



APL2117739-6

APL2117739-6

**2022年6月(第6版)

*2021年4月(第5版)

医療機器承認番号：23000BZX00091000

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 Sierra 薬剤溶出ステント

再使用禁止

【警告】

- 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。[冠血行再建術の治療目的に対する効果を考慮することが基本であり、加えて合併症の可能性、手技の安全性・侵襲性、患者の合併疾患も含めて総合的に適応を判断する必要があるため]
- 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。]
- 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。]
- 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。
- 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。
- 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^{3,6,7,8}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が増大する可能性があるため、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)
- 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。[本医療機器及び併用する抗血小板剤の適正使用により血栓症、血管合併症、出血性事象等の重篤な副作用発現を防止するため]
- 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)＞

- 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。]
- 血管形成術用バルーンの完全な拡張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。]
- 本品に用いられる薬剤(エベロリムス)又はその構造類似化合物を禁忌、もしくは過敏症を有する患者。又はステントを構成している原材料(コバルト、クロム、ニッケル、タングステン、アクリル樹脂、フルオロポリマーを含む)もしくは造影剤に過敏症を有することが判明している患者。

【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。

- 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

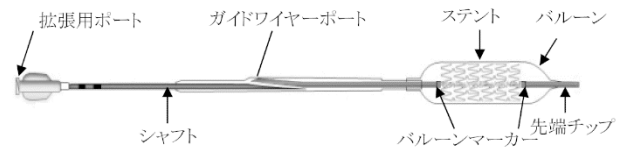
の種類がある。

- (1) スモールタイプ(表示ステント径：2.25、2.5、2.75、3.0、3.25mm)
- (2) ミディウムタイプ(表示ステント径：3.5、4.0mm)

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)

＜構造図＞



＜体液中に接触する部分の原材料＞

ステント：

コバルトクロム合金、アクリル樹脂、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、ステンレス鋼、ポリエチレン、黒色インク、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2.25mmから4.25mm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

- 適切なガイドワイヤカテーテル
5F以上のガイドワイヤ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(175 cm以上)
- 最小内径が0.096インチ(2.44 mm)の止血弁付Yコネクター(Yコネクター)
- ヘパリン加生理食塩液で1:1に希釈した造影剤(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
- 後拡張用ノンコンプライアントバルーンカテーテル
- 三方活栓
- トルクデバイス
- ガイドワイヤイントロドューサー
- 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
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／シリンジ内のエアーをすべて抜く。
 - 6) エアー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いた場合は、活栓にインフレーションデバイスを取り付ける。
 - 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コネクター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。シャフトを必ず真っすぐに保つこと。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コネクターの止血弁を締める。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ことを再確認する。
 - (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：2.25及び2.5mmは9atm（0.9MPa）、2.75、3.0、3.25、3.5及び4.0mmは12atm（1.2MPa））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コネクター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コネクターの止血弁を締める。
- (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を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。また、気体を使用してバルーンが破裂した場合、空気塞栓や血管損傷を引き起こす可能性がある。]
- ・適切なサイズのガイディングカテーテルを使用すること。

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ガイドワイヤールーメンを洗浄する際には本ステントに触らないこと。
- ・シャフト内にエアー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) の手順を繰り返し行うこと。[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

- ・患者の状態や病変の特性に留意し適切なサイズのバルーンカテーテルを用いて病変の前拡張を行うこと。[適切なサイズを使用しないとステントの留置が困難になり、手技上の合併症を引き起こす可能性がある。]
- ・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コネクター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、近位側ステントが損傷／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閉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 16atm (1.6MPa) 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／完全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。ステントを完全に拡張するために、バルーンを少なくとも推奨拡張圧まで拡張させること。ステントが拡張不良にならないためにすべての注意を払うこと。[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、ステントの変形や移動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
2.25～3.25mm	3.75mm
3.5、4.0mm	5.5mm

- ・極度に屈折した部位など、特異的な血管の迴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。
- ・ステントを留置する際のバルーンの拡張径を血管径に近づけること。ステントのオーバーサイズは、血管破裂の可能性がある。
- ・留置されたステントからバルーンを抜去した後、ステントデリバリーシステムまたは後拡張用バルーンカテーテルをガイドディングカテーテル内に引き戻す際に抵抗を感じた場合は、システム全体を一体として抜去すること。

**【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. 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. 2.25mm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、長期予後の十分な確認はされていない。]

6. 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。
7. 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。

**8. 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、特定の条件の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及び3テスラ
- * * 最大勾配スルーレートが1軸あたり200T/m/s以下 [自己認証による]
- ・空間勾配が3,000 Gauss/cm以下 (30T/m)
- ・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

上記の条件下における15分間のスキャンにおける最大4.5℃の温度上昇が想定される。また、非臨床試験の結果、3.0TのMRIシステムでGradient Echo法またはSpin Echo法によりイメージングを行うとき、画像アーチファクトがステントの周囲約6mmの範囲に観察された。

＜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、血管内画像診断装置又は他のデバイスを通過させる場合は、ステントに異常が発生しないよう、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、同様の原材料組成からなるステントを使用すること。(例えば、XIENCE製品は全て同一のコバルトクロム合金、ポリマーが使用されている。)[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。また、本品のステントに使用されるコバルトクロム合金と、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、異種金属を接触させた場合、*in vivo*において腐食電位の上昇を示す可能性がある。]
3. 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クレーテルの併用の安全性及び有効性は確立されていない。
- * 4. 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クロクロム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。シクロクロムP450 3A4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、または、本ステントを最近留置した患者に対して薬剤の服用を開始する際には、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薬剤等と相互作用が起こる可能性がある。詳細については、最新のエベロリムス錠の添付文書を参照のこと。^{§1.2}

