

ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩処方の不適切処方改善に
おける薬剤師の処方監査の効果

Impact of Pharmacists' Audit on Improving the Quality of Prescription of
Dabigatran Etxilate Methanesulfonate

平成25年度入学

清水 哲平 (Shimizu, Teppei)

指導教員

越前 宏俊

目次

	ページ
序論	1
方法	6
結果	10
考察	13
結論	18
謝辞	19
参考文献	20
図表	23

序論：

脳血管障害は 65 歳以上の高齢者の死因においてがん、心疾患、肺炎に次いで第 4 位にある重要な疾患である。その中で人口の高齢化に伴う心房細動罹患率の増加により、左心房内に形成された血栓が遊離して脳血管に塞栓性病変を生じる心原性脳塞栓が原因として問題となっている。80 歳以上の高齢者に限定すると、心原性脳塞栓症は脳血管障害では第一位の頻度を占める。さらに、心原性脳塞栓症は、原因となる血栓サイズがアテローム性梗塞よりも大きく重症の脳梗塞を生じるため、他の病態による脳梗塞よりも死亡率が高い特徴がある (Fig. 1)。このため、心房細動を基礎病態とする心原性脳塞栓症の予防が注目されている。

ワルファリンは本邦において 50 年以上の歴史を持つ薬物であり、脳塞栓症の原因となる非弁膜症性心房細動においては現在においても最も広く用いられている。ワルファリンの代謝にはシトクロム P450 の CYP2C9 が主に関与し、作用発現においてはビタミン K エポキシド還元酵素である VKORC1 が関与している。これらの酵素にはいずれも遺伝子多型があるため、変異アレルの組み合わせによりワルファリンの維持投与量に 10 倍以上の個人差を生じることが知られている。さらに、ワルファリン投与量が薬物動態・動力学の個人差に合わせて設定された後に、追加された併用薬により CYP2C9 阻害が生じ、効果の増強による出血などの有害事象に繋がったり、酵素誘導により効果が減じることも知られている。このような問題に対しては、ワルファリンの代替となる薬剤が存在しなかったため抗凝固効果を指標としてワルファリン投与量の調節により対処してきた。

上記の問題は 2011 年に本邦初の直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) が登場して解消の方向に向かいつつある。いずれの DOAC も発売前の臨床第三相試

験において抗凝固効果と副作用の両面でワルファリンに対して非劣勢であるか、優位である事が示された。本邦の抗凝固薬においてはいまだにワルファリンの処方が最多¹⁾ではあるものの、少しずつ DOAC 使用率が増加してきている現状である。ワルファリンの場合はプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) を測定することで治療効果指標である血液凝固能のモニタリングが可能となるが、DOAC は原則治療効果のモニタリングの必要は無いと言われている。効果がモニタリングできるという点においてはワルファリンの方が心理的に安心して使用できるかも知れないが、Deitelzweig ら²⁾によるとワルファリンの治療効果を定期的にモニタリングされていない患者が 19.8%存在し、モニタリングされているものの PT-INR が 2.0~3.0 の治療域に入っている患者はわずかに 38.1%、さらに 3 か月以内に服薬を中断した患者は 12.3%であったと報告している。このように理想と実臨床では大幅な乖離が見られる状況である。ダビガトランの臨床第三相試験である RE-LY³⁾の結果や実臨床における適正使用状況を鑑みると DOAC は患者個別の治療効果の振れ幅は小さくワルファリンと比較して安全性が高いと思われるが、DOAC の導入時における用量設定にはやや複雑なプロセスがあり、DOAC の種類によっては消失過程の大半が腎である薬物も存在し、その場合は効果の増減に腎機能の影響を大きく受ける事となる。

本邦初の直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) であるダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (以下、ダビガトラン) は非弁膜症性心房細動患者における塞栓性合併症の発症予防薬として 2011 年に日本市場に導入された⁴⁾。ダビガトランは、ワルファリンがビタミン K の拮抗作用により凝固因子の活性化を阻害するのに対してトリプシン様セリンプロテアーゼによりフィブリノゲンをフィブリンに変換するトロンビン分子に直接作用し、血液凝固カスケード

