HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	外来化学療法におけるがん専門薬剤師による長期継続的な薬学的患者管理の有用性の検討
Author(s)	齋藤, 佳敬; 原田, 幸子; 小林, 正紀; 植田, 孝介; 山崎, 浩二郎; 熊井, 正貴; 宮本, 剛典; 笠師, 久美子; 山田, 武宏; 小松, 嘉人; 井関, 健
Citation	薬学雑誌, 138(11), 1409-1416 https://doi.org/10.1248/yakushi.18-00081
Issue Date	2018-11
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/72151
Rights	Copyright 2018 The Pharmaceutical Society of Japan
Type	article
File Information	WoS_86458_Kobayashi.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

—Regular Article—

外来化学療法におけるがん専門薬剤師による長期継続的な薬学的患者管理の有用性の検討

齋藤佳敬,[a] 原田幸子,[a] 小林正紀,[a] 植田孝介,[a] 山﨑浩二郎,[a] 熊井正貴,[a]
宮本剛典,[a] 笠師久美子,[a] 山田武宏,[a] 小松嘉人,[b] 井関　健*,[a,c]

Survey of the Efficacy of Long-term and Successive Pharmaceutical Care in Outpatient Chemotherapy by Oncology Pharmacy Specialists

Yoshitaka Saito,[a] Sachiko Harada,[a] Masaki Kobayashi,[a] Kosuke Ueda,[a]
Kojiro Yamazaki,[a] Masayoshi Kumai,[a] Takenori Miyamoto,[a] Kumiko Kasashi,[a]
Takehiro Yamada,[a] Yoshito Komatsu,[b] and Ken Iseki*,[a,c]

[a]Department of Pharmacy, Hokkaido University Hospital; Kita 14-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060–8648, Japan: [b]Cancer Center, Hokkaido University Hospital; Kita 14-jo, Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo 060–8648, Japan: and [c]Laboratory of Clinical Pharmaceutics & Therapeutics, Division of Pharmasciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University; Kita 12-jo, Nishi 6-chome, Kita-ku, Sapporo 060–0812, Japan.

(Received April 6, 2018; Accepted July 24, 2018)

It is important that pharmacists ensure safe chemotherapy implementation. In addition to inspecting chemotherapeutic prescriptions according to patient condition and drug-drug interactions, the management of chemotherapy-induced adverse effects and associated pharmaceutical intervention is one of the most important responsibilities of pharmacists in medical care teams. In May 2016, an oncology pharmacist was set responsible for the specialized, long-term, and successive pharmaceutical care, including instructions about appropriate use of medication at an outpatient chemotherapy center. We evaluated the effectiveness of the continuous pharmaceutical care. The number of medication counseling and associated pharmaceutical interventions increased with time. Specifically, the number of pharmaceutical interventions (prescription questions and pharmaceutical proposals) was 745 (459 and 286, respectively) in the surveillance period, which significantly increased compared to that observed within the same duration before posting an oncology pharmacist. The adoption rate was approximately 70% for prescription questions and 98% for pharmaceutical proposals. We also found that approximately 70% of the proposals attenuated the painful symptoms. Furthermore, approximately 60% of all pharmaceutical interventions were established after the third visit; in particular, approximately 20% of the pharmaceutical proposals were suggested after the sixth visit, indicating that continuous medication counseling results in an increase in pharmaceutical proposals. In conclusion, long-term and successive pharmaceutical care by oncology pharmacy specialists in outpatient chemotherapy contributes to a safe and less onerous chemotherapy implementation, as it has been highly adopted, is effective in many cases, and has been proven to be important for risk management in chemotherapy.

Key words——pharmaceutical care; outpatient chemotherapy; supportive care; intervention

緒　　言

近年がん患者数は罹患数の増加，生存期間の延長により増加の一途を辿っている．加えて，がん薬物療法は多様な薬理作用を有する新薬の登場によりマネジメントが高度化・複雑化している．一方，支持療法の進歩や入院医療費の包括化，薬剤費の高騰化等によりがん薬物療法は外来での通院治療が主流となってきている．平成22年4月30日付けで発出された厚生労働省医政局長通知（医政発0430第1号）には薬剤師による外来化学療法施行患者に対するインフォームドコンセント並びに薬学的管理，積極的な処方提案，protocol based pharmacotherapy management（PBPM）の実施，他業種からの相談体制の構築の必要性について明記されており，[1] これらは近年日常診療に浸透しつつある．さらに平成26年度診療報酬改定では，がん患者の薬学的管理の充実を目的としてがん患者管理指導料ハが新設された．これらはいずれも外来化学療法への薬剤師の