- シクロクロム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、強力なシクロクロム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。シクロクロムP450 3A4またはP糖たんぱくは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。^{§1.2}
- (2) シクロクロムP450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
- ・カテーテル抜去困難
- ・先端チップ断裂
- ・ステントの変形／断裂

- ・バルーン破裂／断裂
- ・ステント脱落／移動
- ・カテーテル破損／断裂

(2) その他の不具合

- ・キンク
- ・梱包不良
- ・抵抗
- ・構成部品の誤配置

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
- ・動脈瘤
- ・動脈損傷
- ・心タンポナーデ
- ・塞栓症
- ・血栓症（急性、亜急性、遅発性、超遅発性）
- ・死亡
- ・心筋梗塞（MI）
- ・末梢血管／神経損傷
- ・腎機能不全／腎不全
- ・完全閉塞
- ・心肺停止
- ・呼吸停止
- ・挿入部位の感染／疼痛／血腫
- ・出血（斑状、毛細血管性、血腫、大出血、後腹膜）
- ・ラテックス、造影剤、麻酔薬、プラチナ、ポリマー、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、及びエベロリムス、抗凝固剤又は抗血小板薬に対する薬物反応
- ・不整脈
- ・出血性合併症（輸血を要する場合あり）
- ・塞栓（空気、組織、ブランク、血栓性、デバイス性）
- ・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
- ・輸血又は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
- ・心嚢液貯留
- ・心肺機能不全
- ・血液細胞異常（ヘパリン起因性血小板減少症を含む）
- ・感染症
- ・急性心筋梗塞
- ・動脈穿孔
- ・動脈／心破裂
- ・冠動脈攣縮
- ・冠動脈の解離
- ・入院／入院の延長
- ・仮性動脈瘤
- ・ショック
- ・血管解離
- ・心不全
- ・ステントの病変外留置
- ・肺水腫
- ・一過性脳虚血発作
- ・多臓器不全
- ・骨髄抑制
- ・血管痙攣
- ・心膜炎

(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
- ・ステント留置血管の再狭窄
- ・発熱
- ・心筋虚血
- ・動悸
- ・息切れ／呼吸困難
- ・酵素値変化
- ・狭窄
- ・手技時間の延長

* 挿入部位の局所反応

- ・組織プロラプス／ブランクシフト・胸痛

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。^{8),12)}

(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（細菌、ウイルス、真菌及び原生動物（日和見病原体による感染を含む）、肺炎、尿路感染、ポリオマウイルス関連腎症（PVAN）、JCウイルス関連進行性多発性白質脳症（PML）、致命的感染症及び敗血症）
- ・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）
- ・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
- ・出血及び凝固障害（溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、血栓性微小血管症（TMA）を含む、シクロスポリンの使用に伴うリスクの増加）
- ・過敏症
- ・心嚢液貯留
- ・肺塞栓症
- ・動脈血栓事象
- ・白血球減少
- ・肺胞蛋白症
- ・グラフト血栓症
- ・糖尿病

- ・胚胎毒性
- ・肝不全（肝炎及び黄疸を含む）
- ・エベロリムスに対する過敏症、ラパマイシン誘導体への過敏症
- ・腎動脈及び静脈血栓症
- ・腎毒性（シクロスポリンと併用）
- ・創傷治癒合併症（創傷感染症およびリンパ腫を含む）
- ・肝動脈血栓症（HAT）
- ・リンパ腫及び皮膚がん

(2) その他の有害事象

- ・腹痛
- ・血液凝固障害
- ・血管性浮腫（ACE阻害剤の併用によるリスク増加）
- ・溶血反応
- ・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
- ・シクロロム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
- ・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
- ・膝炎
- ・皮膚剥脱
- ・紅斑
- ・臨床検査値の変化（血清クレアチニンの上昇、タンパク尿、低カリウム血症；高血糖、高コレステロール血症及び高トリグリセリド血症を含む脂質異常症；肝機能検査値異常、ヘモグロビン、リンパ球、好中球及び血小板の減少）
- ・末梢浮腫
- ・座瘡／座瘡様皮膚炎
- ・下痢
- ・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
- ・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
- ・紅皮症

<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。

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か月間は続けるよう指導すること。

<その他の注意>

* 以下の試験成績について、スタディデザイン、主な選択基準、除外基準を含めた詳細は、論文⁸⁾を確認すること。

XIENCE 90試験は、XIENCE（XIENCE Alpine又はSierra）を留置した高出血リスク（HBR）患者を対象に、二剤抗血小板療法を3か月間で中止した場合（3か月DAPT）の安全性を検証する目的で行われた前向き、多施設（米国及びカナダ101施設）、オープンラベルの単群試験である。主要評価項目は、手技後3か月から12か月における全死亡又はARC定義による心筋梗塞（MI）の複合評価で、ヒストリカルコントロールであるXIENCE V USA臨床試験と傾向スコア別層別化により比較し、非劣性であることを検証した。2,047人が登録され、留置後3か月以内にMI、冠動脈再行再建、脳梗塞又はステント血栓症（ARC定義）が発生しなかった1,693人を解析対象とした。主要評価項目の発生率は5.4%、ヒストリカルコントロールで5.4%であり非劣性が証明された（非劣性マージン2.8%で非劣性P値=0.0063）。また、検定実施副次評価項目のBARC 2-5出血発生率は5.1%であり、ヒストリカルコントロール（7.0%）よりも低い傾向にあり（優越性P値=0.0687）、ARC定義によるdefinite/probableステント血栓症発生率は0.2%で予め設定した性能目標値1.2%を大きく下回った（P値<0.0001）。なお、後解析として実施したBARC 3-5出血発生率は2.2%であり、ヒストリカルコントロール（6.3%）よりも有意に低かった（優越性P値<0.0001）。

