

高濃度のセレン注射薬(院内製剤) が患者に投与された事例

平成30年3月26日

京都大学医学部附属病院

本説明資料は、調査委員会による報告書に基づいて本院が作成したものです。

セレン注射薬に関する説明

- セレンは微量元素であり、土壌等の自然界に存在し、植物性食品や畜産物を摂取することで、ひとの体内に取り入れられる。
- 経口摂取や腸管への栄養投与ができない場合には、セレン欠乏症(下肢の筋肉痛、皮膚の乾燥、心筋障害による不整脈、等)を来す。
- 「静脈経腸栄養ガイドライン第3版(2013年)」には、「特に、セレンについては、本邦の微量元素製剤には含まれていないため、3か月を超える静脈栄養を行う場合には、院内製剤(亜セレン酸)で対処し3~5 μ g/kg/日を投与する必要がある」と記載されている。
- 日本では現在治験中であるが、アメリカ、カナダ、オーストラリア、イギリス、フランス、ドイツ、韓国などでセレン補給を目的に医薬品として承認されている。
- 厚生労働省は、2010年から、医薬食品局の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の第1回会議から、亜セレン酸ナトリウムを未承認薬・適応外薬の開発の要望の一覧表に掲載し、検討事項に挙げている。
- 現在のところ、国内で使用できる注射用セレン製剤は市販されていないため、院内製剤で対応しているのが現状である。

事故経緯

当該患者

- 9月4日：セレン注射薬12本(3か月分)を受け取った。
- 9月26日18時：9月4日に処方されたセレン注射薬を混合した高カロリー輸液の投与を開始した。
- 9月26日21時：背部痛が始まった。
- 9月27日朝(投与12時間後)：持続する背部痛、呼吸苦にて救急外来を受診し、心電図、CT検査、冠動脈造影検査や救命処置を受けたが、不整脈が出現し、心停止に至った。

別の患者

- 9月5日：セレン注射薬12本(3か月分)を受け取った。
 - 9月22日：9月5日に処方されたセレン注射薬を高カロリー輸液に混合し投与した。投与開始の4時間後に、輸液の色が黄色から濃いオレンジに変色していることに気づき、投与を中止した。別の2本でも再現性があった。
 - 9月25日：京大病院に色調変化に関する連絡があった。
-
- 9月26日夜：輸液バッグを回収
 - 9月27日：原因調査開始

※セレンは週1回投与する。残薬を先に使用しており、処方日と使用日に開きがある。

輸液の色調変化の状態：検証時写真



セレン
× 100
(5000 μ g/mL)

セレン
× 1000
(50mg/mL)

2017/5/16調製分

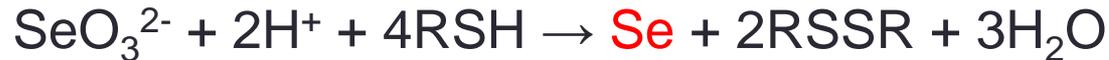
左：検証用に作成した100倍濃度のセレン注射薬を混合

中：検証用に作成した1000倍濃度のセレン注射薬を混合

右：事故品と同じロットのセレン注射薬を混合

輸液中のシステインが赤色変化の原因

- 予想される化学反応式:



RSH: Cysteine (電子の供給源)

RSSR: Cystine

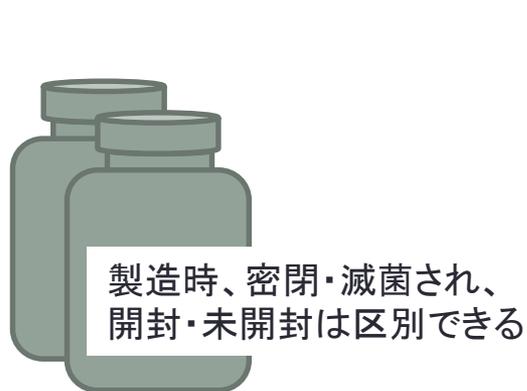
亜セレン酸ナトリウム Na_2SeO_3 の $\text{pK}_a = 2.46$

L-システインSH基の $\text{pK}_a = 8.35$

- 金属セレン(**Se**)は赤色である。
- 当該患者の輸液はL-システインを含有しておらず、別の患者の輸液はL-システインを含有していた。
- 輸液中にL-システインが含まれる場合には、亜セレン酸がL-システインと反応し、セレンへと還元され、赤色となる。
- 0.005%セレン注射薬でも上記の反応はあるが、濃度が低いために赤色が認識されない。

