

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19366

研究課題名（和文）循環器外来薬剤師による電子患者日誌を活用した服薬アドヒアランス向上を目指す研究

研究課題名（英文）Improvement of adherence with using electronic patient diary by pharmacist in cardiovascular outpatients

研究代表者

尾関 理恵（OZEKI, RIE）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：60801991

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：心原性脳塞栓症は重症例が多く予後も不良なため、血栓予防を目的とした抗凝固薬の内服による発症予防が重要です。抗凝固薬の安定した効果を得るために服用を維持することが大切ですが、一方で出血の副作用にも注意する必要があります。本研究では飲み忘れの防止と副作用の早期発見のために、患者さんご自身でスマホやパソコンで服薬や症状を記録できる抗凝固薬の電子的な患者日誌を開発しました。外来受診時にはその抗凝固薬電子患者日誌を利用し、医師や薬剤師などの医療従事者と外来受診期間中に起こった症状について一目で把握することができるため、安全に服薬を継続していくための一助となることが期待されます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2011年より新規の経口抗凝固薬として上市されたDOAC（直接経口抗凝固薬）はモニタリング不要で食事との相互作用も少なく出血も少ないため、医師にとっても患者にとっても歓迎されました。ところが、臨床試験の結果では服薬を中断する症例が多く、アドヒアランスの維持と服薬中止理由である出血の早期回避が重要であると考えられました。本研究で開発した抗凝固薬の電子患者日誌を用いた臨床試験により、参加者の服薬アドヒアランスは良好であることが明らかとなりましたが、診察室では伝えきれない細かな出血の把握や飲み忘れに対するメールでのアラートが安心安全に服薬を継続するためのサポートとなることが示唆されました。

研究成果の概要（英文）：Cardio-embolic stroke is often severe and has a poor prognosis, so it is important to prevent the onset of the disease by taking anticoagulants. It is significant to maintain the administration of anticoagulants to obtain a stable effect, but at the same time, it is necessary to be careful of the side effect of bleeding. In this study, we developed an electronic patient diary for patients with taking anticoagulants to record their own medication and symptoms on their own smartphones or computers to prevent missing to take the medicine and to detect side effects early. By using the electronic patient diary during outpatient visits, patients can be easily aware of the symptoms that occurred during the outpatient visit period with medical professionals such as physicians and pharmacists, and it is expected that this will help them continue taking the medicine safely.

研究分野：医療薬学

キーワード：服薬アドヒアランス 電子患者日誌 抗凝固薬 アカデミック・ディテリング 副作用回避 チーム医療 外来服薬指導 臨床薬剤師

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢者に多くみられる疾患である心房細動の一番の問題は脳梗塞の発症である。一般に心原性脳塞栓症は重症例が多く予後も不良なため、抗凝固薬を内服することによる発症予防が重要である。過去 50 年にわたり、内服可能な抗凝固薬はワルファリン 1 剤のみであったが、用量の調整が必要であることや納豆との相互作用、出血の副作用により管理が困難であった。2011 年から、ダビガトランをはじめとする新規経口抗凝固薬が上市された。これらは、直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant ; DOAC) と呼ばれ、特定の凝固因子に対して選択的に阻害する作用を有し、ワルファリンよりも出血のリスクが少ないため医師や患者からも期待されていた。一方で DOAC はいずれも服用後 4 時間以内に最高血中濃度に達し、半減期は約半日と短いため、飲み忘れが治療に影響することが推測された。

服薬中止の理由の一つである、副作用の把握目的に、治験や臨床試験では患者報告アウトカムが使用され、最近では電子的に情報を収集する ePRO (Electronic Patient-Reported Outcomes) が主流である。がん領域においては通院中の症状把握のため ePRO を利用した電子患者日誌が普及しつつあり、患者のアドヒアランス維持の助けとなっている。循環器領域では、心不全手帳などの紙ベースでの手帳を使用した自宅での記録ツールや最近では高血圧治療を目的としたアプリが薬事承認されているが、アドヒアランスに特化した電子患者日誌は未だ少なく、あまり利用されていない。そのため服薬アドヒアランス維持や副作用の早期発見に向けたツールが必要と考えられた。

