

アルチマスター

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電子添文を必ず参照し、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. 術後の抗血小板療法については、日本循環器学会の「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」及び「急性冠症候群ガイドライン」等の最新の関連ガイドライン等を踏まえて適切に実施すること。なお、留置後1年を超えての重大な不具合である遅発性ステント血栓症が報告されていることから、出血等の副作用のリスクに留意しながら、患者の背景因子や病変部の解剖学的特徴等を十分考慮し、患者の状態に応じて定期的なフォローアップを行うとともに、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討すること。また、抗凝固剤等との併用により出血のリスクが増大する可能性があるため、十分注意すること。（臨床試験において推奨されていた二剤抗血小板療法（DAPT）期間については、【臨床成績】の項参照）
7. 冠動脈造影法、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に備え、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は、本品をガイディングカテ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、ガイディングカテテル及びガイドワイヤーを一緒に抜去すること。[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】

<適用対象（患者）>

1. シロリムス又はその構造類似体（パイオリムスA9、エペロリムス、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、ポリカプロラクト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コバルトクロム合金L605（主要構成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。]

<使用方法>

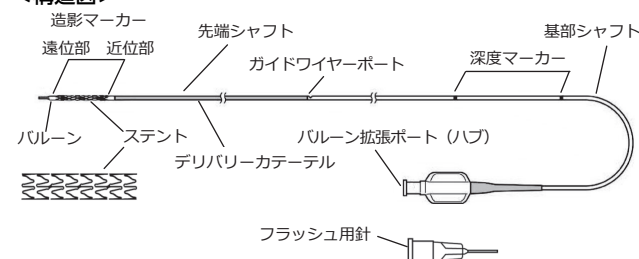
再使用禁止、再滅菌禁止

**【形状・構造及び原理等】

本品は、デリバリーカテ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ポリマーが、薬剤コート層としてポリマーと薬物（シロリムス）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に設計されている。デリバリーカテテルには造影マーカーが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）	2.25、2.5、2.75、3.0、3.5、4.0
ステント長（mm）	9、12、15、18、21 ^{**} 、24、28、33、38

推奨拡張圧：9atm（912kPa）

** ※※品種によってサイズが異なる

*** 原材料**

- ・ スtent: コバルトクロム合金 L 605
- ・ コート層: シロリムス、ポリ (DL-乳酸-カプロラクトン) 共重合体
- ・ 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、シリコン油^{*}、親水性コーティング、変性ポリエチレン^{*}
※品種によって原材料が異なる

<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、血管内腔径が維持される。
- ・ 機械的に拡張されたステントのコート層から、細胞増殖抑制作用を有する薬物が放出され、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2.25mmから4.0mmの範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長35mm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) 本品及び併用機器（圧力計付き拡張装置、Yコネクター、ガイドワイヤカテーテル（内径0.056インチ（1.42mm）以上）、ガイドワイヤー（外径0.014インチ（0.36mm）以下）、バルーンカテーテル及びX線透視装置）を準備する。
- (2) 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。
- (3) 病変部をバルーンカテーテルで前拡張する。

2. 本品の準備

- (1) ホルダーチューブ先端部分を片手で摘み、もう一方の手でバルーン拡張ポートを摘んで、本品をホルダーチューブからゆっくりと取り出す（図1参照）。

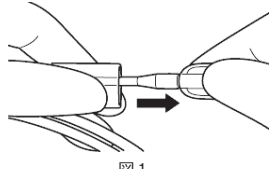


図1

- (2) 保護シースの先端側約10mmの部分をもと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（図2参照）。

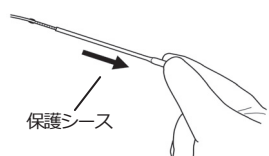


図2

- (3) 本品が破損していないこと及びステントがバルーンの中央にあることを確認する。
- (4) 付属のフラッシュ用針を取り出す。
- (5) ヘパリン加生理食塩液を満たしたシリンジをフラッシュ用針のハブに取り付け、ヘパリン加生理食塩液をデリバリーカテーテル先端からフラッシュして空気を除去する。
- (6) 希釈した造影剤を圧力計付き拡張装置に満たし、拡張装置内部の空気を除去する。

