

## 肺がん化学療法に対する薬学的管理手法の構築とその定量的評価

早川 達,<sup>\*,a</sup> 山野内香織,<sup>a</sup> 廣畑多恵,<sup>b</sup> 戸津佐和子,<sup>b</sup> 牧野あずさ,<sup>b</sup>  
佐藤秀紀,<sup>b</sup> 藤田昭久,<sup>c</sup> 関根球一郎,<sup>c</sup> 猪爪信夫<sup>a</sup>

**Establishment of Pharmaceutical Managements for Patient Care during Lung Cancer Chemotherapy and Its Quantitative Evaluation**

Toru HAYAKAWA,<sup>\*,a</sup> Kaori YAMANOUCHI,<sup>a</sup> Tae HIROHATA,<sup>b</sup>  
Sawako TOTSU,<sup>b</sup> Azusa MAKINO,<sup>b</sup> Hideki SATO,<sup>b</sup>  
Akihisa FUJITA,<sup>c</sup> Kyu-ichiro SEKINE,<sup>c</sup> and Nobuo INOTSUME<sup>a</sup>

*Department of Pharmacology and Therapeutics, Hokkaido College of Pharmacy,<sup>a</sup> 7-1 Katuraoka, Otaru 047-0264, Japan, Department of Pharmacy,<sup>b</sup> and Division of Respiratory Disease,<sup>c</sup> Minami-ichijo Hospital, 13-chome of South Line West, Chuo-ku, Sapporo 060-0061, Japan*

(Received April 19, 2004; Accepted February 14, 2005)

Pharmacists should play an important role in controlling the pharmaceutical management of the patients. Although the quantitative evaluations of pharmaceutical management are required systematically, no guideline is presented for patient care during lung cancer chemotherapy. We established a complete pharmaceutical management system and evaluated the performance of the system. Patients admitted to Hokkaido Keiikai Minami-ichijo Hospital for lung cancer chemotherapy treatment from 2003.5 to 2003.11 were enrolled in this study after signing formal written consents. The pharmaceutical management system that was established involves a unified system consisting of a standard care plan and worksheets by the Problem Oriented System (POS). The system can apply to inpatients for their comprehensive evaluation of pharmaceutical management. The incidence of pharmaceutical problems reported, pharmacist interventions to the physicians, and the bedside pharmaceutical management were increased significantly after applying the system. More than 98% acceptance of interventions by pharmacists to the physicians was indicated. A high rate of intervention for adverse drug reaction (ADR) was demonstrated, due to the information about patient conditions is essential in managing ADR. The total pharmaceutical management system established is expected to give quality improvements of pharmaceutical care along with its efficiency.

**Key words**—pharmaceutical management; intervention; lung cancer chemotherapy; problem; evaluation

## 緒 言

国民へ良質かつ効率的な医療を提供することは医療従事者の責務であり、効率的な薬物療法の実施と有害事象の防止は必須である。薬剤師は患者への服薬指導、薬物投与設計支援、薬物投与後の患者モニタリング、医療スタッフへの医薬品情報提供などを主たる内容とする薬剤管理指導業務において、これら薬物療法の適正化への役割を担う。その役割を果たすために、系統化された業務指針と業務内容の質的な評価が求められている。

筆者らは、疾患別の業務指針を薬剤管理指導業務に導入することによる業務の質の向上と効率性を示し、<sup>1,2)</sup>「POS (Problem Oriented System) による標準ケア計画」<sup>3)</sup>を構築した。これらの成果は日本病院薬剤師会「薬剤管理指導業務ガイドライン」<sup>4)</sup>に取り入れられ、その後「薬剤管理指導業務実施時の問題解決方法の調査・研究」報告<sup>5)</sup>など、薬剤管理指導業務の標準化や効率化に関わる報告がなされている。<sup>6,7)</sup>しかし、具体的に系統化された業務指針はかならずしも十分整備されていないのが現状である。一方、薬剤管理指導業務の評価については、業務方法の評価、<sup>7)</sup>術後の疼痛緩和における薬剤師の介入、<sup>8)</sup>ワークシートの利用性の評価<sup>9)</sup>などの報告がなされているものの、いずれも断片的であり、さ

<sup>a</sup>北海道薬科大学薬物治療学研究室, <sup>b</sup>北海道恵愛会南一条病院薬局, <sup>c</sup>同呼吸器内科  
e-mail: hayakawa@hokuyakudai.ac.jp

らに発展した評価が必要である。

そこで今回、系統的な業務指針となる薬学的管理手法を、肺がん化学療法を対象疾患として構築し、薬剤管理指導業務へ導入した場合の業務の質と効率性について総合的な介入評価を行った。

## 方 法

**1. 薬学的管理手法の構築** 国内外の薬学的管理に関するエビデンス<sup>10-13)</sup>を収集し、Problem Oriented System (POS)の手法を用いて評価・整理した。整理した情報を基に、肺がん化学療法に対する業務指針となる標準ケア計画を構築した。構築した標準ケア計画に基づいて、プロトコル毎に要点をまとめ、薬学的問題点の抽出と介入を効果的に実施するためのワークシートを構築した。標準ケア計画とワークシートを合わせて薬学的管理手法とした。

## 2. 薬学的管理手法の評価

**2-1. 対象** 平成15年5月から平成15年11月の期間に、新たに肺がん化学療法目的で北海道恵愛会南一条病院に入院した呼吸器内科病棟の患者のうち、本研究に対して文書による同意を得た患者を対象として退院までの評価を行った。上記に該当する患者のうち、臨床状態が重症化し、コミュニケーションが十分に取れない症例は対象から除外した。

