【3】「併用禁忌の薬剤の投与」（医療安全情報 No. ６１）について

（1）発生状況

医療安全情報 No. ６１（２０１１年１２月提供：集計期間２００７年１月～２０１１年１０月）では、「併用禁忌の薬剤の投与」を取り上げ、「バルプロ酸ナトリウムとメロペン点滴用バイアル」「ハルシオン錠、ロナセン錠とイトリゾールカプセル」の組み合わせについて情報を提供した（医療安全情報掲載件数２件）。その後、第３２回報告書（２０１３年３月公表）の「再発・類似事例の発生状況」において、「オーラップ錠３ｍｇ とクラリス錠５０小児用」「エフピーＯＤ錠とペチロルファン注射液」の組み合わせについて分析を行った。さらに、第４４回報告書（２０１６年３月公表）の「再発・類似事例の発生状況」において、「イムラン錠とフェブリク錠」「リスモダンとアベロックス錠」「ワーファリンとケアラム錠」の組み合わせについて分析を行った。このように、併用禁忌の薬剤については繰り返し情報提供を行っている。

今回、本報告書分析対象期間（２０１７年１月～３月）において、ワーファリン錠とフロリードゲル経口用を併用した事例が２件報告されたため、再び取り上げることとした。第４４回報告書の集計期間以降の２０１６年１月１日以降に報告された類似事例の報告件数を図表Ⅲ - ３- １３に示す。

図表Ⅲ - ３- １３　「併用禁忌の薬剤の投与」の報告件数

	１～３月（件）	４～６月（件）	７～９月（件）	１０～１２月（件）	合計（件）
２０１６年	0	0	0	0	0
２０１７年	2	－	－	－	2

図表Ⅲ - ３- １４　医療安全情報 No. ６１「併用禁忌の薬剤の投与」

医療事故情報収集等事業 医療安全情報　No.61　2011年12月

公益財団法人 日本医療機能評価機構

医療事故情報収集等事業 医療安全情報

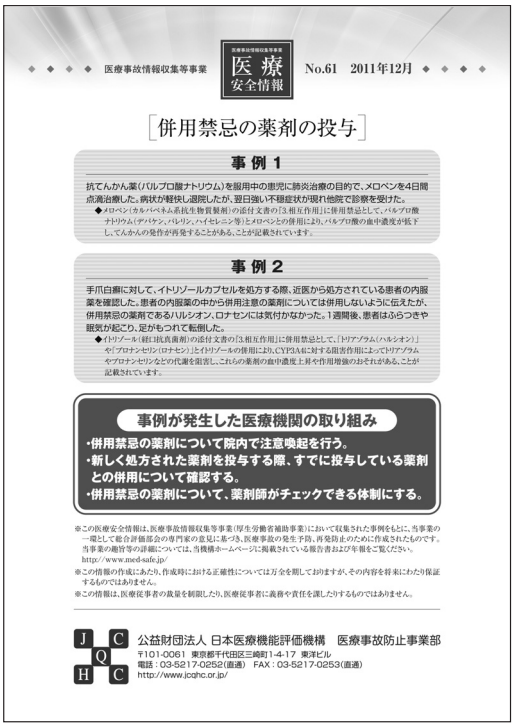
No.61　2011年12月

併用禁忌の薬剤の投与

医療用医薬品の添付文書上、併用禁忌（併用しないこと）として記載のある薬剤を併用した事例が2件報告されています（集計期間:2007年1月1日～2011年10月31日、第16回報告書「共有すべき医療事故情報」（P133）に一部を掲載）。

医療用医薬品の添付文書上、併用禁忌（併用しないこと）として記載のある薬剤を併用した事例が報告されています。

投与していた薬剤	併用した薬剤
薬剤名不明（バルプロ酸ナトリウム）	メロペン点滴用バイアル（メロペネム水和物）
ハルシオン錠（トリアゾラム） ロナセン錠（ブロナンセリン）	イトリゾールカプセル（イトラコナゾール）


医療事故情報収集等事業　医療安全情報　No.61　2011年12月

併用禁忌の薬剤の投与

事例１

抗てんかん薬（バルプロ酸ナトリウム）を服用中の患児に肺炎治療の目的で、メロペンを4日間点滴治療した。病状が軽快し退院したが、翌日強い不穏症状が現れ他院で診察を受けた。

◆メロペン（カルバペネム系抗生物質製剤）の添付文書の「3.相互作用」に併用禁忌として、バルプロ酸ナトリウム（デパケン、バラリン、ハイセレニン等）とメロペンとの併用により、バルプロ酸の血中濃度が低下して、てんかんの発作が再発することがある、ことが記載されています。

