

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

かかりつけ薬剤師の専門性の検討とそのアウトカムの調査

分担研究年度終了報告書

長期処方分割調剤（生活習慣病治療・乳がん治療など）の調査

研究分担者 松原 和夫 京都大学医学部附属病院薬剤部教授

研究要旨

京都大学医学部附属病院では分割調剤の処方箋発行を行う体制を整備し、関節リウマチ患者を対象として医師による分割調剤の指示を開始した。最終的に、12例において分割調剤を実施し、服薬管理や副作用発現のモニタリングに有用であることがわかった。さらに、分割調剤を実施した全12名中アドヒアランスの調査が実施された6名（合計9ポイント）において、分割調剤非実施時と実施時の2群でアドヒアランスscoreを比較した。症例数が少なく統計学的に有意な差はなかったが、分割調剤実施時は薬剤師の介入によりアドヒアランスが高い傾向が見られた。他方、分割調剤が継続しない、病院薬剤師等の負担増加など課題も浮き彫りとなった。分割調剤がアドヒアランス向上に有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

平成 27 年 10 月に厚生労働省から「患者のための薬局ビジョン」が出され、2025 年までに全薬局が「かかりつけ薬剤師・薬局」になることが求められている。しかしながら、超高齢社会における「かかりつけ薬剤師」に必要な専門的な機能や役割、臨床上的効果などについては、必ずしも明確になっていない。

本研究の目的は、国が進める医療施策である地域包括ケアシステムにおける「かかりつけ薬剤師」の専門的な機能や役割を検討し、専門性、有用性、経済性などについて理論および実証分析を行い、そうした専門性や有用性を持つ「かかりつけ薬剤師」が適切に固有の機能を発揮することで得られる患者の臨床的及び HRQOL

のアウトカムに関する調査研究を実施することである。

本分担研究では「長期処方の分割調剤」の有用性に関する調査研究ならびに分割調剤実施の課題抽出を行なった。

B. 研究方法

1. 分割調剤指示の実施支援

昨年度までに、本院からの分割調剤指示の入った処方箋を発行するために、処方医が簡単に分割調剤指示を行えるオーダーシステムを構築した。なお、平成 30 年に厚生労働省より「分割調剤に係る処方箋様式」が提示されたが、投薬日数が多様な処方の場合への対

応が困難で、対応には膨大な経費がかかること、また複雑な指示入力には医師の負担増につながることから断念した。また、患者に分割調剤を説明するための資料を作成した。さらに、分割調剤時に収集する服薬状況等を薬局から本院へ報告するためのトレーシングレポートの雛形を作成した。これは関節リウマチ患者が外来の待ち時間で記入している問診票を基にしており、患者と薬剤師で、主治医が必要とする情報を正しく聴取ができるようにしている。このシステムを活用して、関節リウマチ患者において分割調剤指示入力を開始し、分割調剤への課題およびその効果を検討した。

2. 分割調剤による服薬アドヒアランスへの影響調査

京大病院リウマチセンターでは関節リウマチ患者を対象としたKURAMAコホートを有している。2年に1度、既報のアンケート調査法を用いてアドヒアランス調査を行なっている。今回、分割調剤を実施した症例のうちアドヒアランス調査を行なえた6例について、分割調剤実施時と非実施時で後方視的比較調査を実施した。

(倫理面への配慮)

電子カルテ調査に関しては、京都大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認(電子カルテシステムを活用した医薬品の体内動態と薬効・副作用情報の体系的評価と薬物療法の最適化に関する研究、承認番号：R0545)を受けている。また、KURAMAコホート研究は倫理委員会の承認を受け、患者の同意を得て実施している (R0357)。

C. 研究結果

1. 分割調剤の実践

2018年10月より2020年3月までに、2-3ヶ月以上の長期処方となる12名の関節リウマチ患者で分割調剤を実施した(表1)。2名は、薬局へ行く回数の増加が生活に支障をきたす等の理由から1回の処方で分割調剤が中止となった。9名の患者では2回以上、5名は4回以上の処方で分割調剤を継続している。全ての症例において、病状、副作用、服薬状況等の情報収集ができた。副作用の早期発見に繋がった症例が1例、疼痛コントロール不良など症状の変化を発見し診療に貢献した症例が2例、アドヒアランス維持に貢献した症例が2例であった。一方で、病院薬剤師から患者や保険薬局への分割調剤に対する説明にかなりの時間を要するという課題が明らかとなった。

