

<報道公表用資料>

2011年9月5日、当院薬剤部において、約1年間にわたり、規格量よりも有効成分の少ないプロゲステロン膣坐剤が作成され、当院産科婦人科外来での補助生殖医療に用いられていた可能性があることが、医療の質・安全管理部に報告されました。

この報告を受け、松尾清一病院長は当事案を直ちに名古屋市昭和保健所、東海北陸厚生局へ報告するとともに、複数の外部専門家を交えた事例調査委員会の招集を指示、正確な事実の確認と、過少製剤の有無、治療への影響の有無、当院で実施されているプロゲステロン補充療法が適切であったかどうか、などについての調査を要請しました。調査委員の選定にあたっては、より公正な調査を期するため、当院に関連しない他施設から2名の外部専門家の派遣を依頼しました。また、院内委員として内分泌領域の専門家と、医療の質・安全管理部員が任命され、計4名による調査委員会が招集されました。同委員会は、2011年11月18日に開催され、2012年2月6日に報告書をまとめました。以下、プロゲステロン補充療法の解説、同委員会の調査結果についてご報告いたします。

1. プロゲステロン補充療法とは

プロゲステロンとは、卵巣の黄体という組織で産生され、黄体ホルモンとも呼ばれます。プロゲステロンは、主に、女性の身体、特に子宮を妊娠可能な状態に変化させ、もし妊娠が確認された場合には、出産までの間、妊娠を維持する働きをします。妊娠8週以降は、プロゲステロンは主に胎盤から産生されるようになります。

通常、補助生殖医療(体外受精/顕微授精-胚移植、融解胚移植)の治療中は、胚移植後の着床、妊娠維持のためにプロゲステロンの補充が必要と考えられています。プロゲステロンの投与方法は、①経口投与、②筋肉注射、③膣坐剤投与の3通りが可能ですが、経口剤は有効血中濃度を得ることが難しいとされ、筋肉注射は疼痛、注射部位の膿瘍やアレルギーのリスク、連日通院が必要、などのデメリットがあります。そこで近年では膣坐剤の使用が増加し、中心的方法となっています。しかしプロゲステロン膣坐剤は、現在日本では未承認であり、市販されていないため、使用する場合には各施設が独自に作成するか、海外から輸入する必要があります。

当院では、薬剤部においてプロゲステロン膣坐剤を作成(院内製剤)することを選択、2003年7月から使用を開始していました。具体的には、プロゲステロンの補充が必要な時期に、プロゲステロン膣坐剤1本(100mg)を1日2回投与します。投与中は、適宜、経膣超音波検査による子宮内膜の性状の評価や血中プロゲステロン濃度の測定を行い、場合によっては、膣坐剤の増量や筋肉注射による補充をします。通常、血中プロゲステロン濃度は10ng/mL以上、もしくは子宮内膜の性状の変化を目安とします。ただし、妊娠の成否には、精子所見、母体の年齢・健康、卵巣の反応性、胚の質、免疫機能や子宮の

状態など多様な因子が関わると考えられており、プロゲステロン血中濃度だけで妊娠の成否が決まるわけではありません。プロゲステロン血中濃度は観察指標として重要ではありますが、絶対視されるべきものではなく、あくまで目安としての位置づけとなります。さらに、プロゲステロン膣坐剤の最も適切な投与量については、いまだはっきりした結論は出ておらず、個人差があるため、血中プロゲステロン濃度測定の結果などにより、その都度、注射製剤の併用やプロゲステロン膣坐剤の増量を行いながら管理するものです。

未承認薬の使用にあたり、当院産科婦人科は、2003年6月の当院臨床受託研究審査委員会(現:治験審査委員会)から投与承認を受け、使用を開始しました。プロゲステロンはシグマアルドリッチジャパン社製の実験用試薬を用い、製剤方法は『病院薬局製剤』(日本病院薬剤師会監修)に記載された方法で行っていました。また、受療者に対して事前にプロゲステロン膣坐剤が未承認薬であること、院内で製剤していることを説明し、同意を得たうえで投与していました。