本研究は、北海道薬科大学臨床研究倫理審査委員会及び北海道恵愛会南一条病院倫理委員会の承認を得て実施した。

**2-2. プロトコル** 南一条病院は、月平均の入院患者数約280名、肺がん化学療法件数約70件、総病床数162床の病院である。呼吸器内科病棟が2病棟、呼吸器内科と呼吸器外科の混合病棟、循環器内科・一般内科病棟、特別病棟の全5病棟からなる。

介入群は1つの呼吸器内科病棟を設定した。対照群には、薬学的管理手法を導入しない別の呼吸器内科病棟の肺がん化学療法患者及び呼吸器内科と呼吸器外科よりなる混合病棟の肺がん化学療法患者を合わせて設定した。

Figure 1に示すように研究期間は6ヵ月間とし、平成15年5月から平成15年7月の期間を研究前期(以下、介入群前期、対照群前期と略)、平成15年9月から平成15年11月の期間を研究後期(以下、介入群後期、対照群後期と略)とした。研究前期で

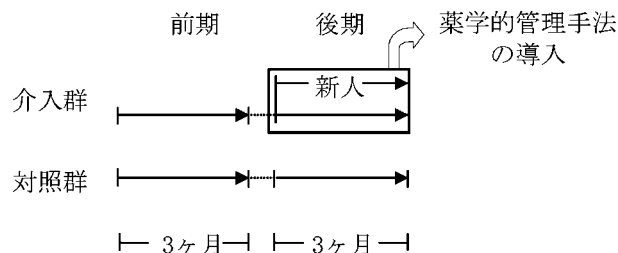


Fig. 1. Protocol Scheme

は、介入群、対照群ともに各1人の専任担当薬剤師による通常業務を行い、研究後期では介入群のみが構築した総合的な薬学的管理手法を導入した。通常業務は、特に指針は定めず担当薬剤師個人に任せる形を取り、業務内容は、従来から用いている経時的経過記録に記載した。平成15年8月は薬学的管理手法の導入準備期間としたため評価期間から除外した。さらに、介入群後期においては無作為に2グループに分け、それぞれ業務5年目の中堅薬剤師と新人薬剤師が業務を行った。対照群とした病棟は、それぞれ業務5年目の中堅薬剤師が業務を行った。患者背景をTable 1に示す。

**2-3. 評価** 評価の視点はAmerican Society of Hospital Pharmacistsの基準<sup>14,15)</sup>を用い、薬学的管理手法の導入前後における薬学的問題点の抽出、抽出した問題点に対する介入、対象患者に対する薬剤管理指導業務実施回数、総業務時間を評価した。介入対象は医師(薬剤師から医師への提案、依頼)、患者(薬剤師から患者への指導)、看護師(薬剤師から看護師への提案、依頼)に分類した。患者への具体的貢献度を表す指標の1つとして、有害事象の変化、特に悪心・嘔吐に着目して介入群の前後での変化を評価した。統計解析は、データの性質に応じてOne-factor ANOVA, Chi-square test, F test, Student's *t*-test, Welch's *t*-test, Mann-Whitney's U testを用いた。統計学的有意水準については $p < 0.05$ をもって有意とみなした。

## 結 果

**1. 薬学的管理手法の構築** 構築した薬学的管理手法の構成をTable 2に示す。

薬学的管理手法は、「標準ケア計画」と「ワークシート」による構成とした。

標準ケア計画は、薬剤師が患者に関わる視点を簡

Table 1. Patient Characteristics

	介入群		対照群	
	前期	後期	前期	後期
対象患者数 (人)	69	77	69	45*
男性/女性	55/14	55/22	56/28	28/17*
年齢 (歳)	62±1.0	62±1.0	68±1.2	64±1.5
入院期間 (日)	19±0.4	20±0.7	23±0.8	24±1.1
診断				
腺がん	54	56	39	33
扁平上皮がん	3	9	10	6
大細胞がん	3	3	2	2
小細胞がん	6	5	11	3
その他	3	4	7	1
STAGE <sup>a)</sup>				
IA	0	0	7	5
IB	1	3	1	3
IIA	0	0	4	1
IIB	0	0	1	0
IIIA	3	10	12	5
IIIB	31	26	9	10
IV	34	38	27	20
その他	0	0	8	1
プロトコール				
CIA <sup>b)</sup>	14	3**	1	0
CIC <sup>c)</sup>	21	29	4	3
CTP <sup>d)</sup>	13	11	6	2
GN <sup>e)</sup>	12	6	19	9
その他	9	28	40	30

Mean±S.E. \*  $p<0.05$  the former period vs the latter period. \*\*  $p<0.01$  the former period vs the latter period. a) The degree classification of serious illness according to a Japanese Lung Cancer Society. b) CIA: Cisplatin, ifosfamide, and amrubicin hydrochloride combined use treatment. c) CIC: Cisplatin, ifosfamide, and irinotecan hydrochloride combined use treatment. d) CTP: Carboplatin, docetaxel hydrate, a irinotecan hydrochloride combined use treatment. e) GN: Vinorelbine ditartrate, gemcitabine hydrochloride combined use treatment.

