7 4 5 9 0 1 6 2

2019 年 10 月（第 1 版）

医療機器承認番号：30100BZX00150000

機械器具（07）内臓機能代用器

高度管理医療機器　マウス抗体使用冠動脈ステント　JMDN:47826004

生物由来製品

COMBO Plus コロナリーステント

再使用禁止

【警告】

＜適用対象（患者）＞

1. 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。
2. 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。］
3. 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。]
4. 本品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。
5. 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。
6. 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】の項参照)
7. 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。

【禁忌・禁止】

＜適用対象（患者）＞

1. 手技に必要な薬剤、マウス抗体、ステンレス鋼、シロリムス、ポリマーに対する過敏症又はアレルギーを有する患者[アレルギー反応を惹起する可能性がある。]
2. 抗血小板療法又は抗凝固療法を禁忌とする患者[ステント血栓症発現の予防・治療を適切に行えない可能性がある。]
3. 血管形成術用バルーンを完全に拡張できない、又はステント若しくはデリバリーカテーテルを適切に配置できないと判断される病変を有する患者[手技を適切に行えない可能性がある。]

＜使用方法＞

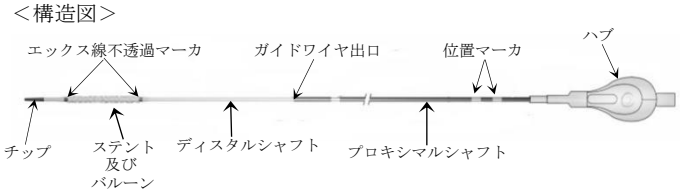
1. 再使用禁止、再滅菌禁止
2. 油性の造影剤、有機溶剤、アルコールを使用しないこと。[カテーテルに漏れ、損傷、潤滑性の喪失が生じる可能性がある。]

【形状・構造及び原理等】

本品は、冠動脈内腔を保持することを目的とし冠動脈血管に経皮的に挿入するステントシステムであり、マウス由来の抗 CD34 抗体のコーティングを施した薬剤溶出型ステント及びラピッド・エクスチェンジ型のデリバリーカテーテルから構成される。

血管内にステントシステムを挿入し、病変部まで進めてバルーンを拡張させたのち、収縮させて抜去し、ステントのみを留置する。留置したステントは、冠動脈壁に圧着されて拡張した状態となり、病変部の狭窄を改善して血液を再灌流させることができる。本品は留置後、血管組織に細胞増殖を阻害するシロリムスを溶出して再狭窄を抑制し、抗 CD34 抗体により血管内皮前駆細胞（EPC）を捕獲することを目的としたものである。

＜構造図＞



＜寸法＞

カテーテル有効長：1375 mm

ディスタルシャフト外径：

バルーン拡張径 2.5～3.0 mm：2.6 F（0.85 mm）

バルーン拡張径 3.5 mm：2.9 F（0.95 mm）

プロキシマルシャフト外径：2.1 F（0.70 mm）

ステント長（mm）：9、13、15、18、23、28、33

ステント径（mm）：2.5、2.75、3.0、3.5

＜体液接触部位の材質＞

ステント：

ステンレス鋼 316L、シロリムス、生分解性ポリマー、ブチル化ヒドロキシトルエン、マウス由来の抗 CD34 抗体コーティング

デリバリーカテーテル：

ポリエーテルブロックアミド、ナイロン、ポリエチレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアミドイミド、ステンレス鋼 304L、親水性コーティング等

＜仕様＞

推奨拡張圧（NP）：9 atm（912 kPa）

最大拡張圧（RBP）：16 atm（1621 kPa）

【使用目的又は効果】

対照血管径が 2.5 mm から 3.5 mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 28 mm 以下）を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。

