

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
プロマス エlement プラス ステントシステム

再使用禁止

【警告】

- (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) プロマス エlement プラス 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。
- (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血小板療法(DAPT)期間については、【臨床成績】の項参照)
- (7) 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。
- (8) 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。
- (9) 本品の使用には、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。

【禁忌・禁止】

1.適用対象(患者)

- (1) 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。
- (2) アクリル系ポリマー、フルオロ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。
- (3) 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。]
- (4) 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。[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。]
- (5) 本品の構成部品であるプラチナ・クロム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。]²⁾

2.使用方法

- (1) 再使用禁止

【形状・構造及び原理等】

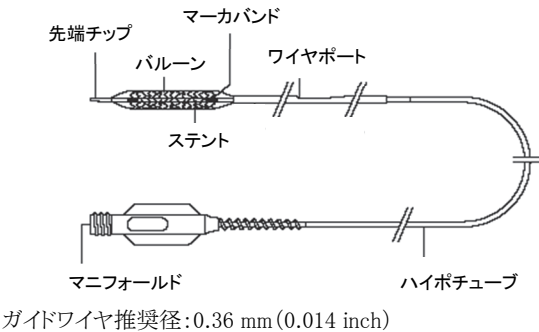
1.形状・構造

本品は、以下を含む：

- 本品はプロマス エlementステントが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。ステントは直径2.25～3.50 mmのプラチナ・クロム合金製で、2.25 mmのsmallベッセル、smallワークホース(2.50、2.75 mm)、ワークホース(3.00、3.50 mm)のモデルがある。これら3つのモデルが2.25～3.50 mm径のバルーンにクリンプされている。よって、ステント1個あたりの薬剤量は、各ステントモデルのステント長のみに依存する。
- プロマス エlementステントには、アクリル系ポリマー及び薬剤(エベロリムス)を含むフルオロポリマーの2層で構成される薬剤/ポリマーコーティングが施されている。

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

< 外観図 >



* < 主な原材料 >

プラチナ・クロム合金、エベロリムス、アクリル系ポリマー、フルオ

ロポリマー、酸化チタン、ポリアミド、ポリエーテルブロックアミド、ポリエチレン、親水性コーティング

コンプライアンスチャートは、表1(7頁)を参照すること。

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。細胞の抗増殖作用をもつエベロリムスは、ステントにより動脈内壁へと送達され、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。

【使用目的又は効果】

対照血管径が2.25 mmから3.50 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.使用前の検査

本品の外部包装(ホイールパウチ)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。

2.使用前の準備

(1) 包装の開封

- 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。
- 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) ガイドワイヤルーメンのフラッシュ

- ① 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、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タ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。

3.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タは、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。
- (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。

4.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)。
- (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タに陰圧をかけ、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。
- (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、ステントを適切にオーバーラップ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留置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。
- (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。

5.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。デリバリーカテーテルは、一重に巻いてCLIPITで固定できる。
- (4) 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。

<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
 - ① 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。

- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 本ステントが拡張しない事象が発生した場合、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 拡張前のステントを冠動脈内に挿入する操作は、1回限りとすること。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たりするおそれがある。
- ② 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)。
- ③ 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。
- ④ 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(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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 分岐部を治療する場合、先に留置されたステントのストラット間に二本めのステントを通す際は注意すること。
- ⑦ 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の拡張限界: 2.75 mm
ステント公称内径2.50 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。

(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、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。
- 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こと。

バルーン収縮時間は30秒以内である。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。

- ・ 抜去過程全体を通して、ガイドワイヤは病変全体を通過する位置に維持する。ステントシステムの近位側のバルーンマーク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、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。
- ・ 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

バルーン径	長さ(mm)							
	8	12	16	20	24	28	32	38
2.25 mm	16秒以下			16秒以下		16秒以下		30秒以下
2.50 mm						21秒以下		
2.75 mm								
3.00 mm								
3.50 mm				21秒以下				

(4) ステント留置後に関する注意

新たに展開したステントに冠動脈内超音波(IVUS)カテーテル、ガイドワイヤ、バルーンカテーテル又は他の機器を通す際には、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】2 重要な基本的注意(6)を参照)。

