

(別添1)

薬食審査発 0827 第 3 号
薬食安発 0827 第 3 号
平成 25 年 8 月 27 日

ニプロ株式会社
代表取締役社長 佐野 嘉彦 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

抗血小板剤及び SeQuent Please ドラッグ イルーティング
バルーンカテーテルの適正使用について

本年7月に貴社の冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテル「SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル：承認番号 22500BZX00322000」（以下「本件バルーンカテーテル」という。）が承認され、本件バルーンカテーテルによる治療を行った患者に対しては、術後少なくとも3ヶ月間、アスピリン及び抗血小板剤（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。以下同じ。）を投与することが推奨されています。

本件バルーンカテーテルの適正使用はもとより、血栓症及び併用される抗血小板剤による血栓性血小板減少性紫斑病、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、患者及び医療関係者に対し、一層の注意喚起を行う必要があります。については、本件バルーンカテーテルの販売にあたり、医療関係者等の協力を得て、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お願いします。

記

1. 講習会等の開催について

最新の添付文書の警告欄及び禁忌・禁止欄の内容（別紙参照）を網羅した本件バルーンカテーテルの適正使用のための講習会又は医局説明会（以下「講習会等」という。）を開催し、講習会等へ参加した医療機関のみに本件バルーンカテーテルの販売を限定すること。

2. 患者に対する重要な説明事項を記載した文書、患者手帳、患者カード等の整備等について

(1) 本件バルーンカテーテル治療における重要な説明事項に関する患者への周知の徹底を図るため、患者に対する重要な説明事項を記載した文書、患者手帳、患者カード等（以下「患者説明文書等」という。）を整備し、これらを用いて患者への説明が適切に行われるよう、本件バルーンカテーテル納入先医療機関への情報提供を徹底すること。なお、以下の事項については、特に説明を受ける者の目に付くよう、文書作成上特段の配慮を行うこと。

- 1) 本件バルーンカテーテルの使用における利点及びリスク
- 2) 本件バルーンカテーテル治療と併せて使用される抗血小板剤については、本件バルーンカテーテル治療後少なくとも3ヶ月間の投与が推奨されたこと
- 3) 抗血小板剤の投与開始後2ヶ月間、原則として2週間に1回、血球算定等の臨床検査が必要となること
- 4) 転院等の都合により、当該血液検査が実施されていない場合には、医師に申し出ること
- 5) 自覚症状があった場合には、直ちに医師に連絡すること

(2) 患者説明文書等については、本件バルーンカテーテル納入先医療機関に配布するとともに、不足の生じないよう注意すること。また、当該医療機関に対し、以下の点について定期的に注意喚起すること。

- 1) 患者説明文書等を用いて適切な説明を実施されたいこと
- 2) 必要な血液検査を実施されたいこと
- 3) 血栓症の発症又は抗血小板剤の副作用の発生に十分注意し、これらが発生した場合には直ちに連絡されたいこと

(3) 患者の転院時の迅速な安全確保措置の実施等に資するため、患者の同意が得られた場合には、以下の患者情報の入手に努めること。また、医療機関に対し、患者同意の取得につき定期的に協力依頼を行うこと。

- 1) 患者イニシャル
- 2) 抗血小板剤の投与開始日
- 3) 本件バルーンカテーテル治療実施日
- 4) 転院情報

3. 抗血小板剤製造販売業者との連携による医療機関への情報提供等の実施について
 - (1) 本件バルーンカテーテル治療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、抗血小板剤製造販売業者と連携し、抗血小板剤については、本件バルーンカテーテル治療後少なくとも3ヶ月間の投与が推奨されたこと、抗血小板剤の投与開始後2ヶ月間は、原則として2週間に1回、血球算定（白血球分画を含む）等の臨床検査が実施されるべきことなど、抗血小板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) 患者が転院した場合には、2. (3) で入手した患者情報につき、速やかに抗血小板剤製造販売業者に対し提供すること。

