

塩酸チクロピジン製剤及びCypherステントの
適正使用について

薬食審査発第 0730001 号

薬食安発第 0730001 号

平成 16 年 7 月 30 日

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

代表取締役社長 松本 晃 殿

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

Cypher ステントの適正使用について

本年 3 月に承認した薬剤溶出型冠動脈ステント「Cypher ステント：承認番号 21600BZY00136」に係る標準的な抗血小板療法の間は、その製品特性に鑑み、従前の冠動脈ステント（以下、「ベアメタルステント」という）治療における標準的な抗血小板療法期間（1 ヶ月程度）より長い 3 ヶ月と設定され、当該療法に際しては、塩酸チクロピジン製剤の使用が推奨されたところです。

当該ステントの適正使用はもとより、併用される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）、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に一層の注意の徹底を行う必要があります。

当該ステントの販売にあたって、下記の通り対応を徹底するようお願いいたします。

記

1. 添付文書の記載について

以下の事項を警告欄に追加記載すること。

- 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塩酸チクロピジン製剤の投与が、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、塩酸チクロピジン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、特に塩酸チクロピジン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。
 - 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。なお、塩酸チクロピジン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。

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。

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. 患者手帳及び説明同意に関する文書等の整備について

上記1. に掲げる警告事項3) 及び4) の内容を徹底するため、患者手帳及び説明同意文書を整備し、これらを用いて患者へのインフォームドコンセントが適切に行われるよう医療機関への情報提供を徹底すること。

なお、以下の記載につき、特に目に付くように文書作成上、特段の配慮を行うこと。

- 1) 当該ステントの使用における利点及びリスク
- 2) 塩酸チクロピジン製剤の投与開始後2ヶ月間、原則として2週間毎の血液検査が必要であること
- 3) 万が一当該血液検査が実施されていない場合には、医師に申し出ること
- 4) 自覚症状があった場合には、ただちに医師に連絡すること

3. 患者の転院時の情報提供文書等について

当該ステント治療中に患者が転院する場合に、転院先の主治医に対して、以下の情報を的確に伝達することができるよう適正な情報提供文書等を作成し、当該ステントを販売する全ての医療機関に配布すること。

- 1) 当該患者が当該ステントを用いた治療中であること
- 2) 当該ステント治療において併用される抗血小板療法（塩酸チクロピジン製剤）においては、投与開始後2ヶ月間は、原則として2週間に1回、血球算定（白血球分画を含む）が必要であること
- 3) 自覚症状があった場合には、ただちに医師に連絡することを患者に指導すること

4. 講習会及び医局説明会等の実施について

上記1. に係る情報を網羅した当該ステントの適正使用のための講習会及び医局説明会等を実施し、講習会及び医局説明会等が終了した医療機関のみに販売を限定すること。

なお、当該講習会及び医局説明会等においては、自覚症状があった場合の患者からの照会に対して、適切に対応ができる体制を整えることについても十分な説明を行うこと。

5. 医療機関への注意喚起の徹底について

上記2において整備した文書等を当該ステントを販売する全ての医療機関に配布し、適切に当該文書等が利用されているかを定期的に確認するとともに、不足のないように管理すること。

また、当該文書等を用いて適切なインフォームドコンセントを実施すること、必要な血液検査を実施すること、亜急性及び遅発性血栓症の発症又は塩酸チクロピジン製剤の副作用の発生に十分注意し、発生した場合には、ただちに連絡されたい旨を定期的に医療機関に注意喚起すること。

薬食審査発第 0730002 号
薬食安発第 0730002 号
平成 16 年 7 月 30 日

別記 代表取締役社長 殿

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

塩酸チクロピジン製剤の適正使用について

本年 3 月に薬剤溶出型冠動脈ステント「Cypher ステント：承認番号 21600BZY00136」を承認したところです。冠動脈ステント治療には抗血小板療法が必須ですが、当該ステントに係る標準的な抗血小板療法の期間は、承認申請書の試験データをもとに、従前の冠動脈ステント治療における標準的な抗血小板療法期間（1 ヶ月程度）より長い 3 ヶ月と設定され、当該療法に際しては、塩酸チクロピジン製剤の使用が推奨されたところです。

従来から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）、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の注意喚起の徹底をお願いしてきたところですが、今般、当該ステントの販売にあたって、下記の注意事項について、再度医療機関等に対する注意喚起を徹底するようお願いいたします。

記

1. 医療機関に対する情報提供について

本剤を使用、処方する全ての医療機関に対し、以下の警告内容について、周知徹底すること。

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。

- 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、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は、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、投与を中止し、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。
- 3) 本剤の投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発生する可能性があることを患者に説明するとともに、下記について患者に指導すること。
 - 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ので、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あらわれた場合には、服用を中止し、ただちに医師等に連絡すること。
- 4) 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。

2. 薬局（院内薬局を含む）に対する情報提供について

本剤を調剤する全ての薬局（院内薬局を含む）に対し、以下の注意事項について、周知徹底すること。

- 1) 塩酸チクロピジン製剤を処方された患者の薬剤服用歴の確認、自覚症状を認めた際の主治医への迅速な受診の勧奨等適切な服薬指導等を実施すること。
- 2) 塩酸チクロピジン製剤が新規に投与される患者の場合、必要に応じて、投与開始後2ヶ月間は2週間に1回の血液検査を実施しているかどうか確認を行う等の疑義照会を行うこと。

