

福島ゆかり 組橋 由記 萩 歩美 森井 聖二

徳島赤十字病院 薬剤部

要 旨

【目的】我々は外来化学療法室を利用する患者や、分子標的薬を含む経口抗がん薬や医療用麻薬を使用している患者を対象に薬剤師外来で診察前面談を行い、副作用マネジメントに関わっている。この取り組みを評価することを目的に、提案内容とその医療経済効果を調査した。

【方法】2019年4月～8月の間に薬剤師外来で診察前面談をした患者の性別、がん種、介入内容について電子カルテを用いて後方視的に調査した。医療経済効果の評価は医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用被害救済給付支給件数と支給額から求めた。一方グレード変化がなかった場合は0円とした。

【結果】診察前面談はのべ1,663件、薬学的介入はのべ213件（12.8%）、提案採択率は99.0%だった。副作用に対する介入はのべ142件（66.7%）で、改善（グレードの改善あり）/軽度改善（グレード変化なし）/不明/改善なしが61件/10件/6件/65件であり、介入の50%に改善がみられた。その内容は「支持療法の処方提案」が43件（70.5%）、「休薬/延期の提案」が10件（16.4%）、「投与量変更の提案」が8件（13.1%）、であった。グレード1、2、3、4の軽減はそれぞれ15件、31件、13件、2件で医療経済効果は32,362,000円と推算された。

【考察】薬学的介入により副作用の重篤化を回避することで医療費の削減効果が示された。また、処方提案の採択率が高いものに関しては今後Protocol Based Pharmacotherapy Management (PBPM)を導入し、患者の利益、医師の負担軽減、経済性に貢献したい。

キーワード：外来化学療法、薬学的介入、臨床的アウトカム、医療経済効果

はじめに

がん化学療法は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の登場により、ますます高度化・複雑化しており、投与量・スケジュールの管理や副作用マネジメントなど薬学的管理が不可欠である。また、近年がん薬物療法の多くは外来通院で実施されている。患者にとって日常生活を大きく変えずに治療できる反面、自宅で副作用の予防や対応を自ら行わなければならない、十分に行えない場合副作用を重篤化させてしまう可能性がある。自宅での副作用管理は重要であるが、多忙な外来業務の中で医師一人が診察、説明、副作用対策まで一手に行うのは負担が大きい。2010年4月に発出された厚生労働省医政局長通知「チーム医療の推進について」の中で、各医療

職種が専門性を活かし積極的にチーム医療に参加することが推奨されている。外来がん化学療法における薬剤師の取り組みとしては、医師診察前の薬剤師面談業務や^{1),2)}、外来化学療法室での薬剤管理指導業務^{3),4)}の報告があり、薬剤師の処方提案が副作用軽減と患者のQOLの維持に繋がることと、医師診察前の処方提案の高い採択率からこれらの取り組みの有効性が証明されている。しかしマンパワー不足や時間的制約のために各施設における薬剤師の活動体制は様々である。

当院では2014年から薬剤師外来として医師の診察前に面談を行っている。今回、薬剤師外来の取り組みを評価することを目的に、介入内容とその医療経済効果を調査したので報告する。

方 法

1. 診察前面談の体制

外来化学療法室を利用する患者のうち、注射薬抗がん剤（経口抗がん剤併用も含む）が処方された外来患者（消化器科，呼吸器科，代謝内分泌科）と，免疫チェックポイント阻害薬が処方された患者（全診療科）を対象とした。また，分子標的薬を含む経口抗がん薬，医療用麻薬が処方されている外来患者のうち，医師から依頼のあった患者，薬剤師が継続して患者指導が必要と判断した患者（アドヒアランス不良，副作用のリスクが高い，疼痛コントロールが不十分，など）を対象とした。診察前面談は薬剤師2.5人が担当し，患者が採血を終えて診察待ちの時間を利用して薬剤師外来で行った。副作用の発現状況はテンプレートを利用して記録し，処方提案や治療上の問題点などは要点を記載し，面談記録を医師が診察時に確認できるようにした。治療方針に関わることや直接医師と相談が必要な内容がある場合，「薬剤師に電話ください」と書いたカードを患者予約表に付けて診察室に伝え，患者の診察前に医師と連絡を取り合った。

