報告：

医薬品の適正使用のための薬学的ケアの 意義に関する研究（第1報）

——薬物治療の安全性と有効性に及ぼす薬物モニタリングの有用性——

柘 宜田 和 正*, 奥 平 正 美*, 中 村 和 行*, 河 村 真 由 美*,
濱 石 華 乃 子*, 小 嶋 智 子*, 鈴 村 友 香 里*, 間 瀬 悟*,
大 野 愛*, 米 山 英 二*, 三 浦 崇 則*, 勝 見 章 男*

我々は、複雑化する薬物治療の安全性および有効性を高めるために様々な薬物モニタリングを実践してきた。本研究では、我々が実施した薬学的ケアが薬物治療に貢献したかどうかを検討した。薬剤師からの提案が臨床に生かされた件数の年次推移は増加傾向を示し、4年間で計1,014件に上った。特に、がん化学療法に関連する事例の増加は顕著であった。さらに、その内訳を見るとがん化学療法の領域においては投与量に関する事例が最も多く、薬物治療の安全確保において極めて重要な貢献であったことが示唆された。加えて、がん化学療法以外の領域においては、患者の病態や臨床検査データに基づいた提案が増え、より深い関与がなされつつあることが示された。また、薬剤師の勤務体制の違いによる検討においては、病棟常駐薬剤師による報告件数の占める割合が全体の62.6%と顕著に多いことが明らかとなった。このことは、将来すべての病棟に薬剤師を常駐させることが、薬物治療の安全性を高める意味で有効であることを示唆している。

①薬物モニタリング ②薬学的ケア ③がん化学療法 ④病棟常駐薬剤師

緒 言

昨今、国民の医療への関心が高まる中でマスメディアによる医療過誤・医療事故に関する報道が増加している。また、医療過誤・医療事故に占める薬剤関連の事例は決して少ないものではなく、その対応が求められている。このような背景の中で医療法の改正が行なわれ、薬剤師が「医療の担い手」として明記された。

他方、安城更生病院（以下、当院と略す）は西三河南部地域における中核病院として位置づけられており、様々な領域の疾患への対応が求

められると同時に専門性の高い医療を提供しなければならない立場にもある。さらに、近年、新しい作用機序を持つ有効性の高い薬物が数多く承認されるようになったが、その反面それを安全に使用するためには専門的な知識が要求されるようになった。このような背景の中で我々は入院患者に対する薬剤管理指導業務の一環として、医師および看護師とともに様々な薬物モニタリングを実践してきた。

そこで今回、これまでに集積された薬物モニタリングの報告事例を分析することで、当院の薬剤師による薬学的ケアの実践が安全かつ有効な薬物治療に貢献したかどうかを検討した。

* 〒446-8602 愛知県安城市安城町東広畔28
安城更生病院薬剤・供給部
(受付：2007年12月4日)

方 法

まずは、当院における病棟薬剤師の現状について述べる。平成14年5月の病院移転を機に緩和ケア病棟（17床）を除く14病棟（675床）すべてに専属の薬剤師を配置した。配置された薬剤師は、医薬品・医療材料管理業務および医薬品情報提供業務を基盤業務としながら、各診療科のニーズに応じた形で薬剤管理指導業務を展開している。その勤務体制は、調剤兼務薬剤師7名、病棟常駐薬剤師3名の計10名（薬剤師経験年数1～19年、平均6.8年）で構成されており、1人当たりの平均病棟勤務時間は、各々9.7時間／週、42時間／週であった。なお、処方監査はオーダリングシステムが病院移転当初から稼動しており、併用禁忌や限度量が規定されている薬剤に関しては自動的にチェックされている。

1. 調査期間および対象

平成14年7月から平成18年3月までの約4年間に10名の薬剤師が薬剤管理指導業務の中で実践してきた薬物モニタリングの報告事例を分析した。これらは、いずれも薬剤師から医師へ提

案が行なわれ、かつその提案が受け入れられた事例である。

2. 調査内容

薬物モニタリングの報告事例を独自に作成した4つのカテゴリーに分類した（表1）。すなわち、適正使用モニタリング、副作用モニタリング、注射薬配合変化モニタリング、薬物血中濃度モニタリングである。さらに、適正使用モニタリングについては①使用禁忌、②投与量、③副作用予防、④投与方法、⑤重複投与、同種同効薬の投与、⑥相互作用、⑦査定対象となる投与、⑧薬物治療の適用および薬剤選択に関する提案、⑨治療上必須とされる検査実施の提案の9項目に細分類した。

