

リゾリフトオニキス SV コロナリーステントシステム

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。]
 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、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。]
 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。
 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[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。]
 8. 患者の生命に関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、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。

5. 血管形成術用バルーンの完全拡張、又はステント及びステントデリバリーシステムの適切な留置を妨げる病変部をもつと判断される患者[ステントの拡張が適切に行えないことで合併症が増加する可能性がある。]

【形状・構造及び原理等】

本品は、経皮的冠動脈ステント留置術の実施に際し、血管内腔の確保を目的として病変部に挿入留置して使用する薬剤溶出型のステントセットであり、血管内に植え込むステント及びステントを経皮的に病変部まで挿入して拡張留置するデリバリーシステムで構成される。ステントはバルーンエクステンダブルタイプで、デリバリーシステム先端のバルーン部にあらかじめマウントされている。

1. ステントシステム

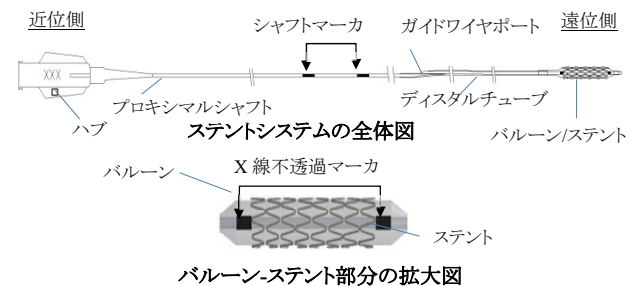
本品は以下の2つの部分で構成される。

- 1) ステント
プラチナ-イリジウム芯を内部に備えた外側のコバルト合金ワイヤに Parylene C、BioLinx 及びゾタロリムスでコーティングされたステントがあらかじめバルーンにマウントされている。
- 2) デリバリーシステム
ラピッド・エクステンジ(RX)型デリバリーシステム

2. 付属品

- 1)フラッシングカニューレ
- 2)ルーパ

＜構造図＞



＜血液・体液に直接接触する部分の原材料＞

ステント： コバルト合金、プラチナ-イリジウム合金、ゾタロリムス、BioLinx、Parylene C

シャフト： ポリテトラフルオロエチレン、ステンレス鋼、ポリエチレン、ポリエーテルブロックアミド

バルーン： ポリエーテルブロックアミド

【原理等】

ステントはデリバリーシステムのバルーン部分にあらかじめマウントされており、デリバリーシステムによって冠動脈病変部に運ばれる。デリバリーシステムのバルーンを拡張するとステントが拡張し、留置されることで血管の内腔を確保する。ステント表面にはゾタロリムスがコーティングされており、ステント留置部位でゾタロリムスが溶出することによって、当該部位でのステント内再狭窄の抑制が期待される。ステントの留置後にはバルーンを収縮し、デリバリーシステムは抜去する。

【禁忌・禁止】

再滅菌禁止・再使用禁止。

＜適用対象(患者)＞

1. ゾタロリムス(薬剤)又はその構造類縁体に対するアレルギーが明らかになっている患者
2. BioLinx、Parylene C 又はその単位構成物に対するアレルギー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、ニッケル、クロム、モリブデン又はプラチナ-イリジウムに対する既知の過敏症を有する患者[含有金属が溶出することで金属アレルギーを引き起こす可能性がある。]
4. 抗血小板療法若しくは抗凝固療法、又はその両方が禁忌とされている患者[血栓症を生じる可能性がある。]

表 1 製品仕様

表示ステント 内径(mm)	表示ステント長 (mm)	標準薬剤 塗布量(μg)
2.0	8	51
2.0	12	70
2.0	15	85
2.0	18	104
2.0	22	127
2.0	26	146
2.0	30	168

【使用目的又は効果】

<使用目的>

対照血管径が2.0～2.25mmの範囲にあり、血管形成術時に生じた血管解離又は急性若しくは切迫冠閉塞と判断される新規冠動脈病変(病変長 27 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. 使用前の検査

- 1) 開封前に、本品の包装を丁寧に検査し、滅菌包装に破損がないか確認する。滅菌包装に破損があれば、システムを包装から慎重に取り出し、屈曲、キックその他の傷の有無を確認する。
- 2) バルーンにマウントされたステントを保護シースが覆っている。シースを取り除いたのち、ステントを目視検査し、損傷がなく、バルーン上の所定の位置(近位及び遠位の X 線不透過マーカの間)からずれていないことを確認する。

2. ガイドワイヤルーメンのフラッシュ

本品のガイドワイヤルーメンをヘパリン加生理食塩液でフラッシュする。液体が遠位端から出てくるまで行う。

3. デリバリーシステムの準備

- 1) 製造販売業者が推奨する使用方法に従って、ガイドワイヤカテーテル(市販品)及びガイドワイヤ(市販品)を準備する。
- 2) ステントデリバリーシステムを包装から取り出す。
- 3) ステントがマウントされたバルーンから保護シースを取り外す。保護シースとともにスタイルットも取り外す。
- 4) ステントを点検し、損傷がなく、またバルーン上の所定の位置からずれていないことを確認する。ステントが近位及び遠位の X 線不透過マーカの間に位置することを確認する。目視によってステント及びバルーンに損傷がないことを確認する。
- 5) 本品のガイドワイヤルーメンをヘパリン加生理食塩液で、通常の方法でフラッシュする。
- 6) 20cc シリンジ(市販品)に、ヘパリン加生理食塩液・造影剤混合溶液(1:1) 5cc を充填する。
- 7) シリンジをデリバリーシステムに接続し、20～30 秒間陰圧をかける。
- 8) 圧力を徐々に解放し、陰圧によって混合溶液がバルーンルーメンに引き込まれるようにする。
- 9) シリンジを取り外し、混合液のメニスカスをバルーンルーメンのハブ上に残す。
- 10) 標準的な方法でインフレーションデバイス(市販品)を準備し、シリンジ及びチューブ内の空気をすべて除去する。
- 11) インフレーションデバイスをカテーテルに直接取り付け、接続部に気泡が残っていないことを確認する。
- 12) ニュートラルのポジションに戻す。

