

BioFreedom Ultra 薬剤コーテッドステント

再使用禁止

【警告】

1. 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、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。
- (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)本品の使用によりステント血栓症、血管の合併症あるいは出血性合併症が起こる可能性があるため、患者の選定には慎重を期す必要がある。

2. 使用方法

- (1)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。
- (2)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。
- (3)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。
- (4)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）
- (5)本品の有効性・安全性を確認した LEADERS FREE III 臨床試験は、出血リスクの高い（HBR）患者を対象に 1 ヶ月間の二剤抗血小板療法（1 ヶ月 DAPT）を行った結果である。（臨床試験の結果、および HBR 患者の定義については【臨床成績】3. LEADERS FREE 臨床試験（LEADERS FREE）を参照）。また、本品を、出血リスクが高い被験者群ではなく、AHA/ACC/ESC/SCAI 等の現行の診療ガイドラインに基づく二剤併用抗血小板療法での治療が可能な all-comer を対象として実施した臨床結果については【臨床成績】2. BIOFREEDOM QCA 試験を参照のこと。HBR 以外の患者に対する 1 ヶ月 DAPT の効果に関する大規模臨床試験は実施されていない。
- (6)個々の患者の出血リスク、血栓リスク、その他のリスク要因や併存疾患を考慮し、至適 DAPT 期間について十分に検討すること。[1 ヶ月で DAPT を中止した場合、血栓症発生頻度が高まる可能性がある。] また、DAPT の期間や治療方針の決定に際し、PCI ガイドラインを考慮することが推奨される（【使用上の注意】1. 重要な基本的注意(1)を参照）。
- (7)患者の生命に関わる合併症が発生した場合に備えて、冠動脈ステント留置術は、緊急 CABG が迅速に行える施設のみで行うこと。

【禁忌・禁止】

1. 適用対象(患者)

- (1)抗血小板療法や抗凝固療法が禁忌である患者。[薬物療法が適切に行えない可能性がある。]
- (2)患者の病変が、血管形成術用バルーンの完全な拡張やステント又はデリバリカテーテルの適正な留置・配置を行えないものであると判断された場合。
- (3)薬剤バイオリムス A9（BA9）あるいはその構造類似体（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。
- (4)本品の構成部品である ASTM F562 コバルトクロム合金（構成金属要素としてコバルト、クロム、ニッケル、モリブデン等を含む）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。]
- (5)造影剤に対する過敏症が明らかになっており、ステント留置前の予防的管理が不可能な患者。

2. 使用方法

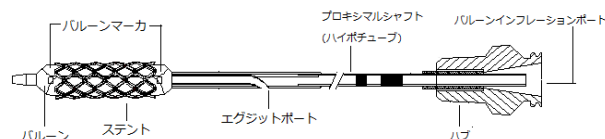
再使用及び再滅菌禁止。

【形状・構造及び原理等】

1. 形状・構造

本品は、薬剤溶出ステントとラピッドエクスチェンジ・デリバリカテーテルからなるバルーン拡張型のステントシステムである。ステントはデリバリカテーテルのバルーン上にマウントされている。本ステントは、コバルトクロム合金製で、微細粗面加工が施されたステント外表面（血管壁面）に薬剤 BA9 が直接コーティングされている。

(1)構造図



ステント長 (mm)	9, 14, 19, 24, 29, 33, 36
ステント径 (mm)	2.5, 2.75, 3.0, 3.5, 4.0

(2)体液中に接触する部分の原材料

ステント：コバルトクロム合金（ASTM F562）、BA9
デリバリカテーテル：ステンレススチール 304、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエーテルブロックアミドコポリマー、ポリエチレン、ポリオキシエチレン

2. 原理

- (1)デリバリカテーテル先端のバルーンにマウントした薬剤コーティングステントを対象病変部にて拡張・留置することにより、病変部位の内腔を保持し、狭窄率を改善する。
- (2)留置したステントの外表面（血管壁面）から、薬剤 BA9 が溶出し再狭窄を抑制する。
- (3)本ステントの薬剤コーティングは、ポリマーを用いておらず、ステント外表面（血管壁面）にのみ微細粗面構造を施して BA9 をコーティングしている。

3. 仕様

(1)ステント内径と拡張圧の関係（コンプライアンスチャート）を表1（ステント長 29mm 以下）と表2（ステント長 33 mm及び 36mm）に示す。

表1：ステント長 29mm 以下

拡張圧 (MPa (atm))	ステント内径 (mm) (ステント長 29mm 以下)				
	2.50	2.75	3.00	3.50	4.00
0.8 (8) (バルーン 推奨拡張圧)	2.50	2.75	3.00	3.50	4.00
0.9 (9)	2.54	2.79	3.05	3.56	4.07
1.0 (10)	2.58	2.83	3.10	3.62	4.14
1.1 (11)	2.62	2.87	3.15	3.68	4.21
1.2 (12)	2.66	2.91	3.20	3.74	4.28
1.3 (13)	2.70	2.95	3.25	3.80	4.35
1.4 (14) *RBP	2.74	2.99	3.30	3.86	4.42
1.5 (15)	2.78	3.03	3.35	-	-
1.6 (16) *RBP	2.82	3.07	3.40	-	-

