

研究計画書

【タイトル】

外来緩和ケアにおける薬剤師介入の効果-多施設後方的コホート研究（現状調査）

【背景】

がん疼痛患者の外来ケアにおける薬剤師の関与は、痛みの評価や薬物治療の最適化、副作用管理、患者教育などを通じて患者転帰を改善する重要な役割を果たす。先行研究では、薬剤師の介入によって疼痛強度の有意な低下や有害事象の減少、QOL の恒常性が報告されている。日本においては、2010 年に緩和薬物療法認定薬剤師（Board Certified Pharmacist in Palliative Pharmacy;BCPPP）制度が発足し、多くの医療機関で緩和ケアチームに薬剤師が参加している。しかし、その活動が患者の入院や外来維持期間に与える影響について検証した報告は少ないのが現状である。

山田ら（2024 年）は単施設後方的研究において、BCPPP による外来がん疼痛患者への介入がオピオイド開始から疼痛悪化による入院までの期間を有意に延長し、外来通院機関も延ばすことを明らかにした。

本研究では、この山田らのモデルを多施設に展開し、現状の診療データを用いて薬剤師介入の効果を包括的に評価する。

【目的】

多施設の後方的コホート研究により、外来がん疼痛管理における薬剤師介入の効果を検証する。具体的には、オピオイド鎮痛薬導入から疼痛管理目的の入院に至るまでの期間及び外来通院継続期間に対する薬剤師介入の影響を主要評価とし、介入の有無による患者転帰の差を明らかにすることを目的とする。また、患者背景因子を含む多変量解析により、入院リスクに影響を与える要因を探索し、薬剤師介入の独立した効果量を推定する。最終的に、本研究を通じて各施設における現状の緩和ケア体制の有効性を評価し、今後の介入体制強化の根拠を提供する。

【方法】

デザイン・データ収集：

本研究は多施設共同の後方的コホート研究である。参加施設ごとに既存の診療記録を調査し、対象患者のデータを収集する。対象は各施設で新たにオピオイド鎮痛薬を外来で開始したがん疼痛患者とし、対象期間は例えば 2020 年～2024 年の 5 年間などとする（各施設で設定された観察期間内の連続症例を収集）。患者ごとにオピオイド導入日を「0 日目」として、その後 1 年間の経過を追跡する。追跡期間中に疼痛コントロール目的で入院に至ったか否か、その日数などを記録する。18 歳未満の小児症例は除外する。研究期間中に死亡した場合はその時点までのデータを使用し、それ以降は打ち切りとする。各施設での調査は匿名化された診療情報を用い、統一されたデータ収集フォームに入力する形で実施する。

介入定義：本研究における「薬剤師介入あり」群とは、オピオイド導入後の外来通過中に BCPMP を含む薬剤師による積極的な疼痛管理介入（患者面談・薬学的指導・処方提案等）が行われた患者と定義する。対照群（介入なし群）は、同時期に薬剤師からの特別な介入を受けなかった患者である。なお、各施設において薬剤師介入は主治医からの依頼に基づき実施されているため、本コホートでは患者背景により介入群・非介入群の割り振りが選択的に生じている可能性がある。そのため後述の解析にて交絡因子を調整し、介入の独立効果を評価する。また、介入の内容についても記録可能な範囲で収集する（例：介入回数、指導内容の概要など）。複数の施設が参加するため、施設間で薬剤師配置状況や患者特性が異なる可能性があるが、可能な限り多様な施設から症例を集積し全体解析を行う。

調査項目：患者の基本情報及び疾患・治療に関するデータを診療録等から収集する。主な項目は以下の通り。

- ・患者背景：性別、年齢、がん種（原発巣）、主要転移部位の有無、Performance Status(PS)、合併症の有無 等

- ・疼痛管理：オピオイド開始日、開始時のオピオイドの種類（モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル等）と開始用量、開始時の疼痛強度（NRS）※、オピオイド以外の鎮痛薬・鎮痛補助薬の使用状況 等
- ・薬剤師介入：介入の有無（あり/なし）、介入があった場合の担当薬剤師資格（BCPPP 取得の有無）、介入形式（外来面談、電話相談など）、介入回数、及び医師への提言内容と実施された内容 等
- ・転帰・経過：オピオイド導入から入院に至るまでの期間（日数）、入院に至った場合の理由（疼痛悪化、他の症状悪化、予定入院など区別）、観察期間内における外来通院期間（日数、または外来治療継続日数）、1 年以内の生存期間（死亡の有無と日付）等