4. デリバリー手順

- 1) 標準的な方法に基づいて血管穿刺部位からデリバリーシステムを挿入する準備を行う。
- 2) PTCA 用カテーテル(市販品)で病変を前拡張する。前拡張には、以下の3つの特性を備えたバルーンを使用する。
 - (1) バルーン径は留置ステント径よりも少なくとも 0.5mm 小さい。
 - (2) バルーンの有効長は拡張する病変長より短いことである。
 - (3) バルーンの有効長はステント長より短い。
- 3) インフレーションデバイスをニュートラル圧に維持する。回転式止血弁(市販品)を全開にする。
- 4) ガイドワイヤカテーテルが安定していることを確認したのち、デリバリーシステムを冠動脈内を進める。デリバリーシステムをガイドワイヤカテーテルのハブ内に慎重に進める。

- 5) X 線透視下でガイドワイヤに追従させてステントデリバリーシステムを標的病変まで進める。X 線不透過マーカを用いてステントを病変部に位置させる。血管造影を行いステントの位置を確認する。ステントの位置が適切でない場合、慎重に再配置するか抜去する。【使用上の注意】、2 の「4)ステント/システム抜去に関する注意」を参照。ステントの拡張は、血管の標的病変部に正しく配置されていない限り、開始しないこと。
- 6) 回転式止血弁をしっかり締め、これでステントを留置する準備が整う。

5. ステントの留置手順

- 1) ステント拡張前に、X 線透視下でステントが損傷していないか、又は位置が移動していないかを確認する。
- 2) ステントを完全に拡張させるため、拡張圧を 15～30 秒間維持する。
- 3) 近位及び遠位の冠動脈径(対照血管径)に対してステント径が最適であることを適切に判断するため、X 線透視下でステント拡張を確認すること。ステントが動脈壁と完全に接触していることによって、最適なステントの拡張及び適切な密着性が得られる。

6. デリバリーシステムの抜去手順

- 1) インフレーションデバイスに陰圧をかけバルーンを収縮させる。
- 2) バルーンを完全に収縮させるためには、少なくとも 30 秒間必要である。より長いバルーンであれば、収縮に更に長い時間を要する。バルーンの収縮は、バルーン内に造影剤がないことを確認する。
- 3) デリバリーシステムの抜去を行うため、止血弁を開ける。
- 4) ガイドワイヤカテーテル及びガイドワイヤの位置を維持したまま、陰圧を保ちながら心筋の動きによってバルーンをそと外すようにステントからゆっくり引く。
- 5) デリバリーシステムを抜去したのち、止血弁を締める。
- 6) 血管造影を再度実施し、血管及びステントが適切に拡張されたか目視確認する。

7. ステント留置部位の追加拡張

- 1) ステントデリバリーバルーンは、後拡張用に使用しないこと。ステントを血管壁と完全に密着させるために、必要に応じて適切なサイズ(長さ及び径)のバルーン(市販品)を用いて後拡張を行うこと。完全な密着とするため、残存狭窄度が 0% 近く(10%以下を推奨する。)になるように、バルーン径:動脈径が 1.0～1.1:1.0 となるバルーンサイズを使用すること。可能な限り、極端に大きなサイズ(バルーン径/動脈径が 1.2 より大きい)のバルーンの使用は避けること。
- 2) ステントの拡張が不完全にならないよう努めること。留置されたステントサイズが対照血管径と比べて不十分又は血管壁との密着が十分でない場合、追加の拡張を行うためにより大きなバルーンを使用することができる。この追加拡張は、ロープロファイル、高耐圧型及びノンコンプライアントのバルーンカテーテルを使用して行うこと。このような追加拡張が必要な場合、ステント留置部位においては、ステントが留置位置からずれるのを防ぐためにガイドワイヤを再度慎重に通過させる。バルーンはステント内の中央に位置させ、ステントの外側にはみ出さないこと。

**
* 【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- 1) 推奨される抗血小板療法の服薬コンプライアンスが低いと考えられる患者[血栓症を生じる可能性がある。]
- 2) 閉塞領域又は病変近位に蛇行性血管がある患者[ステントのデリバリーが適切に行えない可能性がある。]
- 3) 標的病変に中等度又は高度の石灰化病変を有する患者[ステントの拡張が適切に行えない可能性がある。]
- 4) 慢性完全閉塞を含む閉塞した標的病変を有する患者[再狭窄を生じる可能性がある。]
- 5) 術前に不安定狭心症を発症した患者で、ステント留置が危険だと思われる患者[心筋梗塞を生じる可能性がある。]
- 6) 冠動脈造影等で病変部に重度の血栓症が認められた患者[血栓性閉塞を生じる可能性がある。]
- 7) 病変より遠位部に血流障害を有する患者[血栓性閉塞を生じる可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

