

博士論文

大規模レセプト調剤履歴を用いた
生活習慣病薬の交付・使用に関する
薬剤疫学評価

徳島文理大学大学院薬学研究科
薬学専攻 博士課程

富田 淳子

指導教授 飯原なおみ

令和七年提出

目次

略語一覧	1
第一章 緒論	2
1-1. 日本の医療費の現状	2
1-2. 日本におけるデジタルデータ活用の現状	3
1-3. 本研究の目的と概要	4
第二章 薬剤疫学におけるレセプトデータ研究	5
2-1. 薬剤疫学研究	5
2-2. レセプトとレセプトデータベース	6
第三章 NDB を用いたスタチン開始者における使用状況についての解析	8
3-1. はじめに	8
3-2. 方法	9
3-2-1. 研究デザインとデータソース	9
3-2-2. 研究対象者	9
3-2-3. 心血管疾患予防の定義	10
3-2-4. 継続率と薬物治療アドヒアランス	10
3-3. 結果	12
3-3-1. 対象者	12
3-3-2. 継続率	15
3-3-3. 薬物治療アドヒアランス	17
3-3-4. 感度分析	18
3-4. 考察	19
第四章 NDB を用いた心血管疾患予防別における脂質異常症治療薬の使用状況についての解析	21
4-1. はじめに	21
4-2. 方法	22
4-2-1. 研究デザインとデータソース	22
4-2-2. 研究対象者	22
4-2-3. 心血管疾患予防の定義	23
4-2-4. 継続率、薬物治療アドヒアランス、再開率	23
4-3. 結果	24
4-3-1. 対象者	24
4-3-2. 継続率	27
4-3-3. 薬物治療アドヒアランス	27
4-3-4. 再開率	27
4-4. 考察	31
第五章 DeSC を用いた生活習慣病薬の過剰交付についての解析	33
5-1. はじめに	33
5-2. 方法	35

5-2-1. 研究の定義.....	35
5-2-2. 研究デザインとデータソース.....	37
5-2-3. 研究対象者と統計解析.....	37
5-3. 結果.....	40
5-3-1. 対象者.....	40
5-3-2. 解析1_過剰交付の定量.....	42
5-3-3. 解析2_過剰交付の因子と理由.....	45
5-4. 考察.....	47
総括および展望.....	50
補足資料.....	55
引用文献.....	60
発表論文リスト.....	71
謝辞.....	72

略語一覽

DX	digital transformation
NDB	National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan
MPR	medication possession ratio
PDC	proportion of days covered
CVD	cardiovascular disease
LDL	low density lipoprotein
Rx	prescription
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision
NA	not applicable
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
IQR	interquartile range
LMA	lipid-modifying agent
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
TG	triglyceride
FY	financial year
CAB	third-generation calcium blocker
ARB	angiotensin II receptor blocker
STA	statin
DPP	dipeptidyl peptidase-4 inhibitor
BIG	biguanid
DPC	diagnostic procedure combination
AdOR	adjusted odds ratio
CI	confidence interval
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug

第一章 緒論

1-1. 日本の医療費の現状

2020年度の日本における国民医療費は約43.0兆円と膨大で、中でも国民医療費に占める薬剤費は約9.6兆円と2割にのぼる¹（図1）。高齢化が進む日本では、75歳以上の後期高齢者の人口は、2020年度では全人口の15%を占め、2030年度では19%と今後も増加することが予想され²（図2）、更なる医療費の増加が懸念される。一方、医療保険や経済の支え手である現役世代の人口は減少し、日本の医療費を支えるためには、電子処方箋システムをはじめとする医療分野のDX（digital transformation）を推進し、デジタルデータを活用して質の高い医療サービスと医療費抑制とを共存させた医療の効率化を図る必要がある³。

生活習慣病薬は高齢になるほど使用割合は高くなり⁴、長期間使用されることから、予期しない作用・副作用が生じたり飲み残しや不必要な処方継続による残薬が発生したりする。結果として、健康被害や薬の過剰交付が生じることとなり、これは国民医療費の増加の要因となり得る⁵⁻⁷。生活習慣病には様々な疾患があり各疾患に用いられる薬の種類も様々であり、生活習慣病薬の使用状況は薬の種類や地域の医療体制に左右される。また、患者個々においても性格や習慣、薬物治療についての理解や意識は異なり、服薬状況は様々である。薬の使用状況を把握し、患者個々の状態に応じた生活習慣病薬の適正使用の推進が、医療費適正化に寄与すると考えられる。

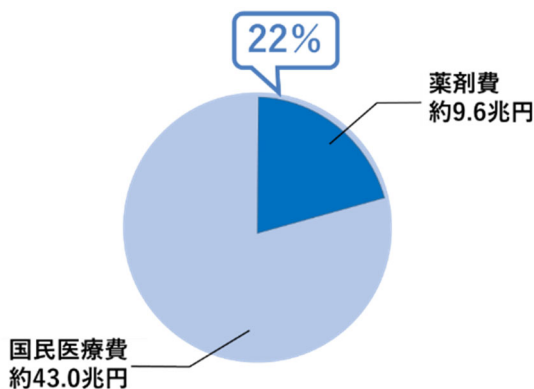


図1 2020年度国民医療費に占める薬剤費の割合

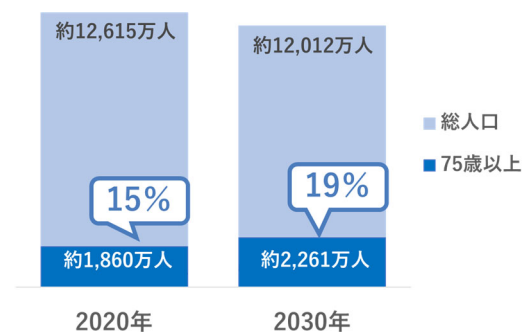


図2 75歳以上の人口

1-2. 日本におけるデジタルデータ活用の現状

日本の医療は国民皆保険制度が敷かれ、いつでもどの医療施設でもフリーアクセスで受診できる⁸ (図3)。そのような中、医療DXの推進によりデジタルデータの運用が開始され、マイナンバーカードや電子処方箋により、医師や薬剤師によるレセプトデータや処方履歴の閲覧が可能になってきている^{3, 9}。しかし、現状ではマイナンバーカードを用いたレセプト履歴の参照にとどまり、電子処方箋の普及率は2024年9月1日時点で保険薬局44.6%、病院1.9%、医科診療所4.5%と低く¹⁰、デジタルの処方データが医療機関・薬局で十分に共有されておらず、リアルタイムでの重複投薬等の抑制を阻んでいる。電子処方箋導入のメリットとしては、(1) 医療機関・薬局を跨いでの処方・調剤情報の共有、(2) 重複投薬等のチェック、(3) 処方箋の入力作業削減等の事務効率化があげられる³。医師や薬剤師など医療従事者が直近のデジタルデータから導き出される指標をより簡便にさらにリアルタイムで用いることができれば、目の前の患者の生活習慣病薬をはじめとする処方の適正化を促し、その指標を患者指導等に用いることでより質の高い医療、さらには医療効率化を導くであろうと考えられる。

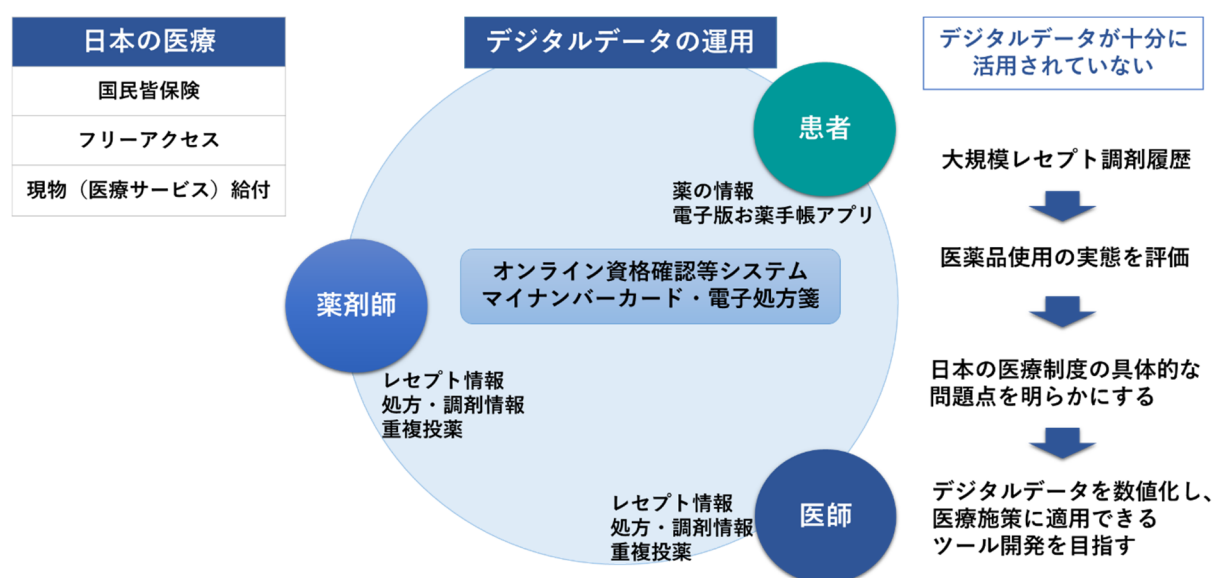


図3 背景と目的

1-3. 本研究の目的と概要

本研究では生活習慣病薬に焦点をあて、デジタルデータの中でも大規模レセプト調剤履歴を用いて、生活習慣病薬の医薬品使用状況と問題点を明らかにし、デジタルデータを数値化することで、その指標を医療施策に適用できるツール開発並びにその指標の医療施策立案への活用を目指している。

第二章では、レセプトデータベース研究の薬剤疫学領域における位置付けと、レセプトデータベースの中でも本研究で用いた匿名医療保険等関連情報データベース (NDB) と DeSC データベースの特徴を述べる。第三章、第四章では、生活習慣病薬の中でも脂質異常症治療薬の使用状況について解析した。日本における脂質異常症薬の継続率、薬物治療アドヒアランス (proportion of days covered, PDC) を薬剤クラス別、性別、年齢別、心血管疾患予防別にそれらを比較し、医薬品使用課題のある患者を見出すことを目的とした。

第三章、第四章の研究を通して、薬物治療アドヒアランス指標には PDC の他にも Medication possession ratio (MPR) があり、MPR により医薬品の過剰交付のレベルを測ることができることに気づいた。第五章では、MPR を用いて、生活習慣病薬の中でも血圧降下剤、脂質異常症治療薬、糖尿病治療薬の過剰交付をレセプトデータから特定し、日本の医療制度における過剰交付の実態及び過剰交付に関連する因子と理由を明らかにすることを目的とした。

一人ひとりの患者の医薬品使用上の課題を見出して、これらに関する指標を電子処方箋システムにリアルタイムで提示できるツールが開発できれば、医師と薬剤師はその情報を共有でき、薬学的管理や患者のフォローアップに活用できる。また、医薬品使用上の課題のある患者を集団で捉えることができれば、医療施策立案の資料となり得る。

第二章 薬剤疫学におけるレセプトデータ研究

2-1. 薬剤疫学研究

Pharmacoepidemiology（薬剤疫学）の一領域として Drug utilization research（医薬品使用研究）があり（図4）、その研究目的は、集団における医薬品の安全で効果的な使用を促進することである。医薬品使用研究の中には、Medication adherence（薬物治療アドヒアランス）などの研究領域が存在する¹¹。医療データベースが以前から存在する諸外国では、薬物治療アドヒアランス研究の指標として Persistence（治療の継続）、Medication possession ratio(MPR)、Proportion of days covered (PDC) などが用いられ¹¹⁻¹⁵、それらの研究結果^{14, 15}が医薬品適正使用や医療費削減の施策等に活用されている。

医薬品使用研究で用いる主なデータベースとしてレセプトデータや電子カルテデータベースなどが存在する¹⁶（表1）。レセプトデータベースは、病院や薬局が変更しても患者を追跡できる一方、検査データを取得できない。電子カルテデータベースは、同じ施設（同じグループ）内のデータベースであるため、施設を変更すると患者を追跡できないが、検査データを取得できる。本研究では複数施設や転院も患者追跡が可能なレセプトデータベースを用いた。

	レセプトデータベース	電子カルテデータベース
患者網羅性	▲ ~ ●	▲ 大規模病院が中心
患者追跡性	● 複数施設や転院も可能	✕ 複数施設や転院は不可
検査値	✕ 取得なし	●

表1 医薬品使用研究に用いるデータベース

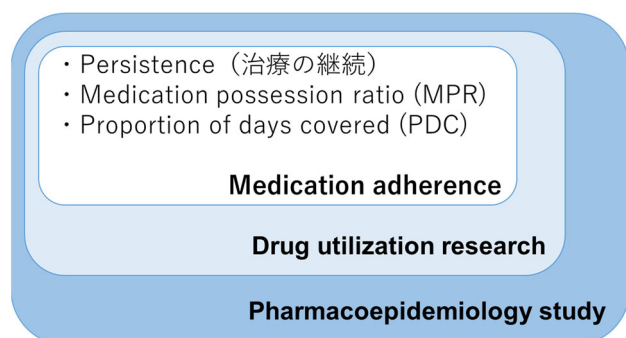


図4 薬剤疫学研究と医薬品使用研究

2-2. レセプトとレセプトデータベース

レセプト（診療（調剤）報酬明細書）とは、保険医療機関（保険薬局）が1か月の医療費を点数にして、保険者に請求するための診療（調剤）報酬明細書で以下の内容を含む¹⁶。

【診療年月/調剤年月、患者年齢、患者性別、保健医療機関名、疾病名（確定/疑い）、診療実日数、入院日数、診療内容（医学管理、在宅、検査、画像診断、処置、投薬、手術、麻酔、リハビリテーション、放射線治療など）、請求点数など】

レセプトは医療費の請求に用いられる（図5）。保険医療機関は審査支払機関にレセプトで請求し、審査支払機関は保険者に請求する。こうして発生したレセプトデータのデータベースとして、審査支払機関から提供されたデータベースに、匿名医療保険等関連情報データベース（旧：全国健康保険請求・特定検診データベース）（NDB）や国保データベース（KDB）などがある。また、保険者に集められたレセプトデータを民間事業者が購入したものとしてJMDCやDeSCデータベースなどが存在する。

代表的なレセプトの種類とレセプトデータの特徴を表2に示す。本研究ではNDBデータベース（第三章、第四章）とDeSCデータベース（第五章）を用いた。審査支払機関で収集されるNDBは、全国民のレセプトデータで、患者が保険者を変更しても患者の追跡が可能である。NDBは全国規模で解析できる点、層別しても十分な人数で解析できる点、長期間追跡できる点で優れている。一方、民間事業者が保険者から集めたDeSCは、NDBと比べて規模は小さくなるが、高齢者のデータを多く含んでいる特徴がある。

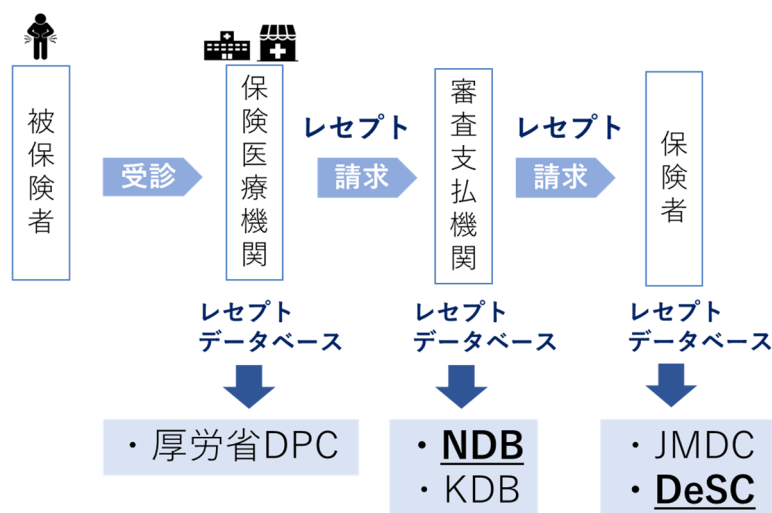


図5 レセプトの流れとレセプトデータベース

表2 代表的なレセプトの種類とレセプトデータの特徴

	審査支払機関		保険者	
	NDB	KDB	JMDC	DeSC
患者網羅性	● 全国民	▲ 国民健康保険 後期高齢者医療	▲ 健康保険組合 高齢者が乏しい	▲ 健康保険組合 国民健康保険 後期高齢者医療
患者追跡性	●	▲ 保険者の変更で不可	▲ 保険者の変更で不可	▲ 保険者の変更で不可
検査値	×	×	×	×
特定健診	●	●	●	●
加入者台帳	×	● 子ども扶養であれば 親子の紐づけ可能	● 子ども扶養であれば 親子の紐づけ可能	● 子ども扶養であれば 親子の紐づけ可能

第三章 NDB を用いたスタチン開始者における 使用状況についての解析

本章の内容に関しては、*Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 32(8), 873-885, 2023 に発表済みである。

3-1. はじめに

高齢化の日本では、死因の上位に心疾患や脳血管疾患があり、心血管疾患 (cardiovascular diseases, CVD) の危険因子の一つとして脂質異常症がある^{17, 18}。スタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害薬) は、LDL コレステロールを低下させ¹⁹、CVD 未発症 (一次予防) 及び CVD 既往 (二次予防) のいずれにおいても効果があるとされている²⁰。しかし、欧米ではスタチン治療の継続性は治療開始直後に低下することが報告され²¹⁻²³、治療開始初期の不十分な治療は CVD 予防効果に影響すると報告されている²⁴。しかし、日本ではスタチン治療の継続性さえも解析されていない。アジア人は欧米の患者よりもスタチンに対してよく反応し²⁵、スタチン 1 日用量も少ないため、アジア人におけるスタチンの継続性や薬物治療アドヒアランスは欧米諸国の人々とは異なる可能性がある。アジアにおけるスタチンの継続性と薬物治療アドヒアランスに関する報告は私の知る限り 1 報のみで²⁶、サブグループに関する解析は行われていない。本研究では、NDB を用いて、日本におけるスタチンの継続率、薬物治療アドヒアランスを解析し、性別、年齢別、CVD 予防別にそれらを比較することを目的とした。

3-2. 方法

3-2-1. 研究デザインとデータソース

このレトロスペクティブ・コホート研究は、2012年4月から2020年3月までのNDBレセプトデータから、「日本の高齢者における脂質異常症治療薬と骨折に関する研究」のために特別抽出されたレセプトデータセットを用いて実施した。本研究は、「人を対象とする医学系・保健学系研究に関する倫理指針」に従って実施し、2020年2月に徳島文理大学倫理委員会の承認を得た (No. R1-39)。匿名レセプトデータを用いたため、インフォームド・コンセントは免除された。

3-2-2. 研究対象者

研究対象者は2014年4月から2018年3月に55歳以上でスタチンを開始した者とし、開始前少なくとも2年間はスタチンの調剤履歴のない者とする事で開始者を特定した (図6)。対象薬はストロングスタチン (アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン)、スタンダードスタチン (フルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン) とした。観察期間は開始から死亡または研究終了日 (2020年3月) のいずれか早い日までとした。

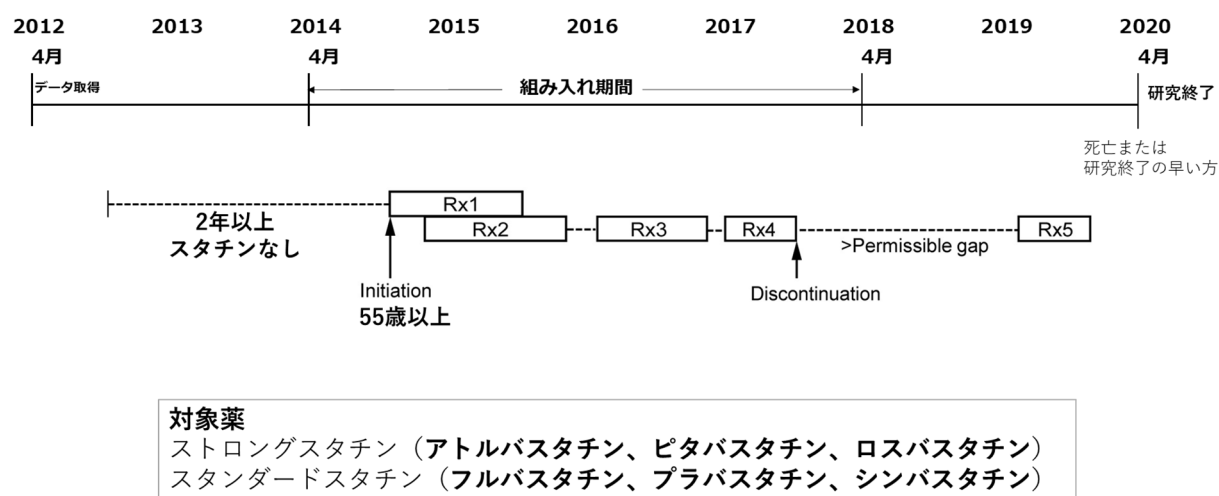


図6 対象者の定義

3-2-3. 心血管疾患予防の定義

CVD の一次予防リスクなし、一次予防リスクあり、二次予防は、日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版を参考に定義した（表 3）。

表 3 予防（一次予防リスクなし、一次予防リスクあり、二次予防）の定義

	心血管疾患の既往	ハイリスク因子
Primary prevention without risk 一次予防リスクなし	無し	無し
Primary prevention with risk 一次予防リスクあり	無し	以下の疾病有り ・糖尿病 ・腎不全と腎疾患 ・非心原性脳梗塞 ・末梢動脈疾患
Secondary prevention 二次予防	以下の疾病有り ・狭心症 ・心筋梗塞 ・虚血性心疾患	—

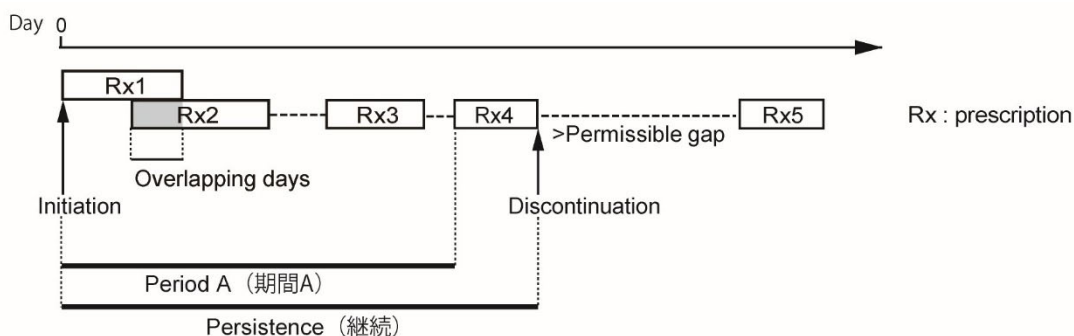
3-2-4. 継続率と薬物治療アドヒアランス

継続率と薬物治療アドヒアランスの定義を図 7 に示す。図の Rx は処方（調剤）を示し、初回調剤日を開始（initiation）とし、「調剤日＋調剤日数」から次の調剤日までの空白の日数が後述する許容 GAP（permissible gap）^{27, 28} 以内を継続（persistence）、超えた場合を中止（discontinuation）とし、最初の継続期間について評価した。主要解析の許容 GAP は、患者毎の調剤日数の中央値と定義した。また、感度分析として、許容 GAP を 90 日とした場合についても解析した。

薬物治療アドヒアランス Proportion of days covered (PDC)^{12, 13} は、期間 A（開始から中止直前の最終調剤日までの期間）の合計調剤日数（Rx1-3）から調剤の重なり（グレーの日数）が差し引かれた日数を期間 A で割って算出した。PDC の分母として、継続期間ではなく期間 A を用いた理由は、継続期間における最終調剤の薬（Rx4）は実際に患者が服薬しているか不明なためである。PDC 算出の対象者は、期間 A を設定するため

に、継続期間に調剤日が少なくとも2日あった者とした。

以上の定義を用い、スタチンの継続率と薬物治療アドヒアランスを全患者、性別、年齢別、CVD 予防別に解析した。継続率は Kaplan-Meier 法を用いた。解析には、SAS バージョン 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。



Proportion of days covered (PDC)

$$\begin{aligned} \text{PDC during persistence} &= \frac{\text{Total days of supply during persistence} - \text{Last days of supply during persistence} - \text{Total overlapping days}}{\text{Last dispensed date during persistence} - \text{First dispensed date during persistence}} \\ &= \frac{\text{Total days of supply of Rx1 to Rx3} - \text{Days filled in gray}}{\text{Days of period A}} \end{aligned}$$

Permissible gap

- ・患者毎の調剤日数の中央値
- ・90日 (感度分析)

解析項目

- ・継続率 (カプランマイヤー法)
- ・薬物治療アドヒアランス

図7 期間A、PDC、許容GAPの定義と解析項目

Note: The initiators who had at least two dispensing records of statins during the persistent period were included in the calculation of PDC during persistence.