【使用上の注意】

1. 使用注意(以下の患者には慎重に適用すること)

- (1) 造影剤に対する重度の反応の既往がある患者。これらの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こと。

2. 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。
- (2) 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。
- (3) 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、ガイディ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。
- (4) デリバリーバルーンのデフレーショントラブルを防ぐために:
 - ・ 推奨拡張圧まで加圧しても、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。
 - ・ ステントデリバリーシステムに曲がり(キンク等)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。
- (5) 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。
- (6) 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)。

- (7) 2.25 mm径のステントの使用に当たっては、病変部(血管)の位置、病変長とその特徴、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し、リスク/ベネフィットを慎重に考慮の上、使用患者を選定すること。[現在のところ日本の医療環境下において、長期予後は十分な確認はされていない。]
- (8) 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。
- (9) 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。

(10) 磁気共鳴画像診断(MRI)

① MR適合性

ベンチテストの結果から、本ステントは規定の条件下でのMR適合性を示している。その条件は以下のとおりである。

- ・ 磁場強度1.5又は3T(テスラ)
- ・ 空間磁場勾配9T/m未満(外挿値)
- ・ 製品の磁場と空間磁場勾配電磁場25T²/m未満(外挿値)
- ・ 磁場変化率(dB/dt)の計算値60T/s以下
- ・ 最大全身平均比吸収率(SAR)が2.0W/kg未満、RF曝露を伴う15分以下のMRスキャン
- ・ 本ステントは上記のMRI環境下で移動する可能性は低い。また、この条件下ではステント留置後直ちにMRIを行うことが可能である。この条件以外の環境下において本ステントのMR適合性は評価されていない。

② 高周波誘導加熱

3.0テスラでのRF誘導加熱を評価したベンチテストの結果、74 mm長の重複留置した本ステントは、最大全身平均比吸収率(SAR)が2.2W/kgでMRスキャン時間15分における最大温度上昇は2.6℃であった。

1.5テスラでのRF誘導加熱を評価したベンチテストの結果、39 mm長の本ステントは、最大全身平均比吸収率(SAR)が2.1W/kgでMRスキャン時間15分における最大温度上昇は2.6℃であった。また他のステント長の温度上昇はこれより小さかった。

生体内では、局所のSARはMR磁界強度に依存し、体組成、撮像野でのステント位置、使用したスキャナに応じて推定全身平均SARとは異なり、実際の温度上昇に影響を与える可能性がある。

③ イメージング・アーチファクト

ベンチテストの結果、ステント近傍に約5～7 mmの画像アーチファクトが認められた。

3.相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること)

(1) 併用注意(併用に注意すること)

臨床試験では、エベロリムス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、エベロリムス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。

エベロリムスはCYP3A4及びCYP2D6の拮抗阻害剤であり、これらの酵素により代謝される薬剤の血中濃度を上げる可能性がある。したがって、治療係数の低いCYP3A4及びCYP2D6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エベロリ

ムスと併用する場合には注意が必要である。

- ・ 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

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)

4.不具合・有害事象

(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 重大な不具合

- ・ ステントの損傷/破損/移動

② 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
- ・ 心室細動、心室頻拍などの不整脈
- ・ 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(解離、穿孔、破裂又は損傷)
- ・ 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
- ・ 心原性ショック
- ・ 肺浮腫
- ・ 血管攣縮
- ・ ステント塞栓/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
- ・ 心嚢液貯留
- ・ 腎不全
- ・ 呼吸不全

③ その他の有害事象

- ・ 狭心症
- ・ 血腫、輸血を要する出血
- ・ 動静脈瘤
- ・ 低血圧/高血圧
- ・ 全身又は局所性感染
- ・ 心筋虚血
- ・ 大腿部仮性動脈瘤
- ・ ステント留置部位の再狭窄
- ・ 穿刺部の疼痛

(2) 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(肺炎、腎盂腎炎、敗血症、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
- ・腎尿細管壊死
- ・溶血反応

② その他の有害事象

- ・腹痛
- ・座瘡
- ・凝固異常
- ・下痢
- ・浮腫
- ・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
- ・手術創合併症
- ・嘔吐
- ・創傷感染
- ・尿路感染