2. 臨床的アウトカムの調査

2019年4月～8月の間に薬剤師外来で診察前面談をした患者のうち，薬学的介入を行った患者の性別，がん種，介入内容について電子カルテを用いて後方視的に調査した。なお，抗がん薬の副作用は有害事象共通用語基準 v.5.0日本語訳JCOG版（Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0：CTCAE v5.0-JCOG）を用いて評価した。介入によりGradeが1以上改善したものを「改善」，Gradeは変化ないが症状が改善したものを「軽度改善」，入院や治療終了などで提案後に症状を確認できなかったものを「不明」と評価した。アウトカムは薬学的介入の医師採択率（医師が採択した件数／薬剤師が介入した件数），薬学的介入による副作用改善率（Gradeが改善した件数／医師が採択した件数）を評価した。

3. 医療経済効果の推算

薬学的介入による医療経済効果を推算する方法として，田坂らの方法⁵⁾に準じた。平成30年度の医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：PMDA）による医薬品副作用被害救済給付支給件数は1,263件であり，その支給額は23億5,322万5千円である。医薬品における重大な副作用の回避，重篤化の回避に対して平均1,860,000円の医療経済効果があると推算した（2,353,225,000円÷1,263件＝1,863,203円）。また，がん化学療法への介入は重大な副作用の回避または重篤化の回避の5.21%に相当するとして，97,000円の医療経済効果があると推算した（1,860,000円×5.21%＝97,073円）。また，河添らの方法⁶⁾に準じて，副作用に対する薬学的介入の転帰として，副作用Gradeを指標に上記の医療経済効果を組み合わせた。すなわち，薬学的介入前後でGrade 1，Grade 2，Grade 3，Grade 4の軽減はそれぞれ97,000円，97,000円，1,860,000円，1,860,000円の潜在的な医療経済効果があると定義した。一方，Grade変化がなかった場合は0円と定めた。

結 果

1. 臨床的アウトカム

1) 指導件数とその内訳

診察前面談件数は調査開始の2019年4月～8月の5ヵ月でのべ1,663件で，月ごとは290件～396件（中央値318件）であった。そのうち面談を行った結果，医師へ処方提案など薬学的介入を行った件数はのべ213件（12.8%）で，患者のがん種，年齢，性別，レジメンの内訳を表1に示す。がん種別の内訳は大腸がん117件（54.9%），胃がん34件（16.0%），乳がん29件（13.6%），肺がん19件（8.9%），膵がん7件（3.3%），胆管がん5件（2.3%），肝細胞がん2件（0.9%）であった。提案内容としては「支持療法の処方提案」が103件（48.3%），「休薬・延期の提案」が29件（13.6%），「投与量変更の提案」が22件（10.3%），「疼痛コントロール」が14件（6.5%），「検査追加の提案」が9件

(4.2%), 「その他」が36件(16.9%)だった。提案を行ったもののうち、その内容を医師が採択した件数は211件(99.1%)だった

(表2)。その中で患者の症状改善がみられた件数は「改善」が61件、「軽度改善」が10件で全体の71件で改善率は50.0%であった。

表1 薬学的介入を行った患者の背景

	のべ件数 n = 213	(%)
がん種		
大腸がん	117	54.9
胃がん	34	16.0
乳がん	29	13.6
肺がん	19	8.9
膀胱がん	7	3.3
胆管がん	5	2.3
肝細胞がん	2	0.9
年齢中央値(範囲)	68(33-88)	
性別		
男性	111	52.1
女性	102	47.9
レジメン		
抗VEGF抗体*1 + FOLFIRI/IRIS/XELIRI	30	14.1
抗VEGF抗体*2 + mFOLFOX6/XELOX/SOX	22	10.3
mFOLFOX6/XELOX/SOX	26	12.2
抗EGFR抗体 + mFOLFOX6	19	8.9
抗EGFR抗体 + FOLFIRI/IRI	13	6.1
抗VEGF抗体*2 + Cape/S-1/UFT+LV	6	2.8
Ram+nab-PTX	13	6.1
EC	10	4.7
FOLFIRINOX	7	3.3
抗VEGF抗体*2 + ペメトレキセド	7	3.3
ドセタキセル	4	1.9
エリブリン	4	1.9
トラスツズマブ	4	1.9
イリノテカン	3	1.4
ニボルマブ	3	1.4
ゲムシタピン	3	1.4
その他	39	18.3

