

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 コード : 36035004)

BMX-J 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（以下、CABG）が高リスクと判断され、か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、CABG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6カ月間の二剤抗血小板療法（以下、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) 患者の生命にかかわる不具合又は有害事象が発生した場合のため、冠動脈ステント留置術はCABGが迅速に行える施設のみで行うこと。

＜使用方法＞

本品に異常があり抜去する場合、本品をガイディングカテーテルの中に引き戻さず、ガイドワイヤーをできるだけ遠位部まで挿入し、バルーンの近位部造影マーカーをガイディングカテーテルの手前まで引き戻した状態で、本品、ガイディングカテーテル及びガイドワイヤーを一括に抜去すること。[ステントが脱落して血栓性塞栓が生じる可能性がある。]

【禁忌・禁止】

再使用禁止、再滅菌禁止

＜適用対象（患者）＞

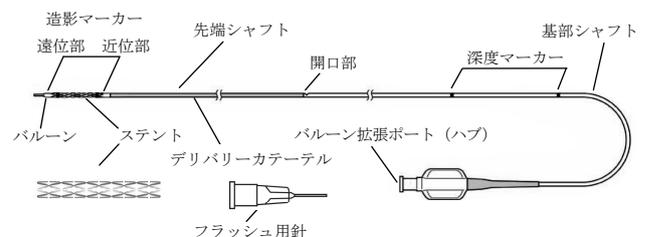
- (1) バイオリムスA9又はその構造類似体（シロリムス、エベロリムス、ゾタロリムス等）に対する過敏症が明らかになっている患者。
- (2) ポリ乳酸又はパラキシリレン系ポリマー（パリレン）又はそれらの構造類似体に対する過敏症が明らかになっている患者。
- (3) 本品の構成部品であるステンレススチール316Lに対する過敏症を有することが判明している患者。[含有金属が溶出することにより金属アレルギーを惹起する可能性がある。]¹⁾
- (4) ステント留置前に予防的な管理がなされず、造影剤に対する過敏症が明らかかな患者。
- (5) 抗血小板療法、抗凝固療法を禁忌とする患者。[薬物療法が適切に行えない可能性がある。]
- (6) ステントの留置によって、病変部位が損傷する可能性がある高度屈曲病変を有する患者。[病変部位の損傷により、有害事象が発生する可能性がある。]
- (7) バルーン拡張による血管形成術で良好な拡張が期待できない病変を有する患者。[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。]

【形状・構造及び原理等】

本品は、デリバリーカテーテルのバルーン上にあらかじめ薬剤溶出ステントがマウントされたバルーン拡張型のステントシステムである。ステントの表面にはベースコートとしてパリレンが、コート層としてポリ乳酸と薬物（バイオリムスA9）の混合物がそれぞれコーティングされている。コート層はステント外表面（血管壁面）のみにコーティングされている。

デリバリーカテーテルの遠位部にはバルーンがついている。バルーンは所定の直径及び長さには拡張するよう設計されている。デリバリーカテーテルには白金製の造影マーカーが2個付いており、ステントの位置を示す。

＜構造図＞



品種構成

ステント径 (mm)	2.5, 2.75, 3.0, 3.5
ステント長 (mm)	8, 14, 18, 24, 28

推奨拡張圧 : 8 atm (811 kPa)

最大適用ガイドワイヤー径 : 0.014 インチ (0.36 mm)

最小適用ガイディングカテーテル内径 : 0.056 インチ (1.42 mm)

<血液・体液に接触する部分の原材料>

- ・ステント：ステンレススチール 316 L
- ・ベースコート：パリレン
- ・コート層：バイオリムス A9、ポリ乳酸
- ・デリバリーカテーテル：ポリアミド 12、ポリアミドエラストマー、カーボン、ステンレス鋼、ポリテトラフルオロエチレン、アクリル系樹脂、シリコーン油、親水性コーティング

<原理>

- ・デリバリーカテーテル先端のバルーンにマウントした薬剤溶出ステントを対象病変部にて拡張・留置することにより、血管内腔が維持される。
- ・機械的に拡張されたステントのコート層から、バイオリムス A9 が放出され、再狭窄を抑制する。

【使用目的又は効果】

<使用目的>

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 30 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】

1. 使用前の準備

1-1 あらかじめ病変部位の血管を通常の X 線透視下にて造影し、病変部前後の対照血管径以上でその径に最も適したサイズのステントを選択する。

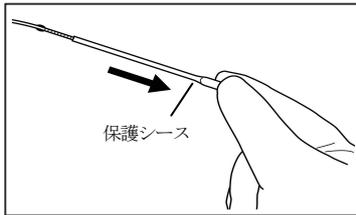
1-2 病変部を通常の手技に従い前拡張する。

2. 本品の準備

2-1 本品をホルダーチューブから慎重に取り出す。

2-2 保護シースの先端側約

10 mm の部分をそっと摘んでゆっくりと取り出し、保護シースとともにスタイレットが完全に抜けたことを確認する。



2-3 ステントシステムが破損していないか確認する。

2-4 付属のフラッシュ用針を取り出す。

2-5 フラッシュ用針のハブにヘパリン加生理食塩液を満したシリンジを取り付け、ヘパリン加生理食塩液をデリバリーカテーテル先端よりフラッシュして気泡を除去する。気泡が除去されたことは、ガイドワイヤー挿入口よりヘパリン加生理食塩液があふれ出すことで確認できる。

