

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



薬食安発第0227001号

平成20年2月27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 デイビッド・ダブリュー・パウエル 殿

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の添付文書の改訂指示等について

貴社が製造販売している薬剤溶出型冠動脈ステント（販売名：Cypher ステント）（以下「当該ステント」という。）について、添付文書上の「警告」欄を別添のとおり改訂するとともに、「使用上の注意」欄に承認条件に基づき収集した国内における当該ステントによる血栓症報告件数等を、また、「臨床成績」欄に承認条件に基づき実施された当該ステントの国内使用成績調査の結果及び海外臨床試験成績の最新のデータを追記するよう指示する。

なお、本指示に対する貴社の対応について、本年3月27日（発信日より1ヶ月後）までに文書にて当職宛報告されたい。

「警告」欄を以下のとおり改めること。

1) 同じ

2) ~~留置から十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クロピドグレル硫酸塩製剤又は塩酸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塩酸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ヵ月間のクロピドグレル硫酸塩製剤又は塩酸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。~~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。

- ③ 2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。~~
- 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、~~塩酸チクロピジン~~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ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、投与開始後2ヵ月間は、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) 以下同じ



薬食安発第0227002号
平成20年2月27日

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
代表取締役社長 モーリック・ナナバティ 殿

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の添付文書の改訂指示等について

貴社が製造販売している薬剤溶出型冠動脈ステント（販売名：TAXUS エクスプレス 2 ステント）（以下「当該ステント」という。）について、添付文書上の「警告」欄を別添のとおり改訂するとともに、「臨床成績」欄に承認条件に基づき実施された当該ステントの海外臨床試験成績についての最新のデータを追記するよう指示する。

なお、本指示に対する貴社の対応について、本年3月27日（発信日より1ヶ月後）までに文書にて当職宛報告されたい。

「警告」欄を以下のとおり改めること。

(1) 同じ

(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

~~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。~~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。

- ③ 2 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。~~
- 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、塩酸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（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 ヶ月間は、原則として 1 回 2 週間分を処方すること。~~

5) 以下同じ

医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 246

目次

1. 使用上の注意の改訂について（その196）	
(1) 酢酸デスマプレシン（夜尿症の効能を有する製剤）他（4件）	3
(2) 薬剤溶出型冠動脈ステント	5
2. 市販直後調査の対象品目一覧	8
（参考資料）	
1. 重篤副作用疾患別対応マニュアルについて	10
2. 「妊娠と薬情報センター」事業における協力病院の拡大について	13

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報をもとに、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。
医薬品・医療機器等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
(<http://www.info.pmda.go.jp/>) 又は厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/>) から入手可能です。

平成20年（2008年）5月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2755, 2753, 2751
☎（Fax）03-3508-4364

(2) 医療機器

平成20年2月27日に改訂を指導した医療機器の使用上の注意等について、改訂内容等をお知らせいたします。

1 薬剤溶出型冠動脈ステント

① [販売名] Cypherステント (ジョンソン・エンド・ジョンソン)

[警告]

警告

- 2) 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3ヵ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。
 - 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。
 - 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ヵ月以

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ヵ月間は、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。