表－XIENCE 90 手技後3ヵ月から12ヵ月までにおける臨床結果

	XIENCE 90 (N=1693)	XIENCE V USA (N=1280)	P値
主要評価項目（全死亡/MI）	5.4%	5.4%	0.0063*
検定実施副次評価項目 (BARC2-5)	5.1%	7.0%	0.0687**
BARC3-5	2.2%	6.3%	<0.0001**

*非劣性P値、**優越性P値

表－XIENCE 90 検定実施副次評価項目：手技後3ヵ月から12ヵ月までにおけるステント血栓症発生率

	XIENCE 90 (N=1693)	両側95% 信頼区間 上限	性能 目標値	P値
Definite/Probable	0.2%	0.63	1.2%	<0.0001

以下の試験成績について、スタディデザイン、主な選択基準、除外基準を含めた詳細は、論文⁸⁸を確認すること。
XIENCE 28 USA試験及びXIENCE 28 国際共同試験（以下、総称としてXIENCE 28）は、XIENCE（XIENCE Alpine、Xpedition又はSierra）を留置した高出血リスク（HBR）患者を対象に、二剤抗血小板療法を1ヵ月で中止した場合（1ヵ月DAPT）の安全性を検証する目的で行われた前向き、多施設、オープンラベルの単群試験である。主要評価項目は、手技後1ヵ月から6ヵ月における全死亡又はARC定義による心筋梗塞（MI）の複合評価で、統計解析計画書で規定されたとおり2試験をプール解析し、ヒストリカルコントロール（XIENCE V USA臨床試験）と傾向スコア別層別化により比較し、非劣性であることを検証した。
XIENCE 28では計1,605人（XIENCE 28 USA：642人、XIENCE 28 Global：963人）が登録され、留置後1ヵ月以内にMI、冠動脈再血行再建、脳梗塞又はステント血栓症（ARC定義）が発生しなかった1,392人を解析対象とした。主要評価項目の発生率は3.5%、ヒストリカルコントロールで4.3%であり非劣性が証明された（非劣性マージン2.5%で非劣性P値=0.0005）。また、検定実施副次評価項目のBARC 2-5出血発生率は4.9%であり、ヒストリカルコントロール（5.9%）よりも低い傾向にあり（優越性P値=0.1888）、後解析として実施したBARC 3-5出血発生率は2.2%でヒストリカルコントロール（4.5%）よりも有意に低かった（優越性P値<0.0156）。手技後1ヵ月から6ヵ月までに発生したdefinite/probableステント血栓症発生率はXIENCE 28、ヒストリカルコントロールともに0.3%であった。

表－XIENCE 28 手技後1ヵ月から6ヵ月までにおける臨床結果

	XIENCE 28 (N=1392)	XIENCE V USA (N=1411)	P値
主要評価項目（全死亡/MI）	3.5%	4.3%	0.0005*
検定実施副次評価項目 (BARC2-5)	4.9%	5.9%	0.1888**
BARC3-5	2.2%	4.5%	0.0156**

*非劣性P値、**優越性P値

以下の試験成績について、スタディデザイン、主な選択基準、除外基準を含めた詳細は、論文⁸⁹を確認すること。
STOPDAPT-2試験⁹⁰は、エベロリムス溶出コバルトクロムステント（CoCr-EES、XIENCEシリーズ）を用いたPCIが施行された患者を1ヵ月のDAPT群と12ヵ月のDAPT群に無作為に割り付け、ステント留置後12ヵ月の虚血性／出血事象の発生率を評価する目的で行われた無作為化、前向き、多施設、オープンラベル試験である。主要評価項目は手技後12ヵ月の虚血性事象（心臓血管死／心筋梗塞（MI）／Definiteステント血栓症／脳卒中）及び出血事象（TIMI major／minor）の複合評価で、1ヵ月DAPT群（1-12ヶ月はクロピドグレル単剤投与）が12ヵ月DAPTに対して非劣性（非劣性限界はハザード比の50%）であることを検証した。
2015年12月から2017年12月に日本国内90施設において、CoCr-EES留置を受けた患者3,045人を登録、無作為化し、手技後12ヵ月までに同意撤回した患者を除いた3,009人を解析対象とした。主要評価項目の発生率は、1ヵ月DAPT群で2.36%、12ヵ月DAPT群においては3.70%で、ハザード比は0.64（95%信頼区間:0.42-0.98）となり、非劣性を証明したのみならず（非劣性P値<0.001）、優越性も示された（優越性P値=0.04）。また、重要副次評価項目である留置後12ヵ月の虚血性事象の発生率について両群の有意差は認められなかったが⁹¹（HR=0.79；95%信頼区間:0.49-1.29、優越性P値=0.34）、出血事象発生率は、1ヵ月DAPT群において有意に低減した（HR=0.26；95%信頼区間:0.11-0.64、優越性P値=0.004）。