の最終段階で凝固反応を阻害する。ダビガトランエテキシラートはプロドラッグであり、消化管吸収後にエステラーゼによりダビガトランに変換され活性を發揮する。そのアシルグルクロン酸抱合体も活性体であり両者ともに腎消失が主要な消失経路である。上記の体内動態および薬理学的特性からダビガトランの抗凝固効果はワルファリンとは対照的にビタミン K 摂取の変動に影響されず、シトクロム P450 による薬物相互作用や薬物代謝酵素の遺伝子多型による影響を受けない⁵⁾。さらに抗凝固作用の定期的なモニタリングは必要ないとされている。この点でダビガトランはワルファリンと比較して服薬管理の煩雑さが軽減された薬剤といえる。しかしながら、ダビガトランの薬物消失過程において、未変化体および活性のある抱合代謝体の約 80%は腎から排泄され、さらに本剤は P-糖タンパク質の基質であるため、腎機能障害や P-糖タンパク質の阻害薬存在下においてはダビガトランの血中濃度が上昇する可能性がある。また、本邦と諸外国ではダビガトランの年齢および腎機能による用法・用量設定が異なっている(Fig.2)。

本邦においては諸外国よりも年齢や腎機能指標が厳しく見積もられており、その影響を受けて減量が必要な症例や投与禁忌となる症例が増えてくる可能性がある。本邦においてダビガトランの添付文書には 6 つの投与禁忌項目、4 つの用量減量項目やワルファリンからのダビガトランへの切り替え時における凝固能指標の基準などがあり、用量設定においては一般的な処方薬よりも複雑であり、他の DOAC と比較しても必ずしも単純であるとは言えない。特に、日本の添付文書では、諸外国と比較しても腎機能による用量調節基準が年齢により異なるため複雑であり、医師による処方に誤りが生じやすいことが指摘されている。実際、ダビガトラン発売後約半年間に 81 名の大出血と、うち 5 名の死亡例が報告されたため緊急安全性情報（ブルーレター）が発出された。

投与量の減量が必要な症例において特段の理由がないのに減量されていない場合や処方禁忌であるのに処方されている場合、または減量の必要がない症例において特段の理由がないのに減量されている場合、これらを不適切処方とみなすことができる。これらの不適切処方は通常薬剤師の処方監査によって発見され、医師にフィードバックされた上で処方変更が行われるものであるが、すべての不適切処方が薬剤師によって発見されるとは限らない。実臨床における薬物の不適切処方を調査した研究は散見されるが、これらに共通していることは調査対象となった処方箋における不適切処方の割合は少なくなく、また多くの調査では不適切処方を薬剤師やその他医療関連職種が発見し交付前に未然に防ぐことができた事例を報告していることであり、是正されることなく投与された不適切処方の件数については殆ど報告されていない。ダビガトランにおいても適正使用方法に照合した場合の不適切処方の処方頻度は低くはない可能性があるが、我々の知る限り、ダビガトランの不適切処方の頻度を調査した報告は国内では見られていない。

薬剤師の処方監査が将来的に薬物有害反応（adverse drug reaction: ADR）に発展しうる潜在的な不適切処方（potentially inappropriate medication: PIM）の発生を減少させた報告はアメリカやヨーロッパなどで散見されており、医療安全性や薬物治療における患者アドヒアランスを改善させ、最終的に患者の生活の質（QOL）を改善させたと報告されている^{6,8)}。日本において処方過誤を含む全般的な医学的過誤や薬剤師の介入によって未然に防ぐことができた事例に関する報告があるが^{9,10)}、DOAC に関しては薬剤師による処方監査が不適切処方を減少させているかは不明である。また国内の一般診療におけるダビガトランの不適切処方の頻度とワルファリンの不適切処方の頻度を比較およびダビガトランの適正使用の実態を諸外国と比較した報告は無い。さらに薬剤師による

ダビガトランの処方監査と不適切処方是正との関連性やダビガトランの処方監査におけるカルテ情報参照の有効性を調査した報告も見られていない。そこで薬剤師による処方監査を受けたダビガトラン処方箋の再監査により、日常診療における同薬の適正処方割合と薬剤師の日常的処方監査の実施環境が最終的な不適切処方排除効率に与える影響を院内および院外処方箋の調査により明らかにすることを目的とした。さらにダビガトラン服用患者の追跡調査を行い、不適切処方と出血や脳梗塞などの有害事象の頻度の関係を調査する事、ダビガトラン以外の併用薬と出血との関係性を明らかにすること、本研究のダビガトランの不適切処方割合を諸外国の報告と比較する事を目的とした。

