

D R U G

I N F O R M A T I O N

2 0 0 1 N o . 6

岐阜大学医学部附属病院薬剤部
医薬品情報管理室（内線 2 8 3 4 ）

平成 1 3 年 4 月 2 日発行

目 次

1 . 厚生省 医薬品等安全性情報 No.165	
情報の概要	1
[1] 骨セメント使用時における血圧低下及び	
ショックについて	2
[2] クラリスロマイシンと肝機能障害 ,	
横紋筋融解症について	4
[3] クレオソート・アセンヤク末・オウバク末・カン	
ゾウ末・チンピ末配合剤と肝機能障害について ..	10
[4] 代用心膜「シェルハイノーリアクトパッチ」使用	
症例における遅発性皮下膿症の発生について	11
2 . 院外処方医薬品について	
- 平成 13 年 4 月 1 日新規登録薬品 -	14
- 平成 13 年 4 月 16 日新規登録薬品 -	14

Drug Information は医学部ホームページの下記アドレスにて提供しています。

<http://www1.med.gifu-u.ac.jp/drug-info/Index.htm>

【情報の概要】

No.	医薬品等	対策	情報の概要	頁
1	骨セメント	④	骨セメントの使用に伴い、血圧低下、ショックが発現することについては、これまで、1992年9月発行の「医薬品副作用情報 No.116」及び1998年3月発行の「医薬品等安全性情報 No.147」により、実際の症例や添付文書の「使用上の注意」の改訂内容の紹介を行うなど、注意を喚起してきた。 その後も骨セメントの使用により血圧低下、ショックを発症し、死亡した症例が報告されていることから、本号において、改めて医療関係者へ使用にあたっての注意喚起を図るものである。	2
2	クラリスロマイシン	④ ⑤	クラリスロマイシンは、1991年3月に承認されたマクロライド系抗生物質である。 本剤による肝機能障害については、承認当初より「その他の副作用」の項にGOT、GPT等の上昇を記載し、1995年7月には同項に黄疸、胆汁うっ滞等の肝機能障害を、1997年12月には肝炎、γ-GTP、LDH、Al-P、ビリルビンの上昇を追記し、また、横紋筋融解症については1999年6月に「相互作用（併用注意）」の項にHMG-CoA還元酵素阻害剤であるシンバスタチン等との相互作用として横紋筋融解症を記載し、注意を喚起してきた。 1996年度以降、本剤との因果関係を否定できない肝機能障害23例、横紋筋融解症6例が報告されたことから、「重大な副作用」の項に肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症を追記し、医療関係者への一層の注意喚起を行った。	4
3	クレオソート・アセニヤク末・オウバク末・カンゾウ末・チンピ末配合剤	④ ⑤	クレオソート・アセニヤク末・オウバク末・カンゾウ末・チンピ末配合剤は、下痢、食あたり、はき下し等を効能とする一般用医薬品として使用されている。 本剤との因果関係を否定できない肝機能障害3例が報告されたことから、使用上の注意の「相談すること」の項にまれに起こることがある重篤な症状（副作用）として肝機能障害を追記し、注意喚起を行うこととした。	10
4	代用心膜		ヨストラジャパン株式会社が輸入販売していた代用心膜「シェルハイノールアクトパッチ」の使用症例に遅発性皮下膿症（縦隔炎）が発生したとの報告があり、当該製品は2000年3月に回収を完了している。 当該製品と遅発性皮下膿症との関係等について、2000年9月発行の「医薬品・医療用具等安全性情報 No.162」において紹介したが、その後、さらに得られた情報をもとに専門家の意見を聞いて、検討結果をまとめたので紹介する。	11
5	クラリスロマイシン 他（44件）		使用上の注意の改訂について（その124）	14

④：緊急安全性情報の配布 ⑤：使用上の注意の改訂 ⑥：症例の紹介

1

骨セメント使用時における血圧低下及びショックについて

一般的名称 該当商品名	一般的名称	該当商品名
	骨セメント	CMWボーンセメント タイプ1 RO（寿医科商事、デピュー・ジャパン） CMWボーンセメント タイプ3（寿医科商事、デピュー・ジャパン） セメックス RX（佐多商会） セメックス システム（佐多商会） セメックス アイソプラスチック（佐多商会） エンデュランス ボーンセメント（デピュー・ジャパン） サージカルシンプレックス（日本ストライカー） オステオボンド コポリマー ボーンセメント（ジンマー） ジンマーボーンセメント（ジンマー）
類 別	医療用品 4 整形用品	
適 応	人工関節の固定等	

