具(7) 内臓機能代用器  
冠動脈ステント

JMDNコード: 36035004

## エンデバーコロナリーステントシステム

### 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。
- 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。
  - 投与開始後2か月間は定期的に血液検査を行う必要があることで、原則として2週間に1回、来院すること。
  - 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。
- 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ついては、以下の点に留意すること。
  - 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。
  - 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3か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か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生頻度や発現時期は、大規模臨床試験では確認されていない。
  - 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。
  - 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か月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、投与開始後2か月間は、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。

  - 投与開始後2か月間は、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。

- 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、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又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行うこと。
- 本品の使用には、血栓症、血管合併症、出血性事象等、冠動脈ステント術に関連した危険を伴う場合がある。
- 本品の外袋(アルミ箔)の内部は未滅菌である。その内袋の内部のみが滅菌済みで、外側は未滅菌である。内袋(滅菌包装)が開封又は破損していないことを確認すること。開封又は破損しているなど異常がある場合は本品を使用しないこと。確認後、内袋を開封し、無菌的な方法で本品を滅菌領域に渡し入れるよう留意すること。
- 推奨される抗血小板療法の服薬コンプライアンスが低いと考えられる患者には本品を使用しないこと。

#### 【禁忌・禁止】

再滅菌又は再使用禁止。有効期間を過ぎている場合は使用しないこと。

- 本品は次のような患者及び病変に使用しないこと。
  - ゾラロリムス(薬剤)又はその構造類縁体に対するアレルギーが明らかになっている患者
  - ホスホリコリン(PC)ポリマー又はその単位構成物に対するアレルギーが明らかになっている患者
  - 閉塞領域又は病変近位に蛇行性血管がある患者
  - 術前に不安定狭心症を発症した患者で、ステント留置が危険だと思われる患者
  - 発症間もない急性心筋梗塞患者
  - 冠動脈造影等で病変部に重度の血栓症が認められた患者
  - 標準的外科治療(CABG)がより好ましい患者
  - 病変より遠位部に血流障害を有する患者
  - 推奨される抗血小板療法、抗凝固療法が禁忌である患者
  - 妊娠している又はその可能性がある患者
  - ACバイパスの吻合部にステントがかかる患者
  - 大伏在静脈グラフト、保護されていない左冠動脈主幹部、入口部又は分岐部に病変が認められる患者
  - 血管形成術用バルーンの完全拡張、又はステント及びステントデリバリーシステムの適切な留置を妨げる病変部をもつと判断される患者
  - コバルト、ニッケル、クロム及びモリブデン等のコバルト合金に対する金属アレルギー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があるため、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度検討を行うこと。]

#### 【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本品による利点及びリスクを踏まえ、慎重に適用すること。)

- 造影剤等、施術に必要な薬剤に対して重度のアレルギーのある患者

## 【形状・構造及び原理等】

本品は、経皮的冠動脈ステント留置術を実施するに際し、血管内腔の確保を目的として病変部に挿入留置して使用する薬剤溶出型のステントセットであり、血管内に植え込むステント及びバリエーションを経皮的に病変部まで挿入して拡張留置するデリバリーカテーテルで構成される。ステントはバルーンエクステンダブルタイプで、専用のデリバリーカテーテル先端のバルーン部にあらかじめマウントされている。

本品は主に以下の2つの部分で構成される。

### 1. ステント

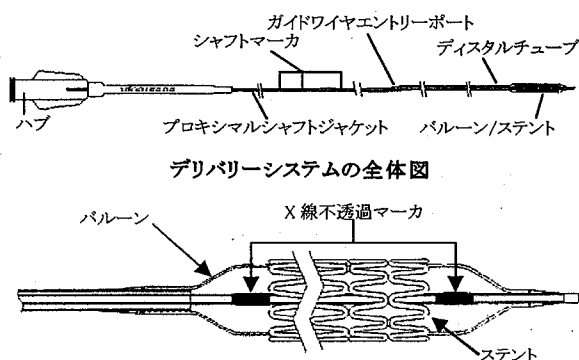
バルーンにあらかじめマウントされ、ホスホリルコリン(PC)ポリマー及びゾタロリムスでコーティングされたコバルト合金製のステント

本品のステント留置部位には、本ステントのコーティングから溶出したゾタロリムスが局所的に投与される。

### 2. デリバリーシステム

ラビッドエクステンジ(RX)デリバリーシステム

#### <構造図>



デリバリーシステムの全体図

バルーン-ステント部分の拡大図

#### <体液に直接接触する部分の原材料>

ステント: コバルト合金  
 ステントコーティング: ゾタロリムス、PC ポリマー  
 プロキシマルシャフトジャケット: ポリエーテルブロックアミド  
 ディスタルチューブ: ポリエーテルブロックアミド  
 バルーン: ポリアミド

表 1 製品仕様

製品番号	表示ステント内径(mm)	ステントラベル表示長(mm)	標準薬剤塗布量(μg)
EN25008JX	2.5	8*	84
EN25012JX	2.5	12	120
EN25014JX	2.5	14*	144
EN25018JX	2.5	18	180
EN25024JX	2.5	24	240
EN25030JX	2.5	30	300
EN27508JX	2.75	8*	84
EN27512JX	2.75	12	120
EN27514JX	2.75	14*	144
EN27518JX	2.75	18	180
EN27524JX	2.75	24	240
EN27530JX	2.75	30	300
EN30009JX	3.0	9	90
EN30012JX	3.0	12	120
EN30015JX	3.0	15	150
EN30018JX	3.0	18	180
EN30024JX	3.0	24	240
EN30030JX	3.0	30	300
EN35009JX	3.5	9	90
EN35012JX	3.5	12	120
EN35015JX	3.5	15	150
EN35018JX	3.5	18	180
EN35024JX	3.5	24	240
EN35030JX	3.5	30	300

\*ステントラベル表示長が8mm及び14mmのステント長標準値はそれぞれ8.4mm及び14.4mmである。

## 【使用目的、効能又は効果】

対照血管径の範囲が2.5mmから3.5mmであり、新規の冠動脈病変(病変長27mm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】

1. カテーテル引張強度 6.7N(1.51bf)以上
2. デリバリーシステム推奨拡張圧 9atm(912kPa)
3. デリバリーシステム最大拡張圧 16atm(1,621kPa)
4. ガイドワイヤ推奨径 0.36mm(0.014インチ)
5. ガイディングカテーテル推奨内径 5F(0.056インチ、1.42mm)