RBP: 最大拡張圧

表2：ステント長 33mm 及び 36mm

拡張圧 (MPa (atm))	ステント内径(mm) (ステント長 33mm 及び 36mm)			
	2.50	2.75	3.00	3.50
0.8 (8) (バルーン 推奨拡張圧)	2.50	2.75	3.00	3.50
0.9 (9)	2.56	2.83	3.08	3.59
1.0 (10)	2.62	2.91	3.16	3.67
1.1 (11)	2.68	2.98	3.23	3.75
1.2 (12)	2.74	3.04	3.29	3.83
1.3 (13)	2.80	3.09	3.35	3.91
1.4 (14) *RBP	2.85	3.14	3.40	3.98
1.5 (15)	2.90	3.19	3.45	-
1.6 (16) *RBP	2.95	3.24	3.50	-

RBP: 最大拡張圧

【使用目的又は効果】

対照血管径が 2.5mm から 4.0mm の範囲にあり、新規の冠動脈病変（病変長 33mm 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. 必要器具の準備

本品の使用に伴い必要となる下記の器具を準備する。

数	器具
1	ガイディングカテーテル（最小内径 0.056 インチ/ 1.42 mm）
1	前拡張用バルーンカテーテル
1	シリンジ(10～20cc)
1	ヘパリン加生理食塩液（500mL あたり 1000 IU ヘパリンを添加した生理食塩液）
1	ガイドワイヤ（径：0.014 インチ(0.36mm)、長：≧190cm）
1	止血弁
1	適切なバルーン用拡張剤（造影剤と生理食塩液(1:1) 混合液）
1	インフレーションデバイス
1	三方活栓

2. 使用前の検査

- 1)あらかじめ病変部位の血管を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 TENT を選択する。
- 2)有効期限を確認し、開封前に、ス TENT デリバリシステムの包装を入念に検査し、滅菌包装に破損がないか調べる。
- 3)システムを包装から注意深く取り出し、デリバリカテーテルに屈曲、キックその他の損傷がないかどうか確認する。
- 4)ス TENT ・バルーンの保護シースを注意深く取り除く。付属のスタイレットは保護シースと一体になっており、自動的に取り外される。
- 5)ス TENT に損傷がないか、ス TENT が近位及び遠位のバルーンマーカの間にあるかを確認する。

3. 使用前の準備

- 1)造影剤と生理食塩液入りのインフレーションデバイス又はシリンジ

- を準備する。
- 2)インフレーションデバイスに三方活栓を取り付け、バルーンインフレーションポートに接続する。
- 3)ス TENT デリバリシステム側に三方活栓を開く。
- 4)インフレーションデバイスの圧を常圧（ニュートラル）に保つ。

4. ス TENT デリバリ

- 1)標準的な PTCA 手技に従って血管穿刺部位を準備する。
- 2)病変部をバルーンカテーテルを用いて前拡張する。使用するバルーンは目安として、留置ス TENT 径よりも 0.5mm 小さく、標的病変長以下、また留置ス TENT 長よりも短いものを用いる。
- 3)デリバリカテーテルをガイドワイヤにバックロードで進める直前に、院内規定に従い調製したヘパリン加生理食塩液でス TENT デリバリシステムのガイドワイヤルーメンをフラッシュする。このとき、ス TENT に触れないようにすること。
- 4)ガイドワイヤが標的病変を通過した状態で、ス TENT デリバリシステムをガイドワイヤの近位部からバックロードで通過させる。
- 5)ガイディングカテーテルハブの止血弁をできる限り大きく開放し、ス TENT をガイディングカテーテル内に挿入できたら、止血弁を閉じる。
- 6)X 線透視下で、ガイドワイヤに沿って、ス TENT デリバリシステムを標的病変まで進める。X 線不透過バルーンマーカを利用して、ス TENT を病変部に配置する。必要に応じて造影を行い、ス TENT 位置を確認する。

