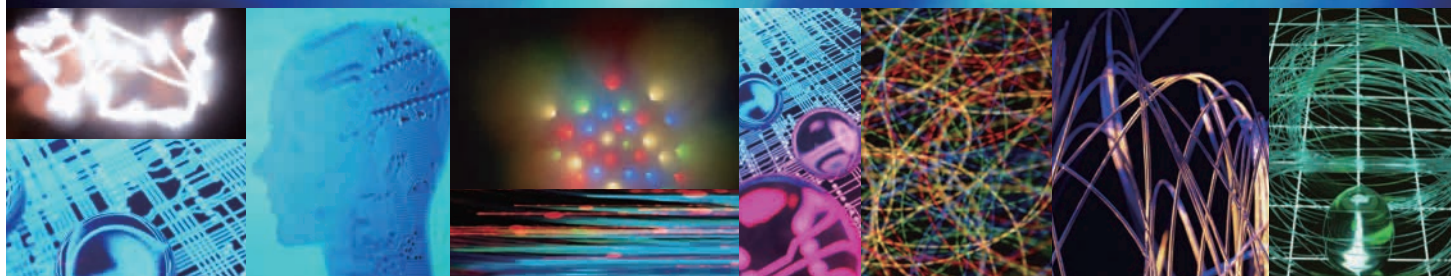


日本臨床腫瘍薬学会雑誌

Journal of Japanese Society of Pharmaceutical Oncology

Vol. 7
2018年1月



 JASPO

一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

Contents

原著

ニボルマブ製剤における残液廃棄を考慮した 注射バイアル規格と薬剤費の検討

中村 暢彦¹, 吉良 俊彦², 上田 佳澄², 谷本 祐子², 谷 大輔²

辻井 佳代², 小林 政彦², 楠本 正明¹, 矢野 義孝¹ 1

1 京都薬科大学臨床薬学教育研究センター 2 大阪赤十字病院薬剤部

短報

外来化学療法施行中の患者を対象とした「薬剤師外来」の 継続的な関わりに向けた運用の検討および有用性評価

河野 友昭, 高山 慎司, 石丸 博雅, 二階堂 恵子, 川名 賢一郎, 後藤 一美 8

聖路加国際病院 薬剤部

日本臨床腫瘍薬学会雑誌投稿について

日本臨床腫瘍薬学会 会誌編集委員会委員長 橋本 浩伸 16

ニボルマブ製剤における残液廃棄を考慮した注射バイアル規格と薬剤費の検討

中村 暢彦¹, 吉良 俊彦², 上田 佳澄², 谷本 祐子²
谷 大輔², 辻井 佳代², 小林 政彦², 楠本 正明¹, 矢野 義孝¹

Nobuhiko Nakamura¹, Toshihiko Kira², Kasumi Ueta², Yuko Tanimoto²
Daisuke Tani², Kayo Tsujii², Masahiko Kobayashi², Masaaki Kusumoto¹ and Yoshitaka Yano¹

Evaluation of the amounts of injection vial and drug costs under considering the residual drug amounts of nivolumab

Summary

When preparing an injection of an anticancer drug, the residual amounts of drug solution left over in the vial are thrown away, even if the drug is expensive. In this study, we examined dose combinations that would enable the use of the residual drug from the injection vial, using the medical records of patients with non-small cell lung cancer receiving nivolumab at Osaka Red Cross Hospital. A total of 36 combinations were assumed by examining two different amounts of injection vial (20 mg and 100 mg), with nine types assumed by increasing from 20 mg to 100 mg in 10 mg increments. Three different amounts were assumed by adding 10 mg of drug from the injection vial. Upon examination of 231 cases, the average residual drug amount remaining in the vial was 3.65%, and the waste cost was about 6.2 million yen for one year as the data were available. It was found that by injecting two different amounts (40 mg, 50 mg) or three different additional amounts (10 mg, 20 mg, 100 mg) from standard vial amounts (20 mg, 100 mg), the average residual drug amount decreased to 1.88%. The total number of drug injections did not increase, and the waste cost decreased to about 3.1 million yen. This study suggests that an investigation into the amounts of injectable material contained in vials may help to reduce the amount of unused, expensive nivolumab formulation.

Key words

nivolumab, anticancer drug, residual drug, injection vial, drug costs, simulation

要旨和訳

注射抗がん薬の調製に伴い余剰の残液が発生した場合には、高価な抗がん薬であっても廃棄される。今回、大阪赤十字病院においてニボルマブで治療した非小細胞肺癌患者の投与量データを利用して、種々の架空の規格の組合せから残液廃棄が最小となる規格を探索した。20 mgから100 mgまでの10 mg刻みの9種類の2規格で36通りと小規格 (10 mg) の追加の3規格を想定した。延べ231件の残液の平均廃棄率は3.65%、総廃棄量の廃棄額はデータが得られた1年間で約620万円であった。先発規格 (20 mg, 100 mg) から2規格 (40 mg, 50 mg) あるいは小規格追加の3規格 (10 mg, 20 mg, 100 mg) へ変更することで使用本数を増加させることなく、平均廃棄率は1.88%まで抑えられ廃棄額は約310万円と試算された。本検討により、高価なニボルマブ製剤の残液廃棄を減らすためには規格の検討が重要であることが示唆された。

キーワード ニボルマブ, 抗がん薬, 残薬, バイアル, 薬剤費, シミュレーション

〔受付：2017年8月5日 受理：2017年10月17日〕

- 1 京都薬科大学臨床薬学教育研究センター Education and Research Center for Clinical Pharmacy, Kyoto Pharmaceutical University
京都府京都市山科区御陵中内町5
- 2 大阪赤十字病院薬剤部 Department of Pharmacy, Osaka Red Cross Hospital

緒言

医療現場では抗がん薬の調製に伴いバイアルに余った残液は廃棄される。注射抗がん薬は投与量に応じて最適なバイアル規格を選択し、必要最低限のバイアル本数が準備されるが、個々の患者の身体的特徴の違いによって、1回に使用する注射抗がん薬の投与量が患者によっては規格品の全量を使い切れずに余剰として残る場合がある。余った残液は高額な抗がん薬であっても同一患者の次回投与時や他の同じ疾患の患者にも使用しない。このため余った残液分の費用は未使用の場合でもバイアル単位に切り上げて患者に保険請求しているのが医療現場での現状である。

抗がん薬の中で最も高額な注射抗がん薬のひとつがニボルマブである。本邦では、2014年に根治切除不能な悪性黒色腫^{1,2)}に、2015年には切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌^{3,4)}へと保険適応が拡大された。ニボルマブの劇症1型糖尿病⁵⁾など薬剤固有の有害事象が報告されているが、従来の抗がん薬に比べ扁平上皮がんでは全生存期間が6ヶ月から9.2ヶ月³⁾、非扁平上皮がんでは9.4ヶ月から12.2ヶ月⁴⁾と確実な延命効果が報告されている。しかしながら、2016年4月の特例拡大算定によりニボルマブ製剤の薬価が半減されたものの、20mgが75,100円、100mgが365,925円⁶⁾と高額である。非小細胞肺癌の場合、年齢70歳、体重60kg⁷⁾の患者で換算すると、1回当たり約67万円、年間で約1,700万円にも上る。

我々は既に、抗がん薬の注射バイアル規格の妥当性を評価する方法について報告した⁸⁾。ペメトレキセドを例として、患者データを利用して注射バイアル規格をシミュレートすることにより、本手法が抗がん薬の廃棄量を減らす新たなアプローチになり得ることを示した。

ニボルマブ製剤の廃棄量と薬剤費抑制の可能性を探る目的で、大阪赤十字病院における患者データを利用して、バイアル規格について2規格と小規格の追加を検討し薬剤費を試算した。

方法

1. 対象患者

2014年1月から2016年12月までの3年間、大阪赤十字病院においてニボルマブで治療した非小細胞肺癌患者のデータを抽出した。

なお、本研究は文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針（2013年4月1日一部改正）」に従い、大阪赤十字病院の研究倫理審査委員会の承認（承認日：2016年8月1日、承認番号：707）及

び京都薬科大学の倫理審査委員会の承認（承認日：2016年8月30日、承認番号：16-15）を得て実施した。

2. 残液廃棄の削減効果のシミュレーション

残液廃棄の削減効果のシミュレーションは、抗がん薬の注射バイアル規格の妥当性を評価する方法を使用した⁸⁾。

ニボルマブ製剤の既存の規格は20mgと100mgの2種類である。これら2種類の規格に加え、規格は20mgから100mgまで10mg単位で変動させた9種類（20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg）を設定した。ニボルマブ1回投与量に応じて9種類の中から同じ規格を使用しない2種類の組合せ36通り及び既存の規格に小規格（10mg）を加えた3規格（10mg、20mg、100mg）の合計37通りについて検討した。調査期間内に得られた患者の実投与量の分布を基に、ニボルマブの総廃棄量、廃棄率および使用本数の平均値を算出した。「廃棄量」、「廃棄率」、「使用本数」は抗がん薬における注射バイアル規格の妥当性評価法の手順に準じ⁸⁾、以下のように定義した。「平均廃棄率」、「平均使用本数」は得られた「廃棄率」及び「使用本数」全てのデータの平均値とした。