1. 経緯

大腿骨頭部骨折や関節リウマチ等、関節に障害が起こった場合、骨頭（大腿骨の上端部分）を切除して人工の骨頭に置き換える人工骨頭置換術や、関節全体を人工関節に置き換える人工関節置換術が行われる。この際、人工関節等のインプラント材を生体骨に固着するため、「骨セメント」と呼ばれるアクリル製樹脂を生体骨内に注入することが医療上必要な場合がある。骨セメントの使用に伴い、血圧低下、ショックが発現することについては、これまで、1992年9月発行の「医薬品副作用情報 No.116」及び1998年3月発行の「医薬品等安全性情報 No.147」により、実際の症例や添付文書の「使用上の注意」の改訂内容の紹介

を行うなど、注意を喚起してきた。

2. 問題点

骨セメントについては、使用することによる医療上の利益がリスクを上回ると判断される場合に限り使用し、かつ、急な血圧低下、重篤な循環不全に備えて、緊急時十分な対応のできる麻酔医等の監視のもとに使用することなどの周知が行われてきたが、その後も毎年7例程度、平成12年度中には骨セメントの使用によりショックを発症し、死亡した症例が7例（高齢者が多く、全例80歳以上で、平均89歳）報告されている。本号において、改めて医療関係者へ使用にあたっての注意喚起を図るものである。

表1 症例の概要

No.	患者		副作用	備考
	性・年齢	使用理由	経過及び処置	
1	女 90代	右大腿骨転子部骨折に伴う人工骨頭置換術	右大腿骨転子部骨折に対し、腰椎麻酔下で人工骨頭置換術を施行。 執刀後、手術は予定通り進行し、骨セメントを充填開始。 その後、ステムを挿入し骨セメントが固まるのを確認し、整復を試みた際に患者の様態が急変し、心停止。 直ちに人工呼吸を行ったが循環改善せず、手術を終了し、蘇生を行うが死亡。 なお、骨セメント充填時には麻酔医が不在のため、死因は不明。	企業報告

3. 骨セメント使用に際しての注意点

血圧低下及びショックに関し、以下の各項について十分留意されたい。

- 1) 一般に高齢者であることから、細胞外液量が低下している上に、心血管系の反応性が低下していること。
- 2) 骨折患者は一般に体液遺漏のため、循環血液量低下が背景にあり、また、手術時には麻酔を行うことから、血圧低下（交感神経の緊張が低下した状態）する。従って、手術中の出血時には、血圧低下はより一層深刻なものとなること。
- 3) 急激な心停止には心マッサージ等に対応することになるが、大腿骨置換術の場合には、患者に側臥位をとらせていることから有効な心マッサージを行うことは困難であることや、一般に術中は患部に関心が集中しやすいことに鑑み、執刀医とは別に麻酔医による十分なフォローアップを受けることが血圧低下による心停止等を防止する有効な手段となること。

以上の各点とともに、次に掲げる骨セメント製品の添付文書に記載されている「使用上の注意」についても再度、十分注意頂くようお願いする。

〈使用上の注意〉

- (1) 心肺血管系疾患のある患者、全身状態不良患者、悪性腫瘍の大腿骨転移患者、高齢者、骨粗鬆症患者、副腎皮質ステロイド剤の投与を受けている患者、循環血液量が減少した状態にある患者、低酸素状態にある患者、肥満のある患者については、血圧低下、特に重篤な循環不全に至るリスクが他の患者と比較して大きいので、骨セメントの使用による有効性がこれらのリスクを上回ると判断される場合にのみ使用すること。

- (2) 循環血液量を十分保ち、できる限りより良好な全身状態のもとに使用すること。
- (3) 急な血圧低下、重篤な循環不全に備えて、緊急対応のできる麻酔医等の監視のもとに使用すること。また、患者の血圧変化等を継続的にモニターするとともに重篤な循環不全に備えて治療が直ちに行えるよう必要な準備をしておくこと。
- (4) 未重合のモノマーが血管内に吸収され、心筋抑制等を起こすことを予防するため、骨セメントの混合時間を十分とり、ある程度重合するまで充填しないこと（なお、個々の骨セメント製品について、混合の時間、充填までの時間、室温等についての目安を具体的に記載する）。
- (5) 長管骨髓腔（大腿骨等）に使用する場合、塞栓になる可能性のある骨髓の組織（骨髓、骨片及び血液）を十分除去すること。
- (6) セメントガンにより低粘性の骨セメントを大腿骨腔に充填する場合には、未重合のモノマー、髓腔内容物の循環器系への流入を可能な限り少なくするため、髓腔の遠位端を栓でふさぐこと。
- (7) 骨セメント充填時の大腿骨髄腔内圧の上昇が呼吸器、循環器に影響するので、減圧のためのチューブを一時的に挿入するなど、骨髄内圧上昇を最小限にするよう注意すること。

