92406845-01

**2020 年 3 月(第 5 版)
*2019 年 10 月(第 4 版)

承認番号:22700BZX00372000

機械器具7 内臓機能代用器
高度管理医療機器　　冠動脈ステント　　36035004

シナジー ステントシステム

**(SYNERGY / SYNERGY XD)

再使用禁止

【警告】

1.適用対象(患者)

⑴ 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病変が認められる患者に対しては、緊急時等を除き、循環器内科医及び心臓外科医らで適用の有無を検討し、患者の背景因子から冠動脈バイパス手術が高リスクと判断され、且つ病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に限ること。

⑵ 糖尿病患者、低心機能患者、びまん性病変及び左前下行枝近位部を含む多枝病変を有する患者へのステント治療にあたっては、心臓外科医と連携を図りながら適切に実施すること。[これらの背景や病変を有する患者へのステント治療は、冠動脈バイパス手術に比べ、十分な治療効果が得られないとの報告がある。]

⑶ 急性心筋梗塞患者又は急性心筋梗塞発症後心筋酵素値が正常に回復していない患者には慎重に適用すること。[長期の有効性及び安全性は確立していない。]

2.使用方法

⑴ 冠動脈造影法、PTCA、冠動脈用ステント留置術、抗血症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。

⑵ シナジー ステントシステム(以下、「本品」という。)の使用にあたっては、留置後の抗血小板剤の投与が長期にわたって必要であるため、併用する抗血小板剤の添付文書を必ず参照し、出血や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の発現のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。また、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。

⑶ 抗血小板療法においては、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。

* ⑷ 術後の抗血小板療法については、日本循環器学会の「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」及び「急性冠症候群ガイドライン」等の最新の関連ガイドライン等を踏まえて適切に実施すること。なお、留置後1年を超えての重大な不具合である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、患者の背景因子や病変部の解剖学的特徴等を十分考慮し、患者の状態に応じて定期的なフォローアップを行うとともに、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討すること。また、抗凝固剤等との併用により出血のリスクが増大する可能性があるため、十分注意すること。(臨床試験において推奨されていた二剤抗血小板療法(DAPT)期間については、**【臨床成績】**の項を、その他の試験については、**【使用上の注意】5.その他の注意**の項も参照すること。)

⑸ 患者の生命にかか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。

【禁忌・禁止】

1.適用対象(患者)

⑴ エベロリムス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。

⑵ PLGA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。

** ⑶ プラチナ、プラチナ・クロム合金、ステンレス鋼又は類似の合金に対する過敏症が明らかな患者。[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可能性がある。][1)]

⑷ 処置されていない出血性疾患患者並びに抗血小板療法又は抗凝固療法が禁忌である患者。[薬物療法が適切に行えない可能性がある。]

⑸ 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・配置を行えない病変をもつと判断された患者。[ステント拡張不良により、有害事象が発生する可能性がある。]

⑹ 推奨される抗血小板療法を順守することが出来ない患者。[薬物療法が適切に行えない可能性がある。]

2.使用方法

⑴ 再使用禁止

【形状・構造及び原理等】

1. 形状・構造

本品は、薬剤溶出型ステントとモノレールデリバリーカテーテルからなるステントシステムである。ステントはデリバリーカテーテルのバルーン上にマウントされている。

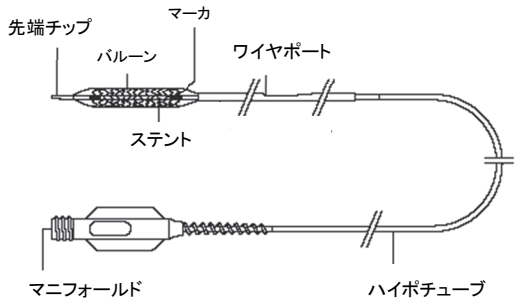
ステントの寸法範囲はステント径2.25～4.00 mm、ステント長8～38 mmである。ステントには、表示ステント径が2.25、2.50及び2.75 mmのスモールベッセル、3.00及び3.50 mmのワークホース、4.00 mmのラージベッセルの3種類のモデルがある。

本ステントはプラチナ・クロム合金製であり、免疫抑制剤であるエベロリムス及び生分解性PLGAポリマーからなる薬剤コーティングがステント外側表面に施されている。

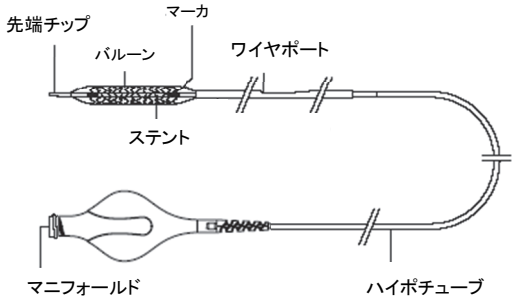
ステント長(mm)	8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 38
ステント径(mm)	2.25, 2.50, 2.75, 3.00, 3.50, 4.00