4. 患者転院時における医療機関間の情報提供に対する協力依頼について

患者が転院する際、本件バルーンカテーテル治療を行った医療機関の主治医から転院先医療機関の主治医に対し以下の情報が的確に提供されるよう、必要な協力依頼を行うこと。また、以下の内容を記載した文書を作成し、本件バルーンカテーテル納入先医療機関に配布すること。

 - (1) 患者が本件バルーンカテーテルを用いた治療後であること
 - (2) 本件バルーンカテーテル治療において併用される抗血小板剤は、本件バルーンカテーテル治療後少なくとも3ヶ月間の投与が推奨されたこと、抗血小板剤の投与開始後2ヶ月間は、原則として2週間に1回、血球算定（白血球分画を含む）が必要となること
 - (3) 自覚症状があった場合には、ただちに医師に連絡することを患者に指導すること

5. 抗血小板剤製造販売業者と連携して行う安全対策の期限について

3. (2) に掲げる抗血小板剤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、販売開始から6ヶ月間とするが、期間終了後においても、抗血小板剤製造販売業者と連携し、本件バルーンカテーテル及び抗血小板剤に関する適正使用情報を収集し、本件バルーンカテーテル納入先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。

機械器具 51 医療用尿管及び体液誘導管
高度管理医療機器 冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテル 17184024

SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル

再使用禁止

【警告】

リスク低減措置

○保護されない左冠動脈主幹部、冠動脈入口部又は分岐部のステント内再狭窄に対する治療については、循環器内科医及び心臓外科医らで治療の妥当性を検討し、慎重に行うこと。

○本品は冠動脈造影法、経皮的冠動脈形成術(PTCA)、抗血小板療法に十分な経験を持つ医師が使用すること。

○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、特にテ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。

・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ため、原則として2週間に1回、来院すること。

・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。

○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。

・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。

・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3ヶ月間、アスピリンとクロピドグレル硫酸塩製剤又はテ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。

・3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。

・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。

・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、テ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。

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。

○本品の使用により亜急性血栓症、血管の合併症ないしは出血性合併症が起こるおそれがあるので、患者の選定には慎重を期す必要がある。

【禁忌・禁止】

- 1. 再使用禁止
- 2. 再滅菌禁止
- 3. 適用対象(患者)

○パクリタキセル及びイオプロミドにアレルギーのある患者 [血管壁の損傷からアレルギー、免疫反応、又は局所炎症反応が発生するおそれがある。]

○造影剤アレルギーの患者

○妊娠中及び授乳期の患者

○心原性ショックのある患者

○抗血小板療法又は抗凝固療法が禁忌である患者

○冠動脈スパズムの既往歴のある患者 [急性冠閉塞のおそれがある。]

4. 使用方法

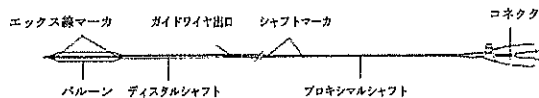
OPTCA又は他のインターベンション治療が不能な病変部には使用しないこと。

○バルーンは最大拡張圧以上で拡張しないこと。[バルーン破裂や接合部の破損のおそれがあるとともに、血管内膜の損傷が発生するおそれがある。万一発生した場合には、バルーンを収縮させ、取り出すこと。]

【形状・構造及び原理等】

1. 形状・構造

本品は、狭窄性冠血管を拡張させるPTCAバルーンカテーテルである。本品のバルーンには薬剤(パクリタキセル)が塗布されており、拡張時にバルーンが血管内壁に接触することで薬剤(パクリタキセル)が血管内壁に放出、吸収され、薬理効果として拡張部位の再狭窄を抑制する。本品の使用前に、予め薬剤が塗布されていないバルーンカテーテルを用いて狭窄性冠血管を前拡張する必要がある。本品はラビッド・エクステンジ型であり、エチレンオキサイドガス滅菌済の単回使用機器である。