結 果

図1に薬物モニタリング報告件数ならびに薬剤管理指導料算定件数の年次推移を示す。薬剤師からの提案が薬物治療に生かされた件数は、平成14年度、15年度、16年度および17年度においてそれぞれ118件、281件、292件、323件と薬剤管理指導料算定件数に比例して増加し、4年間の合計は1,014件であった。

表1. 薬物モニタリング報告の分類

1) 適正使用モニタリング
①使用禁忌（添付文書に記載のある禁忌対象疾患等の確認）
②投与量（腎・肝機能低下による減量，がん化学療法副作用歴に基づく減量の提案を含む）
③副作用予防（必要とされる副作用予防薬のオーダ確認）
④投与方法（用法，投与濃度，投与速度，投与間隔等）
⑤重複投与，同種同効薬の投与
⑥相互作用（薬物間相互作用および薬物食品間相互作用の確認）
⑦査定対象となる投与
⑧薬物治療の適用および薬剤選択に関する提案（臨床症状・検査データに基づく提案，診療ガイドラインに基づく提案，術前の抗血栓薬休薬確認等）
⑨治療上必須とされる検査実施の提案（添付文書およびがん化学療法プロトコルに記載のある必須検査項目実施の確認）
2) 副作用モニタリング
（発現した副作用に対する薬物治療の提案，並びにがん化学療法においては中止基準の確認も含む）
3) 注射薬配合変化モニタリング
（薬剤の溶解および希釈方法も含む）
4) 薬物血中濃度モニタリング
（薬物血中濃度の実測値の解釈および投与設計の立案，血中濃度解析ソフトを用いた初期投与設計等）

図 1. 薬物モニタリング報告件数ならびに薬剤管理指導料算定件数の年次推移

図 2. がん化学療法における薬物モニタリング報告件数の年次推移

さらに、がん化学療法に関連する事例は平成14年度から順に15件、52件、73件、93件と顕著な増加を認め、平成15年度から平成17年度の間に170%もの増加を示した(図2)。

また、これらの集積された事例をがん化学療法に関連するものか否かで分類し、その内訳を調査した(表2、表3)。がん化学療法に関連する事例においては、投与量が最も多く、次いで治療上必須とされる検査実施の提案、ならびに薬物治療の適用および薬剤選択に関する提案が多かった。また、がん化学療法以外の領域においては、薬物治療の適用および薬剤選択に関する提案、薬物血中濃度モニタリングならびに投与量が多くを占めた。また、実施された薬学的ケアの代表的な事例を表4に示す。事例の中には、ブレイボイドすなわち、有害事象を未然

に防いだと考えられる重大な事例も認められた。

図3に薬剤師の勤務体制の違いによる報告件数の比較を示す。すなわち、病棟常駐薬剤師および調剤兼務薬剤師の報告件数を病棟勤務時間で補正し、全報告件数に占める割合を示した。その結果、病棟常駐薬剤師による報告の割合が62.6%と顕著に多いことが明らかとなった。

考 察

薬剤師の病棟業務は1988年に診療報酬上初めて「入院調剤技術基本料」として認められ、2000年4月には診療報酬が増額され、その名称も「薬剤管理指導料」と改められた。また施設基準も大幅に緩和された結果、一定の業務基準を満たせばすべての病院で算定可能となった。

現在では、その業務内容は服薬指導のみならず薬物治療の安全性や有効性を確保するための医薬品・医療材料管理、医師・看護師への医薬品情報提供、薬歴管理、薬物モニタリング、治療計画の提案およびチーム医療への参画など多岐に及んでいる。しかしながら、薬剤管理指導業

務は、多くの施設において算定点数のみ、すなわち経済的側面だけで評価される傾向があることは否めない。それ故に、薬剤師による薬学的介入による有用性を臨床的あるいは経済的側面から評価することが、その質的向上、推進に必要である。海外では、こうした薬剤師の薬学的

表 2. がん化学療法における薬物モニタリング報告の内訳

モニタリング項目	平成14 年度	平成15 年度	平成16 年度	平成17 年度	合計
使用禁忌	0	0	0	0	0
投与量	5	12	22	31	70
副作用予防	1	6	10	7	24
投与方法	1	2	8	10	21
重複投与、同種同効薬の投与	0	0	0	0	0
相互作用	0	1	4	1	6
査定対象となる投与	1	2	2	6	11
薬物治療の適用および薬剤選択に関する提案	2	7	9	14	32
治療上必須とされる検査実施の提案	1	12	10	12	35
副作用モニタリング	4	4	5	10	23
注射薬配合変化モニタリング	0	6	3	2	11
薬物血中濃度モニタリング	0	0	0	0	0
合計	15	52	73	93	233

