

会員発表紹介

レジメン審査委員会立ち上げについて

市立秋田総合病院 薬剤部 南雲 徳昭

当院では「抗がん剤投与においては厳格な安全管理体制の確立が必要である」と考え、平成12年より薬歴管理に基づく処方監査を行ってきた。平成16年からはプロトコール管理に基づく処方監査が開始され、今年4月にはかねてよりの懸案であったレジメン審査委員会が設立した。

レジメン審査委員会は、主に各科のがん化学療法に関わる医師・スタッフならびに薬剤師で構成されている。レジメン審査委員会の役割は、がん化学療法レジメンの登録・管理、レジメンの妥当性の評価・承認、その他支持療法も含めがん化学療法に関わることおよびレジメン小委員会の統轄である。レジメン小委員会は薬剤部内に置き、レジメン登録申請窓口、登録・管理、申請内容の事前チェック、現登録レジメンの見直し、審議案の提示と議事録作成等の事務を掌握している。

がん化学療法プロトコール（現在はレジメンという）数については、平成16年 160件、平成17年 186件、平成18年 219件、平成20年 281件と年々増加傾向にある。今回レジメン審査委員会で見直しを図ったが、27件（約1割）の削除に留まった。今後更にレジメンの内容および使用状況を調査し、再審査を行っていきたいと考える。

またレジメン審査委員会では推奨レジメンの検討がされた。当院では保険適応範囲の標準療法および国内学会ガイドライン標準レジメン療法を推奨することとなり、それ以外は治験審査委員会、倫理委員会（臨床試験、海外ガイドライン等の保険適応外、その他）の承認を得た後審査することとした。しかし、国内学会ガイドラインにはないが標準的レジメン療法として使用されているものもあり、推奨レベルの判断が難しいレジメンも少なくない。

申請されたレジメンの妥当性の評価については、他科のレジメンを評価するには多岐に渡る専門知識が必要で、どうの様な基準で評価するのか議論となった。その結果、現状では申請者が審査の場で申請理由等を説明することとし、委員全員で検討することとなった。

レジメンの登録は臓器別とし、科長の承認を必要とすることとした。申請用紙は新規と変更の項目のみで、緊急の申請は認めないことになった。また、病名分類、疾患名、レジメン名および参考文献の添付を盛り込んだ。

投与スケジュールについては、国立がんセンター中央病院の「抗がん剤レジメン管理ガイド」を参考に作成した様式に記入してもらうこととした。記載内容はプレメデ・ポストメデを分け、支持療法、輸液、内服薬等、抗がん剤およびその標準投与量、点滴速度、ルート、開始時間、インターバル日数、特記事項および減量規定など全て記載することとした。

今後の課題としてはレジメンオーダーリングシステム導入を図り疑義紹介の負担軽減、標準療法・最新情報およびガイドラインの把握、経口薬と注射薬を組み合わせたレジメンの増加により調剤薬局との連携が重要となる。

医療用麻薬パンフレットを使用した服薬指導の問題点

○ 原田亜希子^{1, 2}, 時田圭子^{1, 2}, 那須陽子¹, 室田悠希¹, 石川千夏²,
橋爪隆弘², 山先 滋¹

¹⁾ 市立秋田総合病院 薬剤部, ²⁾ 市立秋田総合病院 緩和ケアチーム

【目的】患者・家族に医療用麻薬について正しく理解してもらうことは、疼痛治療を行う上で重要である。医療用麻薬を処方された患者・家族に対し、2007年4月からは、新たに作成した医療用麻薬パンフレットを用いて薬剤師・看護師等が説明を行っている。今回、この医療用麻薬パンフレットについて患者にアンケート調査を行った。また、個人が同定できないよう倫理的配慮を行った。

