

平成20年度

「医薬品安全性情報活用実践事例等の収集事業」

報告書

平成21年3月

日本病院薬剤師会

目次

- 1 . 目的
- 2 . 安全性情報活用実態調査（ベースライン調査）
 - (1) 調査方法
 - (2) 調査結果
- 3 . 医薬品安全性情報活用実践事例の調査
 - (1) 調査方法
 - (2) 調査結果
- 4 . 医薬品安全性情報活用実践事例のまとめ
 - ・ 医薬品情報の収集
 - ・ 医薬品情報の評価（整理・分析）
 - ・ 医薬品情報の検討
 - ・ 検討結果に基づく対応（具体的な措置）
- 5 . 総括

別添 1 参考資料

- 別紙 1 安全性情報活用実態調査(ベースライン調査)
- 別紙 2 書面による予備調査の設問
- 別紙 3 実地調査手順
- 別紙 4 実地調査の日程および調査員

別添 2 医薬品安全性情報活用実践事例

1. 目的

厚生労働省では、より安全な医薬品使用を実践するため‘予測・予防型’の安全対策を推進してきている。この観点から、医療現場における安全性情報の一層の有効活用を促し、副作用等の回避を図るために、平成 19 年度から「医薬品安全使用実践推進事業」を進めることとし、医薬品の安全性情報の有効活用について先進的な取り組みをしている医療機関の事例の収集・評価等を行うこととなった。

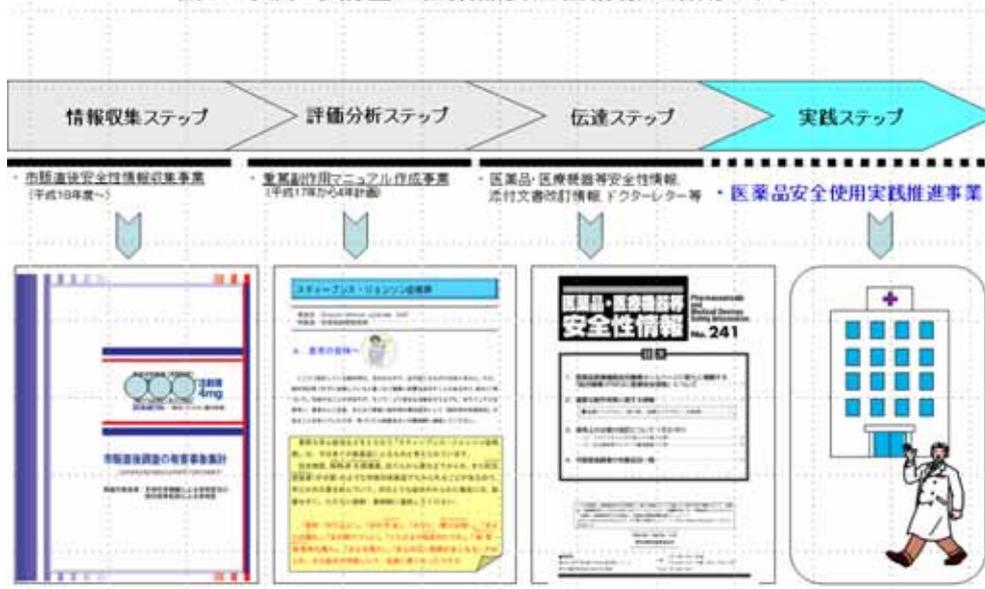
日本病院薬剤師会は、平成 19、20 年度に本事業を受託し調査を実施して結果をまとめたので報告する。

一般に、医薬品安全性情報の活用ステップとして、(1)情報の収集ステップ、(2)情報の評価分析ステップ、(3)情報の伝達ステップ、(4)情報に基づく実践ステップの4段階が考えられる。

視点を国レベルにおき‘予測・予防型’の安全対策を実現するための各ステップへの取り組み(図1)を整理すると、(1)情報の収集に関しては平成 18 年度に開始した「市販直後安全性情報収集事業」があげられる。(2)情報の評価分析に関しては、平成 17 年度に開始した「重篤副作用回避マニュアル作成事業」があげられる。(3)情報の伝達に関しては、「医薬品・医療機器等安全性情報」の発行、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの充実化やメールによる情報配信サービスがあげられる。

(4)情報に基づく実践ステップ、即ち医療機関において入手した医薬品安全性情報をどのように活用(実践)しているかという点では、これまで「医師向けお知らせ」等として配布、あるいは定期刊行の「院内医薬品情報誌」として配布し周知する手法がとられている。しかし、こうした伝統的な手法のみでは、現代の情報過多の時代において、重要な情報を識別することが難しくなっているため、その方法には工夫が必要である。

図1. 予測・予防型の医薬品安全性情報の活用ステップ



そこで本事業では、予測・予防型の安全性情報の実践ステップとして、医療機関に届いた情報を、医療機関ごとの異なる背景にあわせて、如何に評価し、有効な対策を立てて、情報を活用するかという点に着目した。即ち、医療機関における医薬品安全性情報の活用事例を収集し事例集として公開すること、活用事例に共通するポイントを検討し『(4)情報に基づく実践』に必要な要件を調査・報告することを目的としている。

‘予測・予防型’の安全対策が医療機関内で真の効果を発揮するには、院内における情報伝達のスピード、あるいは情報利用者である医師等が効率よく情報を活用するための仕組みが必要と考えられる。今回の調査では、こうした点に特に焦点を当てて事例の収集にあたった。

2．安全性情報活用実態調査（ベースライン調査）

（1）調査方法

平成 20 年度は、平成 19 年度の“親検討会”の意見を踏まえて、実地調査を行う施設とは別に、安全性情報活用実態調査を実施した。病床規模を考慮して、500 床以上の施設 50 施設、100～500 床規模の施設 150 施設、100 床以下の施設（診療所を含む。）100 施設の合計 300 施設を無作為に抽出し実施した。調査内容は、平成 20 年 8 月、9 月の 2 ヶ月に、厚生労働省の改訂指示により添付文書の記載が改訂された事例 19 件の中から 5 件を選び、対象施設での医薬品採用状況、改訂情報の院内取扱いの実態について回答を求めた。調査用紙は、(別紙 1-1～1-4)に示す。

（2）調査結果

院内における安全性情報活用実態調査を、全国 300 施設を対象として実施し、139 施設から回答を得た。回答率は 46%であった。

- ① 安全性情報の入手経路は複数回答ありで、製薬企業 MR からが 90 施設 (65%)、製薬企業からのダイレクトメールが 37 施設 (27%)、医薬品卸からが 19 施設 (14%) であり、DSU からが 59 施設 (42%)、医薬品・医療機器等安全性情報が 24 施設 (17%)、医薬品医療機器総合機構のホームページ 13 施設 (9%)、医薬品医療機器総合機構のプッシュメールによる入手が 10 施設 (7%) であった。

比較的規模の大きい施設 (200 床以上) では、製薬企業MRからの情報入手が 77%であったのに対して、規模の小さい施設 (50 床以下) では 36%と低かった。一方、製薬企業からのダイレクトメールは、規模の大きい施設で 16%であるのに対して、規模の小さい施設では 48%が活用しており対照的であっ

た。医薬品・医療機器等安全性情報は、規模の大きい施設で 23%であるのに対して、規模の小さい施設では 9%と低く、DSU は、規模の大きい施設で 31%に対して、規模の小さい施設で 48%と高い傾向がみられた。また、医薬品医療機器総合機構のホームページやプッシュメールの活用も規模の大きい施設では 50%であるのに対して、規模の小さい施設では 21%と低い結果であった。

- ② “入手した情報の情報提供、活用指針”を定めている施設は 44 施設 (32%)であった。病院の規模により差異はなかった。
- ③ 院内への情報伝達方法は、「お知らせ配布」が 48%、「お知らせ掲示」が 13%であり、その他に「説明会を開く」3%、「委員会で説明する」9%あり、不特定多数の医師を対象とした情報伝達が 73%(重複回答あり)を占めている。一方、「処方医にお知らせ配布」、「処方医と面談して情報提供」、「処方医に院内メールでお知らせ」や、「患者を特定して情報伝達する」、など処方医や患者を特定して情報伝達している施設も 32%(重複回答あり)あった。
- ④ 今回調査した 5 製剤の安全性情報に対して、特別な措置をとったと回答した施設は 32 施設 (23%) だった。その内容は、「調剤時疑義照会した」、「検査実施を要請した」、「検査状況を調査した」、「医師に副作用モニタリングを要請した」、「薬剤師が副作用モニタリングを実施した」などであった。

3 . 医薬品安全性情報活用実践事例の調査

(1) 調査方法

1) 事例収集のための調査組織の設置

日本病院薬剤師会では、本事業の目的達成のための調査組織として、常置委員会である医薬情報委員会を中心としたワーキング・グループ（以下、WG と略す。）を設置し、その名称を医薬品安全使用実践推進 WG とした。平成 19 年度 WG の委員を表 1-1 に、平成 20 年度 WG の委員を表 1-2 に示す。

2) 調査協力病院の選定

日本病院薬剤師会の会員施設の中から、下記の選定基準を満たす病院を本調査に関する協力病院の候補として選定した。選定した協力病院の候補について、厚生労働省医薬食品局安全対策課と協議し、協力病院を決定した。

【平成 19 年度選定基準】

- ① 協力病院は、医療機関内において副作用、相互作用等の医薬品の安全性

情報の収集、評価、提供において、実効性の高い取り組みを実践している病院とする。

- ② 協力病院の候補抽出にあたっては、医療機関の規模（病床数）、設置主体、病院機能、地域性に配慮して選定する。
- ③ 医薬品情報関連学会への発表、日本病院薬剤師会の副作用回避事例（プレアボイド）報告数、病院薬剤師会における活動内容を参考に施設の絞込みを行う。