## 【操作方法又は使用方法等】

滅菌済み。再使用禁止。包装が開封又は破損している場合、使用しないこと。再滅菌しないこと。

### 【一般的な操作方法】

#### 1. 使用前の検査

- 1) 開封前に、本品の包装を入念に検査し、滅菌包装に破損がないか調べる。有効期間を過ぎた製品を使用しないこと。滅菌包装に破損がなければ、システムを包装から取り出し、屈曲、キック及びその他の傷がないかどうか確認すること。包装が破損している場合、本品を使用しないこと。
- 2) 保護シースがバルーン上のステントをカバーしている。シースを取り除いた後、ステントが損傷していたり、バルーン上の元のポジション(近位及び遠位のマーカの間)から動いていないかどうか目視検査すること。

#### 2. ガイドワイヤルーメンのフラッシュ

ヘパリン加生理食塩液を用いて、ステントシステムのガイドワイヤルーメンのフラッシュを行うこと。

#### 3. デリバリーシステムの準備

- 1) 製造販売業者が推奨する使用方法に従って、ガイディングカテーテル(市販品)及びガイドワイヤ(市販品)を準備する。
- 2) ステントデリバリーシステムを包装から取り出す。
- 3) ステントがマウントされたバルーンから保護シースを取り外す。
- 4) シリンジ(市販品)をヘパリン加生理食塩液/造影剤混合溶液(1:1)で満たす。
- 5) デリバリーシステムに接続し、20～30秒間陰圧をかける。
- 6) 陰圧によってバルーンルーメン内に混合液を注入するために圧力を徐々に開放する。
- 7) シリンジを外し、バルーンルーメンのハブ内が混合液で満たされた状態にする。
- 8) 標準的な方法で拡張用デバイス(市販品)を準備し、シリンジ及びチューブ内から空気を完全に除く。
- 9) 接続部に気泡がないことを確認しながら、拡張用デバイスをカテーテルに接続する。
- 10) 圧を常圧に戻す(ニュートラルのポジション)。  
 注意: バルーンの空気除去後、病変部にステントをデリバリーするまでは、拡張用デバイスをニュートラル(圧がかかっている状態)に維持すること。

#### 4. デリバリー手順

- 1) 標準的な方法に基づいて血管穿刺部位からデリバリーシステムを挿入する準備を行う。
- 2) PTCA用カテーテル(市販品)で病変を前拡張する。前拡張に使用するバルーンは次の3点に注意すること。
  - (1) バルーン径は留置ステント径よりも少なくとも0.5mm小さいこと。
  - (2) バルーンの有効長は拡張する病変長より短いことであること。
  - (3) バルーンの有効長はステント長より短いこと。
- 3) 拡張用デバイスをニュートラル圧に維持すること。止血弁(市販品)を全開にすること。  
 注意: 抵抗を感じた場合、無理にデリバリーシステムを進めないこと。抵抗は問題があることを意味し、無理にデリバリーシステムを進めると、ステントの破損を起こす可能性がある。システムを回収し、点検すること。

- 4) デリバリーシステムを冠動脈に進める前にガイドワイヤが安定していることを確認する。デリバリーシステムをガイドワイヤのハブに慎重に進める。
- 5) X線透視下でガイドワイヤに追従させてステントデリバリーシステムを標的病変まで進める。ステントを病変部に位置させるのにX線透過性のバルーンマーカを用いる。ステントの位置を確認するために血管造影を行う。ステントの位置が適切でない場合、慎重に位置を直すか回収すること。(「ステント/システムの回収に関する注意」を参照)。ステントが血管の標的病変部位に正しく位置していない場合、ステントの拡張を行わないこと。
- 6) 止血弁を十分に閉める。これでステント留置に際する準備が完了する。

注意：病変へ到達するまで又はステント留置前にステントデリバリーシステムを回収する際に、異常な抵抗が感じられた場合、無理に操作しないこと。病変部にガイドワイヤを通過させたまま、ステントデリバリーシステムを一体として回収すること(「ステント/システムの回収に関する注意」を参照)。

#### 5. ステントの留置手順

- 1) ステント拡張前にX線透視下にてステントが破損していないか又は位置が移動していないかを確認する。
- 2) ステントを完全に拡張させるために拡張圧を15~30秒間維持する。
- 3) 最大拡張圧を超えないこと。
- 4) 近位及び遠位の冠動脈径(対照血管径)に対する最適なステント拡張を適切に判断するため、X線透視下でステント拡張を確認すること。ステントが動脈壁と完全に接触していることによって、最適なステントの拡張及び適切な密着性が得られる。

#### 6. デリバリーシステムの抜去手順

- 1) 拡張用デバイスに陰圧をかけバルーンを収縮させる。バルーンを完全に収縮させるためには、少なくとも15秒間必要である。より長いステントであれば、収縮により長い時間を要する。バルーンの収縮は、バルーン内に造影剤がないことによって確認すること。
- 2) デリバリーシステムの抜去を行うために止血弁を開ける。
- 3) ガイドワイヤカテーテル及びガイドワイヤの位置を維持したまま、陰圧を保ちながら、心筋の動きによってステントからバルーンをそと外すように、バルーンをステントからゆっくり引く。
- 4) デリバリーシステムが抜去された後、止血弁を閉める。
- 5) 適切に拡張されたかを確認するために、血管造影を繰り返し、血管及びステントを視覚的に確認する。

注意：患者の観察及びステント留置部位の造影による評価を、ステント留置後の最初の30分間、定期的に行うこと。ステントの留置に伴い、ステント留置部位に血栓が生じたり、その疑いのある場合は、血栓溶解療法が推奨される。

#### 7. ステント部位の追加拡張

- 1) ステントデリバリーバルーンは、後拡張用に使用しないこと。ステントを血管壁と完全に密着させるために、適切なサイズ(長さ及び径)のバルーンを用いて後拡張を行うこと。完全な密着とするため、残存狭窄度がゼロ%近く(10%以下を推奨する)になるように、バルーン径:動脈径が1.0~1.1:1.0となるバルーンサイズを使用すること。可能な限り、極端に大きなサイズ(バルーン径:動脈径が1.2:1.0より大きい)のバルーンの使用は避けること。
- 2) ステントが拡張不全にならないよう努めること。留置されたステントサイズが対照血管径と比べて不十分又は血管壁との密着が十分でない場合、追加の拡張を行うためにより大きなバルーンを使用することができる。この追加拡張は、ロープロファイル、高圧及びノンコンプライアントのバルーンカテーテルを使用して行うこと。このような追加拡張が必要な場合、ステント留置部位においては、ステントが留置位置からずれるのを防ぐためにガイドワイヤを慎重に通過させること。バルーンはステントの中央に位置させ、ステントの外側にはみ出さないこと。

