

平成15年9月10日

(照会先)

医薬食品局安全対策課

俵木 (内線2755)

田宮 (内線2753)

経口腸管洗浄剤「ニフレック」等による腸管穿孔及び腸閉塞に関する 緊急安全性情報の発出について

1. 製品の概要

成分名：塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、無水硫酸ナトリウム配合剤

販売名：ニフレック (平成4年3月27日承認、平成4年6月販売開始)、他4品目 (別紙参照)

企業名：味の素ファルマ株式会社、他4社 (別紙参照)

効能・効果：大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

販売実績：約330億円 (ニフレック) (平成4年6月～平成15年7月末)

(平成14年度：約26億円)

推定使用患者数：約1,772万人 (ニフレック) (平成4年6月～平成15年7月末) (平成14年度：約165万人)

2. 経緯

- (1) 「ニフレック」等は、「大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」に用いられる医薬品であり、我が国では平成4年6月から販売されている。米国等海外においても同処方の製剤が使用されている。
- (2) 本剤投与時の腸管内圧上昇による腸管穿孔の発現については、市販後の6例 (うち死亡1例) の副作用報告を踏まえ、平成12年3月に、使用上の注意の「重大な副作用」の項等に「腸管穿孔」に関する記載を追加して、医療関係者の注意を喚起してきた。
- (3) しかしながら、使用上の注意の改訂後も、腸管穿孔について死亡例4例を含む5例が報告されているほか、腸閉塞についても、発売以来、死亡例1例を含む7例が報告されている。本剤は年間約165万人に投与されている医薬品であり、これらの重篤な副作用の発現は極めてまれであるものの、本剤の投与にあたっては、排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与することをあらためて徹底すべきであると考えられた。
- (4) 以上のことから、今般、あらためて警告欄を含め使用上の注意を改訂するとともに、「緊急安全性情報」等を医療機関等に配布して、腸管穿孔、腸閉塞について医療関係者の注意を喚起するよう、関係5社に指示した。

3. 対応

(1) 厚生労働省

関係5社に対し、以下の内容の使用上の注意（警告欄も含む）の改訂を指示し、併せて緊急安全性情報及び患者向け説明文書の作成並びに医療機関等への配布を指示した。

<使用上の注意の改訂内容>

- ① 排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与し、腹痛等があらわれた場合には、適切な検査等を行い、投与継続の可否について慎重に検討すること。（「警告」に追加。「用法・用量に関連する使用上の注意」に具体的に記載。）
- ② 腸閉塞の疑いのある患者には投与しないこと。（「警告」、「禁忌」に追加。）
- ③ 腸管狭窄、高度な便秘の患者には慎重に投与すること。（「警告」、「慎重投与」に追加。）
- ④ 高齢者では、時間をかけて投与するなど十分に注意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「高齢者への投与」等に追加。）
- ⑤ 患者の日常の排便の状況及び投与前の便通を確認すること。特に自宅で服用する際には、服用前日あるいは服用前に排便がない場合には医師等に相談するよう患者を指導すること。（「重要な基本的注意」に追加。）

(2) 関係5社

①使用上の注意の改訂を行うとともに、「緊急安全性情報」を作成し、医療機関等に対して、速やかに伝達する。

②患者向け説明文書の作成

患者が、定められた投与速度で、かつ、腹痛等の有無を確認しながら慎重に服用することができるように、分かりやすく服用手順やチェック項目を記載した患者向け説明文書を作成し、医療機関等に配布する。

③引き続き、有害事象の発現状況の把握に努める。

【参考：製薬企業照会先】

企業名	担当部署	担当者	電話
味の素ファルマ(株)	薬制部	井上、網野	03-5201-1818
太田製薬(株)	安全性管理部	三倉、富士田	048-622-0697
大洋薬品工業(株)	安全性調査室	三宅、小川	052-205-5006
大原薬品工業(株)	安全性調査部	山岸、鈴木	03-5614-6577
日本製薬(株)	医薬情報部	海野	03-3864-8413

