

[原著論文]

スマートフォンの electronic patient-reported outcome の アプリケーションを用いた薬剤師外来での proactive symptom monitoring の初期報告

藤堂 真紀^{*1} 上田 重人^{*2} 石川 詩帆^{*1} 高橋 孝郎^{*3}
 近藤 奈美^{*2} 松浦 一生^{*2} 涌井 紀子^{*2} 島田 祐樹^{*3}
 真壁 秀樹^{*1} 大崎 昭彦^{*2} 佐伯 俊昭^{*2}

^{*1} 埼玉医科大学国際医療センター薬剤部

^{*2} 埼玉医科大学国際医療センター乳腺腫瘍科

^{*3} 埼玉医科大学国際医療センター支持医療科

(2019年10月28日受理)

【要旨】 我々は、スマートフォンのアプリケーションを用いて、症状やバイタルサインを入力できる electronic patient-reported outcome (以下、ePRO) のアプリケーションと proactive symptom monitoring (以下、PSM) のシステムを開発し、臨床導入した。患者-医療者間で実践する PSM の初期経験を報告する。進行再発乳がん患者 10 名を対象とし、副作用 14 項目を 5 段階で入力してもらい、担当薬剤師が医師と協働でアプリケーションを用いた PSM とより速やかな対応 (以下、proactive response) を実施した。使用感についてのアンケート調査と QOL 評価 (EQ-5D-5L および VAS) を実施した。症状・バイタルサインがリアルタイムに可視化され、PSM および proactive response が可能となり、副作用による治療中断は認めなかった。多くの患者から「使用しやすい」「治療に対する意欲が高まる」「安心感が得られる」と評価された。QOL 評価は、有意な変化を認めなかった。患者状態の可視化によって、PSM および proactive response が症状に対する早期対応を可能にし、副作用の重篤化回避につながった事例も経験した。その有用性については、今後さらなる検証が必要である。

キーワード： electronic patient-reported outcome (ePRO), 進行再発乳がん, 薬剤師外来, proactive symptom monitoring, proactive response

緒 言

近年、抗がん薬治療においては、治療の進歩により発病後も長期に生存するがん患者 (cancer survivor) が増えている。抗がん薬治療は、長い治療期間に副作用を少なくし、いかに質の高い日常生活を送ることができるか、仕事を続けられるか、などを評価することが求められる。しかし、抗がん薬治療の副作用は症状や程度も様々であり、また、薬の種類や量によっても異なり、個体差が生じる。そのため、現在の quality of life (以下、QOL) の計測方法や副作用の評価は、近年では患者が直接報告するアウトカムである patient-reported outcome (以下、PRO) に基づいて調査する基準作り (PRO-CTCAE)¹⁾ が重要視されている。米国では、すでに化学療法中のがん患者を対象に、PC やタブレット端末を使用して self-report をモニターした群 (タブレット使用群) と通常の治療群 (通常治療群) に分けた無作為比較試験において、通常治療群と比較して

タブレット使用群は有意に QOL が向上し、さらに生存率も良好であったと報告がなされている^{2,3)}。我々はスマートフォンのアプリケーションを用いて、症状やバイタルサインを入力できる electronic PRO (以下、ePRO) の管理アプリケーションとシステムを開発し、臨床導入した。乳がん治療では、手術前後の抗がん薬治療のみならず、進行再発後のがん薬物療法においても不安を抱える患者は多く、がん薬物療法における QOL の維持はきわめて重要である。

「薬剤師外来」は、平成 22 年の医政局長通知以降、平成 26 年の診療報酬改正により、がん患者指導管理料の加算が策定され、がん領域では認定・専門薬剤師が業務展開をしており、全国的に拡大してきている。外来における乳がん患者の薬物療法においても経口分子標的治療薬や CDK4 / 6 阻害薬の導入により、薬剤師外来のニーズはますます高まると考えられる。「薬剤師外来」の業務は、アドヒアランスの向上や QOL を低下させないこと、地域医療に貢献し、患者に安全かつ効果的な薬物療法の継続的な実施ができるよう展開することが求められている。もともと米国で従来から取り組まれている「共同 (協働) 薬物治

療管理業務 (CDTM: collaborative drug therapy management)」を受け、国内の「薬剤師外来」では、「プロトコルに基づく薬物治療管理 (PBPM: protocol-based pharmacotherapy management)」というものが提唱されている⁴⁾。

患者の症状やバイタルサインに対するより速やかな対応 (以下, proactive response) と、それを体系化し患者-医療者間で実践する proactive symptom monitoring (以下, PSM) について、当院では「薬剤師外来」において専従のがん専門薬剤師が主体となって医師と協働で実施した。既存の報告では、このように ePRO を用いて薬剤師が中心になって対応した取り組みや報告はなされていない。今回、薬剤師外来における ePRO を用いた PSM の取り組みの初期経験について報告する。

方 法

1. 対象患者および調査期間

外来診療における進行再発乳がん治療 (化学療法および経口抗がん薬) を施行する患者で、「薬剤師外来」という部門で主治医とがん専門薬剤師が協働・連携介入し、タブレット端末機能の操作が可能かつ使用を希望する患者であり、調査期間内に同意が得られた患者を順番に対象基準とした。また、タブレット端末の使用を希望しない患者を除外基準とした。調査期間は 2018 年 10 月から 2019 年 3 月までとした。

