がん化学療法におけるレジメン別疑義照会の検討

近藤多実子*, 神杉香代子, 青山 剛, 角田 尚, 庄司大悟,
陳 紫玉, 式部さあ里, 川上和宜, 濱 敏弘
財団法人癌研究会有明病院薬剤部

Analysis of Inquiries Concerning Cancer Chemotherapy for Individual Regimens

Tamiko Kondo*, Kayoko Kamisugi, Takeshi Aoyama, Takashi Tsunoda, Daigo Shouji,
Shigyoku Chin, Sari Shikibu, Kazuyoshi Kawakami and Toshihiro Hama

*Department of Pharmacy, Japanese Foundation
for Cancer Research Cancer Institute Hospital*

[Received January 9, 2009]
[Accepted June 1, 2009]

At the time of introduction of the electronic medical records system, we introduced additional systems such as those for chemotherapy regimen registration and prescription inspection in order to carry out cancer chemotherapy treatments safely.

Later, on conducting an investigation of 139,615 prescriptions for injectable agents from September 2006 to August 2007, we found that our systems had reduced the numbers of inquiries such as those concerning omissions and overdosage. There were 407 inquiries concerning the 16,287 anticancer agent prescriptions among them and they uncovered prescribing errors such as selection of wrong regimens and making mistakes in cycle counts, that could have led to medical malpractice. We also found that inquiry rates were higher for breast cancer and colorectal cancer regimens.

Our findings indicated that mechanical prescription checking systems alone are not sufficient for ensuring safe treatment with anticancer agents and therefore the checking of prescriptions by pharmacists is considered to be very important.

Key words anticancer agent, cancer chemotherapy, prescription checking, regimen, pharmacist, inquiries

緒 言

1980年代のプラチナ系抗がん薬の登場, 1990年代のタキサン系抗がん薬の登場, そして2000年代になってからの分子標的治療薬の登場で, がん化学療法による治療成績が著しく向上し, 患者の生存率やQOLの向上をもたらしている。しかし一方で, 抗がん薬治療は重篤な血液毒性, 消化器症状, アレルギーなどが高頻度で発生する。また, 分子標的治療薬においては, 従来の抗がん薬とは異なる重篤な副作用が発現している。抗がん薬の選択, 投与量, 投与間隔を誤ると, 重大な事故につながりかねない¹⁾。薬剤師が専門性を生かし, 抗がん薬の適正使用と安全管理の両面から積極的にシステム構築に関与することが求められている²⁾。

癌研究会有明病院(以下, 当院と略す)では, 2005年4月より電子カルテシステムを導入し, 抗がん薬注射剤の

オーダーは, 個別に薬剤を選択するのではなく, がん種と登録されたがん化学療法レジメン(以下, レジメンと略す)を選択する方式を採用している。レジメンを選択すると, 支持療法薬を含む一連の薬剤が展開されるとともに, 休薬完了日まで他のレジメンを選択できなくしている。当院では, これをパスレジメンと称している。このシステムの導入により, 正確かつ効率的に処方できるようになった。手書き処方せんの場合に起こっていた用法の記載忘れや, 薬剤の規格に関する疑義照会はほぼ根絶することができた。また, 処方鑑査システムの導入によって, 過量投与や重複投与についてもある程度チェックできるようになった³⁾。しかし, 上記システム導入後も依然として抗がん薬注射処方に関して, 疑義照会が行われている。

がん化学療法における疑義照会についてはこれまでに医療経済学的検討^{4, 5)}や, 無菌調製担当薬剤師と病棟担当薬剤師による疑義照会内容の比較分析⁶⁾などが報告され

* 江東区有明3 10 6; 3 10 6, Ariake, Koto-ku, Tokyo, 135 8550 Japan

ている。しかしながら、がん化学療法をレジメン別という観点から疑義照会を検討した報告はこれまでにない。

そこでわれわれは、電子カルテシステム導入後もなお発生するがん化学療法に関する疑義照会について、その内容を8項目に分類し、調査、比較を行った。

さらに、疑義照会方法の検討も行った。通常、レジメンに基づく処方鑑査を行い、疑義照会を行う場合、鑑査をした薬剤師が電話連絡にて問い合わせを行ってきた。今回の調査結果から、疑義照会の件数が多かった消化器科と乳腺科については、鑑査を行った薬剤師は病棟と外来治療センター(ATC: Ambulatory Therapy Center)に常駐している薬剤師へ照会内容を伝え、病棟常駐薬剤師からその場にいる医師へ直接疑義照会を行うことにした。その後の疑義照会件数の変化についても評価を行った。

