

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。~~

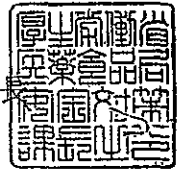
5) 以下同じ



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】

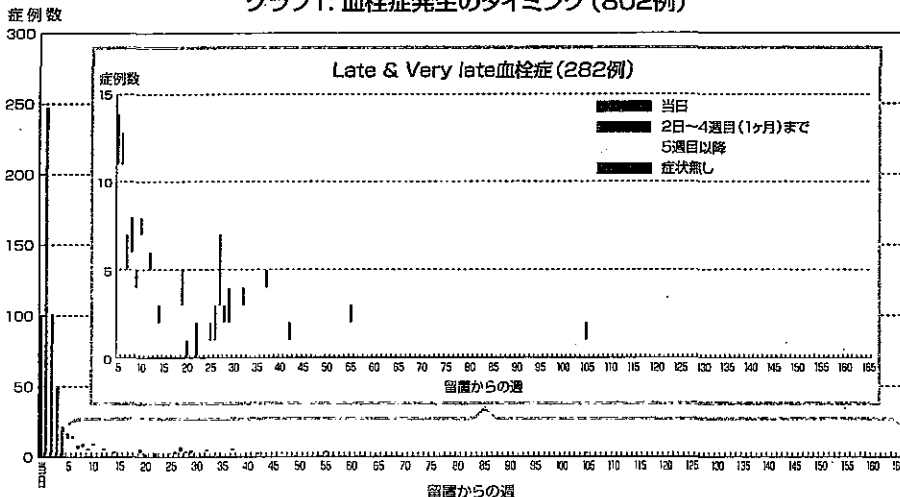
Cypherステントの承認条件4.として、『再審査期間中に国内において亜急性血栓症(30日以内)、及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1年ごとに集計した成績を提出すること。』が課されています。本お知らせは本条件4.に基づき弊社に報告されている血栓症の情報を提供し、Cypherステントの安全使用・適正使用に役立てていただくことを目的としています。

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。

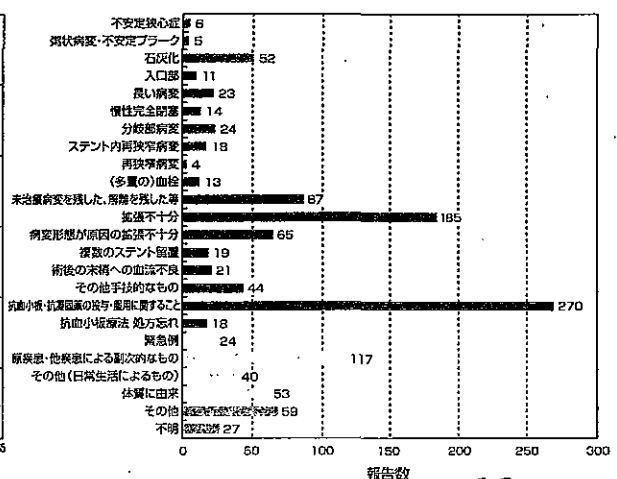
- 2004年5月～2008年1月31日現在、弊社に報告された血栓症は802例で、推定される頻度は約0.22～0.29%です(表示している頻度(%)は経時的な変化を観察する為の指標としての数値であり日本におけるCypherステント血栓症発生率を示すものではありません)。これら血栓症報告は医師が“血栓症”もしくは、“血栓症が否定できない”と判断し報告された症例であり、臨床試験の定義やARC Definitionに則った血栓症とはその基準が異なります。医師主導型大規模レジストリーであるJ-CYPHERレジストリーでは、ARC DefinitionのDefinite/Probableの分類における発生率は1年で0.74%、2年で0.94%<sup>\*1</sup>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!

承認番号 21800BZY00138000 販売名 Cypherステント

※製品改良のため予告なく仕様を変更する場合がありますので、あらかじめご了承ください。

Cypherステントお知らせ 08-2-27 (作成)

© JSJ/K2008

コープス・エンビロ・システム株式会社

〒100-0065 東京都千代田区千代田3丁目5番2号 TEL 03-4411-7910

# 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)ガイドラインカテーテルは、表1製品仕様の最小推奨ガイドライン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ライン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、ステントがガイドライン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、ポリメタクリレート又はポリオ

CRD-DES001-07



CRD-DES001-07

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。

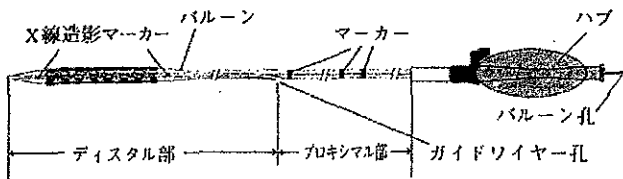
**\*[形状・構造及び原理等]**

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]		最小推奨ガイディングカテーテル内径 (インチ)	シリリムス質量*** (μg)	
			(atm)	(kPa)	(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<sup>2)</sup>。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