表2 本品のコンプライアンスチャート  
ステント内径(mm) vs 拡張圧(atm/kPa)

圧力	ステント内径(mm)			
	2.5	2.75	3.0	3.5
6atm(608kPa)	2.29	2.53	2.89	3.29
7atm(709kPa)	2.34	2.60	2.94	3.36
8atm(811kPa)	2.39	2.66	3.00	3.43
9atm <sup>a</sup> (912kPa)	2.43	2.70	3.04	3.49
10atm(1,013kPa)	2.47	2.74	3.08	3.52
11atm(1,115kPa)	2.50	2.78	3.12	3.57
12atm(1,216kPa)	2.53	2.81	3.15	3.61
13atm(1,317kPa)	2.55	2.84	3.19	3.65
14atm(1,419kPa)	2.58	2.87	3.22	3.69
15atm(1,520kPa)	2.61	2.90	3.26	3.72
16atm <sup>b</sup> (1,621kPa)	2.63	2.94	3.29	3.76
17atm(1,723kPa)	2.66	2.98	3.32	3.80
18atm(1,824kPa)	2.69	3.02	3.35	3.84

a 推奨拡張圧:9atm(912kPa)

b 最大拡張圧:16atm(1,621kPa)

注) 本チャートは、*in vitro*試験データに基づく。

#### 【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) 脳血管、頸動脈又は末梢血管系、若しくは次の冠動脈疾患患者における本品の安全性及び有効性は不明である。
  - (1) 病変部位の対照血管径が本品のサイズと一致しない患者
  - (2) 27mmを超える長さの冠動脈病変(びまん性)を有する患者又は本ステントを2本以上必要とする患者
  - (3) 多枝病変を有する患者
  - (4) ステント内再狭窄病変を有する患者
  - (5) 中等度又は高度石灰化病変、若しくは慢性完全閉塞を有する患者
- 2) 手技後のステント内狭窄により、本ステントが留置されている動脈部位の再拡張が必要となる場合がある。内皮化したステントの再拡張後の長期的転帰については十分な情報が得られていない。
- 3) 患者が手技後の抗血小板療法に従うことは非常に重要である。抗血小板薬の早期中断は、血栓症、心筋梗塞、死亡の危険性を高める可能性がある。患者が投薬の早期中断を要する外科的又は歯科的処置を受けることが本品使用前に分かっている場合、医師と患者は本品及び推奨される抗血小板療法をPCI治療として選択することが適切であるかどうかを検討すること。一方、患者が外科的及び歯科的処置を本品使用後に推奨され、抗血小板療法を一時中止する必要がある場合、それらの処置のリスク及び利点を、抗血小板療法の早期中断に付随するリスクと比較し、選択すること。活動性出血の防止等のために抗血小板療法の早期中断が必要な患者に対しては、心疾患を注意深く監視すること。医師の判断により、抗血小板療法をできる限り早く再開すること。
- 4) 本品を適応外の患者及び病変(より蛇行した血管等)に使用すると、患者予後が臨床試験結果と異なる可能性があることに留意すること。適応内で使用した場合と比較して、ステント血栓症、ステント塞栓、心筋梗塞又は死亡等の有害事象発生のリスクが増大する可能性がある。

##### 2. 重要な基本的注意

##### 【使用前の注意】

- 1) 本品をアルコール等の有機溶媒又は洗剤と接触させたり、拭いたりしないこと。
- 2) アルミ箔の外袋は使用する直前まで開封しないこと。
- 3) ステントをデリバリーシステムから取り外さないこと。また、ステントを他のバルーンカテーテルに取り付けて使用しないこと[ステントを取り外すと、ステント及びポリマーコーティングの破損若しくはステント塞栓、又はその両方の原因になる。]。
- 4) デリバリーシステム上のステントを破損させないように取扱いに注意すること。特に本品を包装から取り出す時、ガイドワイヤ挿入時、止血弁及びガイドワイヤカテーテルのハブを通過させる時には取扱いに細心の注意を払うこと。

- 5) マウントされたステントを指で回す等、ステントに過度な負荷がかからないように取り扱うこと[コーティングの破損、汚染、又はステントのデリバリーバルーンからの脱落の原因となる可能性がある。]
- 6) 準備及び挿入前に本品に直接触れたり、液体と接触させないこと[コーティングが損傷を受けたり、薬剤が早期に溶出してしまう恐れがあるため。]
- 7) 適切なバルーン用拡張剤(ヘパリン加生理食塩液・造影剤混合溶液(1:1))を使用すること。ステントの均等な拡張が行われなかったり、ステントの拡張が困難になる恐れがあるため、空気又はその他の気体は使用しないこと。
- 8) 本品を他のステントのデリバリー又は後拡張に使用しないこと。
- 9) 保護シースがない、ステントが破損/移動している、又はデリバリーシステムが損傷している場合、本品を使用しないこと。
- 10) シリンジが陰圧の状態、デリバリーシステムを無理に曲げないこと。
- 11) ステントがバルーン上で動いてしまう可能性があるため、ガイドワイヤルーメンのフラッシュを行う際、ステントに触れないようにすること。
- 12) デリバリーシステムの準備中に、バルーンに圧(正又は負)をかけないこと。