【方法】パンフレットには医療用麻薬に対する誤解・偏見に対する説明、WHO方式3段階除痛ラダー、疼痛評価の方法、各薬剤の特徴と使用方法、主な副作用について記載した。アンケート調査は2007年4月から8月31日まで実施し医療用麻薬が初めて処方された入院患者を対象とした。パンフレットの有用性、どの項目が役に立ったか、安心できたか、不安がふえたか、要望事項等を調査した。

【結果】アンケートは18名に配布し10名から回答を得た。内容が「役に立った」10名、「安心できた」10名、「読んで不安は増えていない」8名と回答した。また2名が「他にも知りたい情報がある」、疼痛の原因を教えてほしい等の要望があった。

【考察】医療用麻薬の誤解や偏見の説明、副作用とその対処法等をパンフレットとし説明することは、患者の理解と積極的な疼痛治療に繋がるものと考えられる。しかし患者の理解度とニーズには個人差があるため、本人の要望に合わせた情報提供の必要があると考えられる。

第13回日本緩和医療学会(平成20年7月4日~5日)

中小病院における薬剤師の院内感染対策への取り組み —抗菌薬適正使用に向けての取り組みを中心に—

秋田県成人病医療センター 薬剤科 ○後藤 敏晴

当センターは127床の中小病院であり、循環器・消化器科を中心とした地域支援病院である。院内感染対策委員会(ICC)は月1回、ICTミーティングは月2回開催されており、ICD、ICNは各1名で、感染症治療の専門医師はおらず、薬剤感受性試験等は外部委託である。

このような環境では抗菌薬適正使用に対する薬剤師の役割は重要であると考え、平成16年12月より適正使用に向けての取り組みを開始した。

現在では、ICC、ICT活動を通じて、抗菌薬の分類別、診療科別の使用量・投与日数のモニタリング、抗MRSA薬使用届出制や初期投与量シミュレーション実施、TDM解析、検査技師との連携によるアンチバイオグラムの作成・報告やMRSA及び緑膿菌検出患者の抗菌薬使用状況と感受性試験結果の調査・報告等を行っている。また、職員対象の院内感染対策研修会では、抗菌薬適正使用に関する情報提供等の活動を行っている。

使用届出制導入(H17~19年): 使用届の提出率は100.0%、初期投与量シミュレーション実施率は85.0%でその93.8%で目標値に達した。抗菌薬使用状況調査(H17~19年): 周術期予防投与としての抗菌薬使用比率は約35%で、診療科別では使用薬剤に偏りが見られるものの、混合病棟・PPC方式によるベッド管理の影響等により病棟別では偏りが相殺される傾向が見られた。アンチバイオグラム作成(H19.6月~H20.5月): 半年単位で作成、若干のコメントを入れ院内配布、院内ホームページへの掲載を行った。研修会: 院内感染対策講習会の伝達講習(H16)、抗菌薬PK/PD関連最新情報提供(H18)、院内感染対策のための抗菌薬適正使用について(H20)のレクチャーを実施した。

今後の課題としてはICT活動の充実、採用抗菌薬ラインナップの見直し、広域薬に対する使用制限導入の検討、院内抗菌薬使用マニュアル作成等があげられた。

第1回東北感染制御ネットワークフォーラム(平成20年8月30日)

リスクマネージメントからみた薬剤管理指導業務の必要性

湖東総合病院 薬剤科 ○平泉 達哉、菊池 望、池内 淳子、
阿部 充弘、須田 秋彦、福岡 英喜

【目的】

リスクマネージメントにおける薬剤師の関わり方を検討する目的で、平成19年度の湖東総合病院CLIP-Report（インシデント報告支援プログラム）を分析した。

【方法】

入院患者に対する医薬品に関連したインシデント報告から、薬剤師の関与により事故レベルが低下又は未然回避された可能性があった事例（以下、予防可能ADE：*Adverse Drug Events*）を一定の基準に従って抽出した。更に、予防可能ADEを対象に、事故レベル及び実際に薬剤管理指導を実施していたか否かなどを調査した。

