

平成20年7月30日
厚生労働省共用第7会議室
午後4時から

平成20年度第1回薬事・食品衛生審議会
医療機器安全対策部会

議事次第

1. 開会
2. 議事
 - (1) 医療機器の市販後安全対策について（報告）
 - (2) 医療機器の不具合等報告について（報告）
 - (3) 医療機器の感染症定期報告について（報告）
 - (4) 医療機器の回収報告について（報告）
 - (5) その他
3. 閉会

以上

平成20年度第1回薬事・食品衛生審議会
医療機器安全対策部会

資料一覧

1. 医療機器の市販後安全対策について（報告）
 - (1) 平成19年度の安全対策について（まとめ） 資料1-1
 - (2) 気管切開チューブに装着する器具に係る医療事故防止対策について 資料1-2
 - (3) 薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書の改訂指示等について 資料1-3
 - (4) 医薬品医療機器総合機構における医療機器添付文書情報の提供等について 資料1-4
 - (5) ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質の確保の徹底等について 資料1-5

2. 医療機器の不具合等報告について（報告）
 - (1) 医療機器不具合等報告 資料2-2
 - (2) 医療機器外国措置報告 資料2-3
 - (3) 医療機器研究報告 資料2-4

3. 医療機器の感染症定期報告について（報告）
 - (1) 感染症定期報告の報告状況 資料3-1
 - (2) 報告文献別一覧表 資料3-2

4. 医療機器の回収報告について（報告）
 - (1) 医療機器の回収報告の状況 資料4-1
 - (2) 平成19年度医療機器自主回収一覧 資料4-2

5. その他
 - (1) 在宅酸素療法時の喫煙などの火気取扱いの注意について 参考資料

以上

平成19年度の安全対策について（まとめ）

平成19年度の安全対策について(まとめ)

1. 副作用等の報告数の推移

医薬品、医療機器等の製造販売業者等は、医薬品、医療機器等の副作用・感染症・不具合報告、研究報告等を知ったときは、薬事法第77条の4の2第1項の規定に基づき報告することが義務づけられている。

また、医師、歯科医師、薬剤師等の医薬関係者についても、医薬品、医療機器等の副作用、不具合等報告について、薬事法第77条の4の2第2項の規定に基づき医薬関係者は必要があると認めるときは、国へ直接報告することが義務づけられている。なお、平成15年7月30日までは、「医薬品等安全性情報報告制度」として自発的な報告を求めている。

過去5年間（平成15年度～平成19年度）の副作用等の報告数を下表に示す。

(1) 医薬品

(単位：件)

年度	製造販売業者からの報告				医薬関係者からの副作用報告
	副作用報告	研究報告	外国措置報告	感染症定期報告	
平成15年度	28,004	1,276	201 ^{注1)}	648 ^{注1)}	5,399
16年度	25,142	1,311	420	1,093	4,594
17年度	24,523	971	563	1,077	3,992
18年度	26,309	818	485	1,076	3,669
19年度	28,500	858	695	1,092	3,891

注) 平成15年7月30日以降の数字である。

(2) 医療機器

(単位：件)

年度	製造販売業者からの報告				医薬関係者からの不具合報告
	不具合報告 ^{注3)}	研究報告	外国措置報告	感染症定期報告	
平成15年度	5,013	38	191 ^{注2)}	66 ^{注2)}	370
16年度	15,714	157	287	126	622
17年度	11,234	37	436	95	445
18年度	12,190	36	482	62	424
19年度	16,550	15	525	52	434

注2) 平成15年7月30日以降の数字である。

注3) 医療機器の不具合報告には、外国症例も含む。

2. 安全対策上の措置数の推移

過去5年間の厚生労働省が実施した安全対策上の措置数を下表に示す。

年度(平成)	医 薬 品					医 療 機 器				
	15	16	17	18	19	15	16	17	18	19
承認の取り消し(注1)										
効能・効果の制限(注1)										
用法・用量の制限(注1)		3								
厚生労働省緊急FAX										
緊急安全性情報 (ドクターレター)の 配布指示	1			1		1				
「医薬品・医療機器等 安全性情報」への情報 掲載(注2)	57	38	31	26	24	3	3	6	2	5
使用上の注意の改訂	180	161	250	135	132	9	13	6	1	6
動物実験等の実施指示			1		1					
臨床試験等の実施指示					1					
その他					1 ^(注3)					
合計	238	202	282	162	159	13	16	12	3	11

(注1) 再審査・再評価に伴うものを除く。

(注2) 原則として毎月発行している「医薬品・医療機器等安全性情報」に、重要な安全対策に関する情報として掲載したもの。なお、「重要な副作用等に関する情報」として症例の概要を紹介したものも含む。

(注3) 禁忌に係る改訂について掲載した。

3. 平成19年度の安全対策について

(1) 「医薬品・医療機器等安全性情報」への情報掲載について

号数	年月	掲 載 記 事
235	H19.4	1. 輸液セット及び輸血セットの滴数の統一について 2. 妊娠と薬情報センター事業について 3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」で提供している安全性情報について
236	H19.5	1. チクロピジン塩酸塩製剤とTAXUSエクспレス2ステントの市販後安全対策について 2. 重要な副作用等に関する情報（エダラボン 他2件）
237	H19.6	1. UHF帯RFID機器及び新方式携帯電話端末の心臓ペースメーカ等の植込み型医療機器へ及ぼす影響について 2. 重要な副作用等に関する情報（ガドジアミド水和物 他3件）
238	H19.7	1. 重要な副作用等に関する情報（酒石酸ゾルピデム 他1件）
239	H19.8	1. 重要な副作用等に関する情報（アルテプラゼ（遺伝子組換え）他2件）
240	H19.9	1. 平成18年度のインフルエンザワクチンによる副作用の報告等について
241	H19.11	1. 医薬品医療機器総合機構ホームページに新たに掲載する「総合機構（PMDA）医療安全情報」について 2. 重要な副作用等に関する情報（塩酸アミオダロン（経口剤），塩酸アミオダロン（注射剤））
242	H19.12	1. 重要な副作用等に関する情報（アトルバスタチンカルシウム水和物 他2件）
243	H20.1	なし
244	H20.2	なし
245	H20.3	1. インターフェロン製剤によるウイルス性肝炎治療にあたって 2. 非麦角系ドパミンアゴニストによる突発的睡眠等について（自動車の運転等をさせないこと患者説明の徹底） 3. 重要な副作用等に関する情報（シクロホスファミド（経口剤），シクロホスファミド（注射剤））

(2) 動物実験等の実施指示について

リン酸オセルタミビルについて、脳内における薬物動態等に関する動物試験を指示した。(平成19年6月19日、平成19年度第2回、薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会)

(3) 臨床試験等の実施指示について

リン酸オセルタミビルについて、睡眠及び心電図に関する製造販売後臨床試験を指示した。(平成19年6月19日、平成19年度第2回、薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会)

(4) その他について

塩酸バルデナフィル水和物について、「 α 遮断薬を投与中の患者」に関し禁忌から慎重投与へ改訂することを了承した。(平成19年8月2日、平成19年度第3回、薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会)

気管切開チューブに装着する器具に係る医療事故防止対策について

医政総発第0118001号
薬食安発第0118001号
平成20年1月18日

各都道府県医政主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局総務課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

気管切開チューブに装着する器具に関する取扱いについて

標記については、先般、医療機関において、気管切開チューブの誤接続による死亡事例が発生している。これらは、「孔無し気管切開チューブ」又は「孔無しインナーカニューレ」に、「キャップ」又は「スピーチバルブ」を誤接続した結果、気道閉塞の状態となり、患者が呼吸困難のため死亡に至った事例である。

当該製品の添付文書の「禁忌・禁止」事項等には、誤接続についての注意事項が記載されているが、気管切開チューブに装着する器具の使用に際しては、製品の特性を理解し、適正な使用のための手順や確認方法を明確にし、必要な指導を行うなど、医療機関において十分注意され、同種の事例の発生を防止されるよう関係者に対する周知徹底方よろしく願います。

また、当該製品の構造的な改良を行うこと等が、同種の事例の再発防止に資すると考えられることから、別添写しのとおり、当該製品の製造販売業者に対し、速やかに対策を実施するよう指示したところである。改良が実施されるまでの間の当該製品の使用に際しては、誤った使用のないよう特に注意されたい。なお、既に誤接続できない構造の器具も販売されていることを申し添える。

<問い合わせ先>

厚生労働省医政局総務課医療安全推進室

電話：03-5253-1111（内）2579

ファックス：03-3501-2048

厚生労働省医薬食品局安全対策課安全使用推進室

電話：03-5253-1111（内）2751

ファックス：03-3508-4364

平成19年12月27日

タイコヘルスケアジャパン株式会社
代表取締役社長

スミスメディカル・ジャパン株式会社
代表取締役社長

株式会社シヅメメディカル
代表取締役社長

殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

気管切開チューブに装着する器具に係る医療事故防止対策について

「孔無し気管切開チューブ」又は「孔無しインナーカニューレ」に、「15mm径キャップ」又は「15mm径スピーチバルブ」を誤接続した結果、閉塞状態となり、患者が呼吸困難のため死亡に至った事例が報告されたところである。

本件については、当該製品の添付文書の「禁忌・禁止」事項等において、誤接続についての注意喚起が記載されていたにもかかわらず発生した事例であるが、当該製品の構造的な改良を行うこと等により、同種の事故の再発防止に資すると考えられることから、速やかに下記の対策を実施いただきたい。

記

1. 貴社の気管切開チューブ及びそれに装着する器具については、「15mm径キャップ」、「15mm径スピーチバルブ」及び「孔付きインナーカニューレ」等の径を15mmから変更する等、誤接続が起こらないよう構造的な改良を行うこと
2. 上記1の構造的な改良を行った製品を製造販売するまでの間、貴社の製品を使用している医療機関に対して、注意喚起文書の配布や適切な説明等を通じて注意喚起を徹底する等、同種の事故が再発しないよう必要な対策を継続的に講じること

医療安全情報

(独)医薬品医療機器総合機構

Imda No.3 2008年1月

気管切開チューブへのスピーチバルブ等の 誤接続の注意について

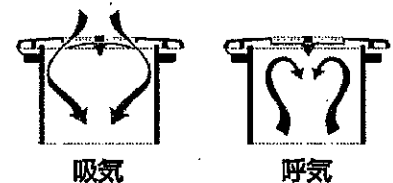
(事例1) 穴付き気管切開チューブに、穴付きインナーカニューレを装着する際に誤って穴なしインナーカニューレを装着して、スピーチバルブを接続してしまい閉塞状態となった。

POINT 安全使用のために注意するポイント

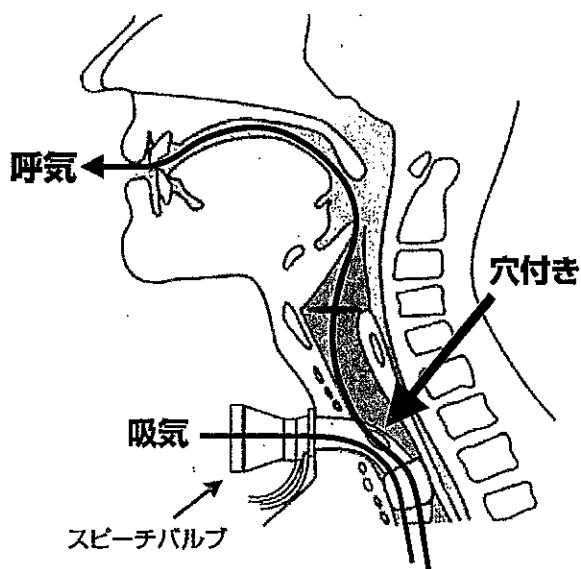
① スピーチバルブ接続時の注意事項 その1

- スピーチバルブは、一方弁の構造となっているため(右のスピーチバルブ構造図参照)、穴なしインナーカニューレや穴なし気管切開チューブ本体に装着した場合、呼気の排出ができなくなる。
- スピーチバルブ装着後は、必ず患者の呼吸音を確認すること。

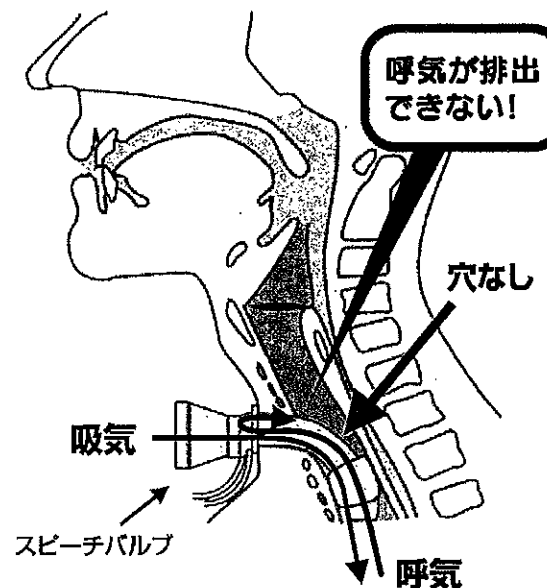
スピーチバルブの構造図



正しい例



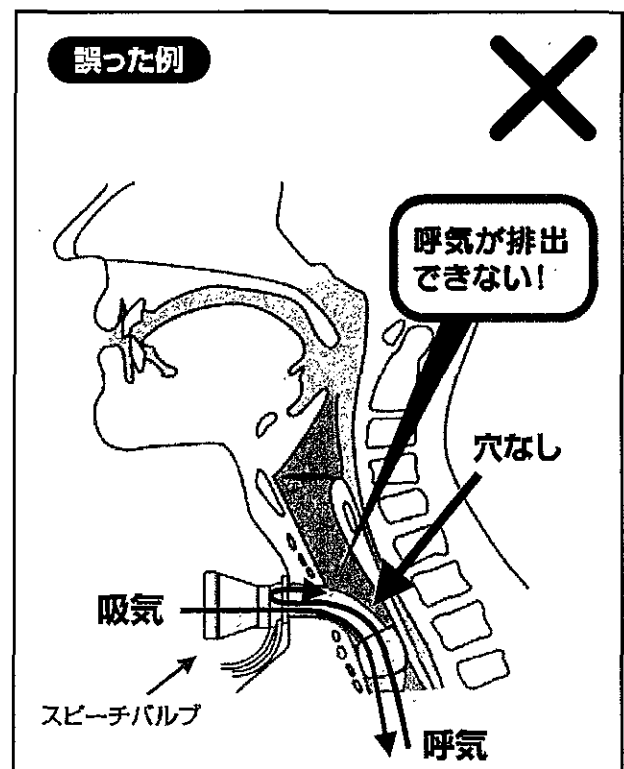
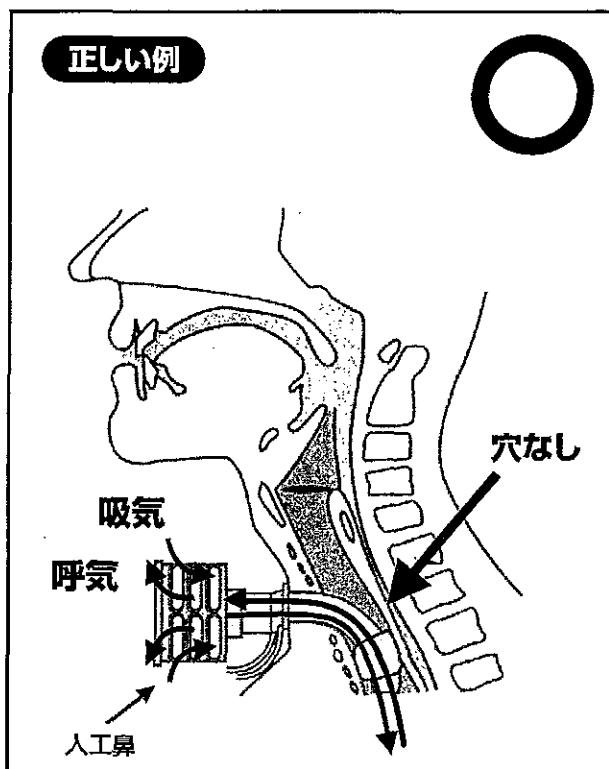
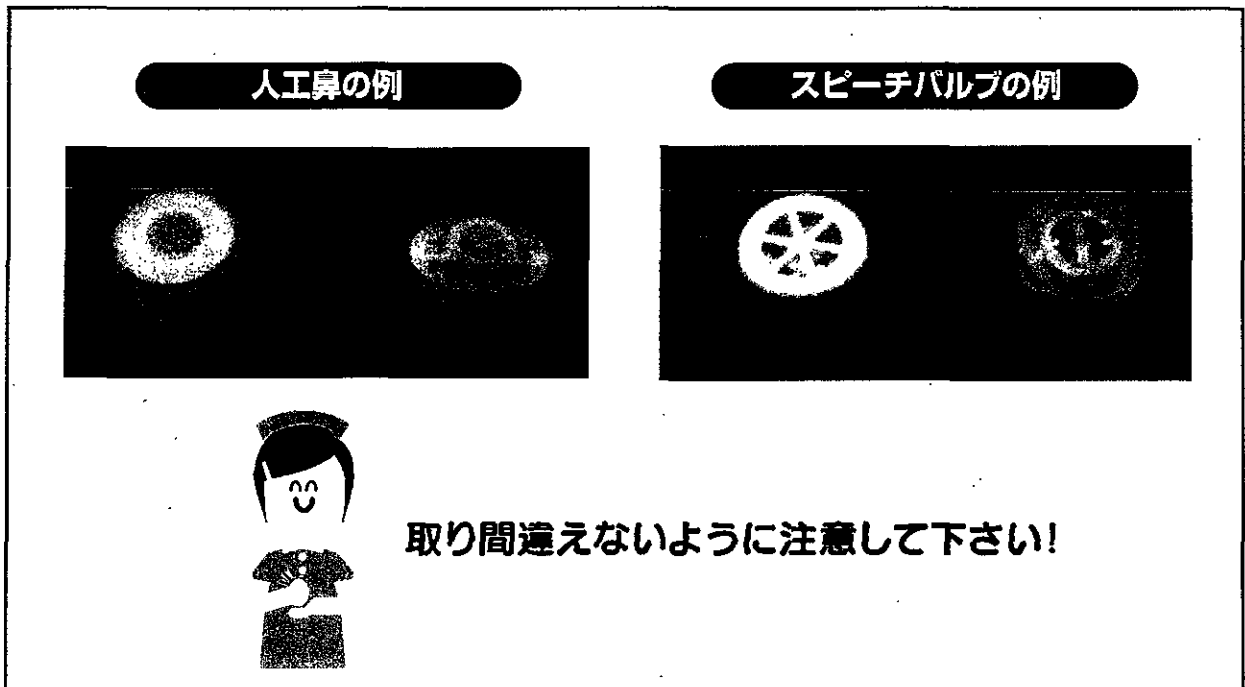
誤った例



(事例2) 穴なし気管切開チューブに、人工鼻を装着するところを誤ってスピーチバルブを接続してしまい閉塞状態となった。

2 スピーチバルブ接続時の注意事項 その2

- 人工鼻とスピーチバルブは形状が似ていますが、用途や構造が異なることから、取り間違えに注意すること。
- スピーチバルブは、一般的に人工鼻と同じ15mm径のため、接続の際は十分確認すること。



3 誤接続リスクのある製品について

- 以下の製品を使用している医療機関においては、院内でリスクを共有し、取扱い手順を定めるなどの医療安全対策をお願いします。
- 以下の各社添付文書の「禁忌・禁止」欄などには、この誤接続リスクが、すでに記載されておりますので再度確認して下さい。

スピーチバルブが15mm径
なので他社の気管切開チュ
ーブとも接続できるため注
意して下さい!