「事故品セレン注射薬」の製造保管・使用状況

5月16日の製造工程～それ以降の
保管状況において、事故の発生場所
や状況を特定できなかった。



100mL大瓶
2本製造

5月16日

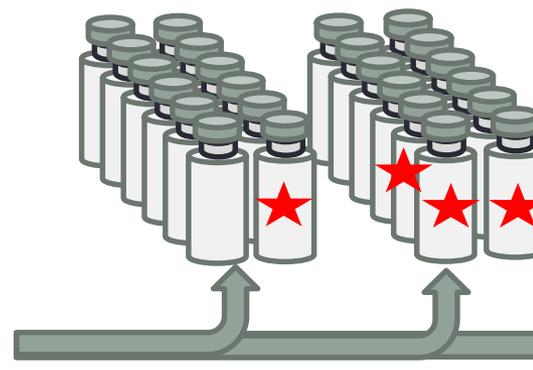
冷蔵庫で
保管



2mL小瓶
30本を小分け

8月28日

冷蔵庫で
保管



小瓶12本ずつ
交付用に準備

9月1日



小瓶6本保管

9月28日以降、
3回濃度測定

9月26日
1本使用

9月4日
当該患者へ

9月22日(金)
1本使用・中止、
別の2本でも再
現あり

9月5日
別の患者へ

9月25日(月)
京大病院に
色調変化の連絡
9月26日夜
輸液バッグ回収
9月27日
検証開始

※ 9月28日以降のセレン濃度の検証に使用した製品を①～④とし、次のスライドで値を示す

当該事故品は1000倍濃度と判明 赤字のものは全て同じロット由来

測定日	試料名	濃度(μg/dL)
2017/9/28	2017/9/28製造セレン注2mL(新しく製造)	5,650
	2017/5/16製造セレン注100mL(開封) ①	4,170,000
2017/10/6	2017/8/28製造セレン注2mL ②	4,150,000
	2017/5/16製造セレン注100mL(開封) ①	4,220,000
	2017/5/16製造セレン注100mL(未開封) ③	4,620,000
2017/11/9	2017/8/28製造セレン注2mL ④	4,740,000
	0.005%セレン注(検証用, × 1)	5,060
	0.05%セレン注(検証用, × 10)	52,600
	0.5%セレン注(検証用, × 100)	436,000
	5%セレン注(検証用, × 1000)	4,430,000

血液中のセレン濃度を測定を行っている外部検査機関に依頼し、原子分光光度計を用いて測定。セレン注射薬については0.1% Triton-X溶液にて希釈を行い、測定実施。

0.005%セレン注射薬大瓶製造工程

毒物保管庫から
セレン試薬を取り出す

薬剤師が保管庫（施錠）からセレン試薬瓶を取り出す

無菌室に入室

薬剤師2名が無菌室に入室。入室時は無塵衣に着替え、製造手順書と試薬と注射用水を持ち込む（ペン等の筆記用具を持ち込まない）

セレンを量る

薬剤師2名が確認しながら、手順書に記載されたセレン試薬の量（22mg）を電子天秤にて秤量する。

高度無菌室に入室

セレンの入ったビーカーと注射用水、他の必要な道具を持ち込む

セレン注射薬を製造

セレン試薬を注射用水に溶解し、全量を200mLとした後、100mLずつ大瓶に入れ、ゴム栓とアルミキャップにて密封

滅菌

高圧蒸気滅菌を行い、滅菌後は冷蔵庫で保管

毒物保管庫に
セレン試薬を戻す

薬剤師が保管庫にセレン試薬瓶を戻し、施錠する

セレン注射薬大瓶製造工程の問題点

- 薬剤師は院内製剤マニュアルを遵守していたが、マニュアルに問題があった。
 - ① 毒物使用簿は、実際の使用量を検証できる様式ではなかった。
 - 残量は記録されていたが、前回の残量から今回の使用量を引き算した値を記録することになっていた(=真の残量と一致しない可能性もある)。
 - 試薬瓶を使用前と後で秤量して減った量と使用量を検証する仕組みをとっていなかった。
 - ② 製造手順書には、試薬量が21.906mgと記載されていた。
 - 実際に秤量した値を記録する欄がなかった。
 - 電子天秤では、小数点以下4桁しか秤量できず、手順書通りの0.021906 gを秤量することはできないことから、実際には21~22mgの間で秤量していた。
 - ③ 製造手順書の試薬量は、mg表記であったが、電子天秤はg表記だった

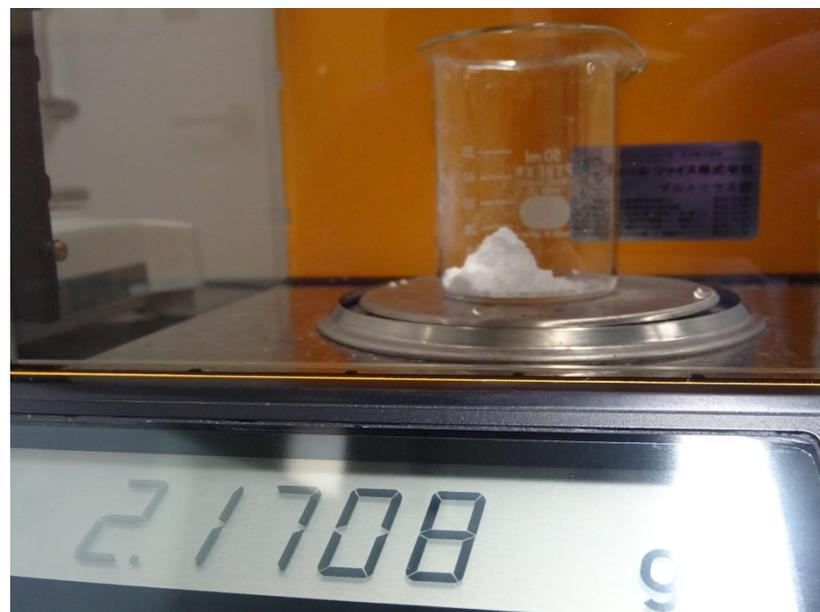
手順書 21.906 mg



電子天秤 0.021~0.022 g

秤量されたセレン試薬量(外観)

- 0.0212gの外観(量)
 - 手順書通りに正しい濃度で200mLの製剤を作製する際の試薬量
- 2.1708gの外観(量)
 - 検証用の1000倍濃度の製剤を20mL作製したときの試薬量



1000倍濃度のセレン注射薬を20mL作製するには、上記の10倍量の試薬が必要

毒物廃棄方法の問題

- 正しい廃棄方法
 - セレンは毒物である。毒薬（筋弛緩薬など）と異なる法律で廃棄方法が定められている（薬剤部取扱中、セレンのみが毒物に該当）。
 - 毒物を廃棄する際には、毒物ではない状態にまで希釈して廃棄するか、毒物処理の専門業者に引き渡して廃棄を依頼するなど、毒物が盗難や不正使用されないように管理する必要がある。
- 事故調査委員会が問題として指摘した点
 - （5月16日製造後、試薬が古いと考え※、新たに試薬を発注した。）
 - 6月14日に新しい試薬を受け取り、古い試薬瓶を廃棄する際、毒薬の廃棄方法と同じように、医療用廃棄物処理容器に廃棄した。
 - （医療用廃棄物処理容器が満杯になれば、回収業者に引き渡す仕組み）
 - 事故後に、医療用廃棄物処理容器内を捜索したが、廃棄した試薬瓶は発見されなかった（1月に廃棄した別の試薬瓶は発見された）。廃棄時の試薬残量は、5月の製造時に正しく秤量していたとしたら、高濃度のセレンを製造できる量を上回っていたと推定される。
 - 薬剤部のマニュアルには廃棄方法が記載されていなかった。

※ 製造担当者は試薬が古いと気づいて、新たな試薬を購入した（この行為は正しい）。

院内製剤不具合品情報への対応の問題

- 9月25日に別の患者からの電話にて、院内製剤に関する何らかの不具合が疑われる状況を薬剤部が把握した。
- 9月26日夜に、変色した輸液バッグを回収した。
 - 同じ頃に当該患者は、投与を開始した。
- 9月27日に検証を開始し、夜になって、濃度が異なっていた可能性があると考えた。
 - この時点では、濃度を測定する方法がなく、確証は得られなかった。
 - 濃度が高いかもしれないが、10倍程度であれば人体への影響はないだろうと考えていた。
- 9月28日、当該患者の死亡と不具合品の関連を疑い、病理解剖を実施した。
- 不具合品への対応手順が定まっておらず、対応に時間を要した。
- 不具合品情報を死亡回避につなげることができなかった。

事故調査委員会での主な指摘事項

- 「医薬用外毒物」管理簿は、試薬瓶の残量を正しく記録する形になっていなかった。
- 院内製剤記録簿とされている書面は、実態は、院内製剤手順書であり、品質工程の管理として適切な形式ではなく、秤量工程が正しく実施されたか検証することができなかった。
- 品質管理の体制が確保されていなかった。
- 毒物・劇物の保管・廃棄方法について現場に正しい知識がないまま、運用が継続されていた。
- 院内製剤と治験との製造・管理のレベルに格差がある中で、患者の利便性を有効性・安全性よりも優先することの合理性は認められない。

医療事故調査委員会：外部委員5名（薬剤師3名、医師2名）及び内部委員6名（副病院長、看護部長、事務部長、医療安全管理部医師1名・看護師1名・薬剤師1名）より構成

業務改善計画(再発防止策)

- 院内製剤マニュアルの改訂
 - 製造手順書兼製剤記録表の様式の改訂
 - 秤量値の印字システムの導入
 - リスク管理・有害事象への対応をマニュアルに明記
- セキュリティ対策の強化
 - カメラ及びセキュリティー扉の設置
 - 鍵管理システム(静脈認証付き)の導入
- 毒物・劇物取扱に対する教育
- 未承認医薬品の使用適否判断
 - 治験が実施されているかどうかを考慮の対象とし、院内製剤の必要性を判断する