

第 0601 号苦情調査申立事件（2006 年 10 月 1 日申立受理決定・2007 年 2 月 4 日調査報告書採択）

申立人 （略）
相手方病院 （略）
相手方薬局 （略）

調 査 報 告 書

NPO 法人患者の権利オンブズマン
理事長 池 永 満

目 次

- 第 1 事案の概要と苦情の発生
- 第 2 苦情調査申立に至る経過と申立人の苦情内容
- 第 3 オンブズマン会議による調査経過とその内容（関係者の弁明を含む）
- 第 4 インスリン製剤の品質保持・安全性確保における凍結品排除の重要性
- 第 5 申立人の苦情の当否に関するオンブズマン会議の判断
- 第 6 相手方病院・相手方薬局に対する勧告
- 第 7 製薬メーカーおよび厚生労働省に対する意見（要望）

第 1 事案の概要と苦情の発生

1、事案の概要

- ① 申立人（福岡県糟屋郡在住、33 歳、女性）は、2004 年 6 月以降、相手方病院（福岡市所在）において 1 型糖尿病の診断にもとづき治療を継続していたところ、インスリンの自己注射のために同病院内科の A 医師から交付を受けた処方箋にもとづき相手方薬局（福岡県糟屋郡所在）において調剤し、授与された（下線部は薬事法上の表現。以下両者を併せて単に「投薬」という）、B 社製造にかかるインスリン製剤〈超速効型製剤（以下単に「B1 剤」という）と超持続型製剤（以下「B2 剤」という）の 2 種類〉の中に凍結していた製剤が含まれていたことに伴い発生した苦情事案である。

なお 1 型糖尿病はインスリン欠損症とも呼ばれ、インスリンが分泌されないため、一生インスリン注射が必要となる病気であり、日本の糖尿病患者のうちでは数パーセントと言われている。

② インスリン製剤の凍結が判明した経緯は、以下のとおりである。

申立人が相手方薬局から2005年11月末に投薬されたB1剤1本を使用しようとしたところカートリッジ内に気泡があり空打ちしてもインスリンが出てこないため、2006年1月4日、相手方薬局に製剤の不良を訴えて持参し調査を依頼した。

相手方薬局は、当該製品をB社に送付して調査を依頼したところ「(当該製品は)凍結によりダメージを受けていることを確認いたしました」とするB社作成の同年1月25日付報告書を受領したので、その頃、相手方薬局においてB社による調査結果が申立人に伝えられた。なお、B社の報告書末尾には「凍結の可能性があるところでの保管は避けていただくことを、患者様にご説明いただきますよう、よろしくお願い申し上げます」と付記されており、口頭による説明においても凍結場所は申立人自宅の可能性を示唆しつつも不明とされた。

2006年2月27日、申立人は、相手方薬局においてインスリン製剤を受け取る際に、以前の経緯を踏まえ薬剤師にその場で開封してもらい異常の有無を確認したところ、やはりB1剤の中に通常よりも気泡の多い製剤が含まれていたため、うち1本は受け取らず薬局で保管するよう依頼した。

相手方薬局は、その後、申立人に投薬しなかった製剤をB社に提出し調査依頼したところ、同年3月30日付で前回と同様に「凍結によるダメージ」を確認する調査結果が報告された。(しかし、その調査結果は申立人に報告されなかった。)

③ 申立人は、自宅ではインスリン製剤を冷蔵庫の卵ポケットに保存しており自宅凍結することは考えられないこと、2月末に申立人が受け取った製剤についても、不良品として1月に相手方薬局に提出し凍結が確認された製剤と同じようにインスリンの含量が大幅に減少しているものが含まれていたことなど、相手方薬局から投薬されたインスリン製剤の凍結によると思われる不良が2回も繰り返されたことに不安が募り、2006年3月27日に相手方病院を受診した際、A医師にその間の経過を告げるとともに、相手方薬局から受取ったが使用しなかったインスリン製剤1本を提出し、調査を依頼した。

A医師は、当初「僕は処方箋を書いているだけなので、薬のことは直接薬局に言って下さい」と述べたが、重ねての申立人の訴えに応じ、病院薬剤部を通じて調査することを約束して製剤を預かった。また、相手方薬局から受領した残りのB1剤は使用せずに次回受診日に持参すること、B2剤は不具合がなければ使用しても良いと指示されたので、申立人は相手方薬局から投薬されたB2剤を5月まで継続使用した。

2、苦情の発生

① 相手方病院に対する苦情発生の経緯

2006年5月1日、申立人は相手方病院を受診し、A医師に調査結果を尋ねたところ「あなたがズボンの後ろポケットに入れていたからインスリンが破損したのでは

ないか」「僕にはよくわからないから、詳しいことは病院薬剤部と話すように」等と言われた。その後、申立人が病院薬剤部に尋ねたところ、申立人が提出したインスリン製剤は薬剤部において分解・破棄され不良の原因は不明であること、相手方薬局やB社への調査依頼はなされていなかったことなどが判明した。

② 相手方薬局に対する苦情発生の経緯

申立人は、相手方病院薬剤部が不良インスリン製剤を破棄したため調査の手がかりを失ったと考え、やむなく福岡県庁薬務課に通報し相手方薬局名を告げて調査を依頼したところ、同年5月19日、粕屋保健福祉環境事務所より申立人に電話があり、同事務所が相手方薬局に対して指導を行ったこと、並びに、前述のとおり2月27日に相手方薬局で投薬を受ける際に大きな気泡が確認されたため受け取らないで相手方薬局に残していたインスリン製剤が凍結によるダメージを受けていたことを確認したB社の調査結果が相手方薬局に報告されていたこと等が知らされた。

申立人は「(B社の調査結果を)何故連絡してくれなかったのか?凍結インスリンを使い続けても良いと思っていたのか?」と相手方薬局に対し問いただしたが、相手方薬局は「あなたが薬局に来たら言おうと思っていた」などと答え、謝罪等もなされなかった。