潔に表現したプロブレムリストと、プロブレム毎に薬学的問題点への薬剤師の介入や対応を具体的に示したケアプランによる構成とした。プロブレムリストは、7種類に分類し、それぞれのプロブレム毎の介入・対応方法をPOSの手法を用いケアプランに示した。例として、「#5 薬物治療管理：非小細胞肺癌」におけるCIC療法（シスプラチン+イホスファミド+イリノテカン）の標準ケア計画の一部をTable 3に示す。

ケアプランに記載した28種類のプロトコール毎に薬学的管理の要点をまとめたワークシートを作成した（Fig. 2）。ワークシートは、「化学療法開始前

Table 2. Typical Composition of the Pharmaceutical Management Technique

標準ケア計画
プロブレムリスト
#1 既往歴、薬剤服用状況に関連した現症状及び治療に与える影響
#2 知識不足
#3 ノンコンプライアンス
#4 薬物治療管理：小細胞肺癌
#5 薬物治療管理：非小細胞肺癌
#6 有害反応管理
#7 退院後の自己管理
ケアプラン
O：Observation（観察）
C：Care（治療）
E：Education（教育）
ワークシート
化学療法開始前ワークシート
化学療法モニタリングシート
有害事象モニタリングシート

ワークシート」、「化学療法モニタリングシート」、「有害事象モニタリングシート」による構成とした。化学療法開始前ワークシートは、化学療法を開始するに当たって問題点となる可能性のある事項をあらかじめチェックするものである（Table 4）。化学療法モニタリングシートは、化学療法開始後の患者状態の経過をチェック項目とした（Table 5）。有害事象モニタリングシートは、ケアプランに記載した25種類の有害事象の中で発現頻度の高い悪心・嘔吐、便秘、下痢、口内炎、末梢神経障害について有害事象別にモニタリングポイントを明記した（Table 6）。

化学療法モニタリングシートと有害事象モニタリングシートには、従来の記録を簡素化する目的で、プロブレムリストとプロブレムへの対応を簡略して記載する経過記録欄を設けた。

## 2. 薬学的管理手法の評価

### 2-1. 薬学的問題点の抽出

薬学的問題点の抽出数とその内容をTable 7に示す。患者1人当たりの抽出数は、対照群においては前後期で有意差がみられないのに対し、介入群では、介入群前期が $2.0 \pm 0.17$ に対し介入群後期では $4.3 \pm 0.2$ であり、介入群後期の方が2.1倍と有意（ $p<0.01$ ）に多かった。薬学的問題点の内容で最も多かったのはすべての群において「有害事象の発現又は可能性」であっ

Table 3. Typical Sample of the Pharmaceutical Management Technique

# 5 薬物治療管理：非小細胞肺癌			
O1	CIC 療法 (CDDP+IFM+CPT-11) のレジメ確認.		
	イホスファミド	1500 mg/m <sup>2</sup>	点滴静注 第1-4日
	シスプラチン	20 mg/m <sup>2</sup>	点滴静注 第1-4日
	イリノテカン	60 mg/m <sup>2</sup>	点滴静注 第1, 8, 15日
O2	CIC 療法 (CDDP+IFM+CPT-11) の治療モニター.		
O3	投与時に十分な尿量確保のための処置が行われているかを確認する.		
⋮			
O9	以下のイリノテカンの用量規制因子に当てはまらないことを確認する.		
	白血球減少 (3000/mm <sup>3</sup> 以下) 又は血小板減少 (10 万/mm <sup>3</sup> 以下)		
	特にカルボプラチン併用時の血小板減少に注意		
	白血球数の異常高値 (12000/mm <sup>3</sup> 以上)		
	下痢 (水様便)		
C1	CIC 療法 (CDDP+IFM+CPT-11) についての対応		
	イリノテカンによる下痢がみられるため, 医師に確認する.		
	シスプラチンの1日投与量が 80 mg/m <sup>2</sup> 又は総投与量が 300 mg/m <sup>2</sup> を越えているため, 医師に確認する.		
	シスプラチンによる重篤な聴器毒性の症状である聴力低下・難聴, 耳鳴などがみられるため, 投与中止を検討する.		
⋮			
C9	下痢を予防するためイリノテカン投与3日前から半夏瀉心湯の投与を検討する.		
E1	CIC 療法 (CDDP+IFM+CPT-11) のレジメ説明.		
⋮			
E4	重大な副作用		
	下痢：軟便, 水様便から腹痛を伴う下痢など. 投与開始8日後頃から起こり易い.		
	骨髄機能抑制：骨髄で作られる赤血球, 白血球, 血小板などの血液細胞が少なくなり, 様々な障害が起こる. 特に, 白血球の減少は頻度の高い副作用である.		
	主な初期症状は, 発熱, 疲労感, 出血し易いなどである.		