[a]北海道大学病院薬剤部，[b]北海道大学病院腫瘍センター，[c]北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室
*e-mail: ken-i@pharm.hokudai.ac.jp

© 2018 The Pharmaceutical Society of Japan

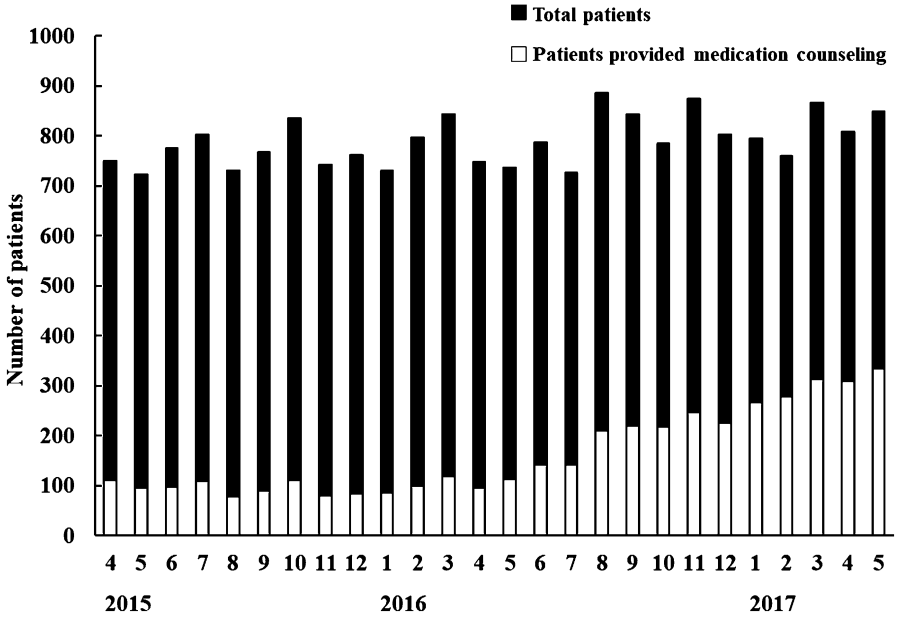

Fig. 1. Number of Outpatients Undergoing Chemotherapy and Medication Counseling

積極的な参画を促すものであるが，外来治療の特性上，入院加療時と比較して多角的な薬学的管理が必要となるため，一定以上の知識や経験を有する薬剤師による介入が必要となる．

薬剤師はチーム医療において薬物療法の最終責任者として重要な役割を担っており，疑義照会は医療過誤防止の観点から，処方提案は専門的な薬物治療管理（特に有害事象管理）の観点から重要な薬剤師業務である．海外では薬剤師による化学療法の有害事象管理の有用性が報告されており，[2–4] わが国でも外来化学療法における疑義照会，処方提案等の薬学的介入の有用性が報告されている．[5–14] これらの結果を鑑みると，安全かつ有効な外来化学療法の実施・継続には専門的な薬学的介入が必要であると考えられる．

北海道大学病院（以下当院）では医師による治療実施の確定後，薬剤師・看護師が臨床検査値，バイタルを再確認し問題がない場合，抗がん薬等の調製を開始している．従来は調製済薬剤の鑑査者が検査値確認業務並びに患者面談を兼任していたが，2016年5月より日本医療薬学会がん専門薬剤師（以下，がん専門薬剤師）1名を外来治療センター専従（始業時から終業時まで）として配置し，主な業務を患者面談，カンファレンスへの参加，医薬品情報管理とした．また，従来は患者面談回数を治療開始・変更時点から2回までと制限していたが，配置後はその制限を撤廃し長期継続的な薬学的管理を実施することとした．

今回，がん専門薬剤師による外来がん化学療法施行患者に対する長期継続的な薬学的管理の有用性について評価したので報告する．

方　　法

1. 対象　2015年4月から2017年5月に当院外来治療センターを利用した全患者を対象とした．がん専門薬剤師が専従配置された2016年5月から2017年5月を各種調査期間に設定し，疑義照会数及び処方提案数，それらの内訳や実施時期について検討した．さらに，配置以前の2015年4月から2016年4月までの期間を対照期間と設定し，疑義照会数，処方提案数を比較した．