③ 血糖値異常の発生と改善した経過に照らし申立人が抱いた疑問

申立人は相手方病院等の前記対応に不信を抱き、同年5月中旬頃、申立人に相手方病院を紹介してくれたクリニックを訪問して事情を伝え、以後は同クリニックの医師の処方箋により他の薬局から投薬を受けたインスリン製剤の自己注射を始めたが、同年6月5日に行った血液検査のデータについて、同年1月以来5月まで異常な数値を示していた血糖値に比べて「劇的に改善している」と医師から説明された。

以上の経緯に照らし、申立人は、相手方薬局から投薬されたインスリン製剤は、薬局に返還し使用しなかった製剤(その後、凍結による破損が確認されたもの)だけでなく他の製剤も何らかの凍結によるダメージを受けており、それを使用し続けていたために申立人における血糖値の異常など体調の悪化がもたらされたのではないかという強い疑問を抱いた。

第2 苦情調査申立に至る経過と申立人の苦情内容

1、申立人による事実究明とオンブズマンへの相談など

申立人は、前述の疑問にもとづき、相手方薬局等にインスリン製剤の凍結場所の特定や凍結製剤使用と体調不良との関係などについて原因調査を求め、さらに同年7月、NPO法人患者の権利オンブズマンに苦情相談を申し込み、相談員のアドバイスにもとづいて相手方病院からカルテの開示を受けるとともに、相手方薬局に対し疑問点について文書による質問等を行ったが満足のいく回答が得られなかった。

そこで、申立人は第三者による事実究明等を求め、同年9月、オンブズマン会議に対し本件苦情調査の申立をするに至った。

2、調査申立がなされた苦情の内容

① 相手方病院に対する苦情のポイント

- ・ A 医師に調査目的で預けたインスリン製剤が、同病院薬剤部で勝手に分解・破棄されてしまった。
- ・ A 医師は「薬は薬局の問題」だと言う立場を取り、申立人の体調不良との関係についても誠実に調査を行わなかった。

② 相手方薬局に対する苦情のポイント

- ・ 凍結事故を2度も起こしているながら、どうして凍結インスリンが混入したのか、その経緯及び原因等について誠実に調査や説明を行わなかった。
- ・ 申立人に投薬されようとしていたインスリン製剤が凍結により破損していたことが確認されて以降も、その事実を申立人に連絡せず、投薬済の製剤の回収も行わず、申立人がその時に受け取った製剤をそのまま使用し続けることを放置した。

第3 オンブズマン会議による調査経過とその内容（関係者の弁明を含む）

1、調査経過

オンブズマン会議（2006年10月1日）は、同年9月9日付で提出された申立人の苦情調査申立書を受理して調査を開始することを決定し、4名のオンブズマン会議メンバーと1名の法律専門相談員（弁護士）からなる調査小委員会を設置し、以下のような日程で調査を遂げた。

- ・ 10月11日 第1回調査小委員会開催 調査方針等の検討並びに申立人からの事情聴取（1回目）と資料提出要請を行う
- ・ 10月31日 第2回調査小委員会開催 糖尿病専門医から参考意見の聴取
- ・ 11月5日 調査小委員会からオンブズマン会議常任運営委員会に対し経過報告を行うとともに、補充調査方針及び相手方らへの質問項目の検討
- ・ 11月11日 B社（製薬メーカー）に対して照会状を送付
- ・ 11月14日 第3回調査小委員会開催 申立人からの事情聴取（2回目）
- ・ 12月1日 B社（の日本本社）担当者（3名）が照会状への回答書持参。その際、簡単な事情聴取を行い資料の追加提出を要請
相手方病院と相手方薬局に対する質問状を送付
- ・ 12月3日 定例オンブズマン会議において調査小委員会の経過報告等を協議
- ・ 12月6日 相手方薬局を訪問し事情聴取
- ・ 12月7日 相手方病院を訪問し事情聴取

- ・ 12月12日 第4回調査小委員会 相手方らの事情聴取録の検討
- ・ 12月15日 第5回調査小委員会 調査報告書原案の骨格を協議
- ・ 12月29日 第6回調査小委員会 調査報告書原案の検討
- ・ 2007年1月7日 調査小委員会と常任運営委員会の合同会議を開催し調査報告書原案について審議し、原案を基礎にして常任運営委員会案を作成することを確認
- ・ 1月17日 常任運営委員会案をオンブズマン会議メンバー全員に送付し意見照会
- ・ 1月31日 オンブズマン会議メンバーの意見を集約した調査報告書最終案を作成オンブズマン会議全メンバーに送付し再度の意見照会
- ・ 2月4日 定例オンブズマン会議において審議し全員一致で調査報告書を採択

2、調査の内容

(1) 申立人の苦情の背景となったインスリン凍結事故以降の体調悪化と異常血糖値の推移

申立人が相手方病院の処方箋により相手方薬局から投薬を受けていたインスリン製剤は、前述のとおり、いずれもB社が製造販売しているB1剤（超速効型製剤）とB2剤（超持続型製剤）の2種類であるが、2005年11月末に受け取ったインスリンのうちB1剤1本に大きな気泡を見つけて2006年1月4日に相手方薬局に返却したが、同時に投薬されたその余のB1剤とB2剤についてはそのまま使用しており、その後の2月27日に受け取ったB1剤は相手方病院に提出した1本を除き同年3月27日まで、B2剤については同年5月まで使用を継続した。

ところで2006年1月中旬より申立人の体調は悪化し、相手方病院の診療記録によれば、2005年12月まで良好な状態を保ち安定していた申立人の血糖値が、2006年1月以降、以前と比して高血糖値を示すようになり血糖コントロールが悪化したことが記録されている。血液検査結果の推移は以下のとおり。

- ① 2005年11月28日 HbA1c 5.8%
- ② 同年 12月26日 HbA1c 6.0%
- ③ 2006年1月30日 グリコアルブミン 22.9%
- ④ 同年 2月27日 グリコアルブミン 23.5%
- ⑤ 同年 3月27日 グリコアルブミン 26.5%
- ⑥ 同年 5月1日 グリコアルブミン 30.5%

なおHbA1c（ヘモグロビンエーワンシー）は過去1～2ヶ月間の平均的な血糖状態（成人の良好値は5.8～6.4%）、グリコアルブミンは過去1～2週間の血糖平均値（HbA1cの3倍に対応）である。（ところで転医後の2006年6月に行った申立人の血液検査結果について、後医は、前記5月分データと比較し劇的に改善されている