今年度に開始した2例について症例報告する。2例とも保険薬局より残薬調整に関するトレーシングレポートが複数回きており、アドヒアランスが不良であると考えられるため、分割調剤を医師に提案して実施された。

表1 患者一覧

患者	年齢	分割調剤実施期間	薬剤	分割目的（中止理由）	効果
1	30歳代	1クール目：3ヶ月 (中止)	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 1回2cap 1日2回 朝夕食後 週1回 Rp. 2：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回 Rp. 3：エタネルセプト皮下注25mgペン 1回1kit 1日1回 週1回	薬剤減量の調整中で、症状を確認する目的。 →日常生活への負担増加のため、患者希望により分割調剤中止	診察一診察間の症状把握が可能であったため、疼痛悪化の把握と疼痛コントロールに向けた追加処方に繋がった。
2	50歳代	1クール目：3ヶ月 ・ 7クール目：3ヶ月	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 1回1cap 1日2回 朝夕食後 週1回 Rp. 2：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回	診察期間が3ヶ月おきで、症状を継続的に確認する目的。	診察一診察間での疼痛悪化が把握でき、NSAIDsの追加処方につながった。
3	50歳代	1クール目：3ヶ月 2クール目：3ヶ月 3クール目：3ヶ月 (中止)	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 1回1cap 1日1回 朝食後 週1回 Rp. 2：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回	seronegative RAであり、メトトレキサート中止を検討中。メトトレキサート中止後の症状を継続的に確認する目的。 →全ての処方中止になったため、薬局へ来局しないため中止	MTX減量中、症状再燃と副作用発現のフォローが可能であった。
4	50歳代	1クール目：3ヶ月 2クール目：3ヶ月 (中止)	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 不均等（3cap/2cap）1日2回 朝夕食後 週1回 Rp. 2：メトトレキサートカプセル2mg 1回1cap 1日1回 朝食後 週1回 Rp. 3：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回 Rp. 4：サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg 1回1錠 1日2回 朝夕食後	白血球数が減少傾向であり、副作用を継続的に確認する目的。 →治療方針変更に伴い診察間隔が1ヶ月に短縮になったため分割調剤終了	アドヒアランスの改善に繋がった。
5	60歳代	1クール目：3ヶ月 ・ 6クール目：3ヶ月	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 1回2cap 1日2回 朝夕食後 週1回 Rp. 2：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回 Rp. 3：スルファメトキサゾール・トリメトプリム錠 1回1錠 1日1回 朝食後 週2回 Rp. 4：タクロリムスカプセル1mg 1回2cap 1日1回 朝食後	診察間隔が8-10週おきで、症状や副作用、アドヒアランスを継続的に確認する目的。	アドヒアランスが低下しない事を継続して確認中。
6	60歳代	1クール目：3ヶ月 ・ 5クール目：3ヶ月 (中止)	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 不均等（3cap/2cap）1日2回 朝夕食後 週1回 Rp. 2：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回	メトトレキサートの使用量が多く、減量を検討中。症状とアドヒアランスを確認する目的。 →薬局を変更したところ分割調剤が実施されず、詳細に関しては不明	副作用が発現していない事とアドヒアランスの低下がない事を継続して確認している。
7	70歳代	1クール目：3ヶ月 ・ 6クール目：3ヶ月	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 不均等（2cap/1cap）1日2回 朝夕食後 週1回 Rp. 2：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回	診察間隔が3ヶ月おきで、症状を継続的に確認する目的。	副作用が発現していない事とアドヒアランスの低下がない事を継続して確認している。
8	90歳代	1クール目：2ヶ月 ・ 5クール目：2ヶ月	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 1回1cap 1日1回 朝食後 週1回 Rp. 2：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回	高齢であり認知症のリスクが有るため、アドヒアランスを確認する目的。	アドヒアランスの維持に繋がっている。
9	70歳代	1クール目：2ヶ月 2クール目：2ヶ月 (中止)	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 1回2cap 1日2回 朝夕食後 週1回 Rp. 2：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回 Rp. 3：イグランチモド錠25mg 1回1錠 1日2回 朝夕食後 Rp. 4：スルファメトキサゾール・トリメトプリム錠 1回1錠 1日1回 朝食後 週3回 Rp. 5：アスコルビン酸・バントテン酸カルシウム配合錠 1回1錠 1日1回 朝食後 Rp. 6：フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム錠5mg 1回1錠 1日3回 毎食後 Rp. 7：ピリドキサルリン酸エステル水和物錠 1回1錠 1日2回 朝夕食後	保険薬局より残薬調整に関するトレーシングレポートが複数回きており、アドヒアランスが不良であると考えられるため、アドヒアランスを確認する目的。 →頻回の薬局来局により日常生活への負担増加のため患者希望により分割調剤中止	メトトレキサートなどの内服忘れは改善され、アドヒアランスの向上に繋がった。 →分割調剤終了後より、アドヒアランスが低下傾向で、残薬調整のトレーシングレポートが再度報告される様になっている。
10	70歳代	1クール目：2ヶ月 (中止)	Rp. 1：タクロリムスカプセル1mg タクロリムスカプセル0.5mg 1回各1cap 1日1回 夕食後 Rp. 2：サラゾスルファピリジン腸溶錠500mg 1回1錠 1日2回 朝夕食後 Rp. 3：エルテカルシトールカプセル0.75μg 1回1cap 1日1回 朝食後	薬剤調整中であり、症状の変化が無い確認する目的。 →2クール目より保険薬局で分割調剤実施されず、分割調剤中止（詳細な理由は不明）	-
11 新規	80歳代	1クール目：3ヶ月 2クール目：3ヶ月	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 1回1cap1日2回 朝夕食後 週1回 Rp. 2：メトトレキサートカプセル2mg 1回1cap1日1回 朝食後 週1回 Rp. 3：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回	保険薬局より残薬調整に関するトレーシングレポートが複数回きており、アドヒアランスが不良であると考えられるため、アドヒアランスを確認する目的。	副作用が発現していない事とアドヒアランスの低下がない事を継続して確認している。
12 新規	70歳代	1クール目：3ヶ月 2クール目：3ヶ月	Rp. 1：メトトレキサートカプセル2mg 1回2cap 1日2回 朝夕食後 週1回 Rp. 2：葉酸錠5mg 1回1錠 1日1回 朝食後 週1回		