2. 薬剤師の介入方法　医師による外来化学療法実施の確定入力後，監査担当薬剤師が臨床検査値等を再確認した．問題がない場合は抗がん薬等の調製を開始し，問題がある場合は疑義照会を実施し疑義の解消後に調製を開始した．がん専門薬剤師は医師診察後の薬剤投与時間等を利用して患者面談を実施し，有害事象の評価，アドヒアランスの確認，服薬指導等を行い，必要に応じて薬学的介入を実施した．一部の症例では医師の診察前にこれらを実施した．

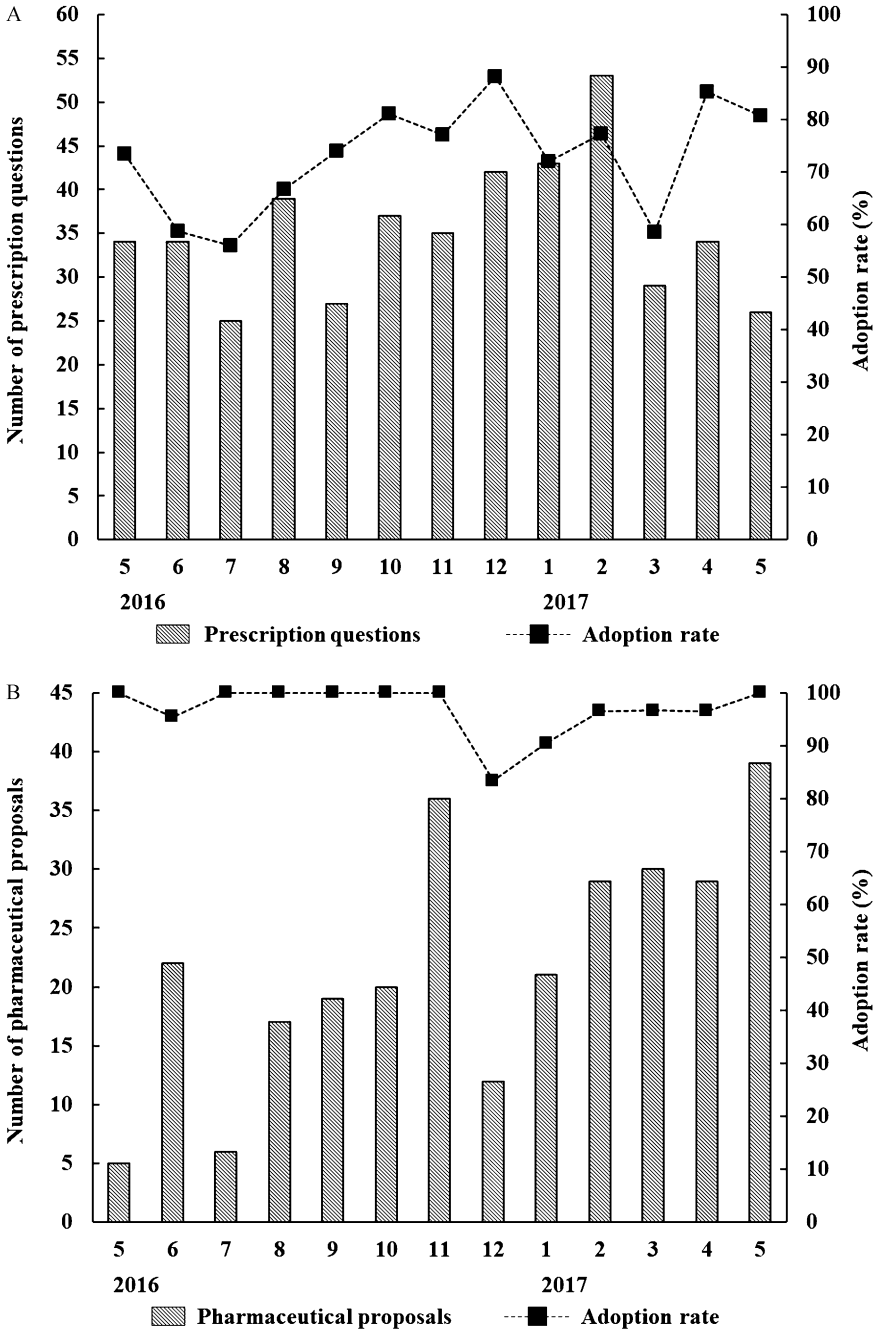

Fig. 2. The Number and Acceptance Rate of Prescription Questions (A) and Pharmaceutical Proposals (B) after Posting an Oncology Pharmacist