#### 【使用中の注意】

- 1) 血管は適切なサイズのバルーンカテーテルで前拡張すること。前拡張バルーンサイズに関しては、操作方法の「デリバリー手順」を参照。
- 2) バルーンの準備は必ず指示された方法で行うこと。また、ステントの留置前にバルーンを拡張しないこと。バルーンの空気除去に関しては、操作方法の「デリバリーシステムの準備」を参照。
- 3) 本品に適したサイズのガイディングカテーテルを使用すること。
- 4) バルーンの空気除去後、病変部にステントをデリバリーするまでは、拡張用デバイスをニュートラル(圧がかかっている状態)に維持すること[ステントがデリバリーシステムから脱落する可能性がある。]
- 5) 拡張中はバルーン拡張圧のモニターを行うこと。製品ラベルに記載された最大拡張圧を超えないこと[最大拡張圧を上回ると、バルーンが破裂し、血管内膜の損傷又は解離が生じる危険がある。]
- 6) 微小な血管又はびまん性の血管においては、バルーン拡張圧を高くしすぎると、ステントの遠位側で血管を拡張しすぎ、血管の解離を引き起こす可能性がある。
- 7) ステント留置によって、ステント部位の遠位側若しくは近位側、又はその両方の血管が解離し、再インターベンション(CABG、再拡張、ステントの追加、又は他のインターベンション)を必要とする急性冠閉塞を起こすことがある。
- 8) ステントが血管内の適切な位置に到達するまで、ステントを拡張しないこと[「ステント/システムの回収に関する注意」を参照]。
- 9) ステントの留置により、側枝の開通性が損なわれる場合がある。
- 10) 拡張前のステントは、バルーンから脱落する可能性があるため、ガイディングカテーテル内に引き戻さないこと。一体として回収すること。「ステント/システムの回収に関する注意」を参照。
- 11) ガイドワイヤルーメンを介して造影剤を注入したり、圧測定を行わないこと。
- 12) バルーンの拡張を行う際、ステントが完全に動脈壁と接触するように、最適なステントのサイズに拡張すること[ステントの拡張が不十分であると、ステントの位置がずれることがある。]
- 13) 脱落したステントを回収する場合(ワイヤ、スネア若しくは鉗子、又はそのすべての使用)、冠動脈若しくは血管穿刺部位、又はその両方をさらに傷つける可能性がある。合併症には出血、血腫、偽動脈瘤が含まれる。
- 14) 病変部/解離部位全体が完全にステントで覆われ、ステント間に隙間ができないようにすること。
- 15) 抗凝固薬、抗血小板薬、冠動脈血管拡張薬の適切な投与はステントの植込みにおいて重要であるので、患者の状態により適宜判断し、行うこと。

#### 【ステント/システムの回収に関する注意】

ステント留置前にステントシステムを回収する場合、病変部にガイドワイヤを通過させたまま、ステント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回収すること。これはX線透視下で行い、以下の手順に従うこと。

- (1) ステント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。病変におけるガイドワイヤの位置を保持し、ステントデリバリーシステムの近位側にあるバルーン

マーカがガイディングカテーテルの遠位側と並ぶまで、ステントデリバリーシステムを慎重に引き戻すこと。

- (2) システムを下行大動脈まで動脈シース側に引き寄せること。ガイディングカテーテルの遠位側が動脈シースに入っていく、カテーテルが真っ直ぐになり、ステントデリバリーシステムがガイディングカテーテル内に安全に取り込まれ、引き続きステントデリバリーシステムとガイディングカテーテルの動脈シースからの回収も安全に行うことができる。

これらのステップを怠ったり、ステントデリバリーシステムに過剰な力を加えると、ステント若しくはバルーンなどのステントデリバリーシステムの構成部品、又はその両方を損傷又は損傷する可能性がある。

#### 【使用後の注意】

- 1) 留置ステント内に血管内超音波(IVUS)カテーテル、冠動脈用ガイドワイヤ、バルーンカテーテル等を通す際は、本品の位置、密着性、形状若しくはコーティング、又はそのすべてを損傷しないように注意して操作すること。

- 2) 後拡張

ステントが不完全拡張にならないように注意すること。拡張したステントが血管壁に完全に密着していないときは、ロープロファイルで高圧のノンコンプライアントバルーンカテーテルでさらに後拡張を行うこと。この際、ステントより短く(約2mm)、大きい径のバルーンを使うこと。後拡張にはステントデリバリーバルーンを用いないこと。また、次の内径限度を超えてステントを拡張しないこと。

表示ステント内径 (mm)	拡張限度 (mm)
2.50	3.00
2.75	3.25
3.00	3.50
3.50	4.00

- 3) 抗血小板薬を手技後に処方すること。活動性出血の防止等のために抗血小板療法を早期中断が必要な患者に対しては、心疾患を注意深く監視すること。医師の判断により、抗血小板療法をできる限り早く再開すること。

#### 3. 相互作用

- 1) 併用注意(併用に注意すること。)

- (1) 複数のステント

複数のステントを留置する際は、原材料が同じステントを使用すること。材質が異なるステントを接触させて留置すると腐食の可能性が増加する。ただし、メドトロニック社コバルト合金ステントとステンレス鋼ステントの組合せによる *in vitro* 試験から得られたデータから、*in vivo* における腐食傾向が高まるということは示唆されなかった。

また、本品と、他の薬剤溶出型ステント又はコーティングステントの相互作用については不明であるため、できる限りこの使用は避けること。

- (2) アテレクトミー及びレーザ血管形成術

アテロームを機械的に切除する機器(DCA 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)又はレーザ血管形成術用カテーテルと本品の併用による安全性及び有効性は不明である。

- (3) 薬剤相互作用

潜在的な薬剤相互作用が本品の安全性又は効果に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。

ゾタロリムスと同じバインディングプロテイン(FKBP12)を介して作用するシロリムスのような薬剤はゾタロリムスの効果に影響を与える可能性があると考えられる。

ゾタロリムスはヒトのチトクロムP450酵素CYP3A4で代謝されるので、ゾタロリムスを200mg bidのケトコナゾール(CYP3A4の強力な阻害剤)と併用投与した場合、ゾタロリムスのC<sub>max</sub>(最大血中濃度)は影響を受けない一方、AUC<sub>0-10h</sub>(時間0から無限大までの血中濃度-時間曲線下面積(AUC))は2倍弱の増加が見られる。よって、チトクロムP450アイソザイムCYP3A4の基質又は阻害剤であることが明らかになっている薬剤又は食品との併用には薬剤相互作用の可能性を考慮し、十分に注意すること。また、患者が全身的な免疫抑制治療を受けている

場合にも、ゾタロリムスの全身への曝露量に対して注意が必要である。

#### (4) 磁気共鳴画像法(MRI)

本品単独及び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MRの使用が可能であることが示された。以下の条件下で安全にMRスキャンを行うことができると確認されている。ただし、MRI画像は、撮像部位がステント留置部位付近又は同一の部位にある場合、画質が損なわれる可能性がある。

