

平成21年2月26日

厚生労働省御担当者 各位

〔照会先〕

厚生労働省 医薬食品局

審査管理課 医療機器審査管理室

担当：江原（内線2912）

希少疾病用医療機器の指定について

希少疾病用医療機器の指定については、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定を行っているところです。今般、希少疾病用医療機器の指定について審議が行われましたので、答申を受け、所定の手続を経た上で指定を行う予定です。

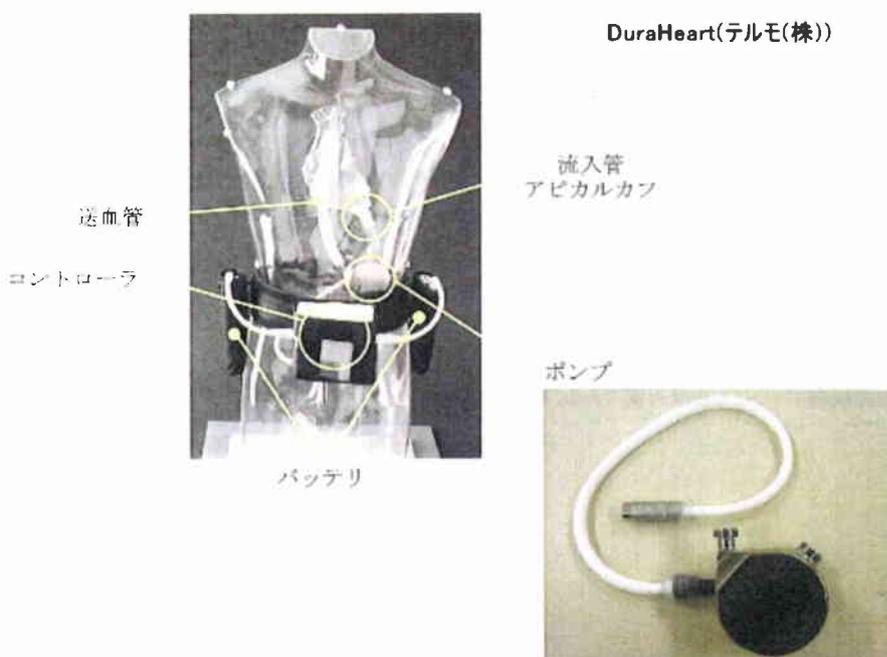
※) 希少疾病用医療機器の指定は、直ちに医療機器の製造販売承認に結びつくものではありません。

〔裏面に続く〕

審議品目

医療機器の名称	植込み型補助人工心臓システム
予定される使用目的、効能又は効果	本品は、末期的心不全患者で心臓移植が必要な症例に対して循環改善を目的として使用される植込み型左心補助人工心臓である。
申請者の名称	テルモ株式会社

本品は小型で軽量な磁気浮上型遠心ポンプを採用しており、吐出圧120mmHgで8L/minの循環流量を確保でき、ポンプの許容流量については既承認の第一世代の拍動流型ポンプである「ノバコア 左室補助人工心臓システム」と同様である。またポンプ本体を腹腔内に植込むためのポケットを作る点では「ノバコア 左室補助人工心臓システム」と同様であるが、本品は、小型・軽量であることから心臓周辺の内臓圧迫の影響が少ないと考えられる。また、非臨床試験により、本品の長期耐久性が確認されている。欧州臨床試験においては2007年6月時点で33人の患者に本品が使用され、高いQOLが得られており、生命予後改善効果は高いと考えられる。本品は心臓移植のドナー心の絶対的不足を補うものとして行われてきた補助人工心臓を用いた治療法において、従来の補助人工心臓と比較して、有効性及び安全性の観点から著しく高い使用価値を期待できると考える。



(オルソ-K 報道発表用資料)

1	類別	機械器具 72 視力補正用レンズ
2	一般的名称	角膜矯正用コンタクトレンズ (新設予定)
	販売名	オルソ-K
3	申請者名	株式会社アルファコーポレーション 代表取締役 山本 輝一
4	構造・原理の概要	種類：オルソケラトロジー用酸素透過性ハードコンタクトレンズ 構造：オルソケラトロジーの効果を発揮するために、レンズ内面の中央部分が、周辺部分よりフラットにデザインされた複数のカーブから構成される。 (別紙1：図解①②) 原理：本品を就寝時に装用し、就寝中に角膜中央部の角膜形状を変化させ、レンズ脱後の裸眼視力を矯正する。(別紙2：図解③)
5	使用目的 効能又は効果	使用目的： 近視及び近視性乱視の患者に対し、本品の就寝時装用を行うこと によって、角膜の形状を変化させ、脱後の裸眼視力を矯正する。 効能又は効果： 近視及び近視性乱視〔球面度数：-1.00D～-4.00D、円柱度数：0.00D ～-1.00D、(ただし等価球面度数：0.00D～-4.00D)、角膜屈折力： 40.00D～46.25D〕の視力補正 (別紙3：効能又は効果の概要)
6	操作方法・ 使用方法	<ul style="list-style-type: none">● 本品は、角膜の生理や疾患ならびに眼光学に精通し、本品に関する所定の講習を受講した眼科専門医により処方される。● 本品の使用方法は、就寝前に装用し、起床時にははずす。● 装用方法は、通常のハードコンタクトレンズとほぼ同様であるが、起床時にははずす場合において、本品が動くことを確認した上でははずす。● 装用時間は個々の患者に必要な近視矯正の量及び角膜の応答性、装用開始後の裸眼視力矯正効果に基づいて決定される。● レンズケア 通常のハードコンタクトレンズとほぼ同様である。● 定期検査 一般的な定期検査は、装用開始日、装用開始から1日目、1週間目、2週間目、1カ月目、3カ月目に実施し、その後は3カ月に1度ずつ行なう。
7	備考	医療機器のクラス分類：クラスⅢ (高度管理医療機器) 申請年月日 : 平成18年12月4日 申請区分 : 臨床試験あり (新医療機器) 製造国 : 日本 添付文書 (案) : 別紙4のとおり