3. 疑義照会・処方提案データの抽出，評価 疑義照会・処方提案件数及びそれらの内容については薬剤部門システム(株式会社トーショー，東京)から情報を抽出し，電子カルテと内容を照合した．処方提案による症状改善については電子カルテから情報を抽出しその効果を評価した．

4. 倫理的配慮 本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て，倫理的側面に配慮して実施した（自主臨床研究番号：017–0309）．

5. 統計解析 統計解析は JMP 11（SAS Institute Japan 株式会社，東京）を用いて行った．がん専門薬剤師専従配置前後の薬学的介入率の変化を Fisher の正確確率検定を用いて解析し，$p<0.05$ を有意とした．

Table 1. Classification and Acceptance Rate of Prescription Questions on the Day of Chemotherapy and Pharmaceutical Proposals after Posting an Oncology Pharmacist

Prescription questions	*n*	Adoption rate (%)
Mistake in filling out prescription	153	97.4
Laboratory data and drug administration	123	35.0
Dosage	41	70.7
Chemotherapy regimens in detail	32	81.3
Doubled prescription	25	92.0
Measurement proposal of laboratory data	20	85.0
Usage	19	84.2
Difference between medical records or prior administration and prescription on the day	10	90.0
Physical condition and drug administration	8	25.0
Contraindication, allergy	4	75.0
Body weight change	3	33.3
Others	10	100.0
Drug information	11	—
Total	459	73.2

Pharmaceutical proposals	*n*	Adoption rate (%)
Nausea and vomiting	79	100.0
Skin toxicity	43	95.3
Stomatitis	43	100.0
Defecation control	35	100.0
Peripheral neuropathy	25	100.0
Pain management	23	95.6
Hand-foot syndrome	14	100.0
Cholinergic symptoms	7	100.0
Others	17	76.4
Total	286	98.0

結　　果

1. 対象期間の患者数，患者面談件数　対象期間の外来治療センター利用者数，並びに患者面談件数を Fig. 1 に示す．利用者数は微増傾向を示したがほぼ横ばいで経過した．これに対し，患者面談件数はがん専門薬剤師専従配置後経時的に増加した．

2. 疑義照会・処方提案の件数，内訳並びに変更・採択率　治療当日に実施された疑義照会・処方提案件数，並びに照会による処方変更率・処方提案採択率の推移を Fig. 2 に示す．疑義照会件数は約 25–50 件/月で変動し［Fig. 2(A)］，処方提案件数は概ね経時的に増加した［Fig. 2(B)］．がん専門薬剤師専従配置後の全薬学的介入（疑義照会＋処方提案）の内訳を Table 1 に示す．疑義照会は必要薬剤の処方漏れに関するものが最も多く，ついで，治療当日の患者の検査値，用量，治療レジメン内容に関するものの順で多く，疑義照会による処方変更率は約 73％であった．一方，処方提案については悪心・嘔吐，皮膚障害，口内炎，排便コントロールに関するものの順で多く，その採択率は約 98％であった．また，全薬学的介入件数 745 件のうち抗がん薬に関するものが 160 件と約 20％を占めていた (data not shown)．

対照期間における全薬学的介入件数は 142 件（疑義照会 116 件，処方提案 26 件）であり，専従配置により全処方に占める全薬学的介入件数は有意に増加した（Fig. 3）．

3. 採択された提案薬剤による症状改善効果　提案薬剤による該当症状の改善効果について Fig. 4 に示す．症状改善は約 70％の症例で認められた．症状不変の患者は約 20％であり，症状悪化あるいは有害事象で提案薬剤を中止した患者は約 4％だった．