と申立人に説明している。)

(2) 相手方病院における A 医師及び薬剤師の弁明

- 2006年3月27日、申立人が気泡のある B1 剤 1 本を持参し、A 医師に対し不良製品ではないかと調査を依頼したので、A 医師は、申立人に対する診療行為とは切り離れた第三者的な立場で、不良品の状況確認と原因究明をするという認識で、申立人が持参した B1 剤を預かった。なお当日の診療録には「インスリン (B1 剤) の不具合 (air 入り)」と記載している。その後、薬剤部から聞いた調査結果等についてカルテに何も記載していないのは、診療行為と直接関係ないからである。
- 相手方病院薬剤部の薬剤師は、A 医師からエアが入っている原因を調べてほしいと言われ、軽い気持ちで預かった。預かった当該 B1 剤に 2～3 cm ほどの気泡が見えたが分解しないとわからないので、分解しようとしたとき中の薬液が漏れてしまった。分解した結果、カートリッジに亀裂が生じていることがわかったが、気泡の入った理由はわからなかった。
- 2～3 日後、B 社に対して上記経過を電話したところ、同社からカートリッジの亀裂の原因については凍結或いは衝撃が考えられるが、薬液が漏れたのでは原因について特定できない旨の回答を得たので、その旨を A 医師に伝えた。
- 同年 5 月 1 日、A 医師は、受診してきた申立人から調査結果を尋ねられたので、申立人が預けた製剤が破損していたこと、「(申立人はいつも G パンをはいているので) ポケットに入れて破損したのではないかと指摘したところ、申立人はインスリン製剤についてそのような取扱をしていないと言ったので、やりとりはそれで終わった。
- その後、申立人が相手方病院薬剤部を訪ねてきた。A 医師から預かったものだし、薬剤部から直接申立人に報告すべきものとは考えていなかったが、預かった B1 剤については分解の結果カートリッジに亀裂が生じていたが、薬液がこぼれたので原因はわからないと伝えた。

苦情が出された薬剤の処理の仕方について内部の検討システムは特にはない。院内処方の場合には取り替えて処置するが、院外だったので不良品として預かったつもりだった。後日、相手方薬局の薬剤師が来訪し冷蔵庫を換えることでけりがついたと話していたが、その際、インスリンの影響を心配していた。

- 申立人の血糖値は 2005 年 12 月まで良くコントロールされており、2006 年 1 月 30 日の検査結果から明らかに高くなっている。検査数値の悪化と申立人が使用していたインスリン製剤の凍結ないし変質による薬効消失等の影響があった可能性はあり得る。注射の回数も量もかわらないし自身の膵臓から出る量も同じだった。

しかし、インスリンの所為のみとは言えない面もある。その他の可能性として、1 月より昼食をとらなくなり体重が減っているため、食事の摂り方との関係も考

えられる。

(3) 相手方薬局の弁明

- ・ 相手方薬局は相手方病院が発行した処方箋にもとづき、申立人に対しB社のインスリン製剤であるB1剤3キットとB2剤1筒を投薬してきた。
- ・ 2006年1月4日、申立人がB1剤1キットを持参。注射液が出てこなかったため、交換させていただき、原因を調べるためにB社に渡した。同年1月25日、B社から凍結が原因との報告を受けた。
- ・ B社の報告を受けて以後、薬局の冷蔵庫の温度管理の状況を調べたが全て4〜8℃であったが、再発防止のために、①冷蔵庫の温度管理の徹底 ②インスリン注の冷蔵庫配置変換（2段目の棚から4段目の棚に移動）③インスリン処方投薬時、患者の目の前で凍結確認を行うこととし、2月16日の店長会議で注意を喚起した。
- ・ 申立人の手元に残っていたB1剤については、苦情がなかったため問題がないのだろうと考えて、回収・交換等を提案しなかった。
- ・ 同年2月27日、B1剤3キットとB2剤1筒を投薬しようとした際、凍結確認時、B1剤1キットに気泡が認められたので、交換し、3月1日、B社に渡して調査を依頼した。同年3月30日、B社から気泡の原因は凍結によるダメージを受けていることが原因との報告を受けた。
- ・ そこで、薬局内の冷蔵庫の吹き出し口に水を入れた皿をおき凍結するかどうか実験したが凍結しなかった。同じ卸問屋から納入しているグループ店でも凍結の報告はなかったため、凍結原因の特定にはいたらなかったが、改善策として、B1剤を保管している容器にも別個に温度計をつけて2重にチェックする体制を取ることとした。
- ・ なお同年3月から4月にかけて、相手方薬局では申立人以外の患者に投薬したインスリン製剤についても相次いで不具合が確認されていた。1件は3月中旬で、患者が持ち帰っていた製剤が打てなかったとして看護師から持ち込まれ、2件目は4月21日、患者に渡そうとした段階で明らかに大きな気泡が確認されたため渡さなかった。3件目は、投薬していた製剤を不具合があると言って患者が持ち込んできたので交換した。
- ・ ところで、申立人に渡さなかったB1剤に凍結のダメージがあったという3月30日付けB社の報告については、凍結の原因が特定できなかったこと、今回の原因調査は薬局の判断で行ったものであること、申立人からはその後何も連絡がなかったこともあり、申立人には報告しなかった。