3. 本品の挿入

- (1) ガイドワイヤーを残したまま、前拡張に使用したバルーンカテーテルを抜去する。ガイドワイヤーが0.014インチ（0.36mm）以下であることを確認し、0.014インチ（0.36mm）を超えるガイドワイヤーを使用していた場合は、ガイドワイヤーを交換する。
- (2) 本品の先端にガイドワイヤーを通す。
- (3) Yコネクターの止血弁を開放し、本品を止血弁からガイドワイヤカテーテルに挿入する。
- (4) ガイドワイヤ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。

- (5) 本品を冠動脈内に挿入し、X線透視下でステントが病変部と重なるように位置を調整する。ステントの位置は造影マーカーにて確認する。

4. ステントの拡張

- (1) ステントを拡張する前に、ステントの位置が適切であることを再確認する。
- (2) 圧力計付き拡張装置をバルーン拡張ポートに確実に接続する。
- (3) 圧力計付き拡張装置を陰圧にしてバルーンの空気を抜去し、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) 圧力計付き拡張装置にて、ステントが確実に拡張されるまで、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

- (1) バルーンを完全に収縮させた状態でゆっくりとデリバリーカテーテルを抜去し、ガイドワイヤ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。
- (2) ステントが対照血管径に対して最適な径に拡張されていることを確認した後、ガイドワイヤーを抜去し、手技を終了する。
- (3) ステントが最適な径まで拡張されていない場合は、対照血管径以上でその径に最も適した径のバルーンカテーテルで後拡張した後、ガイドワイヤーを抜去する。

<使用方法等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。アルミ袋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から取り出す際は、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。〔ステント脱落の可能性ある。〕
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際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、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デリバリーカテーテルを移動、抜去しないこと。〔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掛かり、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。
12. 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する場合は、以下の「拡張限界ステント径」を超えて拡張しないこと。

ステント径 (mm)	拡張限界ステント径 (mm)
2.25、2.5、2.75及び3.0	3.5
3.5及び4.0	4.5

****【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、本品を適用する場合は、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。〔血栓性塞栓等が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、日本循環器学会の「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン」等の最新の情報を参考に行うこと。
2. 先天性疾患、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、切断の可能性がある。また、デリバリーカテーテルの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、直接手等で触れないこと。〔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. 拡張装置をバルーン拡張ポートに接続後、使用時までには拡張装置を陰圧又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は、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. 本品を留置されたステントの中を通して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、ステントの変形又は脱落、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。〔血管損傷や本品の破損、切断の可能性がある。また、ステントの損傷、脱落の可能性がある。〕

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は、近位側の病変を通常の手技に従い前拡張した後、遠位側の病変も同様に前拡張し、遠位側の病変からステントを留置すること。
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))
2.25、2.5、2.75及び3.0	16 (1621)
3.5及び4.0	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は、【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

ステント回収法 (追加ワイヤ、スネア、鉗子等の使用) を実施する場合は、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は、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。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、ステンレススチール 316 L 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。
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り、血管損傷を生じる可能性がある。〕
4. 磁気共鳴映像法 (MR I)

本品 (全長 73.6mm (38mm のステントを 2 本オーバーラップ)) を用いた非臨床試験において条件付きで MR I の使用が可能である「MR Conditional」に該当することが示されている。本品は、以下の条件下で MR I 検査を安全に施行することができる。

- ・静磁場強度：1.5 テスラ又は 3 テスラ以下
- ・空間磁場勾配：36 T/m 未満
- ・磁束密度と空間磁場勾配の積：99 T²/m 未満
- ・最大全身平均比吸収率 (SAR)：2 W/kg 未満で 15 分間以下の MR スキャン

