



APL2087211-4

APL2087211-4

2016年6月(第4版)(新記載要領に基づく改訂)

*2014年8月18日(第3版)

医療機器承認番号：22400BZX00145000

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 JMDN：36035004

XIENCE PRIME 薬剤溶出ステント

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. 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. 臨床試験において、術後少なくとも12か月間の二剤抗血小板療法(DAPT)が推奨されている(【臨床成績】の項参照)。ただし、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。
7. 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。
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。

【禁忌・禁止】

再使用禁止 再滅菌禁止

＜適用対象(患者)＞

1. 抗血小板療法及び／又は抗凝固療法を禁忌とする患者。[薬物療法が適切に行えない可能性がある。]
2. 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システムの適正な留置・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。]
3. 本品の構成部品であるコバルトクロム合金L-605(主要素としてコバルト、クロム、タングステン及びニッケルを含む)に過敏症を有することが判明している患者、又は禁忌とする患者。[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]
4. 本品に用いられる薬剤エベロリムス、アクリル系ポリマーもしくはフルオロポリマーに過敏症を有することが判明している患者、又は禁忌とする患者。

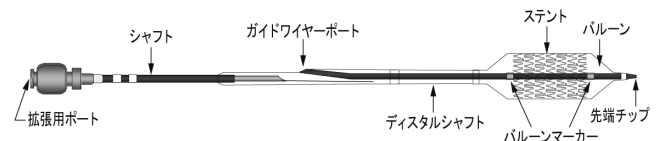
【形状・構造及び原理等】

＜製品概要＞

本品は、ステント、デリバリーシステム及び付属品からなる。

1. ステント：本ステントは、ストラットのクレスト数が異なる以下の種類がある。
 - (1) スモールタイプ(表示ステント径：2.5、2.75、3.0mm)
 - (2) ミディウムタイプ(表示ステント径：3.5mm)本ステントはデリバリーシステムにクリンプされた状態で供給される。
2. デリバリーシステム(RX：ラビッド・エクスチェンジ)
3. 付属品
 - (1) 保護シース
本ステントを保護するための保護用シースであり、保護用チューブと保護用ピンからなる。本品を使用する前に外す。
 - (2) フラッシングツール
デリバリーシステムのガイドワイヤルーメンに生理食塩液をフラッシュするためのツール。

＜構造図＞



＜体液に接触する部分の原材料＞

ステント：

コバルトクロム合金L-605、フルオロポリマー、エベロリムス

デリバリーシステム：

ポリエーテルブロックアミド、ポリウレタン、ナイロン 12、ポリエチレン、ホワイトフォイル、ハイドロコート親水性コーティング

＜原理＞

デリバリーシステムのバルーン部に薬剤(エベロリムス)を含むポリマーをコーティングしたコバルトクロム合金L-605製ステントを装着した構造を持つ。バルーン部を冠動脈の標的病変部へ進め、バルーンを拡張することにより本ステントを拡張し、留置する。留置されたステントは冠動脈血管の血管壁に密着し、病変部分の狭窄率を改善することにより血液の再灌流を可能にする。さらに、ステントより細胞増殖を抑制する薬剤が徐放され、ステント留置後の再狭窄を予防する。

【使用目的又は効果】

＜使用目的＞

対照血管径が2.5mmから3.75mmの範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長32mm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】

1. 使用前の検査

- (1) 開封前に慎重に滅菌包装を点検し、滅菌包装に損傷がないことを確認する。
- (2) 外袋（フォイルパウチ）を破って開け、内袋（滅菌包装／透明パウチ）を取り出す。
- (3) 本品の使用に先立ち、包装から慎重にシステムを取り出し、曲がり、キンク及び他の損傷がないことを確認する。本ステントがX線不透過性バルーンマーカー（バルーンマーカー）部分からずれていないことを確認する。

2. 必要な器具

- 適切なガイディングカテーテル
5F以上のガイディングカテーテルを使用する。
- 複数の10～20mLルアーロック式シリンジ（シリンジ）
- 滅菌済ヘパリン加生理食塩液1,000u/500mL（ヘパリン加生理食塩液）
- 0.014インチ（0.36mm）のガイドワイヤー（175 cm以上）
- 最小内径が0.096インチ（2.44 mm）の止血弁付Yコネクタ（Yコネクタ）
- ヘパリン加生理食塩液で1：1に希釈した60%造影剤（造影剤）
- インフレーションデバイス
- 前拡張用バルーンカテーテル
- 三方活栓
- トルクデバイス
- ガイドワイヤーイントロデューサー
- 適切な動脈用シース
- 適切な抗凝固剤及び抗血小板薬