2

クラリスロマイシンと肝機能障害,横紋筋融解症について

成分名 該当販売名	成分名	該当販売名
	クラリスロマイシン	クラリス錠200,同錠50小児用, 同ドライシロップ小児用 (大正製薬) クラリシッド錠200mg,同錠50mg小児用, 同ドライシロップ小児用 (ダイナボット)
薬効分類等	マクロライド系抗生物質	
効 能 効 果	(クラリス錠200, クラリシッド錠200mgの場合) 一般感染症 クラリスロマイシン感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属 (腸球菌を除く), ペプトストレプトコッカス属, ブランハメラ・カタラリス, インフルエンザ菌, カンピロバクター属, マイコプラズマ属, クラミジア属による下記感染症 ○毛嚢炎, 癰, 癰腫症, よう, 丹毒, 蜂巣炎, リンパ管 (節) 炎, 瘰癧, 化膿性爪囲炎, 皮下膿瘍, 汗腺炎, 集簇性瘰癧, 感染性粉瘤, 慢性膿皮症, 肛門周囲膿瘍, 外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染 ○咽喉頭炎, 急性気管支炎, 扁桃炎, 慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症 (感染時), 慢性呼吸器疾患の二次感染, 肺炎, 肺化膿症 ○非淋菌性尿道炎 ○カンピロバクター腸炎 ○子宮頸管炎 ○中耳炎, 副鼻腔炎 ○歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎 後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリア感染症 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染 (クラリス錠50小児用, 同ドライシロップ小児用, クラリシッド錠50mg小児用, 同ドライシロップ小児用の場合) 一般感染症 クラリスロマイシン感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属 (腸球菌を除く), ブランハメラ・カタラリス, インフルエンザ菌, 百日咳菌, カンピロバクター属, マイコプラズマ属, クラミジア属による下記感染症 ○毛嚢炎, 丹毒, 蜂巣炎, リンパ管 (節) 炎, 瘰癧, 化膿性爪囲炎, 皮下膿瘍, 汗腺炎, 集簇性瘰癧, 感染性粉瘤, 慢性膿皮症, 外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染 ○咽喉頭炎, 急性気管支炎, 扁桃炎, 慢性気管支炎, 肺炎, 肺化膿症 ○カンピロバクター腸炎 ○猩紅熱 ○百日咳 ○中耳炎, 副鼻腔炎 後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリア感染症	

(1) 経緯

クラリスロマイシンは, 1991年3月に承認され, 各科領域感染症に対して使用されている経口用マクロライド系抗生物質であり, 現在は効能追加により後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリア感染症, 胃潰瘍又は十二指腸

潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染に対しても用いられている。

本剤投与に伴う肝機能障害については, 承認当初より「その他の副作用」の項に「GOT, GPT等の上昇」を記載し, 更にその後の症例報告に基づき1995年7月には同項に「黄疸, 胆汁うっ滞等の肝機能障害」を, 1997年12月には「肝炎, γ -

GTP, LDH, Al-P, ビリルビンの上昇」を追加記載し、注意を喚起してきた。

また、横紋筋融解症については、外国の文献・学会報告に基づき、1999年6月に「相互作用（併用注意）」の項に、HMG-CoA還元酵素阻害剤であるシンバスタチン・ロバスタチン（国内未承認）との相互作用として横紋筋融解症を記載し、注意を喚起してきた。

その後、重篤な肝機能障害、横紋筋融解症の症例が報告されたことから、これらの副作用について一層の注意喚起を行うこととした。

（２）症例の紹介

1996年度以降に報告された肝機能障害は23症例であり、性別は男10例、女13例、年齢は10歳未満～80歳代で、投与期間は2日～約1.5ヵ月であった。投与開始から肝機能障害の発現までの期間は1週間以内が約40%、2週間以内では約70%であり、1ヵ月を超えてから発現する症例もあった。

1996年度以降に報告された横紋筋融解症は6症例であり、性別は男3例、女3例、年齢は10歳未満～70歳代で、投与期間は1日～9日であった。投与開始から横紋筋融解症の発現までの期間は6例とも2週間以内で、比較的早期に発現している。

参考として報告された症例の一部を表2に紹介する。

（３）安全対策

本剤との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害、横紋筋融解症が報告されていることから、「重大な副作用」として「肝機能障害、黄疸」、「横紋筋融解症」を追記し、一層の注意喚起を行うこととした。

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

＜クラリスロマイシン＞

副作用

（１）重大な副作用

3) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, LDH, Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。

8) 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うとともに、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