【平成 20 年度選定基準】

平成 19 年度の選定基準を満たす施設のうち、下記の基準を満たす施設とする。

- ①原則として 200 床以下の中小病院を対象施設とする。
- ②診療所を調査対象施設とする。

【選定作業】

- ① 選定にあたっては、日本病院薬剤師会医薬情報委員会、日本病院薬剤師会中小病院委員会の委員、日本病院薬剤師会診療所委員会の委員が、選定基準を満たしていると考えられる候補病院を推薦する。
- ② 推薦を受けた候補病院の中から、医薬情報委員会において選定基準に照らして協議し、協力病院の候補を選定する。
- ③ 協力病院の候補について、厚生労働省医薬食品局安全対策課と協議し、最終的な協力病院を平成 19 年度は 5 施設（表 2-1）、平成 20 年度は 6 施設（表 2-2）に決定した。

3) 書面による予備調査

本調査は、調査協力病院に過大な負担をかけないことに留意し次項で述べる実地調査を中心として行うこととしたが、協力病院における受け入れ態勢の確認と、実地調査への委員配置の適正化のため、郵送形式で書面による簡潔な予備調査を行った。

書面調査の内容は、平成 19 年度は別紙 2-1、平成 20 年度は別紙 2-2 に示した。

4) 実地調査

調査員による実地調査を実施した。調査にあたっては、標準化した調査が可能となるよう平成 19 年度は別紙 3-1、平成 20 年度は別紙 3-2 の調査手順と調査用紙別紙 3-3 を定めて調査にあたった。

調査員の配置にあたっては、施設規模と書面調査の内容に基づき、適正な実地調査が可能となるよう委員の調整を行った。また、あわせてデータ入力、データマネージメントの補助業務を効率的に行うために事務局員が実地調査に協力する配置とした（別紙 4）。

5) 安全性情報等の有効活用の事例集の作製

実地調査の結果収集した事例を整理して、全国の施設規模、機能の異なる医

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を作製した。

事例の分類整理にあたっては、有効活用と認められた個々の事例に特徴的なポイントを下記の観点から整理した。

- ① 安全性情報、その他
- ② 主として医師・薬剤師等の医療関係者への情報周知
- ③ 主として患者への情報周知

6) 安全性情報等の有効活用のあり方の検討

整理した事例をもとに、各施設における安全性情報の周知・有効活用のあり方の検討を行い共通するポイントをまとめた。

(2) 調査結果

1) 書面調査

書面調査結果の概要を**表3-1**(平成19年度)、**表3-2**(平成20年度)にまとめた。

2) 実地調査

実地調査の日程を別紙**4**に示した。

① 安全性情報活用事例の収集

平成19年度調査では、5つの協力施設から**44**件の安全性情報活用事例を収集した。収集した事例を安全性情報の種別で分類すると、安全性情報が**27**件、品質不良情報が**13**件、その他が**4**件であった。

平成20年度調査では、6つの協力施設から**17**件の安全性情報活用事例を収集した。

協力施設の規模や機能が異なること、個々の施設の採用医薬品の銘柄が異なることにより、同じ医薬品に関する安全性情報活用事例は少なかった。

複数の施設で確認された安全性情報活用事例として、麦角骨格を有するドーパミンアゴニスト製剤による心臓弁膜症の副作用リスク増大、酸化マグネシウムの長期服用による高マグネシウム血症等の安全性情報が認められた。

2年間の調査で**61**件の事例を収集した。この中から、施設の診療体制の特殊性や採用医薬品の特殊性がなく、全国の医療機関において参考となる典型的な情報活用事例を**9**件選択して、本報告書の後段の事例集としてまとめた。

② 院内における安全性情報活用体制に関する調査

協力施設における安全性情報の活用体制について、実地調査した結果は次のようなものであった。

ア 医薬品安全性情報を収集、評価し、院内への周知方法や院内安全対策の立案等の情報活用を提言する部署は、規模の大きい施設では薬剤部医薬品情報室(科)、規模の小さい施設では薬剤科・薬局であった。

薬剤部門における医薬品安全性情報の管理と必要な情報活用の提言は、安全性情報活用のための体制整備の基本事項と考えられた。

イ 立案された医薬品安全性情報の活用対策を病院全職種の見点で協議し、対策への院内分担や協力体制に関するコンセンサスを形成するための組織として、規模の大きい施設では薬事委員会等が存在していた。一方、規模の小さな施設では、薬事委員会等の組織がなくても週に一回の医局会等で全医師・全薬剤師が協議の場を持っており、対策へのコンセンサスを形成することができていることがわかった。

ウ 今回の実地調査で明らかとなった医薬品安全性情報の活用事例に共通する情報ストラテジーとして、全ての職員に紙媒体のお知らせにより標準的に情報提供することに留まらず、当該安全性情報を「情報を必要とする人へ」、「情報を必要とする時に」、「評価された情報を」、「受け手にわかりやすく」のコンセプトが認められた。

これを実現するため、安全性情報の入手にあわせて対象となる薬剤の(a)処方医、(b)使用患者を特定しうる処方管理ツールが存在していた。規模の大きな施設では、電子カルテ又はオーダーリングのデータから上記(a)(b)のデータがリアルタイムで抽出可能なシステムが整備されていた。一方、小規模施設では電子カルテ又はオーダーリングは導入されていなかったが、医事レセプトデータから(a)(b)のデータを抽出しうる独自開発のシステムを導入している施設が見受けられた。その他、患者別の薬歴ファイルやハイリスク薬に関する薬剤別管理台帳が作成されていて、安全性情報の入手にあわせて対象となる薬剤の(a)(b)のデータを抽出しうる工夫がなされている施設もあった。

エ 規模の大きな施設では、薬剤部の医薬品情報部門に、専任・兼任の薬剤師が勤務しており、このうち少なくとも1名は知識と経験が豊富な医薬品情報担当薬剤師で、安全性情報の有する危険性が重篤なものか、当該施設における発現頻度の予測、代替薬の有無、当該施設の日常診療における安全対策の実施状況等を勘案して、情報活用を提言していた。

オ 急性期、療養などいずれの病院機能においても、病棟薬剤師による入院患者に対する薬剤管理指導業務が行われており、入院患者への安全性情報の活用において、効果的な役割を担っていた。

③ 院内副作用情報の収集と活用

厚生労働省、製薬企業など外部からの安全性情報の活用と同時に、院内で発生した副作用情報を薬剤部門が一元管理して、特定の薬剤で副作用が好発した場合に、院内薬事委員会における協議を経て安全対策を立案している事例が認められた。また、個々の患者に発現した副作用の原因薬剤を電子カルテの再処方防止機能に反映させるなどして、副作用の再発予防に取り組んでいる施設があった。こうした機能を実効性のあるものとするには、再処方を防ぐ医薬品の登録を専門的に評価する仕組みが必要で、医師・薬剤師が協働して取り組んでいる施設があった。

4 . 医薬品安全性情報活用実践事例のまとめ

本調査の目的は、医療機関に届いた情報の活用・実践に関する『安全性情報の具体的な活用事例』を収集するとともに、活用事例に共通するポイントを考察し医療現場に還元することにある。

医薬品開発のグローバル化と医療機関におけるインターネット環境の普及により、施設規模や地域を問わず医療機関では多くの医薬品情報が入手可能になっている。製薬企業の医薬品情報担当者やダイレクトメールなどに頼らずとも、(独) 医薬品医療機器総合機構の「医薬品医療機器情報配信サービス」を利用すれば、医薬品・医療機器等安全性情報はもとより添付文書の改定情報などが直ちに入手可能な時代である。

むしろ、医療関係者にとっての問題は、情報が入手できないことではなく多忙な実務のかたわら膨大な安全性情報の評価や院内対応を漏れなく実施することが困難になっている実態にある。日々改訂される添付文書情報を始めとした膨大な安全性情報から、当該医療機関の診療内容・患者背景にあわせて、直ちに対応すべき情報をどのように評価し、どのように効率的な対策を実施できるかが鍵となっている。しかし、きめ細かな対応を個人が行うには限界もあり、院内のシステムとして対応を可能とする組織的なバックアップ体制が必要になると考えられる。

医薬品の安全性情報は、治験、市販後臨床試験、市販直後調査、医薬品再審査、再評価等の過程で創出されるが、万人に安全なものではなく、万人に危険なものもない。医薬品を使用する患者の人種、年齢、性別、体重、生理機能、免疫能、合併症、**Performance Status (PS)**など様々な患者側要因と、投与経路、投与量、投与速度、服用時期、投与期間、休薬期間、併用薬など様々な処方側要因により、安全性が異なってくる。

したがって、入手した一件の医薬品安全性情報に対して、医療機関がとるべき効率的かつ効果的な院内対応は、当該医療機関における患者側要因、処方側要因に配慮して、様々なものとなる可能性がある。さらに、医師数、患者数、職員数などの医療機関の規模、急性期・慢性期、プライマリーケア・高次医療など医療機関の機

能、診療科構成などにより、実現可能な効果的院内対応は異なってくることが考えられる。

院内における安全性情報の活用実践の現状を規模の異なる 300 施設に書面で調査した結果からは、半数以上の施設がお知らせを不特定多数に配布している実態が確認された。こうした施設における問題点はそれぞれ異なるものと考えられるが、本報告書で取りまとめた実践事例を参考にすると共に、活用のポイントを参考にし、より安全な薬物療法を実現するために、各施設において情報が活用され各施設の診療内容・診療体制に応じた、実効性のある対策が実施される事が望まれる。

以下に、二年間にわたる本調査の結果として得られた院内における医薬品安全性情報活用事例を横断的に評価して、施設規模・機能に配慮して考え得る医薬品安全性情報の取扱いのポイント、活用実践のための院内体制を取りまとめることとした。

(ポイント1)