2. 調査結果概要(報告書より抜粋)

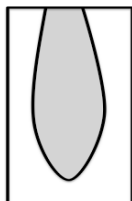
(1) 事例の概要

2010年8月ころから2011年8月4日までの間に院内で製剤されたプロゲステロン膣坐剤において、分量が過少(医師指示量の約77.9~100%量)となっていた。この間、延べ18名(管理者3名、実務者15名)の薬剤師がプロゲステロン膣坐剤の製剤に関与していた。過少量のプロゲステロン膣坐剤を投与された可能性のある対象者は、この期間に名古屋大学医学部附属病院(以下、当項では「名大病院」という。)において体外受精治療として胚移植を受けていた受療者であり、計53人(136周期)と考えられた。

(2) 製剤過誤の発生に至る経緯

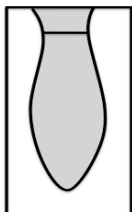
名大病院薬剤部は、産科婦人科から依頼され、2003年6月から特殊製剤としてプロゲステロン坐剤(100mg)を製剤していた。その処方設計は、膣坐剤1個 1.528gのうち、プロゲステロン 0.1g、ホスコ S-55(基剤) 1.428gとされていたが、以下の経緯により製剤過誤が発生した。

1) 2008年4月まで



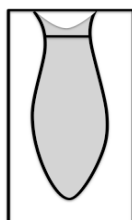
名大病院薬剤部は、プロゲステロン膣坐剤の基剤ホスコ S-55 をサロング社型坐薬コンテナ(左図)に「擦り切り一杯」に注入し、はみ出た部分を削り取るように設計していた。「擦り切り一杯」=1.675mL=1.528gであったと推測される。

2)2008年4月から2010年8月くらいまで



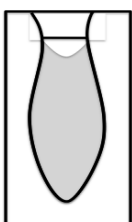
2008年4月に、それまで使用していたサロング社型坐薬コンテナが手に入らなくなり、丸石製薬のランプ社型坐薬コンテナ 1.35mLに変更した。分注量を再検討した結果、規格量 1.35mL のくびれ線を超えて、「擦り切り一杯」(約 1.675mL)と決めたため、左図のようなくびれ線がある変形坐薬になった。

3)2010年8月ころから2011年6月まで



「擦り切り一杯」ではうまく接着出来ないため、2010年8月ころから当時の製剤担当者達が、擦り切り一杯よりやや少なめに充填するものと理解し、左図のようにくびれ線付近までの充填としていた。この時点から、担当者の手技によって 1.35mL(80.6%)〜1.675mL(100%)のばらつきがあったと推測され、プロゲステロン 0.1g を維持できていなかったと考えられる。

4)2011年7月から8月4日まで

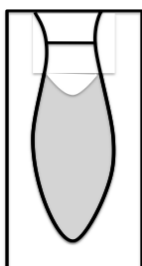


薬剤部は、2011年7月より連続分注ピペットを導入し、それまで目分量で分注していたものを改善し、正確に分注しようとした。しかし、坐薬コンテナの規格が 1.35mLであることを考えた担当者達が、「くびれ線まで」注入するものと考え、分注量を 1.3mL と決め分注を始めたため、成分量はより過少となった。

5)過少製剤の判明(2011年8月19日)とその後の対応

新しく配属された薬剤師が、2011年8月19日にプロゲステロン坐剤(100mg) 300本分を製剤したところ、375本の坐剤ができた。過剰に産生されることを疑問に思い、調査したところ、製剤の間違いに気がついた。2011年7月6日から8月4日までに作成されたプロゲステロン坐剤 1,018本を回収し、重量を測定したところ平均 1.19~1.28g(推定成分含有量 77.9 から 83.8%)と明らかに過少となっていた。2010年8月ころから2011年8月19日までに、プロゲステロン坐剤が予定本数より多く作成されることがあったが、そのことを疑問視した薬剤師はおらず二重監査でも指摘されなかった。