3-3. 結果

3-3-1. 対象者

2014年4月から2018年3月までに55歳以上でいずれかのスタチンの使用を開始した者は3,675,949人で、そのうち、一次予防リスクなし、一次予防リスクあり、二次予防はそれぞれ1,450,169人、1,155,203人、648,450人であった。全ての開始者の観察期間の中央値は4.1年であった。

スタチン開始者の特性を表4に示す。男性の割合は、全ての開始者、一次予防リスクなし、一次予防リスクあり、二次予防でそれぞれ43.7%、33.7%、46.1%、58.0%で、75歳以上の割合は、一次予防リスクなしでは20%以下であったが、二次予防では40%を超えていた。併存疾患は、一次予防リスクありでは糖尿病患者（約60%）と脳血管疾患患者（約30%）が含まれていた。さらに、二次予防では狭心症患者（約65%）が含まれていた。全ての予防において、開始者の約35~40%がロスバスタチンを使用した。

ストロングスタチン開始者の割合を表5に示す。スタチン開始者の99.9%以上（3,674,903人）がスタチンを1成分で開始した。これらのうち、ストロングスタチンによる開始が82.7%を占め、一次予防リスクなし、一次予防リスクあり、二次予防ではそれぞれ80.4%、82.0%、87.1%であった。ストロングスタチン開始者の割合は、全ての予防において男性と若年層でわずかに高かった。

表 4 スタチン開始者の特性

Characteristics	All patients	Primary prevention without risk	Primary prevention with risk	Secondary prevention
	<i>n</i> = 3,675,949 <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 1,450,169 <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 1,155,203 <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 648,450 <i>n</i> (%)
Sex				
Male	1,606,290 (43.7)	489,221 (33.7)	532,384 (46.1)	375,823 (58.0)
Female	2,069,659 (56.3)	960,948 (66.3)	622,819 (53.9)	272,627 (42.0)
Age				
55–64 years	1,230,359 (33.5)	620,782 (42.8)	334,135 (28.9)	127,222 (19.6)
65–74 years	1,462,037 (39.8)	579,119 (39.9)	472,589 (40.9)	239,103 (36.9)
75–84 years	779,696 (21.2)	208,864 (14.4)	280,262 (24.3)	209,439 (32.3)
≥85 years	203,857 (5.5)	41,404 (2.9)	68,217 (5.9)	72,686 (11.2)
Comorbidities during the year prior to statin initiation ^a : ICD-10 code				
Malignant neoplasm: C00–97	322,512 (8.8)	90,855 (6.3)	121,055 (10.5)	85,189 (13.1)
Anemia: D50–64	295,760 (8.0)	56,365 (3.9)	122,084 (10.6)	101,284 (15.6)
Diabetes mellitus: E10–14	1,015,964 (27.6)	NA	692,361 (59.9)	288,467 (44.5)
Depression: F32–33	182,400 (5.0)	53,320 (3.7)	72,344 (6.3)	45,042 (6.9)
Alzheimer’s disease: G30	92,317 (2.5)	18,390 (1.3)	42,789 (3.7)	25,667 (4.0)
Essential hypertension: I10	1,832,208 (49.8)	509,776 (35.2)	726,457 (62.9)	477,552 (73.6)
Angina: I20	432,805 (11.8)	NA	NA	432,805 (66.7)
Myocardial infarction: I21–23	36,954 (1.0)	NA	NA	36,954 (5.7)
Ischemic heart disease ^b : I24–25	103,223 (2.8)	NA	NA	103,223 (15.9)
Heart failure: I50	399,394 (10.9)	47,073 (3.2)	131,719 (11.4)	201,336 (31.0)
Cerebrovascular disease: I60–69	541,204 (14.7)	NA	351,130 (30.4)	172,168 (26.6)
Arterial disease ^c : I70–I74	423,474 (11.5)	NA	250,981 (21.7)	157,357 (24.3)
Asthma: J45–46	383,056 (10.4)	126,455 (8.7)	132,743 (11.5)	92,992 (14.3)
Rheumatoid arthritis: M05–06	96,027 (2.6)	26,960 (1.9)	38,841 (3.4)	24,282 (3.7)
Osteoporosis: M80–82	514,926 (14.0)	155,518 (10.7)	198,899 (17.2)	125,358 (19.3)
Renal failure and chronic kidney disease: N17–19	125,465 (3.4)	NA	67,390 (5.8)	53,819 (8.3)
Medication during the year prior to statin initiation ^d : ATC code				
Aspirin ^e : B01AC06, B01AC30, and B01AC56	303,544 (8.3)	5,460 (0.4)	81,895 (7.1)	196,235 (30.3)
Anti-platelets ^e : B01AC ^f	355,789 (9.7)	31,219 (2.2)	145,038 (12.6)	151,304 (23.3)
Beta-blockers: C07	366,960 (10.0)	67,659 (4.7)	108,942 (9.4)	161,489 (24.9)
Calcium-channel blockers ^e : C08, C09DB, C09DX08, and C10BX03	1,321,616 (36.0)	367,034 (25.3)	495,448 (42.9)	360,235 (55.6)
Renin-angiotensin system agents ^e : C09	1,135,850 (30.9)	298,636 (20.6)	455,105 (39.4)	302,936 (46.7)
Initiated statin ^g				
Strong intensity				
Atorvastatin	946,653 (25.8)	387,649 (26.7)	297,733 (25.8)	152,135 (23.5)
Pitavastatin	716,494 (19.5)	260,344 (18.0)	237,676 (20.6)	135,913 (21.0)
Rosuvastatin	1,379,380 (37.5)	518,119 (35.7)	411,972 (35.7)	277,349 (42.8)
Standard intensity				
Fluvastatin	48,264 (1.3)	19,774 (1.4)	15,275 (1.3)	8,110 (1.3)
Pravastatin	507,339 (13.8)	226,028 (15.6)	168,926 (14.6)	67,042 (10.3)
Simvastatin	78,870 (2.1)	38,455 (2.7)	23,765 (2.1)	8,454 (1.3)

^a Comorbidities identified from the same month 1 year before statin initiation to the previous month.

^b Excluding angina and myocardial infarction.

^c Including atherosclerosis, aortic aneurysm, and peripheral vascular disease.

^d Medication dispensed from 1 year ago to the previous day of statin initiation date.

^e Including combination drugs.

^f Excluding aspirin (B01AC06), beraprost (B01AC19), epoprostenol (B01AC09), iloprost (B01AC11), selexipag (B01AC27), and treprostinil (B01AC21).

^g Including statin initiators who started with two or more types of statin ingredients.

表5 スロトングスタチン開始者の割合

Sex, age	All patients		Primary prevention without risk		Primary prevention with risk		Secondary	
	Initiator ^a <i>n</i>	Strong statin ^b <i>n</i> (%)	Initiator ^a <i>n</i>	Strong statin ^b <i>n</i> (%)	Initiator ^a <i>n</i>	Strong statin ^b <i>n</i> (%)	Initiator ^a <i>n</i>	Strong statin ^b <i>n</i> (%)
All patients	3,674,903	3,040,776 (82.7)	1,449,970	1,165,833 (80.4)	1,155,059	947,164 (82.0)	647,900	564,370 (87.1)
Male								
55–64 years	544,573	471,522 (86.6)	220,710	185,682 (84.1)	163,215	139,801 (85.7)	83,110	76,262 (91.8)
65–74 years	652,141	557,780 (85.5)	193,931	159,054 (82.0)	224,525	188,603 (84.0)	147,557	133,504 (90.5)
75–84 years	339,916	286,593 (84.3)	64,782	51,103 (78.9)	122,164	100,460 (82.2)	115,141	102,117 (88.7)
≥85 years	69,030	57,278 (83.0)	9,717	7,390 (76.1)	22,405	18,089 (80.7)	29,619	25,662 (86.6)
Female								
55–64 years	685,499	567,078 (82.7)	399,991	326,867 (81.7)	170,884	142,012 (83.1)	43,992	37,290 (84.8)
65–74 years	809,517	654,026 (80.8)	385,107	305,265 (79.3)	248,017	200,428 (80.8)	91,352	76,597 (83.9)
75–84 years	439,498	344,124 (78.3)	144,055	108,151 (75.1)	158,042	123,278 (78.0)	94,132	78,005 (82.9)
≥85 years	134,729	102,375 (76.0)	31,677	22,321 (70.5)	45,807	34,493 (75.3)	42,997	34,933 (81.3)

^a Statin initiators who started with one type of statin ingredient.

^b The denominator for calculating the percentage was the number shown in the next column to the left.

3-3-2. 継続率

主要解析で用いた許容 GAP（つまり患者毎の調剤日数の中央値）は、全ての開始者及びいずれの予防においても約 30 日（25～75 パーセンタイル：約 23～40 日）であった。全ての開始者のスタチン継続率は、スタチン開始後 1 年で 0.61、3 年で 0.45 であり、スタチン継続率の中央値は 2.2 年であった（図 8）。継続率の低さは、女性及び若年層で観察された。また、予防別では、一次予防リスクなし、一次予防リスクあり、二次予防の順に低かった。一次予防リスクなしと二次予防の継続率の差は、1 年後、3 年後ともに約 0.15 であった。

スタチンの継続率における顕著な性差が、二次予防の全ての年齢層で観察され、女性で低かった（図 9）。一次予防リスクなしでは性差がほとんどなく、一次予防リスクありでわずかに観察された。

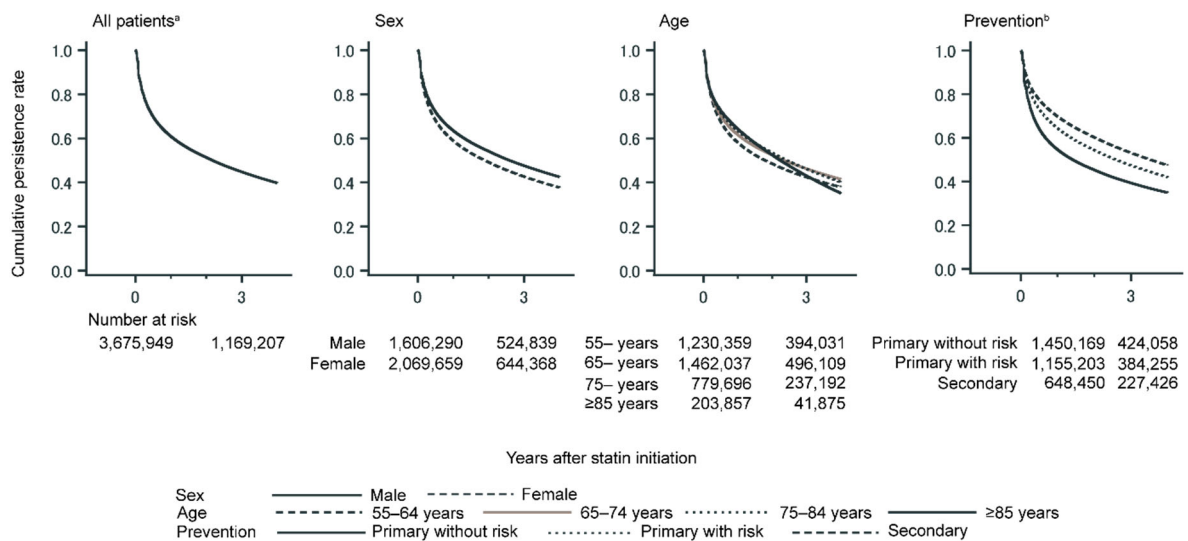


図 8 スタチン継続率

^a 0.61 at 1 year and 0.45 at 3 years.

^b Primary without risk versus primary with risk versus secondary: 0.55 versus 0.64 versus 0.70 at 1 year and 0.39 versus 0.47 versus 0.53 at 3 years.

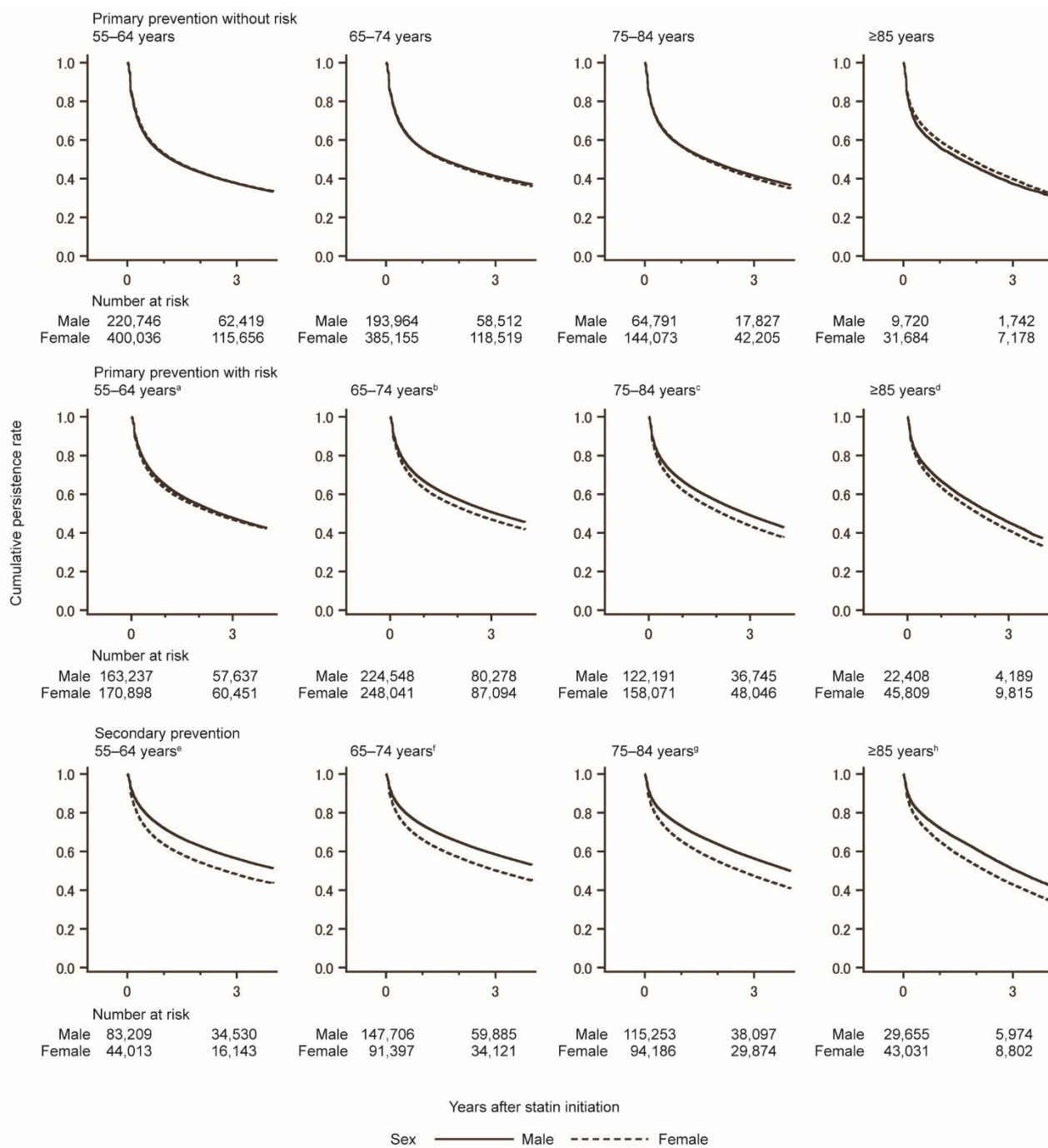


図 9 予防別（一次予防リスクなし、一次予防リスクあり、二次予防）及び年齢別におけるスタチン継続率の性差

^a Female versus male: 0.63 versus 0.65 at 1 year and 0.47 versus 0.48 at 3 years.

^b Female versus male: 0.63 versus 0.67 at 1 year and 0.47 versus 0.51 at 3 years.

^c Female versus male: 0.62 versus 0.67 at 1 year and 0.44 versus 0.49 at 3 years.

^d Female versus male: 0.64 versus 0.67 at 1 year and 0.41 versus 0.45 at 3 years.

^e Female versus male: 0.64 versus 0.72 at 1 year and 0.48 versus 0.56 at 3 years.

^f Female versus male: 0.66 versus 0.74 at 1 year and 0.50 versus 0.59 at 3 years.

^g Female versus male: 0.65 versus 0.73 at 1 year and 0.47 versus 0.56 at 3 years.

^h Female versus male: 0.65 versus 0.72 at 1 year and 0.43 versus 0.51 at 3 years.

3-3-3. 薬物治療アドヒアランス

薬物治療アドヒアランス不良者の割合を表6に示す。アドヒアランス不良 (poor adherence) は多くの先行研究^{27, 29}を参考に、PDC<0.8と定義した。期間Aの開始者 (継続期間中に調剤日が少なくとも2日あった者) 全て3,251,202人におけるアドヒアランス不良者の割合は8.0%であった。予防別では、アドヒアランス不良者の割合は一次予防リスクなし11.2%、一次予防リスクあり7.0%、二次予防3.9%の順に高かった、二次予防では、どの年齢層においても、女性が男性より、顕著にアドヒアランス不良者の割合が高かった。

表6 薬物治療アドヒアランス不良者の割合

Sex, age	All patients			Primary prevention without risk			Primary prevention with risk			Secondary prevention		
	Initiator ^a	Median PDC (IQR)	Poor adherence ^b	Initiator ^a	Median PDC (IQR)	Poor adherence ^b	Initiator ^a	Median PDC (IQR)	Poor adherence ^b	Initiator ^a	Median PDC (IQR)	Poor adherence ^b
	<i>n</i>		<i>n</i> (%)	<i>n</i>		<i>n</i> (%)	<i>n</i>		<i>n</i> (%)	<i>n</i>		<i>n</i> (%)
All patients	3,251,202	0.96 (0.91–0.99)	259,350 (8.0)	1,237,373	0.94 (0.88–0.98)	138,230 (11.2)	1,036,409	0.96 (0.92–0.99)	72,258 (7.0)	598,710	0.97 (0.94–1.00)	23,276 (3.9)
Male												
55–64 years	480,348	0.95 (0.90–0.99)	44,089 (9.2)	185,483	0.94 (0.87–0.98)	23,319 (12.6)	147,333	0.95 (0.90–0.99)	12,314 (8.4)	78,105	0.97 (0.93–0.99)	3,289 (4.2)
65–74 years	588,002	0.97 (0.92–0.99)	36,224 (6.2)	166,712	0.95 (0.90–0.99)	15,808 (9.5)	203,815	0.96 (0.92–0.99)	12,148 (6.0)	138,887	0.98 (0.94–1.00)	4,186 (3.0)
75–84 years	309,685	0.97 (0.94–1.00)	13,006 (4.2)	55,892	0.96 (0.92–0.99)	4,111 (7.4)	111,119	0.97 (0.94–1.00)	5,063 (4.6)	107,985	0.98 (0.95–1.00)	2,559 (2.4)
≥85 years	62,900	0.98 (0.95–1.00)	1,977 (3.1)	8,342	0.97 (0.93–1.00)	498 (6.0)	20,358	0.98 (0.95–1.00)	746 (3.7)	27,576	0.99 (0.96–1.00)	538 (2.0)
Female												
55–64 years	591,604	0.94 (0.88–0.98)	70,948 (12.0)	338,743	0.93 (0.86–0.97)	46,817 (13.8)	151,649	0.95 (0.90–0.98)	14,531 (9.6)	39,152	0.96 (0.91–0.99)	3,216 (8.2)
65–74 years	708,382	0.95 (0.90–0.99)	63,860 (9.0)	330,279	0.94 (0.88–0.98)	35,986 (10.9)	220,092	0.96 (0.91–0.99)	17,220 (7.8)	82,276	0.97 (0.93–0.99)	4,795 (5.8)
75–84 years	389,218	0.96 (0.92–0.99)	24,432 (6.3)	124,176	0.95 (0.91–0.99)	10,126 (8.2)	140,847	0.96 (0.92–0.99)	8,554 (6.1)	85,402	0.97 (0.94–1.00)	3,603 (4.2)
≥85 years	121,063	0.98 (0.94–1.00)	4,814 (4.0)	27,746	0.97 (0.93–1.00)	1,565 (5.6)	41,196	0.98 (0.94–1.00)	1,682 (4.1)	39,327	0.98 (0.95–1.00)	1,090 (2.8)

^a Statin initiators who had at least two dispensing records of statins during persistence.

