



医療用品 4 整形用品

高度管理医療機器 整形外科用骨セメント 35217000

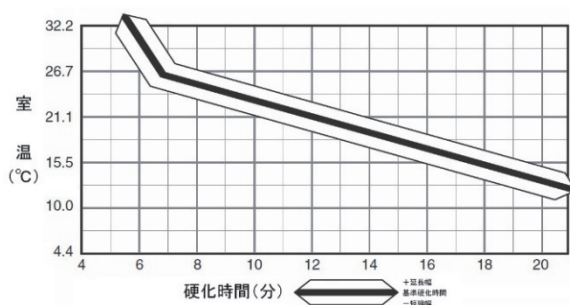
シンプレックスP トブラマイシン

再使用禁止

【警告】

(使用方法)

- 本品に抗生物質（粉末または液体）を追加混合しないこと。抗生物質の追加混合はセメントの機械的特性を損なう恐れがある。
 - アナフィラキシー、ショックを含む重篤なアレルギー反応、剥離性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症、多形性紅斑、ステイブンス・ジョンソン症候群などの皮膚反応が、トブラマイシンの全身投与によりまれに報告されている。死亡例がまれに報告されている。
 - 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。
 - 循環血液量を十分に保ち、できる限りより良好な全身状態のもとに使用すること。
 - 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。
- 本品の硬化時間は、下記グラフに示されるように、温度によって変化する。



- 長管骨髄腔（大腿骨等）に使用する場合、塞栓になる可能性のある骨髄の組織（骨髄、骨片）及び血液を十分除去すること。
 - セメントガンにより低粘性の骨セメントを骨髄腔に充填する場合には、未重合のモノマー、髄腔内容物の循環系への流入を可能な限り少なくするため、髄腔の遠位端を栓でふさぐこと。
 - 骨セメント充填時の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。
- (適用対象（患者）)
- 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用性がこれらリスクを上回ると判断される場合にのみ使用すること。

【禁忌・禁止】

(使用方法)

- 再使用禁止 [品質の低下の可能性ある]
 - 再滅菌禁止 [品質の低下や汚染の可能性ある]
- (適用対象（患者）)
- トブラマイシン又は骨セメントの成分のいずれかにアレルギーがある場合

ギーがある場合

- アミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対する過敏性や重篤な有害反応の既往歴がある場合 [このクラスの薬剤に対する患者の交差過敏性が知られている]
- 重症筋無力症患者 [症状を悪化させるおそれがある]
- フロセミドやエタクリン酸等、聴器毒性（耳毒性）を有するループ利尿薬と本品の併用 [アミノグリコシド系抗生物質の血中濃度が上昇し、腎に蓄積するおそれがある]
- 活動性の感染を有する患者 [術後感染症が発現するおそれがある]
- 筋肉系の損傷や神経系の障害のある患者 [インプラントを支持できないおそれがある]
- 骨格が未成熟の患者 [インプラントが不適合となるおそれがある]

【形状・構造及び原理等】

1. 組成

本品は、2 種類の物質（粉末ポリマー及び液体モノマー）が同梱されている。

・粉末ポリマー（二重包装入り 41g 中）：

ポリメチルメタクリレート（PMMA）	15.0% w/w
メチルメタクリレートスチレンコポリマー ★ ¹	75.0% w/w
硫酸バリウム	10.0% w/w
トブラマイシン ★ ²	1g（硫酸塩として）

★¹：過酸化ベンゾイル（BPO）はメチルメタクリレートスチレンコポリマー成分中に含まれ、単独の成分としては表記していない。

★²：トブラマイシン以外の粉末ポリマー成分 40 g に対してトブラマイシン 1 g を添加、混合する。

・液体モノマー（アンプル入り 20mL 中）：

メチルメタクリレート（MMA）	97.4% v/v
N,N-ジメチルパラトルイジン	2.6% v/v
ヒドロキノン	75ppm

2. 形状・構造及び原理等

本品の形状は以下のとおり。

本添付文書に該当する製品の製品名、製品番号等については包装表示ラベル又は本体の記載を確認すること。



【原理】

粉末ポリマーと液体モノマーを混合すると重合反応が起こり柔軟な塊状となり、重合が進むにつれて数分以内にセメント状の固い混合物が形成され置換材料と骨との間で完全に硬化することで両者を機械的に固定する。