抗VEGF抗体*1 : bevacizumab, ramucirumab, aflibercept, 抗VEGF抗体*2 : bevacizumab

抗EGFR抗体 : cetuximab, panitumumab, Ram : ramucirumab,

mFOLFOX6 : オキサリプラチン+レボホリナート+5-FU, FOLFIRI : イリノテカン+レボホリナート+5-FU,

FOLFIRINOX : オキサリプラチン+イリノテカン+レボホリナート+5-FU

EC : エピルビシン+シクロホスファミド, S-1 : テガフル+ギメラシル+オテラシル

表2 提案実績と採択率

提案の種類	提案件数	採択件数	採択率
化学療法に関する提案			
休薬・延期の提案	29	29	100
投与量変更の提案	22	22	100
支持療法薬剤に関する提案			
便秘に対する薬剤	23	23	100
悪心嘔吐に対する薬剤	22	22	100
皮膚症状に対する薬剤	16	15	93.8
高血圧に対する薬剤	15	15	100
口内炎に対する薬剤	11	11	100
末梢神経障害に対する薬剤	10	10	100
下痢に対する薬剤	3	3	100
血管痛に対する薬剤	3	3	100
画像検査および検体検査の提案	9	9	100
疼痛コントロールに対する薬剤の提案	14	14	100
その他	36	35	97.2
合計	213	211	99.1

2) 症状別提案件数および改善件数

薬剤師が提案した件数を、対応した症状ごとに分類し、各症状に対する改善件数の比較を行った。症状は末梢神経障害、皮膚症状（手足症候群、皮膚乾燥、にきび様ざ瘡、爪囲炎）、

悪心嘔吐、便秘、高血圧、口内炎、骨髄抑制、下痢、血管痛、その他に分類した。それぞれの提案件数と改善件数をグラフ1に示す。末梢神経障害に対する介入が最も多かったが、調査期間内において改善は認められなかった。

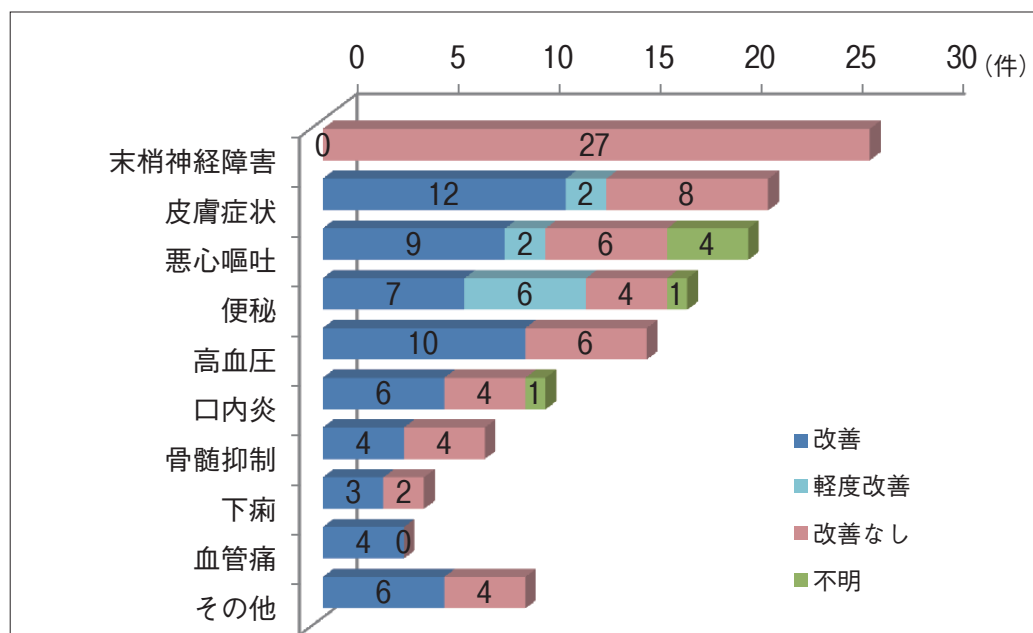


図1 副作用に対する介入の転帰

介入前後で副作用のGradeが軽減できた61件の介入内容は「支持療法の処方提案」が43件（70.5%）, 「休薬・延期の提案」が10件（16.4%）, 「投与量変更の提案」が8件（13.1%）, であった（表3）.

