

\*\*5) 本品を留置した患者へのアスピリン及びクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤投与については、本添付文書の警告欄を参照のこと。

処方された抗血小板薬を早期に中止することは血栓症、心筋梗塞、死亡の危険性を高める可能性がある。経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後、抗血小板薬の早期中断が要求される歯科、外科手術が予定されている場合、医師と患者は十分に、薬剤溶出ステントとそれに伴って推奨されている抗血小板薬がPCIの治療として適切かどうかを考慮すること。さらに、PCI後に歯科または外科手術が推奨された場合、それらの手技によってもたらされる利点とリスクは抗血小板薬の早期中断によって考えられるリスクに対して考慮されること。抗血小板薬の早期中断をせざるを得ない患者の場合、注意深く観察するとともに、医師の判断により可能な限り早期に抗血小板薬の再開を考慮すること。

- 6) 本品留置後の留置部位でのカッピングバルーン、アテレクトミーカテーテル(DCA)若しくは高速回転式アテレクトミーカテーテル(ロータブレータ)の使用又はレーザー血管形成術の実施に関する有効性及び安全性は確認されていない。
- 7) 本品留置後のシロリムスの全身血中濃度は、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て低い。しかしながら、本品とCYP3A4阻害剤を併用することで、シロリムスの血中濃度が上昇し(3. 相互作用参照)、全身的な免疫抑制効果が発現する可能性がある。
- 8) 海外で腎移植患者にシロリムスを経口投与した際、血中コレステロール値及びトリグリセリド値が上昇し、一部に治療を要する症例があった<sup>2)</sup>。本品を使用した場合のシロリムス全身血中濃度は、腎移植後の全身血中濃度より低いと推測されるが、血中脂質に対する影響の程度や持続時間は不明である。

### 3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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。	同じ結合たん白質(FKBP)を通じて作用する。

本品と他の薬剤との薬物相互作用試験は実施されていない。なお、シロリムス経口剤(Rapamune<sup>®</sup>: 国内未承認)と他の薬剤との相互作用が報告されている<sup>2)</sup>。シロリムスは主としてチトクロームP-450 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	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 <sub>max</sub> 、T <sub>max</sub> 、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 <sub>1/2</sub> 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 <sub>max</sub> 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に影響を受け、シロリムスのC <sub>max</sub> 、T <sub>max</sub> 、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 <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 及びAUCは、それぞれ4.4倍、及び、4.2倍に増加し、T <sub>max</sub> は0.4時間延長した。エリスロマイシンのC <sub>max</sub> 及びAUCは、それぞれ1.6倍、及び、1.7倍に増加し、T <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> には変化がなかったが、C <sub>max</sub> 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 <sub>max</sub> 及びAUCは、ともに1.5倍に増加し、T <sub>max</sub> 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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・アクロピル</li> <li>・ジゴキシン</li> <li>・グリベンクラミド</li> <li>・ニフェジピン</li> <li>・ノルゲストレル/エチニルエストラジオール</li> <li>・プレドニゾン</li> <li>・スルファメトキサゾール/トリメタプリム</li> </ul>

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
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 ( <i>Hypericum perforatum</i> ) 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。

#### 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。
- ・カテーテルシャフトの折れ/穿孔/ねじれ/断裂/変形
  - ・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
  - ・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
  - ・併用医療機器との下渉による抵抗感

##### \*2) 有害事象

- 本品の使用に伴い、以下のような有害事象の可能性がある。
- ・死亡
  - ・心筋梗塞(急性、亜急性、陳旧性)
  - ・冠動脈完全閉塞
  - ・冠動脈解離、穿孔、心タンポナーデ
  - ・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
  - ・出血性合併症/出血/血腫
  - ・輸血を必要とする出血
  - ・心筋虚血・胸痛・狭心症
  - ・心室細動を含む不整脈

- ・薬剤等に対するアレルギー
- ・遠位部(空気、組織、血栓性)塞栓
- ・低血圧/高血圧
- ・感染症及び穿刺部合併症/穿刺部の痛み
- ・冠動脈狭窄/癒着
- ・動静脈瘻・徐脈/動悸・冠動脈瘤
- ・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
- ・冠動脈塞栓/閉塞/ステント塞栓
- ・血栓症(急性、亜急性、遅発性)
- ・緊急冠動脈バイパス術
- ・脳卒中/脳血管障害
- ・深部静脈血栓症/肺塞栓
- ・ステントに使用されているシロリムス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
- ・発熱・腎不全・虚弱/めまい/貧血
- ・血小板減少症・肺浮腫・側枝閉塞・呼吸困難