方法：

本研究は脳神経外科、循環器内科、神経内科を診療科とする東京都八王子市にある北原国際病院（許可病床数：110床）の電子カルテを使用して行った後方的観察研究である。本院ではリハビリ施設と連携して多数の心原性脳塞栓症例を扱っている。本院では入院患者に関しては病院薬剤師が常に電子カルテ上の患者情報、検査値、病歴をもとにした処方監査を行っており、不適切な処方が発見された場合は薬剤師が処方医にフィードバックする事で処方の修正が処方医によって必要に応じて行なわれる。対照的に外来患者においては厚生労働省の医薬分業政策に則ってすべての外来処方を院外処方箋として発行しており、外来患者のダビガトラン処方については病院薬剤師ではなく保険薬局の薬剤師が主に患者の服薬指導を通じて得た医療情報に基づいて処方監査を行っている。そのため、ダビガトランの日常的な処方監査は、院内処方箋に対しては病院薬剤師6名が行い、院外処方箋については調剤薬局に所属する薬剤師が行っていた。

調査対象は、ダビガトランの院内および院外処方に関係した上記全科の医師の処方で、ダビガトランが初めて処方された入院および外来患者の処方箋に関する電子カルテ情報を用いて処方の再監査を実施した。調査期間は2011年3月から2014年2月までの3年間で、外来診療時または入院後にダビガトランが導入された全ての患者の電子カルテを調査した。研究デザインとしては電子カルテを用いた後ろ向きコホート研究で、処方の再監査は薬剤師1名が実施した。

本院に他医療機関から紹介受診される患者もいたが、本院来院以前にダビガトラン治療が導入された事が判明した患者は解析から除外した。本研究の調査期間に先立ち、ダビガトラン導入前には病院薬剤師が医局の医師に対して年齢が70歳以上では減量となること、腎機能は日本腎臓学会による推算糸球体濾過

量 (eGFR)¹¹⁾ではなく Cockcroft-Gault 式 (CG 式) によるクレアチニンクリアランス (CLcr) で測定し、CLcr や併用薬などによって投与禁忌となることや用量減量が必要となること、ワルファリンからの切り替え時には凝固能指標である PT-INR をチェックし、PT-INR が 2.0 未満となつてからダビガトランの投与を開始しなければならない事などの情報提供を医局会で実施した。それとともにダビガトランの医薬品情報も医局に文書として回覧した。ダビガトランは腎機能により投与量の減量が必要な薬物であるが、その腎機能は CLcr で評価する事となつており、この時の CLcr は CG 式を用いて推定 CLcr を算出する事となっている。電子カルテでは血清クレアチニンが測定されている場合は自動的に eGFR も計算され表示されるので、医師自身が計算する必要は無かったが、CLcr は自動では計算されないため、各診察室には CG 式のノモグラムを常備していた。CLcr および eGFR の計算方法については Fig.3 に記した。

入院患者に関しては電子カルテから臨床情報を得ることによってチェックリスト (Table 1) に沿って病院薬剤師が処方監査を行っていた。チェックリストはプラザキサ® (ダビガトラン) の添付文書に基づいているが、今回は通常入院患者にしか用いられない非経口投与の抗凝固薬 (未分画ヘパリンなど) からダビガトランへの切り替えに関する不適切処方については除外した。外来患者に関しては院外処方箋を発行していたため、保険薬局薬剤師が患者に問診を行うことによって得られる情報を用いて処方監査を行っていた。全ての疑義照会は処方医に対して行われ、必要に応じて処方医によって適切に変更された。

本研究では全てのダビガトラン導入時の処方を後方視的に再監査し、臨床現場で行う処方監査における監査エラー発生割合について外来処方と入院処方を比較した (Fig.4)。監査対象となった処方箋は、疑義照会により処方医師にフィードバックされ、訂正された最終的な処方箋である。主要評価項目はダビガトラン

の添付文書に照らし合わせたときの不適切処方割合である。不適切処方の判定方法は Table 1 に示した。副次的評価項目はダビガトラン開始後 1 年までの出血事象および脳梗塞の発生頻度である。どちらの評価項目についても入院患者および外来患者に関して評価された。

本研究は北原国際病院の倫理委員会の承認を得た上で行われた（第 15 号）。またヘルシンキ宣言を遵守し、さらに厚生労働省の「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」¹²⁾に従い個人情報の収集・保管を行なった。

