

別添

薬食審査発第 0420004 号
薬食安発第 0420002 号
平成 19 年 4 月 20 日

(別記 1) 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

チクロピジン塩酸塩製剤の適正使用について

標記については、従来より、薬剤溶出型冠動脈ステントに係る標準的な抗血小板療法として使用されるチクロピジン塩酸塩製剤の適正使用に係る医療機関等への注意喚起の徹底等につき、対応をお願いしてきたところですが、本年 3 月に新たな薬剤溶出型冠動脈ステント「TAXUS エクスプレス 2 ステント：承認番号 21900BZX00340000」（以下「本件ステント」という。）が承認され、本件ステントに係るチクロピジン塩酸塩製剤の投与期間については、臨床試験等の結果から術後少なくとも 6 ヶ月間の投与が推奨されたところです。

従来より、薬剤溶出型冠動脈ステント留置術と併用されるチクロピジン塩酸塩製剤による血栓性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症及び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が図られてきたと承知してはいますが、本件ステントの販売に合わせて、これまでの取組みに加え、下記のとおり薬事法第 77 条の 3 第 1 項に基づく情報の収集及び提供等の徹底方御配慮をお願いします。

記

1. 本件ステント製造販売業者との連携による医療機関への情報提供の実施に

ついて

- (1) 本件ステント留置術を行った医療機関に引き続き患者が入通院する場合には、本件ステント製造販売業者と連携し、チクロピジン塩酸塩製剤については、本件ステント留置後少なくとも6ヶ月間の投与が推奨されたこと、また、投与開始後2ヶ月間は、原則として2週間に1回、血球算定等の臨床検査が実施されるべきことなど、チクロピジン塩酸塩製剤の適正使用のために必要な情報提供を速やかに行うこと。
- (2) 患者の転院先医療機関における安全対策を徹底するため、本件ステント製造販売業者より患者情報の提供を受けた際には、転院先医療機関に対し、上記(1)と同様、必要な情報提供を速やかに行うこと。

2. 本件ステント製造販売業者と連携して行う安全対策の期限について

1. (2)に掲げる本件ステント製造販売業者と連携して行う安全対策の期限については、当面平成20年3月末日までとするが、期間終了後においても、本件ステント製造販売業者と連携し、チクロピジン塩酸塩製剤及び本件ステントに関する適正使用情報を収集し、医療機関等に対する適切な情報提供の実施に努めるものとする。

別記 1

第一三共株式会社 代表取締役社長

マルコ製薬株式会社 代表取締役 竹市 清男

日医工株式会社 代表取締役社長

テイコクメディックス株式会社 代表取締役社長 石川 弘道

キョーリンメディオ株式会社 代表取締役社長

サンド株式会社 代表取締役 中道 淳一

小林化工株式会社 代表取締役社長

沢井製薬株式会社 代表取締役社長 澤井 弘行

株式会社三和化学研究所 代表取締役社長

大洋薬品工業株式会社 代表取締役社長 新谷 重樹

辰巳化学株式会社 代表取締役社長

鶴原製薬株式会社 代表取締役社長

東和薬品株式会社 代表取締役社長 吉田 逸郎

日清キョーリン製薬株式会社 代表取締役社長 松田 孝

日新製薬株式会社 代表取締役 大石 俊樹

ニプロファーマ株式会社 代表取締役会長

日本薬品工業株式会社 代表取締役社長

メディサ新薬株式会社 代表取締役社長 岩佐 孝

株式会社陽進堂 代表取締役 下村 健三

機械器具7 内臓機能代用器
高度管理医療機器 冠動脈ステント 36035004
TAXUS エクスプレス2 ステント

再使用禁止

【警告】

1. リスク低減措置

- (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、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、生命にかか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。
 - ① 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他の抗血小板療法を検討すること。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。
 - ② 6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。
 - ③ 本品留置後の抗血小板療法や抗凝固療法により、出血、血腫が現れることがある。
 - ④ 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、以下の点に十分に留意すること。

- 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。
- 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. 適用対象(患者)

TAXUS エクスプレス2 ステント(以下、本品という)の使用には、血栓症(急性、亜急性、遅発性)、血管合併症、出血事象などの冠動脈ステント留置に関連するリスクが伴うので患者の選別は慎重に行うこと。

3. 使用方法

- (1) 無菌性維持のために、使用前に包装を開けたり破損したりしないこと。
- (2) 冠動脈内にある間、ガイドングカテーテル内へ未拡張のステントを引き戻そうとしてはならない。[ステントを破損したり、ステントがバルーンから外れてしまうことがある。] ガイドングカテーテルを含むステントデリバリーシステム全体を抜去すること。
- (3) 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、カテーテルの損傷、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ことがある。
- (4) 併用する医薬品及び医療機器の添付文書を必ず参照すること。

【禁忌・禁止】

1. 適用対象(患者)