5. ス TENT 留置

- 1)標的病変血管径に対する適切なバルーン拡張圧を決定するため、製品表示を参照する。
- 2)ス TENT を拡張する前にバルーンマーカを利用して、標的病変に対するス TENT 位置が正しいか再確認する。
- 3)デリバリシステムの三方活栓がインフレーションデバイス側に開放していることを確認し、バルーンの空気を抜くために陰圧をかける。
- 4)デリバリカテーテルの三方活栓のバルーンポート側を閉鎖にし、インフレーションデバイスの空気を抜く。三方活栓のデリバリシステム側を開放にする。
- 5)X 線透視下で少なくとも 8atm までバルーンを拡張してス TENT を拡張させ、ス TENT の不完全拡張がないか確認する。ス TENT 内径が対照血管径と適合しており、ス TENT が動脈壁に完全に密着していることによって、最適なス TENT の拡張が得られる（【形状・構造及び原理等】3. 仕様(1)ステント内径と拡張圧の関係（コンプライアンスチャート）参照）。そのため必要に応じ、再加圧又は圧力を増加させて、動脈壁にス TENT を完全に密着させる。ただし、ラベル表示の最大拡張圧(RBP)を超えないこと。
- 6)以下の収縮時間に従い、陰圧をかけて、適切にバルーンを収縮させる。システムを動かす前に、バルーンが完全に収縮していることを確認する。

ステント長 [mm]	収縮時間 [s]
9, 14	15
19～36	20

- 7)ガイディングカテーテルから血管造影を行い、最適なス TENT の拡張と、バルーンの収縮を確認する。
- 8)病変及びバルーン治療域をカバーするために複数のス TENT が必要な場合、適切にス TENT をオーバーラップ（少なくとも 2mm）させ、ス TENT 間狭窄の可能性を防ぐこと。

6. システム抜去

- 1)バルーンが完全に収縮していることを確認する。
- 2)止血弁を全開にする。
- 3)ガイドワイヤの位置を動かさず、インフレーションデバイスを陰圧に保ったまま、デリバリシステムを抜去する。
- 4)止血弁を締める。
- 5)ス TENT 留置領域を評価するため、再度血管造影を行う。

7. ス TENT 後拡張

- 1)ス TENT の最適な拡張が得られていない場合、適切なバルーン径の別のバルーンカテーテルを使用して血管壁に対してス TENT を適切に圧着させる。その際ス TENT 内を拡張し、ス TENT 端を超えて拡張しないこと。

拡張限度	
ステント内径 (mm)	拡張限度 (mm)
2.5～3.0	3.40
3.5～4.0	4.42

*拡張限度は本ス TENT デリバリシステムを用いて後拡張した際の拡張限度

(ステント内径)を示す。他のバルーンカテーテルを用いた検証は行っていない。

- 2)ステント位置及び血管造影結果を再度確認する。適切なステント拡張が得られるまで拡張を繰り返す。最終的なステント径が、対照血管径と合致すること。

＜使用方法等に関連する使用上の注意＞

1. ステントの取り扱いに関する注意

- (1)ステントのコーティングをこすったり削ったりしないこと。通常の挿入やデリバリ以外の操作によりステントのコーティングが剥離した場合は使用しないこと。
- (2)ステントが留置前に異常な摩擦を受けた場合又はガイディングカテーテル若しくは開放された止血弁以外のものに接触した場合は使用しないこと。
- (3)挿入前にステントを液体に接触させないこと。ステントの液体への接触は、デリバリカテーテルをガイドワイヤに進める直前時のみに限ること。[ステントが液体と接触することで薬剤が放出し始める可能性がある。]
- (4)バルーン上のステントが損傷しないよう、いかなる方法によっても取扱いには細心の注意を払うこと。コーティングが損傷したりステントがずれるおそれがあるため、マウントされたステントを指で回さないこと。[薬剤コーティングの減少、ステントの脱落の原因となる可能性がある。]
- (5)ステントをデリバリカテーテルから取り外さないこと。[ステントの損傷やステント梗塞症の原因となる可能性がある。]
- (6)デリバリシステムを他のステントと組み合わせて使用しないこと。
- (7)バルーンの拡張には適切なバルーン拡張剤のみ使用すること。空気やその他の気体を使用しないこと。[ステントが均等に拡張されなかったり、ステントの留置が困難になったりする可能性がある。]
- (8)包装から取り出す際はプロキシマルシャフトがキンクしないよう十分注意し、シャフト（ハイボチューブ）が意図せず曲がった場合、まっすぐ伸ばそうとしないこと。[カテーテル損傷の原因となる可能性がある。]
- (9)デリバリカテーテルをイソプロピルアルコール等、有機溶剤を含む薬剤に接触させないこと。[デリバリカテーテルの性能が損なわれる可能性がある。]
- (10)デリバリシステムはステントを一回留置することを意図しているため、再使用しないこと。