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。エベロリムス錠の添付文書も参照のこと。

5.妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

(1) 妊婦への適用

妊娠又は妊娠している可能性が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化で留置を行うため。]

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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ヶ月間は続けるよう指導すること。

6.その他の注意

(1) 本品と他の薬剤溶出型ステントを併用した場合の安全性と有効性は確立されていない。

(2) 本品と小線源治療の併用に対する安全性と有効性は確立されていない。

【臨床成績】

1.国際共同治験(PLATINUM WH 試験)

日本を含む132医療機関で1530例を登録し、2.50 mmから4.00 mm径のプロマス エレメント ステント(被験群)の有効性と安全性を評価した。

DAPT期間は以下のとおりであった。

- ・アスピリンは無期限投与(投与量は米国心臓病学会(ACC)/米国心臓協会(AHA)/国心臓血管造影インターベンション学会(SCAI)に準拠)
- ・硫酸クロビドグレル製剤(1日75mg)又はチクロピジン塩酸塩製剤(250mgを1日2回)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少なくとも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)発現率は、対照群のPROMUS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な有意差は認められなかった(表4)。

表3 PLATINUM WH試験 主要成績 非劣性検定(PP*集団)

評価項目	対照群 (N=747)	被験群 (N=756)	差	片側95%信頼区間上限	非劣性限界値	P値
12ヶ月間のTLF ^b 発現率	2.9% (21/714)	3.4% (25/731)	0.5%	2.13%	3.5%	0.0013

P値はFarrington-Manning検定によるもので、標準正規分布に基づく。

a: Per-Protocol(主要解析集団)、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》又は標的血管に関連した心臓死)

表4 PLATINUM WH試験 主要成績(ITT*集団)

評価項目	対照群 (N=762)	被験群 (N=768)	P値
12ヶ月間のTVF ^b 発現率	4.0% (29/727)	4.2% (31/742)	0.8549
12ヶ月間のTLF発現率	3.2% (23/727)	3.5% (26/742)	0.7164
12ヶ月間のTVR ^c 発現率	2.9% (21/732)	2.7% (20/745)	0.8293
心臓死又は心筋梗塞	2.5% (18/732)	2.0% (15/745)	0.5624

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心臓死)、c: 標的血管再血行再建術

日本を含む30医療機関で、2.50 mmから4.00 mm径で32 mm及び38 mm長の本品の有効性と安全性を評価する多施設共同プロスペクティブオープン試験(PLATINUM LL試験)を行い102例登録した。TAXUSエクスプレス2 ステントのヒストリカルデータをパフォーマンスゴール(PG)とした。主要評価項目の12ヶ月間TLF発現率は、3.2%(3/95例)であり、その片側95%信頼区間上限7.96%は、PGに対して有意に低いことが示された(表5)。また、その他の主要臨床成績は、表6に示すとおりであった。

表5 PLATINUM LL試験 主要成績(PP*集団)

評価項目	本品 (N=100)	片側95%信頼区間上限 ^b	PG ^c	片側P値
12ヶ月間のTLF ^d 発現率	3.2% (3/95)	7.96%	19.4%	<0.0001

P値は正確二項検定に基づく。

a: Per-Protocol(主要解析集団)、b: 片側Clopper-Pearson信頼区間上限、c: 過去のTAXUS ExpressのLL症例の12ヶ月のTLF発現率(16.9%)+非劣性限界値(2.5%)、d: 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》又は標的血管に関連した心臓死)

表6 PLATINUM LL試験 主要成績 (ITT*集団)

評価項目	本品 (N=100)	95% CI
12ヶ月間のTVF ^b 発現率	4.2% (4/96)	[1.1%, 10.3%]
12ヶ月間のTLF発現率	3.1% (3/96)	[0.6%, 8.9%]
12ヶ月間のTVR ^c 発現率	4.1% (4/97)	[1.1%, 10.2%]
心臓死又は心筋梗塞	0.0% (0/97)	[0.0%, 3.7%]