表－STOPDAPT-2試験 手技後12ヵ月臨床結果

	1ヵ月 DAPT群 (N=1500)	12ヵ月 DAPT群 (N=1509)	HR (95%CI)	優越性 P値 ^{***}
主要評価項目	35 (2.36%)	55 (3.70%)	0.64 (0.42-0.98)	0.04
重要副次評価項目				
虚血性事象 [*]	29 (1.96%)	37 (2.51%)	0.79 (0.49-1.29)	0.34

出血事象 ^{**}	6 (0.41%)	23 (1.54%)	0.26 (0.11-0.64)	0.004
死亡				
全死亡	21 (1.42%)	18 (1.21%)	1.18 (0.63-2.21)	0.61
心臓血管死	9 (0.61%)	11 (0.74%)	0.83 (0.34-1.99)	0.67
MI	13 (0.88%)	11 (0.75%)	1.19 (0.54-2.67)	0.66
ステント血栓症				
Definite	2 (0.13%)	1 (0.07%)	2.02 (0.18-22.26)	0.57
脳卒中				
全脳卒中	8 (0.54%)	16 (1.09%)	0.50 (0.22-1.18)	0.11
虚血性	8 (0.54%)	15 (1.03%)	0.54 (0.23-1.27)	0.16
出血性	0 (0.00%)	1 (0.07%)	-	-
出血				
TIMI major	3 (0.20%)	16 (1.07%)	0.19 (0.05-0.65)	0.01
TIMI minor	3 (0.20%)	7 (0.47%)	0.43 (0.11-1.67)	0.22
頭蓋内出血	2 (0.14%)	5 (0.34%)	0.40 (0.08-2.08)	0.29
消化管出血	6 (0.40%)	19 (1.27%)	0.32 (0.13-0.79)	0.01

*心臓血管死、心筋梗塞、definiteステント血栓症、脳卒中の複合評価項目

**TIMI（major/minor）

***Cox比例ハザードモデル法

*さらに、当該試験に登録された患者3,009人のうち、高出血リスク（HBR）患者1,054人（1ヵ月DAPT群N=496、12ヵ月DAPT群N=558）と、非HBR患者（1ヵ月DAPT群N=1,004、12ヵ月DAPT群N=951）に分けてサブグループ解析を行った。
HBR患者では、1ヵ月DAPT群は十分な検出力を有してはいないものの、心血管事象の発生率を上げることなく出血事象は12ヵ月DAPT群に比べて有意に低下した。

表－STOPDAPT-2試験 HBRサブ解析結果

	1ヵ月DAPT群 (N=1500)	12ヵ月DAPT群 (N=1509)	HR (95%CI)	P値
重要副次評価項目				
HBR	3.48%	5.98%	0.57 (0.32-1.03)	0.06
Non-HBR	1.81 (2.36%)	2.36 (3.70%)	0.78 (0.42-1.45)	0.43
重要副次評価項目（虚血）				
HBR	3.07%	4.03%	0.77 (0.40-1.48)	0.43
Non-HBR	1.41%	1.61%	0.89 (0.43-1.84)	0.75
重要副次評価項目（出血）				
HBR	0.41%	2.71%	0.15 (0.03-0.65)	0.01
Non-HBR	0.40%	0.85%	0.48 (0.14-1.58)	0.22

以下の試験成績について、スタディデザイン、主な選択基準、除外基準を含めた詳細は、論文⁹²を確認すること。
STOPDAPT試験⁹³は、エベロリムス溶出コバルトクロムステント（CoCr-EES）留置後のチエノピリジン系抗血小板剤投与期間を3ヵ月とした場合の安全性を検証する目的で行われた前向き、多施設、単群試験である。主要評価項目は手技後1年の心臓血管死／心筋梗塞／脳卒中／Definiteステント血栓症／重篤な出血（TIMI major／minor）の複合評価で、予め設定した性能目標6.6%との比較を行うこととした。
2012年9月から2013年10月に日本の58施設において、CoCr-EESステントの留置を受けた患者のうち、医師が3ヶ月でDAPT中止が可能と判断し、同意した患者1,525人を登録し、1年の追跡を行った（追跡率99.6%）。主要評価項目の発生率は2.8%、その97.5%信頼区間上限値は3.6%となり、性能目標である6.6%より有意に低かった（p<0.0001）。また、約90%が1年DAPTを継続していたRESET試験（CoCr-EESとシロリムス溶出ステントの無作為化比較試験）のCoCr-EES群をヒストリカルコントロールとして比較した場合、STOPDAPT群で主要評価項目の割合が低い傾向が認められ（2.8%及び4.0%、p=0.06）、補正ハザード比は0.64 [95%信頼区間:0.42-0.95、p=0.03] であった。
STOPDAPT群でチエノピリジン系抗血小板剤を服用していない患者の手技後3ヶ月から12ヶ月までの期間の結果を次表に示す。
STOPDAPT群にDefinite／Probableステント血栓症は発生しておらず（RESET群は0.3%、p=0.045）、出血事象（TIMI major／minor）

にも有意差は認められなかった。
以上、医師が選択した患者において、CoCr-EES留置後3ヶ月でのDAPT中止は、少なくとも長期間DAPTが継続されたヒストリカルコントロールと同等に安全であることが示された。