2. ステントの留置に関する注意

- (1)本品を挿入、抜去するときは、止血弁を全開にすること。また、バルーン拡張中は止血弁を締めすぎないようにすること。[デリバリカテーテルの損傷又はバルーンの拡張・収縮時間に影響を及ぼす可能性がある。]
- (2)本品をガイドワイヤに沿って挿入又は抜去する際には、本品の軸方向のみで注意して行い、横方向へ曲げたりねじったりしないこと。[本品の軸に対し横方向への曲げ応力が生じた場合、本品先端部分に過度の負荷がかかり破損する可能性がある。]
- (3)血管内の操作は、高解像度のX線透視下で慎重に行い、操作中に少しでも抵抗や異常を感じた場合は操作を中止し、その原因を確認すること。特に本品先端部は細く、破損しやすいので注意すること。[そのまま操作すると血管の損傷、デリバリシステムの断裂、チップの損傷、ステントの脱落等が生じることがある。そのような場合は、患者の容態等を検討した上で、残留物の回収の必要性を判断すること。残留物の回収が必要と判断された場合は、生検鉗子、スネア等による回収若しくは緊急心臓外科手術等の方法を検討すること。]
- (4)ステントを目的部位に挿入する前にデリバリシステムに、陰圧あるいは陽圧をかけないこと。[ステントの位置がずれる可能性がある。]
- (5)in vitroにおける本ステント内径、推奨拡張圧及び最大拡張圧(RBP)については、【形状・構造及び原理等】3.仕様】に示すコンプライアンスチャート（ステント長により異なる。）を参照のこと。表示ステント径は、推奨圧拡張時の拡張後のステント内径を表す。
- (6)ステントの留置によって、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他のインターベンション）を必要とする急性血管閉塞を起こすことがある。
- (7)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。
- (8)複数の病変を治療する場合、最初に遠位側病変に、次に近位側病変に

ステントを留置すること。この順序でステントを留置すると、遠位側ステントを留置する際に近位側ステントを通過させることがなく、近位側ステントの移動のリスクが低減できる。

- (9)ステントが血管内の適切な位置にない場合には、ステントを拡張しないこと（システム抜去の場合は「3. ステントの抜去に関する注意」を参照）。

- (10)ラベル表示の最大拡張圧を超えないこと（【形状・構造及び原理等】

3.仕様】ステント内径と拡張圧（コンプライアンスチャート）を参照）。[最大拡張圧(RBP)を上回ると、バルーンが破裂し、血管内膜の損傷又は解離又はステントの損傷が生じる可能性がある。]

- (11)未拡張のステントは、バルーンから脱落する可能性があるため、ガイディングカテーテル内に引き戻さないこと（「3. ステントの抜去に関する注意」参照）。

3. ステントの抜去に関する注意

病変へのアクセス中又はステント留置前にステントデリバリシステムを抜去する際のいかなる時点でも抵抗を感じた場合は、X線透視下で確認しながら、全システムを一体として抜去すること。

ステントデリバリシステムを一体として抜去する手順：

- 1)システムが冠動脈内にある間は、未拡張のステントをガイディングカテーテル内に引き戻さないこと。[血管が損傷したり、ステントが損傷又は脱落する可能性がある。]
- 2)バルーンが完全に収縮していることを確実にする。デリバリシステムの抜去に異常な抵抗を感じる場合は、ガイディングカテーテルの位置に特に注意すること。ガイディングカテーテルチップの不測の移動とそれに伴う血管損傷を防ぐために、ガイディングカテーテルを少し引き戻す必要がある。チップが移動した場合は、血管に損傷がないことを確認するために、冠動脈造影を行う必要がある。
- 3)近位部バルーンマーカをガイディングカテーテル先端チップのすぐ遠位部側に位置づけること。
- 4)ステントの損傷又は脱落が起こる可能性があるため、ガイドワイヤを安全な限り、より冠動脈内遠位部まで押し進めること。

注：ガイドワイヤの位置を保つ必要がある場合は、長さの違うガイドワイヤに交換するか、2本目のガイドワイヤを挿入すること。

- 5)止血弁を締めてデリバリシステムをガイディングカテーテルに固定する。ガイディングカテーテルとステントデリバリシステムを一体として抜去すること。

- 6)ガイディングカテーテルとデリバリシステムをシース内で引かないこと。ガイディングカテーテルの遠位チップがシースの遠位端まで到達したら、シース、ガイディングカテーテル及びデリバリシステムを一体として抜去し、シースを院内規定に従って置換すること。

[これらの手順を怠ったり、ステントデリバリシステムに過剰な力を加えた場合、血管の損傷が生じたり、ステントが脱落若しくはステントやデリバリシステムの構成部品が損傷する可能性がある。]

- 7)ステント回収法（追加ワイヤ、スネア又は鉗子の使用）により、冠動脈血管内や血管アクセス部位がさらに損傷を受けるおそれがある。有害事象として、出血、血腫又は偽動脈瘤がある。