写真1 タイコヘルスケアジャパン株式会社 製品

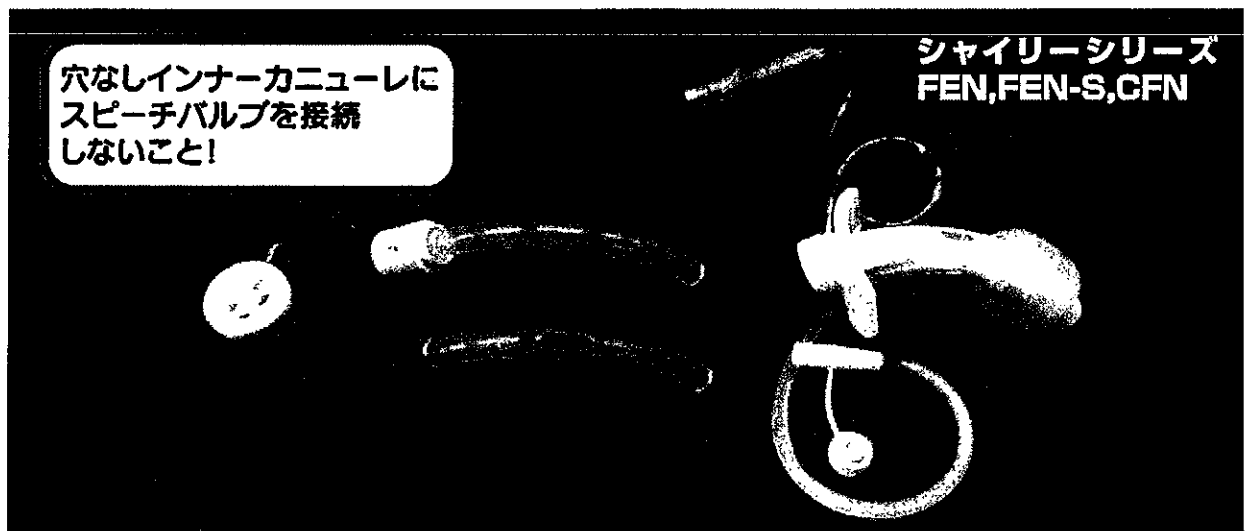


写真2 スミスメディカル・ジャパン株式会社 製品



なお、医療機器の添付文書についての情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp>) > 医療機器関連情報 > 添付文書情報 (医療機器) でもご覧頂けます。

4 誤接続防止対策製品について

- スピーチバルブが自社及び他社の構成品と誤接続されないように工夫された製品もあるので、院内での医療安全対策の一助として、その一部を紹介します。

スピーチバルブは15mm径
ではないので安心!



誤接続防止対策製品に関する情報については、日本医療器材工業会のホームページ (<http://www.jmed.jp>) 中のコンテンツ「安全使用情報」のトピックスにも掲載されています。

写真1 株式会社 高研 製品

- 穴なしインナーカニューレにスピーチバルブが接続できない構造となっています。
- スピーチバルブは、直接、自社の穴付き気管切開チューブ本体にのみ接続できます。

コーケンネオプレス

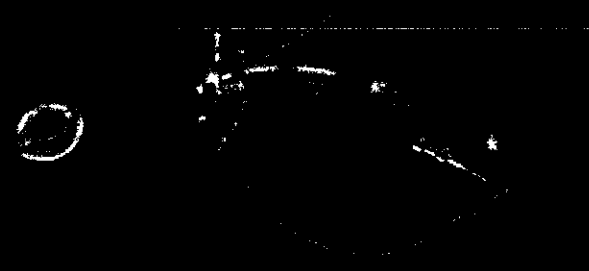


写真2 泉工医科工業株式会社 製品

- 穴なしインナーカニューレにスピーチバルブが接続できない構造となっています。
- スピーチバルブは、直接、自社の穴付き気管切開チューブ本体や穴付きインナーカニューレにのみ接続できます。

メラソフィット



この総合機構医療安全情報No.3に関連した通知が厚生労働省より出されています。

平成20年1月18日付医政総発第0118001号・薬食安発第0118001号連名通知
「気管切開チューブに装着する器具に関する取扱いについて」

本通知については、医薬品医療機器情報提供ホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp>) > 医療安全情報 > 医薬品・医療機器に関連する医療安全対策
に掲載しております。

本情報の留意点

- * この医薬品・医療機器安全使用情報は、財団法人 日本医療機能評価機構の医療事故情報収集等事業報告書及び薬事法に基づく副作用・不具合報告において収集された事例の中から、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が専門家の意見を参考に医薬品、医療機器の安全使用推進の観点から医療関係者により分かりやすい形で情報提供を行うものです。
- * この情報の作成にあたり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。
- * この情報は、医療従事者の裁量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課したりするものではなく、あくまで医療従事者に対し、医薬品、医療機器の安全使用の推進を支援する情報として作成したものです。

薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書の改訂指示等
について



薬食安発第0227001号

平成20年2月27日

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
代表取締役社長 デイビッド・ダブリュー・パウエル 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長



薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書の改訂指示等について

貴社が製造販売している薬剤溶出型冠動脈ステント（販売名：Cypher ステント）（以下「当該ステント」という。）について、添付文書上の「警告」欄を別添のとおり改訂するとともに、「使用上の注意」欄に承認条件に基づき収集した国内における当該ステントによる血栓症報告件数等を、また、「臨床成績」欄に承認条件に基づき実施された当該ステントの国内使用成績調査の結果及び海外臨床試験成績の最新のデータを追記するよう指示する。

なお、本指示に対する貴社の対応について、本年3月27日（発信日より1ヶ月後）までに文書にて当職宛報告されたい。

「警告」欄を以下のとおり改めること。

- 1) 同じ
- 2) ~~留置から十年を超える長期予後は現在のところ十分な確認はされてい~~
~~な~~~~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塩酸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塩酸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、各患者におけるリスクと利点を考慮し、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（リスクと利点）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、特に塩酸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ヵ月間は定期的に血液検査を行う必要があるので、原則として2週に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3ヵ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又は塩酸チクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨する。ただし、~~患者の状態に応じて適宜延長又は短縮すること。~~さら

~~に、投与期間終了後も経過観察を継続し、必要に応じて再投与を検討すること。~~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 2ヵ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、本品を使用した臨床試験において、塩酸チクロピジン製剤を投与した患者での血栓症発生の頻度及び時期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、~~塩酸チクロピジン~~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ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、投与開始後2ヵ月間は、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。

- ① 投与開始後2ヵ月間は、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もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- ③ ~~投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分を処方すること。~~

5) 以下同じ



薬食安発第0227002号
平成20年2月27日

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
代表取締役社長 モーリック・ナナバティ 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長



薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書の改訂指示等について

貴社が製造販売している薬剤溶出型冠動脈ステント（販売名：TAXUS エクスプレス 2 ステント）（以下「当該ステント」という。）について、添付文書上の「警告」欄を別添のとおり改訂するとともに、「臨床成績」欄に承認条件に基づき実施された当該ステントの海外臨床試験成績についての最新のデータを追記するよう指示する。

なお、本指示に対する貴社の対応について、本年3月27日（発信日より1ヶ月後）までに文書にて当職宛報告されたい。

「警告」欄を以下のとおり改めること。

(1) 同じ

(2) 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。

(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

~~に、投与期間終了後も経過観察を継続し、必要に応じて再投与を検討する~~
~~こと。~~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 2 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、本品を使用した臨床試験において、塩酸チクロピジン製剤を投与~~
~~した患者での血栓症発生の頻度及び時期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、塩酸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。

- ① 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。
- 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もし
くは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- ③ ~~投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 1 回 2 週間分を処方すること。~~

5) 以下同じ

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 246

目次

1. 使用上の注意の改訂について（その196）	
(1) 酢酸デスマプレシン（夜尿症の効能を有する製剤）他（4件）	3
(2) 薬剤溶出型冠動脈ステント	5
2. 市販直後調査の対象品目一覧	8
（参考資料）	
1. 重篤副作用疾患別対応マニュアルについて	10
2. 「妊娠と薬情報センター」事業における協力病院の拡大について	13

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。
医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成20年（2008年）5月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2753, 2751
☎（Fax）03-3508-4364

(2) 医療機器

平成20年2月27日に改訂を指導した医療機器の使用上の注意等について、改訂内容等をお知らせいたします。

1 薬剤溶出型冠動脈ステント

① [販売名] Cypherステント (ジョンソン・エンド・ジョンソン)

[警告]

警告

- 2) 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、各患者におけるリスクと利点を考慮し、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（リスクと利点）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ヵ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3ヵ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。
 - ③2ヵ月未満の抗血小板療法における本品の安全性は確認されていない。
 - ④本品留置後の抗血小板療法、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ヵ月以

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ヵ月間は、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。

①投与開始後2ヵ月間は、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もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。

【使用上の注意】

（承認条件に基づき収集した国内における当該ステントによる血栓症報告件数等を追記）

【臨床成績】

（承認条件に基づき実施された当該ステントの国内使用成績調査についての結果及び海外臨床試験成績の最新のデータを追記）

②【販売名】

TAXUSエクスプレス2 ステント（ボストン・サイエンティフィック ジャパン）

【警告】

警告

(2) 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。

(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ヵ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。

③6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。

①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。

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、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もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。

【臨床成績】

（承認条件に基づき実施された当該ステントの海外臨床試験成績についての最新のデータを追記）

Cypherステントに関するお知らせ No.44

【ステント血栓症に関する情報提供について】

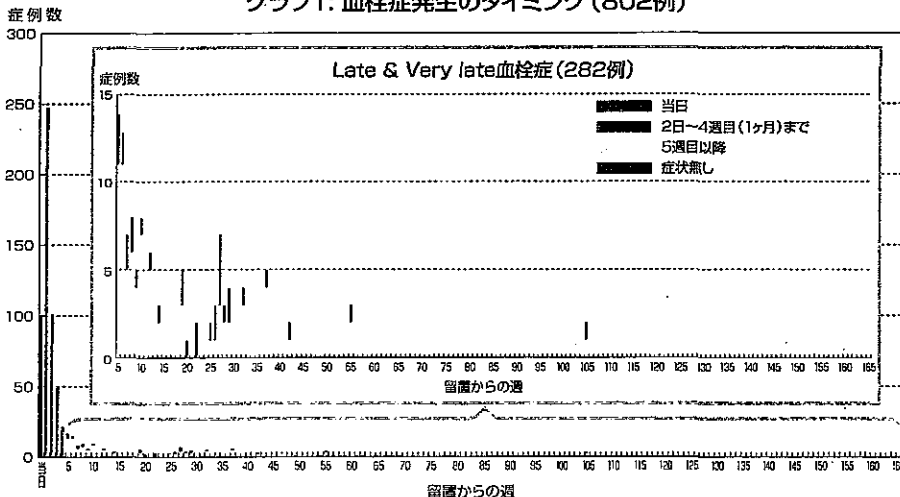
Cypherステントの承認条件4.として、『再審査期間中に国内において亜急性血栓症(30日以内)、及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1年ごとに集計した成績を提出すること。』が課されています。本お知らせは本条件4.に基づき弊社に報告されている血栓症の情報を提供し、Cypherステントの安全使用・適正使用に役立てていただくことを目的としています。

Cypherステント留置後の患者様へは、定期的なフォローアップを行なうとともに、使用にあたっては、留置時に十分な効果が期待できる状態になるよう、抗血小板薬の十分な前投与を行なうこと、また無期限のアスピリンの投与ならびに3ヶ月(適宜、短縮、延長)の塩酸チクロピジン製剤の投与が推奨されています。本品の使用にあたっては、適応を十分に確認いただいた上で、併用される抗血小板薬の添付文書を必ず参照していただき、本品を留置される患者様への抗血小板療法に対する十分な注意喚起にご協力ください。

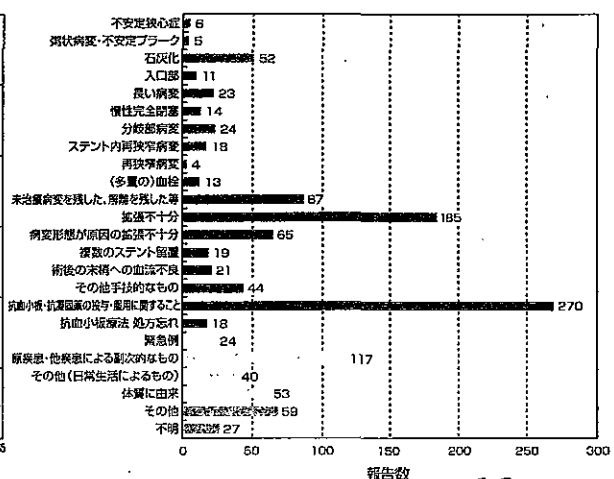
- 2004年5月～2008年1月31日現在、弊社に報告された血栓症は802例で、推定される頻度は約0.22～0.29%です(表示している頻度(%)は経時的な変化を観察する為の指標としての数値であり日本におけるCypherステント血栓症発生率を示すものではありません)。これら血栓症報告は医師が“血栓症”もしくは、“血栓症が否定できない”と判断し報告された症例であり、臨床試験の定義やARC Definitionに則った血栓症とはその基準が異なります。医師主導型大規模レジストリーであるJ-CYPHERレジストリーでは、ARC DefinitionのDefinite/Probableの分類における発生率は1年で0.74%、2年で0.94%^{*1}と報告されています。
- ステント血栓症と報告された802例では、ステント留置から30日以内に発生した急性・亜急性血栓症が520例、31日以降1年以内の遅発性血栓症が151例、1年以降の超遅発性血栓症が131例含まれています。発症時期不明(無症候で推移し、後に血管造影にて確認)80例を除いた722例のうち335例(約46%)で1週間以内に発症していました(グラフ1)。
- ステント血栓症として報告されている802症例には急性心筋梗塞への治療135例、左主幹部病変への治療41例、分岐部病変への治療272例、入口部病変への治療114例、抗血小板薬の服薬不遵守・前投与不十分等288例等が含まれていました(重複例有り)。Cypherステントの使用にあたっては、必ず添付文書をご一読の上Cypherステントの適正使用にご協力ください。
- 塩酸チクロピジン等の投与開始は、ステント留置当日からが802例中283例で報告されています。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ってください。
- 37%で1病変に複数のステントが留置され、1病変に対する平均総ステント長は約33mmでした。
- ステントは74%が待機例、26%が緊急例で使用されており、新規病変に83%、再狭窄病変に17%(ステント内再狭窄14%、その他の再狭窄病変3%)留置されていました。
- 担当医より報告されている血栓症の主な原因(重複回答有り)は、拡張不十分、病変形態が原因による拡張不十分等(緑色421例、全体の約52%)を挙げる例が最も多く、次いで抗血小板薬・抗凝固薬の前投薬不十分や投薬中止、処方忘れ(青色288例、全体の約36%)が報告されています(グラフ2)。

*1: 第7回日本心臓血管カテーテル治療学会学術集会発表より抜粋

グラフ1: 血栓症発生のタイミング (802例)



グラフ2: 血栓症の原因 担当医の意見 (重複回答有り)



【Cypherステント添付文書「警告」欄等の改訂について】

平成20年2月27日発出の薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書の改訂指示通知（薬食安発第0227001号）に基づき、Cypherステントの添付文書上の「警告」欄等を下記の通り、また、「使用上の注意」欄に承認条件に基づき収集した国内におけるCypherステントの血栓症報告件数等を、また「臨床成績」欄に同じく承認条件に基づき実施されたCypherステントの国内使用成績調査の結果並びに海外臨床試験成績の最新データの追記を行なう予定です。

【警告欄から当該改訂部分のみ抜粋】 注)改訂部分が分かりやすいように改訂箇所のみを赤字と下線で表記しています。

【警告】

- 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、本品に関する所要の講習を受けた医師が使用すること。
- **2) 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等を踏まえ、本品の使用に当たっては、各患者におけるリスクと利点を考慮し、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（リスクと利点）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。**
 - ① 投与開始後2ヵ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3ヵ月間の**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 2ヵ月未満の抗血小板療法における本品の安全性は確認されていない。
 - ④ 本品留置後の抗血小板療法、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ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、**投与開始後2ヵ月間は、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。**

- ① 投与開始後2ヵ月間は、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もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。

本通知に基づく添付文書の改訂の時期などは準備が整い次第ご連絡申し上げます。

Cypherステントのご使用にあたっては添付文書を必ずご一読いただき、製品の適正使用にご協力賜りますようお願い申し上げます。弊社は今後も薬剤溶出ステントの情報提供に努めてまいります。

ご不明な点がございましたら弊社営業担当者にお問い合わせください。

■ CYPHER学術情報室フリーダイヤル ■

0120-757-318

Cordis®

a Johnson & Johnson company

Safe Patient. Save Patient!