症例11_分割調剤導入前



80歳代
関節リウマチ (RA)

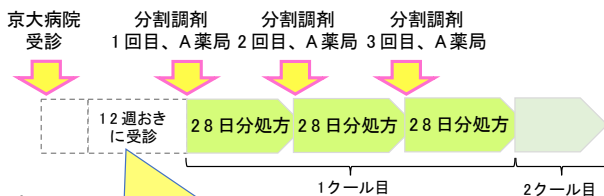
<使用薬剤>

Rp. 1 メトトレキサートカプセル 6mg/週
Rp. 2 葉酸錠5mg 5mg/週

<背景>

他院にて関節リウマチと診断され、メトトレキサートカプセルを用いた加療を受けていた。手指関節炎が現れ京大病院リウマチセンターを受診し、加療することとなった。

外来にて治療を継続していたが、メトトレキサートカプセルの残薬調整に関する情報がトレーシングレポートで保険薬局より報告された。これら情報について病院薬剤師が担当医に報告し、協議した結果、分割調剤を実施することになった。

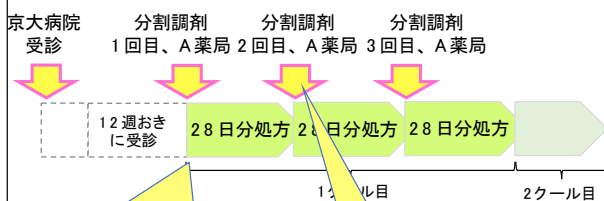


トレーシングレポートにて、メトトレキサートカプセル残薬調整(12日分→9日分)を行った報告が保険薬局からあった。

主治医へ報告 ↓
主治医と協議し、服薬状況確認とアドヒアランス向上を目指し、分割調剤を実施することを決定した。

患者 アドヒアランスに関する薬学的管理を行った例

症例11_分割調剤1,2回目



葉酸薬を1個無くしたので、メトトレキサートの内服を自己判断で中断していた事を保健薬局の薬剤師が聴取し、京大病院に報告があった。

前回服薬しなかった分の残薬を調整した。今回はすべて服薬できていることを確認した。他院で「プロチゾラムからベルソムラへ変更あり。」

患者 アドヒアランスに関する薬学的管理を行った例

図 1. 分割調剤の症例 11

症例12_分割調剤導入前



70歳代

関節リウマチ (RA)
stage2, class2, ACPA陽性

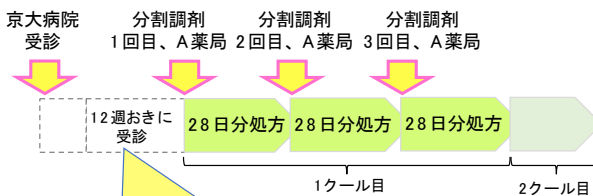
<使用薬剤>

Rp. 1 メトトレキサートカプセル 8mg/週
Rp. 2 葉酸錠5mg 5mg/週
Rp. 3 ロキソプロフェンナトリウムテープ

<背景>

他院にて関節リウマチと診断され、メトトレキサートカプセルを用いた加療を受けていた。その後、他疾患の発症と関節リウマチの症状が安定していたことからメトトレキサートカプセルは休薬となっていた。両母指関節痛が現れ京大病院リウマチセンターを受診し、加療することとなった。

外来にて治療を継続していたが、メトトレキサートカプセルの残薬調整に関する情報がトレーシングレポートで保険薬局より度々報告された。これら情報について病院薬剤師が担当医に報告し、協議した結果、分割調剤を実施することになった。



トレーシングレポートにて、メトトレキサートカプセル、葉酸錠の飲み忘れがあり、残薬調整を行った報告が複数回保険薬局からあった。

主治医へ報告 ↓