4. ステント留置後に関する注意

新しく留置したステント内に他の補助デバイスを通過させる際は、本ステントの留置、配置又は形状を損傷しないよう注意して操作すること。

注：術者の評価に基づき後拡張を行う場合は、ステント内を拡張する。ステント端を超えて拡張しないこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1)本品を使用する際は、「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」等の最新の情報を参考に行うこと。
- (2)本ステントでのダイレクトステントの臨床評価は行われておらず推奨されない。
- (3)分岐部にてクラッシュテクニックによる本ステントの留置は行わないこと。[本ステント外表面の血中への暴露に関する情報あるいは血管内腔と血流との関係に関する情報は得られていない。]
- (4)複数のステントを隣接して留置する際は、異種金属腐食を防ぐため、類似構成物からなる原材料のステントを使用すること。
- (5)術後のステント内再狭窄によって、ステントの再拡張が必要となる場合がある。[再拡張による長期的転帰については十分な情報が得られていない。]
- (6)再狭窄、複数ステントの留置及び糖尿病の病歴のある患者に本品を使用すると、再狭窄のリスクが高まる可能性がある。
- (7)残存狭窄の程度により、再狭窄のリスクが高まる。

(8)ステントの血管壁への圧着不良があると、ステント血栓症のリスクが高まる可能性がある。

(9)本品で使用されるコバルトクロム合金（ASTM F562）は、MRI と相互作用しない非強磁性合金である。非臨床試験によって本ステントはMR Conditional であることが示されている。本ステントを留置した患者は、留置直後、以下に示される条件下で安全にMRI 検査を実施することが可能である。

- ・静磁場強度：1.5 又は3T（テスラ）
- ・最大空間勾配：3000 ガウス/cm(30.0 T/m)
- ・MR 装置が示す全身最大 SAR：15 分間のスキャンで2.0 W/kg 未満
上記条件で15 分の連続スキャン後に本ステントに生じる最大の温度上昇は2.72℃であると想定される。

非臨床試験では、グラジエントエコーパルスシーケンスと3T MRI システムで画像化した場合、ステントによって起こる画像アーチファクトが本ステントから約7mm 広がることが確認されている。

2. 相互作用（他の医薬品・医療機器等との併用に関すること）

(1)併用注意(併用に注意すること)

- ①・BA9 は薬剤としての承認はないが、既承認の薬剤溶出性ステント、BioFreedom 薬剤コーテッドステント（承認番号：22900BZX00251000）に塗布された薬剤と同一でありCYP3A4（例：ケトコナゾール）によって代謝される。複数のステントを留置した場合、CYP3A4 の強力阻害物質が、BA9 の曝露を全身的作用に関わるレベルにまで増加させる可能性がある。全身性免疫抑制薬療法を併用している患者の場合、BA9 の全身の曝露について考慮すること。
- ・BA9 薬剤と相互に作用する可能性のある薬剤を投与されている患者に本品を留置する場合又は本品を最近留置した患者にそのような薬剤を用いて治療を開始する場合、薬剤相互作用について検討を要する。
- ・同じ結合タンパク質(FKBP)を介して作用するタクロリムスは、BA9 の薬効を阻害する可能性がある。BA9 と他の薬剤との相互作用に関する研究は行われておらず、利用可能な特定の臨床試験データはない。
- ・患者のBA9 への曝露量は、留置したステント数及びステント長に関連する。

②本ステントの再狭窄病変へのアテレクトミーデバイス又は血管形成用レーザーカテーテル使用の安全性及び有効性は確立されていない。

3. 不具合・有害事象

(1)不具合

本機器の使用に伴い予測される不具合は、以下の通りである。ただし、以下に限定されるものではない。

①重大な不具合

- ・カテーテルシャフトの折れ、ねじれ、伸び又は断裂
- ・カテーテル抜去困難
- ・バルーン破裂
- ・バルーン拡張又は収縮不良
- ・バルーン用拡張剤の漏れ
- ・ステント脱落又は移動
- ・ステント拡張不良
- ・ステント損傷、変形又は断裂

②その他の不具合

- ・併用医療機器との干渉による抵抗
- ・ステントの血管壁への不完全な圧着
- ・カテーテルの挿入困難／ステントの病変到達困難

(2)ステントのネイティブ冠動脈への使用に伴って生じる可能性のある有害事象

①重大な有害事象

- ・死亡
- ・急性ステント閉塞／ステント拡張不良
- ・急性血管閉塞／血管痙攣
- ・急性心筋梗塞
- ・動脈瘤／偽動脈瘤／動静脈瘻
- ・動脈の解離、穿孔又は破裂
- ・慢性心不全増悪
- ・不整脈（心室細動及び心室頻拍を含む）
- ・心タンポナーデ／心破裂
- ・心原性ショック
- ・安定狭心症／不安定狭心症／労作性狭心症
- ・心筋虚血