3. 準備

- (1) 包装の除去
 - 1) デリバリーシステムをディスペンサーコイルから慎重に取り出して準備する。取り出す際にシャフトを曲げたり、キンクしないよう注意すること。
 - 2) 一方の手でバルーンの近位側接合部を掴み保護用ピン及び保護用チューブを慎重に遠位方向へ取り外す。保護用ピン及び保護用チューブを取り外す際に少しでも抵抗が感じられた場合には、本品は使用せず、新しい製品と交換すること。
- (2) ガイドワイヤールーメンの洗浄
製品に付属するフラッシングツールを使用し、ヘパリン加生理食塩液を用いてガイドワイヤールーメン内を洗浄する。カテーテルの先端部にフラッシングツールを挿入し、ガイドワイヤーポートから液体が出てくるまで洗浄を続ける。
- (3) デリバリーシステムの準備
 - 1) インフレーションデバイス／シリンジに造影剤を注入する。
 - 2) インフレーションデバイス／シリンジを活栓に取り付けてから、本品の拡張用ポートに取り付ける。インフレーションデバイス／シリンジの接続時にシャフトを折り曲げないこと。
 - 3) 先端部を下に向けて、デリバリーシステムを垂直に保持する。
 - 4) デリバリーシステムへの活栓を開き、30秒間陰圧をかけてから、ニュートラルに戻して造影剤を満たす。
 - 5) デリバリーシステムへの活栓を閉じ、インフレーションデバイス／シリンジ内のエアをすべて抜く。
 - 6) エアがすべて放出されるまで、3)～5)の手順を繰り返す。気泡が残っている場合には製品を使用しないこと。
 - 7) シリンジを使用しての場合は、活栓にインフレーションデバイスを取り付け。
 - 8) デリバリーシステムへの活栓を開く。
 - 9) ニュートラルに保つ。

4. デリバリー手順

- (1) 標準的な方法に従って血管アクセス部位を確保する。
- (2) 治療目的の血管／病変に合わせ適切な長さ及び直径のPTCA用カテーテルを用いて標的病変の前拡張を行う。本ステントの範囲外部位の血管損傷を回避するため、PTCA用バルーンによる前拡張部位の長さに注意すること。

- (3) デリバリーシステムに取り付けたインフレーションデバイスの圧力をニュートラルに保つ。止血弁付Yコネクタの止血弁を可能な限り開く。
- (4) ガイドワイヤーの先端を病変より遠位部に保持しながら、ガイドワイヤーの近位部をデリバリーシステムに挿入する。
- (5) ガイディングカテーテル内へ慎重にデリバリーシステムを進め、ガイドワイヤーに追従させて標的病変まで押し進める。シャフトを必ずまっすぐに保つこと。冠動脈内にデリバリーシステムを押し進める前に、ガイディングカテーテルの安定性を確保すること。
- (6) X線透視下で直視しながら標的病変部までガイドワイヤーに追従させてデリバリーシステムを押し進める。バルーンマーカーを利用して、標的病変部全体がカバーされるよう本ステントの位置決めを行う。血管造影により本ステントの位置を確認する。本ステントの位置が最適でない場合には、慎重に再度位置決めを行うか、又は抜去すること。バルーンマーカーはステントの両端及びバルーンのショルダー部を示す。本ステントが標的病変部に適切に配置されていない場合には本ステントの拡張は行わないこと。
- (7) 止血弁付Yコネクタの止血弁を締める。これで本ステント拡張の準備が完了する。