4. 薬学的介入の実施時期　がん専門薬剤師専従配置後における薬学的介入の実施時期を検討し，がん専門薬剤師による長期的な薬学的管理の有用性を評価した（Fig. 5）．その結果，全薬学的介入のうち初回・2 回目治療時に実施されたものが約 40％を占めることが明らかとなった．一方で，約 60％の薬学的介入が治療 3 回目以降に，約 20％が治療 10 回以降に実施されたことも明らかとなった［Fig. 5(A)］．処方提案に関しては 3 回目以降の治療時に実施されたものが約半数を占めること，6 回目以降の治療時に実施されたものが約 20％認められることが明らかとなった［Fig. 5(B)］．

考　　察

がん薬物療法における薬剤師の役割は治療レジメンの監査や抗がん薬の調製，レジメン管理，有害事

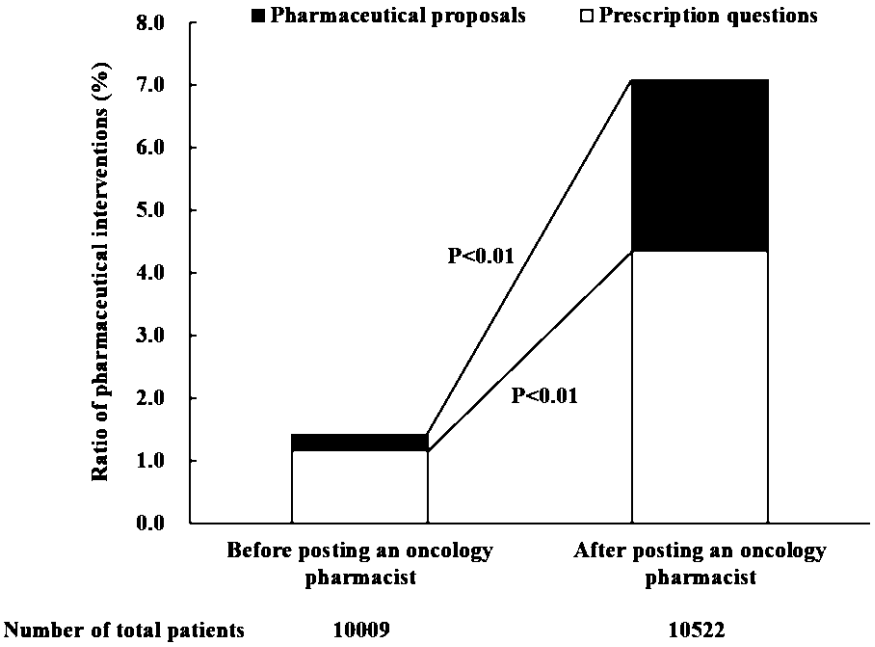

Fig. 3. Change of the Ratio of Prescription Questions and Pharmaceutical Proposals between before and after Posting an Oncology Pharmacist