⑴ 外観図(ステント、デリバリーカテーテル)

** ・SYNERGYモデル



** ・SYNERGY XDモデル



** ⑵ 主な原材料

ステント:プラチナ・クロム合金、エベロリムス、PLGAポリマー

デリバリーカテーテル:ステンレス鋼、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアミド、カーボンブラック、ポリエチレン、ポリエーテルブロックアミド、ウレタン系接着剤、ウレタンアクリレート系接着剤、親水性コーティング

2.原理

本品の主な作用は物理的手段で発揮されるものであり、その機能を薬剤成分であるエベロリムスの薬理作用により補助する。エベロリムスは細胞の抗増殖作用を有しており、ステントにより動脈内膜に送達されることで血管形成術後の細胞増殖を局所的に制御し、再狭窄を抑える。薬剤コーティング中のPLGAは、体内で加水分解される間、薬剤放出挙動を保ち、血管壁へのエベロリムスの送達を調整する。

拡張時ステント公称内径(mm)		ステント公称長さ(mm)	推奨拡張圧(atm-kPa)	最大拡張圧(atm-kPa)	最小ガイディングカテーテル内径(in-mm)	エベロリムスの標準量(μg)
スモールベッセル	2.25	8	11－1117	18－1827	0.056－1.42	38.9
		12	11－1117	18－1827	0.056－1.42	58.3
		16	11－1117	18－1827	0.056－1.42	77.6
		20	11－1117	18－1827	0.056－1.42	96.9
		24	11－1117	18－1827	0.056－1.42	121.1
		28	11－1117	18－1827	0.056－1.42	140.5
		32	11－1117	18－1827	0.056－1.42	159.8
		38	11－1117	18－1827	0.056－1.42	188.9
	2.50	8	11－1117	18－1827	0.056－1.42	38.9
		12	11－1117	18－1827	0.056－1.42	58.3
		16	11－1117	18－1827	0.056－1.42	77.6
		20	11－1117	18－1827	0.056－1.42	96.9
		24	11－1117	18－1827	0.056－1.42	121.1
		28	11－1117	18－1827	0.056－1.42	140.5
		32	11－1117	18－1827	0.056－1.42	159.8
		38	11－1117	18－1827	0.056－1.42	188.9
	2.75	8	11－1117	18－1827	0.056－1.42	38.9
		12	11－1117	18－1827	0.056－1.42	58.3
		16	11－1117	18－1827	0.056－1.42	77.6
		20	11－1117	18－1827	0.056－1.42	96.9
		24	11－1117	18－1827	0.056－1.42	121.1
		28	11－1117	18－1827	0.056－1.42	140.5
		32	11－1117	18－1827	0.056－1.42	159.8
		38	11－1117	18－1827	0.056－1.42	188.9
ワークホース	3.00	8	11－1117	16－1620	0.056－1.42	46.5
		12	11－1117	16－1620	0.056－1.42	66.3
		16	11－1117	16－1620	0.056－1.42	92.7
		20	11－1117	16－1620	0.056－1.42	112.5
		24	11－1117	16－1620	0.056－1.42	132.3
		28	11－1117	16－1620	0.056－1.42	158.7
		32	11－1117	16－1620	0.056－1.42	178.5
		38	11－1117	16－1620	0.056－1.42	211.6
	3.50	8	11－1117	16－1620	0.056－1.42	46.5
		12	11－1117	16－1620	0.056－1.42	66.3
		16	11－1117	16－1620	0.056－1.42	92.7
		20	11－1117	16－1620	0.056－1.42	112.5
		24	11－1117	16－1620	0.056－1.42	132.3
		28	11－1117	16－1620	0.056－1.42	158.7
		32	11－1117	16－1620	0.056－1.42	178.5
		38	11－1117	16－1620	0.056－1.42	211.6
ラージベッセル	4.00	8	11－1117	16－1620	0.056－1.42	67.5
		12	11－1117	16－1620	0.056－1.42	96.2
		16	11－1117	16－1620	0.056－1.42	124.8
		20	11－1117	16－1620	0.056－1.42	153.5
		24	11－1117	16－1620	0.056－1.42	182.2
		28	11－1117	16－1620	0.056－1.42	210.8
		32	11－1117	16－1620	0.056－1.42	239.5
		38	11－1117	16－1620	0.056－1.42	287.2