5. 留置手順

- (1) 留置に先立ち、バルーンマーカーにより標的病変部に対する本ステントの位置が適切であるかを再確認する。
- (2) ステントが完全に拡張するまで、デリバリーシステムに5秒間隔で2atmずつゆっくりと加圧し、ステント圧が推奨拡張圧（表示ステント径：2.5及び2.75mmは8atm（0.8MPa）、3.0及び3.5mmは10atm（1.0MPa））以上になるまでステントを拡張する。通常、初回拡張ではステント内径を対照血管径の約1.1倍程度とすることを目標とする。30秒間圧力を維持し、必要に応じデリバリーシステムに再加圧又は圧力を増加させて、動脈壁にステントを完全に密着させる。
- (3) 標的病変部全体及びバルーンによって拡張された部位（解離部位を含む）、及び標的病変部の近位及び遠位の正常な組織部分まで本ステントにより覆われるよう、留置すること。
- (4) インフレーションデバイスにゆっくりと30秒間陰圧をかけて、バルーンを収縮する。デリバリーシステムを動かす前に、バルーンが完全に収縮していることを確認すること。デリバリーシステムの抜去時に少しでも抵抗が感じられた場合には、特にガイディングカテーテルの位置に注意を払うこと。
- (5) 標準的な血管造影法によってステントの位置及び拡張を確認する。最適な結果を得るためには、狭窄した動脈部位全体がステントでカバーされる必要がある。ステントの拡張中、X線透視下で拡張されたステントの近位側及び遠位側の冠動脈径を確認しながら、ステントを動脈壁に密着させる。ステントと動脈壁との密着状態は通常の血管造影又は血管内超音波検査（IVUS）により確認すること。
- (6) 拡張されたステント径が対照血管径に比べ不十分な場合、又は血管壁との圧着が不十分な場合には、より大きいサイズのバルーンを使用して更に本ステントの拡張を行うこと。この場合、ロープロファイル、高圧のノンコンプライアント拡張用バルーンカテーテルを使用して、本ステントの後拡張を行う。この処置が必要な場合には、本ステントが留置された部位内にガイドワイヤーを慎重に再通過させて、留置された本ステントの位置をずらさないようにすること。留置した本ステントを拡張不足のままにしておかないこと。
- (7) 病変部及びバルーンによる拡張部位を複数本の本ステントで覆う必要がある場合には、ステントを適切にオーバーラップして留置しステント間に再狭窄が生じる可能性を回避することが望ましい。ステント間に隙間がないようにするには、拡張を行う前に2つ目のステントのバルーンマーカーが先に留置したステントの内部に位置するようにすること。
- (8) 本ステントの位置及び血管造影の結果を再確認する。本ステントの留置が最適になるまで、拡張を繰り返し行うこと。

6. 抜去手順

- (1) インフレーションデバイスにゆっくりと30秒間陰圧をかけて、バルーンを収縮する。デリバリーシステムを動かす前に、バルーンが完全に収縮していることを確認すること。デリバリーシステムの抜去時に少しでも抵抗が感じられた場合、特にガイディングカテーテルの位置に注意を払うこと。

- (2) 止血弁付Yコネクタの止血弁を完全に開く。
- (3) ガイドワイヤーの位置を維持し、インフレーションデバイスに陰圧をかけて、デリバリーシステムを抜去する。
- (4) 止血弁付Yコネクタの止血弁を締める。
- (5) 血管造影を再び行って、本ステントが留置された部位の評価を行う。後拡張が必要である場合には、最終ステント径が対照血管径と同等になっていることを確認すること。留置した本ステントを拡張不足のままにしておかないこと。

7. 後拡張

あらゆる手段を講じて本ステントの拡張不足が生じないようにすること。拡張された本ステント径が対照血管径に比べ不十分な場合、又は血管壁との圧着が不十分な場合には、より大きいサイズのバルーンを使用して更に本ステントの拡張を行うこと。この場合には、ロープロファイル、高圧のノンコンプライアント拡張用バルーンカテーテルを使用して、本ステントの再拡張を行うこと。この処置が必要な場合には、本ステントが留置された部位内にガイドワイヤーを慎重に再通過させて、留置された本ステントの位置をずらさないようにすること。バルーンが本ステント部分の中央に位置するように配置し、本ステント留置部分の外側にならないようにすること。

<使用方法等に関連する使用上の注意>

使用前の検査

- ・外袋（フォイルパウチ）は滅菌バリア性を有していない。内袋（透明パウチ）は滅菌バリア性を有している。内袋（透明パウチ）の内容物のみが無菌状態である。内袋（透明パウチ）の外面の無菌性は保持されていない。
- ・本品を使用中にはいかなる時点においても、シャフトに曲がりやキックがみられる場合には、使用を中止すること。
- ・包装からデリバリーシステムを取り出す際には、バルーン上の本ステントを動かしたり、何らかの損傷を与えないよう細心の注意を払うこと。指で本ステントの操作や取り扱いを行ったり、本ステントに触れたりしないこと。[コーティング剤の損傷、汚染、又はデリバリーバルーンからのステントの脱落を引き起こす可能性がある。]

必要な器具

- ・適切な造影剤を使用すること。空気又はその他の気体を使用してバルーンの拡張を行わないこと。[本ステントの拡張が不均一になったり困難になったりする可能性がある。]

準備

- ・バルーン上のステントの位置がずれる可能性があるため、カテーテル先端部にフラッシングツールを挿入してガイドワイヤールーメンを洗浄する際には本ステントを触らないこと。
- ・シャフト内にエアが残っている場合には、【使用方法等】3. 準備(3)デリバリーシステムの準備、3)～5) の手順を繰り返すこと。[本ステントの拡張が不均一となる可能性がある。]