3. トブラマイシンの薬効薬理

トブラマイシンはアミノグリコシド系抗生物質である。細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、作用は殺菌的である。トブラマイシンは in vitro 及び臨床感染症において、下記の細菌株のほとんどに対して抗菌作用を示す。

好気性グラム陽性菌	好気性グラム陰性菌
黄色ブドウ球菌属	シントバクテリウム属 エンテロバクテリウム属 大腸菌 クレブシエラ属 モルガン菌 緑膿菌 プロテウス・ミラビリス プロテウス・ブルガリス プロビデンスシア属 セラチア属

- ・アミノグリコシド系抗菌薬は、化膿連鎖球菌、肺炎球菌、腸球菌などのグラム陽性菌に対して抗菌作用は低い。腸球菌属のほとんどは in vitro で耐性を示すが、この菌属中には抗菌作用を示すものもある。
- ・in vitro 試験でアミノグリコシド系抗生物質は細胞壁合成を阻害する抗生物質と併用することによりある種の腸球菌に対して相乗的に抗菌作用を示すことがある。
- ・ペニシリン G とトブラマイシンを併用することで、in vitro である種の糞便連鎖球菌に対して相乗的な抗菌作用を示す。しかしながらこの併用はその他の近種の菌には相乗的に作用しない。
- ・腸球菌単独の分析では抗菌作用を予測することはできない。
- ・感受性試験や抗菌薬の相乗効果試験は強調されており、アミノグリコシド系抗菌薬間の交差耐性が起こる可能性がある。
- ・本品の臨床使用におけるトブラマイシンの薬効・薬理は確認されていない。in vitro の試験では、黄色ブドウ球菌の最小阻止濃度 (MIC) 以上のトブラマイシンの放出が認められた。★
- ★社内資料 RD-97-59 Antibiotic Release Properties of Simplex® P Bone Cement with Tobramycin, Part III: In-Vitro 2-Week Study via Agar Diffusion Analysis

【使用目的又は効果】

本品は、人工関節置換術の二期的再置換術の第2ステージにおいて、置換材料（人工骨頭、人工股関節及び人工膝関節等）を生体骨に固定するために使用する。

【使用目的又は効果に関連する使用上の注意】

本品の使用にあたっては、原則として起炎菌のトブラマイシン感受性を確認すること。

【使用方法等】

1. 使用前

- ・術前に本品の使用上の注意を熟読すること。
- ・本品は滅菌済み製品であるので、開封は使用直前に行い、かつ無菌的に取り扱うこと。また、本品の包装が破損している場合は、本品を使用しないこと。
- ・使用期限が切れていないことを確認すること。

2. 使用方法

標準的な使用方法を下記に示す。使用する部位に合わせて適切なセメントの設置方法を選択すること。

混合する際、粉末成分が入ったパッケージの全内容物を、滅菌済みのステンレス鋼製または他の適切な非活性の容器に入れる。アンブル内の液体成分の全量をそこに加える。液体に粉末を入れるのではなく、必ず粉末に液体を入れること。滅菌済みのステンレス鋼製のへら、または他の適切な非活性の器具を用いて、粉末が液体と完全に浸透するまで攪拌する。真空混合システムを使用する場合は、該当するシステムの使用方法を参照すること。

- ・加圧投与の場合
完全に混合し、液体状セメントを適切な滅菌済み注入器に充填し、骨にセメントを注入する。
- ・手動投与の場合
生地状の塊が術者のゴム手袋に付着しなくなるまで攪拌する（粉末ポリマーと液体モノマー混合後、この状態になるま

