

骨セメント使用時における健康被害について

1

骨セメント使用時における 重篤な健康被害について

一般的名称	一般的名称	販売名（会社名）
販売名（会社名）	骨セメント	エンデュランス ボーンセメント（デピュー・ジャパン） オーソセット ハイビスコシティ ボーンセメント（ライトメディカルテクノロジー インク） オーソセット ロービスコシティ ボーンセメント（ライトメディカルテクノロジー インク） オステオボンド コポリマー ボーンセメント（ジンマー） サージカルシンプレックス（日本ストライカー） ジンマーボーンセメント（ジンマー） セメックス RX（佐多商会） セメックス システム（佐多商会）
類 別	医療用品 4 整形用品	
適 応	人工関節の固定等	

(1) 経緯

大腿骨頸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。しかし、骨セメントの使用に伴う手術中の副作用として、死亡に至る重篤な血圧低下、ショック、肺塞栓症などが発現することについては、これまで厚生労働省において、平成4年9月発行「医薬品副作用情報 No.116」、平成10年3月発行「医薬品等安全性情報 No.147」及び平成13年3月発行「医薬品・医療用具等安全性情報 No.165」により、重篤症例や添付文書の「使用上の注意」の改訂内容の紹介を行うなどの注意を喚起してきたところである。

(2) これまでの注意喚起等について

これまでの骨セメント使用時における重篤な症例に基づく、骨セメント関係企業の現行添付文書の警

告欄を以下に示す。

- 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出来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。
- 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、骨髓内圧上昇を最小限にするよう注意すること。

(3) 最近の報告件数等について

平成13年4月から平成17年3月末までの4年間における、当該企業及び医療機関から骨セメントの使用による死亡等を含む重篤な国内症例が37例報告されている。以下の表は、骨セメント関係企業が調査した各年度の販売数量と報告件数を示したものであるが1症例における骨セメントの使用個数が一定でないため、販売数量は実際の使用症例数と直接関連するものではない。

	販売数量	報告件数
平成13年度	約82,000個	11件
平成14年度	約94,000個	4件
平成15年度	約83,500個	10件
平成16年度	約83,800個	12件

(4) 報告症例の解析

平成13年4月から平成17年3月末までの4年間における骨セメント関係企業及び医療機関から報告のあった骨セメントの使用に伴う死亡等を含む重篤な国内症例37例（うち死亡32例）のうち、医療機関の協力が得られず詳細情報が入手できなかった5例を除く32例（表1参照）について症例解析を行ったのでその内容を簡潔に示す。

1) 使用目的

全例、大腿骨頸部等の骨折による人工骨頭置換術における大腿骨への置換材料の固定を目的に骨セメントが注入されたものであった。

2) 年齢等

患者の年齢は69～96歳であり、平均年齢は約83歳であった。また性別については、女性30例、男性1例、不明1例であった。

3) 受傷日から手術日までの期間

8例において受傷日から手術日までの期間が確認されており、その期間は3～9日間であった。

4) 既往歴

32症例中には、添付文書の警告欄において注意喚起している心肺血管系疾患12例（胸部大動脈瘤、心臓弁膜症、心筋梗塞、狭心症など）、骨粗鬆症11例、リウマチ3例及び肥満（高血圧及び糖尿病の既往歴あり）1例などが含まれていた。

5) 麻酔医による監視

32症例中麻酔医の監視のもとで、手術の実施が確認できた症例は25例であり、4例が麻酔医不在、3例が調査不能のため不明であった。

6) 血圧の変動について

全例に血圧降下を認めており、術前の血圧値及び骨セメント注入後の血圧値ともに調査できた症例のほとんどが、注入直後に測定不能を含めた急激な血圧下降を認めていた。

7) 転帰等

解析対象とした32症例中27例が死亡し、3例が意識障害（未回復）と判断された。なお死亡例のうち剖検等により肺等への脂肪または血液による塞栓が確認された症例が7例に認められた。

8) 手技等

セメントガン*1は2例を除く全症例で使用されていた。セメントプラグ*2の使用については、未使用1例及び不明1例を除き全症例で使用されていた。ベントチューブ*3の使用については、使用5例及び不明5例を除く22例が未使用であった。またセメント圧を高めるためのプレッシャライザー*4の使用については、使用4例及び不明5例を除く23例で未使用であった。髄腔洗浄の実施につ