【使用方法等】

＜使用前準備＞

本品を使用する前に、以下の器材が揃っていることを確認すること。

- 生理食塩液で 1:1 に希釈した造影剤（造影剤は臨床上、医師が適切と判断したものを使用すること。）
- 適切な動脈シースイントロデューサおよびダイレータセット
- 適切な寸法・構造の大腿部、上腕部又は橈骨用ガイディングカテーテル
- 適切な寸法のガイドワイヤ（0.014 in（0.36 mm）を超えないこと。）
- 止血弁
- インフレータ
- 適切なサイズの前拡張用 PTCA カテーテル
- フラッシングニードル
- シリンジ
- 滅菌済みヘパリン加生理食塩液

＜使用前検査＞

1. 外袋（アルミパウチ）から内袋を取り出す。

   注意

   アルミパウチは滅菌バリアではないため、内袋の表面は滅菌されていない。

2. 清潔野で本品をゆっくりと内袋から取り出し、清潔面に置く。カテーテルケースから本品を取り出す際、損傷しないように注意すること。
3. ステントの近位側の位置（バルーンの近位側接合部）でデリバリーカテーテルを持ち、もう一方の手でスタイレット端部（ループ状部分）を引っ張り、ガイドワイヤルーメンからスタイレットを取り外す。またバルーンシースを持って慎重に遠位側に向かって動かして、バルーンシースを取り外す。

   注意

   スタイレット及びバルーンシースを取り外す際に異常な抵抗が感じられた場合、本品は使用しないこと。

4. 本品の使用に先立ち、本品のデリバリーカテーテルにキンクや湾曲がないか、ステントに損傷がないか慎重に確認する。問題が認められた製品は使用しないこと。
5. 動脈シース、ガイディングカテーテル、ガイドワイヤを使用する際は、標準的な方法を用いて添付文書の指示に従って行うこと。

＜ステントシステムの準備＞

1. スタイレット及びバルーンシースが使用前検査にて取り外されていることを確認する。取り外していない場合は使用前検査 3 を参照すること。
2. クリンプされた状態のステントの外観について、均一に折り畳まれていること、ストラットの突出がないこと、バルーン中央に位置していることを確認する。

   注意

   ステントがバルーンに密着していない場合、留置中にステントが脱落する可能性がある。

   注意

   ステントが 2 個のエックス線不透過マーカの中央にあることを確認する。問題が認められた製品は使用しないこと。

＜バルーン内の空気の除去＞

1. シリンジ又はインフレータに造影剤を入れ、カテーテルのハブに接続する。デリバリーカテーテルを垂直にして、先端及びバルーンを下に向ける。
2. 陰圧を 15 秒かけてデリバリーカテーテル内の空気を完全に抜く。バルーンを指ではじかないこと。ステントが損傷するおそれがある。

   注意

   デリバリーカテーテル内で陰圧を維持できない場合、すべての接続部を確認する。接続部に問題がないにもかかわらずデリバリーカテーテル内で陰圧を維持できない場合、使用しないこと。

3. 陰圧をゆっくり解除して常圧にする。
4. デリバリーカテーテルのハブからシリンジ又はインフレータを取り外す。
5. シリンジ又はインフレータから空気を完全に除去する。
6. デリバリーカテーテルのハブに再度シリンジ又はインフレータを接続する。シリンジ又はインフレータに空気が戻らなくなるまで、陰圧をかけ続ける。
7. 陰圧をゆっくり解除して、常圧にする。
8. （シリンジを使用していた場合）シリンジを取り外し、システム内に空気が入らないようにデリバリーカテーテルのハブにインフレータを接続する。

   注意

   バルーンから空気が完全に除去されて造影剤に置き換わるまで、体内に挿入してはならない。置換が完全でない場合、合併症が生じるおそれがある。バルーン内の空気の除去手順を必要に応じて繰り返す。

＜本品の使用＞

1. 滅菌済みヘパリン加生理食塩液の入ったシリンジをフラッシングニードルに取付け、ガイドワイヤルーメンをフラッシュする。滅菌済みヘパリン加生理食塩液はガイドワイヤ出口から流出する。
2. 軽く揺らしながら、ステント全体を滅菌済みヘパリン加生理食塩液に 30 秒間浸漬する。
3. 止血弁が適切に開放されていることを確認したうえで、ガイドワイヤに沿って本ステントを標的部位まで進める。
4. バルーン上のエックス線不透過マーカを目印にして、病変を覆うようにステントを配置する。