での時間をドゥタイムという）。このとき、処置に適切な粘度のセメントの準備が整う。混合プロセスの時間は最短で4分であり、室温と湿度により変化する。

骨セメントのセッティングタイム（完全に骨セメントが硬化するまでの時間）は、手術室の室温（器具、混合と充填用の装置、セメント自体の温度を含む）や、混合方法によって異なる。セッティングタイムは、24℃で約8分間、18℃で約14分間と変わるので、医師は使用する手術室の条件下でのセメント硬化作用を熟知している必要がある。本品を注入後、セメントが硬化してインプラントが適切な位置にしっかりと固定されるまでは、インプラントが動かないようにして、その位置をしっかりと保持しなければならない。余分なセメントは完全に固まる前に除去すること。

真空混合システム及び滅菌済注入器は本品に含まれない。自社指定品を使用すること。

3. 使用方法等に関連する使用上の注意

- 1) 室温または骨セメント成分や混合容器の温度が高いと、ドゥタイム・セッティングタイムが短くなる。反対に、温度が低いと、ドゥタイム・セッティングタイムが長くなる。
- 2) 骨セメント粉末（ポリマー）全量に液体成分（モノマー）全量を加えること。
- 3) アンブルを開ける際にガラスの破片が骨セメントに混入しないよう、混合容器の上でアンブルを開けないこと。
- 4) 混合された骨セメントの使用量は、医師の臨床的判断により、年齢にかかわらず個々のケースで決めること。
- 5) 液体成分は揮発性及び可燃性が高いので、手術室は適切な換気を行い、気化したモノマーを最大限除くこと。高い濃度の気化モノマーは呼吸器官、眼及び肝臓に対して刺激を及ぼすおそれがあるので、成分を混合する際はこの気化モノマーに過剰に接触しないよう注意すること。
- 6) 液体の蒸気を長期間吸入すると、濃縮した蒸気により気道と目が刺激されるので、皮膚や粘膜に接触しないよう、注意すること。
- 7) 液体成分が目に入った場合は、水で十分に洗浄すること。
- 8) 液体成分は強力な脂溶性溶剤である。過敏なヒトでは接触性皮膚炎を起こすため、手術用手袋は2重にする、混合指示書を厳密に遵守する等、過敏反応のおそれを低減すること。本品を過敏な組織に直接接触したり、体内に吸収させたりしないこと。
- 9) 液体成分をゴムと接触させないこと。
- 10) ソフトコンタクトレンズの製造業者から、有害で刺激性の蒸気が存在するところではソフトコンタクトレンズを外すように勧告がなされている。ソフトコンタクトレンズは浸透性が極めて高いので、手術室ではレンズを外すこと。
- 11) 有効期限を過ぎた製品は使用しないこと。
- 12) 液状のセメントを洗浄した髄腔内に圧力をかけて注入すると、セメントの骨内への注入が増強され、骨とセメントの共有面の固定が改善される。骨遠位部から骨近位部にセメントを持続的に注入する際は、セメントが薄層化しないよう注意すること。
- 13) アンブルと二重包装の全内容物を使用し、粉末ポリマーと液体モノマーの混合を十分に行うよう注意すること。in vitro 試験のデータにより、モノマー消失は第一に攪拌回数、第二に攪拌時間に関係することが示されている[混合が不十分であると未重合モノマーが残留するおそれがある]。
- 14) 過度に長時間の攪拌を行わないこと[重合又は硬化が過度に進行し、骨への注入及びインプラントの固定がうまくできないおそれがある]。

【使用上の注意】

1. 使用注意（次の患者には慎重に適用すること）

- 1) 腎臓又は耳前庭／聴覚に対して危険性のある患者[症状を発現、悪化させるおそれがある。アミノグリコシド系抗生物質（抗生物質の静注、抗生物質点滴及び抗生物質含浸セメント）の同時使用又は継続した連続使用は避けること]
- 2) トブラマイシン投与中の患者[腎障害、第8脳神経障害等の有害事象を発現するおそれがある。トブラマイシンのピーク時とトラフ時の濃度の検査、血清電解質検査、血清腎機能検査、尿検査、聴覚検査を定期的の実施すること（高齢者や脱水状態の患者ではトブラマイシン使用による有