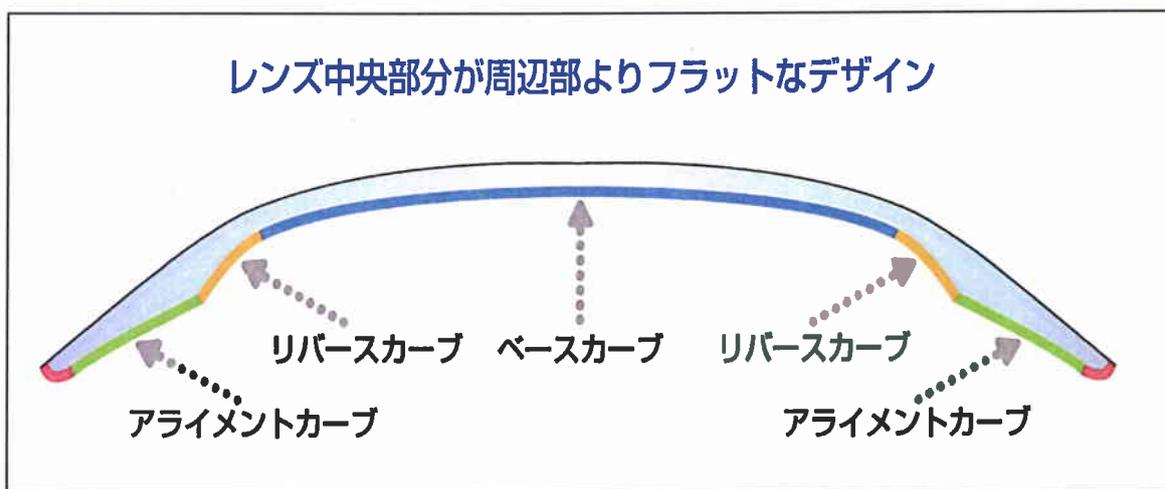
就寝時装用オルソケラトロジー用コンタクトレンズは、2004年米国FDAに承認されており、オルソケラトロジーは既に海外で普及している近視矯正法である。

本品は、手術をすることなく、就寝時に装用することにより角膜の形状を変化させ、一時的に屈折異常を改善するものである。装用を中止して一定期間おくことで、角膜形状と視力は装用開始前の状態に戻る。また、角膜に対する安全性は弊社の臨床試験で確認されている。

製品の構造・原理

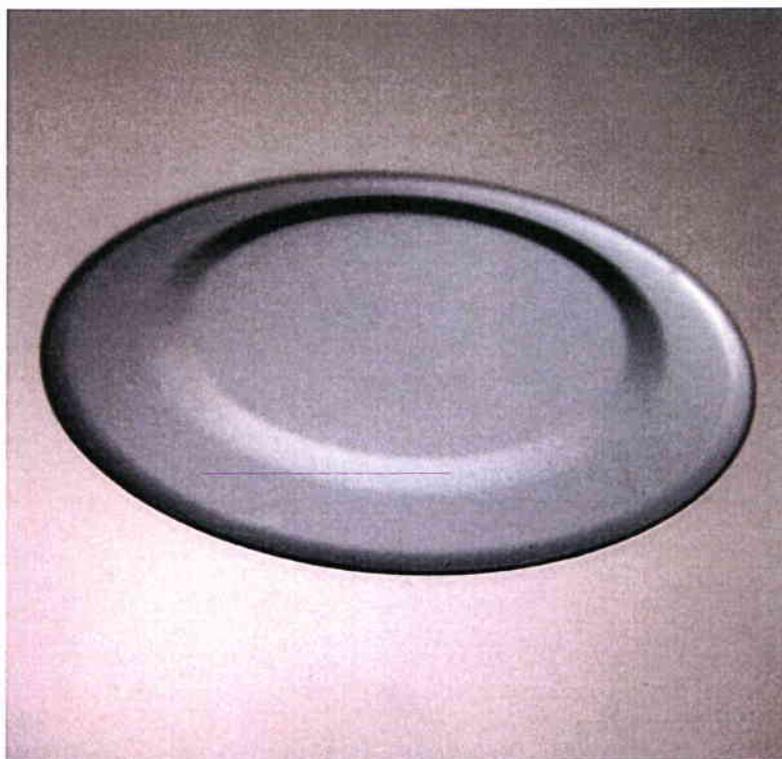
本品は、従来の視力補正用酸素透過性ハードコンタクトレンズと異なり、就寝時に角膜形状を変化させて近視矯正を行うことが大きな特徴である。また、レンズの構造自体も、従来の視力補正用酸素透過性ハードコンタクトレンズと異なり、レンズ内面は、角膜前面をフラットにするためのベースカーブ（レンズ中心部）、その外側にある急峻なリバースカーブ等、複数のカーブで構成されている。

