

平成19年度：実地調査の日程および調査員

実地調査施設	調査日	調査印 (○：班長)
虎の門病院	平成19年11月15日 9時～17時45分 平成19年11月22日 13時～17時(追加調査)	○笠原委員、小池委員、大浜委員、星事務局員、菅田事務局員 ○笠原委員
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	平成19年11月16日 9時～16時	○濱委員、大浜委員、小川委員、大嶋委員、小池委員
手稲溪仁会病院	平成19年11月21日 9時15分～16時	○林委員、小林委員、安岡事務局員
高の原中央病院	平成19年11月22日 9時～17時	○小川委員、高柳委員、星事務局員
鳴門山上病院	平成19年11月27日 9時～17時10分	○高柳委員、大浜委員、菅田事務局員

平成20年度：実地調査の日程および調査員

実地調査施設	調査日	調査印 (○：班長)
みどり病院	平成20年12月23日 13時～17時	○小池委員、林委員、小野委員、星事務局員
シーサイド病院	平成20年12月25日 9時～16時	○大濱委員、新井委員、國府委員、
村田病院	平成20年12月20日 10時～16時	○後藤委員、若林委員、舟越委員、菅田事務局員
弘前脳卒中センター	平成20年12月27日 9時～13時	○高柳委員、佐藤(淳)委員、佐藤(邦)委員
日本電気本社健康管理センター	平成20年12月15日 9時～15時	○笠原委員、大野委員、大森事務局員
豊橋メイッククリニック	平成20年12月27日 14時～17時	○小川委員、河原委員、高見委員

◎ 安全性情報院内活用実践事例集

平成 19 年度、平成 20 年度の医薬品安全性情報活用実践事例等の収集事業により収集した事例のうち、施設規模、医療機能の異なる全国の医療機関において、参考となる安全性情報の有効活用事例を抽出し事例集とした。(対象となる医薬品の一般名の順に示した。)

I. アトルバスタチンカルシウム水和物の劇症肝炎 (診療所)

アトルバスタチンカルシウム水和物による劇症肝炎の副作用に関する医薬品添付文書改訂情報を入手後、速やかに薬歴システムを利用して当該薬剤処方患者をリストアップし、肝機能検査の必要性などについて医師と協議して対応した事例である。

その後も、本剤に関しては添付文書の使用上の注意の記載のとおり、投与開始または増量時には 12 週までの間に 1 回以上は肝機能検査を確実にできる体制を構築した。

1. 使用上の注意の改訂指示(平成 18 年 6 月 5 日)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改める。

「重要な基本的注意」の項の肝機能検査に関する記載を「劇症肝炎等の肝炎があらわれることがあるので、悪心・嘔吐、倦怠感等の症状があらわれた場合には本剤を中止し、医師等に連絡するよう患者に指導すること。投与中は投与開始または増量時より 12 週までの間に 1 回以上、それ以降は定期的（半年に 1 回等）に肝機能検査を行うこと。」と改められた。

「副作用」の「重大な副作用」の項の肝機能障害、黄疸に関する記載を「劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸：定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。」と改めた。

2. 安全性情報活用実践事例 (診療所における事例)

HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるアトルバスタチンカルシウム水和物の医薬品添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に劇症肝炎に関する記載事項が追記された。肝機能障害、黄疸の副作用と定期的な肝機能検査の実施については既に医薬品添付文書で注意喚起されていたが、死亡例を含む劇症肝炎が複数例報告されたため注意喚起するための改定であった。その後、厚生労働省より医薬品・医療機器等安全性情報 No. 226 が発行され、本件について再度注意喚起がなされた。

【事例の経過】

6 月 2 日 : 医薬品医療機器情報配信サービスにより、薬剤科長が使用上の注意の改訂指示情報を入手

6 月 5 日 : 薬剤科長が MR に連絡をとり、「使用上注意改訂のお知らせ」を入手

6月10日：薬剤科長はセンター長（医師）に安全性情報を伝え、今後の対応について協議して以下の対応を行うことになった。

薬剤科長は薬剤科の薬歴検索システムで当該薬剤処方患者をリストアップした。該当患者は47人確認できた。

その中から当該薬剤の初回処方患者と増量された患者を抽出して、医薬品添付文書に記載されている定期的な検査を行っていない患者がいなかを確認した。

あわせて、薬剤科で患者の肝機能検査値の履歴をカルテ（当時紙媒体）で調査し、至急検査の必要性の有無をセンター長が判断することとした。センター長は至急検査が必要と考えられる患者はいないと判断した。