またB1剤は、凍結のダメージを受けた後は使えないと考えていたので、申立人から連絡がないということは問題なく使用できているのだと思い、交換の連絡等

もしなかった。

- 同年5月15日、粕屋保健福祉環境事務所より立入調査。翌16日、冷蔵庫に関して改善命令を受け、自記温度計付冷蔵庫を設置することになった。（なお、申立人が開示を受けた同事務所の文書によれば「凍結による気泡混入とはいえ、現時点では他の相手方薬局（グループ）店及びそれ以外の薬局には同様の苦情等は起きてなく当該薬局にのみ起きていることから、現在使用している冷蔵庫では温度管理にも限界があるので自記温度計がついた冷蔵庫を設置することが望ましいと指導を行った」と記録されている。）
- 同年5月31日、B社から相手方薬局に対し、凍結によるダメージが確認された製剤のロット番号による追跡調査の結果、製造元から小売店である相手方薬局に到達するまでの流通過程における製剤の凍結防止のための温度管理には特に問題がなかったとする報告がなされた。しかし相手方薬局は、流通業者が保冷配送用専用ボックスに蓄冷材を使用しており（蓄冷剤との接触による凍結等もあり得るので）、今回の凍結が起こった場所や原因については（薬局であるか、それまでの流通過程にあるのか）不明であると考えている。
- 前記説明とともに患者の権利オンブズマンの調査員に提出された文書資料の一部である、相手方薬局にインスリン製剤を搬入している流通業者から福岡県粕屋保健福祉環境事務所長宛の「保冷品の流通について」と題する2006年5月24日付文書には、「保冷品（医薬品）の温度管理」として「メーカーから物流センターへは、メーカー指定の運送業者の保冷車において蓄冷材を入れた保冷ボックスにより配送されてきます」「物流センターから各支店への配送は、配送量により保冷カゴテナー（大型保冷カゴ車）に蓄冷材を入れた小型保冷ボックスに入れるか、蓄冷材を入れた大型保冷ボックスにより弊社指定の運送業者の低温車（設定15℃）で行っています」と記載されており、さらに「保冷品のお得意様への配送」として「保冷配送用専用ボックスは、断熱容器で、通常は中型30～60Lを使用し、中には-30℃で凍結させた蓄冷材を2～3個入れ使用しています」と明記されている。

(4) B社にたいする文書照会とその回答

本件苦情申立の直接の相手方ではないが、インスリン製剤の製造元であるB社は、その品質保持と安全性管理に関し極めて重要な役割を果たすべき立場にあるので、同社に対して、本件インスリン製剤の凍結に関連する質問につき文書照会などを行い、以下のとおり回答を得た（いずれも要約）。

- ①（問い）一旦凍結し解凍したインスリン製剤を患者が使用した場合の身体状態等への影響。凍結までには至らないが不相当な低温状態で保管されていた薬液を使用した場合は？

(回答) インスリン製剤が凍結すると結晶が析出する恐れがあり、懸濁製剤では結晶の状態が変化し、インスリン作用動態に影響するおそれがあり、期待する効果が現れない可能性がある。キット製品では凍結により注入機構が破損し気泡混入等のため使用できなくなる可能性がある。凍結に至らない場合でも0℃を下回る温度での保管に関しては製品の品質は保証できかねる。

- ② (問い) B社の相手方薬局に対する2006年3月30日付回答書において凍結による破損を確認した製剤は、患者に渡される前の製剤であり、薬局或いは薬局までの流通過程において凍結したことが明らかなものであるが、凍結原因についてどのような調査点検をしたか。

(回答) 問題の製品と同じロット番号の製剤につき、製造・保管・輸送過程での温度記録について配送業者に確認したが、凍結に至る温度にはなっていないかった。

- ③ (問い) インスリン製剤が、最終消費者である患者に届けられるまでの流通過程を含め、凍結等を防止し適温による保管が継続遵守されるために製造販売業者としていかなる措置をとっているか。

(回答) B社から卸業者の物流倉庫に至る過程における凍結事故の可能性は極めて低いですが、卸売業者の配送センターから支店・営業所間での輸送時、調剤薬局から患者宅への輸送時、患者宅での凍結事故等については過去に報告があるので、再発防止のために関係者に対する注意喚起のための情報提供を行っている。

第4 インスリン製剤の品質保持・安全性確保における凍結品排除の重要性

1、凍結あるいは超低温により変質をきたすインスリン製剤の特質

B社製剤にとどまらず多くのインスリン製剤の添付文書には、貯法・保存条件として「凍結をさけ、2～8℃に遮光して保存する」と記載され、「凍結させないこと」「禁凍結」、或いは「凍結した製剤は使用しないこと」という注意事項が明記されている。その注意事項はB1剤とB2剤の効能書にも全く同一の趣旨の記載がなされている。（「凍らせてはいけません。凍らせた場合は使用しないでください」）

その理由に関連して、いったん凍結したインスリン製剤を使用した場合に人体にどのような影響があるかについて、以下のような医学論文が発表されている。

- ・「凍結によるインスリン製剤の性状変化観察と凍結後解凍したインスリン製剤の使用防止のための患者説明のありかた」（朝倉俊成・清野弘明『糖尿病 46 巻 9 号』767頁～773頁、日本糖尿病学会、2003年）

従前、インスリン製剤の保管は温度変化に伴うインスリン注入器具の故障を回避する目的で凍結を避けることとされてきたが、本論文は、インスリン製剤が凍結することで性状がどのように変化するか、凍結の事実をどのように鑑別するかを見出

す目的でインスリン製薬メーカーの協力のもとに実施された研究の結果を報告したものであり、その要約として「(凍結し溶解したインスリン製剤に)凍結による化学的活性の変化は見られなかったが、凍結した注入器の多くは故障し注入不能となり、またインスリン結晶の凝集が見られた。このような変化は、作用時間などに影響が出る可能性が高く、適正なインスリン療法を行うには凍結解凍後のインスリンを使用しないことが大切である。療養指導では、製剤が凍結したことがあるかどうかを鑑別する方法として、カートリッジ内の気泡発生の有無や白濁結晶の沈殿速度の変化を確認するよう指導し、注射毎に試し打ちを励行することもあわせた患者教育を進める必要がある」と述べている。

なお、凍結・解凍後の製剤には、ほとんどの製剤に気泡が発生しており、凍結したことがあるか否かを鑑別する方法の一つにあげられるが、大量に気泡が発生した場合には注射時に空気が体内に入る危険性のほかに、空気の弾力の影響でインスリン注入が正確に行われない可能性があり注意が必要である。また、顕微鏡下の観察により結晶の凝集などの変化、沈殿物の発生の物理的変化が認められ、特に速効型、超速効型インスリンにおいては全てのカートリッジに微量の結晶を観察したが、この変化は目視で容易に鑑別できるものではなかった。

