

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）

アルチマスターナゴミ

再使用禁止

【警告】

＜適用対象（患者）＞

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。[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。]
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。]

＜使用方法＞

1. 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。
2. 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。
3. 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）
4. 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。]
5. 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。
6. 本品に異常があり抜去する場合は、本品をガイドワイヤカテーテルの中に引き戻さず、ガイドワイヤ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ドワイヤカテーテルの手前まで引き戻した状態で、本品、ガイドワイヤカテーテル及びガイドワイヤ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、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＞

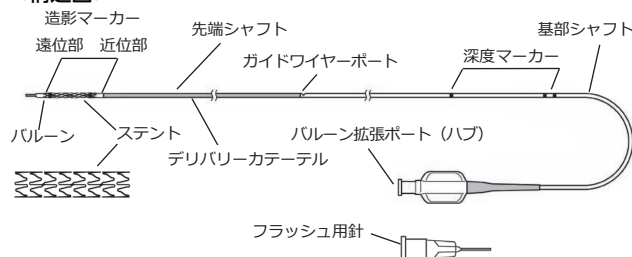
再使用禁止、再滅菌禁止

【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に設計されている。デリバリーカテー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、3.5、4.0	2.5、2.75、3.0
ステント長 (mm)	9、12、15、18、21、24、28、33、38	9、12、15、18、21、24、28、33、38、44、50

推奨拡張圧：11atm（1115kPa）

<原材料>

- ・ステント：コバルトクロム合金L605
- ・コート層：シリリムス、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、ステンレス鋼、アクリル系樹脂、親水性コーティング、変性ポリエチレン

<原理>

1. 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。
2. 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45mm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）。

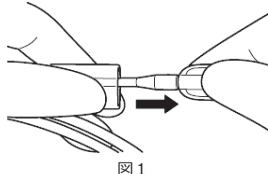


図1

- (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）。

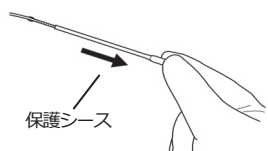


図2

- (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	3.5
2.75、3.0	4.3
3.5、4.0	6.25

*【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) 16atm (1621kPa) 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。】
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

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。

磁気共鳴映像法 (MRI)

1. 本品（全長98.9mm（50mm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装置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MRI検査を安全に施行することができる。

- ・静磁場強度：1.5T又は3T以下
- ・空間磁場勾配：57T/m以下
- ・磁束密度と空間磁場勾配の積：102T²/m以下
- ・最大全身平均比吸収率 (SAR)：2W/kg以下（通常操作モード）で15分間以下のMRスキャン

上記条件で15分のスキャン時間において本品に生じ得る最大の温度上昇は、1.5T、1.9W/kgで5.9℃未満（バックグラウンドの温度上昇0.9℃）、3T、1.4W/kgで5.7℃未満（バックグラウンドの温度上昇1.3℃）と予想される。なおこれらの計算値には、かん流や血流による冷却の影響を考慮していない。また本品が他のステントと一緒に用いられた場合のMRI環境下の過熱の影響は不明である。非臨床試験の結果、本品が3TのMR装置における勾配磁場エコー法による撮像で生じうるアーチファクトは本品の実像から約10.1mmである。

<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L605と、ステンレススチール316L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. 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ス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。

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
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：ブロモクリプテン、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。

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
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]

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

[その他の不具合]

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

[重大な有害事象]

- ・死亡
 - ・心筋梗塞（急性、亜急性、陳旧性）
 - ・心タンポナーデ
 - ・冠動脈閉塞／冠動脈完全閉塞／冠動脈側枝閉塞
 - ・冠動脈塞栓／ステント塞栓／遠位部塞栓
 - ・冠動脈解離
 - ・冠動脈穿孔
 - ・ネイティブ血管又はバイパスグラフトの破裂
 - ・ステント留置血管の再狭窄
 - ・出血性有害事象／出血／血腫／輸血を必要とする出血
 - ・心筋虚血
 - ・狭心症
 - ・心室細動を含む不整脈
 - ・冠動脈攣縮／冠動脈痙攣
 - ・動静脈瘻
 - ・ポジティブリモデリング（外弾性板の拡大）
 - ・大腿偽動脈瘤／偽動脈瘤形成
 - ・血栓症（急性、亜急性、遅発性）
 - ・緊急冠動脈バイパス術（CABG）
 - ・脳卒中／脳血管障害
 - ・深部静脈血栓症／肺塞栓
 - ・腎不全
 - ・血小板減少症
 - ・肺浮腫
 - ・呼吸困難
 - ・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
 - ・穿刺部有害事象／出血／血腫／穿孔
 - ・感染症
 - ・冠動脈瘤
 - ・間質性肺炎
- ##### [その他の有害事象]
- ・胸痛
 - ・低血圧／高血圧
 - ・発熱
 - ・虚弱／めまい／貧血
 - ・穿刺部の痛み

- ・徐脈／動悸
- ・併用薬剤等に対するアレルギー

[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。

- ・貧血
- ・口腔内潰瘍形成
- ・頭痛
- ・胸部不快感
- ・リンパ節症
- ・胸痛
- ・インフルエンザ様疾患
- ・急性副鼻腔炎
- ・浮動性めまい
- ・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、胸膜滲出物、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、インポテンス、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。

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。

* <その他の注意>

本品は、「アルチマスター」のステント部の原材料は同一で、ステントデザインは類似している。アルチマスターに関しては以下の報告がある。なお、本報告における試験成績については、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²⁾を確認すること。

MASTER DAPT試験²⁾は、高出血リスク（HBR）患者において、アルチマスター留置後のDAPTを1カ月に短縮することが、標準治療と比べて虚血および出血事象において非劣性であることを検証することを目的とした、医師主導、多施設共同、オープンラベル、無作為化、非劣性（一部優越性）試験である。

2017年2月から2019年12月にヨーロッパ、日本、アジア、南米、オーストラリアを含む30ヶ国140施設において、HBR基準を1つ以上満たし、アルチマスター留置を受けた患者5420人を登録し、1カ月後に単剤に変更するDAPT短縮群と2017ESC（欧州心臓病学会）ガイドライン推奨の標準期間（経口抗凝固薬（OAC）なし：6～12カ月、OACあり：3～12カ月）のDAPT群（標準療法群）に無作為に割り付け、手技後12カ月までに同意撤回した患者および追跡不能患者を除いた4579人を解析対象として、DAPT短縮群が標準療法群に対して非劣性および一部優越性であることを検証した。

主要評価項目：

- (1) ステント留置後12カ月のNACE*（総死亡、心筋梗塞／脳卒中／BARC 3・5定義による出血の複合評価）
- (2) ステント留置後12カ月の主要心血管・脳血管事象（総死亡／心筋梗塞／脳卒中の複合評価）
- (3) ステント留置後12カ月の出血事象（BARC2・3・5）の複合

結果：

NACE*の発生率は、DAPT短縮群で7.5%、標準療法群で7.7%、リスク差は-0.23（95%信頼区間:-1.80～1.33;非劣性P<0.001）であり、主要心血管・脳血管事象の発生率はDAPT短縮群で6.1%、標準療法群で5.9%、リスク差は0.11（95%信頼区間:-1.29～1.51;非劣性P=0.001）であり、いずれも非劣性が証明された。また、出血事象の発生率についてはDAPT短縮群で6.5%、標準療法群で9.4%とDAPT短縮群では有意に低く（リスク差-2.82;95%信頼区間-4.40～-1.24;優越性P<0.001）、優越性も示された。

<per protocol解析結果>

	DAPT短縮群 (N=2204) 症例数 (%)	標準療法群 (N=2230) 症例数 (%)	ハザード比 (95%CI)	リスク差 (95%CI)
主要評価項目				
NACE*	165 (7.5)	172 (7.7)	0.97 (0.78 - 1.20)	-0.23 (-1.80 - 1.33)
主要心血管・脳 血管事象	133 (6.1)	132 (5.9)	1.02 (0.80 - 1.30)	0.11 (-1.29 - 1.51)
出血事象	140 (6.4)	203 (9.2)	0.68 (0.55 - 0.85)	-2.78 (-4.37 - -1.20)
重要副次評価項目				
心臓死・心筋梗 塞・脳卒中	100 (4.6)	97 (4.4)	1.04 (0.79 - 1.38)	
死亡	72 (3.3)	79 (3.6)	0.92 (0.67 - 1.26)	
心臓死	36 (1.7)	43 (2.0)	0.84 (0.54 - 1.31)	
非心臓死	27 (1.2)	27 (1.2)	1.01 (0.59 - 1.72)	
脳卒中・一過性 虚血発作	16 (0.7)	31 (1.4)	0.52 (0.28 - 0.95)	
脳卒中	11 (0.5)	22 (1.0)	0.50 (0.24 - 1.04)	
虚血性脳卒中	10 (0.5)	17 (0.8)	—	
出血性脳卒中	1 (<0.1)	4 (0.2)	—	
心筋梗塞	59 (2.7)	46 (2.1)	1.30 (0.88 - 1.91)	
Definite/Probable ステント血栓症	14 (0.6)	8 (0.4)	1.77 (0.74 - 4.22)	
Definite	11 (0.5)	6 (0.3)	1.85 (0.69 - 5.01)	
Probable	3 (0.1)	2 (0.1)	—	
出血				
BARCタイプ				
Type 1-5	190 (8.7)	291 (13.2)	0.64 (0.53 - 0.77)	
Type 2	97 (4.5)	150 (6.8)	—	
Type 3-5	49 (2.3)	54 (2.5)	—	
Type 4	0	0	—	
Type 5	2 (0.1)	7 (0.3)	—	
TIMI minor/major 出血イベント	38 (1.8)	44 (2.0)	0.87 (0.56 - 1.34)	
Minor	15 (0.7)	20 (0.9)	—	
Major	23 (1.1)	24 (1.1)	—	
GUSTO moderate/severe 出血イベント	44 (2.0)	46 (2.1)	0.96 (0.64 - 1.46)	
Moderate 出血イベント	36 (1.7)	35 (1.6)	—	
Severe 出血イベント	8 (0.4)	12 (0.6)	—	

*NACE : Net adverse clinical event

【臨床成績】

本品は、「アルチマスター」とステント部の原材料は同一で、ステントデザインが類似していることから、本電子添文では、下記1.、2.、及び3.の主たる結果を示す。

1. アルチマスターを用いて実施された主たる臨床試験の臨床成績

2. 1.の部分集団解析結果

3. アルチマスターの薬物動態試験

1. アルチマスターの主たる臨床試験の臨床成績の概要

(1) 試験名：CENTURY II試験（多施設共同無作為化比較試験）
日本を含む58医療機関で試験を実施し、1123例を登録した。

(2) 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。アルチマスター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%)
	アルチ マスター	XIENCE	点推定値	両側90% CI	
	N=503	N=494			
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、非Q波）、臨床的定義に基づく標的病変再血行再建術（CD-TLR）

(3) 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アルチマスター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	
	アルチ マスター	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：標的病変再血行再建術

TVR：標的血管再血行再建術

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、臨床的定義に基づく標的血管再血行再建術

POCE：全ての死亡、全ての心筋梗塞、全ての冠動脈血行再建術

(4) ステント血栓症

ARCの定義に基づくステント血栓症の結果を表3に示す。術後9カ月のDefinite、Probableステント血栓症の時期別発生率においてアルチマスターと対照機器は同様であった。

表3 臨床試験成績：術後9カ月のステント血栓症発生率

	CENTURY II	
	アルチマスター	XIENCE
	N=557	N=556
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. CENTURY II試験の部分集団解析結果の概要

アルチマスターは、ステント長38mmまでのサイズバリエーションを有する。一方で、本品は、ステント径2.5～3.0mmについてはステント長50mmまでのサイズバリエーションを有する。したがって、アルチマスターのステント径2.5mm、3.0mmの症例のうち、ステント長38mm以下（重複留置を含む）の症例と合計ステント長*38mm超52mm以下の症例について、以下のとおり、部分集団解析を行った。