デリバリー手順

- ・近接する複数の病変をカバーして本品を留置する際に、2つのステント径からサイズ選択する場合、小さい方のステント径を選択すること。
- ・ステントを病変部全体に留置する前にデリバリーシステムに陰圧をかけないこと。[ステントがバルーンから脱落する可能性がある。]
- ・ガイドワイヤーへの挿入時、止血弁付Yコネクタ及びガイドディングカテーテルのハブを通して押し進める際には、バルーン上の本ステントを動かしたり、何らかの損傷を与えないよう細心の注意を払うこと。
- ・拡張前のステントをガイドディングカテーテル内に引き戻す操作は1回限りとする。拡張前のステントを冠動脈内に挿入し、一旦ガイドディングカテーテル内に引き戻した後、冠動脈内に再度挿入しないこと。[ガイドディングカテーテルの遠位端から出し入れすると、拡張前のステントをガイドディングカテーテル内に引き戻す際にステントが損傷したりステントがバルーンから外れる可能性がある。]
- ・本ステントがガイドディングカテーテルから出る前に少しでも抵抗が感じられた場合には、無理に通過させようとしないこと。[過度に力を加えると本ステントの損傷又は脱落が生じる可能性がある。] 標的病変部全体にガイドワイヤーを維持したまま、デリバリーシステムとガイドディングカテーテルを一体として抜去すること。

- ・ステント展開前に本品を抜去する必要がある場合には、ガイドディングカテーテルがデリバリーシステムと同軸方向に配置されていることを確認し、慎重にデリバリーシステムをガイドディングカテーテルに引き込む。ステントをガイドディングカテーテルに引き込む際に抵抗を感じた場合には、X線透視下で直接観察を行いながら、デリバリーシステムとガイドディングカテーテルを一体として抜去すること。
- ・本品に一回転以上のトルクをかけないこと。

留置手順

- ・ステントが血管内に適切に位置決めされていない場合には拡張を行わないこと。
- ・同じ冠動脈血管内にある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、近位側ステントが移動する可能性が低くなる。]
- ・側枝に関与する部位にステントを留置する場合は十分注意すること。[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。]
- ・バルーン拡張圧は最大拡張圧（RBP: Rated Burst Pressure）の18atm（1.8MPa）を超えないようにすること。[RBPを超えて拡張すると、バルーンが破裂し、血管内膜の損傷や解離が生じることがある。]
- ・本ステントの留置に伴い、本ステントより遠位又は近位側の血管に解離及び急性閉塞が生じることがある。[冠動脈バイパス手術の施行、追加拡張、追加のステント留置等のインターベンションが必要となる可能性がある。]
- ・ステント留置の際は、病変／解離部全体が完全にステントで覆われ、ステントと血管壁の間に隙間ができないように注意すること。[長期予後に影響を及ぼしたり、デリバリーシステムや併用デバイスがステント内に引っかかったり、ステントの変形が発生する可能性がある。]
- ・本品以外の拡張用バルーンカテーテルを使用して後拡張を行う場合、以下の拡張限界ステント径を超えたステント拡張は行わないこと。

表示ステント径	拡張限界ステント径
2.5mm	3.25mm
2.75～3.0mm	3.75mm
3.5mm	4.5mm

- ・極度に屈折した部位など、特異的な血管の遡行及び形態により血管壁に密着していないステント留置は、局所負荷によるステント損傷の可能性がある。

【使用上の注意】

<使用注意（次の患者には慎重に適用すること）>

1. 本品のステントの活性成分であるエベロリムスは免疫抑制剤である。他の免疫抑制剤を服用中の患者又は免疫抑制のリスクを有する患者に対しては注意を払うこと。[同時に複数本の本ステントが留置された場合、特に肝不全患者あるいはシクロクロムP450 3A4/P糖たんぱく質を阻害する薬剤を服用中の患者においては、エベロリムスの全身濃度が一時的に免疫抑制レベルまで達する可能性がある。]（＜相互作用＞【併用注意】の項参照）

<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「安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン（2011年改訂版）」、冠動脈血行再建術協議会作成の「安定冠動脈疾患に対する冠血行再建術（PCI/CABG）：ステートメント&適応」等の最新の情報を参考にすること。
2. 血管内の操作はX線透視下で慎重に行い、操作中に少しでも抵抗を感じたら操作を中止し、その原因を確認すること。[血管を損傷したり、本品の損傷、断裂を生じる可能性がある。また、ステントが損傷、脱落する可能性がある。]
3. 本ステントの回収方法（追加ワイヤー、スネア及び／又は鉗子の使用）により、冠動脈血管内及び／又は血管アクセス部位にさらに損傷を与える可能性があるため注意を払うこと。
4. 本ステントのデリバリー、留置及びバルーン抜去時のガイドディングカテーテル先端部の操作は慎重に行うこと。デリバリーシステムを抜去する前にはバルーンが完全に収縮していることをX線透視下にて確認し、血管内へ移動したガイドディングカテーテルによって動脈に損傷を起こさないようにすること。[動脈に損傷を