表 3. がん化学療法以外の領域における薬物モニタリング報告の内訳

モニタリング項目	平成14 年度	平成15 年度	平成16 年度	平成17 年度	合計
使用禁忌	4	6	11	7	28
投与量	7	34	27	32	100
副作用予防	3	5	6	6	20
投与方法	1	12	7	9	29
重複投与、同種同効薬の投与	9	10	15	14	48
相互作用	8	4	2	2	16
査定対象となる投与	2	5	5	6	18
薬物治療の適用および薬剤選択に関する提案	24	61	32	63	180
治療上必須とされる検査実施の提案	1	9	7	6	23
副作用モニタリング	8	19	20	15	62
注射薬配合変化モニタリング	9	37	20	21	87
薬物血中濃度モニタリング	27	27	67	49	170
合計	103	229	219	230	781

表 4. 代表的な薬学的ケアの事例

項 目	内 容
使用禁忌	塩酸メトホルミン（メデット®）を1日750mg服用中であったが、高齢（77歳）、中等度腎機能障害（血清クレアチニン値1.7mg/dL）、重症心不全（左室駆出率24%）、重症感染症と同薬剤の禁忌項目が4項目該当しており、乳酸アシドーシスのハイリスク状態であった。主治医に疑義照会したところ、同薬剤は中止となった。
	透析患者にスクラルファート（アルサルミン®）が処方されているのを薬歴作成時に気付いた。同薬剤を透析患者へ投与することによりアルミニウム脳症発現のリスクが高まるため使用禁忌とされている旨を主治医に照会した。その結果、スクラルファートを他の胃粘膜保護剤へ変更することとなった。
投与量	心室頻拍に対して塩酸アミオダロン（アンカロン®）が1日400mgで処方されていた。同薬剤は導入初期の1～2週間のみ1日400mgの負荷投与を行なうことが推奨されている。しかしながら、本症例は3週目以降も減量の指示がされていなかったため主治医に照会したところ、1日200mgへ減量することとなった。
	高度腎機能障害者（クレアチニンクリアランス25mL/min）であったが、持参薬のアロプリノール（アロプリノール®）を1日200mg内服されていた。同薬剤は腎障害者への常用量投与により中間代謝物が蓄積し、重篤な副作用発現に至ることが報告されている。主治医にこのことを照会し、同時に診療ガイドラインに推奨されている1日50mgへの減量を提案したところ、提案通り指示変更された。
副作用予防	膠原病に対して、プレドニゾロン（プレドニン®）が1日30mgで開始されたが、胃薬による消化性潰瘍の予防が実施されていなかった。主治医に胃酸分泌抑制薬の処方提案したところ、ファモチジン（ガスター®）40mgが追加処方された。
投与方法	薬歴確認の際、フロセミド（ラシックス®）100mgを1日3回、1回1Aずつ側管投与との指示に気付いた。同薬剤は聴覚障害を回避するため100mg製剤の添付文書には4 mg/min以下の投与速度で使用するものと記載されている。主治医に照会した結果、補液に希釈のうえ30分かけて点滴静注する指示へ変更となった。
重複投与、 同種同効薬の投与	経口血糖降下剤のグリメピリド（アマリール®）による治療からインスリン製剤へ切り換えとなる予定であった症例に対し、インスリン開始後もグリメピリドが継続されていることを服薬指導時に気付いた。主治医に照会した結果、グリメピリドが中止となった。
相互作用	パニベネム・ベタミブロン（カルベニン®）を投与中の患者にバルプロ酸ナトリウム（セレニカ R®）開始の指示が出ていたのを薬歴作成時に気付いた。上記薬剤の併用は、バルプロ酸血中濃度の著明な低下を招き、痙攣発作を発現される危険があるため添付文書上で併用禁忌とされている。主治医に上記内容を照会したところ抗生剤をセファゾリンナトリウム（セファメジン®）へ変更することとなった。
査定対象となる投与	シベレスタットナトリウム水和物（エラスポール®）の投与期間は添付文書上で14日以内と記載されているが、薬歴確認の際に15日目以降も処方オーダがされていることに気づいた。主治医に照会した結果、15日目以降のオーダが削除された。

