医療機器承認番号：30700BZX00154000

機械器具　7　内臓機能代用器
高度管理医療機器　薬剤溶出型吸収性下肢動脈用ステント　JMDN 62609004

再使用禁止

Esprit BTKエベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド

【警告】
本品は関連学会の定める適正使用指針を遵守して使用すること[適正に使用されない場合、有害事象のリスクが増大するおそれがある。]

＜適用対象（患者）＞
1. 本品の使用には、リスク（ステント血栓症、血管合併症、出血等）が伴うため、慎重に患者選択をすること。
2. 本品の留置予定部位付近に動脈瘤を有する患者に対しては、本品の使用を可能な限り控えること。[動脈瘤破裂のリスクが増大するおそれがある。]

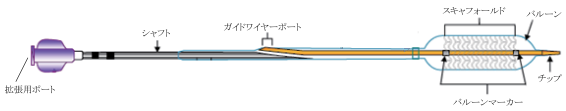
＜併用医療機器＞
本品と同じ血管内で他の非エベロリムス薬剤溶出性ステント／スキャフォールドと組み合わせての使用は可能な限り控えること。また、本品及び薬剤溶出型ステントを複数本留置しなければならない場合は、他の薬剤溶出型又はコーティングデバイスとの相互作用の可能性を回避するため、本品又はエベロリムス溶出ステントの使用を推奨する。[本品と他の薬剤溶出型又はコーティングスキャフォールド／ステントを併用した場合の患者への影響は不明であるため。]

＜使用方法＞
1. 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。
2. 本品の挿入及び留置は、X 線透視下でのみ実行すること。[適切な挿入及び留置ができないおそれがある。]
3. 遠位膝窩動脈（P3）より遠位部の膝下動脈病変のうち近位部 2/3 まで、かつ果間関節窩の近位縁から 10 cm 以上中枢側の位置に留置すること。[この範囲以外に本品を留置した場合、不具合・有害事象のリスクが増大するおそれがある。]
4. 定量的手法により計測した対照血管径が 2.5 mm 未満の場合、本品を留置しないこと。[血管の開存性が損なわれるおそれがある。]
5. 前拡張後の残存狭窄が目視で 30%を下回るよう前拡張を行うこと。また、本品を完全拡張させるために、本品留置前に適切な病変準備をすること。前拡張用 PTA バルーンの完全拡張を妨げる病変の治療を避けること。[血管の開存性が損なわれるおそれがある。]
6. 本品の後拡張を実施する際は、本品の拡張限界径の範囲内で行うこと。[拡張限界径を超えて拡張すると本品が損傷するおそれがある。]
7. スキャフォールドを完全に展開した後は再配置できない。[配置／圧着状態の異常など本品が損傷するおそれがある。]
8. 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（ベネフィットとリスク）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説明し、理解したことを確認した上で使用すること。
9. 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）の期間については、【臨床成績】の項参照のこと。）

【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おそれがある。〕
2. 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、原材料（ポリ-L-乳酸（PLLA）、ポリ-D, L-乳酸（PDLLA）、又はプラチナ）、又は造影剤に対する過敏症、又は禁忌とする患者[§1,2]
3. 膝や足首などの関節にある病変に本品を使用しないこと。[本品損傷のリスクがあるため。]

【形状・構造及び原理等】
＜製品概要＞
本品は、スキャフォールド及びデリバリーシステムから構成される。
1. スキャフォールド：ストラットのクレスト数が以下のとおり表示径によって異なる。
   (1)　表示径 2.5、2.75mm：6 クレスト（3 リンク）
   (2)　表示径 3.0mm：7 クレスト（3 リンク）
   (3)　表示径 3.5、3.75mm：9 クレスト（3 リンク）
   なお、スキャフォールドの近位部及び遠位部の各末端リングに 2 個ずつ合計 4 つの X 線不透過性のスキャフォールドマーカーが埋入されている。
2. デリバリーシステム：ラピッド・エクスチェンジ（RX）型、有効長 145cm

＜構造図＞



＜血液・体液に接触する部分の原材料＞
スキャフォールド：
ポリ-L-乳酸（PLLA）、ポリ-D, L-乳酸（PDLLA）、エベロリムス、プラチナ
デリバリーシステム：
ポリエーテルブロックアミド、ポリエチレン、ステンレス鋼、黒色インク、親水性コーティング

＜原理＞
本品は、薬剤溶出型の生体吸収性スキャフォールド及びデリバリーシステムから構成され、スキャフォールドはデリバリーシステムのバルーン部に予め装着されている。スキャフォールドはデリバリーシステムによって膝下動脈病変部に送達され、バルーンを拡張することによりスキャフォールドが展開され、留置されることにより血管の内腔を確保する。さらに、留置されたスキャフォールドから細胞増殖抑制作用を有する薬剤が徐放され、留置後の再狭窄を予防する。
なお、留置されたスキャフォールドは経時的に分解され、スキャフォールドマーカーを除いて生体吸収される。