表2 症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		備考	
	性・ 年齢	使用理由 〔合併症〕		経過及び処置			
1	男 30代	上気道炎	400mg 3日間	肝機能障害、黄疸 投与開始日 上気道炎のため、本剤投与開始。 投与3日目 右季肋部痛のため受診。 黄疸、ビリルビン尿を認めたため、入院。 採血の結果、AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇を認めた。 本剤を含むすべての薬剤投与中止。 入院後、安静とともに高カロリー輸液管理を実施。 中止8日目 肝機能徐々に改善したため、経口摂取開始。 中止20日目 軽快。		企業報告	
臨床検査値							
			基準範囲	投与38日前	投与3日目	中止8日目	中止11日目
総ビリルビン (mg/dL)			0.2～1.0	-	2.9	4.7	1.4
直接ビリルビン (mg/dL)			0～0.4	-	1.8	3.1	0.9
AST (GOT) (U/L)			10～40	21	3590	223	63
ALT (GPT) (U/L)			5～45	28	4330	1287	323
Al-P (U/L)			74～223	-	477	391	394
LDH (U/L)			220～430	384	2178	429	322
γ-GTP (U/L)			～60	24	206	149	95
肝炎ウイルス (HBs, HCV, EB) : 陰性 超音波検査: 結石、胆道拡張なし 胃内視鏡検査: 十二指腸憩室等、乳頭周囲の病変なし							
併用薬: ザルトプロフェン、セラペプターゼ、ジクロフェナクナトリウム							
2	男 70代	急性気管支炎 〔一過性脳虚 血発作〕	400mg 7日間	肝機能障害 投与開始日 急性気管支炎に対し、本剤の投与開始。 投与7日目 肝機能障害〔AST(GOT):189IU/L、ALT(GPT):274IU/L、γ-GTP:827IU/L〕、 黄疸が発現、本剤投与中止。 肝生検にて小葉内での細胞消滅、肝細胞内での胆汁沈着が認められ、肝細胞変性性薬剤性肝障害に合致との結果が得られた。 ウルソデオキシコール酸、プレドニゾロン、タウリンにて加療し、ビリルビン吸着施行。 中止49日目 脳梗塞、肝不全にて死亡。		企業報告	
臨床検査値							
			基準範囲	投与7日目	中止9日目	中止36日目	
AST (GOT) (IU/L)			10～40	189	151	136	
ALT (GPT) (IU/L)			5～45	274	206	329	
γ-GTP (IU/L)			～60	827	824	711	
Al-P (IU/L)			74～223	-	2038	1445	
LDH (U/L)			220～430	-	560	594	
総ビリルビン (mg/dL)			0.2～1.0	-	8.5	20.7	
剖検所見: なし DLST: クラリスロマイシン陽性							
併用薬: 塩酸チクロピジン、塩酸ピルジカイニド							

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考	
	性・ 年齢	使用理由 〔合併症〕		経過及び処置		
3	男 40代	肺炎	400mg 12日間	急性肝炎〈重症型〉 投与1日前 急性肺炎のため入院。 セファゾリンナトリウム点滴開始。 投与開始日 本剤、テブレノン点滴開始。 投与4日目 セファゾリンナトリウム投与終了。 投与6日目 肺炎改善し、退院。 投与8日目 悪心、嘔吐、発熱あり。 投与12日目 本剤、テブレノン投与中止。 中止2日目 悪心、嘔吐、発熱あり。 中止4日目 解熱するも、悪心、嘔吐及び食欲不振あり。 中止8日目 急性肝炎〈重症型〉のため、入院。 肝炎ウイルス（HA、AB、ACV）は陰性であった。 中止9日目 DLST検査実施（クラリスロマイシン、テブレノンとも陰性）。 中止20日目 強力ミノファージェンC点滴にて治療し、軽快。	企業報告	
臨床検査値						
		基準範囲	投与3日目	中止4日目	中止8日目	中止20日目
総ビリルビン（mg/dL）		0.2～1.3	0.5	－	1.8	1.6
AST（GOT）（IU/L）		10～35	22	330	5050	104
ALT（GPT）（IU/L）		10～35	24	348	4880	458
LDH（IU/L）		110～225	193	403	4030	－
Al-P（IU/L）		120～340	166	203	503	311
γ-GTP（IU/L）		8～60	25	－	359	234
PT（％）		67～127	－	－	37	－
HTP（％）		80～120	－	－	65	78
ZTT（K-U）		1.5～13	3.1	－	6.5	5.7
TTT（M-U）		0～5	－	－	3	1.8
併用薬：セファゾリンナトリウム、テブレノン						