2-6 圧力計付き拡張装置に造影剤を満し、拡張装置内部の空気を除去する。

3. 本品の挿入

3-1 ガイドワイヤーを残したまま、前拡張に使用した拡張カテーテルを抜去する。ガイドワイヤーが 0.014 インチ (0.36 mm) 以下であることを確認し、0.014 インチ (0.36 mm) を超えるガイドワイヤーを使用していた場合は、通常の方法でガイドワイヤーを交換する。

3-2 ガイドワイヤーに本品の先端を通す。

3-3 Y コネクターの止血弁を開放し、止血弁からガイディングカテーテルのハブに本品を挿入する。

3-4 ガイディングカテーテルの先端が冠動脈口に安定した状態で位置していることを確認する。

3-5 本品を冠動脈内に挿入し、X 線透視下でステント部が病変部と重なるように位置を調整する。ステントの位置はバルーン内部の造影マーカーにより確認する。

4. ステントの拡張

4-1 ステントの拡張を行う前に、ステントの位置が適切であることを再確認する。

4-2 バルーン拡張ポートに拡張装置を確実に接続させる。

4-3 圧力計付き拡張装置にて陰圧をかけてバルーンから空気を抜去し、異常がないことを確認する。異常が確認された場合は、システムを一体として抜去すること。

4-4 圧力計付き拡張装置により、ステントが確実に拡張するまで、10~30 秒間バルーンを拡張させた後、収縮させる。

5. デリバリーカテーテルの抜去

5-1 バルーンを完全に収縮した状態でゆっくりとデリバリーカテーテルを抜去し、ガイディングカテーテルを通して繰り返し冠動脈造影を行い、病変部の拡張を評価する。

5-2 ステント径が最適な径まで拡張されていない場合、対照血管径以上でその径に最も適した径の拡張カテーテルで後拡張を行う。

5-3 拡張終了後、バルーンを完全に収縮させ、拡張カテーテルとガイドワイヤーを抜去し、手技を終了する。

<使用方法に関連する使用上の注意>

- (1) 本品は、アルミ袋（外袋）と個包装袋（中袋）の 2 重包装である。アルミ包装の内側と個包装袋の表面は未滅菌であり、個包装袋の中は滅菌されているので、開封時の取扱いに注意すること。
- (2) 本品をホルダーチューブより取り出す際は、保護シースに手が触れないようにすること、一気に引き出さないこと、抵抗を感じたら取り出さないこと。〔ステントの脱落の可能性がある。〕
- (3) 保護シース先端部以外をつまんで取り出さないこと。〔ステント脱落の可能性がある。〕
- (4) 付属のフラッシュ用針を使用する際は、デリバリーカテーテルを傷つけたり、ステントを引っ掛けたりしないこと。
- (5) 本品をガイドワイヤーで傷つけないこと。〔ガイドワイヤーを挿入する際に、デリバリーカテーテルの先端部及びステントを損傷させる可能性がある。〕
- (6) 本品の挿入前には、ガイドワイヤーをよく拭いてガイドワイヤーの上の血液を取り除くこと。
- (7) 空気又はその他の気体、造影剤や生理食塩液以外の液体を用いて、バルーンを拡張しないこと。〔体内で漏出した場合に人体に重大な影響を与える可能性がある。〕
- (8) 圧力計付き拡張装置及びデリバリーカテーテル内の気泡を確実に除去すること。〔バルーン内に気泡が残っているとステントが不均一に拡張する可能性がある。また、バルーンが破裂したときに空気塞栓を起こす可能性がある。〕
- (9) Y コネクターの止血弁を締めすぎないこと。〔デリバリーカテーテルが損傷したり、バルーンの拡張・収縮時間が長くなる可能性がある。〕
- (10) バルーンが完全に収縮していない状態でのデリバリーカテーテルの移動、抜去は行わないこと。〔完全に収縮していない状態で抜去すると、バルーンにステントが引っかかり、ステント及びデリバリーカテーテルの切断、損傷の可能性ががある。〕
- (11) ステントの不完全拡張によりステント血栓症を引き起こす可能性があるため、ステントは血管壁に十分に圧着しているかを確認すること。

【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）>

以下に示す患者は、本品の有効性及び安全性が確認されていないため、本品を適応する場合、慎重に実施すること。

- (1) 術前に不安定狭心症を発症した患者で、ステント挿入が危険だと判断された患者。〔心筋梗塞を発症する可能性がある。〕
- (2) 造影上、重篤な血栓の存在が認められた患者。〔血栓性塞栓等を発症する可能性がある。〕

- (3) 完全閉塞病変を有する患者。〔ステント留置血管に再狭窄が発生する可能性がある。〕

＜重要な基本的注意＞

使用前

- (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行うこと。
- (2) 先天性心疾患、重篤な弁疾患又は心筋疾患を有する患者には慎重に適用すること。〔症状を悪化させる可能性がある。〕
- (3) 診断部位と解剖学的見地から、適切なサイズのステントを選択すること。特に、病変部の不十分な拡張にならないように、小さなサイズのステントを選択しないこと。
- (4) ステント留置により側枝の開存性が損なわれる可能性がある。
- (5) 本品は酸素非存在下の条件で包装されているので、開封後は速やかに使用すること。
- (6) 使用後は感染防止に留意し安全な方法で処分すること。また、アルミ袋内には脱酸素剤と乾燥剤が入っており、脱酸素剤と乾燥剤は封を開けずに廃棄すること。