- ・「廃棄量」=「バイアル含有量の合計」-「投与量」
- ・「廃棄率」=(「廃棄量」/「バイアル含有量の合計」)×100
- ・「使用本数」=「バイアル規格(1種類目)の本数」+「バイアル規格(2種類目)の本数」(+「バイアル規格(3種類目)の本数」)

なお既存の規格（20mg、100mg）から算出される平均廃棄率3.65%、平均使用本数3.94本をベースラインとし、その変化量を結果に示した。

2種類以上の規格を有する注射剤の取り揃えでは、投与量を上回り、かつ廃棄率が最も低値となる各規格の使用本数を計算する必要がある。そこである投与量に対し2種類のうち一方の規格を基準規格として使用本数を設定し、不足分を充足する範囲内でもう一方の規格の使用本数を設定した。設定した使用本数は、ゼロから開始し整数とし一方の規格で投与量を上回るまで本数を増やして検討した。次に基準規格と不足分を充足する規格とを入れ替えて同様に各規格の使用本数を検討した。検討の結果、廃棄率が最も低値となる組合せが複数存在する場合は、各規格の本数の和が小さい方を採択した⁹⁾。以上の手順により、得られた個々の患者での投与量データ全てについてシミュレートした。

3. 残液廃棄の削減効果の評価

既存の規格の平均廃棄率をベースラインとして、規格の組合せの変更による増減で残液廃棄の削減効果の評価した。より小さい規格の組合せをたくさん

使用する方法を提案すれば平均廃棄率の削減効果を示すのは当然である。このため、使用本数が既存の規格の平均使用本数3.94本より統計学的に有意に増加しないように制限を設けた上で平均廃棄率の削減効果がある規格の組合せを探索した。

次に、平均廃棄率の評価では、一部の患者層は廃棄率が増加しているが、廃棄率が減少している患者層が多いため全体として見かけ上の廃棄率の削減効果が認められている可能性が考えられる。そのため、廃棄率の削減効果は平均廃棄率で評価するだけでなく、一部の患者層に廃棄率の増加を強いる事がないようにする必要がある。そこで、既存の規格の平均廃棄率が統計学的に有意に下回った組合せについて、患者の投与量データ毎に既存の規格の廃棄率をベースラインとして、規格の組合せの変更による廃棄率の増減を算出した。算出した廃棄率の増減は整数の単位で区切り、負の値は廃棄率の減少、正の値は廃棄率の増加として、廃棄率の増減の有無や件数により患者個別による残液廃棄の削減効果の評価した。

4. 廃棄量の廃棄額

2017年度のニボルマブ製剤20 mgの薬価75,100円⁶⁾を製剤1 mg単位3,755円と定義し、「廃棄額」は「廃棄量」に乗じて算出した。

5. 統計解析

規格の組合せの変更による廃棄率及び使用本数の増減を評価した。既存の規格(20 mg、100 mg)と各規格の組合せ間の有意差検定にはノンパラメトリック多重比較検定法であるSteel検定を用いた。統計解析は、エクセル統計2012(株社会情報サービス)を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

結果

1. 患者背景

2014年1月から2016年12月までの3年間のうち、2015年12月21日から2016年12月28日のデータが得られた。ニボルマブ製剤の治療を受けた患者背景を表1に示す。ニボルマブ製剤で治療を受けた非小細胞肺癌の患者数は43名であり、延べ件数は231件であった。同一の患者が複数回治療を受けた場合、治療期間中に患者の体重に増減があり、ニボルマブの投与量は必ずしも同一の投与量ではなかった。性別では男性患者の割合が大きく全体では93.9%男性が占めていた。年齢の中央値は71歳(範囲、48-78歳)、体重の中央値は58.0 kg(範囲、41.3-80.0 kg)であった。ニボルマブ製剤の投与量は10 mg毎に件数を積算し、図1にニボルマブ製剤の実際の投与量の分布

を示した。投与量の中央値は176 mg(範囲、120-244 mg)であった。

表1 患者背景

項目	非小細胞肺癌
件数(患者数)	N = 231 (43)
性別 - 件数 (%)	
男性	217 (93.9%)
女性	14 (6.1%)
年齢(歳)	
中央値	71
範囲(最小値 - 最大値)	48 - 78
体重(kg)	
中央値	58.0
範囲(最小値 - 最大値)	41.3 - 80.0
投与量(mg)	
中央値	176
範囲(最小値 - 最大値)	120 - 244

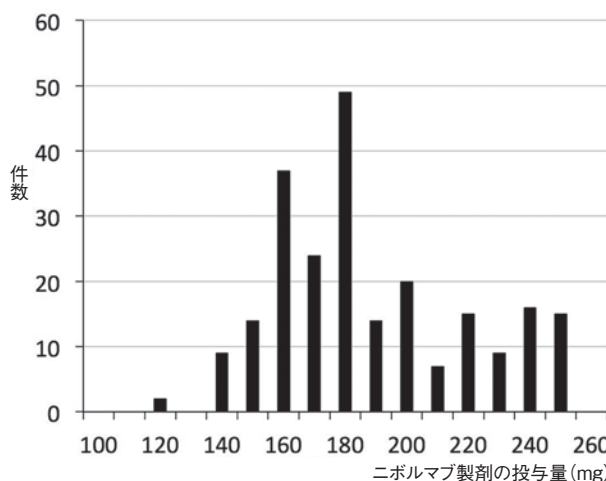


図1 ニボルマブ製剤で治療を受けた患者における投与量の分布(延べ件数231件)

2. 残液廃棄の削減効果のシミュレーション

今回の検討は、投与データが得られた1年間の総廃棄について行った。患者の投与量データ231件を利用して37通りの組合せ毎に平均廃棄率を算出した(図2)。既存の規格の組合せをNo.1と表示し、残り36通りの規格の組合せを昇順に並べ小さい方から組合せをNo.2からNo.37として表示した(表2)。

既存の規格の平均廃棄率3.65%をベースラインとして、平均廃棄率が統計学的に有意に下回った組合せは36通りの中で15通りに認められた。15通りのうち既存の規格の平均使用本数3.94本を統計学的に有意に増加しない組合せは4通り、No.16(40 mg、50 mg)、No.18(40 mg、70 mg)、No.22(50 mg、60 mg)、No.37(10 mg、20 mg、100 mg)に認められた。

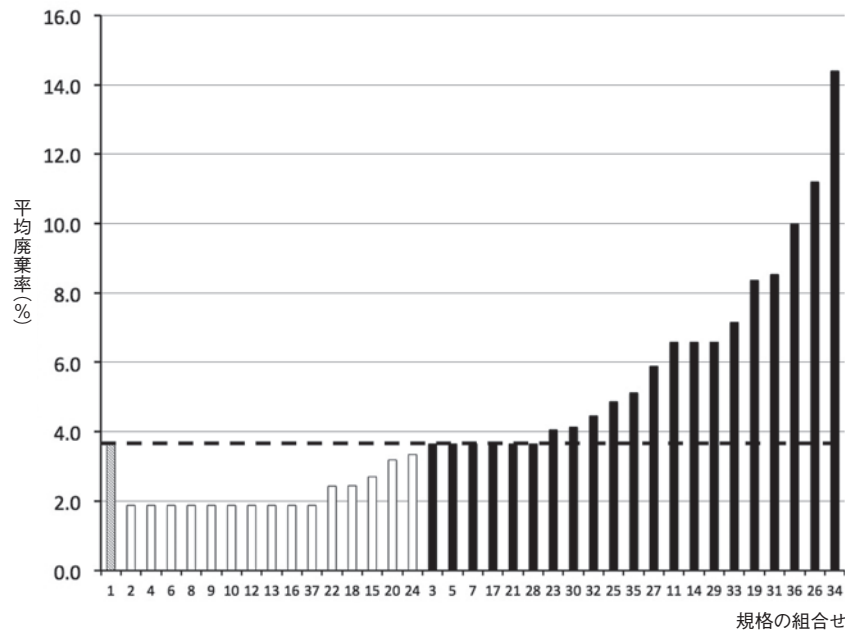


図2 各規格の組合せによる残液廃棄の削減効果のシミュレーション

組合せ番号1 (No. 1) : 既存の規格 (20 mg, 100 mg)、No. 2 ~ No.36 : 各規格の組合せによるシミュレーション値、No.37 小規格の追加 (10 mg、20 mg、100 mg)