事例２

手爪白癬に対して、イトリゾールカプセルを処方する際、近医から処方されている患者の内服薬を確認した。患者の内服薬の中から併用注意の薬剤については併用しないように伝えたが、併用禁忌の薬剤であるハルシオン、ロナセンには気付かなかった。1週間後、患者はふらつきや眠気が起こり、足がもつれて転倒した。

◆イトリゾール（経口抗真菌剤）の添付文書の「3.相互作用」に併用禁忌として、「トリアゾラム（ハルシオン）」や「ブロナンセリン（ロナセン）」とイトリゾールの併用により、CYP3A系に対する阻害作用によってトリアゾラムやブロナンセリンなどの代謝を阻害し、これらの薬剤の血中濃度上昇や作用増強のおそれがある、ことが記載されています。

事例が発生した医療機関の取り組み

・併用禁忌の薬剤について院内で注意喚起を行う。
・新しく処方された薬剤を投与する際、すでに投与している薬剤との併用について確認する。
・併用禁忌の薬剤について、薬剤師がチェックできる体制にする。

※この医療安全情報は、医療事故情報収集等事業（厚生労働省補助事業）において収集された事例をもとに、当事業の一環として総合評価部会の専門家の意見に基づき、医療事故の発生予防、再発防止のために作成されたものです。当事業の趣旨等の詳細については、当機構ホームページに掲載されている報告書および年報をご覧ください。
http://www.med-safe.jp/
※この情報の作成にあたり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。
※この情報は、医療従事者の裁量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課したりするものではありません。

公益財団法人 日本医療機能評価機構　医療事故防止事業部
〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-4-17 東洋ビル
電話：03-5217-0252(直通)　FAX：03-5217-0253(直通)
http://www.jcqhc.or.jp/

（２）事例の内容

医療安全情報No. ６１の再発・類似事例について、本報告書分析対象期間（２０１７年１月～３月）に報告された事例２件を図表Ⅲ - ３- １５に示す。

図表Ⅲ - ３- １５　事例の内容

No.	事故の内容	事故の背景要因	改善策
1	患者は、かかりつけのクリニックＡでワーファリン錠２．５ｍｇ／日が処方されており、ＰＴ－ＩＮＲは２．８８であった。その３週間後、他院Ｂで真菌治療のためフロリードゲル経口用が処方され、院外の保険薬局で受け取って使用した。その後、血尿や鼻出血を認めたため、フロリードゲル使用開始から１週間後に、クリニックＡを受診したところ、ＰＴ－ＩＮＲが７．０１であった。その時点でフロリードゲル経口用の中止指示が出たが、５日経ってもＰＴ－ＩＮＲが６．３３と下がらなかった。クリニックＡより当院に紹介となり、ＰＴ－ＩＮＲ過延長のため入院加療を要した。	当院薬剤部から保険薬局に「ワーファリン錠とフロリードゲル経口用」について確認したところ、２０１６年１０月に併用注意から併用禁忌に改訂となったことを知らなかったという回答であった。院内では、医薬品安全管理者指導のもと、薬剤課で「ＤＩニュース」を毎月発行し、院内ホームページおよび院内に掲示を行うことで周知をしている。また、院内では監査を２重に行っており、併用禁忌薬が処方された場合は疑義照会をしている。	・改めて院外の保険薬局に対し、「ワルファリンとミコナゾール　ゲル剤」が併用禁忌になっていることを注意喚起した。
2	静脈血栓を認め、循環器内科に相談し、ワーファリン錠３ｍｇの内服を開始した。その２日後、口腔内カンジダ症のため皮膚科日直医がフロリードゲル経口用を処方した。その際、薬剤部からの疑義照会はなく、使用を開始した。フロリードゲル使用２日目、ＰＴ－ＩＮＲが測定不能であったためワーファリンを中止した。さらに３日後も、ＰＴ－ＩＮＲは同様に測定不能であった。午後、患者に意識はあったが倒れたため検査したところ、ヘモグロビン値４．３ｇ／ｄＬであった（前回：７．０ｇ／ｄＬ程度）。全身のＣＴにて胃からの出血が疑われ、消化器内科にて緊急内視鏡検査が行われた。噴門部から拍動性の出血を認め、クリップにて止血した。その後、状態は改善している。	ワーファリン錠とフロリードゲル経口用は、ＰＴ－ＩＮＲの著明な延長の事例があったことから、２０１６年１０月に新たに併用禁忌となった。ＤＩニュース等で院内に知らせていたが、フロリードゲル経口用を処方した皮膚科での周知は十分でなかった。また、併用禁忌薬の場合、薬剤マスタに禁忌の設定をすることにより処方時に禁忌の画面表示がされるが、薬剤マスタの最終更新は禁忌になった月の前月であったため、登録されていなかった。新規の禁忌情報を得た場合、誰がどのように登録するのかなど、マスタの更新手順がなかった。	・診療科内の申し送り体制や、頻用する薬剤について重要な情報を共有する体制を検討する。 ・病棟薬剤師は、病棟医長に直接伝えたり、診療科カンファレンスなどにも参加したりして、必要部署に直接情報を周知する。 ・新規の禁忌情報を得た場合、薬剤部においてマスタ更新が確実に行われるような体制をつくる。 ①緊急の更新について ＤＩ担当者等は、禁忌に関する新たな情報が発出されたことを確認した場合、その情報をマスタ管理責任者に伝え、マスタ管理責任者は内容を確認し、更新する。 ②定期的な更新について マスタ管理責任者は、登録されている全ての薬剤の禁忌に関する情報について、月に１回ベンダーから提供されるチェックツールで確認し、登録されていない組み合わせがある場合、データを更新する。 ③更新情報の確認 マスタ管理者は、月に１回、薬剤に関する全てのマスタデータをダウンロードし、前月のマスタデータとの差分の抽出内容と更新内容が適切か確認する。