本品にコーティングされているシロリムスの全体的影響は予測されないが、免疫抑制剤としてシロリムス経口剤(Rapamune®)：国内未承認)で観察された有害事象は、当該品の添付文書<sup>2)</sup>に以下のとおり記載されている。

次の有害事象は、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：

	発現頻度	
	20%以上 <sup>注1)</sup>	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、フレグモーン、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 <sup>注2)</sup> 、血小板減少	斑状出血、白血球増加症、リンパ節腫、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 <sup>注2)</sup> 、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、治癒異常、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

	発現頻度	
	20%以上 <sup>注1)</sup>	3%以上20%未満
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	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、腎尿細管壊死、夜間頻尿、乏尿、膿尿、陰囊浮腫、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

### \*\*3) 国内における血栓症自発報告<sup>2)</sup>

平成16年3月25日から平成19年12月6日の期間において、本品は約527,000本が使用されたと推定される。この期間の国内における重急性血栓症(30日以内)及び遅発性血栓症の自発報告総数は761件で、504件は30日以内に発生した急性・重急性血栓症(AT/SAT)であり、143件は31日以降360日までに発生した遅発性血栓症(LT)であった。また、114件は361日以降に発生した遅発性血栓症(VLT)であった。ステント血栓症として報告された761例には、急性心筋梗塞への治療130例、左主幹部病変への治療39例、分岐部病変への治療255例、入口部病変への治療108例、抗血小板薬の服薬不遵守・前投与不十分等257例等への使用が含まれていた(重複例あり)。

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 妊婦への適用  
妊婦への適用は禁忌である(【禁忌・禁止】欄参照)。
- 授乳婦への適用  
授乳中の婦人には授乳を避けさせるか、治療の有益性が危険性を上回ると判断する場合に本品を留置すること。[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<sup>2)</sup>]
- 小児等への適用  
18歳未満の患者に対する本品の有効性及び安全性は確認されていない。

### 6. 過剰使用

患者へのシロリムス及びポリマーの曝露量は、留置するステントの寸法及び本数に依存する。3本以上のステントを留置した場合の臨床評価は得られていない。

### 【臨床成績】

#### \*\*1. 本邦で実施されている使用成績調査<sup>2)</sup>

本品の国内における安全性、長期安全性ならびに有効性の確認を目的として、2,051例を対象とした使用成績調査が実施されている。追跡調査は5年まで行われる。2年追跡の中間解析結果の概要は以下のとおりである。

調査時期	手技後1年累計	手技後2年累計
評価対象症例数	1,857症例	967症例
重大心臓有害事象 <sup>i)</sup>	7.6%	11.7%
死亡	2.6%	5.3%
心筋梗塞	1.3%	1.8%
標的病変再血行再建術	4.3%	6.0%

i) 重大心臓有害事象: 死亡、Q波又は非Q波心筋梗塞、緊急バイパス術、標的病変再血行再建術

ステント血栓症 <sup>ii)</sup>	対象症例数	発生頻度	
AT/SAT	(0-30日)	2,021	0.05%
LT	(31-360日)	1,857	0.38%
1年までの累計	(0-360日)	1,857	0.43%
VLT	(361-720日)	967	0.10%