2. 医療経済効果の推算

各副作用に対する薬学的介入によりGradeが改善した件数と, その医療経済効果の推算を表3に示す. 薬学的介入によりGrade 1, Grade 2, Grade 3, Grade 4の軽減はそれぞれ15件, 31件, 13件, 2件で医療経済効果は合計32,362,000円と推算された.

表3 副作用に対する薬学的介入と医療経済効果

副作用	薬学的介入時	薬学的介入後	介入内容	件数	医療経済効果	分類別医療経済効果 (円)
骨 髄 抑 制	Grade 4	Grade 3	投与量の変更提案	1	1,860,000	1,860,000
	Grade 4	Grade 0	投与量の変更提案	1	1,860,000	1,860,000
	Grade 3	Grade 2	休薬・延期の提案	1	1,860,000	1,860,000
	Grade 3	Grade 1	投与量の変更提案	1	1,860,000	1,860,000
高 血 圧	Grade 3	Grade 2	休薬・延期の提案	1	1,860,000	1,860,000
	Grade 3	Grade 2	支持療法の処方提案	2	1,860,000	3,720,000
	Grade 3	Grade 1	支持療法の処方提案	2	1,860,000	3,720,000
	Grade 2	Grade 1	支持療法の処方提案	4	97,000	388,000
	Grade 2	Grade 1	休薬・延期の提案	1	97,000	97,000
しゃっくり	Grade 3	Grade 2	休薬・延期の提案	1	1,860,000	1,860,000
	Grade 3	Grade 2	支持療法の処方提案	1	1,860,000	1,860,000
下 痢	Grade 3	Grade 1	支持療法の処方提案	1	1,860,000	1,860,000
	Grade 2	Grade 1	投与量の変更提案	1	97,000	97,000
	Grade 2	Grade 0	支持療法の処方提案	1	97,000	97,000
悪 心 嘔 吐	Grade 3	Grade 1	投与量の変更提案	1	1,860,000	1,860,000
	Grade 3	Grade 1	支持療法の処方提案	1	1,860,000	1,860,000
	Grade 2	Grade 1	支持療法の処方提案	1	97,000	97,000
	Grade 2	Grade 0	支持療法の処方提案	1	97,000	97,000
	Grade 1	Grade 0	支持療法の処方提案	5	97,000	485,000
便 秘	Grade 2	Grade 1	支持療法の処方提案	3	97,000	291,000
	Grade 1	Grade 0	支持療法の処方提案	4	97,000	388,000
皮 膚 症 状	Grade 2	Grade 1	投与量の変更提案	2	97,000	194,000
	Grade 2	Grade 1	休薬・延期の提案	1	97,000	97,000
	Grade 2	Grade 1	支持療法の処方提案	5	97,000	485,000
	Grade 2	Grade 0	支持療法の処方提案	2	97,000	194,000
	Grade 2	Grade 0	休薬・延期の提案	1	97,000	97,000
	Grade 1	Grade 0	支持療法の処方提案	1	97,000	97,000
総 Bil 上昇	Grade 2	Grade 1	休薬・延期の提案	1	97,000	97,000
口 内 炎	Grade 2	Grade 1	支持療法の処方提案	2	97,000	194,000
	Grade 2	Grade 0	支持療法の処方提案	1	97,000	97,000
	Grade 1	Grade 0	支持療法の処方提案	3	97,000	291,000
血 管 痛	Grade 2	Grade 1	支持療法の処方提案	3	97,000	291,000
	Grade 2	Grade 0	休薬・延期の提案	1	97,000	97,000
倦 怠 感	Grade 1	Grade 0	投与量の変更提案	1	97,000	97,000
電解質異常	Grade 1	Grade 0	支持療法の処方提案	1	97,000	97,000
代謝異常	Grade 3	Grade 2	支持療法の処方提案	1	1,860,000	1,860,000
合 計				61		32,362,000