ステント留置の準備

- (1) 本品を取り扱う際には、カテーテルのキンクに注意しながら慎重に行うこと。カテーテルがキンクした場合は、使用を中止すること。〔キンクした状態での操作は、本品の破損、切断、バルーンのデフレーション不良が生じる可能性がある。〕
- (2) 消毒用アルコール等、有機溶剤を含む薬剤への浸漬、又は薬剤による拭き取りを行わないこと。〔本品の破損、切断が生じたり、潤滑性が損なわれる可能性がある。〕
- (3) 留置前にステントを液体に曝露しないこと。〔薬剤溶出の異常をもたらす可能性がある。〕
- (4) 本品のステントには、直接手で触れないこと。〔ステントが脱落する可能性がある。〕

ステント挿入

- (1) 病変部以外でステントを拡張しないこと。
- (2) バルーン拡張ポートに拡張装置を接続後、使用時までには拡張装置を陰圧あるいは陽圧にしないこと。〔ステントの位置がずれる可能性がある。〕
- (3) 血管が蛇行している場合、ガイドワイヤーによる血管伸展などの適切な手技を行うこと。
- (4) 留置されたステントの中を通して本品を末梢側に進めないこと。〔留置されたステントに引っ掛かり、ステントが変形又は脱落したり、血管損傷、血栓塞栓が生じる可能性がある。〕
- (5) 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、本品の破損、切断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。〕

ステント留置

- (1) 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可能性がある。
- (2) 複数の病変に留置する場合、又は標的病変の近位側に十分に拡張されていない病変がある場合、近位側の病変を通常の手技に従い前拡張を行った後、遠位側の病変も同様に前拡張を行い、遠位側の病変よりステントの留置を行うこと。
- (3) 1病変に3個以上のステントを留置する場合は注意すること。〔ステントの安全性、有効性が確立されていない。〕
- (4) バルーンの拡張は、X線透視下で慎重に行い、加圧に対して、バルーンが拡張していることを確認すること。〔バルーンが拡張しない場合は、無理に加圧しないこと。無理に加圧すると収縮できなくなる可能性がある。〕

- (5) バルーン拡張圧は、Rated Burst Pressure（最大拡張圧）を超えて使用しないこと。〔バルーンが破裂する可能性がある。〕

ステント径 (mm)	Rated Burst Pressure (最大拡張圧) (atm(kPa))
2.5、2.75 及び 3.0	16 (1621)
3.5	14 (1419)

- (6) 一部拡張したステントを移動しないこと。〔血管損傷が生じる可能性がある。〕
- (7) ステントが拡張しない場合、【警告】＜使用方法＞を参照し、本品を抜去すること。

ステント留置後

- (1) ステント回収法（追加ワイヤ、スネア、鉗子等の使用）を実施する場合、冠動脈及び血管アクセス部位への障害を引き起こさないように操作すること。

＜相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関する事）＞ 【併用注意（併用に注意すること）】

- (1) ガイドワイヤー、バルーンカテーテル、血管内超音波カテーテル等の併用デバイスを留置後のステントの内腔又はストラット間を通過させる場合、ステントのずれ、損傷、逸脱等が生じないように操作すること。
- (2) 複数のステントを留置する際は、原材料が同じステントを使用すること。材質が異なるステントを接触させて留置すると、腐食の可能性が高まる。
- (3) ステントの再狭窄病変にアテレクトミーデバイスを使用しないこと。〔留置されたステントに引っ掛かり、デバイスが引き戻せなくなったり、血管損傷を生じる可能性がある。〕
- (4) 磁気共鳴映像法（MRI）

本品のオーバーラップステントを用いた非臨床試験により、本ステントは条件付きでMRIの使用が可能であることが示され、以下の条件下でMRI適合性が確認されている。

- ・ステント長：52 mm（オーバーラップ）
- ・静磁場強度：3 テスラ
- ・空間勾配：680 ガウス/cm
- ・最大全身平均比吸収率（SAR）2.0 W/kg（通常操作モード）
- ・スキャン時間：15 分間のスキャン
- ・MRI装置：MRI Signa 3T Excite HD（General Electric Healthcare 社製）

この条件にて、MRIスキャンした場合に、最大1.4℃の温度上昇を示した。なお、磁場強度が3 テスラを超えるMRI環境での非臨床試験の評価は行われていない。オーバーラップさせたステント長が52 mmを超える場合、又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り、本品のステント留置部位と同じ領域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MRI撮像条件を最適化する必要がある。

- (5) バイオリムスA9

①構造

バイオリムスA9は、脂溶性を変えるため親化合物であるシロリムス（ラバマイシン）のC40位のヒドロキシ基をエトキシエチル基に置換した類似化合物である。

②作用機序

バイオリムスA9は、FKBP12に結合し、mTORを介したリン酸化カスケードを阻害することにより細胞増殖抑制作用を発揮する。

③代謝

バイオリムスA9は主に肝臓で酸化的代謝を受け、水酸化及び脱メチル化される。また、C40位の脱エチル化されたエベロリムスが主代謝物として生成される。バイオリムスA9は主としてチトクロームP450-3A4（以下、CYP3A4）で代謝される。

