

【2】 配合変化に関する疑義照会を行った事例

配合変化とは、2剤以上の薬剤を混ぜたときに主薬や添加物等の中で物理的・化学的な変化が惹起され、外観変化や含量低下などを起こすことである。配合変化を起こした薬剤は期待する効能・効果を得られないことが懸念されるため、配合変化を回避することは患者の薬物治療において重要である。本事業には、疑義照会により配合変化を防止することができた事例が多数報告されている。そこで、本報告書では配合変化に関する疑義照会を行った事例を取り上げ、分析を行った。

（1）対象とする事例

2020年7月1日～9月30日に報告された事例の中から、キーワードに「配合」かつ「変化」を含む事例を検索した。これらの事例のうち、記載された内容から配合変化に関する疑義照会を行った事例を分析対象とした。

（2）報告件数

2020年7月1日～9月30日に報告された事例のうち、対象となる事例は72件であった。

（3）剤形

事例に報告された薬剤の剤形を整理して示す。

図表Ⅲ－2－1 剤形

剤形		件数
内服薬	錠剤	5
	散剤	1
外用薬	軟膏・クリーム	63
注射薬		3
合計		72

（4）内服薬の事例

内服薬の事例について整理して示す。

1) 一包化調剤や混合調剤を行った場合に起きる配合変化と処方された薬剤

一包化調剤や混合調剤を行った場合に起きる配合変化と処方された薬剤を整理して示す。錠剤の事例は、一包化調剤した際に変色が起きるオルメサルタン メドキシミル錠とメトホルミン塩酸塩錠の組み合わせが5件報告されていた。散剤の事例は、カルボシステインDSとクラリスロマイシンDSの組み合わせが1件報告されていた。クラリスロマイシンDSはカルボシステインDSと混合するとコーティングが剥がれ苦味が生じるため、混合は避けることが望ましい。

図表Ⅲ-2-2 一包化調剤や混合調剤を行った場合に起きる配合変化と処方された薬剤

配合変化	薬剤の組み合わせ		件数
錠剤			5
オルメサルタン メドキシミル+メトホルミン塩酸塩			
変色	オルメサルタン錠40mg [*] ／ OD錠10mg「DSEP」／ OD錠20mg「サワイ」	メトグルコ錠250mg／500mg メトホルミン塩酸塩錠500mgMT 「DSEP」	3
	レザルタス配合錠HD (オルメサルタン メドキシミル・ アゼルニジピン配合剤)	エクメット配合錠HD (ビルダグリプチン・ メトホルミン塩酸塩配合剤)	1
		メトホルミン塩酸塩錠250mgMT 「三和」	1
散剤			1
苦味	カルボシステインDS50%「タカタ」	クラリスロマイシンDS小児用10% 「トーワ」	1
合計			6

※屋号が不明の事例があった。

2) 疑義照会の結果

疑義照会の結果について整理して示す。錠剤の事例は一包化指示が削除になった事例が3件であった。散剤の事例は、混合指示が削除になり、単剤ごとの処方へ変更になった事例であった。