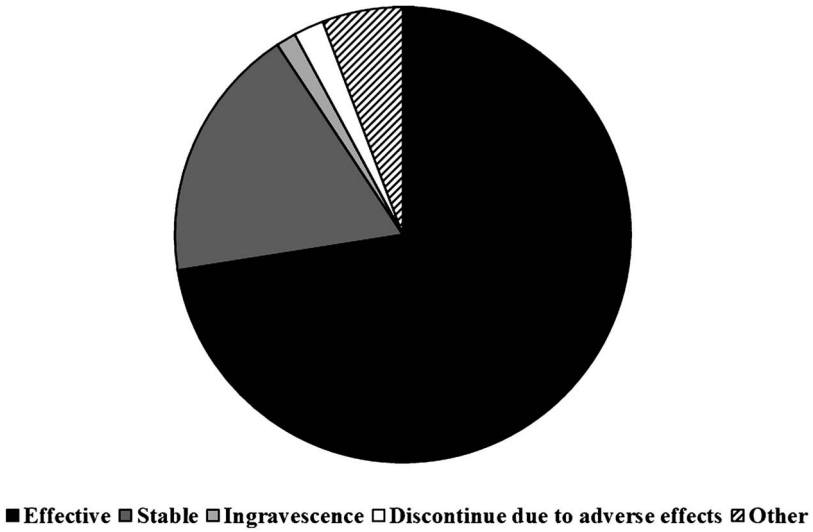

Fig. 4. Rate of Symptom Improvement by Pharmaceutical Proposals

象を含めた個々の患者の薬学的管理など多岐にわたり，かつ専門的な知識が求められるようになってきている．薬剤師法第 25 条の 2 の改正に伴う薬学的知見に基づいた指導・情報提供の義務化に加え，がん薬物療法における認定薬剤師制度の設立，がん患者管理指導料ハの新設等により，外来化学療法では専門知識を有する薬剤師による対患者業務に重点が置かれつつある．外来がん化学療法における薬学的管理の有用性については既に報告されているが，[5–14] これら現況を鑑みた専門的かつ継続的な薬学的管理の有用性に関する報告はいまだない．本検討では，がん専門薬剤師による専門的かつ長期的な薬学的患者管理により実施された処方介入の有用性について新規に検討・評価した．

患者面談件数はがん専門薬剤師専従配置後に経時的に増加した．患者面談件数の増加に伴い処方提案数も概ね増加傾向を示した．外来化学療法における処方提案採択率は 90％以上と報告されている

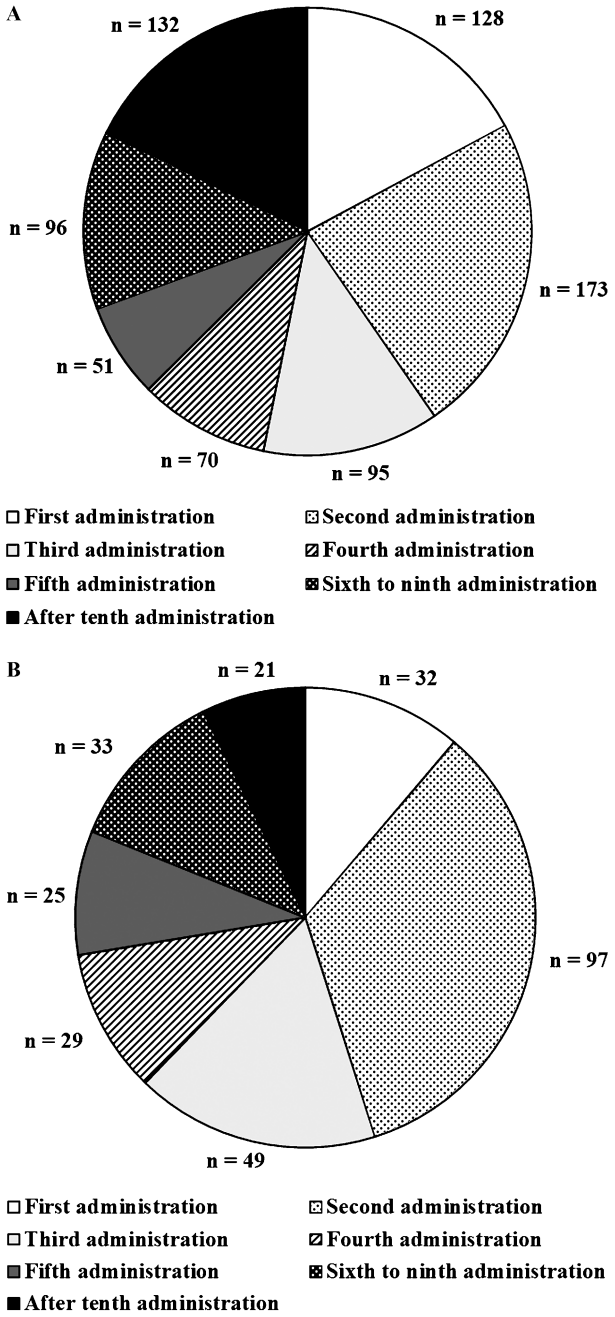

Fig. 5. Period Up to the Pharmaceutical Interventions (A) and Pharmaceutical Proposals (B) after Posting an Oncology Pharmacist

が,[6,9–13] 当院でもその採択率は約 98％と高かった．2 回目までの治療時に実施された処方提案件数が専従配置前 26 件，専従配置後 129 件であったことから，がん専門薬剤師配置による薬学的患者管理の質的向上に伴う処方提案件数の増加が示唆される．