＜スキャフォールド拡張限界径＞

スキャフォールド表示径	スキャフォールド拡張限界径
2.5 mm	3.00 mm
2.75 mm	3.25 mm
3.0 mm	3.50 mm
3.5 mm	4.00 mm
3.75 mm	4.25 mm

定量的手法による評価。スキャフォールドの表示径は推奨拡張圧にて拡張後のスキャフォールド内径を表す。

【使用目的又は効果】
＜使用目的＞
包括的高度慢性下肢虚血疾患患者（慢性透析患者を除く）における、対照血管径が 2.5 mm 以上 4.0 mm 以下の膝下動脈病変に対する血管内腔径の改善。ただし、本品複数本使用時はスキャフォールド全長を 170 mm 以下とする。

【使用方法等】
1. 使用前の検査
本品の使用に先立ち、包装から慎重にデリバリー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。スキャフォールドが 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、及びバルーン上に装着されていることを確認する。
2. 必要な器具
・ 標的血管に対し適した形状の最小内径 5F (0.070 インチ / 1.8 mm)の

イントロデューサーシース
- 複数の 10～20 mL 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）
- 最小内径が 0.096 インチ (2.44 mm)の止血弁付き Y コネクター（Y コネクターを使用する場合）
- 0.014 インチ（0.36 mm）のガイドワイヤー（175 cm 以上）
- トルクデバイス
- ガイドワイヤーイントロデューサー
- ヘパリン加生理食塩液で 1:1 に希釈した造影剤
- 標的血管に対し適切なサイズの前拡張用の経皮的血管形成術用カテーテル（PTA 用 バルーンカテーテル）
- 標的血管に対し適切なサイズの後拡張用の経皮的血管形成術用カテーテル（PTA 用 ノンコンプライアントバルーンカテーテル）
- インフレーションデバイス
- 三方活栓
- 適切な抗凝固剤及び抗血小板剤

3. 準備

(1) 包装の除去
1) 滅菌包装を開け、デリバリーシステムを保護チューブから慎重に取り出す。
2) 一方の手で遠位カテーテルシャフトを掴み、スキャフォールドを保護しているシース（インナーシース）及びスタイレットがデリバリーシステムから離れるまでもう一方の手で保護シース（アウターシース）を遠位にスライドさせ、デリバリーシステムからスタイレットと保護シース全体を同時に取り外す。
3) スキャフォールドがバルーンマーカー部からずれていないこと、スキャフォールドのストラットが浮いていないことを確認する。

(2) ガイドワイヤールーメンのフラッシュ
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フラッシュする。ガイドワイヤーポートから液体が出てくるまでフラッシュを続ける。

(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／シリンジに希釈した造影剤を注入する。
2) インフレーションデバイス／シリンジを三方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。
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希釈した造影剤を満たす。
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) エアーが引けなくなるまで、3)～5)の手順を繰り返す。
7) シリンジを使用していた場合は、三方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) 血管のサイズを適切に調整するために、PTA 用バルーンカテーテルを用いて病変部を前拡張する。
(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ち、Y コネクターを使用している場合は、Y コネクターの止血弁を可能な限り広く開く。
(4) ガイドワイヤーの先端を病変より遠位部に位置した状態を維持しながら、ガイドワイヤーの近位端をデリバリーシステムに挿入する。
(5) デリバリーシステムをイントロデューサーシース内に慎重に進める。
(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シャフトをまっすぐに保ったままデリバリーシステムを押し進める。バルーンマーカーを視認して、標的病変部全体がカバーされるようスキャフォールドの位置決めを行う。
(7) Yコネクターを使用している場合は、Yコネクターの止血弁を締める。これでスキャフォールド拡張準備が完了する。

5. 留置手順

(1) 留置に先立ち、標的病変に対するスキャフォールドの配置が正確であることを、バルーンマーカーを用いて再確認する。
(2) デリバリーシステムに 5 秒間隔で 2atm ずつ加圧し、完全に拡張されるまでゆっくりスキャフォールドを拡張させた後 30 秒間圧力を維持する。最低でも推奨拡張圧までスキャフォールドを拡張させることにより完全拡張させる。（推奨拡張圧 9 atm (0.9 MPa) ）一般的な手技では、スキャフォールドの初回拡張圧は、対照血管径に対して約 1.1 倍のスキャフォールド内径比を達成する圧を目標とする。
(3) スキャフォールドのサイズを調整し、少なくとも推奨拡張圧まで拡張させた後 30 秒間圧力を維持する。
(4) スキャフォールドを血管壁に十分に密着させるために、必要に応じてデリバリーシステムを再度加圧する。
(5) インフレーションデバイスに 30 秒間陰圧をかけて、バルーンを収縮する。
(6) 標準的な血管造影法によってスキャフォールドの位置及び留置状態を確認する。最適な結果を得るには、狭窄部全体がスキャフォールドで覆われている必要がある。X 線透視下で近位及び遠位径と比較して、スキャフォールド径が適切かを確認しながら、スキャフォールドが血管壁と完全に密着するように拡張する。IVUS 又は光学干渉断層画像診断を使用することで、血管壁へのスキャフォールドの密着を確認できる。
(7) スキャフォールドを複数留置する際は、拡張する前に、展開されていないスキャフォールドのバルーンマーカーを、最後に展開されたスキャフォールドのマーカーと重ね合わせて拡張し、スキャフォールドの重複や隙間を最小限に抑えるようにする。
(8) 留置を最適化するために、本品留置後、ノンコンプライアント PTA バルーンカテーテルを用いて 16atm(1.6 MPa) 以上で後拡張し、スキャフォールドを血管壁に十分に密着させる。スキャフォールドの拡張限界径内（スキャフォールドの表示径より 0.5 mm を超えないサイズ）に収まるバルーンサイズならびに拡張圧を選択する。
(9) 後拡張を実施した場合は、最終的なスキャフォールド径が対照血管径と一致していることをスキャフォールドの位置及び血管造影／血管内画像診断の結果から再確認し、スキャフォールドの留置が最適になるまで、拡張を繰り返し行う。