本研究では腎機能は可能であれば添付文書での推奨通りにクレアチニンクリアランス(CLcr)を用いて評価した。しかしながら患者の体重情報が得られない場合は eGFR を代替指標として用いた。入院患者についてはダビガトランが初めて処方される 1 週間以内の血清クレアチニンで腎機能进行评估し、外来患者については過去 3 ヶ月以内とした。これらの期間内に血清クレアチニンが測定されていない場合は、腎機能を参照せずにダビガトランの処方が行われたとみなし、不適切と判定した。全ての疑義照会は処方医に対して行われ、必要に応じて処方医によって適切に変更された。

本研究では電子カルテを用いて適応症やダビガトランと併用禁忌となる薬剤（イトラコナゾール経口薬）、ダビガトランを減量すべき併用薬について調査した。また上部消化管出血や上部消化管潰瘍の既往歴についても電子カルテを用いて調査した。本研究では出血や脳梗塞に至った症例が無いか、ダビガトラン開始後、最大 1 年まで追跡調査した。患者がダビガトランを中止したり、何らかの理由で本院に通院しなくなった場合は観察できる期間の情報を収集し、そこまですを追跡期間とした。本院でダビガトランが開始された後に本院系列クリニックに紹介されているケースも追跡した。本院や系列クリニックを含め 1 度しか

通院しなかった患者は副次的評価項目の解析から除外した。出血症例については、出血傾向となりうる経口併用薬（ステロイド薬、SSRI、非ステロイド性抗炎症薬、抗血小板薬）による出血傾向との関連性も検討し、出血の重症度については RE-LYstudy³⁾と同様に、Hb の減少が 2.0g/dL 以上、2 単位以上の輸血の施行、危機的な部位や臓器の症候性出血が起きた場合は **major bleeding** として扱い、その他の微小な出血は **minor bleeding** として扱った。さらに出血や脳梗塞に至った症例については不適切処方との関連性を検討した。また、処方医により不適切処方に差が生じていないかを調査した。本研究の文献調査については Medline データベースおよび医中誌データベースを用いて行った。

統計学的解析：主要評価項目および副次的評価項目は Fisher の直接確率検定を用いて行なった。患者属性については連続変数は Student の t 検定、男女比についてはカイ 2 乗検定を用いた。割合のデータについては 95%信頼区間とオッズ比を計算した。p 値が 0.05 未満であれば統計学的に有意と判定した。統計解析には JMP (version 11.0 SAS Institute Inc., NC, USA)を用いた。

結果：

プロトコールに従った調査で外来患者 137 名、入院患者 101 名のデータを収集した。そのうち 6 名の外来患者と 4 名の入院患者は本院でダビガトランを開始になる前に他の医療機関での処方があったことが判明したため主要評価項目の解析から除外した。最終的に外来患者 131 名、入院患者 97 名が主要評価項目の解析対象となった (Table 2)。ダビガトラン開始からの平均追跡期間は 197 日 (範囲：3-365 日) であった。そのうち 7 名の外来患者は 1 度しか来院されなかったためアウトカム評価ができず、主要評価項目の解析対象とはしたが、副次的評価項目の解析対象からは除外した。

外来患者および入院患者の基本データおよび臨床検査値についてはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) と血清クレアチニン、eGFR では両群ともに基準範囲内ではあったものの有意差が見られた (Table 2)。後方視的調査特有の限界があり、いくつかの患者基本データは不完全であった。身長は外来患者 84/131 名 (64%)、入院患者 20/97 名 (21%) で不明であり、体重は外来患者 80/131 名 (61%)、入院患者 17/97 名 (18%) で不明であった。

観察期間中に本院でダビガトランが導入された 228 名のうち 174 名 (外来患者 88 名、入院患者 86 名) の処方は適切であった。結果として不適切処方の割合は外来 33%、入院 11% と有意に差が見られた ($p < 0.001$) [オッズ比 3.8、95%CI : 1.8-7.9] (Table 3)。また、全体では不適切処方割合は 24% であった。

ダビガトランの処方再監査の結果は Table 3 に詳細を記載した。臨床適応は外来、入院ともに全員が適切であった。投与禁忌については 2 名の外来患者が $CL_{Cr} < 30\text{mL}/\text{min}$ での処方であったが入院患者では見られなかった。事例数が少ないため入院患者との統計的比較では有意性は見られなかった。P 糖タンパク阻害薬であるベラパミルをダビガトランと併用する際にはダビガトランの用

