

# DREAMプロジェクト

Denshi yaku**RE**ki **Ai M**anagement project

## 薬局からのエビデンスの創出



名城大学薬学部

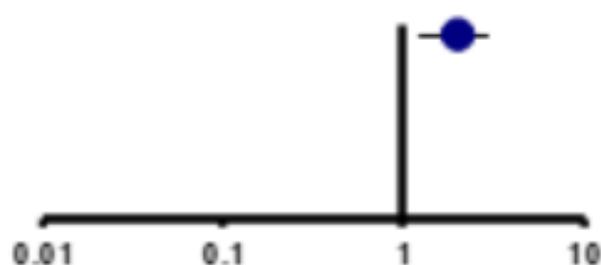
医薬品情報学

大津史子・酒井隆全

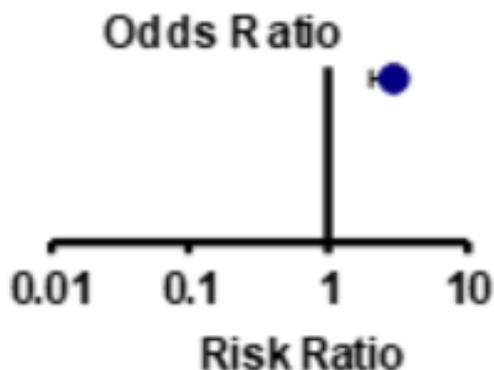
薬剤師

国民の健康な生活を確保する

# 薬剤師介入のエビデンス (アメリカ)



うつ病患者の服薬アドヒアランス  
患者立脚型アウトカム  
OR=2.070 [1.266, 2.913]  
メタアナリシス数=2



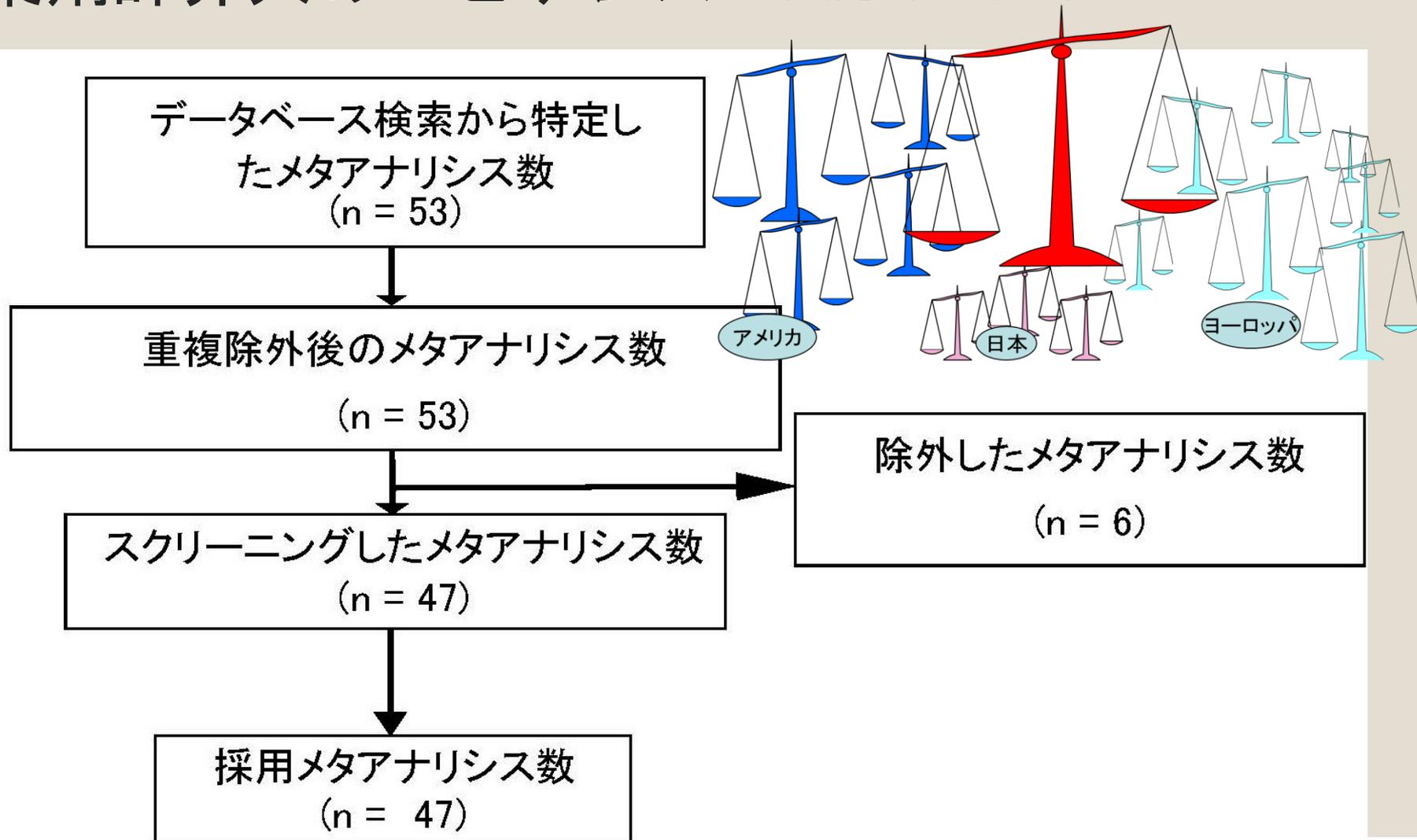
予防接種率  
臨床的アウトカム(見せかけのアウトカム)  
RR=2.495 [2.015, 2.975]  
メタアナリシス数=2