初回処方患者と増量された患者は次回診察時に肝機能検査を行うことにし、対象患者全員に検査を実施したが異常は認められなかった。

その後もアトルバスタチンカルシウム錠の初回処方と増量処方時には次回診察時（12週以内）に肝機能検査を行うことを医師（常勤医師2名）に確認し、薬剤科でも検査の有無を必ず確認することとした。また、従来どおり患者に本剤をお渡しする際には文書及び口頭で肝障害の初期症状についての情報提供を行った。

7月27日：厚生労働省より医薬品・医療機器等安全性情報 No. 226 が発行され本事例について再度注意喚起が行われた。この際、新聞等で報道されたが、既にこの時点では施設内では本件における対応ができており、医師や患者からの問い合わせはなかった。

5月1日（翌年）：それまで生活習慣病の診療は常勤医師が診察・処方していたが、診療体制が変わり、常勤医師のほか、非常勤医師も処方をする体制となった。薬剤科で薬剤師が新規処方や増量の確認をしたときには、既に非常勤医師が不在ということもあり、検査のみ常勤医師に依頼することが度々あった。

平成20年1月：電子カルテシステムを導入。

紙カルテと異なり、検査オーダーの漏れの有無を電子カルテ上で確認することは、作業が極めて煩雑となり確認が困難となった。また、以前は薬剤師から医師に次回診察時の検査オーダーの依頼をしていたが、電子カルテの制約もあり依頼を電子的に処理することが困難になった。

こうした問題点をセンター長と協議し、翌月よりアトルバスタチンカルシウム水和物錠の初回処方及び増量処方時には30日分までの処方制限をかけ、薬剤師が患者に面談した際に採血の有無を確認し、明確でない場合医師に直接確認する方法を取り入れた。

具体的には、薬歴と処方を照合し初回処方後、増量後30日目の処方を調剤した際に、患者・医師に採血の有無を確認し、未実施の場合には薬剤を交付せずに医師に検査実施を要請する方法を取り入れた。

この取り組みに合わせて、同様に定期的な肝機能検査が必要な採用薬であるフェノフィブラートカプセル、ロスバスタチンカルシウム錠、ベンズブロマロン錠についても、定期的な肝機能検査の必要性について情報紙を作成して注意喚起を行い、投与日数の上限を 30 日とすることとなった。

【情報収集】

- ① 薬剤科長が医薬品医療機器情報配信サービスにより「使用上の注意の改訂指示情報」を入手した。
- ② 薬剤科長は MR に連絡をとり「使用上注意改訂のお知らせ」の提供を依頼し入手した。

【情報評価・分析】

この診療所では、自覚症状としては特段問題を有していない比較的健康な 40 歳代、50 歳代の生活習慣病患者が多く受診していた。このため治療が長期にわたること、健康意識が高いことなどがあり、重篤な副作用のある薬剤は患者自身が敬遠しがちで服薬ノンコンプライアンスも懸念されるため、診療所側で副作用対策も徹底して実施して、服薬の安心と安全を担保してきた。

死亡例を含む劇症肝炎が報告されていたことから、処方患者の薬歴及び検査履歴の確認を行い、検査漏れがないことを担保する必要があると考えた。

電子カルテ移行後に、検査実施状況の確認が煩雑となって現実的な業務として困難になり、検査の実施状況を必要なタイミングで薬剤師が患者・医師から確認できる体制が必要と考えた。

【対応】

従来からアトルバスタチンカルシウム錠の調剤時には、薬剤師が紙カルテを見て CPK や肝機能検査の有無を確認していた。今回の「使用上注意改訂のお知らせ」を入手したところ、死亡例を含む劇症肝炎が報告されていたことから、センター長と協議のうえ、再度、処方患者の薬歴及び検査履歴の確認を行い、検査漏れがないか確認することとした。

その後の電子カルテ移行後に、検査実施状況の確認が煩雑となって現実的ではないと判断し、処方日数の上限を 30 日と規制し、必要なタイミングで薬剤科が患者・医師から直接検査の実施状況を確認できる体制とした。