及ぼすことがある。]

5. 術中に用いる造影剤に対し重度のアレルギーを有する患者においてはリスクと有効性を十分に考慮すること。
6. 本品留置前の標的病変又はステント内再狭窄に対して近接照射療法が行われた患者における本品の安全性及び有効性の評価は行われていない。それぞれの治療は血管リモデリングに変化をもたらすが、2つの治療法の相互作用は明確にされていない。

＜相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）＞

【併用注意（併用に注意すること）】

1. 新たに留置後のステントに、ガイドワイヤー、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して留置させる場合は、ステントの配置、圧着状態、コーティング又はステントの形状に異常（例：長軸方向のステント変形）が発生しないよう、細心の注意を払って操作すること。
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、本ステント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. 複数本のステント留置によりステントとステントが接触する場合、異種金属間の電位差による腐食を避けるために同様の原材料からなるステントを使用すること。本品のステントに使用されるコバルトクロム合金L-605と、316Lステンレススチールを併用した*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. 本ステント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。
5. 磁気共鳴映像法（MRI）
本品は非臨床試験において、単一留置、あるいは最大71mmまでステントをオーバーラップさせて留置した場合、特定のMRI検査で危険性のない「MR Conditional」に該当することが立証されている。本品は次の条件下で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又は3テスラ以下
 - ・空間勾配が2,500ガウス/cm以下
 - ・最大全身平均比吸収率（SAR）2.0W/kg（通常操作モード）下で15分間以下のスキャン

なお、磁場強度が3テスラを超えるMRI環境下でのステントの移動又は過熱を評価する非臨床試験は行われていない。オーバーラップさせたステント長が71mmを超える場合、あるいはストラットが破損したステントに対するMRI環境での過熱の影響は不明である。また本品のステントをスキャンする際には画像アーチファクトが発生する可能性がある。対象領域が本品のステント留置部位と同じ領域にある場合又は近接している場合はMRI画質が低下する可能性がある。したがって本品のステントの存在に対しMR撮像条件を最適化する必要がある。1.5又は3テスラのMRIはステントの留置直後から実施することができる。

6. エベロリムス

- (1) 数種類の薬剤がエベロリムスの代謝に影響を及ぼすことが判明しているが、他の薬剤でも薬物相互作用が生じる可能性がある。エベロリムスは腸壁及び肝臓で主としてシトクロムP450 3A4により代謝され、また、対向輸送体P糖たんぱくの基質でもある。したがって、エベロリムスの吸収及びその後の消失は、このような代謝経路に影響を与える薬剤による影響を受けると考えられる。シクロスポリンとの併用により経口投与した場合、エベロリムスは一部の処方薬のクリアランスを低下させることも示されている。本品のステントから溶出されるエベロリムスへの全身曝露量は限られているため、本ステントを用いた薬物相互作用に関する正式な臨床試験は行われていない。ただし、エベロリムスとの相互作用が明らかにされている薬剤を服用中の患者に本ステントの留置を決定する際には、血管壁における全身性及び局所性の薬物相互作用が生じる可能性を十分に考慮する必要がある。
エベロリムスを経口投与した場合には以下の薬剤等と相互作用が起こる可能性がある。シトクロムP450 3A4またはP糖たんぱくの強力な阻害剤は*in vivo*においてエベロリムスの代謝を減少させることがある。したがって、強力なシトクロムP450 3A4阻害物質の併用投与によりエベロリムスの血中濃度が上昇する可能性がある。シトクロムP450 3A4またはP糖たんぱくの強力な誘導物質である薬剤は*in vivo*においてエベロリムスの代謝

を増加し、エベロリムスの血中濃度を低下させる可能性がある。^{8,2,3}

- ・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）
 - ・リファンピシン
 - ・抗てんかん剤（フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン等）
 - ・抗HIV剤（エファビレンツ、ネビラピン等）
 - ・アゾール系抗真菌剤（ケトコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール等）
 - ・マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン等）
 - ・ニューキノロン系抗生物質（シプロフロキサシン、オフロキサシン等）
 - ・リファマイシン系抗生物質（リファンピシン、リファブチン等）
 - ・糖質コルチコイド製剤
 - ・HMG-CoA還元酵素阻害剤（シンバスタチン等）
 - ・カルシウム拮抗剤（ベラパミル、ニカルジピン、ジルチアゼム等）
 - ・HIVプロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル、インジナビル、ホスアンプレナビル、リトナビル等）
 - ・不活化ワクチン（不活化インフルエンザワクチン等）
 - ・セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品
 - ・ジゴキシン
 - ・シルデナフィル（相互作用の可能性あり）
 - ・グレープフルーツジュース
 - ・シクロスポリン
 - ・シサプリド（相互作用の可能性あり）
 - ・抗ヒスタミン剤（テルフェナジン、アステミゾール等）
 - ・シトクロムP450 3A4/P糖たんぱく質阻害剤
 - ・シトクロムP450 3A4/P糖たんぱく質誘導剤
- (2) シクロスポリンとの併用によるエベロリムスの経口投与は、血清コレステロール及びトリグリセリドの上昇との関連性が指摘されている。
 - (3) 腎移植患者及び進行性腎細胞癌患者におけるエベロリムスの経口投与は、血清コレステロール及びトリグリセリドの上昇との関連性が指摘されている。