- (1) 本品の使用は、以下の患者には禁忌である。
 - ① パクリタキセル又はその類縁物質に対する過敏症が明らかになっている患者。
 - ② SIBS ポリマー又はその個々の構成成分に対する過敏症が明らかになっている患者。
- (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。
 - ① 閉塞領域又は病変の近位側の血管が蛇行(<60°)している患者。
 - 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 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。
 - 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 特定した病変の遠位側にびまん性の病変があるか血流の減少が認められる患者。
 - ⑦ 抗血小板療法又は抗凝固療法が禁忌である患者。
 - ⑧ 妊娠、又は妊娠している可能性のある患者。

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。

⑩患者の病変が、血管形成術用バルーンの完全な拡張やステント又はデリバリーカテーテルの適正な留置・配置を行えないものであると判断された場合。

⑪316L ステンレススチールに対する過敏症が明らかな患者では、本品の留置によりアレルギー反応が生じるおそれがあるので使用しないこと。[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おそれがある。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検討を行うこと。

* 参考文献「Lancet2000; 12 : 1895-1897」

2. 再使用禁止

(1)本品は、一回限りの使用とし、再使用、再処理、又は再滅菌は行わないこと。[医療機器の構造上、支障が生じる可能性があるとともに、医療機器の故障、ひいては故障が原因となって患者の傷害、疾病、あるいは死亡を引き起こされる可能性がある。また、医療機器が汚染される可能性とともに、ある患者から別の患者への感染を含め、患者の感染や交差感染を引き起こされる可能性がある。また、医療機器が汚染された場合、結果的に患者の傷害、疾病、あるいは死亡につながる可能性がある。]

(2)本品は、エチレンオキシドガスによる滅菌済みの状態で供給される。滅菌包装が破損している場合は、本品を使用しないこと。

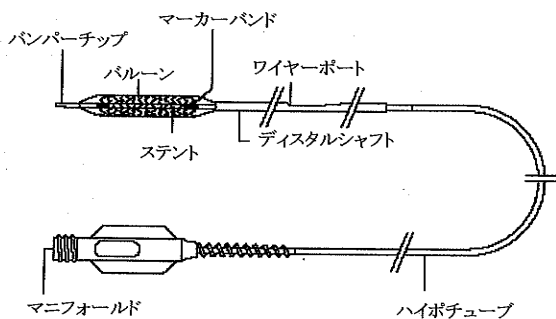
【形状・構造及び原理等】

●形状・構造

本品は、以下よりなる：

- プラットフォームはエクスプレスステントがエクスプレス2モノレルデリバリーカテーテルにマウントされたものからなる。直径2.50から3.50mmの316Lステンレススチールステント1デザインであり、同じステントが2.50から3.50mmのサイズのバルーンにクリンプされる。同一のステントが異なる径に適用されることから、ステント1個あたりの薬剂量は、ステントの長さ依存し、径に依存しない。
- タクサスエクスプレスステントは薬効成分であるパクリタキセルと、非薬効成分であるSIBS [スチレン・イソブチレン・スチレントリブロッコポリマー] (Translute) からなる低速度放出処方薬剤/ポリマーコーティングステントである。

ステント長 (mm)	8, 12, 16, 20, 24, 28, 32
ステント径 (mm)	2.50, 2.75, 3.00, 3.50



< 血液・体液に接触する部分の原材料 >

ステント: ステンレススチール、パクリタキセル、SIBS

シャフト: ステンレススチール、PTFE、ポリアミド、PEBAX、ポリエチレン

バルーン: PEBAX

●原理

抗増殖作用をもつパクリタキセルは、ステントにより動脈内壁へと送達され、局所的に細胞の複製を抑制することによって再狭窄を抑える。つまり、本品の主な作用は機械的手段で発揮されるものであり、その機能をパクリタキセルによる補助的な薬理作用で支える。

【使用目的、効能又は効果】

対照血管径が2.50mmから3.75mmの範囲にあり、病変長28mm以下の新規冠動脈病変を有する虚血性心疾患患者の治療。

【品目仕様等】

拡張時ステント内径 (mm)	表示ステント長 (mm)	推奨拡張圧 (atm-kPa)	最大拡張圧 (atm-kPa)	最小ガイドワイヤ径 (インチ-mm)	パクリタキセルの標準量 (μg)
2.50	8	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	50
	12	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	79
	16	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	108
	20	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	137
	24	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	151
2.75	8	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	50
	12	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	79
	16	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	108
	20	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	137
	24	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	151
	28	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	180
3.00	8	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	50
	12	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	79
	16	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	108
	20	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	137
	24	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	151
	28	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	180
3.50	8	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	50
	12	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	79
	16	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	108
	20	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	137
	24	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	151
	28	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	180
	32	9 - 912	18 - 1824	0.058 - 1.47	209

ガイドワイヤ推奨径: 0.36mm (0.014 インチ)