- * 1) 本品を使用する際は、日本循環器学会作成の「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」などの最新の情報を参考に行うこと。
- 2) 使用前の注意
- (1) 次の冠動脈疾患患者における本品の安全性及び有効性は不明である。
 - a. 本ステントを2本以上必要とする患者。ゾタロリムス及びポリマーコーティングへの曝露量は留置ステントの数及び長さに関係する。
 - b. ステント内再狭窄を有する患者
 - c. 左室駆出率が30%未満の患者
 - d. 血清クレアチニンが2.5 mg/dL以上の患者
 - (2) 手技後のステント再狭窄又は閉塞によって、本ステントが留置されている動脈部位で再拡張等のカテーテル処置が必要となる場合がある。内皮化したステントの再拡張後の長期的転帰については十分な情報が得られていない。
 - (3) 患者が手技後の抗血小板療法に従うことは非常に重要である。抗血小板薬の早期の中止中断は、血栓症、心筋梗塞及び死亡の危険性を高める可能性がある。患者が投薬の早期中断を要することが本品使用前に分かっている場合、医師及び患者は、本品及び推奨される抗血小板療法をPCI治療として選択することが適切であるかどうかを検討すること。一方、患者が待機的非心臓手技を本品使用後に推奨され、抗血小板療法を一時中止する必要がある場合、それらの処置のリスク及び利点を、抗血小板療法の早期中断に付随するリスクと比較し選択すること。活動性出血の防止等のために抗血小板療法の早期中断が必要な患者に対しては、心疾患を注意深く監視すること。医師の判断によって、抗血小板療法をできる限り早く再開すること[血栓症、心筋梗塞及び死亡等が生じる可能性がある。]
 - (4) 標的血管に対して事前に小線源療法による治療又は本品ステントのステント内再狭窄に小線源療法を用いることに対する、本品ステントの安全性及び有効性は確立されていない。
 - (5) 造影剤等、手術に必要な薬剤に対して重度の反応の既往がある患者においては、ステント植込みのリスク及び利点を検討すること。
 - (6) 本品の包装は、必ず開封マークのある部分から開封すること。包装下部の内側にある密閉されたポケットは開けないこと[脱酸素剤及び乾燥剤が入ったその内側は未滅菌である。]
 - (7) 本品の包装は、アルミホイルの内側のみ滅菌されており、外側は未滅菌である。
 - (8) 本品をアルコール等の有機溶媒又は洗剤と接触させたり、ふいたりしないこと。
 - (9) 包装は使用する直前まで開封しないこと。
 - (10) ステントをデリバリーシステムから取り外さないこと。また、ステントをほかのバルーンカテーテルに取り付けて使用しないこと[ステントを取り外すと、ステント及びポリマーコーティングの破損若しくはステント塞栓、又はその両方の原因になる。]
 - (11) デリバリーシステム上のステントを破損させないように取扱いに注意すること。特に本品を包装から取り出すとき、ガイドワイヤ挿入時並びに止血弁及びガイディングカテーテルのハブを通過させるときには取扱いに細心の注意を払うこと。
 - (12) マウントされたステントを指で回すなど、ステントに過度な負荷がかからないように取り扱うこと[コーティングの破損、汚染又はステントのデリバリーバルーンからの脱落の原因となる可能性がある。]
 - (13) 準備及び挿入前に本品に直接触れたり、液体と接触させたりしないこと[コーティングが損傷を受けたり、薬剤が早期に溶出したりしてしまうおそれがあるため。]
 - (14) 適切なバルーン用拡張剤[ヘパリン加生理食塩液・造影剤混合溶液(1:1)]を使用すること。ステントの均等な拡張が行われなかったり、ステントの留置が困難になったりする場合があるため、空気その他の気体は使用しないこと。
 - (15) 本品をほかのステントのデリバリー又は後拡張に使用しないこと。
 - (16) シリンジが陰圧の状態、デリバリーシステムを無理に曲げないこと。
 - (17) ステントがバルーン上で動いてしまう可能性があるため、ガイドワイヤルーメンのフラッシュを行う際、ステントに触れないようにすること。

(18) バルーンのエア抜き後、病変部にステントをデリバリーするまでは、インフレーションデバイスをニュートラルポジションに維持すること。

(19) アテレクトミー及びレーザ血管形成術

アテロームを切除する機器(DCA アテレクトミーカテーテル又は回転式アテレクトミーカテーテル又はレーザ血管形成術用カテーテル)を本品と併用した場合の安全性及び有効性は不明である。

(20) 磁気共鳴画像法(MRI)

非臨床試験によって、単独留置及びオーバーラップ留置(全長120mmまで)の本品ステントは以下の条件の下で、MR可能(MR Conditional)であることが示されている。以下の条件を満たすMR環境下において本品を植え込まれた患者に対しては安全なスキャンが可能である。

- 静磁場: 1.5及び3テスラのみ
- 空間磁場勾配: 3,000gauss/cm(30T/m)以下
- 通常の操作モードにおいて報告されている最大MRシステム: 最大全身平均比吸収率(SAR) 2.0W/kg

上記のスキャン条件下で15分の連続スキャンを行った場合、最大4.2°Cの温度上昇を示すと予想された。非臨床試験においてスピネコーパルスシーケンス及び3テスラMRIシステムを用いて画像取得した場合、デバイスによる画像アーチファクトは、ステントから約10mmまで広がっていた。アーチファクトによってデバイスルーメンの画質は損なわれていた。

(21) ゾタロリムスに関する情報

a. 作用機序

ゾタロリムスの作用機序は、FKBP12に結合することによって、タンパク質キナーゼ mTOR(ラパマイシンの哺乳類標的)と三量体複合体を形成し、その活性を阻害するというものである。mTORの阻害は、mRNAの翻訳及び細胞周期制御に関連するタンパク質リン酸化反応事象の阻害につながる。

b. 代謝

ゾタロリムスは肝臓で酸化的代謝を受け、親薬物の脱メチル代謝物及びヒドロキシル化代謝物を生成する。さらに代謝が促進されると、ヒドロキシル-デスメチル代謝物及びジヒドロキシル-デスメチル代謝物が生成される。ゾタロリムスの酸化的代謝の主な触媒は CYP3Aファミリーの酵素である。ゾタロリムスは CYP3A 依存活性の競合阻害剤であるが、その50%阻害濃度(IC₅₀)の値(3µM以上)は、薬剤溶出型ステントの植込み後に予想される全身濃度の何倍も高い。ステントの植込みを受けた患者のゾタロリムスの血中濃度は0.004µM未満であると予想されるため、臨床的に重大な薬物間相互作用が起こる可能性は低いことが示唆されている。放射性標識試験によって、その主な排出経路は糞中排泄であり(82.0%)、尿中排泄は投与量の6.2%(合計)であることが確認されている。