（３）事例に関連した薬剤について

本報告書における併用禁忌の薬剤は、医療用医薬品の添付文書上、「併用禁忌（併用しないこと）」と記載のある薬剤のことをいう。

本報告書分析対象期間に報告された事例に関連した薬剤について、以下に示す。

図表Ⅲ - 3 - １６　事例に関連した薬剤

投与した薬剤		ワーファリン錠[1]	フロリードゲル経口用２％[2]
成分名		ワルファリンカリウム	ミコナゾール
薬効分類名等		経口抗凝固剤	口腔・食道カンジダ症治療剤
添付文書上の記載内容	併用禁忌（併用しないこと）		
	薬剤名等	ミコナゾール（ゲル剤・注射剤） フロリードゲル経口用 フロリードＦ注	ワルファリンカリウム ワーファリン
	臨床症状・措置方法	本剤の作用を増強することがある。また、併用中止後も、本剤の作用が遷延し、出血やＩＮＲ上昇に至ったとの報告もある。 患者が本剤による治療を必要とする場合、本剤による治療を優先し、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与しないこと。	ワルファリンの作用が増強し、重篤な出血あるいは著しいＩＮＲ上昇があらわれることがある。また、併用中止後も、ワルファリンの作用が遷延し重篤な出血を来したとの報告もある。患者がワルファリンの治療を必要とする場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないこと。
	機序・危険因子	ミコナゾールが本剤の肝薬物代謝酵素を阻害する。	ミコナゾールがワルファリンの代謝酵素であるチトクロームＰ－４５０を阻害することによると考えられる。

以前より、ミコナゾール（ゲル剤）とワルファリンの併用による重篤な出血症例の報告があり、２００１年にミコナゾール（ゲル剤・注射剤）の添付文書が改訂され「ワルファリンを投与中の患者」は「慎重投与」となった。その後、両剤併用による著しいＰＴ－ＩＮＲの上昇の報告や併用終了後の遷延例が報告されたことから、その旨を「重要な基本的注意」及び「併用注意」の項に追記する添付文書の改訂が２０１４年に行われた。

しかし、添付文書の改訂などの注意喚起を行っても、両剤併用による重篤な出血症例の報告がなされたため、厚生労働省は平成２８年１０月１８日付薬生安発１０１８第３号「『使用上の注意』の改訂について」において、ワルファリンカリウムとミコナゾール（ゲル剤・注射剤）について「併用禁忌」とするよう添付文書の改訂を指示した。さらに、同日薬生安発１０１８第４号「ワルファリンカリウム及びアゾール系抗真菌剤（経口剤・注射剤）の『使用上の注意』改訂の周知について（依頼）」において、各職能団体や各学会等に対して、周知を依頼した[3]。

両薬剤の製造販売業者は添付文書を改訂後、使用上の注意改訂のお知らせなどにより、情報提供及び注意喚起を行っている。事例に関連した薬剤を製造販売している業者が提供している使用上の注意のお知らせを参考として次に示す。

＜参考＞事例に関連した薬剤の使用上の注意のお知らせ[4)、5)] 一部抜粋

―医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。―

使用上の注意改訂のお知らせ

2016 年 10－11 月

処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること

経口抗凝固剤
日本薬局方ワルファリンカリウム錠
ワーファリン錠 0.5mg
ワーファリン錠 1mg
ワーファリン錠 5mg

経口抗凝固剤
ワーファリン顆粒 0.2%

製造販売元　エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

このたび、標記製品の「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しました。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照頂き、本書を適正使用情報としてご活用くださいますようお願い致します。