   注意

   ステントシステムを病変まで進める際又は抜去する際に異常な抵抗が感じられた場合、システム全体（ステントシステム、ガイディングカテーテル及び必要な場合はガイドワイヤ）を一体として抜去すること。
5. デリバリーカテーテルのバルーンを拡張し（本品に同梱のコンプライアンスカードを参照）、ステントを展開してストラットを動脈壁に圧着させる。必要であれば、デリバリーカテーテルを再拡張し、ステントを動脈壁に完全に圧着させる。最大拡張圧を超える圧力でバルーンを拡張しないこと。

   注意

   最大拡張圧（RBP）16 atm を超えないこと。動脈を過度に拡張すると、破裂及び致死的出血が起きる可能性がある。

   注意

   ステントの拡張が十分でない場合、ステントが完全に展開されず、結果として移動が生じるおそれがある。バルーンの収縮後にステントが動脈壁に完全に圧着するよう、注意して適切なサイズのステントを選択すること。
6. ステント留置後、バルーンを収縮させてデリバリーカテーテルを引き戻す。その際、ガイドワイヤの位置を維持し、バルーンは陰圧をかけた状態で維持する。

   注意

   バルーンが完全に収縮するまでデリバリーカテーテルの引き戻しを開始しないこと。収縮が不完全な場合、デリバリーカテーテルの抜去時に強い抵抗を感じることがある。デリバリーカテーテルを引き戻す際はエックス線透視下で観察し、デリバリーカテーテルがステントに引っかからないようにすること。抵抗を感じた場合、デリバリーカテーテルを慎重に前進・回転させ、ゆっくりと抜去すること。
7. 血管内超音波（IVUS）検査を任意で併用し、血管造影で動脈内のステントの位置及び動脈壁に対して適切に圧着していることを確認する。

   注意

   ステントが血管壁に圧着していること、病変の全長を覆っていることが留置の要件となる。また、対照血管径の 100～110%を最適な直径とみなす。圧着していない場合、留置後に標的部位からステントが移動する可能性がある。
8. 展開後のステント径が対照血管径と比べて十分な大きさでない場合、より大きいサイズのバルーンを使用してさらにステントを拡張する。拡張後に血管造影で適切な拡張が確認できない場合、ロープロファイルで高圧に対応したノンコンプライアントバルーン等でさらにステントを拡張する。展開後のステントの拡張が不十分なまま放置してはならない。

   注意

   以下の寸法を超えてステントを拡張しないこと。

ステント径（mm）	拡張限界ステント径（mm）
2.5、2.75	3.25
3.0、3.5	4.5

9. ステントが完全かつ適切に拡張していることを血管造影で確認した後、ガイドワイヤ、ガイディングカテーテル、シースイントロデューサ及びダイレータセットを任意の方法で抜去する。

   注意

   デリバリーカテーテルを抜去する際に異常な抵抗が感じられた場合、システム全体（デリバリーカテーテル、ガイディングカテーテル及び必要な場合はガイドワイヤ）を一体として抜去すること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

(1) 本品を使用する際は、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。

(2) 本品の安全性と有効性は、以下の患者集団で確立していない。

- 本品以外の薬剤溶出型ステントを留置している患者
- 病変部位に除去されていない血栓がある患者
- 冠動脈の対照血管径が 2.5 mm 未満又は 3.5 mm を超える患者
- 伏在静脈グラフトの病変、開口部の標的病変、慢性完全閉塞、又は保護されていない左冠動脈主幹部の病変を有する患者
- びまん性の疾患を有する患者又は標的病変の遠位側の血行が不良な患者
- 病変部又は病変部近位に蛇行がある患者
- 術前に急性心筋梗塞を発症し血栓症又は血流不足を認める患者