考 察

本研究において我々は薬剤師外来における薬学的介入による臨床的アウトカムを評価した。さらに、その介入から得られる医療経済的効果を推算した。

提案の根拠としては各種ガイドラインや添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド、論文などを参照した。しかし中には患者さんから治療中止の申し出がある場合や、体調の悪化からbest supportive care (BSC) への移行を考慮しなければならない場合など、治療の方向性に大きく関わる内容もある。提案が容易にできない内容については、診察前に医師と電話で直接連絡を取り、情報を簡潔に伝え問題点について検討を行い患者が納得して治療を受けられるよう薬剤師として介入した。本報で99.1%の採択率があるのは、根拠に基づいた提案内容であったこと、薬剤師からの一方向の提案ではなく医師・薬剤師間の情報共有が適切に行えたこと、当院の医師をはじめとするスタッフがチーム医療に理解があったことが要因と考えた。また、医師の診察後に処方提案を行いそれが採択された場合、一度決定した処方を変更する必要があり医師・薬剤師双方のストレスであったが、診察前に面談を行うことでそのようなストレスが減ったことも一因と考えた。

今回の調査において、副作用別の介入件数は「末梢神経障害」が27件で最も多かった。当院の外来化学療法室を使用する患者の55.0%が消化器科の患者で、オキサリプラチンやタキサン系の抗がん薬が多く使用されているためと考えられた。総投与量が増えるにつれて末梢神経障害が増強し、日常生活に支障をきたす場合、減量や休薬をすることもある。しかし今回の調査では休薬や末梢神経障害に対する薬剤を試みても症状の改善が認められなかった。投与を中止しても症状は長期間続くため、これらの抗がん薬を投与中からしびれの強さや生活への影響について慎重に聞き取る必要がある。また、治療効果と副作用のバランスをみながら減量や中止について検討するとともに、末梢神経障害に対する薬物療法の新規エビデンスについて情報収集していかなければならない。

次に多かったのが「皮膚症状」で22件だった。抗EGFR抗体薬のパニツムマブやセツキシマブは皮膚乾燥、ニキビ様ざ瘡、爪囲炎などの皮膚症状が発現

する。患者自身のスキンケアと処方された外用薬の適切な使用が治療の継続にかかわるため患者指導が重要といえる。今回の調査ではGrade 3以上の皮膚症状がなく、支持療法の処方提案、休薬・延期の提案、投与量の変更提案により12件(54.5%)においてGradeの改善が認められたことから、薬学的介入が有効であったと考えられた。

また、抗VEGF抗体薬のベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプトベータでは、血圧上昇の副作用があるため家庭血圧の測定を指導した。血圧の上昇を認めた場合、降圧薬の処方提案を行い10件(62.5%)で血圧が改善した。

本調査では薬学的介入のアウトカムを副作用Gradeの改善率で評価し、全体の改善率は50.0%であった。薬剤師外来の取り組みにより副作用の重篤化を未然に防ぐことが示され、その医療費の削減効果は5ヵ月間で32,362,000円と推算された。河添らは薬学的介入のアウトカムを副作用Gradeで評価し、改善は51.8%であったと報告している⁶⁾。また、若杉らは薬学的介入のアウトカムを副作用Gradeと疼痛face scaleを用いて定量的に評価し、改善率は50.8%であったと報告している⁷⁾。しかしマンパワー不足の問題や時間的制約から、専従薬剤師が十分確保できる大学病院やがんセンターなどを除いて、面談対象を特定の薬剤または特定の診療科に絞るか、予約制を採用している施設が多い。当院では、予約制をとっておらず、2019年4月～8月外来化学療法室を利用した1,970人のうち1,587人(80.5%)に薬剤師2.5人で面談を行った。それに加えて経口抗がん薬や医療用麻薬を使用している患者に対応しており、柔軟に対応できているものとする。一方で、面談患者が多い日の待ち時間への対応や、薬剤師の経験年数に影響されずにアセスメントと提案内容の質を担保していくことなど今後の課題である。