＜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。ただし、以下に限定されるものではない。

(1) 重大な不具合

- | | |
|--------------|--------------|
| ・カテーテルシャフト断裂 | ・先端チップ断裂 |
| ・カテーテル抜去困難 | ・ステントの変形／断裂 |
| ・バルーン破裂／断裂 | ・ステント拡張不良 |
| ・ステント脱落／移動 | ・バルーン拡張／収縮不良 |
| ・カテーテル破損／断裂 | ・ステント損傷 |

(2) その他の不具合

- | | |
|-----------|-----------|
| ・キンク | ・位置決め困難 |
| ・梱包不良 | ・挿入困難 |
| ・抵抗 | ・留置困難／不成功 |
| ・構成部品の誤配置 | ・リーク |

不具合に伴い、構成部品の体内遺残が生じる可能性がある。

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。ただし、以下に限定されるものではない。

(1) 重大な有害事象

- | | |
|------------|-----------|
| ・急性閉塞 | ・急性心筋梗塞 |
| ・動脈瘤 | ・動脈穿孔 |
| ・動脈損傷 | ・動脈破裂 |
| ・心タンポナーデ | ・冠動脈攣縮 |
| ・塞栓症 | ・血栓症 |
| ・死亡 | ・冠動脈の解離 |
| ・心筋梗塞（MI） | ・入院／入院の延長 |
| ・末梢血管／神経損傷 | ・仮性動脈瘤 |
| ・腎機能不全／腎不全 | ・ショック／肺水腫 |
| ・冠動脈の完全閉塞 | ・血管解離 |

- ・心停止
- ・呼吸停止
- ・挿入部位の感染／疼痛／血腫／出血
- ・造影剤又はコバルト、クロム、ニッケル、タングステン、アクリル、及びフルオロポリマーに対するアレルギー反応又は過敏症、及び抗血小板薬又は造影剤に対する薬物反応
- ・不整脈
- ・出血性合併症（輸血を要する場合あり）
- ・遠位塞栓（空気、組織、血栓性）
- ・緊急／非緊急の冠動脈／末梢動脈手術
- ・外科的処置／再インターベンションを含む追加処置
- ・脳卒中／脳血管障害
- ・不安定狭心症／安定狭心症
- ・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
- ・過敏反応
- ・血管閉塞
- ・スローフロー／ノーリフロー
- ・心不全
- ・ステントの病変外留置
- ・骨髄抑制
- ・血管痙攣

(2) その他の有害事象

- ・動静脈瘻
- ・低血圧／高血圧
- ・悪心／嘔吐
- ・徐脈
- ・心電図変化
- ・末梢の虚血（血管損傷に起因）
- ・ステント留置血管の再狭窄
- ・発熱
- ・虚血（心筋）
- ・動悸
- ・息切れ／呼吸困難
- ・酵素値変化
- ・手技時間の延長

エベロリムスの経口投与に関連する有害事象には次の事象が含まれるが、以下に限られるものではない。エベロリムス錠の添付文書も参照のこと。^{§2,3}

(1) 重大な有害事象

- ・貧血
- ・リンパ嚢腫／悪性腫瘍
- ・腎尿細管壊死
- ・静脈血栓塞栓症
- ・感染症（創傷感染、尿路感染、肺炎、腎盂腎炎、敗血症、及びその他のウィルス性、細菌性、真菌性及び原虫性感染）
- ・間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺出血、肺毒性等を含む）
- ・高血糖（糖尿病の新規発症を含む）
- ・高カリウム血症
- ・粘膜の炎症（口内潰瘍及び口内粘膜炎を含む）
- ・好中球減少症
- ・口内炎
- ・血栓性細小血管症（TMA）／血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）／溶血性尿毒症症候群（HUS）
- ・過敏症
- ・心嚢液貯留
- ・肺塞栓症
- ・汎血球減少
- ・肺胞蛋白症
- ・グラフト血栓症
- ・非感染性肺炎