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 〔合併症〕		経過及び処置	
4	男 70代	急性気管支炎 〔気管支喘息、 慢性肺気腫、 前立腺肥大症、左副腎腫瘍〕	400mg 8日間	横紋筋融解症（疑） 約13ヵ月前 気管支喘息、慢性肺気腫等にて、通院。 内服及び吸入剤にて、安定した状態。 約12ヵ月前 腹部CTにて左副腎腫瘍影を指摘されるも、 内分泌機能検査にて異常を認めず、経過観察となる。 投与開始日 早朝より、発熱（38.5℃）、咳、痰が出現。 受診し、急性気管支炎の診断にて本剤、初期感冒用剤等を処方。 投与7日目 四肢筋肉痛、全身倦怠感等が出現。 投与8日目 本剤投与中止。 中止2日目 受診し、CK（CPK）上昇指摘。即日入院。 中止3日目 補液等にて、筋肉痛の軽減認められる。 中止4日目 早朝、突然死（急性心不全）。	企業報告
臨床検査値					
		基準範囲	投与17日前	中止2日目	中止3日目
CK（CPK）（IU/L）		180以下	465	42260	49780
血中ミオグロビン（mg/mL）		61以下	－	7340	－
AST（GOT）（U/L）		30以下	29	1105	1703
ALT（GPT）（U/L）		30以下	21	309	－
LAP（U/L）		142～246	－	2270	3320
剖検所見：なし DLST等：未実施					
併用薬：ブランルカスト水和物、テオフィリン、健胃消化剤、プロピオン酸ベクロメタゾン、初期感冒用剤、塩酸エブラジノン、ジクロフェナクナトリウム					

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考		
	性・ 年齢	使用理由 〔合併症〕		経過及び処置			
5	女 10歳 未満	肺炎，発熱	2g 4日間	肝障害，急性腎不全，横紋筋融解症 2日前 肺炎に対して，セフジトレンピボキシル投 与開始。 1日前 セフジトレンピボキシル投与終了。セフメ タゾールナトリウム投与開始。41.5℃の発 熱を認める。 投与開始日 肺炎，発熱に対して本剤投与開始。 投与4日目 セフメタゾールナトリウム，本剤投与終了。 終了2日目 血液学的検査により肝機能検査異常を認 め，入院。 肝障害の症状悪化。 終了3日目 肝機能障害，急性腎不全発現。他院の小児 科へ入院。 CK（CPK）上昇，ALT（GPT）を上回る 著しいAST（GOT）増加。尿中ミオグロビ ンから，横紋筋融解症と診断。 終了9日目 急性腎不全回復（水分調節と利尿薬投与に よる治療），横紋筋融解症回復。	企業報告		
臨床検査値							
			投与2日前	終了2日目	終了3日目	終了4日目	終了9日目
CK（CPK）（IU/L）			－	－	59000	32940	4779
β-ミオグロビン（μg/dL）			－	－	8.53	－	－
尿β-ミオグロビン（μg/dL）			－	－	18.77	－	－
ミオグロビン（μg/dL）			－	－	11600	－	－
尿ミオグロビン（μg/dL）			－	－	77000	－	－
BUN（mg/dL）			19.5	－	91	61	12
Cr（mg/dL）			0.8	－	5.6	5.1	0.7
AST（GOT）（IU/L）			139	824	450	302	72
ALT（GPT）（IU/L）			38	129	93	19	38
LDH（IU/L）			－	5355	4638	2290	1325
DLST：セフジトレンピボキシルのみ陽性							
併用薬：セフジトレンピボキシル，セフメタゾールナトリウム							

クレオソート・アセンヤク末・オウバク末・カンゾウ末・チンピ末配合剤と肝機能障害について

成分名 該当販売名	成分名	該当販売名
	日局クレオソート，日局アセンヤク末，日局オウバク末， 日局カンゾウ末，チンピ末	正露丸（大幸薬品）
薬効分類等	止瀉薬	
効 能 効 果	下痢，消化不良による下痢，食あたり，はき下し，水あたり，くだり腹，軟便，むし菌痛	

（１）経緯

クレオソート・アセンヤク末・オウバク末・カンゾウ末・チンピ末配合剤は，下痢，食あたり，はき下し等を効能とする一般用医薬品として使用されている。

今般，本剤の服用に伴う肝機能障害が３件報告されたことから，「使用上の注意」の改訂を行うこととした。

（２）症例の紹介

報告された３件とも，入院処置により回復した。

報告された症例の一部を表４に紹介する。

（３）安全対策

本剤による肝機能障害の発現機序は明らかではないが，いずれの症例も本剤の薬剤リンパ球刺激試験（DLST）が陽性であることから，「まれに起こることがある重篤な症状」として「肝機能障害」を追記し，注意喚起を図った。

