

薬食機参発 0728 第 1 号
薬食安発 0728 第 1 号
平成 26 年 7 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省大臣官房参事官
（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬食品局安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式
血管形成術用カテーテルに係る使用上の注意の改訂について

薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルの使用にあたっては、併せて実施される抗血小板療法に用いられるチクロピジン塩酸塩による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防止のため、一層の注意の徹底を行う目的で、当該製品の添付文書において注意喚起を実施してきたところです。

今般、同じチエノピリジン系抗血小板剤であるプラスグレル塩酸塩が、チクロピジン塩酸塩及びクロピドグレル硫酸塩と同様の効能として承認されたことに伴い、チクロピジン塩酸塩による副作用発現状況や使用状況等を踏まえて、これまで詳細に記載されていた抗血小板剤の記載を、併用する抗血小板剤の添付文書を必ず参照すること等の内容に集約するなど、使用上の注意を改訂することといたしました。

また、薬剤溶出型冠動脈ステントを留置した患者において、ステントを留置したことによる影響が否定できない間質性肺炎を発症した事例が報告されており、それは現在承認されている薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルに塗布されているすべての薬剤において報告されていることから、使用上の

注意を改訂することとし、当該製品を取り扱う製造販売業者に対し、別紙のとおり使用上の注意の改訂を指示しましたので、お知らせします。

なお、本通知の施行に伴い、平成 16 年 7 月 30 日付薬食審査発第 0730001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食安発第 0730001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「Cypher ステントの適正使用について」、平成 17 年 1 月 14 日付薬食安発第 0114005 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「Cypher ステントの適正使用について」、平成 19 年 4 月 20 日付薬食審査発第 0420003 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食安発第 0420001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「TAXUS エクスプレス 2 ステントの適正使用について」、平成 20 年 2 月 27 日付薬食安発第 0227001 号厚生労働省医薬食品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の改訂指示等について」、平成 20 年 2 月 27 日付薬食安発第 0227002 号厚生労働省医薬食品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の改訂指示等について」を廃止します。

本通知を含め、医薬品・医療機器の安全性に関する特に重要な情報が発出された際に、その情報をメールによって配信する「医薬品医療機器情報配信サービス」(PMDA メディナビ)が、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において運営されています。

以下の URL から登録できますので、ご活用ください。

医薬品医療機器情報配信サービス <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>

問い合わせ先)

厚生労働省医薬食品局安全対策課

TEL:03-5252-1111 (内線 2751,2758)

薬食機参発 0728 第 2 号
薬食安発 0728 第 2 号
平成 26 年 7 月 28 日

(別記 1) 代表者 殿

厚生労働省大臣官房参事官
(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式
血管形成術用カテーテルに係る使用上の注意の改訂について

今般、同じチエノピリジン系抗血小板剤であるプラスグレル塩酸塩が、チクロピジン塩酸塩及びクロピドグレル硫酸塩と同様の効能として承認されたことに伴い、チクロピジン塩酸塩による副作用発現状況や使用状況等を踏まえて、これまで詳細に記載されていた抗血小板剤の記載を、併用する抗血小板剤の添付文書を必ず参照すること等の内容に集約するなど、使用上の注意を改訂することといたしました。

また、薬剤溶出型冠動脈ステントを留置した患者において、ステントを留置したことによる影響が否定できない間質性肺炎を発症した事例が報告されており、それは現在承認されている薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルに塗布されているすべての薬剤において報告されていることから、使用上の注意を改訂することとしましたので、ついては、貴社の製造販売する薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルについて、下記のとおり使用上の注意を改訂するとともに、医療機関等への情報提供の徹底をお願いします。

なお、本通知の施行に伴い、平成 16 年 7 月 30 日付薬食審査発第 0730001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食安発第 0730001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「Cypher ステントの適正使用について」、平成 17 年 1 月 14 日付薬食安発第 0114005 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「Cypher ステントの適正使用について」、平成

19年4月20日付薬食審査発第0420003号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食安発第0420001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「TAXUS エクスプレス2ステントの適正使用について」、平成20年2月27日付薬食安発第00227001号厚生労働省医薬食品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の改訂指示等について」、平成20年2月27日付薬食安発第0227002号厚生労働省医薬食品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の改訂指示等について」を廃止します。

記

1. 薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルの添付文書の【警告】の項を、別添のとおり改訂すること。
2. 薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルの添付文書の【使用上の注意】の「不具合・有害事象」の項における「重大な有害事象」に、以下の内容を記載すること。

間質性肺炎

3. 上記1及び2に従い改訂した添付文書を、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に掲載すること。
4. 上記1、2及び3の対応^{注1}）ならびに添付文書の改訂内容について医療機関等に情報提供した状況^{注2}）について、本通知の日から1か月以内に、総合機構安全第一部医療機器安全課宛てに報告すること。

注1）改訂後の添付文書を内包した製品の製造又は輸入開始予定日

「医薬品医療機器情報提供ホームページ」への掲載日又は掲載予定日

注2）情報提供の開始日及び完了予定日

5. 承認申請中の薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルについては、申請者は、添付文書（案）について同様の修正を行う旨を申請先に申し出ること。

