資料 No. １－５

冠動脈ステントの添付文書の見直しについて

平成２３年７月

冠動脈ステントの添付文書の見直しについて

１．これまでの経緯

冠動脈ステントは、従来からのベアメタルステント（BMS）に加え、平成 16 年以降に承認された、ステントの内皮化を防ぎ急性期のステント血栓症を抑制させる目的で免疫抑制剤等が塗布された薬剤溶出ステント（DES）を含め、現在、8 社 23 製品が上市されている。

これらの冠動脈ステントについては、現在その添付文書において急性心筋梗塞（AMI）や保護されていない左冠動脈主幹部病変（LMT）、入口部、分岐部などへの使用は【禁忌・禁止】とされているが、現状これらのデバイスによる治療が行われている実態等が認められている。

このような実態を受け、厚生労働省医薬食品局安全対策課から冠動脈ステントの正しい使用法（適用範囲）について、添付文書の記載内容を含めた検討を日本循環器学会に申し入れ、同学会より回答をいただいた。

これを受け、平成 23 年 6 月 22 日、薬事食品衛生審議会薬事分会医療機器安全対策部会調査会にて、冠動脈ステントの添付文書記載事項について調査検討を行った。

２．調査会における検討結果

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）にて調査を行った結果について、調査会にて検討した。PMDA の調査では冠動脈ステントの適正な使用について、最近の学術論文をはじめ、国内外の臨床成績、欧米の最新ガイドライン、これまでに PMDA に報告された冠動脈ステントにかかる不具合報告及び海外における製品取扱い説明書 IFU（Instruction For Use）等を含め精査を行ったものである。

調査会による検討の結果、AMI については【禁忌】から削除することが妥当とされた。ただし、DES では長期予後のデータが現時点で十分ではないと考えられ、留置１年以降の遅発性ステント血栓症も認められていることから、当面の間【警告】欄に記載して注意喚起すべきとされた。

一部の LMT 症例においては冠動脈バイパス術（CABG）と同等の成績が認められたため、【警告】とした上で、CABG が高リスクと判断され、且つ病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に限り慎重に適用すべきとされた。LMT への適用にあたっては、緊急時等により CABG が行えないなどの状況を除けば、循環器内科医と心臓外科医らが患者の合併症や既往歴などの患者背景因子や狭窄部位等の解剖学的特徴について検討の上、いずれの治療が患者にとって望ましいかを決定することが重要であり、この旨も【警告】欄に

追記すべきとされた。

また、糖尿病や低心機能患者などの患者背景、びまん性病変及び左前下行枝近位部を含む多枝病変などの高リスク患者へのステント治療では、CABG に比べ十分な治療成績が得られないとの報告も認められるため、使用にあたっては心臓外科医と連携を図りながら適切に実施する旨を【警告】欄に追記すべきとされた。

なお、これら【警告】欄に記載する LMT や多枝病変などの高リスク患者への治療に関する循環器内科医と心臓外科医による連携の実行性について、ステント治療又は CABG を行う専門医に関連する学会に対し、協力依頼することが望ましいとされた。

また、現在、日本循環器学会において作成中の冠動脈血行再建術に関するガイドラインが公表された後、当該ガイドライン等の最新の情報を参考にステント使用をする旨を添付文書に追記することとされた。

別紙

現行（取消線：削除）	改訂案（下線：追記）
【禁忌・禁止】	【禁忌・禁止】
~~・急性心筋梗塞患者の症状があるか、急性心筋梗塞発症後心筋酵素値が正常に回復していない患者。~~（※DES のみ）	・（削除）
~~・保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者。~~（※DES のみ）	・（削除）
・抗血小板療法及び／又は抗凝固療法を禁忌とされる患者。	・ 同左
・バルーン拡張による血管形成術、あるいはステント又はデリバリーシステムの適切な留置術が不可能な病変を有する患者。	・ 同左
・本品の構成部品、薬剤等に過敏症を有することが判明している患者。	・ 同左
【警告】	【警告】
・（該当記載なし）	・保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者に対しては、緊急時等を除き、循環器内科医及び心臓外科医らで適用の有無を検討し、患者の背景因子から冠動脈バイパス手術が高リスクと判断され、且つ病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に限ること。
・（該当記載なし）	・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を有する患者へのステント治療にあたっては、心臓外科医と連携を図りながら適切に実施すること。［これらの背景や病変を有する患者へのステント治療は、冠動脈バイパス手術に比べ、十分な治療効果が得られないとの報告がある。］
・（該当記載なし）	・急性心筋梗塞患者又は急性心筋梗塞発症後心筋酵素値が正常に回復していない患者には慎重に適用すること。 （ 注）BMS については【使用上の注意】に記載）

平成２３年度第１回　薬事食品衛生審議会
医療機器安全対策部会　安全対策調査会
委員等名簿

委員

笠貫　宏	早稲田大学理工学術院教授
佐藤　景二	静岡市立静岡病院医療技術部臨床工学科長
杉山　肇	神奈川リハビリテーション病院整形外科部長
松岡　厚子	国立医薬品食品衛生研究所医療機器部長

参考人

大鹿　哲郎	筑波大学大学院眼科学分野　教授
坂田　隆造	京都大学大学院医学研究科心臓血管外科学　教授
中村　正人	東邦大学医療センター大橋病院　循環器内科　教授
永本　敏之	杏林大学医学部眼科学　教授

◎：座長

資料1

平成２３年６月１６日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

冠動脈ステント添付文書の禁忌事項等の見直しについて

Ⅰ これまでの経緯

冠動脈ステントについては、従来からのベアメタルステント（BMS）に加え、平成 16 年以降に承認された薬剤溶出ステント（DES）を含め、現在、8 社 23 製品が上市されている（別添 1 参照）。

これらの冠動脈ステントについては、現在その添付文書において急性心筋梗塞（AMI）や保護されていない左冠動脈主幹部病変（LMT）への使用は【禁忌・禁止】（以下、【禁忌】という。）とされているが、現状これらのデバイスによる治療が行われている実態等が認められている。

このような背景を受け、平成 21 年 6 月 26 日付けで厚生労働省医薬食品局安全対策課から冠動脈ステントの正しい使用法（適用範囲）について、添付文書の記載内容を含めた検討を（社）日本循環器学会に対し参考資料 1-1 により申し入れたところ、平成 22 年 2 月 12 日付けで当学会から安全対策課長宛に参考資料 1-2 の回答がなされたものである。

Ⅱ （社）日本循環器学会からの回答について

当学会からの回答は、主に現状の添付文書において【禁忌】とされている AMI 及び LMT へのステント留置に関して、現状の臨床データ等から見直しを求めるものであった。また回答には、各 BMS 製品の添付文書の記載内容（特に【禁忌】事項のような重大な項目）について整合性が図られていないことに対する指摘も含まれていた。

Ⅲ 機構における調査結果

今般、当学会からの回答および冠血行再建術に関連する各学会から選出された内科医・外科医・糖尿病の専門医で構成された「冠動脈血行再建協議会」により作成された今後の冠動脈血行再建術のガイドラインの基本骨格を示すステートメント（案）をはじめ、国内外の臨床成績や欧米のガイドラインなどを検討したところ、現行の冠動脈ステントの添付文書の記載内容について改訂することが望ましいと考えられた。

改訂案については、別添 2-1（DES）、 別添 2-2（BMS）に示す新旧対比表の通りであるが、その改訂案の根拠等を以下に示す。

１．AMI に対する治療成績等

ステントが経皮的冠動脈インターベンション（PCI）に導入された 1990 年代初頭においては、ステントを血栓の存在する AMI の責任病変に留置することは、ステント血栓症や急性冠閉塞のリスクを高めるとの危惧から治験時を含め禁忌とされてきたが、アスピリン及びチエノピリジン系の薬剤による 2 剤抗血小板療法（DAPT）の確立などにより、1996 年以降多くの多施設共同研究無作為化比較試験が行われ、AMI（ST 上昇型）に対してはバルーン拡張術（POBA）に比べステント（BMS）留置術が、その後の心事故発生率や再血行再建術（TVR）を有意に減少させることが既に国内で報告されている[1)]。