破線 : 既存の規格の平均廃棄率

□ : 既存の規格の平均廃棄率より下回った規格の組合せ

■ : 既存の規格の平均廃棄率より上回った規格の組合せ

表2 規格の組合せと残液廃棄の削減効果

NO.	規格 (1 本目)	規格 (2 本目)	規格 (3 本目)	総廃棄量 (mg)	平均廃棄率 (%)	平均使用本数 (本)
1	20 mg	100 mg		1,656	3.65	3.94
2	20 mg	30 mg		826	1.88	6.60
3		40 mg		1,656	3.65	5.06
4		50 mg		826	1.88	5.02
5		60 mg		1,656	3.65	3.79
6		70 mg		826	1.88	4.69
7		80 mg		1,656	3.65	3.22
8		90 mg		826	1.88	5.13
9	30 mg	40 mg		826	1.88	5.06
10		50 mg		826	1.88	4.51
11		60 mg		3,066	6.59	3.47
12		70 mg		826	1.88	4.70
13		80 mg		826	1.88	4.32
14		90 mg		3,066	6.59	2.69
15		100 mg		1,156	2.70	4.92
16	40 mg	50 mg		826	1.88	4.16
17		60 mg		1,656	3.65	3.47
18		70 mg		1,066	2.45	3.77
19		80 mg		4,036	8.37	2.80
20		90 mg		1,376	3.19	3.83
21		100 mg		1,656	3.65	3.26
22	50 mg	60 mg		1,056	2.43	3.47
23		70 mg		1,776	4.06	3.34
24		80 mg		1,466	3.34	3.21
25		90 mg		2,136	4.87	2.76
26		100 mg		5,366	11.20	2.27
27	60 mg	70 mg		2,616	5.89	3.19
28		80 mg		1,656	3.65	2.80
29		90 mg		3,066	6.59	2.42
30		100 mg		1,836	4.13	2.69
31	70 mg	80 mg		4,226	8.53	2.80
32		90 mg		2,036	4.46	2.42
33		100 mg		3,326	7.16	2.27
34	80 mg	90 mg		3,326	14.40	2.42
35		100 mg		2,356	5.12	2.27
36	90 mg	100 mg		5,016	10.00	2.27
37	10 mg	20 mg	100 mg	826	1.88	4.18

3. 残液廃棄の削減効果の評価

患者の投与量データ毎に既存の規格の廃棄率をベースラインとして、患者個別による廃棄率の削減効果について4通りを評価したところ、No.22 (50 mg、60 mg) は投与量データ231件のうち既存の規格から規格の組合せの変更により9件の増加、63件

の減少、153件が変化なしのため全体として見かけ上の廃棄率の削減効果が示されていた。No.16 (40 mg、50 mg)、No.18 (40 mg、70 mg)、No.37 (10 mg、20 mg、100 mg) は全ての投与量データに対して廃棄率を増加させないことが示された。

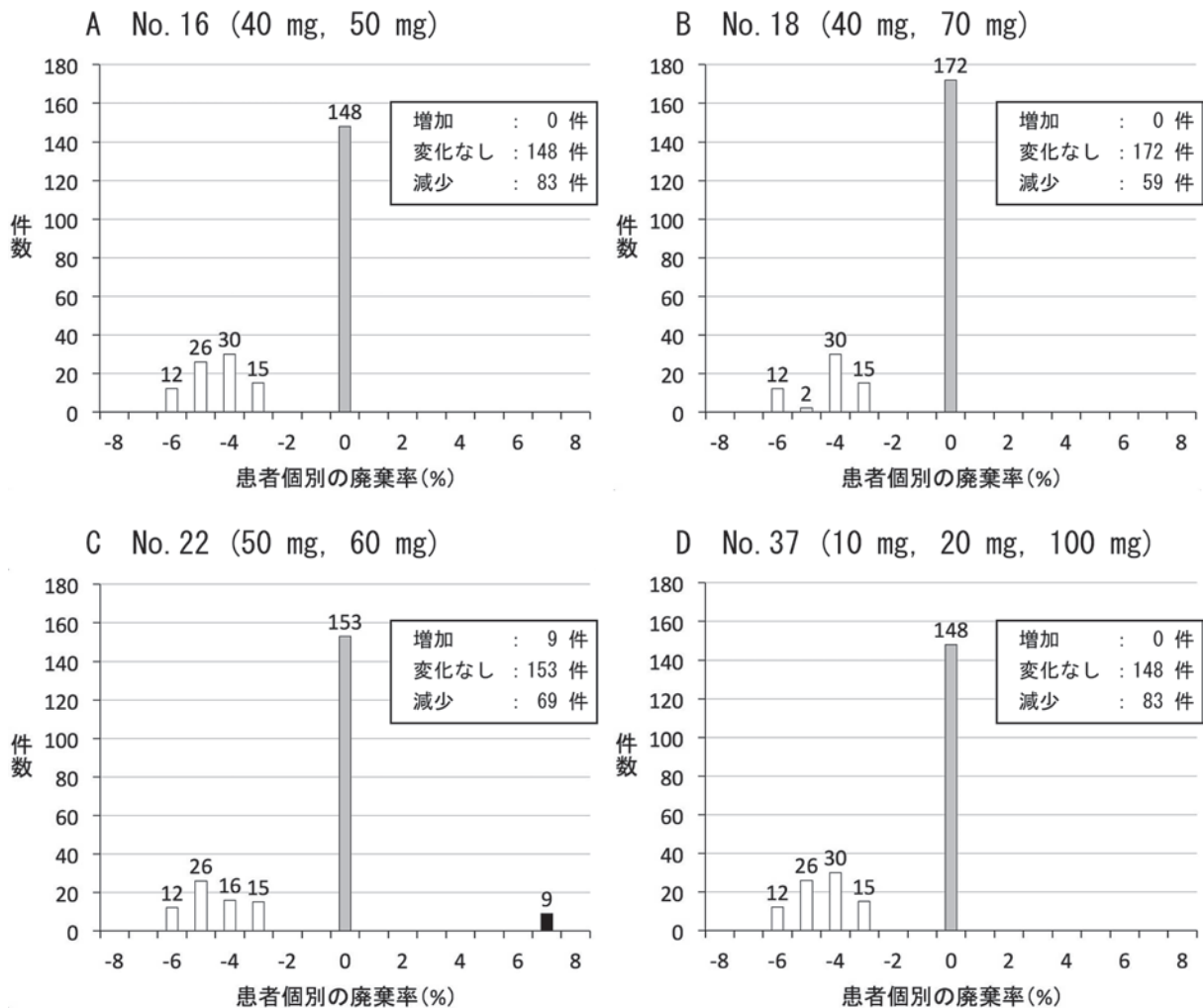


図3 ニボルマブ製剤における患者個別の廃棄率の増減

□: 規格の変更により廃棄率が下回った患者個別のデータ
■: 規格の変更により廃棄率が上回った患者個別のデータ

4. 廃棄額の削減効果

既存の規格 (20 mg、100 mg) のこの1年間の総廃棄量の廃棄額6,218,280円をベースラインとして、No.16 (40 mg、50 mg)、No.18 (40 mg、70

mg)、No.37 (10 mg、20 mg、100 mg) を評価したところ、廃棄額が3,101,630円と最も低く試算された組合せはNo.16 (40 mg、50 mg)、No.37 (10 mg、20 mg、100 mg) であった。

表3 廃棄額の削減効果

No.	規格 (1 本目)	規格 (2 本目)	規格 (3 本目)	総廃棄量 (mg)	平均廃棄率 (%)	p 値	平均使用本数 (本)	p 値	廃棄額 (円)
1	20 mg	100 mg		1,656	3.65 ± 2.97		3.94 ± 1.07		6,218,280
16	40 mg	50 mg		826	1.88 ± 1.73	<0.001 *	4.16 ± 0.59	0.9996	3,101,630
18	40 mg	70 mg		1,066	2.45 ± 2.41	<0.001 *	3.77 ± 0.96	0.0857	4,002,830
37	10 mg	20 mg	100 mg	826	1.88 ± 1.73	<0.001 *	4.18 ± 1.05	0.3842	3,101,630

考察

ニボルマブ製剤の平均廃棄率3.65 %はペメトレキセド製剤の平均廃棄率4.86 %⁸⁾と比べ低いが、ニボルマブ製剤の薬価が高額なため廃棄率をゼロに近づけることで無駄な薬剤費を削減できることが示唆された。先発規格(20 mg、100 mg)から仮想の2規格(40 mg、50 mg)あるいは小規格追加の3規格(10 mg、20 mg、100 mg)へ変更することで使用本数を増加させることなく、平均廃棄率は3.65 %から1.88 %まで抑えられ総廃棄量の廃棄額は3年間で6,218,280円から3,101,630円と試算された。

残液廃棄を減らすための具体案として、drug vial optimization (DVO)の導入の検討が考えられる。DVOは単回使用されていた注射バイアルを複数回使用する。複数回使用には注射バイアルの無菌環境を維持する必要があり、調製時の曝露防止対策のひとつである閉鎖式接続器具(CSTD; closed system transfer device)を活用することで無菌環境が担保される。現在、注射抗がん薬を調製する際にCSTDを使用することで、診療報酬として加算を算定できる。しかし、診療報酬加算額でCSTDの費用を満たすことはできない。概算では抗がん薬を調製した件数494件に対し、そのCSTDの総費用試算は約260万円となり、約90万円の診療報酬加算額では満たすことができず差額である約170万円が医療施設側に負担を強いられる¹⁰⁾。

今回の検討では、仮想の2規格(40 mg、50 mg)が使用本数を増加させることなく、平均廃棄率は1.88 %まで抑えられ廃棄額は3,101,630円と試算された。患者個別の具体例では、既存の規格(20 mg、100 mg)から変更しても231件のうち83件は廃棄率が減少し、148件は廃棄率が変化しない。患者個別の廃棄額の差額としては最大37,550円の削減となり、負担軽減可能となることが示唆された。