【使用上の注意】

（承認条件に基づき収集した国内における当該ステントによる血栓症報告件数等を追記）

【臨床成績】

（承認条件に基づき実施された当該ステントの国内使用成績調査についての結果及び海外臨床試験成績の最新のデータを追記）

②【販売名】

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）

【警告】

警告

(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。

【臨床成績】

（承認条件に基づき実施された当該ステントの海外臨床試験成績についての最新のデータを追記）

Cypherステントに関するお知らせ No.44

【ステント血栓症に関する情報提供について】

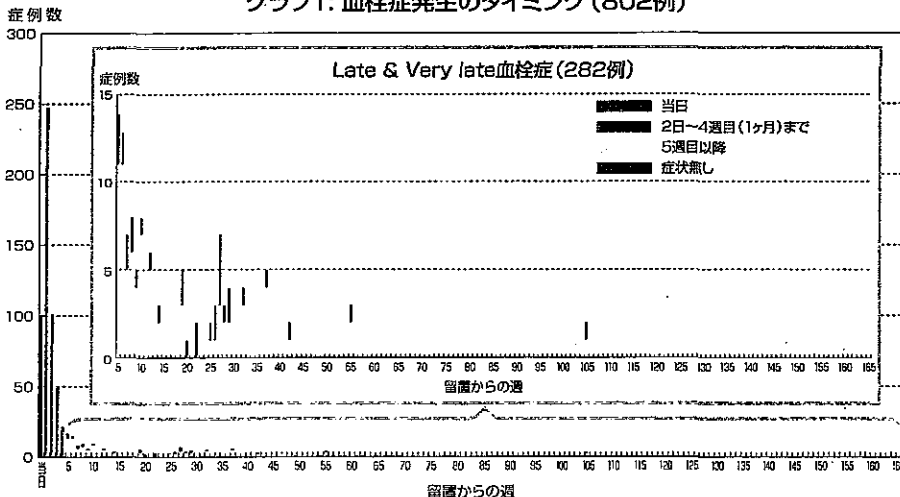
Cypherステントの承認条件4.として、『再審査期間中に国内において亜急性血栓症(30日以内)、及び遅発性血栓症が発生した場合は速やかに報告するとともに、1年ごとに集計した成績を提出すること。』が課されています。本お知らせは本条件4.に基づき弊社に報告されている血栓症の情報を提供し、Cypherステントの安全使用・適正使用に役立てていただくことを目的としています。

Cypherステント留置後の患者様へは、定期的なフォローアップを行なうとともに、使用にあたっては、留置時に十分な効果が期待できる状態になるよう、抗血小板薬の十分な前投与を行なうこと、また無期限のアスピリンの投与ならびに3ヶ月(適宜、短縮、延長)の塩酸チクロピジン製剤の投与が推奨されています。本品の使用にあたっては、適応を十分に確認いただいた上で、併用される抗血小板薬の添付文書を必ず参照していただき、本品を留置される患者様への抗血小板療法に対する十分な注意喚起にご協力ください。

- 2004年5月～2008年1月31日現在、弊社に報告された血栓症は802例で、推定される頻度は約0.22～0.29%です(表示している頻度(%)は経時的な変化を観察する為の指標としての数値であり日本におけるCypherステント血栓症発生率を示すものではありません)。これら血栓症報告は医師が“血栓症”もしくは、“血栓症が否定できない”と判断し報告された症例であり、臨床試験の定義やARC Definitionに則った血栓症とはその基準が異なります。医師主導型大規模レジストリーであるJ-CYPHERレジストリーでは、ARC DefinitionのDefinite/Probableの分類における発生率は1年で0.74%、2年で0.94%^{*1}と報告されています。
- ステント血栓症と報告された802例では、ステント留置から30日以内に発生した急性・亜急性血栓症が520例、31日以降1年以内の遅発性血栓症が151例、1年以降の超遅発性血栓症が131例含まれています。発症時期不明(無症候で推移し、後に血管造影にて確認)80例を除いた722例のうち335例(約46%)で1週間以内に発症していました(グラフ1)。
- ステント血栓症として報告されている802症例には急性心筋梗塞への治療135例、左主幹部病変への治療41例、分岐部病変への治療272例、入口部病変への治療114例、抗血小板薬の服薬不遵守・前投与不十分等288例等が含まれていました(重複例有り)。Cypherステントの使用にあたっては、必ず添付文書をご一読の上Cypherステントの適正使用にご協力ください。
- 塩酸チクロピジン等の投与開始は、ステント留置当日からが802例中283例で報告されています。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ってください。
- 37%で1病変に複数のステントが留置され、1病変に対する平均総ステント長は約33mmでした。
- ステントは74%が待機例、26%が緊急例で使用されており、新規病変に83%、再狭窄病変に17%(ステント内再狭窄14%、その他の再狭窄病変3%)留置されていました。
- 担当医より報告されている血栓症の主な原因(重複回答有り)は、拡張不十分、病変形態が原因による拡張不十分等(緑色421例、全体の約52%)を挙げる例が最も多く、次いで抗血小板薬・抗凝固薬の前投薬不十分や投薬中止、処方忘れ(青色288例、全体の約36%)が報告されています(グラフ2)。

*1: 第7回日本心臓血管カテーテル治療学会学術集会発表より抜粋

グラフ1: 血栓症発生のタイミング (802例)



グラフ2: 血栓症の原因 担当医の意見 (重複回答有り)