6. 抜去手順

(1) インフレーションデバイスに陰圧をかけて、バルーンを収縮させる。X 線透視下でバルーンの収縮を確認し、10～15 秒待つ。
(2) インフレーションデバイスの圧力を「陰圧」又は「ニュートラル」にする。
(3) イントロデューサーシースの先端は、入口部に固定する。ガイドワイヤー先端部は、スキャフォールド留置部より遠位側に位置した状態を維持する。
(4) Y コネクターを使用している場合は、Y コネクターの止血弁を完全に開く。
(5) デフレーションした状態で、デリバリーシステムを慎重に抜去する。
(6) Yコネクターを使用している場合は、Yコネクターの止血弁を締める。

展開したスキャフォールドからデリバリーシステムを抜去する際に抵抗が生じた場合は、次の手順を使用してバルーンのリラップを改善させる。
(1) バルーンを推奨拡張圧 9 atm (0.9 MPa) まで再度拡張し、収縮させて圧力をニュートラルに変更する。
(2) 抜去手順(1)～(6)を繰り返す。
(3) 留置を最適化するために、バルーン抜去後に治療領域を再評価する。
(4) その後の動脈／病変へのアクセスのためにガイドワイヤーの位置を保持する必要がある場合は、ガイドワイヤーを所定の位置に残し、他のすべてのシステムを抜去する。

7. デリバリーシステム抜去後のスキャフォールド展開再確認

(1) 標準的な血管造影法を使用して、スキャフォールドの位置と展開を確認する。
(2) スキャフォールドの位置と血管造影結果を再確認して、スキャフォールド治療領域を評価する。最適なスキャフォールド展開が達成されるまで、拡張を繰り返す。

＜使用方法等に関連する使用上の注意＞

1. 使用前の注意

(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こと。本品の外箱にある温度インジケーターの表示を確認すること。温度インジケーターの表示が「使用可」以外の表示の場合は本品を使用しないこと。［本品の性能が保証できないため。］
(2) 本品は滅菌状態を保護するホイルパウチのみで包装されており、2 次包装はされていない。包装を開封する際は滅菌状態を保つよう取扱いに注意すること。
(3) 包装からデリバリーシステムを取り出す際には、バルーン上のスキャフォールドを動かしたり、シャフトを曲げたり、キンクさせるなど

何らかの損傷を与えないよう細心の注意を払うこと。スキャフォールドをデリバリーシステムから取り外さないこと。[取り外すとスキャフォールドが損傷したり、塞栓が生じる可能性がある。]

(4) 保護シース及びスタイレットを取り外せない場合や、損傷が認められた場合は、本品を使用せず新しいものと交換すること。

(5) 使用前に 本品を注意深く検査し、スキャフォールドが損傷していないこと、及びデバイスの寸法が適していることを確認すること。不必要な取り扱いをしないように注意すること。

(6) 指で本スキャフォールドの操作や取り扱いを行ったり、触れたりしないこと。[コーティング剤の損傷、汚染、又はバルーンからのスキャフォールドの脱落を引き起こす可能性がある。]

(7) バルーン上のスキャフォールドを指で回転させないこと。[バルーンに装着されたスキャフォールドが緩み、移動する可能性がある。]

(8) 包装から取り出したとき、又は手技を開始する前に、スキャフォールドが部分的に展開されている場合は使用しないこと。

(9) デリバリーカテーテルの先端からガイドワイヤーが出ていない状態で、決して本品を進めないこと。

(10) バルーンの拡張には希釈した造影剤を使用すること。空気又はその他の気体を使用しないこと。[スキャフォールドの拡張が不均一になったり留置が困難になったりする可能性がある。]

(11) バルーン上のスキャフォールド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フラッシュする際には本スキャフォールドを触らないこと。

(12) 本品を過度に拭いたり、乾いたガーゼで拭いたりしないこと。[本品のコーティングを損傷する可能性がある。]