④原薬臨床

非日本人の健康成人にバイオリムスA9を単回静脈内投与した結果、0.075 mg/kgまで忍容性が認められた。AUC_{0-∞}は投与量に伴って増加し、バイオリムスA9の体内動態は0.0075~0.25 mg/kgの投与量の範囲でほぼ線形を示した。すべての投与群(n=21、平均値±標準偏差)でまとめると、末端相における消失半減期は114.1±51.8時間、平均滞留時間は74.2±41.2時間、クリアランスは0.97±1.06 L/h/kg、及び末端相から求めた分布容積は122.0±76.8 L/kgであった。最高用量(0.25 mg/kg)で、副作用の発現件数が最も多く、忍容性は認められなかったが、重篤な有害事象は認められず、その副作用は、いずれもシロリムスで報告されているものであった。その他検査値、心電図、バイタルサインについては、いずれの用量においても臨床上問題となる異常は認められず、バイオリムスA9によるQT間隔(時間)の延長も認められなかった。

⑤薬剤相互作用

バイオリムスA9薬剤相互作用については、前述の<相互作用>を参照のこと。

⑥変異原性

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びin vivoでのマウスを用いた小核試験において、バイオリムスA9の遺伝毒性は認められなかった。

⑦がん原性

バイオリムスA9のがん原性試験は行われていない。バイオリムスA9及びその他の本品の構成成分には遺伝毒性はないこと、本ステントから溶出されるバイオリムスA9により、毒性が発現するような高濃度で長期間曝露されることはないことから、本ステントの発がんの懸念はないと予想される。

⑧生殖毒性

雌雄ラットに最大0.2 mg/kg/日のバイオリムスA9が静脈内投与された際、受胎能に及ぼす影響は認められなかった。また、雌ラットに0.025 mg/kg/日のバイオリムスA9が静脈内投与された際、初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。0.025 mg/kg/日以上以上の投与では雄ラットの生殖器の重量減少や病理組織学的変化が認められ、1.6 mg/kg/日の投与では精巣の造精機能に対する影響が認められた。なお、胚・胎児発生への影響に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は実施されていない。

⑨妊娠

バイオリムスA9の妊娠に対する影響は、検討されていないため不明である。しかし、バイオリムスA9の胚・胎児発生や出生前後の発生、母体に対する影響については、遺伝毒性はないこと、細胞増殖抑制作用の強度は類薬と比べて弱いこと、実施された一連の毒性試験結果から、類薬と異なる毒性プロファイルは検出されていないことなどから、類薬のシロリムスやエベロリムスと比べ、特に高いリスクを有するとは考えられない。

⑩授乳

授乳に関するバイオリムスA9の情報については、後述の<妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用>(2)授乳婦を参照のこと。

⑪併用薬剤

潜在的な薬物相互作用が本品の安全性又は効果に影響を与える影響については十分な試験は実施されておらず、不明である。バイオリムスA9と同じFKBP12を介して、作用するシロリムスのような薬剤はバイオリムスA9の効果に影響を与える可能性が考えられる。バイオリムスA9は主としてCYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤、食品との併用は注意すること。

バイオリムスA9はシロリムスを親化合物としており、非臨床試験において、シロリムスより弱いものの、免疫抑制作用を有することが明らかとなっている。本品留置後のバイオリムスA9の全身血中濃度は、海外で免疫抑制を目的としてシロリムスを経口投与される場合の全身血中濃度に比べ低い。しかしながら、本品とCYP3A4阻害剤を併用することで、バイオリムスA9の血中濃度が上昇し、全身的な免疫抑制効果が発現する可能性がある。

海外で腎移植患者にシロリムス(バイオリムスA9の親化合物)を経口投与した際、血中コレステロール値及びトリグリセライド値が上昇し、一部に治療を要する症例があった。バイオリムスA9にも毒性試験の結果から、シロリムスより弱いものの同様の作用を有することが考えられる。本品を使用した場合のバイオリムスA9の全身血中濃度が、そのような作用を示すほど上昇することは考えられないが、血中脂質に対する影響の程度や持続時間は不明である。

(6)シロリムス

本品と他の薬剤との薬物相互作用試験は実施されておらず、潜在的な薬物相互作用が本品の安全性又は効果に影響を与える影響は不明である。シロリムスは主としてCYP3A4で代謝されるので、本酵素の活性に影響する薬剤、食品との併用は注意すること。

シロリムス経口剤(Rapamune)の薬物相互作用について、得られている知見を以下に記載する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス	シロリムスの薬効が減弱するおそれがある。	同じ結合たんぱく質(FKBP)を通じて作用する。

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
Cypher Select+ステント添付文書(第5版)から抜粋