### 2. 研究の目的

本研究では経口抗凝固薬処方状況と副作用の発生状況についてカルテ調査を行い、現状を調査すること及び服薬アドヒアランスの維持と副作用の早期発見を目的として患者自身が服薬と体調および副作用を記録できる抗凝固薬電子患者日誌を開発しその有用性について検証することとした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 抗凝固薬使用状況に関する調査

聖路加国際病院循環器内科において、経口抗凝固薬の種類別の処方割合と副作用の発現状況について調査を行った。

#### (2) アカデミック・ディテールリング支援システムの開発

アカデミック・ディテールリングとは、公正中立な医薬品比較情報の提供と処方提案を行うスキルである。抗凝固薬の選択において、患者背景や併用している薬剤との相互作用等を勘案し、最適な薬剤を選択するためのツールが必要である。添付文書情報や二次資料より、最適な抗凝固薬を選択するためのアカデミック・ディテールリングツールを作成した。

#### (3) 抗凝固薬電子患者日誌の開発

抗凝固薬電子患者日誌は、アピキサバン、エドキサバン、ダビガトラン、リバーロキサバン、ワルファリンを内服している患者向けに開発した。患者自身のスマートフォンやタブレットを用いて、WEB からアクセスするシステムであり、受診の記録、日々の記録、記録を見る画面から構成される。東京理科大学薬学部にて、画面設計を行い、システム会社ソフィアに開発を依頼した。開発言語は PHP 8.0.14 を使用した。

#### (4) 抗凝固薬電子患者日誌を用いた臨床試験の実施

聖路加国際病院循環器内科、順天堂大学医学部附属順天堂医院循環器内科通院中の患者を対象として抗凝固薬電子患者日誌を用いた臨床試験を実施し、抗凝固薬電子患者日誌の有用性について検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 抗凝固薬処方状況及び副作用の発現状況に関する調査

聖路加国際病院循環器内科において、2012 年 4 月から 2017 年 3 月の間に抗凝固薬を処方された患者を対象に抗凝固薬の処方推移と副作用の発現状況についてカルテ調査を行った。対象患者 3,439 名の抗凝固薬の処方推移は 2013 年を境にワルファリンが減少傾向にあり、DOAC の処分量が増加していた。

#### (2) アカデミック・ディテールリング支援システムの開発

薬理、薬物動態、臨床試験の結果等から最適な抗凝固薬を選択するためのアカデミック・ディテールリングツールを作成した。2020 年 1 月に薬剤師を対象に東京理科大学薬学部医療薬学教育研究支援センターエキスパート養成講座において、心臓リハビリチームにおける薬剤師の役割

をテーマに、循環器系の病院で勤務する薬剤師や聖路加国際病院の理学療法士らの協力を得て、実際の症例を元にした問題抽出やアカデミック・ディテリングツールを使用した抗凝固薬の処方提案についてアクティブラーニングを行った。

### (3) 抗凝固薬電子患者日誌の開発

#### ① TOP 画面

メールアドレスを ID とし、患者自身で設定したパスワードを入力し、ログインする (図 1)。ログイン後に表示される画面は「日々の記録」「受診の記録」「記録を見る」へのアクセスと各薬剤で服用中の注意点について表示される。

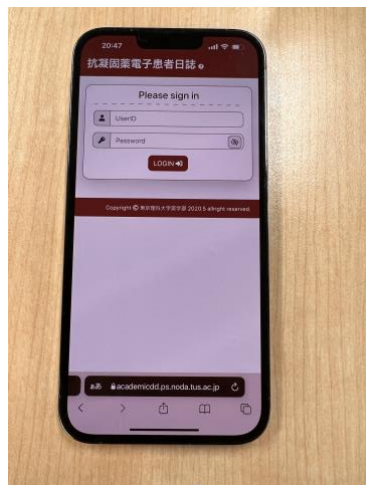


図 1. 抗凝固薬電子患者日誌のログイン画面

#### ② 日々の記録

患者は服薬の有無と体調、出血の有無、その他の症状の有無、血圧、脈拍、体重を記録する。記録方法は入力負荷が少ないように数値以外は選択式とした。記録がない場合には、メールでアラートを送る仕様とし、メールの受信の有無や送信時間については患者が自由に設定できる仕様とした。