2. スマートフォンとアプリケーション

当院で、アプリケーション (フリックカルテ[®] ver.2.0) (株式会社グローバルソフトウェア、埼玉県本庄市) をインストールしたスマートフォンを準備したのち患者に貸し

出し、当院の専属の研究助手による操作説明後に患者が使用した。アプリケーションは、患者が直接入力する「患者評価アプリ」と医療者が確認する「医療者評価アプリ」の 2 種類を用いた。スマートフォンにおけるアプリケーションのトップ画面については図 1 に示す。

3. 患者の評価方法および運用体制

患者は毎日、ベースライン時と治療開始後、「患者評価アプリ」でバイタル (体温、酸素飽和度、体重、血圧、脈拍、歩数) と副作用症状 14 項目 (悪心・嘔吐、食欲低下、気分の落ち込み、疼痛、便秘、下痢、味覚障害、手足のしびれ、かゆみ・発疹、寝不足、息切れ・息苦しさ、疲労感、浮腫、口内炎) を 5 段階で評価し、入力した。対象患者は、がんセンター内にある「薬剤師外来」でフォローアップを実施した。運用体制については図 2 に示す。「薬剤師外来」が担う主な業務としては、治療導入時の決定支

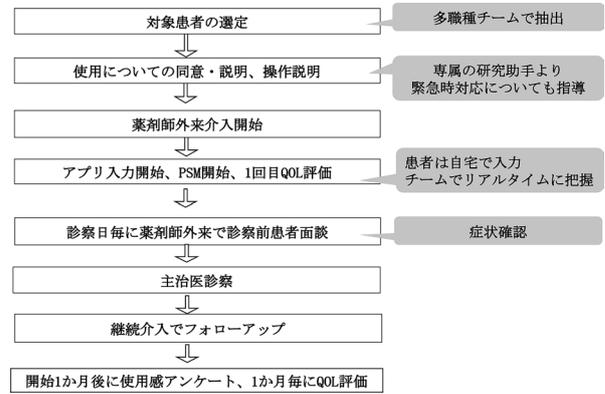


図 2 薬剤師外来と運用体制のフロー



図 1 アプリケーションのトップ画面 (左)、バイタル入力画面 (中央)、症状入力画面 (右)

援、投与前の併用薬（薬物間相互作用）・合併症・副作用歴確認、治療関連副作用に関する投与前の状態の確認（口腔ケア、体調確認等）、アドヒアランス確認、初回の服薬指導、副作用とその対策についての説明、院外の保険薬局との連携、治療開始後のフォローアップとして診察日ごとの診察前面談の継続、診察同席（処方提案等）を一連の業務体制としている。当院は院外処方箋となることもあり、患者や院外の保険薬局との相談応需を担う薬剤師ホットラインも開設しており、電話での対応も可能とした。患者の個人情報、データの保全についてはグローバルソフトウェア、当院においても徹底管理し実施した。

4. PSM および proactive response の運用

医療者は、リアルタイムに患者の状態（リアルタイムレビュー：図3左）を早期にモニタリングし（PSM）、できるだけ早期に対応すること（proactive response）を実施した。

患者はいつでも14項目の症状を5段階で入力し、上書きできるようにして、クラウド上に記録された。医療者がすべての患者状態を連日確認して対応することは大きな負担になるため、Baschらの報告^{2,3)}を参考に、5段階中、「2段階以上の症状の悪化がみられた場合、または3段階以上の程度の症状が入力された場合」に、「医療者評価アプリ」上のトップ画面にそのアラートメッセージが表示されるように設定した（図3中央・上段）。この設定により、アラートが出た患者や事象に対して優先的に介入し、副作用症状の重篤化を防ぎ、医療者の負担も軽減できるように

した。主治医に報告が必要と判断される場合には速やかに報告した。また、「患者評価アプリ」には「日記帳」という項目が含まれており（図1左）、テキストチャット形式によるフリーメッセージの入力や写真のアップロードを可能とした。がん専門薬剤師がそれらを確認し、医師と薬剤師により、協働で作成したプロトコルに基づき、かつコンセンサスの得られたPSMに基づく proactive response を実施し、内容は医師とも情報共有できるようにした。日記帳においては、毎回医療者が患者に対して体調確認の目的でフリーメッセージを送信するのは負担になるため、チャットボット（チャット・ロボット）による定型文の自動発信機能も設定した。毎日朝6時に、日記帳でチャットボットが「体調はいかがですか？」という定型文を自動で発信する設定とした（図3右・上段）。また、患者が下痢、口内炎、しびれ、味覚異常、吐き気・嘔吐、食欲不振を「ない」以外で回答した場合には、一般的な対処方法についての指導内容（図3右・下段）についてもチャットボットが発信する設定とした。医師・薬剤師で、対応方法についての指導内容を協働で標準化し、医療者が行うレスポンスの負担が軽減されるように工夫した。患者から何かしらのフリーメッセージが日記帳に入力された場合、トップ画面の患者一覧画面で、「未読」については色が変わるよう設定し、医療者が早く気がつくことができるようにした（図3中央・下段）。