# 2001年から2020年 アメリカにおける 薬剤師介入のエビデンス

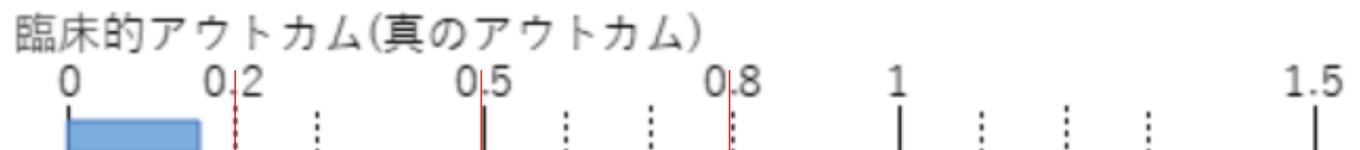
## メタアナリシス

複数の研究結果から、**原データ**ではなく平均値や標準偏差などから、要約統計量を引き出す手法。

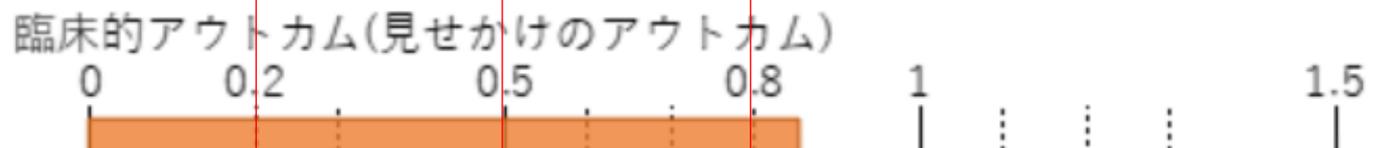
このメタアナリシスをシステマティックに行ったものを**システマティックレビュー**という。文献の収集方法を明確にし、網羅的に対象文献を収集し、分析する。



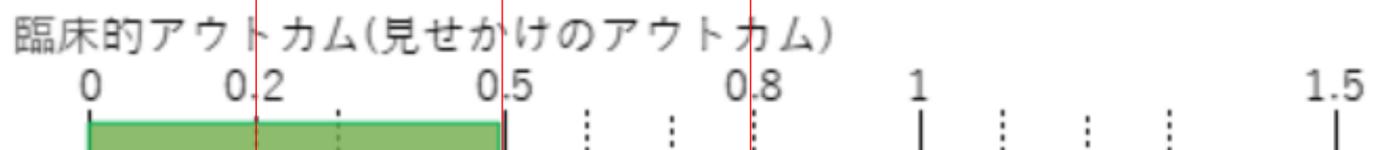
疼痛スコア  
g=0.154  
メタアナリシス数=3



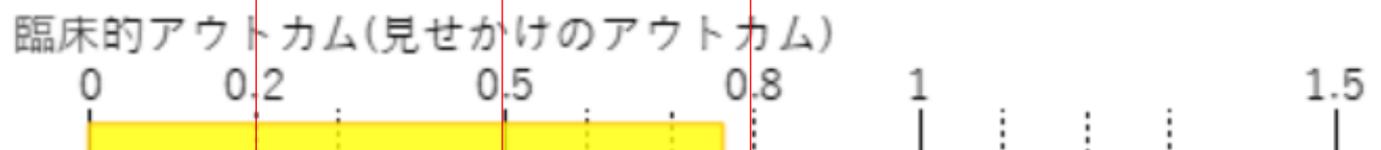
TC(Total Cholesterol)  
g=0.836  
メタアナリシス数=3



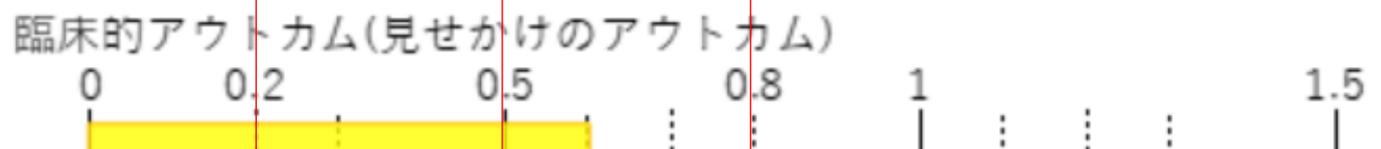
LDL-C  
g=0.481  
メタアナリシス数=3



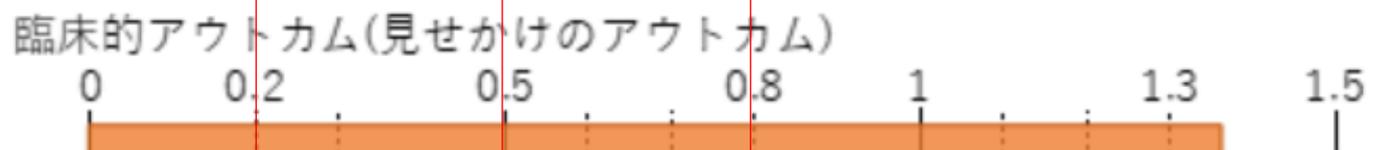
収縮期血圧  
g=0.746  
メタアナリシス数=6



拡張期血圧  
g=0.591  
メタアナリシス数=6



HbA1c  
g=1.334  
メタアナリシス数=5



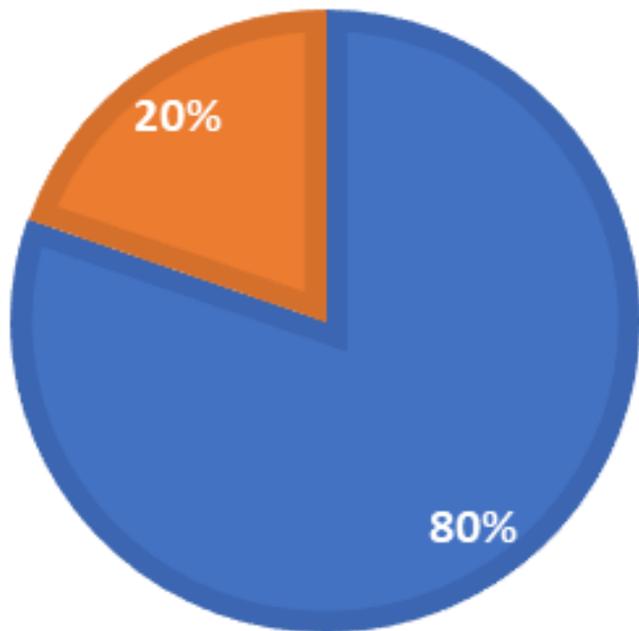
# 日本のエビデンス（進行中）

JDreamⅢ：1152件  
医中誌Web：1385件

重複除外後の文  
献：1895件

アウトカム研究の  
可能性がある文  
献：548件

■ 病院 ■ 保険薬局



アウトカム  
研究＝約2割  
しかない

アウトカム：治療効果、安全、  
QOL、満足度、医療費

### 薬局薬剤師で研究事業-住民の介入効果測定 厚生労働省

行政・政治 2022年5月23日 (月)配信 薬事日報

厚生労働省は20日の厚生科学審議会科学技術部会に、2023年度研究事業実施方針案を示した。薬局薬剤師の資質向上に向けては、「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」の新規研究課題の一つとして、「地域住民に対する薬局薬剤師の介入効果に資する研究」を実施する方向性を示し、概ね了承された。