処方提案の内訳は悪心・嘔吐，抗 epidermal growth factor receptor（EGFR）抗体薬等による皮膚障害，口内炎，排便コントロール，末梢神経障害に関するものと続いた．その中でも上位 3 項目は症状への対処に肝機能や腎機能の影響を比較的受け難い制吐薬や外用薬等を使用することから，採血結果が報告されていない医師診察前の患者面談においても処方提案が比較的容易であると考えられる．提案薬剤による症状改善は約 70％に認められ，これは既報とほぼ同様の結果であった.[5,7,9,11] 高率で採択される処方提案が一定の症状改善効果を有するとの結果は外来化学療法におけるがん専門薬剤師による薬学的管理の有用性を示すものであり，積極的な処方提案の必要性を示唆するものと考えられる．

一方，疑義照会による処方変更率は約 73％であった．処方提案の多くが採択されたことと比較すると低いが，疑義照会には確認の意味も含まれるため，一概に疑義照会の質が低いと結論付けることはできない．当日の検査値に関する疑義照会は変更率が 35％と他の照会内容と比較して低いが，検査値の確認により 1 年間で処方変更が 26 件，治療中止が 17 件発生していることを考慮すると，治療開始前の検査値・バイタルの再確認は安全な外来化学療法の実施並びに不要な薬剤調製による薬剤損失の防止に必須であると考えられる．

がん薬物療法における検査値に関する疑義照会の円滑な実施には，薬剤師の判断基準の標準化が重要である．当院では院内医療安全管理マニュアルへ化学療法施行時の検査値確認業務に関する取り決めを明記し，さらに月 1 回の外来治療センター利用者懇談会において薬学的介入を他職種間で顔の見える形で双方向に評価し，質の高い疑義照会・処方提案の実施に努めている．また，がん病棟担当者が監査者として事前の検査値確認等を行うこととしているため，一定の質が担保された疑義照会が実施できているものと考える．がん病棟担当者が外来化学療法業務にも関与することで外来担当の薬剤師との連携がより密になり，スムーズな外来治療への移行が可能になると考えられる．加えて，連携時の情報交換を通した若手薬剤師への教育効果も期待できると考えられる．

また，従来の治療開始前の検査値確認に加え処方内容の確認も追加したことにより，内服・外用薬の処方漏れや処方重複にも対応可能となった．薬局薬剤師からの疑義照会は電子カルテシステムに修正が反映され難く誤処方が繰り返される可能性もあるた

め，病院薬剤師による抗がん治療に係わらない薬剤も含めた全処方の確認は重要であると考えられる．

疑義照会数もがん専門薬剤師専従配置後に増加しており，がん専門薬剤師による問題抽出・解決に加え，確認項目の明確化や教育効果等による監査担当薬剤師の問題解決能力の向上も示唆される．

長期継続的な薬学的管理の有用性について検討するため，処方提案の実施時期について検討した．その結果，それらは治療開始初期に多く，経時的に減少することが明らかとなった．これは回数を経る毎に対処薬剤の処方やその使用法に関する理解度の向上，有害事象の受容や抗がん薬の減量等により有害事象管理が可能となったことが影響しているものと考えられる．一方，3 回目以降の治療時に実施された処方提案が全体の約半数を占めており，6 回目以降の治療時に実施されたものも約 20％認められた．それらの多くが末梢神経障害や抗 EGFR 薬等による皮膚障害のような遅発性あるいは持続性の有害事象に関するものであったが，これらの対処には症状の程度や推移の確認，薬剤の使用法の評価など継続的な介入が有用であると考えられる．加えて，提案薬剤の効果や有害事象の確認，その後のフォローアップが必要であること，服薬指導回数を重ねても患者からの質問事項が存在すること[15]を鑑みると，可能な限り服薬指導を含めた専門的な薬学的管理を継続することが重要であると考えられる．特に，消化器がんにおける治療では末梢神経障害と皮膚障害が混在すること，同一レジメンでの治療が長期化することも多いため，主訴の聴取方法やその評価，薬学的介入に専門的な知識・経験が必要とされることから，がん専門薬剤師等による専門的な薬学的管理が望ましいと考えられる．

本研究では単施設におけるレトロスペクティブな検討によりがん専門薬剤師による長期継続的な薬学的管理の有用性を新規に示したが，今後は外来化学療法室にがん専門薬剤師が配属されている複数の施設を対象としたプロスペクティブな検討を実施することにより，さらに明確な結果が期待できると考えられる．