(付属品) PTCAクリップ、フラッシュデバイス

2. バルーン寸法

有効長 (mm)	拡張径 (mm)	推奨拡張圧 (atm)	最大拡張圧 (atm)
10	2.5、3.0、3.5	7	14
	4.0	7	12
15	2.5、2.75、3.0、3.5	7	14
	2.0、4.0	7	12
17	2.5、2.75、3.0、3.5	7	14
	2.0、4.0	7	12
20	2.5、2.75、3.0、3.5	7	14
	2.0、4.0	7	12
26	2.5、2.75、3.0、3.5	7	14
	2.0	7	12
30	2.5、3.0、3.5	7	14
	2.0	7	12

使用可能なガイドワイヤ 最大径：0.36mm (0.014inch)
パクリタキセル塗布量：3 µg/バルーン表面積 1mm²

バルーンコンプライアンス (標準値)

加圧		バルーン径					
atm	kPa	2.0mm	2.5mm	2.75mm	3.0mm	3.5mm	4.0mm
5	507	1.87	2.30	2.50	2.80	3.26	3.77
6	608	1.94	2.40	2.64	2.90	3.40	3.89
7	709	2.00	2.50	2.75	3.00	3.50	4.00
8	811	2.05	2.56	2.82	3.06	3.56	4.08
9	912	2.09	2.60	2.87	3.12	3.61	4.14
10	1013	2.13	2.63	2.91	3.16	3.66	4.20
11	1115	2.17	2.66	2.95	3.20	3.71	4.25
12	1216		2.69	3.00	3.24	3.75	
13	1317		2.72	3.05	3.28	3.79	
14	1419						

■ 推奨拡張圧

■ 最大拡張圧

3. 主な原材料

バルーン：ポリアミド系エラストマー
 ポリエチレン
 ディスタルシャフト：ポリアミド系エラストマー
 プロキシマルシャフト：ステンレス
 コーティング薬剤：パクリタキセル、イオプロミド

4. 原理

バルーンが拡張することにより病変部の血管壁とバルーンが接触する。バルーン表面には薬剤（パクリタキセル）と放出基盤（イオプロミド）が塗布されており、放出基盤となるイオプロミドにより血管内壁にパクリタキセルが浸透する。パクリタキセルの薬理効果により再狭窄を抑制する。

【使用目的、効能又は効果】

使用目的

冠動脈ステント内再狭窄病変の血行再建術時に、再狭窄を抑制するために使用する。

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

新規の冠動脈病変に対する本品での治療については安全性と有効性は確認されていない。

【品目仕様等】

カテーテルシャフトの強度：
 シャフトとバルーンの接合部：5N
 シャフトとコネクタの接合部：3N
 シャフト接合部：5N
 バルーンの推奨拡張圧：7atm(709kPa)
 気密性・反復バルーン拡張操作性（バルーンの最大拡張圧）：
 12atm(1216kPa)、14atm(1419kPa)
 バルーン最小破裂強度：最大拡張圧以下では95%以上の信頼性で99.9%のバルーンが破裂しない。
 先端接合部強度：チップチューブとバルーンの接合部に3Nの引張力をかけたとき破損しない。

【操作方法又は使用方法等】

1. 使用前準備

使用前に、すべての器具、カテーテル、及び各接続部を十分確認してください。バルーンの確認、空気の完全除去、コネクタの気密性確認は必須です。
 本品を使用するにあたり、以下の手順で準備を行います。
 1) バルーン有効長の選択においては、狭窄部とその前後2mmをカバーできるサイズを選択します。
 2) 造影剤と生理食塩液（例 50:50）を混合して、造影剤混合液を作製します。
 3) 包装を開封して本品を取り出します。
 4) 20mL又は30mLのシリンジに造影剤混合液約3mLを充填し、コネクタに接続します。本品のバルーン側を下向きの状態にし、空気が無くなるまで吸引します。

5) 造影剤混合液を満たした圧力計付き加圧装置を本品のコネクタに接続します。
 6) 保護用のカテーテルディスペンサー、プロテクティブシース、スタイレットを取り外します。

2. 使用方法

- 1) フラッシュデバイスを使用し、ガイドワイヤルーメンをへパリン加生理食塩液でフラッシュします。
- 2) ガイディングカテーテルの先端が冠動脈口に安定した状態で位置していることを確認します。
- 3) ガイドワイヤ先端部を適用部位まで慎重に押し進めます。
- 4) 前拡張用バルーンカテーテルを慎重にガイドワイヤの遠位側から通し、ガイディングカテーテルに接続されているYコネクタの止血弁を弛め、折れに注意しバルーンカテーテルを慎重に挿入します。
- 5) 造影剤を投与し、エックス線で確認しながらバルーンカテーテルを病変部近位側へ押し進めます。
- 6) バルーンカテーテルを適用部位の位置まで進めた後、圧力計付き加圧装置で推奨拡張圧を確認しながら、造影剤混合液で加圧しバルーンをふくらませて、狭窄部を前拡張させます。
- 7) 拡張後のバルーンは、エックス線で確認しながら確実に収縮させ、バルーンカテーテルを抜去します。
- 8) 本品を慎重にガイドワイヤの遠位側から通し、ガイディングカテーテルに接続されているYコネクタの止血弁を弛め、折れに注意し本品を慎重に挿入します。
- 9) 造影剤を投与し、エックス線で確認しながら本品を病変部近位側へ押し進めます。
- 10) 本品を適用部位の位置まで進めた後、圧力計付き加圧装置で推奨拡張圧を確認しながら、造影剤混合液で加圧しバルーンをふくらませて、狭窄部を拡張させます。患者の状態と血管形態により異なりますが、拡張時間は少なくとも30秒間維持します。
- 11) 拡張後のバルーンは、エックス線で確認しながら確実に収縮させ、ガイディングカテーテルに引き戻します。拡張状態は血管造影により確認します。

＜使用方法に関連する使用上の注意＞

- バルーンに触れたり、バルーン表面を拭かないでください。また、バルーンを液体に接触させないでください。[バルーンコーティングを損なうおそれがあります。]
- 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でください。[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、本品の破損、断裂、はく離等が発生し、本品を体内から回収することが必要となるおそれがあります。]

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 併用する医薬品及び医療機器の添付文書を確認後、使用すること。
- 使用前に包装が破損や開封されていないことを確認し、本品を滅菌袋から取り出す際及び止血弁に通す際は、バルーンの破損及び無菌性に十分注意すること。
- 血管内の操作は、高分解能エックス線透視下で慎重に行い、操作中に少しでも抵抗を感じたら操作を中止し、その原因を確認すること。[血管を損傷したり、本品の破損、断裂のおそれがある。]
- 狭窄部の範囲がバルーンの有効長さより広い場合は、1箇所につき1回のみ使用すること。
- バルーンの有効長は狭窄部に応じて選択すること。
- 2.0mm径のバルーンの使用に当たっては、ステント内狭窄病変部（血管）の位置、病変長とその特徴、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し、リスク/ベネフィットを慎重に考慮の上、使用患者を選定すること。
- 本品使用後に再度再狭窄をきたした病変に対する本品での治療については安全性と有効性は確立されていない。

- 本品を挿入、抜去するときは慎重に行うこと。[バルーンの破裂、切離やカテーテルシャフトの断裂が発生するおそれがある。]
- 高度屈曲及び石灰化病変を有する血管への挿入は慎重に行うこと。[コーティングが損傷を受けたり、薬剤が早期に溶出したりするおそれがある。]
- 抵抗を感じた場合には挿入を中断すること。
- 滅菌包装が破損や開封している場合には使用しないこと。また、再滅菌しないこと。使用前は本品に異常がないか確認すること。
- 使用前にバルーン部分を曲げたり圧力をかけないこと。
- 使用中は、バルーンに塗布されている薬剤が放出される場合に備えてマスクを着用することを推奨する。[放出された薬剤の粒子が気道に入るおそれがある。]
- バルーンは推奨拡張圧で使用する。
- 本品を挿入、抜去するときは、止血弁を全開にすること。また、バルーン拡張中は止血弁を締めすぎないようにすること。[デリバリーカテーテルのキック又はバルーンの拡張・収縮時間に影響を及ぼすおそれがある。]
- バルーン拡張圧力の測定は必ず適正な圧力計付き加圧装置を使用すること。[バルーン圧力の測定不良、過剰な圧力により、バルーンが破裂するおそれがある。]
- 準備及び挿入前に本品に直接触れたり、液体と接触させたりしないこと。[コーティングが損傷を受けたり、薬剤が早期に溶出したりするおそれがある。]
- 適切なバルーン用拡張剤（例 生理食塩液・造影剤混合溶液（50:50））を使用すること。
- 使用に際しては、バルーンのスリッピングに注意し、慎重に拡張を行うこと。
- カテーテルに過度の伸張方向の力を加えないこと。[カテーテルに伸びが生じバルーンの拡張、収縮等の操作が不可能又は困難となるおそれがある。]
- 本品のバルーンに塗布してある薬剤は、単回使用を目的としたものであり、本品を用いて2回目以上のバルーンの拡張を行っても、効能又は効果を発現しない。
- 空気やガスでの拡張は行わないこと。
- 本品での治療時に薬剤溶出ステントを併用しないこと。[薬剤過量および相互作用のおそれがある。]
- 薬剤溶出ステントにおける再狭窄への本品の使用例は非常に限られている。いかなる種類の薬剤溶出ステントでも相互作用および薬剤過量が起こる可能性は否定できないため、本品は薬剤溶出ステント治療の24週後のステント内再狭窄病変にのみ使用すること。
- PTCAクリップはプロキシマルシャフト部にのみ使用し、ディスタルシャフト部には使用しないこと。
- カテーテルを有機溶媒（例えばアルコール等）にさらさないこと。
- 血管形成術や準備を始める前に、本品の機能性について慎重に確認すること。
- 血管形成術を行う前に、適切な抗血小板療法あるいは抗凝固療法を患者に施術し、術中も維持すること。
- 空気が侵入しないように、カテーテルの接続部を十分に確認すること。
- カテーテルを挿入する準備ができるまでプロテクティブシースを外さないこと。[異物の接触やバルーンの損傷が発生するおそれがある。]
- カテーテルの挿入中は回転させないこと。
- 使用後は医療用廃棄物として処理すること。

2. 相互作用

バルーン表面のパクリタキセルの量は、通常抗癌治療で使用される量の100分の2又は3に相当し、他の薬剤との相互作用はないと思われる。しかしながら、併用投与されるCYP3A4、CYP2C8基質（テルフェナジン、サイクロスポリン、ロバスタテン、ミダゾラム、オンダンセトロンを含む）や、高いPPBの薬剤（特にスルホニルウレア、クマリン系の抗凝固剤、サリチル酸、スルホンアミド、ジギトキシン）については注意すること。併用薬を用いた治療についてパクリタキセルとの相互作用に関する研究結果は確立されていない。

3. 不具合・有害事象

1) 不具合

- ・カテーテルシャフトの断裂、切離
- ・カテーテルシャフトの伸び
- ・カテーテルシャフトの折れ
- ・バルーン破裂、切離
- ・カテーテル抜去困難
- ・インフレーション/デフレーションの不良
- ・バルーンコーティングの損傷

2) 有害事象

- ・死亡
- ・アクセスポイントにおける血腫
- ・偽動脈瘤
- ・急性心筋梗塞
- ・心不全
- ・心タンポナーデ
- ・抗凝固又は抗血小板療法、造影剤に対するアレルギー反応
- ・心室細動（VF）、心室頻拍（VT）等の不整脈
- ・狭心症
- ・動脈穿孔
- ・冠動脈攣縮
- ・心原性ショック
- ・遠位塞栓
- ・脳循環異常
- ・出血
- ・血栓形成
- ・動脈破裂
- ・冠動脈剝離
- ・虚血
- ・動静脈瘻
- ・動悸
- ・外科的処置を要する血管合併症
- ・感染症
- ・外科的又は再インターベンション治療を要する血管損傷
- ・緊急の冠動脈バイパス術（CABG）
- ・冠動脈の完全閉塞
- ・治療後の標的血管部の再狭窄
- ・低血圧/高血圧
- ・バルーン、カテーテルの体内遺残

3) パクリタキセルによる副作用

本品にコーティングされているパクリタキセルの全身的影響は予測されないが、抗悪性腫瘍剤としてタキソール注射液で観察された副作用は当該品の添付文書に以下のとおり記載されている。

○重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状
- 2) 白血球減少等の骨髄抑制
- 3) 末梢神経障害、麻痺
- 4) 間質性肺炎、肺線維症
- 5) 急性呼吸窮迫症候群
- 6) 心筋梗塞、うっ血性心不全、心伝導障害、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫
- 7) 難聴、耳鳴
- 8) 消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍
- 9) 重篤な腸炎
- 10) 腸管閉塞、腸管麻痺
- 11) 肝機能障害、黄疸
- 12) 肺炎
- 13) 急性腎不全
- 14) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）
- 15) 播種性血管内凝固症候群（DIC）

○その他の副作用

種類\頻度	20%以上 又は 頻度不明	5~20% 未満	5%未満
過敏症	—	発疹	発赤
循環器	—	低血圧	不整脈, 頻脈, 徐脈, 期外収縮, 高血圧, 心悸亢進, 心電図異常, 心房細動, 心室細動, 心肥大, 狭心症
消化器	悪心・嘔吐 (35.1%)	下痢, 食欲不振, 口内炎, 便秘	消化不良, 鼓腸放屁, 胃炎, 腹部膨満感, 直腸疼痛, 嚥下障害, 歯肉炎, 直腸障害, 口唇炎, 舌苔, 歯肉痛
肝臓	—	AST(GOT)上昇, ALP上昇, LDH上昇, ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇
泌尿器	—	電解質異常, BUN上昇	クレアチニン上昇, 蛋白尿, 排尿困難, 血尿, 尿失禁, 尿閉, 出血性膀胱炎
皮膚	脱毛(45.3%), 斑状丘疹性皮膚炎*, 強皮症様変化*	—	そう痒, 皮膚疾患, 爪の障害, 皮膚潰瘍, 蕁麻疹, 皮膚炎, 色素沈着, 皮膚乾燥, 表皮剥離, 皮膚腫脹, 爪変色
精神神経系	—	—	めまい, 不眠, 不安, うつ病, 傾眠, 思考異常, 振戦, 失神, 激越, 神経学的疾患, 痙攣, 運動失調, 健忘症, 緊張低下, 意識障害, 寡動, 言語障害, 緊張亢進, 精神症状, 譫妄, 眼振, 不随意運動, 嘔声, 気分変動
感覚器	暗点*	—	味覚倒錯, 味覚喪失, 視力異常, 眼疾患, 結膜炎, 耳痛, 眼痛, 霧視, 流涙増加, 眼精疲労, 飛蚊症, 眼乾燥, 角膜炎, 舌異常感, 結膜出血, 光視症
呼吸器	—	呼吸困難	低酸素症, 咳増加, 喀痰増加, 咽頭不快感
全身症状	—	無力症, 腹痛, 倦怠感, 頭痛	浮腫, 疼痛, インフルエンザ様症候群, 腹部腫脹, さむけ, 体重増加, 体重減少
筋骨格	関節痛(32.3%), 筋肉痛(28.8%), 筋力低下*	骨痛, 背部痛	頸部痛, 腰痛
その他	—	発熱, 潮紅	胸痛, 出血, 注射部反応, 末梢性浮腫, 総蛋白減少, アルブミン減少, 骨盤痛, 発汗, 吃逆, 口渇, 不正出血, 無月経, 注射部痛, 酩酊感, 高血糖, 低血糖, 脱水

*: 頻度不明

4) イオプロミドによる副作用

本品にコーティングされているイオプロミドの全身的影響は予測されないが、血管造影剤としてブロスコープで観察された副作用は当該品の添付文書に以下のとおり記載されている。

○重大な副作用

- 1) ショック(遅発性を含む)(頻度不明)により失神、意識消失、呼吸困難、呼吸停止、心停止等の症状
- 2) 呼吸困難、チアノーゼ、咽・喉頭浮腫、眼瞼浮腫、顔面浮腫、気管支喘息様発作等のアナフィラキシー様症状(遅発性を含む)(0.1%未満)
- 3) 急性腎不全(0.1%未満)
- 4) 肺水腫(頻度不明)
- 5) 痙攣発作(0.1%未満)
- 6) 心室細動(0.1%未満)
- 7) 血小板減少(0.1%未満)
- 8) AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害(0.1%未満)や黄疸(頻度不明)
- 9) 意識障害(0.1%未満)、失神(0.1%未満)

○その他の副作用

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹, 発疹, 掻痒感	丘疹, 膨疹, 顔面紅斑, 発赤, 皮膚潮紅	—
循環器	血圧低下	頻脈, 不整脈	動悸, 血圧上昇
呼吸器	—	鼻閉, 嘔声, 咳, くしゃみ過多, 咽・喉頭異和感	—
精神神経系	—	振戦, 頭痛, 頭重感, ボーとした感じ, 気の遠くなる感じ, ふらつき, めまい, しびれ感, 脱力感, 羞明感, 霧視, あくび	一過性盲等の視力障害
消化器	悪心, 嘔吐	胃不快感, 腹痛	—
その他	熱感	胸部不快感, 心窩部不快感, 苦味, 発熱, 疼痛, 悪寒, 浮腫・腫脹, 冷汗	気分不良, 冷感, 胸内苦悶, 眼の充血, 味覚障害

4. 妊娠、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) 授乳婦への適用
授乳婦への適用は禁忌である。(【禁忌・禁止】欄参照)。
- 3) 小児等への適用
20歳未満の患者に対する本品の有効性及び安全性は確認されていない。

5. その他の注意

本品使用後のブタ血管組織中濃度を分析した結果、拡張直後(15~20分)は、 $4.83 \pm 2.39 \mu\text{g}/\text{mg}$ であったが、時間の経過とともに減少し、24時間後には $0.88 \pm 0.40 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、28日後では $0.03 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{mg}$ であり、ほぼ全量が消失した。

【臨床成績】

国内における臨床試験は、2009年10月より13医療機関で冠動脈へのステント留置後再狭窄（ISR）が生じた患者を210症例登録し、本品の有効性と安全性を評価する無作為化2群比較オープン試験を行った。本臨床試験ではISR治療の標準療法であるPOBAを対照群として実施した。臨床試験の結果を以下に示す。

1. 有効性

評価項目	本品	POBA	p値
主要評価項目			
24±2週			
TVF	6.4%	31.0%	<0.01

副次的評価項目			
24±2週			
TLR率	2.8%	31.0%	<0.01
LLL	0.11±0.33mm	0.49±0.50mm	<0.01

TVF：標的血管が原因となる心臓死、心筋梗塞、およびTLRの施行。

TLR：標的病変再血行再建（術）

LLL：血管最小内径の術直後との差

2. 安全性

評価項目	本品	POBA	p値
副次的評価項目			
手技的成功	100%	100%	—
臨床的成功	100%	100%	—
4±1週			
MACE発生率	0%	0%	—
12±2週			
MACE発生率	0%	0%	—
24±2週			
MACE発生率	6.6%	31.0%	<0.01
死亡率	0%	0%	—
Q波心筋梗塞	0%	0%	—
非Q波心筋梗塞	0%	0%	—
血栓性イベント	0%	0%	—
緊急バイパス手術	0%	0%	—
再狭窄率	2.9%	18.8%	<0.01