図表Ⅲ-2-3 疑義照会の結果

疑義照会の結果	件数
錠剤	
一包化指示の削除	3
薬剤変更	1
変更なし	1
散剤	
混合指示の削除	1
合計	6

3) 事例の内容

主な事例の内容を示す。

図表Ⅲ－2－4 事例の内容

【事例1】変色
事例の詳細
オルメサルタン錠40mg 1日1錠分1朝食後が処方されている患者に、今回からメトグルコ錠250mg 1日4錠分2朝夕食後が追加された。処方箋には一包化調剤の指示があったが、オルメサルタン錠とメトグルコ錠を一包化調剤して高温多湿の状態では保管すると、メトグルコ錠が変色する恐れがあるため、疑義照会を行った。その結果、一包化調剤せずPTPシートのまま交付することになった。
推定される要因
処方医には、オルメサルタン錠とメトグルコ錠を一包化調剤すると保管条件によっては変色するという認識がなかったと考えられる。
薬局での取り組み
オルメサルタン錠とメトグルコ錠は一包化調剤に不向きであることを薬局内で再度情報共有した。
【事例2】苦味
事例の詳細
患者にクラリスロマイシンDS小児用10%「トーフ」、カルボシステインDS50%「タカタ」、ジオフェルミンR散が処方された。混合の指示があったが、クラリスロマイシンDSとカルボシステインDSを混合すると苦味を生じるため、別々に分包することを提案し、変更となった。
推定される要因
原薬の苦味が強いクラリスロマイシンDSは、酸性の薬剤との混合によりコーティングが溶けて苦味を生じる可能性があることを、処方医が失念していたと思われる。
薬局での取り組み
クラリスロマイシンDSとカルボシステインDSは同時に処方されることが多いため、混合指示になっていないか確認してから調製を行う。

(5) 外用薬の事例

外用薬の事例63件を整理して示す。処方された薬剤は、すべて軟膏・クリームであった。

1) 混合した場合に起きる配合変化

混合した場合に起きる配合変化を整理して示す。混合した場合に含量低下が起きる薬剤の組み合わせの報告が最も多く23件であった。なお、軟膏・クリーム配合変化ハンドブック第2版¹⁾や薬剤のインタビューフォームに配合変化の記載がない組み合わせは不明に分類した。

図表Ⅲ－2－5 混合した場合に起きる配合変化

配合変化	報告回数
含量低下	23
分離	15
液状化	3
硬化	3
ブリーディング	3
変色	2
軟化	2
におい発生	2
気泡発生	1
性状不安定	1
析出	1
不明	13
合計	69

注) 混合した場合に起きる配合変化が複数ある薬剤の事例があった。

2) 処方された薬剤

処方された薬剤について整理して示す。有効成分が同一であっても、基剤などの有効成分以外の添加物が異なることにより混合の可否が異なる場合がある。

①含量低下が起きる薬剤の組み合わせ

混合により含量低下が起きる薬剤の組み合わせを整理して示す。

図表Ⅲ－2－6 含量低下が起きる薬剤の組み合わせ

薬剤の組み合わせ			件数		
リンデロン	VG軟膏0.12%	亜鉛華軟膏「東豊」／「ホエイ」 ／「ヨシダ」	4	7	12
		パスタロンソフト軟膏20%	1		
		ラミシルクリーム1%	1		
		レスタミンコーワクリーム1%	1		
	VGクリーム0.12%	レスタミンコーワクリーム1%	2	3	
		ヒルドイドソフト軟膏0.3%	1		
	Vクリーム0.12%	レスタミンコーワクリーム1%	2		
ボアラ	クリーム0.12%	レスタミンコーワクリーム1%	3	4	
	軟膏0.12%		1		
プロスタンディン軟膏0.003%		ゲーベンクリーム1%	1	2	
		バラマイシン軟膏	1		
マイザー軟膏0.05%		サトウザルベ軟膏20%	1	2	
		レスタミンコーワクリーム1%	1		

Ⅲ
【1】
【2】
配合変化に関する疑義照会を行った事例

薬剤の組み合わせ		件数
ゲンタマイシン硫酸塩軟膏0.1% 「タイヨー」	亜鉛華軟膏*	1
リドメックスコーワクリーム0.3%	レスタミンコーワクリーム1%	1
ロコイド軟膏0.1%		1
合計		23