対象および方法

1. 調査期間と方法

2006年9月から2007年8月までの1年間の疑義照会内容をレジメン別に集計した。

また、病棟常駐薬剤師が直接疑義照会を行うこととした後の、2008年2月から2008年4月までの3カ月間の疑義照会内容をレジメン別に集計し比較した。

2. 疑義照会内容の分類

パスレジメンに登録されている、プレメディケーション、ポストメディケーションなどの支持療法薬や、ハイドレーションなどの輸液に関する疑義照会も抗がん薬にかかわる疑義照会として集計した。

疑義照会の内容は コース数のカウント間違い、投与量、プレメディケーション・ポストメディケーション、休薬期間、レジメン選択、重複処方、規定コース数の超過、および その他の8項目に分類した。

医師が実際の実施コース数とは違うコース数で処方した場合を「コース数のカウント間違い」、総コース数や、総投与量に上限がある薬剤(リツキシマブ注や、ドキソルビシン注、ブレオマイシン注など)を含むレジメンに規定されているコース数を超えての処方を、「コース数の超過」として集計した。

3. 疑義照会方法

通常は、処方鑑査を行った薬剤師から、医師へ直接電話にて問い合わせを行っている。

疑義照会方法の検討後、消化器科と乳腺科への問い合わせは、処方鑑査を行った薬剤師から病棟やATCに常駐している薬剤師へ連絡し、病棟薬剤師が医師に直接会って疑義照会を行った。

結 果

1. 2006年9月から2007年8月

1) 処方せん枚数と疑義照会件数

対象期間内の全注射処方せん枚数は139,615枚であり、そのうち抗がん薬注射処方せんは16,287枚(11.6%)であった。この期間の疑義照会件数は715件であり、抗がん薬注射に関する疑義照会は407件(56.9%)を占めた。

2) レジメン別の処方件数と疑義照会率

2006年9月から2007年8月までのレジメン別処方件数と疑義照会率を図1に示す。主なレジメンはwPAC療法3,381件、HER療法3,200件、FOLFOX4療法2,470件であった。処方件数に対する疑義照会率をみると、上位3レジメンは、GEP療法(6.5%)、G-sy療法(5.4%)、FOLFOX4療法(3.9%)であった。

3) 抗がん薬注射処方における疑義照会

抗がん薬注射処方の疑義照会407件の内容を図2に示す。最も多いのは、コース数のカウント間違いであり、287件(71%)を占め、次いで投与量59件(15%)であり、プレメディケーション・ポストメディケーション21件(5%)を加えた上位3つで全体の91%を占めた。そのほかに休薬期間、レジメン選択、重複処方、規定コース数の超過などに関する照会があった。事例については表1に示す。

4) コース数のカウント間違いにおける疑義照会

コース数のカウント間違い287件をレジメン別に図3に示す。FOLFOX4療法81件(28%)、wPAC療法31件(11%)、G-sy療法34件(8%)、FOLFIRI療法23件(8%)、HER療法22件(8%)であった。

5) GEP療法、G-sy療法、FOLFOX4療法における疑義照会

疑義照会率が高い上位3レジメンを図4に示す。

GEP療法では処方件数124件のうち、疑義照会は8件(6.5%)であり、その内容はコース数のカウント間違い7件、投与量1件であった。

G-sy療法では処方件数702件のうち、疑義照会は38件(5.4%)であり、その内容はコース数のカウント間違い34件(89%)、投与量2件(5%)、休薬期間1件(3%)、重複処方1件(3%)であった。

FOLFOX4療法では処方件数2,470件のうち、疑義照会は97件(3.9%)であり、その内容はコース数のカウント間違い81件(84%)、投与量13件(13%)であった。そのほかはプレメディケーション・ポストメディケーション、休薬期間、レジメン選択に関する疑義照会があった。

6) wPAC療法の疑義照会数の比較

当院では、wPAC療法は進行再発がんまたは、術前術後補助化学療法として用いられているwPAC療法の疑義照会について、それぞれの疑義照会件数の比較を行った。2006年9月から2007年8月の1年間のwPAC療法

図1. 2006年9月から2007年8月におけるレジメン別の処方件数と疑義照会率

図2. 抗がん薬注射における疑義照会の内容(n = 407 件)