#### ③ 受診の記録

外来受診時に処方内容について登録する。処方薬、用法用量、処方日数、検査値を入力する。休薬日の設定も可能であり、休薬日には服薬の入力をせず、アラートが飛ばない仕組みとなっている。処方日数を入力するとカレンダー画面に薬の処方期間が反映される。

#### ④ 記録を見る画面

記録は経時的に閲覧することができ、受診の際に、情報収集ツールとして使用した。日々の服薬記録、体調は表で表示され、血圧、脈拍、体重はグラフ表示される。

#### (4) 抗凝固薬電子患者日誌を用いた臨床試験の実施

順天堂医院循環器内科及び聖路加国際病院循環器内科通院中でアピキサバン、エドキサバン、ダビガトラン、リバーロキサバンまたはワルファリンを内服中で、抗凝固薬電子患者日誌を使用でき、同意取得を得られた患者 100 名 (各薬剤 20 名) を対象として、臨床試験を実施した。登録された患者は 1 : 1 でグループ 1 とグループ 2 に割り付けられ、グループ 1 では 2 カ月間の試験期間のうち、最初の 1 カ月間は抗凝固薬電子患者日誌を使用し、次の 1 カ月間は使用せずに通常の服薬管理を行い、グループ 2 では、最初の 1 ヶ月間は通常の服薬管理を行い、次の 1 ヶ月間で抗凝固薬電子患者日誌を使用したランダム化クロスオーバー試験を実施した (図 2)。

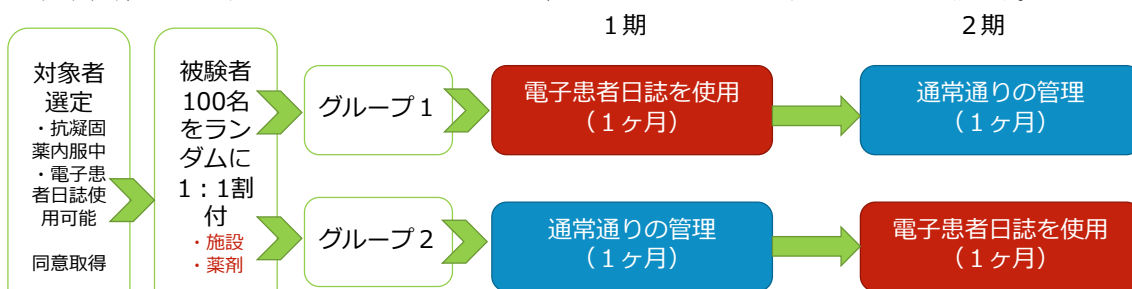


図 2. 臨床試験の概要

試験参加者には、試験の前後で服薬に関するアンケート、試験終了後には抗凝固薬電子患者日誌の使用感に関するアンケートを実施した。また、医療者に対しても試験終了後に抗凝固薬電子患者日誌に対する使用感に関するアンケートを実施した。

主要評価項目は服薬達成率（服薬達成率＝（観察期間－飲み忘れの日数）／観察期間 x100）とし、副次評価項目は薬剤毎の服薬達成率、副作用の発生状況、患者の抗凝固薬電子患者日誌に対する使用感、医療者に対する抗凝固薬電子患者日誌の有用性の意識調査とした。

対象患者の服薬達成率は 100%に近く、既報の臨床試験よりも良好の結果であった。抗凝固薬電子患者日誌を用いることにより、外来通院期間中の出血有無について詳細に把握することが可能であった。

抗凝固薬電子患者日誌の使用感に対する患者アンケートでは、便利な点として、服薬の有無を記録できること、服薬アラートのメールが届くことなどに高評価が得られた。一方で、抗凝固薬電子患者日誌の改善点として、ログインの際の ID とパスワードの入力が不便である、服用中の薬剤について記録できる場所があると良い等の意見や体温測定的项目追加の希望や服薬を忘れた際の指示がほしい、などの要望があった。医療者側のアンケートでも、便利な点として服薬の有無を記録できることが挙げられた。改善点としては抗凝固薬電子患者日誌の導入をスムーズにすること、入力継続のために入力を簡単にすること、モチベーション維持のためのアイデアがあると良いなどの意見が挙げられた。