c. 原薬臨床

健康人にゾタロリムスを静脈内投与し、その薬物動態活性を測定した結果を以下に示す。

表2 ゾタロリムスの薬物動態活性

薬物動態パラメータ	200µg QD (N=15)		400µg QD (N=16)		800µg QD (N=16)	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
C _{max} (ng/mL)	11.41 ±1.38*	11.93 ±1.25	21.99 ±3.79	23.31 ±3.15	37.72 ±7.00	41.79 ±6.68
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	34.19 ±4.39*	47.70 ±6.68	68.43 ±15.41	100.47 ±18.02	123.48 ±13.34	174.43 ±19.88
t _{1/2} ^β (h)		32.9 ±6.8		37.6 ±4.5		36.0 ±4.7

a. N=16

b. 調和平均±疑似標準偏差

14日間連続で静脈内投与したとき、ゾタロリムスは用量比例性を示した。1日当たりの未変化体の尿中排泄率は投与量の約0.1%であり、ゾタロリムスの主な排出経路は腎排泄ではなかった。200、400及び800µgの反復投与において、ゾタロリムスの患者に対する忍容性は概して良好であった。試験期間中、理学的検査、バイタルサイン又は臨床検査値に臨床的に重大な変化はみられなかった。

ゾタロリムスの静脈内投与試験で得られた C_{max} 及び AUC_{0-12h} の平均値を用いて、 $300\mu\text{g}$ のゾタロリムスがコーティングされたステントと比較した場合の曝露量の倍数を下表のとおり求めた。

表 3 ゾタロリムスの曝露量の倍数

単位	$300\mu\text{g}$ 用量ステント ^a	曝露量の倍数
$C_{max}(\text{ng/mL})$	0.346	320 ^b
$AUC_{0-12h}(\text{ng}\cdot\text{h/mL})$	31.19	78 ^c

a 海外での薬物動態試験で得られたデータ【臨床成績】、「4.海外での薬物動態(PK)試験成績(RESOLUTE PK)」を参照。]

上記の薬物動態情報は、リゾリートインテグリティコナリステントシステムにおける Resolute FIM PK 試験において得られたが、Resolute ONYX ステントの薬物動態情報として適用できる。

b ゾタロリムスのヒト単回静脈内投与用量漸増試験の最大用量群 ($900\mu\text{g}$) の C_{max} 平均値 (110.78ng/mL) に基づいて計算した。

c ゾタロリムスのヒト反復静脈内投与用量漸増試験の最大用量投与 ($800\mu\text{g}$ QD×14 日間) の全日の AUC_{0-12h} 平均値 ($1\sim 14$ 日目、 $2,440\text{ng}\cdot\text{h/mL}$) に基づく。

また、ゾタロリムスによる有害事象については、【使用上の注意】、4の2)、「(2)ゾタロリムスに関する有害事象」を参照のこと。

d. 薬剤相互作用

ゾタロリムスの薬剤相互作用については、【使用上の注意】、3の1)、「(2)薬剤相互作用」を参照のこと。

e. 変異原性

in vitro 微生物復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験又は *in vivo* マウス小核試験において、ゾタロリムスの遺伝毒性は認められなかった。

f. がん原性

ゾタロリムスのがん原性を評価する長期的な動物試験は行われていない。本ステントのがん原性は、使用している材質の種類及び量が限定されていることから、ごくわずかであると予想される。

g. 生殖毒性

雌ラットに対してゾタロリムスが最大 $100\mu\text{g/kg/日}$ ($300\mu\text{g}$ のゾタロリムス*がコーティングされたステントによって生ずる最高血中濃度の約 58 倍、総血中濃度の約 19 倍) 静脈内投与された際、ゾタロリムス投与が雌ラットの受胎能及び初期胚発生に与える影響はみられなかった。

雄ラットにおいては、最大 $30\mu\text{g/kg/日}$ ($300\mu\text{g}$ のゾタロリムスがコーティングされたステントによって生ずる最高血中濃度の約 27 倍、総血中濃度の約 21 倍) のゾタロリムスが静脈内投与された際、受胎能に影響はみられなかった。

また、28 日間、 $30\mu\text{g/kg/日}$ を超える量のゾタロリムスが雄ラットに静脈内投与された結果、精子数及び精子運動能低下並びに精子放出の失敗が観察された。

さらに、 $30\mu\text{g/kg/日}$ 及びそれ以上 ($300\mu\text{g}$ のゾタロリムスがコーティングされたステントによって生ずる最高血中濃度の約 27 倍、総血中濃度の約 21 倍) のゾタロリムスがラットに静脈内投与された際、精巣生殖細胞の変性及び組織学的病変が観察された。

h. 妊娠

ラットに対して、ゾタロリムスが $60\mu\text{g/kg/日}$ 及びそれ以上 ($300\mu\text{g}$ のゾタロリムスでコーティングされたステントによって生ずる最大血中濃度の約 47 倍、総血中濃度の約 11 倍) 静脈内投与された際、胚/胎児毒性が観察された。胚毒性は胎児の体重減少及び胎児の骨形成の遅延として現れたが、この試験においては重篤な胎児奇形、死亡又は軽微な胎児の異常は観察されなかった。

妊娠しているウサギに、母動物に対する毒性用量である $100\mu\text{g/kg/日}$ ($300\mu\text{g}$ のゾタロリムスでコーティングされたステントによって生ずる最大血中濃度の約 215 倍、総血中濃度の約 37 倍) のゾタロリムスが投与された際、胚又は胎児に対する影響は観察されなかった。

i. 授乳

授乳に関するゾタロリムスの情報については、【使用上の注意】、5の「(2)授乳婦への適用」を参照のこと。

(22) ゾタロリムスの類似化合物に関する情報

ゾタロリムスは、脂溶性を変えるためにラバマイシン(シロリムス)の 40 位のヒドロキシル基をテトラゾール環に置換した類似化合物である。ゾタロリムスの使用に関連する可能性

のある実際の副作用/合併症については完全には知られていない。以下に、リムス系薬剤ラバマイシンの経口剤の既知の副作用及び薬剤相互作用を参考までに記載する。

急性拒絶反応予防に関する 2 つの比較臨床試験において報告されたラバマイシン経口剤の副作用を以下に示す。

	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 GOT 上昇、血清 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	瘡瘍、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 ステント添付文書(第13版)から抜粋