Cypherステント

再使用禁止

【警告】

- 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、本品に関する所要の講習を受けた医師が使用すること。
- **2)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等を踏まえ、本品の使用に当たっては、各患者におけるリスクと利点を考慮し、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(リスクと利点)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。
 - ①投与開始後2ヵ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3ヵ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。
 - ③2ヵ月未満の抗血小板療法における本品の安全性は確認されていない。
 - ④本品留置後の抗血小板療法、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ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、投与開始後2ヵ月間は、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。

 - ①投与開始後2ヵ月間は、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行うこと。
- 6)本品の使用により血栓症(急性、亜急性、遅発性)、血管合併症、出血等の危険が伴う場合がある。
- 7)本品の無菌包装に開封、汚れ、破れ、変色、ピンホール等の異常がある場合には、本品を使用しないこと。
- 8)ガイドングカテーテルは、表1製品仕様の最小推奨ガイドングカテーテル内径を参照し、使用するステントに対して適切な内径のガイドングカテーテルを使用すること。[最小推奨内径より細いものを使用すると、ステントがガイドングカテーテル内を通過せず、ステント及びカテーテルの破損や断裂、血管損傷等を生じさせる恐れがある。]
- 9)血管内の操作は高解像度のX線透視下で慎重に行うこと。
- 10)本品の使用に際し抵抗を感じた場合は、ただちに操作を中止し原因を確認した上で手技を行うこと。原因が確認されない場合は、【使用上の注意】欄の2.重要な基本的注意にある抜去操作方法を参照し、システムを一体として抜去すること。
- 11)バルーンが完全に収縮していない状態で、カテーテルを押し進めたり、引き抜いたりしないこと。完全に収縮していない状態で操作すると、血管を損傷したり、カテーテルの切断、カテーテルの損傷、はく離等が生じ、本品を体内から回収することが必要となる場合がある。
- 12)バルーンに加圧限界(RBP)を超える圧力をかけないこと。RBPは *in vitro* 試験の結果に基づいている。99.9%のバルーンが95%の確率でRBP以下の圧力では破裂しないことが確かめられている。圧力のかけ過ぎを防止するために圧力モニター装置を使用すること。
- 13)併用する医薬品及び医療機器の添付文書を必ず参照すること。

【禁忌・禁止】

- ・再使用禁止、再滅菌禁止
 - ・使用の期限を過ぎている場合は使用しないこと
 - ・適用患者、病変における禁忌
- 本品は次のような患者に使用しないこと。
- 1)閉塞・狭窄域、又は病変近位に蛇行性血管がある患者
 - 2)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
 - 3)72時間以内に急性心筋梗塞を発症した患者
 - 4)冠動脈造影等で病変部に重篤な血栓症が認められた患者
 - 5)標準的外科治療(CABG)がより好ましい患者
 - 6)標的病変遠位部に血流障害を有する患者
 - 7)抗血小板療法、抗凝固療法を禁忌とする患者
 - 8)妊娠、又は妊娠している可能性のある患者
 - 9)ACバイパスの吻合部にステントがかかる患者
 - 10)PTCAによる病変部の拡張が期待できないと判断される患者
 - 11)シロリムス又はその構造類似体、ボリメタクリレート又はポリオ

レフィンコポリマーに過敏症を有することが判明している患者
 12) 金属アレルギーをもつ患者
 ステントは316Lステンレス鋼製であるので、金属(特にニッケルやクロム)に対するアレルギーの既往症がある患者は、ステント留置後にアレルギー反応を呈する可能性がある。[本品は血管内に留置して使用するため、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恐れがある。このような場合には、ステント本来の効果が減弱する恐れがあると報告があるため、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。]

本品を次のような病変に使用しないこと。
 1) 左冠動脈主幹部、入口部、あるいは分岐部病変
 ・禁止
 本品の使用に際し、いかなる場合でも抵抗を感じた場合は本品を進めないこと。

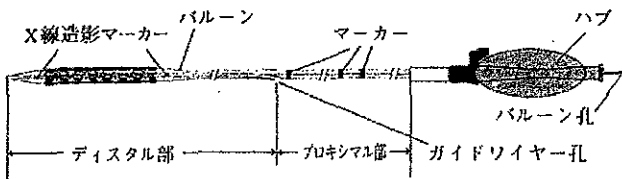
***[形状・構造及び原理等]**

本品は、デリバリーシステムのバルーン上にあらかじめステントがマウントされたステンレス鋼製薬物溶出型バルーン拡張型のステントセットである。ステントの表面にはベースコートとしてシリリムス、ポリ(ブチルメタクリレート)及びポリエチレンピニルアセテートが、トップコートとしてポリ(ブチルメタクリレート)がそれぞれコーティングされている。

*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シリリムスが局所的に投与される。

デリバリーシステムのディスタル部にはバルーンがついている。バルーンは所定の直径及び長さには拡張するよう設計されている。デリバリーシステムには白金-イリジウム合金製のX線造影マーカーが2本付いており、ステントの長さ及び位置を示す。デリバリーシステムの有効長は140cmで、シャフトの外径はプロキシマル部が2.6F(0.85mm)、ディスタル部が2.7F(0.90mm)である。シャフトのディスタル端から25cmのところにはガイドワイヤー孔があり、ここからガイドワイヤールーメンにアクセスできる。ガイドワイヤールーメンはガイドワイヤー孔からディスタル端までである。ガイドワイヤー孔の位置はシャフトプロキシマル部のマーカーにより見分けられる。また、デリバリーシステムのシャフトプロキシマル部には2本のマーカーが付いており、ガイディングカテーテルからデリバリーシステムの先端部が出る際のおよその位置を示している(ブラキアル:90cm、フェモラル:100cm)。

<デリバリーシステム構造図(略図)>



<ステント構造図>



<体液に接触する部分の原材料>

- ・ステント: シリリムス、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリエチレンピニルアセテート
- ・シャフト: ナイロン、ポリエチレン、ポリウレタン
- ・バルーン: ナイロン

***[使用目的、効能又は効果]**

対照血管径2.5mmから3.5mmの冠動脈に新規病変(病変長30mm以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。

***[品目仕様等]**

表1 製品仕様

製品コード	表示長* (mm)	拡張後内径** (mm)	ノミナル圧		加圧限界 [RBP] (atm) (kPa)	最小推奨ガイディングカテーテル内径 (インチ) (mm)	シリリムス質量*** (μg)		
			(atm)	(kPa)					
CJS08250	8	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	71
CJS13250	13	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	111
CJS18250	18	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	150
CJS23250	23	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	190
CJS28250	28	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	229
CJS08275	8	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	71
CJS13275	13	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	111
CJS18275	18	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	150
CJS23275	23	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	190
CJS28275	28	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	229
CJS08300	8	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	71
CJS13300	13	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	111
CJS18300	18	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	150
CJS23300	23	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	190
CJS28300	28	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	229
CJS33300	33	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	268
CJS08350	8	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	83
CJS13350	13	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	129
CJS18350	18	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	175
CJS23350	23	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	221
CJS28350	28	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	268
CJS33350	33	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	314

* 本品のステントのショートニング(マウント時と加圧限界で拡張したときのステント長の差)は1mm以下である。

** 拡張後の外径は、表示された拡張後の内径より0.3mm大きくなる。

*** 標準値。下限、上限は標準値のそれぞれ80、110%。

表2 コンプライアンスチャート

拡張圧 (atm) (kPa)	ステント内径 (mm)				
	2.50 mm	2.75 mm	3.00 mm	3.50 mm	
6	608	2.08	2.28	2.53	2.91
7	709	2.16	2.37	2.62	3.03
8	811	2.24	2.46	2.71	3.13
9	912	2.31	2.54	2.79	3.24
10	1013	2.38	2.62	2.87	3.33
11	1115	2.44	2.69	2.94	3.42
12	1216	2.50	2.75	3.00	3.50
13	1317	2.55	2.81	3.06	3.57
14	1419	2.60	2.86	3.11	3.64
15	1520	2.64	2.91	3.16	3.70
16	1621	2.68	2.96	3.20	3.76
17	1723	2.70	2.98	3.23	3.80
18	1824	2.72	3.01	3.26	3.84
19	1925	2.74	3.03	3.28	3.87
20	2026	2.75	3.05	3.30	3.90

注意: これらのin vitroデバイス仕様は病変部の抵抗を考慮に入れていない。in vitroにおける径はノミナル圧とRBP間で±10%である。ステントのサイズは血管造影法により確認すること。RBPを超えて圧をかけないこと。

***[操作方法又は使用方法等]**

本品はディスポーザブル製品であるので、1回限りの使用のみで再使用できない。

通常のPTCAの操作方法に準じて、本品を病変部位に挿入し、バルーンによりステントを拡張する。なお、ステント留置前には病変の前拡張を必ず行うこと。

1. 使用前の点検及び洗浄

- 1) 滅菌状態が損なわれていないか包装を人念に調べる。本品を包装から注意深く取り出し、折れ、おじれや他の損傷がないか調べる。包装に損傷がある場合は使用しないこと。ヘパリン加滅菌済生理食塩液でカテーテルを洗浄する。
- 2) ガイドワイヤールーメンの洗浄

ヘパリン加滅菌済生理食塩液等を満たしたシリンジを包装内のフラッシングニードル(付属品)に接続する。フラッシングニードルをデリバリーシステムの先端に挿入し、ヘパリン加滅菌済生理食塩液等を注入し、ガイドワイヤールーメンの洗浄を行う。

2. デリバリーシステムの準備

- 1) 希釈した造影剤(造影剤とヘパリン加滅菌生理食塩液を1:1で希釈した液。以下同様)で満たした拡張用デバイス(市販品)を準備する。
- 2) 拡張用デバイスを3方活栓(市販品)に取り付け、ハブのバルーン孔に取り付ける。
- 3) ステントデリバリーシステムにつながる活栓を開く。
- 4) ニュートラルに保持する。

3. 前拡張

標準的な手法で、バルーンカテーテル(市販品)を用いて病変を前拡張する。

4. ステントの挿入

- 1) 拡張用デバイスの圧力をニュートラルに保つ。回転式止血弁をできるだけ開く。
- 2) ガイドワイヤー(市販品)を位置付けたままデリバリーシステムのディスタル部先端にガイドワイヤー近位部を挿入する。
- 3) ガイドワイヤーに追従させてデリバリーシステムを標的病変まで押し進める。

5. ステントの位置確認

ステントを標的病変に通過させ、冠動脈造影法によりX線造影マーカーを利用しながらステントの位置を確認する。

6. ステントの拡張

- 1) 拡張に先立ち、病変部に対するステントの適切な位置付けをX線造影マーカーにより再確認する。
- 2) 希釈した造影剤をある程度だけ満たした拡張用デバイスを3方活栓(市販品)に取り付け、陰圧をかけてバルーンから空気を抜き、異常がないことを確認する。異常が確認された場合は、【使用上の注意】2.重要な基本的注意の抜去操作方法を参考にし、システムを一体として抜去すること。
- 3) 3方活栓をカテーテル方向に閉じる位置まで回し、拡張用デバイスから空気を抜去する。3方活栓のサイドポートを閉じる。
- 4) 透視装置を使用して、ラベルに記載された加圧限界(RBP)(表1を参照)を超えないよう注意しながらバルーンを拡張することにより、ステント拡張を行う。適切に拡張したステントは、ステントの内径が対照血管径と適合し、動脈壁に密着する。血管造影法又は血管内超音波法により、ステントが動脈壁に密着していることを確認する。

7. デリバリーシステムの抜去

- 1) 拡張用デバイスの圧力を解放し、バルーンを収縮する。カテーテル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。
- 2) 必要に応じて、ガイドワイヤーを病変部に保ったまま、デリバリーシステムを抜去する。
- 3) ガイディングカテーテルを通して、血管造影剤を注入し、ステントの十分な拡張を確認する。

【使用上の注意】

1. 使用注意

- 1) 本品の使用に先立ち、各患者におけるリスクと利点を考慮すること。その際、抗血小板療法に伴うリスクを判断することも考慮の対象に含めること。進行中の胃炎または胃潰瘍がある患者に対しては特別な考慮が必要である。
- 2) 初期成績がよくないと予測されたり、緊急バイパス手術のリスクを増大するような患者背景(糖尿病、腎不全、重症の肥満)を有する患者には詳細な検討が必要である。
- 3) 出血性疾患をもつ患者への使用は禁忌となっているが、やむを得ず使用した場合は十分な術中/術後管理を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) 本品の再狭窄病変への使用に関する有効性及び安全性は確認されていない。
- 5) 肺移植後にシロリムスを経口投与された患者で、まれに気管支

吻合部が裂開することが報告されている。本品留置直後のシロリムスの局所濃度は、経口投与時の全身濃度より高いと推測されるので、冠動脈吻合部の治癒が遅れる可能性があることを考慮すること。

2. 重要な基本的注意

使用前の注意

- 1) 抗血小板療法、抗凝固療法は必ず行うこと。ただし、患者の状態により適宜、判断すること。
- 2) 抗凝固剤に抵抗性を有する患者の場合、血栓を形成しやすいので、活性化凝固時間(ACT)等の管理を十分行うこと。
- 3) ステント留置部位における急性、又は亜急性閉塞は心筋梗塞に至ることがあるので、十分に術中/術後管理を行い、閉塞が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) ステント留置によってステントの遠位及び近位側の血管が解離し、CABG又は再インターベンション(再拡張、ステントの追加又は他のインターベンション)を必要とする急性血管閉塞を起こすことがある。
- 5) 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。
- 6) ステント内狭窄によりステントを含む動脈部分に再拡張を行う必要が生じる可能性がある。内皮で覆われたステントの再拡張の長期予後については現時点で不明である。
- *7) 腐食の可能性を低減するため、他の金属ステントと接触する場合には、316Lステンレス鋼製のステントを使用すること。本品と他の薬剤溶出ステント又は薬剤コーティングステントとの相互作用の可能性については評価が行われていないことから、できる限りこの使用は避けること。
- 8) ステント留置術を始める前にステントとデリバリーシステムを肉眼で観察し、異常がないこと、そしてサイズ等が正しいことを確認すること。
- 9) デリバリーシステム上のステントを外したり、位置の再調整を行ったりしないこと。本ステントを取り外し、他のバルーンに取り付けて使用しないこと。コーティング又はステントを傷つけ、塞栓につながる恐れがある。
- 10) 装着されたステントを指で回す等、マウントされたステントに過度な負荷をかけることにより、ステントがデリバリーシステムから緩んで外れること、雑菌の混入、ステントのコーティングがはく離することがある。
- 11) 事前に拡張するとステントが拡張し、バルーンから脱落する可能性があるため、ステントデリバリーシステムのバルーンを事前に拡張しないこと。
- 12) 事前にデリバリーシステムを陰圧にすると、ステントがバルーンから脱落する可能性があるため、ステント留置前に陰圧にしないこと。
- 13) 本品の取扱いには、細心の注意を払うこと。特にカテーテルを包装から取り出す際、過度な力を加えないこと。ガイドワイヤー挿入時、止血弁及びガイディングカテーテルのハブを通して押し進める際に注意すること。
- 14) 本品留置前の留置予定部位でのカッティングバルーン、アテレクトミーカテーテル(DCA)若しくは高速回転式アテレクトミーカテーテル(ロータブレータ)の使用又はレーザー血管形成術の実施に関する有効性及び安全性は確認されていない。

使用中の注意

- 1) ステント留置前には、適切なサイズのバルーンカテーテルを用いて病変部の前拡張を必ず行うこと。
- 2) 本品を有機溶媒(アルコール等)にさらさないこと。
- 3) ガイディングカテーテルは、2.7F(0.90mm)のステントデリバリーシステム挿入に適したルーメンサイズを使用すること。少なくとも6F[内径0.067インチ(1.70mm)]のガイディングカテーテルが必要である。
- 4) ガイディングカテーテルが最初の位置からずれた場合、ガイディングカテーテルをステント上で引いたり押ししたりしないこと。ガイディングカテーテルの遠位先端部がステントに損傷を与えることがある。
- 5) デリバリーシステムを止血弁に挿入する際はねじれないよう