<非臨床試験結果>

- ・1.5 テスラの Intera MR Scanner (Philips Medical Systems (Software: Release 12.6.1.4, 2012-11-05)) を用いた RF 誘導加熱試験の結果、全長 73.6mm の重複留置した本品は、全身平均比吸収率 (SAR) 2.3 W/kg で 15 分間の MR スキャン条件下で、人体胴形状ファントム内の最大温度上昇は 5.2℃ 未満であった。人体コンピューターモデルから SAR 2 W/kg で 15 分間の MR スキャン条件下での温度上昇は、CEM43℃ の考え方に基づき許容範囲である 3.6℃ と計算された。これらの計算値は、かん流や血流による冷却の影響を考慮していない。
- ・3 テスラの Magnetom Trio MR Scanner (Siemens Medical Solutions (Software: Numaris/4, syngo MR A30)) を用いた RF 誘導加熱試験の結果、全長 73.6mm の重複留置した本品は、全身平均比吸収率 (SAR) 2.1 W/kg で MR スキャン時間 15 分において、最大温度上昇は 10.1℃ 未満であった。人体コンピューターモデルから SAR 2 W/kg で 15 分間の MR スキャン条件下での温度上昇は、CEM43℃ の考え方に基づき許容範囲である 3.6℃ と計算された。これらの計算値は、かん流や血流による冷却の影響を考慮していない。なお、本品が他のステントと一緒に用いられた場合の MR I 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 MR I 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 I 撮像条件を最適化する必要がある。

5. 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、本品の安全性又は効果に潜在的な薬物相互作用が与える影響は不明である。シロリムスは主としてチトクローム P450-3A4 (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	健康志願者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	健康志願者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が影響を受け、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サアセチルジルチアゼム及びデスメ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。
シクロスボリン	健康志願者24例に、2種類のシロリムス経口製剤を用いて、シクロスボ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、シクロスボリン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。シクロスボリンの平均AUCと平均 $C_{\max}$ にも影響はなかった。 健康志願者33例に、シロリムス5mgを単独投与、あるいはシクロスボリン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。シクロスボリン投与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	健康志願者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	健康志願者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。

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
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、プレドニゾロン、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：プロモクリプテン、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・有害事象>

〔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

〔重大な有害事象〕

1. 死亡
2. 心筋梗塞(急性、亜急性、陳旧性)
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. 冠動脈血栓／ステント血栓／遠位部血栓
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tent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. 動静脈瘤
 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tent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
- 【シロリムスに関する有害事象】
- シロリムスの静脈内注射による副作用として、以下の副作用が報告されており、副作用を発現させる可能性がある。
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-尿毒症候群）

	発現頻度	
	20%以上 ^{注1)}	3%以上20%未満
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、高カリウム血症 ^{注2)} 、高脂血症、低カリウム血症、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、クレアチンフォスホキナーゼ上昇、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、腎尿管細管壊死、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。

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。[本品はX線透視下で留置を行うため。]
2. 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。
3. 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。
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は、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、安全性を検証する多施設共同無作為化比較試験（CENTURY II試験）
日本を含む58医療機関で試験を実施し、1123例を登録した。
 (1) 主要評価項目（Target Lesion Failure; TLF）
CENTURY II試験の主要評価項目である術後9カ月TLF非発生率の結果を表1に示す。本品の対照機器に対する非劣性が示された（p=0.0002）。

表1 主要評価項目：術後9カ月のTLF非発生率

評価項目	CENTURY II		差		非劣性検定 (delta=5.5%)
	本品	XIENCE	点推定値	両側90%CI	
TLF非発生率 (%)	94.8%	94.9%	-0.1%	-2.4%~2.2%	P=0.0002

TLF：標的血管が起因となったことを否定できない心臓死、標的血管が起因となったことを否定できない心筋梗塞（Q波及び非Q波）、Clinically driven TLRの実施

(2) 副次評価項目

副次評価項目のうち、主なものを表2に示す。各評価項目において本品と対照機器に差は認められなかった。

表2 主な副次評価項目：術後9カ月のclinical events

評価項目	CENTURY II		差	
	本品	XIENCE	点推定値	両側90%CI
心臓死 (%)	1.0%	1.0%	0.0%	-1.1%~1.0%
心筋梗塞 (%)	3.0%	3.1%	-0.1%	-1.9%~1.7%
TLR (%)	3.0%	2.5%	0.6%	-1.1%~2.3%
TVR (%)	5.0%	4.7%	0.3%	-1.9%~2.6%
TVF (%)	6.9%	6.7%	0.3%	-2.3%~2.9%
POCE (%)	9.6%	12.1%	-2.4%	-5.7%~0.8%

TLR：標的病変血行再建術

TVR：標的血管血行再建術

TVF：標的血管が起因となったことを否定できない心臓死、標的血管が起因となったことを否定できない心筋梗塞（Q波及び非Q波）、Clinically driven TVRの実施

POCE：全ての死亡、全ての心筋梗塞、全ての冠動脈血行再建術

(3) スtent血栓症

ARCの定義に基づくstent血栓症の結果を表3に示す。術後9カ月のDefinite、Probablestent血栓症の時期別発生率において本品と対照機器は同様であった。

表3 臨床試験成績：術後9カ月のstent血栓症発生率

評価項目	CENTURY II	
	本品	XIENCE
急性 (%)	0.2%	0.0%
亜急性 (%)	0.5%	0.4%
遅発性 (%)	0.4%	0.4%

本試験において、術後少なくとも6カ月間のDAPTを規定し、実施した。

2. 薬物動態試験 (TCD-10023 PK)

欧州において、本品を虚血性心疾患患者に留置した際のシロリムスの血液中動態パラメータを表4に示す。平均血液中濃度は留置後15分までに最高値に達した後、緩やかに減少し、留置後28日で20例中18例が定量下限値 (20.0pg/mL) 未満となった。

表4 シロリムスの血液中動態パラメータ

ステントサイズ		T _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
φ3.0×15mm	n	10	10	NC	NC
	平均	6	34.8	NC	NC
	標準偏差	15	5.7	NC	NC
φ3.0×28mm	n	10	10	10	10
	平均	3	85.7	12.2	32.2
	標準偏差	7	16.2	8.1	19.8

NC：Not calculable

3. 小口径血管病変を対象とした試験 (CENTURY JSV試験)

日本国内の7医療機関で試験を実施し、70例を登録し、有効性と安全性を確認した。

(1) 主要評価項目 (Major Adverse Cardiac Events; MACE)
CENTURY JSV試験の主要評価項目である9カ月MACE 非発生率は97.1% (68例/70例：両側95%信頼区間90.1%~99.7%)であり、両側95%信頼区間の下限値が経皮的バルーン治療 (POBA) のヒストリカルデータに基づく性能目標値 (80%) を超える値であったことから、本品の有効性はPOBAよりも良好であることが確認された。

(2) 副次評価項目

副次評価項目のうち、主なものを表5に示す。各評価項目においてCENTURY II試験の結果と同様で良好な成績を示した。

表5-1 主な副次評価項目：術後9カ月のclinical events(1)

対象例数:70例

評価項目	発生例数 (発生率)	発生率の両側95%CI
心臓死	0 (0.0%)	0.0%~5.1%
全ての心筋梗塞	2 (2.9%)	0.3%~9.9%
標的血管との関連が否定できない心筋梗塞	1 (1.4%)	0.0%~7.7%
TLF	2 (2.9%)	0.3%~9.9%
TVF	3 (4.3%)	0.9%~12.0%

TLF：標的血管が起因となったことを否定できない心臓死、標的血管が起因となったことを否定できない心筋梗塞（Q波及び非Q波）、Clinically driven TLRの実施

TVF：標的血管が起因となったことを否定できない心臓死、標的血管が起因となったことを否定できない心筋梗塞（Q波及び非Q波）、Clinically driven TVRの実施

表5-2 主な副次評価項目：術後9カ月のclinical events(2)

対象例数:70例

評価項目	施行例数 (施行率)	施行率の両側95%CI
CABG	0 (0.0%)	0.0%~5.1%
TLR	1 (1.4%)	0.0%~7.7%
TVR	2 (2.9%)	0.3%~9.9%

TLR：標的病変血行再建術

TVR：標的血管血行再建術

(3) スtent血栓症

CENTURY JSV試験においては、術後9カ月までにARCの定義に基づくstent血栓症は発生しなかった。

【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カ月

【承認条件】

提出されたCENTURY II試験及びCENTURY JSV試験における対象患者の長期予後について経年解析結果を医薬品医療機器総合機構宛に報告するとともに、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) Nickel And Molybdenum Contact Allergies In Patients With Coronary In-Stent Restenosis.
Lancet 2000 ; Dec; 356: 1895-1897.

文献請求先

テルモ株式会社

電話番号：0120-12-8195 テルモ・コールセンター

【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