3) 使用中の注意

- 血管は適切なサイズのパルーンカテーテルで前拡張すること。前拡張パルーンサイズに関しては、【使用方法等】の「4.デリバリー手順」を参照。
- パルーンの準備は必ず指示された方法で行うこと。また、ステントの留置前にパルーンを拡張しないこと。パルーンのエア抜きに関しては、【使用方法等】の「3.デリバリーシステムの準備」を参照。
- 5Fr 以上のガイドワイヤカテーテルを使用すること。

- (4) バルーンのエア抜き後、病変部にステントをデリバリーするまでは、デリバリーカテーテルに陰圧をかけないこと[ステントがデリバリーシステムから早期に脱落する可能性がある。]
 - (5) 抵抗を感じた場合、無理にデリバリーシステムを進めないこと。抵抗は問題の存在を示している可能性があり、無理に進めると、ステントを損傷するおそれがある。システムを抜き、点検する。
 - (6) 拡張中はバルーン拡張圧のモニタリングを行うこと。製品ラベルに記載された最大拡張圧を超えないこと[最大拡張圧を上回ると、バルーンが破裂し、血管内膜の損傷又は解離を生じる危険性がある。]
 - (7) 微小な血管又はびまん性の血管においては、バルーン拡張圧を高くし過ぎると、ステントの遠位側で血管を拡張し過ぎ、血管の解離を引き起こす可能性がある。
 - (8) ステント留置によって、ステント部位の遠位側若しくは近位側、又はその両方の血管が解離し、再インターベンション(CABG、再拡張、ステントの追加又はほかのインターベンション)を必要とする急性冠閉塞を起こすことがある。
 - (9) ステントが血管内の適切な位置に到達するまで、ステントを拡張しないこと。
 - (10) ステントの留置によって、側枝の開存性が損なわれる場合がある。
 - (11) 拡張前のステントは、バルーンから脱落する可能性があるため、ガイドワイヤカテーテル内に引き戻さないこと。一体として抜去すること。「4)ステント/システムの抜去に関する注意」を参照。
 - (12) バルーン収縮後もステントの動脈壁との完全な接触が維持されるように、ステントを適切なサイズに拡張すること[ステントの拡張が不十分であると、ステントの位置がずれることがある。]
 - (13) 脱落したステントを抜去する場合(ワイヤ、スネア若しくは鉗子、又はそのすべての使用)、冠動脈若しくは血管穿刺部位、又はその両方を更に傷つける可能性がある。合併症には出血、血腫及び偽動脈瘤が含まれる。
 - (14) 病変部/解離部位全体が完全にステントで覆われ、ステント間に隙間ができないようにすること。
 - (15) ガイドワイヤを 2 本使用する場合に、一方若しくは両方のガイドワイヤを導入する際、トルクを加える際は抜去する際に絡み合わないよう注意を払うこと。あらゆるほかの併用機器を抜去する前に、一方のガイドワイヤを完全に患者から抜去すること。
 - (16) 抗凝固薬、抗血小板薬及び冠動脈血管拡張薬の適切な投与はステントの植込みにおいて重要であるので、患者の状態によって適宜判断し行うこと。
- 4) ステント/システムの抜去に関する注意

ステント留置前にステントシステムを抜去する場合、病変部にガイドワイヤを通過させたまま、ステントデリバリーシステムとガイドワイヤカテーテルとを一体として抜去すること。これは X 線透視下で行い、以下の手順に従うこと。

- (1) ステントデリバリーシステムをガイドワイヤカテーテル内に引き戻さないこと。病変におけるガイドワイヤの位置を保持し、ステントデリバリーシステムの近位側バルーンマーカがガイドワイヤカテーテルの遠位側と並ぶまで、ステントデリバリーシステムを慎重に引き戻すこと。
- (2) システムを下行大動脈まで動脈シース側に引き寄せること。ガイドワイヤカテーテルの遠位側が動脈シースに入っていく、カテーテルがまっすぐになり、ステントデリバリーシステムがガイドワイヤカテーテル内に安全に取り込まれ、引き続きステントデリバリーシステム及びガイドワイヤカテーテルの動脈シースからの抜去も安全に行うことができる。これらのステップを怠ったり、ステントデリバリーシステムに過剰な力を加えたりすると、ステント若しくはバルーンなどのステントデリバリーシステムの構成部品、又はそのすべてを損失又は損傷する可能性がある。ステントデリバリーシステムを抜去する際に、異常な抵抗が感じられた場合、無理に操作しないこと。病変部全長にガイドワイヤを通過させたまま、ステントデリバリーシステムを一体として抜去すること。

5) 使用後の注意

- (1) 新たに留置後のステントに、ガイドワイヤ、バルーンカテーテル、冠動脈超音波(IVUS)カテーテル又は他のデバイスを通過させる場合は、ステントの配置、圧着状態、コーティング又はステントの形状に異常(例:長軸方向のステント圧縮等)が発生しないよう、細心の注意を払って操作すること。

(2) 後拡張

ステントが不完全拡張にならないように注意すること。拡張したステントが血管壁に完全に密着していないときは、ロープロファイルで高耐圧型のノンコンプライアントバルーンカテーテルで更に後拡張を行うこと。この際、ステントより短く(約 2mm)、大きい径のバルーンを使うこと。バルーンはステント留置部位の外にはみ出してはならない。後拡張にはステントデリバリーバルーンを用いないこと。また、次の内径限度を超えてステントを拡張しないこと。

** 表 4 拡張限度

表示ステント内径(mm)	拡張限度(mm)
2.0	3.50

- (3) 抗血小板薬を手技後に処方すること。活動性出血の防止等のために抗血小板療法 of 早期中断が必要な患者に対しては、心疾患を注意深く監視すること。医師の判断によって、抗血小板療法をできる限り早く再開すること。

3. 相互作用

1) 併用注意(併用に注意すること。)