医療者側の proactive response は、平日のみ、対応する時間を業務時間内の9時から17時30分までと設定し、



図3 医療者用アプリのリアルタイムレビュー（左）、トップ画面のアラート表示（中央）とチャットボットによる定型文の活用（右）。（中央）アラートメッセージ（上段）と日記帳のメッセージの「未読」の色分け表示（下段）。

患者にも治療開始時に伝え、了解を得た。緊急時の連絡はこのアプリ上に連絡するのではなく、当院の救急外来の専用の連絡先に連絡を入れるように患者教育を徹底し、安全面に配慮した。ePROの記録は1週間ごと、3週間ごとにチャート化したサマリーが自動作成されるようにし、その一覧は紙媒体で印刷したものを電子カルテ内にPDFファイルで取り込むようにした。

5. 調査項目

対象患者の性別、年齢、乳がんサブタイプ、レジメン名、症状とした。

6. 使用感についての患者アンケート調査

スマートフォンを用いたアプリケーションによる評価については、開始後1カ月経過した時点で、使用感についての患者アンケート調査を実施した。項目については図4に示す。①から⑦までの使用感についての7項目については、「とてもそう思う」「そう思う」「どちらでもない」「思わない」「全く思わない」の5段階として調査した。⑧番目の項目として、感想や意見についてフリーで自己記入とした。

7. QOL評価

アプリケーション使用開始時（ベースライン）から1カ月ごとに3カ月目まで、five-level version of EuroQol five-dimensional questionnaire (EQ-5D-5L) (健康状態を、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎこみについて5つの項目に分けて5段階で評価するもの) および0-100-point visual analogue scale (VAS) (健康状態を0~100で評価する尺度) について患者自己記入による評価を実施した。EQ-5D-5Lについては、患者が上記の各5項目において5段階で回答した結果をもとに、「死亡=0」から「完全な健康=1」まで、基準化された健康状態のスコア(効用値)としてのQOL値に換算される仕組みになっている。効用値への換算については、Shiroywaらの報告⁵⁾に基づき、算出した。このようなQOLの評価尺度を用いた理由は、調査時の患者負担が軽度であり、簡便という特徴から選択した。

- | | |
|---|---|
| ① | スマートフォンアプリは従来の冊子(患者日記帳)と比べて使いやすいですか? |
| | <input type="checkbox"/> とてもそう思う <input type="checkbox"/> そう思う <input type="checkbox"/> どちらでもない <input type="checkbox"/> 思わない <input type="checkbox"/> 全く思わない |
| ② | 5段階の自覚症状は入力しやすかったですか? |
| | <input type="checkbox"/> とてもそう思う <input type="checkbox"/> そう思う <input type="checkbox"/> どちらでもない <input type="checkbox"/> 思わない <input type="checkbox"/> 全く思わない |
| ③ | 測定結果の記録は入力しやすかったですか? |
| | <input type="checkbox"/> とてもそう思う <input type="checkbox"/> そう思う <input type="checkbox"/> どちらでもない <input type="checkbox"/> 思わない <input type="checkbox"/> 全く思わない |
| ④ | 日記帳は使いやすかったですか? |
| | <input type="checkbox"/> とてもそう思う <input type="checkbox"/> そう思う <input type="checkbox"/> どちらでもない <input type="checkbox"/> 思わない <input type="checkbox"/> 全く思わない |
| ⑤ | 日記帳に出てくる副作用対策のアドバイスは参考になりましたか? |
| | <input type="checkbox"/> とてもそう思う <input type="checkbox"/> そう思う <input type="checkbox"/> どちらでもない <input type="checkbox"/> 思わない <input type="checkbox"/> 全く思わない |
| ⑥ | 日記帳への医療者からのメッセージは患者さんの安心感や治療への意欲を高めますか? |
| | <input type="checkbox"/> とてもそう思う <input type="checkbox"/> そう思う <input type="checkbox"/> どちらでもない <input type="checkbox"/> 思わない <input type="checkbox"/> 全く思わない |
| ⑦ | 副作用対策に医療者からの電話連絡は患者さんの安心感や治療への意欲を高めますか? |
| | <input type="checkbox"/> とてもそう思う <input type="checkbox"/> そう思う <input type="checkbox"/> どちらでもない <input type="checkbox"/> 思わない <input type="checkbox"/> 全く思わない |
| ⑧ | その他、感想やご意見があればお書き下さい。 |

図4 使用感についての患者アンケート調査項目

8. 統計処理

すべての統計解析にはEZR[®]を用いた。EQ-5D-5Lの効用値およびVAS値に対する月単位の時系列の変化には一元配置分散分析を用いた。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。 F 値についても算出した。

9. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、埼玉医科大学国際医療センターアイ・アール・ビーで承認され(承認番号16-186)、インフォームドコンセントを取得して実施した。当該臨床研究はUMIN臨床試験登録システムUMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)に登録した(000024873)。