凍結によるインスリン含有量の変化は見られなかったが、結晶の凝集や沈殿物の発生は生体内での吸収などに影響し作用動態を変化させる可能性が考えられる。

また実験に供されたインスリン製剤の中には、凍結により注入器またはカートリッジなどが破損して注入不可となるものがあったが、凍結解凍後も器具等の破損はなくインスリン液の注入可能な製剤も少なくなかった。

かかる結果から、適正なインスリン療法を確保するには、凍結解凍後のインスリン製剤が使用されないようにすることの徹底を図る必要があると結論づけている。

2、流通過程における凍結事故の発生

インスリン製剤の凍結事故については、従前、投薬を受けた後の患者自身による保管中の発生に焦点を当てた警告などがなされてきたが、凍結事故は患者の家庭における保存中に発生しているだけでなく、以下の報告が警鐘を鳴らしているように、薬局を含む流通過程においても発生しており、その対策の必要性が強調されている。

- ・「流通過程におけるインスリン製剤の凍結事象報告」(和田孝治『薬苑』52巻5号11頁-17頁、山形県薬剤師会、2004年)

本報告は、従前の添付文書において、インスリン製剤の凍結事象は患者側で適正な保存がなされていないとする考え方にもとづいて記述され注意が促されてきていたが、「流通過程という意外なところでも発生していることが具体化したので」「医薬品メーカー及び医薬品卸の流通段階における品質管理の強化を望む一方で、われわれ病院薬剤師や調剤薬局薬剤師も、インスリン製剤の外観や形状異常の投薬時点

検を実施することの必要性を感じた」ことを報告するためになされたものである。

報告者が所属する山形済生会病院において、2003年6月から2004年3月までの間、最初は患者の持ち込み製剤に、その後、実施し始めた投薬時点検で、インスリン製剤の凍結による不具合が相次いで判明した。その間、同病院薬剤部では、温度管理の徹底、保管場所の変更等の措置を取ったが、改善は見られなかった。そのため、納品時の開封検収を実施したところ、不具合製剤が散見された。

そこで製薬メーカーとも協力して詳細な調査を実施したところ、医薬品卸の配送センターから各地区の医薬品卸支店への配送に用いられる蓄電式保冷ボックス（CRB）や保冷剤を入れたクーラーボックス内でマイナス温度になることがあり、それが原因で製剤の凍結が起こりうることを報告を得た。

かかる結果を踏まえ、本文献では「当院に限らず他の医療機関や調剤薬局でもインスリン製剤の凍結事故が起きており、患者さんが不具合を訴えずにいたり、患者さん側での凍結としていたりする可能性があるのではないか」、「多くの薬剤師は流通段階に何の疑問も抱かずに、納品時の点検や投薬時の点検を実施しないで、患者さんにインスリン製剤を渡していたのではないか」という問題提起がされている。

そして「今回の凍結事象により、今まで多くのインスリン製剤や他の保冷薬剤が誤って凍結されていたかもしれない危険性が示唆され、そのことで、今後は、医薬品メーカー及び医薬品卸の流通段階における品質管理の強化を望む一方で、薬剤師も、インスリン製剤の外観や形状異常の投薬時点検を実施することの必要性を感じた」と帰結している。

また同報告では併せて前掲論文を引用し、凍結解凍後の製剤の危険性として作用動態の変化が起きることを指摘し「作用動態が変化してしまうことは、必要な時に血糖を下げることなく、逆に不必要なときに低血糖を起こしてしまう」ことも指摘している。

- 3、以上のような論文や報告の発表を受けて、B社を含む「インスリン製剤製造会社」3社が共同して日本薬剤師会発行の「日薬ニュース号外」（平成16年11月25日付）で「インスリン製剤凍結防止のお願い」を出し、インスリン製剤が凍結すると「インスリン作用動態に影響する恐れがある」ことを通報しており、B社においても同社が発行するニュースの2002年8月版や2003年7月版、或いは「処方・調剤される先生方へ」と題するチラシ（2003年8月）などにおいて「一度凍らせたインスリンは、作用する時間が変わるなどして品質が保てませんので、使用しないでください」などと表記し、凍結・解凍したインスリン製剤の危険性について広報するとともに、取引業者などに対して、以下のような個別の広報を行って注意を喚起している。

<特約店各位（平成16年7月）>

『弊社インスリン製剤の凍結防止に関するご確認のお願い』

弊社インスリン製剤の凍結により以下のような問題が生じる可能性が指摘されています。

- ・ 一度凍らせたインスリンは、インスリン自体の結晶構造の変化等により作用時間が変わる可能性があり、血糖コントロールに悪影響を及ぼす可能性がある
- ・ 凍結が原因でインスリンカートリッジがひび割れしたり、カートリッジ内に大きな気泡ができることがある。 (中略)

今回、別添の別刷りでご案内させていただきます「流通段階におけるインスリン製剤の凍結事象報告」(薬苑 Vol. 52 p11, 2004年)では、配送段階における凍結の危険性について言及されております。

従いまして、冷蔵保存が必要な医薬品の配送につきましては、十分な管理の下で実施されておられるところとは存じますが、今一度ご確認いただき、凍結防止の徹底をお願いいたします。

第5 申立人の苦情の当否に関するオンブズマン会議の判断

1、関係法令と判断基準

(1) 自己注射のためにインスリンの処方箋を交付する医療機関(医師)の責任

インスリン製剤を体内に注入する行為は、その侵襲性に照らし、本来は医師自身が行うべき医行為(当該行為を行うにあたり、医師の医学的判断および技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし、または及ぼすおそれのある行為)の範疇に属するものであり、これらの行為を反復継続すれば「医業」に該当することになる。そうであれば医師法17条「医師でなければ医業をなしてはならない」の規定に照らし、医師以外には許されないこととなる。

しかし、糖尿病患者のうちには毎日インスリンを注射し続けなければならない者がおり、そのために毎日医療機関に通院することは患者が社会生活を送るにあたって大きな支障となる。そこで、インスリンの自己注射が考えだされ欧米諸国で常態化する中で、我が国においても普及し始めた頃、当時の厚生省は、次のような疑義照会に対して「貴見のとおりである」との回答を行って「自己注射」の医師法上の位置づけを明確にしている。