(1) 複数のステント

複数のステントを留置する際は、類似原材料のステントを使用する。材質の異なるステントを互いに接した状態で留置すると、腐食の可能性が増すおそれがある。また、本品と、他の薬剤溶出型ステント又はコーティングステントとの相互作用については不明であるため、できる限りこの使用は避けること。

(2) 薬剤相互作用

本品の安全性又は有効性に関する潜在的な薬剤相互作用の影響は検討されていない。特定の臨床データは得られていないが、ゾタロリムスと同じバインディングプロテイン(FKBP12)を介して作用するシロリムスのような薬剤はゾタロリムスの有効性に影響を与える可能性が考えられる。ゾタロリムスはヒトのチトクロム P450 酵素 CYP3A4 で代謝される。ゾタロリムスを 200mg bid のケトコナゾール(CYP3A4 の強力な阻害剤)と併用投与した場合、ゾタロリムスの C_{max} (最大血中濃度)は影響を受けない一方、 AUC_{0-12} [時間 0 から無限大までの血中濃度-時間曲線下面積(AUC)]は 2 倍弱の増加がみられる。よって、チトクロム P450 アイソザイム CYP3A4 の基質又は阻害剤であることが明らかになっている薬剤を服用している患者に本品を留置する場合は、薬剤相互作用の可能性があるので注意すること。また、患者が全身の免疫抑制療法を受けている場合、ゾタロリムスの全身曝露にも注意が必要である。

(3) ゾタロリムスの類似化合物の薬剤相互作用

ラバマイシン経口剤の既知の薬剤相互作用を以下に示す。

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 ステント添付文書(第 13 版)から抜粋

薬剤名等	シロリムス経口剤と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。

薬剤名等	シロリムス経口剤との薬物相互作用に関する知見
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。
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 を単回投与、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、シロリムス単回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、シロリムス単回投与の場合の 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、プレドニゾン、スルファトキサゾール/トメタプリム
その他の薬物相互作用	以下の薬剤は、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:シサブリド、メクロプラミド 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。

薬剤名等	シロリムス経口剤との薬物相互作用に関する知見
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 ステント添付文書(第 13 版)から抜粋

4. 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。

【重大な不具合】

- バルーンの破裂又は断裂
- ステントの変形、移動、つぶれ又は断裂
- ステントの誤留置
- カテーテルシャフト断裂/損傷
- カテーテル抜き/挿入困難
- ステント脱落
- ステント拡張不良
- バルーンの拡張不良/収縮不良
- バルーンの前締め収縮
- 血管壁へのステント圧着不良

【その他の不具合】

- ステントのデリバリー困難

2) 有害事象

(1) 経皮的冠動脈診断及び治療に付随する有害事象

本品の使用に伴うその他の有害事象には、経皮的冠動脈診断(血管造影法、IVUS 等)及び治療に関連した有害事象がある。これらの有害事象には以下のものが含まれる。

【重大な有害事象】

- 死亡
- 心筋梗塞
- 急性又は切迫冠閉塞
- 冠動脈閉塞、穿孔、破裂又は解離
- ネイティブ血管又はバイパスグラフトの破裂
- 心タンポナーデ
- ステント留置血管の再狭窄
- 狭心症
- 不整脈(心室細動を含む。)
- アレルギー反応
- ステントの病変外留置
- 塞栓症(空気、組織、デバイス又は血栓)
- 感染
- 穿刺部合併症
- 冠動脈攣縮
- 動脈瘤、偽動脈瘤又は動静脈瘤
- 血栓症(急性、亜急性、遅発性又は超遅発性)
- 緊急手術
- 脳卒中/一過性脳虚血発作
- ショック/肺水腫
- 末梢虚血/末梢神経障害
- 心筋虚血
- 脳血管障害
- 心内膜炎
- 敗血症
- 腎不全
- 疼痛・圧痛・胸痛
- 出血又は出血性合併症(輸血を必要とする場合を含む)
- 心破裂
- 心不全
- 心停止
- 間質性肺炎

【その他の有害事象】

- カテーテル挿入部位疼痛、血腫及び出血
- 低血圧/高血圧
- 発熱
- 徐脈/頻脈

(2) ゾタロリムスに関する有害事象

ヒトへの静脈注射によるゾタロリムス投与(単回投与時最大 900 μ g^a 及び 14 日間反復投与時最大 800 μ g^b)に付随する副

作用には以下が含まれる。これらは本品を留置したときの潜在的有害事象であるが、本品にコーティングされているゾタロリスの全身に対する影響は不明である。

- 貧血
- 下痢
- 皮膚乾燥
- 頭痛
- 血尿
- 感染
- 疼痛(腹部、関節)
- 投与部位反応
- 発疹

a. この投与量は、300 μ g のゾタロリスでコーティングされたステントを植え込んだときの曝露量に対して、 C_{max} で約 320 倍に該当する。

b. この投与量は、300 μ g のゾタロリスでコーティングされたステントを植え込んだときの曝露量に対して、血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-last})で約 78 倍に該当する(詳細は、2 の 2)、「(21)ゾタロリスに関する情報」の「c.原薬臨床」を参照のこと。

なお、患者のゾタロリスへの曝露量は、合計ステント長に直接比例する。ゾタロリスの使用による副作用/合併症は完全には知られていない。

(3) BioLinx コーティングに関する有害事象

BioLinx の使用に関連する有害事象の可能性は、他のステントのコーティングと同等であると考えられる。現時点では完全には知られていないが、以下のものが含まれる。

- アレルギー反応
- ステント留置部位の炎症
- ステント留置血管の再狭窄

5. 妊婦、産婦、授乳婦、小児等への適用

1) 妊婦への適用

妊婦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[本品による治療の胎児及び妊婦への影響は不明である。]

2) 授乳婦への適用

ゾタロリスがヒトの母乳中から排出されるかどうかは不明である。乳児におけるゾタロリスの薬物動態及び安全性プロファイルは不明である。多くの薬剤は母乳から排出され、乳児に対する有害事象が発生する可能性があることから、母体に対するステントの必要性を考慮した上で、断乳するか、ステントを留置するかを選択すること。乳児に対する有害事象については調べられていない。