ii) ARC(Academic Research Consortium)定義<sup>3)</sup>に基づく“Definite”と“Probable”の総計

本調査2年追跡中間解析結果では、急性心筋梗塞、分岐部病変、左主幹部病変、入口部病変等への使用において、心臓死、心筋梗塞、TLR発生率が高かった。

### \*\*2. 米国で実施された無作為二重盲検比較試験(SIRIUS試験)<sup>6),7)</sup>

本試験では、新規病変を対象に本品(被験群)又は非コーティングステント(対照群)を留置した。本試験の5年までの成績の概要は以下のとおりである。

#### <血管造影追跡結果>

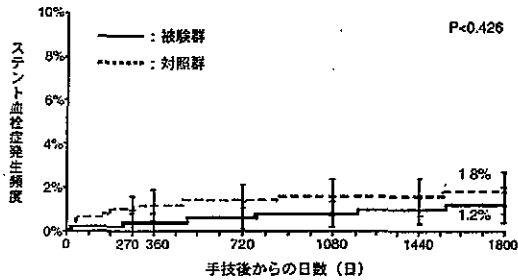
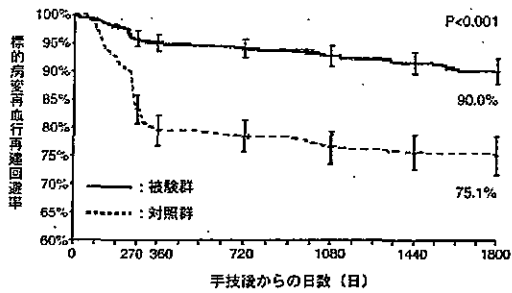
手技後8ヵ月	被験群(350病変)	対照群(353病変)	
バイナリー再狭窄率 <sup>i)</sup>	ステント内*	3.2%	35.4%
	病変内 <sup>ii)</sup>	8.9%	36.3%
平均損失径	ステント内*	0.17mm	1.00mm
	病変内 <sup>ii)</sup>	0.24mm	0.81mm

\*: P<0.001

#### <臨床追跡結果>

	手技後	被験群 533症例	対照群 525症例
重大心臓有害事象	9ヵ月	7.2%	19.3%
	5年累計	21.2%	35.3%
総死亡	9ヵ月	0.9%	0.6%
	5年累計	8.9%	8.9%
心臓死	9ヵ月	0.4%	0.4%
	5年累計	4.4%	3.9%
非心臓死	9ヵ月	0.6%	0.2%
	5年累計	4.6%	5.1%
心筋梗塞	9ヵ月	2.8%	3.6%
	5年累計	6.5%	6.9%
Q波	9ヵ月	0.8%	0.8%
	5年累計	1.6%	1.2%
非Q波	9ヵ月	2.1%	2.9%
	5年累計	5.1%	5.7%
標的病変再血行再建術	9ヵ月	4.2%	16.6%
	5年累計	9.8%	25.5%
ステント血栓症 <sup>iii)</sup>	AT/SAT (0-30日)	0.2%	0.4%
	LT (31-360日)	0.2%	0.8%
	VLT (361-1,800日)	0.8%	0.6%
	総計 (0-1,800日)	1.1%	1.7%

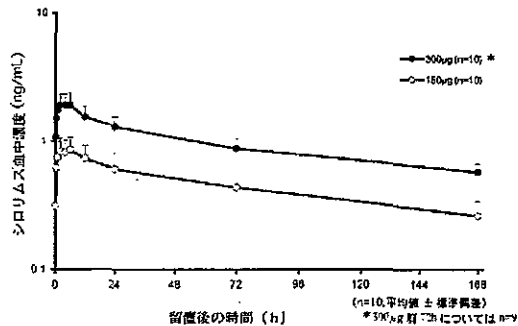
i) バイナリー再狭窄率: 径狭窄度50%以上の割合、ii) 病変内: ステント両端より外側5mmの範囲を含む、iii) ARC(Academic Research Consortium)定義に基づく“Definite”と“Probable”の総計



\*\*\*3. 本邦で実施された薬物動態試験<sup>9),10)</sup>

本試験では、新規病変を対象に、拡張後内径3.00mm、表示長18mmの本品1本又は2本を留置した。本試験における薬物動態の概要は、以下のとおりである(値はいずれも平均値±標準偏差)。

	1本留置群 (10症例)	2本留置群 (10症例)
シロリムス質量標準値(μg)	150	300
T <sub>max</sub> (h)	4.2±1.8	3.7±1.9
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.86±0.22	2.00±0.43
t <sub>1/2</sub> (h)	120±19	119±26
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	121±35.9	258.9±50.3



4. 米国で実施された薬物動態試験<sup>10)</sup>

新規病変を対象に、拡張後内径2.50、3.00及び/又は3.50mm、表示ステント長18mmの本品1本又は2本を留置した(19症例、シロリムス質量標準値:150~350μg)とき、T<sub>max</sub>は3.59±2.95時間、C<sub>max</sub>は0.80±0.37 ng/mL、t<sub>1/2</sub>は213±96.70時間であった(値はいずれも平均値±標準偏差)。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