結 果

1. 患者背景

再発乳がん患者は女性10名。調査期間内に適格基準を満たした患者が順次に選定された。患者背景については表1に示す。乳がんサブタイプは、5名がルミナルタイプ(ホルモン受容体陽性タイプ)、3名がHER2陽性タイプ、2名がトリプルネガティブタイプであった。年齢は中央値が54歳(43~67歳)であった。治療レジメンは、化学療法のエリブリンが5名、パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法が1名、ペルツズマブ+トラスツズマブ+ビノレルビン併用療法が1名、エピルビシン+シクロホスファミド併用療法(EC療法)が1名、経口剤のラパチニブ+カペシタピン併用療法が1名、S1が1名であった。医療用麻薬を使用する患者は10名中3名いた。

2. 運用の結果とPSM・proactive responseの結果

化学療法や経口剤治療において、症状やバイタルサインがリアルタイムに可視化され、抽出され、副作用管理が実施できた。期間内における治療関連副作用については、脱毛以外の症状は改善を認めた。エリブリンに伴う末梢神経障害(しびれ)については消失は難しかったが、薬物療法の提案などの介入により軽減を認めた。皮膚症状は、日記帳上で写真機能のアップが可能となることで評価しやすく、患者からの症状の訴えに対してより適切な外用薬を提案できるなど、よりの確かな対応をすることが可能となった。チャットボットの定型文である「体調はいかがですか?」に対し、患者が症状によりメッセージを入力した場合には、それを速やかにキャッチした。PSMにより重篤化を回避できた症状とその対応の代表例の内容については表1に示した。例えば、症例No.2(表1)のように、化学療法(パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法)における高血圧管理で、アプリケーションを用いて毎日の血圧や脈拍数が一目瞭然であるため詳細にモニタリングすることを継続し、降圧薬提案時に190/110mmHg台であった血圧が3日目には基準値範囲に下がったことが確認でき、

表1 患者背景一覧と PSM の内容

症例 No.	乳癌サブタイプ	年齢	治療レジメン	PSMにより重篤化を回避できた症状とその対応の代表例
1	ホルモン陽性	59	エリブリン	合併症で内服中のワルファリンによる皮下出血の発見 (写真あり). PT-INR 延長確認後, ワルファリンを休業し改善
2	HER2 陽性	44	バクリタキセル + ベバシズマブ	治療関連高血圧: 降圧薬の効果と血圧値の推移確認し改善
3	HER2 陽性	62	ラパチニブ + カペシタビン	皮膚転移部分 (写真あり) の出血傾向の確認継続
4	HER2 陽性	47	トラスツズマブ + ペルツズマブ + ビノレルピン	治療関連下痢: ロペラミドの内服指導を継続し改善
5	ホルモン陽性	58	S1	治療関連皮膚乾燥: 保湿・軟膏塗布についての指導を継続し改善 治療関連口内炎: 口腔ケアと含嗽についての指導を継続し改善 治療関連悪心: メトクロプラミド錠の定期内服を指導継続し改善
6	ホルモン陽性	46	エリブリン	治療関連発熱: 解熱薬の内服を指導し改善
7	トリプルネガティブ	61	エリブリン	合併症の心不全の症状悪化がないか, 治療中モニタリングし, 問題なく経過
8	トリプルネガティブ	67	エピルピシチン + シクロホスファミド	治療関連浮腫 (軽度蜂窩織炎): 浮腫のみならず発赤を確認 (写真あり) し, 抗生物質の内服を指導継続し改善
9	ホルモン陽性	50	エリブリン	麻薬による悪心: オランザピン錠の内服を指導し改善
10	ホルモン陽性	43	エリブリン	予測性悪心: 日記帳上で返信を継続し, 薬物治療必要なく改善

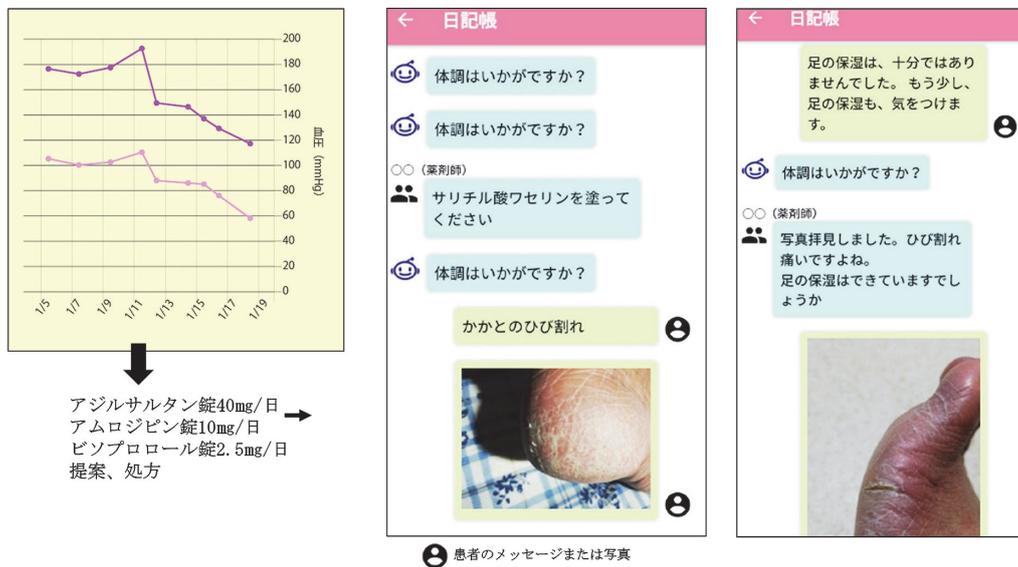


図5 PSMにより早期対応が副作用の重篤化を回避できた例。(左) 症例 No.2: 高血圧の推移, 紫色: 収縮期血圧 (mmHg), ピンク色: 拡張期血圧 (mmHg), (中央・右) 症例 No.5: 皮膚乾燥に対する対応。