注意すること。

- 6) デリバリシステムを挿入又は抜去する前に、ヘパリン加減菌生理食塩液を含ませたガーゼでガイドワイヤーの余分な造影剤を拭きとること。
- 7) 標的病変部に到達する前にデリバリシステムを陰圧にしないこと。
- 8) 油性造影剤(例：ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル(リビオドール[®])等)と併用しないこと。
- 9) 適切なバルーン用拡張剤を使用すること。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。
- 10) 拡張用デバイス及び活栓をハブに取り付ける際、バルーンに陰圧又は陽圧をかけないこと(ニュートラルに保持する)。
- 11) ステント留置の際にはステントデリバリシステムに過度に引く力を加えないこと。過度に引く力を加えると加圧によりバルーンとシャフト外管接着部分付近に変形をきたし、造影剤注入時にシャフト部分の膨らみが生じ、破裂や血管解離などを引き起こす可能性がある。
- 12) ステントを拡張する際にはX線透視造影画像を注意深く観察しながら、慎重に加圧し異常が無いことを確認すること。バルーンとシャフト外管接着部分付近に変形等の異常が確認された場合は適切な方法で処置を行うこと。
- 13) 拡張中はバルーン拡張圧のモニターを行うこと。十分な拡張圧を維持しステントの十分な拡張を確保すること。製品ラベルに表示されたRBPを超えた圧力をかけないこと。ラベルに表示された拡張圧を上回るとバルーンが破裂し、血管内膜に損傷又は解離が生じる恐れがある。
- 14) ステントデリバリシステムのバルーンは十分な強度を持っているが、ステントが完全に拡張する前にバルーンが破裂したとき、ステントにバルーンが付着する場合がある。その場合には外科的に除去すること。バルーンが破裂した場合、バルーンを回収し、必要に応じて新しいバルーンカテーテルをガイドワイヤーに追従させ、ステントを十分に拡張すること。
- 15) ステントが血管内に適切に位置決めされていない場合は拡張しないこと。
- 16) 最終的なステントの内径は最も近い非疾患性血管の大きさに合わせること。
- 17) 複数の病変部に治療を行う場合は、最初に遠位部病変にステント留置を行い、次に近位部病変にステント留置を行う。この順で行うと、近位部ステント内部を通過させて遠位部ステントを位置付ける必要がなくなり、近位部ステントのコーティングの損傷、位置のずれの危険を減らす。
- 18) 病変へのアクセスを行う場合、ステント留置前にステントデリバリシステムを抜去する場合のいかなる時点でも、手技中に抵抗が感じられた場合は手技を中断し、原因を確認した上で続行すること。原因が確認できない場合は、抜去操作方法に従って抜去すること。
- 19) デリバリシステムの抜去時は、ヘパリン加減菌生理食塩液を含ませたガーゼを露出したカテーテルシャフトに巻きつけ、ガーゼで拭きながらカテーテルを引き抜いて余分な造影剤を除去すること。その際、過度な力を加えないように注意すること。
- 20) ガイドワイヤー上、カテーテルを戻す際は、シャフトを十分にサポートしながら行うこと。
- 21) ステント抜去(ワイヤー、スネア、鉗子の使用)により血管内をさらに傷つける恐れがある。合併症には出血、血腫、偽動脈瘤が含まれる。
- 22) ステントは移動、変形する場合(バルーン破裂やガイドディングカテーテル、ガイドワイヤー等の接触による)がある。
- 23) カテーテルを再び挿入する場合はフラッシングニードルによりガイドワイヤールーメンを洗浄してから行うこと。
- 24) 拡張したステントをさらに拡張する場合、血流を妨げるような解離を生じることがある。この場合、さらにステントを追加することで解消される場合がある。複数のステントを留置する場合は、拡張時のショートニングを考慮した上で、端が確実に重なるように留置すること。
- 25) 拡張前のステントは、バルーンから脱落する恐れがあるため、ガイドディングカテーテル内に引き戻さないこと。抜去操作方法

に従って一体として抜去すること。

- 26) 病変部及び解離部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注意すること。
- 27) 手技中に本品をヘパリン加減菌生理食塩液中に放置しないこと。

抜去操作方法(デリバリシステムを一体として抜去する場合)

- 1) ステント及びデリバリシステムがガイドディングカテーテル内にある場合は、そのままシステムを一体として抜去すること。また、ガイドディングカテーテル外にある場合は、ステント及びデリバリシステムをガイドディングカテーテル内に引き戻さないこと。
- 2) 近位部X線造影マーカーをガイドディングカテーテル先端のすぐ遠位部側に位置付けること。
- 3) ガイドワイヤーを動脈内に安全な限り遠位部まで押し進めること。
- 4) 止血弁を締め、ステントデリバリシステムをガイドディングカテーテルに固定し、ガイドディングカテーテルとステントデリバリシステムを一体として抜去すること。

これらの手順1)~4)に従わなかったり、ステントデリバリシステムに過度の力を加えると、冠動脈解離、穿孔、破裂等の血管への損傷、ステントの脱落、ステントデリバリシステムの損傷につながる可能性がある。

継続して手技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、他の全てのシステム構成部品を抜去すること。

- 5) 2)~4)の方法にて抜去できない場合は、外科的な抜去方法でステント及びデリバリシステムを回収すること。

使用後の注意

- 1) 他のステントデリバリシステム、血管内超音波(IVUS)カテーテル、冠動脈ガイドワイヤー又はバルーンカテーテル等、新たに拡張したステント以外のデバイスを通過させる場合は、ステントの不完全な圧着、ステント位置のずれ、形状の歪み、コーティングの損傷に対して細心の注意を払うこと。
- *2) ステントが強い磁場で移動するのを防ぐため、留置されたステントが完全に内膜に覆われるまで磁気共鳴映像(MRI)は施行しないこと。非コーティング316Lステンレス鋼製ステントでは、この期間は通常8週間とされているが、本品については十分な情報は得られていない。ただし、やむを得ず本ステント(1本もしくはオーバーラップした2本のステント)留置直後にMRIを行う場合は、3テスラ以下の磁束密度及び全身平均SAR(Specific Absorption Rate)値4.0W/kg、15分以下で行うこと。なお3テスラを超える磁束密度での非臨床試験は行われていない。また非臨床試験におけるステントの温度上昇は、33mm以下のステントでは1℃未満、オーバーラップした2本の33mmのステントでは2℃未満であった。ただし、破損したステントストラットを有するステント及びシロリムス、ポリマーに対するMRIによる温度上昇の影響についての評価は得られていない。ステント留置部位やその付近をMRIで撮像する場合、MRI画像の質が低下する可能性がある。
- 3) ステント留置部位付近に対しての高周波ハイパーサーミア等の電磁誘導による治療は行わないこと。
- 4) ステント留置部再拡張の場合の注意
留置されたステントの大きさが血管径に対して十分でない場合は、さらに大きいバルーンを使用してステントをさらに拡張すること。最初の血管造影が至適拡張以下の場合、小さなプロファイル、高圧、ノンコンプライアントバルーンカテーテルを使用してステントをさらに拡張することができる。この場合留置されたステントがずれたりしないよう細心の注意を払ってバルーンカテーテルをガイドワイヤー上で進めること。ステントの拡張が不十分でないよう細心の注意を払うこと。次の拡張限界を超えてステントを拡張しないこと。

ノミナル圧でのステント内径	拡張限界
2.50~3.00 mm	3.75 mm
3.50 mm	4.75 mm

**5) 本品を留置した患者へのアスピリン及びクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤投与については、本添付文書の警告欄を参照のこと。

処方された抗血小板薬を早期に中止することは血栓症、心筋梗塞、死亡の危険性を高める可能性がある。経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後、抗血小板薬の早期中断が要求される歯科、外科手術が予定されている場合、医師と患者は十分に、薬剤溶出ステントとそれに伴って推奨されている抗血小板薬がPCIの治療として適切かどうかを考慮すること。さらに、PCI後に歯科または外科手術が推奨された場合、それらの手技によってもたらされる利点とリスクは抗血小板薬の早期中断によって考えられるリスクに対して考慮されること。抗血小板薬の早期中断をせざるを得ない患者の場合、注意深く観察するとともに、医師の判断により可能な限り早期に抗血小板薬の再開を考慮すること。

- 6) 本品留置後の留置部位でのカッティングバルーン、アテレクトミーカテーテル(DCA)若しくは高速回転式アテレクトミーカテーテル(ロータブレータ)の使用又はレーザー血管形成術の実施に関する有効性及び安全性は確認されていない。
- 7) 本品留置後のシロリムスの全身血中濃度は、海外で免疫抑制を目的としてシロリムスを経口投与される場合の全身血中濃度に比べて低い。しかしながら、本品とCYP3A4阻害剤を併用することで、シロリムスの血中濃度が上昇し(3. 相互作用参照)、全身的な免疫抑制効果が発現する可能性がある。
- 8) 海外で腎移植患者にシロリムスを経口投与した際、血中コレステロール値及びトリグリセリド値が上昇し、一部に治療を要する症例があった²⁾。本品を使用した場合のシロリムス全身血中濃度は、腎移植後の全身血中濃度より低いと推測されるが、血中脂質に対する影響の程度や持続時間は不明である。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

本品と他の薬剤との薬物相互作用試験は実施されていない。なお、シロリムス経口剤(Rapamune[®]: 国内未承認)と他の薬剤との相互作用が報告されている²⁾。シロリムスは主としてチトクロームP-450 3A4(CYP3A4)で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤、食品との併用は注意すること。シロリムス経口剤の薬物相互作用について、得られている知見を以下に記載する。

薬剤名等	シロリムス経口剤との薬物相互作用に関する知見
ケトコナゾール	ケトコナゾール反復投与によって、シロリムスのC _{max} 、T _{max} 、AUCがそれぞれ4.3倍、38%、10.9倍増加した。このように、ケトコナゾールの反復投与は、シロリムスの吸収速度及び量、並びに曝露量に影響を及ぼすが、シロリムスの終末相t _{1/2} は変化しなかった。シロリムスの単回投与によって、定常状態の血漿中ケトコナゾール濃度は影響を受けなかった。シロリムスとケトコナゾールとの同時投与は推奨されない。
リファンピシン	健常志願者14例にリファンピシン600mgを連日14日間反復前投与した後、シロリムス20mgを単回投与すると、シロリムスのクリアランスは5.5倍(範囲=2.8~10)に増加し、AUC及びC _{max} がそれぞれ平均で82%及び71%に減少した。リファンピシンを投与する患者では、酵素誘導の程度が低い代替治療薬を考慮すべきである。

薬剤名等	シロリムス経口剤との薬物相互作用に関する知見
ジルチアゼム	健常志願者18例にシロリムス経口液10mgとジルチアゼム120mgを同時に経口投与したところ、シロリムスの生物学的利用率に影響を受け、シロリムスのC _{max} 、T _{max} 、AUCがそれぞれ1.4倍、1.3倍、1.6倍に増加した。シロリムスは、ジルチアゼム又はその代謝物であるデス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	健常志願者24例に、2種類のシロリムス経口製剤を用いて、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。健常志願者33例に、シロリムス5mgを単独投与、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、シロリムス単独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、シロリムス単独投与の場合の126%及び141%であった。
エリスロマイシン	健常志願者24例に、シロリムス経口液2mg/日、及び、エチルコハク酸エリスロマイシン錠剤(エリスロマイシンとして800mgを8時間毎)を同時投与した時、定常状態でのシロリムスとエリスロマイシンの生物学的利用率に有意な影響が認められた。シロリムスのC _{max} 及びAUCは、それぞれ4.4倍、及び、4.2倍に増加し、T _{max} は0.4時間延長した。エリスロマイシンのC _{max} 及びAUCは、それぞれ1.6倍、及び、1.7倍に増加し、T _{max} は0.3時間延長した。
ベラパミル	健常志願者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。 ・アクロピル ・ジゴキシン ・グリベンクラミド ・ニフェジピン ・ノルゲストレル/エチニルエストラジオール ・プレドニゾン ・スルファメトキサゾール/トリメタプリム

薬剤名等	シロリムス経口剤との薬物相互作用に関する知見
その他の薬物相互作用	以下の薬物は、シロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。 ・カルシウムチャネル阻害剤：ニカルジピン、ニルバジピン ・抗真菌剤：クロトリマゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール ・マクロライド系抗生物質：クラリスロマイシン、ジョサマイシン ・消化管運動賦活調整剤：シサプリド、メトクロプラミド ・その他の薬物：プロモクリプテン、シメチジン、ダナゾール、オメプラゾール、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル等) 以下の薬剤は、シロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。 ・抗てんかん剤：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン 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。
セイヨウオトギリソウ含有食品	セイヨウオトギリソウ (<i>Hypericum perforatum</i>) は、CYP3A4とP-糖たん白 (P-gp) を誘導する。シロリムスはCYP3A4とP-gpの基質であるため、本品を留置した患者がセイヨウオトギリソウを摂取すると、シロリムスの血中濃度が低下するおそれがある。
生ワクチン	免疫抑制剤は、予防接種に対する反応に影響を及ぼすおそれがある。したがって、本品留置後、ある程度の期間は予防接種の有効性が低くなる可能性がある。生ワクチンには、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。

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

*2) 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。
- ・死亡
 - ・心筋梗塞(急性、亜急性、陳旧性)
 - ・冠動脈完全閉塞
 - ・冠動脈解離、穿孔、心タンポナーデ
 - ・ネイティブ血管又はバイパスグラフトの破裂
 - ・ステント留置血管の再狭窄
 - ・出血性合併症/出血/血腫
 - ・輸血を必要とする出血
 - ・心筋虚血・胸痛・狭心症
 - ・心室細動を含む不整脈

- ・薬剤等に対するアレルギー
- ・遠位部(空気、組織、血栓性)塞栓
- ・低血圧/高血圧
- ・感染症及び穿刺部合併症/穿刺部の痛み
- ・冠動脈狭窄/癒着
- ・動静脈瘻・徐脈/動悸・冠動脈瘤
- ・ポジティブリモデリング(外弾性板の拡大)
- ・大腿偽動脈瘤/偽動脈瘤形成
- ・冠動脈塞栓/閉塞/ステント塞栓
- ・血栓症(急性、亜急性、遅発性)
- ・緊急冠動脈バイパス術
- ・脳卒中/脳血管障害
- ・深部静脈血栓症/肺塞栓
- ・ステントに使用されているシロリムス等のコーティングの原材料、又は金属に対するアレルギー
- ・発熱・腎不全・虚弱/めまい/貧血
- ・血小板減少症・肺浮腫・側枝閉塞・呼吸困難

本品にコーティングされているシロリムスの全身的影響は予測されないが、免疫抑制剤としてシロリムス経口剤(Rapamune®)：国内未承認)で観察された有害事象は、当該品の添付文書²⁾に以下のとおり記載されている。

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 ^{注1)}	3%以上20%未満
全身系	腹痛、無力症、背部痛、胸部痛、発熱、頭痛、疼痛	腹部膨満、肥満、腹水、フレグモーン、悪寒、顔面浮腫、インフルエンザ症候群、全身性浮腫、ヘルニア、感染症、リンパ腫、倦怠感、骨盤痛、腹膜炎、敗血症
心臓血管系	高血圧	心房細動、うっ血性心不全、出血、多血症、低血圧、動悸、末梢血管異常、起立性低血圧、失神、頻拍、血栓性静脈炎、血栓症、血管拡張
消化器系	便秘、下痢、消化不良、嘔気、嘔吐	食欲不振、嚥下障害、嘔気、食道炎、鼓腸、胃炎、胃腸炎、歯肉肥厚、イレウス、肝機能検査異常、口腔潰瘍、口腔カンジダ症、口内炎
内分泌系	—	クッシング症候群、糖尿病、糖尿
血液及びリンパ系	貧血、白血球減少 ^{注2)} 、血小板減少	斑状出血、白血球増加症、リンパ節腫、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 ^{注2)} 、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ォキナーゼ上昇、脱水、治癒異常、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

	発現頻度	
	20%以上 ^{注1)}	3%以上20%未満
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	瘡瘍、紅斑	真菌性皮膚炎、多毛症、掻痒、皮膚の肥厚、皮膚潰瘍、発汗
特殊感覚	—	視覚異常、白内障、結膜炎、聴覚消失、耳痛、内耳炎、耳鳴
泌尿生殖器	尿路感染症	アルブミン尿、膀胱痛、無尿、血尿、水腎症、インポテンス、腎臓痛、腎尿細管壊死、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、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

****3) 国内における血栓症自発報告²⁾**

平成16年3月25日から平成19年12月6日の期間において、本品は約527,000本が使用されたと推定される。この期間の国内における重急性血栓症(30日以内)及び遅発性血栓症の自発報告総数は761件で、504件は30日以内に発生した急性・亜急性血栓症(AT/SAT)であり、143件は31日以降360日までに発生した遅発性血栓症(LT)であった。また、114件は361日以降に発生した遅発性血栓症(VLT)であった。ステント血栓症として報告された761例には、急性心筋梗塞への治療130例、左主幹部病変への治療39例、分岐部病変への治療255例、入口部病変への治療108例、抗血小板薬の服薬不遵守・前投与不十分等257例等への使用が含まれていた(重複例あり)。

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 妊婦への適用
妊婦への適用は禁忌である(【禁忌・禁止】欄参照)。
- 授乳婦への適用
授乳中の婦人には授乳を避けさせるか、治療の有益性が危険性を上回ると判断する場合に本品を留置すること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている²⁾]
- 小児等への適用
18歳未満の患者に対する本品の有効性及び安全性は確認されていない。

6. 過剰使用

患者へのシロリムス及びポリマーの曝露量は、留置するステントの寸法及び本数に依存する。3本以上のステントを留置した場合の臨床評価は得られていない。

【臨床成績】

****1. 本邦で実施されている使用成績調査²⁾**

本品の国内における安全性、長期安全性ならびに有効性の確認を目的として、2,051例を対象とした使用成績調査が実施されている。追跡調査は5年まで行われる。2年追跡の中間解析結果の概要は以下のとおりである。

