

## 【4】持参薬の同系統代替薬を処方した際の医療事故

### (1) 発生状況

入院時に、他院から処方された持参薬のあった患者において、院内で代替薬を処方する際に、薬効は同じだが、代謝経路の違う薬剤を処方した事例が報告された。

本事業において、これまで同様の報告事例はなかったが、事例の教訓性、重要性を鑑み、分析を行った。

### (2) 事例概要

医療事故の概要を以下に示す。

#### 事例

##### 【内容】

透析患者の持参薬（プロノン）が院内薬局に採用されておらず、代替薬を処方することになった。当院薬剤師が持参薬の鑑別報告書を作成した。医師は、鑑別報告書の同系統（Naチャンネル遮断薬Ic群）のサンリズム（タツピルジン）と記載されていたので、タツピルジンカプセル50mg・3カプセルで7日分処方した。患者は、意識障害で救急搬送され、過量投薬の状態であった。

透析患者に腎排泄の抗不整脈薬を投与、かつ通常量投与したことが分かった（プロノンは肝代謝の薬、タツピルジンは腎排泄、腎機能低下の患者には投与量の調節が必要な薬であった）。

##### 【背景・要因】

- ・薬効の面から処方を行い、患者背景から十分に検討がされなかった。
- ・医薬品鑑別依頼箋の「同系統」の認識のずれがあった。
- ・退院後、透析目的で他院を受診。その際内服薬が終了するので出してもらおう頼んだ。看護師は薬が変更されていることに気付いたが、入院中の変更でありこのままで良いと思ってしまった。
- ・透析日が連休中であったため、主治医ではなく応援の医師が、退院時処方と同じに処方した。処方した医師も、言われるまま処方箋を書いた。
- ・調剤薬局では、おかしいと思いながら、病院での処方変更であったこと、7日と短期間であったこと、などから疑義照会をしなかった。この間約10日間内服されていた。

### (3) 事例の発生経過について

事例の発生経過を図表Ⅲ-2-16に示す。

図表Ⅲ-2-16

医師の医薬品鑑別依頼箋の意図	薬剤師の医薬品鑑別報告書の内容	医師の処方
患者持参薬「プロノン <sup>(※1)</sup> 」が院内薬局で採用されていないため、「同系統」の代替薬を処方したい。	「プロノン」の「同系統」はNaチャンネル遮断薬Ic群「サンリズム <sup>(※2)</sup> 」(タツピルジン)である。	タツピルジンカプセル <sup>(※2)</sup> を処方した。

(※1) プロノンの代謝：肝

(※2) サンリズム(タツピルジン)の代謝：腎

#### (4) ボーン・ウイリアムス (Vaughan-Williams) 分類について

抗不整脈剤は、ボーン・ウイリアムス (Vaughan-Williams) 分類や、シシリアンガンビット (Sicilian Gambit) による分類法を参考とし、選択されている。

ボーン・ウイリアムス分類は各種薬剤の薬理学的作用の特徴を簡潔に表現している。その後、1991年にシシリアンガンビット分類により、抗不整脈薬のチャネルや受容体に対する臨床効果や心電図所見を示した分類法が使用されている。

ボーン・ウイリアムス分類に示されるクラスⅠはNaチャンネル抑制、クラスⅡはβ遮断、クラスⅢは活動電位持続時間延長作用、クラスⅣはCaチャンネル遮断、といった作用機序を示している。

図表Ⅲ-2-17 抗不整脈薬の Vaughan-Williams 分類および代謝\*

分類	活動電位持続時間	Naチャンネル / 結合解離	一般名 (主な商品名)	代謝
Ⅰ Naチャンネル遮断薬	a 延長	中間	キニジン (キニジン)	肝 (排泄は腎)
			ジソピラミド (リスモダン)	腎50% 肝50%
			プロカインアミド (アミサリン)	腎50~60%
			アジマリン (アジマリン)	
			シベンゾリン (シベノール)	尿中排泄85% 胆汁排泄15%
	b 短縮	速い	ピルメノール (ピメノール)	肝代謝性、腎排泄
			アプリンジン (アスペノン)	主に肝
			リドカイン (キシロカイン)	肝
	c 不変	遅い	メキシレチン (メキシチール)	肝
			フェニトイン (アレビアチン)	主に肝 (排泄は主として尿中)
プロパフェノン (プロノン) (投与量が少ないときはⅠa)			肝	
Ⅱ	交感神経遮断薬 (β遮断薬)	フレカイニド (タンボコール)	尿中約85%	
		ピルシカイニド (サンリズム)	尿中排泄	
		プロボラノール (インデラル)	肝 (腎排泄)	
		メトプロロール (セロケン)	主として肝 (腎排泄)	
Ⅲ	活動電位持続時間延長	アテノロール (テノーミン)	肝臓でほとんど代謝を受けないが、健康男子の場合、グルクロン酸抱合体、アミド側鎖の水酸化体等をわずかに生成する (英国での成績)。	
		アミオダロン (アンカロン)	5つの代謝経路、脱ヨウ素化、O-脱アルキル化、N-脱アルキル化、水酸化及びグルクロン酸抱合による。	
		ソタロール (ソタコール)	未変化のまま尿中排泄	
Ⅳ	Ca拮抗薬	ニファカラント (シンビット)	尿中50%	
		ベラパミル (ワソラン)	肝 (20~50%はそのまま腎から排泄)	
		ジルチアゼム (ヘルベッサ)	主に酸化的脱アミノ化、酸化的脱メチル化、脱アセチル化、抱合化である。	
			ベプリジル (ベプリコール)	尿中または糞中排泄