#### 【参考文献】

- (1) Tsuyoshi S, Miyoko N, Takehiko N, Kenji M, Atsushi S, Kagari M, Nobuhisa H. Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. *J Arrhythm* 2015 ; 31 : 339-44.
- (2) 藤堂真紀、上田重人、石川詩帆ら、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、*Jpn J Pharm Palliat Care Sci* 2019 ; 12 : 109-18.
- (3) Kazuomi K, Akihiro N, Noriko H, Ayako O, Kiyose N, Tomoyuki T, Eisuke H. Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. *Eur Heart J* 2021 ; 42 : 4111-22.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ozeki. R, Garey. KW, Wanat. MA, Komiyama. N, Komoda. M	4. 巻 75
2. 論文標題 COMPARISON OF BLEEDING COMPLICATIONS IN PATIENTS TREATED WITH FIVE ORAL ANTICOAGULANTS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY Volume	6. 最初と最後の頁 1998-1998
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Itsuko Ohno, Osamu Amemiya, Naoko Sugihira, Rie Ozeki, Masayo Komoda	4. 巻 5
2. 論文標題 Development of a Drug Information Database to Support Proper Use of Antimicrobial Drugs by Pharmacists	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Drug Safety	6. 最初と最後の頁 93-110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komoda Masayo, Negishi Kenichi, Mano Yasunari, Ozeki Rie, Goto Keiko	4. 巻 139
2. 論文標題 What Is Involved in the Training Program for a Japanese Academic Detailer?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1107～1110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/yakushi.19-00003-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 小茂田昌代、尾関理恵	4. 巻 11
2. 論文標題 アカデミック・ディテリングの概要と実践 日本における薬剤師の専門性確立に向けて	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 薬局薬学	6. 最初と最後の頁 8～17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.32160/yakkyoku.ra.2019-0002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 小茂田昌代、和田猛、高橋秀依、嶋田修治、真野泰成、鈴木立紀、高澤涼子、尾関理恵、青山隆夫	4. 巻 11
2. 論文標題 本邦初アカデミック・ディテリング教育プログラム開発～基礎を臨床につなぐPBLチュートリアル～	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アプライド・セラピューティクス	6. 最初と最後の頁 46～51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24783/appliedtherapeutics.11.0_46	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 6件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 尾関理恵、小宮山伸之
2. 発表標題 アドヒアランス不良な心不全患者に対するePROの有用性
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尾関理恵、林英守、宮崎彩記子、増田慶太、中川智之、桃崎智隆、石津直哉、中村浩章、青柳秀史、浅野拓、山田琴美、浅野俊彦、小茂田昌代、齊藤光江、南野徹、小宮山伸之
2. 発表標題 抗凝固薬の服薬管理と副作用発現状況の確認を目指した電子患者日誌の開発
3. 学会等名 第42回医療情報連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾関理恵、古野喬志
2. 発表標題 公正中立な基礎薬学と臨床のエビデンスを活用した高血圧症治療薬アカデミック・ディテリング資材の開発
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小茂田昌代、尾関理恵、斎藤顕宜、佐藤淳也、土屋雅美、宮嶋篤志、西森久和、関根郁夫
2. 発表標題 「がん患者の便秘治療のアカデミック・ディテールリング」資料の開発
3. 学会等名 第6回日本がんサポーターブケア学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾関理恵、小宮山伸之、小茂田昌代
2. 発表標題 Investigation for Prescription Transition and Incidence of Bleeding Complication in Patients Treated with Oral Anticoagulant Therapy in 5 Years
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾関理恵、小茂田昌代
2. 発表標題 ここがポイント！ワルファリンとDOACの違い
3. 学会等名 第26回日本心臓リハビリテーション学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾関理恵、古野喬志、岡村大介、加藤菜々美、齊藤光江、小茂田昌代
2. 発表標題 アカデミック・ディテールリングを活かした処方提案と心リハ指導薬剤師普及に向けた取り組み
3. 学会等名 第26回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾関理恵、鶴田和浩、一條萌乃、小茂田昌代
2. 発表標題 がん化学療法を支援するFN対策用電子患者日誌の実用化に向けた臨床研究 中間報告
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新規薬剤小委員会（小茂田昌代、佐藤純也、尾関理恵、斎藤顕宜、宮嶋篤志、土屋雅美、関根郁夫、加賀美芳和）
2. 発表標題 便秘治療薬のアカデミック・ディテリング～支持療法の適正使用に向けた新規薬剤小委員会の試み～
3. 学会等名 第5回日本がんサポーターブケア学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋佳央理、青山隆夫、小茂田昌代、斎藤顕宜、高橋秀依、西川元也、嶋田修治、鈴木立紀、真野泰成、尾関理恵、高澤涼子
2. 発表標題 医薬品情報におけるプロトンポンプ阻害薬の阻害様式についての記述に関する調査研究 ラベプラゾールは可逆的か非可逆的か？
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Rie Ozeki
2. 発表標題 Development of Academic Detailing Tool and ePRO for Optimal Care of Patients Treated with Oral Anticoagulant
3. 学会等名 7th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences 2020 (iPoPS2020) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Rie Ozeki, Kevin W Garey, Matthew A Wanat, Nobuyuki Komiyama, Masayo Komoda
2. 発表標題 Comparison of Bleeding Complications in Patients Treated with Five Oral Anticoagulants
3. 学会等名 American College of Cardiology 2020/ World Congress of Cardiology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小茂田昌代、尾関理恵
2. 発表標題 アカデミック・ディテリングの意義と基礎薬学データベース整備の重要性
3. 学会等名 第5回日本医薬品安全性学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古野喬志、尾関理恵 (以上オーガナイザー)、木村聡子、杉山奈津子、長澤宏之
2. 発表標題 重篤副作用にいち早く気付くための実践演習～こんな時、薬剤師としてあなたはどのようにする？～
3. 学会等名 第5回日本医薬品安全性学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東理絵、鈴木有美香、高塚美和、小林拳志郎、島田洋輔、大塚裕太、後藤了、真野泰成、尾関理恵、小茂田昌代
2. 発表標題 潜在意味解析(LSI)によるデータマイニングから医薬品添付文書に対する薬剤師のメタ認知を検証する
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村沙織、池田朱里、一條萌乃、宮本航、尾関理恵、中川智之、大畑紘一、飯原大稔、齊藤光江、山田琴美、浅野俊彦、小茂田昌代
2. 発表標題 CINV対策充実を目指した電子患者日誌と薬学的管理システムの開発と実装予試験
3. 学会等名 第4回日本がんサポーターブケア学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本航、一條萌乃、木村沙織、尾関理恵、根岸健一、真野泰成、佐藤将嗣、佐々木優、竹之内章、山田琴美、小茂田昌代
2. 発表標題 アカデミック・ディテリングの効果に関する研究 ~脂質異常症用ツールの開発と臨床研究デザインの検討~
3. 学会等名 日本病院薬剤師会関東ブロック第49回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 一條萌乃、木村沙織、宮本航、尾関理恵、永友由里子、三根明、島田美樹、秦英司、鶴田和裕、浅野俊彦、山田琴美、小茂田昌代
2. 発表標題 がん患者の就労支援に向けたFN対策用電子患者日誌の活用に関する研究
3. 学会等名 第5回日本医薬品安全性学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東理絵、菊池美沙、田中優太、島田洋輔、大塚裕太、後藤了、真野泰成、尾関理恵、小茂田昌代
2. 発表標題 糖尿病治療薬の添付文書の潜在意味解析を用いた代用医薬品推奨へのネットワーク分割
3. 学会等名 第22回日本医薬品情報学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小茂田 昌代  (Komoda Masayo)  (50167409)	東京理科大学・薬学部・嘱託教授    (32660)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------