表一 手技後3ヶ月から12ヶ月までにおける臨床結果

	STOPDAPT	RESET	p値
主要評価項目	30 (2.0%)	41 (2.7%)	0.19
死亡			
全死亡	25 (1.7%)	18 (1.2%)	0.28
心臓死	9 (0.6%)	13 (0.9%)	0.4
心臓血管死	8 (0.5%)	11 (0.7%)	0.5
非心臓死	17 (1.1%)	8 (0.5%)	0.07
MI	2 (0.1%)	13 (0.9%)	0.004
脳卒中			
全脳卒中	11 (0.7%)	11 (0.7%)	0.97
虚血性	9 (0.6%)	8 (0.5%)	0.82
出血性	3 (0.2%)	4 (0.3%)	0.68
出血			
TIMI major	10 (0.7%)	7 (0.5%)	0.48
TIMI minor/major	12 (0.8%)	13 (0.9%)	0.84
TIMI minimal/minor/major	26 (1.7%)	25 (1.7%)	0.92
GUSTO severe	7 (0.5%)	10 (0.7%)	0.44
GUSTO moderate/severe	11 (0.7%)	12 (0.8%)	0.81
Definite ステント血栓症	0 (0%)	3 (0.2%)	0.08
ステント血栓症			
Possible	6 (0.4%)	4 (0.3%)	0.53
Probable	0 (0%)	1 (0.07%)	0.32
Definite/Probable	0 (0%)	4 (0.3%)	0.045
Definite/Probable/Possible	6 (0.4%)	8 (0.5%)	0.59
死亡、MI	27 (1.8%)	28 (1.9%)	0.89
心臓血管死、MI	10 (0.7%)	21 (1.4%)	0.049
心臓血管死、MI、脳卒中	21 (1.4%)	32 (2.1%)	0.13
心臓血管死、MI、脳卒中、Definite ステント血栓症	21 (1.4%)	32 (2.1%)	0.13
標的病変血行再建	29 (1.9%)	57 (3.8%)	0.002
標的血管血行再建	52 (3.5%)	93 (6.3%)	0.0004
冠動脈再血行再建			
全血行再建	98 (6.6%)	158 (10.8%)	<0.0001
冠動脈バイパス手術	3 (0.2%)	6 (0.4%)	0.31

MI=心筋梗塞

【臨床成績】

* 本品は「XIENCE V 薬剤溶出ステント」（アボットメディカルジャパン合同会社、以下「XIENCE V」）、「XIENCE PRIME 薬剤溶出ステント」（同社、以下「XIENCE PRIME」）及び「XIENCE PRIME SV 薬剤溶出ステント」（同社、以下「XIENCE PRIME SV」）と構造が類似していることから、本添付文書ではXIENCE V、XIENCE PRIME及びXIENCE PRIME SVを試験群として実施された臨床試験の主な結果を以下に示す。

1. SPIRIT III 臨床試験（海外及び国内臨床試験）^{§4,5}
XIENCE Vの有効性及び安全性はSPIRIT III臨床試験で評価された。SPIRIT III国際臨床試験は、米国無作為化試験（RCT, 1002人）、米国4.0mmステント試験（69人）及び日本試験（88人）から構成される。米国RCTでは対照血管径が2.5mm以上3.75mm以下の冠動脈新規病変を本品（RCT被験群）または市販の薬剤溶出ステント（RCT実対照群）で治療した。割付比率は2対1であった。米国4.0mmステント試験では、対照血管径が3.75mm超4.25mm以下の冠動脈の新規病変を本品で治療した（4.0mm被験群）。日本試験では、対照血管径が2.5mm以上4.25mm以下の冠動脈の新規病変を本品で治療した（日本被験群）。病変長は何れの試験でも28mm以下であった。何れの試験も8カ月後のセグメント内遠隔期損失径（LL）を血管造影主要評価項目とした。セグメント内LLはRCT被験群が0.14±0.41mm（301病変）、4.0mm被験群が0.17±0.38mm（49病変）、日本被験群が0.15±0.34mm（83病変）であり、RCT実対照群は0.28±0.48mm（134病変）であった。被験群は全てRCT実対照群に対して非劣性であった（非劣性限界0.195mm）。RCT被験群の9ヵ月標的血管不全は7.6%（50/657）であり、RCT実対照群の9.7%（31/320）に対して非劣性であった（非劣性限界5.5%）。日本被験群もRCT被験群と同様の結果であった（8.0%（7/88））。その他の主な結果は表に示すとおりである。

	日本被験群 88症例	4.0mm被験群 69症例	RCT被験群 669症例*	RCT実比較群 333症例*
8ヵ月セグメント内血管造影結果（ステント両端より外側5mm含む）				
LL (mm) **	0.15±0.34 (83)	0.17±0.38 (49)	0.14±0.41 (301)	0.28±0.48 (134)