調査時期	手技後1年累計	手技後2年累計
評価対象症例数	1,857症例	967症例
重大心臓有害事象 ⁱ⁾	7.6%	11.7%
死亡	2.6%	5.3%
心筋梗塞	1.3%	1.8%
標的病変再血行再建術	4.3%	6.0%

i) 重大心臓有害事象: 死亡、Q波又は非Q波心筋梗塞、緊急バイパス術、標的病変再血行再建術

ステント血栓症 ⁱⁱ⁾	対象症例数	発生頻度	
AT/SAT	(0-30日)	2,021	0.05%
LT	(31-360日)	1,857	0.38%
1年までの累計	(0-360日)	1,857	0.43%
VLT	(361-720日)	967	0.10%

ii) ARC(Academic Research Consortium)定義³⁾に基づく“Definite”と“Probable”の総計

本調査2年追跡中間解析結果では、急性心筋梗塞、分岐部病変、左主幹部病変、入口部病変等への使用において、心臓死、心筋梗塞、TLR発生率が高かった。

****2. 米国で実施された無作為二重盲検比較試験(SIRIUS試験)^{6),7)}**

本試験では、新規病変を対象に本品(被験群)又は非コーティングステント(対照群)を留置した。本試験の5年までの成績の概要は以下のとおりである。

<血管造影追跡結果>

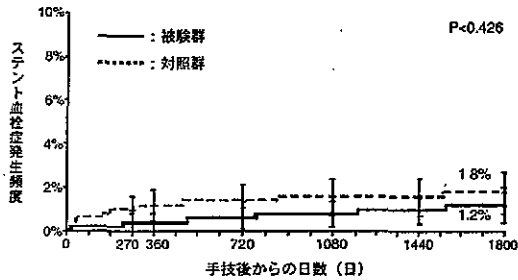
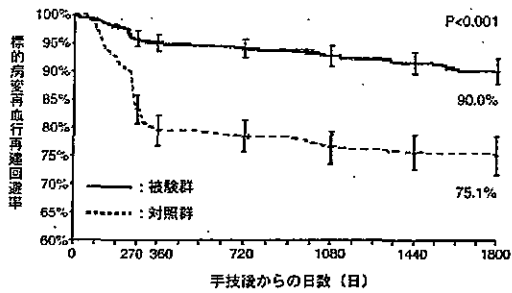
手技後8ヵ月	被験群(350病変)	対照群(353病変)
バイナリー再狭窄率 ⁱ⁾		
ステント内*	3.2%	35.4%
病変内 ⁱⁱ⁾	8.9%	36.3%
平均損失径		
ステント内*	0.17mm	1.00mm
病変内 ⁱⁱ⁾	0.24mm	0.81mm

*: P<0.001

<臨床追跡結果>

	手技後	被験群 533症例	対照群 525症例	
重大心臓有害事象	9ヵ月	7.2%	19.3%	
	5年累計	21.2%	35.3%	
総死亡	9ヵ月	0.9%	0.6%	
	5年累計	8.9%	8.9%	
心臓死	9ヵ月	0.4%	0.4%	
	5年累計	4.4%	3.9%	
非心臓死	9ヵ月	0.6%	0.2%	
	5年累計	4.6%	5.1%	
心筋梗塞	9ヵ月	2.8%	3.6%	
	5年累計	6.5%	6.9%	
Q波	9ヵ月	0.8%	0.8%	
	5年累計	1.6%	1.2%	
非Q波	9ヵ月	2.1%	2.9%	
	5年累計	5.1%	5.7%	
標的病変再血行再建術	9ヵ月	4.2%	16.6%	
	5年累計	9.8%	25.5%	
ステント血栓症 ⁱⁱⁱ⁾	AT/SAT	(0-30日)	0.2%	0.4%
	LT	(31-360日)	0.2%	0.8%
	VLT	(361-1,800日)	0.8%	0.6%
	総計	(0-1,800日)	1.1%	1.7%

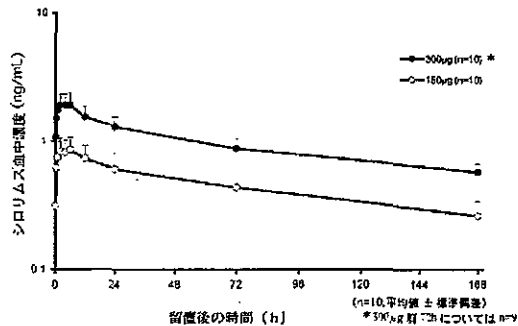
i) バイナリー再狭窄率: 径狭窄度50%以上の割合、ii) 病変内: ステント両端より外側5mmの範囲を含む、iii) ARC(Academic Research Consortium)定義に基づく“Definite”と“Probable”の総計



***3. 本邦で実施された薬物動態試験^{9),10)}

本試験では、新規病変を対象に、拡張後内径3.00mm、表示長18mmの本品1本又は2本を留置した。本試験における薬物動態の概要は、以下のとおりである(値はいずれも平均値±標準偏差)。

	1本留置群 (10症例)	2本留置群 (10症例)
シロリムス質量標準値(μg)	150	300
T _{max} (h)	4.2±1.8	3.7±1.9
C _{max} (ng/mL)	0.86±0.22	2.00±0.43
t _{1/2} (h)	120±19	119±26
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	121±35.9	258.9±50.3



4. 米国で実施された薬物動態試験¹⁰⁾

新規病変を対象に、拡張後内径2.50、3.00及び/又は3.50mm、表示ステント長18mmの本品1本又は2本を留置した(19症例、シロリムス質量標準値: 150~350μg)とき、T_{max}は3.59±2.95時間、C_{max}は0.80±0.37 ng/mL、t_{1/2}は213±96.70時間であった(値はいずれも平均値±標準偏差)。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

1. 保存方法

本品を保管するときには次の事項に注意すること。

- 1) 水のかからない場所に保管すること。
- 2) 室温(1~30℃)で保管すること。
- 3) 多湿及び直射日光を避けて保管すること。
- 4) 傾斜、振動、衝撃(運搬時を含む)等を避けて安定した状態で保管すること。
- 5) 化学薬品の保管場所や、ガスの発生する場所を避けて保管すること。

*2. 有効期間: 12ヶ月

外箱に使用の期限が記載されている。使用の期限を過ぎている場合は使用しないこと。

【承認条件】

1. 粥状病変におけるシロリムスの薬理効果について病変モデルを用いて解析し、結果を報告すること。

2. 市販前臨床試験として実施されたSIRIUS試験、RAVEL試験、FIM試験、国内薬物動態試験及び米国の市販後臨床試験における経年毎の解析結果を毎年報告すること。
3. 市販後調査(2,000例)により長期予後を観察し、経年毎の解析結果を毎年報告すること。
4. 再審査期間中に国内において亜急性血栓症(30日以内)、及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1年ごとに集計した成績を提出すること。
5. 有効期間を延長するための対策を至急講じること。

再審査期間: 承認のあった日(平成16年3月25日)から3年間

【包装】

1本/箱

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Nickel and Molybdenum Contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. Lancet 2000;12:1895-1897.
- 2) Rapamune®(国内未承認)の米国における添付文書
- ***3) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料
- ***4) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料
- ***5) Cutlip et al., Clinical End Points in Coronary Stent Trials A Case for Standardized Definitions. Circulation 2007;115:2344-2351
- 6) Jeffrey W. Moses, M.D., et al.: Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. N Engl J Med. 349 (14): 1315-1323, 2003
- 7) CYPHER® Sirolimus-eluting Coronary Stent on RAPTOR™ Over-the-Wire Delivery System and CYPHER® Sirolimus-eluting Coronary Stent on RAPTORRAIL® Rapid Exchange Delivery Systemの米国における添付文書(2005年8月)
- *8) Otsuka, et al., Comparison of Pharmacokinetics of the Sirolimus-Eluting Stent in Japanese Patients with Those in American Patients. J Cardiovasc Pharmacol, 46: 468-473 (2005)
- ***9) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料
- *10) Vetrovec et al., Sirolimus PK Trial: A Pharmacokinetic Study of the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Stent in Patients with De Novo Coronary Lesions. Catheter Cardiovasc Interv, 67: 32-37 (2006)

2. 文献請求先

ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社

〒101-0065

東京都千代田区西神田3丁目5番2号

電話番号: 03-4411-7913

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

1. 製造販売業者

ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社

〒101-0065

東京都千代田区西神田3丁目5番2号

電話番号: 03-4411-7913

2. 製造業者

Cordis Europa N.V. (オランダ)

— 保証責任の制限 —

この添付文書に記載するコーディス製品に関しては、商品性(商品として販売できるものであること)又は特定目的への適合性の保証(その他一切の保証(明示であると黙示であると問わない))を行うものではない。法律に明示に規定されているものを除き、如何なる場合もコーディスは一切の損害について責任を負わない。何人もコーディスに代わり、この添付文書に明示に記載するもののほか、製品説明又は保証をする権限を有しない。

この添付文書その他コーディスの資料に記載されている説明又は仕様は、製造時の製品を一般的に説明するものに過ぎず、当該製品について保証しているものではない。ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社は、本品の再使用により生じた被害について一切責任を負わない。

©J&J&KK

Newsletter vol.5

TAXUS® Express²™

Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System

For Our Customer

添付文書改訂のお知らせ

2008年3月11日改訂(第2版)

この度、厚生労働省医薬局安全対策課長通知「薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書改訂指示等について」(薬食安発第0227002号、平成20年2月27日)及び米国での同一製品の取扱説明書改訂を受け、TAXUS エクスプレス2 ステントの添付文書を改訂致しました。

引き続きTAXUS エクスプレス2 ステントの適正使用
ならびに患者様に対する教育・指導の徹底をお願いいたします。

<主な改訂点>

- ①これまで抗血小板薬についてはチクロピジン塩酸塩製剤のみの記載でしたが、クロピドグレル硫酸塩製剤が追加となり、同薬剤に関する留意事項も追加しました。(裏面 下線部)
- ②抗血小板療法における次の点について追記しました。(裏面 破線部)
 - ▶ 投与期間に関して
 - ▶ 患者指導上の留意点について
- ③TAXUS IV-SRの4年フォローアップデータおよび国内臨床試験の1年フォローアップデータ等に基づき【臨床成績】の内容を更新しました。

裏面に、新旧添付文書の比較表を掲載します。

Boston
Scientific

Delivering what's next.

新旧添付文書比較表 (【警告】部分より抜粋)

	旧添付文書 (新様式第1版)	新添付文書 (第2版)
【警告】1.(4)	<p>(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ついては、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。</p> <p>① 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ヶ月間のチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨する。ただし、患者の状態に応じて適宜延長又は他の抗血小板療法を検討すること。さらに、投与期間終了後も経過観察を継続し、必要に応じて再投与を検討すること。</p> <p>② 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。</p> <p>③ 本品留置後の抗血小板療法や抗凝固療法により、出血、血腫が現れることがある。</p> <p>④ 併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照すること。</p> <p>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、以下の点に十分に留意すること。</p> <p>① 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。</p> <p>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、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もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。</p> <p>③ 投与開始後2ヶ月間は、原則として1回2週間分を処方すること。</p>	<p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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、<u>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。</u></p> <p>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。</p> <p>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、<u>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。</u>また、<u>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。</u></p> <p>⑤ 併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照すること。</p> <p>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、<u>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、以下の点に十分に留意すること。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。</u></p> <p>① 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。</p> <p>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、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もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。</p>

2007年4月12日 (新様式第1版) 及び2008年3月11日改訂 (第2版) 参照

ご不明点及びその他の改訂箇所につきましては、弊社営業担当者へお問い合わせください。

当面の間、新旧添付文書が混在いたしますが、既にお手元にございます製品の使用に際しましては、本Newsletterならびに改訂添付文書 (2008年3月11日改訂) の内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。改訂添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp>) でご確認ください。弊社営業担当者までご請求ください。

タクサス ホットライン (医療従事者向け専用)

0120-235-911 (平日9:00~17:30/土曜・日曜・祝祭日を除く)

web site <http://www.taxus-stent.jp>

販売名: TAXUS エクスプレス2 ステン
医療機器承認番号: 21900B2X00340000

製品の詳細に関しては添付文書/取扱説明書でご確認いただくか、弊社営業担当へご確認ください。

© 2008 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

TAXUS® は Boston Scientific Corporation の登録商標です。

Express™ は Boston Scientific Corporation のトレードマークです。

Boston
Scientific

Delivering what's next.™

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
本社 東京都新宿区西新宿1-14-11 日廣ビル
www.bostonscientific.jp

0803-13152-5 / PSS220080318-0140

TAXUS エクスプレス 2 ステント

再使用禁止

【警告】

1. リスク低減措置

(1)冠動脈造影法、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。

* (2)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。

* (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。

* ③6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。

①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。

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、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)

TAXUS エクスプレス 2 ステント(以下、本品という)の使用には、血栓症(急性、亜急性、遅発性)、血管合併症、出血事象などの冠動脈ステント留置に関連するリスクが伴うので患者の選別は慎重に行うこと。

3. 使用方法

(1)無菌性維持のために、使用前に包装を開けたり破損したりしないこと。

(2)冠動脈内にある間、ガイドリングカテーテル内へ未拡張のステントを引き戻そうとはならない。[ステントを破損したり、ステントがバルーンから外れてしまうことがある。]ガイドリングカテーテルを含むステントデリバリーシステム全体を抜去すること。

(3)バルーンが完全に収縮していない状態で、カテーテルを押し進めたり、引き抜いたりしないこと、完全に収縮していない状態で操作すると、血管を損傷したり、カテーテルの切断、カテーテルの損傷、はく離等が生じ、本品を体内から回収することが必要となることがある。

(4)併用する医薬品及び医療機器の添付文書を必ず参照すること。

【禁忌・禁止】

1. 適用対象 (患者)

(1)本品の使用は、以下の患者には禁忌である。

- ①パクリタキセル又はその類縁物質に対する過敏症が明らかになっている患者。
- ②SIBS ポリマー又はその個々の構成成分に対する過敏症が明らかになっている患者。

(2)冠動脈へのステント留置は以下の患者では禁忌である。

- ①閉塞領域又は病変の近位側の血管が蛇行 (< 60°) している患者。
- ②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と思われる患者。
- ③発症間もない急性心筋梗塞患者で、血栓又は血流減少の所見がある患者。
- ④冠動脈造影等で病変部に重篤な血栓症が認められた患者。
- ⑤標準的外科治療(CABG)がより好ましい患者。
- ⑥特定した病変の遠位側にびまん性の病変があるか血流の減少が認められる患者。
- ⑦抗血小板療法又は抗凝固療法が禁忌である患者。
- ⑧妊娠、又は妊娠している可能性のある患者。
- ⑨病変が伏在静脈グラフト内、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位置する患者。
- ⑩患者の病変が、血管形成術用バルーンの完全な拡張やステント又はデリバリーカテーテルの適正な留置・配置を行えないものであると判断された場合。
- ⑪316L ステンレススチールに対する過敏症が明らかかな患者では、本品の留置によりアレルギー反応が生じるおそれがあるので使用しないこと。[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報告*がある。必ず問診を行い金属アレルギーの患者についてはステント治療を実施することの妥当性について再検討を行うこと。]

*参考文献「Lancet2000; 12 : 1895-1897」

2. 再使用禁止

(1)本品は、一回限りの使用とし、再使用、再処理、又は再滅菌は行わないこと。[医療機器の構造上、支障が生じる可能性があるとともに、医療機器の故障、ひいては故障が原因となって患者の傷害、疾病、あるいは死亡が引き起こされる可能性がある。また、医療機器が汚染される可能性とともに、ある患者から別の患者への感染を含め、患者の感染や交差感染が引き起こされる可能性がある。また、医療機器が汚染された場合、結果的に患者の傷害、疾病、あるいは死亡につながる可能性がある。]

(2)本品は、エチレンオキサイドガスによる滅菌済みの状態で供給される。滅菌包装が破損している場合は、本品を使用しないこと。

【形状・構造及び原理等】

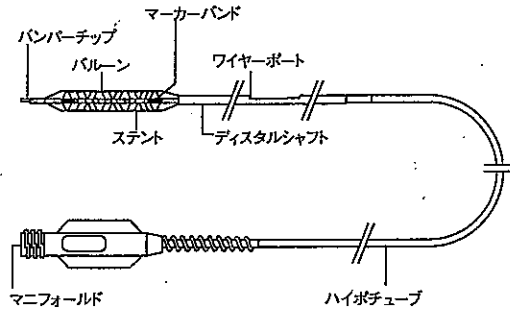
●形状・構造

本品は、以下よりなる：

・プラットフォームはエクスプレステントがエクスプレス2モノレールデリバリーカテーテルにマウントされたものからなる。直径2.50から3.50mmの316Lステンレススチールステント1デザインであり、同じステントが2.50から3.50mmのサイズのバルーンにクリンプされる。同一のステントが異なる径に適用されることから、ステント1個あたりの薬剤量は、ステントの長さ依存し、径に依存しない。

・タクサスエクスプレス ステントは薬剤成分であるパクリタキセルと、非薬剤成分であるSIBS [スチレン・イソブチレン・スチレントリブロッコポリマー] (Translute) からなる低速度放出処方薬剤/ポリマーコーティングステントである。

ステント長(mm)	8, 12, 16, 20, 24, 28, 32
ステント径(mm)	2.50, 2.75, 3.00, 3.50



(血液・体液に接触する部分の原材料)

ステント：ステンレススチール、パクリタキセル、SIBS

シャフト：ステンレススチール、PTFE、ポリアミド、

PEBAX、ポリエチレン

バルーン：PEBAX

●原理

抗増殖作用をもつパクリタキセルは、ステントにより動脈内腔へと送達され、局所的に細胞の複製を抑制することによって再狭窄を抑える。つまり、本品の主な作用は機械的手段で発揮されるものであり、その機能をパクリタキセルによる補助的な薬理作用で支える。

【使用目的、効能又は効果】

対照血管径が2.50mmから3.75mmの範囲にあり、病変長28mm以下の新規冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者の治療。

【品目仕様等】

拡張時ステント内径 (mm)	表示ステント長 (mm)	推奨拡張圧 (atm-kPa)	最大拡張圧 (atm-kPa)	最小ガイドワイヤカテーテル内径 (インチ-mm)	パクリタキセルの標準量 (μg)
2.50	8	9-912	18-1824	0.058-1.47	50
	12	9-912	18-1824	0.058-1.47	79
	16	9-912	18-1824	0.058-1.47	108
	20	9-912	18-1824	0.058-1.47	137
	24	9-912	18-1824	0.058-1.47	151
2.75	8	9-912	18-1824	0.058-1.47	50
	12	9-912	18-1824	0.058-1.47	79
	16	9-912	18-1824	0.058-1.47	108
	20	9-912	18-1824	0.058-1.47	137
	24	9-912	18-1824	0.058-1.47	151
	28	9-912	18-1824	0.058-1.47	180
3.00	8	9-912	18-1824	0.058-1.47	50
	12	9-912	18-1824	0.058-1.47	79
	16	9-912	18-1824	0.058-1.47	108
	20	9-912	18-1824	0.058-1.47	137
	24	9-912	18-1824	0.058-1.47	151
	28	9-912	18-1824	0.058-1.47	180
3.50	8	9-912	18-1824	0.058-1.47	50
	12	9-912	18-1824	0.058-1.47	79
	16	9-912	18-1824	0.058-1.47	108
	20	9-912	18-1824	0.058-1.47	137
	24	9-912	18-1824	0.058-1.47	151
	28	9-912	18-1824	0.058-1.47	180