各事例に共通する院内における情報取扱い戦略として、不特定多数の医師・薬剤師・看護師等を対象とした「お知らせ」等による情報提供に留まらず、実際の処方医、使用患者を特定して、「必要な情報を必要な人へ」の理念の元、ターゲットを絞り情報提供している実態が確認された。

医薬品ごとに処方医、処方日、使用患者等の抽出を可能にするツールとして、大規模病院では電子カルテあるいはオーダリングの処方情報から電子的にデータを抽出し、処方歴を速やかに解析しうる処方抽出ツールが構築されていた。

これに対して、電子カルテあるいはオーダリングが導入されていない施設では、医事会計のための処方データ、あるいは薬剤部門の調剤支援システムの処方データを活用して、施設ごとに工夫して電子データとして抽出し、処方歴を解析しうる処方抽出ツールが備わっていた。

さらに小規模の施設では、小規模施設のメリットを生かし手書きの薬歴を作成し、患者氏名と薬品名から検索が可能となるよう工夫して、処方歴を解析しうる体制を整えていた。

(ポイント2)

医薬品の安全性情報に関しても、医師が処方する際、安全確認につながる効率的な情報提供のあり方として「必要とされる情報を、必用な時に」のオンデマンド方式が有効と考えられる。

比較的大規模な施設では、処方オーダリングシステムの警告メッセージ機能を利用して、医師が薬剤を処方した時にそのオーダ画面に「投薬前採血」や「超音波による画像検査」などの安全管理対策を促すボックスワーニング(警告メッセージ)を表示することが行われていた。

前方視的に処方時の安全管理を促すための情報提供手法としては、正にオンデマンドな情報提供となり効率的であると考えられた。

一方、オーダリングシステムや電子カルテが導入されていない施設では、前述の機能は利用できない。こうした紙カルテの環境下でもオンデマンドな情報提供を行う試みとして、処方を受けている患者を後方視的に(ポイント1)の手順でリストア

ップし、当該患者のカルテの次回受診時の頁に、安全性情報に基づく注意喚起のお知らせを貼付する取り組みがなされている施設があり医師からは好評であった。

両者の相違点として、オーダリングシステムの警告メッセージ機能では、新規の処方患者に関しても、オンデマンドな情報提供が可能である点が有利であると考えられた。

(ポイント3)

施設の診療内容にあわせた対応スピードと対策立案。

大規模施設では、外来の混雑緩和を考慮して外来処方の長期化の傾向がある。1ヶ月処方はもとより3ヶ月処方まで、外来で治療を受ける患者の半数以上に長期処方がみられるのが現状である。こうした施設では、新たな安全性情報を入手した後に、対策立案が速やかに行われないと、患者の次回来院が1ヶ月後、3ヶ月後になることが珍しくない。したがって、情報入手の当日を含めて、新たな安全性情報で勧告された内容を臨床適応するまでのタイムラグを少しでも短くするための努力が払われていた。

ここで有効なのは、患者予約、受診状況が把握可能な外来管理システムの情報配信への転用であった。対応が必要な安全性情報を入手した場合、(ポイント1)の手順でリストアップした当該薬剤の使用医が情報入手当日に外来患者の診療を行っているのか否かを把握し、さらに診察を行っている医師については患者予約リストから処方を受けている患者が受診しているか照合し、その時点で情報を必要としている医師と患者をリストアップする方法である。最近では、副作用情報がマスコミ等で報道されることもあり、国民自体が医薬品の安全性情報に敏感になっている。国民が知りえるタイミングで医療機関が対策を実行していないことは、医療機関や医師・薬剤師への不信や不安につながるおそれもあり、迅速な対応が求められているところである。

(ポイント4)

医薬品安全性情報の活用対策への院内分担や協力体制に関するコンセンサスを形成するための委員会等の存在が認められた。

小規模施設では、週に一回程度開催される医局会へ薬剤師が参加することにより、時間差のない情報共有と安全性情報の活用対策に関するコンセンサス形成が図られている施設が多かった。

一方、規模の大きい施設では、医師数が100名を超える施設も少なくないため、情報の伝達、意思決定の調整に関して、小規模施設とは異なる難しさが存在していた。こうした壁を乗り越えて円滑なコンセンサスを形成するために、薬事委員会あるいは医薬品安全管理委員会等の何らかの委員会が機能していた。定例の開催時期は月に1回程度が標準的だが、院内対策が必要な安全性情報を入手した際には、当該薬剤に関する専門医、薬事委員長、薬剤部長、病院長が協議して、必要な対策が実施されていた。

(ポイント5)

大規模施設では薬剤部門の医薬品情報管理室、小規模施設では薬局自体が医薬品情報管理部門として安全性情報を一元管理し、院内での情報発信基地となっていた。ここには医薬情報課長、あるいは薬局長などの知識と経験が豊富なキーパーソンが在籍しており、安全性情報が持つ危険性、重篤度、当該施設における予想発現頻度、代替薬の有無、当該施設の安全対策の実施状況等を勘案した措置・対策を提言するなどして院内での情報活用と対策立案に中心的機能を果たしており、不可欠な要素と考えられた。

(ポイント6)

院内の医薬品副作用収集システム、あるいは副作用被害救済制度の適正利用システム等による、副作用把握が平素より行われていて、類似副作用の再発防止対策が組織的にとられている施設では、施設にあわせた副作用リスクの判断や対策立案とコンセンサス形成への習熟があり、新たな安全性情報の対応を円滑化する素地となっていると考えられた。

平成20年度、小規模施設に的を絞って調査する中で、院内で発生した副作用を一元管理するための「院内副作用登録システム」あるいは「異常値・薬歴照合システム」が機能している施設があった。

「院内副作用登録システム」を稼働させている小規模施設では、オーダーリングシステムや電子カルテが導入されておらず紙カルテで診療が行われていた時代から、医師が副作用と疑われる症例に遭遇すると、「副作用カード」を記載しカルテが返却される際に薬局に回送され、薬剤師がカルテに記載を行うとともに、「院内副作用症例」として、独自のシステムに登録を行っていた。

この院内副作用症例登録は、副作用発現事例への再投与を防止するとともに、院内での全ての副作用を把握し、一定の発生傾向が認められた場合には、対策が立案される方式であった。この院内副作用事例の集積と傾向分析は、新たな安全性情報が病院に届いた際に、直ちに副作用の発現の有無を確認できるという利点があると同時に、医師・薬剤師・看護師・事務等の病院職員間での安全性情報の共有と、対策立案への習熟の場ともなっていると考えられた。

次に、「異常値・薬歴照合システム」は、検査部門にて測定された検査値のうち、異常値に該当するものを電子データで薬局の薬歴管理部門に送付し、薬局で患者ID等をキーにして薬歴と照合し、検査値異常が薬剤性のものか否か検討し、副作用が疑われた場合には医師に連絡し対応を要請する院内の取り組みである。

いずれの院内副作用管理の取り組みも、他の施設で参考にし得る院内安全性情報管理体制と考えられた。

5 . 総括

厚生労働省が推進する‘予測・予防型’の安全対策に必要な最後のステップとして、医療機関に届いた情報の活用・実践に着目し、医療機関における医薬品安全性情報の活用事例を実地調査により収集し事例集としてまとめた。合わせて、活用事例に共通するポイントを考察してまとめた。

日本病院薬剤師会としても当該報告書を「日本病院薬剤師会雑誌」に掲載し会員に対して周知するとともに、都道府県、ブロック単位の学術集会での研修企画を行っていき、会員からの反響をまとめてフィードバックするなど今後の活用に役立てていきたい。

本調査報告にある医薬品安全性情報活用実践事例が、今後より多くの医療機関において活用され、‘予測・予防型’の安全対策に寄与することを期待して、報告書の結びとする。

表 1-1. 平成 19 年度 日本病院薬剤師会、医薬品安全使用実践推進 WG 委員一覧

大嶋 繁	城西大学薬学部・医薬品情報学教室
大浜 修	福山大学薬学部・医療薬学総合研究部門
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部・臨床薬学研修センター実践医療薬学講座
笠原 英城	千葉県済生会習志野病院・薬剤部
小池 香代	名古屋市立大学病院・薬剤部
後藤 伸之	名城大学薬学部・医薬品情報学研究室
小林 道也	北海道医療大学薬学部・実務薬学教育研究講座
鈴木 義彦	独国立病院機構 宇都宮病院・薬剤科
高柳 和伸	倉敷中央病院・薬剤部
濱 敏弘	癌研究所有明病院・薬剤部
林 昌洋	虎の門病院・薬剤部

表 1-2. 平成 20 年度 日本病院薬剤師会、医薬品安全使用実践推進 WG 委員一覧

新井 茂昭	広島大学病院・薬剤部
大嶋 繁	城西大学薬学部・医薬品情報学教室
大浜 修	福山大学薬学部・医療薬学総合研究部門
大野 能之	東京大学医学部附属病院・薬剤部
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部・臨床薬学研修センター実践医療薬学講座
小野 達也	I H I 播磨病院・薬剤部
笠原 英城	千葉県済生会習志野病院・薬剤部
河原 昌美	金沢大学附属病院・薬剤部
小池 香代	名古屋市立大学病院・薬剤部
國分 千代	九州大学病院・薬剤部
後藤 伸之	名城大学薬学部・医薬品情報学研究室
小林 道也	北海道医療大学薬学部・実務薬学教育研究講座
佐藤 邦義	順天堂大学医学部附属順天堂医院・薬剤部
佐藤 淳也	弘前大学附属病院・薬剤部
高見 研次	鈴鹿回生病院・医療安全管理課
高柳 和伸	倉敷中央病院・薬剤部
濱 敏弘	癌研究所有明病院・薬剤部
林 昌洋	虎の門病院・薬剤部
舟越 亮寛	大船中央病院・薬剤部
若林 進	杏林大学医学部附属病院・薬剤部