%DS	19.5±13.5 (97)	17.9±10.8 (49)	18.8±14.4 (344)	22.8±16.3 (158)
ABR	3.1% (3/97)	2.0% (1/49)	2.3% (8/343)	8.9% (14/158)
9ヵ月臨床エンドポイント結果（構成要素は非階層カウント）				
TVF	8.0% (7/88)	5.9% (4/68)	7.6% (50/657)	9.7% (31/320)
MACE	5.7% (5/88)	5.9% (4/68)	5.0% (33/657)	8.8% (28/320)
心臓死	1.1% (1/88)	1.5% (1/68)	0.6% (4/650)	0.6% (2/320)
MI	3.4% (3/88)	4.4% (3/68)	2.3% (15/660)	3.1% (10/320)
TLR	2.3% (2/88)	1.5% (1/68)	2.7% (18/660)	5.0% (16/320)
TVR Remote	4.5% (4/88)	0.0% (0/68)	3.0% (20/660)	4.1% (13/320)
1年臨床エンドポイント結果（構成要素は非階層カウント）				
TVF	10.2% (9/88)	5.9% (4/68)	8.5% (56/655)	11.6% (37/319)
MACE	8.0% (7/88)	5.9% (4/68)	6.0% (39/655)	10.3% (33/319)
心臓死	1.1% (1/87)	1.5% (1/68)	0.8% (5/655)	0.9% (3/319)
MI	3.4% (3/88)	4.4% (3/68)	2.7% (18/655)	4.1% (13/319)
TLR	4.5% (4/88)	1.5% (1/68)	3.4% (22/655)	5.6% (18/319)
TVR Remote	4.5% (4/88)	0.0% (0/68)	3.2% (21/655)	4.7% (15/319)
3年臨床エンドポイント結果（構成要素は非階層カウント）				
TVF	-	-	14.3% (90/629)	20.0% (61/305)
MACE	-	-	9.7% (61/629)	16.4% (50/305)
心臓死	-	-	1.6% (10/629)	2.0% (6/305)
MI	-	-	3.8% (24/629)	6.6% (20/305)
TLR	-	-	5.7% (36/629)	9.2% (28/305)
TVR Remote	-	-	6.7% (42/629)	8.9% (27/305)

LL=遠隔期径損失、DS=径狭窄度、ABR=血管造影上の再狭窄率（%DSが50%以上の病変割合）、TVF=標的血管不全（心臓死、MI、TLR及びTVR Remoteの複合エンドポイント）、MACE=主要心事故心臓死、MI及びTLRの複合エンドポイント、MI=心筋梗塞、TLR=標的病変血行再建（虚血性の場合のみ）、TVR Remote=標的血管・非標的病変血行再建（虚血性の場合のみ）

* RCTの被験者の内56%が8ヶ月血管造影経過観察の対象であった。
** LLは1被験者あたり1標的病変のみを解析。他は全標的病変が対象。

2. 有害事象
日本レジストリー試験における、治験手技後1年までの主な重篤有害事象は、登録88症例中、心臓死1例（1.1%）、心筋梗塞3例（3.4%）、血行再建7例（8.0%）、TLR4例（4.5%）、TVR（非標的病変）4例（4.5%）であった。出血性有害事象は発生していない。血管系有害事象は87症例中2例（2.3%）、脳血管事象は2例（2.3%）であった。またRCTは3年の経過観察が終了しているが、被験群では手技後1年までに登録669例中、心臓死10例（1.6%）、非心臓死8例（1.3%）、心筋梗塞24例（3.8%）、血行再建40例（6.1%）、TLR36例（5.7%）、非標的病変TVR42例（6.7%）であった。出血性有害事象が27例（4.4%）、血管系有害事象は7例（1.1%）、脳血管事象は15例（2.4%）であった。

3. ステント血栓症^{§4,5}
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表に示すとおりである。日本レジストリーにおいては、1年経過観察までにステント血栓症は、プロトコール定義、ARC定義双方の場合とも発生しなかった。なお、本試験において、手技後少なくとも6か月間のDAPTを規定し、実施した。

表一ステント血栓症発現率（SPIRIT III RCT）

	RCT被験群 (N=669)	RCT実比較群 (N=333)	P値*
ステント血栓症			
急性（<1日）	0.1% (1/669)	0.0% (0/330)	1.00
亜急性（1～30日）	0.3% (2/667)	0.0% (0/330)	1.00
遅発性（30～393日）	0.3% (2/648)	0.6% (2/316)	0.60

超遅発性 (394~1123日)	0.2% (1/617)	1.0% (3/299)	0.10
合計 (0~1123日)	1.0% (6/617)	1.7% (5/300)	0.35
ステント血栓症ARC*			
急性 (<1日)	0.1% (1/669)	0.0% (0/330)	1.00
亜急性 (1~30日)	0.3% (2/667)	0.0% (0/330)	1.00
遅発性 (30~393日)	0.5% (3/649)	0.6% (2/316)	0.66
超遅発性 (394~1123日)	0.3% (2/617)	1.0% (3/298)	0.34
合計 (0~1123日)	1.3% (6/619)	1.7% (5/299)	0.77