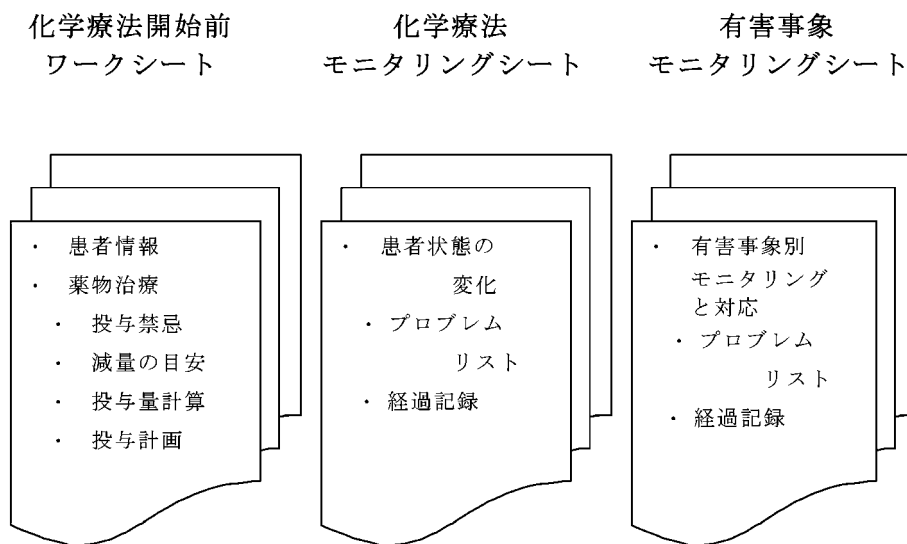


Fig. 2. Composition of Worksheets

Table 4-1. Typical Sample of Worksheet before Chemotherapy

IFM+CDDP+CPT-11 併用療法				第	クール目																																																													
記入日： 年 月 日		投与予定日： 年 月 日																																																																
担当医師：		担当看護師：		担当薬剤師：																																																														
ID：	〔 号室〕		IFM+CDDP+CPT-11 プロトコール																																																															
患者名：	男・女		day 1・2・3・4・8・15																																																															
生年月日	M T S H	年 月 日	歳	イホスファミド	1500 mg/m <sup>2</sup> ↓ ↓ ↓ ↓																																																													
疾患名： <input type="checkbox"/> 非小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> 小細胞肺癌 <input type="checkbox"/> ED <input type="checkbox"/> LD			シスプラチン																																																															
<input type="checkbox"/> 腺 <input type="checkbox"/> 扁平上皮 <input type="checkbox"/> 大細胞 <input type="checkbox"/> その他 ( )			20 mg/m <sup>2</sup> ↓ ↓ ↓ ↓																																																															
Grade： STAGE： T N M (PS )			塩酸イリノテカン																																																															
			60 mg/m <sup>2</sup> ↓ ↓ ↓ ↓																																																															
イホスファミド計算量=1500 mg/m <sup>2</sup> ×体表面積 ( m <sup>2</sup> )			身長	cm	→ 体表面積： m <sup>2</sup>																																																													
● IFM 投与量： mg			体重	kg																																																														
塩酸イリノテカン計算量=60 mg×体表面積 ( m <sup>2</sup> )			Scr ( ml/min)		Ccr ( ml/min)																																																													
● CPT-11 投与量： mg			シスプラチン計算量=20 mg×体表面積 ( m <sup>2</sup> )																																																															
〈シスプラチン、イホスファミド減量の目安〉			● CDDP 投与量： mg																																																															
			□シスプラチンの総投与量： mg																																																															
□投与スケジュール ( 年 月 日開始)			□投与スケジュール ( 年 月 日開始)																																																															
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス (ml/min)</th> <th>CDDP 投与量</th> <th>IFM 投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&gt;60</td> <td>100%</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>30~60</td> <td>50%</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>10~30</td> <td>中止</td> <td>75%</td> </tr> <tr> <td>&lt;10</td> <td>中止</td> <td>50%</td> </tr> </tbody> </table>			クレアチンクリアランス (ml/min)	CDDP 投与量	IFM 投与量	>60	100%	100%	30~60	50%	80%	10~30	中止	75%	<10	中止	50%	①複合糖加電解質維持液 500 ml 10：00 まで			6：00																																													
			クレアチンクリアランス (ml/min)	CDDP 投与量	IFM 投与量																																																													
			>60	100%	100%																																																													
			30~60	50%	80%																																																													
			10~30	中止	75%																																																													
<10	中止	50%																																																																
□副作用によりシスプラチン、イリノテカンを減量する場合は投与量を20~25%減量			②イホスファミド 1 g/V×( )V			6：00																																																												
			5%ブドウ糖液 500 ml (点滴：3時間)			側管より																																																												
〈投与前確認項目〉 =中止・休薬基準= <input type="checkbox"/> 重篤な骨髄抑制なし <input type="checkbox"/> 感染症、発熱、CRP 上昇、感染症の疑いなし <input type="checkbox"/> 下痢なし <input type="checkbox"/> ペントスタチン投与なし <input type="checkbox"/> 白金製剤過敏症なし			③メスナ 100 mg×( )A+400 mg×( )A																																																															
			生食 20 ml																																																															
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>day 1</th> <th>day 8</th> <th>day 15</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>白血球数 3000~12000/mm<sup>3</sup></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>血小板数 70000/mm<sup>3</sup> 以上</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ヘモグロビン 9.0 g/dl 以上</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>AST, ALT 上限の2倍以下</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>総ビリルビン 1.5 mg/dl 以下</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>クレアチニン 1.2 mg/dl 以下</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>クレアチンクリアランス 70 ml/min 以上</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BUN 20 mg/dl 以下</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>心電図正常</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>間質性肺炎、肺繊維症なし</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>重症感染症でない</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>放射線療法施行中でない</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>重篤な過敏症の既往歴なし</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>妊婦、授乳婦でない</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				day 1	day 8	day 15	白血球数 3000~12000/mm <sup>3</sup>				血小板数 70000/mm <sup>3</sup> 以上				ヘモグロビン 9.0 g/dl 以上				AST, ALT 上限の2倍以下				総ビリルビン 1.5 mg/dl 以下				クレアチニン 1.2 mg/dl 以下				クレアチンクリアランス 70 ml/min 以上				BUN 20 mg/dl 以下				心電図正常				間質性肺炎、肺繊維症なし				重症感染症でない				放射線療法施行中でない				重篤な過敏症の既往歴なし				妊婦、授乳婦でない				④ソルビトール加乳酸リンゲル液 500 ml			10：00~14：00
				day 1	day 8	day 15																																																												
白血球数 3000~12000/mm <sup>3</sup>																																																																		
血小板数 70000/mm <sup>3</sup> 以上																																																																		
ヘモグロビン 9.0 g/dl 以上																																																																		
AST, ALT 上限の2倍以下																																																																		
総ビリルビン 1.5 mg/dl 以下																																																																		
クレアチニン 1.2 mg/dl 以下																																																																		
クレアチンクリアランス 70 ml/min 以上																																																																		
BUN 20 mg/dl 以下																																																																		
心電図正常																																																																		
間質性肺炎、肺繊維症なし																																																																		
重症感染症でない																																																																		
放射線療法施行中でない																																																																		
重篤な過敏症の既往歴なし																																																																		
妊婦、授乳婦でない																																																																		
⑤D- マンニトール 300 ml フロセミド 20 mg (点滴投与：30分間)			⑥メスナ 100 mg×( )A+400 mg×( )A			10：00																																																												
			生食 20 ml			側管より																																																												
⑦ウリナスタチン ( ) 万単位 生食 20 ml (静脈内投与)			⑧塩酸アザセトロン (10 mg)			10：30																																																												
			生食 20 ml (静脈内投与)			側管より																																																												
⑨リン酸デキサメタゾン ( mg) 生食 100 ml (点滴静注時間：30分)			⑩シスプラチン 50 mg/V×( )V			11：00																																																												
			+10 mg×( )V			側管より																																																												
⑪塩酸イリノテカン 100 mg/V×( )V +40 mg/V×( )V 生食 250 ml (点滴静注時間：1時間)			生食 100 ml (点滴静注時間：30分)			12：00																																																												
			側管より																																																															
⑫ソルビトール加乳酸リンゲル液 500 ml			⑬メスナ 100 mg×( )A+400 mg×( )A			14：00																																																												
			生食 20 ml			側管より																																																												
⑭ウリナスタチン ( ) 万単位 生食 20 ml (静脈内投与)			⑮複合糖加電解質維持液 500 ml			18：00~20：00																																																												
			⑯ソルビトール加乳酸リンゲル液 500 ml			22：00~ 6：00																																																												
18時尿量 1500 ml/h 以下ならフロセミド 20 mg 静脈投与																																																																		