表 2-1. 平成 19 年度 調査協力病院

病院名	病床数	所在地
(医) 溪仁会 手稲溪仁会病院	524 床	北海道
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	870 床	東京都
(医) 新生会 総合病院 高の原中央病院	199 床	奈良県
(医) 久仁会 鳴門山上病院	280 床	徳島県
(独) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	725 床	鹿児島県

表 2-2. 平成 20 年度 調査協力病院

病院名	病床数	所在地
(医) 太白会 シーサイド病院	210 床	山口県
(医) 三遠メディメイツ豊橋メイツクリニック	16 床	愛知県
日本電気 (株) 本社健康管理センター	0 床	東京都
(財) 黎明郷弘前脳卒中センター	145 床	青森県
(医) 岐阜勤労者医療協会 みどり病院	110 床	岐阜県
(医) 穂翔会 村田病院	70 床	大阪府

表. 3-1 平成 19 年度 書面調査の概要

設問内容	回答の概要
患者・医療者への情報活用指針	全ての協力施設で何らかの指針が存在していた
院内情報活用の担当部署と委員会	薬剤部（科・局）及び薬事委員会
副作用情報等の有効活用事例	カドリニウム造影剤による副作用「腎性皮膚線維症」他、多数の事例
新採用時の処方制限等の安全処置	抗がん剤の診療科、処方医制限等多数
品質不具合情報等の有効活用事例	内服降圧剤 PTP シートへの他の薬剤混入等、多数の事例

表. 3-2 平成 20 年度 書面調査の概要

設問内容	回答の概要
患者・医療者への情報提供・活用指針	全ての協力施設で何らかの指針が存在していた
院内情報活用の担当部署と委員会	薬剤部（科・局）及び医局会等
副作用情報等の有効活用事例	酸化マグネシウム製剤による副作用「高マグネシウム血症」他、多数の事例
新採用時の処方制限等の安全処置	インターフェロン製剤の院内使用ガイドラインの策定と管理

(別紙 1-1)

2008 年 11 月 11 日

日本病院薬剤師会
会員ご施設
薬剤部長（科）・薬局長 殿

日本病院薬剤師会
堀内 龍也
医薬情報委員長
林 昌洋

『 医薬品安全性情報の院内活用状況調査への協力をお願い 』

拝啓 晩秋の候、会員の皆様におかれましては、ご多忙な毎日の中医薬品の適正使用にご尽力されていることと拝察いたします。また、平素は日本病院薬剤師会の会務にご協力いただき、厚く御礼申し上げます。

さて、日本病院薬剤師会では、厚生労働省医薬食品局より「医薬品安全性情報の院内活用推進事業」の委託を受け調査検討を行っております。

お忙しい中、恐縮ですが添付の調査票に現状をご記入のうえ、ご回答いただけますようお願い致します。

本調査は強い薬効の一方で安全管理に慎重な対応を要する新薬が増える現状を背景に実施するものです。医薬品添付文書の改訂をはじめとする多くの医薬品情報が日々医療機関に寄せられております。本調査は、その医薬品情報が医療機関内で有効に活用され薬物療法の安全に寄与するための方策を国レベルで検討するために実施するものです。

調査した現状や優良な情報活用事例は、厚生労働省の検討会を経て全国に公開され、薬物療法の安全性・有効性の向上に資するものとなります。また、医療機関に勤務する薬剤師の職能が医薬品情報面においても十分発揮されるための提言につながる可能性を含んでおります。

平成 19 年度に調査した内容に関する報告書を参考資料として添付いたしますので、ご回答の参考にご一読いただければ幸いです。

敬具

医薬品安全性情報の院内活用状況調査への回答の手引き

- ・ 本調査は、下記の目的を達成するために実施されるものです。
 - ① 医療機関に届いた医薬品の安全性情報が院内でどのような形で利用されているか現状を把握すること。
 - ② 安全性情報が示す適正使用の注意点を医療に生かすために、施設内でどのような情報活用が望ましいか具体例を収集すること。
 - ③ 施設内での情報活用の障害がある場合、これを明らかにすること。
ご施設の現状について、忌憚ない回答を頂ければ幸いです。

回答内容に関して、個々の施設名が公表されることはありません。施設規模別に集計され、傾向を解析するとともに必要な方策の立案に使用されます。

- ・ 本調査は、(1) 現状調査、(2) 情報活用事例の収集、(3) 情報活用の障害把握の3部で構成されています。
お手間をとらせないよう、できるだけチェックリスト方式でご回答いただけるように工夫しています。
- ・ お忙しい中、恐れ入りますが、**11月25日(月)**までに、ご返送いただけますようお願い致します。

(1) 現状調査

本年 8 月、9 月の 2 ヶ月に、厚生労働省の改訂指示により添付文書の記載が改訂された事例が 19 件ありました。この中から 5 件について伺います。

ご施設での医薬品採用状況、改訂情報の院内取扱いについて、ご回答下さい。

お手元に、この用紙に続く、3 枚の「調査対象となる添付文書改訂情報シート」と現状調査の回答用紙 1 枚をご用意のうえ、ご回答下さい。

< 現状調査の調査対象となる添付文書改訂情報シート >

1. 薬品名 塩酸アマンタジン

改訂情報：[重要な基本的注意] の項の悪性症候群に関する記載を下記に変更。

「パーキンソン症候群又は脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を用いる場合本剤の投与を急に中止した場合、パーキンソン症状の悪化、悪性症候群、カタトニー（緊張病）、錯乱、失見当識、精神状態の悪化、せん妄があらわれることがあるので、本剤の投与を中止する場合には、徐々に減量すること。

2. 薬品名 インターフェロンアルファ (BALL-1) インターフェロンアルファ (NAMALWA) インターフェロンアルファ - 2 b (遺伝子組換え) インターフェロンアルファコン - 1 (遺伝子組換え) インターフェロンベータ ペグインターフェロンアルファ - 2 b (遺伝子組換え)

改訂情報：[慎重投与] の項追記。[重要な基本的注意] の項追記。

[慎重投与]

「間質性肺炎の既往歴のある患者」

[重要な基本的注意]

「間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施すること。特に、間質性肺炎の既往歴のある患者に使用するにあたっては、定期的に聴診、胸部X線等の検査を行うなど、十分に注意すること。」を追記する。

3. 薬品名 シクロスポリン (経口剤、注射剤)

改訂情報：[重要な基本的注意] の項の脳症の記載の改訂・追記、「重大な副作用」の追記。

[重要な基本的注意] の項、脳症の徴候に関する記載を改訂・追記。

「低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。」

「血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な

処置を行うこと。」

副作用の「重大な副作用」の項の中樞神経系障害に関する記載を改訂。

「可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRI による画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。」

4．薬品名 **メシル酸プロモクリプチン**

改訂情報：[禁忌] の項に追記。[重要な基本的注意] の項に追記。「重大な副作用」の項の改訂
[禁忌]

「心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限およびこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者およびその既往のある患者」

[重要な基本的注意]

「レボドパ又はドパミン受容体作動薬を投与されたパーキンソン病患者において、病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進等の衝動制御障害が報告されているので、このような症状が発現した場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」

副作用の「重大な副作用」の項の胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症に関する記載を改訂。

「胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症：胸水、心膜液、胸膜炎、心膜炎、胸膜線維症、肺線維症があらわれることがあるので、胸痛、呼吸器症状等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査を実施し、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。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。」

心臓弁膜症に関する記載を改訂。

「心臓弁膜症：心臓弁膜症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、心雑音の発現又は増悪等があらわれた場合には、速やかに胸部X線検査、心エコー検査等を実施すること。心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限およびこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変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。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。」

後腹膜線維症に関する記載を改訂。

「後腹膜線維症：後腹膜線維症が報告されているので、観察を十分に行い、背部痛、下肢浮腫、腎機能障害等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に、高用量を長期間投与した患者では発現リスクが増大するおそれがある。」

5. 薬品名 酸化マグネシウム

改訂情報：[重要な基本的注意]の項を新設・追記。「重大な副作用」の項を新設・追記。

[重要な基本的注意]

「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。」

「重大な副作用」

「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。」

<現状調査の回答用紙>

下記の一覧表に、ご施設の現状をご記入下さい。

1) 該当薬剤の採用の有無

(院内採用、院外採用いずれでも、処方の機会がある場合は、採用として下さい。)

採用(取扱)している場合「○」を、採用していない場合「×」を記入して下さい。

2) 改訂情報の入手の有無

改訂情報を入手している場合「○」を記入し入手日を記載して下さい。情報を入手していない場合「×」を記入して下さい。

3) 改訂情報の入手経路

貴院での改訂情報の入手経路について下記を参考にご記入下さい。(複数回答可)

企業のMR、企業のDM、卸のMS、総合機構のHP、総合機構のプッシュメール、医薬品・医療機器等安全性情報、Drug Safety Update、その他

4) 院内への情報伝達

院内への情報伝達方法について、下記を参考にご記入下さい。

(複数回答可、特に伝達していない場合は「特になし」とご記載下さい。)

お知らせ配布、お知らせ掲示、説明会開催、委員会等で説明、処方医へお知らせ配布、処方医と面談説明、使用患者のカルテへお知らせ貼付、施設内メールでお知らせ、電子カルテで薬剤にメッセージ(警告)表示、その他、特になし

5) 情報活用の施設内措置

院内で情報を活用した措置をとられた場合について下記を参考にご記入下さい。

(複数回答可、特に措置を講じていない場合は「特になし」とご記載下さい。)

薬局・薬剤科(部)から調剤時に問い合わせ、医師へ検査の実施を要請、医師による副作用モニタリングを要請、薬剤師が面談し副作用モニタリング、医療機関として副作用モニタリング・検査の実施状況を把握、その他、特になし