*屋号は未記載のため不明である。

②分離が起きる薬剤の組み合わせ

混合により分離が起きる薬剤の組み合わせを整理して示す。

図表Ⅲ－２－７ 分離が起きる薬剤の組み合わせ

薬剤の組み合わせ			件数		
リンデロン	VG軟膏0.12%	パスタロンソフト軟膏20%	1	2	3
		ヒルドイドソフト軟膏0.3%	1		
	DP軟膏	ウレパールクリーム10%	1		
アルメタ軟膏		ヒルドイドクリーム0.3%	2		
マイザー軟膏0.05%		ケラチナミンコーワクリーム20%	1	2	
		パスタロンソフト軟膏20%	1		
ルリコン	クリーム1%	10%サリチル酸ワセリン軟膏東豊	1	2	
	軟膏1%	ヒルドイドソフト軟膏0.3%	1		
エクラークリーム0.3%		パスタロンソフト軟膏20%	1		
キンダベート軟膏0.05%		ベナパスタ軟膏4%	1		
ザーネ軟膏0.5%		ボンアルファ軟膏2μg/g	1		
デルモベート軟膏0.05%		パスタロンソフト軟膏*	1		
ネリゾナ軟膏0.1%		パスタロンソフト軟膏20%	1		
ポアラ軟膏0.12%		ビーソフテンクリーム0.3%	1		
合計			15		

*規格は未記載のため不明である。

③その他の薬剤の組み合わせ

混合により液状化、硬化、ブリーディング、軟化、におい発生、変色、気泡発生、性状不安定、析出が起きる薬剤の組み合わせを整理して示す。

図表Ⅲ－２－８ その他の薬剤の組み合わせ

薬剤の組み合わせ		件数
液状化		
オイラックスクリーム10%	ヒルドイドソフト軟膏0.3%	3
硬化		
オイラックスHクリーム	ウレパールクリーム10%	1
デルモベートクリーム0.05%	ベナパスタ軟膏4%	1
リンデロン-VGクリーム0.12%	ヒルドイドソフト軟膏0.3%	1
ブリーディング		
強力レスタミンコーチゾンコーワ軟膏	へパリン類似物質油性クリーム 0.3%「日医工」	1
プロペト		1
メサデルム軟膏0.1%		1
軟化		
フルメタクリーム	ヒルドイドソフト軟膏0.3%	1
レスタミンコーワクリーム1%		1
におい発生		
アクアチムクリーム1%	ヒルドイドクリーム0.3%	1
ロコイド軟膏0.1%	レスタミンコーワクリーム1%	1
変色		
ニゾラルクリーム2%	ベナパスタ軟膏4%	1
ボアラ軟膏0.12%	ビーソフテンクリーム0.3%	1
気泡発生		
キンダベート軟膏0.05%	ベナパスタ軟膏4%	1
性状不安定		
リンデロン-V軟膏0.12%	ザーネ軟膏0.5%	1
析出		
10%サリチル酸ワセリン軟膏東豊	ベギンクリーム20%	1

3) 疑義照会の結果

疑義照会の結果について整理して示す。薬剤変更の事例が43件と最も多く、その内訳は他の成分の薬剤へ変更になった事例が22件、同成分で基剤等が異なる薬剤へ変更になった事例が21件であった。

図表Ⅲ-2-9 疑義照会の結果

疑義照会の結果		件数	
薬剤変更	他の成分の薬剤へ変更	22	43
	同成分で基剤等が異なる薬剤へ変更	21	
混合指示の削除		16	
薬剤削除		2	
変更なし		2	
合計		63	