小規格(10mg)を追加した3規格(10 mg、20 mg、100 mg)でも使用本数を増加させることなく、平均廃棄率は1.88 %まで抑えられ廃棄額は3,101,630円と試算された。3規格へ種類を増やすことは、高額な抗がん薬の在庫が増えるとともに調剤において最も起こしやすい調剤過誤¹¹⁾によるリスク増大が懸念される。対策には調剤過誤防止を目的とした注射薬計数調剤鑑査システムの導入等による調剤過誤発生率の抑制¹²⁾が望まれる。小規格(10mg)のみの単規格は廃棄率の削減と調剤過誤防止のために有効であるが、体重60 kgの非小細胞肺癌患者では投与量が180 mgと算出されバイアルの使用本数が18本となる。使用本数に応じてCSTDを用意する必要があり¹⁰⁾、使用本数の増加に伴いCSTDの費用は増加する。小規格(10mg)のみの単規格は、薬剤師

の抗がん薬調製の業務負担を強いるだけでなく、調製時間を要するため外来化学療法施行患者の待ち時間の観点からも現実的に実施困難である。

結論として、今回の検討結果を実際の医療現場で活用するためには、既存の2規格(20 mg、100 mg)を廃止して新たな組合せの2規格(40 mg、50 mg)を導入するより、既存の2規格に新たな小規格(10 mg)を追加する方が望まれる。新たな2規格(40 mg、50 mg)への規格変更は2規格とも規格が変更されるため、注射調製に伴う医療事故の誘因となる可能性が推察される。調剤過誤によるリスク増大が懸念されるが、新たな小規格の追加(10 mg)の方が現実的な方策である。

臨床現場において注射バイアルの検討を応用すべき薬剤は、高額なニボルマブなどの注射抗がん薬だけでなく、国内未承認薬の注射抗がん薬である。2017年7月3日の時点で国内で薬事法上未承認の59種類のうち39種類の抗がん薬の薬剤費が月に100万円を超える¹³⁾。これらは欧米では既に承認を得ているが、国内の承認時に患者の身体的特徴の分布に合わせた規格にすることで医療財政負担の軽減を図ることが可能である。医療財政負担の軽減を図るためにも注射バイアル製剤の残液廃棄に着目し、注射バイアルの規格を検討していくことが重要である。注射抗がん薬のバイアル規格をシミュレートすることによって、注射抗がん薬の廃棄率が減少し、延いては患者の薬剤費の軽減と医療費の経済的損失の回避に繋がることを期待される。

利益相反の開示

本論文すべての著者は、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA, Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation, *N Engl J Med*, 2015; **372**: 320-330.
- 2) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski

- B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J, Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037) : a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2015; **16**: 375-384.
- 3) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR, Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2015; **373**: 123-135.
 - 4) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR, Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med*, 2015; **373**: 1627-1639.
 - 5) Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, Herold KC, Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy, *Diabetes Care*. 2015; **38**: e55-57.
 - 6) 医薬情報研究所, レセプト事務のための薬効・薬価リスト 平成29年度版: じほう, 2017: 659.
 - 7) 厚生労働統計協会, 国民衛生の動向 2016/2017: 厚生労働統計協会, 2016: 456.
 - 8) 中村暢彦, 中嶋江美, 森田 直, 岡田知子, 籠本基成, 小林政彦, 矢野義孝, 抗がん薬における注射バイアル規格の妥当性評価手法の検討, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2017; **53**: 1389-1395.
 - 9) 高嶋泰之, 馬場泰行, 本間 真, 大野国弘, 長澤勲, 幸田幸直, 注射剤規格選択の最適化プログラムの試作と適用, *薬剤疫学*, 2004; **8**: 61-66.
 - 10) 福岡智宏, 宇佐美英績, 木村美智男, 岡田和智, 伊藤大輔, 竹中翔也, 吉村知哲, 戸田康裕, 抗がん薬への閉鎖式薬物混合システムの導入拡大における医療経済性, *日本臨床腫瘍薬学会雑誌*, 2017; **6**: 5-10.
 - 11) 齊藤麻美, 吉田 実, 渡邊裕之, 荒木久美子, 古賀友一郎, 平川良宏, 末安正典, 吉川 学, 伊藤善規, 大石了三, 実習生が起こしやすい調剤過誤の要因解析と過誤防止のための教育 (1) 注射剤の場合, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2006; **42**: 659-662.
 - 12) 宇佐美順子, 小野祐志, 久田真規子, 大江彰彦, 足立充司, 村田充弘, 新家恵子, 栗谷良孝, 調剤過誤防止を目的とした注射薬計数調剤鑑査システムの構築と評価, *日本病院薬剤師会雑誌*, 2017; **53**: 186-191.
 - 13) 国立研究開発法人 国立がん研究センター, 国内で薬事法上未承認・適応外である医薬品について, http://www.ncc.go.jp/jp/about/senshiniryo/senshiniryo_01.html, 2017年9月7日アクセス.

外来化学療法施行中の患者を対象とした「薬剤師外来」の継続的な関わりに向けた運用の検討および有用性評価

河野 友昭, 高山 慎司, 石丸 博雅
二階堂 恵子, 川名 賢一郎, 後藤 一美
Tomoaki Kawano, Shinji Takayama, Hiromasa Ishimaru
Keiko Nikaido, Kenichiro Kawana, Kazumi Gotoh

Evaluation of operation and usefulness for continued involvement in the "Pharmaceutical outpatient clinic" in outpatient chemotherapy.

Summary

We opened a "Pharmaceutical outpatient clinic" in the outpatient chemotherapy center of our hospital in August 2013. We evaluated the operation for continued involvement in patients. We also evaluated whether this "Pharmaceutical outpatient clinic" provided appropriate patient support, such as reducing the side effects in patients and ensuring medical safety. We surveyed 712 patients who visited the "Pharmaceutical outpatient clinic" from May 2014 to December 2014. Data regarding the side effect symptoms at the time of consultation, cases of pharmaceutical intervention, and cases of medication error avoidance were collected. The total number of consultations for the "Pharmaceutical outpatient clinic" was 2219 (first visit 913, repeated visit 1306). The average "repeated visit" number per person was 1.83 times. There were 137 pharmacological interventions by pharmacists. There were many interventions with regard to nausea (27%), constipation (22%), and skin disorders (16%). Pharmaceutical intervention significantly decreased the incidence of grade 2 or higher grade side effects from 51 (40.2%) to 9 (7.1%) ($p < 0.001$). In addition, there were 85 cases of medication error avoidance, including 1 in level 4 and 3 in level 3. The number of "repeated visit" was small. Therefore, it seemed necessary to increase the number of pharmacists. However, pharmaceutical intervention in the "Pharmaceutical outpatient clinic" was found to significantly improve the side effect grade of the patients. This result indicates that the efforts to reduce side effects by pharmacists were useful. In addition, serious medication errors were avoided and medical safety was ensured.

Key words

Pharmaceutical outpatient clinic, pharmaceutical intervention, side effect, medication error

要旨和訳

当院では2013年8月より外来化学療法室に「薬剤師外来」を開設した。この「薬剤師外来」担当薬剤師が患者へ継続的に関わるための運用を検討した。また、患者の副作用軽減、医療安全確保など適切な患者支援になっているかを評価した。対象は2014年5月から2014年12月までに「薬剤師外来」を受診した患者712名とした。データ収集項目は「薬剤師外来」診療内容、受診時の副作用症状、医師に処方提案を行い採用された内容、 Medikation エラー回避事例とした。「薬剤師外来」の受診件数は延べ2219件（事前指導・初回指導913件、継続指導1306件）であり、1名あたりの平均継続指導回数は1.83回であった。薬剤師による処方提案を行い採用されたのは137件であり、悪心（27%）、便秘（22%）、皮膚および皮下組織障害（16%）への提案が多かった。処方提案によりgrade 2以上の副作用発生率は薬剤師介入前の51件（40.2%）から薬剤師介入後の9件（7.1%）と有意に減少した（ $p < 0.001$ ）。また、 Medikation エラー回避事例は85件であり、レベル4の1件と、レベル3の3件が含まれた。「薬剤師外来」における継続指導回数が少なく、担当薬剤師の増員等の対応が必要であると考えられ

〔受付：2017年4月24日 受理：2017年12月1日〕

聖路加国際病院 薬剤部 Department of Pharmacy, St. Luke's International Hospital
東京都中央区明石町9-1 9-1, Akashicho, Chuo-ku, Tokyo, 104-8560 Japan

た。しかし、処方提案は患者の副作用gradeを有意に改善し、副作用軽減への取り組みは有用であったと考えられる。また、重大な Medikation エラーを回避し、医療安全にも貢献していた。

緒言

近年、がん治療の進歩は目覚ましく、副作用対策や支持療法の発展によって抗がん剤治療は入院から外来へとシフトしている。しかし、抗がん剤による副作用はほぼ必発するため、外来患者には副作用が自宅で出た時の対処法などについて十分に理解してもらわなければならない。そのため、薬剤師が外来がん治療において、患者への治療説明や副作用対策に関わることにより、患者の不安軽減、quality of life (以下、QOL) の向上、医療安全の確保に寄与することが望ましい。