【図解①：製品内面形状の断面図】

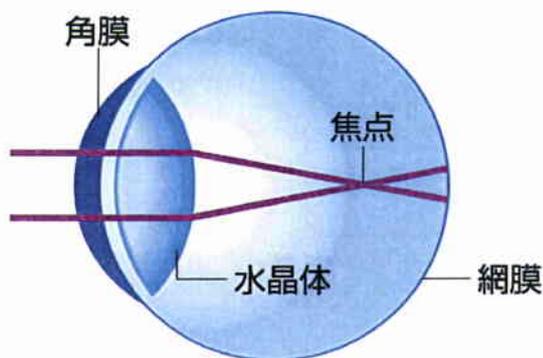


【図解②：製品外観写真】

オルソ-K：オルソケラトロジー用酸素透過性ハードコンタクトレンズ



【図解③：原理】

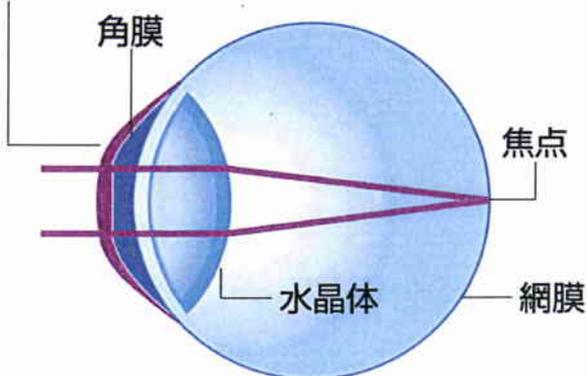


装用前：近視の状態

眼は入ってきた光を角膜と水晶体で屈折させ、網膜上で焦点を合わせることで像として捉えている。近視の場合は、この焦点が網膜より手前で結ばれ像がぼやけて見える

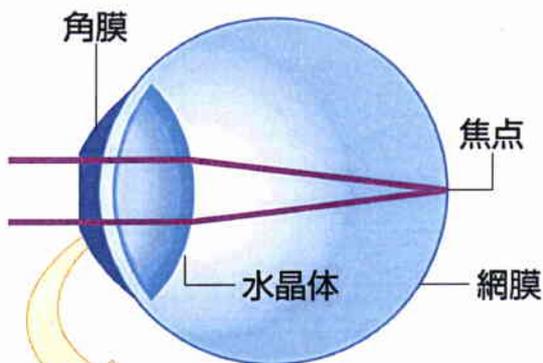


オルソケラトロジー用レンズ



装用中

本品を就寝時に装用することにより、角膜前面の形状が平坦化され、焦点が網膜上で結ばれるようになる。



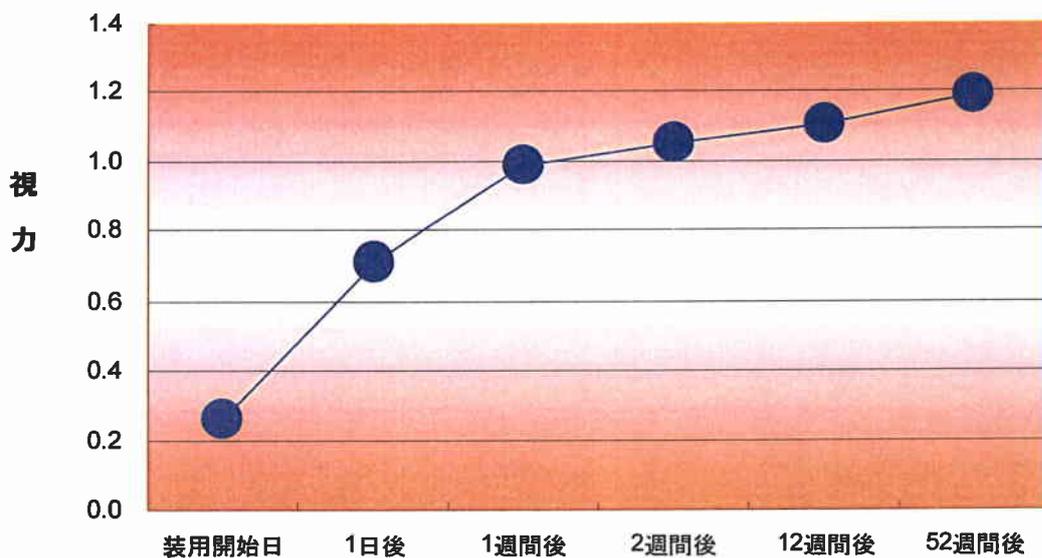
脱後

変形された角膜は形状を一定の時間保てるため、本品脱後の裸眼視力は一定時間改善される。



【本品の効果又は効能の概要】

本品の臨床的有効性と安全性を、2 医療機関にて 48 症例（96 眼）を対象に、52 週間の観察を実施した。以下は、弊社臨床試験における、本品を装用開始してからの被験者の裸眼視力の経時変化（平均値）である。装用開始時に約 0.2 であった視力が装用開始後変化して約 2 週間で視力が安定した。その後 1.0 以上の視力が維持されていることがわかる。



[添付文書(案)]