改訂内容ダイジェスト（詳細はお知らせ本文をご参照下さい）

改訂項目	改訂内容
禁忌	■ ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を投与中の患者を追記致しました。
相互作用（併用禁忌）	■ ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を追記致しました。
相互作用（併用注意）	■ ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）を「相互作用（併用禁忌）」に追記した結果、本項の記載を「ミコナゾール硝酸塩（膣坐剤・クリーム剤）」に変更致しました。 ■ ホスフルコナゾールを追記致しました。
重要な基本的注意 相互作用 本剤使用に当って	■ 以下の用語を記載整備致しました。 ・「抗凝血作用」⇒「抗凝固作用」 ・「抗凝血薬療法」⇒「抗凝固薬療法」 ・「凝血能検査」⇒「血液凝固能検査」

H28－08　　平成28年10月

口腔・食道カンジダ症治療剤
フロリードゲル経口用2%
（ミコナゾール・ゲル剤）

深在性真菌症治療剤
フロリードF注200mg
（ミコナゾール・水性注射液）

使用上の注意改訂および適正使用のご案内

製造販売元　持田製薬株式会社

■ 改訂概要（厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知による改訂）≪両剤共通≫

項　目	主な改訂内容
禁忌・併用禁忌［追加記載］	「ワルファリンカリウム投与中の患者」を追加記載

本剤とワルファリンとの併用が禁忌となりましたので次の点に注意して下さい。

●本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認してください。
●ワルファリンを服用している場合は、ワルファリンの治療を優先し、本剤を投与しないでください。
●現在、本剤とワルファリンを併用している患者様は、ワルファリンの治療を優先し、本剤の処方については他剤への切り替えをお願いします。

➢ 他剤への切り替えについては、『本剤を切り替える際の注意点』（P.6）を参照してください。

（4）事例の概要

①患者への影響

報告された事例の内容から、患者への影響をまとめた。事例２件の事故の程度は、「障害残存の可能性なし」であったが、いずれもＰＴ－ＩＮＲが上昇し、出血をきたした事例であった。

図表Ⅲ - 3 - １７　患者への影響

	患者への影響
事例１	ＰＴ－ＩＮＲ上昇、血尿や鼻出血
事例２	ＰＴ－ＩＮＲ測定不能、胃噴門部から拍動性の出血

②併用禁忌の薬剤を処方・調剤した場所と背景

報告された２件の事例について、薬剤の処方・調剤とその背景について整理した（図表Ⅲ - 3 - １８）。２事例とも、ワーファリンが処方されている患者に対し、フロリードゲル経口用を処方した事例であるが、それぞれの薬剤は異なる医療機関または診療科で処方されていた。事例１では、Ｂ病院の医師は、患者がワーファリンを内服していることを把握していたかどうかは不明であるが、フロリードゲル経口用を処方した。保険薬局は、両剤が併用禁忌であることを知らず、疑義照会を行わないまま調剤し、患者に交付した。

また、事例２では、フロリードゲル経口用を処方した皮膚科の医師は両剤が併用禁忌であることを知らずに処方している。患者は入院中であったが、薬剤部から併用禁忌について疑義照会はなかった。この医療機関では、禁忌マスタに登録がしてあれば、禁忌薬剤を処方すると画面に禁忌の表示が出る仕組みがあったが、マスタへの登録を誰がいつ行うのか決められていなかったため、更新がされていなかった。

図表Ⅲ - 3- １８　併用禁忌の薬剤を処方・調剤した場所と背景

	処方した場所		調剤した場所	背景
	ワーファリン錠	フロリードゲル経口用２％		
事例１	Ａクリニック	Ｂ病院	保険薬局	・Ｂ病院の医師が、患者がワーファリンを内服していることを把握していたかは不明である。 ・保険薬局は、２０１６年１０月に併用注意から併用禁忌になったことを知らず、疑義照会しなかった。
事例２	院内の循環器内科	院内の皮膚科	院内の薬剤部	・皮膚科医は、両剤が併用禁忌であることを知らなかった。 ・薬剤部から疑義照会はなかった。 ・新規の禁忌情報を得た場合、誰がいつどのように登録するのかなど、マスタの更新手順がなく、処方オーダの禁忌マスタに設定できていなかった。