「医師が継続的なインシュリン注射を必要と判断する糖尿病患者に対し、十分な患者教育および家族教育を行った上で、適切な指導および管理のもとに患者自身(または家族)に指示して、インシュリンの自己注射をしても医師法第17条違反とはならないと考えるが、どうか。」(昭和56年5月21日医事38)

従って、インスリンの自己注射は「医師による適切な指導と管理のもとに」「(医師の)「指示」により実施される医療行為であって、自己注射のためのインスリン

製剤について処方箋を発行する医師は、当然患者による自己注射に関し適切な指導と管理を行う責任を有しているものである。

その場合、自己注射に使用されるインスリン製剤の選択はもとより、その製剤の安全な使用に不可欠な品質管理の方法や使用方法、使用禁忌等、医師自らが医薬品を投与する場合に通常行うものと同程度の注意を払うことが要請されることは言うまでもない。

(2) インスリンを調剤し授与する薬局（薬剤師）の責任

薬事法第9条は「薬局の管理者は、保健衛生上支障を生じるおそれがないように、その薬局に勤務する薬剤師その他の従業者を監督し、その薬局の構造設備及び医薬品その他の物品を管理し、その他その薬局の業務につき、必要な注意をしなければならない」と規定するとともに、同法第8条1項・2項は、薬局の管理者について「保健衛生上支障を生ずるおそれがないように、医薬品の管理について必要な注意をしなければならない」とし、保健衛生上支障を生ずるおそれがないように薬局開設者に必要な意見を述べなければならないことをあわせて規定している。

さらに薬事法56条は「次の各号のいずれかに該当する医薬品は、販売し、授与し……てはならない。四 その全部または一部が不潔な物質または変質もしくは腐敗した物質からなっている医薬品」として、変質などにより、その品質や安全性を保証できない医薬品については「授与してはならない」とし、排除義務を課している。

加えて、薬剤師法第25条の2は「薬剤師は、販売または授与の目的で調剤したときは、患者または現にその看護に当たっている者に対し、調剤した薬剤の適正な使用のために必要な情報を提供しなければならない。」と規定し、情報提供義務を課している。

なお、安全な医薬品の提供のために、薬事法は、薬局の責務にかかる規定は、卸会社等の医薬品の販売業を営むものについても準用している。（同法第27条）

(3) 患者が有する安全な医療を受ける権利と苦情調査申立権

- ・ 言うまでもなく医療は、人々の健康や福祉を阻害する病気や障害を克服して生命身体の安全を確保し「健康に生きる権利」の実現に奉仕するものである。しかしながら、疾病や傷害自体の進行が患者における生命身体の安全を脅かす重大な危険であるにとどまらず、これらの治療のために適用される医療行為自体において、医学認識の不確実性、医療技術の未完成、医薬品の副作用や合併症、医療提供施設の危険性など種々の危険性が随伴しており、これらにヒューマンエラーが加わるなど、医療には多くの事故発生の危険性が潜んでいる。これらの危険性を確実にコントロールしながら医療行為を遂行すること自体が、医療及び医療従事者の本来的責務である。

言い換えれば、安全性の確保は医療における本質的な要請であり医療の質の基底

を構成するいわば医療の生命線ともいうべきものであって、医療の高度な専門性に照らせば、提供される医療行為の危険性が医療従事者により適切にコントロールされ「安全な医療を受けること」は、医療において患者が有する基本的権利の一つである。

とりわけ本件のインスリン自己注射というように、医療行為の重要な部分を患者自身に委ねる場合には、提供される医療行為にともなう危険性を適切にコントロールするために不可欠の情報を患者自身に対して十分に提供するとともに、患者と共同して危険性をコントロールしなければならず、その責任を患者に押し付けることは許されない。

- ・ 世界保健機関ヨーロッパ会議が採択した「患者の権利促進宣言」（1994年3月）は、「患者が自己の権利が尊重されていないと感じる場合には、苦情申し立てができなければならない」「患者は、自分の苦情について、徹底的に、公正に、効果的に、そして迅速に調査され、処理され、その結果について情報を提供される権利を有する」と述べ、「苦情調査を申し立てること」自体を一つの独立した患者の権利として規定している。

従って、患者からの苦情提起を受けた医療機関などは、苦情に関する原因調査などを公正かつ迅速に実施し、その結果を報告する義務があり、申し立てられた苦情に適切に対応し、患者の権利を擁護促進する機能を持たなければならず、こうした裁判外苦情手続きは、医療法施行規則や社会福祉法の改正などにより我が国における医療福祉分野においても法制度化が進められているところである。

2、申立人に投薬されたインスリン製剤が凍結或いは低温によるダメージを受けていた蓋然性と、体調悪化に影響を与えた可能性の存在

申立人が、同一の薬局から、同一の機会に投薬されたインスリン製剤の一部が凍結によるダメージを受けていたということは、残りのインスリン製剤が一つにパッキングされたものではないにしても、特段の事情がない限り、凍結したインスリン製剤とほぼ同一の環境の中で運搬され或いは保管されていたであろうこと、つまり同一の流通・管理過程にあったことが推察されるので、同様の低温状態にさらされ凍結したか、或いは凍結に近い状況におかれていた可能性は高い、つまり蓋然性があると考えるのが合理的である。

なおB社の説明によれば、凍結解凍したインスリン製剤のみならず、仮に凍結していない場合でも0℃以下で保管されたインスリン製剤の品質は保証できないとされている。とすれば、一般論としても、凍結が確認されたインスリン製剤と同一機会に投薬を受け、凍結或いは低温のために変質していた蓋然性のある残りの製剤を申立人が使用した場合、作用動態に悪影響を及ぼし、血糖値を適切にコントロールすることが出来ず、結果的に体調悪化をもたらす可能性もまた否定できないところであろう。

実際の経過において、そうした製剤を申立人が使用していた時期に重なる 2006 年 1 月から 5 月にかけて、それまで良好に保たれていた申立人の血糖値の値が急激に悪化していること、その間に申立人において急激な血糖値の変化の原因となるような生活状況等に特別の事情も見出し難いこと等から、そのみが唯一の原因であるか否かは別論として、申立人が使用していたインスリン製剤が申立人の健康状態に悪影響をもたらした可能性は否定できないと考えるのが合理的である。（なお、体調不良の原因について相手方病院の A 医師は、この間申立人が昼食をとらなくなり体重が減っているので、食事の摂り方との関係も考えられるとしているが、インスリン製剤の不良がこの間の血糖値異常に影響した可能性を否定しているものではない。）