いては、パルスによる洗浄が12例、シリンジによる洗浄が9例、その他の方法10例、不明2例であった。

〈用語の説明〉

- * 1 セメントガン：シリンジを用いて骨セメントを骨髄腔内に充填する器具。
- * 2 セメントプラグ：骨髄腔内への過剰な骨セメント充填を防ぐために、骨髄腔遠位端を閉塞する栓。
- * 3 ベントチューブ：骨セメント充填時に骨髄腔内の空気の排出通路として使用するチューブ。
- * 4 プレッシャライザー：セメントを間隙なく骨髄腔内に充填するために使用する加圧補助器具。

(5) まとめ及び今後の市販後安全対策等について

報告された症例を解析した結果から、リスクの高い患者への使用が多数認められ、麻酔医による監視がなされていない症例、血液等による塞栓が認められた症例などが散見された。また、上記症例のうち11例においては、X線等による確認の結果、セメントプラグが大腿骨遠位に移動しており、うち1例は初期設置時に近位に設置しすぎたと報告がなされていることから、骨セメントがセメントプラグを越えて髄腔に飛ばないように適切なプラグサイズの選択と設置が必要と考えられる。そのほか血栓や肺塞栓の危険因子として長期臥床が挙げられるため、骨折等の場合には受傷後早期の手術が望まれる。

以上の点について注意を払うとともに、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、十分注意いただくようお願いする。

(6) 脊椎圧迫骨折への使用について

現在、薬事法上承認されている骨セメントの効能又は効果等は「関節置換術において、骨とインプラント材料の固定」であるが、最近、骨粗鬆症による脊椎の圧迫骨折等に対する経皮的椎体形成術時に欠損病変部位へ骨セメントが注入される報告が散見される。国内においては、脊椎圧迫骨折に対する椎体形成術に骨セメントを使用して、注入直後に血圧低下、ショック状態に陥り、死亡したとの事例が医療機関から報告されたところである。骨セメントの使用を伴う当該療法により骨セメントとの因果関係を否定できない重篤な不具合症例があった場合においても、薬事法第77条の4の2第2項に基づく医療機器安全性情報報告をお願いする。なお、これに関して米国FDA及び英国MHRA (HMDA) が2003、2004年に安全性情報を発出して注意喚起を行っているので、以下にその概要を簡単に紹介する。

(概要)

FDA等の安全性情報によると、骨粗鬆症などによる脊椎圧迫骨折に対しこの治療法（Vertebroplasty法及びKyphoplasty法）により骨セメントが使用された患者において、骨セメントの漏出に伴う神経根の疼痛、軟部組織の損傷、肺塞栓症、心不全、死亡等が報告されていること、この治療法については、長期の安全性及び有効性を確認できる比較臨床試験等はないなど記載されている。

また、同安全性情報によると、使用される骨セメントにX線画像の鮮明化のために造影剤を混合するが、配合比率などによる骨セメントの硬化時間や強度及び安全性などのガイドラインは確立されておらず、予測不能な危険性が警告されている。

表 1-3 不具合報告症例一覧

症例		23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
項目											
使用目的		大腿骨頸部骨折	大腿骨頸部骨折	大腿骨頸部骨折	大腿骨頸部骨折	大腿骨頸部骨折	大腿骨頸部骨折	大腿骨頸部骨折	大腿骨頸部骨折	大腿骨頸部骨折	大腿骨頸部骨折
性別		女性	女性	女性	女性	女性	女性	女性	女性	不明	女性
年齢		88	79	84	85	69	88	88	82	82	86
受傷日から手術日までの期間		6日目	不明	不明	6日目	9日目	3日目	不明	9日目	4日目	7日目
既往歴	心肺血管系疾患	○								○	○
	骨粗鬆症								○	○	○
	リウマチ										
	脳血管系疾患		○		○						
	糖尿病			○						○	
	その他				○	○	○				
体質	肥満										
麻酔	部位	全麻	全麻	不明	腰麻	全麻	腰麻	不明	腰麻	全麻	腰麻
	麻酔医による監視	あり	あり	あり	なし	あり	なし	不明	あり	あり	あり
血圧	術前血圧	126/60	120/50	不明	118/59	不明	200/60	不明	不明	165/130	140/56
	骨セメント注入後の最低血圧	70/35	46/15	不明	69/24	130/65	不明	不明	不明	80/50	測定不能
不具合事象	血圧低下	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	肺等への塞栓	不明	○	○	不明	○	不明	不明	不明	不明	○
	死亡	○		○	○		○	○	○	○	○
手技等	セメント注入法	セメントガン	セメントガン	セメントガン	セメントガン	セメントガン	セメントガン	セメントガン	セメントガン	セメントガン	マニュアル
	セメントプラグ使用の有無	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
	ベントチューブ使用の有無	なし	なし	あり	あり	なし	あり	不明	なし	なし	なし
	プレッシャライザー使用の有無	なし	なし	なし	あり	あり	不明	不明	なし	あり	なし
	髓腔洗浄	洗浄	洗浄	シリンジ	シリンジ	洗浄	パルス	不明	パルス	シリンジ	シリンジ
報告者	企業	企業	企業	企業	企業/医療機関	企業/医療機関	企業	企業	企業	企業	