薬局薬剤師の業務をめぐっては、調剤だけでなく地域住民の予防・健康づくりなどに必要な情報提供・相談対応と健康サポート機能に関する取り組みが求められるようになってきている。こうした状況を踏まえ、厚労省は、来年度に地域住民に対する薬局薬剤師の介入効果に資する研究を実施する考えを示した。

同研究では、薬局薬剤師が地域住民に情報提供・相談対応などの健康サポートを行うことで、医療費や健康、地域などに与える影響・効果を試算する。より積極的な介入のための教育プログラム案の作成や、患者・利用者への説明資材などを作成し、薬局薬剤師による介入の普及や均てん化を図る。

厚労省は、研究結果から薬局薬剤師の地域包括ケアシステムの中で果たす役割がより明確になるとし、薬局薬剤師の地域への関与の深化を図りたい考えだ。

一方、この日の部会では、楠岡英雄委員（国立病院機構理事長）がリフィル処方箋の普及に向け、「医師と薬剤師でどういう情報交換をすべきか、その手法をどうするか何もエビデンスがない。リフィルに関する問題も課題として取り上げたらどうか」と提言。今後、研究実施方針案に盛り込むことを検討する。

# 薬局サービスの質を測るQIの開発

- Structure (構造) 指標: サービスの提供前に決定付けられる設備や環境
- Process (過程) 指標: 実際に提供したサービス、ケア
- Outcome (結果) 指標: サービスが患者にもたらした変化や結果