【操作方法又は使用方法等】

●使用前の検査

無菌包装を開封する前に、慎重に点検すること。「使用期限」を過ぎたものを使用してはならない。「使用期限」より前に無菌包装が完全状態でない製品(例; 包装の破損)があった場合は、返却方法をボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社の営業担当者に問い合わせること。欠陥の見つかったデバイスを使用してはならない。

注意: プレマウントステントシステムの使用中に、ハイボチューブの近位部が曲がったり、ねじれた場合は、そのカテーテルを使用し続けようとしてはならない。

●使用前の準備

(1)包装の除去

- ①ステントシステムの準備を行うために、キャリアから慎重に取り出す。取り出す際にハイポチューブを曲げたりよじったりしないこと。
- ②カテーテルのステントのすぐ近位側(バルーン結合部位の近位側)を持ち、もう一方の手でステントプロテクターを持って遠位側に静かに外し、製品のマンドレルとステントプロテクターを取り外す。
- ③デリバリーカテーテルは、一重に巻いて、コイルクリップ(CLIPIT®)で固定させてもよい。CLIPITには近位側シャフトのみを挿入すること。カテーテル遠位側にはこのクリップを使用できない。

(2)ガイドワイヤールーメンのフラッシュ

- ①フラッシングツールを用いてガイドワイヤールーメンをヘパリン加生理食塩液でフラッシュする。
- ②ステントが近位側と遠位側のバルーンマーカースの間にあることを確認する。曲がり、よじれその他の破損がないか確認する。欠陥が認められた場合は使用しないこと。

(3)バルーンの準備

- ①薬剤が放出し始めるおそれがあるため、ステントは液体と接触させないほうがよい。ただし、止むを得ずステントを生理食塩液でフラッシュする必要がある場合は、接触時間を限って行うこと(最長1分)。
- ②希釈済み造影剤をインフレーションデバイスに充填して準備する。
- ③インフレーションデバイスをマニフォールドに取り付ける。インフレーションデバイスを接続する際にハイポチューブを曲げないこと。
- ④デリバリーカテーテルのエア抜きをする。

●使用方法

標準的な経皮的冠動脈形成術の操作方法に従う。

- (1)適切な径のバルーンを用いて病変/血管の前拡張を行う。
- (2)ステントシステムに取り付けたインフレーションデバイスは、圧がかかっていない状態に維持する。
- (3)ガイドワイヤを標的病変を通過する位置に保ちつつ、ステントシステムをガイドワイヤの手元部から挿入する。
- (4)ステントを通過させやすくしステントの破損を防ぐため、回転止血弁を全開にする。
- (5)ステントシステムをガイディングカテーテルのハブへ慎重に進める。ハイポチューブをまっすぐに保つように注意する。ガイディングカテーテルが安定していることを確認した上で、ステントシステムを冠動脈に進める。
- (6)エックス線透視下で観察しながらステントシステムをガイドワイヤに沿わせて標的病変まで進める。近位側と遠位側のエックス線不透過マーカースを基準点として利用する。ステントの位置が最適でない場合は慎重に微調整または抜去する。マーカースバンドの内側縁は、ステント端とバルーン縁の位置を示す。
- (7)回転止血弁を十分に締める。これでステントを展開する準備が整ったことになる。

●留置手順

- (1)デリバリーカテーテルのバルーンを拡張させ、ステント圧が9気圧(推奨拡張圧)以上になるまで拡張する。動脈壁に対するステント圧着を最適にするためにこれよりも高圧が必要になる場合がある。一般に、1回目の拡張でステント内径を対照血管径の1.1倍程度にすることを目標とする(表1参照)。
- (2)ステントが完全に広がるまで拡張圧を15~30秒間維持する。
- (3)バルーンが完全に収縮するまでインフレーションデバイスに陰圧をかけ、バルーンを収縮させる。
- (4)ステントの位置と拡張を標準的な血管造影法により確認する。最適な結果を得るためには、狭窄動脈部位全体をステントで覆う必要がある。ステントの近位側と遠位側の冠動脈径に対するステント拡張

径の比が最適値に到達したかを正しく判断するため、ステント拡張中はエックス線透視による観察を行うこと。最適な拡張を得るには、ステントが動脈壁と完全に密着しなければならない。ステントと動脈壁の密着を通常の血管造影検査または血管内超音波検査(IVUS)で確認すること。

- (5)ステント径/圧着の最適化が必要な場合は、ステントシステムのバルーンか別の適切なサイズの高耐圧型バルーンカテーテルを標準的な血管形成手技でステント留置部分に再度進める。
- (6)エックス線透視下で観察しながらバルーンを所要の圧まで拡張させる(表1)。バルーンを収縮させる。
- (7)病変およびバルーン処置部位を覆うために本品が2本以上必要な場合は、間隙部の再狭窄を防ぐためにステントを十分に重ねて留置することを推奨する。ステント間に間隙が生じないようにするために、2本目のステントのバルーンマーカースバンドが展開済みステントの内側に入るようにしてから拡張を行うこと。
- (8)ステントの位置と血管造影上の結果を再確認する。最適なステント留置が得られるまで拡張を繰り返す。