1. 保存方法

本品を保管するときには次の事項に注意すること。

- 1) 水のかからない場所に保管すること。
- 2) 室温(1~30℃)で保管すること。
- 3) 多湿及び直射日光を避けて保管すること。
- 4) 傾斜、振動、衝撃(運搬時を含む)等を避けて安定した状態で保管すること。
- 5) 化学薬品の保管場所や、ガスの発生する場所を避けて保管すること。

\*2. 有効期間: 12ヶ月

外箱に使用の期限が記載されている。使用の期限を過ぎている場合は使用しないこと。

【承認条件】

1. 粥状病変におけるシロリムスの薬理効果について病変モデルを用いて解析し、結果を報告すること。

2. 市販前臨床試験として実施されたSIRIUS試験、RAVEL試験、FIM試験、国内薬物動態試験及び米国の市販後臨床試験における経年毎の解析結果を毎年報告すること。
3. 市販後調査(2,000例)により長期予後を観察し、経年毎の解析結果を毎年報告すること。
4. 再審査期間中に国内において亜急性血栓症(30日以内)、及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1年ごとに集計した成績を提出すること。
5. 有効期間を延長するための対策を至急講ずること。

再審査期間: 承認のあった日(平成16年3月25日)から3年間

【包装】

1本/箱

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Nickel and Molybdenum Contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. Lancet 2000;12:1895-1897.
- 2) Rapamune®(国内未承認)の米国における添付文書
- \*\*\*3) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料
- \*\*\*4) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料
- \*\*\*5) Cutlip et al., Clinical End Points in Coronary Stent Trials A Case for Standardized Definitions. Circulation 2007;115:2344-2351
- 6) Jeffrey W. Moses, M.D., et al.: Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. N Engl J Med. 349 (14): 1315-1323, 2003
- 7) CYPHER® Sirolimus-eluting Coronary Stent on RAPTOR™ Over-the-Wire Delivery System and CYPHER® Sirolimus-eluting Coronary Stent on RAPTORRAIL® Rapid Exchange Delivery Systemの米国における添付文書(2005年8月)
- \*8) Otsuka, et al., Comparison of Pharmacokinetics of the Sirolimus-Eluting Stent in Japanese Patients with Those in American Patients. J Cardiovasc Pharmacol, 46: 468-473 (2005)
- \*\*\*9) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料
- \*10) Vetrovec et al., Sirolimus PK Trial: A Pharmacokinetic Study of the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Stent in Patients with De Novo Coronary Lesions. Catheter Cardiovasc Interv, 67: 32-37 (2006)

2. 文献請求先

ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社

〒101-0065

東京都千代田区西神田3丁目5番2号

電話番号: 03-4411-7913

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

1. 製造販売業者

ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社

〒101-0065

東京都千代田区西神田3丁目5番2号

電話番号: 03-4411-7913

2. 製造業者

Cordis Europa N.V. (オランダ)

— 保証責任の制限 —

この添付文書に記載するコーディス製品に関しては、商品性(商品として販売できるものであること)又は特定目的への適合性の保証(その他一切の保証(明示であると黙示であると問わない))を行うものではない。法律に明示に規定されているものを除き、如何なる場合もコーディスは一切の損害について責任を負わない。何人もコーディスに代わり、この添付文書に明示に記載するもののほか、製品説明又は保証をする権限を有しない。

この添付文書その他コーディスの資料に記載されている説明又は仕様は、製造時の製品を一般的に説明するものに過ぎず、当該製品について保証しているものではない。ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社は、本品の再使用により生じた被害について一切責任を負わない。

©J&J&KK

# Newsletter vol.5

TAXUS® Express<sup>2</sup>™

Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System

For Our Customer

## 添付文書改訂のお知らせ

2008年3月11日改訂(第2版)

この度、厚生労働省医薬局安全対策課長通知「薬剤溶出型冠動脈ステントの添付文書改訂指示等について」(薬食安発第0227002号、平成20年2月27日)及び米国での同一製品の取扱説明書改訂を受け、TAXUS エクスプレス2 ステントの添付文書を改訂致しました。

引き続きTAXUS エクスプレス2 ステントの適正使用  
ならびに患者様に対する教育・指導の徹底をお願いいたします。

### <主な改訂点>

- ①これまで抗血小板薬についてはチクロピジン塩酸塩製剤のみの記載でしたが、クロピドグレル硫酸塩製剤が追加となり、同薬剤に関する留意事項も追加しました。(裏面 下線部)
- ②抗血小板療法における次の点について追記しました。(裏面 破線部)
  - ▶ 投与期間に関して
  - ▶ 患者指導上の留意点について
- ③TAXUS IV-SRの4年フォローアップデータおよび国内臨床試験の1年フォローアップデータ等に基づき【臨床成績】の内容を更新しました。

裏面に、新旧添付文書の比較表を掲載します。

Boston  
Scientific

Delivering what's next.