ステント単独留置(ステント長 30mm)	オーバーラップステント(全長 55mm)
静磁場:3テスラ	静磁場:3テスラ
空間勾配:525Gauss/cm	空間勾配:720Gauss/cm
最大全身平均比吸収率(SAR)が2W/kg、20分間のスキャン	最大全身平均比吸収率(SAR)が3W/kg、15分間のスキャン
非臨床試験において、最大全身平均SAR 2W/kg、20分間、3テスラ、Signa, General Electric Medical Systems 社製(ソフトウェアバージョン 9.0)MRスキャナによりMRスキャンした場合、本ステントは0.5℃未満の温度上昇を示した。この際、最大全身平均SARはMRスキャナのコンソール上に表示された。	非臨床試験において、最大全身平均SAR 3W/kg、15分間、3テスラ、Excite, General Electric Healthcare 社製(ソフトウェアバージョン G3.0-052B)MRスキャナによりMRスキャンした場合、本ステントは0.5℃未満の温度上昇を示した。この際、最大全身平均SARはMRスキャナのコンソール上に表示された。
植込み直後、MRスキャンをした場合、送受信RFコイル付3テスラ、Signa, General Electric Medical Systems 社製(ソフトウェアバージョン 9.0)MRシステムを用いてスキャンを行った非臨床試験において、画像アーチファクトはデバイス/内腔の中心線から約9mmの位置まで拡大した。	本ステントは動いたり、ずれたりしない。送受信RFコイル付3テスラ、Excite, General Electric Healthcare 社製(ソフトウェアバージョン G3.0-052B)MRシステムを用いてスキャンを行った非臨床試験において、画像アーチファクトはデバイス/内腔の中心線から約10mmの位置まで拡大した。

#### 4. 不具合・有害事象

##### 1) 不具合

本品の使用に伴い、以下のような不具合が発生する可能性がある。

- ・バルーンの破裂
- ・ステントの変形、つぶれ、又は断裂
- ・ステントの移動
- ・ステントの誤留置
- ・ステントのデリバリー困難
- ・カテーテルシャフト断裂
- ・カテーテル抜去困難
- ・ステント脱落
- ・ステント拡張不良
- ・血管壁へのステント圧着不良

##### 2) 有害事象

##### (1) 経皮的冠動脈診断及び治療に付随する有害事象

本品の使用に伴うその他の有害事象には、経皮的冠動脈診断(血管造影法及び血管内超音波(IVUS)を含む。)及び治療に関連した有害事象がある。これらの有害事象には以下のものが含まれる。

- ・死亡
- ・心筋梗塞
- ・急性又は切迫冠閉塞
- ・冠動脈閉塞、穿孔、破裂、又は解離
- ・ネイティブ血管又はバイパスグラフトの破裂
- ・心タンポナーデ
- ・ステント留置血管の再狭窄
- ・カテーテル挿入部位疼痛、血腫、出血
- ・輸血を必要とする出血
- ・不安定狭心症
- ・不整脈(心室細動を含む)
- ・アレルギー反応(造影剤、抗血小板療法、ステント材質、又は薬剤及びポリマーコーティングに対する。)
- ・塞栓症(空気、組織、デバイス、又は血栓)
- ・低血圧/高血圧
- ・感染又は発熱
- ・冠動脈攣縮
- ・動脈瘤、偽動脈瘤、又は動静脈瘻(AVF)
- ・血栓症(急性、亜急性、遅発性、超遅発性)
- ・緊急手術:末梢血管又は冠動脈バイパス術
- ・脳卒中/一過性脳虚血発作
- ・ショック/肺水腫
- ・末梢虚血/末梢神経障害
- ・心筋虚血
- ・徐脈/動悸

- ・脳血管障害
- ・心内膜炎
- ・敗血症
- ・腎不全

##### (2) ゾタロリムスに関する有害事象

ヒトへの静脈注射によるゾタロリムス投与(単回投与時最大900µg及び14日間反復投与時最大800µg)に付随する副作用には以下が含まれる。これらは本品を留置した時の潜在的有害事象であるが、本品にコーティングされているゾタロリムスの全身に対する影響は不明である。

- ・貧血
- ・投与部位反応
- ・下痢
- ・皮膚乾燥
- ・頭痛
- ・血尿
- ・感染
- ・疼痛(腹部、関節)
- ・発疹

- この投与量は、48mmのステント(薬剤用量480µg)を植込んだ時予想される曝露量に対して、 $C_{max}$ で約28倍に該当する。
- この投与量は、48mmのステント(薬剤用量480µg)を植込んだ時予想される曝露量に対して、 $AUC_{0-12h}$ で約15倍に該当する。

(詳細は「【薬剤に関する情報】1.ゾタロリムスに関する情報 3)原薬臨床」を参照のこと。)

なお、患者のゾタロリムスへの曝露量は、ステント長に直接比例する。ゾタロリムスの使用による副作用/合併症は完全には知られていない。

#### 5. 妊婦、産婦、授乳婦、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・禁止の項を参照)。

##### 2) 授乳婦への適用

ゾタロリムスがヒトの母乳から排出されるかどうかは不明である。乳児におけるゾタロリムスの薬物動態及び安全性プロファイルは不明である。多くの薬剤は母乳から排出され、乳児に対する有害事象が発生する可能性があることから、母体に対するステントの必要性を考慮した上で、断乳するか又はステントを留置するかを選択すること。乳児に対する有害事象については調べられていない。

##### 3) 小児への適用

18歳未満の小児患者における本品の安全性及び有効性は不明である。

##### 4) 子供を設ける予定のある患者への適用

子供を設ける予定のある患者(男性及び女性)に対して、適切かつ十分な対照比較試験は実施されていない。使用する場合、本品植込み前に効果的な避妊法を開始し、植込み後3か月間は続けるよう指導すること。関連した薬剤情報については「【薬剤に関する情報】1.ゾタロリムスに関する情報」を参照のこと。

#### 6. 過剰使用

ゾタロリムス及びポリマーコーティングの曝露量は留置ステントの数及び長さに関係する。ステント長が合計30mmを超える場合の安全性及び有効性は確認されていない[本品の臨床試験のプロトコルにおいて、緊急の場合を除き、患者に使用するステント長の合計は30mm以下と規定されていた。]

#### 【薬剤に関する情報】

##### 1. ゾタロリムスに関する情報

##### 1) 作用機序

ゾタロリムスの作用機序は、FKBP12に結合することにより、タンパク質キナーゼ mTOR(ラパマイシンの哺乳類標的)と三量体複合体を形成し、その活性を阻害するというものである。mTORの阻害は、mRNAの翻訳及び細胞周期制御に関連するタンパク質リン酸化反応事象の阻害につながる。

##### 2) 代謝

ゾタロリムスは肝臓で酸化的代謝を受け、親薬物の脱メチル化代謝物及びヒドロキシル化代謝物を生成する。さらに代謝が促進されると、ヒドロキシルデスマチル代謝物及びジヒドロキシルデスマチル代謝物が生成される。ゾタロリムスの酸化的代謝の主な触媒はCYP3Aファミリーの酵素である。ゾタロリ



ムスは CYP3A 依存活性の競合阻害剤であるが、その 50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)の値(3μM 以上)は、薬剤溶出型ステントの植込み後に予想される全身濃度の何倍も高い。ステントの植込みを受けた患者のゾタロリムスの血中濃度は 0.004μM 未満であると予想されるため、臨床的に重大な薬物間相互作用が起こる可能性は低いことが示唆されている。放射性標識試験によって、その主な排出経路は糞中排泄であり(82.0%)、尿中排泄は投与量の 6.2%(合計)であることが確認されている。