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心臓死)、c:標的血管再血行再建術

2.薬物動態試験

日本及び米国の5医療機関で22例登録し、薬物動態試験(PLATINUM PK試験)を行った。プロマス エLEMENT ステント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7)。

表7 PLATINUM 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		米国	日本及び米国		
	102.4 µg	138.6 µg	102.4 µg	95.4 µg	102.4 µg	138.6 µg
n (該当例数)	4 ^b	3 ^b	3	4 ^c	7 ^b	3 ^b
t _{max} (h)	0.60 ± 0.22	0.52 ± 0.09	0.66 ± 0.27	0.47 ± 0.03	0.62 ± 0.23	0.52 ± 0.09
C _{max} (ng/mL)	0.73 ± 0.17	0.91 ± 0.20	0.58 ± 0.078	0.71 ± 0.09	0.67 ± 0.15	0.91 ± 0.20
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	7.71 ± 6.97	10.87 ± 7.36	4.77 ± 1.70	7.27 ± 4.97	6.45 ± 5.26	10.87 ± 7.36
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	6.42 ± 1.30	9.51 ± 0.64	5.76 ± 0.85	6.83 ± 2.03	6.14 ± 1.10	9.51 ± 0.64
AUC _{0-∞} ^a (ng·h/mL)	11.91 ± 1.39	60.74 ± 25.95	NA	19.26 ± 11.69	12.95 ± 2.05	60.74 ± 25.95
t _{1/2term} ^a (h)	18.77 ± 2.11	136.0 ± 62.08	NA	34.19 ± 20.81	22.83 ± 7.20	136.06 ± 62.08
CL ^a (mL/h)	8656 ± 1005	2511 ± 1073	NA	6445 ± 3924	8044 ± 1276	2511 ± 1073

NA=測定不能

数値は該当者数又は平均値±標準偏差。

a: 全22例中11例で終末相半減期を定量することができなかったため、確度のない算定結果である。

b: AUC_{0-∞}、t_{1/2term} 及びCL についてはn=2。

c: AUC_{0-∞}、t_{1/2term} 及びCL についてはn=3。

3.国内臨床試験 (小口径を対象とした試験)

15医療機関で60例登録し、2.25 mm径の本品の有効性と安全性を評価する多施設共同プロスペクティブオープン試験(PLATINUM Japan SV試験)を行った。比較対照は、POBAのヒストリカルデータをPGとした。主要評価項目の9ヶ月間主要心事故(MACE)発現率は0.0%(0/60例)であり、その片側信頼区間上限値4.87%は、あらかじめ設定されたPGより十分に低い値であることが示された(表8)。また、その他の評価項目(ITT集団における9ヶ月間のTVR、TLR、標的病変以外のTVR、TLF、TVF)の発現率はいずれも0.0%(0/60例)であった。

表8 PLATINUM Japan SV試験 主要成績 (ITT集団)

評価項目	本品	片側95% 信頼区間	PG ^a	片側P 値
9ヶ月間の MACE ^b 発現 率	0.0% (0/60)	4.87%	24.1%	<0.0001

P 値は直接確率法検定による。

a: 過去の試験におけるPOBAの手技後9ヶ月間のMACE発現率(20.2%)＋小口径のための補正值(3.9%)、b: 主要心事故(虚血を伴うすべてのTLR、心筋梗塞《Q波と非Q波》又は心臓死)

4.有害事象

PLATINUM WH試験の被験群(768例)における、治験手技後12ヶ月までの主な重篤な有害事象は、狭心症(5.7%)、非心臓性の胸痛(3.4%)、不安定狭心症(2.0%)、心筋梗塞(2.0%)、冠動脈解離(1.0%)であった。

PLATINUM LL試験における、治験手技後12ヶ月までの主な重篤な有害事象は、102例中、狭心症7例(6.9%)、非心臓性の胸痛7例(6.9%)、不安定狭心症5例(4.9%)、貧血3例(2.9%)、心房細動2例(2.0%)、徐脈2例(2.0%)、低血糖2例(2.0%)であった。

PLATINUM Japan SV試験における、治験手技後9ヶ月までの主な重篤な有害事象は、60例中、うっ血性心不全1例(1.7%)、心タンポナーデ1例(1.7%)、高血圧1例(1.7%)、末梢動脈閉塞性疾患1例(1.7%)であった。