- ・ 薬剤科で処方患者をリストアップして、肝機能検査の必要性の判断をセンター長に依頼した。
- ・ 初回処方及び増量された患者は、全員次回診察時に肝機能検査を実施したが異常は見られなかった。
- ・ 診療体制の変更に伴い、検査オーダ漏れ等が多くなり、センター長と協議し、処

方日数に上限を設け、薬剤師が患者に面談し検査の有無を確認する方式とにした。

- ・ 初回処方及び増量時に定期的な肝機能検査が必要な薬剤について、情報紙を作成して注意喚起を行った。
- ・ 薬剤科での肝機能検査実施の有無の再確認と患者への服薬指導（初期症状の情報提供）を徹底した。

【本事例のポイント】

診療所等の小規模な施設ではMRの訪問も少ないが、本事例では薬剤師が医薬品医療情報配信サービスにより使用上の注意の改訂指示情報を入手したことが対応の基点となっている。これをもとに速やかにMRから「使用上注意改訂のお知らせ」を入手して、センター長と協議のうえ、迅速な対応を行った。

患者面談・医師面談による検査実施状況の確認という電子カルテ導入後に取り入れた方法は、大規模病院では困難だが、診察室、薬剤科、患者待合室が隣接する診療所ならではのメリットを生かした、フェイス・トゥ・フェイスのコミュニケーションによる安全確認手法といえる。

II. アマンタジン塩酸塩の禁忌追加（重篤な腎障害のある患者）

塩酸アマンタジンは、パーキンソン症候群、脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善等に適応を有しており、高齢者に処方されることが多い薬剤である。

その用法・用量は、パーキンソン症候群では維持量として1日200mgを2回に分けて、脳梗塞後遺症では1日100～150mgを2～3回に分けて使用し、年齢・症状により適宜増減するよう定められている。

塩酸アマンタジンの体内動態を検討した試験では、健康成人にアマンタジン塩酸塩50mg及び100mgを1回経口投与した場合、投与後約24時間で投与量の約60%が、48時間までに約70%が未変化体で尿中に排泄されることが報告されている。また、アマンタジン塩酸塩100mgを経口投与し投与後72時間までの糞中回収は少量(1mg以下)であったことが報告されている。したがって、適宜増減を規定する因子として、腎機能が大きく関与することがわかる。

添付文書の使用上の注意「慎重投与」の項では、今回の改訂前より『腎障害のある患者』は慎重投与とされており、その理由として『本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積による副作用を避けるため用量の調節に十分注意すること。』と注意が喚起されていた。

本事例の情報源となったDrug Safety Update (DSU：医薬品安全対策情報)では、安全性情報を、「最重要、重要、その他」の三段階に分類しているが、本情報は「重要」なものとして情報提供されていた。

1. DSU：医薬品安全対策情報(平成 18 年 10 月)

【措置内容】 以下のように、禁忌、使用上の注意を改めること。

【禁忌】の項に、「透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積により、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがある。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。〕」を追記。

【用法及び用量に関連する使用上の注意】の項に、「本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること。」を追記。

【副作用】の「重大な副作用」の項の意識障害、精神症状、痙攣に関する記載を「意識障害（昏睡を含む）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄、錯乱等）、痙攣、ミオクロヌスがみられることがある。このような場合には減量または投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能が低下している患者においてあられやすいので注意すること。」と改める。

2. 安全性情報活用実践事例（小規模な病院における事例）

医薬品医療機器総合機構のホームページより、医薬品安全対策情報（Drug Safety Update、以下 DSU）2006.10 No.153 を入手。薬剤部長は「安全管理情報」として DSU を回覧し院内への周知を図ると共に、同情報において「重要」と位置づけられており、当該医療機関で処方頻度が比較的高い、アマンタジン塩酸塩に関する情報に着目し手作業で過去の処方から服用患者をリストアップした。あわせて、アマンタジン塩酸塩製剤を使用中の患者の腎機能を評価するために血清クレアチニン値をもとにクレアチニンクリアランス（以下 CCr と略す）を推定した。その結果過量投与と考えられる 1 人の患者が見いだされたため、当該患者の主治医に減量が必要と考えられる旨を報告し、主治医は投与量の減量を指示した。

【事例の経過】

10 月 4 日： 薬剤部長は、入手した DSU を直ちに院内回覧すると共に、重要と位置づけられたアマンタジン塩酸塩の使用状況を調査し具体的な対策を検討することを院長に報告した。