経口腸管洗浄剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、
無水硫酸ナトリウム配合剤）一覧

販売名	企業名
ニフレック	味の素ファルマ株式会社
オーペグ	太田製薬株式会社
スクリット	大洋薬品工業株式会社
ニフプラス	大原薬品工業株式会社
ムーベン	日本製薬株式会社

緊急安全性情報

経口腸管洗浄剤（ニフレック®）による 腸管穿孔及び腸閉塞について

1992年6月の発売から2003年9月までの11年間（推定累計使用患者：約1,772万人）にニフレックとの関連性が否定できない腸管穿孔症例が11例（うち死亡5例）及び腸閉塞症例が7例（うち死亡1例）報告されています。

腸管穿孔症例につきましては、2000年3月に「使用上の注意」の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起してまいりました。また、その後、高齢者の死亡例が報告されたことを踏まえ、2003年4月に自主的に適正使用情報の配布を行い、注意喚起をしてまいりました。

しかし、2000年3月の添付文書の改訂後、腸管穿孔症例については4例の死亡例が報告されていること、腸閉塞症例については発売以降、死亡例1例を含む7例が報告されていることから、腸管穿孔、腸閉塞について一層の注意喚起を図るため、「警告」、「禁忌」を追加記載するとともに「使用上の注意」も改訂することと致しました。

本剤の使用に際しましては、特に下記の点に十分注意下さいますようお願い申し上げます。

1. 排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること

腸管内圧上昇による腸管穿孔を起こすことがあるので、排便、腹痛等の状況を確認しながら、慎重に投与するとともに、腹痛等の消化器症状があらわれた場合は投与を中断し、適切な検査等を行い、投与継続の可否について慎重に検討して下さい。

2. 腸閉塞でないことを確認した後に投与すること

腸閉塞を疑う患者には問診、触診、直腸診、画像検査等により腸閉塞でないことを確認した後に投与して下さい。

また、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者には慎重に投与して下さい。

3. 高齢者には観察を十分に行うこと

特に高齢者において腸管穿孔、腸閉塞を起こした場合は、より重篤な転帰をたどることがあるため、時間をかけて投与し、投与中は観察を十分行って下さい。

「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」の改訂内容に関しましては4頁目をご参照下さい。

お問合せ先：味の素ファルマ株式会社
薬制部

TEL：03-5201-1818

また、本剤の使用に際しましては、以下のように慎重にご使用下さいますようお願い申し上げます。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること。

約1Lを投与しても排便がない場合には、腹痛、嘔気、嘔吐のないことを必ず確認したうえで投与を継続し、排便が認められるまで十分観察すること。2Lを投与しても排便がない場合は投与を中断し、腹痛等がないことを確認するとともに、触診や画像診断等を行い、投与継続の可否について、慎重に検討すること。

また、高齢者では特に時間をかけて投与すること。

【副作用症例】

〈腸管穿孔〉

No.	患者		投与量	副作用
	年齢性別	使用理由(合併症)		経過及び処置
1	80歳代女性	大腸内視鏡検査前処置	2L	<p>時々、血便あり。近医受診し、当院消化器科受診すすめられ、大腸内視鏡検査を予約した。</p> <p>19日後、外来にて大腸検査行うため、AM9:00内視鏡室受診し、ニフレック2Lを投与。</p> <p>投与開始から3時間後：腹痛、出血。嘔吐がみられた。グルカゴン1Aを筋注にて腹痛改善。トイレにて水様便あり。</p> <p>投与開始から6時間後：大量の水様便(2L程)あり、しかし腹痛は消失しないため、当日検査は中止した。</p> <p>投与開始から7.5時間後：腹痛が中等度あり。</p> <p>投与開始から8時間後：入院にて安静治療をすすめられ、病棟へ入院した。絶食。点滴にて症状は改善し、トイレも一人で歩行できるまで痛みは改善した。</p> <p>投与開始から9時間後：嘔吐あり。血圧60~40まで低下。1時間後、血圧は109/64まで回復した。</p> <p>投与開始から12.5時間後：突然心肺停止となり、蘇生術行うが改善せず。</p> <p>投与開始から15時間後：死亡確認。</p> <p>死因：心筋梗塞、大腸穿孔、腹膜炎 剖検：直腸癌、大腸穿孔</p>
併用薬：なし				
2	70歳代男性	大腸内視鏡検査前処置	2L	<p>腹痛精査で近医受診し、大腸ファイバー施行し、上行結腸に側方発育型腫瘍(LST)を指摘され、内視鏡的粘膜切除術目的で当院紹介受診。</p> <p>投与前日：夜にピコスルファートナトリウム液(0.75%/10mL/1本)を内服した。投与前は特に自覚症状なく、ニフレック投与開始。</p> <p>投与後(投与開始から2時間後)：有形便2回あり。その後激しい腹痛出現。胸腹部レントゲンおよび採血施行。Free airは確認できず。経過観察。</p> <p>投与から1日後：腹痛持続しているため、緊急CT施行。腹水貯留を確認。外科医に相談した結果、経過観察となった。</p> <p>同日、突然、心肺停止。心肺蘇生施行。腹腔穿刺により便汁を確認。穿孔と診断し、腹腔内ドレーンチューブ挿入。Vital不安定のまま。</p> <p>投与から2日後：死亡確認。</p> <p>死因：汎発性腹膜炎 剖検：S状結腸穿孔</p>
併用薬：ピコスルファートナトリウム				