聖路加国際病院 (以下、当院) では、2009年の外来化学療法室 (以下、オンコロジーセンター) 開設時より抗がん剤治療を受ける一部の患者に対し患者指導を行っており、2010年にセルフ・エフィカシーという自己効力感を指標として患者指導の有用性を調査した結果、薬剤師による内服薬剤の適切な使用方法の説明等により、日常生活動作が改善することを示唆する結果を得た¹⁾。その後、2013年8月よりオンコロジーセンターに「薬剤師外来」を開設し、外来にて抗がん剤治療が導入される全ての患者を対象に患者指導を行った。そして、2014年4月の診療報酬改定により外来の薬剤管理指導に対する診療報酬として『がん患者指導管理料3』の算定が可能となったため、2014年5月より算定を開始することにした。

『がん患者指導管理料3』の算定は抗がん剤治療を行っている患者に対して、薬剤の効能・効果、服用方法、投与計画、副作用の種類とその対策、日常生活の注意点、副作用に対する薬剤や薬物相互作用等について説明し、加えて、抗がん剤投与による副作用の評価を行い、副作用の有無や服薬状況等について情報提供するとともに、必要に応じて、副作用に対応する薬剤、抗がん剤の処方に関する提案等を行うことが要件となっており、すなわち患者への継続的な関わりが求められている。

これまでにも、外来治療における薬剤師の処方提案による副作用症状の改善効果や²⁻⁶⁾、経口抗がん剤の処方支援および副作用マネジメントについての報告⁷⁻⁹⁾、さらには「薬剤師外来」における抗がん剤投与可否や治療方針の提案についての報告もあり¹⁰⁾、継続的に薬剤師が患者に関わることは有用であると思われる。しかし、そこにはマンパワーの問題や時間的制約が伴うため、特定の診療科や特

定の薬剤に限定した業務としている等、全ての患者を対象とした報告は少ない。

当院では経口薬・注射薬問わず外来にて抗がん剤治療が導入される全ての患者を指導対象としているため、『がん患者指導管理料3』の算定をする上で、どのように効率的に継続指導を行っていくかが問題となった。そこで、当院における治療導入時の指導から治療開始後の副作用マネジメントまでを「薬剤師外来」担当薬剤師が継続的に関わるための運用について検討するとともに、我々が実施している「薬剤師外来」が患者の副作用軽減や医療安全に有用であるかを評価することを目的として、『がん患者指導管理料3』の算定基準から、「薬剤師外来」における処方提案内容と処方提案による転帰の調査、および Medikation エラー回避事例の調査を行った。

方法

1. 対象

対象は、2014年5月から2014年12月の8カ月間に、当院にて外来でがん化学療法を受け、「薬剤師外来」を受診した患者とした。

2. 「薬剤師外来」業務体制

当院オンコロジーセンターは41床を有しており、1日平均患者数：59名、月平均患者数：延べ1187名である。薬剤師は4名 (抗がん剤調製：3名、薬剤師外来：1名) が常駐し、「薬剤師外来」の担当者はがん専門薬剤師、がん薬物療法認定薬剤師、外来がん治療認定薬剤師のいずれかに認定されている5名のうちの1名とした。

対象患者は診療科やレジメンに関わらず、抗がん剤治療が導入される全ての患者とした。ただし、乳がんに対するホルモン剤については、患者数が多いことから業務量を鑑みて乳腺外科外来の医師・看護師と分担して行うこととした。依頼は通常、電子カルテ上で医師が「薬剤師外来」の予約を取得する方法で行われるが、当日の急な依頼には電話での対応も可能とした。予約枠は月～金曜日の9:00～16:00に1枠15分で設定し、事前指導・初回指導は連続した2枠を取ることにした。

「薬剤師外来」の運用について図1で示す。事前指導・初回指導は化学療法の開始やレジメン変更が決定し、医師からの依頼があった時点で行われた。依頼内容は主に投与計画や服用方法の説明、および

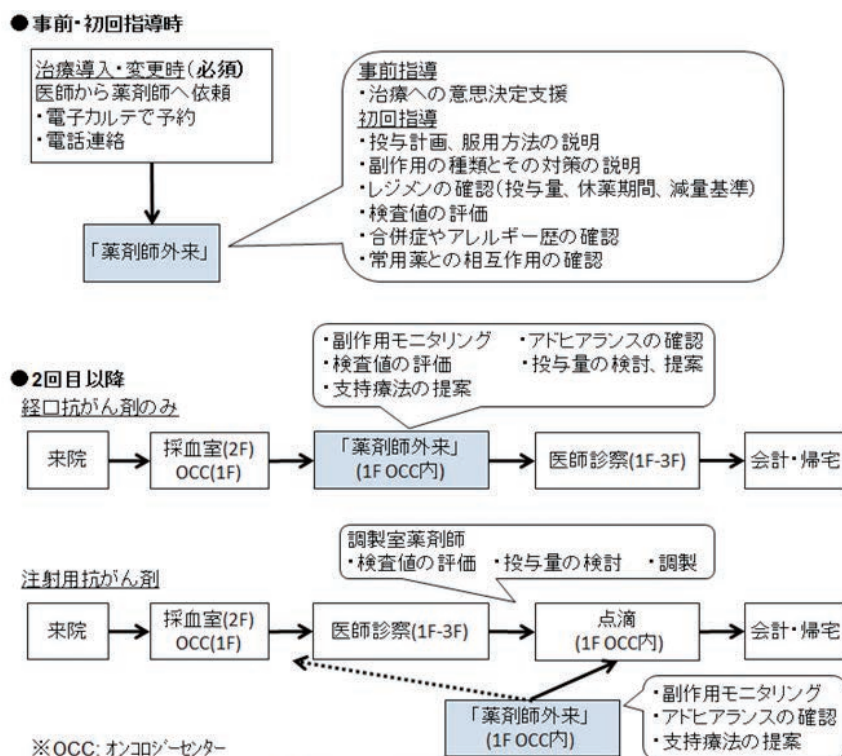


図1 「薬剤師外来」の流れ

副作用の種類とその対策についての説明であり、同時にレジメンの確認（投与量、休薬期間、減量基準）や常用薬剤とその相互作用の確認等も行った。事前指導には治療の意思決定支援も含まれた。なお、事前指導は治療が始まる数日前に行った場合、初回指導は治療当日に行った場合と定義した。

その後の継続的な指導は、副作用モニタリングやアドヒアランス等の確認を目的として、各レジメンの2回目および3回目以降に薬剤師・医師・看護師が介入必要と判断し、かつ患者の同意が得られた場合の予約制とした。入院中に治療が導入され、外来治療に移行する患者については病棟担当の薬剤師が「薬剤師外来」の予約を取得した。乳がんに対するホルモン剤の継続指導は患者が希望した場合のみとした。経口抗がん剤単独で治療中の患者は、動線や待ち時間を考慮し、かつ薬剤師による医師への処方支援を反映し易くするために、オンコロジーセンター内の診察室にて採血後の医師診察を受けるまでの待ち時間を利用して行った。一方、注射用抗がん剤による治療中の患者は医師診察後の点滴時間を利用して、点滴ブースに薬剤師が『出向いて』行った。患者には『点滴中に伺う』と伝えた。このような運用にすることにより、患者の待ち時間を減らすとともに、薬剤師が多くの患者と関わるができるようにした。患者の希望や当日の点滴スケジュールに応じて、医師診察前の実施や、診察室にて行うことも可能とした。

『がん患者指導管理料3』算定の対象は化学療法

の開始やレジメン変更時、支持療法の服薬指導時に医師指示の下で文書により説明を行った場合とした。文書は院内作成のレジメン説明書や支持療法説明書、製薬会社作成のパンフレットを用いた。算定に伴う同意は、当院にて必須化されているがん化学療法実施についての説明同意書と口頭説明により患者の意思を確認し、『がん患者指導管理料3』算定に伴う同意を取得した。

患者への説明内容や副作用の評価、服薬状況等についてはテンプレートを利用して電子カルテに記載することで情報提供するが、医師診察後の処方提案や疑義照会は直接主治医に電話することとした。

3. 調査項目

電子カルテを用いて「薬剤師外来」の診療実績について後ろ向きに調査した。調査内容は患者背景(がん種、化学療法レジメン、処方薬剤)、診察時の副作用症状とそのgrade、医師に処方提案を行い採用された内容、 Medikation エラー回避事例とした。

主要評価項目である副作用のgrade分類はCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 日本語訳JCOG版(CTCAE v4.0-JCOG)を使用し、評価は薬剤師が行った。薬剤師による処方提案時を「介入前」、処方提案後の次クール開始日の薬剤師外来受診時を「介入後」と定義し、各々における副作用gradeについて調査した。gradeの分類は、day1から受診日までの経過について薬剤師が患者へインタビューし、最も重症度の高い状態

について評価した。また、薬剤師介入前と比較して、介入後にgradeが低下したものを「改善」、変化がないものを「不変」、上昇したものを「悪化」とした。

副次評価項目である Medikation エラー回避事例は当院の医療安全管理の基準を用いて、レベル1：事故により、何らかの影響を与えた可能性がある。レベル2：事故により、バイタルサインに変化が生じる、または検査の必要性が生じる場合。レベル3：事故のための治療の必要性を生じる場合。レベル4：事故による障害が一生続く場合。レベル5：事故が死因となる場合の5段階に分類した。各事象のレベル分類は薬剤師が行った。