6) 情報活用の施設内の担当部署・委員会

院内で情報活用を担当する部署・委員会を下記を参考にご記入下さい。

薬局・薬剤科(部)、薬事委員会、医療安全委員会、その他

7) 情報活用の施設内の担当者

院内での情報活用の担当者を、下記を参考にご記入下さい。

薬局・薬剤科(部)長、医薬品情報室長、院長・所長、その他

	塩酸アマンタジン	インターフェロン	シクロスポリン	プロモクリプチン	酸化マグネシウム
採用の有無					
情報入手の有無					
情報の入手経路					
院内情報伝達					
施設内措置					
担当部署・委員会					
施設内の担当者					

施設名

回答者

書面による予備調査の設問

(設問 1)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、患者、医療関係者への情報提供・活用指針が貴施設にありましたら、お示し下さい。

(設問 2)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、院内での活用を担当する部署、検討する委員会等について貴施設の現状を、お示し下さい。

(設問 3)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、医療機関内の医師・薬剤師・看護師、あるいは患者に対して、入手した情報を有効活用された事例がありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 4)

近年では、迅速な臨床での治療に供するため、国内治験症例が少ない新薬が承認販売されるケースが少なからず存在します。また、添付文書に、専門医が使用するよう警告がある薬剤も存在します。

貴施設では、医薬品の採用にあたり、診療科、医師の臨床経験、職位等で、医薬品の処方に制限を設けるなどして、安全使用に具体的な対策を立てていらっしゃる事例がありますか。ありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 5)

製薬企業等から入手した医薬品の品質に関する不具合情報（注射剤の無菌性への問題、異物の混入、錠剤の含量・溶出性の問題、等）について、医療機関内の医師・薬剤師・看護師、あるいは患者に対して、入手した情報を有効活用された事例がありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 6)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）の有効活用の取り組みについて、上記以外に、貴施設で創意工夫され活用されている具体的な事例がありましたらお示し下さい。

書面による予備調査の設問

(設問 1)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、患者、医療関係者への情報提供・活用指針(手順書)が貴施設にありましたら、お示し下さい。

(設問 2)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、院内での活用を担当する部署、検討する委員会等について貴施設の現状を、お示し下さい。

(設問 3)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、医療機関内の医師・薬剤師・看護師、あるいは患者に対して、入手した情報を有効活用された事例がありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 4)

近年では、迅速な臨床での治療に供するため、国内治験症例が少ない新薬が承認販売されるケースが少なからず存在します。また、添付文書に、専門医が使用するよう警告がある薬剤も存在します。

貴施設では、医薬品の採用にあたり、診療科、医師の臨床経験、職位等で、医薬品の処方に制限を設けるなどして、安全使用に具体的な対策を立てていらっしゃる事例がありますか。ありましたら、具体的にお示し下さい。

(設問 5)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）の有効活用の取り組みについて、上記以外に、貴施設で創意工夫され活用されている具体的な事例がありましたらお示し下さい。

実地調査手順

1) 安全性情報活用事例の収集

医療機関における医薬品安全性情報の活用事例を、安全性情報、品質不良情報、その他に分類して収集した。

また、新規医薬品の採用に際して、安全性情報が限定的な医薬品、侵襲性の高い医薬品について、院内で安全管理措置を講じて追加安全性情報への対処が可能な体制を整備している場合は、あわせて調査対象とした。

2) 院内における安全性情報活用体制に関する調査

医療機関における医薬品安全性情報の活用のための部門、組織等を実地調査することとした。

3) 院内副作用情報の収集・報告のあり方

院内で発生した副作用情報の収集・報告の体制が確立している場合は、その内容について、あわせて調査した。

実地調査手順

1) 安全性情報活用事例の収集

医療機関における医薬品安全性情報の活用事例を、安全性情報、その他に分類して収集した。

また、新規医薬品の採用に際して、安全性情報が限定的な医薬品、侵襲性の高い医薬品について、院内で安全管理措置を講じて追加安全性情報への対処が可能な体制を整備している場合は、あわせて調査対象とした。

2) 院内における安全性情報活用体制に関する調査

医療機関における医薬品安全性情報の活用のための部門、組織等を実地調査することとした。

3) 院内副作用情報の収集・報告のあり方

院内で発生した副作用情報の収集・報告の体制が確立している場合は、その内容について、あわせて調査した。

(1) 医療機関における情報活用事例の収集

本調査票では、医療機関の情報活用事例の収集を目的としています。

患者の個人情報はその対象とせず、また、公表に際して個別事例の施設名は明らかにしないこととし、得られた情報の取扱いに関しましても倫理的な配慮に厳正を期しますことを申し添えます。

(設問 1)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、患者、医療関係者への情報提供・活用指針が貴施設にありましたら、お示し下さい。

※ 添付資料としてご提示下さい。

(設問 2)

厚生労働省、あるいは製薬企業から入手した医薬品安全性情報（副作用情報、相互作用情報、使用上の注意の改訂、等）について、医療機関内の医師・薬剤師・看護師、あるいは患者に対して、入手した情報を有効活用^(注)された事例がありましたら、添付の事例集を参考に具体的にお示し下さい。

※ 薬剤名、安全性情報、とられた情報活用措置、担当部署、検討した委員会、情報活用の成果の評価等の要素を記載して下さい。

※ 具体的な安全管理の院内措置は、過去2年以内を目安に、有効であったと考えられる代表的な事例をご提示下さい。

※ 用紙は問いませんが、A4版・横書きで、添付の書式をご利用下さい。

(注)ここで言う「有効活用」とは、単に院内「お知らせ」等で情報提供するものではなく、情報を必要とする対象に的を絞った効果的な情報活用や、実際に情報に基づき副作用の発現の有無を全病的に把握する活動などを含むものです。

(2) 医療機関における情報活用事例の収集 回答用紙

施設名 : _____

回答者 : _____

設問 1

医薬品安全性情報の患者・医療関係者への情報提供・活用指針

ある ない その他 (_____)

設問 2

○薬剤名

○事例 (安全性情報)

○とられた情報活用措置

○担当部署

○検討した委員会

○情報活用の成果の評価等

(3) 情報活用の障害把握

添付の情報活用事例集を参照していただきご回答下さい。

ご施設内での情報活用に関して何らかの障害があると考えられる場合、何が要因となっているとお考えでしょうか。

ご施設の現状について、忌憚ない回答を頂ければ幸いです。

1) 情報の入手に関する問題点

(例) インターネット (PMDA等) を利用できる環境が職場にない。

MR が来院しないため、情報が届かない。

2) 情報の活用に関して

(例) 医薬情報に熟練した薬剤師スタッフが不足している。

ミキシングや調剤が多忙で、医薬情報の取扱いが後回しになる。

3) 処方医・処方患者を特定するツールに関して

(例) オーダリング・電子カルテでないので、どの医師が患者に処方しているか不明。

手書きの薬歴はつけているが、瞬時に処方医・処方患者を特定するのは困難。

4) その他、自由に問題点についてご記載下さい。

(例) 診療報酬がない情報業務は、対応が後回しになる。

行政指導がないので、無理に対応していない。

<3>

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。)

・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」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ていた。

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。

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

女性 $\text{CCr} = 0.85 \times \text{男性 CCr}$

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を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。

・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体系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。

・ 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で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プ

ブした。

この時点で診療中の全入院患者（約 200 名）及び外来患者（約 300 名）中、酸化マグネシウム製剤を使用していた患者は 102 名（入院 76 名、外来 26 名）であった。

薬剤部長は、当該施設に身体機能が低下し排便管理に酸化マグネシウム製剤を長期にわたり使用している患者が多いこと、高齢と身体機能低下で体調変化の訴えが少ないこと等を考慮し、早い段階での酸化マグネシウム製剤を長期服用している患者の血清 Mg 値測定の必要性を病院長に提案した。病院長は、酸化マグネシウム製剤を長期服用している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し、当該薬剤服用患者全員の血清 Mg 値を測定（外部委託検査）することとし、診療部へ検査実施の指示を自ら行った。

その結果、対象患者 102 名中 67 名（入院 62 名、患者 5 名）の検査が実施された。残りの患者は投与量が 330mg/日程度と低用量であったため、次回の定期検査時に測定することを各主治医が指示した。

10 月 18 日 : 検査結果が各主治医に届けられた。

検査の結果、67 名中 54 名（入院 50 名、外来 4 名）が基準値(2.4mg/dL)を超えた値を示していた。

主治医は投与中止（入院 7 名、外来 0 名）あるいは減量（入院 9 名、外来 0 名）の処方変更指示を出し、薬剤部は直ちに対応した。なお、中止例についてはセンノサイド製剤が代替薬として処方された。

薬剤師は、面談可能な患者に対して、不安を与えることが懸念されたため、高マグネシウム血症による副作用の自覚症状の有無を尋ねるとともに、処方に変更になった事を伝えるにとどめた。

11 月 27 日 : 薬剤部は 厚生労働省より発行された医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 を安全管理情報として院内広報すると共に、再度注意喚起を行った。

12 月 17 日 : 主治医が徐脈を発現した患者に気づくが、一旦軽快した。

12 月 24 日 : 主治医が同患者の徐脈再発現に気づき調査したところ、9 月以降酸化マグネシウム 2,000mg/日を投与していたにもかかわらず血清 Mg 値の測定が実施されていなかった。血清 Mg 値を測定したところ 5.6mg/dL と基準値を上回っていたため直ちに投与を中止し、オルシプレナリン硫酸塩錠 1 日 3 錠を投与開始した。平成 21 年 1 月 5 日に血清 Mg 値を再測定したところ 2.5mg/dL に下がり、1 月 15 日現在はオルシプレナリン硫酸塩錠の継続投与がなくとも心電図は正常となった。

