

薬食審査発第0324005号

薬食安発第0324010号

平成21年3月24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



抗血小板剤及びエンデバーコロナリーステントシステムの
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「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

- 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。

【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ステント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ペンダブルタイプで、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

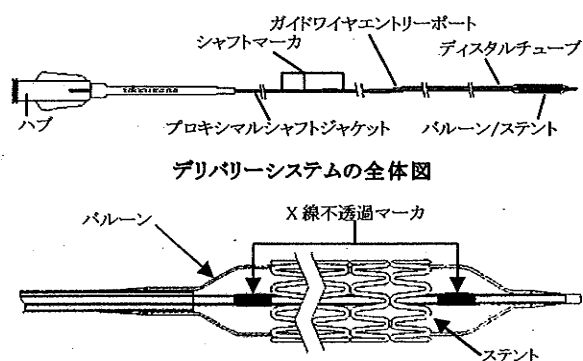
バルーンにあらかじめマウントされ、ホスホリルコリン(PC)ポリマー及びゾタロリムスでコーティングされたコバルト合金製のステント

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

ラピッドエクスチェンジ(RX)デリバリーシステム

<構造図>



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(1.5lb)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(圧がかかっていない状態)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か同じであること。
 - (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。

- 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接触したり、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ふ恐れがあるため]。
- 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ドリ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(圧がかかっていない状態)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、側枝の開存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、ガイドリ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ドリ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ドリ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

マーカがガイドリ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。ガイドリ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ドリ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ドリ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、又はその両方を損失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 of 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ー血管形成術

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)又はレーザー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_{max} (最大血中濃度)は影響を受けない一方、 AUC_{0-12} (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

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(IC₅₀)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つて、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 _{max} (ng/mL)	11.41 ± 1.38*	11.93 ± 1.25	21.99 ± 3.79	23.31 ± 3.15	37.72 ± 7.00	41.79 ± 6.68
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	34.19 ± 4.39*	47.70 ± 6.68	68.43 ± 15.41	100.47 ± 18.02	123.48 ± 13.34	174.43 ± 19.88
t _{1/2} ^a (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_{max})は 4.0ng/mL、血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-inf})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_{max} 及び AUC_{0-inf} 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 _{max} (ng/mL)	4.0	27.69 ^a
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	162	15.06 ^b

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_{max} 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_{0-inf} 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*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バマイシン(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バ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バマイシン経口剤の副作用を以下に示す。

	発現頻度 20%以上 ^{a,b}	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、膨満、腹水、フレグモーネ、悪寒、顔面浮腫、インフルエンザ様候群、全身性浮腫、ヘルニア、感染症、リンパ腫、倦怠感、骨髄痛、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、嘔下障害、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 ^a 、血小板減少	斑状出血、白血球増加症、リンパ節腫、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、高カリウム血症 ^a 、高脂血症、低カリウム血症、低リン酸血症、末梢性浮腫、体重増加	アンジオン、アルカリホスファターゼ増加、BUN 上昇、クレアチンホスファターゼ上昇、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 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、発熱亢進、鼻出血、低酸素症、肺浮腫、胸膜腔液、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎
皮膚及び付属器	痤瘡、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
泌尿生殖器系	尿路感染症	アルブミン尿、膀胱痛、無尿、血尿、水腎症、インポテンシ、腎臓痛、腎尿管管壊死、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 7 版)から抜粋

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
プロトコール定義			
合計	0.4%(4/960)	1.2%(7/579)	0.114
ARC 定義			
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
遅急性(30 日超～12 か月)	0.1%(1/960)	0.2%(1/579)	1.000
超遅急性(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
コモディオ沙留
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 号コモディオ沙留

【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

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。

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。