Table 4-2. Typical Sample of Worksheet before Chemotherapy

IFM + CDDP + CPT-11 併用療法		第	クール目
ID :	〔 号室〕	IFM + CDDP + CPT-11 プロトコール	
患者名 :	男・女	day 1・2・3・4・8・15	
生年月日	M T S H 年 月 日 歳	イホスファミド	1500 mg/m <sup>2</sup> ↓ ↓ ↓ ↓
		シスプラチン	20 mg/m <sup>2</sup> ↓ ↓ ↓ ↓
		塩酸イリノテカン	60 mg/m <sup>2</sup> ↓ ↓ ↓
《患者への説明項目》		IFM + CDDP + CPT-11 併用療法的主要副作用	
説明日 :	年 月 日	臨床検査・所見	出現時期 (最低値)
<input type="checkbox"/> 薬剤の使用目的, 特徴		嘔気・嘔吐	1~6 時間 白血球減少 7~28 日
<input type="checkbox"/> 投与スケジュール		過敏症 (ショック)	数分~1 時間 好中球減少 1~2 週間
<input type="checkbox"/> 治療中の注意点		末梢神経障害	3~5 日 赤血球減少 2 週間前後
<input type="checkbox"/> 副作用の発現時期・初期症状		下痢	7 日~ 血小板減少 10~19 日
		中枢神経系	1~5 日 肝機能障害
		間質性肺炎	腎機能障害
			出血性膀胱炎
〈使用に関する注意〉			
<input type="checkbox"/> 他ルート薬剤との配合変化なし			
【シスプラチン】			
<input type="checkbox"/> 他の抗腫瘍薬とは混注しない			
<input type="checkbox"/> アミノ酸輸液との配合は避ける			
<input type="checkbox"/> Hydration の確認			
<input type="checkbox"/> 投与前, 1000~2000 ml の適当な輸液を 4 時間かけて投与			
<input type="checkbox"/> 投与時に投与量に応じて 500~1000 ml の生食またはブドウ糖・食塩液に混和し, 2 時間以上かけて点滴投与			
<input type="checkbox"/> 投与終了後, 1000~2000 ml の適当な輸液を 4 時間以上かけて投与			
<input type="checkbox"/> 100 ml/hr の尿量を確保する, 必要に応じてマンニトール, フロセミドを投与			
<input type="checkbox"/> シスプラチンとアミノグリコシド系抗生物質, 塩酸バンコマイシン, アムホテリシン B, フロセミド, ピレタニドと併用 (毒性が増強)			
<input type="checkbox"/> シスプラチンとフェニトイン併用 (フェニトインの血中濃度を低下するおそれあり)			
<input type="checkbox"/> 総投与量確認 (300 mg/m <sup>2</sup> を越えると聴覚・末梢神経毒性の発現頻度が高くなる)			
【イホスファミド】			
<input type="checkbox"/> アロプリノールと併用 (骨髄抑制が増強)			
<input type="checkbox"/> フェノバルビタールと併用 (イホスファミドの作用増強)			
<input type="checkbox"/> インスリン, SU 剤併用 (作用増強)			
<input type="checkbox"/> 出血性膀胱炎の予防に 2 日目以降も水分を十分に摂る			
<input type="checkbox"/> メスナはイホマイド 1 日量の 20% 相当量を投与			