ガイドワイヤ推奨径：0.36mm (0.014インチ)

【操作方法又は使用方法等】

●使用前の検査

無菌包装を開封する前に、慎重に点検すること。「使用期限」を過ぎたものを使用してはならない。「使用期限」より前に無菌包装が完全状態でない製品（例：包装の破損）があった場合は、返却方法をポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社の営業担当者に問い合わせること。欠陥の見つかったデバイスを使用してはならない。

注意：プレマウントステントシステムの使用中に、ハイポチューブの近位部が曲がったり、ねじれた場合は、そのカテーテルを使用し続けようとしてはならない。

●使用前の準備

(1)包装の除去

- ①ステントシステムの準備を行うために、キャリアから慎重に取り出す。取り出す際にハイポチューブを曲げたりよじったりしないこと。
- ②カテーテルのステントのすぐ近位側（バルーン結合部位の近位側）を持ち、もう一方の手でステントプロテクターを持って遠位側に静かに外し、製品のマンドレルとステントプロテクターを取り外す。
- ③デリバリーカテーテルは、一重に巻いて、コイルクリップ（CLIPIT[®]）で固定させてもよい。CLIPITには近位側シャフトのみを挿入すること。カテーテル遠位側にはこのクリップを使用できない。

(2)ガイドワイヤールーメンのフラッシュ

- ①フラッシングツールを用いてガイドワイヤールーメンをヘパリン加生理食塩液でフラッシュする。
- ②ステントが近位側と遠位側のバルーンマーカの間にあることを確認する。曲がり、よじれその他の破損がないか確認する。欠陥が認められた場合は使用しないこと。

(3)バルーンの準備

- ①薬剤が放出し始めるおそれがあるため、ステントは液体と接触させないほうがよい。ただし、止むを得ずステントを生理食塩液でフラッシュする必要がある場合は、接触時間を限って行うこと（最長1分）。
- ②希釈済み造影剤をインフレーションデバイスに充填して準備する。
- ③インフレーションデバイスをマニフォールドに取り付ける。インフレーションデバイスを接続する際にハイポチューブを曲げないこと。
- ④デリバリーカテーテルのエア抜きをする。

●使用方法

標準的な経皮的冠動脈形成術の操作方法に従う。

- (1)適切な径のバルーンを用いて病変／血管の前拡張を行う。
- (2)ステントシステムに取り付けたインフレーションデバイスは、圧がかかっていない状態に維持する。
- (3)ガイドワイヤを標的病変を通過する位置に保ちつつ、ステントシステムをガイドワイヤの手元部から挿入する。
- (4)ステントを通過させやすくしステントの破損を防ぐため、回転止血弁を全開にする。
- (5)ステントシステムをガイディングカテーテルのハブへ慎重に進める。ハイポチューブをまっすぐに保つように注意する。ガイディングカテーテルが安定していることを確認した上で、ステントシステムを冠動脈に進める。
- (6)エックス線透視下で観察しながらステントシステムをガイドワイヤに沿わせて標的病変まで進める。近位側と遠位側のエックス線不透透マーカーを基準点として利用する。ステントの位置が最適でない場合は慎重に微調整または抜去する。マーカーバンドの内側縁は、ステント端とバルーン縁の位置を示す。
- (7)回転止血弁を十分に締める。これでステントを展開する準備が整ったことになる。

●留置手順

- (1)デリバリーカテーテルのバルーンを拡張させ、ステント圧が9気圧（推奨拡張圧）以上になるまで拡張する。動脈壁に対するステント圧着を最適にするためにこれよりも高圧が必要になる場合がある。一般に、1回目の拡張でステント内径を対照血管径の1.1倍程度にすることを目標とする（表1参照）。
- (2)ステントが完全に広がるまで拡張圧を15～30秒間維持する。
- (3)バルーンが完全に収縮するまでインフレーションデバイスに陰圧をかけ、バルーンを収縮させる。
- (4)ステントの位置と拡張を標準的な血管造影法により確認する。最適な結果を得るためには、狭窄動脈部位全体をステントで覆う必要がある。ステントの近位側と遠位側の冠動脈径に対するステント拡張径の比が最適値に到達したかを正しく判断するため、ステント拡張中はエックス線透視による観察を行うこと。最適な拡張を得るには、ステントが動脈壁と完全に密着しなければならない。ステントと動脈壁の密着を通常の血管造影検査または血管内超音波検査（IVUS）で確認すること。
- (5)ステント径／圧着の最適化が必要な場合は、ステントシステムのバルーンか別の適切なサイズの高耐圧型バルーンカテーテルを標準的な血管形成手技でステント留置部分に再度進める。
- (6)エックス線透視下で観察しながらバルーンを所要の圧まで拡張させる（表1）。バルーンを収縮させる。
- (7)病変およびバルーン処置部位を覆うために本品が2本以上必要な場合は、間隙部の再狭窄を防ぐためにステントを十分に重ねて留置することを推奨する。ステント間に間隙が生じないようにするために、2本目のステントのバルーンマーカーバンドが展開済みステントの内側に入るようしてから拡張を行うこと。
- (8)ステントの位置と血管造影上の結果を再確認する。最適なステント留置が得られるまで拡張を繰り返す。

●デリバリーカテーテルの抜去

- (1)デリバリーカテーテルを抜去する前に、バルーンが完全に収縮していることを確認する。
- (2)回転止血弁を全開にする。
- (3)ガイドワイヤの位置を動かさず、インフレーションデバイスを陰圧に保ちながら、デリバリーカテーテルを抜去する。
- (4)デリバリーカテーテルは、一重に巻いてCLIPITで固定できる。
- (5)ステント留置部位を評価するために血管造影検査を再度行う。ステントが十分に拡張していない場合は、同じステントデリバリーカテーテルまたは適切なバルーン径の別のバルーンカテーテルを使用して動脈壁に対してステントを正しく配置させる。

表1. 代表的なコンプライアンスチャート

圧力 (Atm-kPa)	ステント内径(mm)				
	2.50mm	2.75mm	3.00mm	3.50mm	
9.0 (912)	ステントの 推奨拡張圧	2.56	2.75	2.99	3.48
10.0 (1013)		2.62	2.81	3.06	3.56
11.0 (1115)		2.67	2.87	3.13	3.63
12.0 (1216)		2.72	2.92	3.18	3.70
13.0 (1317)		2.76	2.97	3.24	3.75
14.0 (1419)		2.79	3.01	3.28	3.81
15.0 (1520)		2.82	3.04	3.33	3.85
16.0 (1621)		2.85	3.08	3.36	3.89
17.0 (1723)		2.88	3.10	3.39	3.93
18.0 (1824)*	ステントの 最大拡張圧	2.90	3.13	3.42	3.97

*最大拡張圧、この圧を超えないこと。

〈使用方法に関連する使用上の注意〉

(1)ステントの取り扱いに関する注意

- ①本品のステントとこのステントを予め取り付けであるデリバリーカテーテルは、一体として使用する設計となっている。デリバリーカテーテルからステントを取り外してはならない。また、ステントは別のバルーンカテーテルに取り付けるようには設計されていない。ステントをデリバリーカテーテルから取り外すと、ステントとコーティングの破損またはステント塞栓が生じるおそれがある。
- ②バルーン上のステント部分に手を触れるなどしてステントをずらさないよう細心の注意を払うこと。特に、カテーテルを包装から取り出す際、ガイドワイヤーに沿わせて挿入する際、また止血弁アダプターとガイディングカテーテルのハブを経てカテーテルを進める際に注意すること。
- ③操作や取り扱いが過剰であると、コーティングの損傷や汚染が生じたり、ステントがバルーンから外れるおそれがある。
- ④必ず適切なバルーン拡張媒体を使用すること。バルーン拡張に空気やその他の気体を使用しないこと。
- ⑤本品を留置しなかった場合は、製品抜去手順に従って抜去すること。

(2)ステントの留置に関する注意

- ①ステント留置前のバルーンの準備または前拡張は、必ず指示した方法で行うこと。バルーン内の気泡除去は「操作方法又は使用方法」に記載された方法で行うこと。
- ②病変にアクセスしている時、ステントを留置する前に異常な抵抗を感じた場合は、ステント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。
- ③拡張前のステントを冠動脈内に挿入する操作は、1回限りとする。拡張前のステントをいったん挿入した後にガイディングカテーテルの遠位端から出し入れすると、ステントが損傷したりステントがバルーンから外れるおそれがある。
- ④血管は適切な大きさのバルーンで予め拡張させておくこと。そうでないと、留置困難や手技が難航するおそれがある。
- ⑤ステントが血管内の正しい位置に配置されていない場合は、ステントを拡張してはならない。
- ⑥バルーン拡張中はバルーン圧をモニターすること。製品ラベルに表示されている最大拡張圧である18気圧を超えないこと。製品ラベルの表示圧より高圧で拡張させると、バルーンが破裂し、血管内膜の損傷と解離を招くおそれがある。ステントの内径は対照血管径の約1.1倍とすること(表1)。
- ⑦ステントの留置により側枝の開存性が損なわれることがある。
- ⑧ステント留置により、ステント留置部位の遠位側または近位側の血管が解離するおそれがあり、また他のインターベンション(医療の介入:CABG、再拡張、追加ステント留置など)を要する急性血管閉塞が生じる可能性がある。
- ⑨複数の病変を治療する場合、最初に遠位側病変に、次に近位側病変にステントを留置すること。この順序でステントを留置すると、遠位側ステントを留置する際に近位側ステントを通過させる必要がないため、近位側ステントの位置がずれる可能性が低くなる。
- ⑩ステントは限界値4.25 mmを超えて拡張させないこと。
表示ステント径 2.5 mm ~ 3.5 mm の拡張限界: 4.25 mm

(3)ステントシステムの抜去に関する注意

- ①病変にアクセスしている時、ステントを留置する前に異常な抵抗を感じた場合は、ステント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。
- ②冠動脈に挿入した後に留置前のステントをガイディングカテーテルに引き戻そうとするとステントやコーティングの損傷が生じたりステントがバルーンからはずれるおそれがあるため、このような操作は行わないこと。
- ③ステント回収法(追加ワイヤー、スネアまたは鉗子の使用)により血管がさらに損傷を受けるおそれがある。有害事象として出血、血腫、偽動脈瘤が考えられる。
- ④ステントシステム全体とガイディングカテーテルを一体として抜去する場合:
以下の手順は、エックス線透視による観察下で行うこと。
ステント留置後、バルーンの完全な収縮を確認する(表2参照)。ステントデリバリーシステム抜出中に異常な抵抗を感じたら、ガイディングカテーテルの位置に細心の注意を払うこと。ガイディングカテーテルの(不測の)深部への移動や続発する血管損傷を防ぐためにガイディングカテーテルを少し手前に引きもどす必要がある場合がある。ガイディングカテーテルの不測の移動が生じた場合には、冠動脈の造影を必ず行い、冠動脈への損傷がないことを確実にすること。
- ⑤抜去過程全体を通して、ガイドワイヤーは病変全体を通過する位置に維持する。ステントシステムの近位側のバルーンマーカーがガイディングカテーテルの遠位側のすぐ遠位に来るまで、慎重にステントシステムを引き戻す。ガイディングカテーテルの先端が動脈シースのちょうど遠位側に来るまで、ガイディングカテーテルをまっすぐに保ちながらステントシステムとガイディングカテーテルを引き戻す。
- ⑥ステントシステムをガイディングカテーテルに再び慎重に納めた後、ガイドワイヤーは病変全体を通過する位置に残したまま、ステントシステムとガイディングカテーテルを一体として患者から抜去する。
以上の手順に従わなかった場合、又はステントシステムに過度の力をかけた場合、ステントやコーティングを損傷するか、ステントがバルーンから脱落するか、デリバリーシステムの損傷をまねくおそれがある。

表2 システム収縮時間の規格

バルーン表示長/径	8mm	12mm	16mm	20mm	24mm	28mm	32mm
2.50mm	16 秒以下				16 秒以下		製品なし
2.75mm							
3.00mm					21 秒以下		
3.50mm							

(4)ステント留置後に関する注意

- ①新たに展開したステントに血管内超音波検査(IVUS)カテーテル、冠動脈ガイドワイヤー又はバルーンカテーテルを通す際には、ステントの留置、配置、形状またはコーティングを損ねないように注意すること。
- ②患者の画像診断が必要な場合には、「【使用上の注意】2. 相互作用(4)磁気共鳴映像法(MRI)」を参照のこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1)本品の留置は必ず十分な訓練を受けた医師が実施すること。
- (2)本品の留置は必ず緊急冠動脈バイパス術をすぐに実施でき

る病院で行うこと。

(3)手技後のステント閉塞により、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。

(4)造影剤に対する重度の反応の既往がある患者に本品を使用する場合には、リスクとベネフィットを比較考慮する必要がある。

* (5)脳血管、頸動脈若しくは末梢血管への使用における本品の安全性と有効性は確立されていない。

* (6)以下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。

- ①本ステントを複数必要とする患者。
- ②ステント内再狭窄病変を有する患者。
- ③中等度若しくは高度石灰化病変又は慢性完全閉塞を有する患者。
- ④多枝病変を有する患者。

(7)本デリバリーシステムをアルコールなどの有機溶剤や洗淨剤と接触させないこと。

(8)ステントのデリバリー、拡張及びバルーン抜去中は、ガイドリングカテーテル先端位置に注意すること。ステントデリバリーシステムを抜去する前に、バルーンが完全に収縮していることを造影下で確認すること。抜去に要す力が増大し、ガイドリングカテーテルの血管への移動及び続発する血管損傷を引き起こす原因となりうる。

* (9)本ステントの適応外使用又は蛇行性血管等への使用は、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、死亡等の有害事象発生のリスクが増大するおそれがある。

(10)デリバリーバルーンのアフレージョントラブルを防ぐために：

- ①ノミナル圧まで加圧しても、デリバリーバルーンが全く拡張しない場合は、そのシステムを抜去することを検討すること。
- ②ステントデリバリーシステムに曲がり(キック等)が発生した場合は、インフレーション・デフレーショントラブルが発生する可能性があるため、そのシステムを交換すること。
- ③造影剤と生理食塩液の混合比率は、造影剤 50% 以下にすることを推奨する。

* (11)本品を留置した患者へのアスピリンとクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤投与については、本添付文書の警告欄を参照のこと。

手技後の抗血小板療法の推奨事項を患者が遵守することがきわめて重要である。処方された抗血小板薬を早期に中止すると血栓症、心筋梗塞または死亡のリスクが増大するおそれがある。抗血小板療法の早期中止が必要となる外科的手技または歯科手技が予測される場合には、薬剤溶出型ステント留置とその後に推奨される抗血小板療法をPCIの選択肢として選ぶことが適切であるかどうかをインターベンション医が患者と共に事前に慎重に検討すること。PCI後、外科的手技または歯科手技が望ましいと判断された場合には、その手技のリスクとベネフィットを抗血小板療法の早期中止によって生じ得るリスクに照らして比較検討すること。重大な活動性出血のために抗血小板療法の早期中止が必要となった場合には心事を慎重に観察し、出血が安定化すれば治療担当医の判断で抗血小板療法をできる限り早期に再開すること。

(12)ステントとステントの接触

複数のステントが治療に必要となり、留置によりステントとステントが接触する場合には、導電性媒体中での異種金属による腐食作用を避けるために同等の組成を有するステントを使用すること。タクサス エクスプレスステントと他の薬剤溶出型ステントまたは薬剤コーティングステントと

の相互作用の可能性については評価が行われていないことから、できる限りこの使用は避けること。

(13)機械的アテローム切除デバイス(方向性アテレクトミーカテーター、高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーター)を本品と共に使用した場合の安全性と有効性は確立されていない。

(14)レーザー血管形成カテーターを本品と共に使用した場合の安全性と有効性は確立されていない。

2. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

(1)複数ステントの使用

広範な病変(26 mm を超える長い病変など)に複数のステント(ベアメタルステントまたは薬剤溶出型ステント)を使用し、ステント留置部位が長くなると合併症のリスクが増大する場合がある。

①薬剤とポリマーの量

複数の薬剤溶出型ステントを使用すると患者が曝露される薬剤とポリマーの量が増えることになる。

②周術期の非Q波心筋梗塞

ひとつの病変に複数のタクサス エクスプレスステントを使用した場合(オーバーラップ留置と非オーバーラップ留置を含む)、周術期の非Q波心筋梗塞(NQWMI: CK濃度が基準上限値の2.0倍を超え、CK-MB陽性)の発生率がベアメタル対照ステントに比べて高くなる(5%未満の差)ことが最近報告された。¹⁾

今日までのTAXUS試験の結果によるとNQWMIの発生率が上昇しても、手技から9ヶ月後までの期間、死亡や標的血管の再血行再建術は増加していない。ただし、長期的データは現在収集中である。複数のタクサス エクスプレスステントの留置を検討する場合には、標的血管の再血行再建術の発生率低下というベネフィットをNQWMIのリスク増大と比較考慮すること。