4) 事例の内容

主な事例の内容を示す。

図表Ⅲ-2-10 事例の内容

<p>【事例1】 含量低下</p> <p>プロスタンディン軟膏0.003% 10gとゲーベンクリーム1% 10gを混合する指示が記載された処方箋を持って患者が来局した。軟膏・クリーム配合変化ハンドブックで混合の可否を調べたところ、混合して2週間でプロスタンディン軟膏の含量が85%低下するとの記載があった。処方医に疑義照会したところ、ゲーベンクリーム1%がアズノール軟膏0.033%に変更となった。</p>
<p>【事例2】 分離</p> <p>皮膚科の処方箋にルリコンクリーム1%と10%サリチル酸ワセリン軟膏東豊を1:1で混合するよう指示があった。調製したことがない組み合わせであったため、配合変化を調べたところ、分離するため配合不可と記載されていた。疑義照会を行ったところ、ルリコンクリーム1%がルリコン軟膏1%に変更となった。</p>
<p>【事例3】 液状化</p> <p>ヒルドイドソフト軟膏0.3%とオイラックスクリーム10%が処方され、混合の指示があった。軟膏・クリーム配合変化ハンドブックを確認したところ、混合直後に液状化する組み合わせであった。処方医に混合に適していないことを伝えたと、混合せず個別に調製することになった。</p>
<p>【事例4】 ブリーディング</p> <p>皮膚科からメサデルム軟膏0.1%とヘパリン類似物質油性クリーム0.3%「日医工」が混合指示で処方された。混合するとブリーディングを起こす可能性があるため、疑義照会を行ったところビーソフテンクリーム0.3%へ変更になった。</p>
<p>【事例5】 変色</p> <p>ニゾラルクリーム2%とバナパスタ軟膏4%を混合する指示の処方箋を受け付けた。混合すると赤く着色する組み合わせであったため、処方医に疑義照会したところ、それぞれを単剤で交付するよう指示を受けた。</p>
<p>【事例6】 軟化</p> <p>フルメタクリームとヒルドイドソフト軟膏0.3%が混合指示で処方されたが、混合すると2週間で軟化するため疑義照会を行った結果、ヒルドイドソフト軟膏0.3%がヒルドイドクリーム0.3%へ変更となった。</p>

【事例7】におい発生
アクアチムクリーム1%とヒルドイドクリーム0.3%を1:1で混合する指示の処方箋を受け付けた。軟膏・クリーム配合変化ハンドブックで混合の可否について確認したところ、混合により異臭が発生するとの記載があったため、処方医へ疑義照会を行った。その結果、ヒルドイドクリーム0.3%がヒルドイドソフト軟膏0.3%へ変更となった。
【事例8】分離・気泡発生
キンダベート軟膏0.05%とベナパスタ軟膏4%の混合指示の処方箋を受け付けた。両薬剤を混合すると遮光状態で1週間は安定しているが、4週間で分離し気泡が発生するため、使用する際に2剤を重ね塗りするか、あるいは混合後も安定な薬剤へ変更するかを処方医へ提案した。その結果、キンダベート軟膏0.05%からリドメックスコーワ軟膏0.3%へ変更となった。
【事例9】性状不安定
リンデロン-V軟膏0.12%とザーネ軟膏0.5%の混合指示の処方箋を受け付けた。混合して4週間以上経過すると乳化性状がやや不安定になることから疑義照会を行った。その結果、リンデロン-V軟膏0.12%がリンデロン-Vクリーム0.12%へ変更となった。
【事例10】析出
ベギンクリーム20%と10%サリチル酸ワセリン軟膏東豊を混合する指示の処方箋を受け付けた。混合すると1週間で析出が生じるため疑義照会を行った結果、10%サリチル酸ワセリン軟膏東豊は削除となり、ベギンクリーム20%のみの処方となった。

5) 推定される要因

薬局から報告された推定される要因を整理して示す。

図表Ⅲ-2-11 推定される要因

推定される要因
<ul style="list-style-type: none"> ・処方医は外用薬の有効成分に注目し、基剤や添加物のことは考慮していなかったと考えられる。 ・処方医は使用時の簡便性を優先し、混合による配合変化を考慮していなかったと考えられる。

6) 薬局での取り組み

薬局から報告された取り組みを整理して示す。

図表Ⅲ-2-12 薬局での取り組み

調剤時に行うこと
<ul style="list-style-type: none"> ・軟膏やクリームの混合指示があった場合、配合変化の有無を必ず確認してから調製を行う。 ・有効成分以外の基剤や添加物の違いにより混合の可否が変わることもあるため、後発医薬品の混合の可否が不明な場合は、一般名処方であっても混合可能な先発医薬品を選択する。 ・混合した薬剤は、単剤での保管条件と異なるため、保管場所や使用期間などの保管上の注意事項を患者に伝える。
日頃行っておくこと
<ul style="list-style-type: none"> ・軟膏類の混合の可否について薬剤ごとにまとめた表を作成し、活用する。 ・軟膏・クリーム配合変化ハンドブックや、製薬企業からの情報は、確認しやすい場所に設置する。 ・配合変化の情報を記載したメモを、薬剤や薬品棚に貼る。 ・配合変化に関する情報をスタッフ間で共有する。