体調の悪化なく血圧コントロールも良好となった症例を経験した (図5左)。また症例 No.5では, S1による治療関連皮膚乾燥について, 日記帳にアップされた写真で皮膚の状態を確認したところ, 乾燥が進行し, ひび割れを確認したため, 速やかに塗布すべき軟膏 (サリチル酸ワセリン) の塗布を指導し, 改善した (図5中央・右)。同症例においては, 治療関連悪心に対するメトクロプラミド錠について症状に応じた頓服ではなく, 定期内服を指導し, 早期改善に至った。S1の内服では, 4投2休の内服スケジュールであることから, 次回診察日まで1カ月以上の間隔がいていた。そのほか, 症例 No.8において, アップされた写真を確認すると, 浮腫のみならず蜂窩織炎様の所見が確

認されたため, 医師へ報告, 蜂窩織炎の早期発見と抗生物質の内服継続を指導し, 改善を得た。調査期間内における「2段階以上の症状の悪化がみられた場合と3段階以上の程度の症状」については, 入力されたアラートメッセージの回数が総計61回であった (表2)。アラートメッセージが入力された場合の対応としては, 必ず日記帳上で医療者からメッセージを送信すること, または電話連絡を実施した。日記帳上で患者からメッセージの入力があった場合には返事をした。調査期間内において, 副作用による治療中断・脱落, 救急外来受診, 緊急の外来受診, 緊急入院も認めなかった。

表2 アラートメッセージの内訳と頻度の一覧

アラートメッセージの内容	回数
体温が38℃以上になっています。	7
痛みがかなり強くなっています。	7
痛みが2pt以上アップしています。	6
投薬直後の手足のしびれが強くなっています。	4
疲労感、寝不足がかなり強くなっています。	3
味覚障害がかなり強くなっています。	3
吐き気・嘔吐が2pt以上アップしています。	3
投薬直後の味覚障害が強くなっています。	2
投薬直後のかゆみ 発疹、むくみが強くなっています。	2
下痢が2pt以上アップしています。	2
投薬直後の気分の落ち込みがある程度強くなっています。	2
むくみが2pt以上アップしています。	2
投薬直後のむくみが強くなっています。	2
食欲低下が2pt以上アップしています。	1
疲労感が2pt以上アップしています。	1
投薬直後の味覚障害がある程度強くなっています。	1
かゆみ 発疹、むくみが2pt以上アップしています。	1
痛み、寝不足が2pt以上アップしています。	1
気分の落ち込みが2pt以上アップしています。	1
投薬直後の疲労感、息切れ息苦しさ、むくみが強くなっています。	1
投薬直後の気分の落ち込みが強くなっています。	1
手足のしびれが2pt以上アップしています。	1
投薬直後の手足のしびれがある程度強くなっています。	1
疲労感がかなり強くなっています。	1
口内炎が2pt以上アップしています。	1
味覚障害が2pt以上アップしています。	1
投薬直後の手足のしびれ、かゆみ 発疹がある程度強くなっています。	1
寝不足が2pt以上アップしています。痛みがかなり強くなっています。	1
投薬直後の疲労感、食欲低下がある程度強くなっています。	1
総計	61

3. 使用感についての患者アンケート調査

使用感についての患者アンケート調査は、10名全例において実施され、回収した(図6)。①のスマートフォンアプリは従来の冊子(患者日記帳)と比べて使いやすいですか? という設問では、「とてもそう思う」「そう思う」と回答した患者は全体の70%、②5段階の自覚症状は入力しやすかったですか? という設問では、「とてもそう思う」「そう思う」と回答した患者は全体の100%、③測定結果の記録は入力しやすかったですか? という設問では、「とてもそう思う」「そう思う」と回答した患者は全体の80%、④日記帳は使いやすいかったですか? という設問では、「とてもそう思う」「そう思う」と回答した患者は全体の80%、⑤日記帳に出てくる副作用対策のアドバイスは参考になりましたか? という設問では、「とてもそう思う」「そう思う」と回答した患者は全体の70%であった。また、⑥日記帳への医療者からのメッセージは患者さんの安心感や治療への意欲を高めると思いませんか? という設問では、「とてもそう思う」「そう思う」と回答した患者は全体の100%、⑦副作用対策に医療者からの電話連絡は患者さんの安心感や治療への意欲を高めると思いませんか? という設問では、「とてもそう思う」「そう思う」と回答した患者は全体の100%であった。その他の項目(図

4・項目⑧)の感想、意見の記入欄の回答には、「書くより手間にならない、操作が簡単で時間短縮になる」「常に状況を見て下さっている安心感がある」「病院へ行き電話して聞くほどでもないようなことも気軽に質問できるのでとても便利」「自分の体調パターンを予測できるので仕事や予定を調整しやすい」、という回答が得られた。