2008年0月0日作成(新様式第1版)

機械器具 72 視力補正用レンズ
 高度管理医療機器 角膜矯正用コンタクトレンズ(新設予定) 00000000
 販売名 オルソ-K 医療機器製造販売承認番号 000000000000000

【警告】

- 眼科専門医が所要の講習を受講して、適切に適応患者を選択すること。なお「重要な基本的注意」も参照のこと
- 未成年者については、有効性、安全性が確立していない(臨床試験は20才以上で行われている)。
- 本品を処方する際には、以下の事項を含めた十分なインフォームドコンセントを行うとともに、患者に以下の点を含めた適切な使用方法を指導すること。
 - a) 本品を長期間使用した場合の安全性は確認されていないこと。
 - b) 本品は、就寝時にのみ装用すること。また、本品は適切に使用しないと目的とする裸眼視力の矯正を得られないので、指示された装用スケジュールを守ること。装用を中止すると数日で裸眼視力は低下すること。
 - c) 本品を適切に使用しても、角膜内皮細胞の減少や巨大乳頭結膜炎などの眼障害が発症するおそれがあるので、自觉症状の有無にかかわらず、定期検査は必ず受診すること。
 - d) 本品を装用することにより、角膜潰瘍、角膜炎、角膜浸潤、角膜びらんなどの角膜上皮障害、角膜浮腫、虹彩炎、角膜新生血管などの眼障害の危険性が高くなるため、眼脂、充血、涙液過多、視覚の変化、異物感などの異常を感じた時や、レンズの破損に気がついた時は直ちに装用を中止し、速やかに眼科専門医を受診すること。
 - e) 本品やケア用品の取扱方法を誤ると、角膜潰瘍などの重い眼障害を発症し失明につながることもあるので、レンズの洗浄や保管は添付文書に従って適切に行うこと。

【禁忌・禁止】

- 医学的禁忌
 - a) 前眼部の急性及び亜急性炎症
 - b) 眼感染症
 - c) ぶどう膜炎
 - d) 角膜知覚低下
 - e) 角膜上皮欠損
 - f) 眼瞼異常
 - g) ドライアイ及び涙器疾患
 - h) オルソ-K装用に影響を与える程度のアレルギー疾患
 - i) レーザ角膜屈折矯正手術を受けた者

j) その他眼科専門医がオルソ-K装用に不適と判断した疾患

- 社会的禁忌
 - a) 眼科専門医の指示に従うことができない者
 - b) オルソ-Kを適切に使用できない者
 - c) 定期検査を受けられない者
 - d) オルソ-K装用に必要な衛生管理を行えない者
 - e) 極度に神経質な者
- 生活環境的禁忌
 - a) 常時、乾燥した生活環境にいる者
 - b) 職業として常時適正な視力が必要と眼科専門医が判断し、視力の変調により、職業の休止が困難な者

【形状・構造及び原理等】

- 組成

構成モノマー：ケイ素含有メタクリレート系化合物、フッ素含有メタクリレート系化合物、MAA等

着色剤：アントラキノン系着色剤

紫外線吸収剤：ベンゾフェノン系紫外線吸収剤

ハードコンタクトレンズ分類：クラスIII
- 標準製作範囲

レンズ直径：10.0mm, 10.6mm

ベースカーブ：7.50mm~9.90mm

頂点屈折力：+0.75D~+1.00D
- トライアルレンズの規格

レンズ直径：10.0mm, 10.6mm

ベースカーブ：7.50~9.90mm

頂点屈折力：+0.75D
- 原理

本品を就寝時に装用し、就寝中に角膜中央部の角膜形状を変化させ、レンズ脱後の裸眼視力を矯正する。

【使用目的、効能又は効果】

- 使用目的

近視及び近視性乱視の患者に対し、本品の就寝時装用を行うことによって、角膜の形状を変化させ、脱後の裸眼視力を矯正する。

- 効能又は効果
近視及び近視性乱視 {球面度数: -1.00D~-4.00D、円柱度数-1.00D 以下、ただし等価球面度数で-4.00D 以内、角膜屈折力 (40.00D~46.25D)} の視力補正

【品目仕様等】

酸素透過性: 104×10^{-11}
(cm^2/sec) \cdot ($\text{mLO}_2/\text{mL} \times \text{mmHg}$)
屈折率: 1.422 ± 0.002 (nD)
視感透過率: $81.0 \pm 5\%$