また海外における無作為化比較試験（HORIZONS-AMI）で DES は BMS に比べて死亡・心筋梗塞などについて同等であり、TVR を有意に減少させている[2)]。

このようなエビデンスを含め、ACC/AHA（2007）ガイドラインにおいては、一定の条件を満たせば AMI（ST 上昇型）に対するステント治療（primary PCI）は class Ⅰとなっており、また ACC/AHA（2009）ガイドラインでは DES の使用が classⅡb からⅡa に引き上げられている。

class Ⅰ：	手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している
class Ⅱ：	手技、治療の有効性、有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない
class Ⅱa:	エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い
class Ⅱb:	エビデンス、見解から有用性、有効性がそれほど確立されていない
class Ⅲ：	手技、治療が有効、有用でなく、ときに有害であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している

出典：日本循環器学会『急性心筋梗塞（ST 上昇型）の診療に関するガイドライン』より

２．LMT などの病変に対する治療成績等

LMT については、従来より冠動脈バイパス術（CABG）の適応とされているが、現在、欧米で行われている SYNTAX 試験（LMT 又は 3 枝病変を有する患者を対象とした DES 群と CABG 群の無作為化割付試験）の 1 年目の結果では、脳卒中が CABG 群に有意に多く、TVR 施行率は DES 群に有意に高かったが、総死亡や心筋梗塞の発症率に両群間で差を認めなかった[3)]。また 2 年目、3 年目の結果でも死亡率に有意な差を認めなかったが、心筋梗塞発症率と TVR 施行率は DES 群で高率であった[4)]。

さらに、糖尿病を対象にしたサブ解析では、CABG が優る結果であったが、糖尿病がなく病変が LMT 単独、もしくは LMT＋1 枝病変であれば、DES 群の成績は CABG 群と同等であった。しかしながら 3 枝病変、LMT＋2 枝又は＋3 枝病変では DES 群が劣る結果となっている。

このようなエビデンスを含め、ACC/AHA（2009）ガイドラインにおいても一部の LMT 症例においては、classⅢからⅡb に引き上げられている。

また国内における Cypher ステントの医師主導による市販後大規模調査である j-Cypher レジストリからの報告では、LMT から左前下行枝への 1 本のステント留置と比較して分岐部の側枝にもステントを留置した症例では、心臓死の発生率や TVR 施行率が高かったと報告されている[5)]。

３．その他のガイドラインについて

直近の 2010 年 9 月に公表された欧州における冠動脈血行再建術ガイドライン（ESC/EACTS 2010）では、LMT への適用について CABG が class Ⅰ となっているのに対し、ステント治療は入口部、LMT 単独、もしくは LMT＋1 枝病変のみ classⅡa となっている。

また、このガイドラインの中では、LMT や多枝病変などリスクの高い病変への血行再建術の場合は、その治療法の選択について、循環器内科医及び心臓外科医らで構成する Heart Team にて検討して決定することの重要性が述べられている。

さらに、患者に対してベネフィットと血行再建術に関する短期的および長期的リスクについて適切に説明し、意思決定のための時間を十分に取ることを推奨しており、患者説明文書へ循環器内科医および心臓外科医の署名を求めている（別添３参照）。

４．海外における添付文書（IFU）の記載状況について

現行の冠動脈ステントの外国製造元の IFU（Instruction for use：添付文書）においては、AMI および LMT に対する冠動脈ステント留置を Contraindications（禁忌）としている製品はほとんどなく、その多くが Warnings（警告）または Precautions（使用上の注意）への記載であった（別添４－１～４参照）。

５．その他（参考）

現在 PMDA では、中期計画の 1 つである「医療機器の特性から一定の割合で発生する構造上の欠陥とは言えない不具合の発生率を把握し、不具合について科学的な評価を実施する体制の構築」の一環として試行調査「冠動脈ステントに関する調査研究」を実施中である。

本調査研究は、国内参加 26 施設による多施設共同前向き観察研究であり、平成 17 年 1 月～平成 19 年 12 月の 3 年間に、初回の PCI あるいは CABG を施行された全症例（但し、AMI については、PCI あるいは CABG の既往のある患者も登録）を対象に治療成績の評価及び治療成績に影響を与える因子の探索を行っているものである。

評価項目は、ステント血栓症・死亡・心筋梗塞・脳血管障害などの発現頻度とし、現在その 3 年フォローアップの中間解析を行っており、参考までに以下に示す。

１）PCI 施行症例（BMS 群と SES 群の比較[6)]）

①対象患者

登録症例 13,087 例から BMS のみで治療された 5,405 例と SES のみで治療された 5,092 例を解析対象（初回 PCI 症例のみ）としている。2 群間の大きな違いは、BMS 群では 54%が AMI 症例であるのに対し、SES 群では AMI 症例の占める割合が 15%程度であった。

②結果

患者背景としては、AMI 症例の割合が BMS 群で多いことに関連すると思われるが、BMS 群では心不全患者及び来院時にショック状態の患者の割合が有意に高く、駆出率が有意に低かった。一方で糖尿病患者、心筋梗塞や脳卒中の既往のある患者、透析患者の割合は SES 群で有意に高かった。

解剖学的条件は SES 群でより複雑であり、近位部 LAD 病変や CTO、分岐部病変の割合が有意に高く、結果的にステントの使用本数や長さが有意に高かった。

3 年追跡評価の結果では、総死亡率は SES 群で有意に低かった。また、総死亡について AMI と non-AMI に分けて比較したところ、両群間での差は縮まりハザード比は 0.81（AMI）、0.89（non-AMI）であり、SES 群において死亡率の増加などの傾向は見られなかった。

一方、ステント血栓症（definite ST）に関しては、SES 群で発生率が有意に低い結果であった。これは、急性期の血栓症の割合が BMS 群に高かったためと思われ、多変量解析で調整後は両群間で有意な差を認めなかった。しかしながら、BMS 群では 1 年以降の血栓症の発生率の増加を認めなかったが、SES 群では 1 年以降に年率 0.2%の増加を認めた。また、ステント血栓症について AMI と non-AMI に分けて比較したところ、両群における急性期の血栓症発生率の差は縮まった。

このような結果から、AMI、non-AMI に関わらず BMS 群に対する SES 群の効果は現時点においてほぼ同等と考えられた。

２）PCI 群と CABG 群の比較

国内における PCI 群と CABG 群の比較研究を進行させており、近日中に国際学会及び論文にて報告予定であるが、前述の SYNTAX 試験と同様の傾向が認められ、現時点では LMT へのステント治療を【禁忌】としなければならないような安全性の懸念を示すデータは得られていない。

Ⅳ まとめ（添付文書の改訂案について）

以上の結果などから、AMI について【禁忌】とする根拠は乏しいと考えられ、【禁忌】から削除することが妥当と考える。しかしながら、AMI は動脈硬化性の粥腫（アテローム）の増加とそれに伴う不安定プラークの破綻による血栓の形成に起因するものであり、血栓傾向が強く、ステント留置後も他の患者群に比べ、急性冠症候群や不整脈などの発症率が高いことから、BMS については【使用上の注意】欄に慎重に適用する旨を追記すべきと考える。

なお、DES については、上述したリスクに加え、当学会の回答中でも指摘されているように長期予後のデータが現時点で十分ではないと考えられ、留置１年以降の遅発性ステント血栓症も認められていることから、AMI への使用については、当面の間【警告】欄に記載して注意喚起すべきと考える。