害事象のリスクが高い]

- 3) 腎障害のある患者及び腎機能が低下した患者〔クレアチニンクリアランスが 20 mL/分以下では使用を避けること。アミノグリコシド系抗生物質治療中は腎機能のモニタリングが特に重要である。また、高齢の患者では BUN や血清クレアチニン等の通常のスクリーニングでは腎機能の低下が検出されないことがあり、そのような場合はクレアチニンクリアランスがより有効である〕
- 4) 高血圧、又は正常上限の血圧値を示す患者、血液量減少、又は循環器系の疾患をもった患者〔本品による血圧低下が発症する蓋然性が高いと報告されている。急激な血圧低下が発生する場合は、本品注入の 10～165 秒後に起こり、30 秒から 5～6 分続くことがある。循環器系統に対する有害事象は、未重合の液体モノマーが循環器系に洩れて滲出するために起こると考えられている。最近のデータによれば、液体モノマーが急速な加水分解を受けてメタクリル酸となること、また循環しているメタクリレート的大部分が、メチルエステルではなく遊離酸の形態をとること等が言われている。しかしメチルメタクリレート/メタクリル酸が循環している濃度と、血圧の変化との相互の関連性は立証されていない〕
- 5) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある〕
- 6) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症があらわれることがある〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本品の感染症予防の効能は実証されておらず、人工関節置換の術後感染に伴う再置換術の成功率向上のエビデンスは確立されていない。本品の抗菌性能は in vitro の試験で確認されたのみである。
- 2) 最も注意を要する事項として、骨セメントが骨内に充填される際、一過性の血圧低下があらわれることがあるため、患者の血圧を注意深く監視するとともに、血圧が低下した際は、適切な処置をとること。
- 3) 本品を安全かつ有効に用いるため、医師は本品の使い方について特別な訓練を受け、取り扱い特性、使用の限界、正しい適用方法を習得すること。
- 4) 完全な無菌状態で手術を行うこと。
- 5) 外科的原則・術式を厳守すること。術創部の深部感染症は重大な術後合併症であり、インプラントや埋め込まれたセメントをすべて除去しなければならない場合もある。術創部の深部感染症は潜伏性の場合があり、術後数年たっても現れないことがある。
- 6) 骨セメントで正しく固定されたインプラントは安定がよく、耐久性があるが、疾患、外傷、不適切な骨セメントの挿入技術、インプラントの機械的欠陥、潜在的感染等の原因によって、インプラントが緩んだり、骨セメントあるいはインプラントが破損したりする可能性がある。本品の体内における長期耐久性、安定性は明らかにされていないので本品を使用した全ての患者に対し、長期に渡るフォローアップを定期的に行うことを勧める。
- 7) 手術後、感染を併発した場合、直ちに、医師の診断を受けるよう、患者に指示すること。
- 8) 本品を骨に充填後、体内で重合反応が完了して硬化するまでの間は、インプラントが動かないように正しい位置に保持すること。
- 9) 体内で本品が重合反応する際には、高温の重合熱が発生する（重合の際に 110℃を越す場合もあることが報告されている）。熱と、それによる組織の損傷が、長期的にどのような影響をもたらすかは明らかではない。
- 10) β-ラクタム系抗生物質（ペニシリン系やセファロsporin系）によりトブラマイシンや他のアミノグリコシド系抗生物質が不活化されることが、in vitro 試験や重篤な腎障害を有する患者で示されている。一方、β-ラクタム系抗生物質とアミノグリコシド系抗生物質の投与経路が異なる場合には、腎機能が正常な患者において上記のような不活性化は見られていない。
- 11) トブラマイシンを用いた治療によって、非感受性菌の過剰な増殖を起こす可能性がある。非感受性菌の過剰増殖が起きた場合は、適切な治療を開始すること。
- 12) ラットにおける発ガン性試験ではセメントに起因するガンの形成は見られていない。しかしながら、適切に管理された臨床試験の長期成績が出るまで、このセメントのヒト