\*「今日の治療薬」または添付文書を参考に作成。前記2文献に記載のないものは空欄とした。

#### (5) 当該薬剤の作用機序について

当該事例で患者が持参したプロノンの有効成分はプロパフェノンであり、薬剤師が同系統として回答したサンリズムの有効成分はピルシカイニドである。どちらもボーン・ウイリアムスによる抗不整脈薬分類によるとNaチャンネル遮断Ⅰcに属する薬剤である。

## （6）当該薬剤の代謝について

プロノン（有効成分：プロパフェノン）は肝代謝、サンリズム（有効成分：ピルシカイニド塩酸塩水和物）は尿中排泄の薬剤である。

### 《プロノン》添付文書 一部抜粋

#### 【薬物動態】

#### 2. 代謝、排泄

健康成人に150mgを経口投与した場合、投与後48時間の尿中に、未変化体が投与量の0.06%排泄された。また、尿中への未変化体及び代謝物の総排泄率は22.56%であった。尿中主代謝物は5-ヒドロキシプロパフェノンの抱合体である。

本剤は、ヒトにおいて肝臓の薬物代謝酵素CYP2D6により5位が水酸化され、CYP3A4及びCYP1A2でN-脱アルキル化されることが確認されている。

### 《サンリズム》添付文書 一部抜粋

#### 【薬物動態】

#### 3. 代謝、排泄

健康成人では本剤は代謝されにくく、単回経口投与した場合に、24時間以内に75～86%が未変化体として、4.5～6.5%が代謝物2-ヒドロキシメチル体として尿中に排泄される。

代謝物2-ヒドロキシメチル体の生成に関与するヒト肝チトクロームP450分子種を検討したところ、CYP2D6により上記代謝物の生成がわずかに認められた。

参考（動物実験）

イヌ冠動脈二段結紮不整脈に対する2-ヒドロキシメチル体の抗不整脈作用強度はピルシカイニド塩酸塩水和物の1/8であった。

#### 4. 腎機能障害患者での体内動態

本剤は腎排泄型の薬剤であり、下記のごとく腎機能障害患者、腎機能が低下している高齢者では半減期が延長する。したがって内因性クレアチニンクリアランス（Ccr）を指標とした障害の程度に応じて、投与間隔をあけるか、あるいは症例によって投与量を減じるなど、用法・用量に十分注意する必要がある。

$50 \leq Ccr$ ：半減期は腎機能正常例とほぼ同じ。

$20 \leq Ccr < 50$ ：半減期は腎機能正常例に比し約2倍に延長する。

$Ccr < 20$ ：半減期は腎機能正常例に比し約5倍に延長する。

ピルシカイニド塩酸塩水和物50mg単回経口投与時の腎機能障害患者での血漿中濃度の推移

### (7) 事例が発生した医療機関の改善策について

- 1) 医師・薬剤師は持参薬が院内になく代替薬を処方する場合、薬効面のみならず、患者背景からも十分に検討する必要がある。
- 2) 医薬品鑑別依頼書に、患者情報として肝機能、腎機能、嚥下、義歯のチェックとコメントを入れる。
- 3) 薬剤師は、処方全体を通して疑義が生じたときは、電子カルテで患者背景など確認を行う。
- 4) 「同系統」とはどういうことを意味するか、共通の認識を持つ。

### (8) まとめ

報告された事例の「プロノン」と「サンリズム (タツピルジン)」の作用機序は「同系統」であったが、その代謝が異なっていた。薬剤鑑査の場面では、患者の疾患名、最新の検査データなど情報が十分にあるとはいえない状況がある。医師と薬剤師との情報共有の重要性が示唆された。

### (9) 参考文献

- 1) 浦部晶夫等編集. 今日の治療薬 (2010 版). 2010 年 2 月 1 日第 3 2 版
- 2) プロパフェリン塩酸塩錠プロノン錠 100mg プロノン錠 150mg 添付文書. アステラス製薬株式会社, 2010 年 3 月 (第 9 版).
- 3) サンリズムカプセル 25mg サンリズムカプセル 50mg 添付文書. 第一三共株式会社, 2010 年 4 月 (第 1 1 版).
- 4) タツピルジンカプセル 25mg タツピルジンカプセル 50mg 添付文書. 辰巳化学株式会社, 2009 年 3 月 (第 5 版).