(別記1)

アボット バスキュラー ジャパン株式会社

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

テルモ株式会社

ニプロ株式会社

日本メドトロニック株式会社

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社

<p>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。</p> <p>—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ので、原則として2週に1回、来院すること。</p> <p>—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。</p> <p>・留置後は定期的なフォローアップを行うとともに、使用にあ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>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>—本品を留置した患者への無期限のアスピリンの投与と、術後少なくとも一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。</p> <p>—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</p>	<p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p>・<u>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。</u></p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p>
--	--

<p>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>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。</p>	(削除)
<p>併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照すること。</p>	(削除)
<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、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。</p>	(削除)
<p>a.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>	(削除)
<p>b.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</p>	(削除)

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。

- ・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。

(該当記載なし)

(該当記載なし)

(同左)

- ・臨床試験において、術後少なくとも か月間の二剤抗血小板療法 (DAPT) が推奨されている(【臨床成績】の項参照)^{注1}。ただし、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。

注1)【臨床成績】の項に推奨期間の根拠を記載すること。

- ・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。

塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨するが、推奨期間後の DAPT については、すでに留置されているステントで推奨されている期間を確認の上、適切に行うこと。また、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。

・~~1 カ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。~~ (削除)

・~~本品で治療後の抗血小板療法や抗凝固療法により、出血、血腫があらわ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。~~ (削除)

・~~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 カ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、投与開始後 2 カ月間は、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。~~ (削除)

1) ~~投与開始後 2 カ月間は、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~~ (削除)

~~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若しくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。~~

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のため、冠動脈バイパス術（以下 CABG）が迅速に行える施設のみで行うこと。

（該当記載なし）

（該当記載なし）

（削除）

（同左）

・臨床試験において、術後少なくとも 1 か月間の二剤抗血小板療法（DAPT）が推奨されている（【臨床成績】の項参照）^{注2}。推奨期間後の DAPT については、すでに留置されているステントで推奨されている期間を確認の上、適切に行うこと。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。

注2）【臨床成績】の項に推奨期間の根拠を記載すること。

・本品の使用にあたっては、治療後の抗血小板剤の投与が必要であるため、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、治療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。

薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン 拡張式血管形成術用カテーテルに係る添付文書の改訂等について

1. これまでの経緯について

薬剤溶出型冠動脈ステント（DES）については、平成 16 年 3 月に Cypher ステント（ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社）が承認された以降、5 社 18 製品が上市されており、薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテル（DCB）については、平成 25 年 7 月に SeQuent Please ドラッグ イルーターティング バルーンカテーテル（ニプロ株式会社）が上市されている。

これら DES 及び DCB については、ステント内再狭窄を抑制する目的で、ステント留置部位で薬剤が溶出され、その薬理作用機序から血管内皮細胞の増殖が抑制されるため、ステント留置部位での内皮化が遅延するため、ステント血栓症の発症のリスクがある。このため、DES 留置時及び DCB 使用時には、抗血小板剤であるチクロピジン塩酸塩やクロピドグレル硫酸塩の長期投与が必要不可欠となっている。

チクロピジン塩酸塩については、平成 11 年 6 月に血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に関して¹⁾、また、平成 14 年 7 月に血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害に関する緊急安全性情報が発出されており²⁾、平成 16 年 3 月に承認された Cypher ステントにおいては平成 16 年 7 月に通知が厚生労働省から発出され³⁾、さらに、平成 19 年 3 月に承認された TAXUS エクスプレス 2 ステント（ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社）においては販売時の添付文書より前述の重大な副作用に関する注意喚起がなされているところである。

その後、平成 19 年 7 月に「経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞）」に対する効能で承認されたクロピドグレル硫酸塩にも、チクロピジン塩酸塩と同様の重大な副作用が認められることから、平成 20 年 2 月に通知が厚生労働省から発出され^{4) 5)}、以降に承認された DES 及び DCB については、販売時の添付文書より前述の重大な副作用に関する注意喚起がなされているところである。

2. 添付文書の改訂について

2-1) プラスグレル塩酸塩の承認に伴う改訂について

従来より、DES 留置後及び DCB 使用後の抗血小板療法としては、アスピリンに加え、チエノピリジン系抗血小板剤であるチクロピジン塩酸塩やクロピドグレル硫酸塩の投与が推奨されてきた。

今般、平成 26 年 3 月に同じチエノピリジン系抗血小板剤であるプラスグレル塩酸塩が、「経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非 ST 上昇心筋梗塞、ST 上昇心筋梗塞）、安定狭心症、及び陳旧性心筋梗塞」を効能として承認され、平成 26 年 5 月より販売開始された。このプラスグレル塩酸塩においても、チクロピジン塩酸塩やクロピドグレル硫酸塩と同様、重大な副作用が認められることから、現在の DES 及び DCB の添付文書を改訂することが望ましいと考える。