日本レジストリーでは1年経過観察完了時点でステント血栓症は発生していない。P値の計算にはFisherの正確検定を使用した。

* Definite/probableのみ

ARC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. 薬物動態試験^{§4,5}

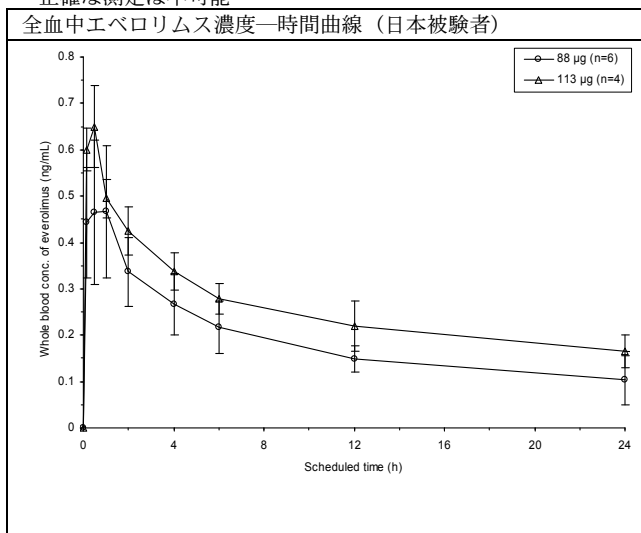
SPIRIT IIIに登録された被験者のうち、本邦において17人、米国においても17人に対して薬物動態試験を実施した。各被験者の t_{max} は米国試験では0.07~1.88時間、日本試験では0.50~1.33時間であり、用量依存性はみられなかった。 C_{max} は米国試験では0.17~2.40ng/mL、日本試験では0.29~2.11ng/mLであった。

AUC_{0-24h} はそれぞれ2.097~16.35ng・h/mL及び2.942~19.72ng・h/mL、 AUC_{0-last} はそれぞれ2.345~48.75ng・h/mL及び2.218~54.49ng・h/mLであった。全血中濃度が最後に定量された時点は、日米共にステント留置後12~168時間であった。以上より、本品の留置によるエベロリムスの全身暴露は極めて限られたものと考えられた。なお、留置ステント上のエベロリムス総用量は、ステントサイズ及び留置本数によって異なるが、同一用量に対して複数の被験者が評価可能であった場合の結果は以下の通りであった。

表—SPIRIT III 日本レジストリー被験者におけるエベロリムス薬物動態パラメータ

エベロリムスの薬物動態	88 µg	113 µg
n	6	4
t_{max} , h	1.00 (0.50-1.02)	0.51 (0.50-0.53)
C_{max} , ng/mL	0.5017±0.1398	0.6500±0.08756
AUC_{0-24h} , ng・h/mL	4.476±1.087	10.27±1.035
AUC_{0-t} , ng・h/mL	5.049±2.138	11.02±4.002
$AUC_{0-\infty}$, ng・h/mL*	12.98±7.078	19.97±7.890
$t_{1/2term}$, h*	45.22±35.08	53.57±19.34
CL, L/h*	9.286±6.609	6.471±2.807

表中の数字は平均±標準偏差。 t_{max} に関しては中央値と範囲を示した。
* 正確な測定は不可能



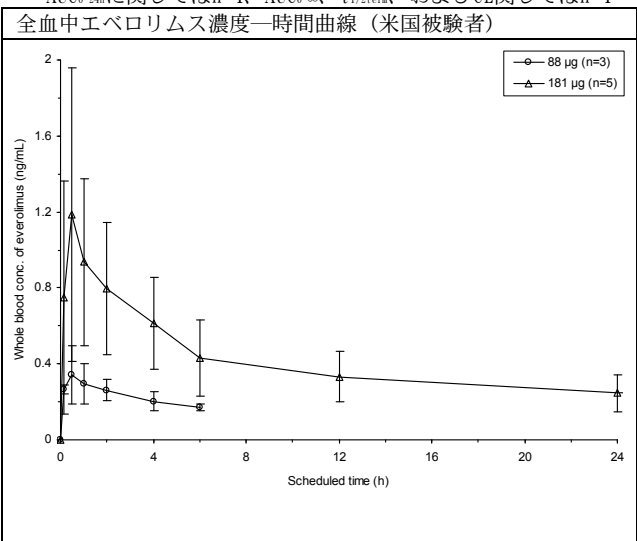
表—SPIRIT III 米国被験者におけるエベロリムス薬物動態パラメータ

エベロリムスの薬物動態	88µg	181µg
n	3 ^{※b}	6 ^{※c}
t_{max} , h	0.50 (0.50-1.88)	0.50 (0.07-1.00)
C_{max} , ng/mL	0.3867±0.09866	1.145±0.6817
AUC_{0-24h} , ng・h/mL	3.458±0.1981	9.601±4.015
AUC_{0-t} , ng・h/mL	5.319±4.114	23.73±13.63
$AUC_{0-\infty}$, ng・h/mL ^{※a}	—	44.00±28.67
$t_{1/2term}$, h ^{※a}	—	79.08±57.24
CL, L/h ^{※a}	—	5.130±2.114

表中の数字は平均±標準偏差。 t_{max} に関しては中央値と範囲を示した。
※a 正確な測定は不可能

※b AUC_{0-24h} に関してはn=2

※c AUC_{0-24h} に関してはn=4、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2term}$ 、およびCLに関してはn=4



5. 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年目の経過観察の結果は以下のとおりである。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—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管再建 (CI-TLR) の複合評価項目、CI-TLR=臨床所見に基づく標的病変血管再建、CI-TVR=臨床所見に基づく標的血管血管再建、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、且つ治験手技後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。

6. SPIRIT PRIME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、狭心症又はその悪化（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。

7. SPIRIT PRIME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。なお、本試験において、手技後少なくとも12か月間のDAPTを規定し、実施した。

表—ステント血栓症発現率（SPIRIT PRIME臨床試験）

	CSR 401症例	LLR 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（31-393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（31-393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、且つ治験手技後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。