の疑義照会 35 件のうち、進行再発 25 件(71%)、術前術後補助 10 件(29%)であった。

2. 疑義照会件数の変化

消化器科と乳腺科に常駐する薬剤師から医師へ直接の

疑義照会を実施した前後での件数の変化を図5に示す。2006年9月から2007年8月の12カ月間に消化器科では、平均で12.8件/月の疑義照会を行っていたが、2008年2月から4月の3カ月間では6.7件/月に減少した。また、乳腺科でも8.8件/月から3.5件/月に減少した。

表 1. ファーマシューティカルケア事例

疑義照会分類	がん種	レジメン名	疑義照会前	疑義照会内容	疑義照会后
投与量	悪性リンパ腫	DHAP	シタラビン注2g/m ² を80%量で1日2回の処方であった。	当レジメンは通常2g/m ² を1日2回投与するが、70歳以上の場合は1g/m ² を1日2回投与すると規定されている。これに従うと当患者は75歳であり、過量投与となる。	シタラビン注1g/m ² を1日2回に変更となった。
	悪性リンパ腫	hyper CVAD	前コースと抗がん薬の投与量が同じであった。	当院では10%以上の体重変動がある場合、最新の体重を用いた体表面積で投与量を再計算すると規定がある。	最新の体表面積で再計算された投与量に変更となった。
プレメディケーション・ポストメディケーション	乳がん	CAF	デキサメタゾン注20mgの処方であった。	当患者は糖尿病のため前コースまではプレメディケーションのデキサメタゾン注が8mgに減量されているが、今回は通常のパス通りの20mgであった。	デキサメタゾン注8mgへ減量となった。
	悪性リンパ腫	R-CHO	制吐剤なしの処方であった。	当患者は胃潰瘍のため、プレドニゾン注の処方が削除となっている患者で、一緒に処方されている制吐剤も削除されていた。	追加で制吐剤グラニセトロン注が処方となった。
休薬期間	直腸がん	FOLFOX4	FOLFOX4療法からのレジメン変更で、12日間の休薬後にLow dose FP療法開始の処方であった。	フルオロウラシル注が重複するので14日以上以上の休薬が必要である。	Low dose FP療法は投与延期となった。
レジメン選択	乳がん	3wDOC	EtOH溶解の3wDOC療法のレジメンが選択されていた。	当患者はエタノールにアレルギーがあり、前コースまでは3wDOC療法(EtOH禁)のレジメンで、生理食塩液で溶解していた。	前コース同様3wDOC療法(EtOH禁)へレジメン変更となった。
	胃がん	3wDOC	TS-1/DOC併用療法のレジメンが選択されていた。	当患者は胃がん術後で、前コースよりTS-1 ® カプセル中止し、3wDOC単独療法に治療変更となっている。	前コース同様3wDOC単独療法へレジメン変更となった。
	胃がん	CPT-11/CDDP	食道がんのCPT-11/CDDP療法のレジメンが選択されていた。	当患者は食道がんでなく、胃がんである。食道がん、胃がんともに投与薬剤、投与量は同じであるが、休薬期間やコース数の規定が異なる。	胃がんのCPT-11/CDDP療法へレジメン変更となった。
	大腸がん	FOLFOX4	FOLFOX6療法のレジメンが選択されていた。	前コースのFOLFOX4療法において、オキサリプラチン注を投与中、アレルギーのため投与中止となっていた。FOLFOX6療法が処方された経緯は電子カルテに「FOLFOX6,12コースを術後施行する」と記載があり、それにより他の医師が「FOLFOX6を12コース施行だと思い込み、処方してしまった。カルテの記載はFOLFOX4を術後に6～12コース施行する」という意味であった。	FOLFIRI療法へレジメン変更となった。
	原発不明がん	CPT-11/CDDP	非小細胞肺がんのCPT-11/CDDP療法のレジメンが選択されていた。	当患者は原発不明がんで小細胞肺がんを疑われるため、前コースまでは小細胞肺がんのCPT-11/CDDP療法が実施されていた。投与薬剤は同様だが、CPT-11の投与量は小細胞肺がん60mg/m ² 、非小細胞肺がん80mg/m ² である。	前コースと同様の小細胞肺がんのレジメンへ変更となった。
規定コース数超過	悪性リンパ腫	リツキサン	リツキサンが9コース目の処方であった。	リツキサンは8コースまでという総コース数の規定がある。	9コース目は中止となった。

図3 .コース数のカウント間違いにおける疑義照会(n = 287)
～レジメン別割合～

考 察

今回の調査により、抗がん薬注射処方に関してはレジメンコース数のカウント間違いに関する疑義照会が最も多かった。図2に示すようにレジメン別にみると、FOLFOX 4療法、G-sy療法、FOLFIRI療法、HER療法など進行再発がんのみ用いられるレジメンが、進行再発がんだけでなく術前術後補助化学療法でも用いられるwPAC療法、CAF療法、TCb療法などのレジメンに比較して、コース数のカウント間違いが多くみられた。例えば、処方件数が最も多いwPAC療法の疑義照会は進行再発がん71%、術前術後補助化学療法29%の割合であった。進行再発がんを用いるレジメンでのコース数に関する疑義照会が多いのは、進行再発がんでの化学療法は延命や患者のQOL改善を目的としているため、術前術後補助化学療法に比べ、患者の体調により投与量が調節されることも多く、投与直前に投与延期となることが多いためである。このため、コース数のカウントが訂正されないと実施コース数と異なり、疑義照会の割合が高くなったと考えられる。

コース数のカウント間違いが最も多かったFOLFOX 4療法は、処方件数も2,470件と多いうえ、骨髄機能抑制やオキサリプラチンの副作用である末梢神経障害やアレルギーといった理由から、投与延期となることが多いレジメンである。さらに、末梢神経障害やアレルギーは、コース数を重ねると起こりやすいことが報告されている⁷⁾。コース数を正確にカウントしていくことは、副作用が起こりやすい時期を把握することに役立ち、患者に副作用が起こりやすい時期を指導する際に有用である。

また、コース数のカウントは総コース数や、総投与量に上限規定がある薬剤が含まれるレジメンの管理にも有効である。

当院薬剤部では、処方鑑査時、患者ごと作成している薬歴ファイルのカレンダーにコース数を記載し、確認を行っている。実際に実施されたコース数と異なるコース数が処方された場合、医師へ疑義照会を行っている。

当院の電子カルテシステムでは、レジメンを選択することで抗がん薬だけでなく支持療法薬も含めて展開されるため、医師が手入力で薬剤を処方することはないが、コース数は例外であり、自動的にカウントされずに実施したコース数を医師が手入力しなくてはならない。投与延期となって処方が削除された場合、次回処方時にコース数は自動的に反映されない。このため、投与延期となった場合に、コース数のカウント間違いが起きていると考えられる。医師は電子カルテの使用法の説明を十分に受けている。しかし、新人医師だけでなく、経験豊富な医師もミスを起こしていることから、今後、コース数は実施確定または、実施終了時の入力データをもとに、自動的にカウントされるようなシステムの改善が望まれる。

過量投与に関する疑義照会では、体表面積から計算される上限値を超えた投与量による照会はなかった。これは系統的に制御がかけられているためである。当院のシステムでは、患者の体表面積からレジメンで規制する100%用量が自動計算される。そのため、登録量の100%を超える処方できない仕様となっている。このため、上限値を超えた投与量による照会はなかった。しかし、前コースにおいて骨髄機能抑制などのため投与量を80%量へ減量したにもかかわらず、今回のコースでは再び減量前の投与量で処方された事例など薬歴チェックにより、過量投与を未然に防いだケースがみられた。このような副作用や年齢規定による減量などのチェックは、現在のシステムでは限界があり、薬歴による薬剤師のチェックが必要である。そこで薬剤部では、毎回、投

図4. レジメン別の疑義照会内容

与量を薬歴ファイルに記録を残し、薬歴管理を行っている。前コースまでの投与量と照合し、投与量が変わった場合、医師に処方量の確認を行い投与量の間違いによる医療事故を未然に回避している。

さらに、薬剤師によるチェックにより件数は少ないが、表1に示すような適応レジメンの選択間違いを発見できた。電子カルテシステム導入前にはなかったミスである。レジメン選択間違いは重大な医療事故につながりかねない。このため、当院の薬剤部では、初回レジメンが処方されたとき、薬歴ファイルへ患者のがん種とレジメン名を記載している。1コース目では小細胞肺がんのCPT 11/CDDP療法を行っていた患者に2コース目では非小細胞肺がんのレジメンが選択されていたという事例があった。投与薬剤は同じだが、イリノテカン注の投与量は小細胞肺がん 60 mg/m²、非小細胞肺がん 80 mg/m²

