

薬食機参発 0728 第 1 号
薬食安発 0728 第 1 号
平成 26 年 7 月 28 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省大臣官房参事官
（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）
（ 公 印 省 略 ）

厚生労働省医薬食品局安全対策課長
（ 公 印 省 略 ）

薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式
血管形成術用カテーテルに係る使用上の注意の改訂について

薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルの使用にあたっては、併せて実施される抗血小板療法に用いられるチクロピジン塩酸塩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、一層の注意の徹底を行う目的で、当該製品の添付文書において注意喚起を実施してきたところです。

今般、同じチエノピリジン系抗血小板剤であるプラスグレル塩酸塩が、チクロピジン塩酸塩及びクロピドグレル硫酸塩と同様の効能として承認されたことに伴い、チクロピジン塩酸塩による副作用発現状況や使用状況等を踏まえて、これまで詳細に記載されていた抗血小板剤の記載を、併用する抗血小板剤の添付文書を必ず参照すること等の内容に集約するなど、使用上の注意を改訂することといたしました。

また、薬剤溶出型冠動脈ステントを留置した患者において、ステントを留置したことによる影響が否定できない間質性肺炎を発症した事例が報告されており、それは現在承認されている薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルに塗布されているすべての薬剤において報告されていることから、使用上の



注意を改訂することとし、当該製品を取り扱う製造販売業者に対し、別紙のとおり使用上の注意の改訂を指示しましたので、お知らせします。

なお、本通知の施行に伴い、平成16年7月30日付薬食審査発第0730001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食安発第0730001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「Cypherステントの適正使用について」、平成17年1月14日付薬食安発第0114005号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「Cypherステントの適正使用について」、平成19年4月20日付薬食審査発第0420003号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食安発第0420001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「TAXUSエクスプレス2ステントの適正使用について」、平成20年2月27日付薬食安発第0227001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「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」、平成20年2月27日付薬食安発第0227002号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「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」を廃止します。

本通知を含め、医薬品・医療機器の安全性に関する特に重要な情報が発出された際に、その情報をメールによって配信する「医薬品医療機器情報配信サービス」(PMDAメディナビ)が、独立行政法人医薬品医療機器総合機構において運営されています。

以下のURLから登録できますので、ご活用ください。

医薬品医療機器情報配信サービス <http://www.info.pmda.go.jp/info/idx-push.html>

問い合わせ先)

厚生労働省医薬食品局安全対策課

TEL:03-5252-1111 (内線 2751,2758)

薬食機参発 0728 第 2 号
薬食安発 0728 第 2 号
平成 26 年 7 月 28 日

(別記 1) 代表者 殿

厚生労働省大臣官房参事官
(医療機器・再生医療等製品審査管理担当)

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及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式
血管形成術用カテーテルに係る使用上の注意の改訂について

今般、同じチエノピリジン系抗血小板剤であるプラスグレル塩酸塩が、チクロピジン塩酸塩及びクロピドグレル硫酸塩と同様の効能として承認されたことに伴い、チクロピジン塩酸塩による副作用発現状況や使用状況等を踏まえて、これまで詳細に記載されていた抗血小板剤の記載を、併用する抗血小板剤の添付文書を必ず参照すること等の内容に集約するなど、使用上の注意を改訂することといたしました。

また、薬剤溶出型冠動脈ステントを留置した患者において、ステントを留置したことによる影響が否定できない間質性肺炎を発症した事例が報告されており、それは現在承認されている薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルに塗布されているすべての薬剤において報告されていることから、使用上の注意を改訂することとしましたので、ついては、貴社の製造販売する薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルについて、下記のとおり使用上の注意を改訂するとともに、医療機関等への情報提供の徹底をお願いします。

なお、本通知の施行に伴い、平成 16 年 7 月 30 日付薬食審査発第 0730001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食安発第 0730001 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「Cypher ステントの適正使用について」、平成 17 年 1 月 14 日付薬食安発第 0114005 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「Cypher ステントの適正使用について」、平成

19年4月20日付薬食審査発第0420003号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・薬食安発第0420001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長連名通知「TAXUS エクスプレス2ステントの適正使用について」、平成20年2月27日付薬食安発第00227001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「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」、平成20年2月27日付薬食安発第0227002号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「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」を廃止します。

記

1. 薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルの添付文書の【警告】の項を、別添のとおり改訂すること。
2. 薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルの添付文書の【使用上の注意】の「不具合・有害事象」の項における「重大な有害事象」に、以下の内容を記載すること。

間質性肺炎

3. 上記1及び2に従い改訂した添付文書を、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）の「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に掲載すること。
4. 上記1、2及び3の対応^{注1)}ならびに添付文書の改訂内容について医療機関等に情報提供した状況^{注2)}について、本通知の日から1か月以内に、総合機構安全第一部医療機器安全課宛てに報告すること。