本剤服用中に全身のだるさ，黄疸等があらわれた場合には，直ちに服用を中止し，医師の診察を受ける必要がある。

表４ 症例の紹介

No.	患者		1日投与量 服用期間	副作用		備考
	性・ 年齢	使用理由 〔原疾患〕		経過及び処置		
1	男 70代	心窩部不快感 〔感冒様症状〕	1回4粒 計2回	服用2日前 服用日 服用1日後 服用3日後 服用6日後 服用27日後 服用29日後 再服用1日後 入院後、速やかに改善。 1週間後、退院。	感冒様症状にてジクロフェナクナトリウム、アモキシシリン服用。 心窩部不快感にて本剤服用。 尿の濃染を自覚。 近医にて黄疸を指摘される。 胆汁うっ滞型肝障害にて入院。 白血球 7800、好酸球 1%、T.Bil 7.9 (D.Bil 5.9)、GOT 132、GPT86、Al-P 347 (I.V) (入院後、肝機能検査値は速やかに改善。 腹部エコー、肝シンチ、DIC等にて肝外閉塞機転を否定) 退院。 心窩部不快感にて再び本剤服用。 黄疸出現により入院。 DLST施行：本剤に対し陽性。	企業報告 文献報告
併用薬：ジクロフェナクナトリウム、アモキシシリン						

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〈クレオソート・アセンヤク末・オウバク末・カンゾウ末・チンピ末〉

相談すること

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。

す。その場合は直ちに医師の診察を受けてください。

肝機能障害：全身のだるさ、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）等があらわれる。

4

代用心膜「シェルハイノーリアクトパッチ」使用症例における遅発性皮下膿症の発生について（その2）

（1）経緯

「シェルハイノーリアクトパッチ」は、「開胸術時使用し、術後の心筋保護又は再開胸時の癒着を防止する」医療用具としてヨストラジャパン株式会社（以下「ヨ社」という。）が輸入販売してきたものであるが、1999年10月、厚生省は当該製品の使用症例において、遅発性の皮下膿症（縦隔炎）を発生したとの最初の報告を受け、同年12月には代用心膜としての使用を禁止し、2000年2月には全製品を回収するよう指示した。

患者から摘出した製品及び未使用の製品から染色により抗酸菌が観察されたとの医療機関からの報告を受けヨ社において行った抗酸菌を中心とした原因分析結果をもとに、2000年8月、厚生省として検討結果をとりまとめ、ヨ社に対し、本結果について医療機関に対して情報提供するとともに、症状の有無に関わらず当該製品を使用した患者の健康診断を医療機関に依頼するよう指示した。また、2000年9月発行の「医薬品・医療用具等安全性情報 No.162」に検討結果を掲載し、広く情報提供を行ったところである。

その後、さらに得られた情報をもとに専門家の意見を聞いて検討結果をまとめたので紹介する。

（2）症例発生状況等

当該製品のこれまでの総使用枚数は3,156枚であ

り、使用施設総数は137施設である。このうち、代用心膜として使用した症例のうち、2001年2月14日現在、16施設で、69例の遅発性皮下膿症（縦隔炎）の発症が報告されている。いずれもこれまでに把握できた情報では、当該製品が直接的な原因で重篤な転帰をとったと判断される症例はない。

遅発性皮下膿症（縦隔炎）に対する処置及びその予後については、当該製品の除去を行った患者が41例、ドレナージその他の処置を行った患者が14例、特段の処置を行わず経過観察中の患者が14例であり、当該製品の除去を行った方が軽快している症例の割合が大きい（軽快率：除去の場合85%、ドレナージ等の処置の場合43%、経過観察の場合29%）。

（3）再検査結果

当該製品と遅発性皮下膿症（縦隔炎）の発生との関係について検討を行うため、ヨ社及び症例のあった医療機関において細菌学的検査が行われてきた。

当初、膿症の発症が遅発性であったことや膿症患部からは菌が検出されなかったことから、菌の生育が遅い抗酸菌を中心に検討を行ってきたが、起因菌を同定することができなかった。

この結果を踏まえて、厚生労働省ではヨ社に対し、再検討を指示し、原因究明のための以下の検

査が実施された。

①患者から抜去した製品について

当該製品を代用心膜として使用し、皮下膿症を発生した患者から抜去した検体をハサミで細断してサンプル（検体方法イ）として検査することに加え、また、検体をすりつぶす処理（ホモジナイズ）を行ったサンプル（検査方法ロ）についても検査を行った。その結果、表5の成績であった。

表5

	操作方法	一般細菌試験	抗酸菌試験
事例1	検査方法イ	検出されず	検出されず
	検査方法ロ	<i>Salmonella Typhimurium</i> * を検出	検出されず
事例2	検査方法イ	<i>Staphylococcus epidermidis</i> を検出	検出されず
	検査方法ロ	<i>Staphylococcus epidermidis</i> を検出	検出されず
事例3	検査方法イ	検出されず	検出されず
	検査方法ロ	<i>Salmonella Typhimurium</i> * を検出	検出されず