別記

第一製薬株式会社
マルコ製薬株式会社
日本医薬品工業株式会社
太田製薬株式会社
東洋ファルマー株式会社
オリエンタル薬品工業株式会社
日本ヘキサール株式会社
小林化工株式会社
沢井製薬株式会社
株式会社三和化学研究所
大洋薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社
鶴原製薬株式会社
東和薬品株式会社
日清キョーリン製薬株式会社
日新製薬株式会社
ニプロファーマ株式会社
日本薬品工業株式会社
メディサ新薬株式会社
株式会社陽進堂

薬食審査発第 0730003 号

薬食安発第 0730003 号

平成 16 年 7 月 30 日

社団法人 日本医師会

会長

日本循環器学会

理事長

日本心血管インターベンション学会

理事長

殿

日本心臓病学会

理事長

日本心血管カテーテル治療学会

理事長

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

塩酸チクロピジン製剤及び Cypher ステントの適正使用について

本年 3 月に薬剤溶出型冠動脈ステント「Cypher ステント：承認番号 21600BZY00136」を承認したところです。冠動脈ステント治療には抗血小板療法が必須ですが、当該ステントに係る標準的な抗血小板療法の期間は、承認申請書の試験データをもとに、従前の冠動脈ステント治療における標準的な抗血小板療法期間（1 ヶ月程度）より長い 3 ヶ月と設定され、当該療法に際しては、塩酸チクロピジン製剤の使用が推奨されたところです。

今般、当該ステントの販売にあたって、当該ステントの適正使用及び併用される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）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用の発現を防止するため、下記に示すとおり警告を添付文書に記載させることとしましたので、この点について留意いただき、貴会会員各位に対する周知徹底について御配慮いただくとともに、本医療機器の適正使用の推進についてご協力を賜りますようお願い申し上げます。

なお、当該ステントの添付文書及び審査報告書を添付致します。

記

<警告>

- 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塩酸チクロピジン製剤の投与が、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、塩酸チクロピジン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、特に塩酸チクロピジン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。
 - 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ので、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。なお、塩酸チクロピジン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。

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。

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。

器具器械(7)内臓機能代用器
ステント

Cypherステント

再使用禁止

【警告】

****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)**留置から1年を超える長期予後は現在のところ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塩酸チクロピジン製剤の投与が、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、塩酸チクロピジン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、各患者におけるリスクと利点を考慮し、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(リスクと利点)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、特に塩酸チクロピジン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。

①投与開始後2ヵ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3ヵ月間の塩酸チクロピジン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短縮すること。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。

③2ヵ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、本品を使用した臨床試験において、塩酸チクロピジン製剤を投与した患者での血栓症発生の頻度及び時期は確認されていない¹⁾²⁾。

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。

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、塩酸チクロピジン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ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、以下の点に十分留意すること。

①投与開始後2ヵ月間は、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(TTP)、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。

③投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分を処方すること。

****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行うこと。

6)本品の使用により血栓症(急性、亜急性、遅発性)、血管合併症、出血等の危険が伴う場合がある。

7)本品の無菌包装に開封、汚れ、破れ、変色、ピンホール等の異常がある場合には、本品を使用しないこと。

8)ガイディングカテーテルは、表1製品仕様書の最小推奨ガイディングカテーテル内径を参照し、使用するステントに対して適切な内径のガイディングカテーテルを使用すること。[最小推奨内径より細いものを使用すると、ステントがガイディングカテーテル内を通過せず、ステント及びカテーテルの破損や断裂、血管損傷等を生じさせる恐れがある。]

9)血管内の操作は高解像度のX線透視下で慎重に行うこと。

10)本品の使用に際し抵抗を感じた場合は、ただちに操作を中止し原因を確認した上で手技を行うこと。原因が確認されない場合は、【使用上の注意】欄の2.重要な基本的注意にある抜去操作方法を参照し、システムを一体として抜去すること。

11)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、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場合がある。

12)バルーンに加圧限界(RBP)を超える圧力をかけないこと。RBPは *in vitro* 試験の結果に基づいている。99.9%のバルーンが95%の確率でRBP以下の圧力では破裂しないことが確かめられている。圧力のかけ過ぎを防止するために圧力モニター装置を使用すること。

13)併用する医薬品及び医療用具の添付文書を必ず参照すること。

【禁忌・禁止】

- ・再使用禁止、再滅菌禁止
- ・使用の期限を過ぎている場合は使用しないこと
- ・適用患者、病変における禁忌

本品は次のような患者に使用しないこと。

- 1) 閉塞・狭窄域、又は病変近位に蛇行性血管がある患者
- 2) 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
- 3) 72時間以内に急性心筋梗塞を発症した患者
- 4) 冠動脈造影等で病変部に重篤な血栓症が認められた患者
- 5) 標準的外科治療(CABG)がより好ましい患者
- 6) 標的病変遠位部に血流障害を有する患者
- 7) 抗血小板療法、抗凝固療法を禁忌とする患者
- 8) 妊娠、又は妊娠している可能性のある患者
- 9) ACバイパスの吻合部にステントがかかる患者
- 10) PTCAによる病変部の拡張が期待できないと判断される患者
- 11) シロリムス、ポリメタクリレート又はポリオレフィンコポリマーに過敏症を有することが判明している患者
- 12) 金属アレルギーをもつ患者

ステントは316Lステンレス鋼製であるので、金属(特にニッケルやクロム)に対するアレルギーの既往症がある患者は、ステント留置後にアレルギー反応を呈する可能性がある。