- ・slow flow／no flow／no reflow
- ・遠位部塞栓症（閉塞）（空気、組織あるいは血栓性塞栓）
- ・冠動脈閉塞あるいは完全閉塞
- ・緊急CABG を要するステントの損傷あるいは血管の損傷
- ・ステント留置部位の再狭窄
- ・ステント移動／ステント塞栓
- ・ステント血栓症(急性、亜急性、遅発性、超遅発性)／ステント閉塞
- ・輸血が必要となる出血

・カテーテル穿刺部位の穿孔又は血腫

・末梢の虚血／末梢神経損傷

・脳卒中／一過性脳虚血発作

・腎不全

・間質性肺炎

・肺浮腫

・呼吸不全

・抗凝固薬あるいは抗血栓薬、造影剤、ステントあるいはデリバリシシステムの原材料に対するアレルギー反応

・感染症

②その他の有害事象

・発熱

・低血圧／高血圧

・カテーテル穿刺部位の感染又は疼痛

・胸痛

・徐脈

・動悸

・虚弱

(3)BA9 薬剤コーティングに関連する可能性のある有害事象

注：BA9 薬剤投与は冠動脈内ステントとしての使用に限定される。本薬剤を使用した場合の有害事象は完全には特定されていない。現在までにBA9 による副作用は報告されていない。本品で適用されるよりも有意に多い薬剤量のBA9 を使用した場合、別の副作用や合併症を引き起こす可能性がある。その場合は、以下を含む：

- ・薬剤に対するアレルギー反応／免疫反応
- ・貧血
- ・胸部重圧感
- ・消化管症状
- ・頭痛
- ・リンパ節腫脹
- ・口腔内潰瘍
- ・悪心
- ・めまい

4. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

次の患者について本ステントの安全性及び有効性は確立されていない：

- ・妊婦
- ・授乳婦
- ・小児

上記の患者への適用は、注意深く検討を行うこと。

バイオリムスA9に関する生殖毒性：

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、生殖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。

【臨床成績】

1. LEADERS FREE III 試験

出血リスクが高く(HBR)、長期間のDAPT が困難な被験者401 症例を対象に、DAPT を1 ヶ月間に設定し、BioFreedom Ultra 薬剤コーテッドステント（本品）の有効性と安全性を評価した前向き、多施設、非盲検の単一群試験。LEADERS FREE 試験（以下、LF 試験【臨床成績】3. LEADERS FREE 臨床試験を参照）を既存対照とし、安全性において本品がLF 試験のBioFreedom 薬剤コーテッドステント群と同様の臨床的安全性を示し、LF 試験のベアメタルステント（BMS）群よりも有効性が優れているかを評価した。

主要評価項目：
・有効性：1年後の臨床所見に基づく標的病変血行再建術（TLR）の発生率
・安全性：1年目後のMACE（心臓死、心筋梗塞およびDefinite/Probableステント血栓症からなる複合評価項目）

結果：
主要安全性評価項目であるMACEは、本品群で8.67%発生し、BioFreedom薬剤コーテッドステント群の1年次のイベント率9.2%に対して、非劣性が確認された。（劣性マージン3.9%で検証）

主要有効性評価項目である臨床所見に基づくTLRは、本品群で4.6%であったが、BMS群のイベント率は9.0%であり、優位性が確認された。

表 主要評価項目

評価項目	統計量	計 (N=369)	P 値
主要安全性 評価項目	N (%) 両側 90%CI	31 (8.67%) (6.218 – 11.127)	・ 0.0015
主要有効性 評価項目	N (%) 両側 95%CI	16 (4.6%) (2.396 – 6.81)	・ <0.0001

表 1年後の臨床事象

項目	統計量 N (%)	95%CI
全死因死亡	25 (6.96%)	[4.75-10.13]
心臓死	14 (3.99%)	[2.38-6.66]
心筋梗塞	17 (4.76%)	[2.98-7.54]
臨床所見に基づく標的病変血行再建術	16 (4.6%)	[2.84-7.41]
臨床所見に基づく標的血管血行再建術	18 (5.19%)	[3.3-8.11]
Definite/probable ステント血栓症	4 (1.12%)	[0.42-2.96]
Acute definite/probable ステント血栓症	0	[0.00 – 0.00]
Subacute definite/probable ステント血栓症	1 (0.28%)	[0.04-1.94]
Late definite/probable ステント血栓症	3 (0.8%)	[0.26-2.45]
BARC 1 to 5	59 (16.56%)	[13.08-20.86]
BARC 3 to 5	19 (5.32%)	[3.42-8.21]

2. BIOFREEDOM QCA 試験

本品が、ステント内遠隔期内径損失（LLL）に関し、既承認のBioFreedom薬剤コーテッドステントに対して非劣性であること、およびBioFreedom薬剤コーテッドステントと同様の安全性を有することを証明するために行った、症例数200例、前向き、多施設共同、評価者盲検、無作為化、比較対照試験。出血リスクが高い被験者群ではなく all-comer 被験者群を対象に、AHA/ACC/ESC/SCAIの現行の診療ガイドラインに基づくDAPTにて実施。

