

[本品は血管内に留置して使用するため、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恐れがある。このような場合には、ステント本来の効果が減弱する恐れがあると報告があるため、必ず問診を行い、金属アレルギーの患者については、ステント治療を実施することの妥当性について再度検討を行うこと³⁾。]

本品を次のような病変に使用しないこと。

1) 左冠動脈主幹部、入口部、あるいは分枝部病変

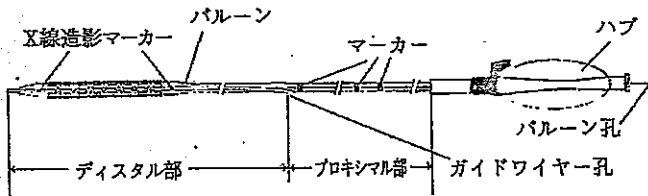
・禁止

本品の使用に際し、いかなる場合でも抵抗を感じた場合は本品を進めないこと。

【形状・構造等】

本品は、デリバリーシステムのバルーン上にあらかじめステントがマウントされたステンレス鋼製薬物溶出型バルーン拡張型のステントセットである。ステントの表面にはベースコートとしてシリリムス、ポリ(ブチルメタクリレート)及びポリエチレンビニルアセテートが、トップコートとしてポリ(ブチルメタクリレート)がそれぞれコーティングされている。

<デリバリーシステム構造図(略図)>



<ステント構造図>



<体液に接触する部分の原材料>

- ・ステント：シリリムス、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリエチレンビニルアセテート
- ・シャフト：ナイロン、ポリエチレン、ポリウレタン
- ・バルーン：ナイロン

表1 製品仕様

製品コード	表示長* (mm)	拡張後内径** (mm)	ノミナル圧		加圧限界 [RBP]		最小推奨 ガイドワイヤーカテーテル 内径		シリリムス 質量*** (μg)
			(atm)	(kPa)	(atm)	(kPa)	(インチ)	(mm)	
CJS08250	8	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	71
CJS13250	13	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	111
CJS18250	18	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	150
CJS23250	23	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	190
CJS28250	28	2.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	229
CJS08275	8	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	71
CJS13275	13	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	111
CJS18275	18	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	150
CJS23275	23	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	190
CJS28275	28	2.75	12	1216	16	1621	0.067	1.70	229
CJS08300	8	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	71
CJS13300	13	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	111
CJS18300	18	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	150
CJS23300	23	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	190
CJS28300	28	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	229
CJS33300	33	3.00	12	1216	16	1621	0.067	1.70	268
CJS08350	8	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	83
CJS13350	13	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	129
CJS18350	18	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	175
CJS23350	23	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	221
CJS28350	28	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	268
CJS33350	33	3.50	12	1216	16	1621	0.067	1.70	314

* 本品のステントのショートニング(マウント時と加圧限界で拡張したときのステント長の差)は1mm以下である。

** 拡張後の外径は、表示された拡張後の内径より0.3mm大きくなる。

*** 標準値。下限、上限は標準値のそれぞれ80、110%。

表2 コンプライアンスチャート

拡張圧 (atm) (kPa)	ステント内径 (mm)				
	2.50 mm	2.75 mm	3.00 mm	3.50 mm	
6	608	2.08	2.28	2.53	2.91
7	709	2.16	2.37	2.62	3.03
8	811	2.24	2.46	2.71	3.13
9	912	2.31	2.54	2.79	3.24
10	1013	2.38	2.62	2.87	3.33
11	1115	2.44	2.69	2.94	3.42
12	1216	2.50	2.75	3.00	3.50
13	1317	2.55	2.81	3.06	3.57
14	1419	2.60	2.86	3.11	3.64
15	1520	2.64	2.91	3.16	3.70
16	1621	2.67	2.95	3.20	3.76
17	1723	2.70	2.98	3.23	3.80
18	1824	2.72	3.01	3.26	3.84
19	1925	2.74	3.03	3.28	3.87
20	2026	2.75	3.05	3.30	3.90

注意：これらのin vitroデバイス仕様は病変部の抵抗を考慮に入れていない。in vitroにおける径はノミナル圧とRBP間で±10%である。ステントのサイズは血管造影法により確認すること。RBPを超えて圧をかけないこと。