4. QOL 調査結果

QOL (EQ-5D-5L および VAS) 評価は、10名中9名(1名治験に移行)で実施された。EQ-5D-5Lの効用値は3カ月間有意な変化を認めなかった($p = 0.958$, 一元配置分散分析)($F = 0.103$)。ベースラインの効用値(平均値±標準偏差)は0.8441 ± 0.0838, 1カ月目は0.8178 ± 0.0853, 2カ月目は0.8292 ± 0.0873, 3カ月目は0.8295 ± 0.0983であった(図7左)。VASについても3カ月間有意な変化を認めなかった($p = 0.992$, 一元配置分散分析)($F = 0.031$)。ベースラインのVAS値(平均値±標準偏差)は70.0 ± 21.4, 1カ月目は68.9 ± 22.2, 2カ月目は70.2 ± 25.0, 3カ月目は72.8 ± 24.5であった(図7右)。

考 察

本研究で我々は、スマートフォンアプリを用いて症状や

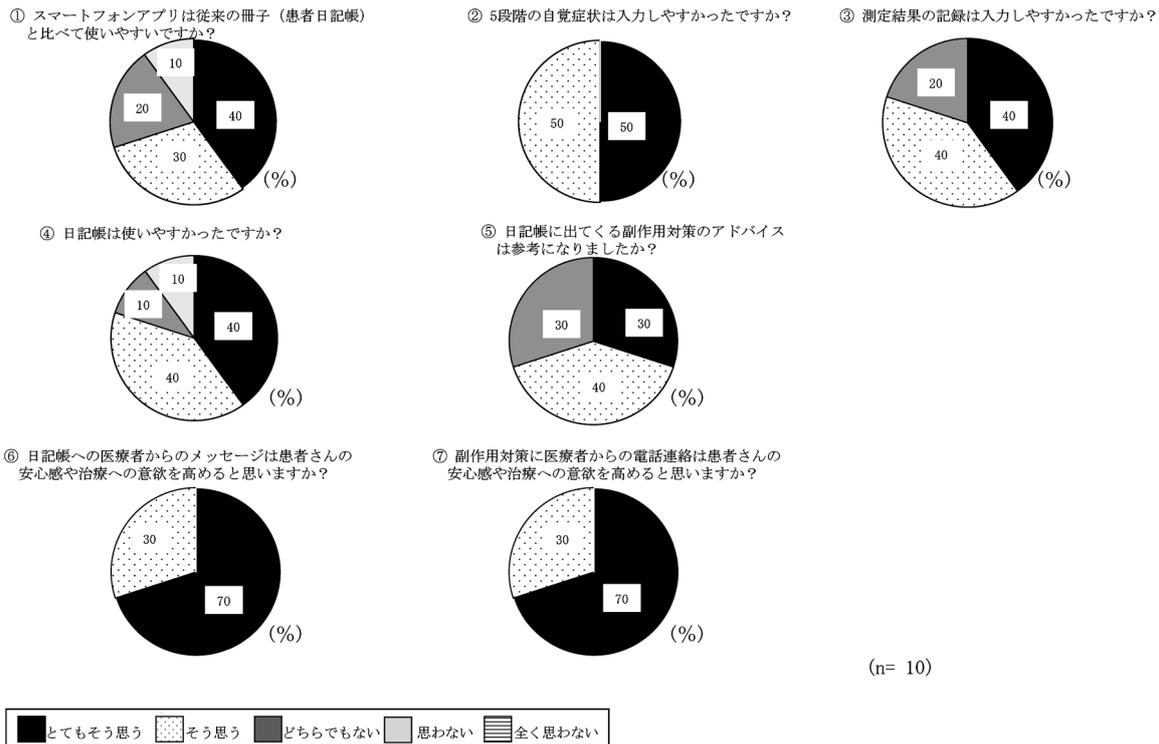


図 6 使用感についての患者アンケート調査結果 (n = 10)

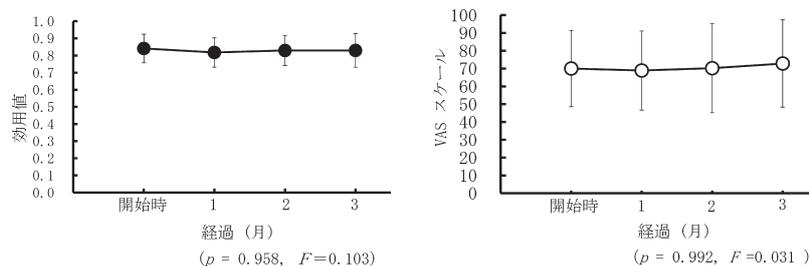


図 7 QOL (EQ-5D-5L の効用値 (左) と VAS スケール (右)) の結果 (n = 9). EQ-5D-5L の効用値：統計は、一元配置分散分析を行い、効用値に対する月の経過の影響を本文中に示した。各数値は平均値±標準偏差 (n = 9) を示した。VAS スケール：統計は、一元配置分散分析を行い、VAS 値に対する月の経過の影響を本文中に示した。各数値は平均値±標準偏差 (n = 9) を示した。