(13) 本品を浸さないこと。また、本品の前処理にアルコール、消毒液、又はその他の溶剤を使用しないこと。[コーティングに予期せぬ変化が生じ、デバイスの安全性と性能に影響を与える可能性がある。]

(14) 血管径及び製品サイズ

1) 定量的手法を使用し、対照血管径の計測及び本品のサイズ選択を正確に行うこと。[後拡張時にスキャフォールドが損傷したり、ステント血栓症などの有害事象のリスクが増大する可能性がある。]

2) 下表に従って本品留置予定位置の近位部の対照血管径に合わせて本品のサイズを選択すること。(定量的手法による評価。スキャフォールドの表示径は推奨拡張圧にて拡張後のスキャフォールド内径を表す。)

血管径	使用可能な スキャフォールド表示径
2.5 mm 以上 2.75 mm 以下	2.5 mm
2.5 mm 以上 3.00 mm 以下	2.75 mm
2.75 mm 以上 3.25 mm 以下	3.0 mm
3.25 mm 以上 3.75 mm 以下	3.5 mm
3.50 mm 以上 4.00 mm 以下	3.75 mm

3) やむを得ず目視にて標的血管径の推定を行う際は、前拡張時に用いたバルーンサイズを参考にし、適切な拡張を確保するために、バルーンの中間の直径に合わせてスキャフォールドのサイズを決定することを検討すること。

4) 対照血管径と標的病変長の組み合わせが複数のスキャフォールドサイズでの治療が適切な場合、スキャフォールドサイズの選択は医師の判断に従って行うこと。

2. 使用中の注意

(1) 本品に適合するサイズのイントロデューサーシース(最小内径 5F)を使用すること。

(2) スキャフォールドの両端部の外側に血管損傷が生じることを防ぐため、前拡張に用いる PTA 用バルーンカテーテルは適切なバルーン長を選択すること。

(3) 軽度の石灰化病変であれば、前拡張時にカッティングバルーン、スコアリングバルーンを医師の判断で使用すること。

(4) 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。

(5) エアーが残っている場合には本品を使用しないこと。

(6) スキャフォールド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。[スキャフォールドがバルーンから脱落する可能性がある。]

(7) 本品に一回転以上のトルクをかけないこと。

(8) 本品を病変に複数回通過させる際は、スキャフォールドの損傷や脱落を引き起こさないよう注意を払うこと。

(9) スキャフォールド展開前に本品の抜去が必要な場合は、イントロデューサーシースが本品と同軸方向に配置されていることを確認し、本品を慎重にシース内に引き戻すこと。

(10) 拡張前のスキャフォールドをイントロデューサーシース内に引き戻す操作は 1 回限りとすること。一旦イントロデューサーシース内に引き戻した後、血管内に再度挿入しないこと。[イントロデューサーシースの遠位端から出し入れすると、拡張前のスキャフォールドをイントロデューサーシース内に引き戻す際にスキャフォールドが損傷したりスキャフォールドがバルーンから脱落する可能性がある。]

(11) ガイドワイヤーへの挿入時、Y コネクター又はイントロデューサーシースのハブを通して前進させる際には、バルーン上のスキャフォールドを動かしたり、何らかの損傷を与えないよう細心の注意を払うこと。

(12) スキャフォールド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。

(13) 主要分岐部にスキャフォールドがかからないように留置すること。[将来の診断または治療手順を妨げる可能性がある。]

(14) 同じ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スキャフォールド又はステントを、次に近位側病変にスキャフォールド又はステントを留置すること。[この順序でスキャフォールド又はステントを留置すると、遠位側スキャフォールド又はステントを留置する際に近位側スキャフォールドを通過させる必要がないため、近位側スキャフォールド又はステントの損傷又は移動の可能性が低くなる。]

(15) スキャフォールド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。スキャフォールドを完全拡張するために、バルーンを少なくとも推奨拡張圧まで拡張させること。

(16) デリバリーシステムのバルーン拡張圧は最大拡張圧(RBP: Rated Burst Pressure)の 16 atm (1.6 MPa)を超えた拡張は行わないこと。[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。]

(17) 標的病変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)、及び標的病変の近位側及び遠位側の健常組織までスキャフォールドで覆われるように留置すること。近位側及び遠位側の血管径に対してスキャフォールドが適切に拡張していることを判断するために、X 線透視下で観察を行いながらスキャフォールドを拡張すること。

(18) バルーンが破裂した場合には、バルーンを引き抜き、必要に応じて新しい PTA 用バルーンカテーテルをガイドワイヤー上で交換してスキャフォールドの拡張を完了すること。[本品のバルーンは、破裂することなくスキャフォールドを拡張するのに十分な強度を持っているが、スキャフォールドの遠位でスキャフォールドが完全拡張する前にバルーンの周囲が裂けると、バルーンがスキャフォールドにつながれてしまい、外科的除去が必要になる可能性がある。]