【情報収集】

① 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」を入手した。この時点では、多忙なこともあり、院内伝達にとどめる情報に位置づけられた。

② 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。

【情報評価・分析】

薬剤部長は、当該施設は高齢で寝たきりの患者が多いため、酸化マグネシウム製剤は多くの患者で継続的に使用されていること、高齢と身体機能低下で体調変化の訴えが少ない可能性があること、腎機能の低下している患者が多いことから、高マグネシウム血症発症のリスクは高いと考えた。

調剤システムを使用して調査した処方患者一覧により、酸化マグネシウム製剤を服用している患者は入院・外来を合わせて102名いることがわかった。

添付文書改定の情報と酸化マグネシウム製剤薬服用患者リストを病院長に報告し、当該服用患者の血清 Mg 値測定が必要と考えられることを提案した。

病院長は、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した。

【施設内の情報活用】

- ・ 薬剤部は院内広報誌を作成し医療職員に情報提供した。
- ・ 薬剤部内の調剤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。
- ・ 薬剤部長は病院長に当該薬服用患者の血清 Mg 値測定を提案した。
- ・ 病院長は、当該薬剤服用患者全員の血清 Mg 値測定を決定し、診療部へ検査実施の指示を行った。
- ・ 主治医は血清 Mg 値の検査結果を基に対処が必要と思われる患者に対して投与中止あるいは減量を行った。
- ・ 医療者向け「医薬品情報提供書」の重大な副作用に高マグネシウム血症と、必要な定期検査に血清 Mg 値測定を追記した。

【本事例のポイント】

薬剤部長は、本医療機関で酸化マグネシウム製剤を使用中の患者は、高齢で身体機能が低下した患者が多いということから、排便管理に緩下剤を長期にわたり使用する患者が多いこと、高齢と身体機能低下で体調変化の訴えが少ない可能性があること、腎機能が低下しており高マグネシウム血症のリスク因子に該当する患者が多いことから、院長に血清 Mg 値の測定を提案している。

院長は、102名（入院76名、外来26名）の服用患者リストと、安全性情報、薬剤部長の提案をもとに検査実施を即決している。検査の結果、対処が必要と考えられた患者に対して処方変更が行われた。

しかしながら、検査を実施できていない患者から徐脈の症状が認められたため、血清 Mg 値を測定したところ 5.6mg/dL と高値であったため、直ちに投与を中止した事

例があった。なお、当該患者に対して投与中止 12 日後、血清 Mg 値を測定したところ 2.5mg/dL に低下していた。

今回、緊急に全例検査を指示したにも係らず高マグネシウム血症の事例が発生したため、院長と薬剤部長は検査漏れの防止策を検討し、酸化マグネシウム製剤を長期服用している患者の定期検査（半年ごとに実施）に血清 Mg 値測定を組み入れることを決めた。あわせて、薬剤師も本件に関する検査オーダ漏れ発見した場合には、検査実施の指示を代行できることになった。

3) 小規模な病院における事例(その2)

薬剤部長は、製薬企業から医薬品添付文書改訂の連絡を受けて医局会で死亡が 2 例報告されている旨の情報提供を行った。その医局会で死亡例の詳細調査の要請があったため、薬剤部長は翌週の医局会にて、MR（医薬情報担当者）提供の症例一覧表及び服薬指導の留意事項の情報を報告した。

薬剤部は長期服用患者を調査し一覧を作成すること、医師は血清マグネシウム (Mg) 値を測定し高マグネシウム血症及び副作用発現の有無の確認を行うことを決定した。

薬剤部にて患者の症状及び薬物治療を含む Mg 製剤使用状況一覧を作成し、薬事委員会の決議事項として、長期服用患者など危険性が高いと考えられる患者に対する高マグネシウム血症の副作用確認基準を作成して院内への注意喚起が徹底された。

【事例の経過】

10 月 20 日 : 薬剤部長が MR から「使用上注意改訂のお知らせ」を入手

10 月 22 日 : 製薬企業からの添付文書改訂情報「酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」を医局会（毎週水曜日；構成員は全医師、薬剤部長、連携 薬局の薬局長）にて報告。医師より、酸化マグネシウムによる死亡例の詳細調査の依頼あり。

10 月 29 日 : 薬剤部長は、MR より「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症症例一覧」（製薬企業作成）を入手し、医局会で報告。

薬事委員会にて、薬剤部で処方歴などから CSV 形式で抽出したデータより使用者一覧表を作成して審議した。酸化マグネシウム製剤の使用者は、入院 53 名及び外来通院 327 名であった。この結果をもとに検討し、酸化マグネシウムを長期服用している患者の血清マグネシウム値を測定する方針を決定した。

11 月 29 日 : 酸化マグネシウム 330mg 錠を 1 日 3 錠服用中の 80 歳代の患者が、気分不良、食欲不振にて来院した。薬事委員会決定後の初来院の患者であったため、Mg 値が測定された。食欲なしの他に異常所見は認められていないが血中マグネシウム値を測定したところ 2.7 mg/dL（正常値：1.7～2.6）であった。

医師と薬剤師が協議して酸化マグネシウム製剤の投与を中止し、補液投与の処置にて経過観察したところ酸化マグネシウムの服薬中止 18 日後の Mg 値測定結果は 1.9mg/dL と正常値に低下しており、食欲不振は改善を示した。

- 12 月 3 日 : 薬剤部長は、マグネシウム値が正常値を超えていた患者で消化器症状を呈した事例が発生したこと、並びに MR より入手の「酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって」を医局会で説明し、再度注意を喚起した。
- 12 月 5 日 : 薬剤部では、酸化マグネシウム製剤使用患者を医薬品処方データベースより抽出して血清マグネシウム測定患者一覧を作成した。検査部による測定の協力を得て、血清マグネシウム値の高い順に、自覚症状の有無、制吐剤処方などの情報を付加して分析した。
- 12 月 15 日 : 薬事委員会にて、重度の高マグネシウム血症を含め、副作用症状の発現は認められていないことを報告した。また、酸化マグネシウム長期服用患者に対して定期的な血清マグネシウム濃度測定と、腎障害、高齢者、認知症などハイリスク例について、再度、全医師に注意を喚起した。
- 12 月 20 日 : 病院と連携して診療を行っている 6 診療所の医療関係者の合同で開催している薬事委員会 (6 ヶ月に 1 回開催) にて、血清マグネシウム測定患者リストについて検討が行われた。消化管運動改善剤等が副作用対策として処方されている可能性があり長期併用例について酸化マグネシウムによる副作用との関連がないか追加調査することとなった。

【情報収集】

- ① 薬剤部長は、MR から「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。
- ② 薬剤部長は、医局会の要請により MR から「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症症例一覧」(製薬企業作成)を入手した。
- ③ 薬剤部長は、MR から医薬品・医療機器安全性情報 No.252、「酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって」を入手した。

【情報評価・分析】

- ・ 薬剤部長は医局会において、高マグネシウム血症があらわれた場合の初期症状として、悪心・嘔吐があげられることより、医療関係者は食欲の有無についても留意すること、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ことを患者に説明し、異常が認められた場合は投与中止することを申し合わせた。
- ・ 薬剤部長は、薬事委員会資料として、血清マグネシウム測定患者のハイリスク例一覧に、合わせて処方情報、血中 Mg 値及び自覚症状などの一覧表を提供した。

【施設内の情報活用】

- ・ 当初、医局会では、病院として患者への特別な対応の必要性はないと評価していた。
- ・ 医局会の要請に基づき、死亡例の詳細情報を入手し、自施設にはリスク患者が存在することを提示して検討した結果、酸化マグネシウム製剤を長期服用している患者の血清マグネシウム値を測定する方針を決定した。
- ・ 気分不良、食欲不振にて来院した患者が酸化マグネシウム製剤を長期服用していたため、医局会の決定に基づき血清マグネシウム値を測定したところ基準値を超えていたことが判明した。
- ・ 血清マグネシウム値が高値な場合の症状に対して、消化管運動改善薬等が処方されていることがないか調査することを決定した。

【本事例のポイント】

この医療機関では、処方オーダーリング導入以前（約 20 年前）より、副作用疑いの症例発生時は、「副作用・アレルギー情報」に薬品名、症状、重篤度（厚労省グレード分類）、対処等を医師が記載し、薬剤部にて確認後に薬剤師が診療録に挟み込み安全対策を実施してきていた。処方オーダーリング導入に伴い、個々の主治医が入力する副作用警告機能に統合されたが、入力内容、入力された情報の網羅性ともに不十分であると医局会で判断され、プログラム改良が行われ副作用の被擬薬名、症状、重篤度、対処を薬剤部で入力し、次回から該当薬品の処方オーダーが不可となる運用が行われ、患者の医薬品使用安全性確保に役立てられていた。

こうした日常診療における副作用管理体制を基盤として、今回の安全性情報への対応が進められていた。

対策を協議した医局会では、医師から自施設において重大な健康被害の事例はないと説明されていた。「酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって」（製薬企業作成）に記載されている高マグネシウム血症の初期症状が悪心・嘔吐であったことより、薬剤師が長期服用患者で消化管運動改善薬等が処方されている患者について Mg 値に注意することなどの留意事項に関する情報を医師及び看護師に提供するなどして、さらなる医薬品安全使用に注意喚起を行った。

・メシル酸ペルゴリド、カベルゴリンの禁忌ならびに重要な基本的注意の追加（心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者）

メシル酸ペルゴリド、カベルゴリンは、パーキンソン病治療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 1 日量 0.25mg から始め、2 週目には 1 日量を 0.5mg とし、以後経過を観察しながら、1 週間毎に 1 日量として 0.5mg ずつ増量し、維持量を定める薬剤である。

改定前の添付文書では重要な基本的注意事項に心臓弁膜症、線維症に関しては「非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多い」