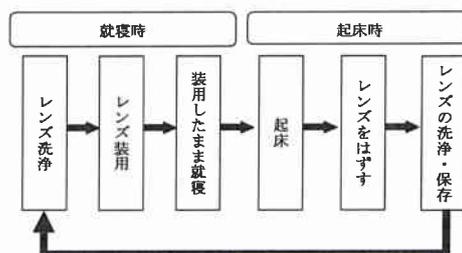
【操作方法又は使用方法等】

- 処方手順
 - a) 問診
 - b) 前眼部検査及び眼底検査
 - c) 視力検査
 - d) 涙液量検査
 - e) 角膜形状測定
 - f) 屈折検査
 - g) トライアルレンズの選定
 - h) テスト装用
 - i) 処方判定
 - j) 処方決定
処方の決定に際しては、レンズの頂点屈折力が+0.75Dのものを第一選択とする。
 - k) 患者指導
- 装着方法
 - a) レンズケースから本品を取り出し、洗浄保存液を2、3滴垂らし、よく擦り洗いを行った後、水道水で5~10秒間すすぐ。新品のレンズについても、同様に洗浄してから使用する。
 - b) レンズをはめる手の人差し指にのせて、装着薬をレンズの内面に滴下する。
 - c) 患者に下方視をさせ、レンズをのせている手の中指で下眼瞼をさげ、もう一方の手の人差し指で上眼瞼をあげる。
 - d) レンズを角膜にそっとのせる。
 - e) レンズが角膜にのったことを確認後、指を眼瞼からゆっくりはなし、患者に正面視させる。その後、レンズが角膜に正しくのっているか、痛みがないかを確認する。
- はずし方
 - a) 人工涙液点眼薬を点眼し、10~15秒間ほど待った後に、レンズが動くことを確認する。
 - b) 患者に正面視をさせ、片方の手の人差し指で下眼瞼を軽く押え、もう一方の手の人差し指で上眼瞼を軽く押える。
 - c) レンズが下眼瞼に入らないように人差し指で下眼瞼を固定したまま、上眼瞼でレンズのエッジ部をひっかけるようにしてはずす。
- 患者による装脱着
レンズの装着方法

- a) レンズを人差し指にのせ、装着薬をレンズの内面にたらす。
- b) もう一方の手の人差し指と人差し指で眼を大きくあける。
- c) レンズをゆっくりと眼に近づけ、黒眼の上にそっとのせる。
- d) 黒眼にのせたら、眼をあけていた指をゆっくり離し、まばたきする。

レンズのはずし方

- a) 人工涙液点眼薬を点眼し、10~15秒間ほど待った後に、レンズが動くことを確認する。
 - b) 眼を大きくあけて、レンズが黒眼に乗っていることを確かめる。
 - c) 両手の人差し指で上下のまつげの生え際を押さえ、レンズの下方を下まぶたで固定し、レンズの上方を上まぶたの縁で引っ掛ける。
 - d) ゆっくりと眼を閉じ、まぶたに挟まれたレンズを指で挟んで取り出す。
- 装用時間の決定
装用時間は個々の患者に必要な近視矯正の量及び角膜の応答性、装用開始後の裸眼視力矯正効果に基づいて決定する。
 - レンズケア
本品のレンズケアについて、以下のことを患者に指導する。
 - a) レンズケアを実施する前には、必ず手を洗ってすぐこと。
 - b) レンズケアの方法は、市販されている酸素透過性コンタクトレンズ用洗浄保存液で擦り洗いを行い、水道水ですすぎ、その後レンズケースに洗浄保存液を入れて完全に浸せきさせて保存すること。
 - c) レンズケアは、本品の性能を維持し、安全で快適な装用を続けるために必要不可欠であること。
 - d) 洗浄保存液の使用に際しては、洗浄保存液の添付文書を必ず読むこと。
 - e) 本品装用時にはレンズケースは空にし、洗浄してすすぐ、空気乾燥させること。また、一定間隔でレンズケースを取り替えること。
 - 使用スケジュール



● 定期検査



● 定期検査項目

- a) 問診
- b) 視力検査
- c) 角膜屈折力(曲率半径)検査
- d) 前眼部検査
- e) フィッティング検査
- f) レンズ検査

● 患者指導

- a) 必ず本品の添付文書をよく読み、表現や内容で分からないところがあれば眼科専門医に相談し、よく確認してから使用すること。添付文書はいつでも読めるように保管しておくこと。
- b) 「承諾書」と「管理手帳」の内容を守ること。
- c) 本品を使用して視力が安定するまでや、本品を休止して視力が元の状態に復元するまで、あるいは日中に視力が低下した場合の視力補正手段として、ディスプレイブルソフトコンタクトレンズや眼鏡等を適正に使用すること。
- d) 本品をより快適に使用するため、コンタクトレンズ装着薬あるいは人工涙液点眼薬等を使用すること。人工涙液点眼薬以外の使用を指導するときは、点眼薬の成分や防腐剤が本品に吸着し、眼や本品に悪影響を及ぼす恐れがあるので、本品をはずしている時に点眼する。

【使用上の注意】

〔重要な基本的注意〕

(装用前)

- 屈折力の安定した近視及び近視性乱視患者（過去1年以内の近視の変化量が $\pm 0.50D$ 以下である、あるいは、同期間において眼鏡及びコンタクトレンズの度数変更を行うことなく良好な視力を得られている）に使用すること。
- 40才前後からは老視が始まるので、近見視力の障害と眼精疲労の原因になることを患者に説明の上で慎重に適用すること。

(装用中)

- 装用時間による視力矯正効果は個人差があることから、個々の患者に対して適切な装用スケジュールを指示し、装用スケジュールを守って使用させること。
- 期待した視力矯正効果が出ない場合は、目標度数を超えて強い矯正をかける不適切なレンズを

選択せず、装用を中止すること。

- 本品の使用を中止すると数日で裸眼視力が低下することが確認されているので、視力補正手段として、ディスプレイブルソフトコンタクトレンズや眼鏡等を適正に使用するように指導すること。