一方、LMT についても、一部の LMT 症例においては CABG と同等の成績が認められ、現状、全ての LMT を含む症例に対する適応を【禁忌】とする根拠は乏しく、【警告】とした上で、CABG が高リスクと判断され、且つ病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に限り慎重に適用するべきと考える。そのため、緊急時等により CABG が行えないなどの状況を除けば、循環器内科（医）と心臓外科（医）らが患者の合併症や既往歴などの患者背景因子や狭窄部位等の解剖学的特徴について検討の上、いずれの治療が患者にとって望ましいかを決定することが重要であり、この旨も【警告】欄に追記すべきと考える。

また、SYNTAX 試験や国内の CREDO-Kyoto 研究[7)]などの現状の結果を踏まえ、糖尿病や低心機能患者などの患者背景、びまん性病変及び左前下行枝近位部を含む多枝病変などの高リスク患者へのステント治療では、CABG に比べ十分な治療成績が得られないとの報告があるため、使用にあたっては心臓外科（医）と連携を図りながら適切に実施する旨を【警告】欄に追記すべきと考える。

なお、これら【警告】欄に記載する LMT や多枝病変などの高リスク患者への治療に関する循環器内科（医）と心臓外科（医）による Heart Team としての連携の実行性について、ステント治療又は CABG を行う専門医に関連する

日本循環器学会、日本冠疾患学会、日本冠動脈外科学会、日本胸部外科学会、日本心血管インターベンション治療学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会に対し、協力依頼することが望ましいと考える。

最後に、これらは現時点の臨床成績等に基づく改訂案であり、今後のSYNTAX試験の結果や国内で蓄積されるDESの長期安全性などの研究調査データに基づき、さらに2～3年後に改訂（見直し）を行う必要性があると考える。

なお、これらの機構の判断の妥当性については、機構専門委員より、機構の判断を支持するとの見解を得ている。

以　上

Ⅴ　引用文献

1）Saito S, et al; Primary stent implantation without coumadin in acute myocardioal infarction. J Am Coll Cardiol. 1996; 28: 74-81.

2）Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Mockel M, Ochala A, Kellock A, Parise H, Mehran R; HORIZON-AMI Trial Investigators. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009; 360: 1946-1959.

3）Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009; 360: 961-972.

4）www.syntaxscore.com

5）Toyofuku M, Kimura T, Morimoto T, Hayashi Y et al; Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease-Insights from the j-cypher registry. Circulation. 2009; 120: 1866-1874.

6）Takeshi Kimura, Takeshi Morimoto, Yutaka Furukawa, Yoshihisa Nakagawa, Kazushige Kadota, Masashi Iwabuchi, Satoshi Shizuta, Hiroki Shiomi, Tomohisa Tada and Junichi Tazaki, et al; Long-term safety and efficacy of sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in real world clinical practice in Japan. Cardiovasc Interv and Ther. Published online: 12 May 2011.

7）Kimura T, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Ehara N, Taniguchi R, Doi T, Nishiyama K, Ozasa N, Saito N, Hoshino K, Mitsuoka H, Abe M, Toma M, Tamura T, Haruna Y, Imai Y, Teramukai S, Fukushima M, Kita T. Long-term outcomes of coronary-artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. Circulation. 2008; 118[suppl]:S199-S209.

冠動脈ステント品目一覧

No.	種別	製品名	企業名	承認番号
①	DES	XIENCE V 薬剤溶出ステント	アボット バスキュラー ジャパン	22200BZX00076000
		PROMUS 薬剤溶出ステント		22200BZX00077000
②	DES	Cypher ステント	ジョンソン・エンド・ジョンソン	21600BZY00136000
		Cypher Select+ステント		22200BZX00075000
③	DES	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	21900BZX00340000
		タクサス リバティー ステントシステム		22100BZX00049000
④	DES	エンデバーコロナリーステントシステム	日本メドトロニック	22100BZX00247000
		エンデバースプリントコロナリーステントシステム		22200BZX00074000
⑤	DES	ノボリ	テルモ	22300BZX00141000
⑥	BMS	S-Stent コロナリーステントシステム	日本バイオセンサーズ	21800BZY10216000
⑦	BMS	ツナミ	テルモ	21600BZZ00140000
⑧	BMS	コロフレックス	ビー・ブラウンエースクラップ	22100BZY00002000
⑨	BMS	デュラフレックスコロナリーステント	グッドマン	21500BZY00516000
⑩	BMS	MULTI-LINK ゼータ コロナリーステントシステム	アボット バスキュラー ジャパン	21600BZY00191000
		MULTI-LINK ピクセルステント		21700BZY00036000
		MULTI-LINK ビジョン コロナリーステントシステム		21700BZY00468000
		MULTI-LINK ミニビジョン コロナリーステントシステム		22000BZX00972000
⑪	BMS	エクスプレス コロナリーステント	ボストン・サイエンティフィック ジャパン	21500BZY00575000
		リバティー コロナリーステント		21800BZY10240000
⑫	BMS	ドライバーコロナリーステントシステム	日本メドトロニック	21600BZY00298000
		マイクロドライバーコロナリーステントシステム		21800BZY10179000
		ドライバースプリントコロナリーステントシステム		22200BZX00122000
		マイクロドライバースプリントコロナリーステントシステム		22200BZX00109000

DES：薬剤溶出ステント　　BMS：ベアメタルステント

別添1

薬剤溶出ステント（DES）

現行（取消線：削除）	改訂案（下線：追記）
【警告】 （該当記載なし）	【警告】 ・保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者に対しては、緊急時等を除き、循環器内科医及び心臓外科医らで適用の有無を検討し、患者の背景因子から冠動脈バイパス手術が高リスクと判断され、且つ病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に限ること。
（該当記載なし）	・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を有する患者へのステント治療にあたっては、心臓外科医と連携を図りながら適切に実施すること。［これらの背景や病変を有する患者へのステント治療は、冠動脈バイパス手術に比べ、十分な治療効果が得られないとの報告がある。］
	・急性心筋梗塞患者又は急性心筋梗塞発症後心筋酵素値が正常に回復していない患者には慎重に適用すること。
1. リスク低減措置 (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。	1. リスク低減措置 (1) 同左 (2) 同左

別添2－1

(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場合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ので、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。	(3) 同左
(4) 省略	(4) 省略
(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。	(5) 同左
【禁忌・禁止】 患者における禁忌	【禁忌・禁止】 患者における禁忌
・抗血小板療法及び／又は抗凝固療法を禁忌とされる患者。	・ 同左
・バルーン拡張による血管形成術、あるいはステント又はデリバリーシステムの適切な留置術が不可能な病変を有する患者。	・ 同左
・本品の構成部品であるコバルトクロム合金 L-605（主要素としてコバルト、クロム、タングステン及びニッケルを含む）に過敏症を有することが判明している患者、又は禁忌とする患者。[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可能性がある。]	・ 同左
・本品に用いられる薬剤エベロリムス、アクリル系ポリマーもしくはフルオロポリマーに過敏症を有することが判明している患者、又は禁忌とする患者。	・ 同左
~~・急性心筋梗塞患者の症状があるか、急性心筋梗塞発症後心筋酵素値が正常に回復していない患者。~~	（削除）
~~・冠動脈バイパス手術（CABG）がより好ましい患者。~~	（削除）
~~・伏在静脈グラフト、保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者。~~	（削除）

【使用上の注意】 重要な基本的注意 （該当記載なし）	【使用上の注意】 重要な基本的注意 ・本品を使用する際は、日本循環器学会作成の「冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン（冠動脈バイパス術の適応を含む）―待機的インターベンション―（仮称）」等の最新の情報を参考に行うこと。 （←この文面については、ガイドライン完成後に追記予定）