●デリバリーカテーテルの抜去

- (1)デリバリーカテーテルを抜去する前に、バルーンが完全に収縮していることを確認する。
- (2)回転止血弁を全開にする。
- (3)ガイドワイヤの位置を動かさず、インフレーションデバイスを陰圧に保ちながら、デリバリーカテーテルを抜去する。
- (4)デリバリーカテーテルは、一重に巻いてCLIPITで固定できる。
- (5)ステント留置部位を評価するために血管造影検査を再度行う。ステントが十分に拡張していない場合は、同じステントデリバリーカテーテルまたは適切なバルーン径の別のバルーンカテーテルを使用して動脈壁に対してステントを正しく配置させる。

表 1. 代表的なコンプライアンスチャート

圧力 Atm (kPa)	ステント内径(mm)			
	2.50mm	2.75mm	3.00mm	3.50mm
9.0 (912)	2.56	2.75	2.99	3.48
10.0 (1013)	2.62	2.81	3.06	3.56
11.0 (1115)	2.67	2.87	3.13	3.63
12.0 (1216)	2.72	2.92	3.18	3.70
13.0 (1317)	2.76	2.97	3.24	3.75
14.0 (1419)	2.79	3.01	3.28	3.81
15.0 (1520)	2.82	3.04	3.33	3.85
16.0 (1621)	2.85	3.08	3.36	3.89
17.0 (1723)	2.88	3.10	3.39	3.93
18.0 (1824)*	2.90	3.13	3.42	3.97

* 最大拡張圧、この圧を超えないこと。

〈使用方法に関連する使用上の注意〉

(1) ステントの取り扱いに関する注意

- ① 本品のステントとこのステントを予め取り付けてあるデリバリーカテーテルは、一体として使用する設計となっている。デリバリーカテーテルからステントを取り外してはならない。また、ステントは別のバルーンカテーテルに取り付けるようには設計されていない。ステントをデリバリーカテーテルから取り外すと、ステントとコーティングの破損またはステント塞栓が生じるおそれがある。
- ② バルーン上のステント部分に手を触れるなどしてステントをずらさないよう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、ガイドワイヤーに沿わせて挿入する際、また止血弁アダプターとガイドワイヤーのハブを経てカテーテルを進める際に注意すること。
- ③ 操作や取り扱いが過剰であると、コーティングの損傷や汚染が生じたり、ステントがバルーンから外れるおそれがある。
- ④ 必ず適切なバルーン拡張媒体を使用すること。バルーン拡張に空気やその他の気体を使用しないこと。
- ⑤ 本品を留置しなかった場合は、製品抜去手順に従って抜去すること。

(2) ステントの留置に関する注意

- ① ステント留置前のバルーンの準備または前拡張は、必ず指示した方法で行うこと。バルーン内の気泡除去は「操作方法又は使用方法」に記載された方法で行うこと。
- ② 病変にアクセスしている時、ステントを留置する前に異常な抵抗を感じた場合は、ステントシステムとガイドワイヤーを一体として抜去すること。
- ③ 拡張前のステントを冠動脈内に挿入する操作は、1回限りとする。拡張前のステントをいったん挿入した後にガイドワイヤーの遠位端から出し入れすると、ステントが損傷したりステントがバルーンから外れるおそれがある。
- ④ 血管は適切な大きさのバルーンで予め拡張させておくこと。そうでないと、留置困難や手技が難航するおそれがある。
- ⑤ ステントが血管内の正しい位置に配置されていない場合は、ステントを拡張してはならない。
- ⑥ バルーン拡張中はバルーン圧をモニターすること。製品ラベルに表示されている最大拡張圧である18気圧を超えないこと。製品ラベルの表示圧より高圧で拡張させると、バルーンが破裂し、血管内膜の損傷と解離を招くおそれがある。ステントの内径は対照血管径の約1.1倍とすること(表1)。
- ⑦ ステントの留置により側枝の開存性が損なわれることがある。
- ⑧ ステント留置により、ステント留置部位の遠位側または近位側の血管が解離するおそれがあり、また他のインターベンション(医療の介入: CABG、再拡張、追加ステント留置など)を要する急性血管閉塞が生じる可能性がある。
- ⑨ 複数の病変を治療する場合、最初に遠位側病変に、次に近位側病変にステントを留置すること。この順序でステントを留置すると、遠位側ステントを留置する際に近位側ステントを通過させる必要がないため、近位側ステントの位置がずれる可能性が低くなる。
- ⑩ ステントは限界値4.25 mmを超えて拡張させないこと。
表示ステント径2.5 mm~3.5 mmの拡張限界: 4.25 mm