バイタルを入力できる ePRO の管理アプリとシステムを開発・臨床導入し、主に「薬剤師外来」を中心に進行再発乳がん患者-医療者間で PSM を実践したため、その初期経験を報告した。治療中において患者状態が常に可視化され、より早期に状況の確認ができた。使用感については本症例に限定された結果ではあるが、多くの患者で使用しやすいという結果が得られた。本症例において、QOL の低下なくアドヒアランスが向上できる可能性が示唆された。PSM および proactive response により、副作用の重篤化回避につながった事例も経験した。しかし、その有用性については今後さらなる検証が必要である。

Basch らの Memorial Sloan Kettering Cancer Center の PC またはタブレット端末のアプリケーションを用いた既

存の報告^{2,3)} と異なる点については、「フリックカルテ[®]」では、副作用の入力のほか、写真機能、加速度センサーとも連動し、患者さんの思いを自由に記載できるテキストチャット形式によるフリーメッセージの入力や、チャット形式の日記帳の機能、チャットボットによる定型文発信機能がある。「フリックカルテ[®]」の日記帳では、今後、SNS 機能の拡張によりさらに患者-医療者間のコミュニケーションを高めることが可能と思われる。また、Basch らの既存の報告では、看護師が proactive response を実施しているのに対し、本研究では、担当のがん専門薬剤師が主体となり、proactive response を実施している点である。治療薬についての相談、抗がん薬の副作用についての相談、副作用に対する対処についての相談も多く経験し、主

治医と薬剤師によってコンセンサスの得られた薬学的な対応が妥当であると考えられることが多かった。このように、薬剤師外来業務の一環として、PSMに基づく proactive response を実施し、副作用対策を実施した。薬剤師外来業務による薬学的介入の有用性については、いくつかの報告がすでになされており、副作用対策によるアドヒアランス向上や治療期間延長の可能性が示唆されている⁷⁻¹⁵⁾。副作用対策については、医師と薬剤師によって確立した CDTM や PBPM により、協働薬物治療管理についてのプロトコルで事前に共通のコンセンサスを得ておいたことも役立つと考えられる。

ePRO を用いた PSM において、脱毛以外の副作用が改善した理由としては、薬物による治療効果とともに、より早期のきめ細やかな対応が一因であったと考えられる。14 項目の症状以外にも、日記帳の画面でフリーメッセージや写真機能を搭載することが可能であり、患者から入力があった場合には未読メッセージとして、「医療者評価アプリ」上のトップ画面に色分け表示された。また、2 段階以上の症状の悪化がみられた場合と 3 段階以上の程度の症状が入力された場合、同画面にそのアラートメッセージが表示されたことでいち早く情報をキャッチして速やかに対応することが可能であった。これにより、幅広く、いち早く、患者の症状や訴えを抽出することができた。早期に対応ができたことで、症状改善や、それによる患者の安心感、治療意欲向上にもつながったと考える。疲労や味覚障害や手足のしびれなど、すぐに改善できない症状もあるが、何かしらのレスポンスは可能であり、実施した。担当の薬剤師が継続して介入したこともそのような結果となった一因として考えられる。

薬剤師外来ではホットラインなどのテレフォンプォローアップで副作用をモニタリングすることもあるが⁴⁾、アプリケーションでリアルタイムにモニタリングすることにより、こちらから電話をかけてモニタリングしなければならないという負担が減った。日記帳におけるチャットボットの定型文の自動発信設定をすることでも、医療者の負担軽減につながった。これにより、忙しい外来業務のなかで、本来速やかに対応しなければならない事象に優先して対応することができ、業務の効率化につながる可能性もあると考えられた。また、患者側においても、病院に電話をかけることに抵抗がある場合もあるようである。日記帳のフリーメッセージの入力機能が可能になることより、患者が電話でいちいち確認をしなくても、気軽に薬の相談ができたことも、使用感において高い満足度が得られたことや、安心感、治療意欲の向上につながった一因として考えられる。病院内で診察日に薬剤師外来で服薬指導をしていますが、一日の指導では完全に理解がなされていないケースもあり、アプリケーションの日記帳で、薬についての質問が

再度くることも多かった。PSM の介入事例より、アプリケーションというツールを通じて、診察日から次回診察日までの患者がみえない自宅での滞在の間においても、起きた事象に対する速やかな対応ができること、また、患者の理解度を深めて、副作用対策や治療のアドヒアランスの向上につながれるという可能性が示唆された。

従来の副作用評価では、医療者が評価する National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI/CTCAE)¹⁶⁾ を用いていたが、やはり、患者が直接報告する PRO¹⁾ が改めて重要であることを再認識できた。疲労のように医療者と患者で評価に乖離があると報告されている¹⁷⁾副作用についても PRO により抽出でき、さらに ePRO を通じて、リアルタイムに漏れなく抽出ができた。

使用感について、10% (1 名) の患者において「使用しやすいとは思わない」という患者がいた。アプリケーションを継続的に円滑に使用してもらうためには、はじめの操作説明や継続的な教育や支援が重要であり、さらなる使用感向上のための見直しをかけるべきであろうと考える。今回の症例には含まれていないが、特に高齢者においてはスマートフォンそのものの使用が困難である場合があるのも事実である。