薬物治療の適用および 薬剤選択に関する提案	<p>弁膜症、心不全を基礎疾患にもつ慢性心房細動の患者は、抗凝固療法の適応であると診療ガイドラインに記載されているが、抗凝固療法が開始されていなかった。主治医に照会したところ、ワーファリゼーションを行なうこととなった。</p> <p>腎生検目的で入院された患者の初回服薬指導時に抗血小板薬のアスピリン・ダイアルミネート配合剤（アスファネート[®]）を継続服用されていることが判明した。同薬剤は術前の外来診察時に主治医から1週間前から休薬するよう患者に説明がされていたが、理解されていなかった。主治医に照会した結果、生検は延期となった。</p>
治療上必須とされる 検査実施の提案	<p>冠動脈ステント留置術を施行された患者にアスピリン製剤とともに塩酸クロピジン（パナルジン[®]）が開始され、4週間分の退院処方オーダーされた。同薬剤は重篤な肝障害、血液障害の早期発見のため服用開始後2か月間は2週間に1回の血液検査が義務付けられている。主治医にその旨を照会した結果、外来受診日が2週間後に変更され、その際に血液検査を実施することとなった。</p>
副作用	<p>薬剤管理指導時に肝機能異常（AST/ALT=210/487）を発見、ウイルス肝炎は除外診断されていたため薬剤性が疑われた。薬歴および使用薬剤の副作用報告からファモチジン（ガスター[®]）が原因薬剤の可能性が高いことを主治医に情報提供した。その結果、他の胃酸分泌抑制剤へ変更され、その後肝機能の正常化を認めた。</p>
注射薬配合変化	<p>オザグレルナトリウム（カタクロット[®]）を酢酸リンゲル液（ヴィーンF[®]）に溶解して点滴投与する指示に気づいた。オザグレルナトリウムはカルシウムを含む補液に混合すると結晶が析出するため、カルシウムを含まない補液への変更を主治医に提案した結果、提案通り処方変更された。</p>
薬物血中濃度	<p>中等度腎機能障害（血清クレアチニン値1.39mg/dL）のある患者にアミノフィリン（ネオフィリン[®]）が1日500mg 持続投与されていた。心拍数150前後の頻脈が続くため、テオフィリン中毒を疑い、薬物血中濃度を確認してもらうよう主治医に提案した。その結果、血中濃度は28.15μg/mLと中毒域にあることが判明したため1日250mgへ減量された。その後、心拍数は徐々に低下し、100前後を推移した。</p> <p>MRSA 肺炎に対して、塩酸バンコマイシン（塩酸バンコマイシン[®]）が1回0.5g、1日2回で開始された。開始4日目に血中濃度の測定を行なったところトラフ濃度26.2μg/mL、ピーク濃度34.9μg/mLとトラフ濃度が中毒域にあることが判明した。腎障害発現のリスクを軽減するために投与設計を行ない、1回0.5g、1日1回投与への変更で治療域にコントロールできることが推測された。解析結果を基に主治医と協議し、上記処方へ変更することとなった。その後、概ね2週間て臨床所見ならびに炎症反応の正常化が認められ、腎機能障害を生ずることなく治療が終了できた。</p>

介入に関する有用性、あるいは経済的貢献の評価が多数報告されている¹⁻⁵⁾。また、最近では、本邦においても同様の報告が散見されるようになった⁶⁻¹⁰⁾。

本稿では、当院の薬剤師による入院患者への薬学的介入の報告事例をレトロスペクティブに調査し、その内訳につき分析した。その結果、調査期間において薬剤師の病棟勤務時間の変化

はなかったにも関わらず、薬物治療に対する薬学的介入件数は年々増加していることが確認できた（図1）。その要因として、一つは平成14年度から毎月定例で開催してきた症例報告会が好影響を与えた可能性が示唆された。同報告会は、薬剤管理指導の中で個々の薬剤師が経験した薬物モニタリングの事例を報告することで薬物特有のピットフォールをスタッフ間で共有化

※実報告件数を病棟勤務時間で補正し、全報告件数に占める割合で示した。

図3. 薬剤師の勤務体制の違いによる報告件数の比較

し、その情報を基に患者にフィードバックすることを目的に開催している。このような勉強会の継続が、薬剤師個々の薬物モニタリング能力の向上に寄与したのかもしれない。さらに、同一人物が同じ診療科を継続して担当することで治療内容に精通し、より深い薬物モニタリングが実施できたことが挙げられる。実際に平成16年度は病棟担当者の交代が多く、治療内容に踏み込んだ介入（薬物治療の適用および薬剤選択に関する提案）の件数が伸び悩んだ（表2、表3）。

また、がん化学療法関連の事例は年々顕著な増加傾向を示し、平成15年度から平成17年度の間に170%もの増加を認めた（図2）。この要因として、同時期に院内のがん化学療法レジメン登録が進められ、支持療法を含めたがん化学療法の監査基準が明確化されたことが挙げられる。そして、がん化学療法の領域における薬学的介入の多くが投与量に関する内容であったことから、安全な薬物治療の確保において極めて重要な貢献であったことが示唆された。加えて、がん化学療法以外の領域においては、患者の病態や臨床検査データに基づいた薬物治療に関する提案が増え、薬物治療へのより深い関与がなされつつあることが示された（表3、表4）。これらの結果は薬剤師が医師および看護師と協力し、より高度な薬学的ケアを実践し始めていることを示唆するものと考えられた。

また、興味深いことに薬剤師の勤務体制の違いによる報告件数の比較において、病棟常駐薬剤師の報告件数の割合が顕著に多いことが明らか

となった。このことは、将来すべての病棟に薬剤師を常駐させることが、より安全かつ有効な薬物治療の確保につながる可能性を示すものである。

今回、薬剤師による薬学的介入件数の推移、並びに介入内容につき調査・分析を行なったが、レトロスペクティブな調査であるため薬剤師による提案の受け入れ率については不明であった。加えて、薬学的介入によるアウトカムの変化について評価できなかったことは大変残念であった。したがって、当院における薬剤師の医療への貢献を明確に示すためには他施設の報告^{1~10)}に習い、薬学的介入による患者のメリットの定量的評価、および経済的評価を行なう必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Mutnick AH, Sterba KJ, Peroutka JA, et al. Cost savings and avoidance from clinical interventions. *AJHP* 1997; 54: 392—396.
- 2) Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267—270.
- 3) Gandhi PJ, Smith BS, Tataronis GR, et al. Impact of a pharmacist on drug costs in a coronary care unit. *AJHP* 2001; 58: 497—503.
- 4) Sturgess IK, McElnay JC, Hughes CM, et al. Community pharmacy based provision of pharmaceutical care to older patients. *Pharm World Sci.* 2003; 25: 218—226.
- 5) Zermanskey AG, Petty DR, Raynor DK, et al. Randomized controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. *BMJ*

- 2001; 323: 1340—1343.
- 6) 若杉博子, 中桐真樹子, 石井淳子, 他. 薬剤管理指導での医薬品情報提供に基づく薬物治療への介入とその評価. 医療薬学 2003; 29(4): 415—420.
 - 7) 大井一弥, 片山歳也, 藤岡 満. 薬剤管理指導業務における薬学的協議の実践—処方変更の観点から—. 医療薬学 2003; 29(1): 107—110.
 - 8) 中田栄子, 折井孝男, 榊原賢一郎, 他. 薬剤管理指導業務の効果とその評価. 医療薬学 2005; 31(1): 26—31.
 - 9) 神林祐子, 向山直樹, 小西洋子, 他. 薬剤管理指導業務の有用性—薬学的介入とその評価から—. 日本病院薬剤師会雑誌 2005; 41(3): 295—301.
 - 10) 伊藤由紀, 安藤哲朗, 荒川利治, 他. 病棟薬剤師の介入による処方薬剤数, 薬剤費および副作用発現頻度の減少. 医療薬学 2005; 31(2): 113—120.

Study on the Significance of Pharmaceutical Care for the Rational Use of Drugs. (Part1) Usefulness of Drug Monitoring on Safety and Effectiveness of Drug Therapy

Kazumasa NEGITA*, Masami OKUDAIRA*, Kazuyuki NAKAMURA*,
Mayumi KAWAMURA*, Kanoko HAMAISHI*, Satoko KOJIMA*,
Yukari SUZUMURA*, Satoru MASE*, Ai OONO*,
Eiji YONEYAMA*, Takanori MIURA* and Akio KATSUMI*

To raise a level of safety and to enhance the effectiveness of complicated drug therapy, various drug monitoring programs have been implemented in these days. In the present study, we examined whether pharmaceutical care plans proposed by pharmacists contributed to drug therapy.

The number of pharmaceutical proposals from pharmacists, which were adopted and put into practice in the clinical stages, has increased annually and totaled 1,014 cases in the past four years. The number of proposals related to cancer chemotherapy increased remarkably. Moreover, most of the cancer-related proposals concerned drug dosage, suggesting that the pharmaceutical care by pharmacists may contribute to the safety management of drugs in drug therapy. Additionally, in the other clinical cases than cancer chemotherapy cases, there was an increase in the number of proposals based on patient's conditions and clinical examination data, which suggests frequent participation of pharmacists in drug therapy. Furthermore, it was found that 62.6% of the all pharmaceutical proposals were made by wards-resident pharmacists. This suggests that an increase in the number of wards-resident pharmacists will contribute to more effective and safer drug therapy in the future.

*Pharmaceutical and Feeding Dept., Anjo-kosei Hospital, Aichi, Japan