(3) 本品はマウス抗体成分を含む。全ての治療用タンパク質と同様に、マウス抗体は免疫原性となる可能性がある。後述の【臨床成績】〈HARMONEE 試験〉では、本品を留置した 54 人の被験者において、ベースライン後、30 日後、1 年後共に、感作性反応及びヒト抗マウス抗体（以下、HAMA：Human Anti-Mouse Antibody）への反応を示さなかった。

(4) ステントをデリバリーカテーテルから取り外さないこと。[ステントの損傷、脱落の原因となるおそれがある。本品のステント及びそのデリバリーカテーテルは、一体として使用するよう設計されており、他のデリバリーカテーテルにクリンプするよう設計されていない。]

(5) 本品の使用に先立ち（特に包装から取り出す時、異常がないかを確認する時、滅菌済みヘパリン加生理食塩液に浸漬

する時)、ステントを指で回したり、装着された状態のステント又はバルーンを触ったりしないこと。[ステント又はコーティングの脱落や損傷が生じるおそれがある。本品をガイドワイヤに沿って留置する際や、止血弁及びガイディングカテーテルのハブから進める際にも、同様の注意を行うこと。]

(6) 血管内に入ったステントシステムは、必ず高画質のエックス線透視下で操作すること。操作中に抵抗が感じられた場合は、操作を中止し原因を明らかにすること。[ステントシステムを過度に操作すると、ステントがデリバリーカテーテルから脱落するおそれがある。シャフトにキンクが生じた場合、元に戻そうとしないこと。破断するおそれがある。]

(7) 拡張前のステントを冠動脈に挿入するのは 1 回限りとすること。一旦挿入したステントをガイディングカテーテルの遠位端から出し入れをしないこと。[拡張前のステントをガイディングカテーテルに引き戻した際にステント損傷のおそれがある。]

(8) バルーン拡張圧は、デリバリーカテーテルの最大拡張圧を超えないようにすること。過圧を防ぐため、インフレータを使用すること。

(9) 一部拡張したステントを移動しないこと。[重度の血管損傷が生じるおそれがある。]

(10) 留置されたステントの中にガイドワイヤを通す際は、ステントと血管壁の間ではなく内腔にガイドワイヤを通すよう注意すること。[ステントの意図しない脱落が生じ、適切な配置が得られないおそれがある。]

(11) 同じ冠動脈血管内にある病変に複数のステントを留置する場合、最遠位のステントを最初に留置すること。

(12) 本品のデリバリーカテーテルを他のステントの留置に使用しないこと。

＜MRI＞

非臨床試験において、本品の単一留置及び最大 61 mm までのオーバーラップ留置であれば、「MR Conditional」であることが証明されている。本品は、以下の条件で MRI 検査を安全に施行することができる。

・静磁場強度が 1.5 及び 3.0 T

・空間磁場勾配最大値が 720 Gauss/cm（7.2 T/m）以下

・報告された最大 MR システム、全身平均比吸収率（SAR）が 2 W/kg（通常稼働モード）

上記のスキャン条件下では、本品は 15 分間の連続スキャン後に最大 5.3 ℃上昇するものと予測される。

非臨床試験では、本機器による画像アーチファクトは、グラディエントエコー系パルスシーケンス及び 3.0 T の MRI システムを用いた画像撮影時に本品から約 11 mm 伸長する。アーチファクトにより本品の内腔の評価が困難になる。

T：Tesla、磁束密度の単位、1 T ＝ 10,000 Gauss

SAR：単位組織質量あたりの吸収熱量、単位は W/kg

2. 相互作用

＜併用注意＞

(1) 新たに留置したステントに、ガイドワイヤ、バルーンカテーテル、冠動脈超音波（IVUS）カテーテル又は他のデバイスを通過させる場合は、ステントの留置、圧着、コーティング又は形状（例：長軸方向の変形）に異常が発生しないよう、細心の注意を払うこと。

(2) 薬剤溶出ステントを複数本留置しなければならない場合は、他の薬剤溶出型又は薬剤コーティングステントとの相互作用の可能性を回避するため、本品のみを使用すること。［本品と他の薬剤溶出ステントを併用した場合の患者への影響は不明である。］