10 月 5 日： 薬剤部でアマンタジン塩酸塩製剤を投与中の患者の抽出を行った。当時、調剤システムが未稼働であったため、全入院患者及び診療中の外来患者の処方せんを手作業でチェックした。その結果 3 名が該当し、そのうち 2 名は 1 日 50 mg を服用しており、1 名が 1 日 150mg を服用していることが判明した。

1 日 150mg を服用している患者は、入院時の薬剤管理指導記録から、腎機能が低

下していたことを再確認した。さらに、この患者は高齢であるため、薬物クリアランスの低下による血漿中濃度の上昇の可能性が疑われた。

そこで、薬剤師は CCr を Cockcroft-Gault 計算式を用いて求め、腎機能を評価したうえで、添付文書、腎機能別薬剤使用マニュアル（じほう）を参考にして適正な投与量を算出した。

CCr は実測値を用いて評価する方が望ましいが、日常診療では特別な理由がない場合、必ず実施されるとはいいがたいので、推定 CCr 値を求めることは現実的である。ただし、推定 CCr は、高齢者のように筋肉量が減少している患者では SCr 値が腎機能とは別に低い値となるため、腎機能を過大に評価するおそれがある点に注意が必要である。このため薬物投与量設定に利用するには適当でないとの指摘もある。

こうした点を考慮してもなお、ある程度の指標としての価値があると考えて推定値を算出し投与量を考察して、推定値の問題点も含めて主治医に報告した。

この症例は、無動症で反応も乏しく、臨床所見から副作用発現の有無を判断するのは困難であった。

Cockcroft-Gault 計算式 $73.6 \times \text{無動症}(0.6) = 44.16 \text{ (mL/min)}$

腎機能の低下が示唆されたので、主治医に減量が必要な旨を報告した。

添付文書では、用法・用量の〈参考〉として、海外臨床試験の減量の目安を紹介している。これによると CCr が 35～75 の範囲では 1 日 100mg、25～35 では 2 日間隔で 100mg の投与が推奨されていることより、まず 100mg/日に減量することを提案した。

主治医は薬剤師と相談のうえで、100mg/日とする指示をした。無動症で反応に乏しく、投与量変更の前・後の患者の症状の変化を見いだすことはできなかった。

※ Cockcroft-Gault 計算式

男性 CCr = $(140 \cdot \text{age}) \times \text{BW(Kg)} / (72 \times \text{血清 Cr(mg/dL)})$

女性 CCr = $0.85 \times \text{男性 CCr}$

筋肉・運動量に影響されるので、体動なしの場合には、上記で求めた CCr に 0.6、ベッド安静時には 0.8 を掛ける。

【情報収集】

薬剤部長は、医薬品医療機器総合機構のホームページより、医薬品安全対策情報 (DSU) 2006.10 No.153 を入手した。

【情報評価・分析】

- ・ アマンタジン塩酸塩は、腎機能障害がある患者において慎重投与と位置づけられ

ていたが、改めて安全性情報の改定が行われ、透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者は禁忌と改定され、より厳格な管理が求められていることを認識した。

- ・ 適切に対処しなかった場合、昏睡を含む意識障害、幻覚、妄想、せん妄、錯乱等の精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の重篤な副作用を起こしうることを認識した。
- ・ 無動症の患者が入院しており、反応も乏しく患者の訴えや症状の変化から重篤化を回避することは困難で、より積極的な対策立案が必要と考えた。

【施設内の情報活用】

- ・ 薬歴管理システムの電子化が行われていないため、薬剤部長はスタッフと共に入院・外来の処方を手作業で調査した。
- ・ 使用患者は3名居ることが確認され、腎機能を考慮すると1名が過量である可能性が考えられた。
- ・ 添付文書の腎機能に応じた減量規定の記載を参考にして、過量と考えられた患者の処方量の減量を提案し対応を協議した。

【本事例のポイント】

病床数約200に対して常勤医師6名、薬剤師3名で診療が行われており、薬剤管理指導業務を通じてほぼ全ての入院患者の状況が把握されている施設の事例である。

自施設においてアマンタジン塩酸塩を投与されている患者は、いずれも無動症で反応も乏しく、臨床所見から副作用発現の有無を判断するのは困難で、実効性のある対策を立案しないと重篤化のおそれがあると考えた。また、患者は高齢で腎機能が低下している場合が多く、改定された安全性情報は透析相当の腎障害を禁忌とするものであったが、透析中の患者のみならず過量投与の危険がないか再点検が必要と考えた。