(19) スキャフォールドの拡張が不十分な状態で留置しないこと。後拡張を実施する際は、ノンコンプライアントバルーンを使用し、高圧(>16atm)で後拡張すること。[留置したスキャフォールドが移動する可能性がある。]

(20) 後拡張で PTA 用ノンコンプライアントバルーンを使用する際、表示スキャフォールド径より大きいサイズ(最大で+ 0.5 mm まで)の PTA 用ノンコンプライアントバルーンカテーテルのコンプライアンスチャートを参照しながら、**【形状・構造及び原理等】、＜スキャフォールド拡張限界径＞**に示すスキャフォールド拡張限界径を超えたスキャフォールドの拡張は行わないこと。拡張限界でも本品が血管壁に密着していない場合は、適切な処置を行うこと。[過度な拡張によりスキャフォールドを損傷する可能性がある。]

(21) 本スキャフォールドが留置された部位内にガイドワイヤーを再通過させる場合には慎重に手技を行い、留置された本スキャフォールドの位置をずらさないようにすること。

(22) 本品のデリバリー、留置及びバルーン抜去時のイントロデューサーシース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 線透視下にて確認すること。[血管内へ移動したイントロデューサーシースによって血管が損傷する可能性がある。]

3. 使用後の注意

(1) バルーンを収縮する際、直径及び長さが大きいバルーンでは、小さいバルーンに比べて収縮に要する時間が最大 30 秒長くなることに留意すること。

(2) 拡張したスキャフォールドからデリバリーシステム又は PTA 用バルーンカテーテルを抜去する際に抵抗を感じた場合は、バルーンのリラップを改善するために以下の手順に従うこと。
- バルーンを推奨拡張圧まで再拡張し、収縮させ圧力をニュートラルにする。
- 【使用方法等】6. 抜去手順の(1)～(6)の手順を繰り返す。

(3) 留置後スキャフォールドからデリバリーシステム又は PTA 用バルーンカテーテルを引き戻し、イントロデューサーシース内に収納する際に抵抗を感じた場合は、いずれの時点であってもシステム全体を一体として抜去すること。[スキャフォールド及び／又はデリバリーシステムに過剰な力を加えると、損傷する可能性がある。]

(4) スキャフォールドの回収方法(追加ワイヤー、スネア及び／又は鉗子の使用)により、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。

【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）＞

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。

＜重要な基本的注意＞

1. スキャフォールドの留置に伴い、スキャフォールドより遠位側及び／又は近位側の血管に解離及び急性閉塞が生じ、追加の治療が必要となる可能性がある。ベイルアウトの場合、適切な長さの本品を使用して標的病変のベイルアウト治療を行うことができる。適切な長さの本品が入手できない場合、医師は標準治療を行うこと。
2. 本品の不完全拡張が原因による急性閉塞が疑われる場合は、適正サイズまで追加拡張を行うこと。
3. 薬剤及びポリマーの患者の暴露の程度は、留置されるスキャフォールドの数と関連している。患者に留置できるスキャフォールドの長さは合計 170 mm 以下（1790 μg の薬物投与量に相当）とすること。
4. 本品のデリバリーシステムはスキャフォールドの展開のみを目的としているため、他の部位の拡張には使用しないこと。
5. 本品での治療後の再狭窄は、スキャフォールドを含む動脈部分の繰り返しの拡張が必要になる場合がある。スキャフォールドの拡張を繰り返した後の長期的な結果は現時点では不明である。
6. 磁気共鳴映像法（MRI）

   非臨床評価において、本スキャフォールドは 7 テスラ（T）以下の MRI の使用が可能である「MRI Conditional」に該当することが示されている。

   ＜非臨床評価結果＞
   - 静磁場強度：1.5T 又は 3.0T
   - 静磁場強度の勾配：2,000Gauss/cm（20T/m）以下
   - MR 装置が示す最大全身平均 SAR（Specific Absorption Rate）：1.0W/kg（通常操作モード）

   上記条件で 15 分のスキャン時間において、単一及び重複留置したスキャフォールドの温度上昇は、対照（検体なしの場合）の温度上昇と比較して差がないことを確認した。

   MR 装置における Gradient Echo 法による撮像では、スキャフォールド（プラチナ）マーカーは画像に表示されない。スキャンシーケンスを最適化することによってマーカーを画像化することが可能な場合がある。

＜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. エベロリムス

(1) 本品のスキャフォールド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。LIFE-BTK 臨床試験において免疫抑制作用は報告されていないが、同時に複数本のスキャフォールドが留置された場合、特に肝不全患者あるいはシトクロム 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。

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。本品のスキャフォールド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、本スキャフォールド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キャフォールド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。[§1,2]