(3) 他社製のステントを併用して同一血管の治療を実施する場合、本品と同様のステンレス鋼のステントを使用すること。別種のステントが接触する場合、異種金属間の電位差によって腐食が起こる可能性がある。本品のステントに使用されるステンレス鋼 316L と、コバルトクロム合金 L-605 を併用した *in vitro* 試験では腐食電位の上昇は示さなかったが、*in vivo* において当該試験は実施されていない。

(4) 本品の留置術とアテレクトミーデバイス（方向性アテレクトミーカテーテル、回転式アテレクトミーカテーテル）又は血管形成術用レーザーカテーテルの併用の安全性及び有効性は確立されていない。

＜薬物相互作用＞

本品の薬物相互作用試験は行われていない。シロリムスは、シトクロム P-450 3A4（CYP3A4）及び P 糖タンパク質（P-gp）の基質であることが知られている。CYP3A4 及び P-gp の誘導物質はシロリムスの濃度を低下させる可能性があり、CYP3A4 及び P-gp の阻害物質はシロリムスの濃度を上昇させる可能性がある。

シロリムスの経口投与試験によって、シロリムスと相互作用を生じる可能性のあるものとして以下が確認されている。

・シクロスポリン

CYP3A4 及び P-gp の強力な誘導物質

・リファンピシン　・リファブチン

CYP3A4 及び P-gp の強力な阻害物質

・ケトコナゾール　・ボリコナゾール

・イトラコナゾール　・エリスロマイシン

・テリスロマイシン　・クラリスロマイシン

CYP3A4 及び P-gp の誘導物質

・カルバマゼピン　・フェノバルビタール

・フェニトイン　・リファペンチン

・セントジョーンズワート

CYP3A4 及び P-gp の阻害物質

・ブロモクリプチン　・シメチジン

・シサプリド　・クロトリマゾール

・ダナゾール　・ジルチアゼム

・フルコナゾール

・HIV プロテアーゼ阻害薬（リトナビル、インジナビルなど）

・メトクロプラミド　・ニカルジピン

・トロレアンドマイシン　・ベラパミル

・グレープフルーツジュース

3. 不具合・有害事象

(1) 不具合

＜重大な不具合＞

・カテーテル破損、穿孔、ねじれ、延伸又は断裂
・バルーン拡張不良／収縮不良
・カテーテル抜去困難　・バルーン破裂
・チップ破損　・ステント破損、変形又は断裂
・ステント拡張不良、キンク　・コーティングのはがれ
・梱包不良　・構成部品の誤配置
・リーク　・体内遺残

＜その他の不具合＞

・併用医療機器との干渉による抵抗
・ステントの血管への不完全な圧着、位置決め困難
・カテーテル挿入困難／送達困難
・ステントの移動／脱落

(2) 有害事象

＜重大な有害事象＞

・死亡　・急性閉塞
・心筋梗塞（急性・亜急性・陳旧性）
・動静脈瘤　・動静脈瘻
・動脈穿孔　・動脈損傷
・動脈破裂　・動脈解離
・ネイティブ血管又はバイパスグラフトの破裂
・心タンポナーデ　・心肺停止
・心不全　・血管攣縮
・塞栓症／ステント塞栓
・血栓症（急性・亜急性・遅発性）
・冠動脈閉塞／冠動脈完全閉塞／冠動脈側枝閉塞
・入院／入院の延長　・末梢血管損傷／神経損傷
・仮性動脈瘤　・腎機能不全／腎不全
・ショック　・肺水腫
・血管解離
・緊急冠動脈バイパス術（CABG)
・末梢動脈手術　・狭心症
・呼吸停止　・ステントの病変外留置
・感染症
・挿入部位の感染／疼痛／血腫／出血
・治療に必要な薬剤、ステンレス、マウス抗体、シロリムス及びポリマーに対するアレルギー・過敏症、又は薬物反応
・不整脈（心室細動及び心室頻拍を含む）
・出血性合併症（輸血を要する場合あり）
・脳血管障害　・ステント留置部位の再狭窄
・遠位塞栓（空気・組織・血栓性）
・血管修復を要する場合がある挿入部位を含む血管合併症
・骨髄抑制　・間質性肺炎
・スローフロー／ノーリフロー
・ポジティブリモデリング（外弾性板の拡大）
・肺塞栓　・血小板減少症
・完全房室ブロック　・貧血