No.	患者		投与量	副作用
	年齢 性別	使用理由 (合併症)		経過及び処置
3	80歳代 男性	大腸内視鏡検査前処置 (高血圧症)	2L	<p>高血圧のため近医通院していた。 排便時出血があり、食欲低下あり。その後毎日、点滴を受けていた。下痢が続いており、止痢薬として、10%リン酸コデイン、ピオフェルミン、SM散、アドソルピンが投与されていた。</p> <p>投与前日：2回の排便を認めた。 投与当日：ニフレックを朝から投与(2Lを約1時間)。投与時及び投与後も排便なし、腹痛あるもがまんして内服したとのこと。 投与終了4時間後：当院受診。 投与終了5時間後：腹部X-P(立位、臥位)。臥位異常なし。立位にて左側腹部に1ヵ所ニボー認める。GE(普通浣腸)60mL×2本施行。軽度腹痛あり。 投与終了6時間後：大腸内視鏡検査施行(約15分間)。 肛門縁より約10cmの部(直腸)に全周性の狭窄を呈する直腸癌あり、それ以上挿入せず。検査後は腹痛軽度であった。 投与終了7時間後：車椅子にて入院。下腹部痛あり。 BP 117/83、PR 100、BT 37.8℃ ソセゴン15mg筋注、腹痛おさまらず。 投与終了8時間後：BP134/73、PR160-170/min、努力様呼吸。酸素3L/min投与開始。 投与終了8.5時間後： 血液ガス分析：pH 7.444、PO₂ 66.8、PCO₂ 26.7、HCO₃ 17.9、BE -4.5、Sa +94.3%、PR 160-170/minにてワソラン1/2A 静注効果なし。 腹痛増強、筋性防御を認める。 腹部X-P(坐位)で明らかな free air なし。腸管の拡張も強くなかった。 投与終了10.5時間後：一時BP 70台に低下。ジギラノゲンC1A、カルベニン0.5g点滴。酸素5L/min投与。 投与終了11時間後：BT 39.9℃に上昇。 投与終了12時間後：BP 86/33、意識レベル低下(呼びかけるも開眼せず、苦痛表情のみ)。 投与終了12.5時間後：イノバン約5γの持続静注開始。呼びかけに対しても反応なし。緊急手術のため手術室へ搬入。 投与終了13.5時間後：緊急手術開始した。 S状結腸の腸間膜側が約10cm裂けており、便汁が腸間膜内に充満していた。この部の腸管は壊死していた。直腸癌は全周性で、ほぼ内腔は閉塞していた。 投与終了8日後：汎発性腹膜炎にて死亡。</p>
併用薬：ジメチコン				