(参考)

FDA

<http://www.fda.gov/cdrh/safety/bonecement.html>

MDA (現MHRA)

<http://www.medical-devices.gov.uk/mda/mdawebsitev2.nsf/webvwSearchResults/33D3E46766AA7E5980256EB5002819E5?OPEN>

Cypherステントと塩酸チクロピジン製剤の
市販後安全対策の結果について

1

Cypherステントと塩酸チクロピジン製剤の 市販後安全対策の結果について

(1) はじめに

これまで、Cypherステント^{注1)}の適正使用推進及びCypherステントと併用される塩酸チクロピジン製剤による重篤な副作用の発現防止を目的に、「塩酸チクロピジン製剤及びCypherステントの適正使用について（平成16年7月30日付薬食審査発第0730005号・薬食安発第0730005号）」等により、関連製造販売業者に対し適正使用に必要な安全対策の徹底を通知するとともに、都道府県、関係学会及び団体に対し適正使用の周知等について通知した。（本件については、医薬品・医療用具等安全性情報No.205（平成16年9月号）に掲載している。）

さらに、Cypherステントを冠動脈に留置（以下単に「Cypherステント留置」という。）した後の患者フォローアップを確実にするため、Cypherステント留置を受けた医療機関から転院した患者について、転院先にCypherステント留置及び塩酸チクロピジン製剤投与に関する情報が確実に伝わるよう、「塩酸チクロピジン製剤及びCypherステントの安全対策に係る協力依頼について（平成17年1月14日付薬食安発第0114003号）」等により、Cypherステントの製造販売業者は、Cypherステント留置患者の転院先に関する情報を医療関係者より受け、これを塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者へ情報提供し、当該塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者が患者の転院先の医療機関において、塩酸チクロピジン製剤が適正に使用されるよう必要な安全対策を実施することとした。

Cypherステントの製造販売の開始からほぼ1年間を経過したことなどから、これまでに行われた安全対策に関する状況（平成17年6月30日現在）について紹介する。

注1) ジョンソン・エンド・ジョンソン（株）が製造販売する薬剤溶出型冠動脈ステント

(2) Cypherステント、塩酸チクロピジン製剤の特徴

Cypherステントは、平成16年3月に承認され、同年8月16日より製造販売されている。

Cypherステントは、国内初の薬剤溶出型冠動脈ステントであり、従来型冠動脈ステントと比較すると、①冠動脈ステント表面にコーティングされた薬剤の薬理作用により冠動脈の内膜の再狭窄を低減すること、②細い血管（2.5mmクラス）についてもステントによる治療が可能となったことなどの特徴を有する。一般的に、ステント治療には血栓予防のために抗血小板療法を行うことが必須であるが、

Cypherステントに係る標準的な抗血小板療法の期間は、従来型の冠動脈ステント治療における標準的な抗血小板療法期間（1ヵ月程度）より長い3ヵ月と設定され、特に塩酸チクロピジン製剤の使用が推奨されている。

また、塩酸チクロピジン製剤については、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篤な副作用が知られており、これらの重篤な副作用の発現防止のため、添付文書の警告欄に以下の内容等について記載し、注意喚起している。

- ・投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分の処方とすること
- ・投与開始後2ヵ月間は、2週に1回の定期的検査（血液、肝機能）を行うこと