【結果・考察】

入院患者に対する医薬品関連事例の約4割が予防可能ADEと判断された。更に、事故レベルが高い程その割合が高くなる傾向がみられ、*Bates*らの報告とほぼ同様の結果となった。このことは、薬剤師の関与によって、より重篤な経過をたどるインシデントが減少する可能性があることを意味している。従って、リスクマネージメントの観点で薬剤管理指導は必要不可欠であり、可能な限りより多くの患者に実施するべきである。しかし一方で、予防可能ADEの約7割が薬剤管理指導を実施していたにも関わらず発生していたことから、リスクコントロールを視野に入れた患者への服薬指導、スタッフへの情報提供、薬歴管理が重要であると考察された。

第109回秋田県農村医学会（平成20年7月13日）

当院におけるがん化学療法の現状

仙北組合総合病院 薬剤科
○相場 悠樹

【要旨】地域がん診療連携拠点病院に指定されている当院のがん化学療法の現状を報告する。

外来治療室（外来化学療法専用施設）は平成19年1月に開設し、ベット数は5床（うちリクライニングチェア3台）、専任看護師1名で運営しており、月に約100件の化学療法が行われている。外来治療室では現在、外科・呼吸器外科・血液内科の化学療法が行われており、抗リウマチ薬であるレミケードも施行している。また、外来化学療法加算1を算定するために化学療法委員会の立ち上げとレジメンの整理を行った。委員会は今までに2回開催され、28レジメンが登録されている。薬剤科ではレジメン管理、抗がん剤や支持療法の調製、スケジュール管理、患者指導等で関与している。

入院化学療法は外科・呼吸器外科・血液内科・泌尿器科・婦人科・耳鼻咽喉科・消化器科で行われている。抗がん剤は薬剤科によりほぼすべて無菌調製を行っている。私が担当している外科・呼吸器外科病棟では、大腸癌のFOLFOXやFOLFIRI等のレジメンが半数以上を占めており、最近では分子標的薬であるアバスチンをそれらのレジメンと併用する治療法が増えてきている。当院でのアバスチン投与11例において認められた主な有害事象を紹介する。出血（下血4例、鼻出血2例、歯肉出血1例）、高血圧1例、意識消失1例、また頻発する症状として嘔声やしゃっくりがあった。次に当病棟での化学療法における有害事象に対する薬物療法をいくつか例に挙げると、末梢神経障害には牛車腎気丸やビタミンB6製剤を、CPT-11による下痢予防には投与3日前から半夏瀉心湯を、口腔粘膜炎症にはムコスタ、ハチアズレ等を、しゃっくりには芍薬甘草湯やコントミンを、全身倦怠感や食欲不振には、補中益気湯を使用している。

薬剤師が関与することによりがん化学療法が安全かつ正確に施行され、患者のQOL向上へと繋がるよう努めていきたい。

第22回秋田県臨床薬学研究会(平成20年10月31日)