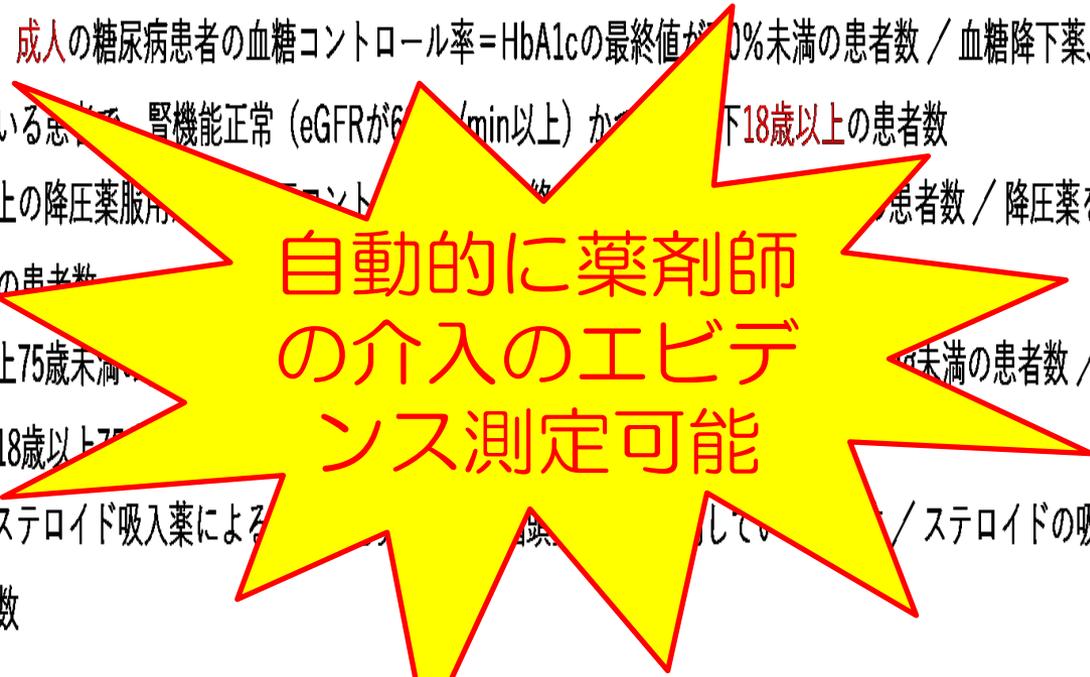
→ 薬剤師の患者アウトカムへの貢献の可視化

→ 薬剤師の患者貢献のエビデンスの自動創出

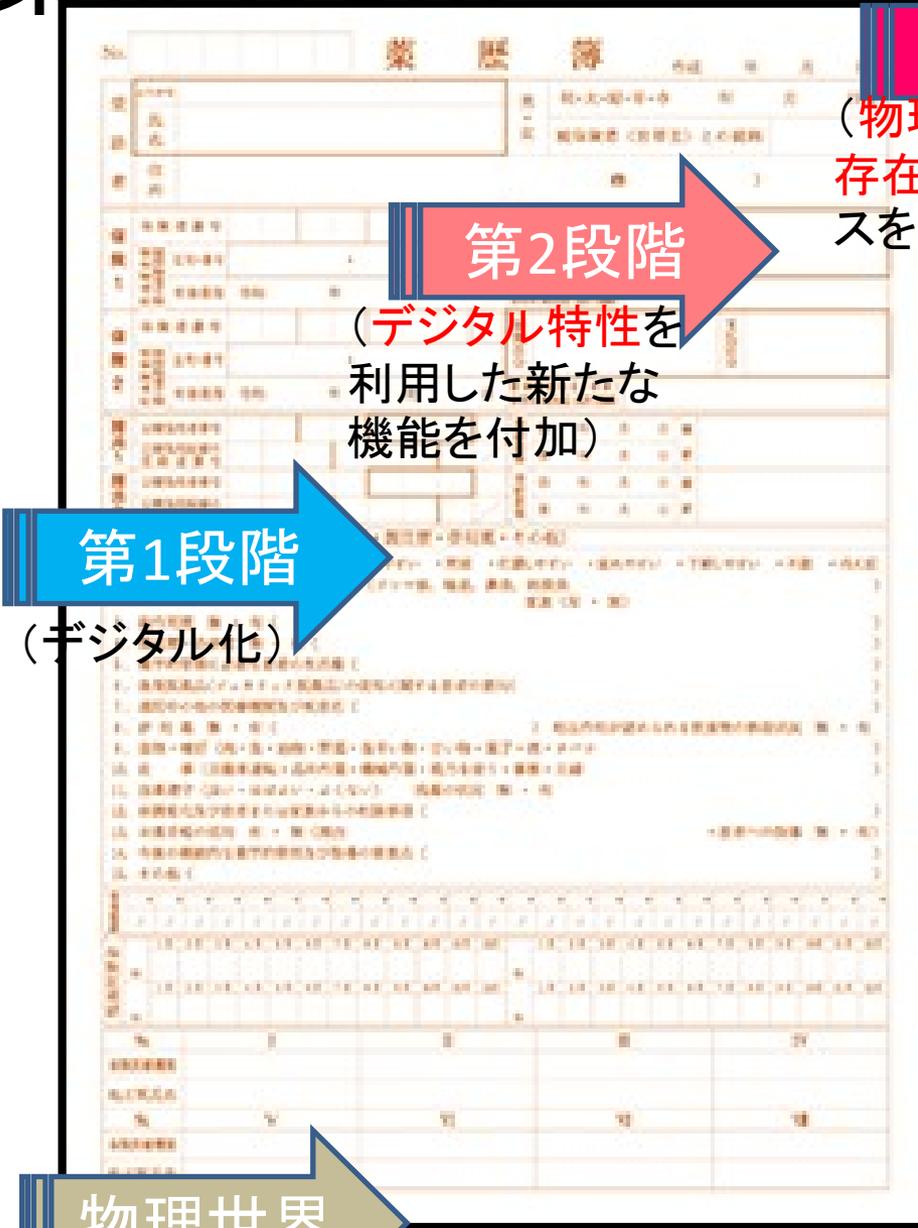
# Outcome指標

【修正】第2回QI開発調査で修正したQI（修正点赤字） 数値は「1：採用すべきである」と回答した割合（%）を示す

QI	第1回	第2回	第3回
1. QI(スコア)：【修正】成人の糖尿病患者の血糖コントロール率=HbA1cの最終値が8.0%未満の患者数 / 血糖降下薬、インスリンが処方されている18歳以上の患者数（過去1年間に90日以上処方）	33.3	28.6	45.5
2. QI(スコア)：【修正】成人の糖尿病患者の血糖コントロール率=HbA1cの最終値が10%未満の患者数 / 血糖降下薬、インスリンが処方されている患者で、腎機能正常（eGFRが60 ml/min以上）かつ年齢が18歳以上の患者数	28.6	4.8	27.3
3. QI(スコア)：75歳以上の降圧薬服用率=降圧薬を処方されている75歳以上の患者数 / 降圧薬を処方されている75歳以上の患者数	19.0	9.5	27.3
4. QI(スコア)：18歳以上75歳未満の糖尿病患者の血糖コントロール率=HbA1cの最終値が8.0%未満の患者数 / 降圧薬を処方されている18歳以上75歳未満の患者数	23.8	9.5	36.4
5. QI(スコア・逆数)：ステロイド吸入薬による喘息コントロール率=ステロイド吸入薬を使用している患者数 / ステロイドの吸入薬を使用している患者数	23.8	9.5	22.7
6. QI(Yes/No)：個々の喘息患者に対して、ガイドラインに準拠した喘息コントロールを行っている	42.9	42.9	59.1



# 薬歴のDX?



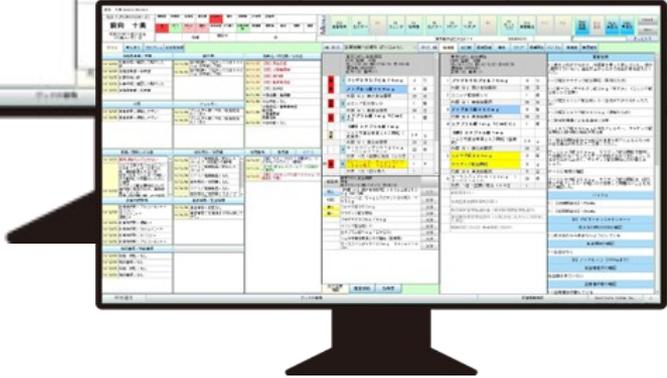
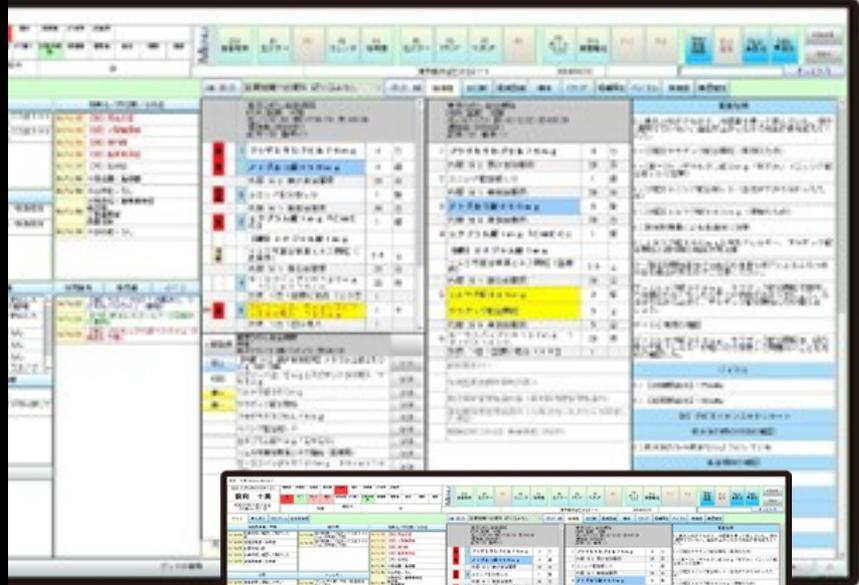
薬歴簿		患者氏名	性別	年齢	科	病名	投薬	経過
氏名		田中 太郎	男	45	内科	糖尿病	インスリン	血糖値 150
性別		男						
年齢		45						
科		内科						
病名		糖尿病						
投薬		インスリン						
経過		血糖値 150						