長い病変など病変がより複雑な患者においてNQWMIのリスクが高くなるが、現時点ではこのリスク増大の理由は完全には解明されていない。

(2)臨床試験では、パクリタキセルは手技後に全身濃度としては検出されていないことから、パクリタキセルと併用薬との間に起こりうる相互作用はおそらく検出不能と思われる。潜在的な薬物相互作用が本ステントの安全性と有効性に及ぼす影響の評価は正式には行われていない。パクリタキセルの代謝は、チトクロム P450 アイソザイムであるCYP2C8とCYP3A4に触媒される。薬物相互作用に関する正式な臨床試験が行われていないことから、チトクロム P450 アイソザイム CYP2C8 または CYP3A4 の基質ないし阻害薬であることが明らかになっている薬物をパクリタキセルと併用する場合には注意が必要である。

(3)磁気共鳴映像法(MRI)

①磁場強度3テスラ(T)以下、最大全身平均比吸収率(SAR) 2.0W/kg 15分においてベンチテストを行った結果から本品がMR環境で安全であることが示されている。本ステントはこのMR環境では移動することは考えられないため、3T以下のMRIが本ステント留置直後に実施可能である。3Tを超える磁場強度を有するMRIシステム内での本品の安全性に関しては、評価は行われていない。

②3T以下のMRI環境においては最大で0.65℃の温度上昇が確認された。MRI環境での加熱効果は、同じステンレススチールで同じデザインからなるステントをオーバーラップした(ステント端を2~5mm重ねた)状態に類似している。ストラットが破損したステントに対するMRI環境での加熱の影響は不明である。15分間で0.65℃の温度上昇は、薬剤総量の0.001%の放出量上昇(累積)をもたらすものと算出された。

③ステント留置部位やその付近をMRIで撮像する場合、

MRI 画像の質が低下する可能性がある。

(4)ステントの留置部位付近に対しての高周波ハイパーサーミア等の電磁誘導による治療は行わないこと。

3. 不具合・有害事象

有害事象

本品の使用によって、以下の有害事象が起こり得るが、これらに限定されるものではない。

(1)ネイティブ冠動脈への冠動脈ステント留置に伴って生じる可能性がある有害事象。

- ①死亡
- ②急性ステント閉塞
- ③急性心筋梗塞
- ④抗凝固又は抗血栓療法、造影剤、ステント材料に対するアレルギー反応
- ⑤狭心症
- ⑥動脈瘤/冠動脈瘤
- ⑦心室細動(VF)、心室頻拍(VT)などの不整脈
- ⑧動静脈瘻
- ⑨心タンポナーデ
- ⑩心原性ショック
- ⑪解離
- ⑫遠位塞栓(空気、組織または血栓性塞栓)
- ⑬緊急冠動脈バイパス術(CABG)
- ⑭心不全
- ⑮血腫
- ⑯輸血を要する出血
- ⑰低血圧/高血圧
- ⑱アクセス部位の感染又は疼痛を含む感染症
- ⑲心筋虚血
- ⑳穿孔又は冠動脈破裂
- ㉑心嚢液貯留
- ㉒大腿部偽動脈瘤
- ㉓腎不全
- ㉔呼吸不全
- ㉕ステント留置部位の再狭窄
- ㉖ショック/肺浮腫
- ㉗血管攣縮
- ㉘ステント塞栓
- ㉙ステント血栓/閉塞
- ㉚脳卒中/脳血管障害/一過性脳虚血発作(TIA)
- ㉛冠動脈の完全閉塞
- ㉜外科的修復又は再インターベンションを要する血管外傷

(2)上記以外の潜在的有害事象でパクリタキセルコーティングに特有と思われるもの。

- ①薬剤(パクリタキセル又は類縁物質)又はステントコーティング(SIBS ポリマー又はその個々の構成成分)に対するアレルギー 免疫反応
- ②脱毛症
- ③貧血
- ④血液製剤の輸血
- ⑤消化管症状
- ⑥血液疾患(白血球減少、好中球減少、血小板減少など)
- ⑦肝酵素の変化
- ⑧炎症や細胞損傷又は壊死などの血管壁の組織学的変化
- ⑨筋肉痛/関節痛
- ⑩末梢神経障害

現時点で予測できないその他の潜在的有害事象も発生する可能性がある。タキソール注の添付文書も参照のこと。²⁾

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

①妊婦への適用

妊婦への適用は禁忌である(【禁忌・禁止】欄参照)。

②授乳婦

母親にとってのステント留置の重要性を考慮に入れて、ステントを留置するために授乳を中止するか決定すること。

③小児

小児における本ステントの安全性と有効性は確立されていない。

【臨床成績】

* 1. 米国で実施したランダム化二重盲検比較試験：

TAXUS IV-SR 臨床試験³⁾

2002年3月から米国の73医療機関で新規病変を有する虚血性心疾患患者を1,328症例登録し、本品の有効性と安全性を評価するピボタル臨床試験を行った。患者は被験群(本品)または対照群(ベアメタルステント)にランダムに割付けられた。4年間のフォローアップは2006年7月に完了し、1,290例を対象として解析を行った。

主要評価項目である9ヶ月間の標的血管の再血行再建術(TVR)発現率は、被験群で4.7%、対照群で12.0%であった。また、4年間のTVR発現率は、被験群で16.0%、対照群で26.0%で、4年間のステント血栓症発現率は、被験群で1.6%、対照群で1.1%であった。

評価項目	被験群	対照群	p値
9ヶ月間のTVR発現率	4.7% (31/662例)	12.0% (78/652例)	<0.0001
9ヶ月間の主要心事故 ^{*)} 発現率	8.5% (56/662)	15.0% (98/652)	0.0002
9ヶ月間のTLR ^{**)} 発現率	3.0% (20/662)	11.3% (74/652)	<0.0001
9ヶ月間の再狭窄率(解析部位)	7.9% (23/291)	26.6% (71/267)	<0.0001
9ヶ月間の再狭窄率(ステント内)	5.5% (16/291)	24.4% (65/266)	<0.0001
9ヶ月間のステント血栓症発現率	0.6% (4/662)	0.8% (5/652)	0.7513
4年間のTVR発現率	16.0% (96/601)	26.0% (157/604)	<0.0001
4年間のTLR発現率	7.8% (47/601)	20.2% (122/604)	<0.0001
4年間の心臓死発現率	3.0% (18/601)	4.0% (24/604)	0.3545
4年間の心筋梗塞発現率	7.2% (43/601)	7.1% (43/604)	0.9809
4年間のステント血栓症発現率	1.6% (9/579)	1.1% (6/569)	0.4558

9ヶ月間のp値は、Fisherの直接確率法で、4年間のp値はカイ2乗検定で算出した。

*主要心事故(MACE)：心臓死、心筋梗塞(Q波/非Q波)、TVR

**TLR：標的病変の再血行再建術

* 2. 国内で実施した臨床試験⁴⁾

2005年4月より、アスピリンとチクロピジン塩酸塩製剤を抗血小板薬として使用し、日本国内5施設の40症例で安全性確認試験を行った。1年後フォローアップは2006年10月に完了し、主な結果は次のとおりであった。

評価項目	発現率	95%信頼区間
30日間の主要心事故発現率	7.5%(3/40例)	[1.6%, 20.4%]
1年間の主要心事故発現率	12.8%(5/39)	[4.3%, 27.4%]
心臓死	2.6%(1/39)	[0.1%, 13.5%]
心筋梗塞	7.7%(3/39)	[1.6%, 20.9%]
TVR	2.6%(1/39)	[0.1%, 13.5%]
TLR	2.6%(1/39)	[0.1%, 13.5%]
1年間のTVF*	10.3%(4/39)	[2.9%, 24.2%]
1年間のステント血栓症発現率	0.0%(0/39)	[0.0%, 9.0%]

*TVF：標的血管不良

* 3. TAXUS I, TAXUS II-SR, TAXUS IV-SR 臨床試験における 4 年間の主な成績⁴⁾

海外で実施された臨床試験 (TAXUS I, TAXUS II-SR, TAXUS IV-SR 臨床試験)^{*)} の被験群 (本品) と対照群 (ペアメタルステント) での 4 年間^{*)} の主な臨床成績は次のとおりであった。

評価項目	被験群 (821 例)	対照群 (816 例)	p 値
4 年間の心臓死発現率	2.5% (20 例)	3.4% (27 例)	0.31
4 年間の心筋梗塞発現率	6.4% (50)	6.5% (52)	0.82
4 年間の TVR 発現率	15.2% (118)	24.3% (193)	<0.0001
4 年間の TLR 発現率	7.6% (60)	18.5% (148)	<0.0001

発現率は Kaplan-Meier 法で、p 値は log-rank 検定で算出。

* TAXUS I は 5 年間、TAXUS II-SR と IV-SR は 4 年間のデータを使用。

* 4. 臨床試験における主な有害事象発現率^{3,4)}

海外の臨床試験 (TAXUS I, TAXUS II-SR, TAXUS IV-SR 臨床試験) と国内臨床試験で 9 ヶ月間に発現した重篤な有害事象は以下のとおりである。

被験群の総症例 831 例 (TAXUS II-SR, IV-SR 臨床試験と国内臨床試験) のうち、9 ヶ月間に 286 例が重篤な有害事象を発現した (34.4%)。主な事象は、狭心症 (10.8%)、心筋梗塞 (3.7%)、不安定狭心症 (2.3%)、胸痛 (2.0%)、冠動脈狭窄 (1.7%)、虚血性心疾患の悪化 (1.6%)、貧血 (1.3%)、消化管出血 (1.3%)、仮性動脈瘤 (1.3%)、鬱血性心不全 (1.2%) 等であった。

非重篤な有害事象は 9 ヶ月間に 831 例中 598 例 (72.0%) で認められ、狭心症 (16.7%)、胸痛 (10.0%)、穿刺部血腫 (5.9%)、背部痛 (5.2%)、疲労 (4.8%)、呼吸困難 (5.1%)、冠動脈解離 (3.9%)、めまい (3.5%)、頭痛 (3.6%)、嘔気 (3.1%)、薬剤の副作用 (3.4%) 等であった。

また、海外で実施された臨床試験 (TAXUS I, TAXUS II-SR, TAXUS IV-SR 臨床試験) で 4 年間に発現した心臓関連の主な重篤な有害事象は、狭心症またはその悪化 (21.8%)、不安定狭心症 (5.9%)、胸痛 (4.8%)、冠動脈疾患の悪化 (4.8%)、鬱血性心不全またはその悪化 (3.8%)、冠動脈狭窄 (2.6%)、心房細動 (2.2%)、心室性頻脈 (1.4%)、呼吸困難 (1.1%) 等であった。

* 5. ステント血栓症に関する TAXUS エクスプレス 2 ステントの解析結果 (TAXUS I, II-SR, IV-SR 臨床試験; 1637 例)

臨床試験によってステント血栓症の定義に微妙な違いがあるため、海外で実施された TAXUS I, II-SR, IV-SR 臨床試験のデータを併合して、Academic Research Consortium (ARC)^{*)} の定義に基づき、独立した事象判定委員会が盲検下で全ての事象を再分類した。

併合した TAXUS 臨床試験のデータでは、どの定義を使用しても、またどの時期においても、被験群 (本品) と対照群 (ペアメタルステント) の累積ステント血栓症発現率に統計学的に有意な差はみられなかった。対照群と比べると、被験群の超遅発性ステント血栓症 (1 年以降) 発現率で、数値的にわずかな上昇がみられたが、プロトコル上の定義 (p=0.06) や ARC の定義 (Primary での Definite と Probable : p=0.08) のどちらを使用しても、統計学的に有意な差ではなかった。

ステント血栓症の定義	手技 1 年後以降のステント血栓症発現率			4 年間の累積ステント血栓症発現率		
	被験群	対照群	p 値	被験群	対照群	p 値
Protocol の定義	0.8% (6 例)	0.1% (1 例)	0.06	1.5% (12 例)	0.7% (6 例)	0.16
ARC の定義 [*]						
- Definite/Probable	1.2% (9)	0.4% (3)	0.08	2.0% (16)	1.1% (9)	0.16
- Primary	1.3% (10)	0.6% (5)	0.19	2.2% (17)	1.5% (12)	0.35
- All (Definite/Probable/Possible)	2.2% (17)	2.3% (18)	0.88	3.4% (27)	3.7% (29)	0.80

p 値 : log-rank 検定により算出。

* ARC の定義 : 確実性と試験手技との関連性

TAXUS IV-SR ビボタル臨床試験のプロトコル上の定義と ARC の定義を以下に示す。

プロトコル上の定義

下記のいずれかの事象をステント血栓症と定義

1. ステント血栓症の血管造影所見を伴う急性冠症候群の発症および以下のいずれかまたは両方に該当するもの。
 - ・ 以前治療に成功した動脈 (ステント留置直後の TIMI フローが 2 から 3 で、狭窄度が 30% 以下) の完全閉塞 (TIMI フローが 0 または 1) が血管造影上記録されている。
 - ・ 以前治療に成功した病変内またはその隣接部に、血流を制限する血栓の存在が血管造影上記録されている。
2. 標的血管の支配領域における急性心筋梗塞。
3. 血管造影所見がなく、ステント留置後 30 日以内の死亡で、他に明らかな死因のないもの。

ARC の定義

発現時期 :

- 急性 : ステント留置後 24 時間以内の発現
- 亜急性 : ステント留置後 24 時間を越えて 30 日以内に発現
- 遅発性 : ステント留置後 31 日から 1 年以内の発現
- 超遅発性 : ステント留置後 1 年を超えて発現

確実性

Definite ST : 血管造影上または病理学的に確認されたステント血栓症

Probable ST : 次のいずれかが冠動脈ステント留置後に発生した場合

1. 30 日以内の全ての原因不明の死亡
2. 試験手技後の経過時間にかかわらず、ステント留置部位の支配領域で記録された急性虚血所見に関連した全ての心筋梗塞で、ステント血栓症が血管造影上確認できず、他に明らかな原因も認められないもの

Possible ST : 冠動脈ステント留置後 31 日から試験のフォローアップが終了するまでの間にみられた全ての原因不明の死亡

試験手技との関連性

Primary : 試験手技後のステント血栓症で、先行する TLR を全く伴わないもの

Secondary : 試験手技後のステント血栓症で、先行する TLR を伴うもの

Total : Primary と Secondary の両方のステント血栓症

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

1. 貯蔵・保管方法

本品は直射日光を避けて室温に保存し、使用時まで開封しないこと。

2. 有効期間・使用の期限

18 ヶ月

【承認条件】

1. 市販前臨床試験として実施された TAXUS I 試験、TAXUS II 試験、TAXUS IV-SR 試験、及び国内臨床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こと。
2. 市販後調査 (2,000 例) により長期予後を観察し、経年解析結果を報告すること。
3. 再審査期間中に国内においてステント血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1 年ごとに集計した成績を提出すること。

再審査期間 : 承認のあった日 (平成 19 年 3 月 30 日) から 3 年間

【包装】

1本/箱入

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Stone GW, et al. JAMA. 2005; 294 : 1215-1223
- 2) タキソール注：添付文書(プリストル・マイヤーズ株式会社)
- 3) Stone GW, et al. N Engl J Med 2004; 350 : 221-231
- 4) ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社 社内資料

- 5) Eberhard Grube, et al. Circulation, 2003; 107 : 38-42
- 6) Antonio Colombo, et al. Circulation, 2003; 108 : 788-794

2. 文献請求先

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
タクサス ホットライン
電話番号：0120-235-9111

【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：

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿1丁目14番11号 日廣ビル
電話番号：03-5322-3711

外国製造所：

米国、アイルランド/ボストン・サイエンティフィック社
USA, Ireland / Boston Scientific Corporation

医薬品医療機器総合機構における医療機器添付文書
情報の提供等について

薬食安発第0327001号

平成20年3月27日

日本医療機器産業連合会長
在日米国商工会議所医療機器小委員長 殿
欧州ビジネス協会協議会医療機器委員長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

医薬品医療機器総合機構における医療機器添付文書情報の提供等について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）（以下「情報提供 HP」という。）において、医療機器の添付文書情報をインターネットで提供するシステムを管理・運営しているところですが、今般、情報提供 HP への医療機器添付文書のより一層の掲載を推進するため、別添のとおり、新たな「医療機器添付文書情報作成ツール」を開発し、医療機器製造販売業者向けサイト（<https://ikw.info.pmda.go.jp>）において提供を開始したところです。

本ツールの使用により、情報提供 HP に掲載する医療機器添付文書の作成を効率よく進めることが可能であることから、貴会傘下の製造販売業者に対して周知いただくとともに、情報提供 HP への医療機器添付文書の掲載について、より一層のご協力をお願いします。

薬食安発第0327002号

平成20年3月27日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

医薬品医療機器総合機構における医療機器添付文書情報の提供等について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）（以下「情報提供HP」という。）において、医療機器の添付文書情報をインターネットで提供するシステムを管理・運営しているところですが、今般、情報提供HPへの医療機器添付文書のより一層の掲載を推進するため、別添のとおり新たな「医療機器添付文書情報作成ツール」を開発し、医療機器製造販売業者向けサイト（<https://ikw.info.pmda.go.jp>）において提供を開始したところです。

本ツールの使用により、情報提供HPに掲載する医療機器添付文書の作成を効率よく進めることが可能であることから、貴職におかれましては、本ツールの利用及び情報提供HPへの医療機器添付文書の掲載について、貴管下製造販売業者に対して周知願います。

なお、日本医療機器産業連合会長、在日米国商工会議所医療機器小委員長及び欧州ビジネス協会協議会医療機器委員長宛に対しては別途通知していることを申し添えます。

医薬品医療機器情報提供ホームページへの 医療機器添付文書情報の掲載について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

1. はじめに

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）は、医療機器の適正な使用に役立てていただくために、インターネットを介して添付文書情報を医療関係者等へ公開するシステム整備を行っております。「医薬品医療機器情報提供ホームページ」（<http://www.info.pmda.go.jp/>）（以下、情報提供HP）では、平成17年6月より医療機器添付文書情報の提供を開始しており、平成20年2月現在、約5,500件が掲載されております。