量を低用量（110mg b.i.d.）にするようダビガトランの添付文書では推奨されているが、ダビガトランの用量を減ずる事無く外来で 7 名、入院で 3 名処方されていた。また 5 名の外来患者および 1 名の入院患者が特段の理由無くダビガトランが低用量で処方されていた。その他、外来では腎機能を測定せずに投与開始している症例が 1 例あった。さらに、抗凝固療法をワルファリンからダビガトランに切り替える際には、ワルファリンによる抗凝固効果が PT-INR として 2.0 未満に低下したことを確認してから、ダビガトランの投与を開始することとなっているが、この基準に逸脱している処方箋は外来で入院より多い傾向が危険率 0.053 で観察された。

本研究では全ての解析対象者に対して副次的評価項目である出血事象および脳梗塞事象を調査した。出血事象は外来患者 124 名中 9 名（7.3%）、入院患者 97 名中 8 名（8.2%）に見られたが両群間での有意差は見られなかった (OR 0.9, 95% CI 0.3-2.3)。また脳梗塞も外来患者 124 名中 1 名（0.8%）、入院患者 97 名中 1 名（1%）と有意差は見られなかった (OR 0.8, 95% CI: 0.1-13) (Table 4)。脳梗塞と画像によって判定された患者は全て発症後 24 時間以内に本院に入院となっていた。これらの処方情報のうち脳梗塞となった外来処方は適切処方であったが入院処方では上部消化管出血の既往があるにも関わらず 150mg の 1 日 2 回投与となっており不適切と判定された。結果としてこの患者は 110mg の 1 日 2 回投与を受けるべきであった。観察期間中に用量の減量は 13 例で行なわれた。これらのうち 2 名は観察期間中に小出血を起こしたことに起因するが、残りについては電子カルテ上からは明らかな減量理由が判定できなかった。出血イベントはいずれも minor bleeding で、major bleeding と判定された症例は無かった。これら出血および脳梗塞症例のうち不適切処方では 1 例で過量投与による軽度な出血が入院群に 1 名見られた。また、出血事象とダビガトラン以外に出血を生じ

る可能性のある併用薬の影響についても検討したが、関連性は見られなかった (Table 5)。

ダビガトラン処方に関係した医師の不適切処方割合が異なる可能性を検討したところ外来診療に関係した非常勤医師の他は、どの医師も外来と入院患者両方に処方を行っており、医師間での不適切処方頻度には統計的な有意差は認められなかった (Table 6)。

考察：

日本での医薬分業の推進によって外来処方の院外処方箋発行割合は 70%を超え、特に病院においては 75%を超えており、いずれも年々増加の一途を辿っている¹³⁾。その結果として病院薬剤師は外来患者の調剤よりも入院患者の薬学的ケアにより深く関わるようになってきている。本研究ではダビガトランの不適切処方頻度が外来患者 (33%) よりも入院患者 (11%) において有意に少ないことを明らかにした ($p < 0.001$)。病院薬剤師はさまざまな情報を電子カルテ上から得ることができるが、外来患者では保険薬剤師が主に患者への服薬指導から情報を得るに過ぎない。この違いが不適切処方の割合が 2 群間で異なった理由と推測される。このように、特に投与禁忌や腎機能や年齢、その他併用薬による用量減量指示のある薬剤の院外処方箋に対する処方監査は患者個別の医療情報を容易に閲覧できる病院薬剤師が有利であるといえる。2015 年の日本病院薬剤師会の報告によると、外来患者の院外処方箋に病院薬剤師が関与しているのは 46%の病院に過ぎない¹⁴⁾。

患者年齢における処方監査の質については 70 歳以上の減量規定の逸脱に関して、外来患者では 18% (14/77) と入院患者 4% (2/56) と比較して有意に高かった ($p < 0.05$) (Table 3)。観察された年齢による不適切処方頻度の違いが保険薬局薬剤師と病院薬剤師の能力の違いによるものとは言えないが、院外処方においては患者基本情報については詳細に提供される事が望ましいと考える。

ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は腸管から吸収後にすみやかに脱エステル化を受け活性型のダビガトランになりその約 80%は尿から排泄される。結果としてダビガトランの投与量の適正化には腎機能が重要である。本院の電子カルテシステムでは血清クレアチニンが測定されていれば自動的に eGFR が表示される仕組みになっている。電子カルテを細かく調査したが医師

によって CLcr が記載された例は見られなかったため、処方医から薬剤部に投与量の確認をされていない症例については、多くの場合は腎機能を eGFR または血清クレアチニンで評価していたと推測している。添付文書では腎機能は CLcr で評価する事が推奨されているが、2名の外来患者では CLcr < 30mL/min であったがダビガトランが処方されており、腎機能に関するカルテ記載は見られなかった。それら2名は97歳男性で体重54kg および88歳女性で体重36kg、eGFRは38 mL/min/1.73m²と51 mL/min/1.73m²であった。ダビガトラン処方量はそれぞれ75mg b.i.d.、110mg b.i.d.であった。CLcrは特に高齢者や低体重患者では注意深くモニターされなければならない。本研究では対象患者のうち体重が測定されていた患者（外来50名、入院80名）については平均的な体重であればeGFRとCLcrが良好な相関(r=0.72, p<0.001)であったことを確認しているが、低体重や筋肉量の少ない高齢者の症例ではeGFRはCLcrよりも高く見積もってしまう可能性がある。対照的に入院患者でCLcr < 30mL/minが無かった事は薬剤師による処方監査の質に起因しているかもしれない。中等度の腎機能障害（CLcr 30~50 mL/min）患者については適切な減量できていなかったのは外来患者は0%であったのに対し入院患者は7%であった。しかしこれらは両群間に有意差は見られなかった。

日本と諸外国における減量基準に関係する年齢と腎機能の基準（Fig.2）を比較すると、まず腎機能に関しては、日本と英国はCLcr < 30mL/minで投与禁忌だが、米国では15-30mL/minでは減量した投与が可能となっている。また、年齢に関しては、日本の添付文書は最も慎重で、たとえCLcrが50mL/min以上であっても、70歳以上の患者では減量しなければならない。英国と米国はより年齢制限に対しては減量指示が緩いと言える。従って、日本では70歳以上の高齢者のダビガトラン処方の際には年齢と腎機能の両方を考慮して行う複雑

な処方指示となっていることは原因の考察において考慮すべき事項であると考
えた。

我々が収集できた7つの先行研究¹⁵⁻²¹⁾でダビガトランに関する潜在的不適切
処方の実臨床における調査が世界各地で行なわれている (Table 7)。本研究と先
行研究から得られたデータは不適切処方と判定するための基準がそれぞれ異な
るため直接比較は難しい。それにも関わらず、4つの研究^{15-17,21)}はダビガトラ
ンの潜在的不適切処方割合もしくは不適切処方割合は本研究の入院患者に対す
るそれと類似していた (2.0-31.2%)。対照的に他の3つの研究¹⁸⁻²⁰⁾は不適切処
方割合はかなり大きな数値 (34.1-51.1%) となっている。そのうち2つの研究
¹⁹⁻²⁰⁾は MAI という判定基準を使っていた。これは10の基準 (indication, choice,
dosage, modalities and practicability of administration, drug-drug interactions, drug-
disease interactions, duplication, duration and cost-effectiveness) を基に判定される。
もう1つの研究¹⁸⁾ではP糖タンパク阻害薬(systemic azole antifungals, macrolide
antibiotics, HIV protease inhibitors, cyclosporine, dronedarone, tacrolimus, verapamil,
amiodarone and quinidine)との併用だけでなく出血リスクのある薬剤(non-steroidal
anti-inflammatory drugs, selective serotonin re-uptake inhibitors, oral corticosteroids)と
の併用も不適切処方の判定に用いられていた。これら3研究と本研究での不適
切処方割合の矛盾は薬剤の不適切処方の判定基準の違いに起因するものと思わ
れた。出血合併症発生頻度に関しては本研究のデータ (7.7%) は先行研究の報
告の範囲内 (3.8-43.7%) に留まっている。ひとつの先行研究¹⁸⁾のみ値が高いが
理由は不明確であった。

さらに、ダビガトランとワルファリンの適正処方発生頻度を比較している先
行研究についてはトルコの1報告²⁰⁾のみで、ダビガトランの不適切処方頻度は
47%であるに対してワルファリンは83%であった。ダビガトランの不適切処方