**第2段階**  
(デジタル特性を利用した新たな機能を付加)

**第1段階**  
(デジタル化)

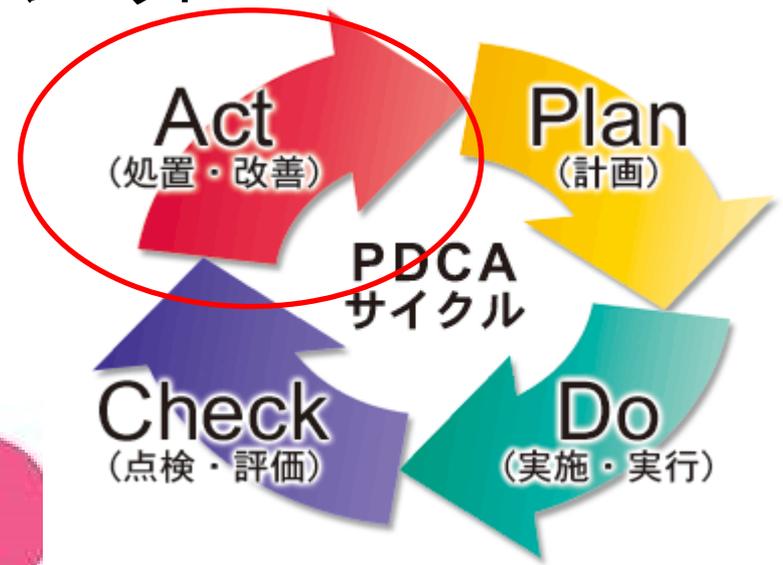
**第3段階**

(物理世界には存在しないサービスを實現)

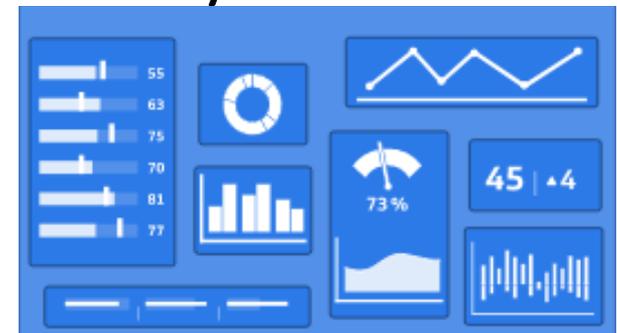


**物理世界**

# DREAMプロジェクト



## Quality Indicator



例えば……

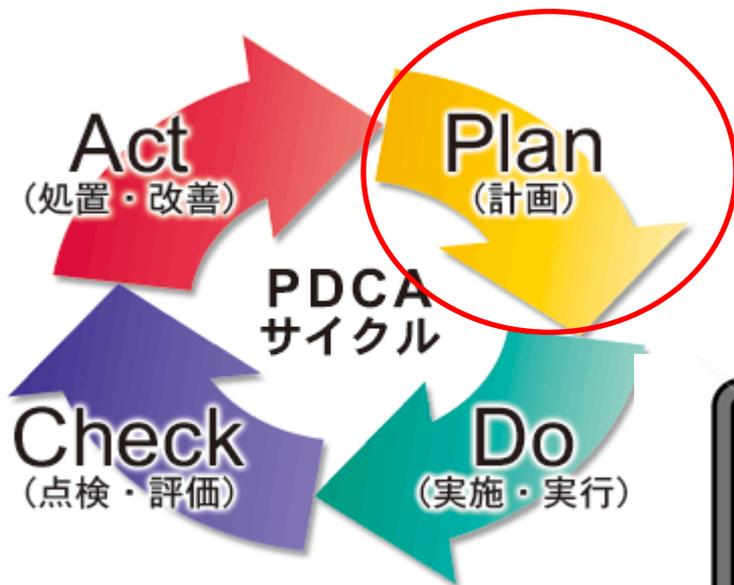
- 適正使用の担保
  - ✓ 検査の実施率
  - ✓ 初期投与量の遵守率
  - ✓ 不適切処方への注意
- 高齢者不適切処方の変更率
  - ✓ 併用不適処方の変更率
- 製剤的不適切な調剤の阻止

→100%にしたい内容！

自動解析



質保証としてやらなければならないリスト



ToDo List!	ToDo List!
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/2
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3

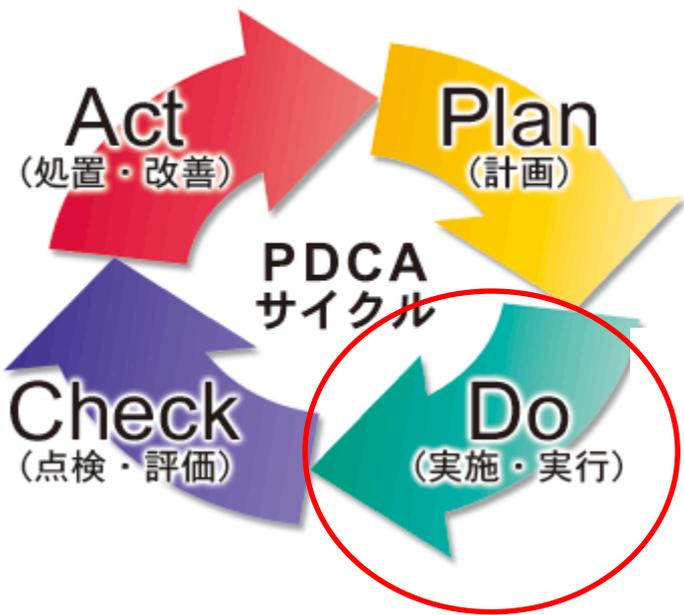
  

ToDo List!	ToDo List!
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/2
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3
<input type="checkbox"/> 1/2/1	<input type="checkbox"/> 1/2/3