MACE：主要有害心イベント。死亡：（心臓死および非心臓死）、Q波心筋梗塞、非Q波心筋梗塞あるいは追跡調査中に標的血管にバイパス手術またはPCI施行。

3. 臨床試験成績における抗血小板剤の服用状況

術後の併用薬として、NP001群のみアスピリン：80mg/日以上、およびクロピドグレル：75mg/日以上またはチクロピジン200mg/日以上を術後12週間の服用を必須とした。これは、海外の添付文書に定められたものであり、ISRの原因となったステントによる影響への配慮から設定されたものである。本品で治療した場合、12週間のDAPT併用を必須としたところ、126/136例（92.6%）で服用していた。

【貯蔵・保管方法及び使用期間等】**1. 貯蔵・保管方法**

直射日光及び水ぬれを避けて10～40℃で保管すること。

2. 有効期間・使用の期限

包装及び外箱の使用期限欄を参照のこと。（自己認証による）

【包装】

1本/箱

【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（お問い合わせ先）

ニプロ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号

電話番号：06-6372-2331（代表）

製造（輸入先）

ビーブラウン社

[B. Braun Melsungen AG]

ドイツ連邦共和国

[Federal Republic of Germany]



ニプロ株式会社

(別添2)

薬食審査発 0827 第 4 号
薬食安発 0827 第 4 号
平成 25 年 8 月 27 日

(別記) 代表者 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

抗血小板剤及び SeQuent Please ドラッグ イルーティング
バルーンカテーテルの適正使用について

本年7月にニプロ株式会社の、冠血管向けバルーン拡張式血管形成術用カテーテル「SeQuent Please ドラッグ イルーティング バルーンカテーテル：承認番号22500BZX00322000」（以下「本件バルーンカテーテル」という。）が承認され、本件バルーンカテーテルによる治療を行った患者に対しては、術後少なくとも3ヶ月間、アスピリン及び抗血小板剤（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。以下同じ。）を投与することが推奨されています。

本件バルーンカテーテル治療後の抗血小板剤の投与による血栓性血小板減少性紫斑病、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、従前の貴社の抗血小板剤に係る安全対策に加え、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をお願いします。

記

1. 本件バルーンカテーテル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) 本件バルーンカテーテル治療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、本件バルーンカテーテル製造販売業者と連携し、抗血小板剤については、本件バルーンカテーテル治療後少なくとも3ヶ月間の投与が推奨されたこと、抗血小板剤の投与開始後2ヶ月間は、原則として2週間に1回、血球算定（白血球分画を含む）等の臨床検査が実施されるべきことなど、抗血小板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、本件バルーンカテーテルの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)と同様に、必要な情報提供を速やかに行うこと。
2. 本件バルーンカテーテル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)に掲げる本件バルーンカテーテル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、販売開始から6ヶ月間とするが、期間終了後においても、本件バルーンカテーテル製造販売業者と連携し、抗血小板剤及び本件バルーンカテーテルに関する適正使用情報を収集するとともに、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。

(別記一覧)

キョーリンメディオ株式会社

小林化工株式会社

サノフィ株式会社

沢井製薬株式会社

サンド株式会社

辰巳化学株式会社

鶴原製薬株式会社

テバ製薬株式会社

東和薬品株式会社

日新製薬株式会社

日医工株式会社

ニプロファーマ株式会社

メディサ新薬株式会社

株式会社 陽進堂