ガイドワイヤ推奨径:0.36 mm(0.014 in)

【使用目的又は効果】

対照血管径が2.25 mmから4.00 mmの範囲にあり、病変長34 mm以下の新規冠動脈病変を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。

【使用方法等】

1.使用前の準備

⑴ 包装の開封

** ① SYNERGYは二重包装のため、ホイルパウチから滅菌パウチを取り出し、滅菌野で滅菌パウチを開封する。SYNERGY XDは一重包装のため、滅菌野でホイルパウチを開封する。

② 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キンクさせたりしないこと。

③ 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を取り外す。このとき異常な抵抗を感じた場合は、その製品は使用せず、別のものに交換すること。

⑵ ガイドワイヤルーメンのフラッシュ

① フラッシュツールを使用し、デリバリーシステムの先端部から、ガイドワイヤ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、キンク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。

⑶ 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タ(本品には含まない。)

に充填して準備する。
③ インフレータをマニフォールドに取り付ける。インフレータ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。

2.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。

⑴ 適切な径のバルーンを用いて病変部／血管の前拡張を行う。
⑵ ステントシステムに取り付けたインフレータは、圧がかかっていない状態に維持する。
⑶ 標的病変を通過する位置にガイドワイヤを保持しつつ、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。
⑷ 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。
⑸ 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。
⑹ 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過マーカ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又は抜去する。マーカバンドの内側縁は、ステント端とバルーン縁の位置を示す。
⑺ 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。

3.留置手順

⑴ 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11 atm(1117 kPa)(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)。
⑵ 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。
** ⑶ バルーンが完全に収縮するまでインフレータに陰圧をかけ、バルーンを収縮させる。
⑷ 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標準的な血管造影検査又は血管内超音波検査(IVUS)で確認すること。
⑸ 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。
** ⑹ 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。バルーンを収縮させる。
⑺ 病変及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、ステントを適切に重複させて間隙部の再狭窄を防ぐため、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バンドが展開済みステントの内側に入るようにしてから拡張を行うこと。
⑻ 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。

4.デリバリーカテーテルの抜去

⑴ 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。
⑵ 回転止血弁を全開にする。
⑶ ガイドワイヤの位置を動かさず、インフレータを陰圧に保ちながら、デリバリーカテーテルを抜去する。
⑷ 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又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) 2.25	2.50	2.75	3.00	3.50	4.00
8.0 (814)		―	2.35	2.57	2.89	3.30	3.81
9.0 (910)		2.13	2.42	2.65	2.96	3.40	3.91
10.0 (1014)		2.19	2.48	2.72	3.02	3.48	3.98
11.0 (1117)	ステントの推奨拡張圧	2.24	2.54	2.79	3.08	3.55	4.06
12.0 (1213)		2.28	2.59	2.85	3.13	3.61	4.12
13.0 (1317)		2.31	2.63	2.89	3.17	3.66	4.17
14.0 (1420)		2.35	2.67	2.93	3.20	3.70	4.22
15.0 (1517)		2.37	2.70	2.96	3.24	3.74	4.26
16.0 (1620)		2.40	2.73	3.00	3.27*	3.79*	4.30*
17.0 (1724)		2.43	2.76	3.03	3.32	3.83	4.36
18.0 (1827)		2.45*	2.79*	3.06*	3.37	3.87	4.42
19.0 (1924)		2.48	2.82	3.10	3.43	3.93	4.52
20.0 (2027)		2.51	2.85	3.13	3.49	3.99	―
21.0 (2130)		2.54	2.90	3.19	―	―	―
22.0 (2227)		2.58	2.95	3.23	―	―	―

*最大拡張圧。この圧を超えないこと

＜使用方法等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

⑴ 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、ガイドワイヤに沿わせて挿入する際、また止血弁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。
⑵ バルーン上のステントの位置がずれないよう、ガイドワイヤルーメンをフラッシュする間はステントの操作を避けること。フラッシュツールでガイドワイヤルーメンをフラッシュする際には、カテーテル先端部が破損しないよう注意して操作すること。
⑶ 操作や取り扱いが過ぎると、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。
⑷ 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。

2.ステントの留置に関する注意

** ⑴ 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、ステントやコーティング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。拡張前のステントをガイディングカテーテル内に引き戻す必要がある場合は、エックス線透視下でガイディングカテーテルとステントシステムが同軸上に位置していることを確認し、慎重に操作すること。
⑵ 留置困難及び手技の合併症のリスクを増加させる要因となるおそれがあるため、血管は適切な大きさのバルーンで前拡張すること。
⑶ バルーン拡張中はバルーン圧をモニターすること。コンプライアンスチャートに表示されている最大拡張圧を超えないこと。コンプライアンスチャート(表1)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。
⑷ ステントを側枝近傍に留置することにより、側枝の開存性が損なわれることがある。
⑸ ステント留置により、ステント留置部位の遠位側又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(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。
⑹ 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。

⑺ ステントは以下の限界値を超えて拡張させないこと。
ステント公称内径2.25 mm～2.75 mmの拡張限界:3.50 mm
ステント公称内径3.00 mm～3.50 mmの拡張限界:4.25 mm
ステント公称内径4.00 mmの拡張限界:5.75mm
ステントが拡張不足とならないよう最善の努力を払うこと。展開したステントが血管径と比較して十分なサイズにならないか、血管壁と十分に密着しない場合には、径の大きいバルーンを使用してステントを拡張させることができる。
またロープロファイルのノンコプライアンス・バルーンカテーテルを使用してステントを更に拡張することもできる。このような拡張が必要な場合には、ステントが移動しないように先行させたガイドワイヤとともにステント留置部位まで再度慎重に進めること。バルーンの中心とステントの中央を合わせ、バルーンがステント留置領域の外側に出ないようにすること。

3.ステントシステムの抜去に関する注意

⑴ ステント回収法(追加ワイヤ、スネア又は鉗子の使用)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。

⑵ 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。
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。

** ① 抜去中に通常よりも強い抵抗を感じたら、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。意図しない前進及びそれによる血管の損傷を防ぐため、ガイディングカテーテルをわずかに手元側に引く必要がある場合がある。意図せずガイディングカテーテルが動いた場合は、血管造影により血管に損傷がないことを確認すること。

** ② 抜去過程を通して、ガイドワイヤは病変全体を通過する位置に維持すること。近位側のバルーンマーカがガイディングカテーテルの遠位端のすぐ遠位に来るまで、ステントシステムを引き戻す。

** ③ ガイディングカテーテルの先端がシース先端のすぐ近くまで戻り真っ直ぐになるまで、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引き戻すこと。未展開のステントをガイディングカテーテルのチップ中に慎重に納めた後、ガイドワイヤ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は、ステント、コーティング若しくはデリバリーシステムの損傷、又はバルーンからのステント脱落をまねくおそれがある。

4.ステント留置後に関する注意

** ⑴ ステント留置後は、デリバリーカテーテルを抜去する前にバルーンの完全な収縮を透視下で確認すること。バルーンが太く長い程収縮に時間を要する。最低30秒はバルーンが収縮するのを待つこと。

** ⑵ ステントデリバリーシステム抜去中に通常よりも強い抵抗を感じたら、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。

** ⑶ 病変にアクセスしている時、ステントを留置した後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。(**<使用方法等に関する使用上の注意>3.ステントシステムの抜去に関する注意**(2)を参照)

⑷ 新たに展開したステントにガイドワイヤ、カテーテル又は他の補助デバイスを通す際は、ステントの留置、配置、形状又はコーティングを損ねないように注意すること(**【使用上の注意】1.重要な基本的注意**(6)欄を参照)。

【使用上の注意】

1.重要な基本的注意

* ⑴ 本品を使用する際は、日本循環器学会作成の「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」及び「急性冠症候群ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。

** ⑵ SYNERGYの外部包装(ホイルパウチ)は滅菌包装ではない。その内側の包装(タイベックパウチ)が滅菌包装であり、その内容物のみが滅菌状態である。タイベックパウチの外面の無菌性は保持されない。

⑶ 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/ベネフィットを比較考慮する必要がある。

⑷ 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浄剤と接触させないこと。

⑸ 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。

⑹ 本品はコンフォーマビリティ及び柔軟性の向上を意図したステントである。その反面長軸方向での影響を比較的受けやすく、本品を留置後、その内腔にバルーンカテーテル、ステントシステム、IVUS等のデバイスを通過させる際に、デバイスが本品に引っかかった状態でデバイスを前進又は後退させると、本品が長軸方向に圧縮又は伸長し、追加の拡張、ステント留置、又は外科手術が必要になるおそれがある。ステント留置に際し、血管壁への密着を高めるなど注意すること(**【臨床成績】6.ステントの長軸方向の変形**を参照)。

⑺ 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テル、高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテル)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。

⑻ レーザー血管形成カテーテル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。

⑼ 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。

* ⑽ 磁気共鳴映像法(MRI)
ベンチテストの結果から、本ステントは1本又は重複留置でも75 mmまでなら、規定の条件下でMR適合性を示している。本品を植込んだ患者は、以下の条件でMRIスキャンを受けることが可能である。
・静磁場強度1.5又は3.0 T(テスラ)
・最大空間傾斜23 T/m(2300 gauss/cm)
・最大全身平均比吸収率(SAR):2.0 W/kg未満(通常操作モード)
上記のMRI環境下で15分スキャンを行った場合、本ステントは最大3.1 ℃の温度上昇が想定される。ベンチテストにおいて、3.0TのMRIシステムでGradient Echo法によりイメージングを行うとき、デバイスによるアーチファクトはシナジーステントの周囲約10 mmに観察されている。

2.相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)

⑴ 併用注意(併用に注意すること)

① エベロリムスはCYP3A4及びP-糖蛋白の基質であることが知られている。エベロリムスの吸収及びその後の消失は、これらの代謝経路に影響を与える薬剤により影響を受けると考えられる。EVOLVE II臨床試験でのシナジーステントから溶出されるエベロリムスによる全身曝露は限られていたことから、正式な薬剤相互作用の研究は実施されていないが、エベロリムスとの相互作用が明らかな薬剤を服用している患者に対しシナジーステントの留置を決定する際には、血管壁に対する全身性及び局所性の薬剤相互作用が生じる可能性を十分に考慮すること。

・CYP3A4阻害剤
・CYP3A4誘導剤
・ニューキノロン系抗生物質
・糖質コルチコイド製剤
・HMG-CoA還元酵素阻害剤
・P-糖蛋白阻害剤
・シサプリド
・シルデナフィル
・抗ヒスタミン剤
・グレープフルーツ/グレープフルーツジュース

② エベロリムスは免疫抑制剤であるため、相互作用が発症するおそれがある
・生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCGワクチン等）

③ 複数のステントが必要となり、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。本ステントと他の薬剤溶出型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。

3.不具合・有害事象

⑴ 不具合

① 重大な不具合
・カテーテル／ステントの抜去困難
・バルーン破裂
・バルーン収縮不良
・バルーンからの拡張剤の漏れ
・ステントの損傷／破損／移動
・カテーテルの損傷
・ステント脱落
・ステント拡張不良

② その他の不具合
・他機器との相互作用による抵抗
・バルーンの部分的拡張／バルーン拡張不良
・ステントの血管壁への密着不良
・ステントコーティング損傷
・カテーテルの挿入困難/ステントの病変到達困難

⑵ 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 重大な有害事象
・死亡
・急性ステント閉塞
・急性心筋梗塞
・抗凝固又は抗血小板療法、造影剤、ステント材料に対するアレルギー反応
・動脈瘤／冠動脈瘤
・解離
** ・心室細動、心室頻拍、心ブロックなどの不整脈
・心タンポナーデ
・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
・遠位塞栓（空気、組織、血栓又は手技の際に使用した機器の材料に由来する塞栓）
・心不全
・血腫
・穿孔又は冠動脈破裂
・心原性ショック／肺浮腫
・血管攣縮
・ステント塞栓又は移動
・ステント血栓／閉塞
・脳卒中／脳血管障害／一過性脳虚血発作（TIA）
・冠動脈の完全閉塞

② その他の有害事象
・狭心症
・輸血を要する出血
・動静脈瘻
・低血圧／高血圧
・全身又は局所性感染
・心筋虚血
・心嚢液貯留
・大腿部偽動脈瘤
・腎不全
・呼吸不全
・ステント留置部位の再狭窄
・穿刺部の疼痛

* ⑶ エベロリムスの経口投与に関連する有害事象

① 重大な有害事象
・間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）
・白血球減少症
・血小板減少症
** ・感染症（創傷感染、尿路感染、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、発熱、及びその他のウイルス性、細菌性、真菌性感染）
・貧血
・静脈血栓塞栓症

② その他の有害事象
・腹痛
・座瘡
・凝固異常
・下痢
・浮腫
・溶血反応
・高コレステロール血症
・高脂血症
・高血圧
・高トリグリセリド血症
・性機能低下症（男性）
・肝機能検査異常
・リンパ嚢腫
・筋肉痛
・悪心
・疼痛
・発疹
・腎尿細管壊死
・手術創合併症
・嘔吐

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。エベロリムスの添付文書も参照のこと。

4.妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

⑴ 妊婦への適用
妊娠又は妊娠している可能性のある患者に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。［本品はエックス線透視下で留置を行うため。］

⑵ 授乳婦への適用
授乳中の婦人には授乳を避けさせるか、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

⑶ 小児への適用
小児における本品の安全性及び有効性は確立されていない。

⑷ 子供を儲ける予定のある患者への適用
子供を儲ける予定のある患者（男性及び女性）に対する影響について検証しておらず、生殖への影響については、現在不明である。本品を使用する場合、本品を留置する前に効果的な避妊法を開始し、留置後12 カ月間は続けるよう指導すること。

＊ 5.その他の注意

SENIOR 試験

以下は臨床試験の主な結果となるため、**【主要文献及び文献請求先】1.主要文献の項**を参照し、詳細については対象となる文献[3]を確認すること。

SENIOR試験は欧州の9か国44医療機関で2014年5月から2016年4月までにPCI施行予定の75歳以上の高齢者1,200例に対し薬剤溶出型ステント（DES）群は生分解性PLGAポリマーのプラチナ・クロム製エベロリムス溶出型ステント（SYNERGYステント）、ベアメタルステント（BMS）群はSYNERGYステントと同様のプラットフォームであるプラチナ・クロム合金製ステント（Omegaステント又はREBELステント）を1:1に割り付け、出血リスクの高い高齢者に対するDESの有効性及び安全性を評価した前向き単盲検ランダム化比較試験である。本試験の対象が高齢者となり出血リスクが高いことから、安定狭心症の被験者に対するDAPT期間は手技後1ヶ月、急性冠症候群の被験者には手技後6ヶ月をそれぞれ推奨しランダム化の前に試験責任医師によりDAPT期間が決定された。

本試験における有効性及び安全性の主要評価項目を 1 年の主要脳心血管イベント（全死亡、心筋梗塞（MI）、脳卒中（Stroke）又は虚血を伴う標的病変再血行再建術（IDTLR）の複合エンドポイント）とし、DES の BMS に対する優越性を検証した。主要評価項目の発現率は DES 群で 12%、BMS 群では 16%、相対リスク（Relative risk）とその 95%CI（以下同様）は 0.71, [0.52-0.94] で p=0.02 となり統計学的有意差をもって DES 群の優越性を証明した。また、副次評価項目である出血性の合併症の発現率（BARC 2-5）については両群間に統計学的な有意差は認められず（0.90, [0.51-1.54]で p=0.68）、虚血性事象（MACCE）と出血性事象（Bleeding complication）の複合評価（Net clinical benefit）の発現率においては統計学的有意差をもって DES 群で低減した（0.75, [0.58-0.97]で p=0.03）。

表 2　SENIOR 試験 1 年の主要成績

評価項目	DES[a] (N=596)	BMS[b] (N=604)	Relative Risk (95% CI)	p value
MACCE[c]	68 (12%)	98 (16%)	0.71 (0.52-0.94)	0.02
All-cause mortality	36 (6%)	48 (8%)	0.76 (0.49-1.16)	0.20
Cardiovascular death	22 (4%)	36 (6%)	0.62 (0.34-1.04)	0.07
MI	21 (4%)	22 (4%)	0.97 (0.51-1.82)	0.92
Stroke	12 (2%)	5 (1%)	2.43 (0.88-7.04)	0.08
IDTLR[d]	10 (2%)	35 (6%)	0.29 (0.11-0.54)	<0.01
Stent thrombosis, Definite/Probable[e]	3 (1%)	8 (1%)	0.38 (0.00-1.48)	0.13
Bleeding complications, BARC[f] 2-5	26 (5%)	29 (5%)	0.90 (0.51-1.54)	0.68
Bleeding complications, BARC[f] 3-5	20 (3%)	21 (4%)	0.95 (0.49-1.81)	0.86
Net clinical benefit*	85 (14%)	115 (19%)	0.75 (0.58-0.97)	0.03

数値は発現数（%）
出血、血栓、死亡を含むエンドポイントはカプランマイヤー推定、他は 365 日での累積発現率, P 値は両側 χ^2 検定による。
a: DES 群は SYNERGY ステント
b: BMS 群はプラチナ・クロム合金製ステント Omega 又は REBEL
c: 主要評価項目：主要脳心血管イベント（全死亡、心筋梗塞、脳卒中又は虚血に伴う標的病変再血行再建術の複合エンドポイント）
d: 虚血を伴う標的病変再血行再建術
e: Academic research consortium definition
f: Bleeding academic research consortium classification

【臨床成績】

1.EVOLVE Ⅱ 臨床試験（EVOLVE Ⅱ RCT）

日本、米国などの125医療機関で動脈硬化性病変を有する虚血性心疾患患者に対する本品の有効性と安全性を評価する単盲検ランダム化比較試験を行った。

DAPT期間は以下のとおりであった（投与量は米国心臓病学会（ACC）/米国心臓協会（AHA）/米国心臓血管造影インターベンション学会（SCAI）/欧州心臓病学会（ESC）の推奨に基づく）。

・アスピリンは無期限投与

・$P2Y_{12}$阻害剤を、ステント留置後少なくとも6ヶ月間 、また出血のリスクが高くない被験者では最低12ヶ月間投与を推奨

主要評価項目の12ヶ月間標的病変不全（TLF）発現率において、対照群のPROMUS Element Plusステントに対する被験群の非劣性が示された（表3）。また、その他の主要解析結果では、両群の成績に統計学的有意差は認められなかった（表4）。

表3 EVOLVE Ⅱ RCT 主要成績 非劣性検定（ITT[a]集団）

評価項目	対照群 (N=838)	被験群 (N=846)	差	片側97.5%信頼区間上限	非劣性限界値	片側 *P* 値
12ヶ月間のTLF[b]発現率	6.5% (52/804)	6.7% (55/826)	0.2%	2.68%	4.4%	0.0005

P 値はFarrington-Manning検定によるもので、標準正規分布に基づく。
a: intent-to-treat、b: 標的病変不全（虚血を伴うすべてのTLR、標的血管に関連した心筋梗塞《Q波と非Q波》又は心臓死）

表4 EVOLVE Ⅱ RCT 主要成績（ITT[a]集団）

評価項目	対照群 (N=838)	被験群 (N=846)	*P* 値
12ヶ月間のTVF[b]発現率	8.2% (66/808)	8.2% (68/832)	0.9972
12ヶ月間のTLF発現率	6.4% (52/808)	6.6% (55/832)	0.8860
12ヶ月間のTVR[c]発現率	3.6% (29/808)	3.8% (32/832)	0.7833
死亡又は心筋梗塞	5.8% (47/808)	6.3% (52/832)	0.7127

P 値は χ^2 検定による。
a: intent-to-treat、b: 標的血管不全（虚血を伴うすべての標的血管再血行再建術、標的血管に関連した心筋梗塞《Q 波と非 Q 波》又は標的血管に関連した死亡）、c: 標的血管再血行再建術

2.EVOLVE Ⅱ 薬物動態試験（EVOLVE Ⅱ PK 試験）

日本及び米国の6医療機関で動脈硬化性病変を有する虚血性心疾患患者において薬物動態試験を行った結果、本品留置によるエベロリムスの全身曝露は極めて限られたものであり、安全性上問題ないものと考えられた。被験者毎の総エベロリムス用量は、ステントサイズ及び留置ステント本数によって異なるが、同一用量に対して3例以上の被験者が評価可能であった場合の結果は次の通りであった（表5）。

表5 EVOLVE Ⅱ PK試験 3例以上の用量群での エベロリムス薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	日本及び米国*		
	58 μg [b]	113 μg [c]	189 μg
n（該当例数）	3	3	4
t_{max}(h)	0.90±0.36	0.48±0.08	0.48±0.03
C_{max}(ng/mL)	0.31±0.07	0.35±0.04	0.84±0.41
AUC_{0-t}(ng·h/mL)	0.32±0.25	0.56±0.47	8.50±3.91
AUC_{0-24h}(ng·h/mL)	0.32±0.25	0.56±0.47	6.73±2.10
$AUC_{0-\infty}$ [a](ng·h/mL)	NA	NA	47.81±61.50
$t_{1/2term}$ [a](h)	NA	NA	105.79±149.33
CL [a](L/h)	NA	NA	0.0545±0.0436

NA=算出不能。
数値は該当者数又は平均値±標準偏差。
*: 日本と米国それぞれの被験者群では 3 例以上の用量群に該当せず。
a: 全 21 例中 7 例で終末相半減期を定量することができなかったため、確度のない算出結果である。
b: $AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2term}$ 及び CL については n=0。
c: $AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2term}$ 及び CL については n=1。

3.EVOLVE Ⅱ QCA 臨床試験

日本、オーストラリアなどの 12 医療機関で動脈硬化性病変を有する虚血性心疾患患者に対する本品の手技 9 ヶ月後の血管造影（QCA）及び血管内超音波（IVUS）データを評価した。主要

評価項目である手技 9 ヶ月後のステント内遠隔期損失径は0.23±0.34mm であり、パフォーマンスゴール（PG）に対して有意に低いことが示された（表 6）。また、その他の主要臨床成績は表 7 に示すとおりであった。

表 6 EVOLVE II QCA 臨床試験 主要成績（ITT[a] 集団）

評価項目	本品 (N=100)	片側97.5% 信頼区間上限	PG[b]	片側*P* 値
9ヶ月後のステント内遠隔期損失径	0.23±0.34	0.30	0.40	＜0.0001

a: intent-to-treat、b: 過去の PLATINUM QCA 試験及び RESOLUTE All Comers 試験の PROMUS 群で認められた結果(0.02mm)+非劣性限界値(0.20mm)