〔不具合・有害事象〕

- 本品の装用により、以下のような他覚所見が発現する可能性があるため、必要に応じてレンズの装用を休止するなどの処置を取ること。
 - ・角膜上皮ステイニング・角膜上皮障害
 - ・球結膜充血・上眼瞼結膜乳頭増殖・鉄沈着
 - ・ディンプルベール・下眼瞼腫脹
 - ・球結膜下出血・麦粒腫・角膜新生血管
 - ・角膜浸潤・角膜潰瘍・角膜表皮剥離・虹彩炎
 - ・感染症・角膜浮腫・毛様充血

〔その他の使用上の注意〕

- 病気で体調が悪い時、薬剤の服用や点眼が必要な方、妊娠された方は、本品の装用に影響を及ぼす事がある。
- アレルギー疾患の方は、他の使用者よりも眼や皮膚の疾患が起こり易い場合がある。
- 車あるいはバイク等の運転や視力変化が心身の危険に結びつくような作業は、充分視力が安定してから行うよう指導する。
- 患者の訴えと対応
 - ・本品に慣れるまでは、軽い異物感やかゆみ、眼の充血、涙液分泌の増加、視力の不安定が発生することがある。これらの症状は徐々に軽減し、個人差はあるが通常1週間程度で消失する。しかし、症状が重い場合や長引く場合には、早めに眼科を受診するよう指導する。
 - ・装用に慣れてからも、次に記載するような症状が見られることがある。それぞれの対処方法で改善されない場合や他の症状が発生した場合には、速やかに眼科を受診するよう指導する。

a) レンズに不具合がある場合

症状	考えられる原因	対策
痛い 涙が出る	レンズが破損している	本品の装用を中止し眼科専門医の検査を受ける
見にくい 違和感がある	レンズが変形している	本品の装用を中止し眼科専門医の検査を受ける

b) 眼に疾患がある場合

症状	考えられる原因	対策
曇る 乾燥感がある	涙が少ない	本品の装用を中止し眼科専門医の検査を受ける
装用中の異物感、痛み、かゆみ	眼に傷がついている	
レンズをはずした後の痛み、充血		すみやかに眼科専門医の診察を受ける

c) 使用方法が適切でない場合

症状	考えられる原因	対策
曇る 違和感がある	十分に洗浄していない	擦り洗いを行うなど十分な洗浄をする それでも症状があるときは眼科専門医に相談する
装用直後にしみる、涙が多く出る、くもる	レンズに汚れがついている	本品の洗浄・すすぎを十分に行う 本品に異常がないかを確認する
	レンズに洗浄液の成分が残っている(すすぎ不足)	本品のすすぎを十分に行う

d) 処方が適切でない場合

症状	考えられる原因	対策
レンズがずれやすい 視界がぼやけたり、二重に見えたりする	レンズのカーブが合っていない	本品の装用を中止し眼科専門医の検査を受ける

【臨床成績】

平成16年6月から平成17年11月に、国内2施設において、20歳以上の視力の安定した近視、近視性乱視の患者48人(96眼)を対象とし、臨床試験を実施した。その結果有効性評価可能な94眼において、臨床試験終了時に裸眼視力が1.0以上得られたものは74眼(78.7%)であり、また安全性評価可能な96眼において、臨床試験中一度も不具合事象がなかった症例は89眼(92.7%)であった。角膜中心厚は装用開始12週後で統計的に有意に減少しており、12週後と52週後では有意差はなかった。12週後で角膜が薄くなったのは、本治療において角膜の形状が変化したこと起因するものと考えられた。また、眼圧は装用開始52週後に有意に減少した。経過観察中本品との因果関係を否定できない不具合