4. 統計学的解析

薬剤師介入前後におけるがん化学療法によるgrade 2以上の副作用発現率について比較した。統計解析はMcNemar検定を用いた。統計解析ソフトはSPSS statistics 21を使用し、統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

5. 倫理的配慮

本研究は当院研究審査委員会による承認（研究番号：14-R168）を得て実施した。

結果

1. 「薬剤師外来」診療実績

調査期間中の薬剤師外来受診患者数は712名。受診件数は延べ2219件（事前指導：208件、初回指導：705件、継続指導：1306件）。月平均件数は277.3件、1日平均件数は13.8件、1名あたりの平均継続指導

回数は1.83回（範囲：1～15回）であった。がん種については乳がんの患者が1629件（73.4%）、次いで大腸がんの患者が187件（8.4%）、胃がんの患者が80件（3.6%）、卵巣がん65件（3.6%）、肺がん41件（1.8%）であった（表1）。

2. 処方提案を行った副作用症状

薬剤師外来診療時に医師へ支持療法に関する処方提案を行い、137件が採用された。処方提案を行った副作用症状は悪心36件、便秘30件、皮膚および皮下組織障害（手掌・足底発赤知覚不全症候群、ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥）21件、末梢性感覚ニューロパチー9件、下痢9件、口腔粘膜炎5件、関節痛3件、食欲不振3件、高血圧2件、その他として骨髄抑制や吃逆、ホットフラッシュ、浮腫、頭痛等が含まれた。

3. 薬剤師介入前と薬剤師介入後の副作用gradeの変化《全体》

処方提案を行い採用された137件の内、薬剤師介入前後の副作用評価が可能であった127件（医師診察前の提案は21件、診察後の提案は106件）を対象とした。10件は治療が延期または終了したことや、転院したことの理由により介入後の評価ができなかったために除外した。

3-1. 副作用発現率について

薬剤師介入前と薬剤師介入後のCTCAE v4.0-JCOG gradeの変化について図2に示す。薬剤師介入前はgrade 0が6件（4.7%）、grade 1が70件（55.1%）、grade 2が48件（37.8%）、grade 3が3件（2.4%）であった。薬剤師介入後はgrade 0が30件（23.6%）、grade 1が88件（69.3%）、grade 2が9件（7.1%）、grade 3が0件（0.0%）であり、薬剤師介

表1 「薬剤師外来」診療実績

	全体	注射用抗がん剤 (経口剤併用含む)	経口抗がん剤
患者数	712	587	125 (43) ^{a)}
延べ件数	2219	2006	213 (47) ^{a)}
事前説明	208	191	17 (4) ^{a)}
初回指導	705	600	105 (39) ^{a)}
継続指導	1306	1211	95 (4) ^{a)}
月平均件数 ^{b)}	277.3 (233-293)	250.8 (247-253)	26.6 (11-40)
1日平均件数 ^{b)}	13.8 (9-20)	12.5 (9-18)	1.3 (1-5)
1名あたりの 平均継続指導回数 ^{b)}	1.83 (1-15)	2.06 (1-15)	1.11 ^{d)} (1-6)
がん種 ^{c)}			
乳がん	1629 (73.4)	1543 (76.9)	86 (40.3)
大腸がん	187 (8.4)	151 (7.5)	36 (16.9)
胃がん	80 (3.6)	54 (2.7)	26 (12.2)
卵巣がん	65 (2.9)	65 (3.2)	0 (0)
肺がん	41 (1.8)	29 (1.4)	12 (5.6)
その他	217 (9.8)	164 (8.2)	53 (24.9)

a) ()は乳がんホルモン剤数

b) 平均(範囲)

c) 件(%)

d) 乳がんホルモン剤は除く

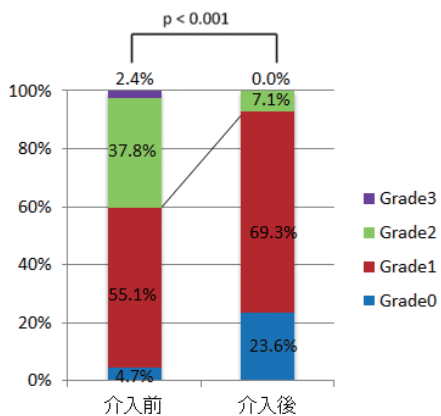


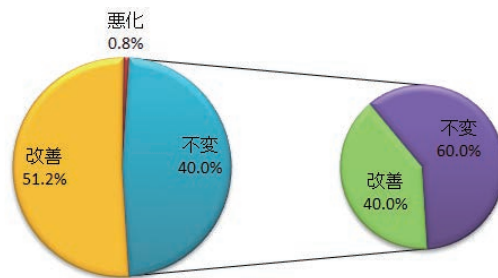
図2 薬剤師介入前後の副作用 Grade 変化 (n = 127)
薬剤師介入前後における Grade2 以上の副作用の有無について、McNemar 検定を行った。

入前後で grade 2 以上の副作用発現率は 40.2% から 7.1% へと有意に減少した ($p < 0.001$)。

3-2. 副作用改善率について

薬剤師介入後の CTCAE v4.0-JCOG 副作用 grade の改善率を図 3 に示す。127 件のうち、grade の改善が認められたのは 64 件 (51.2%)、grade 不変は 60 件 (40.0%)、grade 悪化は 1 件 (0.8%) であった。

grade 不変の 60 件において、患者主訴の情報から自覚症状の変化を評価した。grade の変化がないものの、患者本人が「前回よりも副作用症状は改善していた」と評価した割合は 24 件 (40.0%) であった。



副作用 Grade の改善率 (n=127) 自覚症状の改善率 (n=53)

図3 Grade 不変例のうち、自覚症状が改善していた割合
薬剤師介入前後において、Grade が低下したものを「改善」、変化がないものを「不変」、上昇したものを「悪化」とした。

4. 薬剤師介入前と薬剤師介入後の副作用 grade の変化<症状別>

処方提案を行った副作用症状のうち、件数が多かった上位 6 項目に関する薬剤師介入前後の副作用発現状況を表 2 に示す。grade 2 以上の症状を有意に減少した副作用は悪心、便秘、皮膚および皮下組織障害 (手掌・足底発赤知覚不全症候群、ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥) であった。

悪心に関する処方提案件数は 36 件であり、処方提案が必要であったレジメンは乳がんの 5-FU+エピルビシン+シクロホスファミド (以下、FEC) 療法/ドキソルビシン+シクロホスファミド (以下、AC) 療法/5-FU+ドキソルビシン+シクロホスファミド (以下、CAF) 療法が 25 件と最も多く、提案した薬剤はメトクロプラミド (16 件)、ロラゼ

表2 薬剤師介入前後の症状別副作用発現状況

副作用症状	n	介入前		介入後		介入前 Grade ≥ 2 (件)	介入後 Grade ≥ 2 (件)	P value
		Grade	件	Grade	件			
悪心	36	Grade 3	0	Grade 3	0	13 (36.1%)	2 (5.6%)	0.003
		Grade 2	13	Grade 2	2			
		Grade 1	19	Grade 1	22			
		Grade 0	4	Grade 0	12			
便秘	30	Grade 3	0	Grade 3	0	12 (40.0%)	2 (6.7%)	0.002
		Grade 2	12	Grade 2	2			
		Grade 1	17	Grade 1	26			
		Grade 0	1	Grade 0	2			
皮膚および皮下組織障害	21	Grade 3	1	Grade 3	0	8 (38.1%)	1 (4.8%)	0.016
		Grade 2	7	Grade 2	1			
		Grade 1	12	Grade 1	17			
		Grade 0	1	Grade 0	3			
末梢性感覚ニューロパチー	9	Grade 3	0	Grade 3	0	6 (66.7%)	4 (44.4%)	N.S
		Grade 2	6	Grade 2	4			
		Grade 1	2	Grade 1	5			
		Grade 0	0	Grade 0	0			
下痢	9	Grade 3	1	Grade 3	0	6 (66.7%)	0 (0%)	N.S
		Grade 2	5	Grade 2	0			
		Grade 1	3	Grade 1	5			
		Grade 0	0	Grade 0	4			
口腔粘膜炎	6	Grade 3	0	Grade 3	0	1 (16.7%)	0 (0%)	N.S
		Grade 2	1	Grade 2	0			
		Grade 1	5	Grade 1	4			
		Grade 0	0	Grade 0	2			

薬剤師介入前後における Grade 2 以上の副作用の有無について、McNemar 検定を行った。
N.S: Not Significant

パム（8件）、オランザピン（5件）が多かった。

便秘に関する処方提案件数は30件であった。処方提案が必要であったレジメンは乳がんのFEC/AC/CAF療法が13件と最も多く、提案した薬剤は水酸化マグネシウム（21件）、ピコスルファートNa内用液（4件）が多かった。