Table 5. Typical Sample of Monitoring Sheet during Chemotherapy

IFM+CDDP+CPT-11 併用療法					第	クール目					
ID : [ 号室]					IFM+CDDP+CPT-11 プロトコール						
患者名 : 男・女					day 1・2・3・4・・・8・15						
生年月日 M T S H 年 月 日 歳					イホスファミド	1500 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	
					シスプラチン	20 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	
					塩酸イリノテカン	60 mg/m <sup>2</sup>	↓			↓	↓
《経過記録》 クール開始日 年 月 日											
日付 (経過日数)	/ (0)	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	
特記事項 薬剤 腫瘍マーカー 所見 など											
過敏症											
悪心・嘔吐											
末梢神経障害											
関節痛・筋肉痛											
便秘											
発熱											
白血球 /mm <sup>3</sup>											
赤血球 /mm <sup>3</sup>											
Hb g/dl											
血小板 /mm <sup>3</sup>											
AST IU/l											
ALT IU/l											
総ビリルビン mg/dl											
BUN mg/dl											
クレアチニン mg/dl											
対処方法は、ケア計画の有害反応の項を参照 《プロブレムリスト》  # 1 # 2 # 3 # 4 # 5					《ケアの実施》						

Table 6. Typical Sample of Monitoring Sheet for Adverse Reaction

有害事象対策：下痢												
患者名：	男・女	ID：	(                      号室)	生年月日	M	T	S	H	年	月	日	歳
下痢の重症度評価 (Common Toxicity Criteria)												
grade 0~1	有害反応なし，排便回数の増加；2~3 回/日											
grade 2	排便回数の増加；4~6 回/日，夜間便，中程度の腹痛											
grade 3	排便回数の増加；7~9 回/日，便失禁，重度の腹痛											
grade 4	排便回数の増加；1 日 10 回以上，肉眼的血便，要輸液											
《対応策》					⑦タンナルビン®投与							
①水分，電解質の補給					⑧ビオラクチス®投与							
②経口アルカリ化と排便コントロールを実施					⑨サラゾピリン®投与							
③ロペミン®投与					⑩半夏瀉心湯®投与							
④フェロベリン®投与												
⑤ビオスリー®投与												
⑥ビオフェルミン®投与												
《経過記録》      クール開始日                      年                      月                      日                      (                      クール目)												
日付 (経過日数)	/ (0)	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	/ ( )	
排便回数 (回/日)												
性状 (水様・固形)												
量 (多い・少ない)												
痔 (有・無)												
出血 (有・無)												
食事摂取 (良・悪)												
排尿障害												
消化不良												
腹痛												
倦怠感												
食欲不振												
悪心・嘔吐												
《プロブレムリスト》						《ケアの実施》						
# 1												
# 2												
# 3												
# 4												
# 5												



Table 7. Number of Extractions of a Pharmaceutical Problem and Contents

	介入群		対照群	
	前期 (%)	後期 (%)	前期 (%)	後期 (%)
アレルギー・副作用歴	0	6 (1.8)	1 (1.0)	3 (4.7)
代替治療	0	0	3 (3.0)	1 (1.6)
不必要な薬物治療	1 (0.7)	1 (0.3)	0	2 (3.1)
薬物治療の不実施	22 (15.6)	23 (7.0)	14 (13.9)	4 (6.3)
薬物の選択及び投与方法	5 (3.5)	1 (0.3)	11 (10.9)	2 (3.1)
効果不十分	0	0	1 (1.0)	3 (4.7)
有害事象の発現又は可能性	99 (70.2)	268 (81.5)	55 (54.5)	39 (60.9)
相互作用の発現又は可能性	0	0	1 (1.0)	0
経済的問題	1 (0.7)	4 (1.2)	0	0
患者認識不足	13 (9.2)	26 (7.9)	15 (14.9)	10 (15.6)
総抽出数	141	329	101	64
抽出数/患者1人	2.0±0.17	4.3*±0.27	1.5±0.15	1.4±0.19

\*  $p < 0.05$  the former period vs the latter period. Mean±S.E.

Table 8. Number of Interventions by Pharmacists

	介入群		対照群	
	前期 (%)	後期 (%)	前期 (%)	後期 (%)
医師への介入	112	147	44	26
有害事象への投与管理	89	105	19	11
新たな投与計画	12	20	12	4
投与中止	5	7	4	4
投与量変更	2	8	1	3
薬の変更	0	3	3	2
投与方法変更	1	0	1	0
その他	3	4	4	2
患者への介入	22	58	15	8
看護師への介入	2	8	3	2
総介入件数	136	213	62	36
介入件数/患者1人	2.0±0.21	2.8*±0.23	0.90±0.13	0.80±0.15

\*  $p < 0.05$  the former period vs the latter period. Mean±S.E.

た。

**2-2. 薬剤師の介入** 薬剤師の介入件数とその内容を Table 8 に示す。患者1人当たりの介入件数は、対照群においては前後期で有意差がみられないのに対し、介入群では、介入群前期が  $2.0 \pm 0.21$  に対し介入群後期では  $2.8 \pm 0.23$  であり、介入群後期の方が1.4倍と有意 ( $p < 0.05$ ) に多かった。介入群後期の医師への介入は、147件、患者への介入は213件、看護師への介入は8件であり、前期と比べていずれも増加した。薬剤師の医師への提案に対する医師の受け入れ率は介入群前期99.1%、介入群後期98.6%、対照群前後期100%であった。医師へ

の提案によって、患者状態が改善若しくは患者状態維持が90%以上を占め、評価不能な場合を除くと状態が悪化した患者はみられなかった。

悪心・嘔吐に着目して介入群の前後で grade を比較した結果を Table 9 に示す。悪心・嘔吐の grade において、介入群前期に対して介入群後期の方が有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した。

**2-3. 薬剤管理指導業務実施回数** 薬剤管理指導業務の総実施回数と、総実施回数を患者数で除して求めた患者1人当たりの実施回数を Table 10 に示す。患者1人当たりの薬剤管理指導業務実施回数は、対照群においては前後期で有意差がみられない

Table 9. Grade of Nausea and Vomiting

Grade <sup>a)</sup>	介入群	
	前期	後期
0	2	16*
1	19	14*
2	1	3
3	0	2

\*  $p < 0.01$  the former period vs the latter period. a) The degree classification of nausea and vomiting according to Common Toxicity Criteria.

Table 10. Number of Pharmaceutical Managements

	介入群		対照群	
	前期	後期	前期	後期
総実施回数	585	762	376	215
実施回数/ 患者1人	8.5±0.44	9.9*±0.38	5.4±0.31	4.8±0.26

\*  $p < 0.05$  the former period vs the latter period. Mean±S.E.

Table 11. Total Time of Individual Pharmaceutical Management (Min)

	介入群		対照群	
	前期	後期	前期	後期
総業務時間	78±4.0	111*±6.0	40±2.2	35±1.8
中堅薬剤師		80±4.3		
新人薬剤師		147**±8.7		

\*  $p < 0.01$  the former period vs the latter period. \*\*  $p < 0.01$  experienced pharmacist vs newcomer pharmacist. Mean±S.E.

のに対し、介入群では、介入群前期が  $8.5 \pm 0.44$  回に対し介入群後期では  $9.9 \pm 0.38$  回であり、介入群後期の方が 1.2 倍と有意 ( $p < 0.05$ ) に多かった。

**2-4. 薬剤管理指導業務時間** 患者 1 人当たりの総業務時間を Table 11 に示す。

患者 1 人当たりの総業務時間は、対照群においては前後期で有意差がみられないのに対し、介入群では、介入群前期が  $78 \pm 4.0$  分に対し介入群後期では  $111 \pm 6.0$  分であり、介入群後期の方が 1.4 倍と有意 ( $p < 0.01$ ) に多かった。介入群後期では 2 名の薬剤師が業務を行っており、両者の患者 1 人当たりの総業務時間は、中堅薬剤師の  $80 \pm 4.3$  分に対し新人薬剤師は  $147 \pm 8.7$  分であり、新人薬剤師の方が 1.8 倍と有意 ( $p < 0.05$ ) に多かった。

## 考 察

POS による標準ケア計画<sup>1)</sup>とワークシートの利用<sup>9)</sup>は業務の一定の質の確保と効率化及び臨床薬剤教育に対して有効であるとされている。しかし、標準ケア計画とワークシートを融合し実践的な行動指針とした報告はみられない。今回構築した薬学的管理手法はこの両者を一体化し、系統的な業務指針及び記録となった。さらに、薬学的管理手法を入院患者に適用することにより、薬剤管理指導業務の包括的な評価が可能となった。

若杉ら<sup>16)</sup>は、医療における薬剤師の貢献を明確に主張するためには、薬学的介入の定量的評価を早急に行う必要があるとしている。わが国では、これまで薬学的介入を包括的に定量的評価した報告はみられない。外国においては、薬剤師の介入評価が実施されている。<sup>17-20)</sup> 本研究では、外国における評価基準を用いて、構築した薬学的管理手法を業務に導入しその有用性を定量的に評価した。

わが国における薬剤管理指導業務内容は、具体的に系統化された業務指針が作成されておらず、個々の薬剤師の能力に委ねられている現状がある。また、新たな治療法の開発や業務体制の変化などの様々な医療環境の変化が研究結果に影響を及ぼす可能性がある。これらの影響度を考慮するために同時期に対照群を設定した上で、薬剤師の介入による前後比較を行うプロトコールとした。その結果、対照群の前後において薬学的問題点の抽出数や薬剤師の介入件数などに変化がみられないことから、本研究期間中においては薬剤師の業務内容及び診療体制の変化などによる影響はなく、介入前後の評価が可能であると考えられる。

患者 1 人当たりの薬学的問題点の抽出数と薬剤師の介入件数は介入群前期と比較して介入群後期はともに有意に増加した。介入群後期における薬学的問題点の抽出内容は「有害事象の発現又は可能性」が約 80% を占め、化学療法による有害事象への着目の割合が高いことが示された。この増加は、ワークシートを用いることにより、従来は見過ごされていた問題点が数多く抽出された結果であると考えられる。薬剤師の介入は、医師、患者、看護師へのいずれも増加し、その内容は患者状態の十分な把握に基づく有害事象への対応等の投与管理に加えて、処方