事象は、のべ959眼中角膜上皮ステイニング5眼、球結膜充血1眼、角膜上皮障害1眼であったが、いずれも軽度であった。

【貯蔵・保管方法及び使用期限等】

保管方法：直射日光を避けて保管

使用期限(EXP)：容器の上面ラベルに記載

【包装】

1枚入り

【製造販売業者及び製造業者の名称及び住所等】

製造販売業者及び製造業者

株式会社アルファコーポレーション

〒461-0001 名古屋市東区泉一丁目8番16号

お問い合わせ先

株式会社アルファコーポレーション

〒461-0001 名古屋市東区泉一丁目8番16号

TEL: 052-971-6000

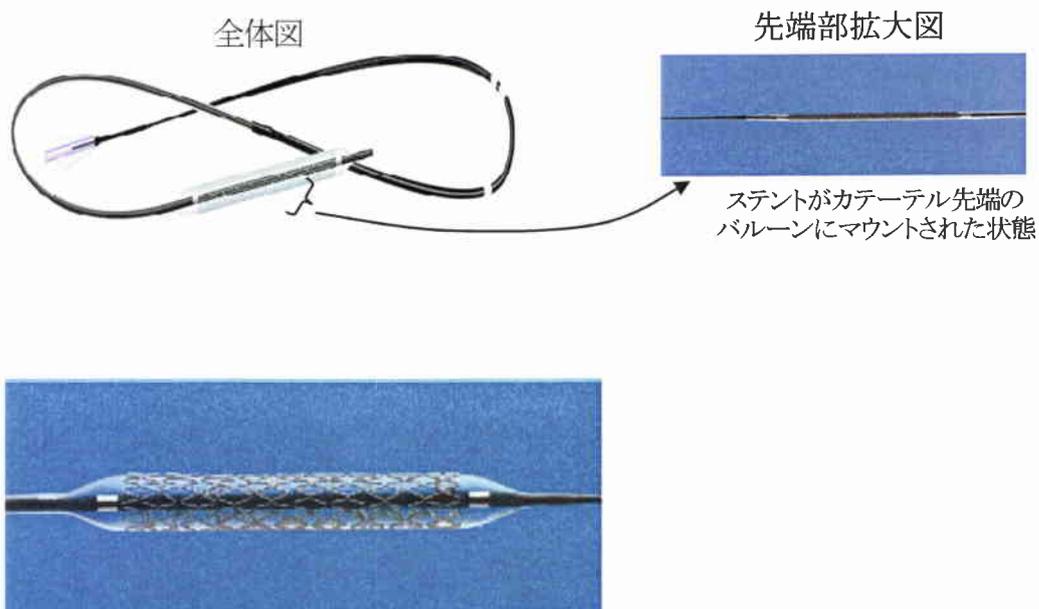
1	類別	機械器具 (07) 内臓機能代用器
2	一般的名称	冠動脈ステント
	販売名	エンデバーコロナリーステントシステム
3	申請者名	日本メドトロニック株式会社
4	構造・原理の概要	別紙1
5	性能・使用目的・効能・効果	対照血管径の範囲が 2.5mm から 3.5mm であり、新規の冠動脈病変(病変長 27mm 以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。
6	操作方法・使用方法	患者の大腿動脈又は上腕動脈等を穿刺し、標準的な経皮的冠動脈形成術方法により、血管穿刺部位から本品を挿入する。バルーン部に装着したステントを冠動脈狭窄病変部まで進め、バルーンを膨らませることでステントを拡張し、冠動脈の狭窄部を開存する。ステント留置後、バルーンを収縮させ、デリバリーシステムを体内から抜去して手技を終了する。 手技後は、ステント血栓症を予防する抗血小板療法が必要である。
7	備考	医療機器のクラス分類：クラス IV 輸入先国、製造業者名：米国、Medtronic Inc. 添付文書(案)：別紙 2 本品は、薬剤溶出型ステントであり、コバルトクロムニッケルモリブデン合金製のステントの表面にゾタロリムスとホスホリルコリン (PC) ポリマーの混合物がコーティングされている機器である。 [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。

構造・原理の概要

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。ステントはデリバリーシステムのバルーン部分にあらかじめマウントされており、デリバリーシステムにより冠動脈病変部に運ばれる。デリバリーシステムのバルーンを膨張することにより、ステントが拡張し留置されることで、血管の内腔を確保する。

ステント表面にはゾタロリムス及びホスホリルコリン (PC) ポリマーの混合物がコーティングされており、ステント留置部位でゾタロリムスが溶出することにより、当該部位でのステント内再狭窄の抑制が期待される。

エンデバーコナリーステントシステム



添付文書(案)



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ビ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、クロビ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、クロビ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ため、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か月間のクロビ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ビ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、クロビ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。

- ② 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。
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行うこと。
6. 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。
7. 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。
8. 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。
 - ゾタロリムス(薬剤)又はその構造類似体に対するアレルギーが明らかになっている患者
 - ホスホリルコリン(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¹⁾がありますので、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。)

- 1) 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

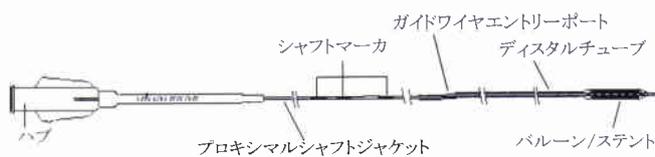
バルーンにあらかじめマウントされ、ホスホリコリン(PC)ポリマー及びゾタロリムスでコーティングされたコバルト合金製のステント

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。

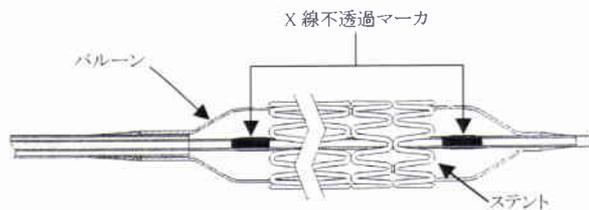
2. デリバリーシステム

ラピッドエクスチェンジ(RX)デリバリーシステム

<構造図>



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。

- 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をカテーテル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カテーテル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線不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り、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すること。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)	2.3	2.5	2.9	3.3

圧力	ステント内径 (mm)			
	2.5	2.75	3.0	3.5
7atm(709kPa)	2.3	2.6	2.9	3.4
8atm(811kPa)	2.4	2.7	3.0	3.4
9atm(912kPa)	2.4	2.7	3.0	3.5
10atm(1,013kPa)	2.5	2.7	3.1	3.5
11atm(1,115kPa)	2.5	2.8	3.1	3.6
12atm(1,216kPa)	2.5	2.8	3.2	3.6
13atm(1,317kPa)	2.6	2.8	3.2	3.6
14atm(1,419kPa)	2.6	2.9	3.2	3.7
15atm(1,520kPa)	2.6	2.9	3.3	3.7
16atm(1,621kPa)	2.6	2.9	3.3	3.8
17atm(1,723kPa)	2.7	3.0	3.3	3.8
18atm(1,824kPa)	2.7	3.0	3.4	3.8

* 推奨拡張圧 9atm(912kPa)

** 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。]。

- 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]。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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】