の数値は本研究のデータよりやや高い程度であった。また、ワルファリンの不適切処方頻度はアメリカの 8380 人を対象とした報告²⁾で約 70%でありトルコでの研究とほぼ一致していた。以上より断定はできないものの、本邦においてもダビガトランの方がワルファリンよりも不適切使用頻度は低いと推測された。

薬剤師の調剤過誤の頻度に関する報告は散見されるが、薬剤師の処方監査過誤(見逃し)の頻度に関しては殆ど報告が無い。本研究では従来の日常的な処方監査を再監査し入院患者において 11% (11/97) のダビガトラン処方に関する最終的な処方箋における不適切処方があった。Beex-Oosterhuis ら²²⁾は 57 の医療機関で意図的に潜在的な不適切処方を混ぜたダミーの処方箋を使い調査を行なった。そこでは薬剤師の処方監査で潜在的な不適切処方を平均 41%見逃していたと報告している。処方監査過誤は薬剤によって異なるので、ダビガトランの報告と他の薬剤で同等に比較することは難しい。しかしながら薬剤師の処方監査過誤が稀なわけではなく改善の余地があると考えている。この点について Kuo ら²³⁾の研究は興味深く、アメリカでの 779 の薬剤処方過誤のうち 58%は患者に到達したと報告している。

近年、新薬の許認可には効果の最大化と毒性の最小化のために大規模臨床試験が必要とされている。結果として新薬が市場に出るまでに投与禁忌や特定集団の用量指示、相互作用を避けるための併用薬情報など処方上の注意に関する大量の情報が付随するようになっている。例えば他の DOAC もそれぞれ年齢、体重、腎機能などで異なる指示になっている^{24,25)}。実際に処方医にとって用法・用量はより複雑になってきており全ての新薬の処方情報に応じる事は困難となってきた。この点で本研究はより先進的な薬剤師の介入が薬物治療の側面から重要であるといえる。処方情報や個人の情報にリンクしたアラート機能を持つ電子処方システムの導入が理想的であるかもしれない。Westbrook ら²⁶⁾は e-

prescribing system のようなシステム導入が処方エラーを減少させ重篤な有害事象を減らしたと報告している。Diaz ら²⁷⁾は e-prescribing system の導入で不適切処方を 35%から 14%に減少したと報告している。

本研究では後方視的デザインのためいくつかの限界がある。第一に、データ収集が不完全で欠損値があることである (Table 2)。第二に不適切処方頻度の比較が外来患者と入院患者で行なわれており患者のランダム化が無いことバイアスとなっているかもしれない。さらに塞栓または出血イベントに関して外来患者群と入院患者群で何らかの差を出すためには追跡調査の平均 197 日では検出力不足であり、今後期間や多施設共同での研究が行なわれる必要がある。本研究では既に薬剤師が処方監査を行った処方についての再監査を電子カルテ情報を用いて行ったため、最終的な不適切処方の発生原因が、医師の不適切処方を薬剤師が監査で見逃したため患者に交付されたものか、薬剤師が監査で疑義照会をしたものの医師が承認しなかったためそのまま交付されたのかは区別する事ができなかった。これらの問題については、今後の前向き研究で答える必要がある。

結論：

入院患者のダビガラン初回処方に対する電子カルテを用いた薬剤師の処方監査は外来患者の院外処方と比較して不適切処方を有意に減少させた。ダビガランのような高リスク薬の適正処方の向上にはカルテ情報の利用が重要であり、医薬分業において高リスク薬の院外処方箋を発行する場合には処方箋に医療情報を添付するか、病院薬剤師も処方監査に関わることが有効である