(2) その他の有害事象

- ・腹痛
- ・血液凝固障害
- ・浮腫
- ・高コレステロール血症
- ・高血圧
- ・性機能低下症（男性）
- ・筋肉痛
- ・疼痛
- ・手術創合併症
- ・食欲不振
- ・便秘
- ・創傷治癒遅延／体液貯留
- ・消化不良
- ・排尿障害
- ・鼻血
- ・頭痛
- ・低カリウム血症
- ・低リン酸塩血症
- ・不眠症
- ・シトクロムP450 3A4／P糖たんぱく質の強力な阻害剤及び誘導剤との相互作用
- ・座瘡／座瘡様皮膚炎
- ・下痢
- ・溶血反応
- ・脂質異常症
- ・高トリグリセリド血症
- ・肝機能検査異常
- ・悪心
- ・発疹
- ・嘔吐
- ・無力
- ・咳
- ・味覚異常
- ・呼吸困難
- ・乾燥皮膚
- ・倦怠感
- ・血尿
- ・血中マグネシウム減少症
- ・血清クレアチニンの上昇

- ・男性不妊（無精子症／精液過少症）
- ・蛋白尿
- ・発熱
- ・上気道感染症
- ・うっ血性心不全
- ・口渇
- ・嚥下障害
- ・紅疹
- ・出血
- ・黄疸
- ・爪障害
- ・膀胱炎
- ・皮膚剥脱
- ・掻痒症
- ・震え
- ・胸部痛
- ・脱水症状
- ・結膜炎
- ・勃起障害
- ・喀血
- ・肝炎／肝機能障害
- ・白血球破壊性血管炎
- ・手掌足底感覚異常症候群
- ・胸水
- ・虚弱

<妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用>

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

【臨床成績】

1. SPIRIT PRIME臨床試験（海外臨床試験）^{§4}

2009年6月15日から、米国及びオーストラリア計62医療機関で新規病変を有する虚血性心疾患患者を529症例登録し、本品の有効性及び安全性が評価された。本臨床試験は、使用ステント長・標的病変長が異なる、コアサイズレジストリー（CSR）及び長病変レジストリー（LLR）の二つの単群試験から構成され、それぞれのレジストリーの主要評価項目の結果を、ヒストリカルデータより予め設定した性能目標値と比較し、治験の成功判定を行うこととした。CSRでは、対照血管径が2.25mm以上4.25mm以下、病変長28mm以下の病変を本品の2.25mmから4.0mm径ステントで治療し、LLRでは、対照血管径が2.5mm以上4.25mm以下、病変長22mm以上32mm以下の病変を本品の33mm及び38mm長ステントで治療することとした。何れのレジストリーも1年後の標的血管不全（TLF）を主要評価項目とした。1年目のフォローアップはCSRでは2011年2月17日に、LLRでは2011年3月10日に完了し、結果は以下になった。CSRでは1年目TLFは4.5%（18/399）であった（SPIRIT III定義）。その95%信頼区間上限は6.6%であり、予め設定した性能目標9.2%を下回り（p=0.0003）、治験は成功であった。また、LLRでは1年目TLFは7.7%（8/104）であった（SPIRIT III定義）。その95%信頼区間上限は13.5%であり、予め設定した性能目標19.2%を下回り（p=0.0009）、治験は成功であった。主要評価項目及びその他の主な結果は表に示すとおりである。

表一SPIRIT PRIME臨床試験結果

	CSR	LLR
	401症例	104症例
複合評価項目		
入院中のTLF	2.0% (8/401)	5.8% (6/104)
1年TLF	4.5% (18/399)	7.7% (8/104)
1年臨床エンドポイント結果		
有効性		
CI-TLR	2.5% (10/399)	2.9% (3/104)
CI-TLR, CABG	0.3% (1/399)	0.0% (0/104)
CI-TLR, PCI	2.5% (10/399)	2.9% (3/104)
CI-TVR	4.5% (18/399)	4.8% (5/104)
安全性		
全死亡	0.8% (3/399)	1.0% (1/104)
心臓死	0.3% (1/399)	0.0% (0/104)
非心臓死	0.5% (2/399)	1.0% (1/104)
標的血管起因MI	1.8% (7/399)	4.8% (5/104)
標的血管起因QMI	0.3% (1/399)	1.9% (2/104)
標的血管起因NQMI	1.5% (6/399)	2.9% (3/104)
全MI	1.8% (7/399)	4.8% (5/104)
QMI	0.3% (1/399)	1.9% (2/104)
NQMI	1.5% (6/399)	2.9% (3/104)
心臓死/全MI	2.0% (8/399)	4.8% (5/104)

TLF＝心臓死、標的血管起因心筋梗塞（TV-MI）、臨床所見に基づく標的病変血行再建（CI-TLR）の複合評価項目、CI-TLR＝臨床所見に基づく標的病変血行再建、CI-TVR＝臨床所見に基づく標的血管血行再建、MI＝心筋梗塞、TV MI＝標的血管起因心筋梗塞、QMI＝Q波心筋梗塞、NQMI＝非Q波心筋梗塞