3) 小児への適用

18 歳未満の小児患者における本品の安全性及び有効性は不明である。

4) 子供を設ける予定のある患者への適用

子供を設ける予定のある患者(男性及び女性)に対して、適切かつ十分な対照比較試験は実施されていない。使用する場合、本品植込み前に効果的な避妊法を開始し、植込み後 12 か月間は続けるよう指導すること。

**【臨床成績】

1. 臨床試験(日米共同治験)

新規病変を有する冠動脈疾患患者に対し本品を用いて実施された RESOLUTE ONYX 2.0mm 臨床試験の結果を表 5 に示す。臨床試験におけるプロトコールでは術後 6 か月以上の DAPT が規定された。

表 5 RESOLUTE ONYX 2.0mm 臨床試験成績

	% (症例数)
病変成功率	99.0% (103/104)
デバイス成功率	96.2% (100/104)
手技成功率	97.0% (98/101)
術後 360 日 MACE ^{*1} 発生率	5.0% (5/100)
術後 360 日 TLF ^{*2} 発生率	5.0% (5/100)
術後 360 日 TVF ^{*3} 発生率	5.0% (5/100)

*1MACE: 主要心事故(死亡、Q 波/非 Q 波心筋梗塞、緊急 CABG 又は標的病変の血行再建術)

*2TLF: 標的病変不全(心臓死、Q 波/非 Q 波心筋梗塞、臨床的定義に基づく標的病変の血行再建術)

*3TVF: 標的血管不全(心臓死、Q 波/非 Q 波心筋梗塞、臨床的定義に基づく標的血管の血行再建術)

2. 臨床試験におけるステント血栓症

RESOLUTE ONYX 2.0mm 臨床試験における ARC のステント血栓症の定義²に基づく結果を表 6 に示す。

表 6 術後 360 日までのステント血栓症

ARC ステント血栓症の定義	血栓症発現率(100 症例)
合計(Definite+Probable)	0.0% (0/100)
早期(30 日以内)	0.0% (0/100)
遅発性(31 日～360 日)	0.0% (0/100)

3. 臨床試験における抗血小板剤の服用状況

RESOLUTE ONYX 2.0mm 臨床試験では ACC/AHA/SCAI ガイドラインに基づき 6 か月以上の二剤抗血小板療法(DAPT)が求められており、6 か月時点では 93.0% (93/100)、1 年時点では 88.0% (88/100) の患者がアスピリン及び抗血小板剤を服用していた。

4. 海外での薬物動態(PK)試験成績(RESOLUTE PK)

Resolute ステント*を用いた海外における薬物動態試験である RESOLUTE PK において、ゾタロリス投与量が 300 μ g の場合、 C_{max} =0.346 \pm 0.133(ng/mL)、 $t_{1/2}$ =208.3 \pm 144.4(h)、 AUC_{0-last} =31.19 \pm 17.69(ng \cdot h/mL)であった。(値はいずれも平均値 \pm 標準偏差。ただし、 $t_{1/2}$ については調和平均値 \pm 疑似標準偏差。)

海外で行われたゾタロリスの薬物動態試験のパラメータ(平均値 \pm 標準偏差)を表 7 に示す。

* Resolute ステントは本品と同一の薬剤及びポリマーコーティングを用いた前世代製品であり、ステントプラットフォーム及びデリバリーシステムが異なる。薬剤総量及び薬剤溶出挙動は本品に極めて類似することから、当該試験成績を本品に外挿する。

表 7 Resolute PK のパラメータ

RESOLUTE PK			
ゾタロリス質量標準値 (μ g)	180 ^a (N=11)	240 ^a (N=7)	300 ^a (N=3)
C_{max} (ng/mL)	0.210 \pm 0.062	0.300 \pm 0.075	0.346 \pm 0.133
$t_{1/2}$ ^b (h)	195.5 \pm 74.4	167.4 \pm 29.7	208.3 \pm 144.4
AUC_{0-last} ^c (ng \cdot h/mL)	16.04 \pm 4.74	35.89 \pm 12.79	31.19 \pm 17.69

a 試験用量群

b 調和平均値 \pm 疑似標準偏差

c ゾタロリス半減期の真の推定値ではない

** 5. Onyx ONE Clear 臨床試験結果

2.0~5.0mm 径(本邦ではステント径 4.5 mm及び 5.0 mmは未承認)の Resolute Onyx ステントを対象とした Onyx ONE Clear 臨床試験では、下記の 2 つの試験にて登録された被験者を対象とした。

- Onyx ONE US & Japan 試験: 出血リスクが高い患者に対する本品を用いた 1 か月の DAPT におけるシングルアーム臨床試験
- Onyx ONE Global RCT 試験: 出血リスクが高い患者に対する本品を用いた 1 か月の DAPT における無作為化対照試験

Onyx ONE US & Japan 試験に登録した被験者 752 例を、Onyx ONE Global RCT 試験で Resolute Onyx ステントによる治療を受けた 1,018 例と併合し、1 か月間 DAPT を順守した。ステント留置後 1 か月以内に有害事象がない場合、単剤抗血小板療法(SAPT)に切り替えた。One-month clear とみなされた Onyx ONE Clear 主要解析集団は 1,506 例、1 年フォローアップ被験者は 1,491 例であった。

Onyx ONE Clear 集団に該当しなかった 263 例のうち、55 例は 1 か月の来院前に終了、165 例は 1 か月の DAPT を非遵守、そして残り 43 例に 1 か月以内に事象を発現した(死亡 0 例、ステント血栓症 0 例、脳卒中 8 例、血行再建術 17 例、自然発生心筋梗塞 18 例)。

表 8 Onyx ONE Clear 臨床試験成績(術後 12 か月まで)

	% (症例数)
心臓死/心筋梗塞の複合発生率	7.0% (104/1,491)
TLF ^{*2} 発生率	8.1% (121/1,491)
TVF ^{*3} 発生率	8.8% (131/1,491)
MACE ^{*1} 発生率	11.7% (174/1,491)
死亡	6.0% (89/1,491)