薬剤師はアマンタジン塩酸塩投与中の患者のCCrを推定し、さらに適正な投与量を推定したうえで主治医に報告した。その結果、減量が行われた。

患者が無動症で反応も乏しいため、減量の効果を明らかにするのは困難であった。

アマンタジン塩酸塩の添付文書に「本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与すること」と記載されたこと。また「用法及び用量に関連する使用上の注意」に外国人における試験に基づく目安ではあるが、CCrが35~75 (mL/min) の場合、1回100 mgを24時間間隔で投与することが目安となることが示されている。薬剤部長は、上記の安全性情報の改正点と自施設の現状を院長に報告した。

院長は、当該施設の入院患者のほとんどが高齢者であることからCCrが75

(mL/min) 以下の可能性が高いことを考慮し、高齢者への1日最大用量を原則として100 mgとすることを決定し自ら診療部の医師全員に伝えた。これ以降、他診療施設で既にアマンタジン塩酸塩処方されている高齢者の患者で1日投与量が100mgを超え

る場合には、転入時に主治医が原則として1日100mgに減量することを考慮するよう定めて実施してきている。ただし、減量を指示する際に主治医が転院元の医師と協議して、治療経過と副作用の発現状況を考慮して減量の可否を判断することもあわせて定めている。

※ 医療機関における安全性情報の迅速な入手について（解説）

添付文書の重要な改定に関しては、厚生労働省が製薬企業に改定を指示している。製薬企業はこれに基づき添付文書を改訂する。医療機関でより迅速に改定情報入手するには一般に下記の順で情報が参照できる。

- ① 医薬品医療機器情報提供ホームページ 医薬品医療機器情報配信サービス
あらかじめ登録したメールアドレスに、緊急安全性情報、医薬品・医療機器等安全性情報、使用上の注意の改訂指示、医薬品安全対策情報（DSU）、自主点検通知/回収情報（クラスI）がタイムリーに通知される。
- ② 医薬品医療機器情報提供ホームページ 使用上の注意の改定情報
厚生労働省が製薬企業に指示した、医薬品を使ううえでの新たな注意事項。製薬企業はこれに基づき添付文書を改訂する。
- ③ 製薬企業MR、医薬品卸MS、ダイレクトメールによる添付文書改定のお知らせ配布
- ④ 医薬品・医療機器等安全性情報
厚生労働省において収集された副作用情報をもとに、医薬品等をより安全に使用することに役立つ情報を、医療関係者に対して情報提供している。約1ヶ月毎に発行される。または
- ⑤ 医薬品安全対策情報（Drug Safety Update：DSU）
医薬品を使ううえでの新たな注意事項について、製薬業界が取りまとめた情報。厚生労働省の改定を指示に加えて、製薬企業の自主改定の内容も掲載されている。

Ⅲ. グリベンクラミドとボセンタンの相互作用回避

持参薬が含まれるため処方システムでは回避できない状況下での病棟薬剤師の対応

糖尿病治療薬として長い臨床使用経験を有し、汎用されているハイリスク薬である経口血糖降下薬グリベンクラミドは、平成17年4月に薬価収載された肺動脈性肺高血圧症治療薬であるボセンタン水和物と併用した場合に、胆汁酸塩の排泄を阻害することで肝機能障害の発現のリスクを高めることが報告され併用禁忌となっている。

なお、ボセンタン水和物は添付文書の警告欄上に肝機能障害を発現することが明記

されているハイリスクな薬剤である。

1. 【使用上の注意の改訂】（平成 18 年 7 月）

ボセンタン水和物

【禁忌】【併用禁忌】 グリベンクラミド

臨床症状・措置方法：本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が 2 倍に増加した。

機序・危険因子：本剤との併用により、胆汁酸塩の排泄を競合的に阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。一部の胆汁酸塩の肝毒性作用により、二次的にトランスアミナーゼの上昇をもたらす可能性がある。