薬剤名等	シロリムス経口剤の薬物相互作用に関する知見
ケトコナゾール	ケトコナゾール反復投与によって、シロリムスのC _{max} 、T _{max} 、AUCがそれぞれ4.3倍、38%、10.9倍増加した。このように、ケトコナゾールの反復投与は、シロリムスの吸収速度及び量、並びに曝露量に影響を及ぼすが、シロリムスの終末相t _{1/2} は変化しなかった。シロリムスの単回投与によって、定常状態の血漿中ケトコナゾール濃度は影響を受けなかった。シロリムスとケトコナゾールとの同時投与は推奨されない。
リファンピシン	健常志願者14例にリファンピシン600mgを連日14日間反復前投与した後、シロリムス20mgを単回投与すると、シロリムスのクリアランスは5.5倍(範囲=2.8~10)に増加し、AUC及びC _{max} がそれぞれ平均で82%及び71%に減少した。リファンピシンを投与する患者では、酵素誘導の程度が低い代替治療薬を考慮すべきである。
ジルチアゼム	健常志願者18例にシロリムス経口液10mgとジルチアゼム120mgを同時に経口投与したところ、シロリムスの生物学的利用率に影響を受け、シロリムスのC _{max} 、T _{max} 、AUCがそれぞれ1.4倍、1.3倍、1.6倍に増加した。シロリムスは、ジルチアゼム又はその代謝物であるデスアセチルジルチアゼム及びデスマチルジルチアゼムのいずれの薬物動態にも影響を及ぼさなかった。
シクロスポリン	健常志願者24例に、2種類のシロリムス経口製剤を用いて、シクロスポリンとシロリムスの単回投与による薬物動態の相互作用を調べた。シロリムスを単独で経口投与した場合の結果と比較したところ、シクロスポリン300mgソフトゼラチンカプセルを単回投与4時間後にシロリムス10mgを経口投与すると、シロリムスの平均AUCは33~80%、平均C _{max} は33~58%、併用により増加した。シロリムスの半減期は影響を受けなかった。シクロスポリンの平均AUCと平均C _{max} にも影響はなかった。健常志願者33例に、シロリムス5mgを単独投与、あるいはシクロスポリン300mg(ソフトゼラチンカプセル)投与の2時間前及び2時間後に投与し、クロスオーバーで単回投与による相互作用を調べた。シクロスポリン投与2時間前にシロリムスを投与した場合のC _{max} とAUCは、シロリムス単独投与の場合と同様であった。しかし、2時間後に投与した場合のシロリムスのC _{max} とAUCは、シロリムス単独投与の場合の126%及び141%であった。

エリスロマイシン	健常志願者 24 例に、シロリムス経口液 2mg/日、及び、エチルコハク酸エリスロマイシン錠剤(エリスロマイシンとして 800mg を 8 時間毎)を同時投与した時、定常状態でのシロリムスとエリスロマイシンの生物学的利用率に有意な影響が認められた。シロリムスの C _{max} 及び AUC は、それぞれ 4.4 倍、及び、4.2 倍に増加し、T _{max} は 0.4 時間延長した。エリスロマイシンの C _{max} 及び AUC は、それぞれ 1.6 倍、及び、1.7 倍に増加し、T _{max} は 0.3 時間延長した。
ベラパミル	健常志願者 26 例に、シロリムス経口液 2mg/日、及び、ベラパミル 180mg(12 時間毎)を同時投与した時、定常状態でのシロリムスとベラパミルの生物学的利用率に有意な影響が認められた。シロリムスの T _{max} には変化がなかったが、C _{max} 及び AUC は、それぞれ 2.3 倍、及び、2.2 倍に増加した。ベラパミルの C _{max} 及び AUC は、ともに 1.5 倍に増加し、T _{max} は 1.2 時間短縮した。
用量の調節をせずに併用可能な薬剤	以下の薬剤は、経口投与したシロリムスと併用して臨床的に有意な薬物動態の相互作用が観察されなかった。シロリムスとこれらの薬剤は用量を調節せずに併用することができる。 アシクロビル、ジゴキシシン、グリベンクラミド、ニフェジピン、ノルゲストレル/エチニルエストラジオール、ブレドニゾロン、スルファメトキサゾール/トリメタプリム
その他の薬物相互作用	以下の薬物は、シロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。 ・カルシウムチャネル阻害剤：ニカルジピン、ニルバジピン ・抗真菌剤：クロトリマゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール ・マクロライド系抗生物質：クラリスロマイシン、ジョサマイシン ・消化管運動賦活調整剤：シサプリド、メトクロプラミド ・その他の薬物：プロモクリプチン、シメチジン、ダナゾール、オメプラゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤(リトナビル、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル等) 以下の薬剤は、シロリムスの血中濃度を低下させるおそれがある。 ・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 以上が薬物相互作用のある薬物全てというわけではない。
グレープフルーツジュース	グレープフルーツジュースは、CYP3A4 によるシロリムスの代謝を抑制するおそれがある。
セイヨウオトギリソウ含有食品	セイヨウオトギリソウ(Hypericum perforatum)は、CYP3A4 と P-糖たん白(P-gp)を誘導する。シロリムスは CYP3A4 と P-gp の基質であるため、本品を留置した患者がセイヨウオトギリソウを摂取すると、シロリムスの血中濃度が低下するおそれがある。
生ワクチン	免疫抑制剤は、予防接種に対する反応に影響を及ぼすおそれがある。したがって、本品留置後、ある程度の期間は予防接種の有効性が低くなる可能性がある。生ワクチンの使用は避けるべきである。生ワクチンには、麻疹、おたふくかぜ、風疹、経口ポリオ、BCG、黄熱病、水痘、TY21a チフス等があるが、これに限らない。

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
Cypher Select+ステント添付文書(第5版)から抜粋