8. XIENCE PRIME SV臨床試験（国内臨床試験）^{§4}

2010年4月14日から、日本国内計14医療機関で、対照血管径が2.25mm以上2.50mm未満、病変長22mm以下の新規病変を有する虚血性心疾患患者を65症例登録し、本品の有効性及び安全性を評価した。標的病変の手技前最小血管径は2.11mmであり、病変長は13.79mmであった。65例中64例において、XIENCE PRIME SVの留置に成功した。急性期成功以外の評価は、これら64例を解析対象とした。主要評価項目は9ヶ月標的病変不全（TLF）発生率であり、主要評価項目をヒストリカルデータに基づく経皮的バルーン治療（POBA）の性能目標値に対する優越性を評価し、治験の成功判定を行うこととした。9ヶ月TLFは0.0%（0/64）で、この片側95%信頼区間上限値は4.6%であるため、性能目標の26.0%を下回った（P値は＜0.0001）。即ちPOBAに対する優越性を証明することに成功し、治験は成功であった。8ヶ月の遠隔期ステント内径損失は0.13mmであった。主な結果は表に示すとおりである。なお、本試験において、手技後少なくとも6か月間のDAPTを規定し、実施した。

表—XIENCE PRIME SV臨床試験結果

	XIENCE PRIME SV ITT：65症例 FAS：64症例
急性期成功（ITT）	
デバイス成功	98.5%（64/65）
手技成功	98.5%（64/65）
複合評価項目（FAS）	
入院中のTLF	0.0%（0/64）
9ヶ月TLF	0.0%（0/64）
9ヶ月臨床評価項目結果（FAS）	
有効性	
CI-TLR	0.0%（0/64）
CI-TLR, CABG	0.0%（0/64）
CI-TLR, PCI	0.0%（0/64）
全血行再建	9.4%（6/64）
安全性（FAS）	
全死亡	1.6%（1/64）
心臓死	0.0%（0/64）
非心臓死	1.6%（1/64）
標的血管起因MI	0.0%（0/64）
標的血管起因QMI	0.0%（0/64）
標的血管起因NQMI	0.0%（0/64）
全MI	0.0%（0/64）
QMI	0.0%（0/64）
NQMI	0.0%（0/64）
心臓死/全MI	0.0%（0/64）
血管造影評価項目結果（FAS）	
病変長	13.79±4.85（64）
手技前対照血管径（mm）	2.11±0.24（64）
8ヶ月ステント内LL（mm）	0.13±0.25（62）

8ヶ月ステント内%DS	6.11±11.65（62）
8ヶ月ステント内ABR	0.0%（0/62）

ITT=Intent-to-Treat、FAS=Full Analysis Set、TLF=心臓死、標的血管起因心筋梗塞、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、MI=心筋梗塞、QMI=Q波心筋梗塞、NQMI=非Q波心筋梗塞、LL=遠隔期径損失、%DS=径狭窄度、ABR=血管造影上の再狭窄率

注：

- デバイス成功は、デバイスの留置に成功し、かつ残存狭窄度が50%未満と定義。
- 手技成功は、デバイス成功かつ入院中のTLFが発生しないこと。
- 心筋梗塞は、CKの基準値2倍以上の上昇かつCK-MBの基準値以上の上昇と定義。
- 全血行再建6件のうち4件は非標的血管のみに対するものであった。2件はTLRを含むが、何れも臨床事象判定委員会により臨床所見に基づかないと判定された。

9. XIENCE PRIME SV臨床試験成績におけるステント血栓症発現率^{§4}

XIENCE PRIME SV臨床試験における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。XIENCE PRIME SV臨床試験では、9ヶ月目までにARC定義のステント血栓症は発生しなかった。なお、本試験において、手技後少なくとも6か月間のDAPTを規定し、実施した。

表—ステント血栓症発現率（XIENCE PRIME SV臨床試験）

	XIENCE PRIME SV 64症例
ARC定義ステント血栓症 Definite + Probable	
急性（＜1日）	0.0%（0/64）
亜急性（1-30日）	0.0%（0/64）
遅発性（31日-298日）	0.0%（0/64）
9ヶ月目合計	0.0%（0/64）

【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】

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】

＜主要文献＞

- ^{§1} エベロリムス錠「サーティカン錠」添付文書
- ^{§2} エベロリムス錠「アフィニートール錠」添付文書
- ^{§3} One-year outcome of a prospective trial stopping dual antiplatelet therapy at 3 months after everolimus-eluting cobalt-chromium stent implantation: ShortT and Optimal duration of Dual AntiPlatelet Therapy after everolimus-eluting cobalt-chromium stent (STOPDAPT) trial. Cardiovasc Interv and Ther2015 Oct 30. DOI 10.1007/s12928-015-0366-9
- * ^{§4} アボットメディカルジャパン合同会社 社内資料
- * ^{§5} Comparison of an Everolimus-Eluting Stent and a Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Trial. JAMA (2008) 299: 1903-1913.
- ^{§6} Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. JAMA(2019)321(24):2414-2427.
- * Watanabe, H., et al. (2019). "Very Short Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With High Bleeding Risk: Insight From the STOPDAPT-2 Trial." Circulation 140(23):1957-1959.
- * ^{§7} アボットメディカルジャパン合同会社 社内資料
- * ^{§8} アボットメディカルジャパン合同会社 社内資料

＜文献請求先＞

アボットメディカルジャパン合同会社
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：
アボットメディカルジャパン合同会社
電話番号：03-4560-0700(代表)
製造業者：Abbott Medical
アボット メディカル
製造国：米国