今後の課題として患者面談件数の増加に伴う外来担当薬剤師の負担増大，病棟薬剤師業務とのバランスを取ったフォロー体制の構築，後進の育成等が挙げられる．がん専門薬剤師不在時には別薬剤師によるフォロー体制をとっているが，疑義照会時の注意点や処方提案事例の一覧を作成し，担当者が不在でも一定の質が担保された薬学的管理が実施できるよう配慮している．その一方で，薬剤師の人員が十分に確保できず継続的な薬学的管理が困難な場合には，看護師等が各有害事象の重症度や対処薬剤の効果等を容易に評価できるチェックリストの作成及びそれに基づいた PBPM の実施，さらには保険薬局との協力体制の構築も有用であると考えられる．

本研究の結果から，がん専門薬剤師による外来がん化学療法施行患者に対する薬学的管理の質的向上効果，並びに継続的な薬学的管理の有用性が示唆された．高率で採択され，かつ有効性の高い処方提案が増加することを鑑みると継続的な薬学的管理は有効・安全かつ患者負担の少ない化学療法の実施に貢献すると考えられる．多くの施設において人員の都合上，継続的な介入が困難な場合もあると想定されるが，医師・看護師と緊密に連携し，可能な範囲での薬学的管理の継続が望ましいと考えられる．今後は医師診察前後の面談を組み合わせ，効率的かつ有効な業務展開を行い，さらに増加すると予想される外来化学療法患者に対応できる体制を確立していく予定である．

利益相反　開示すべき利益相反はない．

REFERENCES

1) Ministry of Health, Labour and Welfare, Health Policy Bureau. ‘‘Promotion of medical care team.’’: 〈http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0512-6h.pdf〉, cited 19 April, 2018.
2) Gandhi T. K., Bartel S. B., Shulman L. N., Verrier D., Burdick E., Cleary A., Rothschild J. M., Leape L. L., Bates D. W., *Cancer*, **104**, 2477–2483 (2005).
3) Shah S., Dowell J., Greene S., *Ann. Pharmacother.*, **40**, 1527–1533 (2006).
4) Gilreath J. A., Sageser D. S., Jorgenson J. A., Rodgers G. M., *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, **6**, 577–584 (2008).
5) Makihara K., Ohta M., Ueno H., Hama I., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **36**, 880–886 (2010).
6) Mae Y., Yokokawa T., Kawakami K., Yagi

N., Suenaga M., Shinozaki E., Matsusaka S., Mizunuma N., Hama T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 611–615 (2011).

7) Iihara H., Ishihara M., Matsuura K., Kurahashi S., Takahashi T., Kawaguchi Y., Yoshida K., Itoh Y., *J. Eval. Clin. Pract.*, **18**, 753–760 (2012).

8) Nakajima K., Mano Y., Ohuchi K., Sato D., Iwata K., Higuchi A., Ebara K., Kato Y., Hirosawa I., Tajima M., Tsuchiya F., Yamada H., Kotaki H., Asahi M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **38**, 599–608 (2012).

9) Sudou M., Morii H., Sakanaka M., Noda S., Wakasugi Y., Hukutake N., Kawai Y., Mekata E., Terada T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **39**, 77–84 (2013).

10) Yoshimi C., Yamada M., Fujii H., Nishigaki M., Iihara H., Kitaichi K., Takahashi M., Kurahashi S., Takahashi T., Yoshida K., Itoh Y., *Jpn. J. Cancer Chemother.*, **40**, 349–354 (2013).

11) Wakasugi Y., Morii H., Sudo M., Sakanaka M., Noda S., Yabuta N., Mikami T., Sonoda A., Kawai Y., Mekata E., Terada T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **41**, 173–178 (2015).

12) Imamura M., Matsui Y., Katayama K., Takemoto C., Uehara T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **41**, 254–265 (2015).

13) Kawazoe H., Yano A., Tasaka Y., Nakauchi K., Tanaka M., Tanaka A., Yakushijin Y., Araki H., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **42**, 228–236 (2016).

14) Tanaka K., Hori A., Osawa T., Nagaya K., Makino T., Yasuda M., Mizui T., Nakada T., Goto C., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **42**, 727–737 (2016).

15) Iwai C., Kobayashi M., Terada T., Yano I., Matumoto S., Yanagihara K., Fukushima M., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 866–874 (2009).