主要評価項目：9ヵ月後のステント内遠隔期内径損失（LLL）。
結果：手技後および9ヵ月目のフォローアップで定量的冠動脈造影に基づく測定値が得られた病変210組（163例）を解析。ステント内遠隔期内径損失（LLL）の平均値が0.29±0.37 mm（SST DCS）に対して0.34±0.49 mm（CoCr DCS）であり、非劣性が確認された。（非劣性P値：0.0061）

表 主要評価項目の解析（mITT 集団）

統計量	CoCr DCS (N=102)	SST DCS (N=108)	平均値の差の両側 95%信頼区間 (N=210)	P 値
N（不明）	101 (1)	108 (0)		
平均値	0.34	0.29	[-0.069 – 0.167]	0.0061
標準偏差	0.49	0.37		
最小値～最大値	0-2.69	0-1.81		
中央値	0.16	0.17		

Q1-Q3	0.06-0.43	0.07-0.34
統計量	101 (1)	108 (0)

副次的評価項目の結果：
9ヵ月後の安全性に関して両ステント間に差はみられなかった。

表 9ヵ月後の臨床事象

項目	統計量	CoCr DCS (N=97)	SST DCS (N=98)	計 (N=195)	相対リスク	P 値
全死因死亡	N (%)	2 (2.15%)	1 (1.37%)	3 (1.76%)	1.9 (0.172:20.956)	0.5938
心臓死	N (%)	1 (1.09%)	1 (1.37%)	2 (1.22%)	0.952 (0.06:15.224)	0.9724
非心臓死	N (%)	1 (1.08%)	0 (0%)	1 (0.55%)	N/A	
心筋梗塞	N (%)	4 (4.74%)	5 (5.43%)	9 (5.1%)	0.767 (0.206:2.856)	0.6915
標的血管関連の 心筋梗塞	N (%)	3 (3.7%)	3 (3.18%)	6 (3.48%)	0.961 (0.194:4.76)	0.9607
臨床所見に基づく 標的病変血行 再建術	N (%)	4 (5.36%)	6 (8.62%)	10 (6.94%)	0.634 (0.179:2.245)	0.4758
臨床所見に基づく 標的血管血行 再建術	N (%)	4 (5.36%)	7 (9.56%)	11 (7.42%)	0.543 (0.159:1.856)	0.3229
Definite の ステント血栓症	N (%)	2 (2.6%)	0 (0%)	2 (1.34%)	N/A	
Probable の ステント血栓症	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A	
Possible の ステント血栓症	N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	N/A	
心臓死、MI、臨 床所見に基づく TVRの複合評価 項目	N (%)	5 (5.79%)	10 (12.77%)	15 (9.22%)	0.471 (0.161:1.379)	0.1598
死亡、MI、血行 再建術の複合評 価項目	N (%)	7 (7.9%)	11 (14.25%)	18 (11.02%)	0.603 (0.234:1.556)	0.2905
心臓死、TV-MI、 臨床所見に基づ くTLRの複合評 価項目（TLF）	N (%)	5 (6.39%)	8 (10.9%)	13 (8.6%)	0.588 (0.192:1.798)	0.3464

3. LEADERS FREE 臨床試験（LF 試験）（BioFreedom薬剤コーテッドステントにおける臨床試験）

出血リスクが高く（HBR）、長期間のDAPTが困難な患者2,466例を対象にDAPTを1ヶ月間に設定し（それ以降は単剤抗血小板療法）、SST DCSとベアメタルステント（BMS）の有効性と安全性を評価する多施設二重盲検無作為化（1:1）試験。（主要文献1）

「出血リスクが高い（HBR）又は長期DAPTが困難」の定義：

- ・年齢≥75才
- ・PCI後1ヶ月以上の経口抗凝固薬（OAC）投与が予定されている
- ・ヘモグロビン<11 g/dL 又は4週間以内の輸血
- ・血小板数<100,000/mm³
- ・1年以内の出血による入院
- ・1年以内の脳卒中
- ・脳内出血の既往
- ・重度の慢性肝疾患（静脈瘤出血、腹水、肝性脳症、黄疸を含む）
- ・クレアチニンクリアランス<40 mL/min
- ・3年以内の悪性腫瘍（皮膚がん除く）
- ・PCI後1年以内に外科手術が予定されている
- ・PCI後1ヵ月以上非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の投与が予定されている
- ・他の医学的理由で1ヵ月以上のDAPTが不可