注：

－この表には、本品が少なくとも1本留置され、かつ治験手技後8時間～退院時までの心筋酵素測定値を入手できた被験者のみ含まれる。

－心筋梗塞は、SPIRIT III 治験実施計画書定義によるもの。

2. 臨床試験における主な重篤有害事象発現率^{§4}

SPIRIT PRIME臨床試験のCSRで1年経過観察までに発生した主な重篤有害事象は、狭心症またはその悪化（6.0%）、非心臓性の胸痛（5.0%）、心臓性の胸痛（4.3%）、出血（2.2%）、息切れ（1.7%）、不整脈（1.4%）、うっ血性心不全（1.0%）、心筋梗塞（施設報告）（1.0%）等であった。またLLRで1年経過観察までに発生した主な重篤有害事象は、狭心症（6.4%）、心臓性の胸痛（6.4%）、心筋梗塞（施設報告）（4.6%）、大腿動脈閉塞（2.8%）、冠動脈解離（1.8%）、肺炎（1.8%）、末梢血管障害（1.8%）、腎不全（1.8%）等であった。

3. 臨床試験成績におけるステント血栓症発現率^{§4}

SPIRIT PRIME臨床試験における治験実施計画書定義及びARC（Academic Research Consortium）定義によるステント血栓症の結果は、下表に示すとおりである。LLRでは、1年目までにいずれのステント血栓症も発生しなかった。

表一ステント血栓症発現率

	CSR	LLR
	401症例	104症例
ステント血栓症		
急性（＜1日）	0.5% (2/401)	0.0% (0/104)
亜急性（1-30日）	0.0% (0/401)	0.0% (0/104)
遅発性（31日-393日）	0.0% (0/399)	0.0% (0/104)
1年目合計	0.5% (2/399)	0.0% (0/104)
ARC定義ステント血栓症 Definite+Probable		
急性（＜1日）	0.5% (2/401)	0.0% (0/104)
亜急性（1-30日）	0.0% (0/401)	0.0% (0/104)
遅発性（31日-393日）	0.0% (0/399)	0.0% (0/104)
1年目合計	0.5% (2/399)	0.0% (0/104)

注：

－この表には、本品が少なくとも1本留置され、かつ治験手技後8時間～退院時までの心筋酵素測定値を入手できた被験者のみ含まれる。

－ARC（Academic Research Consortium）によるステント血栓症の定義

Definite：急性心筋虚血を示唆する症状あるいはECG変化、または血中心筋障害マーカーの上昇があり、かつ血管造影あるいは剖検による血栓症が確認されたもの。

Probable：標的病変の灌流領域の心筋梗塞で、他に責任病変が同定されないもの。あるいは30日以内の説明できない死亡。

4. 臨床試験成績における抗血小板剤の服用状況

SPIRIT PRIME臨床試験ではACC/AHA/SCAIガイドラインに基づき1年以上（出血リスクの高い被験者は除く）のチエノピリジン系抗血小板剤が求められており、コアサイズレジストリーでは94.6%（368/389）、長病変レジストリーでは96.0%（95/99）が1年時点でチエノピリジン系抗血小板剤を服用していた。

* 5. 二剤抗血小板療法（DAPT）の推奨期間

治験実施計画書では12か月間のDAPTを規定していたため、その期間を推奨する。

【保管方法及び有効期間等】

＜保管方法＞

水濡れ及び直射日光を避け、室温（1-30℃）で保管すること。

＜有効期間＞

使用期限は本品の包装に記載されている。

【承認条件】

1. 本品を用いて行った臨床試験であるSPIRIT PRIME治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とともに、必要により適切な措置を講じること。
2. 使用成績調査により、長期予後について、経年解析結果を報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。
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報告するとともに、必要により適切な措置を講じること。

再審査期間：承認のあった日から平成25年1月7日まで

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

^{§1} Nickel And Molybdenum Contact Allergies In Patients With Coronary In-Stent Restenosis. Lancet 2000; Dec; 356

^{§2} エベロリムス錠「サーティカン錠」添付文書

^{§3} エベロリムス錠「アフィニートール錠」添付文書

^{§4} アボット バスキュラー ジャパン株式会社 社内資料

＜文献請求先＞

アボット バスキュラー ジャパン株式会社

問い合わせ窓口/電話番号：03-4560-0780 (Mktg 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：

アボット バスキュラー ジャパン株式会社

電話番号：03-4560-0700 (代表)

製造業者：Abbott Vascular

アボット バスキュラー

製造国：米国