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。]。
- 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。]。
- 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。
- 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。
- 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)。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。]。
- 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。
- 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。
- 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。

- 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ク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。
- 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行

き、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】

- 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。
- 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

- 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

- 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_{0-12h} (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:525 Gauss/cm	空間勾配:720 Gauss/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°C 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°C 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に表示された。
植込み直後、MR スキャンをした場合、本ステントは動いたり、ずれたりしない。	
送受信 RF ボディコイル付 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。	送受信 RF ボディコイル付 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) ソタロリムスに関する有害事象

ヒトへの静脈注射によるソタロリムス投与(単回投与時最大 900 μ g*及び 14 日間反復投与時最大 800 μ g**)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ソ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、48 mm のステント(薬剤用量 480 μ g)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、48 mm のステント(薬剤用量 480 μ g)を植込んだ時予想される曝露量に対して、AUC_{0-_{inf}} で約 15 倍に該当する。(詳細は【薬剤に関する情報】1.ソタロリムスに関する情報 3)原薬臨床]を参照のこと。)

なお、患者のソタロリムスへの曝露量は、ステント長に直接比例する。ソ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

ソ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。乳児におけるソ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.ソタロリムスに関する情報]を参照のこと。

6. 過剰使用

ソ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ールにおいて、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. ソタロリムスに関する情報

1) 作用機序

ソ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の阻害につながる。

2) 代謝

ソ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-デスメチル代謝物及びジヒドロキシル-デスメチル代謝物が生成される。ソ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。ソタロリムスは CYP3A 依存活性の競合阻害剤であるが、その 50%阻害濃度(IC₅₀)の値(3 μ M 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0.004 μM 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	200 μg QD (N=15)		400 μg QD (N=16)		800 μg 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 ^a	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 ^a	47.70 ± 6.68	68.43 ± 15.41	100.47 ± 18.02	123.48 ± 13.34	174.43 ± 19.88
t _{1/2} ^b (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800 μg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48 mm(薬剤用量480 μg)では、最高血中濃度(C_{max})は4.0 ng/mL、血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-inf})は162 ng·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	480 μg 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(900 μg)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(800 μg QD × 14日間)の全日のAUC_{0-inf}平均値(1~14日目、2440ng·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100 μg/kg/日(300 μg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30 μg/kg/日(300 μg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、30 μg/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、30 μg/kg/日及びそれ以上(300 μg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300 μg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25 μg/kg/日及びそれ以上(300 μg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30 μg/kg/日(300 μg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ノ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

ラパマイシン経口剤の既知の副作用を示す。

次の有害事象は、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:

	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、肥満、腹水、フレグモニー、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、腰痛、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、顔赤、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 ^c 、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、高カルシウム血症 ^c 、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	アンダーシス、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、顔眠
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、インテンス、腎臓痛、腎尿管管壊死、夜間頻尿、乏尿、膿尿、陰囊浮腫、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%)	

Cypher ステント添付文書から抜粋

(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

2) ノタロリムスの類似化合物の薬剤相互作用
ラバマイシン経口剤の既知の薬剤相互作用を示す。

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
タクロリムス	同じ結合たん白質(FKBP)を通じて作用するため、シロリムスの薬効が減弱するおそれがある。
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、シロリムスの終末半減期は変化しなかった。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ダスアセチルジルチアゼム及びデスマ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 名に、2 種類のシロリムス経口剤を用いて、シクロスポ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。シクロスポリンの平均 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、エチルホ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の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、グリバンクラミド、ニフェジピン、ノルゲストレル/エチニルエストラジオール、ブレドニソロン、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、メクロプラミド ・その他の薬物: プロモクリプチン、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 によるシロリムスの代謝を抑制するおそれがある。
セイウオトギリソウ含有食品	セイウオトギリソウ(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 チファス等があるが、これに限らない。

Cypher スtent 添付文書から抜粋

【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tent)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 又は標的病変の再血行再建術)

TVF: 臨床的定義に基づく標的病変の再血行再建術(再 PCI 又は CABG)

TLR: 臨床的定義に基づく標的病変の再血行再建術(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

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)

本邦で行われたノタロリムス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 ^a)
ノタロリムス質量 標準値 (µg)			
C _{max} (ng/mL)	1.799±0.530	3.137±0.482	3.188
T _{1/2} ^b (h)	59.8±11.2	54.0±7.8	91.9 ^c
AUC _{0-∞} (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±擬似標準偏差

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、ノタロリムス投与量が 300µg の場合、C_{max}=2.45±0.40(ng/mL)、T_{1/2}=19.0±8.8(h)、AUC_{0-∞}=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_{1/2}については調和平均値±擬似標準偏差。)

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、プロトコール定義に基づくと、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*		
	本品(2133 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	0.5%(10/2093)	1.2%(7/589)	0.073
ARC 定義			
合計(Definite+Probable)	0.6%(13/2093)	1.4%(8/589)	0.106
急性(24 時間以内)	0.1%(3/2093)	0.2%(1/589)	1.000
亜急性(24 時間超～30 日)	0.2%(4/2093)	1.0%(6/589)	0.010
遅発性(30 日超～12 か月)	0.3%(6/2093)	0.2%(1/589)	1.000
合計(Definite+Probable+Possible)	1.0%(21/2093)	1.9%(11/589)	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
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。

【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「有効期間」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。

【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

【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。

【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