※：疼痛強度（NRS）は診療録上で明記されている場合に収集するが、後方視的調査のため全例でそろわない可能性がある。得られたデータについて補足的に分析を行う。

【評価項目】

主要評価項目（いずれもオピオイド導入後 1 年以内の転帰を評価）：

- ① **オピオイド導入から疼痛管理目的の入院までの期間**：初回オピオイド処方日から、疼痛悪化により入院に至るまでの期間（日数）を測定する。入院に至らずに観察期間（1 年）を終えた症例は打ち切りとする。本期間の延長効果を薬剤師介入群と非介入群で比較評価する。
- ② **外来通院期間**：オピオイド導入から観察期間終了（1 年）までの間で、患者が外来治療を継続できた日数を算出する。具体的には、観察期間中に疼痛コントロール目的の入院を挟まなかった日数、あるいは入院した場合は入院日までの期間をもって「外来通院期間」と定義する。介入群と非介入群でこの在宅期間の長さを比較する。

副次評価項目：

- ・ **1 年以内の入院発生率**：オピオイド導入後 1 年以内に疼痛悪化により入院を経験した患者の割合を群間で比較する（介入群 vs 非介入群）
- ・ **入院までの要因分析**：多変量解析を通じて、患者の性別、年齢、がん種、PS、オピオイド種別、薬剤師介入の有無などが入院リスクに与える影響の大きさを評価する。それぞれの変数についてハザード比を算出し、どの要因が入院までの期間短縮/延長に寄与しているか明らかにする。特に薬剤師介入の有無による影響量（調整後ハザード比）に注目する。
- ・ **施設間のばらつき**：施設ごとの介入体制や患者特性の違いによる転帰の差を評価するため、各施設を層別化した解析やランダム効果を用いた解析を行い、介入効果の一貫性を検討する。

【統計解析】

主要評価である「オピオイド導入から入院までの期間」について、薬剤師介入群と非介入群の生存曲線（入院しないまま外来継続できている割合の推移）を Kaplan-Meier 法で作成する。両群の曲線差異は、log-rank 検定により検定する。次に Cox 比例ハザードモデルを適用し、入院までの時間に対する薬剤師介入の効果量（ハザード比）を推定する。Cox モデルには交絡因子として患者の性別、年齢、がん種、初回オピオイド種別、PS、施設などを投入し、多変量調整を行う。副次評価項目の入院発生率の群間比較にはカイ二乗検定または Fisher's 正確検定を用いる。外来通院期間については、生存時間データとして上記と同様に解析するか、必要に応じて中央値の日数を比較する。解析は統計ソフト（JMP 等）を用いて行い、統計的有意水準は 5%未満（両側）とする。

【倫理的配慮】

本研究は既存データを用いた後方視的研究であり、介入を伴わないためリスクは低いと考えられるが、倫理指針に則り適切に実施する。各参加施設はあらかじめ施設の倫理審査委員会の承認を取得する。インフォームドコンセントについては、

対象患者が多数かつ過去の患者であることからオプトアウト方式を採用する。具体的には各施設の HP や院内掲示等で研究の実施内容を公開し、患者または遺族が自らの診療情報の研究利用を拒否できる機会を保障する。オプトアウトの周知分には研究目的・意義、提供情報の範囲、保障されるプライバシー、問い合わせ先等を明記する。収集されたデータは研究者以外には識別できないよう匿名化し、解析結果は個人が特定できない形で学会や論文発表を行う。介入群・非介入群いずれの患者にも不利益が及ぶことのないよう、研究時権によって診療内容を変更することはなく、あくまで通常診療の範囲内で発生した介入を解析対象とする点に留意する。

【想定される結果】

・入院までの期間延長：

薬剤師（特に BCPPP）による外来介入を受けた患者群では、介入を受けなかった群に比べてオピオイド導入から疼痛悪化による入院までの期間が延長すると予想される。山田らの単施設研究では介入有群の中央値が 76 日、介入なし群が 49 日と有意差が報告されており、本多施設研究でも同様の傾向が確認できる可能性が高い。

・外来通院期間の延長：

上記の入院遅延効果により、介入群では 1 年以内に外来通院を継続できる期間が非介入群よりも長くなると考えられる。結果的に、介入群の患者は観察期間中より多くの時間を自宅で過ごし、通院による治療を継続できる可能性が考えられる。これは患者の QOL 維持に寄与し、入院医療費の削減といった医療経済的な利点にもつながると考える。

参考文献：

Yamada M, et al. Impact of Interventions by Certified Pharmacists for Outpatients with Cancer Pain on Hospital Admission after the Introduction of Opioid Analgesics. *Biol Pharm Bull.* 2024;47(10):1746-1750.
Shrestha S, Kc B, Blebil AQ, Teoh SL. Pharmacist Involvement in Cancer Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain.* 2022 Jul;23(7):1123-1142
Ding H, Song Y, et al. Impact of individualized pharmaceutical care on efficacy and safety of opioid-tolerant outpatients with cancer pain: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Transl Med.* 2022 Sep;10(18):989.