【性能、使用目的、効能又は効果】

対照血管径2.5mmから3.5mmの冠動脈に新規病変(病変長30mm以下)を有する症候性虚血性心疾患患者の治療。

【操作方法又は使用方法等(用法・用量を含む)】

本品はディスポーザブル製品であるので、1回限りの使用のみで再使用できない。

通常のPTCAの操作方法に準じて、本品を病変部位に挿入し、バルーンによりステントを拡張する。なお、ステント留置前には病変の前拡張を必ず行うこと。

1. 使用前の点検及び洗浄

- 滅菌状態が損なわれていないか包装を入念に調べる。本品を包装から注意深く取り出し、折れ、ねじれや他の損傷がないか調べる。包装に損傷がある場合は使用しないこと。ヘパリン加滅菌済生理食塩液でカテーテルを洗浄する。
- ガイドワイヤールーメンの洗浄
ヘパリン加滅菌済生理食塩液等を満たしたシリンジを包装内のフラッシングニードル(付属品)に接続する。フラッシングニードルをデリバリーシステムの先端に挿入し、ヘパリン加滅菌済生理食塩液等を注入し、ガイドワイヤールーメンの洗浄を行う。

2. デリバリーシステムの準備

- 希釈した造影剤で満たした拡張用デバイス(市販品)を準備する。
- 拡張用デバイスを3方活栓(市販品)に取り付け、ハブのバルーン孔に取り付ける。
- ステントデリバリーシステムにつながる活栓を開く。
- ニュートラルに保持する。

3. 前拡張

標準的な手法で、バルーンカテーテル(市販品)を用いて病変を前拡張する。

4. ステントの挿入

- 拡張用デバイスの圧力をニュートラルに保つ。回転式止血弁をできるだけ開く。
- ガイドワイヤー(市販品)を位置付けたままデリバリーシステムのディスタル部先端にガイドワイヤー近位部を挿入する。
- ガイドワイヤーに追従させてデリバリーシステムを標的病変まで押し進める。

5. ステントの位置確認

ステントを標的病変に通過させ、冠動脈造影法によりX線造影マーカーを利用しながらステントの位置を確認する。

6. ステントの拡張

- 1) 拡張に先立ち、病変部に対するステントの適切な位置付けをX線造影マーカーにより再確認する。
- 2) 造影剤をある程度だけ満たした拡張用デバイスを3方活栓(市販品)に取り付け、陰圧をかけてバルーンから空気を抜き、異常がないことを確認する。異常が確認された場合は、【使用上の注意】2. 重要な基本的注意の抜去操作方法を参考にし、システムを一体として抜去すること。
- 3) 3方活栓をカテーテル方向に閉じる位置まで回し、拡張用デバイスから空気を抜去する。3方活栓のサイドポートを閉じる。
- 4) 透視装置を使用して、ラベルに記載された加圧限界(RBP)(表1を参照)を超えないよう注意しながらバルーンを拡張することにより、ステント拡張を行う。適切に拡張したステントは、ステントの内径が対照血管径と適合し、動脈壁に密着する。血管造影法又は血管内超音波法により、ステントが動脈壁に密着していることを確認する。

7. デリバリーシステムの抜去

- 1) 拡張用デバイスの圧力を解放し、バルーンを収縮する。カテーテル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こと。
- 2) 必要に応じて、ガイドワイヤーを病変部に保ったまま、デリバリーシステムを抜去する。
- 3) ガイディングカテーテルを通して、血管造影剤を注入し、ステントの十分な拡張を確認する。

【使用上の注意】

1. 使用注意

- 1) 本品の使用に先立ち、各患者におけるリスクと利点を考慮すること。その際、抗血小板療法に伴うリスクを判断することも考慮の対象に含めること。進行中の胃炎または胃潰瘍がある患者に対しては特別の考慮が必要である。
- 2) 初期成績がよくないと予測されたり、緊急バイパス手術のリスクを増大するような患者背景(糖尿病、腎不全、重症の肥満)を有する患者には詳細な検討が必要である。
- 3) 出血性疾患をもつ患者への使用は禁忌となっているが、やむを得ず使用した場合は十分な術中/術後管理を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) 本品の再狭窄病変への使用に関する有効性及び安全性は確認されていない。
- 5) 肺移植後にシロリムスを経口投与された患者で、まれに気管支吻合部が裂開することが報告されている⁹⁾。本品留置直後のシロリムスの局所濃度は、経口投与時の全身濃度より高いと推測されるので、冠動脈吻合部の治癒が遅れる可能性があることを考慮すること。