グリベンクラミド

【禁忌】【併用禁忌】 ボセンタン水和物

臨床症状・措置方法：本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告がある。

機序・危険因子：本剤及びボセンタンは胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。

2. 活用事例（地域中核病院における事例）

ボセンタン水和物は、肺動脈性肺高血圧症に適応を有する薬剤で、WHO機能分類クラスⅢ及びⅣに限定して使用が認められている薬剤で、内服治療では代替薬は存在しない。一方、グリベンクラミドは、効力の強いSU剤として臨床で汎用されており、類薬は存在するものの全ての患者にとって治療上全く同じと位置づけられる代替薬は無く使用患者にとっての治療上の重要性は高い。

この組み合わせのように、代替薬が無く治療上の重要性が高い薬剤の併用禁忌に関しては、各医療機関で主治医間の協議に基づき併用回避が行われている。

電子カルテ、あるいは処方オーダーリングシステムを導入している施設では、処方オーダーリング時に組み合わせエラーとして禁忌メッセージを表示、諸方位に組み合わせ回避を促す取り組みが行われている。

一方、DPCの普及とともに入院患者の持参薬を継続服薬することとしている医療機関が増加しており、処方オーダーリングシステム上に処方歴が存在しない持参薬と、院内処方の薬剤とのシステム的なチェックが出来ない自体が発声して問題となっている。

本事例では、病棟薬剤師への周知により、システマ的にはチェックし得ない患者持参薬と院内処方薬の相互作用による肝障害のリスクを回避できた事例である。

【事例の経過】

平成 18 年 7 月 : MRが「トラクリアとグリベンクラミド製剤の併用禁忌に関するお知らせ」の情報を持参した。

ボセンタン水和物に対する併用禁忌薬剤に該当する経口血糖降下薬グリベンクラミドを処方オーダーリングシステム上で併用不可の措置とした。

毎朝行っている薬剤部全員ミーティングにおいて、両薬剤が併用禁忌であり持参薬のチェックが必要なことを周知徹底した。

この際、ボセンタン水和物の処方されている診療科と医師数を調査し、心臓血管センター11名、血液内科3名、小児科2名であることが確認されたため、当該診療科の病棟薬剤師には特に留意して薬剤管理指導業務を行うよう伝えた。

平成18年8月：心臓血管センター担当の病棟薬剤師が、ボセンタン水和物が初めて処方された80歳代女性の入院患者の処方内容について持参薬の薬歴確認をしていたところ、他医療機関よりグリベンクラミド錠1.25mg（朝食後1錠服用）が処方され継続服用していることを確認。

直ちに処方医に連絡し協議した結果、当面グリベンクラミド錠の服薬を中止して経過を観察することとなった。

【情報収集】

医薬品情報室長は、担当MRから「トラクリアとグリベンクラミド製剤の併用禁忌に関するお知らせ」を入手した。

【情報評価・分析】

- ・ 医薬品情報室長は、ボセンタン水和物と経口血糖降下薬グリベンクラミドは併用禁忌であることを、MRが持参した使用上の注意改定のお知らせで確認した。
- ・ 当該医療機関では、手順に則り併用禁忌の医薬品については、処方オーダーリングシステムに反映させ医師へ警告を発する事となっている。
- ・ 併用禁忌とされる薬剤が汎用される経口血糖降下薬グリベンクラミドであることから、薬剤部では持参薬に対する安全確保策が必要と判断した。
- ・ ボセンタン水和物を処方する診療科を調査し、該当する診療科（循環器科、血液内科、小児科）にて薬剤管理指導業務を行っている薬剤師は、持参薬チェックに関して特に留意するよう注意を喚起した。

【施設内の情報活用】

- ・ MRが持参した使用上の注意改定のお知らせに対応して、処方オーダーリングシステムに反映させ、オーダ不可とした。
- ・ 処方オーダーリングシステムを経ない持参薬に対する安全確保策が必要と判断し、当該薬剤を処方する診療科を調査し、該当診療科を担当する薬剤師に対して持参薬管理に関して特に注意を促した。

【本事例のポイント】

- ・ 処方オーダーリングシステムでは対応できない持参薬との併用禁忌について病棟薬剤師が対処した点が特長的な事例である。
- ・ 医療におけるIT化が進み、幾つかの問題については、コンピュータによるチェック機能が働くようになっている。それでもなお医療制度の変革に合わせて、「人の目」で確認しなければならないことは少なくない。ITの利便性に頼るだけでなく医薬品情報を適切に活用する医療現場の対応が要求されることを物語る事例である。