主治医と協議し、服薬状況確認とアドヒアランス向上を目指し、分割調剤を実施することを決定した。

患者 アドヒアランスに関する薬学的管理を行った例

症例12_分割調剤3回目

No.1/2
FAX: 京大病院薬剤部 075-751-3205

京都大学医学部附属病院 薬剤部 申中 (情報漏洩防止のため一部を省略)

関節リウマチ治療薬 服薬情報提供書 (トレーシングレポート)

担当医: [] 科: [] 先生 階級下: [] 保険薬局 名称・所在地: []

患者ID: [] 薬剤番号: []
患者名: [] FAX番号: []
処方薬剤師名: [] 印: []

処方せん (発行日: []) に基づき調剤を行い、薬剤交付いたしました。
下記の通り、ご報告いたします。ご高配頂きますようお願い申し上げます。

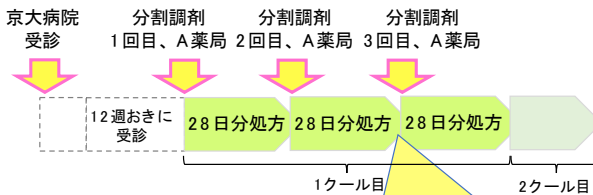
【服薬状況の報告】
分割調剤: 外薬局 薬局 (初回・2回目<受診時>)
内服薬 薬剤服用数 (1週間あたり): なし 1-2回 3-4回 5回以上
自己注射薬 薬剤服用数 (前回の調剤回数 (回分あたり)): なし 1回 2回 3回以上
残薬調整種別: 未実施 実施 “残薬等の詳細を下に記載してください”

残薬の理由:
 飲み忘れ
 残薬は無いと明確に仰っていました。
 処方された薬剤の服用方法が不明
 副作用 (副作用の種類を下の欄に記載してください)

【副作用発現の報告】
関節性疼痛を誘発する症状 (咳、息切れ、呼吸困難等): なし あり (詳細: [])
腹痛や嘔吐 (腹痛、嘔吐、嘔吐、嘔吐等): なし あり (詳細: [])
薬剤アレルギー反応 (皮疹、発熱、目の赤み、等): なし あり (詳細: [])
異常な口内炎 (口中や唇のただれ、喉の痛み、発熱): なし あり (詳細: [])
尿量減少 (尿の乾き、吐き気、全身脱力等): なし あり (詳細: [])
出血傾向 (鼻血、歯茎からの出血、皮下出血): なし あり (詳細: [])
その他: []

【処方調剤の内容】
副作用、症状悪化については特に無いとの事。
他院を受診する日と分割調剤で薬を受け取る日を同日とする事で、問題なく分割調剤が行われています。
患者さんも、分割調剤を継続するつもりの子です。

【処方調剤の内容】
副作用、症状悪化については特に無いとの事。
他院を受診する日と分割調剤で薬を受け取る日を同日とする事で、問題なく分割調剤が行われています。
患者さんも、分割調剤を継続するつもりの子です。



2回目、3回目の分割調剤時には自己中断や内服忘れによる残薬はない事が確認でき、アドヒアランスが向上している事を確認。患者も分割調剤を継続していく事に前向きである事が報告された。