*：1病変に複数本のステントを重複留置した際の合計長

(1) ステント長38mm以下に関する部分集団解析

1) 解析結果

アルチマスター（ステント長38mm以下）を留置した群、同条件でXIENCEを留置した群（以下、対照群）及びアルチマスター全体の術後9カ月の臨床成績を比較した結果を以下に示す。

a. 有効性

術後9カ月のTLF発生率は表4に示すとおりであり、いずれの群においても同程度であった。

表4 術後9カ月のTLF発生率

	アルチマスター	対照群	アルチマスター全体
ステント径(mm)	2.5, 3.0	2.5, 2.75, 3.0	全てのサイズ
ステント長*(mm)	38≥	38≥	全てのサイズ
症例数	367	354	549
TLF(%)	4.4%	4.8%	4.7%
心臓死(%)	0.5%	0.8%	0.7%
Q波心筋梗塞(%)	0.8%	0.3%	0.7%
非Q波心筋梗塞(%)	1.1%	2.6%	1.7%
CD-TLR(%)	1.9%	1.1%	1.6%

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、非Q波)、臨床的定義に基づく標的病変再血行再建術(CD-TLR)

*：1病変に複数本のステントを重複留置した場合は合計長

b. 安全性

術後9カ月におけるステント血栓症及び重篤な不具合の発生率は表5に示すとおりであり、いずれの群においても同程度であった。

表5 術後9カ月におけるステント血栓症及び重篤な不具合発生率

	アルチマスター	対照群	アルチマスター全体
ステント径(mm)	2.5, 3.0	2.5, 2.75, 3.0	全てのサイズ
ステント長*(mm)	38≥	38≥	全てのサイズ
症例数	370	359	557
ステント血栓症(%)	1.4%	0.8%	1.1%
重篤な不具合(%)	4.9%	2.5%	4.1%

*：1病変に複数本のステントを重複留置した場合は合計長

(2) 合計ステント長38mm超52mm以下の症例に関する部分集団解析

1) 解析結果

合計ステント長38mm超52mm以下のアルチマスター群と、同条件のXIENCE群（以下、対照群）及びステント長38mm以下のアルチマスター群の術後9カ月の臨床成績を比較した結果を以下に示す。

a. 有効性

術後9カ月のTLF発生率を表6に示す。

合計ステント長38mm超52mm以下のアルチマスター群のTLF発生率は、対照群と同程度であり、ステント長38mm以下のアルチマスター群と比較するとやや高い値であった。

表6 術後9カ月のTLF発生率

	アルチマスター	対照群	アルチマスター
ステント径(mm)	2.5, 3.0	2.5, 2.75, 3.0	2.5, 3.0
ステント長*(mm)	38<, 52≥	38<, 52≥	38≥
症例数	38	28	367
TLF(%)	10.5%	14.3%	4.4%
心臓死(%)	2.6%	0.0%	0.5%
Q波心筋梗塞(%)	0.0%	0.0%	0.8%
非Q波心筋梗塞(%)	5.4%	10.7%	1.1%
CD-TLR(%)	2.7%	3.7%	1.9%

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、非Q波)、臨床的定義に基づく標的病変再血行再建術(CD-TLR)

*：1病変に複数本のステントを重複留置した場合は合計長

b. 安全性

術後9カ月におけるステント血栓症及び重篤な不具合の発生率は表7に示すとおりであり、いずれの群においても同程度であった。

表7 術後9カ月におけるステント血栓症及び重篤な不具合発生率

	アルチマスター	対照群	アルチマスター
ステント径(mm)	2.5, 3.0	2.5, 2.75, 3.0	2.5, 3.0
ステント長*(mm)	38<, 52≥	38<, 52≥	38≥
症例数	39	28	370
ステント血栓症(%)	0.0%	0.0%	1.4%
重篤な不具合(%)	7.7%	3.6%	4.9%

*：1病変に複数本のステントを重複留置した場合は合計長

3. 薬物動態試験 (TCD-10023 PK)

欧州において、虚血性心疾患患者にアルチマスターを留置した際のシロリムスの血液中動態パラメータを表8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8 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

【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

*【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) Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. NEJM2021;385:1643-55.

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