と記載があるものの、具体的な予防策の記載はなく、発現時の対処法のみ記載に留まっていた。

欧米では New England Journal of Medicine (NEJM) 誌の平成 19 年 1 月 4 日号に 2 つの論文が発表され、メシル酸ペルゴリド、カベルゴリンを投与された患者では臨床的に重大な心臓弁逆流のリスクおよび発生頻度の増加が報告された。一方、非麦角系ドパミン作動薬を投与された患者ではこれらが認められなかった。この結果を受けて、製薬企業の米国本社は、米国食品医薬品局 (FDA) との協議の結果として、平成 19 年 3 月 29 日に米国における自主回収と販売中止を決定し発表した。

本邦では平成 19 年 4 月 19 日にカベルゴリン製剤の医薬品添付文書の「禁忌」、「効能又は効果に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用 (重大な副作用)」の項に心臓弁膜症、線維症の副作用に関する情報と心エコー検査の実施に関する記載事項が追記された。平成 19 年 6 月には厚生労働省より医薬品・医療機器等安全性情報 No237 が発行され、本件について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 19 年 4 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。

【禁忌】 の項に 下記を追記する。

「心エコー検査により、心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が確認された患者及びその既往のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕」。【効能又は効果に関連する使用上の注意】 の項を新設し、下記を追記する。

「非麦角製剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる患者のみに投与すること。」

【重要な基本的注意】 の項の心臓弁膜症、線維症に関する記載を下記に改める。

「非麦角製剤と比較して、本剤を含む麦角製剤投与中の心臓弁膜症、線維症の報告が多いので、パーキンソン病に対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を開始するとともに、投与継続中はリスクとベネフィットを考慮すること。」

本剤投与開始時の検査等に関する記載を下記に改める。

「本剤の長期投与において心臓弁膜症があらわれることがあるので、投与前・投与中に以下の検査を行い、十分な観察を行うこと。なお、投与中止により改善がみられたとの報告例もある。1) 本剤投与開始に際しては、聴診等の身体所見の観察、心エコー検査により潜在する心臓弁膜症の有無を確認すること。2) 本剤投与中は、投与開始後 3~6 ヶ月以内に、それ以降は少なくとも 6~12 ヶ月毎に心エコー検査を行うこと。心エコー検査等により心臓弁尖肥厚、心臓弁可動制限及びこれらに伴う狭窄等の心臓弁膜の病変が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。また、十分な観察 (聴診等の身体所見、胸部 X 線、CT 等) を定期的に行うこと。」

2. 安全性情報活用実践事例

1) 小規模な病院における事例(その1)

療養型の病床を中心とした小規模での安全性情報活用事例である。医師、薬剤師が一堂に会して協議する「医薬品安全管理委員会」において、情報が吟味され迅速な院内対策が立案され、院内の複数の部署の協力のもと、使用患者への副作用の発現の有無が確認されている。

電子カルテ等が導入されていない施設のため、電子的な処方医・使用患者のリストアップは出来ないが、薬剤科の薬歴管理簿から患者と処方医に関する情報を抽出し、これをもとに施設内で発生しうるリスクの規模を考慮して、院長決定で全使用患者に対して問診に続いて検査を実施し患者の安全を確認した事例。

【事例の経過】

4月19日 : 厚生労働省が製造販売業者に使用上の注意の改訂を指示。

4月20日 : 医薬品情報室担当薬剤師が、MRから「添付文書改訂のお知らせ」を受理。

担当薬剤師は、薬剤科長に報告するとともに、薬歴管理簿から必要な情報を抽出して、当該薬剤の処方医と処方患者を特定した。

医薬品情報室担当薬剤師は、処方医へ速報として「添付文書改訂のお知らせ」を持参し情報提供を行った。

4月24日 : 院長をはじめとする全医師、薬剤師、看護師が参加する「医薬品安全管理委員会」で本安全性情報を審議した。院長は、処方医に対し、当該薬剤服用患者の心臓弁膜病変の有無を確認するよう指示。合わせて検査室へも協力を要請した。

5月1日 : 「医薬品安全管理委員会」で該当患者全員に問診等でわかる副作用所見は認められない旨の報告があった。

5月9日 : 服薬中の入院中の患者については、全て心エコー検査を実施。異常がないことが確認された。

5月15日 : 医薬品情報室担当薬剤師は、MRから当該薬剤が海外で市場撤退した旨の情報を入手した。薬剤科長と院長、診療科医師で協議し、次回の「医薬品安全管理委員会」で検討することを決定した。

5月22日 : 「医薬品安全管理委員会」で審議し、市場撤退のお知らせに記載のある危険因子である長期間の服用が必要な薬剤であること、当該事象が高齢者では重篤となりうることを考慮して、全医師了解のもと採用中止を決定した。

医薬品情報室担当薬剤師は、採用薬の中から代替薬となる医薬品を調査し、非麦角アルカロイド製剤を推奨した。同時に、本剤の安易な中止や切り替えに伴い発症するおそれのある悪性症候群の危険性について、各主治医に注意喚起し理解を得た。

外来患者についてもエコー検査を実施し、当該副作用が発現していないことが報告され対応の完了が確認された。

【情報収集】

- ① 医薬品情報室担当薬剤師が、MRから麦角系ドパミン作動薬メシル酸ベルゴリドの「使用上の注意改訂」のお知らせ文書を入手。
- ② 医薬品情報室担当薬剤師は、MRから当該薬剤が海外で市場撤退した旨の情報を入手。

【情報評価・分析】

- ・ 医薬品情報室担当薬剤師は、改訂内容が「禁忌」を含む重要な安全性情報であり、適切な対応が必要であると判断し、薬剤科長に報告した。
- ・ 薬剤科長は、使用上の注意の改訂内容によると「本剤長期投与において心臓弁膜症があらわれることがある」「本剤投与中は、投与開始後3～6ヵ月以内に、それ以降は少なくとも6～12ヵ月毎に心エコー検査を行うこと。」の記載があり、速やかな対応を要する重篤度を有しているが週単位の対策立案で支障ないと判断し、毎週開催している「医薬品安全管理委員会」に諮り、適切な院内措置を講じることとした。
- ・ 医薬品情報室担当薬剤師は、院内の使用状況を調査し、処方医数3人、処方患者数3人であることを把握し個別対応可能と判断した。
- ・ 長期間の服用が必要な薬剤であること、服用患者は高齢者であり疾患リスクを有していることから安全性に配慮して、実効性がある対応が必要であると評価した。
- ・ 当該医療機関には、循環器の専門医が勤務していない事を考慮して、安全性情報が示すリスクを回避しうる代替薬があることから、採用削除を決定した。

(注) 国内、海外の用法・用量に差異があり、海外での市場撤退という措置が我が国の医療機関における採用削除との判断にいたることを推奨する事例ではない。当該医療機関における診療内容に配慮して安全性情報の活用を検討した場合、こうした対応も選択肢となりうる事を紹介したものである。

【施設内の情報活用】

- ・ 全医師、薬剤師、看護師が参加する「医薬品安全管理委員会」で事例を周知すると共に、対策を協議し実効性のある対策としている。
- ・ 全医師に患者への問診による確認、続いて臨床検査部協力のもと心エコー検査の実施体制を確保していた。
- ・ 当該薬剤を処方していた全患者の心エコー検査を実施し、心臓弁膜病変のないことを確認した。
- ・ 当該薬剤の採用を中止するとともに、切り替え時には、投薬中止に伴う悪性症候

群の発症の危険性に配慮し、慎重に対応するよう注意喚起した。

【本事例のポイント】

- ・ 本事例では、医薬品情報室担当薬剤師と薬剤科長が、安全性情報の重要度を的確に評価し、「医薬品安全管理委員会」へ報告したことを起点として、同委員会でリスク評価と対応が審議され、病院としてリスク認識とリスク回避のための対策が実践された。
- ・ 院内の医薬品安全管理に関する委員会を毎週定例で開催し、院内総意のもと対策を立案・実行し、結果を検証して患者の安全確保に努めている点が注目される。
- ・ 対策が院内に周知徹底できる背景には、この委員会が全医師、各部門代表（薬剤師、看護師、事務職員等）から構成されており、病院長のリーダーシップが発揮され、全職員のコンセンサスが得られる体制が確立されていることが挙げられる。
- ・ 本事例の施設では電子カルテの導入はないものの、薬剤部門システムを応用して処方歴を検索したり、部門システムでは対応が困難な薬剤については手書きの薬歴簿などを日々記録し、処方医、処方患者、検査値異常を確認できる体制が構築されている。
- ・ 医療情報の電子化が十分でない施設においても、既存の情報源をうまく活用する工夫や、薬剤師の日々の業務である薬歴管理簿から必要な情報を抽出して、安全性情報に活用されている点が類似の施設環境にある医療機関において示唆に富む事例と言える。

2) 規模の大きい急性期病院における事例(その2)

New England Journal of Medicine (NEJM) 誌の平成19年1月4日号に2つの論文が発表され、メシル酸ペルゴリド、カベルゴリンを投与された患者では臨床的に重大な心臓弁逆流のリスクおよび発生頻度の増加が報告された。一方、非麦角系ドパミン作動薬を投与された患者ではこれらが認められなかった。

米国食品医薬品局(FDA)は、米国における製造販売業者と協力して米国市場において麦角系ドパミン作動薬メシル酸ペルゴリドおよびBを自発的に販売中止することを発表した。

本事例の医療機関は、急性期医療を担う基幹病院であり、生活習慣病並びに病状が安定している患者の処方日数は、30日～90日が大半を閉めていた。このため、入手した情報を直ちに臨床の対策として適応しないと、緊急来院を要請しない限り処置の完了が30日後以降に長引くという問題点を有していた。