2-2) 添付文書の改訂案について

チクロピジン塩酸塩については、これまで、チクロピジン塩酸塩製剤の安全対策に係る報告書が、日本製薬団体連合会安全性委員会の「塩酸チクロピジン製剤安全対策連絡会」より年次報告されており、安全対策に関する定期的な連絡会が開催されてきていた。

しかし、副作用発現状況や出荷数量の減少傾向に伴い、年次報告と定期的な連絡会を廃止し、副作用報告等といった、GVP 省令に基づき各製造販売業者が安全性情報を収集し安全対策を講じる、現行の市販後安全管理業務を継続して実施していく体制への変更に関する提案が日本製薬団体連合会安全性委員会から厚生労働省に提出され、平成 24 年 11 月に厚生労働省から発出された事務連絡において、この提案が了承されたところである⁶⁾。

したがって、プラスグレル塩酸塩の販売開始に伴い、DES 及び DCB の添付文書の改訂を検討するにあたっては、前述のチクロピジン塩酸塩に関する市販後安全管理業務の体制の変更に関する背景も考慮する必要があると考える。

具体的には、チクロピジン塩酸塩に関する緊急安全性情報発出の経緯を踏まえ、DES として初めて承認された Cypher ステントより、医療機器側の添付文書においても、チクロピジン塩酸塩やクロピドグレル硫酸塩を投与する際の注意が重点的に記載されてきた。しかし、副作用発現状況や出荷数量が減少傾向にあると判断されたことを考慮すると、これら薬剤の注意喚起よりも DES 及び DCB を使用する際の注意が重点的に記載されている添付文書への変更は妥当であると考え。なお、チクロピジン塩酸塩の添付文書では【警告】の項において重大な副作用に関する注意が記載されているが、クロピドグレル硫酸塩や今般販売開始となったプラスグレル塩酸塩の添付文書では【使用上の注意】の項において注意が記載されている。

よって、医療機器側の添付文書において抗血小板剤に関する注意喚起を重点的に実施している現行の記載内容を改訂し、「併用する抗血小板剤の添付文書を確認し、DES 留置後及び DCB 使用後の抗血小板療法を適切に実施する」旨の記載のみに改訂することが妥当と考える。

2-3) 遅発性ステント血栓症に関する注意の改訂について

DES 留置後 1 年を超えての遅発性ステント血栓症については、平成 20 年 2 月に通知が厚生労働省から発出され^{4) 5)}、患者の状態や出血等の副作用発現状況に応じて、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討するよう通知されてきたところである。

その後、平成 23 年 7 月に厚生労働省から発出された通知⁷⁾では、他の患者背景と比較してステント血栓症等のリスク因子となり得る「保護されていない左冠動脈主幹部や冠動脈入口部又は分岐部への留置、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に病変が認められる患者等への治療については慎重に適用する」旨を【警告】の項に記載するよう通知されてきたところである。

これらのことを踏まえ、抗血小板剤の投与期間延長の必要性の検討においては患者の状態のみならず、患者の背景因子等についても考慮することが望ましいと考え、「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、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討する」旨の記載に改訂することが適切と考える。

2-4) 間質性肺炎に関する注意の改訂について

ステント内再狭窄を抑制する目的で DES 及び DCB に塗布された薬剤はステント留置部位の局所で溶出されるものの、全身での作用も否定はできない。このことから、添付文書においては、塗布された薬剤に関する副作用が【使用上の注意】の「不具合・有害事象」の項に記載され、注意喚起されているところである。間質性肺炎についても、薬剤に関する副作用として記載されているところであるが、現在承認されている DES に塗布されたすべての薬剤において、因果関係が否定できない間質性肺炎に関する事例が報告されていることから、今般、間質性肺炎について添付文書に記載のない製品においては、その添付文書の【使用上の注意】の「不具合・有害事象」の項に間質性肺炎を記載することが望ましいと考える。

以上

【引用文献】

- 1) 平成 11 年 6 月 30 日付け緊急安全性情報「塩酸チクロピジン製剤による血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）について」
- 2) 平成 14 年 7 月 23 日付け緊急安全性情報「塩酸チクロピジン製剤による重大な副作用の防止について」
- 3) 平成 16 年 7 月 30 日付け薬食審査発第 0730001 号・薬食安発第号 0730001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「Cypher ステントの適正使用について」
- 4) 平成 20 年 2 月 27 日付け薬食安発第 0227001 号厚生労働省医薬食品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の改訂指示等について」
- 5) 平成 20 年 2 月 27 日付け薬食安発第 0227002 号厚生労働省医薬食品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の改訂指示等について」
- 6) 平成 24 年 11 月 26 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡「「厚生省薬務局安全対策課長通知第 81 号及び 82 号（平成 2 年 6 月 28 日付）に基づく報告に関する提案」について」
- 7) 平成 23 年 7 月 20 日付け薬食機発 0720 第 2 号・薬食安発 0720 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長・厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「冠動脈ステントに係る使用上の注意の改訂等について」