心臓死	2.6% (39/1,491)
非心臓死	3.4% (50/1,491)
心筋梗塞(3 rd UDMI)	4.8% (72/1,491)
臨床的定義に基づくTLR	3.4% (50/1,491)
臨床的定義に基づくTVR	4.3% (64/1,491)
脳卒中	1.5% (22/1,491)
ARC ステント血栓症(Definite+Probable)	0.7% (10/1,491)
早期(30日以内)	0.0% (0/1,491)
遅発性(31~365日)	0.7% (10/1,491)
出血	
全てのBARC	13.1% (195/1,491)
BARC 3-5	4.0% (60/1,491)
BARC 2-5	11.7% (175/1,491)
急性期成功	成功率(症例数又は病変数)
病変成功率	94.6% (1,817/1,920)
デバイス成功率	93.3% (1,790/1,919)
手技成功率	88.5% (1,295/1,463)

*1 MACE: 主要心臓死(心臓死、標的血管心筋梗塞(QWMI 及びNQWMI)又は経皮的若しくは外科的による標的病変血行再建術(臨床的定義に基づく/臨床的に必要))

*2 TLF: 標的病変不全(心臓死、標的血管心筋梗塞(QWMI 及びNQWMI)又は経皮的若しくは外科的による臨床的定義に基づく標的病変血行再建術(TLR))

*3 TVF: 標的血管不全(心臓死、標的血管心筋梗塞(QWMI 及びNQWMI)又は経皮的若しくは外科的による臨床的定義に基づく標的血管血行再建術(TVR))

Onyx ONE Clear 臨床試験における本品(2.0mm サイズ)のサブ解析結果を示す。本臨床試験では、45 例の被験者が 2.0mm サイズの留置を受けた。

表 9 Onyx ONE Clear 臨床試験成績
2.0mm サブ解析結果(術後12か月まで)

	% (症例数)
心臓死/心筋梗塞の 複合発生率	11.1% (5/45)
TLF ^{**} 発生率	8.9% (4/45)
TVF ^{**} 発生率	8.9% (4/45)
MACE ^{**} 発生率	13.3% (6/45)
死亡	6.7% (3/45)
心臓死	4.4% (2/45)
非心臓死	2.2% (1/45)
心筋梗塞(3 rd UDMI)	8.9% (4/45)
臨床的定義に基づくTLR	0.0% (0/45)
臨床的定義に基づくTVR	0.0% (0/45)
脳卒中	2.2% (1/45)
ARC ステント血栓症(Definite+Probable)	0.0% (0/45)
早期(30日以内)	0.0% (0/45)
遅発性(31~365日)	0.0% (0/45)
出血	
全てのBARC	20.0% (9/45)
BARC 3-5	8.9% (4/45)
BARC 2-5	20.0% (9/45)
急性期成功	成功率(症例数又は病変数)
病変成功率	93.1% (67/72)
デバイス成功率	88.9% (64/72)
手技成功率	90.9% (40/44)

*1 MACE: 主要心臓死(心臓死、標的血管心筋梗塞(QWMI 及びNQWMI)又は経皮的若しくは外科的による標的病変血行再建術(臨床的定義に基づく/臨床的に必要))

*2 TLF: 標的病変不全(心臓死、標的血管心筋梗塞(QWMI 及びNQWMI)又は経皮的若しくは外科的による臨床的定義に基づく標的病変血行再建術(TLR))

*3 TVF: 標的血管不全(心臓死、標的血管心筋梗塞(QWMI 及びNQWMI)又は経皮的若しくは外科的による臨床的定義に基づく標的血管血行再建術(TVR))

** 6. Onyx ONE Clear 臨床試験における抗血小板剤の服用状況

手技後、適用されるガイドラインを遵守し、医師の裁量で DAPT を開始し、1 か月後の来院時まで継続した。1 か月後 DAPT を中止し、以後 SAPT を継続した。経口抗凝固薬(OAC)による治療が実施された被験者については、手技後 SAPT と OAC の併用を可能とした。

Onyx ONE Clear 集団の被験者のうち 90.0% (1,356/1,506) には 30 日来院時に DAPT が継続されていたのに対し、10.0% (150/1,506) には SAPT 及び OAC が継続されていた。1 か月後、被験者の 96.9% (1,457/1,503) が SAPT を継続し、そのうち 37.1% (557/1,503) が SAPT と OAC との併用であった。手技後 365 日での SAPT 率は 89.3% (1,255/1,406)、DAPT 継続は 6.5% (92/1,406) のみであり、そのうち 5.7% が DAPT と OAC との併用(3 剤併用療法)であった。

当該臨床試験の対象が本品の使用目的に該当する症例に限定されていなかったこと、及びこれらの症例は多くなかったことを踏まえて、医師は患者の個々の状態に応じて 1 か月 DAPT の適否を慎重に判断すること。

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

- 1) 室温保管
- 2) 高温多湿、日光及び水ぬれを避けて保管すること。
- 3) 傾斜、振動、衝撃(運搬時を含む。)などを避け、安定した状態で保管すること。
- 4) 化学薬品の保管場所又はガスの発生する場所を避けて保管すること。

2. 有効期間

本品の包装に記載されている「使用期限」までに使用すること。

【承認条件】

承認申請に当たって提出された臨床試験成績における、当該臨床試験の対象患者について長期予後に関する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. Nickel And Molybdenum Contact Allergies In Patients With Coronary In-Stent Restenosis. Lancet 2000; Dec.; 356: 1895-1897.
2. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. Circ 2007; 115:2344-51

[文献請求先]

文献請求先: 日本メドトロニック株式会社

TEL:0120-901953

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

Medtronic

【製造販売業者】
日本メドトロニック株式会社

【連絡先】
TEL:0120-901953

【製造業者】
製造業者: メドトロニックバスキュラー社
Medtronic Vascular, Inc.
所在国: アイルランド