質保証としてやらなければならないリスト

薬歴



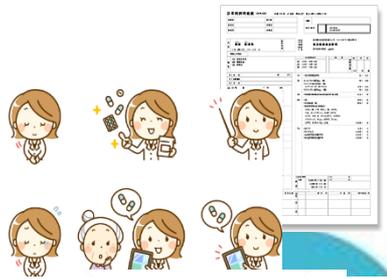
質保証としてやらなければならないリスト



### 薬歴記録

併用を解消した  
副作用を阻止した  
経過を観察した





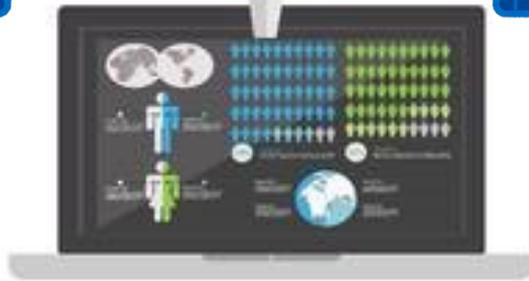
**Act**  
(処置・改善)

**Plan**  
(計画)

自動的に  
PDCAのサイク  
ルを回す

**Check**  
(点検・評価)

**Do**  
(実施・実行)



患者サポート



質保証



満足度

100%にしたいものを100%に持って行く

患者の安全を守る

非競争領域

！ 可視化！

第2段階

(デジタル特性を  
利用した新たな  
機能を付加)

第3段階

(物理世界には  
存在しないサービ  
スを実現)

2014年1月  
13-02号

# 安全性速報

## 月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による 血栓症について

2010年11月16日の販売開始以降、2014年1月7日までの間に、本剤（ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠）との因果関係が否定できない血栓症による死亡が3例報告されております（推定使用患者187,000婦人年<sup>注</sup>）。このような状況を考慮し、本剤の「使用上の注意」に「警告」を新設し注意喚起することに致しました。

注）婦人年：1人の女性が1年間に本剤（1シート28錠）13シートを使用したと仮定して算出した推定使用患者数

本剤のご使用にあたっては、以下の事項に十分ご注意ください。

- 血栓症があらわれ、致死的な経過をたどることがあるので、血栓症が疑われる次のような症状があらわれた場合は、直ちに**本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。**

### 血栓症が疑われる症状

- 下肢の急激な疼痛・浮腫
- 突然の息切れ、胸痛
- 激しい頭痛、四肢の脱力・麻痺、構語障害
- 急性視力障害等

- 本剤の服用患者には、このような症状があらわれた場合は、直ちに服用を中止し、救急医療機関を受診するよう説明して下さい。
- 本剤の服用患者には、患者携帯カードを必ずお渡しいただき、他の診療科、医療機関を受診する際には提示するよう説明してください。

「警告」を新設し、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項を改訂しましたので、あわせてご連絡いたします。

お問い合わせ先につきましては4頁をご参照ください。



患者サポート



質保証



満足度

薬歴に記載がない＝  
質保証ができない

100%にしたいものを100%に持って行く

- 調査：ヤーズの調剤件数10件  
ヤーズ初処方件数4件

- ヤーズ初処方：血栓症のことを患者に説明し、処方箋に血栓症にかかる可能性があることを説明しているもの

薬歴に患者ケアの事実  
記載→質保証→自動的に  
薬剤師の介入のエビ  
デンス（全処方中）

- ヤーズ初処方に血栓症にかかる可能性があることを説明しているものの6件中0件

患者への情報提供  
と継続した症状の  
チェック！

### ラモトリギンの重篤皮膚障害と 用法・用量の遵守について

ラモトリギンは、定められた用法・用量を超えて投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなる  
ことが示されており、2012年1月にPMDAからの医薬品適正使用のお願い、2015年2月には安全性  
速報(ブルーレター)を发出するなど、様々な方法で注意喚起されています。

ラモトリギンの用法・用量では、効能・効果や併用する薬剤により投与量や増量間隔が細かく規  
定されています。ラモトリギンを使用する際は、添付文書を十分に確認し、「用法・用量」を遵守す  
る等、下記にご留意ください。

#### ◎用法・用量を遵守してください

- ・投与開始時に定められた用量を超えないこと
- ・定められた増量の時期を早めないこと

#### ◎添付文書に準じて、患者さんへ重篤な皮膚障害 について服薬指導を行ってください

- ・重篤な皮膚障害などの副作用が出る場合があること
- ・皮膚障害の初期症状が出たらすぐに受診すること
- ・用法・用量を守ること

2017年11月から2018年10月までに報告されたラモトリギンの重篤皮膚障害は104件でした。用  
法・用量の遵守状況を確認できる症例は58件であり、そのうち19件は用法・用量が遵守されてい  
ませんでした。

用法・用量を遵守せずに重篤な皮膚障害を生じた症例などは、基本的に医薬品副作用被害救  
済制度においても適正な使用とは認められず、救済の支給対象になりません。本剤使用後に副  
作用を生じたとして医薬品副作用被害救済制度に請求されたものの、不適正使用と判断される  
事例が、未だに後を絶ちません。2014～2018年度に、医薬品副作用被害救済制度において、不  
適正使用による不支給事例は235件でしたが、このうち、ラモトリギンの事例が92件を占めていま  
した。(医薬品・医療機器等安全性情報No.367参照)

用量、併用チェック、  
患者への情報提供と  
継続した症状の  
チェック！



患者サポート



質保証



満足度

薬歴に記載がない＝  
質保証ができない

100%にしたいものを100%に持って行く

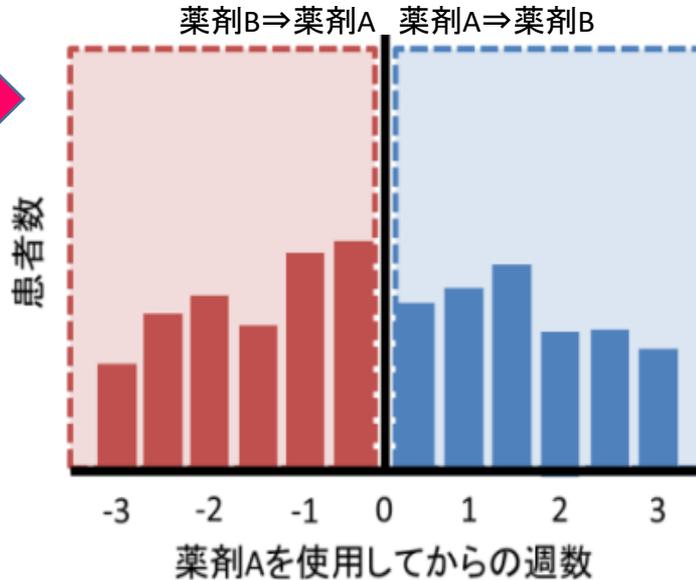
- ・ 調査：ラモトリギンの処方件数全体は204件、ラモトリギン初処方6件
- ・ ① ラモトリギン初処方、ラモトリギンとバルプロ酸ナトリウムを併用しており、用量が25mgを超えているものは初処方6件中2件
- ・ ② ラモトリギンとグリセリン酸抱合を誘導する薬剤の併用が認められた事例は、ラモトリギンの用量が25mgを超えているものは初処方6件中2件
- ・ 薬歴に患者ケアの事実記載→質保証→自動的に薬剤師の介入のエビデンス（全処方中）
- ・ 2回目以降の処方箋には併用に関する言及2回目以降の指導文書1行中1行
- ・ 指導文書が欠損はラモトリギン処方の全指導文書2021行中6行