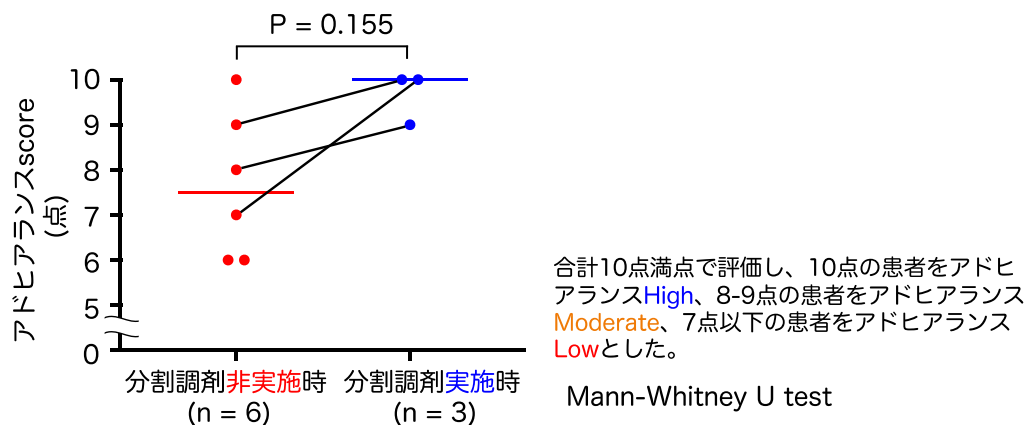
主治医へ報告 ↓
アドヒアランスが向上傾向である事から、主治医より2クール目も分割調剤の継続指示となった。

患者 アドヒアランスに関する薬学的管理を行った例

図 2. 分割調剤の症例 12

服薬アドヒアランスの評価

分割調剤を実施した全12名中でアドヒアランスの調査がされた6名（合計9ポイント）について、分割調剤非実施時と実施時の2群でアドヒアランスscoreを比較した。



分割調剤**実施**時は、アドヒアランスが高い傾向が見られた。

服薬アドヒアランスの評価

分割調剤実施患者12名中3名の患者で、分割調剤導入前と導入後のアドヒアランスの追跡が可能であった。

患者	年齢	分割調剤開始	分割調剤中止	アドヒアランス調査月	分割調剤導入前		分割調剤導入後	
					アドヒアランスscore	アドヒアランス	アドヒアランスscore	アドヒアランス
2	50歳代	2018/11	継続中	2019/10	7	Low	10	High
5	60歳代	2018/10	継続中	2019/9	8	Moderate	9	Moderate
9	70歳代	2019/2	2019/8	2019/7	9	Moderate	10	High

合計10点満点で評価し、10点の患者をアドヒアランスHigh、8-9点の患者をアドヒアランスModerate、7点以下の患者をアドヒアランスLowとした。

アドヒアランスが追跡可能であった3名に関して、分割調剤導入の結果、アドヒアランスは**維持**もしくは**向上**した。

図 3. 分割調剤による服薬アドヒアランスへの影響

症例 11 (80 歳代男性、図 1)

京大病院での関節リウマチ治療を希望し、12 週おきに通院している。メトトレキサートカプセルの残薬調整に関する情報がトレーシングレポートで保険薬局より報告された。これら情報について病院薬剤師が担当医に報告し、協議した結果、分割調剤を実施することになった。

分割調剤開始後、1 回目の分割調剤時に保険薬局で飲み忘れに関する情報が収集され、病院へ報告された。この報告に基づき、保険薬局へ残薬に関する詳細な情報収集を依頼した。2 回目分割調剤時には調整を行い、以降はアドヒアランスが維持されていることが確認された。現在もアドヒアランスを継続的に確認する事を目的として、分割調剤を実施している。

本症例では継続的に薬学的管理を行うことでアドヒアランス向上に繋がった。分割調剤の有用性が確認された。

症例 12 (70 歳代男性、図 2)

外来にて治療を継続していたが、メトトレキサートカプセルの残薬調整に関する情報がトレーシングレポートで保険薬局より度々報告された。これら情報について病院薬剤師が担当医に報告し、協議した結果、分割調剤を実施することになった。

分割調剤 1 クール目では、保険薬局において服薬状況を中心に、指導が実施された。調子が良かった時に、内服を自己判断で中断していた事を保険薬局の薬剤師が聴取し、トレーシングレポートで京大病院に報告があった。また、薬局では患者が分割調剤の再来局を忘れないように電話連絡もしていた。2 回目、3 回目の分割調剤時には自己中断や内服忘れによる残薬はない事が確認でき、アドヒアランスが向上している事を確認。患者も分割調剤を継続していく事に前向きである事が報告さ