3、相手方病院への苦情に対する判断

① 申立人の相手方病院に対する苦情のポイントは以下の 2 点である。

- ・ A 医師に調査目的で預けたインスリン製剤が、同病院薬剤部で勝手に分解・破棄されてしまった。
- ・ A 医師は「薬は薬局の問題」だと言う立場を取り、申立人の体調不良との関係についても誠実に調査を行わなかった。

② 相手方病院の A 医師は、医薬品に対する苦情解決の責任はそれを販売した薬局にあるのであり、調査はあくまで第三者的な立場で引き受けたもので、診療行為と直接関係しないと弁明する。

また、申立人の体調悪化の時期と凍結インスリン使用については整合しているが、必ずしもそれだけが原因かどうかはわからないとの態度を取っている。

③ しかしながら前述したとおり、インスリンの自己注射は「医師による適切な指示と管理のもとに」、医師の「指示」により実施される医療行為であって、自己注射のためのインスリン製剤について処方箋を発行する医師は、当然患者による自己注射に関し適切な指導と管理を行う責任を有しているものである。

従って、医師の指示にもとづいて自己注射を行っている患者が投薬されたインスリン製剤の不具合を訴えて、その調査を申し出た場合には、処方箋を交付した医師は決して第三者的立場ではなく当事者である。

それは、A 医師自身が採用した医療手段の不具合に関することであり、しかも凍結によるインスリン製剤の不具合は、前述のとおり、製剤の作用動態を変化させ、患者の血糖に悪影響を与える可能性があるから、凍結・解凍した製剤は使用してはならないと警告されているのであるから、不具合の原因調査や体調への悪影響の有無等を調査する緊急性は高いものである。

病院薬剤部に調査を依頼するに際しても、A 医師が、そうした調査の必要性や緊急性を伝えて依頼しておけば、製剤が漫然と分解され薬液を漏出して不具合の原因の特

定が困難となるという事態も避けることもできたであろう。

- ④ むしろ糖尿病専門医である A 医師においては、2006 年 1 月或は 2 月の受診の段階において、申立人の血糖値が急激に悪化している状況を踏まえて、申立人に対し生活状況の変化など思い当たる事情などを問診していれば、相手方薬局から投薬された製剤の一部に大きな気泡があり 1 月 4 日に薬局に返還したことなどを聞き出すことができ、直ちに薬局に対する事実確認などを行った上で、相手方薬局から投薬されたインスリン製剤の使用を中止させ、申立人の体調への悪影響の発生を早期に阻止することも可能であったかもしれない。
- ⑤ 以上のとおりであるから、申立人の相手方病院に対する苦情は正当であり、支持できる。

4、相手方薬局に対する申立人の苦情の当否

- ① 申立人の相手方薬局に対する苦情のポイントは以下の 2 点である。
 - ・ 凍結事故を 2 度も起こしているながら、どうして凍結インスリンが混入したのか、その経緯及び原因等について誠実に調査や説明を行わなかった。
 - ・ 申立人に投薬されようとしていたインスリン製剤が凍結により破損していたことが確認された以降も、その事実を申立人に連絡せず、投薬済の製剤の回収も行わず、申立人がその時に受け取った製剤をそのまま使用し続けることを放置した。
- ② 相手方薬局は次のように弁明した。
 - ・ 凍結の事実を確認してから以降、薬局内における温度管理の確認、インスリン製剤の保管場所の変更、卸問屋への確認等の考えられる措置を取ったが、原因究明には至らなかった。なお、同年 2 月 27 日に不具合があった製剤についての凍結確認の B 社からの調査報告は 3 月 30 日に受け取ったが、B 社への調査は申立人の依頼ではなく薬局の判断で行ったので、申立人に報告しなかった。
 - ・ 同年 2 月 27 日以降、申立人が薬局に来なかったため、投薬済みの製剤には不具合が生じていないと考え、回収等の連絡はしなかった。
- ③ しかしながら、前述のとおり、1 月 4 日に返品を受けた製剤の凍結が確認され、さらに 2 月 27 日投薬前に異常を確認した製剤について 3 月 30 日に 2 度目の凍結によるダメージが確認されておりながら、相手方薬局が冷蔵庫に自記温度計を設置したのは 5 月中旬に保健福祉環境事務所からの改善命令を受けて以降のことである。

相手方薬局自身の説明によれば、その間に、申立人以外の 3 人の患者に対し投薬したインスリン製剤に関しても同様の凍結事故が起こっていたというのであるから、相手方薬局が、真剣に凍結の原因を調査し、再発防止の為に努力していたとは到底評価することはできない。

今日の医療において治療手段として医薬品が果たしている役割が極めて大きく、また医薬品は直接患者の身体に投与されることもあり、医薬品の品質・安全は医療

の安全性、ひいては患者の生命身体の安全に直結するものである。それ故に、我が国においても医薬分業が推進され、専門的な知見と体制のもとに医薬品の適正な使用を確保することとされていることを考えれば、今回の凍結事故の発生に対する対応は極めて不十分なものと言わざるを得ない。

とりわけ、薬事法 56 条が、「変質」等により品質や安全性を保証できない医薬品は「授与してはならない」と薬局に変質医薬品等の排除義務を課していること、さらに薬剤師法第 25 条の 2 は「薬剤師は、販売または授与の目的で調剤したときは、患者または現にその看護に当たっている者に対し、調剤した薬剤の適正な使用のために必要な情報を提供しなければならない。」と規定し情報提供義務を課していることに留意する必要がある。

凍結・解凍したインスリン製剤は患者に悪影響を及ぼす可能性があるため使用してはならないということが製薬メーカー等から警告されており、凍結が確認された製剤と同一の流通・管理過程の中にあつた製剤については品質が変質している可能性が高いのであるから、凍結原因の特定作業とは別個に、凍結が確認されたことを速やかに患者に連絡し、もし凍結製剤と同一環境にあつた製剤を使用中であれば、その使用をやめさせて速やかに回収するために、患者本人とともに処方箋を交付してインスリン自己注射の管理にあつている医師に対しても連絡を行う等、安全対策を講じる必要があつたと考える。