※サルモネラについては、患者から抽出された分離株のDNAパターンと未使用製品から検出された菌株のDNAパターンは一致した。

②患者から抽出した製品と同一ロットの未使用製品について

①で検査を行ったものと同一ロットの未使用の製品について、①と同様の方法により検査を行った。なお、事例3については、製品のロット番号が不明であったため検査を行っていない。その結果、表6の成績であった。

表6

	操作方法	一般細菌試験	抗酸菌試験
事例1	検査方法イ	検出されず	検出されず
	検査方法ロ	<i>Salmonella Typhimurium</i> * を検出	検出されず
事例2	検査方法ロ	<i>Salmonella Typhimurium</i> * を検出 <i>Staphylococcus</i> 属を検出	検出されず

※サルモネラについては、患者から抽出された分離株のDNAパターンと未使用製品から検出された菌株のDNAパターンは一致した。

（４）原因についての検討結果

以上の検査結果について、専門家の意見を聴取して検討した結果、以下の結論を得た。

- ① 1例（事例1）において、患者から抜去された製品とその製品と同一ロットの未使用の製品から同一菌種（サルモネラ）が検出されており、また、双方から検出された菌のDNAパターンが一致していることから、当該事例においては少なくとも製品由来の菌が遅発性の皮下膿症を引き起こしたものと推定される。
- ② 事例2については、患者から抜去された製品とその製品と同一ロットの未使用の製品からは同属の菌が検出されたが、詳細については必ずしも一致しておらず、遅発性の皮下膿症の原因となった菌が製品からもたらされたかどうかは不明である。
- ③ 開胸手術にはある程度術中感染を惹起する可能性もあることから、個々の症例については、製品から持ち込まれた菌が遅発性の皮下膿症等を引き起こしたかどうかは判定できない。しかし、今回検査された未使用の製品のすべてから、1あるいは2種類の菌が検出されていることから、当該製品の使用により、異物に対する一般的な反応に加え、菌感染症を発症する可能性も否定できないものと考えられる。
- ④ 前述の未使用の製品から検出された菌は、製品表面からは検出されず、製品をすりつぶす処理（ホモジナイズ）を行った場合にのみ検出されているものがあることから、製品の表面ではなく深部にも菌が存在することが示唆される。このことから、当該製品による健康被害は、深部に潜在していた菌が製品表面に移行した後に、発症した可能性は否定できない。
- ⑤ 当該製品の抜去は開胸手術が必要であり、患者に大きな負担を強いるものであることから、一律に当該製品の抜去を支持できるものではない。しかし、製品の深部に菌が存在する製品が確認されたことから、これらのことに鑑み、患者の容体を考慮に入れ、適切に対

処することが必要であると考えられる。

(5) 今後の対応

当該製品については、昨年8月にそれまでの検討結果を踏まえ、該当医療機関には「製品の適用を受けた患者に対し、症状の有無にかかわらず現時点での状況を確認するとともに、今後も使用患者の観察を継続することが必要である」旨注意喚起を行ってきたところである。

今般、新たに得られた知見によると、個々の遅

発性の皮下膿症症例が製品由来の菌によりもたらされたかどうかは判定できないが、少なくとも製品の深部に菌が存在する未使用の製品の存在が確認されたことから、患者の容体を考慮に入れ、適切に対処することが必要であると考えられる。

また、当該製品については、製造工程等の見直しを行い、無菌バリデーションが確立し、安全性が確保される改善が行われるまでは販売を認めないことが適当である。

院外処方医薬品について

平成 13 年 4 月 1 日新規登録薬品

医薬品名(成分名)	規格・単位	薬品分類	会社名
インタールエアロゾル A(クロモグリク酸ナトリウム)	200mg / 10mL / 瓶	気管支喘息治療剤	藤沢

* クロモグリク酸ナトリウム

Sodium Cromoglicate

【商】インタール Intal 藤沢

外用：噴霧剤 1 瓶（10mL）中 200mg
（1 噴霧中 1mg）

【禁】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効】気管支喘息

【用】1 回 2 噴霧（2mg），1 日 4 回（朝，昼，

夕及び就寝前）吸入する。症状の緩解が得られれば，その後の経過を観察しながら 1 日 2～3 回に減量すること。

【副】気管支痙攣，PIE 症候群，アナフィラキシー様症状，発疹，咽喉頭痛，咳誘発，悪心，口渇，頭痛

【妊】有益のみ

【小】3 歳以下：未確立

平成 13 年 4 月 16 日新規登録薬品

医薬品名(成分名)	規格・単位	薬品分類	会社名
アコレート錠(ザフィルルカスト)	20mg / 錠	気管支喘息治療剤	アストラゼネカ
アレロック錠(塩酸オロパタジン)	5mg / 錠	アレルギー性疾患治療剤	協和醗酵
バルネチール細粒(塩酸スルトプリド)	500mg / g	ベンザミド系抗精神病剤	大日本