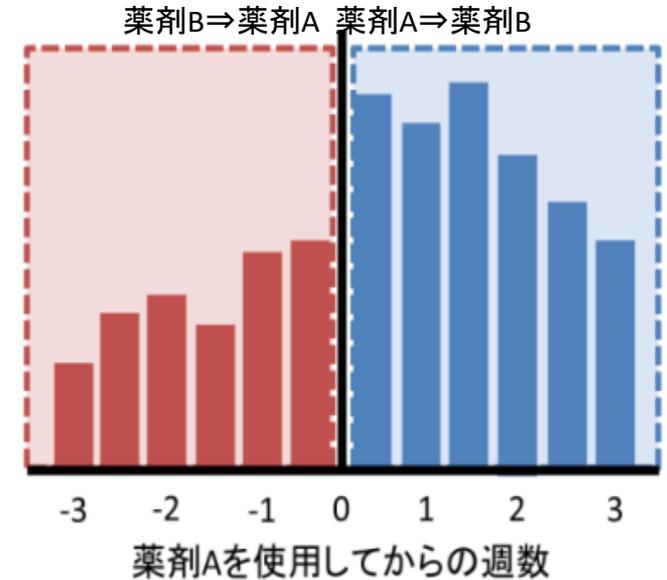
# 新たな解析 → 予防、早期発見 → 対応 → 個別最適化

## 第3段階

(物理世界には存在しないサービスを実現)



CSR ≒ 1: 薬剤とイベントに関連なし



CSR > 1: 薬剤とイベントに関連あり

日本製薬工業協会「Real World Data の活用」(2017)より引用・改変

## PSSAで用いる計算式

$$\text{調整順序比 (ASR)} = \frac{\text{粗順序比 (CSR)}}{\text{無効果順序比 (NSR)}}$$

$$\text{CSR} = \frac{\text{薬剤A} \Rightarrow \text{薬剤Bの患者数}}{\text{薬剤B} \Rightarrow \text{薬剤Aの患者数}} \quad \text{NSR} = \frac{\alpha}{1 - \alpha}$$

$$\alpha = \frac{\sum_{m=1}^{\mu} [TD_m \cdot \sum_{n=m+1}^{m+\text{interval}} ID_n]}{\sum_{m=1}^{\mu} [TD_m \cdot (\sum_{n=m-\text{interval}}^{m-1} ID_n + \sum_{n=m+1}^{m+\text{interval}} ID_n)]}$$

ASR 95%信頼区間の下限値 > 1

➡ シグナル有と判定

$\mu$ : 解析期間の最後の日  
 $TD_m$ : 特定の日mにあった薬剤Aの処方数  
 $ID_n$ : 特定の日nにあった薬剤Bの処方数  
 interval: 処方の順序を調査する対象範囲

# 新たな解析

## 本研究で検出されたシグナルの例

	Interval (月)	不眠→薬効(人)	薬効→不眠(人)	ASR(95%CI)
スタチン系製剤	1	110	98	0.90 (0.67-1.19)
	2	169	191	1.14 (0.87-1.49)
	3	204	248	1.24 (0.97-1.58)
	6	303	409	1.39 (1.08-1.77)
	12	431	571	1.32 (1.00-1.74)
	なし	710	914	1.27 (1.00-1.62)
	プレドニソン	1	54	61
	2	91	142	1.56 (1.17-2.08)
	3	124	194	1.58 (1.19-2.10)
	6	194	303	1.58 (1.19-2.10)
	12	284	431	1.53 (1.15-2.03)
	なし	431	625	1.42 (1.08-1.86)

不眠との関連が報告されているスタチン、プレドニンいずれもシグナル検出。プレドニンは、初期から高い事も明か。

対象期間の調剤  
 →薬歴から不眠の  
 →その半分は不眠  
 あるのみで処方  
 できない患者

昨年、薬効だけで実施  
 今年度、薬歴の中の記事  
 に不眠にかかる記載出  
 現も加えて解析  
 鎮咳薬(222)や消化性潰瘍治療薬(232)、抗ウイルス薬(625)

# 新たな解析

## 本研究で検出されたシグナルの例

シグナル有となつた薬効群	インターバル(か月)	順序別の患者数		感度分析における
		薬効(人)	ASR	
DPP-4阻害薬	1	8	0.00	ASRはインターバルが1か月、2か月、3か月の投与初期で大きな値をとっており、投与開始後の短い期間で便秘が発現する可能性が考えられる。
	2	19	0.00	
	3	19	0.00	
	6	3	0.00	
	12	4	0.00	
	なし	7	0.00	
チエノピリジン系抗血小板薬	1	4	0.00	チエノピリジン系抗血小板薬はP2Y <sub>12</sub> 受容体(P2Y <sub>12</sub> R)の特異的拮抗薬である。Surenら <sup>11)</sup> の後ろ向き研究によるとIBS患者を対象とした投与群に比べて便秘を含む消化管障害の神経反射や感覚、感度、感度分析においてインターバルが1か月、2か月、3か月の投与初期で大きな値をとっており、投与開始後の短い期間で便秘が発現する可能性が考えられる。
	2	7	0.00	
	3	10	0.00	
	6	1	0.00	
	12	2	0.00	
	なし	3	0.00	
ビグアナイド系	1	4	0.00	ビグアナイド系薬のうち処方量が多いメトホルマールの結果によれば、腸内への糖排泄を促進することが示唆されており、腸内細菌叢の変化が起こり便秘が起こる可能性が考えられる。感度分析においてはいずれのインターバルでもASRが大きくなっている。またインターバルが1か月、2か月で極めて大きくなっており、インターバルが長くなるにつれて小さくなることから急性の便秘を起こす可能性が考えられる。
	2	8	0.00	
	3	1	0.00	
	6	1	0.00	
	12	2	0.00	
	なし	3	0.00	