<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。

[重大な不具合]

- (1) カテーテルシャフトの折れ/穿孔/ねじれ/断裂
- (2) カテーテル抜去困難
- (3) バルーン破裂
- (4) インフレーション/デフレーションの不良
- (5) バルーン用拡張剤の漏れ
- (6) ステント脱落
- (7) ステント拡張不良
- (8) ステントの変形/破損/移動

[その他の不具合]

- (1) ステントの病変到達困難
- (2) ステントの病変への不完全な圧着
- (3) コーティングのはがれ
- (4) 併用医療機器との干渉による抵抗感

<有害事象>

可能性のある有害事象には次のものが含まれるが、これに限定されるものではない。事前に対処方法について確認しておくこと。

[重大な有害事象]

- (1) 死亡
- (2) 心筋梗塞(急性、亜急性、陈旧性)

- (3) 心タンポナーデ
- (4) 冠動脈閉塞/冠動脈完全閉塞/冠動脈側枝閉塞
- (5) 冠動脈塞栓/ステント塞栓/遠位部塞栓
- (6) 冠動脈解離
- (7) 冠動脈穿孔
- (8) ネイティブ血管又はバイパスグラフトの破裂
- (9) ステント留置血管の再狭窄
- (10) 出血性有害事象/出血/血腫/輸血を必要とする出血
- (11) 心筋虚血
- (12) 狭心症
- (13) 心室細動を含む不整脈
- (14) 冠動脈攣縮/冠動脈痙攣
- (15) 動静脈瘻
- (16) ポジティブリモデリング(外弾性板の拡大)
- (17) 大腿偽動脈瘤/偽動脈瘤形成
- (18) 血栓症(急性、亜急性、遅発性)
- (19) 緊急冠動脈バイパス術(CABG)
- (20) 脳卒中/脳血管障害
- (21) 深部静脈血栓症/肺塞栓
- (22) 腎不全
- (23) 血小板減少症
- (24) 肺浮腫
- (25) 呼吸困難
- (26) 併用薬剤等に対するアレルギー
- (27) ステントに使用されている薬剤等のコーティングの原材料又は金属に対するアレルギー
- (28) 穿刺部有害事象/出血/血腫/穿孔
- (29) 感染症
- (30) 冠動脈瘤
- (31) 間質性肺炎

[その他の有害事象]

- (1) 胸痛
- (2) 低血圧/高血圧
- (3) 発熱
- (4) 虚弱/めまい/貧血
- (5) 穿刺部の痛み
- (6) 徐脈/動悸

[バイオリムス A9 に関する有害事象]

バイオリムス A9 の静脈内注射による副作用として、以下の副作用の可能性がある。なお、これまでに重篤な有害事象の報告はなく、その副作用は、いずれもシロリムスで報告されているものである。

- (1) 貧血
- (2) 口腔内潰瘍形成
- (3) 頭痛
- (4) 胸部不快感
- (5) リンパ節症
- (6) 胸痛
- (7) インフルエンザ様疾患
- (8) 急性副鼻腔炎
- (9) 浮動性めまい
- (10) 悪心

[シロリムスに関する有害事象]

シロリムス経口剤(Rapamune)の急性拒絶反応予防に関する 2 つの比較臨床試験における副作用について得られている知見を以下に記載する。

	発現頻度	
	20%以上 ^{注1)}	3%以上 20%未満
全身系	腹痛、無力症、背部痛、胸部痛、発熱、頭痛、疼痛	腹部膨満、肥満、腹水、フレグモーネ、悪寒、顔面浮腫、インフルエンザ症候群、全身性浮腫、ヘルニア、感染症、リンパ囊腫、倦怠感、骨盤痛、腹膜炎、敗血症

心臓血管系	高血圧	心房細動、うっ血性心不全、出血、多血症、低血圧、動悸、末梢血管異常、起立性低血圧、失神、頻拍、血栓性静脈炎、血栓症、血管拡張
消化器系	便秘、下痢、消化不良、嘔気、嘔吐	食欲不振、嚥下障害、嘔気、食道炎、鼓腸、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、歯肉肥厚、イレウス、肝機能検査異常、口腔潰瘍、口腔カンジダ症、口内炎
内分泌系	-	クッシング症候群、糖尿病、糖尿
血液及びリンパ系	貧血、白血球減少 ^{注2)} 、血小板減少	斑状出血、白血球増加症、リンパ節症、赤血球増加症、血栓性血小板減少性紫斑病(溶血性-尿毒性症候群)
代謝及び栄養系	クレアチニン上昇、浮腫、高コレステロール血症、高カルシウム血症 ^{注2)} 、高脂血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、末梢性浮腫、体重増加	アシドーシス、アルカリフォスファターゼ増加、BUN 上昇、クレアチンフォスフォキナーゼ上昇、脱水、治療異常、高カルシウム血症、高血糖、高リン酸血症、低カルシウム血症、低血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、乳酸デヒドロゲナーゼ増加、血清AST (GOT) 上昇、血清ALT (GPT) 上昇、体重減少
筋骨格系	関節痛	関節症、骨壊死、肢の痙攣、筋肉痛、骨粗鬆症、テタニー
神経系	不眠、振戦	不安、錯乱、抑うつ、眩暈、感情不安定、緊張亢進、感覚鈍麻、緊張低下、ニューロパシー、知覚異常、傾眠
呼吸器系	呼吸困難、咽頭炎、上部気道感染症	喘息、無気肺、気管支炎、発咳亢進、鼻出血、低酸素症、肺浮腫、胸膜渗出物、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎
皮膚及び付属器	ざ瘡、紅斑	真菌性皮膚炎、多毛症、掻痒、皮膚の肥厚、皮膚潰瘍、発汗
特殊感覚	-	視覚異常、白内障、結膜炎、聴覚消失、耳痛、内耳炎、耳鳴
泌尿生殖器	尿路感染症	アルブミン尿、膀胱痛、無尿、血尿、水腎症、インポテンシ、腎臓痛、腎尿細管壊死、夜間頻尿、乏尿、膿尿、陰嚢浮腫、精巣異常、中毒性腎症、頻尿、尿失禁、尿閉
その他	リンパ腫/リンパ球増殖性疾患、非メラノーマ皮膚癌及びその他の悪性疾患(発現頻度: 1.1~4.4%)	