医療機関への情報提供

- ・配合変化がある薬剤を処方医に伝え、配合変化の有無を確認するように依頼した。
- ・配合変化を起こす主な薬剤の一覧表を作成し、医療機関に情報提供した。

(6) 注射薬の事例

注射薬の事例について整理して示す。

1) 混合した場合に起きる配合変化と処方された薬剤

混合した場合に起きる配合変化と処方された薬剤を整理して示す。含量低下が起きる組み合わせが2件、変色・混濁が起きる組み合わせが1件であった。

図表Ⅲ－2－13 混合した場合に起きる配合変化と処方された薬剤

配合変化	薬剤の組み合わせ		件数
含量低下	オクトレオチド注*	リンデロン注4mg (0.4%)	2
	サンドスタチン皮下注用100μg	プリンペラン注射液10mg	
変色・混濁	オメプラール注用20	ソリター-T3号輸液	1
合計			3

*規格は未記載のため不明である。

2) 疑義照会の結果

疑義照会の結果について整理して示す。混合指示が削除になった事例が2件、薬剤が変更になった事例が1件であった。

図表Ⅲ－2－14 疑義照会の結果

疑義照会の結果	件数
混合指示の削除	2
薬剤変更	1
合計	3

3) 事例の内容

主な事例の内容を示す。

図表Ⅲ－2－15 事例の内容

変色・混濁
事例の詳細
黒色便を認め胃からの出血が疑われた患者に、処方医からオメプラール注用20とソリターT3号輸液の混合の指示が出た。混合直後に着色・混濁が起るため、処方医に別の補液に変更するよう提案したところ、変更になった。
背景・要因
患者へ薬剤を投与する回数を考慮して、オメプラール注用20をソリターT3号輸液へ混合する指示をしたと考えられる。
薬局における改善策
混合の指示があった場合はその都度、各製薬企業からの情報で配合変化を確認することが必要と思われる。

(7) まとめ

本テーマでは、配合変化に関する疑義照会の事例について、剤形ごとに整理し、処方された薬剤、混合した場合に起きる可能性がある配合変化についてまとめた。さらに、主な事例の内容、推定される要因、薬局での取り組みを紹介した。

内服薬のうち、錠剤の事例では、一包化調剤することにより配合変化を起こす薬剤の組み合わせが報告されていた。オルメサルタンメドキシミル錠とメトホルミン塩酸塩錠の組み合わせは、両薬剤の添付文書にも一包化は避けることと注意喚起の記載があることから、両薬剤の一包化指示があった際は疑義照会を行う必要がある。散剤の事例は、今回の分析対象期間ではカルボシステインDSとクラリスロマイシンDSの組み合わせの報告のみであったが、混合により配合変化を起こす散剤の組み合わせは数多く知られている。散剤の混合指示があった場合は、配合変化の有無を確認する必要がある。

外用薬はすべて軟膏・クリームの事例で、今回の分析対象期間に多くの薬剤の組み合わせが報告されており、配合することによって起きる変化も様々であった。分離や液状化などの外観の変化に注意するだけでなく、含量の低下を引き起こす薬剤の組み合わせにも注意が必要である。また、有効成分が同一であっても、基剤などの有効成分以外の添加物が異なることにより混合の可否が異なる場合があるため、処方された薬剤の組み合わせごとに配合変化の有無を確認してから調剤を行うことが重要である。なお、軟膏・クリーム製剤は単剤使用を前提として製品化されているものであるため、混合する際は注意する必要がある。また、医師が薬剤を処方する際、有効成分による効能・効果に着目し、薬剤の配合変化に配慮できていない場合があるため、このことを念頭に置いて処方監査を行う必要がある。

注射薬の事例では、在宅患者への処方に関する事例が報告されていた。保険薬局にも在宅医療への取り組みが求められている昨今において、保険薬局の薬剤師が注射薬を扱う機会が増えていくと考えられるため、自己研鑽や積極的な情報収集が重要となる。

(8) 参考文献

- 1) 江藤隆史、大谷道輝、内野克喜／監修 大谷道輝、松元美香／編集. 軟膏・クリーム配合変化ハンドブック第2版. 株式会社じほう. 2015年.