なお、これまでに塩酸チクロピジン製剤に関連した緊急安全性情報を2回（平成11年6月30日、平成14年7月23日）発出している。

（3）Cypherステントの安全対策の実施状況等について

Cypherステントの製造販売（平成16年8月16日）から平成17年6月30日までのCypherステントに関する使用状況等について、表1～3にまとめた。

- ・推定使用本数は約128,700本で、患者一人当たりの平均留置本数を1.5本と仮定した場合の推定使用患者数は約85,800人であった（表1）。
- ・Cypherステントを納入した医療機関は1,243施設であり、このうち、Cypherステントの製造販売業者に患者情報等を提供した医療機関は319施設であった（表2）。
- ・Cypherステントの製造販売業者が上記の319施設の医療機関より入手した患者情報は4,696症例であり、うち、転院先情報を塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者に提供した症例は354症例であった（表3）。

表1 Cypherステントの使用状況

推定使用本数	約128,700本
推定留置患者数 ^{注)}	約85,800人

注) 患者一人当たりの平均留置本数を1.5本と仮定

表2 Cypherステント留置を行う医療機関の協力状況

Cypherステント納入施設数	1,243施設
患者情報をCypherステントの製造販売業者に情報提供した医療機関数	319施設
うち、転院先情報をCypherステントの製造販売業者を通して塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者に情報提供した医療機関数	319施設

表3 収集した全症例の内訳

Cypherステントの製造販売業者が患者情報を収集した全症例数	4,696症例
転院先情報をCypherステントの製造販売業者を通して塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者に情報提供した症例数	354症例 (7.5%)
Cypherステント留置病院で通院治療している症例（転院なし）	2,310症例 (49.2%)
Cypherステント留置病院に入院中の症例（転院なし）	764症例 (16.3%)
転院したが、患者の同意が得られなかった症例	667症例 (14.2%)
その他	601症例 (12.8%)

(4) Cypherステント留置患者における塩酸チクロピジン製剤の副作用発現状況について

平成17年6月30日までにCypherステント留置患者に投与された塩酸チクロピジン製剤について、重篤な副作用報告は、重篤な肝障害38件（うち死亡1件）、顆粒球減少症（無顆粒球症を含む）29件（うち死亡1件）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）3件、その他24件（うち死亡1件）であった。

また、塩酸チクロピジン製剤の先発品が投与された全患者における重篤な肝障害、顆粒球減少症、TTP等の副作用報告件数の年次推移は表4のとおりであるが、Cypherステントが発売された平成16年8月の前と後を比較しても、副作用発現状況に大きな変化は見られなかった。

表4 塩酸チクロピジン製剤の先発品における重篤な副作用報告件数の推移（投与開始日で集計）

	平成15年7月～平成16年6月	平成16年7月～平成17年6月
肝障害	85件（うち死亡3件）	89件（うち死亡4件）
顆粒球減少症	33件（うち死亡5件）	46件（うち死亡1件）
TTP	7件（うち死亡4件）	8件（うち死亡0件）
その他	47件（うち死亡0件）	46件（うち死亡3件）

注) 専門家により医薬品との因果関係が否定的と評価された報告も含む。
報告件数については、重複に報告されている場合もある。

(5) 今後の安全対策等について

Cypherステントは、従来のステントと比較して再狭窄が起こりにくいなどの利点がある一方、併用される塩酸チクロピジン製剤とともに適正使用を徹底することが重要である。Cypherステント及び塩酸チクロピジン製剤の製造販売業者等においては、医療機関における適正使用のために必要な安全対策を今後とも講じるとともに、医療関係者においては、次の事項にご配慮方お願いしたい。

- ①塩酸チクロピジン製剤による重篤な副作用防止のため、投与開始後2ヵ月間は、1回2週間分の処方とするとともに、2週に1回の定期的検査（血液、肝機能）を実施すること
- ②塩酸チクロピジン製剤服用患者に対して、患者自身の判断で服薬を中止しないよう指導するとともに、重篤な副作用に関する自覚症状^{注2)}を説明し、自覚症状を認めた際には主治医等へ相談するよう適正な服薬指導等を行うこと
- ③塩酸チクロピジン製剤の副作用又はCypherステントの不具合が発生したことを知ったときには、薬事法77条の4の2第2項の規定に基づき副作用報告を行うこと

注2) 主な自覚症状

- | | |
|------------------|---------------|
| a) 発熱 | f) 皮膚や目が黄色くなる |
| b) のどの痛み | g) 湿疹 |
| c) 鼻や歯ぐきからの出血 | h) 食欲不振 |
| d) 血尿又は尿の着色（茶色） | i) 意識低下 |
| e) あざができる（紫色、赤色） | j) 重篤な疲労感 |