* ザフィルルカスト Zafirlukast

【商】アコレート Accolate アストラゼネカ

内用：錠剤 1 錠中 20mg

【禁】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者，本剤による肝障害の既往のある患者

【効】気管支喘息

【用】1 日 40～80mg を朝食後及び就寝前の 2 回に分割投与する。高齢者の 1 日投与量は 40mg とする。成人（高齢者を除く）の 1 日最高量は 80mg とする。

【副】肝障害，無顆粒球症，心悸亢進，血圧上昇，不整脈，発疹，掻痒，蕁麻疹，血管浮腫，貧血，白血球減少，白血球増多，好酸球増多，リンパ球増多，出血斑，出血異常，AST・ALT・Al-P 上昇，高ビリルビン血症，尿潜血，蛋白尿，尿糖，クレアチニン上昇，嘔気，腹痛，下痢，消化不良，食欲不振，食欲亢進，便秘，口渇，腹部膨満，嘔吐，口内炎，頭痛，知覚減退，め

まい，振戦，傾眠，不眠，緊張亢進，神経過敏，気道感染，月経困難，不正出血，性器出血，膣カンジダ症，月経過多，倦怠感，体重増加，トリグリセライド上昇，コレステロール上昇，浮腫，顔面浮腫，味覚異常，血糖値上昇，胸痛，CK 上昇，耳鳴，血清カリウム低下，関節痛，筋肉痛

【妊】未確立，有益のみ 【授】回避，やむを得ない場合は授乳中止

【未・新・乳・幼・小】未確立

* 塩酸オロパタジン Olopatadine Hydrochloride

【商】アレロック Allelock 協和醗酵

内用：錠剤 1 錠中 5mg

【禁】本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効】アレルギー性鼻炎，蕁麻疹，皮膚疾患に伴う掻痒（湿疹・皮膚炎，痒疹，皮膚掻痒症，

尋常性乾癬，多形滲出性紅斑)

【用】1 回 5mg を朝及び就寝前の 1 日 2 回投与する。

【副】紅斑，癢痒，浮腫，呼吸困難，眠気，倦怠感，口渴，頭痛・頭重感，めまい，しびれ感，集中力低下，腹痛，腹部不快感，嘔気，下痢，口内炎・口角炎・舌痛，胸やけ，AST・ALT・ γ -GTP・LDH・Al-P 上昇，総ビリルビン上昇，白血球・好酸球増多，白血球・リンパ球減少，尿潜血，尿蛋白陽性，クレアチニン・BUN 上昇，コレステロール上昇，尿糖陽性，胸部不快感，体重増加

【妊】未確立，有益のみ 【授】回避，やむを得ない場合は授乳中止

【未・新・乳・幼・小】未確立

呼吸困難，頻尿，流涙，失神

【妊】未確立，有益のみ 【授】授乳回避

【未・新・乳・幼・小】未確立

* 塩酸スルトプリド Sultopride Hydrochloride

【商】バルネチール Barnetil 大日本

内用：細粒剤（劇） 1g 中 500mg

【禁】昏睡状態の患者，バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者，重症の心不全患者，パーキンソン病の患者，脳障害（脳炎，脳腫瘍，頭部外傷後遺症等）の疑いのある患者

【効】躁病，精神分裂病の興奮及び幻覚・妄想状態

【用】1 日 300～600mg を分割投与する。1 日 1,800mg まで増量できる。

【副】悪性症候群，麻痺性イレウス，痙攣，遅発性ジスキネジア，Torsades de pointes，頻脈・動悸，血圧降下，血圧上昇，徐脈，顔面潮紅，心電図変化，肝障害，パーキンソン症候群，アカシジア，ジスキネジア，ジストニア，嚥下障害，視調節障害，羞明，散瞳，発疹，癢痒感，貧血，白血球減少・増加，顆粒球増加，便秘，悪心・嘔吐，食欲不振，口渴，下痢，食欲亢進，胸やけ，胃部不快感，吐血，腹痛，鼓腸，口内炎，月経異常，乳汁分泌，女性型乳房，射精不能，眠気・傾眠，不眠，不安・焦躁，うつ状態，過剰鎮静，脱力・倦怠感，意欲減退・無力症，頭痛・頭重，意識障害，四肢しびれ感，めまい・ふらつき，立ちくらみ，衝動行為，健忘，知覚異常，眼瞼下垂，自殺企図，譫妄，体重増加，体重減少，胸部痛・苦悶感，CK 上昇，排尿障害，尿失禁，発汗，発熱，浮腫，腰痛，鼻閉，