6)2011年9月21日から



2011年9月21日からは、規格容量の大きな 2.25mL 坐薬コンテナを使用し、連続分注ピペットで 1.675mL (=1.528g)ずつ分注して製剤することとした。その結果、坐剤の平均重量は $1.53 \pm 0.01g$ ($n=10$, 変動係数 1.3%, 推定成分含有量 100.1mg)となり、規

格量に適合している。

7)まとめ

2010年8月ころから2011年8月4日までの間に製剤されたプロゲステロン膣坐剤において成分量が過少であった。2010年8月ころから2011年6月までの成分量は製剤者により80.6%～100%の範囲でばらつきがあった可能性があり、2011年7月6日から8月4日までの製剤分については、回収分の測定値から77.9%～83.8%となっていた。

(3)過少成分量製剤が投与された受療者の解析

過少量のプロゲステロン膣坐剤が治療に用いられた対象者計53人(136周期)の治療経過について調査した。名大病院では治療の指標として、定期的に受療者の血中プロゲステロン値と経膣超音波検査による子宮内膜の性状の観察が行われていたため、それらのデータを抽出し、解析した。対象となった受療者には、これらが適宜実施され、その結果に応じたプロゲステロン坐剤の増量が行われており、受療者への実際のプロゲステロン投与量は十分と判断された。妊娠が不成立であった受療者に関しても適切な血中濃度の管理と坐剤の調節が行われており、体内におけるプロゲステロンが過少となったものではなかった。以上より、今回のプロゲステロン膣坐剤過少製剤が名大病院において補助生殖医療を受けた受療者に不利益をもたらした可能性はないと考えられた。

※ なお、この調査結果に加えて、当院では、医療の質・安全管理部が中心となって受療者53名(136周期)の診療記録を個別に検証し、受療者ごとの治療経過、測定された全てのプロゲステロン値や子宮内膜の性状の詳細な評価を行いました。その結果、全ての受療者において、これらを目安に適切なモニタリングとプロゲステロンの補充が行われていたことが確認でき、過少製剤による影響はないものと考えられました。

(4)調査の過程で明らかとなったその他の事柄

名大病院では、臨床受託研究審査委員会(現:治験審査委員会)が未承認薬の投与承認を行うが、病院としては同委員会の承認後も投与状況を把握し、未承認薬の適正な使用の管理をする必要がある。プロゲステロン膣坐剤については2003年6月の臨床受託研究審査委員会において承認された後、産科婦人科から、2003年度の実施症例についてのみ実施状況報告がされただけで、その後は一度も報告された形跡がなかった。臨床受託研究審査委員会は、2010年ころ、全診療科に対し、同委員会の承認を受けた未承認薬について、実施状況報告を行うよう通知を発した。しかし、産科婦人科は同通知への回答を漏らしていた。未承認薬の実施状況報告が継続されなかった事実と、通知への回答

漏れがあった事実は、本事例の過少製剤に影響を与えたものではないが、大学病院の未承認薬管理として、極めて不適切な事象である。当委員会は、名大病院の未承認薬の管理体制の再考を期待するものである。

(5) 当調査委員会の見解

名大病院において、2010年8月ころから2011年8月4日までの約1年間、規格量よりも有効成分の少ないプロゲステロン膣坐剤が院内製剤され、これらが53人(136周期)の受療者に投与されていた。これは同院薬剤部では坐薬コンテナへの薬剤注入を目分量で行っていたことに加え、2010年8月に行われた坐薬コンテナの変更に伴い、薬液注入の目安が変わってしまったことに起因するものであり、製剤の精度と担当者間の正確な製剤方法の伝達を欠いた製剤過誤であったといえる。この間、複数の薬剤師が製剤を担当し、製剤時にはダブルチェック体制も敷かれていたにもかかわらず、誰も過少製剤に気が付かず、発見が遅れた。約1年間、製剤ミスが見過ごされ、過少製剤が53人も受療者に投与されていたことは院内製剤業務の信頼性を損なう重大な問題であり、名大病院はこの事実を重く受け止めるべきである。

一方、過少製剤はあったものの、行われていた補助生殖医療自体に大きな問題はなく、また産科婦人科における投与管理プロセスが適切であったため(すなわち、受療者の血中プロゲステロン濃度及び子宮内膜の状況のモニタリングが行われ、受療者個別に適宜薬剤量の調節が行われていたため)、受療者に薬効が不足したという事実はなかった。すなわち、対象となった受療者の補助生殖医療において、不利益な影響が及ぶことはなかった。

また、未承認薬品の安全性の評価・管理体制が適切に継続されていなかった点は、受療者の治療に影響を与えたものではないが、未承認薬品や院内製剤薬品の信頼性と大学病院としてのコンプライアンスにかかわる問題であり、産科婦人科と治験審査委員会における薬剤管理体制の早急な見直しが必要である。

後記のとおり、名大病院において既に薬剤部と医療の質・安全管理部を中心に膣坐剤製剤過誤に至った業務上の問題点が抽出され、再発防止策が施行されているが、これらは、同種のミス防止に有効と認められる。今後、二度と当事例のような製剤過誤が発生しないよう、再発防止策が適正に実行され続けることを当調査委員会は期待するものである。

(6) 名大病院で行われた膣坐剤製剤過誤の再発防止策

- ・薬方書を見直し、プロゲステロン膣坐剤製剤方法の記載を簡易なものからより詳細なものに記載した。これにより、院内製剤の製剤方法が正確に伝達可能となった。
- ・使用したプロゲステロン原末の記録が十分でなかったため、院内製剤の詳細を製剤日誌に記録する

ことにした(製剤日誌は薬剤部製剤室で保管する)。

- ・プロゲステロン膣坐剤製剤後の薬剤鑑査を目視のみで確認していたが、複数のサンプルを取出し、外観確認、変色・異物の有無を確認することとした。また、日本薬局方第十六改訂製剤均一性試験に準拠して質量偏差試験を行うこととした。不具合品があった場合は、その製剤Lot全てを破棄することとし、これらの記録を製剤日誌に残すこととした。

- ・プロゲステロン膣坐剤をサンプリング保管することとし、問題発生時の解析に備えることとした(保管期間は、使用期限+1ヶ月間)。

- ・プロゲステロン膣坐剤の請求は、複数人分をまとめて一枚の指示処方箋で請求されていたため、薬剤部薬品情報室では、必ず受療者の同意書を確認した後、カルテにプロゲステロン膣坐剤を登録し、許可された受療者の処方オーダー時にも、坐剤を処方することとした。処方された受療者は電子カルテ上で検索でき、投薬状況が確認できるようにした。

- ・名大病院医療の質・安全管理部は2011年10月の常任会および11月の病院診療部長会議、病院連絡会議にて、全診療科長および全医局長に対し、未承認薬使用状況と治験審査委員会への報告状況の確認を要請した。今後、治験審査委員会、薬剤部を中心に、未承認薬品・院内製剤薬品の管理・評価体制の徹底を行う。

- ・製剤室に新たに配属される薬剤師の製剤学的教育を徹底する。さらに薬剤部全体会議においてインシデント報告検討会を行い、薬剤部全体に対する事例報告と教育啓発を行う。

以上、本事例については、事案の重大性、他病院に対する警鐘、再発防止の必要性に鑑み、公表をさせていただきました。

なお、受療者のみなさまには郵送による個別報告をいたしました。今後、治療内容等について、個別に説明の機会を設ける予定としております。