新旧添付文書比較表 (【警告】部分より抜粋)

	旧添付文書 (新様式第1版)	新添付文書 (第2版)
【警告】1.(4)	<p>(4)留置後は定期的なフォローアップを行うとともに、使用に当たっては、適切な抗血小板療法、抗凝固療法を行うこと。特に抗血小板療法については、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。</p> <p>① 本品を留置した患者への無期限のアスピリンの投与と、術後少なくとも6ヶ月間のチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨する。ただし、患者の状態に応じて適宜延長又は他の抗血小板療法を検討すること。さらに、投与期間終了後も経過観察を継続し、必要に応じて再投与を検討すること。</p> <p>② 6ヶ月未満の抗血小板療法における本品の安全性は確認されていない。また、本品を使用した日本の患者にチクロピジン塩酸塩製剤を投与した際の血栓症の発現頻度や発現時期は、大規模臨床試験では確認されていない。</p> <p>③ 本品留置後の抗血小板療法や抗凝固療法により、出血、血腫が現れることがある。</p> <p>④ 併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照すること。</p> <p>なお、チクロピジン塩酸塩製剤の投与においては、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が、主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、以下の点に十分に留意すること。</p> <p>① 投与開始後2ヶ月間は、特に上記の副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週間に1回、血球算定 (白血球分画を含む)、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与期間中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。</p> <p>② 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。</p> <p>③ 投与開始後2ヶ月間は、原則として1回2週間分を処方すること。</p>	<p>(4)留置後は定期的なフォローアップを行うとともに、使用に当たっては、適切な抗血小板療法、抗凝固療法を行うこと。特に抗血小板療法においては以下の点に留意すること。</p> <p>① 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。</p> <p>② 本品を留置した患者への無期限のアスピリンの投与と、術後少なくとも6ヶ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨する。ただし、<u>留置後1年を超えての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、患者の状態に応じて当該製剤の投与期間延長の必要性を検討すること。</u></p> <p>③ 6ヶ月未満の抗血小板療法における本品の安全性は確認されていない。また、本品を使用した日本の患者にクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤を投与した際の血栓症の発現頻度や発現時期は大規模臨床試験では確認されていない。</p> <p>④ 本品留置後の抗血小板療法、抗凝固療法により、出血、血腫が現れることがあるため、<u>異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。</u>また、<u>他院 (他科) を受診する際には、抗血小板薬を服用している旨を医師に必ず伝えるように患者に注意を促すこと。</u></p> <p>⑤ 併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照すること。</p> <p>なお、チクロピジン塩酸塩製剤の投与においては、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が、主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、<u>投与開始後2ヶ月間は、原則として1回2週間分を処方するとともに、以下の点に十分に留意すること。また、クロピドグレル硫酸塩製剤を投与する場合においても、同様に以下の点に留意すること。</u></p> <p>① 投与開始後2ヶ月間は、特に上記の副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週間に1回、血球算定 (白血球分画を含む)、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与期間中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。</p> <p>② 本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。</p>

2007年4月12日 (新様式第1版) 及び2008年3月11日改訂 (第2版) 参照

ご不明点及びその他の改訂箇所につきましては、弊社営業担当者へお問い合わせください。

当面の間、新旧添付文書が混在いたしますが、既にお手元にございます製品の使用に際しましては、本Newsletterならびに改訂添付文書 (2008年3月11日改訂) の内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。改訂添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp>) でご確認ください。弊社営業担当者までご請求ください。

タクサス ホットライン (医療従事者向け専用)