Mycophenolate Mofetil服用腎移植患者における副作用発現 とCarboxylesterase遺伝子多型との関連性の検討

藤山信弘、三浦昌朋、井上和幸、加賀谷英彰、鈴木敏夫（秋大病院薬剤部）
佐藤滋、斎藤満、羽淵友則（秋大医泌尿器科）

【目的】免疫抑制剤Mycophenolate Mofetil(MMF；商品名セルセプト®)はエステル化されたプロドラックであり、体内でエステラーゼによる代謝的活性化を受ける。MMFの副作用の発現には個体差が知られ、血中濃度との相関性が示唆されていることから、副作用の個体差にはMMF加水分解酵素の遺伝子多型との関連が考えられた。そこで最初に①Carboxylesterase(CES)のMMF加水分解への関与の有無を検討した。次に②秋田大学医学部附属病院における腎移植患者を対象にCES2の遺伝子多型解析を行い、MMFの副作用発現との関連性を検討した。【方法】①MMF加水分解におけるCESの関与は、ヒト肝ミクロソームを酵素源としてCES阻害剤及びCES基質の阻害効果から評価した。同活性はMycophenolic acid(MPA)生成量の測定により行った。②腎移植患者80名の末梢血より調製したDNAを用いて3種類のCES2遺伝子多型(refSNP ID；rs2241409、rs2303218、rs3890213)をPCR-RFLP法にて評価し、MMF副作用である下痢発現との関連性を解析した。【結果及び考察】①MMFはミクロソームにより加水分解反応を受け、この反応はDiisopropylfluorophosphate、Bis-*p*-nitrophenylphosphate、Phenylmethylsulfonylfluorideにより強く阻害された(IC₅₀はそれぞれ0.0918、19.7、85.1 μM)。また、CES2基質であるAcetylsalicylic acidはMMF加水分解に対する阻害効果を示さなかったが、CES1基質であるImidaprilは阻害傾向を示した。②当院80名の腎移植患者のうち、医師により下痢と診断されたのは23名(28.8%)であった。CES2遺伝子多型rs2241409は、80名中C/C群50名、C/T+T/T群30名で、そのうち下痢はそれぞれ16及び7名であった。同様にrs2303218はA/A群50名、G/A+G/G群30名で、下痢はそれぞれ16及び7名であった。またrs3890213はA/A+A/G群24名、G/G群56名で、下痢はそれぞれ7及び16名であった。解析の結果、検討したいずれのCES2遺伝子多型においてもMMFによる下痢の発現との関連性は見出されなかった。

第47回日本薬学会東北支部大会（平成20年10月26日）

化学療法の現状と課題

－化学療法に関するアンケート調査より－

秋田県病院薬剤師会 製剤・注射業務委員会
委員長 金沢 久男

【目的】2008年4月の診療報酬において、「無菌製剤加算」は、「無菌製剤処理料」に変更され、「外来化学療法加算」は「加算1：500点」と「加算2：390点」に区分された。このような状況下、薬剤師による化学療法の混合調製業務とレジメン管理は重要である。今回、化学療法の混合調製業務に必要な設備や防具などに関するアンケート調査実施し、製剤・注射業務委員会（以下委員会）で意見交換を行ったので報告する。

【調査方法】アンケート調査の対象は秋田県病院薬剤師会会員が所属している「無菌製剤処理料」の算定届け出病院20施設とし、化学療法に関する事項について調査票を送付し、ファクシミリで回答を回収した。調査項目に関する調査年月は、2008年6月とした。

【結果】調査対象全20施設から回答を得た（回答率100%）。20施設中17施設で化学療法の混合調製業務を実施していた。

【課題のまとめ】本アンケート調査の結果を基に委員会を開催し意見交換を行った結果、以下の事項が課題として挙げられた。①安全キャビネット使用法は正しいか（構造の理解と清掃・消毒方法）、②調製設備の問題点（クリーンベンチを用いた抗がん剤の調製、一般製剤と抗がん剤調製設備の共用）、③使用した注射針の処理方法をどのようにするべきか（リキャップの実施、ニードルケースの必要性和廃棄方法）、④抗がん剤の調製者の除外規定とローテーションをどうするべきか、⑤マニュアル作成の必要性、⑥使用すべき器具・防具の種類と使用方法、⑦服薬指導の必要性。

第22回秋田県臨床薬学研究会(2008年10月31日)

ホスフルコナゾールの併用によりオキシコドンの血中濃度が上昇した1症例

○原田亜希子¹、橋爪隆弘²、時田圭子¹、国分秀也³、石川千夏⁴、室田悠希¹、那須陽子¹、宮腰都津子¹、和嶋直紀²

¹⁾ 市立秋田総合病院 薬剤部、²⁾ 市立秋田総合病院 外科、

³⁾ 北里大学病院薬剤部、⁴⁾ 市立秋田総合病院 看護部

【はじめに】オキシコドン徐放錠を使用している患者に、ホスフルコナゾール（以下、F-FLCZ）注射剤を使用したところ、オキシコドンの血中濃度が上昇した症例を経験したので、報告した。

【症例】50歳代、女性。スキルス胃がん、がん性腹膜炎。X年11月よりがん性疼痛に対し非オピオイド鎮痛薬、オキシコドン徐放錠による疼痛治療が開始された。X+1年2月、真菌感染症の診断でF-FLCZ注射剤800mg/日を2日間投与したところ、投与直後より異常な眠気、悪夢が出現。その後F-FLCZ注400mg/日を4日間投与し、さらにフルコナゾール（以下、FLCZ）カプセル100mgに変更し、退院した。

【方法】眠気の原因としてF-FLCZ併用による血中オキシコドン濃度の上昇を疑い、オキシコドンおよびオキシモルフォン血中濃度をHPLCにて測定した。採血はF-FLCZ注投与6日目、及びFLCZカプセルに変更後9日目において、オキシコドン徐放錠投与後、0hr, 0.5hr, 1hr, 2hr, 4hr, 8hrを原則として施行した。得られた血中濃度はモーメント解析によりAUCを算出した。

【結果】F-FLCZ注400mg併用時はFLCZカプセル100mg併用時より、オキシコドンAUCは1.67倍、オキシモルフォンAUCは3.42倍に上昇した。

【考察】オキシコドンは、主に肝臓のCYP3A4及びCYP2D6によりノルオキシコドンおよびオキシモルフォンに代謝される。一方F-FLCZは投与後、速やかに加水分解されFLCZに変換される。FLCZはCYP3A4、CYP2C19、CYP2C9に阻害作用を有し、これらの代謝酵素で代謝される薬物との相互作用が考えられる。FLCZカプセル100mg投与時のオキシコドンAUC、オキシモルフォンAUCよりも、F-FLCZ注射剤400mg併用時のオキシコドンAUC、オキシモルフォンAUCが高値を示した。以上より、オキシコドンとF-FLCZ、FLCZ併用時にはオキシコドン血中濃度の上昇が考えられるため、患者状態に十分な観察が必要であると考えられる。

第2回日本緩和医療薬学会(平成20年10月18日~19日)

認知機能評価 MMSE を用いた内服薬管理能力評価

秋田大学医学部附属病院 薬剤部
岩澤さあや(三浦 昌朋)

【緒論】薬物療法中の患者にとって、医師の指示通り確実に服用する、いわゆる服薬コンプライアンスが病気の進行、悪化、再発防止に極めて重要な意義をなしている。しかしときに服薬方法の複雑さにより、それが障害となって自己管理行動が低下したり、あるいは認知機能の低い高齢者においては、服薬コンプライアンスの低下の原因となっている。

認知機能検査 MMSE (Mini-Mental State Examination) は認知症のスクリーニングテストとして世界的に広く使用されている。MMSE は時間の見当識、場所の見当識、物品名の復唱、計算、物品名の想起、物品名の呼称、文章の反復、3段階の命令実行、文章による指示、自発的文書作成、図形模写の 11 項目の質問から構成されており、最高得点 30 点、24 点以上を健常高齢者、23 点以下を認知症の疑いと判定している。服薬行為は、薬袋を読む、手指により薬袋から薬剤を取り出す等、動作性行為が多々含まれるため、動作性検査項目を含む MMSE スクリーニングテストにより、服薬行為を評価できると判断される。本研究において、我々は 60 歳以上の入院患者を対象に MMSE を実施、その評価スケールと服薬コンプライアンス状況および患者背景との相関を検討し、服薬自己管理能力の尺度として MMSE が導入できるか否かを本研究の目的とした。

【方法】秋田大学医学部附属病院の循環器、呼吸器、糖尿病内科病棟に入院し、文書による同意を得た 60 歳以上の患者(71.3±7.0 歳)70 名を対象に MMSE を実施した。服薬状況の確認は、1 週間の定期処方により 1 週間毎に目視と患者聴取によって行い、3 週に亘って 3 回実施、その間に服薬忘れまたは服薬間違いがあった患者を「ノンコンプライアンス」患者とした。初回説明後、最初の 1 週間以内に 4 名の患者が、主治医によって自己管理による服薬困難と判断され、服薬コンプライアンス調査の対象外とし、看護師管理に変更となった。結果として服薬状況の確認は、自己管理内服を行った 66 名を対象に実施された。試験期間中下記の内容を統一した。1) 服薬はすべて薬袋を用い、2) 看護師等による服薬を促す介入は行わず、看護師による検温時の服薬実施後の確認のみとした。

【結果】MMSE を実施した 70 名の患者のうち、内服薬の自己管理が困難と判断された患者 4 名の MMSE スコアは 21 点以下(最小値-最大値：18-21)であり、MMSE スコア 22 点以上の患者 66 名で自己管理がされていた。内服薬自己管理患者 66 名中、入院中服薬ノンコンプライアンスであった患者は 12 名(18%)、MMSE スコアは 25.2±2.4 点(メジアン値 25、最小値-最大値：22-30)であり、完全服薬患者(54 名)の MMSE スコア 27.5±1.6 点(メジアン値 28、最小値-最大値：23-30)との間に有意差が観察された($P<0.0001$)。MMSE スコア 26 点を cut-off 値とした場合の服薬ノンコンプライアンス検出感度は 75.0%、特異度 81.5%であった。服薬ノンコンプライアンスの内容は、昼食後の服薬忘れ 7 件が最も多く、過剰服薬が 2 件であった。さらに自己管理患者の服薬状況の確認を目視と患者聴取の 2 面から実施したが、MMSE スコアが 25 点以下の患者において、服薬忘れがあったにもかかわらず、患者本人から服薬ノンコンプライアンスに対する報告はなかった。

【考察】MMSE スコア 21 点以下の患者は、内服薬自己管理が困難であり、介護者による服薬サポートが必要であることが明らかとなった。また MMSE スコア 22 点から 26 点においては、服薬能力が低下する可能性があるため服薬状況を確認し、服薬方法の工夫および服薬指導を強化する必要があると考えられた。すなわち患者の生活スタイルおよび服薬に対するこだわりを聴取し、可能な限りタイミング別服薬である

1 包化服薬を実施することが必要である。薬物療法の有効性を維持したまま、簡便性を高めることで、患者の QOL を向上できるものと考えられる。

今回服薬状況の確認は、患者の口頭による聴取以外に、薬袋内の残薬の直接確認を実施した。興味深いことに、MMSE スコア 25 点以下の低い患者においては、患者聴取による服薬状況と、実際行われた服薬状況が異なった。このような患者では、服薬行動を自分で観察するセルフモニタリング(自己監視)が低下していると考えられる。認知機能の低下している患者において、認知能力の評価することなしに、服薬状況を聴取のみで評価することは不適切であり、MMSE を用いて評価することが重要と考えられる。チーム医療の中で薬剤師の役割は、患者の認知機能を評価および把握し、個々の患者に合わせた服薬方法をコーディネートし、服薬コンプライアンスを向上させることにあると考えられる。以上のことから、今後、服薬自己管理能力の尺度として MMSE の導入が勧められる。

【引用文献】 三浦昌朋等, 薬学雑誌 127 : 1731-8, 2007

上記結果を生かして現在持参薬管理を実施している。持参薬内容確認以外に、入院中の内服薬を看護師管理にするか自己管理にするかの判断を薬剤師が行うが、その際に MMSE を導入し、理解力の低下、見当識障害、認知症の見極めを行う。MMSE スコア 26 点以下、あるいは 27 点以上でも持参薬の残数が合わない場合を看護師管理としている。このように認知機能評価と内服薬自己管理評価の同時スコアリングが可能である。

日本医療薬学会第 32 回医療薬学公開シンポジウム（平成 20 年 11 月 22 日）