④ 以上のとおりであるから、申立人の苦情は正当であり、支持できる。

第 6 相手方病院・相手方薬局に対する勧告

以上の考察にもとづいて、NPO 法人患者の権利オンブズマン・オンブズマン会議は、相手方病院と相手方薬局に対して、以下の諸点を勧告する。

1、相手方病院に対する勧告

- (1) 相手方病院は、糖尿病治療に関わる医療スタッフと病院薬剤部の関係者において、凍結インスリン製剤の鑑別及び除去方法を含め、インスリン自己注射治療を安全かつ適正に行うための教育と研修のプログラムを確立し、患者との情報共有を推進する方途を検討されたい。
- (2) 相手方病院は、医薬品の不具合を含め、自己が提供している医療サービスに関連して患者から不安や苦情の訴えがあつたときには、速やかに原因調査（インスリン自己注射においては投薬した薬局や処方した医薬品製造メーカーに対する連絡照会を含む）を行って患者の疑問に答えるとともに、その結果を医療活動にフィードバックできるよう、施設内における苦情解決システムを整備されたい。

2、相手方薬局に対する勧告

- (1) 相手方薬局は、インスリン製剤に関する理解を深め、とりわけ凍結した製剤が患

者にもたらす危険性を再認識するとともに、凍結した製剤を患者が使用することがないように薬局内における温度管理を徹底するとともに、スタッフにおける継続的研修を行い、投薬を受ける患者に対しても、その都度十分な情報提供を行うよう、最善の注意をはかられたい。

- (2) 具体的には、インスリン製剤の凍結事故が、患者の家庭のみならず、薬局内、或は流通過程における発生も報告されている事情に鑑み、薬剤師において凍結が起きた製剤の鑑別方法を熟知し、薬局における納品検収時と患者への投薬時の両方で、インスリン製剤の凍結の有無に関する点検を実施することとされたい。

また患者に対しても凍結が起きた製剤の鑑別方法について詳細な説明をし、受領済みのインスリン製剤においても、使用開始時において凍結が疑われる場合には直ちに薬局に持参・交換するよう促すために必要な措置（患者への連絡とともに処方箋を発行した医師への通報を含む）を講じられたい。

- (3) 今後、貴薬局において再び凍結が疑われる製剤が発見された場合は、速やかに原因究明を図るとともに、原因が明確になり抜本的な改善策が取られるまでの間は、インスリン製剤の取り扱いを停止する措置を講じることも検討されたい。
- (4) 相手方薬局は、患者・利用者から出された苦情について誠実に原因究明を行い、その結果を迅速に患者・利用者に報告し、薬局業務の適正化に寄与する苦情解決システムの構築を図られたい。

第7 製薬メーカーおよび厚生労働省に対する意見（要望）

- 1、本件の苦情調査の申立は、インスリン製剤の製造元の製薬会社は対象となっていない。しかし、本件で問題となった医薬品の安全管理上の問題は、いわば「製造物責任」を負う製薬会社の役割と責任が大きい。製薬会社は製造から流通過程の全過程を掌握し、医薬品の最終的ユーザーである患者が危険にさらされないように安全管理を徹底する責任がある。こうした観点から、本件の苦情調査においてB社からも事情聴取を行い、資料提供を要請したところである。

ところで、本件インスリン製剤凍結に関する原因究明において、B社の対応は必ずしも適切なものであったとは言いがたいところがある。最初の凍結報告において、凍結場所を何ら調査することなく患者自身が家庭で凍結させたことを示唆する報告書を提出したにとどまらず、患者に投薬する際の開封確認の段階で大きな気泡を確認し調査にまわされた2度目の場合には、凍結場所が薬局もしくはその前の流通過程にあることは明白であるにも拘らず、凍結報告書において、薬局に対する凍結原因調査の提案を行うことなく、患者への注意を呼びかける文書で終わっている。

いずれにしても、流通過程における凍結事故をゼロにすることはできないとすれば、調剤薬局或いは院内薬局において患者に投与する段階で、必ず薬剤師が開封し

て凍結の有無を鑑別することを徹底するとともに、患者自身も使用前に容易に鑑別しうる方途を教示する必要がある。将来的には、凍結或いは一定以下の低温環境におかれた場合には、直ちにそれが判別できるような包材等が開発される必要がある。

そうした方策を取って確実に凍結・解凍したインスリン製剤を使用しないようにするためにも、薬局のみならず、糖尿病専門医をはじめとする医療機関に対しても、凍結や低温により変質したインスリンを使用することの危険性に関する情報を周知徹底することが不可欠であり、それは、製薬メーカー自身の固有の責任として自覚する必要があると考える。そうした観点から見た場合、効能書の記載方法においても、単に「凍結したインスリンは使用しないでください」という注意書きではなく、その使用の危険性について明確に警告するような記載に改める等、改善すべき余地があると思われるので至急検討されたい。

2、厚生労働省に対する意見

本件苦情の調査を通して、インスリン製剤の凍結防止などの品質保持に関しては、患者自身の家庭における保管方法のみならず、製薬メーカーから薬局に至る流通過程と薬局自身においても必ずしも品質保持のための管理体制が確立していないことが判明した。

しかも、糖尿病治療を担当している医療機関の専門医や医療従事者も含めて、凍結、或いは低温保管によりインスリン製剤の作用動態に変化が起これ、患者の血糖値コントロールに悪影響を起す可能性があること等、凍結インスリンの危険性に関する認識が極めて希薄であることも判明した。

このような状況下で、我が国におけるインスリン自己注射が行われていることは、患者の安全確保という観点からも決して黙過できないところである。

従って薬事法上の医薬品の安全確保と適正使用という観点とともに、インスリン自己注射を中心とする糖尿病治療の安全性確保の観点も含めて、厚生労働省におかれては、流通過程も含めたインスリン製剤の品質保持のための管理状況と、医師及び薬剤師とともに製薬メーカーからの患者に対する情報提供のあり方に関して、総点検を実施し、必要な行政措置をとられることを要望する。

以上