0120-235-911 (平日9:00~17:30/土曜・日曜・祝祭日を除く)

web site <http://www.taxus-stent.jp>

販売名: TAXUS エクスプレス2 ステン  
医療機器承認番号: 21900B2X00340000

製品の詳細に関しては添付文書/取扱説明書でご確認いただくか、弊社営業担当へご確認ください。

© 2008 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

TAXUS® は Boston Scientific Corporation の登録商標です。

Express™ は Boston Scientific Corporation のトレードマークです。

Boston  
Scientific

Delivering what's next.™

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社  
本社 東京都新宿区西新宿1-14-11 日廣ビル  
[www.bostonscientific.jp](http://www.bostonscientific.jp)

0803-13152-5 / PSS220080318-0140

## TAXUS エクスプレス 2 ステント

再使用禁止

### 【警告】

#### 1. リスク低減措置

- (1)冠動脈造影法、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)留置から1年を超える長期予後は現在のところ日本の医療環境下において十分な確認はされていないこと、留置後の抗血小板療法であるクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与が、薬剤塗布のないベアメタルステントに比べて長期にわたって必要であり、クロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤による出血及び重篤な副作用の発現のリスクが高まること等を踏まえ、本品の使用に当たっては、各患者における利点とリスクを考慮し、使用患者を慎重に選定すること。患者の選定に当たっては、病変部(血管)の位置、対照血管径、病変長とその特徴、急性又は亜急性血栓症により危険にさらされる心筋領域の大きさを考慮すること。
- \* (3)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。留置後、胸痛等の虚血症状が見られる場合は、医師に連絡するよう十分指導するとともに、特にチクロピジン塩酸塩製剤の投与については、生命に関わる重篤な副作用が発生する可能性があることを説明し、以下について患者を指導すること。また、クロピドグレル硫酸塩製剤を投与する場合においても、同様の指導を考慮すること。
- ①投与開始後2ヶ月間は定期的に血液検査を行う必要があるため、原則として2週間に1回、来院すること。
- ②副作用を示唆する症状が現れた場合にはただちに医師等に連絡すること。
- \* (4)留置後は定期的なフォローアップを行うとともに、使用に当たっては、適切な抗血小板療法、抗凝固療法を行うこと。特に抗血小板療法においては以下の点に留意すること。
- \* ①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。
- \* ②本品を留置した患者への無期限のアスピリンの投与と、術後少なくとも6ヶ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨する。ただし、留置後1年を超えての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、患者の状態に応じて当該製剤の投与期間延長の必要性を検討すること。
- \* ③6ヶ月未満の抗血小板療法における本品の安全性は確認されていない。また、本品を使用した日本の患者にクロピドグレル硫酸塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤を投与した際の血栓症の発現頻度や発現時期は大規模臨床試験では確認されていない。

- \* ④本品留置後の抗血小板療法、抗凝固療法により、出血、血腫が現れることがあるため、異常な出血が認められた場合には医師に連絡するよう注意を促すこと。また、他院(他科)を受診する際には、抗血小板薬を服用している旨を医師に必ず伝えるように患者に注意を促すこと。

⑤併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照すること。

なお、チクロピジン塩酸塩製剤の投与においては、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が、主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、投与開始後2ヶ月間は、原則として1回2週間分を処方するとともに、以下の点に十分留意すること。また、クロピドグレル硫酸塩製剤を投与する場合においても、同様に以下の点に留意すること。

①投与開始後2ヶ月間は、特に上記の副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週間に1回、血球算定(白血球分画を含む)、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与期間中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。

②本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。

(5)患者の生命に関わる合併症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。

#### 2. 適用対象(患者)

TAXUS エクスプレス 2 ステント(以下、本品という)の使用には、血栓症(急性、亜急性、遅発性)、血管合併症、出血事象などの冠動脈ステント留置に関連するリスクが伴うので患者の選別は慎重に行うこと。

#### 3. 使用方法

- (1)無菌性維持のために、使用前に包装を開けたり破損したりしないこと。
- (2)冠動脈内にある間、ガイディングカテーテル内へ未拡張のステントを引き戻そうとはしてはならない。[ステントを破損したり、ステントがバルーンから外れてしまうことがある。]ガイディングカテーテルを含むステントデリバリーシステム全体を抜去すること。
- (3)バルーンが完全に収縮していない状態で、カテーテルを押し進めたり、引き抜いたりしないこと、完全に収縮していない状態で操作すると、血管を損傷したり、カテーテルの切断、カテーテルの損傷、はく離等が生じ、本品を体内から回収することが必要となることがある。
- (4)併用する医薬品及び医療機器の添付文書を必ず参照すること。