皮膚および皮下組織障害（手掌・足底発赤知覚不全症候群、ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥）に関する処方提案件数は21件であった。処方提案が必要であったレジメンはカペシタビンに関連した治療が10件と最も多く、提案した薬剤はヘパリン類似物質（17件）、ジフルプレドナートやベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩等のステロイド外用薬（7件）が多かった。

5. メディケーションエラー回避事例

薬剤師外来担当の薬剤師が、医師の処方を確認することにより回避したメディケーションエラー事例は85件であった。その内訳は、抗がん剤の投与量・投与期間に関する内容が9件、支持療法に関する内容が51件、その他のがん治療に関わらない常用薬等に関する内容が20件、薬物間相互作用に関する内容が4件であった。レベル3以上の重大なメディケーションエラー回避事例4件は経口抗がん剤に関する内容であった（表3）。レベル2に該当する最も多かった内容は「支持療法に関する約束処方不足・約束処方忘れの回避」であり、高度および中等度催吐性リスクレジメンに処方されるべきday2以降の制

吐剤が処方されていなかったケースや、発熱性好中球減少症発現時の対策として経口抗菌薬が処方されていなかったケースが27件であった。

考察

本研究は、『がん患者指導管理料3』の算定基準である継続的な関わりに向けた、当院「薬剤師外来」の運用を検討するとともに、副作用モニタリングと処方提案、ならびに医療安全の観点から有用であるかを評価する目的で行った。

「薬剤師外来」を開始するにあたり、1日につき薬剤師1名が担当することとした。抗がん剤治療導入時は薬剤師による指導を必須とした体制となっており、入院中に導入された場合を除けば、調査期間中の事前・初回指導は100%の介入率であった。

『がん患者指導管理料3』を算定するにあたり、その要件である継続的な関わりが問題となった。従来、「薬剤師外来」は診察を予約したうえで、患者自身が“受診する”または“相談に訪れる”という認識であるが、継続的に関わるための業務時間を捻出するために、患者同意の下、予約制で点滴中に患者のブースへ薬剤師が『出向く』方法を採用した。この運用にすることにより、内服のみの患者・点滴を行う患者、それぞれに対して治療導入時の説明だけでなく、継続指導に関わることが可能となった。

しかし、継続指導の状況は、注射用抗がん剤を含

表3 メディケーションエラー回避の内容・内訳（件）

エラー内容 / レベル	1	2	3	4	5
抗がん剤 投与量・投与間隔について	0	6	2	1	0
支持療法 約束処方の不足・忘れ	7	27	0	0	0
支持療法 アレルギー歴による薬剤変更	12	0	0	0	0
支持療法 用法用量に関する疑義照会	3	2	0	0	0
その他 アレルギーによる薬剤変更	2	0	0	0	0
その他 用法用量に関する疑義照会	18	0	0	0	0
相互作用について	2	1	1	0	0

- ・レベル1: 事故により、何らかの影響を与えた可能性がある。
- ・レベル2: 事故により、バイタルサインに変化が生じた、または検査の必要性が生じた場合。
- ・レベル3: 事故のための治療の必要性が生じた場合。
- ・レベル4: 事故による障害が一生続く場合。
- ・レベル5: 事故が死因となった場合。

レベル3以上のメディケーションエラー回避事例

レベル4

胃癌術後補助化学療法としてS-1が処方となった。クレアチニンクリアランスが8.9mL/minと高度腎機能障害を認めたために投与禁忌と考え、医師に処方変更を提案。

レベル3

胃癌術後補助化学療法としてS-1が処方となった。100%doseであったが、クレアチニンクリアランスが40mL/minであり、原則1段階減量が必要。医師に用量を確認。

胃癌術後補助化学療法としてS-1服用中。循環器内科処方のワルファリンも服用しており、INR3.72と延長を認めた。S-1との相互作用あり、ワルファリンの休薬を医師に提案。

進行再発胃癌で、トラスツマブ+CDDP+カペシタビン療法開始。カペシタビンが処方されていなかったために医師に依頼。

S-1: テガフル/ギメラシル/オテラシル合剤
INR: international normalized ratio
CDDP: シスプラチン

む治療を行った患者587名に対し、継続指導が1208件であり、1名あたり平均2.06回であった。一方、内服抗がん剤のみの患者(乳がんホルモン剤を除く)は82名に対し、継続指導が91件であり、1名あたり平均1.11回のみであった。「薬剤師外来」の予約状況により、副作用やアドヒアランスに問題がなければ一旦終診とすることが少なくなかった。

業務上、薬剤師1名では1日15件、最大でも1日20件程度が限界であるということが担当者間の認識であった。当院オンコロジーセンターでは1日約50名が抗がん剤の点滴を行っており、この患者だけでも30%程度しか介入できなかつたことになる。また、経口抗がん剤については、調査8カ月間に乳がんホルモン剤を除いた抗がん剤を含む外来処方箋が病院全体で357名に発行(処方箋枚数は1588枚)されており、その内308名が経口抗がん剤のみの治療を行っていたことから、今回の継続指導対象者は約30%(継続指導対象者82名/全患者308名)であった。よって、当院の患者数に対して薬剤師1名の体制では継続的な関わりに不十分であり、理論上1日に4名の「薬剤師外来」担当者が必要であると考えられた。

「薬剤師外来」における処方提案は、CTCAE v4.0-JCOG grade 2以上の副作用発現率を有意に減少し、有用であったと考えられる。grade 2以上の副作用はその後の治療継続や抗がん剤の投与量に影響を与える。安易な抗がん剤の休薬・減量は期待される治療効果の減弱につながる可能性があるため、この発現率を低下させることの意義は大きい。

副作用gradeの改善率は51.2%であり、若杉らが報告している改善率50.8%⁵⁾、河添らが報告している51.8%⁶⁾と比較し、同等の結果であったと思われる。また、gradeに変化はないが、患者自身の評価で「自覚症状は改善した」割合も40.0%あり、CTCAE v4.0-JCOGによるgrade分類だけでは評価できない効果も得られていることが示唆された。介入前にgrade 0が存在したが、多くは悪心に対する予防的な薬剤についての提案であり、悪化の割合が少ないことから有用であったと考えられる。

処方提案による転帰に関する調査の結果、悪心や便秘、皮膚および皮下組織障害の副作用症状を改善することができていた。

悪心は主に、FEC/AC/CAF療法において「制吐薬適正使用ガイドライン」¹¹⁾に準じた3剤併用の予防投与を行っているにも関わらず出現した突出性の症状に対して、制吐薬の処方提案を行った。当院の特徴として乳がん患者の割合が全体の約7割を占めるため、乳がんの化学療法で用いられる高度催吐性リスクレジメンであるFEC/AC/CAF療法の介入件数が多くなったと思われる。悪心の症状に応じてメトクロプラミドやロラゼパムを使い分け、コントロール不良例には医師と協議し、既往歴等も考慮し

た上でオランザピンを提案することで改善が得られたと考えられる。

便秘に関してもFEC/AC/CAF療法に対しての介入が多かった。制吐剤として使用されているパロノセトロン等の影響が関与していると推測される。投与後に数日間排便がなく、下剤の定期使用が推奨されるケースがみられたが、症状により浸透圧性下剤または大腸刺激性下剤を使用し、効果が不十分な場合には両者を併用することでコントロールは可能であった。

皮膚および皮下組織障害は主に、カペシタビンによる手掌・足底発赤知覚不全症候群への対応が多かった。ヘパリン類似物質の提案が多かった理由には、症状確認の際に保湿が必要と判断し提案したケースや、薬剤師が塗布方法や塗布量について適切に指導することにより外用薬使用のアドヒアランスが向上し増量を提案したケース、患者の使用方法に合わせて基剤の変更・追加を提案するケースが存在した。また、診療科によってヘパリン類似物質が約束処方になっていないことも理由の一つと考えられる。ステロイド外用剤については症状を鑑別し、塗布部位によってランクを変える等の工夫をした。

これらの結果より、今後、薬剤師がFEC/AC/CAF療法による嘔気・便秘に対する約束処方の変更、カペシタビンによる手掌・足底発赤知覚不全症候群に対する各科共通の約束処方の作成、さらには、これらの運用に関するプロトコルを医師と十分に検討を行った上で作成し、そのプロトコルに基づく薬物治療管理を行った場合には安全な外来化学療法の実施や医師の業務負担軽減に寄与する可能性がある。しかし、今回の研究デザインでは、薬剤師による処方提案以外に副作用症状を改善しうる因子の調整は出来ていないため、処方提案効果に関する結果の解釈には抗がん剤の減量・休薬や自然治癒等の影響を考慮しておく必要がある。また、今回のgrade評価は自宅での経過を患者から聴取する形式で行われているため、患者の思い出しバイアスが生じている可能性もある。なお、今回対象とした処方提案例127件の内106件(83.5%)は医師診察後に薬剤師が副作用を評価し、支持療法が不十分と判断した場合に処方提案を行っており、医師による事前の介入の影響は少ないと考えている。

今回は後ろ向きの調査であったため、処方提案し、医師に採用されなかった件数やその内容について十分に把握することができなかった。今後はこれらの情報についても調査し、業務改善に努めたい。

さらに、「薬剤師外来」の実施は Medikation エラーの回避にも貢献することが明らかとなった。今回、 Medikation エラーの影響度レベル分類は薬剤師の視点のみで行われており、客観性は担保できなかったが、少ないながらも重大な事例が