本研究の限界としては、単施設の取り組みであること、症例数が 10 例であること、アプリケーションが使用可能な患者にはじめから限定していること、比較対象がないことがある。今回、我々が行った薬剤師外来を主体とした取り組みは、本邦におけるはじめての報告となる。今後さらなる検討や検証は必要である。アプリケーションの機能に頼るのみならず、これらを安全に適切に、患者のために、使用することが大切であると考えている。薬剤師が日常で使用するモニタリングツールの一つとして、患者のために活用できたらよいと考える。患者目線で、患者のためのさらなるアプリケーションの開発および運用を検討したいと考える。

利益相反 (COI) : なし。

謝 辞

本研究は、埼玉医科大学国際医療センター日高研究プロジェクトの助成 (29-D-110), (30-D-1-15) を受けて実施した。

文 献

- 1) Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAETM), National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, <http://outcomes.cancer.gov/tools/pro-ctcae.html>.

- 2) Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: A randomized controlled trial, *J. Clin. Oncol.* 2016; 20: 557-565.
- 3) Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment, *JAMA* 2017; 318: 197-198.
- 4) 一般社団法人日本病院薬剤師会. 外来患者への薬剤師業務の進め方と具体的実践事例 (Ver.1.0).
- 5) Shirowa T, Ikeda S, Noto S, et al. Comparison of value set based on DCE and/or TTO data: Scoring for EQ-5D-5L health states in Japan. *Value Health* 2016; 19: 648-654.
- 6) Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 452-458.
- 7) Ribed A, Romero-Jimnez RM, Escudero-Vilaplana V, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: Safety, efficiency and patient satisfaction. *Int. J. Clin. Pharm.* 2016; 38: 280-288.
- 8) Todo M, Ueda S, Osaki A, et al. Improvement of treatment outcomes after implementation of comprehensive pharmaceutical care in breast cancer patients receiving everolimus and exemestane. *Die Pharmazie* 2018; 73: 110-114.
- 9) Hackshaw MD, Nagar SP, Parks DC, et al. Persistence and compliance with pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma within a U.S. administrative claims database. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2014; 20: 603-610.
- 10) Deutsch S, Koerner P, Miller RT, et al. Utilization patterns for oral oncology medications in a specialty pharmacy cycle management program. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2016; 22: 68-75.
- 11) Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2381-2388.
- 12) Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011; 117: 3733-3736.
- 13) Kimura M, Go M, Iwai M, et al. Usefulness of a pharmacist outpatient service for S-1 adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. *Mol. Clin. Oncol.* 2017; 7: 48-492.
- 14) 今村牧夫, 名倉弘哲, 武本千恵, 他. 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 : 85-98.
- 15) 前勇太朗, 横川貴志, 川上和宣, 他. XELOX 療法における薬剤師外来の有用性. *医療薬学* 2011; 37 : 611-615.
- 16) U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. (<https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>), 2009.
- 17) Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 865-869.

Initial Report of Proactive Symptom Monitoring Using a Smartphone Application with Electronic Patient-reported Outcomes at Pharmacist Outpatient Department

Maki TODO,^{*1} Shigeto UEDA,^{*2} Shiho ISHIKAWA,^{*1}
Takao TAKAHASHI,^{*3} Nami KONDO,^{*2} Kazuki MATSUURA,^{*2}
Noriko WAKUI,^{*2} Yuki SHIMADA,^{*3} Hideki MAKABE,^{*1}
Akihiko OSAKI,^{*2} and Toshiaki SAEKI^{*2}

^{*1} Department of Pharmacy, Saitama Medical University International Medical Center,
1397-1, Yamane, Hidaka 350-1298, Japan

^{*2} Department of Breast Oncology, Saitama Medical University International Medical
Center,
1397-1, Yamane, Hidaka 350-1298, Japan

^{*3} Department of Supportive Care and Palliative Medicine, Saitama Medical University
International Medical Center,
1397-1, Yamane, Hidaka 350-1298, Japan

Abstract: The authors developed an electronic patient-reported outcome (ePRO) management application and system for symptoms, and introduced them in clinical practice. This report describes early-stage testing of the application for proactive symptom monitoring (PSM) carried out between patients and medical personnel. The study targeted patients with advanced, recurrent breast cancer being seen as outpatients. They input their vital signs and evaluated 14 symptoms of adverse events. The pharmacist collaborated with doctors for proactive response-based PSM. Patients were asked to fill out a questionnaire describing their feelings regarding use of the application and underwent quality of life (QOL) evaluation (five-level version of the Euro QOL-five-dimensional questionnaire [EQ-5D-5L] and visual analog scale [VAS]). Using the application, it was possible to visually review symptoms and patient conditions in real time, and to manage adverse events. Therefore, there were no patients for whom therapy was discontinued because of adverse events. Many patients reported that it was easy to use, that it bolstered their motivation regarding therapy and that they felt it was reassuring. There were no significant changes in QOL evaluations. We experienced the cases in which PSM and proactive response enabled early response to symptoms by visualizing the patient's condition, which led to avoiding serious adverse events. Further studies are needed to verify its usefulness.

Key words: electronic patient-reported outcome (ePRO), metastatic breast cancer, pharmacist outpatient department, proactive symptom monitoring, proactive response