(3) ステントシステムの抜去に関する注意

- ① 病変にアクセスしている時、ステントを留置する前に異常な抵抗を感じた場合は、ステントシステムとガイドワイヤーを一体として抜去すること。

② 冠動脈に挿入した後に留置前のステントをガイドワイヤーカテーテルに引き戻そうとするとステントやコーティングの損傷が生じたりステントがバルーンからはずれるおそれがあるため、このような操作は行わないこと。

③ ステント回収法(追加ワイヤー、スネアまたは鉗子の使用)により血管がさらに損傷を受けるおそれがある。有害事象として出血、血腫、偽動脈瘤が考えられる。

④ ステントシステム全体とガイドワイヤーカテーテルを一体として抜去する場合:

以下の手順は、エックス線透視による観察下で行うこと。

ステント留置後、バルーンの完全な収縮を確認する(表2参照)。ステントデリバリーシステム抜出中に異常な抵抗を感じたら、ガイドワイヤーカテーテルの位置に細心の注意を払うこと。ガイドワイヤーカテーテルの(不測の)深部への移動や続発する血管損傷を防ぐためにガイドワイヤーカテーテルを少し手前に引きもどす必要がある場合がある。ガイドワイヤーカテーテルの不測の移動が生じた場合には、冠動脈の造影を必ず行い、冠動脈への損傷がないことを確実にすること。

⑤ 抜去過程全体を通して、ガイドワイヤーは病変全体を通過する位置に維持する。ステントシステムの近位側のバルーンマーカーがガイドワイヤーカテーテルの遠位端のすぐ遠位に来るまで、慎重にステントシステムを引き戻す。ガイドワイヤーカテーテルの先端が動脈シースのちょうど遠位側に来るまで、ガイドワイヤーカテーテルをまっすぐに保ちながらステントシステムとガイドワイヤーカテーテルを引き戻す。

⑥ ステントシステムをガイドワイヤーカテーテルに再び慎重に納めた後、ガイドワイヤーは病変全体を通過する位置に残したまま、ステントシステムとガイドワイヤーカテーテルを一体として患者から抜去する。

以上の手順に従わなかった場合、又はステントシステムに過度の力をかけた場合、ステントやコーティングを損傷するか、ステントがバルーンから脱落するか、デリバリーシステムの損傷をまねくおそれがある。

表2 システム収縮時間の規格

バルーン表示長/径	8mm	12mm	16mm	20mm	24mm	28mm	32mm
2.50mm	16 秒以下			16 秒以下		製品なし	
2.75mm							
3.00mm							
3.50mm							
				21 秒以下			

(4) ステント留置後に関する注意

① 新たに展開したステントに血管内超音波検査(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を通す際には、ステントの留置、配置、形状またはコーティングを損ねないように注意すること。

② 患者の画像診断が必要な場合には、「【使用上の注意】2. 相互作用(4)磁気共鳴映像法(MRI)」を参照のこと。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本品の留置は必ず十分な訓練を受けた医師が実施すること。
- (2) 本品の留置は必ず緊急冠動脈バイパス術をすぐに実施できる病院で行うこと。
- (3) 手技後のステント閉塞により、本ステントが留置されている動脈部位の再拡張が必要となる場合がある。内皮化したステントの再拡張後の長期的転帰については十分な情報が得られていない。
- (4) 造影剤に対する重度の反応の既往がある患者に本品を使用する場合には、リスクとベネフィットを比較考慮する必要がある。

(5)以下の患者集団における本品の安全性と有効性は確立されていない。

①病変の対照血管径が2.5mm未満である、又は3.75mmを超える患者。

②複数のステントが重ねて留置されている患者。

③患者のフォローアップ期間が48ヶ月を超える場合。

④中等度または高度石灰化病変を有する患者。

(6)本デリバリーシステムをアルコールなどの有機溶剤や洗浄剤と接触させないこと。

(7)ステントのデリバリー、拡張及びバルーン抜去中は、ガイドینگカテーテル先端位置に注意すること。ステントデリバリーシステムを抜去する前に、バルーンが完全に収縮していることを造影下で確認すること。抜去に要す力が増大し、ガイドینگカテーテルの血管への移動及び続発する血管損傷を引き起こす原因となりうる。

(8)デリバリーバルーンのデフレーショントラブルを防ぐために:

①ナミナル圧まで加圧しても、デリバリーバルーンが全く拡張しない場合は、そのシステムを抜去することを検討すること。

②ステントデリバリーシステムに曲がり(キック等)が発生した場合は、インフレーション・デフレーショントラブルが発生する可能性があるため、そのシステムを交換すること。