設計, 患者指導及び看護師との連携にも介入の焦点が広がったことが示された。われわれと同様の介入基準を用いて評価している諸外国における成績では, 薬剤師の提案に対する医師の受け入れ率は 87%—99%と報告されている。<sup>17-20)</sup> われわれの提案の医師への受け入れ率はいずれも 98%以上であり, 医師との十分なコミュニケーションの下で介入が実施された。薬剤師の介入により患者状態改善又は維持が 90%以上を占め, 特に, 代表的な有害事象の 1つである「悪心・嘔吐」のグレードは, 介入前に比べて介入後が低下した。このことは, 患者への具体的貢献度を示す 1つの例であると考えられる。対照群の前後期との間には薬学的問題点の抽出数, 介入件数とも変化がなく, 介入群の前後期において年齢, 入院期間, 診断, STAGE にも変化がみられないことから, 研究期間中の診療内容の変化による影響はみられないと考えられる。したがって, 薬学的管理手法の導入により患者状態を理解した上での有害事象への対応を中心に大きな役割を果たし, 薬剤管理指導業務の質の向上が持たせられたと考えられる。

患者 1 人当たりの薬剤管理指導業務実施回数は介入群前期と比較して介入群後期は有意に増加した。このことは, 有害事象の発現の確認やその対応などを中心としてよりきめ細かく患者に対応した結果であると考えられる。

患者 1 人当たりの総業務時間は, 介入群前期と比較して介入群後期は 1.4 倍と有意に増加した。介入群後期では 2 名の薬剤師が業務を行ったため, それぞれの薬剤師について比較すると, 中堅薬剤師では前後で比較しても差はなく, 新人薬剤師は中堅薬剤師に対し有意に多かった。このことは, 導入準備期間が短かったことによる新人薬剤師の業務経験不足が考えられるが, この問題は業務習熟度の向上による業務効率の改善により解決可能と考えられる。

本研究では, 薬剤管理指導業務における薬剤師の貢献度を薬学的問題点の抽出数と薬剤師の介入件数によって包括的に示した。また, 標準ケア計画とワークシートを一体化した薬学的管理手法は, 薬剤管理指導業務の質の向上とともに効率性も十分期待できると考えられる。今回の研究期間は短期であったが, さらに長期に渡り経済的な貢献度においても評価する必要もあると考えられる。

今後は他疾患にも同様の手法を用いて応用し体系化を図り, また, 薬学的管理手法をデータベース化し, 他の医療情報システムとの連携による有効利用を図ることが重要と考えられる。

## REFERENCES

- 1) Hayakawa T., Tamura H., Ozasa Y., Ooura K., Hayashi M., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **32**, 175-179 (1996).
- 2) Hayakawa T., Tamura H., Ozasa Y., Ooura K., Hayashi M., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **32**, 301-305 (1996).
- 3) Hayakawa T., "Standard Care Plan by Problem Oriented System," Jiho, Tokyo, 1997.
- 4) Jpn. Soc. Hosp. Pharm., "The Ideals of Pharmaceutical Managements for Patient Care," Jiho, Tokyo, 1998.
- 5) Jpn. Soc. Hosp. Pharm., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **38**, 1031-1036 (2002).
- 6) Kubo T., Kaji M., Tsuji S., Asakura S., Higuchi K., Mukai E., Tsukamoto T., Morita S., *Yakugaku Zasshi*, **121**, 221-232 (2001).
- 7) Kazuko H., Kubo T., Tsuji S., Mukai E., Tsukamoto T., Morita S., *Yakugaku Zasshi*, **119**, 710-730 (1999).
- 8) Ishizaka T., Mukai J., Sakaguchi K., Asaka S., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **39**, 1261-1264 (2003).
- 9) Tanaka M., Orii T., Kawaguchi N., Kondou Y., *Yakugaku Zasshi*, **122**, 573-578 (2002).
- 10) Tamura T., "Manual for Adverse Reaction of Cancer Therapy," Nankodo, Tokyo, 2003.
- 11) Kurihara M., Sasaki M., "Handbook of Management for Adverse Reaction of Cancer Therapy," Sentanigakusya, Tokyo, 2002.
- 12) Japanese Society for Palliative Medicine, "Guideline for Cancer Pain Management," Shinkoukoueki, Tokyo, 2000.
- 13) Japan Clinical Oncology Group: (<http://www.jcog.jp/>), JCOG, 17 September, 2001.
- 14) ASHP, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **50**, 1720-1723 (1993).
- 15) ASHP, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **53**, 1713-1716 (1996).
- 16) Wakasugi H., Nakakiri M., Ishii A., Kaneko I., Takahashi I., Yano I., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 415-420 (2003).

- 
- 17) Leape L. L., Cullen D. J., Clapp M. D., Burdick E., Demonaco H. J., Erickson J. I., Bates D. W., *JAMA*, **282**, 267–270 (1999).
  - 18) Lee A. J., Boro M. S., Knapp K. K., Meier J. L., Korman N. E., *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **59**, 2070–2077 (2002).
  - 19) Mutnick A. H., Sterba K. J., Peroutka J. A., Sloan N. E., Beltz E. A., Sorenson M. K., *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **54**, 392–396 (1997).
  - 20) Waddell J. A., Solimando Jr. D. A., Strickland W. R., Smith B. D., Wray M. K., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **38**, 451–456 (1998).