2. 重要な基本的注意

使用前の注意

- 1) 抗血小板療法、抗凝固療法は必ず行うこと。ただし、患者の状態により適宜、判断すること。
- 2) 抗凝固剤に抵抗性を有する患者の場合、血栓を形成しやすいため、活性化凝固時間(ACT)等の管理を十分行うこと。
- 3) ステント留置部位における急性、又は亜急性閉塞は心筋梗塞に至ることがあるので、十分に術中/術後管理を行い、閉塞が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) ステント留置によってステントの遠位及び近位側の血管が解離し、CABG又は再インターベンション(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。

- 5) ステントの留置により側枝の開存性が損なわれる場合がある。
- 6) ステント内狭窄によりステントを含む動脈部分に再拡張を行う必要が生じる可能性がある。内皮で覆われたステントの再拡張の長期予後については現時点で不明である。
- 7) 腐食の可能性を低減するため、他の金属ステントと接触する場合には、316Lステンレス鋼製のステントを使用すること。
- 8) ステント留置術を始める前にステントとデリバリーシステムを肉眼で観察し、異常がないこと、そしてサイズ等が正しいことを確認すること。
- 9) デリバリーシステム上のステントを外したり、位置の再調整を行ったりしないこと。本ステントを取り外し、他のバルーンに取り付けて使用しないこと。コーティング又はステントを傷つけ、塞栓につながる恐れがある。
- 10) マウントされたステントに過度な負荷をかける(装着されたステントを指で回す等)ことにより、ステントがデリバリーシステムから緩んで外れること、また、ステントのコーティングがはく離することがある。
- 11) 事前に拡張するとステントが拡張し、バルーンから脱落する可能性があるため、ステントデリバリーシステムのバルーンを事前に拡張しないこと。
- 12) 事前にデリバリーシステムを陰圧にすると、ステントがバルーンから脱落する可能性があるため、ステント留置前に陰圧にしないこと。
- 13) ステントの取扱いには、細心の注意を払うこと。特にカテーテルを包装から取り出す際、ガイドワイヤー挿入時、止血弁及びガイディングカテーテルのハブを通して押し進める際に注意すること。
- 14) 本品留置前の留置予定部位でのカッティングバルーン、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(ロータブレッタ)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。

使用中の注意

- 1) ステント留置前には、病変部の前拡張を必ず行うこと。
- 2) 本品を有機溶媒(アルコール等)にさらさないこと。
- 3) ガイディングカテーテルは、2.7F(0.90mm)のステントデリバリーシステム挿入に適したルーメンサイズを使用すること。少なくとも6F[内径0.067インチ(1.70mm)]のガイディングカテーテルが必要である。
- 4) ガイディングカテーテルが最初の位置からずれた場合、ガイディングカテーテルをステント上で引いたり押ししたりしないこと。ガイディングカテーテルの遠位先端部がステントに損傷を与えることがある。
- 5) デリバリーシステムを止血弁に挿入する際はねじれないよう注意すること。
- 6) デリバリーシステムを挿入又は抜去する前に、ヘパリン加減菌済生理食塩液を含ませたガーゼでガイドワイヤーの余分な造影剤を拭きとること。
- 7) 標的病変部に到達する前にデリバリーシステムを陰圧にしないこと。
- 8) 油性造影剤(例:ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル(リビオドール[®])等)と併用しないこと。
- 9) 適切なバルーン用拡張剤を使用すること。ステントの均等な拡張が行われなかったり、ステントの拡張が困難になる恐れがあるため、空気、又はその他の気体は使用しないこと。
- 10) 拡張用デバイス及び活栓をハブに取り付ける際、バルーンに陰圧又は陽圧をかけないこと(ニュートラルに保持する)。
- 11) 拡張中はバルーン拡張圧のモニターを行うこと。製品ラベルに表示されたRBPを超えた圧力をかけないこと。ラベルに表示された拡張圧を上回るとバルーンが破裂し、血管内膜に損傷又は解離が生じる恐れがある。
- 12) ステントデリバリーシステムのバルーンは十分な強度を持っているが、ステントが完全に拡張する前にバルーンが破裂したとき、ステントにバルーンが付着する場合がある。その場合には外科的に除去すること。バルーンが破裂した場合、

バルーンを回収し、必要に応じて新しいバルーンカテーテルをガイドワイヤーに追従させ、ステントを十分に拡張すること。

- 13) ステントが血管内に適切に位置決めされていない場合は拡張しないこと。
- 14) 最終的なステントの内径は最も近い非疾患性血管の大きさに合わせることを。
- 15) 複数の病変部に治療を行う場合は、最初に遠位部病変にステント留置を行い、次に近位部病変にステント留置を行う。この順で行うと、近位部ステント内部を通過させて遠位部ステントを位置付けする必要がなくなり、近位部ステントがずれる危険を減らす。
- 16) 病変へのアクセスを行う場合、ステント留置前にステントデリバリーシステムを抜去する場合はいかなる時点でも、手技中に抵抗が感じられた場合は手技を中断し、原因を確認した上で続行すること。原因が確認できない場合は、抜去操作方法に従って抜去すること。
- 17) デリバリーシステムの抜去時は、ヘパリン加減菌生理食塩液を含ませたガーゼを露出したカテーテルシャフトに巻きつけ、ガーゼで拭きながらカテーテルを引き抜いて余分な造影剤を除去すること。
- 18) ガイドワイヤー上、カテーテルを戻す際は、シャフトを十分にサポートしながら行うこと。
- 19) ステント抜去(ワイヤー、スネア、鉗子の使用)により血管内をさらに傷つける恐れがある。合併症には出血、血腫、偽動脈瘤が含まれる。
- 20) ステントは移動、変形する場合(バルーン破裂やガイディングカテーテル、ガイドワイヤー等の接触による)がある。
- 21) カテーテルを再び挿入する場合はフラッシングニードルによりガイドワイヤールーメンを洗浄してから行うこと。
- 22) 拡張したステントをさらに拡張する場合、血流を妨げるような解離を生じることがある。この場合、さらにステントを追加することで解消される場合がある。複数のステントを留置する場合は、拡張時のショートニングを考慮した上で、端が確実に重なるように留置すること。
- 23) 拡張前のステントは、バルーンから脱落する恐れがあるため、ガイディングカテーテル内に引き戻さないこと。抜去操作方法に従って一体として抜去すること。
- 24) 病変部及び解離部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注意すること。
- 25) 手技中に本品をヘパリン加減菌生理食塩液中に放置しないこと。

抜去操作方法(デリバリーシステムを一体として抜去する場合)

- 1) ステント及びデリバリーシステムがガイディングカテーテル内にある場合は、そのままシステムを一体として抜去すること。また、ガイディングカテーテル外にある場合は、ステント及びデリバリーシステムをガイディングカテーテル内に引き戻さないこと。
- 2) 近位部X線造影マーカーをガイディングカテーテル先端のすぐ遠位部側に位置付けること。
- 3) ガイドワイヤーを動脈内に安全な限り遠位部まで押し進めること。
- 4) 止血弁を締め、ステントデリバリーシステムをガイディングカテーテルに固定し、ガイディングカテーテルと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。

これらの手順1)~4)に従わなかったり、ステントデリバリーシステムに過度の力を加えると、冠動脈解離、穿孔、破裂等の血管への損傷、ステントの脱落、ステントデリバリーシステムの損傷につながる可能性がある。

継続して手技を行うためにガイドワイヤーの位置を保つ必要がある場合は、ガイドワイヤーを残して、他の全てのシステム構成部品を抜去すること。

- 5) 2)~4)の方法にて抜去できない場合は、外科的な抜去方法でステント及びデリバリーシステムを回収すること。

使用後の注意

- 1) 他のステントデリバリーシステム、血管内超音波(IVUS)カテーテル、冠動脈ガイドワイヤー又はバルーンカテーテル等、新たに拡張したステント以外のデバイスを通過させる場合は、ステントの形状を歪めないよう、また、コーティングを損傷しないよう細心の注意を払うこと。
 - 2) ステントが強い磁場で移動するのを防ぐため、留置されたステントが完全に内臓に覆われるまで磁気共鳴映像(MRI)は施行しないこと。非コーティング316Lステンレス鋼製ステントでは、この期間は通常8週間とされているが、本品については十分な情報は得られていない。ステントによって磁場の歪みを原因とするMRIスキャン上のアーチファクトを生じる可能性がある。
 - 3) ステント留置部位付近に対しての高周波ハイパーサーミア等の電磁誘導による治療は行わないこと。
 - 4) ステント留置部再拡張の場合の注意
留置されたステントの大きさが血管径に対して十分でない場合は、さらに大きいバルーンを使用してステントをさらに拡張すること。最初の血管造影が至適拡張以下の場合、小さなプロファイル、高圧、ノンコンプライアントバルーンカテーテルを使用してステントをさらに拡張することができる。この場合留置されたステントがずれたりしないよう細心の注意を払ってバルーンカテーテルをガイドワイヤー上で進めること。ステントの拡張が不十分でないよう細心の注意を払うこと。次の拡張限界を超えてステントを拡張しないこと。
- | ノミナル径でのステント内径 | 拡張限界 |
|---------------|---------|
| 2.50~3.00 mm | 3.75 mm |
| 3.50 mm | 4.75 mm |

*5) 本品を留置した患者へのアスピリン及び塩酸テクロピジン製剤投与については、警告欄を参照のこと。

- 6) 本品留置後の留置部位でのカッティングバルーン、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(ロータプレート)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⁴⁾。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®: 国内未承認)と他の薬剤との相互作用が報告されている⁴⁾。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 _{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。
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 _{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名に、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。
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的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"> ・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 ・ブレドニゾン ・スルファメトキサゾール/トリメタプリム

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。 <ul style="list-style-type: none"> ・カルシウムチャネル阻害剤：ニカルジピン、ベラパミル、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、エリスロマイシン、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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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。
セイヨウトギリソウ含有食品	セイヨウトギリソウ (<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。

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
- ・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装着
- ・コーティングのはがれ
- ・併用医療用具との干渉による抵抗感

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tent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
- ・ 大腿偽動脈瘤/偽動脈瘤形成
- ・ 冠動脈塞栓/閉塞/stent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
- ・ Stent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身的影響は予測されませんが、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⁴⁾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 ^{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、リンパ嚢腫、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

	発現頻度	
	20%以上 ^{注1)}	3%以上20%未満
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-尿毒症症候群)
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

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

1) 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）。

2) 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⁴⁾]

3) 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。

【作動・動作原理】

1. デリバリーシステムのディスタル部にはバルーンがついている。バルーンは所定の直径及び長さには拡張するように設計されている。デリバリーシステムには白金—イリジウム合金製のX線造影マーカーが2本付いており、ステントの長さ及び位置を示す。
2. デリバリーシステムの有効長は140 cmで、シャフトの外径はプロキシマル部が2.6F(0.85 mm)、ディスタル部が2.7F(0.90 mm)である。シャフトのディスタル端から25 cmのところにはガイドワイヤー孔があり、ここからガイドワイヤールーメンにアクセスできる。ガイドワイヤールーメンはガイドワイヤー孔からディスタル端までである。ガイドワイヤー孔の位置はシャフトプロキシマル部のマーカーにより見分けられる。また、デリバリーシステムのシャフトプロキシマル部には2本のマーカーが付いており、ガイディングカテテルからデリバリーシステムの先端部が出る際のおよその位置を示している(ブラキアル:90 cm、フェモラル:100 cm)。

【臨床成績】

1. 米国で実施された無作為二重盲検比較試験²⁾

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。本試験の成績(9ヵ月)の概要は以下のとおりである。

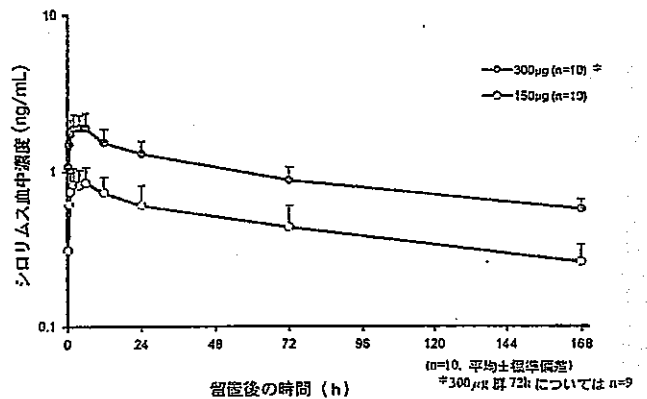
	被験群 533症例533病変	対照群 525症例531病変
手技後9ヵ月以内の 標的血管不全 ⁱ⁾	8.6% (46/533)	21.0% (110/525)
手技後9ヵ月以内の 重大心臓有害事象 ⁱⁱ⁾	7.1% (38/533)	18.9% (99/525)
手技8ヵ月後の ステント内バイナリー再狭窄率 ⁱⁱⁱ⁾	3.2% (11/348)	35.4% (125/353)
手技8ヵ月後の 病変内 ^{iv)} バイナリー再狭窄率 ⁱⁱⁱ⁾	8.9% (31/349)	36.3% (128/353)
手技8ヵ月後の 平均ステント内径狭窄度	10.5% (348)	40.1% (353)
手技8ヵ月後の 平均病変内 ^{iv)} 径狭窄度	23.6% (349)	43.3% (353)

i) 標的血管不全: 心臓死、Q波又は非Q波心筋梗塞、又は標的血管再血行再建術、ii) 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、iii) バイナリー再狭窄率: 径狭窄度50%以上の割合、iv) 病変内: ステント両端より外側5mmの範囲を含む

2. 本邦で実施された薬物動態試験⁵⁾

本試験では、新規病変を対象に、拡張後内径3.00 mm、表示長18 mm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)。本品留置後7日間の観察期間内で、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、又は標的病変再血行再建術)は、認められなかった。

	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 _{max} (h)	4.2±1.8	3.7±1.9
C _{max} (ng/mL)	0.86±0.22	2.00±0.43
t _{1/2} (h)	120±19	119±26
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	120.7±35.9	258.9±50.3



3. 米国で実施された薬物動態試験⁶⁾

新規病変を対象に、拡張後内径2.50、3.00及び/又は3.50 mm、表示ステント長18 mm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_{max}は3.59±2.95時間、C_{max}は0.80±0.37ng/mL、t_{1/2}は213±97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: 3ヵ月

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じること。

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) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料
- 2) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料
- 3) Nickel and Molybdenum Contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. Lancet 2000;12:1895-1897.
- 4) Rapamune®(国内未承認)の米国における添付文書
- 5) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料
- 6) ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 社内資料

2. 文献請求先

ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社

* 2004年9月30日迄：

〒135-0016

東京都江東区東陽6丁目3番2号 イースト21タワー

問い合わせ窓口/電話：03-5632-9822

* 2004年10月1日以降：

〒101-0065

東京都千代田区西神田3丁目5番2号

問い合わせ窓口/電話：03-4411-7913

【製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所等】

1. 輸入販売業者

ジョンソン・エンド・ジョンソン 株式会社

* 2004年9月30日迄：

〒135-0016

東京都江東区東陽6丁目3番2号 イースト21タワー

電話：03-5632-9822

* 2004年10月1日以降：

〒101-0065

東京都千代田区西神田3丁目5番2号

電話：03-4411-7913

2. 輸入先

コーディス社(オランダ)

—保証責任の制限—

この添付文書に記載されているコーディス製品に関しては、商品性または特定の目的に対する適合性に関するものその他一切の保証(明示または黙示を問わないものとする)はない。特定の法律に明白に規定されている場合を除き、コーディスは直接的損害、付随的損害または結果損害について一切責任を負わない。製品に関する説明または保証については、この添付文書に記載するものを除き、何人もコーディスに代わってこれを行う権限を有するものではない。この添付文書を含むコーディスの印刷物にある記述や仕様は、製造時における製品について一般的事項を述べたものであり、いかなる保証も明示するものではない。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は一切責任を負わない。