③造影剤と生理食塩液の混合比率は、造影剤50%以下にすることを推奨する。

(9)本品を留置した患者へのアスピリン及びチクロピジン塩酸塩製剤投与については、警告欄を参照のこと。

手技後の抗血小板療法の推奨事項を患者が遵守することがきわめて重要である。処方された抗血小板薬を早期に中止すると血栓症、心筋梗塞または死亡のリスクが増大するおそれがある。抗血小板療法の早期中止が必要となる外科的手技または歯科手技が予測される場合には、薬剤溶出型ステント留置とその後推奨される抗血小板療法をPCIの選択肢として選ぶことが適切であるかどうかをインターベンション医が患者と共に事前に慎重に検討すること。PCI後、外科的手技または歯科手技が望ましいと判断された場合には、その手技のリスクとベネフィットを抗血小板療法の早期中止によって生じ得るリスクに照らして比較検討すること。

重大な活動性出血のために抗血小板療法の早期中止が必要となった場合には心象を慎重に観察し、出血が安定化すれば治療担当医の判断で抗血小板療法をできる限り早期に再開すること。

(10)ステントとステントの接触

複数のステントが治療に必要となり、留置によりステントとステントが接触する場合には、導電性媒体中での異種金属による腐食作用を避けるために同等の組成を有するステントを使用すること。タクサス エクスプレスステントと他の薬剤溶出型ステントまたは薬剤コーティングステントとの相互作用の可能性については評価が行われていないことから、できる限りこの使用は避けること。

(11)機械的アテローム切除デバイス(方向性アテレクトミーカテーテル、高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテル)を本品と共に使用した場合の安全性と有効性は確立されていない。

(12)レーザー血管形成カテーテルを本品と共に使用した場合の安全性と有効性は確立されていない。

2. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

(1)複数ステントの使用

広範な病変(26 mmを超える長い病変など)に複数のステント(ベアメタルステントまたは薬剤溶出型ステント)を使用し、ステント留置部位が長くなると合併症のリスクが増大する場合がある。

①薬剤とポリマーの量

複数の薬剤溶出型ステントを使用すると患者が曝露される薬剤

とポリマーの量が増えることになる。

②周術期の非Q波心筋梗塞

ひとつの病変に複数のタクサス エクスプレスステントを使用した場合(オーバーラップ留置と非オーバーラップ留置を含む)、周術期の非Q波心筋梗塞(NQWMI:CK濃度が基準上限値の2.0倍を超え、CK-MB陽性)の発生率がベアメタル対照ステントに比べて高くなる(5%未満の差)ことが最近報告された。¹⁾

今日までのTAXUS試験の結果によるとNQWMIの発生率が上昇しても、手技から9ヶ月後までの期間、死亡や標的血管の再血行再建術は増加していない。ただし、長期的データは現在収集中である。複数のタクサス エクスプレスステントの留置を検討する場合には、標的血管の再血行再建術の発生率低下というベネフィットをNQWMIのリスク増大と比較考慮すること。

長い病変など病変がより複雑な患者においてNQWMIのリスクが高くなるが、現時点ではこのリスク増大の理由には完全には解明されていない。

(2)臨床試験では、パクリタキセルは手技後に全身濃度としては検出されていないことから、パクリタキセルと併用薬との間に起こりうる相互作用はおそらく検出不能と思われる。潜在的な薬物相互作用が本ステントの安全性と有効性に及ぼす影響の評価は正式には行われていない。

パクリタキセルの代謝は、チトクロムP450アイソザイムであるCYP2C8とCYP3A4に触媒される。薬物相互作用に関する正式な臨床試験が行われていないことから、チトクロムP450アイソザイムCYP2C8またはCYP3A4の基質ないし阻害薬であることが明らかになっている薬物をパクリタキセルと併用する場合には注意が必要である。

(3)磁気共鳴映像法(MRI)

①磁場強度3テスラ(T)以下、最大全身平均比吸収率(SAR)2.0W/kg 15分においてベンチテストを行った結果から本品がMR環境で安全であることが示されている。本ステントはこのMR環境では移動することは考えられないため、3T以下のMRIが本ステント留置直後に実施可能である。3Tを超える磁場強度を有するMRIシステム内での本品の安全性に関しては、評価は行われていない。

②3T以下のMRI環境においては最大で0.65℃の温度上昇が確認された。MRI環境での加熱効果は、同じステンレススチールで同じデザインからなるステントをオーバーラップした(ステント端を2~5mm重ねた)状態に類似している。ストラットが破損したステントに対するMRI環境での加熱の影響は不明である。15分間で0.65℃の温度上昇は、薬剤総量の0.001%の放出量上昇(累積)をもたらすものと算出された。

③ステント留置部位やその付近をMRIで撮像する場合、MRI画像の質が低下する可能性がある。

(4)ステントの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。

3. 不具合・有害事象

有害事象

本品の使用によって、以下の有害事象が起こり得るが、これらに限定されるものではない。

(1)ネイティブ冠動脈への冠動脈ステント留置に伴って生じる可能性がある有害事象。

①死亡

②急性ステント閉塞

③急性心筋梗塞

④抗凝固又は抗血栓療法、造影剤、ステント材料に対するアレルギー

ギー反応

- ⑤狭心症
- ⑥動脈瘤/冠動脈瘤
- ⑦心室細動(VF)、心室頻拍(VT)などの不整脈
- ⑧動静脈瘻
- ⑨心タンポナーデ
- ⑩心原性ショック
- ⑪解離
- ⑫遠位塞栓(空気、組織または血栓性塞栓)
- ⑬緊急冠動脈バイパス術(CABG)
- ⑭心不全
- ⑮血腫
- ⑯輸血を要する出血
- ⑰低血圧/高血圧
- ⑱アクセス部位の感染又は疼痛を含む感染症
- ⑲心筋虚血
- ⑳穿孔又は冠動脈破裂
- ㉑心嚢液貯留
- ㉒大腿部偽動脈瘤
- ㉓腎不全
- ㉔呼吸不全
- ㉕ステント留置部位の再狭窄
- ㉖ショック/肺浮腫
- ㉗血管攣縮
- ㉘ステント塞栓
- ㉙ステント血栓/閉塞
- ㉚脳卒中/脳血管障害/一過性脳虚血発作(TIA)
- ㉛冠動脈の完全閉塞
- ㉜外科的修復又は再インターベンションを要する血管外傷

(2)上記以外の潜在的有害事象でパクリタキセルコーティングに特有と思われるもの。

- ①薬剤(パクリタキセル又は類縁物質)又はステントコーティング(SIBSポリマー又はその個々の構成成分)に対するアレルギー/免疫反応
- ②脱毛症
- ③貧血
- ④血液製剤の輸血
- ⑤消化管症状
- ⑥血液疾患(白血球減少、好中球減少、血小板減少など)
- ⑦肝酵素の変化
- ⑧炎症や細胞損傷又は壊死などの血管壁の組織学的変化
- ⑨筋肉痛/関節痛
- ⑩末梢神経障害

現時点で予測できないその他の潜在的有害事象も発生する可能性がある。タキソール注の添付文書も参照のこと。²⁾

4.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
母親にとってのステント留置の重要性を考慮に入れて、ステントを留置するために授乳を中止するか決定すること。
- ③小児
小児における本ステントの安全性と有効性は確立されていない。

【臨床成績】

1. 米国で実施したランダム化二重盲検比較試験:

TAXUS IV-SR 臨床試験³⁾

2002年3月から米国の73医療機関で新規病変を有する虚血性心疾患患者を1,328症例登録し、本品の有効性と安全性を評価するピボタル臨床試験を行った。患者は被験群(本品)または対照群(薬剤コーティングなしステント)にランダムに割付けられた。9ヶ月後フォローアップは2003年4月に完了し、1,314例のintent to treat症例を対象として解析を行った主な結果は次のとおりであった。

主要評価項目である9ヶ月間の標的血管の再血行再建術(TVR)発現率は、TAXUS群で4.7%、対照群で12.0%であった。解析部位の9ヶ月間の再狭窄率は、TAXUS群で7.9%、対照群で26.6%であった。

評価項目	被験群	対照群	p値
9ヶ月間のTVR発現率	4.7% (31/662例)	12.0% (78/652例)	<0.0001
30日間の主要心事故発現率	2.9% (19/662)	2.5% (16/652)	0.7327
9ヶ月間の主要心事故発現率	8.5% (56/662)	15.0% (98/652)	0.0002
9ヶ月間のTLR発現率	3.0% (20/662)	11.3% (74/652)	<0.0001
9ヶ月間の再狭窄率(解析部位)	7.9% (23/291)	26.6% (71/267)	<0.0001
9ヶ月間の再狭窄率(ステント内)	5.5% (16/291)	24.4% (65/266)	<0.0001

2. 国内で実施した臨床試験⁴⁾

2005年4月より10月までに、アスピリンとチクロピジン塩酸塩を抗血小板薬として使用し、日本国内5施設の40症例で安全性確認試験を行った。9ヶ月後フォローアップは2006年7月に完了し、40例のintent to treat症例を対象として解析を行った主な結果は次のとおりであった。

評価項目	発現率	95%信頼区間
30日間の主要心事故発現率	7.5% (3/40例)	[1.6%, 20.4%]
9ヶ月間の主要心事故発現率	12.5% (5/40)	[4.2%, 26.8%]
心臓死	2.5% (1/40)	[0.1%, 13.2%]
心筋梗塞	7.5% (3/40)	[1.6%, 20.4%]
TVR	2.5% (1/40)	[0.1%, 13.2%]
TLR	2.5% (1/40)	[0.1%, 13.2%]
9ヶ月間のTVF	10.0% (4/40)	[2.8%, 23.7%]
9ヶ月間のステント血栓症	0.0% (0/39)	[0.0%, 9.0%]

主要心事故(MACE): 心臓死、心筋梗塞(Q波/非Q波)、TVR

3. 臨床試験における主な有害事象発現率³⁻⁶⁾

海外で実施された臨床試験(TAXUS I, TAXUS II, TAXUS IV-SR 臨床試験)と国内臨床試験での本品使用群と対照群での9ヶ月間の主要心事故とステント血栓症の発現率は次のとおりであった。

評価項目	被験群	対照群	p値
9ヶ月間の主要心事故発現率	8.8% (75/854例)	15.9% (129/811例)	<0.0001
心臓死	1.2% (10/854)	1.1% (9/811)	0.9064
心筋梗塞	3.3% (28/854)	3.8% (31/811)	0.5486
TVR	5.3% (45/854)	12.6% (101/811)	<0.0001
TLR	3.4% (29/854)	11.6% (94/811)	<0.0001
9ヶ月間のステント血栓症発現率	0.59% (5/846)	0.62% (5/805)	1.0000
24時間以内	0.12% (1/862)	0.25% (2/816)	0.6148
2日から30日	0.23% (2/862)	0.37% (3/814)	0.6787
31日から270日	0.23% (2/860)	0.12% (1/812)	1.0000

主要心事故(MACE):心臓死、心筋梗塞(Q波/非Q波)、TVR

USA, Ireland / Boston Scientific Corporation

被験群の総症例 831 例(TAXUS II、IV-SR 臨床試験と国内臨床試験)のうち9ヶ月間に286例が重篤な有害事象を発生した(34.4%)。主な事象は、狭心症(10.8%)、心筋梗塞(3.7%)、不安定狭心症(2.3%)、胸痛(2.0%)、冠動脈狭窄(1.7%)、虚血性心疾患の悪化(1.6%)、貧血(1.3%)、消化管出血(1.3%)、仮性動脈瘤(1.3%)、鬱血性心不全(1.2%)、等であった。

また、非重篤な有害事象は9ヶ月間に831例中598例(72.0%)で認められ、狭心症(16.7%)、胸痛(10.0%)、穿刺部血腫(5.9%)、背部痛(5.2%)、疲労(4.8%)、呼吸困難(5.1%)、冠動脈解離(3.9%)、めまい(3.5%)、頭痛(3.6%)、嘔気(3.1%)、薬剤の副作用(3.4%)等であった。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】

1. 貯蔵・保管方法

本品は直射日光を避けて室温に保存し、使用時まで開封しないこと。

2. 有効期間・使用の期限

18ヶ月

【承認条件】

1. 市販前臨床試験として実施された TAXUS I 試験、TAXUS II 試験、TAXUS IV-SR試験、及び国内臨床試験における対象患者の予後について、経年解析結果を毎年報告すること。
2. 市販後調査(2,000例)により長期予後を観察し、経年解析結果を報告すること。
3. 再審査期間中に国内においてステント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。

再審査期間:承認のあった日(平成19年3月30日)から3年間

【包装】

1本/箱入

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) Stone GW, et al. JAMA. 2005; 294: 1215-1223
- 2) タキソール注 添付文書(プリストル・マイヤーズ株式会社)
- 3) Stone GW, et al. N Engl J Med 2004; 350: 221-231
- 4) ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社 社内資料
- 5) Eberhard Grube, et al. Circulation, 2003; 107: 38-42
- 6) Antonio Colombo, et al. Circulation, 2003; 108: 788-794

2. 文献請求先

ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
タクサス ホットライン
電話番号:0120-235-911

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売業者:

ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
東京都新宿区西新宿1丁目14番11号 日廣ビル
電話番号:03-5322-3711

外国製造所:

米国、アイルランド/ポストン・サイエンティフィック社

保証:

Boston Scientific Corporation (BSC)は、本製品が適切な注意を払って設計し製造されていることを保証する。本保証は、特定の目的を対象とする市場性または適合性に関する如何なる暗示された保証に限定されないがこれを含む、法の施行またはその他の方法によって明示されているかまたは暗示されているかどうかにかかわらず、ここに明白に述べられていない全てのその他の保証の代わりになり且つこれらの保証を除外するものとする。患者、診断、治療、外科的処置、およびBSCのコントロールを超えたその他の問題に関連した他のファクターと同様に、本製品の取り扱い、保管、洗浄、および消毒は、製品およびその使用から生じた結果に直接的に影響を及ぼすことがある。本保証の下でのBSCの義務は、本製品の修理または交換に限定され、そしてBSCは、本製品の使用によって直接的または間接的に生じた如何なる偶発的または必然的な損害、損傷、または費用に対して、責を負うべきものではない。本製品に関連した如何なるその他の追加の義務または責任に関して、BSCは、責を負うべきものでなく、また如何なるその他の人に権限を与えることもないものとする。BSCは、再使用、再処理、再滅菌された製品に関して責任を負うものではない。また、そのような製品に関しては保証を行わない。このことは明示されているかまたは暗示されているかどうかにかかわらず、且つ、そのような製品に関しては、特定の目的の市場性または適合性に限らない。