5.ステント血栓症発現率

(1) 留置後 12ヶ月間

Academic Research Consortium (ARC) の定義に基づく PLATINUM WH臨床試験の12ヶ月間のステント血栓症発現率を表9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な有意差は認められなかった。

表9 PLATINUM WH臨床試験 ステント血栓症 (ITT集団)

ARC定義 ^a によるステント血 栓症 (Definite又はProbable)	対照群 (N=762)	被験群 (N=768)	P 値
0～365日後	0.4% (3/725)	0.4% (3/735)	1.0000
0～1日後(急性)	0.1% (1/762)	0.1% (1/768)	1.0000
2～30日後(亜急性)	0.3% (2/762)	0.0% (0/766)	0.2485
31～365日後(遅発性)	0.0% (0/760)	0.3% (2/764)	0.4997

P 値はFisher の直接確率法(両側)による。

a: 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

- 30日以内のすべての原因不明の死亡
- 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

PLATINUM LL試験においては、治験手技後12ヶ月間でARCの定義に基づくステント血栓症の発現は認められなかった。

PLATINUM Japan SV試験においては、治験手技後9ヶ月間でARCの定義に基づくステント血栓症の発現は認められなかった。

(2) 留置後 12 ヶ月から 5 年まで(承認後に得られたデータ) PLATINUM WH試験において、治験手技後12ヶ月から5年までのARCの定義に基づくステント血栓症発現率は、被験群が0.4% (3/737例)、対照群が0.3% (2/722例)であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった ($P=1.0000$; Fisher の直接確率法(両側))。

PLATINUM LL試験では、治験手技後12ヶ月から5年までにおいてもARCの定義に基づくステント血栓症は認められなかった。また、PLATINUM Japan SV試験では、治験手技後12ヶ月から2年までにおいてもARCの定義に基づくステント血栓症の発現は認められなかった。

6.ステントの長軸方向の変形

本品を含む薬剤溶出型ステントの長軸方向の変形を報告した文献¹⁾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

【承認条件】

- 1.本品を用いて行った臨床試験であるPLATINUM WH試験、PLATINUM PK試験、PLATINUM LL試験及びPLATINUM Japan SV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。)あ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。
- 2.使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を機構あ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。
- 3.再審査期間中は、国内において本品を使用し、ステント血栓症が発生した症例については、速やかに機構あ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】

1.主要文献

- 1) Hanratty CG, Walsh SJ. Longitudinal Compression: A “new” Complication with Modern Coronary Stent Platforms - Time to Think Beyond Deliverability? Euro Intervention 2011
- 2) Nickel and Molybdenum Contact Allergies In Patients With Coronary In-Stent Restenosis. Lancet 2000; Dec; 356: 1895-1897.

【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(文献請求先も同じ):

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 リミテッド
[Boston Scientific Limited]

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
8.0 (814)	—	2.29	2.50	2.72	3.24
9.0 (910)	2.13	2.37	2.58	2.81	3.34
10.0 (1014)	2.19	2.43	2.65	2.88	3.43
11.0 (1117)	ステントの推奨拡張圧				
	2.24	2.50	2.72	2.95	3.51
12.0 (1213)	2.29	2.55	2.78	3.01	3.58
13.0 (1317)	2.34	2.60	2.84	3.06	3.63
14.0 (1420)	2.38	2.65	2.89	3.10	3.68
15.0 (1517)	2.42	2.68	2.93	3.14	3.73
16.0 [*] (1620)	2.44	2.72	2.96	3.17	3.77
17.0 (1724)	2.47	2.75	2.99	3.20	3.81
18.0 [*] (1827)	2.50	2.77	3.03	3.24	3.85
19.0 (1924)	2.52	2.80	3.06	3.28	3.91
20.0 (2027)	2.55	2.83	3.09	3.32	3.97
21.0 (2130)	2.57	2.87	3.13	—	—
22.0 (2227)	2.60	2.90	3.17	—	—

※最大拡張圧。この圧を超えないこと