医薬情報室担当薬剤師、薬剤部長は、添付文書の使用上の注意の改定は指示されていない段階ではあったが、FDAの措置並びにNEJM誌に掲載された論文の示唆するリスクは、わが国の医療環境下でも実在するものと考えた。薬事委員長、神経内科部長と協議し、添付文書改訂の前ではあったが、製薬企業から提供された海外規制情

報をもとに、院内で迅速に安全対策の実施に着手した事例である。

【事例の経過】

4月6日

8:30 : 当該企業MRが薬剤部医薬情報室に「米国における麦角系ドパミン作動薬メシル酸ベルゴリドの市場撤退報道に関して」のお知らせを持参した。

8:35 : 医薬情報室担当薬剤師は、薬剤部長に報告するとともに電子カルテの処方履歴で処方医、処方患者の特定を開始した。

8:45 : 医薬情報室担当薬剤師は、上記作業と平行して本件について薬剤部内で評価と対策を協議し下記の対応案を決定した。

- ① NewEngJMed の情報調査
- ② 主として処方する診療科と対応協議の準備
- ③ 当日外来診療をしている処方医師のリストアップと使用患者の来院状況調査
- ④ 病棟薬剤師へ連絡し、入院中の患者への使用状況調査と対応依頼
- ⑤ 院内お知らせ第一報(案)の作成

9:00 : 神経内科部長と医薬情報室の責任薬剤師が本件に関する必要な対策を協議し、以下の事項について了解を得た。

- ① 薬剤師が、使用患者を当日診察する外来担当医師と面談し、お知らせを配布し対応を要請する。
- ② 全医師、全部署へ配布するお知らせ第一報の内容
- ③ 該当患者の電子カルテへ注意喚起文を表示する作業計画

薬剤部長は、薬事委員長へ経緯と院内協議の進捗を報告し対策を決定し、全容を院長に報告。

9:15 薬剤部医薬情報室の担当薬剤師を中心に、手分けして外来診察室を訪問し処方医へ情報提供。

9:30 薬剤部は、院内お知らせ第一報の配布を事務部に依頼し、全医師に対して情報周知と注意喚起を図った。

10:00 病棟薬剤師が使用状況リストに基づき入院患者の担当医へ情報提供し対策を協議した。

4月7日 全医師、全部署へ、お知らせ第一報の配布終了を確認。

4月19日 厚生労働省が当該製剤添付文書の使用上の注意の改訂を指示。

4月23日 薬事委員会で、本件に対するこれまでの院内対応について報告。

【情報収集】

- ① MRから「米国における麦角系ドパミン作動薬メシル酸ベルゴリドの市場撤退報道に関して」に関するお知らせ文書を入手。
- ② NEJM誌の文献を入手。

【情報評価・分析】

- ・ 医薬情報室担当薬剤師は、MRから入手したお知らせ文書に記載されている二つの海外文献を迅速に入手、記載内容を評価し、6ヵ月以上の長期投与患者あるいは1日3,000 μ g以上の投与患者において心臓弁膜症の発現のリスクが高まることを確認した。
- ・ 国内では厚生労働省からの添付文書改訂等の通知はまだなく、また、製薬企業でも国内での販売中止は検討されていないことを確認した。
- ・ 当該施設は、急性期医療を担う基幹病院で処方日数は長期処方が大半を閉めているため、入手した情報を基に直ちに対策を実践しないと、処置の完了が30日後以降に長引くことを考え直ちに行動を開始した。
- ・ メシル酸ベルゴリドの処方医師数は8名、使用患者数は26名、カベルゴリンの処方医師数は41名、使用患者数は220名と、多数の患者が治療に使用していた。患者が高齢者で、広域の患者を受け入れている基幹病院である事を考慮すると、安全対策として実施する検査等のために来院を依頼することは難しいと判断した。このため病院としての対策実践は一刻も早く実行に移す必要があると考えた。
- ・ また、この情報が当該製薬企業のホームページに掲載されており、当該薬剤を服用している患者が情報を入手することが考えられた。患者から病院に問い合わせがあった際に、副作用への懸念から安易に本剤を中止する指導が行われた場合、重大な副作用である悪性症候群を引き起こすおそれがあることから、問い合わせへの標準的な対応を院内医師への迅速に周知する必要があると考え使用状況を調査した。
- ・ 以上のことから、神経内科部長と医薬情報室の責任薬剤師が直ちに協議して、必要な対策を立案し、患者が不安となり本剤を急にやめないよう指導する旨の対処法を含む院内お知らせを作成し、処方医師へは直接面談し全医師にはお知らせとして配布した。

【施設内の情報活用】

神経内科部長と医薬情報室の責任者が協議して、朝の診察が始まる前までに、当日使用患者を診察する医師へ薬剤師が直接面談して情報を提供した。

【本事例のポイント】

- ・ 当該施設では、国内における添付文書改訂時の院内周知等の対応はもちろんのこと、使用上の注意などの改訂指示が発出される前の時点であっても、海外規制当局が発信した警告・回収情報を評価・分析し、当該施設における対策の必要性を立案できる体制があった。
- ・ 医薬品情報室の担当薬剤師が回避すべき危険性が存在すると判断した場合、あるいは医師に周知したほうが適正使用につながると判断した場合には、薬剤部長と協議し院内意思決定を行うとともに、実務レベルでは主たる診療科と協議して、より

早期の情報活用策が取られていた。

- ・ 本事例に関しては、次回の薬事委員会開催までは時間があつたことから、薬事委員会委員長と薬剤部長との協議により第一報を配布することを決定していた。
- ・ 当該施設では、平素より治験審査委員会、薬事委員会等の審議において薬剤師が適切な情報評価や提言を行っており、診療各科の責任医師との医薬品情報業務における信頼関係が構築されていることも、こうした海外規制当局の措置情報に基づく早期対応が可能な院内環境として考えられた。
- ・ 英語文献をオンラインジャーナルとして迅速に入手できる環境整備と、それを迅速かつ正確に通読・評価できる能力を有する薬剤師がいたことも今回の迅速な措置に寄与したと考えられる。
- ・ 医薬情報室の提言で、薬剤部長・薬事委員長了承のもと、緊急案件として院内対応が進められ、薬事委員会等での審議を事後報告とするなど、緊急時の迅速な院内対応が組織的に進められた事例と考える。

※ 本事例の、医薬品情報担当薬剤師のように、多忙な専門医を支援して入手した安全性情報に基づき院内で安全対策を立案実践するには、一定の経験や情報処理に対する研鑽が必要と考えられる。

多くの医療施設において業務を通じた研修・研鑽が行われているものの、こうした研修には限りがあり、日本医薬品情報学会、日本医療薬学会等における医薬情報専門薬剤師の教育・育成が必要と考えられた。

・メロペネム三水和物による劇症肝炎

メロペネム三水和物はカルバペネム系抗生物質であり、幅広い適応症、適応菌種を有している。添付文書の基本的注意の項には抗生物質に共通するショック、アナフィラキシー以外にも「投与後 3～5 日目までは発疹等の副作用の発現に注意」や「AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがあるので、1 週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。」と注意が喚起されていた。

平成 19 年 8 月に厚生労働省より発信された使用上の注意改訂情報により平成 16 年 4 月 1 日～平成 19 年 5 月 9 日の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数・劇症肝炎：3 例（うち死亡 1 例）等が紹介され注意喚起がなされた。

1.【使用上の注意の改訂指示】(平成 19 年 8 月 30 日)

[措置内容] 以下のように使用上の注意を改めること。

[使用上の注意(下線部追加改訂部分)]

[副作用(重大な副作用)]

劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸: 劇症肝炎等の重篤な肝炎, 肝機能障害, 黄疸があらわれる

ことがあるので、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。

2. 活用事例（規模の大きい大学病院における事例）

メロペネム三水和物による劇症肝炎の副作用に関する医薬品・医療機器等安全性情報を入手後、当該医薬品を使用している医師へターゲットを絞り情報提供するとともに、病棟薬剤師が入院患者の副作用チェックをした事例。

【事例の経過】

- 8月30日 : 医薬品・医療機器等安全性情報より当該情報を入手。
: 医薬情報室担当薬剤師は、医薬品情報管理室手順に従い、医師等への情報提供を開始。
- 9月1日 : 医薬情報室担当薬剤師が、電子カルテの処方オーダーシステムに当該情報を登録。
: 医薬情報室担当薬剤師は、病棟薬剤師に対して、担当患者がメロペネム三水和物を使用していた場合、検査値の確認等を行い副作用の発現の有無を確認するよう要請した。
- 9月3日 : 医薬情報室担当薬剤師が、院内情報紙を作成、発行。

【情報収集】

医薬品情報室担当薬剤師が、医薬品医療機器情報提供ホームページより医薬品・医療機器等安全性情報を入手する。

【情報評価・分析】

医薬品情報室担当薬剤師は、当該医薬品は広く院内で繁用されており、使用患者が多いこと、また、血液検査より当該副作用の把握が可能であることから、医師への情報提供が必要と判断した。

【施設内の情報活用】

電子カルテの処方オーダーシステムを活用し、処方時に当該情報が提供されるようシステムに登録した。

医薬品情報室業務手順に従い、院内情報紙（DI-News）を作成・配布した。

薬剤部員には個別にDI-Newsを配布し情報の周知とともに、担当入院患者の副作用チェックを要請した。

【本事例のポイント】

- ・ 当該施設では画一的な紙媒体による情報提供に留まらず、電子カルテシステムを用いた医師への情報提供ならびに処方患者を特定した情報提供の流れが確立され

ていた。

- 薬剤部が電子カルテ上に医薬品安全性情報を反映させる役割を担い院内への情報周知が図られている点が注目される。
- さらに、医薬品情報室が発出した情報について、病棟薬剤師が担当患者の副作用チェックを実施するなど、副薬剤部長（元医薬品情報室担当）と医薬品情報室担当者を中心に医薬品に関する安全を確保する体制が構築されている。