^b The denominator for calculating the percentage was the number shown in the two columns away to the left. The numerator was the number of initiators whose PDC was <0.8

3-3-4. 感度分析

感度分析として、許容 GAP の定義を、患者毎の調剤日数の中央値から 90 日に変更して解析したところ、全体の 1 年目の継続率はそれぞれ 0.61、0.71、アドヒアランス不良者の割合はそれぞれ、8.0 %、15.3 %と、許容 GAP を 90 日と定義した場合の方が高かった（表 7）。また、予防別に継続率やアドヒアランス不良者の割合を見ると、同様に、許容 GAP90 日の方が高い値を示した。このように、許容 GAP の定義を変更しても、継続率やアドヒアランスは同じ傾向であることが示された。しかし、結果の数値は異なるため、この数値を用いて結果を解釈するには注意が必要である。

表 7 許容 GAP の定義を変更した場合の継続率と薬物治療アドヒアランス不良者の割合

	ALL		Primary prevention without risk		Primary prevention with risk		Secondary prevention	
	Median days ^a	90 days	Median days ^a	90 days	Median days ^a	90 days	Median days ^a	90 days
Cumulative persistence rate								
1 year	0.61	0.71	0.55	0.65	0.64	0.74	0.70	0.80
3 years	0.45	0.58	0.39	0.52	0.47	0.60	0.53	0.67
Proportion of poor adherence ^b	8.0%	15.3%	11.2%	20.1%	7.0%	13.7%	3.9%	9.1%

^a The permissible gap was defined as the median days that statins were supplied per prescription to an individual.

^b The proportion of initiators whose PDC was <0.8.

3-4. 考察

本研究は、日本のスタチン開始者における使用状況について三つの特徴を見出した。一つ目の特徴として、日本のスタチン開始者の多くは、米国の報告²¹と同様に、スタチン開始後間もなくスタチンの使用を中止した。しかし、継続期間におけるスタチンの薬物治療アドヒアランスは比較的良好で、高い年齢層ほど良好であった。

二つ目に、スタチンの継続率と薬物治療アドヒアランスは、西洋諸国の報告^{22, 27, 30-32}と同様に、二次予防より一次予防で低かった。許容 GAP を変更しても、一次予防リスクなしと二次予防の1年目と3年目の継続率の差は約0.15と同じ程度であった。

三つ目に、二次予防では、スタチンの継続率と薬物治療アドヒアランスに顕著な性差が認められ、いずれも女性で低かった。しかし、ハイリスク因子のない一次予防ではほとんど認められず、ハイリスク因子のある一次予防ではわずかに認められた。二次予防において、女性の継続率が低いことは海外の研究^{22, 23, 33}と一致している。しかし、一次予防で性差がほとんど認められなかった点では一致していない^{22, 23, 34}。アジアでは、二次予防の継続率とアドヒアランスについての報告²⁶はあったが、性別を比較したものはなかった。女性は男性より、スタチンの副作用を起こす可能性が高く、スタチン服用に対し不安をもつ傾向がある³⁵⁻³⁷。しかし、このことは二次予防でのみ継続率と服薬アドヒアランスに性差があったことを説明するには不十分である。二次予防のみで観察された性差の理由についてはさらなる研究で明らかにされる必要がある。

脂質異常症は、無症状の疾患であるため、患者が自身の身体状況の変化に気付きにくい。医師や薬剤師などの医療従事者は、スタチン使用による筋症状や糖尿病などの副作用に注意しながら、患者にスタチン使用の継続を促すとともに、薬を中止した際には、その理由を聞き取る必要がある³⁸。特に一次予防の開始者と二次予防の女性については注意を払う必要がある。

この研究にはいくつかの限界があり、そのほとんどはレセプトデータの特性に起因する。第一に、レセプトデータでは、患者が薬をきちんと服用したのかが確認できないため、真の継続とアドヒアランスは不明である。しかし、2つの期間の許容 GAP を採用し、

いずれも結果は同傾向を示した。第二に、中止の理由は不明であった。第三に、レセプト記載の疾患名は、診療記録ほど正確ではなく検査データも確認できない。したがって、CVD 予防においては疑いなく特定できる疾患名のみを含めた。しかし、非心原性脳梗塞や末梢動脈疾患など CVD 高リスク因子の厳密な特定は困難であり、特に一次予防リスクありは正確に定義できていない可能性がある。

こうした研究限界にかかわらず、日本の全国民を対象とした本研究の結果より、医療従事者は、特に一次予防の開始者と二次予防の女性に対して、スタチンを中止しないようにスタチン開始者を注意深く観察し、中止した場合にはその理由を把握する必要があると考える。

第四章 NDB を用いた心血管疾患予防別における 脂質異常症治療薬の使用状況についての解析

本章の内容に関しては、*Biol Pharm Bull*, 46(11), 1548-1557, 2023 に発表済みである。

4-1. はじめに

脂質異常症治療薬 (lipid-modifying agent, LMA) は、脂質異常を改善し心血管イベントを予防する³⁹⁻⁴²。LMA の使用は、世界的に増加し続けている⁴³。LMA 治療の継続性と薬物アドヒアランスは、心血管イベントの発生に影響するが^{24, 44, 45}、スタチン以外の LMA の使用状況に関する報告⁴⁶⁻⁴⁸は少ない。しかし最近では、日本²⁰、欧州⁴⁹、米国¹⁴のガイドラインにおいて、スタチンに加え、エゼチミブや PCSK9 阻害薬が明確に位置づけられている。また、日本のガイドライン 2022 年改訂版²⁰では、非絶食時のトリグリセリド (TG) 基準値が明記されている。したがって、スタチンだけでなく、エゼチミブなど最近の LDL コレステロール低下薬やフィブラートなど TG 低下薬の使用状況を比較することは、医療従事者や医療政策立案者にとって有用な情報となり得ると考えられる。

第三章の研究では、CVD 二次予防においてのみ、スタチンの継続率と薬物治療アドヒアランスに顕著な性差があったことを明らかにした。しかし、対象としたスタチン開始者の中には、エゼチミブやフィブラートを併用して開始した者、他の脂質異常症治療薬に加えてスタチンを開始した者、他の脂質異常症治療薬からスタチンに切り替えた者が含まれていた。したがって、第三章の、スタチンの継続率と薬物治療アドヒアランスに関する性差の知見が、スタチン開始者の真の特徴を表しているか不明であった。そこで、脂質異常症治療薬の初回治療として、スタチン、エゼチミブ、フィブラートを単独で開始した (つまり、開始前及び開始時に他の脂質異常症治療薬を使用していない) 55 歳以上を対象に、各薬剤クラス初回治療の継続率、薬物治療アドヒアランス、再開率を比較した。

4-2. 方法

4-2-1. 研究デザインとデータソース

第三章と同じ

4-2-2. 研究対象者

2014年4月から2018年3月に55歳以上でスタチン、エゼチミブ、フィブラートを単独で開始した者とし、開始前少なくとも2年はこれら脂質異常症治療薬の調剤履歴はない者とした。(図10) 観察期間は、開始から死亡日または研究終了日(2020年3月)のいずれか早い日までとした。

スタチン(ATC分類、C10AA)には、アトルバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチンが含まれた。フィブラートには、ベザフィブラート(C10AB)、クロフィブラート(C10AB)、フェノフィブラート(C10AB)、ペマフィブラートが含まれた。エゼチミブ(C10AX09)は成分としてエゼチミブのみ存在する。その他のLMAクラスには、陰イオン交換樹脂(C10AC01およびV03AE06)、プロブコール(C10AX02)、オメガ3脂肪酸(C10AX06)、ナイアシン(C10ADおよびニコモール)、PCSK9阻害剤(C10AX13、C10AX14)、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白(C10AX12)、およびその他のLMA(A11HA32、B05AA05、エラスターゼ、ガンマオリザノール、ソイステロール、およびポリエンホスファチジルコリン)が含まれた。

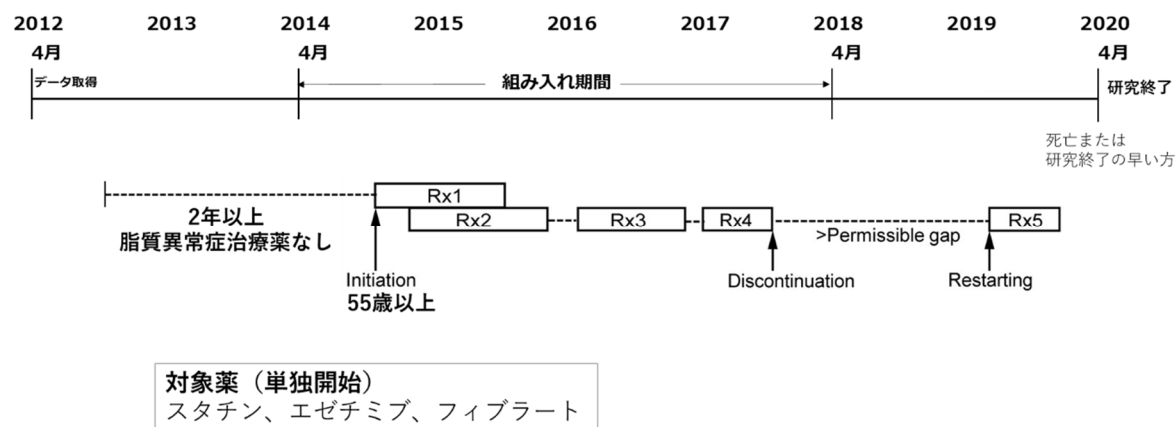


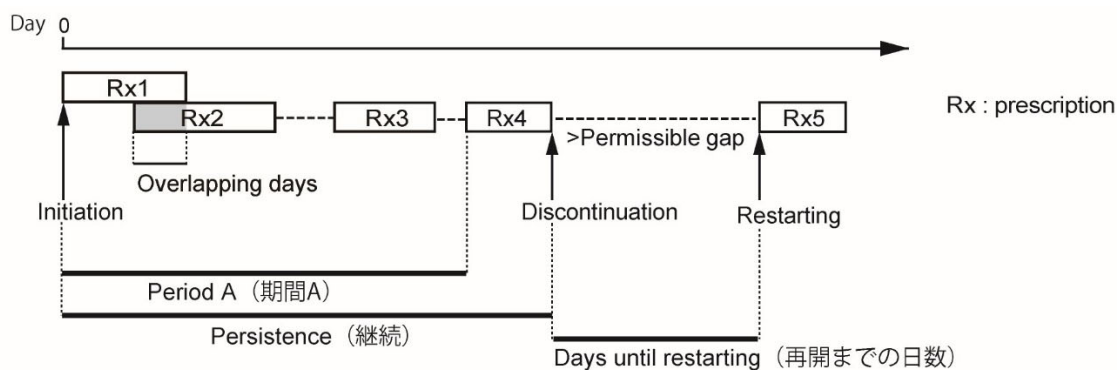
図10 対象者の定義

4-2-3. 心血管疾患予防の定義

第三章の定義と同じ

4-2-4. 継続率、薬物治療アドヒアランス、再開率

ここでは、第三章の解析項目である継続率、薬物治療アドヒアランスに加え、薬の中止（discontinuation）から許容 GAP の期間を超えた後における薬の使用を再開（restarting）とし、再開率についても解析した（図 11）。継続率及び再開率は、 Kaplan-Meier 法を用いて、全ての開始者および予防別に解析した。解析には、SAS バージョン 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。



Proportion of days covered (PDC)

$$\begin{aligned} \text{PDC during persistence} &= \frac{\text{Total days of supply during persistence} - \text{Last days of supply during persistence} - \text{Total overlapping days}}{\text{Last dispensed date during persistence} - \text{First dispensed date during persistence}} \\ &= \frac{\text{Total days of supply of Rx1 to Rx3} - \text{Days filled in gray}}{\text{Days of period A}} \end{aligned}$$

Permissible gap ・患者毎の調剤日数の中央値

解析項目

- ・継続率（ Kaplan-Meier 法）
- ・薬物治療アドヒアランス
- ・再開率（ Kaplan-Meier 法）

図 11 期間 A、再開、PDC、許容 GAP の定義と解析項目

Note: The initiators who had at least two dispensing records of different dispensing dates during the persistent period were included in the calculation of PDC during persistence.

4-3. 結果

4-3-1. 対象者

2014年4月から2018年3月までに55歳以上でスタチン、エゼチミブ、フィブラートを開始した者はそれぞれ3,675,949人、564,868人、565,011人であった(図12)。予防別の各薬剤クラスの開始者は、スタチンでは一次予防リスクなし1,450,169人 vs. 一次予防リスクあり1,155,203人 vs. 二次予防648,450人、エゼチミブでは170,034人 vs. 216,023人 vs. 155,895人、フィブラートでは217,769人 vs. 229,645人 vs. 87,749人であった。このうち、これらいずれかの薬剤クラスを最初のLMAとして使用した開始者の割合は、スタチン開始者で最も高く(一次予防リスクなし vs. 一次予防リスクあり vs. 二次予防: 90.7% vs. 78.9% vs. 78.0%)、エゼチミブ開始者(29.6% vs. 17.3% vs. 9.1%)およびフィブラート開始者(59.4% vs. 42.9% vs. 32.5%)では低かった。エゼチミブとフィブラートの開始者の多くは、開始前にスタチンを使用していた。開始前に他のLMAを使用した者と、スタチン、エゼチミブ、フィブラートのいずれかの組み合わせで開始した者を除外すると、解析対象者は、一次予防リスクなし vs. 一次予防リスクあり vs. 二次予防: スタチンでは1,307,438人 vs. 908,378人 vs. 503,059人、エゼチミブでは44,116人 vs. 34,206人 vs. 11,373人、フィブラートでは124,511人 vs. 96,380人 vs. 27,751人であった。

スタチン、エゼチミブ、フィブラート1成分開始者の特性を表8に示す。男性の割合は、フィブラートの全ての予防(一次予防リスクなし vs. 一次予防リスクあり vs. 二次予防: 63.9% vs. 68.3% vs. 64.0%)とスタチンの二次予防(59.1%)で高かった。75歳以上の患者の割合は一次予防リスクなしでは約10~20%であったが、二次予防では約30~50%であった。全ての薬剤クラス、全ての予防においても、観察期間中央値は約4年、許容GAP中央値は約30日であった。

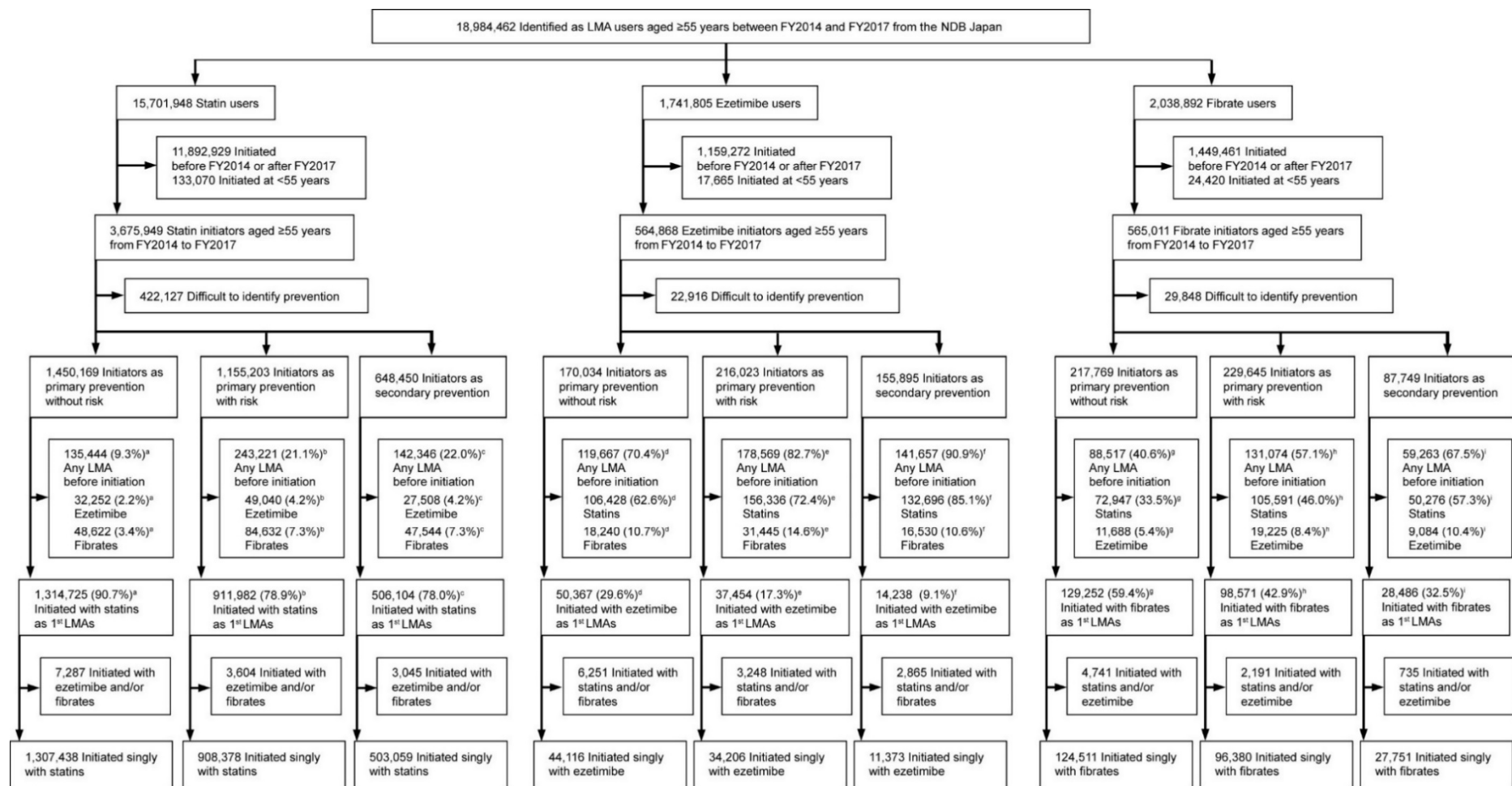


図 12 スタチン、エゼチミブ、フィブラート対象者のフローチャート

^a The percentage was calculated by dividing the value by 1,450,169.

^b The percentage was calculated by dividing the value by 1,155,203.

^c The percentage was calculated by dividing the value by 648,450.

^d The percentage was calculated by dividing the value by 170,034.

^e The percentage was calculated by dividing the value by 216,023.

^f The percentage was calculated by dividing the value by 155,895.

^g The percentage was calculated by dividing the value by 217,769.

^h The percentage was calculated by dividing the value by 229,645.

ⁱ The percentage was calculated by dividing the value by 87,749.

表8 スタチン、エゼチミブ、フィブラート単剤開始者の特性

Characteristics	Primary prevention without risk			Primary prevention with risk			Secondary prevention		
	Statin initiators <i>n</i> = 1,307,438 <i>n</i> (%)	Ezetimibe initiators <i>n</i> = 44,116 <i>n</i> (%)	Fibrate initiators <i>n</i> = 124,511 <i>n</i> (%)	Statin initiators <i>n</i> = 908,378 <i>n</i> (%)	Ezetimibe initiators <i>n</i> = 34,206 <i>n</i> (%)	Fibrate initiators <i>n</i> = 96,380 <i>n</i> (%)	Statin initiators <i>n</i> = 503,059 <i>n</i> (%)	Ezetimibe initiators <i>n</i> = 11,373 <i>n</i> (%)	Fibrate initiators <i>n</i> = 27,751 <i>n</i> (%)
Male	436,582 (33.4)	14,459 (32.8)	79,547 (63.9)	419,126 (46.1)	14,942 (43.7)	65,810 (68.3)	297,100 (59.1)	5,118 (45.0)	17,763 (64.0)
Female	870,856 (66.6)	29,657 (67.2)	44,964 (36.1)	489,252 (53.9)	19,264 (56.3)	30,570 (31.7)	205,959 (40.9)	6,255 (55.0)	9,988 (36.0)
Male									
55–64 years ^a	197,130 (45.2)	6,778 (46.9)	42,721 (53.7)	129,676 (30.9)	4,969 (33.3)	27,470 (41.7)	68,263 (23.0)	1,199 (23.4)	5,652 (31.8)
65–74 years ^a	173,881 (39.8)	5,463 (37.8)	28,290 (35.6)	178,674 (42.6)	6,158 (41.2)	26,670 (40.5)	118,494 (39.9)	1,995 (39.0)	7,230 (40.7)
75–84 years ^a	57,029 (13.1)	1,973 (13.6)	7,752 (9.7)	93,840 (22.4)	3,249 (21.7)	10,429 (15.8)	87,830 (29.6)	1,566 (30.6)	4,180 (23.5)
≥85 years ^a	8,542 (2.0)	245 (1.7)	784 (1.0)	16,936 (4.0)	566 (3.8)	1,241 (1.9)	22,513 (7.6)	358 (7.0)	701 (3.9)
Female									
55–64 years ^b	367,152 (42.2)	12,321 (41.5)	18,353 (40.8)	139,963 (28.6)	5,323 (27.6)	9,080 (29.7)	35,977 (17.5)	1,151 (18.4)	1,926 (19.3)
65–74 years ^b	349,794 (40.2)	11,774 (39.7)	17,634 (39.2)	198,115 (40.5)	7,787 (40.4)	12,006 (39.3)	71,276 (34.6)	2,236 (35.7)	3,459 (34.6)
75–84 years ^b	126,213 (14.5)	4,638 (15.6)	7,407 (16.5)	117,102 (23.9)	4,817 (25.0)	7,532 (24.6)	67,512 (32.8)	2,080 (33.3)	3,298 (33.0)
≥85 years ^b	27,697 (3.2)	924 (3.1)	1,570 (3.5)	34,072 (7.0)	1,337 (6.9)	1,952 (6.4)	31,194 (15.1)	788 (12.6)	1,305 (13.1)
Comorbidities ^c : ICD-10 code									
Malignant neoplasm: C00–97	78,981 (6.0)	3,047 (6.9)	8,150 (6.5)	92,841 (10.2)	3,678 (10.8)	9,972 (10.3)	64,154 (12.8)	1,600 (14.1)	3,663 (13.2)
Diabetes mellitus: E10–14	NA	NA	NA	549,132 (60.5)	21,363 (62.5)	66,681 (69.2)	211,178 (42.0)	5,283 (46.5)	12,800 (46.1)
Essential hypertension: I10	440,781 (33.7)	16,267 (36.9)	57,394 (46.1)	558,457 (61.5)	21,201 (62.0)	64,987 (67.4)	358,254 (71.2)	8,808 (77.4)	22,603 (81.4)
Angina: I20	NA	NA	NA	NA	NA	NA	325,940 (64.8)	8,646 (76.0)	20,722 (74.7)
Myocardial infarction: I21–23	NA	NA	NA	NA	NA	NA	28,646 (5.7)	460 (4.0)	1,103 (4.0)
Ischemic heart disease ^b : I24–25	NA	NA	NA	NA	NA	NA	77,334 (15.4)	1,908 (16.8)	4,512 (16.3)
Heart failure: I50	40,375 (3.1)	1,434 (3.3)	3,850 (3.1)	99,340 (10.9)	3,791 (11.1)	8,953 (9.3)	149,641 (29.7)	3,549 (31.2)	7,540 (27.2)
Cerebrovascular disease: I60–69	NA	NA	NA	270,713 (29.8)	9,292 (27.2)	21,535 (23.3)	121,783 (24.2)	2,964 (26.1)	6,186 (22.3)
Observation period, years ^d	4.2 (3.1–5.1)	4.2 (3.1–5.2)	4.2 (3.1–5.1)	4.0 (3.0–5.0)	4.1 (3.0–5.1)	4.1 (3.0–5.1)	3.9 (2.8–5.0)	4.1 (3.0–5.1)	4.1 (3.0–5.1)
Permissible gap, days ^d	30 (26–40)	30 (28–42)	30 (28–35)	30 (25–42)	30 (28–49)	30 (28–42)	29 (20–40)	30 (28–45)	30 (26–40)

^a Percentage depicts the proportion of males.

^b Percentage depicts the proportion of females.

^c Comorbidities during the year before the initiation of statins, ezetimibe, and fibrates.

^d Medians (25th–75th percentiles).

4-3-2. 継続率

スタチン、エゼチミブ、フィブラート初回治療の継続率は、いずれの薬剤クラスにおいても治療開始後間もなく低下し、一次予防リスクなしが最も低く、続いて一次予防リスクあり、二次予防の順であった（図 13）。1 年の継続率は、一次予防リスクなしでは全ての薬剤クラスにおいて約 50 %であったのに対し、二次予防ではスタチンで約 70 %、エゼチミブとフィブラートでは約 60 %であった。継続率の顕著な性差は、スタチンの二次予防でのみ認められ、1 年の継続率は女性 66 %、男性 74 %と、女性で低い結果であった。一次予防の全ての薬剤クラス及び二次予防のエゼチミブとフィブラートでは性差はほとんど見られなかった。

4-3-3. 薬物治療アドヒアランス

スタチン、エゼチミブ、フィブラート初回治療の継続期間における薬物治療アドヒアランス不良者の割合は、予防別で比較すると、いずれの薬剤クラスにおいても一次予防リスクなしで最も高く（全ての開始者の約 10 %）、続いて一次予防リスクなし（約 7 %）、二次予防（約 5 %）の順であった（表 9）。二次予防のスタチン開始者でのみアドヒアランス不良者の割合の男女差が大きく、いずれの年齢層においても女性の方がアドヒアランス不良者の割合が高かった。

4-3-4. 再開率

初回治療後の再開率は、いずれの薬剤クラス、予防においても、性差はほとんどなく、スタチンの最初の中止から 1 年後の再開率は 50~60 %、エゼチミブとフィブラートでは 30~40 % であった（図 14）。中止から 4 年後の再開率は、スタチンで約 70 %、エゼチミブとフィブラートで 40~50 %であった。性差は全ての薬剤クラス、全ての予防においてほとんど認められなかった。

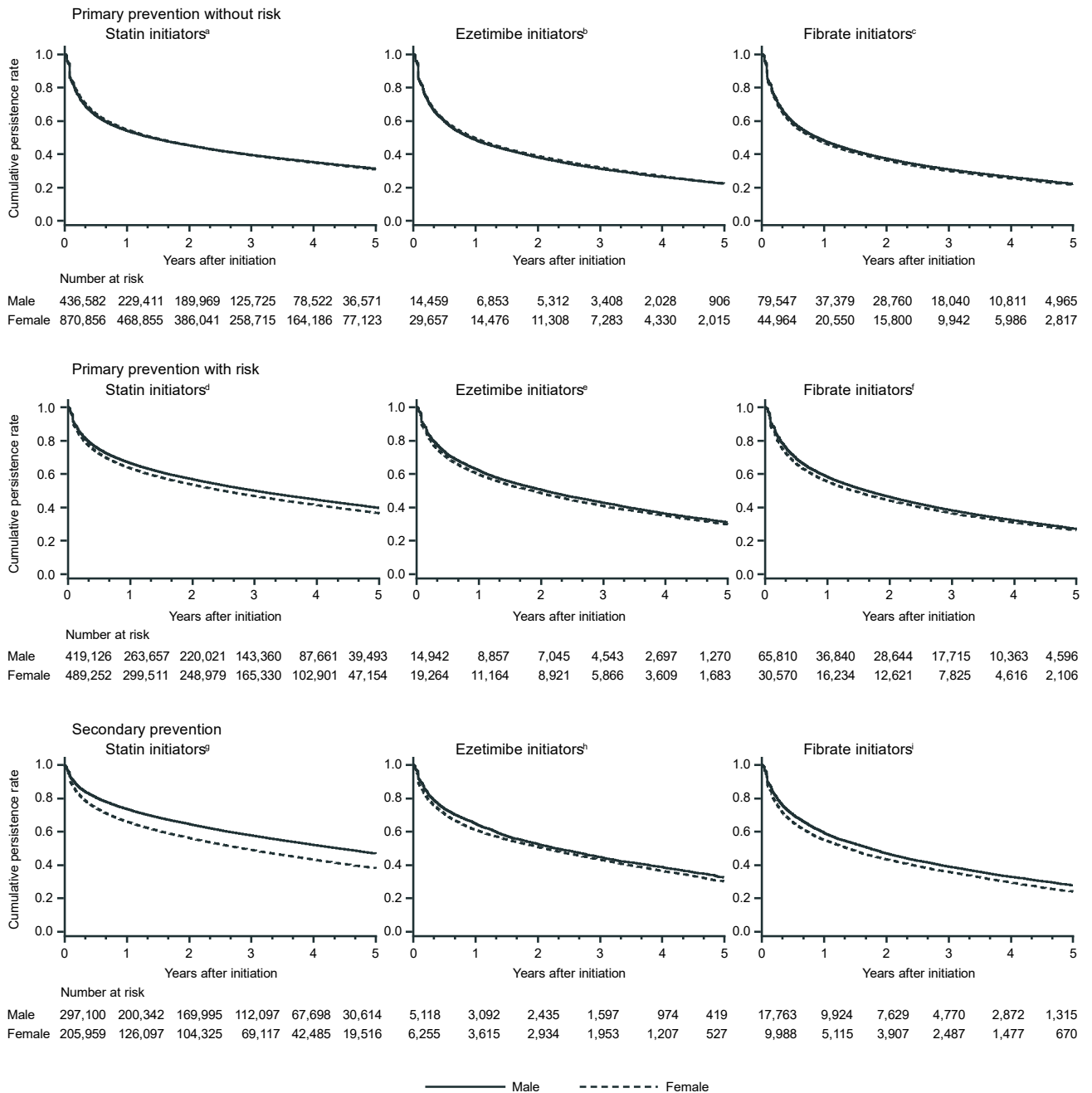


図 13 スタチン、エゼチミブ、フィブラート初回治療の継続率

^a Male vs. female: 0.54 vs. 0.55 at 1 year and 0.35 vs. 0.35 at 4 years (log-rank $p=0.44$).
^b Male vs. female: 0.49 vs. 0.49 at 1 year and 0.26 vs. 0.27 at 4 years (log-rank $p=0.22$).
^c Male vs. female: 0.48 vs. 0.47 at 1 year and 0.26 vs. 0.25 at 4 years (log-rank $p<0.001$).
^d Male vs. female: 0.67 vs. 0.63 at 1 year and 0.45 vs. 0.41 at 4 years (log-rank $p<0.001$).
^e Male vs. female: 0.62 vs. 0.60 at 1 year and 0.36 vs. 0.35 at 4 years (log-rank $p<0.001$).
^f Male vs. female: 0.58 vs. 0.55 at 1 year and 0.32 vs. 0.31 at 4 years (log-rank $p<0.001$).
^g Male vs. female: 0.74 vs. 0.66 at 1 year and 0.52 vs. 0.43 at 4 years (log-rank $p<0.001$).
^h Male vs. female: 0.65 vs. 0.61 at 1 year and 0.39 vs. 0.36 at 4 years (log-rank $p=0.003$).
ⁱ Male vs. female: 0.59 vs. 0.55 at 1 year and 0.33 vs. 0.30 at 4 years (log-rank $p<0.001$).

表 9 スタチン、エゼチミブ、フィブラート継続期間における薬物治療アドヒアランス不良者の割合

Sex, age	Statin initiators ^a		Ezetimibe initiators ^a		Fibrate initiators ^a	
	<i>n</i>	Poor adherence ^b <i>n</i> (%)	<i>n</i>	Poor adherence ^b <i>n</i> (%)	<i>n</i>	Poor adherence ^b <i>n</i> (%)
Primary prevention without risk						
All patients	1,114,702	125,001 (11.2)	36,275	3,776 (10.4)	103,387	11,892 (11.5)
Male						
55–64 years	165,331	20,810 (12.6)	5,423	649 (12.0)	35,121	4,967 (14.1)
65–74 years	149,216	14,209 (9.5)	4,521	422 (9.3)	23,840	2,547 (10.7)
75–84 years	49,081	3,616 (7.4)	1,641	141 (7.7) ^c	6,530	576 (8.8)
≥85 years	7,316	449 (6.1)	196		643	45 (7.0)
Female						
55–64 years	310,909	42,996 (13.8)	10,035	1,230 (12.3)	14,926	1,791 (12.0)
65–74 years	299,892	32,702 (10.9)	9,737	971 (10.0)	14,736	1,382 (9.4)
75–84 years	108,693	8,871 (8.2)	3,903	323 (8.3)	6,247	509 (8.1)
≥85 years	24,264	1,348 (5.6)	819	40 (4.9)	1,344	75 (5.6)
Primary prevention with risk						
All patients	815,995	56,710 (6.9)	29,792	2,045 (6.9)	84,579	6,814 (8.1)
Male						
55–64 years	117,091	9,675 (8.3)	4,325	348 (8.0)	24,217	2,438 (10.1)
65–74 years	162,139	9,626 (5.9)	5,397	332 (6.2)	23,610	1,728 (7.3)
75–84 years	85,400	3,879 (4.5)	2,887	149 (5.2)	9,171	583 (6.4)
≥85 years	15,405	564 (3.7)	487	23 (4.7)	1,066	59 (5.5)
Female						
55–64 years	124,451	11,720 (9.4)	4,617	426 (9.2)	7,876	721 (9.2)
65–74 years	176,183	13,721 (7.8)	6,711	473 (7.0)	10,409	798 (7.7)
75–84 years	104,595	6,299 (6.0)	4,160	219 (5.3)	6,517	408 (6.3)
≥85 years	30,731	1,226 (4.0)	1,208	75 (6.2)	1,713	79 (4.6)
Secondary prevention						
All patients	465,839	17,953 (3.9)	9,918	530 (5.3)	24,191	1,626 (6.7)
Male						
55–64 years	64,215	2,582 (4.0)	1,058	67 (6.3)	4,967	460 (9.3)
65–74 years	111,639	3,330 (3.0)	1,748	86 (4.9)	6,360	415 (6.5)
75–84 years	82,467	1,899 (2.3)	1,423	57 (4.0)	3,675	175 (4.8)
≥85 years	20,985	398 (1.9)	305	11 (3.6)	605	28 (4.6)
Female						
55–64 years	32,062	2,633 (8.2)	992	80 (8.1)	1,662	154 (9.3)
65–74 years	64,322	3,791 (5.9)	1,891	112 (5.9)	2,970	186 (6.3)
75–84 years	61,520	2,533 (4.1)	1,790	92 (5.1)	2,812	161 (5.7)
≥85 years	28,629	767 (2.7)	711	25 (3.5)	1,140	47 (4.1)

^a Initiators who had dispensing records of different dispensing dates during the persistent period.

^b Of the initiators who had dispensing records of different dispensing dates during persistence, the number of initiators whose PDC was <0.8.

^c Values are combined because the number was <10, according to the guidelines of NDB Japan.

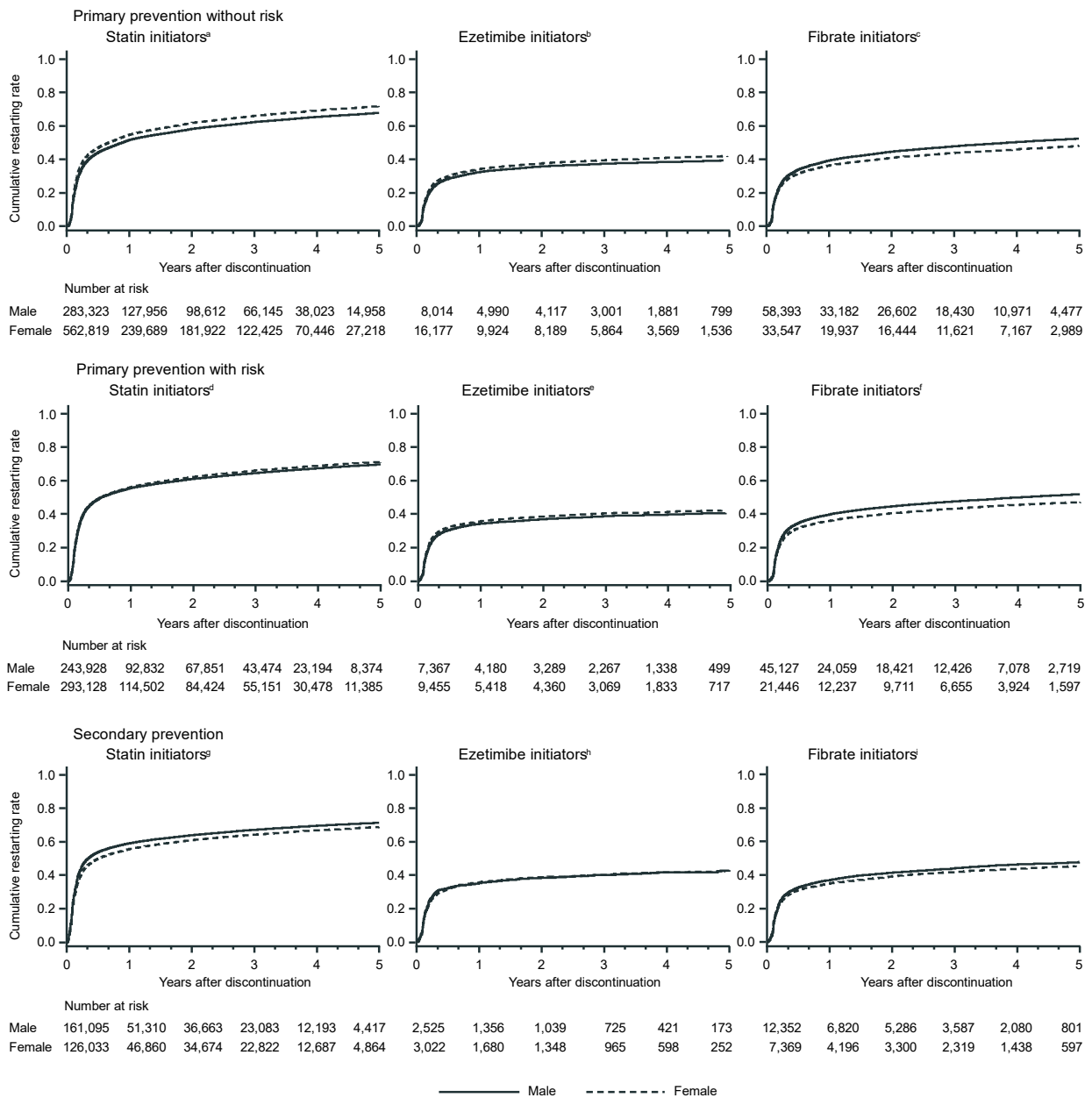


図 14 スタチン、エゼチミブ、フィブレート初回治療中止後の再開率

- ^a Male vs. female: 0.39 vs. 0.42 at 120 days, 0.51 vs. 0.55 at 1 year, and 0.65 vs. 0.69 at 4 years (log-rank $p < 0.001$).
- ^b Male vs. female: 0.26 vs. 0.27 at 120 days, 0.33 vs. 0.34 at 1 year, and 0.39 vs. 0.41 at 4 years (log-rank $p = 0.001$).
- ^c Male vs. female: 0.30 vs. 0.28 at 120 days, 0.39 vs. 0.36 at 1 year, and 0.50 vs. 0.46 at 4 years (log-rank $p < 0.001$).
- ^d Male vs. female: 0.44 vs. 0.45 at 120 days, 0.55 vs. 0.56 at 1 year, and 0.67 vs. 0.69 at 4 years (log-rank $p < 0.001$).
- ^e Male vs. female: 0.28 vs. 0.29 at 120 days, 0.34 vs. 0.36 at 1 year, and 0.40 vs. 0.41 at 4 years (log-rank $p = 0.025$).
- ^f Male vs. female: 0.32 vs. 0.29 at 120 days, 0.40 vs. 0.36 at 1 year, and 0.50 vs. 0.46 at 4 years (log-rank $p < 0.001$).
- ^g Male vs. female: 0.50 vs. 0.46 at 120 days, 0.59 vs. 0.56 at 1 year, and 0.70 vs. 0.67 at 4 years (log-rank $p < 0.001$).
- ^h Male vs. female: 0.31 vs. 0.29 at 120 days, 0.35 vs. 0.36 at 1 year, and 0.42 vs. 0.42 at 4 years (log-rank $p = 0.96$).
- ⁱ Male vs. female: 0.30 vs. 0.28 at 120 days, 0.37 vs. 0.35 at 1 year, and 0.46 vs. 0.44 at 4 years (log-rank $p = 0.007$).

4-4. 考察

本研究では、スタチン、エゼチミブ、フィブラートを脂質異常症に対する最初の薬物治療として開始した 55 歳以上を対象に、これら薬の使用状況を比較した。まず一つ目の知見として、日本の 55 歳以上においてスタチン、エゼチミブ、フィブラートのいずれにおいても、使用開始後間もなく中止され早期に再開された。いずれの薬剤クラスにおいても 1 年後の継続率は一次予防で低く、一次予防リスクなしでは約 50 %であったのに対し、二次予防ではスタチンで約 70 %、エゼチミブとフィブラートで約 60 %であった。反対に、中止後の再開率は、いずれの薬剤クラスにおいても比較的高く、いずれの予防においてもほぼ同等であり、中止後 1 年以内の再開者はスタチンで 50~60 %、エゼチミブとフィブラートで 30~40 %であった。スタチン治療の早期中止は、第三章の結果および海外^{22, 23, 50}においても、一次予防および二次予防の両方でしばしば報告されているが、エゼチミブおよびフィブラートについては予防別に報告されてない。May ら²⁴は、動脈硬化性心血管疾患の患者において、5 年間を通してスタチン治療を適切に受けた群と 1 年目は不適切だが 2~5 年目は適切だった群とを比較し、5 年間を通して適切に治療を受けた群は主要な心血管イベント発生率が低かったと報告した。医療従事者は、LMA 中止の理由に注意を払い、治療が継続されるように促す必要がある。

二つ目に、継続率と薬物治療アドヒアランスの顕著な性差は、二次予防のスタチン開始者でのみ認められ、女性で低かった。二次予防のスタチンを除いては、いずれの薬剤クラス、いずれの予防においても、継続率の性差は無視できるほど小さかった。本章におけるスタチン開始者は、第三章とは異なり、純粋なスタチン開始者、つまり治療開始前に他の LMA を使用した者や、スタチンをエゼチミブまたはフィブラートとの併用で開始した者を除外して解析したが、性差の結果は第三章と同様に、二次予防のスタチン開始者でのみで確認された。性差の理由として、(1)スタチンの有害事象の発現が女性に多いこと^{35, 36}、(2)日本人と西洋人の薬剤反応性の差(日本ではスタチンの用量設定が低い)、(3)性別による CVD 発症時期の差(女性の発症が遅い)などが影響している可能性がある⁵¹。エゼチミブとフィブラートに性差がないことを考慮すると、(1)と(2)が要因となる可

能性がある。また、スタチンのいずれの予防においても再開率に性差がないことを考慮すると、(1)であると言いき、スタチン使用における性差の理由を明らかにするためには (2) の薬剤反応性の違いも含め、さらなる研究が必要である。三つ目に、日本の 55 歳以上において、最初の LMA としての開始者の割合、再開率はスタチンが高く、スタチンが LMA の主流として使用されていることが示された。エゼチミブとフィブラートは、継続率、薬物治療アドヒアランス不良者の割合、再開率の結果が類似していた。

この研究には第三章と類似したいくつかの限界がある。第一に、レセプトデータでは、患者が薬をきちんと服用したのかが確認できないため、真の継続とアドヒアランスは不明であった。第二に、薬の中止理由が不明であった。考えられる理由として、有害事象の発生、患者の意図、および他の LMA クラスへの切り替えがあげられた。第三に、レセプト記載の疾患名は、診療記録ほど正確ではなく、定義に使用した疾患コードについてのバリデーション研究を行う環境（疾患コードの妥当性を評価するために、レセプト情報と真の疾患名を結び付けた解析を可能にする仕組み）が日本では整っていない。さらに、喫煙状況や家族の病歴などについては、レセプトデータでは確認できないため CVD のハイリスク因子として特定できず、一次予防リスクありを正確に定義できていない可能性がある。

これらの限界にもかかわらず、この研究の最大の強みは、日本における全国民のデータベース解析から得られた知見に関連する。日本の 55 歳以上において、スタチン、エゼチミブ、フィブラートのいずれも使用開始後、間もなく中止され、早期に再開された。二次予防のスタチン開始者においてのみ、継続率と薬物治療アドヒアランスに性差があり、これらは女性で低かった。この知見は、個々の患者における薬物治療（中止の理由に注意を払い、治療の継続を促すなど）及び、医薬品使用課題のある患者を集団で捉えることで医療施策立案に役立つ可能性がある。

第五章 DeSC を用いた生活習慣病薬の 過剰交付についての解析

本章の内容に関しては、*Biol Pharm Bull*, 47(6), 1128-1135, 2024 と、*Biol Pharm Bull*, 47(12), 2032-2040, 2024 に発表済みである。

5-1. はじめに

第三章、第四章の研究を通して、薬物治療アドヒアランス指標には PDC の他にも Medication possession ratio (MPR) があり¹¹⁻¹³、MPR は薬物治療アドヒアランスの実態を示すだけでなく、医薬品の過剰交付のレベルを測ることができることを知った。本章は過剰交付に着目した研究である。

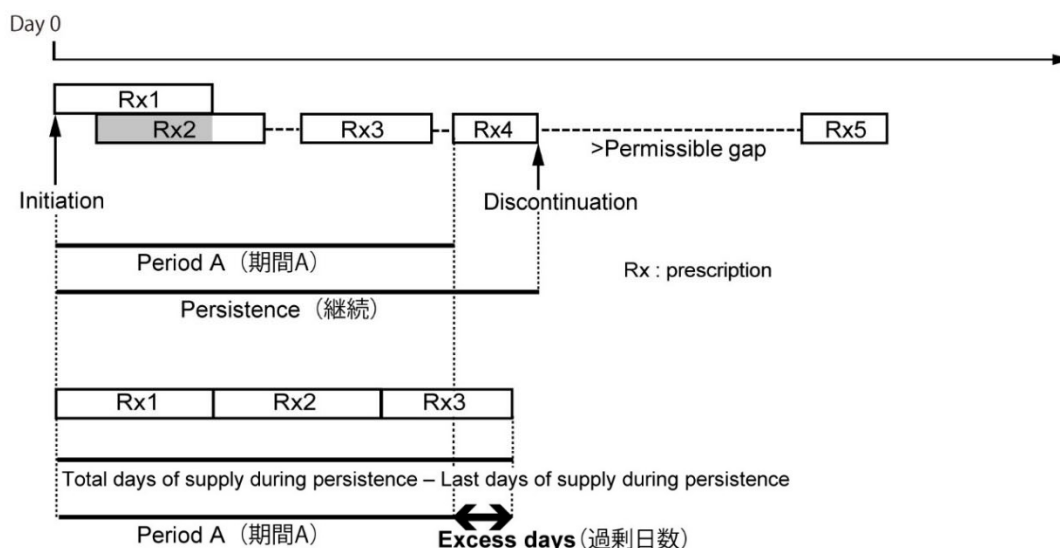
近年、医療費の無駄として問題視されている残薬は、患者の服薬拒否や服薬忘れによるとされているが⁵²⁻⁵⁴、薬の過剰交付によっても生じる可能性があり⁴⁸、未使用薬の増加、残薬の誤用、医療費の無駄に繋がる^{6, 55}。過剰交付に関するこれまでの研究は全世界である程度存在するが日本では極めて少ない。これまでの海外の MPR を用いた過剰交付の研究は、そのほとんどが過剰交付のレベルとその関連要因を調査している^{6, 56-62}。薬の過剰交付は、その定義や手法に依存するものの、海外では患者の 10~40 % に存在し、入院、多剤併用、保険の種類などの要因に関連していると報告されている^{6, 56, 57, 59-62}。一方、日本における薬の過剰交付に関する研究といえるもの^{63, 64}は、過剰交付そのものに着目したというよりも、複数の医療機関・処方者による重複処方発行に着目したものであり、このような重複処方は過剰交付を生む要因の一つでしかない。したがって、日本では、薬の過剰交付のレベルは明らかにされておらず、過剰交付に関連する因子や理由も明らかにされていない。日本の医療制度は、国民皆保険制度や、フリーアクセスでの医療施設受診などの特徴を有し⁸、海外とは医療施設へのアクセスや保険適用が異なるため、日本人の通院や薬に対する意識や習慣は、他の国々の人と異なる可能性がある。本研究では、過剰交付の実態及び過剰交付に関連する因子と理由を明らかにする目的

で、MPR を用いて、生活習慣病薬の過剰交付をレセプトデータから特定し、個々の患者の過剰交付のレベルを算出し（解析 1：過剰交付の定量）、さらに、定量的解析により過剰交付に関連する因子を特定し、定性的解析により過剰交付に関連する理由を調査した。（解析 2：過剰交付の因子と理由）。

5-2. 方法

5-2-1. 研究の定義

各種の定義（MPR、許容 GAP、過剰交付、過剰日数と過剰コスト）を図 15 に示す。薬物治療アドヒアランス指標 MPR と PDC は、その算出において分子が異なる。第三章、第四章で用いた PDC の分子は調剤日数の合計から、調剤が重なった日数（図のグレーの部分）を差し引いた日数で、暦上、対象となる日数の合計を表している。一方、本章で用いる MPR の分子は、調剤の重なりは差し引かず、単に調剤日数の合計したもので、利用可能な薬の日数を表している。なお、MPR の分母は、第三・四章と同様に、継続期間における最終調剤の薬（Rx4）を、患者が実際に服薬しているか不明なため、期間 A を採用した⁶⁵。許容 GAP は患者毎の調剤日数の中央値を用いた。過剰交付は、 $MPR > 1.0$ と定義し¹³、合計調剤日数が期間 A を上回った時の超過日数を過剰日数とした。過剰コストは過剰日数に相当する金額を算出した。過剰日数と過剰コスト算出に用いた期間 A の長さは患者毎に異なるため、期間 A の過剰日数と過剰コストは 1 年間あたりの値に換算した。



Medication adherence

Proportion of days covered (PDC)

$$\text{PDC during persistence} = \frac{\text{Total days of supply of Rx1 to Rx3} - \text{Days filled in gray}}{\text{Days of period A}}$$

Medication possession ratio (MPR)

$$\begin{aligned} \text{MPR during persistence} &= \frac{\text{Total days of supply during persistence} - \text{Last days of supply during persistence}}{\text{Last dispensed date during persistence} - \text{First dispensed date during persistence}} \\ &= \frac{\text{Total days of supply of Rx1 to Rx3}}{\text{Days of period A}} \end{aligned}$$

Permissible gap ・患者毎の調剤日数の中央値

MPR >1.0 : oversupply (過剰交付)

$$\begin{aligned} \text{Excess days} &= \text{Total days of supply during persistence} - \text{Last days of supply during persistence} - \text{Days of period A} \\ (\text{過剰日数}) &= \text{Total days of supply during period A} - \text{Days of period A} \\ &= \text{Total days of supply of Rx1 to Rx3} - \text{Days of period A} \end{aligned}$$

$$\text{Excess days per year} = ((\text{Excess days during period A}) / (\text{Period A})) \times 365$$

(過剰日数 / 年)

$$\text{Oversupplied medication costs per year} = ((\text{Total cost of dispensed formulation during period A}) / (\text{Period A})) \times (\text{Excess days/year})$$

(過剰コスト / 年)

図 15 MPR、許容 GAP、過剰交付、過剰日数と過剰コストの定義

5-2-2. 研究デザインとデータソース

本研究はレトロスペクティブ・コホート研究であり、DeSC データベース 2018～2020 年度のレセプトデータを用いて実施した。DeSC データベースは 2022 年時点で約 1,000 万人をカバーしており（日本の総人口の約 10 %に相当）、このデータベースは高齢者のレセプトデータを多く含む特徴をもつ。本研究は、「人を対象とする医学系・保健学系研究に関する倫理指針」に従って実施し、徳島文理大学倫理委員会により倫理審査は不要と判断された。匿名レセプトデータを用いたため、インフォームド・コンセントは免除された。

5-2-3. 研究対象者と統計解析

解析 1 の過剰交付定量における研究対象者は（1）2018 年 4 月～同保険に 1 年半継続加入、（2）2019 年 4 月時点で 55 歳以上、（3）2019 年度の観察期間に、第 3 世代カルシウム拮抗薬（CAB、アムロジピンベシル酸塩およびアゼルニジピン）、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB、ATC 分類 C09C）、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（STA、C10AA）、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害薬（DPP、A10BH）、ビグアナイド系薬（BIG、A10BA）の代表的な 5 つのクラス的生活習慣病薬のいずれか、または複数を組み合わせて服用した患者とした（図 16）。頓服として記録されている場合は、患者が実際に使用した日の特定は困難なためその薬の頓服調剤を除外した。また、過剰交付の過大評価を避けるために同成分同規格の薬を同じ薬として扱うこととし、2019 年度に複数成分の薬や同成分で複数規格の薬を処方された患者は除外した。また、調剤日が 1 日のみの患者は、MPR を算出できないため除外した。対象薬は、降圧剤、脂質異常症治療薬、経口糖尿病薬の中から、一般的に広く使用され、通常 1 日 1 回服用される 5 つの薬剤クラスが選択された。1 日 1 回服用の薬を選択した理由は、過剰交付は MPR によって特定されるので（過剰交付は調剤日数の重なりで評価されるので）、例えば 1 日 2 回朝・夕食後服用の薬では、服用タイミング別に処方された場合（朝服用と夕服用の薬が別々に処方された場合）、調剤日数が

重なって MPR は 2 倍になるためである。例外として、BIG の用法は 1 日 2~3 回であるが、1 日複数回使用される薬の結果への影響を確認するためにあえて解析対象薬とした。

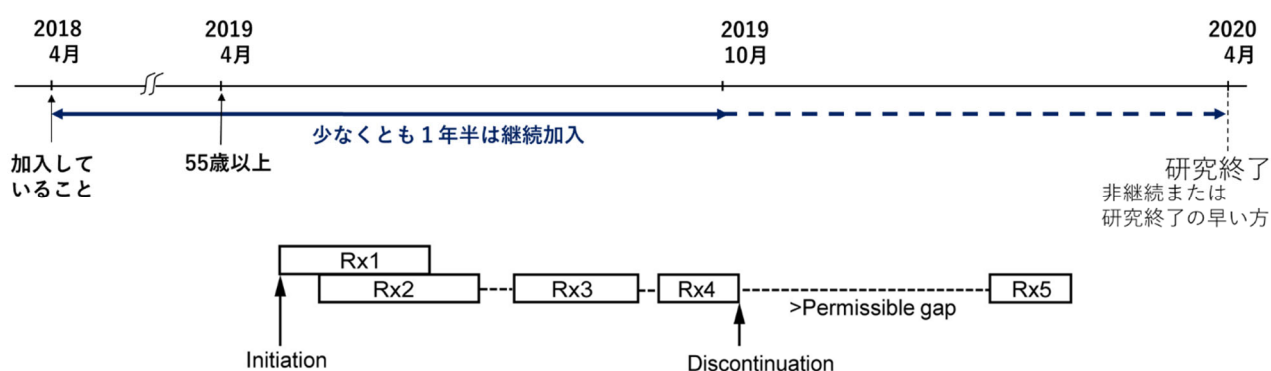
解析 2 の過剰交付の因子と理由の解析の研究対象者は、解析 1 の対象患者の条件に継続日数 300 日以上を追加し、過剰交付の因子の解析（定量的解析）では、1 年間あたりの過剰日数 30 日以上の「過度の過剰交付者」と、1 年間あたりの過剰日数±15 日以内を「正常者」を対象者とした。過剰交付の理由の解析（定性的解析）では各薬剤クラスそれぞれにおいて「過度の過剰交付者」から無作為に抽出した 50 人を対象者とした。

定量的解析では、結果変数を「過度の過剰交付者」と「正常者」を二値とするロジスティック回帰モデルを用いた。説明変数は、過去の報告^{6, 7, 55, 57-61, 63, 64}、処方歴および調剤歴、および著者の臨床経験に基づいて、性別と年齢（55~64 歳、65~74 歳、75~84 歳、または 85 歳以上）の他、薬と処方に関する 7 つの変数：(1)入院処方の有無（有/無）、(2)処方箋を発行した医療施設数（1 または 2 以上）、(3)薬の調剤施設数（0、1、または 2 以上）、(4)後発品医薬品の使用（はい/いいえ）、(5)1 日に複数回服用する薬（はい/いいえ）、(6)早めの交付日数（連続値）、(7)10 回交付あたりの早めの交付回数（<3、≥3 かつ <6、または ≥6 回）に加えて、併用薬に関する 2 つの変数を含んだ：(1)併用薬数（1~5、6~10、11~15、または 16 以上）、(2)併用薬の使用（はい/いいえ）：糖尿病治療薬（解剖学的治療化学分類：A10）、抗血栓薬（B01）、利尿薬（C03）、β 遮断薬（C07）、カルシウム拮抗薬（C08）、レニン-アンジオテンシン系薬（C09）、脂質修飾薬（C10）、抗腫瘍薬（L01）、非ステロイド性抗炎症薬（M01A）、抗精神病薬（N05B）、睡眠薬および鎮静薬（N05C）、抗認知症薬（N06D）、閉塞性気道障害用薬（R03）。CAB と ARB の用法は 1 日 1 回のため、「1 日に複数回服用する薬」の変数は CAB と ARB の回帰モデルには含まれなかった。DPP には後発品医薬品がないため、「後発品医薬品の使用」の変数は DPP の回帰モデルには含まれなかった。説明変数「併用薬の使用」として対象薬は、自身の薬剤クラスの回帰モデルには含まれなかった（例えば CAB は CAB のモデルに併用薬として含まれなかった）。

定性的解析では、「過度の過剰交付者」から抽出した 50 人の処方歴と調剤歴を調査

し、薬の過剰交付に関連すると考えられる理由を次の7分類から、患者ごとに該当するものを全て選択した：(1) 処方施設が同じ、早めの調剤、(2) 処方施設が同じ、同日に同処方、(3) 処方施設が同じ、調剤施設が複数、(4) 処方施設が複数、調剤施設が複数、(5) 外来処方と入院処方が重複、(6) 入院中の処方が重複、および(7) 転院による重複。この理由の選択においては、2人の研究者が独立して選択し、相違がある場合は他の研究者を交えて協議した。

解析には、SASバージョン9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。



解析1

2019年度に該当薬それぞれにおいて成分・規格が同じで、異なる調剤日の調剤記録があり、該当薬の頓服交付はなし

- ・第3世代カルシウム拮抗薬(CAB)
- ・アンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)
- ・HMG-CoA還元酵素阻害薬(STA)
- ・DPP-4阻害薬(DPP)
- ・ピグアナイド薬(BIG)

解析2

上記条件に加え、継続日数300日以上

- ・ Excessive oversupply : excess days ≥ 30 days/year (過度の過剰交付者)
- ・ Normal supply : excess days ≤ 15 days/year (正常者)

解析項目

解析1：過剰交付の定量

過剰日数と過剰コスト

解析2：

①過剰交付の因子

excessive oversupplyに関連する要因をロジスティック回帰モデルにより解析

②過剰交付の理由

excessive oversupplyからランダムに選出した50人の過剰交付の理由を調査

図 16 対象者の定義と解析項目

5-3. 結果

5-3-1. 対象者

解析1の対象者は、CAB、ARB、STA、DPP、BIGそれぞれ608,864人、625,381人、672,959人、245,199人、119,628人であった(図17)。解析2の対象者である「過度の過剰交付者」、「正常者」はそれぞれ、CAB(4,634人、274,543人)、ARB(3,848人、294,341人)、STA(3,791人、295,349人)、DPP(1,619人、116,797人)、BIG(983人、50,543人)であった。

1,981,879 aged ≥55 years in April 2019 who had the same insurance from April 1, 2018 to September 30, 2019 and had medication records of the ATC codes of A10 and C between March 2018 and April 2020 in the DeSC database

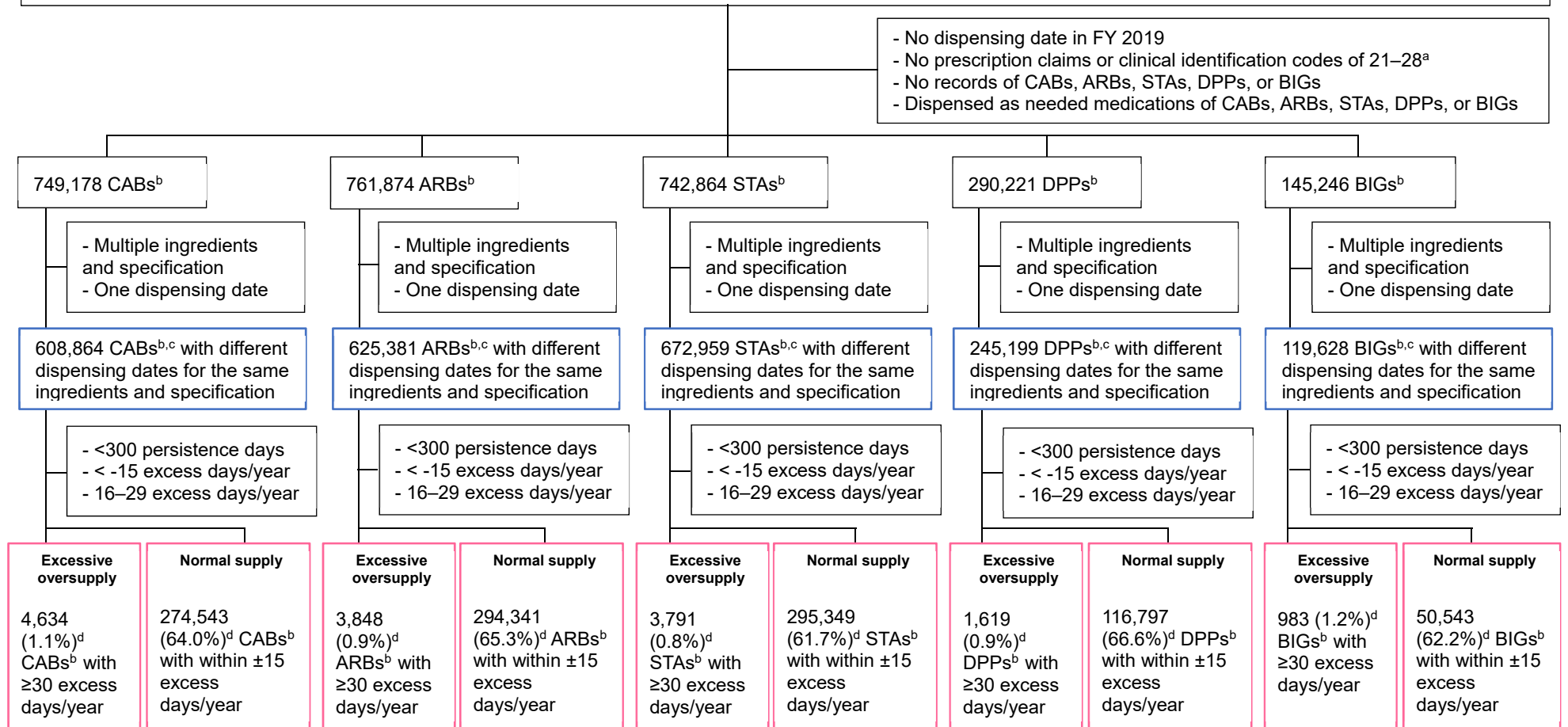


図 17 対象者のフローチャート(解析 1 の対象者：青枠、解析 2 の対象者：赤枠)

^a Clinical service identification codes 21–28 mean that the medications were dispensed for medical, DPC, or dental claims.

^b Patients dispensed multiple medications of different classes were counted in each class.

^c Base population. ^d Proportion for base population

5-3-2. 解析 1_過剰交付の定量

対象者の特性を表 10 に示す。男性の割合は DPP と BIG で高かった。75 歳以上の割合は、薬剤クラスや性別に依存するが 30~55 %の範囲であった。いずれの薬剤クラスにおいても、継続期間の中央値は約 330 日（25~75 パーセンタイル：約 280~340 日）であり、また、外来処方のみを対象者が 90 %以上とほとんどであった。薬物治療アドヒアランス不良は一般的に広く用いられる $MPR < 0.8$ とし^{13, 66}、継続期間中の薬物治療アドヒアランス不良者の割合は、いずれの薬剤クラスにおいても約 10 %であった。

5 つの薬剤クラスの過剰交付者と過度の過剰交付者の患者割合を図 18 に示す。解析 1 の対象者における $MPR > 1.0$ の過剰交付者の割合はいずれの薬剤クラスも約 16 %で、過度の過剰交付者（1 年間あたりの過剰日数が 30 日以上）の割合はいずれの薬も全体の 1~2 %であった。

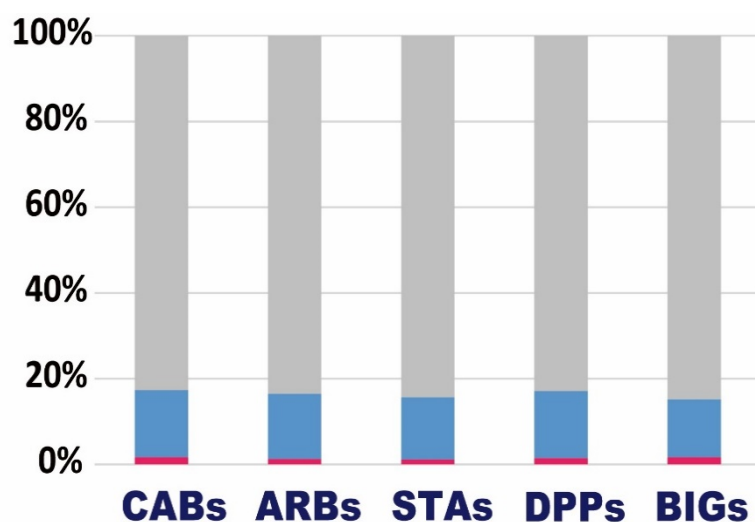
過剰交付者の MPR、1 年あたりの過剰日数と過剰コストの結果を表 11 に示す。過剰交付者のほとんどは $MPR 1.0$ をわずかに上回る程度であった（全ての薬剤クラスの中央値：1.0）。過剰日数の中央値はいずれの薬剤クラスも 1 年間あたり約 7 日であり、いずれの薬剤クラスも過剰交付者の 3/4 が 1 年間あたり 14 日未満と少なかった。しかし、最大値はいずれの薬剤クラスも 500 日/年を超え、最高値は ARB では 983 日/年であった。過剰コストの中央値は 1 年間あたり 100~900 円で、CAB（134 円/年）と STA（148 円/年）で低く、DPP（856 円/年）で高かった。最大値は STA（36,998 円/年）で低く、DPP（87,357 円/年）で高かった。

表 10 対象者の特性

	CABs <i>n</i> = 608,864 <i>n</i> (%)	ARBs <i>n</i> = 625,381 <i>n</i> (%)	STAs <i>n</i> = 672,959 <i>n</i> (%)	DPPs <i>n</i> = 245,199 <i>n</i> (%)	BIGs <i>n</i> = 119,628 <i>n</i> (%)
Male	272,665 (44.8)	297,143 (47.5)	252,183 (37.5)	135,323 (55.2)	66,509 (55.6)
55–64 years ^a	35,489 (13.0)	40,143 (13.5)	33,233 (13.2)	17,349 (12.8)	11,270 (16.9)
65–74 years ^a	123,270 (45.2)	138,360 (46.6)	119,466 (47.4)	64,165 (47.4)	36,240 (54.5)
75–84 years ^a	85,073 (31.2)	90,698 (30.5)	79,192 (31.4)	42,900 (31.7)	16,323 (24.5)
≥85 years ^a	28,833 (10.6)	27,942 (9.4)	20,292 (8.0)	10,909 (8.1)	2,676 (4.0)
Female	336,199 (55.2)	328,238 (52.5)	420,776 (62.5)	109,876 (44.8)	53,119 (44.4)
55–64 years ^b	29,225 (8.7)	31,046 (9.5)	47,145 (11.2)	10,959 (10.0)	7,677 (14.5)
65–74 years ^b	121,295 (36.1)	122,946 (37.5)	187,227 (44.5)	44,859 (40.8)	26,864 (50.6)
75–84 years ^b	114,925 (34.2)	111,781 (34.1)	133,590 (31.7)	37,779 (34.4)	14,915 (28.1)
≥85 years ^b	70,754 (21.0)	62,465 (19.0)	52,814 (12.6)	16,279 (14.8)	3,663 (6.9)
Insurance					
Society-managed Health Insurance	16,859 (2.8)	18,780 (3.0)	22,778 (3.4)	6,494 (2.6)	4,254 (3.6)
National Health Insurance	283,726 (46.6)	304,143 (48.6)	353,557 (52.5)	125,494 (51.2)	75,721 (63.3)
Medical Care System for the Elderly Aged ≥75 years	308,279 (50.6)	302,458 (48.4)	296,624 (44.1)	113,209 (46.2)	39,653 (33.1)
Median days of persistence (25–75th percentile)	327 (287–339)	328 (294–340)	326 (290–339)	327 (291–339)	322 (280–337)
Inpatient/outpatient prescription during persistence					
Outpatient prescription only	567,958 (93.3)	596,228 (95.3)	635,402 (94.4)	224,983 (91.8)	112,262 (93.8)
Inpatient prescription only	6,951 (1.1)	3,906 (0.6)	3,097 (0.5)	2,201 (0.9)	920 (0.8)
Both	33,955 (5.6)	25,247 (4.0)	34,460 (5.1)	18,015 (7.3)	6,446 (5.4)
Adherence during persistence					
Poor adherence (MPR <0.8)	55,984 (9.2)	53,238 (8.5)	79,042 (11.7)	20,455 (8.3)	10,531 (8.8)

^a Percentage of males.

^b Percentage of females.



■ + ■ MPR > 1.0	17.3%	16.5%	15.7%	17.1%	15.1%
■ Excess days ≥ 30 days/year	1.6%	1.3%	1.1%	1.4%	1.7%

図 18 過剰交付者と過度の過剰交付者の患者割合

表 11 過剰交付者の MPR、過剰日数、過剰コスト

	CABs <i>n</i> = 105,201	ARBs <i>n</i> = 103,133	STAs <i>n</i> = 105,386	DPPs <i>n</i> = 41,927	BIGs <i>n</i> = 18,108
MPR during persistence					
Median (25–75th percentile)	1.0 (1.0–1.0)	1.0 (1.0–1.0)	1.0 (1.0–1.0)	1.0 (1.0–1.0)	1.0 (1.0–1.0)
Max	2.6	3.7	2.7	2.7	3.0
Excess days/year					
Median (25–75th percentile)	7 (2–14)	6 (2–13)	6 (2–13)	6 (2–13)	7 (2–14)
Max	580	983	619	630	736
Oversupplied medication costs (yen/year)					
Median (25–75th percentile)	134 (52–342)	239 (93–649)	148 (60–364)	856 (325–1,847)	207 (82–582)
Max	43,914	73,561	36,998	87,357	60,871

5-3-3. 解析 2_過剰交付の因子と理由

過剰交付に関連する因子をロジスティック回帰モデルにより解析した、定量的解析の結果を図 19 に示す。いずれの薬剤クラスにおいても、過剰交付に顕著に関連していたのは、入院処方の有無（リファレンスを入院処方無とした時の調整オッズ比（adjusted odds ratio, AdOR）は、入院処方有：3-5）、早めの交付回数（リファレンスを 10 回交付あたり 3 回未満とした時の AdOR は、3~5 回：1-2、6 回以上：5-9）、併用成分数（リファレンスを 1~5 成分とした時の AdOR は、6~10 成分：1-2、10~15 成分：2-3、16 成分以上：3-5）であった。薬の調剤施設数（病院、診療所または保険薬局）は、BIG を除く 4 つの薬剤クラスにおいて関連していた（リファレンスを保険薬局数 0 とした時の AdOR は、2 以上：約 1.5）。1 日に複数回服用する薬は、STA および DPP と有意に関連していたが、BIG とは関連していなかった。

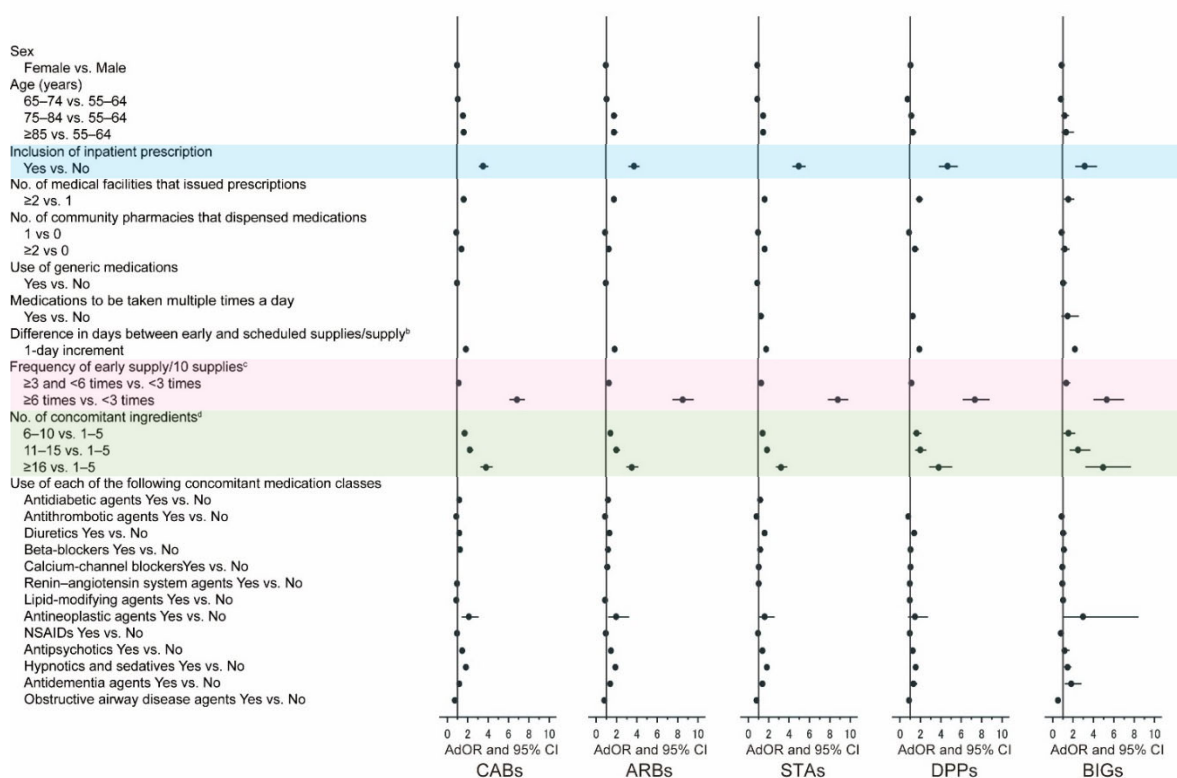


図 19 過剰交付に関連する因子^a

^a Adjusted for listed variables, except for nonapplicable variables: medications to be taken multiple times a day and calcium-channel blockers (CABs) in the model for CABs; medication to be taken multiple times a day and renin-angiotensin system agents in the model for ARBs, lipid-modifying agents in the model for STAs, use of generic medications, and antidiabetic agents in the model for DPPs; and antidiabetic agents in the model for BIGs.

^b Calculated as the “(total number of days earlier than scheduled supply during period A)/(number of supply times during period A – 1).” The first supply time was subtracted from the denominator. See Fig. 1 for period A.

^c Calculated as the “(total number of early supply times during period A) × 10/(number of supply times during period A – 1). The first supply time was subtracted from the denominator. See Fig. 1 for period A.

^d The number included ingredient of the targeted medication classes.

定性的解析の結果を図 20 に示す。個々の患者の過剰交付の理由を、予め用意した 7 分類から該当するものを全て選択したところ、全ての薬剤クラスにおいて、「処方施設が同じ、早めの調剤」が最も多かった。2 番目に多かった理由は、BIG では「処方施設が同じ、同日に同処方」、STA や DPP では「処方施設が複数、調剤施設が複数」であった。いずれの薬剤クラスにおいても「外来処方と入院処方が重複」も比較的高い割合を示した。

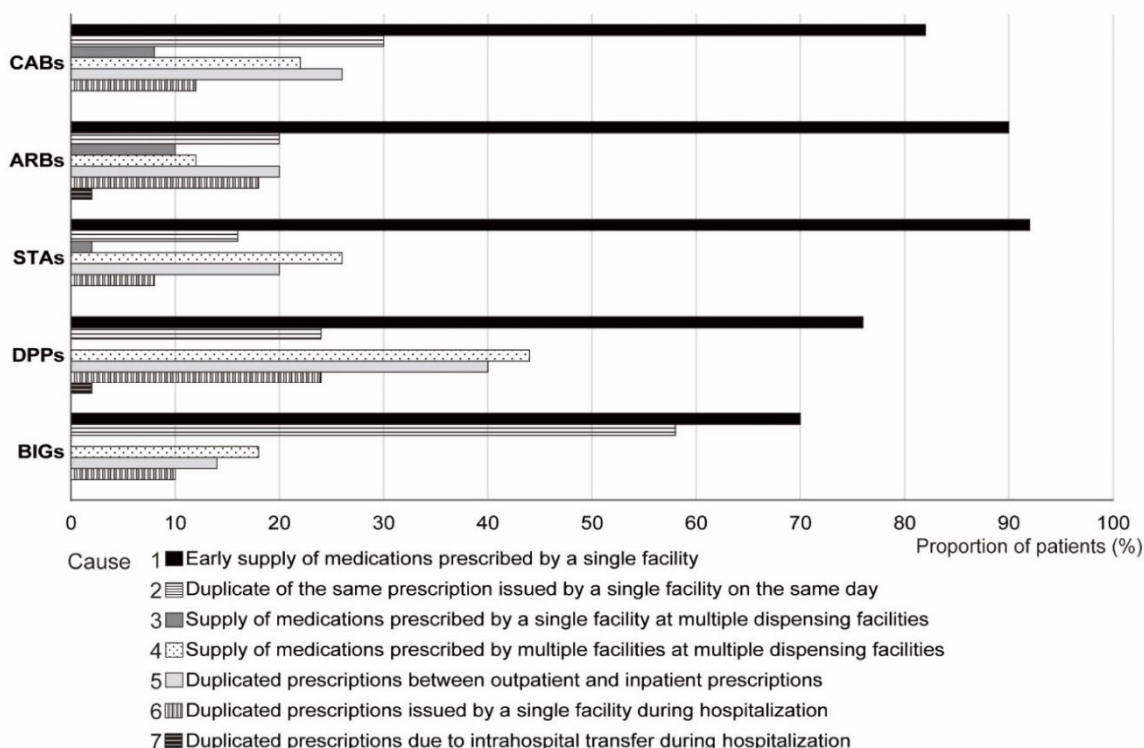


図 20 過剰交付の理由（7 つに分類された理由から患者毎に該当するものを全て選択）

5-4. 考察

第五章の研究は、日本の代表的な5つの生活習慣病薬（CAB、ARB、STA、DPP、BIG）について、患者1人あたりの薬の過剰交付量を見積り、過剰交付に関連する因子・理由を特定した初めての報告である。本研究では過剰交付が少なくともどの程度存在するかを見積もりたかったために、過大評価しないように過剰交付を厳しく定義（つまり、同成分同規格の薬の日数の重なりとして定義）したところ、5つの薬剤クラスすべてにおいて過剰交付者の割合は約16%、年間1か月以上の過剰な薬を持つ患者の割合は1~2%と推定された。また、過剰交付者のほとんどは、年間の過剰日数が14日未満であった。この2週間という過剰日数は、予定通りに通院できないことや非常時への備えを考慮すると許容できる範囲とも考えられる。しかし、患者によっては、過剰な薬が年間983日もあり、過剰な薬の費用が年間約9万円に及ぶ者がおり、日本におけるあらゆる生活習慣病薬の無駄の総量は相当な額になると推測される。

本研究では、量的および定性的な解析を用いて、過剰交付に関連する因子と理由を特定した。いずれの解析においても、「早めの交付」や「入院処方」が大きく関与していることが示され、他にも、「複数施設にまたがった処方や調剤」、「併用成分数の増加」が過剰交付に関連していた。過剰交付に関連する要因として、「入院処方」や「併用成分数」は海外の研究で既に報告されている^{6, 55, 57, 60}。一方、「早めの交付」や「複数施設の処方・調剤」が過剰交付に関連すると指摘した報告はなく、国民皆保険で医療機関にフリーアクセスで受診できる日本の医療制度特有の要因であることが示唆された。海外の医療制度に関するスウェーデン⁶¹とタイ⁵⁵の研究において、医療費免除と薬の過剰交付との関連が指摘されている。台湾⁷における研究では、紹介制度の欠如と容易な通院アクセスが薬の過剰交付を引き起こす可能性があるとして論じている。

フリーアクセスで医療機関を受診できる日本では、患者は予約している医療機関だけでなく、予約していない医療機関にも患者が希望する日に受診し、たとえ自宅に未使用薬が残っていても新たに薬を受け取ることができる。さらに、医師は薬の紛失に備えて、実際の受診間隔よりも長い日数で薬を処方することがあるため、処方日数と実際の受診

間隔の差が薬の過剰につながる可能性がある。例えば、実際の受診間隔が 28 日に対して処方日数が 30 日の場合、1 年間で約 1 か月分の薬が過剰となる ($[30 \text{ 日}-28 \text{ 日}] \times 12 \text{ 回/年} = 24 \text{ 日/年}$)。処方箋 1 枚あたりのその差は小さくても、このような小さな過剰の積み重なりは大きな過剰を導き、特に慢性疾患薬では見逃せない過剰となろう。したがって、薬の過剰を未然に防ぎ、また、すでに過剰となった患者をフォローアップするためには、薬の交付量と受診回数から患者の自宅に残っている薬の量を推定し、その情報を患者だけでなく、家族、医師、薬剤師などの医療従事者と共有できる仕組みを構築する必要がある。こうした仕組みが活用できれば、医師は処方時点で処方日数を調整でき、家族、薬剤師は、仕組みから推定された自宅に残る薬の量と患者が持つ残薬の実際の量との不一致を確認することができる。Chen ら⁷は、薬の過剰交付を避けるために電子カルテを介した連携医療の必要性を報告した。Hsu ら⁴²は、医療施設の垣根を越えて薬剤記録を共有し、重複処方の可能性を検出して処方時に警告する処方システムにより、ドクターショッピングをする患者をスクリーニングするのに役立つと述べている。

また、過剰交付に関連する因子や理由として特定された「入院処方」は、外来から入院への移行に起因している可能性がある。日本では、DPC 病院入院中の患者に対して使用する薬は、持参薬を使用しないルール（入院する病院において入院中に処方）があることから、入院が前もって予定されている場合の外来処方では入院日までの薬が処方される。しかし、急遽入院した場合、自宅に外来処方の薬が残っていても入院時に薬が新たに処方されるため、外来処方と入院処方が重複する。

日本では、医療費や薬剤費の大部分が保険でカバーされているため、患者や医療従事者は、自己負担費用の高い国の人々よりも薬剤費に対する意識が低い可能性がある。有事に備え、患者の手元に一定量の薬を置いておくことは許容されるが、医療費の無駄にならないように、過剰な交付は避けるべきである。医療従事者は、薬の無駄や薬の誤用リスクを減らすために、薬の過剰交付による安全性や経済性への影響について患者の理解を促す必要がある。

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、同一薬として扱うクラスの粒度、過剰

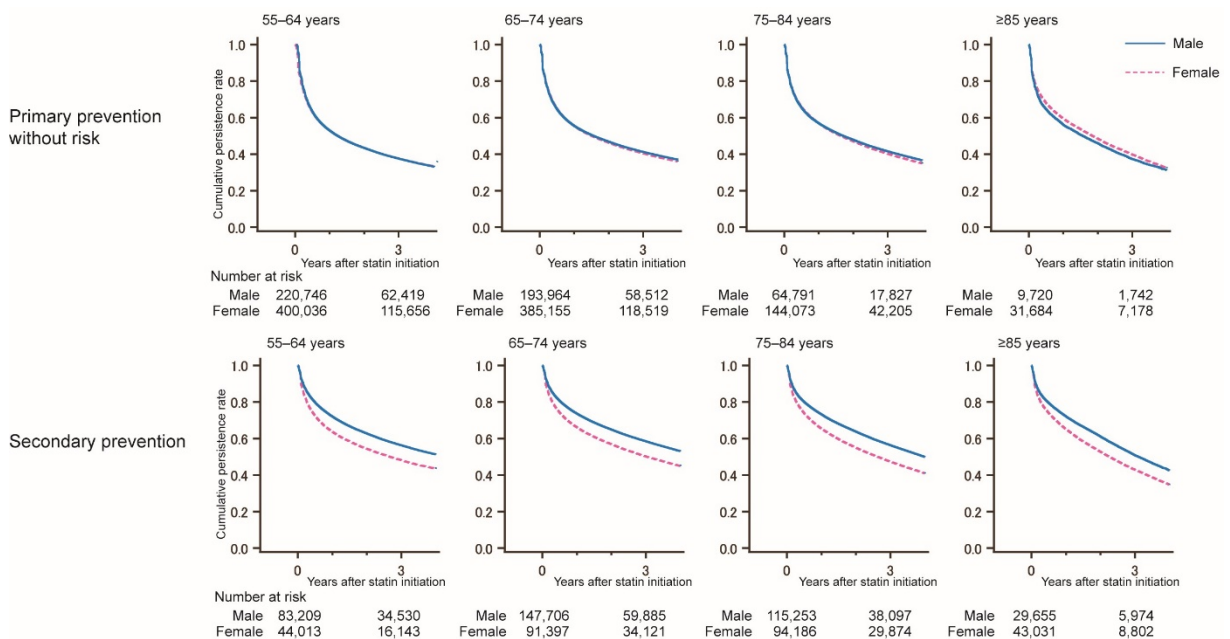
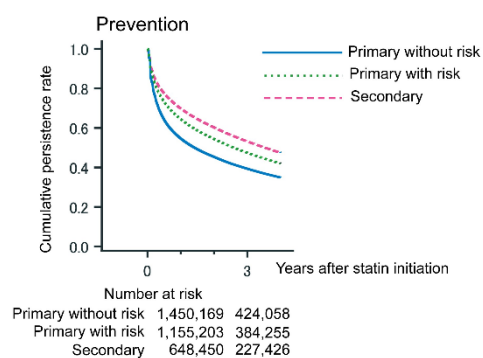
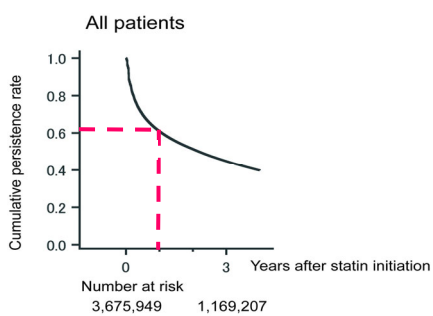
交付の指標（つまり、MPR と過剰日数のいずれを用いるか）、指標のカットオフ値の定義の違いにより、他の研究結果と、過剰交付の推定量や、過剰交付に関連する因子や理由において違いが生じた可能性がある。海外のほとんどの研究^{6, 55, 56, 58-61}では、薬剤クラスを薬効分類で定義し（異なる成分や異なる規格でも同じ薬剤クラスと定義し）、また、MPR カットオフ値は最も一般的に用いられる $MPR > 1.2$ を採用している。しかし、本研究では、過剰交付を過大に評価することを避けるために、薬剤クラスは薬の成分で定義した。さらに、海外の報告では MPR で論じられることが多いが、MPR は期間 A（MPR 計算の分母）の長さに依存する上に、過剰交付のレベルとして MPR の値で表すよりも過剰日数の方が理解しやすいと考え、本研究では過剰日数で主として論じることとし、過剰日数 30 日/年というカットオフ値を採用した。第二に、過剰交付は処方重複日数に基づいて算出されるため、1 日に複数回服用する薬については、薬の過剰交付が過大評価される可能性がある（5-3-3. 参照）。例えば、1 日に複数回服用する薬である BIG は、朝と夕の薬を別々に処方すると、薬の交付日数が 2 倍に計算されてしまう。したがって、BIG の定性的解析結果では「処方施設が同じ、同日に同処方」が目立ったが、BIG の定量的解析結果では「1 日に複数回服用する薬」は有意ではなかったのであろう。第三に、この研究では薬の過剰交付のレベルに応じた解析を行っていない。過剰交付のレベルにより、過剰交付に関連する因子と理由が異なる可能性がある。第四に、レセプトデータでは患者が薬をきちんと服用したのかが確認できないため、患者が未服用であれば推定された過剰日数よりも多くの薬が患者の手元に残る可能性がある。第五に、経済状況やヘルスリテラシーについては、レセプトデータに含まれず考慮されていない。

これらの限界にかかわらず、本研究では、日本の 55 歳以上における 5 つの生活習慣病薬について、MPR と過剰日数を指標として、患者一人あたりの薬の過剰交付を定量化し、過剰交付には「早めの交付」「入院処方」が関連していることを示した。本研究結果に基づいて薬の過剰交付を削減するための仕組みを構築することは、日本や日本と似た医療制度を持つ国々における医療費の抑制に役立つ可能性がある。

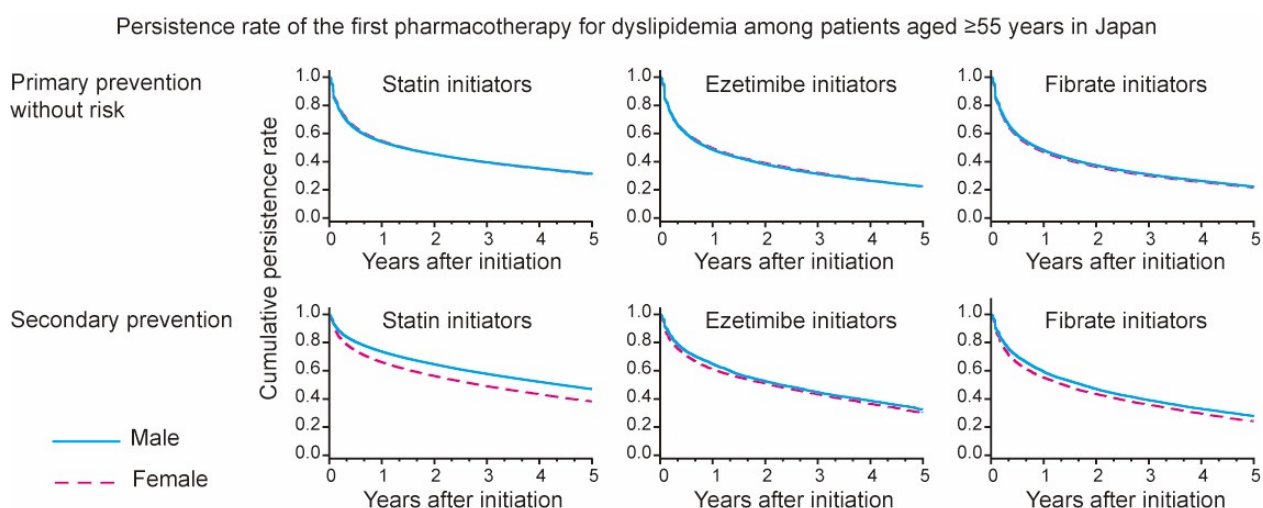
総括および展望

高齢化が進む日本では医療費は増大し、中でも薬剤費の占める割合は大きく2割を超えている。医療データベースが以前から存在する諸外国では、医薬品の使用状況や交付状況に焦点を当てた医薬品使用研究が薬剤疫学研究の一領域として存在し、医薬品適正使用や医療費削減の施策等にデジタルデータが活用されている。一方、日本においては、マイナンバーカードや電子処方箋の運用が開始され、医師や薬剤師によるレセプトデータや処方履歴の閲覧が可能になっているが、デジタルデータにより医薬品使用状況を評価した研究は少なく、医療施策への活用は十分ではない。本研究は、日本の医療における問題点を明らかにし、さらに、医療施策に適用できるツール開発並びに医療施策立案への活用を目指すことを目的として、日本の55歳以上の生活習慣病薬の交付・使用状況について、2つの大規模レセプトデータベースを用いて解析した。

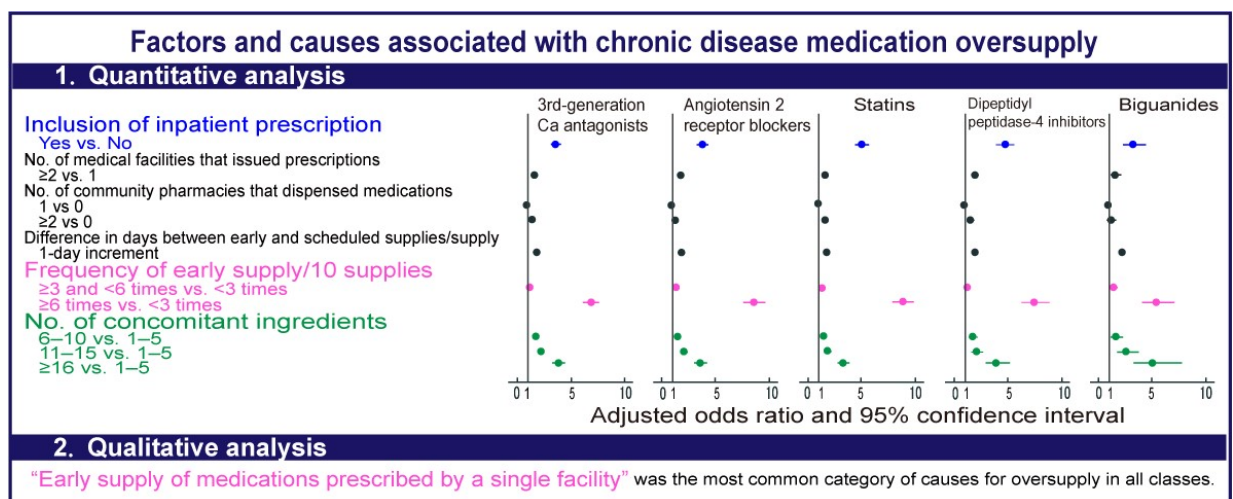
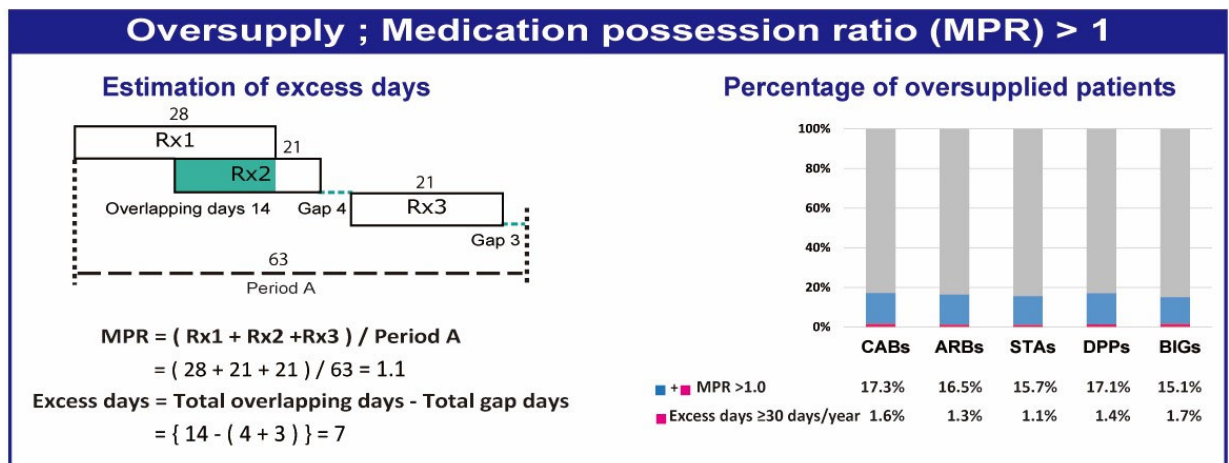
第三章では、全国民の匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を用いて、生活習慣病薬の中でも HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）に着目し、主として継続率を解析した。スタチン開始者の多くは、開始後間もなくスタチン使用を中止し、特に心血管疾患一次予防者と二次予防の女性において継続率が低いことが見出された。これまでの海外の報告では、一次予防、二次予防いずれにおいても継続率は女性で低いとされ、本研究結果とは異なる。この二次予防のみで観察された性差は日本のスタチン使用の特徴であるかもしれない。



第四章では、第三章の知見がスタチン以外の脂質異常症治療薬においても同様であるかを確認するため、スタチンの他、エゼチミブ、フィブラートを単独で開始した者（つまり、開始前及び開始時に他の脂質異常症治療薬を使用していない者）において解析した。第三章のスタチン開始者の結果と同様、使用開始後間もなく薬を中止する傾向はいずれの薬剤クラス、いずれの予防でも観察されたが、継続率の顕著な性差は二次予防のスタチン開始者でのみ観察され（女性で低い）、一次予防のスタチン開始者では観察されず、エゼチミブやフィブラートにおいてはいずれの予防においても性差は観察されなかった。この性差の理由として、スタチンの有害事象の発現が女性で多いことがその一理由として考えられたが、第四章の結果からスタチンの再開率は比較的高く、いずれの予防においても再開率に性差がないことを考慮すると、観察された性差が有害事象の発現に起因するとは考えにくい。



第五章では、高齢者のレセプト情報を多く含む DeSC データベースを用いて、日本における 5 つの生活習慣病薬の過剰交付の程度を定量化し、さらに、過剰交付に関連する因子・理由を定量的・定性的に解析した。いずれの薬剤クラスにおいても過剰交付者の割合は約 16 %で、年間 1 か月以上の過剰な薬を持つ患者の割合は 1~2 %であった。しかし、過剰日数が 983 日/年や、過剰金額が約 9 万円/年の者がいた。過剰交付に大きく関連していたのは、「早めの交付」と「入院処方」であり、皆保険制度や医療施設へのフリーアクセスといった日本の医療制度や、入院中の持参薬使用のルールといった施策が過剰交付に大きく影響していることが示唆された。



本研究は、大規模レセプト調剤履歴を用いて日本の生活習慣病薬の交付・使用について、医薬品使用状況を可視化し、医薬品使用課題のある患者の特定、患者個々の医薬品過剰交付レベルの算出、及び、過剰交付を生み出す要因の特定を可能にした（図 21）。レセプトというデジタルデータを数値化して見出された個々の患者の医薬品使用上の課題（継続率や薬物治療アドヒアランスの低い患者の検出、薬の過剰交付傾向にある患者の検出など）を電子処方箋システムにリアルタイムで提示できるツールが開発されれば、医師は処方段階で過剰な処方を回避でき、薬剤師は一層丁寧な服薬指導・フォローアップができる。さらに、デジタルデータの数値化にもとづいて見出された医薬品使用課題のある患者を集団で捉えることで、医療施策立案へ活用できると考える。このような薬剤疫学評価により導き出された指標を患者の薬物治療において活用できる社会の到来は、医療安全の向上や医療効率化を導くと考える。

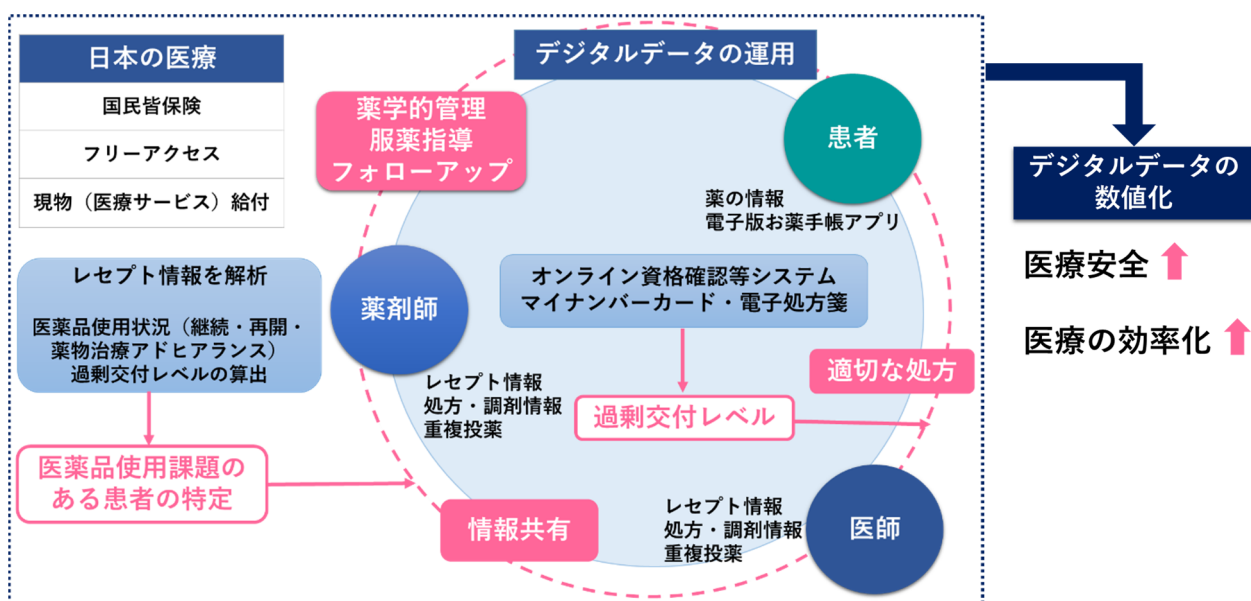


図 21 薬剤疫学評価によるデジタルデータの数値化

補足資料

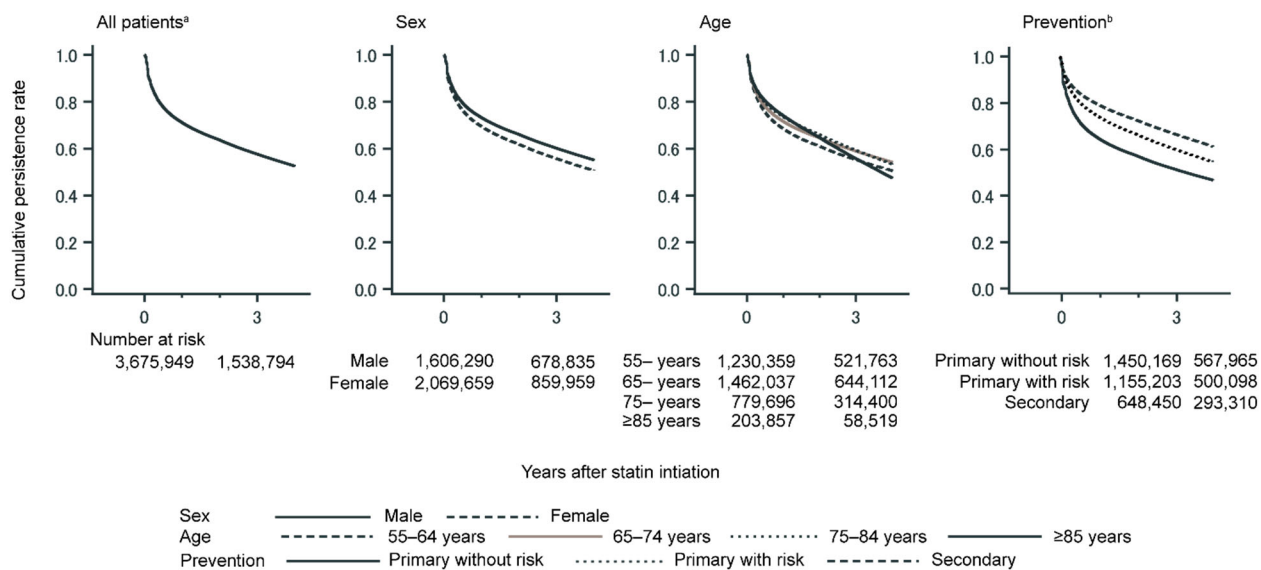


図 22 感度分析：許容 GAP を 90 日としたスタチン継続率（第三章）

^a 0.71 at 1 year and 0.58 at 3 years.

^b Primary without risk versus primary with risk versus secondary: 0.65 versus 0.74 versus 0.80 at 1 year and 0.52 versus 0.60 versus 0.67 at 3 years.

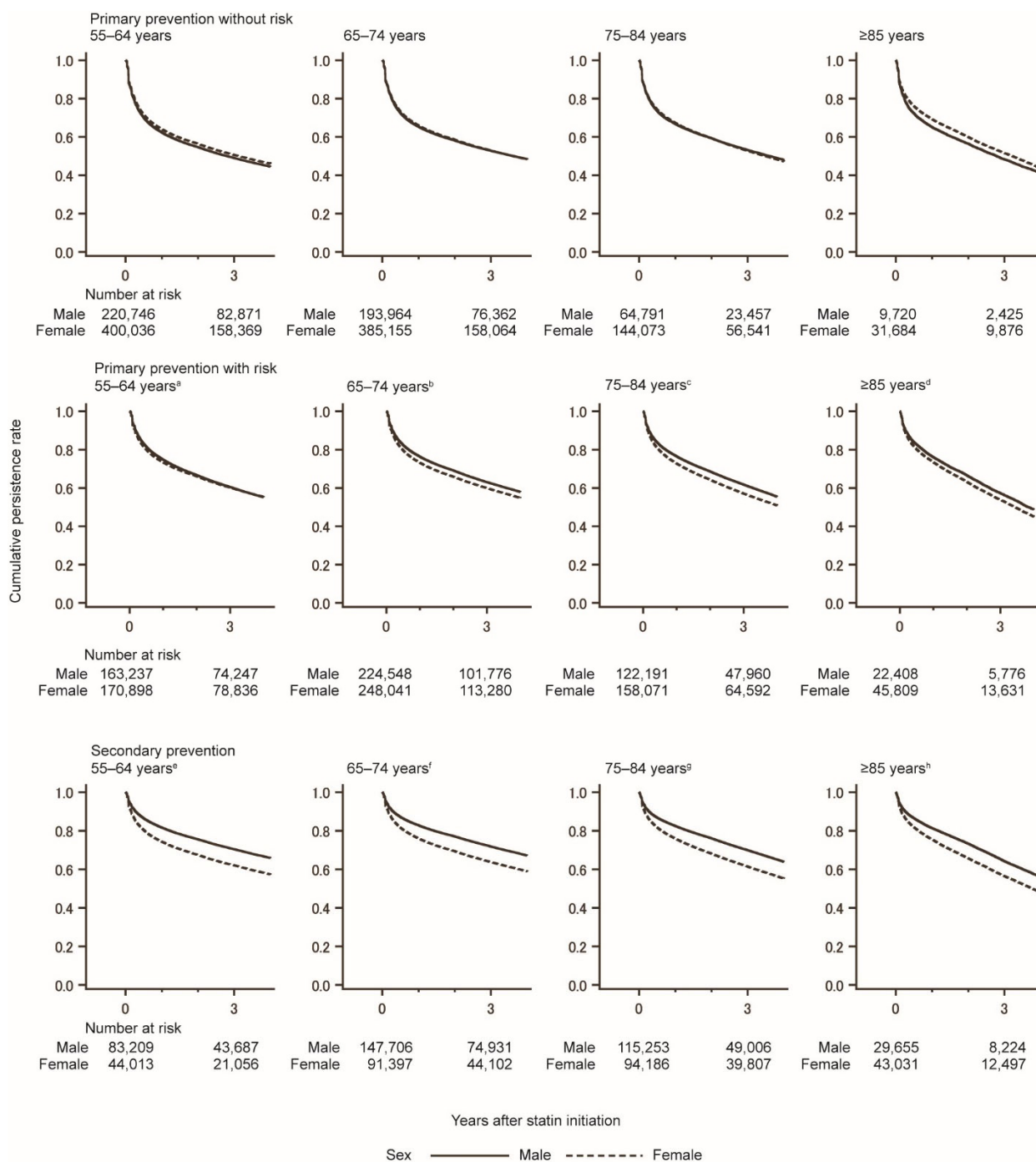


図 23 感度分析：許容 GAP を 90 日とした予防別（一次予防リスクなし、一次予防リスクあり、二次予防）及び年齢別におけるスタチン継続率の性差（第三章）

^a Female versus male: 0.73 versus 0.75 at 1 year and 0.60 versus 0.60 at 3 years.

^b Female versus male: 0.73 versus 0.76 at 1 year and 0.60 versus 0.63 at 3 years.

^c Female versus male: 0.73 versus 0.76 at 1 year and 0.57 versus 0.62 at 3 years.

^d Female versus male: 0.73 versus 0.76 at 1 year and 0.54 versus 0.57 at 3 years.

^e Female versus male: 0.74 versus 0.82 at 1 year and 0.62 versus 0.70 at 3 years.

^f Female versus male: 0.76 versus 0.83 at 1 year and 0.64 versus 0.72 at 3 years.

^g Female versus male: 0.76 versus 0.82 at 1 year and 0.61 versus 0.70 at 3 years.

^h Female versus male: 0.75 versus 0.81 at 1 year and 0.56 versus 0.64 at 3 years.

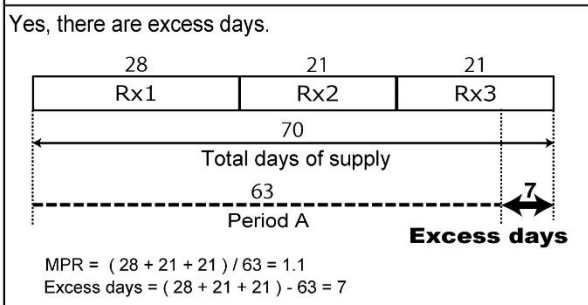
表 12 感度分析：許容 GAP を 90 日とした継続期間あたりの PDC と薬物治療アドヒアランス不良者の割合（第三章）

Sex, age	All patients			Primary prevention without risk			Primary prevention with risk			Secondary prevention		
	Initiator ^a	Median PDC (IQR)	Poor adherence ^b	Initiator ^a	Median PDC (IQR)	Poor adherence ^b	Initiator ^a	Median PDC (IQR)	Poor adherence ^b	Initiator ^a	Median PDC (IQR)	Poor adherence ^b
	<i>n</i>		<i>n</i> (%)	<i>n</i>		<i>n</i> (%)	<i>n</i>		<i>n</i> (%)	<i>n</i>		<i>n</i> (%)
All patients	3,340,383	0.94 (0.87–0.98)	512,023 (15.3)	1,277,509	0.93 (0.83–0.97)	256,625 (20.1)	1,065,397	0.95 (0.88–0.98)	146,316 (13.7)	610,653	0.96 (0.91–0.99)	55,752 (9.1)
Male												
55–64 years	493,078	0.94 (0.86–0.98)	81,039 (16.4)	191,536	0.92 (0.82–0.97)	40,770 (21.3)	151,379	0.94 (0.87–0.98)	22,711 (15.0)	79,367	0.96 (0.91–0.99)	7,277 (9.2)
65–74 years	602,119	0.95 (0.89–0.99)	73,564 (12.2)	171,809	0.94 (0.86–0.98)	29,586 (17.2)	209,174	0.95 (0.90–0.99)	24,796 (11.9)	141,117	0.96 (0.92–0.99)	10,218 (7.2)
75–84 years	316,692	0.96 (0.91–0.99)	31,306 (9.9)	57,725	0.95 (0.88–0.98)	8,617 (14.9)	113,876	0.96 (0.91–0.99)	11,915 (10.5)	109,723	0.97 (0.93–0.99)	7,447 (6.8)
≥85 years	64,308	0.97 (0.91–1.00)	6,304 (9.8)	8,600	0.96 (0.88–1.00)	1,240 (14.4)	20,892	0.96 (0.91–1.00)	2,189 (10.5)	28,069	0.97 (0.92–1.00)	2,217 (7.9)
Female												
55–64 years	609,401	0.92 (0.83–0.97)	128,935 (21.2)	349,720	0.91 (0.81–0.96)	83,854 (24.0)	155,981	0.94 (0.86–0.98)	26,905 (17.2)	40,245	0.94 (0.87–0.98)	6,172 (15.3)
65–74 years	729,495	0.94 (0.86–0.98)	123,689 (17.0)	340,873	0.93 (0.84–0.97)	67,714 (19.9)	226,685	0.94 (0.87–0.98)	34,188 (15.1)	84,428	0.95 (0.90–0.99)	10,108 (12.0)
75–84 years	401,030	0.95 (0.89–0.98)	53,774 (13.4)	128,582	0.94 (0.86–0.98)	21,066 (16.4)	145,084	0.95 (0.89–0.98)	18,992 (13.1)	87,562	0.96 (0.91–0.99)	8,790 (10.0)
≥85 years	124,260	0.96 (0.91–0.99)	13,412 (10.8)	28,664	0.95 (0.89–0.99)	3,778 (13.2)	42,326	0.96 (0.91–0.99)	4,620 (10.9)	40,412	0.96 (0.92–1.00)	3,523 (8.8)

^a Statin initiators who had at least two dispensing records of statins during persistence.