れた。病院薬剤師は主治医へ、アドヒアランスが向上傾向であることを報告し、2 クール目も分割調剤の継続指示となった。

2. 分割調剤による服薬アドヒアランスへの影響

京大病院リウマチセンター KURAMA コHORT におけるアドヒアランス調査 (10 点満点) を、分割調剤を実施した 12 症例のうち 6 例 (9 ポイント) でデータ収集した。分割調剤を行なっていなかった時はスコア中央値が 7.5 点 (6~10 点) であったが、実施時は 10 点 (9~10 点) と、統計学的に有意な差は認められないものの、上昇傾向が確認できた。また、実施前と実施後で調査できた患者は 3 名で、7→10 点、8→9 点、9→10 点といずれも上昇していた (図 3)。

D. 考察

2016 年度の診療報酬の改定に伴い、処方箋の様式に残薬に関する指示項目が追加された。京大病院では、1. 「保険医療機関へ疑義照会した上で調剤」と 2. 「保険医療機関へ情報提供」の指定選択項目に、京大病院の処方医が保険薬局薬剤師に対する指示 (選択可能) の位置づけで、3. 「残薬調整し調剤後に FAX で情報提供」を追加し、病診薬連携による残薬調整を行なっている (深津ら、日病薬誌、2018)。これにより残薬は調整されるものの、服薬アドヒアランスを向上させるための処方提案や服薬指導のさらなる充実が課題であった。今年度新たに登録された 2 例は、残薬調整のトレーシングレポートを受けて病院薬剤師から医師へ分割調剤を提案し、実施された。これまで分割調剤を実施した 12 例においても多くの症例でアドヒアランスの向上・維持に貢献できた。また、客観的アンケート評価においても上昇傾向が認められた。以上のこ

とより、適切な症例を選択し分割調剤を導入し、薬剤師が服用期間中に介入することで、服薬アドヒアランスの向上に寄与できることが示唆された。

リウマチ患者はメトトレキサートやステロイドなどの長期間の服薬が必要となる。自覚症状のある病態であることから、患者の意識の変化や自己判断で、服薬を調節しがちである。これまでに、服薬アドヒアランスが低下して、治療効果が減弱することを明らかにしてきている (Nakagawa S, et al., PLoS One, 2018)。今回の検討により、リウマチ患者に分割調剤を導入することにより、服用期間中に薬剤師が服薬指導を行うことで、アドヒアランス向上・維持に貢献した。分割調剤により服薬指導を継続して実施することで、治療効果を向上できる可能性が示された。

他方、アドヒアランスが向上すると分割調剤を終了する症例も散見された。薬局への訪問回数が増えることから患者からの要望がある可能性が推察される。しかし、薬学的介入によるアドヒアランスの向上は、薬学的介入を終了して3ヶ月で元に戻ってしまうことも報告されている (Murray MN, Ann Intern Med, 2007)。医療従事者は、一時的なアドヒアランス向上で満足せず、継続的に薬学的介入を実施する重要性を患者に指導し続ける必要がある。アドヒアランス不良が認められた患者においては、分割調剤を継続的に実施することで治療効果の向上につながる。

分割調剤の実施に当たっては、医師、保険薬局薬剤師、患者へ分割調剤の内容が十分に認知されていなかったため、病院薬剤師の関与が必須であった。分割調剤を実施した方が良い症例は病院薬剤師が主治医に提案する。医師は多くの患者の外来診療で多忙であることから、病院薬剤師が代わって分割調剤の説明を行う。また、訪れる保険薬局を聴取し、あらかじめ分割調剤に対応するよう依頼をし

ている。さらに、保険薬局においても分割調剤の経験が少なく、流れ等の説明を要する。すなわち、分割調剤を効果的に実施するためには、今回のような状況であれば病院薬剤師の負担がかなり大きくなるため、薬局の薬剤師をはじめとする関係者の理解が今後解決すべき課題として抽出された。

E. 結論

「分割調剤」は、アドヒアランス向上や継続的な副作用モニタリングに有用であることが示唆された。他方、分割調剤の継続および病院薬剤師の負担が課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 傳田将也、米澤 淳、橋本 求、吉田優子、山嶋仁実、中川俊作、池見泰明、深津祥央、今井博久、松原和夫；分割調剤を利用した関節リウマチ患者に対する薬学的介入の取り組み、第29回日本医療薬学会 2019年11月2日 福岡

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし