

を、以下のように変更するとともに、次に示す承認条件を課すことにより、承認して差し支えないと判断した。

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

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。

なお、本ステントは新性能医療用具であるため、再審査期間は 3 年とすることが適切と考える。また、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療材料部会において審議されることが妥当であると判断する。

薬食総発第 0730001 号
薬食審査発第 0730004 号
薬食安発第 0730004 号
平成 16 年 7 月 30 日

社団法人 日本病院薬剤師会 会長 殿

厚生労働省医薬食品局総務課長

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

Cypher ステント使用に伴う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。

一方、塩酸チクロピジン製剤については、当該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、従来より投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 2 週間に 1 回の血液検査の徹底をお願いしてきたところです。

今般、当該ステントの販売にあたって、塩酸チクロピジン製剤に係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を防止するための「塩酸チクロピジン製剤投与の際は、投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 2 週間に 1 回の血液検査をすること」を改めて徹底するために、別紙のとおり（社）日本医師会及び関係学会理事長宛、依頼したところです。

つきましては、下記の事項にご留意の上、貴会会員各位に対し、標記に関する周知徹底について御配慮いただきますようお願い申し上げます。

記

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、以下のような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。
 - 1) 発熱
 - 2) のどの痛み
 - 3) 鼻や歯ぐきからの出血
 - 4) 血尿又は尿の着色（茶色）
 - 5) あざができる（紫色、赤色）
 - 6) 皮膚や目が黄色くなる
 - 7) 湿疹
 - 8) 食欲不振
 - 9) 意識低下
 - 10) 重篤な疲労感

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、原則として2週間に1回受診し、血液検査を受けているかについて患者への確認、疑義照会等を行うこと。

別紙

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
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

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及び Cypher ステンッ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 ステンット：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。

薬食総発第 0730001 号
薬食審査発第 0730004 号
薬食安発第 0730004 号
平成 16 年 7 月 30 日

社団法人 日本薬剤師会 会長 殿

厚生労働省医薬食品局総務課長

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

Cypher ステント使用に伴う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。

一方、塩酸チクロピジン製剤については、当該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、従来より投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 2 週間に 1 回の血液検査の徹底をお願いしてきたところです。

今般、当該ステントの販売にあたって、塩酸チクロピジン製剤に係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を防止するための「塩酸チクロピジン製剤投与の際は、投与開始後 2 ヶ月間は、原則として 2 週間に 1 回の血液検査をすること」を改めて徹底するために、別紙のとおり（社）日本医師会及び関係学会理事長宛、依頼したところです。

つきましては、下記の事項にご留意の上、貴会会員各位に対し、標記に関する

る周知徹底について御配慮いただきますようお願い申し上げます。

記

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、以下のような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。
 - 1) 発熱
 - 2) のどの痛み
 - 3) 鼻や歯ぐきからの出血
 - 4) 血尿又は尿の着色（茶色）
 - 5) あざができる（紫色、赤色）
 - 6) 皮膚や目が黄色くなる
 - 7) 湿疹
 - 8) 食欲不振
 - 9) 意識低下
 - 10) 重篤な疲労感

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、原則として2週間に1回受診し、血液検査を受けているかについて患者への確認、疑義照会等を行うこと。

別紙

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	殿
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	
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、P T C A、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。

薬食審査発第 0730005 号
薬食安発第 0730005 号
平成 16 年 7 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）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。

従来から塩酸チクロピジン製剤による重篤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、当該製品の販売にあたって、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、ご了解頂くとともに、貴管下の医療施設及び医療関係者への周知方お願いする。

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。