薬局ヒヤリ・ハット事例収集・分析事業 第24回報告書

事例から学ぶ

配合変化に関する疑義照会を行った事例 ＜軟膏・クリーム剤＞

【含量低下】

■事例の詳細

レスタミンコーワクリーム1%とリンデロン-VGクリーム0.12%が等量混合の指示で処方された。両剤を混合し1週間常温で保存すると、ベタメタゾン吉草酸エステルが67.4%、ゲンタマイシン硫酸塩が79.5%に含量低下することが知られている。長期に使用する可能性があったため、処方医に疑義照会を行った。その結果、混合せず単剤で交付することになった。

■推定される要因

患者が長期通院している内科からの処方であった。外用剤の配合変化について認識がなかったと思われる。

■薬局での取り組み

外用薬の混合については、製薬企業への問い合わせや文献などによりその可否を必ず確認している。また、有効成分が同じであっても基剤や添加物などが異なることにより配合変化を起こす場合があるため、混合の可否が確認できた薬剤を調剤する。

→この他にも事例が報告されています。

【含量低下】

- ◆ 内科よりゲンタマイシン硫酸塩軟膏0.1%「タイヨー」、亜鉛華軟膏、ルリコンクリーム1%が処方され、3剤を混合するように指示があった。ゲンタマイシン硫酸塩軟膏0.1%「タイヨー」と亜鉛華軟膏を混合すると、ゲンタマイシンの含量低下により効果が不十分になる可能性があったため疑義照会を行った。その結果、ゲンタマイシン硫酸塩軟膏0.1%「タイヨー」は単剤で交付し、亜鉛華軟膏とルリコンクリーム1%を混合することになった。

【分離】

- ◆ リンデロン-VG軟膏0.12%とヒルドイドソフト軟膏0.3%が混合指示で処方された。混合すると分離してしまうため処方医に疑義照会を行った。その結果、リンデロン-VG軟膏0.12%がリンデロン-V軟膏0.12%へ変更になった。

- ◆ ルリコン軟膏1%とヒルドイドソフト軟膏0.3%が混合指示で処方された。軟膏・クリーム配合変化ハンドブックには、ルリコン軟膏1%とヒルドイドソフト軟膏0.3%は分離するため混合不可と記載があった。処方医に疑義照会した結果、ヒルドイドソフト軟膏0.3%がヒルドイドクリーム0.3%へ変更になった。

【液状化】

- ◆ ヒルドイドソフト軟膏0.3%、オイラックスクリーム10%、リドメックスコーワクリーム0.3%が混合指示で処方された。混合すると液状化したため、配合変化について調べたところ、ヒルドイドソフト軟膏0.3%とオイラックスクリーム10%を混合すると液状化することがわかった。処方医へ疑義照会した結果、ヒルドイドソフト軟膏0.3%がヒルドイドクリーム0.3%へ変更になった。

ポイント

- 軟膏・クリーム剤を混合すると、分離や液状化などの外観変化がなくても、薬剤の含量が低下する場合があるため、調剤する際は配合変化の有無を確認する必要がある。
- 有効成分が同じであっても、基剤や添加物などが異なることにより配合変化を起こす場合があるため、混合指示がある際は薬剤ごとに配合変化を確認することが重要である。
- 軟膏・クリーム剤の混合指示があった際は、薬剤のインタビューフォームや軟膏・クリーム配合変化ハンドブックなどを利用し、混合の可否を確認することが重要である。