IV. 酸化マグネシウム経口剤の長期投与事例に生じる高マグネシウム血症

酸化マグネシウムは、胃内における制酸作用と、腸内における緩下作用を有している。我が国の日常診療では、昭和25年から使用されており、緩下剤、胃腸薬として汎用されており、製薬企業の推計では年間約4,500万人が使用している。

酸化マグネシウムは、『腸内では、難吸収性の重炭酸塩または炭酸塩となり、浸透圧維持のため腸壁から水分を奪い腸管内容物を軟化することにより緩下作用をあらわす。本剤は、非吸収性であり、アルカローシスを生じない。(A社添付文書、【薬効薬理】より引用)』と考えられていた。

改定前の添付文書では、使用上の注意、慎重投与の項に、『腎障害のある患者〔高マグネシウム血症を起こすおそれがある。〕』の記載があるものの、臨床の医師、薬剤師には、重大な副作用の記載がなく比較的安全な薬剤との認識があった。

平成20年9月19日に厚生労働省より使用上の注意の改定指示があり高マグネシウム血症への注意が喚起され、同年11月27日に発行された医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 では、約3年間に15例の高マグネシウム血症の報告があり、死亡例が2例あること等が紹介され再度注意喚起がなされた。

1. 使用上の注意の改訂指示(平成20年9月19日)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

〔重要な基本的注意〕の項を新設し、下記を追記する。

「本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれることがあるので、長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意すること。」

〔副作用〕の項に新たに「重大な副作用」として下記を追記する。

「高マグネシウム血症：本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれ、呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意するとともに、血清マグネシウム濃度の測定を行うなど十分な観察を行い、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。」

2. 安全性情報活用実践事例

1) 診療所における事例

薬剤科長が医薬品医療機器情報配信サービスにより、使用上の注意の改訂指示情報を入手した。連携診療所と協力して情報収集するとともに処方実態把握のために薬歴システムを利用して酸化マグネシウムが処方されている患者をリストアップしたうえで、長期処方に該当する患者がいないか調査した。本安全性情報の内容及び当施設内での処方状況を医師に報告し対策を協議した。さらに、酸化マグネシウムの処方を調剤した際には、長期連用すると稀に高マグネシウム血症の副作用があらわれること、早期発見と重篤化防止のために初期症状に関して文書と口頭で患者に情報を提供した。

【事例の経過】

- 9月19日： 医薬品医療機器情報配信サービスにより、当該施設の薬剤科長が使用上の注意の改訂情報を入手した。
- 9月29日： 連携診療所の薬剤情報担当薬剤師が、製薬企業の医薬品情報担当者(MR)から「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。当該施設及び他の連携診療所(計8施設)に採用状況の確認メールを送信した。当該施設の薬剤科長は酸化マグネシウムを採用していることを返信した。
- 10月8日： 連携診療所の薬剤情報担当薬剤師から当該施設の薬剤科長に、患者に提供する薬剤情報紙の改訂について相談があった。(当該施設では、医薬品情報業務を連携診療所と連携・分担して実施している。)
- 薬剤科長は高マグネシウム血症の症例の詳細について製薬会社に問い合わせた。その結果、本改定の根拠となった情報として腎機能低下患者や高齢者に限らず高マグネシウム血症の発症があり、死亡例も報告されていることが確認された。
- 当該施設の薬剤科長は、全医師に対して、調査した改定の背景情報を含めて情報提供を行った。
- 同時に、連携診療所の薬剤情報担当薬剤師に調査結果を伝達し、処方医師・患者の調査に基づく対応が必要と考えられることを伝え、あわせて患者向け薬剤情報紙の改訂を依頼した。
- 当該施設の薬剤科長は、酸化マグネシウム処方患者を薬剤科内の薬歴システムで検索して抽出し、2ヶ月以上継続して処方されている長期処方患者はいないことを確認し医師に追加報告した。
- 10月10日： 連携診療所の薬品情報担当薬剤師が薬剤情報紙の改訂作業を完了

し、連携施設の薬剤科に配信した。これ以降、酸化マグネシウム処方患者には高マグネシウム血症の初期症状について文書及び口頭で情報提供することとした。

施設内の看護師にも、本情報を提供し患者から初期症状に該当する訴えがあった場合には、医師・薬剤師に連絡してもらえるよう打ち合わせた。

11月27日：厚生労働省より医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 が発行され本事例について詳細情報が提供されるとともに再度注意喚起が行われた。この時点で新聞等でも本件の内容が一般国民に報道された。