3) 原薬臨床

健康人にゾタロリムスを静脈内投与し、その薬物動態活性を測定した結果を以下に示す。

薬物動態パラメータ	200μg QD (N=15)		400μg QD (N=16)		800μg QD (N=16)	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
C <sub>max</sub> (ng/mL)	11.41 ±1.38 <sup>a</sup>	11.93 ±1.25	21.99 ±3.79	23.31 ±3.15	37.72 ±7.00	41.79 ±6.68
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	34.19 ±4.39 <sup>a</sup>	47.70 ±6.68	68.43 ±15.41	100.47 ±18.02	123.48 ±13.34	174.43 ±19.88
t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (h)		32.9 ±6.8		37.6 ±4.5		36.0 ±4.7

a N=16

b 調和平均±疑似標準偏差

14日間連続で静脈内投与したとき、ゾタロリムスは用量比例性を示した。1日あたりの未変化体の尿中排泄率は投与量の約 0.1%であり、ゾタロリムスの主な排出経路は腎排泄ではなかった。200、400 及び 800μg の反復投与において、ゾタロリムスの患者に対する忍容性は概して良好であった。試験期間中、理学的検査、バイタルサイン又は臨床検査値に臨床的に重大な変化はみられなかった。

下記の表に示すように、全体のステント長が 48mm(薬剤用量 480μg)では、最高血中濃度(C<sub>max</sub>)は 4.0ng/mL、血中濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>0-inf</sub>)は 162ng·h/mLと推定された。これらの計算は、ゾタロリムスの静脈内投与試験から計算した C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> の平均値に基づくものである。

単位	480μg 用量ステント	曝露量の倍数
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.0	27.69 <sup>a</sup>
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	162	15.06 <sup>b</sup>

a ゾタロリムスのヒト単回静脈内投与用量漸増試験の最大用量群(900μg)の C<sub>max</sub> 平均値(110.78)に基づいて計算した。

b ゾタロリムスのヒト反復静脈内投与用量漸増試験の最大用量投与(800μg QD×14日間)の全日の AUC<sub>0-inf</sub> 平均値(1~14日目、2,440ng·h/mL)に基づく。

また、ゾタロリムスによる有害事象については前述の「4.不具合・有害事象 2)有害事象(2)ゾタロリムスに関する有害事象」を参照のこと。

4) 薬剤相互作用

ゾタロリムスの薬剤相互作用については前述の「3.相互作用 1)併用注意(3)薬剤相互作用」を参照のこと。

5) 変異原性

*in vitro* 微生物復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験又は *in vivo* マウス小核試験において、ゾタロリムスの遺伝毒性は認められなかった。

6) がん原性

ゾタロリムスのがん原性を評価する長期的な動物試験は行われていない。本ステントのがん原性は、使用している材質の種類及び量、並びにゾタロリムスの放出期間が限定されていることから、ごくわずかであると予想される。

7) 生殖毒性

雌ラットに対してゾタロリムスが最大 100μg/kg/日(300μg のゾタロリムス<sup>※</sup>がコーティングされた本ステントにより生ずる総血中濃度の約 14 倍)経静脈的に投与された際、ゾタロリムス投与が雌ラットの受胎能及び初期胚発生に与える影響は見られなかった。

雄ラットにおいては、最大 30μg/kg/日(300μg のゾタロリムスがコーティングされた本ステントにより生ずる総血中濃度の約 17 倍)のゾタロリムスが経静脈的に投与された際、受胎能に影響は見られなかった。

また、28日間、30μg/kg/日を超える量のゾタロリムスが雄ラットに経静脈的に投与された結果、精子数及び精子運動能低下、並びに精子放出の失敗が観察された。

さらに、30μg/kg/日及びそれ以上(300μg のゾタロリムスがコーティングされた本ステントにより生ずる総血中濃度の約 30 倍)のゾタロリムスがラットに経静脈的に投与された際、精巣生殖細胞の変性及び組織学的病変が観察された。

※ゾタロリムス 300μg は 30mm ステントの標準薬剤量である。

8) 妊娠

ラットに対して、ゾタロリムスが 25μg/kg/日及びそれ以上(300μg のゾタロリムスでコーティングされた本ステントにより生ずる総血中濃度の約 3 倍)、経静脈投与された際、胚/胎児毒性が観察された。胚毒性は胎児の体重減少及び胎児の骨形成の遅延として現れたが、この試験においては重篤な胎児奇形、死亡又は軽微な胎児の異常は観察されなかった。

妊娠しているウサギに、母動物への毒性用量である 30μg/kg/日(300μg のゾタロリムスでコーティングされた本ステントにより生ずる総血中濃度の約 13 倍)のゾタロリムスが投与された際、胚又は胎児に対する影響は観察されなかった。

9) 授乳

授乳に関するゾタロリムスの情報については前述の「5.妊婦、産婦、授乳婦、小児等への適用 2)授乳婦への適用」を参照のこと。

2. ゾタロリムスの類似化合物に関する情報

ゾタロリムスは、脂溶性を変えるためにラパマイシン(シロリムス)の 40 位のヒドロキシル基をテトラゾール環に置換した類似化合物である。ゾタロリムスの使用に関連する可能性のある実際の副作用/合併症については完全には知られていない。以下に参考までにリムス系薬剤ラパマイシンの経口剤の既知の副作用及び薬剤相互作用を記載する。

1) ゾタロリムス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 <sup>a,b</sup>	3%以上 20%未満
全身系	腹痛、無力症、背部痛、胸痛、発熱、頭痛、疼痛	腹部膨満、肥満、腫水、フラグモニー、悪寒、顔面浮腫、インフルエンザ候群、全身性浮腫、ヘルニア、感染症、リンパ腫、倦怠感、骨痛、腹膜炎、敗血症	
心血管系	高血圧	心房細動、うつ血性心不全、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 <sup>a</sup> 、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-尿毒性症候群)	
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、高カルウム血症 <sup>a</sup> 、高脂血症、低カルウム血症、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上昇、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 GOT 上昇、血清 CPT 上昇、体重減少	
筋骨格系	関節痛	関節症、骨感死、肢の痙攣、筋肉痛、骨粗鬆症、アタニー	
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、咳痰亢進、鼻出血、低酸素症、肺浮腫、胸膜渗出物、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎	
皮膚及び付属器	痒疹、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、腎臓痛、腎尿管細管壊死、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	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sporin 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 7 版)から抜粋