＜その他の有害事象＞

・発熱　・低血圧／高血圧
・虚血　・悪心
・嘔吐　・動悸
・息切れ　・呼吸困難
・メレナ　・複視
・肝機能異常

＜シロリムスに関する有害事象※1)＞

シロリムス（経口投与）により以下のような有害事象が発生する可能性がある。但し、以下に限定されるものではない。

・間質性肺疾患　・重篤な感染症
・アナフィラキシー
・体液貯留（心嚢液貯留、末梢性浮腫、胸水、腹水）
・脂質異常症　・創傷治療不良
・腎障害　・消化管障害
・皮膚障害
・悪性リンパ腫及び悪性腫瘍
・性ホルモン及び骨代謝に関する有害事象
・汎血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、貧血等
・静脈血栓塞栓症（肺塞栓症、深部静脈血栓症等）
・血栓性微小血管障害　・肺胞蛋白症
・高血糖

【妊婦、産婦、授乳婦、小児等への適用】

＜妊婦＞

妊婦を対象にシロリムス・本品を検討した研究は十分に行われていない。本品の留置に先立ち有効な避妊法の使用を開始し、留置後 1 年間はそれを継続すること。

＜授乳婦＞

本品に使用するシロリムスがヒト乳汁中に移行するかは不明である。

＜小児等への投与＞

小児に対する本品の安全性及び有効性は確認されていない。

【臨床成績】

〈HARMONEE 試験〉

日本及び米国での許認可取得を目的とした日米共同多施設無作為化比較試験として、HARMONEE 試験を実施した。対照群は、XIENCE 製品を選択した。50 施設（日本 33 施設、米国 17 施設）で実施し、572 例の被験者を以下の 3 つのコホートに登録し、留置後 12 か月時の安全性及び有効性を評価した。

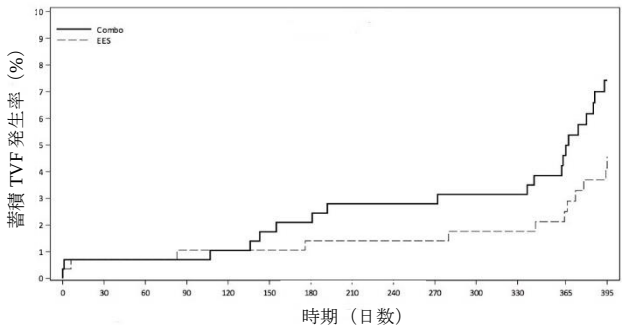
コホート A	COMBO 群 16 例 XIENCE 群 14 例	留置後 6 か月時及び 12 か月時に光干渉断層法（OCT）及び留置時、留置後 12 か月時に定量的冠動脈造影法（QCA）を実施。留置後 1 か月時、6 か月時に臨床検査、留置後 12 か月時に臨床検査及び冠血流予備量比（FFR）測定を実施。
コホート B	COMBO 群 54 例 XIENCE 群 56 例	留置後 12 か月時に OCT、及び留置時、12 か月時に QCA を実施。留置後 1 か月時､6 か月時に臨床検査、留置後 12 か月時に臨床検査及び FFR 測定を実施。
コホート C	COMBO 群 217 例 XIENCE 群 215 例	留置後 1 か月時、6 か月時に臨床検査、留置後 12 か月時に臨床検査及び FFR 測定を実施。

主要評価項目の TVF（標的血管不全）の発生率において、COMBO 群は XIENCE 群に対する非劣性が示された（p＝0.020）。

評価項目	COMBO 群（n=287）	XIENCE 群（n=285）	差		非劣性検定（δ=7.0%）
			点推定値	95% CI	
TVF[1]	20（7.0%）	12（4.2%）	2.8%	-0.01～0.07	0.020