血中エベロリムス濃度を上昇させる可能性がある CYP3A4/PgP 阻害剤
- 抗真菌薬(フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール等)
- マクロライド系抗菌薬(クラリスロマイシン、エリスロマイシン、テリスロマイシン等)
- カルシウムチャンネルブロッカー(ベラパミル、ニカルジピン、ジルチアゼム等)
- カンナビジオール
- プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、アタザナビル、サキナビル、ダルナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アンプレナビル、ホスアンプレナビル等)
- その他(シクロスポリン、ネファゾトン、シサプリド、メトクロプラミド、ブロモクリプチン、シメチジン、ダナゾール、シルデナフィル、テルフェナジン、アステミゾール、グレープフルーツ／グレープフルーツジュース、ジゴキシン、オムビタスビル、パリタプレビル等)

エベロリムスの薬剤濃度を低下させる可能性がある CYP3A4 誘発剤
- 抗菌薬(リファンピシン、リファブチン等)
- 抗てんかん剤(カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等)
- 非ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤(エファビレンツ、ネビラピン等)
- グルココルチコイド(デキサメサゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン等)
- HMGCoA 還元酵素阻害薬(シンバスタチン、ロバスタチン等)
- 抗 HIV 剤(エファビレンツ、ネビラピン等)
- 副腎皮質ホルモン剤(デキサメタゾン、プレドニゾロン等)
- 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)
- 不活化ワクチン(不活化インフルエンザワクチン等)
- 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)
- 糖質コルチコイド製剤
- ジゴキシン
- シルデナフィル(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 糖たんぱく質誘導剤
- その他(セントジョーンズワート等)

(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。患者の脂質プロファイルの変化をモニタリングすること。

(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

- カテーテル抜去困難
- カテーテル破損／断裂
- カテーテルシャフト断裂
- 先端チップ断裂
- バルーン破裂／断裂
- バルーン拡張／収縮不良
- スキャフォールド拡張不良
- スキャフォールド変形／損傷／断裂
- スキャフォールドの脱落／移動／緩み
- 部品等の脱落
- 梱包不良

(2)その他の不具合

- バルーン形状不良(拡張後を含む)
- 留置困難／不成功
- 病変不通過
- 位置決め困難
- 挿入困難
- リーク
- キンク
- 抵抗

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

- 造影剤、麻酔、スキャフォールド原材料(ポリマー[ポリ-L-乳酸(PLLA)、ポリ-D,L-乳酸(PDLLA)]、プラチナ又はエベロリムス)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剤に対する薬物反応
- 標的血管の合併症(追加介入を要する場合あり)
- 完全閉塞／急性閉塞
- 仮性動脈瘤
- 動脈瘤
- 動脈の解離
- 動脈穿孔
- 動脈破裂
- 塞栓症(空気、組織、プラーク、血栓性物質又はデバイス)
- 出血(斑状出血、滲出液、血腫、出血、後腹膜出血)
- 出血性合併症(輸血を要する場合あり)
- 動脈及びスキャフォールド血栓症
- 動脈攣縮
- 末梢血管／神経損傷
- コンパートメント症候群
- 再灌流障害
- 組織壊死、壊疽、潰瘍、急性下肢虚血
- 挿入部位の感染／疼痛／血腫／出血
- 追加手術(末梢動脈バイパス術、切断を含む)
- 静脈血栓塞栓症(肺塞栓症を含む)
- 外科的処置／再インターベンションを含む追加処置
- 不整脈(伝導障害、心房および心室不整脈、ブロックを含む)
- 脳卒中／脳血管障害(CVA)／一過性脳虚血発作(TIA)
- 局所的及び全身的感染(処置後を含む)
- 血球疾患(ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)を含む)
- 死亡
- 心不全
- 心停止(肺水腫を含む)
- 呼吸不全
- 腎機能不全／腎不全
- ショック
- 緊急／非緊急手術
- 動脈の損傷
- 心筋梗塞
- 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
- 血管解離
- 入院／入院の延長
- 急性心筋梗塞
- 血管痙攣
- 呼吸停止
- スキャフォールドの病変外留置
- 過敏反応
- 骨髄抑制
- 血管閉塞
- スローフロー／ノーリフロー

(2)その他の有害事象

- アクセス部位の合併症(感染・疼痛・血腫・出血など)
- 動静脈瘻
- 疼痛
- アクセス部位以外の出血
- 発熱
- 狭窄又は再狭窄
- 組織の逸脱／プラークシフト
- 末梢の虚血(血管の損傷に起因)
- 悪心／嘔吐
- 低血圧／高血圧
- 動悸、めまい及び失神
- 徐脈
- スキャフォールド留置血管の再狭窄
- 息切れ／呼吸困難
- 心電図変化
- 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。[§1,2]