ベアメタルステント（BMS）

現行（取消線：削除）	改訂案（下線：追記）
【警告】	【警告】
（該当記載なし）	・保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者に対しては、緊急時等を除き、循環器内科医及び心臓外科医らで適用の有無を検討し、患者の背景因子から冠動脈バイパス手術が高リスクと判断され、且つ病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクと判断された場合に限ること。
（該当記載なし）	・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を有する患者へのステント治療にあたっては、心臓外科医と連携を図りながら適切に実施すること。［これらの背景や病変を有する患者へのステント治療は、冠動脈バイパス手術に比べ、十分な治療効果が得られないとの報告がある。］
1） 省略	1） 省略
~~2） 本品は血管内に留置して使用されるものであり、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ことがある。このような場合には、ステント本来の効果が減弱するおそれがあるとする報告があるので、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。~~	2）（削除）
3）～6） 省略	3）～6） 省略
7） ステント留置術中は常時、緊急冠動脈バイパス術に移行できるよう準備しておくこと。［術中の不具合・有害事象によっては緊急バイパス術が必要になることがある。］	7） 同左
【禁忌・禁止】	【禁忌・禁止】
・抗血小板療法ないし抗凝血療法が禁忌とされた患者。	・ 同左
・高度の蛇行または高度の石灰化等が病変部又はその手前の血管に認められ、十分に前拡張を行うことができない患者。	・ 同左
~~・一週間以内に急性心筋梗塞を起こした事のある患者。~~	・（削除）
（該当記載なし）	・本品の構成部品であるステンレススチール SUS 316L に過敏症を有することが判明している患者。［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可能性がある。］

別添2－2

【使用上の注意】 重要な基本的注意 （該当記載なし） 使用注意（次の患者には慎重に適用すること） ~~②以下の項目に該当する患者への本品の安全性及び有効性は確立していない。~~ ~~・最近、急性心筋梗塞を発症した患者~~ ~~・左冠動脈主幹部、冠動脈入口部、または分岐部に病変のある患者~~ （該当記載なし）	【使用上の注意】 重要な基本的注意 ・本品を使用する際は、日本循環器学会作成の「冠動脈疾患におけるインターベンション治療の適応ガイドライン（冠動脈バイパス術の適応を含む）―待機的インターベンション―（仮称）」等の最新の情報を参考に行うこと。 （←この文面については、ガイドライン完成後に追記予定） 使用注意（次の患者には慎重に適用すること） ・（削除） ・（削除） ・急性心筋梗塞患者又は急性心筋梗塞発症後心筋酵素値が正常に回復していない患者。

Appendix 1

Patient information (cf. chapter 4.1)

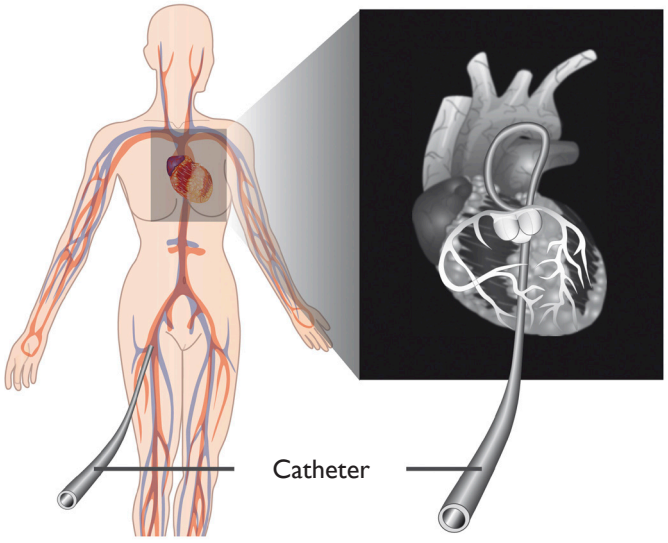
Dear Madam, Dear Sir,

You have been advised to undergo coronary angiography. This examination provides an X-ray image of the coronary arteries, the blood vessels that supply blood to your heart. Coronary angiography reveals the presence of coronary artery disease (CAD), a condition that leads to narrowing or blockage of the coronary arteries. The results of this examination will help your physician to identify the best treatment for you.

Please carefully consider the following information and share your thoughts with your referring physician, your family or close friends. Do not hesitate to ask for further information and explanation if needed. The physician who has proposed that you undergo coronary angiography will certainly provide additional information, as desirable. Keep in mind that after the angiogram, there is no time constraint to make a decision regarding further therapy. This brief commentary is aimed at providing you with the elements necessary to make an informed decision before proceeding to the formal informed consent procedure. Both are necessary to give us the opportunity to provide care for you.

What is significant about coronary artery disease? (CAD)

The coronary arteries represent a tree of vessels providing blood to the heart itself, which is essentially a muscle pumping blood and oxygen through the body. A disease known as "atherosclerosis" affects the wall of the coronary arteries, and their typically smooth inner surfaces become irregular and thickened by a bulky plaque. In certain areas, this may restrict the free flow of blood. A significant reduction in blood supply to the heart causes angina or ischaemic chest pain, while the sudden total interruption of blood to part of the heart can result in a heart attack or myocardial infarction. As it occurs and soon afterwards, infarction implies a risk of dying, or subsequently reduced heart function that may limit physical capacity and shorten survival in the long term.



The diagnosis of CAD by coronary angiography is aimed at selecting a treatment that will reduce the risk of death and infarction, maintaining normal cardiac function and improving quality of life by relieving angina.

Cardiac catheterization and angiography are performed in a sterile catheterisation room. Following local anesthesia of the skin, a long, thin and flexible tube called a catheter is inserted into a blood vessel in the groin or the wrist and it is then advanced as far as the heart. A special dye is injected inside the coronary arteries through a catheter to make them visible on an X-ray. Coronary angioplasty can be performed immediately after diagnostic angiography in some cases.

How is CAD treated?

According to the severity and localisation of CAD in your case, physicians may propose one of three alternatives. These are considered complimentary to the fundamental lifestyle related measures you must undertake yourself, such as adhering to a healthy diet, engaging in regular physical activity and smoking cessation.

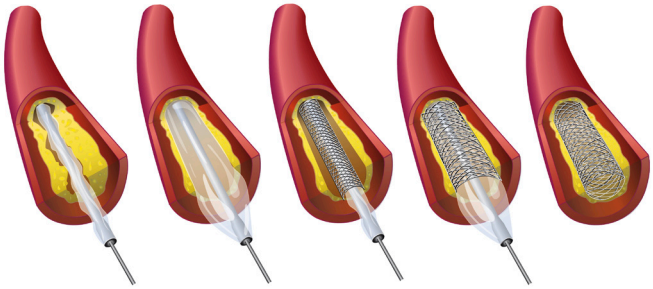
1. Medical treatment

Medical treatment means that you will take medications as prescribed - in many cases for life - to alleviate your heart condition in spite of diseased arteries. There is good evidence that the correct medications provide protection against the occurrence of major cardiac problems (death or heart attack) and will allow you to function according to your general conditions and age, with an acceptable quality of life. Lifestyle changes and medications may be sufficient for long term treatment of your condition although you may have to undergo angioplasty or surgery at a later stage, depending on your response to medications or progression of your condition.

2. Percutaneous Coronary Intervention (PCI) or angioplasty

This procedure is used to widen a narrowed artery or re-open a totally blocked artery. So-called stented angioplasty or stenting is accomplished by inserting a metallic mesh tube called a stent which remains in the coronary artery wall to keep the vessel open. One or more stents may be

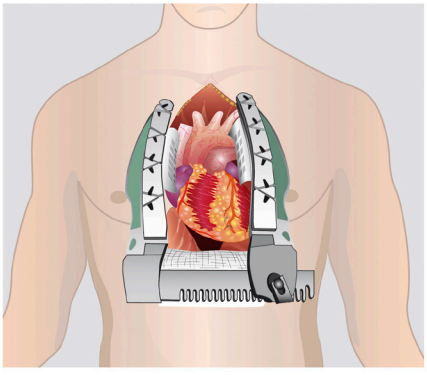
necessary to treat your disease. This intervention takes place through a small, 2-3 mm incision in the groin, the wrist or forearm. Like coronary angiography, angioplasty is usually performed under local anesthesia, and you will remain fully awake or mildly sedated. Angioplasty may take 15 minutes in the simplest case, and up to 2 or 3 hours in complicated cases. After uncomplicated angioplasty, the hospital stay is limited to 24 to 48 hours.