含まれていると思われる。

レベル3、4の高レベルな Medikation エラーは、重篤な副作用を起こしうる抗がん剤の用法用量の設定・相互作用に関する内容であったが、治療として必要な抗がん剤の処方漏れに関する内容も患者にとっては大きな不利益となる可能性があるため、レベル3に分類された。レベル2で最も多かった支持療法に関する約束処方不足・約束処方忘れの回避は、エラーが発生した場合に抗がん剤による副作用が重症化する可能性があるため、重要であると判断した。

今回、回避できた Medikation エラーはすべて医師が診察時に発行する院外処方箋の内容に関するものであった。オンコロジーセンターで実施される点滴オーダーについては、以前よりミキシングを担当する薬剤師がすべてチェックする体制であった。しかし、院外処方箋の内容についてはマンパワーの問題から十分にチェックすることができない状況であったため、これに「薬剤師外来」を担当する薬剤師が介入することにより、Medikation エラーを回避することができたと考えられる。

以上より、がん治療の専門薬剤師が実施する「薬剤師外来」の効果が患者の副作用軽減や医療安全の観点において明確なものとなった。外来での治療が主流になっている現在、薬剤師がより多くの患者に対し継続的に関わる必要があるといえる。

医師診察前の待ち時間や医師診察後の点滴時間を利用することで「薬剤師外来」の業務時間を捻出し、さらには『がん患者指導管理料3』の算定による経済効果を病院側が認めることでマンパワーを確保することができれば、さらに質の高いがん治療が提供できると考えられる。今後は「薬剤師外来」担当者を増員し、継続指導件数の増加と Medikation エラー回避事例の増加を目指している。また、薬・薬連携を推進することにより、内服抗がん剤の院外処方箋チェック体制の強化に取り組んでいく必要があると思われる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 高山慎司ほか，進行・再発がん患者を対象としたセルフ・エフィカシー尺度とHAD尺度を用いた服薬指導評価，日本病院薬剤師会雑誌 2011; 47 (12) : 1569-1573.
- 2) 槇原克也ほか，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評価，医療薬学 2010; 36(12) : 880-886.
- 3) 野添大樹ほか，外来がん化学療法における薬剤師外来の有用性の検討，日病薬誌 2011; 47 (10) : 1305-1308.
- 4) 中島輝一ほか，外来がん患者に対する薬剤師外来の役割とその評価，医療薬学 2012; 38(9) : 599-608.
- 5) 若杉吉宣ほか，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，医療薬学 2015; 41 (3) : 173-178.
- 6) 河添仁ほか，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移，医療薬学 2016; 42(4) : 228-236.
- 7) 前勇太郎ほか，XELOX療法における薬剤師外来の有用性，医療薬学 2011; 37(11) : 611-615.
- 8) 四十物由香ほか，経口分子標的薬治療における薬剤師外来有用性の検討，癌と化学療法 2013; 40(7) : 901-905.
- 9) 洞澤智至ほか，胃がん術後補助化学療法における薬剤師外来有用性についての検討，癌と化学療法 2016; 43(9) : 1091-1095.
- 10) 今村牧夫ほか，外来がん患者に対する薬剤師外来の有用性の検討，医療薬学 2010; 36(2) : 85-98.
- 11) 日本癌治療学会，制吐薬適正使用ガイドライン 2010年5月【第1版】：金原出版，2010.

日本臨床腫瘍薬学会雑誌投稿について

日本臨床腫瘍薬学会 会誌編集委員会委員長

橋本 浩伸

はじめに

日本臨床腫瘍薬学会は、「研究活動を通して臨床疑問の解決や業務内容を評価し、がん医療に関連した在宅医療や地域連携など、がん領域における薬剤師の取り組みを広く世に知らしめる事でより良い医療を提供する」を目的に2014年に雑誌を創刊し、3年が経ちました。また、昨年より論文投稿を受け付け1年経過しました。多くの皆様に本誌をご利用いただき、編集委員一同心より感謝申し上げます。これからも多くのご投稿をいただき、より多くの皆様に本誌への関心を持っていただけるように、これまでの投稿状況をお知らせし審査過程で査読者、編集者からご指摘いただいた注意点を共有させていただきます。

論文投稿状況

2016年に投稿された論文数は11本、そのうち採用は6本でした。初回投稿より採用までの審査期間は平均116日でした。2017年は11月までに10本の投稿があり、採用数は2本、審査期間は平均77日でした。昨年と本年を比較しますと、投稿本数は同様で採用本数が減り審査期間が短縮しました。本年は編集委員を増員しましたが、審査過程では編集委員と委員長が連絡を取りながら編集作業を進め、審査のレベルを一定に保つように心掛けております。審査期間の短縮については採用本数の推移からも分かるように、本誌への採用が難しいと判断される投稿があり早期に結論を出している事も一因と考えられます。

次の項では本誌の審査過程で指摘された問題点について述べます。

審査過程で指摘された問題点

倫理性への配慮

研究は研究倫理に十分配慮されたものでなければならず、特に人を対象とした医学研究では「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に基づいて実施される必要があります。投稿規定でもそのことを記載しております。倫理委員会もしくはこれに準じるものの審査を受け、所属施設長の研究許可を得ているかを確認できないため不受理とした事例がありました。

新規性

論文は、自身の研究が過去の研究に対し追加検討を含む新たな知見（新規性）を含んでおり、独自性を持ち読者にとって有用である必要があります。同じ内容の検討が他誌に既報として存在したため、査読者より指摘させていただいた事例がありました。論点を整理する事で新規性を明確にできる場合もありますので、審査意見に沿って再考いただく事も可能ですが、実利では既報とほぼ同じであると判断されました。手法が全く同じで調査期間が先行研究より短い場合、本誌での掲載は難しいと考えます。

書き方

論文の執筆では分かりやすい文章を心がけ、句読点、時制に注意して執筆します。1桁の数字は全角、2桁の数字、アルファベットは半角を用い、単位と数字との間は半角空けるなど、執筆要領を確認のうえ執筆をお願いします。図表についても執筆要領を参考に作成をお願いします。

論文の執筆が終わりましたら、誤字脱字が無いかを確認し、指導者や共著の先生方にも内容をご確認いただいた後にご投稿くださいますようお願いいたします。

前述した注意点3点のうち、前半2点は研究開始前に整備しておくべきものであり、指導者とよく相談して研究を開始する事をお勧めします。書き方については、皆様「当然」の内容とお感じだと思いますが、特に誤字脱字、図表の不備については、査読者から編集委員会にご指摘をいただく事が少なくありません。

最後に

今回ご紹介した注意点は、ご投稿いただいた論文の編集作業を進める中で遭遇した事例を基にしています。特に書き方に関する注意点は直ぐに取り組める内容であり、修正回数を減らすことができ、審査期間の短縮にもつながると考えます。

編集委員会では1本でも多くの論文を少しでも早く掲載できるよう、委員一同努力しております。2018年早々には、より多くの査読者のご協力が得られるように、会員の皆様へ査読可能分野をご登録いただくためのアンケートを企画しております。

2018年3月には横浜での学術大会も控えており、今後多くの論文をご投稿いただけることと期待しております。

総 会

監 事：軍司剛宏
高山康信
堀越建一

理 事 会

理 事 長：遠藤一司
副理事長：加藤裕芳 川尻尚子 近藤直樹 松井礼子 山本弘史
理 事：青柳吉博 大谷俊裕 大塚昌孝 小笠原信敬
櫻井洋臣 笹津備尚 鈴木賢一 鈴木真也 中澤寛仁
中島寿久 縄田修一 野村久祥 狭間研至 橋本浩伸
牧野好倫 山口健太郎 山口拓洋 米村雅人 和田敦

総務委員会

委員長：櫻井洋臣

財務委員会

委員長：大谷俊裕

教育研修委員会

委員長：米村雅人

地域医療連携委員会

委員長：松井礼子

メーリングリスト運営委員会

委員長：山口健太郎

臨床研究委員会

委員長：縄田修一

広報出版委員会

委員長：野村久祥

認定制度委員会

委員長：山本弘史

会員委員会

委員長：小笠原信敬

会誌編集委員会

委員長：橋本浩伸

利益相反委員会

委員長：和田敦

渉外委員会

委員長：中澤寛仁

役員選任管理委員会

委員長：近藤直樹

事務局
(朝日エル)

メトリクス調査小委員会

試験小委員会

研修小委員会

認定小委員会

共同事業小委員会

日本臨床腫瘍薬学会雑誌 Vol.7

発行者 一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

〒104-0045

東京都中央区築地2-12-10

築地MFビル26号館5階 (株)朝日エール内

T E L 03-5565-5695

F A X 03-5565-4914

Email jasp@ellesnet.co.jp

発行責任者 一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会

代表者 遠藤 一司

編集委員 加藤 裕芳, 加藤 裕久, 河添 仁,
久保 晶子, 島田 淳史, 野村 久祥,
橋本 浩伸, 平岡 知子, 藤田行代志,
藤宮 龍祥, 渡部 大介



一般社団法人 日本臨床腫瘍薬学会