(1)重大な有害事象

- 貧血
- 動脈血栓性事象
- 血管性浮腫(アンジオテンシン変換酵素[ACE]阻害剤の併用によるリスク増加)
- 出血及び血液凝固障害(溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病及び血栓性微小血管症を含むシクロスポリンの併用によるリスク増加)
- 糖尿病
- 胚・胎児毒性
- 肺動脈血栓症(HAT)
- BKウイルス腎症
- エベロリムス有効成分又は他のラパマイシン誘導体に対する過敏症
- 感染[細菌、真菌、ウイルス又は原虫性感染(日和見感染を含む)。ポリオーマウイルスに関連する腎障害(PVAN)、JC ウイルスに関連する進行性多巣性白質脳症(PML)、致死性感染症及び敗血症がエベロリムスの経口投与により治療した患者において報告されている。]
- 腎動脈及び静脈血栓症
- リンパ腫及び皮膚癌
- 非感染性肺炎(間質性肺疾患を含む)
- 心嚢液貯留
- 肺炎
- 腎不全
- 尿路感染
- 静脈血栓塞栓症
- アナフィラキシー
- 創傷治癒合併症(創感染及びリンパ嚢腫など)
- 血小板減少症
- 白血球減少症
- 腎尿細管壊死
- 急性呼吸窮迫症候群
- 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)
- 高カリウム血症
- 悪性腫瘍
- 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
- 過敏症
- 汎血球減少
- 肺胞蛋白症
- 肺塞栓症

(2)その他の有害事象

- 腹痛
- 便秘
- 咳嗽
- 下痢
- 呼吸困難
- 紅斑/ 紅皮症
- 頭痛
- 肝障害(肝炎及び黄疸など)
- 高血圧
- 臨床検査値の変化(血清クレアチニン値の上昇、蛋白尿、低カリウム血症;高血糖症、高コレステロール血症及び低トリグリセリド血症などの脂質異常症;肝機能検査異常値;ヘモグロビン、リンパ球、好中球及び血小板の減少)
- 男性不妊症
- 月経不順
- 悪心
- 腎毒性(シクロスポリンと併用時)
- 口腔潰瘍
- 疼痛
- 膵炎
- 末梢性浮腫
- 胸水
- 発熱
- 発疹
- 上気道感染症
- 嘔吐
- 座瘡／座瘡様皮膚炎
- 溶血反応
- 脂質異常症
- 筋肉痛
- 高トリグリセリド血症
- 性機能低下症(男性)
- 手術創合併症
- 食欲不振
- 無力
- 味覚異常
- 消化不良
- 血尿
- 排尿障害
- 乾燥皮膚
- 鼻血
- 倦怠感
- 血中マグネシウム減少症
- 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
- 掻痒症
- 震え
- 胸部痛
- うっ血性心不全
- 脱水症状
- 口渇
- 結膜炎
- 嚥下障害

・ 勃起障害　・紅疹
・ 喀血　・白血球破壊性血管炎
・ 爪障害　・手掌足底感覚異常症候群
・ 皮膚剥脱　・虚弱

＜妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用＞

1. 妊婦への適用

妊婦における本品の安全性及び有効性は確立されていない。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

授乳婦における本品の安全性及び有効性は確立されていない。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。

＜その他注意＞

1. 本品留置前に標的病変の血管内放射線治療が行われた患者又は本品を留置した部位の再狭窄に対する血管内放射線治療適用の安全性及び有効性は確立されていない。血管の放射線治療及び本品の留置は共に血管リモデリングに影響を及ぼすが、これらの 2 つの治療法の併用は確立されていない。
2. 以下の病変・患者においては、安全性及び有効性は確立されていない。

(1) すでにステントが留置されている病変
(2) 重度の石灰化を伴う病変
(3) 両枝にスキャフォールドを留置する必要がある分岐部病変
(4) デリバリー困難となることが想定される標的病変部又は標的病変近位部に過度の屈曲がある患者
(5) アテレクトミーデバイスの使用を必要とする病変

【臨床成績】

1. 海外臨床試験（LIFE BTK 臨床試験）[§3]

LIFE BTK 臨床試験（主要解析コホート）は、米国承認取得のための IDE 臨床試験であり、米国、台湾、オーストラリア、ニュージーランド、シンガポール及び香港で実施された。本臨床試験は登録被験者を Esprit BTK（以下、本品）と PTA を 2 対 1 の比率で割りつけた無作為化治験である。標的病変は、膝窩動脈下動脈に対照血管径が 2.5 mm 以上、4.00 mm 以下の病変を有する包括的高度慢性下肢虚血（CLTI）患者。留置スキャフォールド合計長は 170 mm を超えないとした。合計 261 例の被験者が登録され、Esprit BTK 群 173 例、PTA 群 88 例であった。主要有効性評価項目は、1 年時点の救肢・一次開存（大切断・標的血管の完全閉塞・症候性標的病変血行再建（Clinically-Driven Target Lesion Revascularization: CD-TLR）および再狭窄の回避）である。主解析は Intent-To-Treat（ITT）集団を用い、Esprit BTK 群は 74.5%（111/149）、PTA 群は 43.7%（31/71）という結果となった。主要安全性評価項目は 30 日以内の死亡、6 か月までの標的下肢の大切断および標的下肢重大血行再建とし、PTA に対する非劣性の証明を試みた（非劣性マージン：-10%）。主解析とした AT 集団では Esprit BTK 群は 96.9%（155/160）、PTA 群では 100.0%（85/85）で、非劣性証明に成功した（非劣性 P 値=0.0019）。