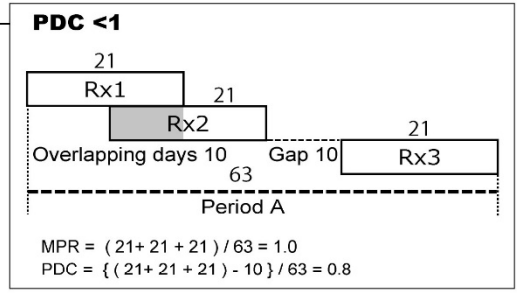
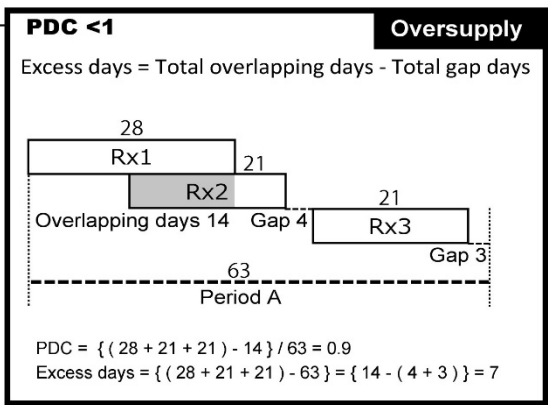
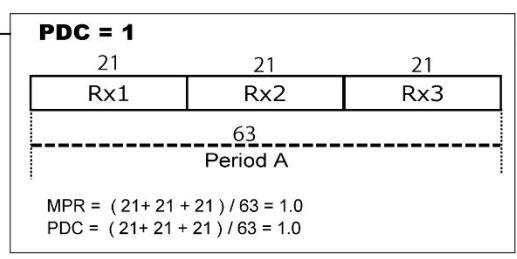
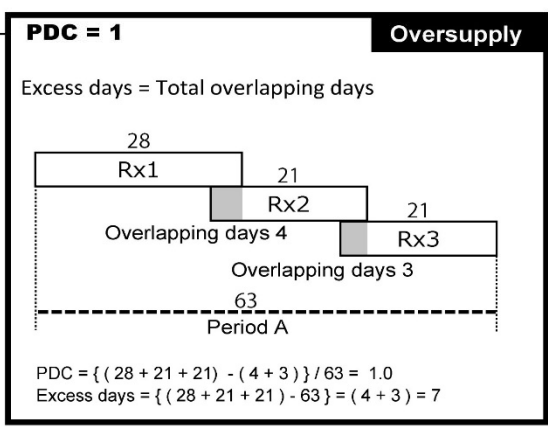
^b The denominator for calculating the percentage was the number shown in the two columns away to the left. The numerator was the number of initiators whose PDC was <0.8

If MPR >1



No, there are no excess days.

If MPR = 1



If MPR <1^a

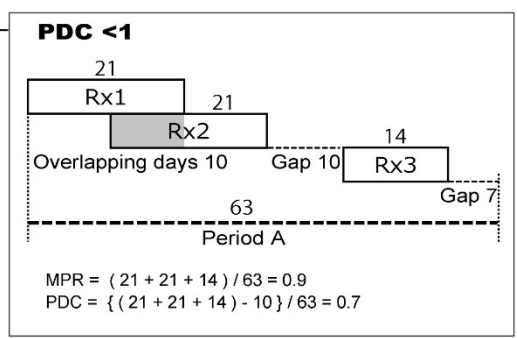


図 24 MPR と PDC を用いた過剰交付の特定と過剰日数の算出アルゴリズム (第五章)

^aIf MPR <1, PDC = 1 is impossible.

表 13 過剰交付の研究で用いた生活習慣病薬（第五章）

Medication class	ATC code	Active pharmaceutical ingredient name
Third-generation calcium antagonists	No code corresponding to this class	Amlodipine besilate; azelnidipine
	Combination	Amlodipine besilate and atorvastatin calcium; amlodipine besilate and azilsartan; amlodipine besilate and candesartan cilexetil; amlodipine besilate and irbesartan; amlodipine besilate and telmisartan; amlodipine, telmisartan and hydrochlorothiazide; amlodipine besilate and valsartan; azelnidipine and olmesartan medoxomil
Angiotensin 2 receptor blockers	C09C	Azilsartan; candesartan cilexetil; irbesartan; losartan potassium; olmesartan medoxomil; telmisartan; valsartan
	Combination	Azilsartan and amlodipine besilate; candesartan cilexetil and amlodipine besilate; candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide; irbesartan and amlodipine besilate; irbesartan and trichlormethiazide; losartan potassium and hydrochlorothiazide; olmesartan medoxomil and azelnidipine; telmisartan and amlodipine besilate; telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide; telmisartan and hydrochlorothiazide; valsartan and amlodipine besilate; valsartan and cilnidipine; valsartan and hydrochlorothiazide
Statins	C10AA	Atorvastatin calcium; fluvastatin sodium; pitavastatin calcium; pravastatin sodium; simvastatin; rosuvastatin calcium
	Combination	Atorvastatin calcium and amlodipine besilate; atorvastatin and ezetimibe; rosuvastatin and ezetimibe
Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	A10BH	Alogliptin benzoate; anagliptin; linagliptin; omarigliptin; saxagliptin hydrate; sitagliptin phosphate; teneligliptin hydrobromide hydrate; trelagliptin succinate; vildagliptin
	Combination	Alogliptin benzoate and metformin hydrochloride; alogliptin benzoate and pioglitazone hydrochloride; anagliptin and metformin hydrochloride; linagliptin and empagliflozin; sitagliptin and ipragliflozin; teneligliptin and canagliflozin; vildagliptin and metformin hydrochloride
Biguanides	A10BA	Buformin hydrochloride; metformin hydrochloride
	Combination	Metformin hydrochloride and alogliptin benzoate; metformin hydrochloride and anagliptin; metformin hydrochloride and pioglitazone hydrochloride; metformin hydrochloride and vildagliptin

引用文献

1. 厚生労働省. 中央社会保険医療協議会 薬価専門部会 薬剤費等の年次推移について. <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001201296.pdf>. (2025年1月21日アクセス)
2. 総務省. 統計トピックス No. 138 統計からみた我が国の高齢者 — 「敬老の日」にちなんで—. <https://www.stat.go.jp/data/topics/pdf/topics138.pdf>. (2025年1月21日アクセス)
3. 伊藤健. 電子処方箋から始まる医療 DX. *医療情報学*, 2023; **42**(6): 239-248.
4. 健康保険組合連合会. 令和元年度 特定健診の「問診回答」に関する調査. https://www.kenporen.com/toukei_data/pdf/chosa_r03_09_01.pdf. (2025年1月21日アクセス)
5. 後藤伸之. 副作用回避を経済的に評価する指標としての副作用にかかる費用に関する調査研究その1. 医薬品による重篤な皮膚障害にかかる費用(急性期入院医療機関別包括評価(DPC)と医薬品副作用被害救済制度を利用した概算). *医療薬学*, 2005; **31**(5): 399-405.
6. KT Stroupe, EY Teal, W Tu, et al. Association of refill adherence and health care use among adults with hypertension in an urban health care system. *Pharmacotherapy*, 2006; **26**(6): 779-789. doi: 10.1592/phco.26.6.779.

7. CC Chen, RH Blank, SH Cheng. Medication supply, healthcare outcomes and healthcare expenses: longitudinal analyses of patients with type 2 diabetes and hypertension. *Health Policy*, 2014; **117**(3): 374-381. doi: 10.1016/j.healthpol.2014.04.002.
8. 佐藤正通. 保険診療. *日本病院総合診療医学会雑誌*, 2017; **12**(1): 75-77. doi: https://doi.org/10.60227/jhgmwabun.12.1_75.
9. 厚生労働省保健局. オンライン資格確認の導入で事務コストの削減とより良い医療の提供を～データヘルスの基盤として～.
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08280.html. (2025年1月21日アクセス)
10. 厚生労働省. 電子処方箋の普及拡大に向けた対応状況等 - 導入支援や医療機関・薬局・システム事業者等の具体的状況 -.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/001302116.pdf>. (2025年1月21日アクセス)
11. L Rasmussen, B Wettermark, D Steinke, et al. Core concepts in pharmacoepidemiology: Measures of drug utilization based on individual-level drug dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; **31**(10): 1015-1026. doi: 10.1002/pds.5490.
12. LM Hess, MA Raebel, DA Conner, et al. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother*, 2006; **40**(7-8): 1280-1288. doi: 10.1345/aph.1H018.
13. MA Raebel, J Schmittiel, AJ Karter, et al. Standardizing terminology and definitions of

- medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med. Care*, 2013; **51**(8 Suppl 3): S11-S21. doi: 10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a.
14. SM Grundy, NJ Stone, AL Bailey, et al. 2018
AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA
guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of
Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines.
Circulation, 2019; **139**(25): e1082-e1143. doi: 10.1161/cir.0000000000000625.
15. OS Matlin, SM Kymes, A Averbukh, et al. Community pharmacy automatic refill
program improves adherence to maintenance therapy and reduces wasted medication.
Am. J. Manag. Care, 2015; **21**(11): 785-791.
16. 土井麻理子. 日本におけるデータベース研究の現状と今後の展望. *保健医療科
学*, 2023; **72**(4): 284-292. doi: https://doi.org/10.20683/jniph.72.4_284.
17. ED Michos, JW McEvoy, RS Blumenthal. Lipid management for the prevention of
atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2019; **381**(16): 1557-1567. doi:
10.1056/NEJMra1806939.
18. BG Nordestgaard, M Benn, P Schnohr, et al. Nonfasting triglycerides and risk of
myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*,
2007; **298**(3): 299-308. doi: 10.1001/jama.298.3.299.
19. C Baigent, A Keech, PM Kearney, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering

- treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; **366**(9493): 1267-1278. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67394-1.
20. Japan atherosclerosis society, *Japan atherosclerosis society guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2022*. Japan atherosclerosis society: Tokyo, 2023.
 21. JS Benner, RJ Glynn, H Mogun, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*, 2002; **288**(4): 455-461. doi: 10.1001/jama.288.4.455.
 22. G Chodick, V Shalev, Y Gerber, et al. Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther*, 2008; **30**(11): 2167-2179. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.11.012.
 23. Y Vinogradova, C Coupland, P Brindle, et al. Discontinuation and restarting in patients on statin treatment: prospective open cohort study using a primary care database. *BMJ (Clinical Res Ed)*, 2016; **353**: i3305-i3305. doi: 10.1136/bmj.i3305.
 24. E Bajeux, L Alix, L Cornee, et al. Pharmacist-led medication reconciliation at patient discharge: a tool to reduce healthcare utilization? an observational study in patients 65 years or older. *BMC Geriatr*, 2022; **22**(1): 576. doi: 10.1186/s12877-022-03192-3.
 25. JK Liao. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol*, 2007; **99**(3): 410-414. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.051.
 26. CJ Chang, TC Chou, CC Chang, et al. Persistence and adherence to rivastigmine in

- patients with dementia: Results from a noninterventional, retrospective study using the National Health Insurance research database of Taiwan. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019; **5**: 46-51. doi: 10.1016/j.trci.2018.06.013.
27. R Ofori-Asenso, A Jakhu, E Zomer, et al. Adherence and persistence among statin users aged 65 years and over: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018; **73**(6): 813-819. doi: 10.1093/gerona/glx169.
28. PA Caetano, JM Lam, SG Morgan. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther*, 2006; **28**(9): 1411-1424; discussion 1410. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.09.021.
29. S Deshpande, RG Quek, CA Forbes, et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr Med Res Opin*, 2017; **33**(4): 769-778. doi: 10.1080/03007995.2017.1281109.
30. F Sigglekow, S Horsburgh, L Parkin. Statin adherence is lower in primary than secondary prevention: a national follow-up study of new users. *PLoS One*, 2020; **15**(11): e0242424. doi: 10.1371/journal.pone.0242424.
31. JD Spence, GK Dresser. Overcoming challenges with statin therapy. *J Am Heart Assoc*, 2016; **5**(1). doi: 10.1161/JAHA.115.002497.
32. DM Mann, M Woodward, P Muntner, et al. Predictors of nonadherence to statins: a

- systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*, 2010; **44**(9): 1410-1421. doi: 10.1345/aph.1P150.
33. D Huber, C Wikén, R Henriksson, et al. Author Correction: statin treatment after acute coronary syndrome: adherence and reasons for non-adherence in a randomized controlled intervention trial. *Sci Rep*, 2021; **11**(1): 6454. doi: 10.1038/s41598-021-85469-y.
34. E Olmastroni, MT Boccalari, E Tragni, et al. Sex-differences in factors and outcomes associated with adherence to statin therapy in primary care: need for customisation strategies. *Pharmacol Res*, 2020; **155**: 104514. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104514.
35. DG Karalis, RA Wild, KC Maki, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study. *J Clin Lipidol*, 2016; **10**(4): 833-841. doi: 10.1016/j.jacl.2016.02.016.
36. KM Goldstein, LL Zullig, LA Bastian, et al. Statin adherence: does gender matter? *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2016; **18**(11): 63. doi: 10.1007/s11883-016-0619-9.
37. MG Nanna, TY Wang, Q Xiang, et al. Sex differences in the use of statins in community practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019; **12**(8): e005562. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005562.
38. R Collins, C Reith, J Emberson, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016; **388**(10059): 2532-2561. doi: 10.1016/S0140-

6736(16)31357-5.

39. B Gencer, NA Marston, K Im, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2020; **396**(10263): 1637-1643. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32332-1.
40. N Wang, J Fulcher, N Abeysuriya, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2020; **8**(1): 36-49. doi: 10.1016/s2213-8587(19)30388-2.
41. KR Sando, M Knight. Nonstatin therapies for management of dyslipidemia: a review. *Clin Ther*, 2015; **37**(10): 2153-2179. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.09.001.
42. MH Hsu, YT Yeh, CY Chen, et al. Online detection of potential duplicate medications and changes of physician behavior for outpatients visiting multiple hospitals using national health insurance smart cards in Taiwan. *Int. J. Med. Inform.*, 2011; **80**(3): 181-189. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2010.11.003.
43. JE Blais, Y Wei, KKW Yap, et al. Trends in lipid-modifying agent use in 83 countries. *Atherosclerosis*, 2021; **328**: 44-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.016.
44. MK Svensson, F Sorio Vilela, M Leósdóttir, et al. Effects of lipid-lowering treatment intensity and adherence on cardiovascular outcomes in patients with a recent myocardial infarction: a Swedish register-based study. *Ups J Med Sci*, 2022; **127**: e8296. doi:

10.48101/ujms.v127.8296.

45. V Guglielmi, A Bellia, S Pecchioli, et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: a real-world evidence study in primary care. *Atherosclerosis*, 2017; **263**: 36-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.018.
46. F Santoleri, A Romagnoli, A Costantini. Adherence and persistence in the use of statins and ezetimibe over 8 years in a real-life study. *Curr Med Res Opin*, 2021; **37**(12): 2061-2066. doi: 10.1080/03007995.2021.1980777.
47. M Wake, Y Onishi, F Guelfucci, et al. Treatment patterns in hyperlipidaemia patients based on administrative claim databases in Japan. *Atherosclerosis*, 2018; **272**: 145-152. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.03.023.
48. CC Yang, SS Jick, MA Testa. Discontinuation and switching of therapy after initiation of lipid-lowering drugs: the effects of comorbidities and patient characteristics. *Br J Clin Pharmacol*, 2003; **56**(1): 84-91. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01818.x.
49. F Mach, C Baigent, AL Catapano, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020; **41**(1): 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
50. RC Rezende Macedo do Nascimento, T Mueller, B Godman, et al. Real-world evaluation of the impact of statin intensity on adherence and persistence to therapy: a Scottish

- population-based study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2020; **86**(12): 2349-2361. doi:
10.1111/bcp.14333.
51. WB Kannel, MC Hjortland, PM McNamara, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*, 1976; **85**(4): 447-452. doi:
10.7326/0003-4819-85-4-447.
52. M Makki, MA Hassali, A Awaisu, et al. The prevalence of unused medications in homes. *Pharmacy (Basel)*, 2019; **7**(2). doi: 10.3390/pharmacy7020061.
53. C Dilip, MS Sayed, PT Sameer, et al. Economic burden of unused medicines and its causes in households of Perinthalmanna region. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 2020; **8**(2): 356-360. doi: 10.1016/j.cegh.2019.09.002.
54. B Hovstadius, G Petersson. Non-adherence to drug therapy and drug acquisition costs in a national population--a patient-based register study. *BMC Health Serv. Res.*, 2011; **11**:
326. doi: 10.1186/1472-6963-11-326.
55. P Dilokthornsakul, N Chaiyakunapruk, P Nimpitakpong, et al. Understanding medication oversupply and its predictors in the outpatient departments in Thailand. *BMC Health Serv. Res.*, 2014; **14**: 408. doi: 10.1186/1472-6963-14-408.
56. M Yang, JC Barner, J Worchel. Factors related to antipsychotic oversupply among Central Texas veterans. *Clin. Ther.*, 2007; **29**(6): 1214-1225. doi:
10.1016/j.clinthera.2007.06.013.

57. M Valenstein, LA Copeland, FC Blow, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med. Care*, 2002; **40**(8): 630-639. doi: 10.1097/00005650-200208000-00002.
58. KT Stroupe, MD Murray, TE Stump, et al. Association between medication supplies and healthcare costs in older adults from an urban healthcare system. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2000; **48**(7): 760-768. doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb04750.x.
59. N Chaiyakunapruk, A Thanarungroj, N Cheewasithirungrueng, et al. Estimation of financial burden due to oversupply of medications for chronic diseases. *Asia Pac. J. Public Health*, 2012; **24**(3): 487-494. doi: 10.1177/1010539510385221.
60. B Balkhi, M Alwhaibi, N Alqahtani, et al. Oral antidiabetic medication adherence and glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional retrospective study in a tertiary hospital in Saudi Arabia. *BMJ Open*, 2019; **9**(7): e029280. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029280.
61. K Andersson, A Melander, C Svensson, et al. Repeat prescriptions: refill adherence in relation to patient and prescriber characteristics, reimbursement level and type of medication. *Eur. J. Public Health*, 2005; **15**(6): 621-626. doi: 10.1093/eurpub/cki053.
62. CT Thorpe, H Johnson, AL Dopp, et al. Medication oversupply in patients with diabetes. *Res. Social Adm. Pharm.*, 2015; **11**(3): 382-400. doi: 10.1016/j.sapharm.2014.09.002.
63. Y Okumura, S Shimizu, T Matsumoto. Prevalence, prescribed quantities, and trajectory

- of multiple prescriber episodes for benzodiazepines: A 2-year cohort study. *Drug Alcohol Depend.*, 2016; **158**: 118-125. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.11.010.
64. H Kinoshita, Y Kobayashi, T Fukuda. Duplicative medications in patients who visit multiple medical institutions among the insured of a corporate health insurance society in Japan. *Health Policy*, 2008; **85**(1): 114-123. doi: 10.1016/j.healthpol.2007.07.003.
65. SE Andrade, KH Kahler, F Frech, et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 2006; **15**(8): 565-574; discussion 575-567. doi: 10.1002/pds.1230.
66. JA Cramer, A Roy, A Burrell, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*, 2008; **11**(1): 44-47. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x.

発表論文リスト

- (1) Junko Tomida, Tomoji Yoshida, Shoichi Senda, Tsugumichi Sato, Akira Nakatsuma, and Naomi Iihara
Statin Persistence and Adherence among Older Initiators: A Nationwide Cohort Study Using the National Health Insurance Claims Database in Japan
Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2023, Aug;32(8):873-885. DOI: 10.1002/pds.5622 (第三章)

- (2) Junko Tomida, Tsugumichi Sato, Tomoji Yoshida, Shoichi Senda, Akira Nakatsuma, and Naomi Iihara
Statin, Ezetimibe, or Fibrate Initiation and Subsequent Use for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases among Japanese Patients Aged ≥ 55 Years: A Nationwide Cohort Study
Biol Pharm Bull, 2023, 46(11):1548-1557. DOI: 10.1248/bpb.b23-00336. (第四章)

- (3) Junko Tomida, Chihiro Wasa, Masahiro Hirata, Mao Ichihara, Tetsushi Kawazoe, and Naomi Iihara
Quantification of Oversupply of Chronic Disease Medications among Patients Aged ≥ 55 years in Japan
Biol Pharm Bull, 2024;47(6):1128-1135. DOI: 10.1248/bpb.b24-00153. (第五章)

- (4) Junko Tomida, Chihiro Wasa, Ramune Jacobsen, Joo Hanne Poulsen Revell, Ai Fujii, and Naomi Iihara
Associated Factors and Causes of Chronic Disease Medication Oversupply
Biol. Pharm. Bull. 2024;47(12):2032–2040. DOI: 10.1248/bpb.b24-00551. (第五章)

謝辞

本論文の執筆に際し、終始丁寧なご指導と暖かいご理解とご支援を賜り、研究の道を標していただいた本学医療薬学講座 教授 飯原なおみ先生に心から深く御礼申し上げます。

本論文をまとめるにあたり、貴重なご意見と励ましをいただき、病院勤務時代には薬剤師に求められる研究能力について説いてくださった本学医療薬学講座 教授 芳地一先生に厚く御礼申し上げます。また、多大なご指導とご助言を賜りました本学生薬・天然物化学講座 教授 代田修先生、本学生体防御学講座 講師 小林隆信先生に心より感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、貴重なご意見を賜りましたコペンハーゲン大学 Faculty of Health and Medical Sciences 准教授 Ramune Jacobsen 先生、Sønderjylland 大学病院 The Hospital Pharmacy Research Unit 准教授 Joo Hanne Poulsen Revell 先生に深く感謝いたします。そして、適切なアドバイスと英語翻訳に際し多大なご助力をいただきましたボストン・カレッジ Lynch School of Education and Human Development 和佐千紘先生に心から感謝いたします。

本研究のデザインや解釈について明確なご助言を賜りました東京理科大学薬学部 教授 佐藤嗣道先生、病態や疾患の分類についてご指南くださった医師 千田彰一先生、膨大なデータ解析をサポートして下さった本学保健福祉学部 教授 吉田知司先生に心より御礼申し上げます。医療分野におけるリアルワールドデータ研究の在り方や研究人材育成についてご教授いただきました香川大学医学部附属病院 医療情報部 教授 横井英人先生に深く感謝いたします。

本研究において、医療者と患者の両視点から貴重なご意見をくださった本学医療薬学講座 准教授 川添哲嗣先生、本学衛生薬学講座 講師 中妻章先生に深く感謝いたします。本研究の解析に協力して下さった芳山千代氏と、研究室の学生諸氏に心より感謝

申し上げます。

研究生活において、研究者、教育者としての姿勢を示していただき、常に温かく励ましてくださった本学薬物動態学講座 教授 加藤善久先生、本学医療薬学講座 教授 河崎陽一先生に心より感謝いたします。また、ここには書ききれませんが、日頃より多大なご指導とご鞭撻を賜りました本学香川薬学部の先生方に心より厚く御礼申し上げます。

最後に、これまで医療者、研究者として学びを続ける姿を示してくれた父と、私の健康を常に気遣いサポートしてくれた母に感謝いたします。そして、常に私の可能性を信じ、尊重し、励ましてくれた夫と3人の子供たちに心から感謝いたします。

皆様のご支援に心より御礼申し上げます。

2025年 早春