### ・DPP-4阻害薬

DPP-4阻害薬はインクレチンの分解を抑制する作用がある。インクレチンは消化管に対しては胃運動抑制などにより便秘を引き起こす可能性が指摘されている。DPP-4阻害薬投与群と非投与群を比較した研究は見あたらず、門脇ら<sup>10)</sup>の研究のような単独での安全性試験にとどまる。感度分析においてそのASRはインターバルが1か月、2か月、3か月の投与初期で大きな値をとっており、投与開始後の短い期間で便秘が発現する可能性が考えられる。

### ・チエノピリジン系抗血小板薬

チエノピリジン系抗血小板薬はP2Y<sub>12</sub>受容体(P2Y<sub>12</sub>R)の特異的拮抗薬である。Surenら<sup>11)</sup>の後ろ向き研究によるとIBS患者を対象とした投与群に比べて便秘を含む消化管障害の神経反射や感覚、感度、感度分析においてインターバルが1か月、2か月、3か月の投与初期で大きな値をとっており、投与開始後の短い期間で便秘が発現する可能性が考えられる。

RWDを用いて、予測

→早期対応、軽減

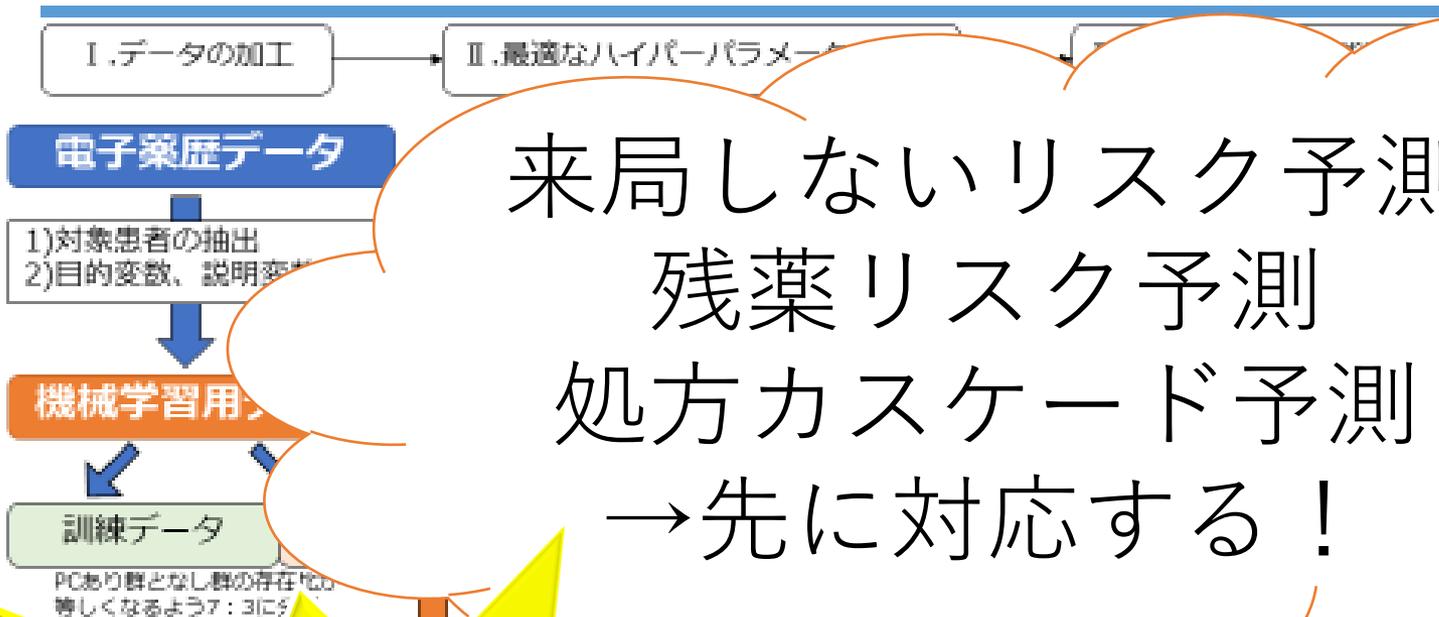
→個別最適化

→処方カスケードの  
予防

ビグアナイド系薬のうち処方量が多いメトホルマールの結果によれば、腸内への糖排泄を促進することが示唆されており、腸内細菌叢の変化が起こり便秘が起こる可能性が考えられる。感度分析においてはいずれのインターバルでもASRが大きくなっている。またインターバルが1か月、2か月で極めて大きくなっており、インターバルが長くなるにつれて小さくなることから急性の便秘を起こす可能性が考えられる。

# 新たな解析 薬歴データのAI解析の例

## 方法：本研究の全体像



来局しないリスク予測  
残薬リスク予測  
処方カスケード予測  
→先に対応する！

ケアの個別最適化！

第3段階

(物理世界には存在しないサービスを実現)

## 薬局基本情報確認把握

### 対象薬局における基本情報（案）

薬局コード 1000010001-2  
対象期間 2015/8/1-2019/7/31

1年目
11,651
1年目
100%

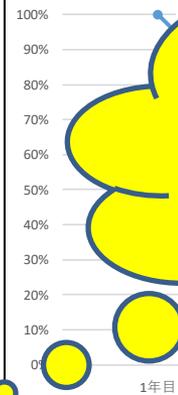
1年目時点で既にかか
1年目かかりつけの合
3,416
1年目
100%

2年目からのかかりつ

1年目
-----

※かかりつけ=1年4

対象期



薬局の立ち位置、自己分析

→モチベーション



患者がどれだけ継続的に来局しているのか可視化  
継続率が高まれば患者の長期予後も薬歴データから見られるように...

期間1年目に調剤を行った患者におけるかかりつけ継続率

患者の安全を守る

! 可視化 !

# 薬歴のDX