表 2 LIFE BTK 臨床試験主要成績

評価項目	被験群（N=173）	対照群（N=88）
12 か月臨床結果		
主要有効性評価項目	**74.5% (111/149)**	**43.7% (31/71)**
救肢（大切断回避）	97.3% (145/149)	100.0% (71/71)
完全閉塞回避	87.9% (131/149)	83.1% (59/71)
再狭窄回避	76.5% (114/149)	50.7% (36/71)
CD-TLR 回避	92.6% (138/149)	84.5% (60/71)
主要安全性		
6 か月 MALE 回避	96.9% (155/160)	100.0% (85/85)
大切断回避	98.1% (157/160)	100.0% (85/85)
標的下肢重大血行再建回避	98.8% (158/160)	100.0% (85/85)
周術期（30 日）死亡回避	99.4% (159/160)	100.0% (85/85)
6 か月 MALE 回避	98.8% (158/160)	100.0% (85/85)

2. 薬物動態（米国）[§4]

薬物動態試験は米国、台湾、オーストラリアで実施された。9 人の被験者が登録され、被験者一人あたりのエベロリムス用量は 1397 - 2074 µg であった。エベロリムスの血中最高濃度は 9.6 – 50.5 ng/mL であり、手技後 0.25 -0.817 時間（実時間）の間に観察され、用量と血中濃度は比例関係にあった。終末相半減期は 65.6-211.2 時間であり、留置後 7 日時点まで血中にエベロリムスが検出された。$AUC_{0\text{-}24}$ は 97 - 337 ng・h/ml、AUC_t は 243- 1100 ng・h/ml、$AUC_{0\text{-}\infty}$は 262-1151 ng・h/ml であった。本品留置後の最高血中エベロリムス濃度は低く、かつ急激に低下することから、本品から溶出するエベロリムスによる全身作用は限定的と考えられる。

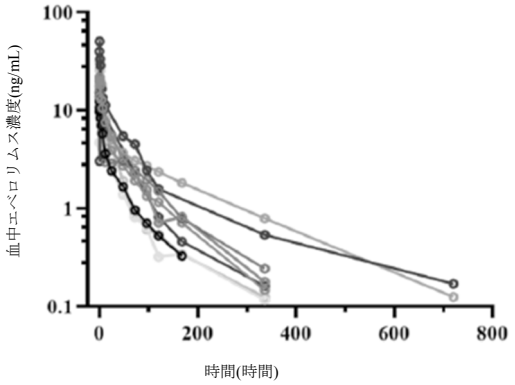


図 1 薬物動態試験における全血中エベロリムス濃度の経時変化

3. 薬剤療法

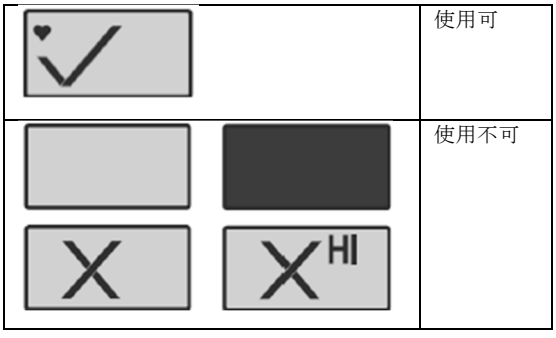
治験実施計画書では 12 か月間の二剤抗血小板療法（DAPT）を規定していた。また、被験者登録時点で抗凝固剤を長期服用中の被験者については、抗凝固剤に加えて抗血小板剤単剤投与も認められていた（抗凝固剤＋SAPT）。

本品を留置された被験者(170 名)のうち、12 か月時点のフォローアップが可能であった 143 名の薬物療法については、DAPT のみを継続している被験者は 110 名であった。また、抗凝固剤+ SAPT を継続している被験者は 19 名、抗凝固剤＋DAPT を継続している被験者は 11 名、SAPT のみを継続している被験者は 3 名であった。抗凝固剤のみを継続している被験者はいなかった。

【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、25 °C 以下で保管すること。使用前に温度インジケーターの表示を確認すること。使用不可の表示の場合、本品を使用できない。本品の使用準備ができるまで、製品を温度インジケーターがある外箱から取り出さないこと。



＜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. 包括的高度慢性下肢虚血に対する血管内治療に関連する十分な知識及び経験を有する医師及び医療チームが、適切な患者を選択し、本品の操作に関する技能や手技に伴う合併症等に関する知識を十分に習得した上で、治療に係る体制が整った医療機関において本品を用いるよう、関連学会との協力により作成された適正使用指針の周知、講習の実施等、必要な措置を講ずること。
2. 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、本品を使用する全症例を対象に製造販売後調査等を実施し、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。

3. 承認申請に当たって提出された臨床試験における対象患者の長期予後について、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 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「アフィニトール錠」添付文書
§3 アボットメディカルジャパン合同会社　社内資料
§4 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