注1) 改訂後の添付文書を内包した製品の製造又は輸入開始予定日

「医薬品医療機器情報提供ホームページ」への掲載日又は掲載予定日

注2) 情報提供の開始日及び完了予定日

5. 承認申請中の薬剤溶出型冠動脈ステント及び薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルについては、申請者は、添付文書（案）について同様の修正を行う旨を申請先に申し出ること。

(別記1)

アボット バスキュラー ジャパン株式会社

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

テルモ株式会社

ニプロ株式会社

日本メドトロニック株式会社

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社

(別添)

薬剤溶出型冠動脈ステントにおいては下表1、薬剤塗布型冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテルにおいては下表2に従い、使用上の注意を改訂すること。

表1

現行記載 (取消線：削除)	改訂記載 (下線：追記)
<p>【警告】</p> <p>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、本品の使用にあたっては、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。患者の選定にあたっては、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。</p> <p>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</p>	<p>【警告】</p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p>

<p>ダ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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>留置後は定期的なフォローアップを行うとともに、使用にあ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。</p> <p>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。</p> <p>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0ヶ月間のクロピドダ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。</p> <p>③0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ダ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</p>	<p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p>・抗血小板療法においては、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。</p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p>
---	---

<p>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。</p>	
<p>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。</p>	(削除)
<p>⑤併用する抗血小板薬の添付文書を必ず参照すること。</p>	(削除)
<p>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。</p>	(削除)
<p>a.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。</p>	(削除)
<p>b.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</p>	(削除)

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。

- ・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。

(該当記載なし)

(該当記載なし)

(同左)

- ・臨床試験において、術後少なくとも〇か月間の二剤抗血小板療法 (DAPT) が推奨されている (【臨床成績】の項参照) ^{注1)}。ただし、留置後1年を超えての重大な不具合である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、患者の背景因子や病変部の解剖学的特徴等を十分考慮し、患者の状態に応じて定期的なフォローアップを行うとともに、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討すること。また、抗凝固剤等との併用により出血のリスクが増大する可能性があるため、十分注意すること。

注1) 【臨床成績】の項に推奨期間の根拠を記載すること。

- ・本品の使用にあたっては、留置後の抗血小板剤の投与が長期にわたって必要であるため、併用する抗血小板剤の添付文書を必ず参照し、出血や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のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。また、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。

表 2

現行記載 (取消線: 削除)	改訂記載 (下線: 追記)
<p>【警告】</p> <p>○使用前に、本品の特性 (利点とリスク) とともに、使用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。治療後、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。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。</p> <p>・投与開始後2カ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。</p> <p>・副作用を示唆する症状が現れた場合には直ちに医師等に連絡すること。</p> <p>○本品の使用後は定期的なフォローアップを行うとともに、使用にあたっては、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。</p> <p>・使用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。</p> <p>・本品で治療した患者への2剤併用療法 (DAPT) に関しては、術後少なくとも○ヶ月間、アスピリンとクロピドグレル硫酸</p>	<p>【警告】</p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p>(削除)</p> <p><u>・抗血小板療法においては、使用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。</u></p> <p>(削除)</p>

<p>塩製剤又はチクロピジン塩酸塩製剤の投与を推奨するが、推奨期間後の DAPT については、すでに留置されているステントで推奨されている期間を確認の上、適切に行うこと。また、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。</p>	
<p>○カ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。</p>	(削除)
<p>本品で治療後の抗血小板療法や抗凝固療法により、出血、血腫があらわ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。</p>	(削除)
<p>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カ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されているので、投与開始後2カ月間は、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。</p>	(削除)
<p>1) 投与開始後2カ月間は、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</p>	(削除)

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若しくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。

○患者の生命にかかわる不具合又は有害事象が発生した場合のため、冠動脈バイパス術（以下 CABG）が迅速に行える施設のみで行うこと。

(該当記載なし)

(該当記載なし)

(削除)

(同左)

・臨床試験において、術後少なくとも○か月間の二剤抗血小板療法（DAPT）が推奨されている（【臨床成績】の項参照^{注2)}。推奨期間後の DAPT については、すでに留置されているステントで推奨されている期間を確認の上、適切に行うこと。出血等の副作用のリスクに留意しながら、患者の背景因子や病変部の解剖学的特徴等を十分考慮し、患者の状態に応じて定期的なフォローアップを行うとともに、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討すること。また、抗凝固剤等との併用により出血のリスクが増大する可能性があるため、十分注意すること。

注2) 【臨床成績】の項に推奨期間の根拠を記載すること。

・本品の使用にあたっては、治療後の抗血小板剤の投与が必要であるため、併用する抗

	<p><u>血小板剤の添付文書を必ず参照し、出血や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のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。また、使用前に、本品の特性（利点とリスク）とともに、治療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。</u></p>
--	---