2) ソタロリムの類似化合物の薬剤相互作用  
 ラパマイシン経口剤の既知の薬剤相互作用を以下に示す。

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7版)から抜粋		
薬剤名等	シロリム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、シロリムのC <sub>max</sub> 、T <sub>max</sub> 、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、シロリムの最終相t <sub>1/2β</sub> は変化しなかった。シロリム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	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20mgを単回投与すると、シロリムのクリアランスは5.5倍(範囲=2.8-10)に増加し、AUC及びC <sub>max</sub> がそれぞれ平均で82%及び71%減少した。リファンピシ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例にシロリム経口剤10mgとジルチアゼム120mgを同時に経口投与したところ、シロリムの生物学的利用率に影響を受け、シロリムのC <sub>max</sub> 、T <sub>max</sub> 、AUCがそれぞれ1.4倍、1.3倍、1.6倍に増加した。シロリムは、ジルチアゼム又はその代謝物であるデアセチルジルチアゼム及びデスメ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。	
シクロスポリン	健康志願者24例に、2種類のシロリム経口剤を用いて、シクロスポリンとシロリム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、シクロスポリン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10mgを経口投与すると、シロリムの平均AUCは33~80%、平均C <sub>max</sub> は33~58%、併用により増加した。シロリムの半減期は影響を受けなかった。シクロスポリンの平均AUCと平均C <sub>max</sub> にも影響はなかった。健康志願者33例に、シロリム5mgを単回投与、あるいはシクロスポリン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。シクロスポリン投与2時間前にシロリムを投与した場合のC <sub>max</sub> とAUCは、シロリム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のC <sub>max</sub> とAUCは、シロリム単回投与の場合の126%及び141%であった。	
エリスロマイシン	健康志願者24例に、シロリム経口剤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。シロリムのC <sub>max</sub> 及びAUCは、それぞれ4.4倍、及び、4.2倍に増加し、T <sub>max</sub> は0.4時間延長した。エリスロマイシンのC <sub>max</sub> 及びAUCは、それぞれ1.6倍、及び、1.7倍に増加し、T <sub>max</sub> は0.3時間延長した。	
ベラパミル	健康志願者26例に、シロリム経口剤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。シロリムのT <sub>max</sub> には変化がなかったが、C <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 及びAUCは、ともに1.5倍に増加し、T <sub>max</sub> 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、ジシキシン、グリベンクラミド、ニフェジピン、ナルゲストレル/エチルエステルラジオール、ブレドニゾン、スルファトキサゾール/トリメタプリム	
その他の薬物相互作用	以下の薬剤は、シロリム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:クロタゾール、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、ジサマイシン ・消化管運動賦活調整剤:シサプリド、メクログラミド ・その他の薬物:プロモクリプラチン、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、フェニトイン 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によるシロリムの代謝を抑制するおそれがある。	
セイヨウトギリウ含有食品	セイヨウトギリウ(Hypericum perforatum)は、CYP3A4とP-糖たんぱく(P-gp)を誘導する。シロリムは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トギリウを摂取すると、シロリム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チフス等があるが、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7版)から抜粋		

【臨床成績】

1. 臨床試験

新規病変を有する冠動脈疾患患者に対し実施された臨床試験の主な結果を表3に示す。ENDEAVOR II 臨床試験は二重盲検、無作為化試験であり、ベアメタルステント(メドトロニック社ドライバーステント)を対照群として海外で実施された。ENDEAVOR Japan は本邦で実施された単群の臨床試験である。ENDEAVOR II は36か月、ENDEAVOR Japan は9か月のデータを記載している。

表3 ENDEAVOR Japan 及び ENDEAVOR II 臨床試験成績

	ENDEAVOR II		ENDEAVOR Japan
	本品エンデバーステント(症例数)	対照ベアメタルステント(症例数)	本品エンデバーステント(症例数)
病変成功率	99.7%(585/587)	100.0%(589/589)	100.0%(99/99)
手技成功率	97.3%(571/587)	97.1%(572/589)	98.0%(97/99)
デバイス成功率	98.8%(583/590)	99.2%(585/590)	97.0%(96/99)
術後9か月 MACE 発生率	7.3%(43/592)	14.4%(85/591)	5.2%(5/97)
術後9か月 TVF 発生率	7.9%(47/592)	15.1%(89/591)	5.2%(5/97)
術後9か月 TLR 発生率	4.6%(27/592)	11.8%(70/591)	3.1%(3/97)
術後9か月 TVR 発生率	5.6%(33/592)	12.5%(74/591)	3.1%(3/97)
術後8か月ステント内バイナリ再狭窄率	9.5%(25/264)	33.2%(88/265)	8.2%(8/98)
術後8か月セグメント内バイナリ再狭窄率	13.3%(35/264)	34.7%(92/265)	8.2%(8/98)
術後36か月 MACE 発生率	12.0%(69/577)	20.7%(120/579)	-
術後36か月 TVF 発生率	12.8%(74/577)	21.4%(124/579)	-
術後36か月 TLR 発生率	7.3%(42/577)	14.7%(85/579)	-
術後36か月 TVR 発生率	9.5%(55/577)	17.6%(102/579)	-

MACE: 主要心事故(死亡、Q波/非Q波心筋梗塞、緊急CABG又は標的病変の再行再建術)  
 TVF: 標的血管不全(心臓死、Q波/非Q波心筋梗塞、臨床的定義に基づく標的血管の再行再建術)  
 TLR: 臨床的定義に基づく標的病変の再行再建術(再PCI又はCABG)  
 TVR: 臨床的定義に基づく標的血管の再行再建術(再PCI又はCABG)  
 ステント内バイナリ再狭窄率: ステントの範囲を超えない領域において50%以上の径狭窄度を有する患者の比率  
 セグメント内バイナリ再狭窄率: ステントの両端より外側5mmの範囲を含む領域において50%以上の径狭窄度を有する患者の比率

2. 本邦での薬物動態(PK)試験成績(ENDEAVOR Japan PK)

本邦で行われたソタロリムの薬物動態試験のパラメータ(平均値±標準偏差)を表4に示す。

表4 ENDEAVOR Japan PK のパラメータ

ENDEAVOR Japan PK	180(N=7)	240(N=8)	300(N=2 <sup>a</sup> )
ソタロリム質量標準値(µg)			
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1.799±0.530	3.137±0.482	3.188
T <sub>1/2</sub> (h)	59.8±11.2	54.0±7.8	91.9 <sup>c</sup>
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	69.35±19.20	100.06±7.23	127.91

- a N ≤ 2 の場合、標準偏差は示さなかった。
- b 調和平均値±疑似標準偏差
- c 調和平均のみ

3. 海外での薬物動態(PK)試験成績(ENDEAVOR II PK)

海外における薬物動態試験である ENDEAVOR II PK において、ソタロリム投与量が300µgの場合、C<sub>max</sub>=2.45±0.40(ng/mL)、T<sub>1/2</sub>=19.0±8.8(h)、AUC<sub>0-∞</sub>=63.22±27.90(ng·h/mL)であった。(値はいずれも平均値±標準偏差。但し、T<sub>1/2</sub>については調和平均値±疑似標準偏差。)

4. ENDEAVOR Japan 本邦臨床試験におけるステント血栓症発現率

ENDEAVOR Japan において、本品によるステント血栓症発現率は、プロトコル定義に基づくと、9か月で0%(0/97)であった。なお、ARCのステント血栓症の定義に基づき、独立した事象判定委員会により盲検下で全ての事象の再判定が行われた結果、9か月で0%(0/97)であった。ARC定義については文献2)を参照のこと。

5. ステント血栓症に関する ENDEAVOR 海外臨床試験の統合解析

ENDEAVOR 海外臨床試験の統合データに対して行われた ARC のステント血栓症の定義に基づく再判定結果を表5及び表6に示す。

表5 手技後12か月までのステント血栓症に関する ENDEAVOR 海外臨床試験の統合解析結果

ステント血栓症の定義	手技後12か月までのステント血栓症発現率 <sup>a</sup>		
	本品(2,133 症例)	ベアメタルステント(599 症例)	p 値
<b>プロトコル定義</b>			
合計	0.5%(10/2,093)	1.2%(7/599)	0.073
<b>ARC 定義</b>			
合計(Definite+Probable)	0.6%(13/2,093)	1.4%(8/599)	0.106
急性(24時間以内)	0.1%(3/2,093)	0.2%(1/599)	1.000
亜急性(24時間超~30日)	0.2%(4/2,093)	1.0%(6/599)	0.010
遅発性(30日超~12か月)	0.3%(6/2,093)	0.2%(1/599)	1.000
合計(Definite+Probable+Possible)	1.0%(21/2,093)	1.9%(11/599)	0.129

※ENDEAVOR I: 4年、ENDEAVOR II 及び ENDEAVOR II-CA: 3年、ENDEAVOR III: 2年、ENDEAVOR IV 及び ENDEAVOR PK: 1年のデータを統合した解析結果に基づく。

表 6 手技後 36 か月までのステント血栓症に関する  
ENDEAVOR 海外臨床試験の統合解析結果

ステント血栓症の定義	手技後 36 か月までのステント血栓症発現率*		
	本品(994 症例)	ベアメタルステント (599 症例)	p 値
<b>プロトコール定義</b>			
合計	0.4%(4/960)	1.2%(7/579)	0.114
<b>ARC 定義</b>			
合計(Definite+Probable)	0.6%(6/960)	1.6%(9/579)	0.105
急性(24 時間以内)	0.2%(2/960)	0.2%(1/579)	1.000
亜急性(24 時間超～30 日)	0.2%(2/960)	1.0%(6/579)	0.059
遅発性(30 日超～12 か月)	0.1%(1/960)	0.2%(1/579)	1.000
超遅発性(12 か月超～36 か月)	0.1%(1/960)	0.2%(1/579)	1.000
合計(Definite+Probable+Possible)	1.1%(11/960)	2.8%(16/579)	0.026

\* ENDEAVOR I : 4 年、ENDEAVOR II 及び ENDEAVOR II-CA : 3 年のデータを統合した解析結果に基づく。

**【保証責任の放棄(適用される法律以外は一切の保証責任を負わない)】**

本品は、販売するにあたり細心の注意を払ってデザイン、製造、テストされているが、様々な理由により所期の機能を十分に発揮できない可能性がある。製品ラベルに詳しい警告事項が記載されており、これらの警告事項はここに規定する保証責任の放棄と不可分の一体をなすものである。日本メドトロニック社は本品に関して明示および黙示の一切を保証しない。日本メドトロニック社は、保証、契約、不法行為などのいかなる原因に基づく請求であっても、本品の使用、欠陥又は不良により発生する一切の偶発的及び間接的損害に対して責任を負わない。

上述の保証の除外及び制限は、適用される強行法規に反することを意図したものではない。この保証責任の放棄に含まれる、いかなる部分又は条件が管轄裁判所によって違法、効力がない、又は準拠法に違反すると判断された場合でも、この保証責任の放棄のその他の部分はそれによって影響されず、この保証責任の放棄は無効と判断された部分を含まなかったものとして、すべての権利及び義務を解釈し、これを適用するものとする。

**【貯蔵・保管方法及び使用期間等】**

1. 貯蔵・保管方法

室温保管

2. 有効期間

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 ENDEAVOR I、ENDEAVOR II、ENDEAVOR II-CA、ENDEAVOR III、ENDEAVOR IV、ENDEAVOR Japan、ENDEAVOR US PK 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 21 年 3 月 24 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】**

- 1) Nickel And Molybdenum Contact Allergies In Patients With Coronary In-Stent Restenosis. Lancet 2000; Dec.; 356: 1895-1897.
- 2) Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. Circ 2007; 115:2344-51

**【文献請求先】**

文献請求先: 日本メドトロニック株式会社  
住所: 東京都港区東新橋 2 丁目 14 番 1 号  
コモディオ汐留  
問い合わせ窓口: カーディオ・バスキュラー事業部  
電話番号: 03-6430-2014

**【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】**



**Medtronic**

【製造販売業者】

日本メドトロニック株式会社

〒105-0021

東京都港区東新橋 2 丁目 14 番 1 号コモディオ汐留

【連絡先】

カーディオ・バスキュラー事業部 TEL:03-6430-2014

【製造業者】

製造業者:メドトロニックバスキュラー社

Medtronic Vascular, Inc.

製造所所在国: アイルランド

【別添】

薬食審査発第0324002号

薬食安発第0324007号

平成21年3月24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「エンデバーコロナリーステン  
トシステム：承認番号 22100BZX00247000」（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3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3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21年9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。

【別添】

薬食審査発第0324003号

薬食安発第0324008号

平成21年3月24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「エンデバーコロナリーステントシステム：承認番号 22100BZX00247000」（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3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3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21年9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)

第一三共株式会社

マルコ製薬株式会社

日医工株式会社

テイコクメディックス株式会社

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