〈腸閉塞〉

No.	患者		投与量	副作用
	年齢 性別	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	80歳代 女性	大腸内視鏡検査前処置	1.8L	<p>排尿回数が増え、食欲低下があり、採血上、急性腎不全が疑われ入院。 入院後の補液により、腎機能障害は改善した。 入院から6日後、軟便と便秘が続くため、診察(排便は認めていた)。直腸診で軟らかい腫瘤を触知した。 触知から5日後、大腸内視鏡目的にニフレックを投与。 投与当日：約1Lで吐き気あるも、投与続行。1.6L内服したところで有形便、軟便を確認した。その後腹痛出現し、補液を行いレントゲン撮影。 ニボー多発しておりイレウスと判断した。経鼻胃チューブ挿入し、CT撮影を行った。イレウス状態、穿孔ないことを確認。外科との話し合いの後、内科的に減圧(経肛門のイレウス管挿入)を施行。イレウス管は比較的容易に狭窄部を確認した。減圧後、徐々に血圧低下したため補液を増量した。補液により血圧上昇したが、同日深夜心拍数が低下し、5分後に心停止した。心肺蘇生行っても、全く反応なく死亡。</p>
併用薬：なし				

緊急安全性情報

「警告」、「禁忌」及び「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しました。

(下線 部改訂箇所)

【警告】

1. 本剤の投与により、腸管内圧上昇による腸管穿孔を起こすことがあるので、排便、腹痛等の状況を確認しながら、慎重に投与するとともに、腹痛等の消化器症状があらわれた場合は投与を中断し、適切な検査等を行い、投与継続の可否について慎重に検討すること。特に、腸閉塞を疑う患者には問診、触診、直腸診、画像検査等により腸閉塞でないことを確認した後に投与するとともに、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者では注意すること(「禁忌」、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「慎重投与」の項参照)。

<中略>

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 胃腸管閉塞症及び腸閉塞の疑いのある患者【腸管穿孔を起こすおそれがある。】

<中略>

【用法及び用量】

<中略>

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること。約1Lを投与しても排便がない場合には、腹痛、嘔気、嘔吐のないことを必ず確認したうえで投与を継続し、排便が認められるまで十分観察すること。2Lを投与しても排便がない場合は投与を中断し、腹痛等がないことを確認するとともに、触診や画像診断等を行い、投与継続の可否について、慎重に検討すること。また、高齢者では特に時間をかけて投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

<中略>

(3)腸管狭窄、高度な便秘の患者【腸閉塞及び腸管穿孔を起こすおそれがある。】

(4)腸管憩室のある患者【腸管穿孔を起こしたとの報告がある。】

2. 重要な基本的注意

(1)まれに腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎及びマロリーワイス症候群を起こすことがある。腸管穿孔及び虚血性大腸炎は腸管内圧上昇により発症し、マロリーワイス症候群は胃内圧上昇あるいは嘔吐、嘔気により発症するので、投与に際しては次の点に留意すること。特に高齢者の場合は十分観察しながら投与すること(「4. 高齢者への投与」の項参照)。

1)患者の日常の排便の状況を確認し、本剤投与前日あるいは投与前にも通常程度の排便があったことを確認した後投与すること。

2)短時間での投与は避ける(1L/時間をめどに投与すること)とともに、腸管の狭窄あるいは便秘等で腸管内に内容物が貯溜している場合には注意して投与すること(「警告」及び〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項参照)。

3)本剤の投与により排便があった後も腹痛が継続する場合には、適切な検査等を行い、腸管穿孔等がないか確認すること。

<中略>

(3)自宅で服用させる場合は、次の点に留意すること。

1)患者の日常の排便の状況を確認させるとともに、前日あるいは服用前に通常程度の排便があったことを確認させ、排便がない場合は相談するよう指導すること。

<中略>

3. 副作用

<中略>

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー様症状

2)腸管穿孔、腸閉塞…腸管穿孔、腸閉塞を起こすことがあるので、観察を十分にを行い、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。

なお、自宅で服用させる場合は、「2. 重要な基本的注意(3)」の項を参照し、指導すること。

3)低ナトリウム血症

<中略>

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、投与速度を遅くし、十分観察しながら投与すること。特に高齢者において腸管穿孔、腸閉塞を起こした場合は、より重篤な転帰をたどることがあるため、投与中は観察を十分に行い、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。

<以下略>

(改訂箇所のみ掲載しております)