における発ガンの可能性は不明である。

- ※ 13) 本品は MR Safe であり、一般的な MR 検査による影響はない。

3. 相互作用（他の医薬品・医療機器等の併用に関すること）

（1）併用禁忌（併用しないこと）

医薬品の名称等	臨床症状 措置方法	機序・危険因子
フロセミドやエタクリン酸等、聴器毒性を有するループ利尿薬	腎障害を発現するおそれがある。	機序不明だが、アミノグリコシド系抗生物質の血中濃度が上昇し、腎に蓄積するおそれがある。

（2）併用注意（併用に注意すること）

医薬品の名称等	臨床症状 措置方法	機序・危険因子
トブラマイシン、ゲンタマイシン及びその他のアミノグリコシド系抗生物質	腎障害や第8脳神経障害等の有害事象を発現するおそれがある。術前にこれらの医薬品が投与された場合は、手術の前日から血中濃度のモニタリングを行うこと。トブラマイシン、ゲンタマイシン及びその他のアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度が 12 µg/mL を超えた場合は、本品を使用しないこと。	アミノグリコシド系抗生物質の血中濃度が上昇する。
他の神経毒性／腎毒性を有する抗生物質との併用／連続使用	神経障害や腎障害が発現、悪化するおそれがある。	機序不明であるが、本品に含まれるトブラマイシンと共に神経毒性や腎毒性を有する。
神経筋接合部遮断剤	神経筋遮断及び呼吸麻痺を起こすことがある。カルシウム製剤の投与で回復する。	機序不明

4. 不具合・有害事象

以下の不具合・有害事象が発現する可能性がある。

（1）不具合

〔重大な不具合〕

- 1) 早期硬化、重合不良（保管温度、手術室温度、混合と充填用の器具及びセメント自体の温度、混合方法により発生する可能性がある。このような場合、インプラントが適切に設置されず、抜去及び再手術等の原因になる可能性がある）

（2）有害事象

〔重大な有害事象〕

- 1) 死亡
- 2) 心筋梗塞、心停止（このような症状が生じた場合緊急救命処置をとること。心停止の原因は特定されていないが、直接的な塞栓作用、又は肺塞栓の原因とする低酸素血症のいずれかによるものと考えられる。臨床経験から、本品を注入する前に髄腔を徹底的に洗浄することにより、脂肪や骨髄及び空気による塞栓等を低減できることが報告されている）
- 3) 脳血管障害（このような場合直ちに適切な処置をとること）
- 4) 肺塞栓症、脂肪塞栓症（心拍出量の低下、血圧低下等をもたらすことがあるため、直ちに昇圧剤の投与等の適切な処置をとること）

次のような重大な有害事象がトブラマイシンの全身投与によりまれに報告されている。

・アナフィラキシー、ショックを含む重篤なアレルギー反応

取扱い説明書等を必ず参照する

- ・剥離性皮膚炎
- ・中毒性表皮壊死融解症
- ・多形性紅斑
- ・スティーブンス・ジョンソン症候群などの皮膚反応
- ・死亡

〔その他の有害事象〕

アクリル系骨セメントの使用により報告された有害事象は以下の通り。

- ・一過性血圧低下
- ・血栓性静脈炎
- ・出血・血腫
- ・インプラントの緩み・変位
- ・表在性・深在性の創傷感染
- ・大転子の滑液囊炎
- ・不整脈
- ・異所性骨化
- ・大転子の分離
- ・短期的な心臓伝導障害