以上、実地臨床を後方視的に調査した小規模な検証であるが、薬剤師外来の臨床的アウトカムと医療経済効果について評価した。2010年4月に発出された厚生労働省医政局長通知「チーム医療の推進について」の中で、「薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること」と記載されてい

る。今回得られた結果を引き続きデータ分析し、処方提案の採択率が高いものや、必ず実施しなければならない検査項目のオーダー漏れなどに関しては今後 Protocol Based Pharmacotherapy Management (PBPM) を導入し、患者の利益、医師の負担軽減、経済性に貢献したい。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 川地志緒里, 木村美智男, 五十川万喜幸, 他: 経口がん薬に対する薬剤師による診察前面談と電話相談の評価. 日病薬師会誌 2018; 54: 185-90
- 2) 田中和秀, 堀晃代, 大澤友裕, 他: 薬剤師による診察前面談が乳がん外来化学療法患者のQOLに及ぼす影響. がん患者指導管理料3導入前後の比較. 医療薬 2016; 42: 727-37
- 3) 榎原克也, 太田実希, 上野裕和, 他: 外来化学療法における有効性・安全性確保のための薬剤師による処方介入の効果. 医療薬 2010; 36: 880-6
- 4) 今村牧夫, 松井裕典, 片山健太郎, 他: がん専門薬剤師が運営する薬剤師外来の機能とニーズの評価. 医療薬 2015; 41: 254-65
- 5) 田坂祐一, 田中亮裕, 井門敬子, 他: 薬剤師による薬学的介入から得られる医療経済効果の推算. 医療薬 2014; 40: 208-14
- 6) 河添仁, 矢野安樹子, 田坂祐一, 他: 外来化学療法におけるがん患者指導管理料3の臨床的アウトカムと医療経済効果の推算. 医療薬 2016; 42: 228-36
- 7) 若杉吉宣, 森井博朗, 須藤正朝, 他: 外来がん化学療法施行患者に対する薬剤師介入による副作用および疼痛改善効果についての定量的評価. 医療薬 2015; 41: 173-8

Evaluation of Clinical Outcomes of Pharmaceutical Outpatients and Estimation of The Associated Economic Impact

Yukari FUKUSHIMA, Yuki KUMIHASHI, Ayumi HAGI, Seiji MORII

Department of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

Background

At the pharmaceutical outpatient clinic, we interviewed patients who received outpatient chemotherapy and pain control prior to medical examination. We proposed several suitable options for drug regimens to the physicians to ensure safe and effective treatment. To evaluate this approach, we investigated proposal content and estimated their associated economic impact.

Methods

From April to August 2019, we retrospectively investigated sex, cancer type and intervention method of the interviewed patients from electric medical records. The potential economic cost impact was calculated using the Adverse Drug Reaction Relief System of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. If there was no change in grade, the cost was 0.

Results

We conducted 1,663 interviews. There were 213 (12.8%) proposals for pharmaceutical interventions; of these, 211 (99.0%) were accepted by the physicians. The number of proposals for the reduction of adverse events was 142; of these, 71 (50.0%) was associated with significant improvement. Grade decrease, reduction in adverse events but no change in grade, unknown reason for grade change, and unchanged grade were 61, 10, 6 and 65, respectively. The number of reductions in grade 1, 2, 3 and 4 events was 15, 31, 13 and 2, respectively. We estimated that the total cost saving associated with pharmaceutical intervention was JPY 32,362,000.

Conclusions

We showed that pharmaceutical interventions reduce medical costs by decreasing chemotherapy-induced adverse events. In future, we will consider introducing protocol-based pharmacotherapy management into a proposal with a high acceptance rate. These discoveries will benefit patients, reduce the burden on doctors, and increase the economic efficiency of cancer treatment.

Key words : outpatient chemotherapy, pharmaceutical intervention, clinical outcome, economic impact

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 25 : 79-86, 2020