表 7 EVOLVE II QCA 臨床試験 主要成績（ITT[a] 集団）

評価項目	本品 (N=100)	95%CI
12ヶ月間のTVF[b]発現率	8.0% (8/100)	[3.5%, 15.2%]
12ヶ月間のTLF発現率	6.0% (6/100)	[2.2%, 12.6%]
12ヶ月間のTVR[c]発現率	3.0% (3/100)	[0.6%, 8.5%]
死亡又は心筋梗塞	5.0% (5/100)	[1.6%, 11.3%]

CI=信頼区間。

a: intent-to-treat、b: 標的血管不全（虚血を伴うすべての標的血管再血行再建術、標的血管に関連した心筋梗塞《Q 波と非 Q 波》又は標的血管に関連した死亡）、c: 標的血管再血行再建術

4.有害事象

EVOLVE II RCTの被験群における、手技後12ヶ月までの主な重篤な有害事象は、狭心症（4.7%）、非心臓性胸痛（3.8%）、冠動脈解離（3.2%）であった。また、主な非重篤な有害事象は、狭心症（11.8%）、非心臓性胸痛（9.2%）、心筋梗塞（8.7%）、呼吸困難（5.2%）であった。

EVOLVE II QCA 臨床試験における、手技後 9 ヶ月までの主な重篤な有害事象は、冠動脈解離（7.0%）、狭心症(6.0%)、非心臓性胸痛(3.0%)、心筋虚血(2.0%)、動悸(2.0%)、失神寸前の状態(2.0%)、肺炎(2.0%)であった。

5.ステント血栓症発現率

Academic Research Consortium（ARC）の定義に基づくEVOLV II RCTの12ヶ月間のステント血栓症発現率を表8に示す。いずれの時期においても被験群と対照群のステント血栓症発現率に統計学的有意差は認められなかった。

表8 EVOLVE II RCT ステント血栓症（ITT[a]集団）

ARC定義[a]によるステント血栓症（Definite又はProbable）	対照群 (N=838)	被験群 (N=846)	*P* 値
0～365日後	0.6% (5/801)	0.4% (3/825)	0.5007
0～1日後（急性）	0.0% (0/838)	0.2% (2/846)	0.4997
2～30日後（亜急性）	0.6% (5/834)	0.1% (1/846)	0.1218
31～365日後（遅発性）	0.0% (0/826)	0.0% (0/843)	Undef

Undef=未定義。

P 値はFisher の直接確率法（両側）による。

a: intent-to-treat

b: ARC の定義

Definite:血管造影上又は病理学的に確認されたステント血栓症

Probable: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日以内のすべ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すべての心筋梗塞で、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

6.ステントの長軸方向の変形

プラチナ・クロム製薬剤溶出型ステントの長軸方向の変形を報告した文献[2)]が公表されているが、プラチナ・クロム製ステントを使用したPERSEUS 臨床試験‡及びPLATINUM 臨床試験では、ステントの長軸方向の変形に関する報告はなく、プラチナ・クロム製ステントに係る海外の苦情報告において、ステントの長軸方向の変形は136件、133例であり（総販売数829,372本、2011年10月31日現在）、そのうち追加のステント留置は76例、外科手術は4例であった。苦情報告を解析したところ、石灰化又は屈曲病変に留置したステント、血管壁との密着が不十分なステントにおいて、デバイスとの接触によりステントの長軸方向の変形のリスクが高まることが示唆された。

‡ 本品と同一のプラチナ・クロム製ステントであるTAXUS Element Stentの臨床試験

【保管方法及び有効期間等】

1.保管方法

本品は直射日光を避け、室温で保存すること。使用時まで開封しないこと。

2.有効期間

2年（包装に記載の有効期限までに使用すること）

【承認条件】

1. 本品の申請に添付資料として添付された臨床試験における対象患者の長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）宛に報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。
2. 承認後一定期間、国内において本品を使用し、ステント血栓症が発生した症例については、速やかに機構宛て報告するとともに、必要により適切な措置を講ずること。

【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 ; Dec; 356: 1895-1897.

2) Hanratty CG, Walsh SJ. Longitudinal Compression: A “new”Complication with Modern Coronary Stent Platforms - Time toThink Beyond Deliverability? EuroIntervention 2011

* 3) Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomized single-blind trial. Lancet. 2018;391(10115):41-50.

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
電話番号:03-6853-0830
（インターベンショナル カーディオロジー事業部代表番号）

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

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
電話番号:03-6853-1000

製造業者:

アイルランド ボストン・サイエンティフィック リミティッド
[Boston Scientific Limited]