当該施設および連携診療所では、この時までには施設内および患者向け情報について、本件への対応が完了しており医師や患者からの改めての問い合わせはなかった。

【情報収集】

- ① 薬剤科長が医薬品医療機器情報配信サービスにより「使用上の注意の改訂情報」を入手した。
- ② 関連診療所の薬剤情報担当薬剤師が製薬企業の医薬品情報担当者(MR)より「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。
- ③ 薬剤科長は高マグネシウム血症の症例の発現頻度、重篤度、症例経過等の詳細に関して、製薬会社に問い合わせを行い情報を入手した。
- ④ 薬剤科長が医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 を入手した。

【情報評価・分析】

- ・ 酸化マグネシウム製剤は当該診療所において汎用される薬であり、影響を受ける患者数が多いと推察した。
- ・ 従来、リスク因子(腎機能障害)がある患者において、慎重な対処が必要と位置づけられていたが、該当しない場合でも長期連用症例では発現しており、新たなリスク因子(長期連用)が加わったことを認識した。
- ・ 適切に対処しなかった場合、意識障害、呼吸抑制、不整脈等の生命に危険を及ぼしうる重篤な副作用であると認識した。
- ・ 外来通院患者が服用することから、患者への初期症状の指導が、重篤化回避に寄与しうると考えた。
- ・ 薬歴システムで検索し抽出した処方状況から、2ヶ月以上の継続処方はなく、長期処方に該当する患者が当該施設にはないこと確認した。

【施設内の情報活用】

- ・ 薬剤科内の薬歴システムで酸化マグネシウム処方患者を検索して抽出した結果、2ヶ月以上継続して処方されている長期処方患者はいなかった。

- ・ 常勤医師に添付文書改訂内容及び当該施設での処方状況を情報提供し、対応を協議した。
- ・ 患者に提供する薬剤情報紙の改訂（高マグネシウム血症の初期症状）を行った。

【本事例のポイント】

- ・ 診療所等の小規模な施設では、製薬企業の医薬品情報担当者(MR)の訪問は少ない現状がある。これに代わる、タイムリーで確実な情報源として、医薬品等・医療機器情報提供ホームページで提供される情報、特に医薬品医療機器情報提供サービス(プッシュメール)が活用されていた。
- ・ 汎用されている医薬品の重大な副作用であり、健康被害の拡大が懸念されるか否かを判断するために、薬剤科は改定根拠となった情報を積極的に調査している。調査結果として得られた、リスク因子、重篤度、発現時期を考慮して医師との面談協議による情報提供を行っている。
- ・ 汎用されている医薬品の重大な副作用であり、当該施設において潜在的に危険な状況にある患者が存在するか否か、薬歴を調査し特定している。
- ・ 施設所属の薬剤師数が限られている点を補完するため、関連施設(8施設)の薬剤師と連携して医薬品情報管理業務に取り組んでいる。

2) 小規模な病院における事例(その1)

薬剤部長が酸化マグネシウム製剤による高マグネシウム血症の副作用に関する医薬品添付文書改訂情報入手。院内広報を発行し院内周知を図ると共に、薬剤部内の調剤システムを利用して酸化マグネシウム製剤服用患者をリストアップした。この使用状況データをもとに薬剤部長と病院長が実効性のある対応策を相談した。この施設の全ての患者は高齢で、高マグネシウム血症の発現リスクが高いと判断された。報告を受けた院長は、酸化マグネシウム製剤を服用中の患者全ての血清 Mg 値を測定することとし、診療部へ検査実施の指示を自ら行った。検査の結果、基準値を超えていた患者が見受けられたため、必要と思われる患者に対して主治医により酸化マグネシウム製剤の投与中止あるいは減量の措置が行われた。病院としてこの結果を重視し、酸化マグネシウム製剤を長期間服用している患者の血清 Mg 値測定を半年ごとに測定することとした。

【事例の経過】

- 9月24日： 薬剤部長が医薬品医療機器情報配信サービスにより、使用上の注意の改訂指示情報入手
- 10月13日： 薬剤部長がMRから「使用上注意改訂のお知らせ」入手
- 10月16日： 薬剤部は「病院D I ニュース」を発行し院内周知を図ると共に、調剤システムを利用して酸化マグネシウム製剤を服用中の患者をリストアッ