（５）薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業に報告された類似事例

本財団が運営している薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業において、２０１６年１０月にワーファリンとフロリードゲル経口用、フロリードＦ注が併用禁忌に改訂された後に、ワーファリンを内服している患者にフロリードゲル経口用２％が処方された事例が報告されていたため、参考事例として示す。この事例では、ワーファリン服用中の患者に、フロリードゲル経口用２％が処方されていることを保険薬局の薬剤師が気付き、疑義照会した結果、処方削除になり、患者への投与に至らなかった事例である。このように、誤って併用禁忌の薬剤が処方された場合に、薬剤師による処方監査、疑義照会が適切になされることの重要性が示唆された。

＜参考＞　薬局ヒヤリ・ハット事例の類似事例（事例番号：000000051111）[6)]

事例の内容	背景・要因	改善策
ワーファリン服用中の患者に併用禁忌であるフロリードゲル経口用が処方されていた。以前は、慎重投与であったが、最近禁忌になったばかりであったため、添付文書で確認し、医師に疑義照会した。その結果、フロリードゲル経口用が処方削除になった。	（記載なし）	フロリードゲル経口用とワーファリンの併用は、慎重投与から禁忌に変わったことを薬局全員で情報共有した。

（６）事例が発生した医療機関の改善策

事例が発生した医療機関の改善策を整理して以下に示す。

図表Ⅲ - 3 - １９　主な改善策

○情報の周知

・病棟薬剤師は、病棟医長に直接伝えたり、診療科カンファレンスなどにも参加したりして、必要部署に直接情報を周知する。
・診療科内の申し送りなど、処方の多い薬剤について重要な情報を共有する体制を検討する。
・保険薬局に対し「ワルファリンとミコナゾール（ゲル剤）」が併用禁忌になっていることを改めて注意喚起した。

○マスタの更新

・新規の禁忌情報を得た場合、薬剤部においてマスタ更新が確実に行われるような体制をつくる。
①緊急の更新について
ＤＩ担当者等は、禁忌に関する新たな情報が発出されたことを確認した場合、その情報をマスタ管理責任者に伝え、マスタ管理責任者は内容を確認し、更新する。
②定期的な更新について
マスタ管理責任者は、登録されている全ての薬剤の禁忌に関する情報について、月に１回ベンダーから提供されるチェックツールで確認し、登録されていない組み合わせがある場合、データを更新する。
③更新情報の確認
マスタ管理者は、月に１回、薬剤に関する全てのマスタデータをダウンロードし、前月のマスタデータとの差分の抽出内容と更新内容が適切か確認する。

（７）まとめ

本報告書分析対象期間（２０１７年１月～３月）に、２０１６年１０月に併用禁忌に改訂されたワーファリンとフロリードゲル経口用２％を処方した事例が２件報告された。そこで、事例に関連した薬剤や、これまでの注意喚起の経緯などを紹介し、併用禁忌の薬剤を処方・調剤した場所と背景、報告された事例に記載された改善策を整理して示した。添付文書は改訂され、新たに併用禁忌となることがある。そのため、処方する医師、監査・調剤を行う薬剤師は、併用禁忌の薬剤について最新の情報を入手しておくことが重要である。

併用禁忌の薬剤を投与した事例は継続的に報告されていることから、今後も引き続き推移に注目し、注意喚起を行っていく。

（８）参考文献

１．ワーファリン錠０．５ｍｇ・１ｍｇ・５ｍｇ添付文書．エーザイ株式会社．２０１６年１０月改訂（第２４版）．

２．フロリードゲル経口用２％添付文書．持田製薬株式会社．２０１７年４月改訂（第１７版）．

３．厚生労働省．ワルファリンカリウム及びアゾール系抗真菌剤（経口剤・注射剤）の「使用上の注意」改訂の周知について（依頼）．平成２８年１０月１８日付薬生安発１０１８第４号、第５号．http://www.pmda.go.jp/files/000214601.pdf（参照　2017-3-27）．

４．ワーファリン錠０．５ｍｇ・１ｍｇ・５ｍｇ使用上の注意改訂のお知らせ．エーザイ株式会社．http://www.eisai.jp/medical/products/di/NO/PDF/WF_T-G_NO_1610.pdf（参照　2017-3-27）．

５．フロリードゲル経口用２％使用上の注意改訂および適正使用のご案内．製造販売元　持田製薬株式会社．http://www.mochida.co.jp/dis/kaitei/img/flo2810.pdf（参照　2017-3-27）．

６．公益財団法人日本医療機能評価機構　薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業ホームページ．事例検索．http://www.yakkyoku-hiyari.jcqhc.or.jp/phsearch/SearchReport.action（参照　2017-3-27）．