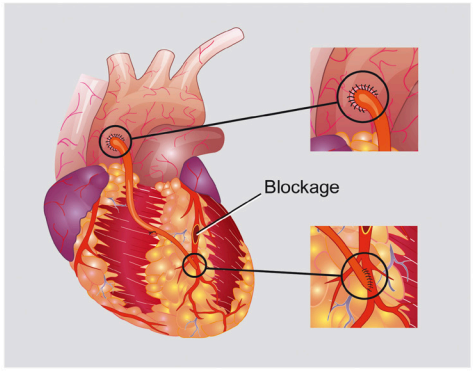


Angioplasty: an expandable balloon catheter is placed at the site of the artery obstruction and inflated, this presses the plaque against the artery wall, and the balloon is then removed. A second balloon catheter carrying a metallic mesh called a stent is inflated at the same site, the stent is deployed against the artery wall and remains there intact, while the balloon is removed.

3. Coronary artery bypass grafting (CABG) or bypass surgery

Bypass surgery is a major operation under general anesthesia which requires the opening of the chest. During the operation, the heart may be stopped and the patient supported with a heart lung machine (cardiopulmonary bypass) to allow the surgeon to perform the bypass(es) operation. Alternatively, the operation can be performed on the beating heart without resorting to a cardiopulmonary bypass.





A coronary artery bypass operation consists of inserting an extra vessel which detours the blocked segment of vessel to restore blood supply to the heart. The best vessels used for bypassing are the mammary arteries from the inner wall of the front of the chest, and surgeons often also use veins from the leg or arteries from the forearm. Altogether a bypass operation takes 3 to 5 hours. After uncomplicated bypass surgery, the hospital stay ranges from 7 to 12 days. Rehabilitation is recommended after 4-6 weeks of recovery to return to normal activities.

Angioplasty: advantages and disadvantages at a glance

The major advantages of angioplasty relate to its less intrusive nature compared to surgery. Angioplasty causes less inconvenience and results in a shorter hospital stay, thereby permitting a more rapid return to normal activities.

The downside of angioplasty is its imperfect ability to maintain a wide open coronary vessel in the long term. Indeed, within the first year after angioplasty and if a stent is used, there is up to 1 in 10 chance that repeat angioplasty will be required since the stent may become partially blocked. Angioplasty can be repeated several times, but requires coronary angiography each time. Furthermore, after stented angioplasty, specific medication is required for one year or more to increase blood fluidity and prevent clot formation. This may interfere with undergoing other operations if needed. This medication is associated with a small increased risk of superficial or internal bleeding.

Generally, angioplasty is more appropriate for less severe cases, repeat angiography and stenting are required in 10% to 20% of cases in the first two years, and it may happen that bypass surgery will be needed later.

Bypass surgery: advantages and disadvantages at a glance

Compared with angioplasty, the major advantage of bypass surgery is its long-lasting efficacy in controlling angina. Bypass surgery may provide longer survival in some specific cases, i.e. patients with very severe coronary artery disease, those with diabetes, kidney failure, or those who have suffered previous heart attacks and have a weakened heart muscle. The risk of dying, suffering from myocardial infarction, stroke or other severe complications during the hospital stay can be reliably estimated and should be clearly explained by the surgeon in your care. Trauma related to the opening of the chest and the healing of other scars remain the most uncomfortable aspects of bypass surgery. Generally, bypass surgery is more appropriate for more severe cases of CAD. The operation is more invasive than angioplasty but offers a single treatment that may solve your problem in the long term. Some bypass grafts may become blocked or close as early as one year after the operation and their ability to remain open varies according to the graft material used. While an arterial graft to the left coronary artery remains open in roughly 90% of the cases after 10 years, 50% of vein grafts may close after 5 years, thereby requiring angioplasty or even, in rare cases, a second operation.

You must understand that a regime of medications is necessary after both angioplasty and bypass surgery, and that maintaining a healthy lifestyle is essential. This will include smoking cessation and participation in specific psycho-physical rehabilitation programs to reduce the risk of further problems in the future.

Lastly, please consider the following.
Your decision should be made after carefully considering all relevant information. Today, while you think about the meaning of life, health and disease, please consider that:

- In medicine, there are options that may prove more appropriate than others, but very often different options can apply to the same case. Absolute and unequivocal indications for medical treatment, angioplasty or bypass surgery are infrequent, but do exist. In that case, your physician may not leave you with many choices.
- Any recommendation proposed by your physician is based entirely on the intention of offering you the best care for your particular case, without consideration of any other interest. Take your time to decide; in your case, treatment is not an emergency.
- Success rates and complication rates are supported by extensive knowledge and experience derived from more than 40 years of research and practice. The options that are proposed to you represent established therapies. Any aspect of your treatment that would be experimental will be explained to you specifically.
- In this hospital both treatment alternatives, angioplasty and surgery, are available on site.
- In this hospital only angioplasty is available on site. Your case and the possibility of surgical treatment, has been discussed with Dr_____from the_____hospital with whom you can meet on _____(days)_____ from _____to _____(hours).

Sincerely,
On behalf of your cardiologists.

_____
Contact cardiologist(s) of the institution

_____
Contact cardiac surgeon(s) of the institution

IFU記載状況一覧（BMS_LMT）

企業名	製品名	記載内容	IFUでの記載状況
日本バイオセンサーズ	S-Stent コロナリーステントシステム	【使用上の注意】 1)使用注意 ②以下の項目に該当する患者への本品の安全性及び有効性は確立していない。 ・左冠動脈主幹部、冠動脈入口部、または分岐部に病変のある患者	【Use In Special Populations】 ・Patient lesions located in the left main coronary artery, ostial lesions or lesions located at a bifurcation.
テルモ	ツナミ	【禁忌・禁止】 ＜使用方法＞ ・バイパス又は側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部にしようしないこと。[急性冠閉塞の可能性がある。] ・冠動脈入口部又は主要な側枝をもつ病変に使用しないこと。[急性冠閉塞の可能性がある。]	
ビー・ブラウンエースクラップ	コロフレックス	【禁忌・禁止】 ・バイパスまたは側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部に病変が認められる患者へのステント留置 ・標的病変が冠動脈入口部もしくは主要な側枝に存在し、ステントにより分岐部が覆われてしまう場合。	【Contraindications】 ・Treatment of the left main stem. ・Ostial lesions. ・Lesions in an area in which larger side branches are affected. A large side branch is defined as a vessel in which a Bypass would be placed if it were blocked.
グッドマン	デュラフレックスコロナリーステント	【禁忌・禁止】 適用病変における禁忌 ・バイパスまたは側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部 ・病変部位が冠動脈入口部もしくは主要な側枝にあり、ステントによりその分岐部が覆われてしまう場合	【Contraindications】 ・Patients with unprotected left main lesions. ・Lesions involving a bifurcation and/or inclusion of a major side branch.

別添4－1

IFU記載状況一覧（BMS_LMT）

企業名	製品名	記載内容	IFUでの記載状況
アボット バスキュラー ジャパン	MULTI-LINK ゼータ コロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 病変における禁忌 ・標的病変が、主要な側枝（それが閉塞した場合にバイパス手術 を行う可能性のある血管）にかかる部位にある場合。 ・左前下行枝（LAD）または左回旋枝（LCX）の入口部 2.0mm前後、またはバイパスや側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部（LMT）	【5.0 Warnings】 ・Target lesions in an area involving a major side branch. A major side branch is defined as a vessel that would be bypassed if it were occluded. ・Stents should not be placed within 2.0 mm of origin of left anterior descending or circumflex artery, or within 2.0 mm of an unprotected left main.
	MULTI-LINK ピクセルステント	【禁忌・禁止】 病変における禁忌 ・標的病変が、主要な側枝（それが閉塞した場合にバイパス手術 を行う可能性のある血管）にかかる部位にある場合。 ・左前下行枝（LAD）または左回旋枝（LCX）の入口部 2.0mm前後、またはバイパスや側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部（LMT）	【5.0 Warnings】 ・Target lesions in an area involving a major side branch. A major side branch is defined as a vessel that would be bypassed if it were occluded. ・Stents should not be placed within 2.0 mm of origin of left anterior descending or circumflex artery, or within 2.0 mm of an unprotected left main.
	MULTI-LINK ビジョン コロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 病変における禁忌 ・標的病変が、主要な側枝（それが閉塞した場合にバイパス手術 を行う可能性のある血管）にかかる部位にある場合。 ・左前下行枝（LAD）または左回旋枝（LCX）の入口部 2.0mm前後、または保護されていない左冠動脈主幹部(LMT)から2.0mm前後の位置での留置。	【5.0 Warnings】 ・Target lesions in an area involving a major side branch. A major side branch is defined as a vessel that would be bypassed if it were occluded. ・Stents should not be placed within 2.0 mm of origin of left anterior descending or circumflex artery, or within 2.0 mm of an unprotected left main.
	MULTI-LINK ミニビジョン コロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 病変における禁忌 ・標的病変が、主要な側枝（それが閉塞した場合にバイパス手術 を行う可能性のある血管）にかかる部位にある場合。 ・左前下行枝（LAD）または左回旋枝（LCX）の入口部 2.0mm前後、または保護されていない左冠動脈主幹部(LMT)から2.0mm前後の位置での留置。	【5.0 Warnings】 ・Target lesions in an area involving a major side branch. A major side branch is defined as a vessel that would be bypassed if it were occluded. ・Stents should not be placed within 2.0 mm of origin of left anterior descending or circumflex artery, or within 2.0 mm of an unprotected left main.

IFU記載状況一覧（BMS_LMT）

企業名	製品名	記載内容	IFUでの記載状況
ボストン・サイエンティフィック ジャパン	エクスプレス コロナリーステント	【使用上の注意】 (8)本品の安全性と有効性は、次のいずれかの特長を持つ患者で確立していない。 ③プロテクトされていない左冠動脈主幹部、開口部、または分岐部に病変のある患者	【7 Patient Selection And Treatment】 （7.2 Specific Patient Populations） ・Patients with lesions located in the unprotected left main coronary artery, ostial lesions, or lesions located at a bifurcation.
	リバティー コロナリーステント	【使用上の注意】 (1)本品の安全性と有効性は、以下のいずれかの特徴を持つ患者で確立していない: ③保護されていない左冠動脈主幹部、入口部、または分岐部に病変のある患者	【8 Patient Selection And Treatment】 （8.2 Specific Patient Populations） ・Patients with lesions located in the unprotected left main coronary artery, ostial lesions, or lesions located at a bifurcation.

IFU記載状況一覧（BMS_LMT）

企業名	製品名	記載内容	IFUでの記載状況
日本メドトロニック	ドライバーコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・バイパスまたは側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部に病変が認められた患者 【使用上の注意】 1.警告 11)本品の安全性と有効性は以下の特徴をもつ患者で確認していない。 ・病変部位が冠動脈入口部もしくは主要な側枝におよび、ステントによりその分岐部が覆われてしまう場合	該当記載無し
	マイクロドライバーコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・バイパスまたは側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部に病変が認められた患者 【使用上の注意】 1.警告 11)本品の安全性と有効性は以下の特徴をもつ患者で確認していない。 ・病変部位が冠動脈入口部もしくは主要な側枝におよび、ステントによりその分岐部が覆われてしまう場合	該当記載無し
	ドライバースプリントコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・バイパスまたは側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部に病変が認められた患者 【使用上の注意】 1.警告 11)本品の安全性と有効性は以下の特徴をもつ患者で確認していない。 ・病変部位が冠動脈入口部もしくは主要な側枝におよび、ステントによりその分岐部が覆われてしまう場合	該当記載無し
	マイクロドライバースプリントコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・バイパスまたは側副血行等により保護されていない左冠動脈主幹部に病変が認められた患者 【使用上の注意】 1.警告 11)本品の安全性と有効性は以下の特徴をもつ患者で確認していない。 ・病変部位が冠動脈入口部もしくは主要な側枝におよび、ステントによりその分岐部が覆われてしまう場合	該当記載無し

IFU記載状況一覧（BMS_AMI）

企業名	製品名	記載内容	IFUでの記載状況
日本バイオセンサーズ	S-Stent コロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・1週間以内に急性心筋梗塞を起こした事のある患者 【使用上の注意】 1)使用注意 ②以下の項目に該当する患者への本品の安全性及び有効性は確立していない。 ・最近、急性心筋梗塞を発症した患者	【Use In Special Populations】 ・Patients with a recent acute myocardial infarction where there is evidence of thrombus or poor flow.
テルモ	ツナミ	【禁忌・禁止】 ＜適用対象（患者）＞ ・術前1週間以内に急性心筋梗塞の認められた患者。[急性血栓閉塞の可能性がある。]	
ビー・ブラウンエースクラップ	コロフレックス	【禁忌・禁止】 ・術前1週間以内に急性心筋梗塞が発症した患者。	【Contraindications】 ・Operation shortly after myocardial infarction where there are indications of thrombus or poor flow behaviour.
グッドマン	デュラフレックスコロナリーステント	【禁忌・禁止】 適用患者における禁忌 ・術前1週間以内に急性心筋梗塞の認められた患者	【Contraindications】 ・Patients who have experienced a myocardial infarction within the past 72 hours.
アボット バスキュラー ジャパン	MULTI-LINK ゼータ コロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 患者における禁忌 ・1週間以内に急性心筋梗塞を起こしたことのある患者	該当記載無し
	MULTI-LINK ピクセルステント	【禁忌・禁止】 患者における禁忌 ・1週間以内に急性心筋梗塞を起こしたことのある患者	【5.0 Warnings】 ・Patients who have experienced a recent (less than 1 week) acute myocardial infarction.
	MULTI-LINK ビジョン コロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 患者における禁忌 ・1週間以内に急性心筋梗塞を起こしたことのある患者	【6.0 Precautions】 ・Who have experienced a recent (less than 1 week) acute myocardial infarction.
	MULTI-LINK ミニビジョン コロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 患者における禁忌 ・1週間以内に急性心筋梗塞を起こしたことのある患者	【5.0 Warnings】 ・Patients who have experienced a recent (less than 1 week) acute myocardial infarction.

IFU記載状況一覧（BMS_AMI）

企業名	製品名	記載内容	IFUでの記載状況
ボストン・サイエンティフィック ジャパン	エクスプレス コロナリーステント	【使用上の注意】 (8)本品の安全性と有効性は、次のいずれかの特長を持つ患者で確立していない。 ⑤発症間もない急性心筋梗塞患者で、血栓または血流不良を示す形跡のある患者	【7 Patient Selection And Treatment】 （7.2 Specific Patient Populations） ・Patients with a recent acute myocardial infarction where there is evidence of thrombus or poor flow.
	リバティー コロナリーステント	【使用上の注意】 (1)本品の安全性と有効性は、以下のいずれかの特徴を持つ患者で確立していない: ⑤発症後間もない急性心筋梗塞患者で、血栓または血流不良を認める患者	【8 Patient Selection And Treatment】 （8.2 Specific Patient Populations） ・Patients with a recent acute myocardial infarction where there is evidence of thrombus or poor flow.
日本メドトロニック	ドライバーコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・急性心筋梗塞の認められた患者	該当記載無し
	マイクロドライバーコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・急性心筋梗塞の認められた患者	該当記載無し
	ドライバースプリントコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・急性心筋梗塞の認められた患者	該当記載無し
	マイクロドライバースプリントコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・急性心筋梗塞の認められた患者	該当記載無し

IFU記載状況一覧（DES_LMT）

企業名	製品名	記載内容	IFUでの記載状況
アボット バスキュラー ジャパン	XIENCE V 薬剤溶出ステント PROMUS 薬剤溶出ステント	【禁忌・禁止】 患者における禁忌 ・伏在静脈グラフト、保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に病変が認められる患者。	【5.0 Precautions】 （5.7 Lesion/Vessel Characteristics） ・Lesions located in unprotected left main coronary artery, ostial lesions, chronic total occlusions, lesions located at a bifurcation.
ジョンソン・エンド・ジョンソン	Cypherステント Cypher Select+ステント	【禁忌・禁止】 本品を次のような病変に使用しないこと。 ・左冠動脈主幹部、入口部、あるいは分岐部病変	【5. Precautions】 （5.6. Lesion/Vessel Characteristics） ・Patients with lesions located in the left main coronary artery, ostial lesions, or lesions located at a bifurcation.
ボストン・サイエンティフィック ジャパン	TAXUS エクスプレス 2 ステント	【禁忌・禁止】 1. 適用対象（患者） (2)冠動脈へのステント留置は以下の患者では禁忌である。 ⑨病変が伏在静脈グラフト内、保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に位置する患者。	【5 Precautions】 ・Patients with lesions located in the saphenous vein grafts, in the unprotected left main coronary artery, ostial lesions, or lesions located at a bifurcation.
	タクサス リバティー ステントシステム	【禁忌・禁止】 1. 適用対象（患者） (2)冠動脈へのステント留置は以下の患者では禁忌である。 ⑨病変が伏在静脈グラフト内、保護されていない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部に位置する患者。	【6 Precautions】 ・Patients with lesions located in the saphenous vein grafts, in the unprotected left main coronary artery, ostial lesions, or lesions located at a bifurcation.

別添4－3

IFU記載状況一覧（DES_LMT）

企業名	製品名	記載内容	IFUでの記載状況
日本メドトロニック	エンデバーコロナリーステント システム	【禁忌・禁止】 ・大伏在静脈グラフト、保護されていない左冠動脈主幹部、入口部又は分岐部に病変が認められる患者	【5 Precautions】 （5.7 Lesion/Vessel Characteristics） ・Patients with lesions located in saphenous vein grafts, in the unprotected left main coronary artery, ostial lesions, or lesions located at a bifurcation.
	エンデバースプリントコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 ・大伏在静脈グラフト、保護されていない左冠動脈主幹部、入口部又は分岐部に病変が認められる患者	【5 Precautions】 （5.7 Lesion/Vessel Characteristics） ・Patients with lesions located in saphenous vein grafts, in the unprotected left main coronary artery, ostial lesions, or lesions located at a bifurcation.
テルモ	ノボリ	【禁忌・禁止】 ＜使用方法＞ ・バイパス又は側副血行等により保護されていない左冠動脈主 幹部に使用しないこと。[急性冠閉塞の可能性がある。] ・冠動脈入口部又は主要な側枝をもつ分岐部の病変に使用しな いこと。[急性冠閉塞の可能性がある。]	

IFU記載状況一覧（DES_AMI）

企業名	製品名	記載内容	IFUでの記載状況
アボット バスキュラー ジャパン	XIENCE V 薬剤溶出ステント PROMUS 薬剤溶出ステント	【禁忌・禁止】 患者における禁忌 ・急性心筋梗塞患者の症状があるか、急性心筋梗塞発症後心筋酵素値が正常に回復していない患者。	【5.0 Precautions】 （5.7 Lesion/Vessel Characteristics） ・Recent acute myocardial infarction (AMI) or evidence of thrombus in the target vessel.
ジョンソン・エンド・ジョンソン	Cypherステント Cypher Select+ステント	【禁忌・禁止】 本品を次のような患者に使用しないこと。 ・72時間以内に急性心筋梗塞を発症した患者	【5. Precautions】 （5.6 Lesion/Vessel Characteristics） ・Patients with a recent acute myocardial infarction where there is evidence of thrombus or poor flow.
ボストン・サイエンティフィック　ジャパン	TAXUS エクスプレス 2 ステント	【禁忌・禁止】 1. 適用対象（患者） (2)冠動脈へのステント留置は以下の患者では禁忌である。 ③発症間もない急性心筋梗塞患者で、血栓又は血流減少の所見がある患者	【5 Precautions】 （5.7 Lesion/Vessel Characteristics） ・Patients with a recent acute myocardial infarction where there is evidence of thrombus or poor flow.
	タクサス リバティー ステントシステム	【禁忌・禁止】 1. 適用対象（患者） (2)冠動脈へのステント留置は以下の患者では禁忌である。 ③発症間もない急性心筋梗塞患者で、血栓又は血流減少の所見がある患者	【6 Precautions】 （6.7 Lesion/Vessel Characteristics） ・Patients with a recent acute myocardial infarction where there is evidence of thrombus or poor flow.
日本メドトロニック	エンデバーコロナリーステント システム	【禁忌・禁止】 1.本品は次のような患者及び病変に使用しないこと。 ・発症間もない急性心筋梗塞患者	【5 Precautions】 （5.7 Lesion/Vessel Characteristics） ・Patients with a recent acute MI or evidence of thrombus in the target vessel.
	エンデバースプリントコロナリーステントシステム	【禁忌・禁止】 1.本品は次のような患者及び病変に使用しないこと。 ・発症間もない急性心筋梗塞患者	【5 Precautions】 （5.7 Lesion/Vessel Characteristics） ・Patients with a recent acute MI or evidence of thrombus in the target vessel.
テルモ	ノボリ	【禁忌・禁止】 ＜適用対象〈患者〉＞ ・ステント留置72時間以内に心筋梗塞と診断された患者。	

別添4－4

参考資料１－１

平素より医療機器の適正使用についてご協力賜り有り難うございます。

さて、冠動脈ステントの使用については、近年の薬剤溶出性ステントや新たな抗血小板剤の登場により、冠動脈疾患における使用が広まり、また使用状況にも変化が生じているものと承知しているところです。

冠動脈ステントの有効性・安全性に関する国内外における文献報告等も数多く存在する中で、冠動脈ステントの正しい使用法（適用範囲）について、各冠動脈ステントの添付文書における記載内容を含めて、検証が必要ではないかと考えております。

そこで、冠動脈ステントの正しい使用法（適用範囲）について、科学的に整理、ご検討いただき、専門的なお立場からのご意見等を賜りたく存じますので、貴学会のご協力をお願いいたします。

平成２１年６月２６日

厚生労働省医薬食品局安全対策課長
森　和彦

社団法人日本循環器学会　理事長
小川　聡　　先生

参考資料1－2

THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY
8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: http://www.j-circ.or.jp/

平成22年2月12日

厚生労働省医薬食品局安全対策課
課長　森　和彦　殿

社団法人日本循環器学会
理事長　小　川
同　健保対策委
委員長　和　泉

拝復　平素は学会活動にご協力を賜り厚く御礼申し上げます。
さて、平成21年6月26日付文書にてご依頼いただいておりました、冠動脈ステントの正しい使用法（適用範囲）の検討ご依頼につきまして、下記の通りご回答申し上げます。ご査収賜りますようお願い申し上げます。

敬具

記

要約

1．大部分の冠動脈ステントは、急性心筋梗塞に対して【禁忌・禁止】と規定されているが、これまでの臨床試験報告、これに基づく米国・欧州の診療ガイドライン、本邦の医療現場での現状を、事実をもとに検証し考察した結果、【禁忌・禁止】としておくことは不適切であると考える。
急性心筋梗塞については、「安全性と有効性が未だ確立していない」ものとして、使用上の注意を促す特殊な患者母集団の一つとして規定することが望ましい。
薬剤溶出性ステント（DES）の使用も【禁忌・禁止】ではなく、患者の医学的、社会的背景を考慮して適応を決め、リスク・ベネフィットの十分な説明と同意の上で使用されることが必要である。

2．大部分の冠動脈ステントは、保護されていない左主幹部は【禁忌・禁止】

THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY
8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: http://www.j-circ.or.jp/

と規定されているが、これまでの臨床試験報告、これに基づく米国・欧州の診療ガイドライン、本邦の医療現場での現状を、事実をもとに検証し考察した結果、【禁忌・禁止】としておくことは不適切であると考える。
左主幹部については【原則禁忌】として、バイパス手術が原則であるが患者背景因子や病変部の解剖学的特徴からステント治療が低リスクでありバイパス手術が高リスクであると判断される場合に、代替手段として取りうることが可能になるように規定することが望ましい。

3．冠動脈ステントの【禁忌・禁止】の規定は、現状での技術・機器・薬剤の進歩により①抗血小板あるいは抗凝固療法に対する禁忌がある場合、②血管形成術バルーンを拡張することができない病変があると判断される場合、③ステンレススチールに対してアレルギー体質である場合に絞るのが適当であると考える。

4．今回の回答は現時点での検証と考察に基づいたものであるが、この領域でも技術・機器・薬剤の進歩は常に起こっており、定期的にこれらをチェックして規定を更新していくことが望ましい。

5．同じベアメタルステント（BMS）間で【禁忌・禁止】事項のような重大な項目において添付文書記載に大きな差異がみられている。今後は定期的な検討と情報公開により、このような矛盾が起こらないようにしていくことが重要である。

THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY
8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: http://www.j-circ.or.jp/

背景と考察

1．急性心筋梗塞について

ST 上昇型急性心筋梗塞に対する急性期治療において、BMS はバルーン拡張術に比べて、死亡・再梗塞は同じであったが再血行再建 TVR (target vessel revascularization) が減少した。20%超の再狭窄の問題が指摘されたが、最近のメタアナリシスでは、TVR 減少とともにハイリスク群での死亡率低下が認められた(1,2,3)。

さらに最近の無作為化比較試験 (HORIZONS-AMI) で、DES は BMS に比べて死亡、心筋梗塞、ステント血栓症は減少させないが TVR が少ないことが示された(4)。

このような結果から、欧米のガイドラインでは一定の条件を満たせば、ST 上昇型急性心筋梗塞に対するステントを用いた治療（primary PCI）は class I の recommendation になっている(5)。DES については 2009 年、class IIb から IIa に引き上げられた(6)。あるいは新たに class IIa に加えられた。

BMS と DES の比較では、総じて TVR が少ないメリットが DES にあるが、HORIZON-AMI 研究での観察期間は 1 年間でありそれ以上の長期成績については不明である。さらに、DES には抗血小板薬の投与期間の問題が残っている。現状では、長期投与による金銭的問題、コンプライアンスの不良などの社会的問題、易出血性などの医学的問題等を十分考慮して DES の適応を決めるべきである。

2．保護されていない左主幹部に対するステント使用

大部分が再狭窄率の減少した DES を用いた臨床試験であるが、本邦での大規模観察研究として j-Cypher が報告され、入口部／幹部での長期予後は比較的良好であったが、分岐部への留置症例でのイベントが相対的に多いという結果であった(7)。

昨年、欧州・米国で外科医・循環器内科医が合同で症例を集積して適応を判定し、CABG・ステント留置のどちらも可能と判断された多数例について RCT を行った重要な臨床研究 SYNTAX の結果が発表された(8)。この報告ではいずれも CABG の冠動脈イベントが少ない結果であった。しかしながら死亡・再梗塞の頻度に差はなく、おもに TVR による予後の差になっていたこと、これだけの重症例を対象としているにもかかわらず PCI 群の

THE JAPANESE CIRCULATION SOCIETY
8th Floor. CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: http://www.j-circ.or.jp/

イベント発生が1年で18%弱に抑えられていたことが注目された。2年後の予後が2009年9月European Society of Cardiologyの年次学術集会で発表された。ここでもMACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular event)はCABG群の方が少なかった。内訳をみるとこの差の大部分はステント群でのTVR施行率からなっていたが、再梗塞はステント群で、脳卒中はバイパス群で有意に多い結果であった。Composit Safety Endpoint (death, MI, stroke)は両群で同等であった。また、CREDO-KyotoのサブPCIはCABGと比較して有意に死亡率・心筋梗塞発症率が高かった（京都大学：未発表データ）。

PCIはCABGに比べて低侵襲であるため、冠動脈病変形態からみた重症度で低リスクの群ではCABGの代替治療になりうる可能性が示唆された。この結果に基づき、2009年11月にACC/AHAは診療ガイドライン(9)の更新を行い、保護されていない左主幹部 (ULMA) に対するPCIはrecommendation class IIIからIIbに引き上げられた(6)。しかしながら、ACC/AHAの他にSCAI (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions), STS (Society of Thoracic Surgeons), AATS (American Association for Thoracic Surgery, ASNC (American Society of Nuclear Cardiology)を加えてのタスクフォースで2009年春に報告されたACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization (10) では、ULMCAに対するCABGは適切と判断されたのに対してPCIは不適切となっている。

このような結果から、ULMCAに対する治療については原則CABGとして、【禁止】を省いて【原則禁忌】のみにすべきである。

しかしながら病変形態や患者背景因子を総合的に判断してPCIが低リスクでCABGが高リスクの場合には選択しうる代替治療法として位置付けることは可能であると考えられる。

また、SYNTAXもまだ2年の観察期間の結果をみているにすぎないので、最終目標である5年目のデータにより結果が変わってくる可能性もあることに留意しておく必要がある。

以上

8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: http://www.j-circ.or.jp/

【ガイドライン、参考文献など】

1. Pasceri V, Patti G, Speciale G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Meta-analysis of clinical trials on use of drug-eluting stents for treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J. 2007;153:749-54.

2. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehilli J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvänne M, Suttorp MJ, Violini R, Schömig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2007 ;28:2706-13.

3. De Luca G, Stone GW, Suryapranata H, Laarman GJ, Menichelli M, Kaiser C, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Dirksen MT, Spaulding C, Pittl U, Violini R, Percoco G, Marino P. Efficacy and safety of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol. 2009;133:213-22.

4. Stone GW, Lansky AJ, Pocock SJ, Gersh BJ, Dangas G, Wong SC, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Ochala A, Kellock A, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2009 ;360:1946-59.

5. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 2008;117:296-329.

6. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). Circulation. 2009;120:2271-306.

7. Mamoru Toyofuku, MD; Takeshi Kimura, MD; Takeshi Morimoto, MD; Yasuhiko Hayashi, MD; Hiroaki Ueda, MD; Kazuya Kawai, MD; Yoichi Nozaki, MD; Shinichi Hiramatsu, MD; Akira Miura, MD; Yoshiaki Yokoi, MD; Shinichiro Toyoshima, MD; Hitoshi Nakashima, MD; Kazuo Haze, MD; Masaru Tanaka, MD; Shunsuke Take, MD; Shigeru Saito, MD; Takaaki Isshiki, MD; Kazuaki Mitsudo, MD; on Behalf of the j-Cypher Registry Investigators. Three-Year Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent

8th Floor, CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Kyoto 604-8172 JAPAN
Phone: +81-(0)75-257-5830 Fax: +81-(0)75-213-1675
E-mail: admin@j-circ.or.jp Website: http://www.j-circ.or.jp/

Implantation for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease: Insights From the j-Cypher Registry Circulation. 2009;120:1866-1874

8. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961-72.
9. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2006;47:e1-e121.
10. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation*. 2009;119:1330-1352.