主要評価項目：

- ・有効性：1年目における臨床所見に基づく標的病変血行再建術（TLR）
- ・安全性：1年目における心臓死、心筋梗塞（MI）、ステント血栓症の複合イベント

結果：有効性主要評価項目と安全性主要評価項目において、本品の対照機器（BMS）に対する優越性が示された。

*下記のすべての発生率%は、カプランマイヤー法による計算結果である。

有効性主要評価項目（臨床所見に基づくTLR）		
DCS群 (N=1,221)	BMS群 (N=1,211)	p 値

55 (4.75%)	107 (9.45%)	<0.0001
------------	-------------	---------

上記評価項目は DCS 群で優位に低く、優越性が示された。

・安全性主要評価項目（心臓死、MI、ステント血栓症の複合イベント）

DCS 群 (N=1,221)	BMS 群 (N=1,211)	p 値
111 (9.40%)	154 (13.57%)	<0.0001

上記評価項目において非劣性が証明されたため、事前の計画どおりログランク検定を用いて BMS に対する DCS の安全性に関する優越性を評価した。その結果、優越性が確認された。（ハザード比：0.70、95% CI：0.55～0.90、優越性の p=0.004）

副次評価項目の ARC（Academic Research Consortium）の定義に基づく Definite/Probable ステント血栓症（又はステント血栓症の疑い）は合計 50 件報告され、発生率は両群間で同程度であった。

ステント血栓症	DCS 群 (N=1,221)	BMS 群 (N=1,211)	p 値
Definite/Probable	24 (2.01%)	26 (2.20%)	0.7511

また、本試験のステント血栓症(Definite/Probable)発生を30日以内と30日超とで分類した結果を下表に示す。

ステント血栓症	DCS 群* (N=1,221)	BMS 群 (N=1,211)	p 値
30 日以内	12 (0.99%)	13 (1.07%)	0.8273
30 日超	13 (1.12%)	13 (1.14%)	0.9754

*30 日以内と 30 日超とで2度ステント血栓症が発生した1例のDCS患者を含む。
Definite: 急性冠症候群の臨床像があり、かつ造影あるいは剖検による血栓又は閉塞が確認されたもの。
Probable: 30 日以内の説明のできない死亡あるいは標的病変の灌流域の急性心筋梗塞で造影による確認がないもの。

その他の主な有害事象：

事象の種別	DCS 群 (N=1,221)	BMS 群 (N=1,211)
全死亡	97 (9.67%)	108 (9.52%)
心臓死	50 (4.48%)	63 (5.62%)
全ての MI	71 (6.10%)	104 (9.21%)
臨床所見に基づく TLR、再 PCI	54 (4.66%)	101 (8.93%)
臨床所見に基づく TLR、CABG	2 (0.17%)	6 (0.52%)
臨床所見に基づく TVR、再 PCI	60 (5.18%)	106 (9.41%)
臨床所見に基づく TVR、CABG	4 (0.34%)	9 (0.78%)
重篤な出血 (BARC 3～5)	84 (7.43%)	85 (7.43%)

4. 薬物動態試験

本ステントと同じ BA9 薬剤、同じ薬剤量を用いた BioFreedom 薬剤コーテッドステント(SST DCS)を留置し実施した、First in Man 試験中に採取された血液試料中の BA9 濃度を分析した結果を以下に示す。(主要文献2)

First in Man 試験中の血液試料中の BA9 濃度

	平均 [ng/mL]	SD [ng/mL]	CV%	n
ベースライン	0.011	0.072	659.5	46
術後	0.879	0.923	105.0	49
4 時間後	0.868	0.753	86.7	47
退院時	0.513	0.405	78.9	46
30 日後	0.030	0.028	95.2	40
4 ヶ月後	0.008	0.056	663.3	44

本ステントを留置した患者の平均血中濃度の最大値は術後の血液試料で検出され、平均 0.879±0.923 ng/mL であった。

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管方法

多湿及び直射日光を避け、室温下の適切な場所で保管すること。

2. 有効期間

使用有効期限までに使用すること。

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- (1)Urban P. et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. New England Journal of Medicine 2015, October 14, DOI: 10.1056/NEJMoa1503943
- (2)Ricardo A. Costa et al.: Polymer-Free Biolimus A9-Coated Stents in the Treatment of De Novo Coronary Lesions: 4- and 12-Month Angiographic

Follow-up and Final 5-Year Clinical Outcomes of the Prospective, Multi-center BioFreedom FIM Clinical Trial. JACC Cardiovascular Interventions (2015), doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.008.

- (3)Urban P. et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J. 2019 Aug 14;40(31):2632-2653. doi: 10.1093/eurheartj/ehz372.

2. 文献請求先

日本バイオセンサーズ株式会社 セールス&マーケティング部
TEL：03-6811-7910/7917

【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

日本バイオセンサーズ株式会社

製造業者

バイオセンサーズ・インターベンショナル・テクノロジーズ Pte. Ltd.
(Biosensors Interventional Technologies Pte. Ltd.) (シンガポール)