次のような神経毒性の有害事象が、高用量のトブラマイシンにより発現する可能性がある。

- ・不可逆性の聴覚喪失を含む聴覚と前庭の両方の耳毒性
- ・しびれ感
- ・皮膚のひりひり感
- ・筋肉のびくびく感
- ・けいれん

神経毒性は特に高用量の投与又は長期の投与を受けた患者、長期毒性の治療歴のある患者、脱水状態の患者において第 8 脳神経の前庭と聴覚枝の両方に対する有害事象が知られている。症状には浮動性めまい、回転性めまい、耳鳴り、耳内の唸り音、聴覚喪失も含まれる。聴覚喪失は通常、不可逆性であり、まず高周波音の聴力低下から始まる。聴器毒性に関しては、トブラマイシンとゲンタマイシンはほぼ同程度である。

腎毒性の症状は治療中止後に顕在化することがある。通常、腎障害のある患者で発現する。腎機能が正常でもアミノグリコシド系抗生物質を、推奨期間より長期間または推奨量より高用量投与された患者でも発現する。BUN・NPN・血清クレアチニンの上昇、血尿、尿沈査尿管上皮陽性、尿タンパク増加で顕在化する腎機能の変化が、特に推奨期間より長期間または推奨量より高用量投与された腎機能障害の既往歴のある患者で報告されている。治療開始前に腎機能が正常な患者でも腎毒性の有害事象が起きるおそれがある。

トブラマイシンに関連があると考えられる他の有害事象には以下のものが含まれる。

- ・貧血
- ・顆粒球減少症
- ・血小板減少症
- ・発熱
- ・発疹
- ・剥離性皮膚炎
- ・掻痒
- ・蕁麻疹
- ・吐き気、嘔吐
- ・下痢
- ・頭痛
- ・倦怠感
- ・精神的錯乱
- ・失見当識

トブラマイシンに関連があると考えられる臨床検査値異常には以下のものが含まれる。

- ・AST、ALT を含む血清トランスアミナーゼ上昇
- ・血清 LDH、ビリルビンの上昇
- ・血清 Ca、Mg、Na、K の減少
- ・白血球減少症
- ・白血球増加症
- ・好酸球増加症

クエン酸水和物で抗凝固処理した血液を大量輸血された患者にアミノグリコシド系抗生物質を投与すると投与経路にかかわらず、神経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわれることがある。

* 上記の項目が不具合・有害事象の全てではない。

抗生物質の全身投与に関する報告では妊婦に投与した場合、胎児に危害を引き起こすおそれがある。アミノグリコシド系抗生物質は胎盤を通過し、妊娠中にストレプトマイシンを服用した母親の子供が不可逆的な左右の完全難聴となった報告がいくつかある。他のアミノグリコシド系抗生物質を投与された妊婦では母体、胎児、新生児に対して重篤な有害事象は報告されていない。妊娠中にトブラマイシンが使用された場合又はトブラマイシン服用中に妊娠した患者では、胎児に対する危険性を知らせること。妊婦又は妊娠の可能性のある女性に本品を使用する場合、使用による利点と、母体・胎児への潜在的な危険性を比較検討すること。

7. その他の注意

外装箱に貼付されている開封シールが剥された製品は、品質管理上の問題が生じるため、使用しないこと。

【保管方法及び有効期間等】

- * 保管方法：6 - 23℃の乾燥した冷暗所に火気をさけて保管
- * 有効期間：外箱の表示を参照（自己認証による）

【廃棄方法】

- 1) セメントを攪拌し固まった状態にしてから、他の医療廃棄物と一緒に廃棄すること。
- 2) 液体と粉末を別々に廃棄する場合、廃棄物関連当局に問い合わせること。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

日本ストライカー株式会社

連絡先電話：03-6894-0000（代表）

* 製造業者：

- * ハウメディカ インターナショナル エス デ アールエル
Howmedica International S. de R. L.（アイルランド）

5. 高齢者への適用

高齢者、特に骨粗鬆症又は心肺血管系疾患のある患者に使用の場合は血圧の変動に充分注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

抗生物質を含有しない標準的な骨セメントを用いた動物における催奇形性試験の結果は陰性であった。アミノグリコシド系

取扱い説明書等を必ず参照する