(シクロスポリン及びコルチコステロイド併用患者)
注1: プラセボ又はアザチオプリン投与群(比較対照)を含む発現頻度
注2: アザチオプリン投与群(比較対照)でのみ20%以上の発現頻度で認められた事象
ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社
Cypher Select+ステント添付文書(第5版)から抜粋

<妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用>

本品はX線透視下で留置を行うため、以下の事項を留意すること。

- 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。[本品はX線透視下で留置を行うため。]
- 授乳婦
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。
[バイオリムスA9は、動物実験<ラット>で乳汁中へ移行することが報告されている。]
- 小児
18歳未満の患者に対する本品の安全性と有効性は確認されていない。
- 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】

本品の臨床成績の概要は次のとおりである。

1. 有効性の結果

本邦で実施した無作為化比較試験及び薬物動態試験での有効性の結果を表1-1に、国外で実施したNOBORI 1 Studyの結果^{2),3)}を表1-2に示す。

表1-1 本品の臨床試験成績：有効性のまとめ(1)

評価項目	国内比較試験		国内PK試験
	本品	Cypher	本品
TVF 非発生率(%) (9カ月)	92.6	93.8	95.0
デリバリー成功率(%)	98.7	100.0	100.0
病変成功率(%)	100.0	99.2	100.0
手技成功率(%)	96.3	97.7	95.0
AcuteGain (mm)	1.737±0.457	1.666±0.473	1.92±0.48
Late Loss(mm) (8カ月)	0.117±0.304	0.138±0.339	0.25±0.33
%DS(8カ月)	12.1±9.3	15.3±13.7	14±11
再狭窄率(8カ月)	2.4(5/207)	3.6(5/138)	5(1/22)
TLR 非施行率(%) (9カ月)	99.5(189/190)	96.1(123/128)	100.0(19/19)
TVR 非施行率(%)	96.8	96.1	100.0

TVF: TVR、心筋梗塞(Q波、非Q波)及び標的血管が起因となったことを否定できない心臓死
%DS: =(1-MLD/RVD) × 100
再狭窄率: QCAで測定した%DSが50%以上であった病変数をステント留置病変数で除したもの
TLR: 標的血管の再狭窄又はその他の合併症により、標的血管に再PCI又は再CABGを実施すること。
TVR: 標的血管の再狭窄又はその他の合併症により、標的血管に再PCI又は再CABGを実施すること。

表1-2 Noboriの臨床試験成績：有効性のまとめ(2)

評価項目	NOBORI 1 Study (1 st Phase)		NOBORI 1 Study (2 nd Phase)	
	Nobori (n=85)	Taxus (n=35)	Nobori (n=153)	Taxus (n=90)
TVF 非発生率(%) (9カ月)	94.1	85.7	95.4	94.4
デリバリー成功率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
病変成功率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
手技成功率(%)	95.2	88.2	96.7	95.6
Late loss(mm)	0.15±0.27	0.32±0.33	0.11±0.30	0.32±0.50
%DS(9カ月)	14.34±8.07	18.68±9.97	14.05±8.49	20.69±15.19
再狭窄率(9カ月)	0.0	0.0	0.7	5.3
TLR 非施行率(%) (9カ月)	100.0	97.1	100.0	100.0
TVR 非施行率(%)	98.8	94.3	99.3	100.0

2. 安全性の結果

本邦で実施した無作為化比較試験及び薬物動態試験での安全性の結果を表2-1に、国外で実施したNOBORI 1 Studyの結果^{2),3)}を表2-2に示す。

表2-1 本品の臨床試験成績：安全性のまとめ(1)

評価項目	国内比較試験		国内PK試験
	本品 (n=190)	Cypher (n=128)	本品 (n=20)
MACE 発生率(%)	5.3	6.3	5.0
心臓死(%)	0.5	0.0	0.0
心筋梗塞(%)	4.2	2.3	0.0
Q波心筋梗塞(%)	0.5	0.0	0.0
非Q波心筋梗塞(%)	3.7	2.3	5.0
緊急CABG(%)	0.0	0.0	0.0
TLR(%)	0.5	3.9	0.0
ステント血栓症(9カ月)	0.5	0.0	0.0