医療機器の安全性・有効性と適正な使用を確保するため、添付文書の作成が医療機器製造販売業者に義務づけられています。また、医療現場において医療機器が適正かつ安全に利用されるために、最新の添付文書情報を医療関係者が即時に入手可能である状況が必要です。総合機構は医療機器製造販売業者の作成する添付文書情報の掲載を行ってききましたが、これをさらに促進するため、今般、1つのファイルから、情報提供HPへの掲載に必要な「SGMLデータ」と「印刷原稿用のデータ」の両方を作成できるWORD版ツールを新たに開発し、医療機器製造販売業者に無料配布を行っておりますので、ご利用の上ご掲載をお願いいたします。

2. 添付文書掲載の流れ

情報提供HPに医療機器添付文書情報を掲載する手順は、以下のとおりです。詳細な利用方法や添付文書情報の作成方法については、『医療機器製造販売業者向けサイト』（<https://ikw.info.pmda.go.jp/>）に掲載しておりますので、適宜ご参照ください。

1) 総合機構への企業登録

はじめに、医療機器製造販売業者の情報を総合機構に登録して、IDとパスワードを入手していただく必要があります。登録方法は、『医療機器製造販売業者向けサイト』にてご確認ください。なお、登録料や年会費などは必要ありません。

2) 添付文書情報の作成

各企業において、添付文書情報のデータ作成を行います。データの形式として、SGML形式と PDF 形式の2種類が必要ですが、添付文書情報作成のツールとして、以下の「SGML 入力支援ツール」を『医療機器製造販売業者向けサイト』にて無料で配布しております。

① WORD版ツール

WORD同様の容易な操作で添付文書情報の作成、編集ができ、作成した1つの文書から、情報提供HPにて公開するためのSGMLデータと印刷原稿用ファイルの両方を作成できます(Windows 版のみ)。

② EXCEL版ツール

EXCELの各項目にそって入力することで、SGMLを作成することができます(Windows 版、Macintosh 版があります)。なお、印刷原稿用ファイルは、別途必要となります。

3) 添付文書情報のシステムへのアップロード

『医療機器製造販売業者向けサイト』にログインし、作成した添付文書情報をシステムにアップロードします。

問い合わせ先

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全部安全性情報課
医薬品医療機器情報提供システム 医療機器担当
〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2 新霞が関ビル7F
md-helpdesk@pmda.go.jp TEL 03-3506-9003

ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質の確保の徹底
等について

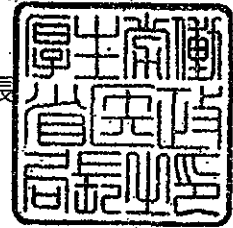
医政発第0414006号

薬食発第0414001号

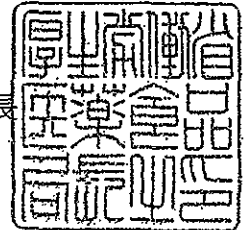
平成20年 4月14日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



厚生労働省医薬食品局長



医薬品等の品質の確保及び安定供給について

先般、米国においてヘパリンナトリウム製剤に係る重篤なアレルギー反応等の副作用報告の急増が認められ、自主回収が行われたことを受け、我が国においても、当該原薬の製造所の一部が重複するものについて、予防的な対応として、関係製剤の自主回収（クラスII）が行われているところです。

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器（以下「医薬品等」という。）については、その特性から、品質に問題がある場合には患者の生命及び健康に重大な影響を及ぼし、また、医薬品及び医療機器については、供給が滞ることにより医療上支障が生じる可能性が高いことから、下記の点について貴管下関係業者について指導等お願いいたします。

記

1. 医薬品等及びその原材料の品質の再点検について

品質に問題がある医薬品等によって健康被害が発生することを防ぐため、医薬品等の製造販売業者は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第136号）等に基づき、品質管理業務を実施することとされているが、改めて、その取り扱っている医薬品等及びその原材料について、安全性確保の観点から品質に問題がないかを、その製造業務が適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることの確認を行うこと等により、速やかに点検すること。なお、薬事法（昭和35年法律第145号）第14条の1第1項に規定する原薬等登録原簿に登録を受けた原薬等登録業者についても、その他の製造業者等と同様に、製造販売業者による管理監督の対象であることに留意すること。

2. 医薬品及び医療機器の安定供給について

医薬品及び医療機器の安定供給の確保の観点から、その製造に使用する原材料につき、調達先の複数確保、備蓄の推進等の必要な対応を講じることにより、緊急の場合においても、医療現場への供給が滞る事態が生じることがないように適切に対処すること。

事 務 連 絡
平成20年4月14日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課
安 全 対 策 課

ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質の確保の徹底等について

先般、米国FDA等により、米国において、昨年12月以降、米国バクスター社製ヘパリン製剤投与後にアレルギー等の重篤な副作用の発生の増加が認められ、当該事象の原因は調査中であるものの、ヘパリンナトリウム製剤に使用される原薬（以下「ヘパリン原薬」という。）中に、通常ヘパリン原薬に含まれていない不純物としてヘパリン様物質の混入が確認されたこと等が公表された。

これを受け、我が国においては、本年3月10日に、ヘパリンナトリウム製剤、ヘパリンカルシウム製剤、ダルテパリンナトリウム製剤、パルナパリンナトリウム製剤及びレビパリンナトリウム製剤（以下「ヘパリン製剤等」という。）の製造販売業者に対してヘパリン製剤等の品質確保及び安全性に関する情報の収集・提供の徹底のため、適切な措置を採るよう指示したところである。

今般、諸外国においても、ヘパリン原薬へのヘパリン様物質の混入が相次いで報告されている状況を考慮し、ヘパリン製剤等以外のヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウムを原料又は材料（添加剤等として製造工程において使用されるものを含む。以下同じ。）として使用する医薬品及び医療機器（以下「ヘパリン使用医薬品・医療機器」という。）についても、その品質確保及び安全性に関する情報の収集・提供の徹底のため、下記のとおり適切な措置をとることについて、貴管下製造販売業者を指導されるようお願いいたします。

記

1. ヘパリン使用医薬品・医療機器の確認

ヘパリン使用医薬品・医療機器の製造販売業者は、該当するヘパリン使用医薬品・医療機器の一般的名称、販売名、承認番号、製造販売業者名、担当部署名、担当者氏名、電話番号、FAX番号、メールアドレス及びその他必要な事項を本年5月末日までに監視指

導・麻薬対策課へ報告すること。

2. ヘパリン使用医薬品・医療機器の品質確保の徹底

ヘパリン使用医薬品・医療機器に係る製造販売業者又は製造業者は次に掲げる事項を実施し、製品の品質の確保を図ること。

(1) ヘパリン使用医薬品・医療機器に原料又は材料として使用するヘパリンナトリウム及びヘパリンカルシウム（以下「原料ヘパリン」という。）について、動物の原産地、組織の入手方法、原材料作製機関名、原薬製造施設等を把握すること。

(2) 原料ヘパリンの製造所における製造管理及び品質管理の方法について、原材料の品質管理を含め、その適合状況を確認すること。また、その結果に応じ、必要により適切な措置を講ずること。

(3) ヘパリン使用医薬品・医療機器の製造にあたっては、出荷前に、承認書等で規定される事項の確認に加え、ヘパリン様物質の混入がないことを適切な試験検査によって確認すること。ヘパリン様物質に関する試験検査については、当面、米国FDAが公表した試験検査方法を参考とすること。万一、当該物質の混入などの異常が認められた場合には、出荷停止・自主回収等の措置をとるとともに、速やかにその旨を監視指導・麻薬対策課へ報告すること。

既に出荷済みの製品についても、有効期間及び市場流通状況を勘案し、全ての保存サンプルを検査する等品質の確認を行うこと。

(参考)

米国FDAのHP

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm>

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/heparin-notice.html>

3. 安全性に関する情報の収集・提供の徹底

米国においてヘパリン製剤等によるアレルギー等の重篤な副作用が発生していることにかんがみ、ヘパリン使用医薬品・医療機器（医薬品については、ヘパリンナトリウム又はヘパリンカルシウム等が添加剤として配合されているものに限り、また、外用剤及び体外診断用医薬品を除く。）についても、アレルギー等の副作用に十分注意して使用するよう医療関係者に情報提供し、注意の喚起を図ること。また、副作用等の情報の収集に努め、アレルギー等の副作用の発現やその発生傾向の変化が認められた場合には、薬事法に基づく副作用等報告を行うとともに、当分の間、当該報告の前に第一報として、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部へFAXにより報告すること。

以上

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 247

目次

1. 使用上の注意の改訂について (その197)	
カルバマゼピン他 (3件)	3
2. 市販直後調査の対象品目一覧	5
(参考資料)	
ヘパリンナトリウム製剤等について	7

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。
医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成20年(2008年)6月
厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2
厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ 03-3595-2435 (直通)
03-5253-1111 (内線) 2755, 2753, 2751
(Fax) 03-3508-4364

ヘパリンナトリウム製剤等について

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成20年4月22日開催）における「ヘパリンナトリウム製剤等について」の検討結果等の概要を紹介します。なお、検討結果等の「全文」及び当該調査会の資料は、厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）に掲載していますので、こちらも併せて御参照ください。

平成20年4月22日
薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会
安全対策調査会

ヘパリンナトリウム製剤等について

ヘパリンナトリウム製剤、ヘパリンカルシウム製剤、ダルテパリンナトリウム製剤、パルナパリンナトリウム製剤、レビパリンナトリウム製剤及びエノキサパリンナトリウム製剤（以下「ヘパリンナトリウム製剤等」という。）については、我が国においてはこれまで副作用発生の増加は認められておらず、また、これまでに国内で出荷された製剤に使用された精製ヘパリンからは不純物（高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸）は検出されていないとの報告を受けた。

米国等におけるアレルギー等の副作用発生増加の原因は現時点においては解明されていないが、ヘパリンナトリウム製剤等は救命的な目的に使用される等医療上重要な医薬品であることに鑑み、当調査会は、ヘパリンナトリウム製剤等について、当面の間、以下の対応をとることが適当であると考えます。

1. 品質管理の徹底について

(1) 厚生労働省は製造販売業者等に対して、ヘパリンナトリウム製剤等の品質管理の徹底を図るよう、以下のとおり改めて指導すること。

ア. 取り扱っている医薬品及びその原材料について、安全性確保の観点から品質に問題がないかを、その製造業務が適正な製造管理及び品質管理の下で行われていることの確認を行うこと等により、速やかに点検すること。

イ. ヘパリンナトリウム製剤等の製造等にあたっては、承認書等で規定される事項の確認に加え、原料として使用される精製ヘパリン等について、当面、米国FDAが公表した試験検査方法を参考として、ロット毎に適切な試験検査によって不純物が含まれていないことを確認すること。

(2) 厚生労働省は、欧米の規制当局と連携しつつ、国立医薬品食品衛生研究所の協力も得て、上記(1)イ.の試験検査方法について、製造販売業者に対し、適切な指導を行うこと。

2. 安全性に関する情報の収集・提供の徹底について

厚生労働省は製造販売業者に対して、上記1.(1)イ.により確認されたヘパリンナトリウム製剤等について、以下の内容を医療関係者に情報提供し、注意喚起の徹底を図るとともに、副作用等の情報の収集について徹底を図るよう、改めて指導すること。また、関係学会等の協力も得て、注意喚起に努めること。

- ・ヘパリンナトリウム製剤等の添付文書の重大な副作用に記載されているショック等の副作用に十分注意の上使用することとし、使用中及び使用直後は、血圧低下や意識低下などのアナフィラキシー様症状の徴候が見られないか患者を慎重に観察すること。
- ・米国の副作用報告の大部分は、高用量(5,000～50,000単位)のボラス投与(迅速な作用を期待して静脈内に高用量の薬物を短い時間で投与する方法)によるものとされていることから、ヘパリンナトリウム製剤等を使用する際は、投与量、投与速度について留意すること。

3. 厚生労働省は、引き続き、ヘパリンナトリウム製剤等に関する国内外の品質・安全性に関する情報の収集に努め、必要に応じ、迅速かつ適切な対応をとること。

医療機器回収の概要
(クラス II)

1. 一般名及び販売名

- (1) 一般的名称：ヘパリン使用人工心肺用回路システム
販売名：カメーダカスタムパック
- (2) 一般的名称：ヘパリン使用大腿動静脈カニューレ
販売名：カニューレ (CBAS)

2. 対象ロット、数量及び出荷時期

(1) カメーダカスタムパック

対象型番	製造番号	数量
CB1Y06R14	9872639	2
CB1Z42R15	9568381	1
CB1Z69R12	9805685	2
CB1Z69R12	9819156	1
CB1Z85R16	9816273	1
CB2K59R8	9816253	1
CB2K59R8	9819175	1
CB3E29R5	9819173	2
CB4F32R3	9819157	6
CB4F32R3	9819650	5
CB4F32R3	9867648	4
小計	26 個	

(2) カニューレ (CBAS)

対象型番	製造番号	数量
CB96535-015	9890940	2
CB96345-023	9890955	4
CB96345-029	9866550	3
小計	9 個	

合計 35 個

平成 20 年 2 月 4 日～平成 20 年 4 月 28 日

3. 製造販売業者等名称

製造販売業者の名称 : 日本メドトロニック株式会社
製造販売業者の所在地 : 東京都港区東新橋 2-14-1 コモディオ汐留 5 階
許可の種類 : 第一種医療機器製造販売業
許可番号 : 13B1X00261
輸入先製造元 : Medtronic, Inc. (米国)

4. 回収理由

ヘパリン原材料供給元からの報告により、弊社ヘパリンコーティングに使用した原材料のヘパリンの一部に、微量（1.6～2.2%）の不純物（高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸）が混入していたことが判明しました。このため、弊社では該当する原材料を用いて製造された製品について、自主的に回収を行うことといたしました。

5. 危惧される具体的な健康被害

米国では、アレルギー反応等の副作用報告の急増が認められたヘパリンナトリウム製剤においては、原料に用いられた精製ヘパリンに不純物（高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸）の混入が認められたことが報告されております。米国における副作用は、主としてポーラス投与（注）を受けた患者において報告されていません。また、不純物（高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸）と副作用との関係は現在米国において基礎試験等により確認中です。

（ポーラス投与：迅速な作用を期待して、静脈内に高用量の薬物を短い時間で投与する方法。5,000～50,000単位のヘパリンを数分で投与する）

しかしながら、回収対象製品に施されたカメーダヘパリンコーティングは、

- ・ コーティングの際に使用するヘパリンの量が比較的少量であること。
- ・ ヘパリン分子のアルデヒド基をコーティング基材のアミノ基に末端共有結合させることでヘパリン分子を固定した非溶出性のコーティング表面技術であり、使用時に高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸が溶出する可能性は極めて低いこと。
- ・ 製造過程において、原材料ヘパリンを含む薬液の灌流が行われた後、精製水によって十分な洗浄処理が行われるため、原材料ヘパリンに混入した高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸が残留しないこと

等から、重篤な副作用を招く可能性はないものと思われます。

尚、これまでに国内外において当該事象による健康被害報告は受けておりません。

6. 回収開始年月日

平成20年5月8日（情報提供開始）

7. 効能・効果又は用途等

本品は、開心術または心肺補助の際に、体外循環用回路として使用、もしくは、体外循環の際に、脱血、送血の目的で使用する。

8. その他

当該品を納入しました16施設はすべて特定されておりますので、文書にて通知のうえ回収をおこないません。

9. 担当者及び連絡先

担当者：CVブーム外統括部 品質保証グループ 浅野 正明

連絡先：日本メドトロニック株式会社 東京オペレーションセンター
東京都大田区平和島3-5-1 株式会社ヤマタネ東京団地倉庫B棟2階

電話番号：03-6404-3161

FAX 番号：03-6404-3160

医療機器の不具合等報告について（報告）

薬事法第77条の4の4の規定に基づく薬事・食品衛生審議会 への不具合・感染症報告について

1. 平成15年7月30日より施行された改正薬事法第77条の4の4の規定において毎年度、不具合等の報告及び回収の報告の状況について薬事・食品衛生審議会に報告し、必要と認めるときは、意見を聴いて保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要な措置を講ずるものとされている。

第77条の4の4：厚生労働大臣は、毎年度、前二条^注の規定によるそれぞれの報告の状況について薬事・食品衛生審議会に報告し、必要があると認めるときは、その意見を聴いて、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要な措置を講ずるものとする。

注)：第77条の4の2 製造販売業者等及び医薬関係者からの不具合報告
第77条の4の3 製造販売業者等による回収着手報告

2. 今般、平成19年10月1日から平成20年3月31日（6ヶ月間）までの不具合・感染症等の報告状況について報告を行う。

医療機器不具合等報告について

(平成19年10月1日から平成20年3月31日までの報告受付分)

1. 製造販売業者等からの医療機器不具合等報告 (薬事法第77条の4の2第1項)

- 1) 不具合等報告 資料2-2
報告件数 : 7,201件

分類	総報告件数	国内報告	外国報告
① 画像診断用機器	11件	6件	5件
② 生体監視・臨床検査機器等	35件	28件	7件
③ 処置用・施設用機器等	5,675件	4,828件	847件
④ 生体機能補助・代行機器	1,356件	1,078件	278件
⑤ 治療・鋼製機器等	95件	76件	19件
⑥ 歯科用機器・材料	15件	8件	7件
⑦ 眼科用機器	7件	4件	3件
⑧ 衛生材料・家庭用機器等	7件	5件	2件
	<u>7,201件</u>	<u>6,033件</u>	<u>1,168件</u>

- 2) 外国措置報告 資料2-3
報告件数 : 297件

- 3) 研究報告 資料2-4
報告件数 : 6件

- 4) 感染症定期報告 資料3-1
報告件数 : 27件

2. 医薬関係者からの医療機器不具合等報告 (薬事法第77条の4の2第2項)

報告件数 : 210件