と異なっている。医師へ疑義照会し、前回同様に小細胞肺がんのレジメンへ変更となった。これは、患者ごとに薬歴管理、レジメンの照合がなされなければ発見が困難な事例である。この事例から、薬剤師が処方鑑査時に投与量や、休薬期間、コース数などの確認だけでなく、がん種も確認することが重要であると考えられる。今後、がん登録時のがん種を反映し、患者のがん種とは異なるレジメンが選択されたときにエラーが表示されるようなシステムの変更が望まれる。

また、疑義照会内容をレジメン別に分類すると、全疑義照会の上位5レジメンが消化器科と乳腺科で用いられているレジメンであることがわかった。この結果から、まず初めに疑義照会件数の多かった消化器科と乳腺科の医師へ疑義照会の方法を変更した。すなわち、注射室勤務の薬剤師が電話による疑義照会をするのではなく、病棟

図5. 常駐薬剤師介入前後での疑義照会件数の変化

とATCに常駐する担当薬剤師が、直接医師に疑義照会を行うこととした。抗がん薬の処方鑑査は、投与日の前日までに実施するためこの方法が成立する。また、カンファレンス等で薬剤師が疑義照会内容を報告し入力時の注意喚起を行った。これにより、疑義照会の月平均件数は消化器科が12.8件から7.7件、乳腺科が8.8件から4.5件へとそれぞれ約半数に減少した。この結果から、医師に直接会って疑義照会を行う方法や、カンファレンスで注意喚起を行うことは有効であったといえる。電話による疑義照会は、お互いの顔とその場の状況が見えず一方的になりがちであるが、病棟薬剤師が医師に直接問い合わせることで、疑義照会件数減少へつながったと考えられる。今後は消化器科、乳腺科だけでなくほかの診療科でも行っていく予定である。また、院内の安全管理委員会などで今回の疑義照会内容の検討結果を報告し、注意喚起を行っていく予定である。

疑義照会件数は減少したが、ゼロにはならず、システムチェックだけでは対応できない処方ミスもあることから、患者ごとに紙ベースの薬歴ファイルを用いて行う処方鑑査は非常に重要であると考えられる。

引用文献

- 1) 持永早希子, 松永尚, 江本晶子, 平野和裕, 田崎正信, 齋田哲也, 土肥佐和子, 佐藤清治, 末岡榮三朗, 末岡尚子, 林真一郎, 藤戸博, がん化学療法における医療過誤

予防への Failure Mode and Effects Analysis(FMEA)の応用, 医療薬学, **10**, 1050-1058 (2006).

- 2) 桜田宏明, 森田和彦, 青山佳晃, 北村邦朗, がん化学療法レジメン認定分会の取り組みと薬剤師の役割, 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 677-680 (2007).
- 3) 高橋郷, 川上和宜, 青山剛, 平岡知子, 白井健之, 今田洋司, 杉山肇, 樋口秀太郎, 杉崎崇人, 安藤花留, 芳賀洋子, 柴田佳子, 近藤智恵子, 中村安生, 濱敏弘, 電子カルテシステムを用いたがん化学療法の処方監査の確立, 日本医薬品情報学, **9**, 17-24 (2007).
- 4) 宮田広樹, 片山志郎, 西澤光代, 本城和義, 輪湖哲也, 伊勢雄也, 腹子あきこ, 若林恵子, 古賀美帆, 藤田倫子, 大嶺桂子, 菊池有道, 弦間昭彦, 外来がん化学療法における薬剤適正使用推進と薬剤費節減効果, 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 657-659 (2007).
- 5) 川島理恵子, 相良英恵, 河崎陽一, 横山紀子, 松香直行, 松永尚, 千堂年昭, 五味田裕, 外来がん化学療法における疑義照会内容の医療経済学的検討, 医療薬学, **10**, 883-887 (2007).
- 6) 岩本卓也, 佐々木典子, 杉本浩子, 石橋美紀, 川瀬亮介, 奥田真弘, 入院がん化学療法の安全実施に向けた無菌調製担当薬剤師と病棟担当薬剤師との処方鑑査の連携, 日本病院薬剤師会雑誌, **43**, 1065-1069 (2008).
- 7) 今田洋司, 川上和宜, 平岡知子, 樋口秀太郎, 高橋郷, 青山剛, 篠崎英司, 末永光邦, 松阪諭, 濱敏弘, FOLFOX 4療法の副作用集計データに基づく患者向け説明書の作成, 癌と化学療法, **34**, 1425-1430 (2007).