[1] TVF：標的血管不全（Cardiac death、TV-MI、TVR の複合）

TVF の発生状況をカプランマイヤー曲線（下図）で示す。治験実施計画書で規定した 12 か月時に冠動脈造影を実施した際、TVR イベントが集中して集積されている。これらの TVF イベントは FFR 実施の有無に関わらず発現していることが示唆された。



TVF 以外の安全性及び有効性評価項目において両群間に有意な差は認められなかった。

評価項目	COMBO 群（n=287）	XIENCE 群（n=285）	p 値
Cardiac death	0	0	-
TV-MI[2]	5（1.7%）	3（1.1%）	0.725
TVR[2]	18（6.3%）	11（3.9%）	0.253
TLF[2]	19（6.6%）	12（4.2%）	0.268
All-cause death	2（0.7%）	0	0.499
Nonfatal MI	8（2.8%）	5（1.8%）	0.577
TLR[2]	12（4.2%）	8（2.8%）	0.496
ST[2]	0	1（0.4%）	0.497

[2] TV-MI：標的血管の心筋梗塞
TVR：虚血による標的血管血行再建術
TLF：標的病変不全
TLR：虚血による標的病変血行再建術
ST：ステント血栓症

QCA 評価では、晩期損失径（平均値 ± SD mm）及び再狭窄の発現率において、両群間に有意な差は認められなかった。

評価項目		COMBO 群	XIENCE 群	p 値
晩期損失径		77 病変	76 病変	-
	ステント内	0.29 ± 0.44	0.22 ± 0.35[3]	0.220
	セグメント内	0.23 ± 0.40	0.22 ± 0.36	1.000
再狭窄		80 病変	76 病変	-
	ステント内	1（1.3%）	2（2.6%）	0.613
	セグメント内	2（2.5%）	3（3.9%）	0.676

[3] ステント内晩期損失径の対象は 75 病変

COMBO 群の留置後 12 か月間で HAMA（Human Anti-Mouse Antibody）セロコンバージョンは認められなかった（コホート B：n＝54）。

ステント留置後 12 か月時に FFR > 0.80 であった症例を対象に OCT を用いて 1 例につき平均 46 の断面画像をとり、健常な内膜組織の割合を算出した（被覆ストラットの割合（%）＝すべての被覆ストラット／総ストラット×100）。
定量的 OCT 評価の所見では、健常な組織（FFR > 0.80 でかつステント内新生内膜組織厚 >40 ㎛）によるストラットの被覆率は、COMBO 群が XIENCE 群より有意に良好であった（p > 0.001）。

被覆ストラットの割合（%）	COMBO 群（62 病変）	XIENCE 群（60 病変）	p 値
平均値（95% CI）	91.3（88.7, 93.8）	74.8（70.0, 79.6）	< 0.001

＜二剤抗血小板療法（DAPT）の推奨期間＞

臨床試験において規定した以下の DAPT 実施期間を推奨する。

・6 か月間（急性冠症候群診断患者は 12 か月間）

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

直射日光を避けて 25 ℃以下の乾燥した場所で保管すること。

2. 有効期間

本品の包装及びラベルに記載。【自己認証による】

【承認条件】

承認申請に当たって提出された臨床試験成績における、当該臨床試験の対象患者について長期予後に関する解析結果を医薬品医療機器総合機構宛て報告するとともに、必要に応じ適切な措置を講ずること。

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

※1）ノーベルファーマ株式会社「ラパリムス錠 1 mg」RMP より抜粋

＜文献請求先＞

オーバスネイチメディカル株式会社

電話番号：03-5738-5765

【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：オーバスネイチメディカル株式会社

電話番号：03-5738-5750（代表）

製造業者：オーバスネイチメディカル（シンセン）社（中国）

OrbusNeich Medical (Shenzhen) Co., Ltd.