MACE: 心臓死(心臓死が明らかに否定できないものを含む)、心筋梗塞(Q波、非Q波)、標的血管に関する緊急CABG又はTLR

表2-2 Noboriの臨床試験成績：安全性のまとめ(2)

評価項目	NOBORI 1 Study (1 st Phase)		NOBORI 1 Study (2 nd Phase)	
	Nobori (n=85)	Taxus (n=35)	Nobori (n=153)	Taxus (n=90)
MACE 発生率(%)	4.7	11.4	3.9	5.6
心臓死(%)	0.0	0.0	0.7	1.1
心筋梗塞(%)	4.7	8.6	3.3	4.4
Q波心筋梗塞(%)	0.0	0.0	0.0	2.2
非Q波心筋梗塞(%)	4.7	8.6	3.3	2.2
緊急CABG(%)	0.0	0.0	0.0	0.0
TLR(%)	0.0	2.9	0.0	0.0
ステント血栓症(9カ月)	0.0	2.9	0.0	4.4

3. 薬物動態試験（国内 PK 試験）

本邦において、虚血性心疾患患者に本品 1 本又は 2 本を留置した際のバイオリムス A9 の血液中動態パラメータ（平均値±標準偏差）を表 3 に示す。

表 3 バイオリムス A9 の血液中動態パラメータ

ステント長の合計(mm)	18	28	32	42	52
症例数	10	4	1	4	1
バイオリムス A9 搭載量 (μg)	293±0	451±0	524	677±3	836
T _{max} (hr)	0.45±0.55	0.25±0.00	0.50	0.25±0.00	0.25
C _{max} (pg/mL)	85.3±37.9	126±43	188	268±68	213
AUC _{0-∞} (×10 ³ pg·hr/mL)	18.1±1.50	3.16±1.71	7.63	12.4±3.2	8.52
AUC _{0-48hr} (×10 ³ pg·hr/mL)	0.953 ±0.500	1.43±0.21	2.69	3.51±1.12	2.98
t _{1/2} (hr)	39.5±25.7	65.0±72.9	95.9	131.3±18.7	95.8
MRT _{ini} (hr)	18.1±12.6	28.4±23.5	52.1	87.8±21.7	51.7

本品留置後の血液中バイオリムス A9 濃度は 18 mm 群では留置後 2 週間までに、28 mm 以上群では留置後 4 週間までに、すべての症例で定量下限値(10 pg/mL)未滿となった。体重あたりのバイオリムス A9 搭載量と C_{max} 及び AUC_{0-48hr} との間には、ほぼ原点を通る良好な直線性が認められた。

4. ステント血栓症

本邦で実施した無作為化比較試験におけるステント血栓症について ARC の定義に基づくステント血栓症発生率を表 4-1 に示す。国外で実施した無作為化比較試験におけるステント血栓症について治験実施計画書定義に基づくステント血栓症発生率を表 4-2 に、ARC の定義に基づくステント血栓症発生率を表 4-3 に示す。

表 4-1 本邦で実施した試験のステント血栓症発生率

	国内比較試験		国内PK試験
	本品	Cypher	
Definite	0.0%(0/194)	0.0%(0/132)	0.0%(0/20)
Probable	0.0%(0/194)	0.0%(0/132)	0.0%(0/20)
Possible	0.5%(1/194)	0.0%(0/132)	0.0%(0/20)

表 4-2 国外で実施した試験のステント血栓症発生率
(治験実施計画書の定義に基づく)

	NOBORI 1 Study (1 st Phase)		NOBORI 1 Study (2 nd Phase)	
	Nobori	Taxus	Nobori	Taxus
退院まで	0.0%(0/85)	0.0%(0/90)	0.0%(0/153)	3.3%(3/90)
術後1カ月まで	0.0%(0/85)	0.0%(0/90)	0.0%(0/153)	4.4%(4/90)
術後9カ月まで	0.0%(0/85)	2.9%(1/90)	0.0%(0/153)	4.4%(4/90)

表 4-3 国外で実施した試験のステント血栓症発生率
(ARC の定義に基づく)

	NOBORI 1 Study (1 st Phase)		NOBORI 1 Study (2 nd Phase)	
	Nobori	Taxus	Nobori	Taxus
Definite	-	-	0.0%(0/153)	1.1%(1/90)
Probable	-	-	0.0%(0/153)	1.1%(1/90)
Possible	-	-	0.0%(0/153)	0.0%(0/90)

5. 臨床試験成績における、DAPT 実施状況

本邦で実施した無作為化比較試験において、96.3%が 6 カ月時点で DAPT を実施していた。

【保管方法及び有効期間等】

<保管方法>

水ぬれに注意し、直射日光及び高温多湿を避けて室温保管すること。

<有効期間>

24 箇月

【承認条件】

承認後一定期間は、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ずること。

【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: 1895-1897.
- 2) Randomised comparison of Nobori, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus(R), paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori 1 trial. EuroIntervention 2007; Feb; 2(4): 426-434
- 3) Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial--Phase 2. Circ Cardiovasc Interv. 2009; Jun;2(3):188-195.

文献請求先

日本バイオセンサーズ株式会社 CV マーケティング部
電話番号：03-3595-7383

【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：テルモ株式会社

電話番号：0120-12-8195 テルモ・コールセンター

販売業者：日本バイオセンサーズ株式会社

電話番号：03-3595-7380