謝辞

本研究の遂行ならびに本論文を作成するにあたり終始御指導、ご鞭撻をいただきました越前宏俊教授（明治薬科大学薬物治療学研究室）に心より感謝を申し上げます。

本論文の審査にあたりご指導を頂いた庄司優教授（薬効学研究室）、吉田久博教授（薬物体内動態学研究室）に深謝致します。

参考文献

1. Ministry of Health, Labour and Welfare. “NDB Open Data Japan.” <<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000139844.xlsx>> (cited on 31st, December, 2016).
2. Deitelzweig S. B., Lin J., Kreilick C., Hussein M., Battleman D., *Adv. Ther.*, **27**, 623-633 (2010).
3. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P. A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B. S., Darius H., Diener H. C., Joyner C. D., Wallentin L., Ezekowitz M. D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., *N. Engl. J. Med.*, **361**, 1139-1151 (2009).
4. Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., Tokyo, Japan, “Prescribing Information: PRAZAXA® capsules 75mg • 110mg, dabigatran etexilate methanesulfonate (JAN).” (2014).
5. Urooj F., Kulkarni A., Stapleton D., Kaluski E., *Clin. Cardiol.*, **39**, 739-746 (2016).
6. Fernandez-Llamazares C. M., Calleja-Hernández M. Á., Manrique-Rodríguez S., Pérez-Sanz C., Durán-García E., Sanjurjo-Sáez M., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **68**, 1339-1345 (2012).
7. Leape L. L., Cullen D. J., Clapp M. D., Burdick E., Demonaco H. J., Erickson J. I., Bates D. W., *JAMA*, **282**, 267-270 (1999).
8. Klotowska J. E., Kuiper R., van Kan H. J., de Pont A. C., Dijkgraaf M. G., Lie-A-Huen L., Vroom M. B., Smorenburg S. M., *Crit. Care.*, **14**, R174 (2010).
9. Sakuma M., Ida H., Nakamura T., Ohta Y., Yamamoto K., Seki S., Hiroi K., Kikuchi K., Nakayama K., Bates D.W., Morimoto T., *BMJ. Qual. Saf.*, **23**, 830-837

(2014).

10. Morimoto T., Sakuma M., Matsui K., Kuramoto N., Toshiro J., Murakami J., Fukui T., Saito M., Hiraide A., Bates D. W., *J. Gen. Intern. Med.*, **26**, 148-153 (2011).
11. Matsuo S., Imai E., Horio M., Yasuda Y., Tomita K., Nitta K., Yamagata K., Tomino Y., Yokoyama H., Hishida A., *Am. J. Kidney Dis.*, **53**, 982-992 (2009).
12. Ministry of Health, Labour and Welfare. "Guideline for appropriate handling of personal information for medical and healthcare professionals."
<<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/170805-11a.pdf>> (cited on 26th, October, 2016).
13. Ministry of Health, Labour and Welfare. "Statistics of Medical Care Activities in Public Health Insurance."
<<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa14/dl/gaikyo2014.pdf>> (cited on 31st, December, 2016).
14. The administration department of Japanese Society of Hospital Pharmacist., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **52**, 761-832 (2016).
15. Armbruster A. L., Buehler K. S., Min S. H., Riley M., Daly M. W., *Am. Health Drug Benefits.*, **7**, 376-384 (2014).
16. Simon J., Hawes E., Deyo Z., Bryant Shilliday B., *J. Clin. Pharm. Ther.*, **40**, 525-530 (2015).
17. Kimmons L. A., Kabra R., Davis M., Segars B. V., Oliphant C. S., *J. Pharm. Pract.*, **27**, 384-388 (2014).
18. McDonald C. J., Kalisch Ellett L. M., Barratt J. D., Caughey G. E., *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **24**, 399-405 (2015).
19. Larock A. S., Mullier F., Sennesael A. L., Douxfils J., Devalet B., Chatelain C.,

- Dogné J. M., Spinewine A., *Ann. Pharmacother.*, **48**, 1258-1268 (2014).
20. Basaran O., Filiz Basaran N., Cekic E. G., Altun I., Dogan V., Mert G. O., Mert K. U., Akin F., Soylu M. O., Memic Sancar K., Biteker M., *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, [Epub ahead of print] (2016 Nov 15).
21. Chowdhry U., Jacques A., Karovitch A., Giguère P., Nguyen M. L., *Can. J. Hosp. Pharm.*, **69**, 194-201 (2016).
22. Beex-Oosterhuis M. M., de Vogel E. M., van der Sijs H., Dieleman H. G., van den Bemt P. M., *Int. J. Clin. Pharm.*, **35**, 1188-1202 (2013).
23. Kuo G. M., Touchette D. R., Marinac J. S., *Pharmacotherapy*, **33**, 253-265 (2013).
24. Pfizer Japan Inc., Tokyo, Japan, “Prescribing Information: Eliquis® tablets 2.5mg • 5mg, apixaban (JAN).” (2016).
25. Daiichi Sankyo Co., Ltd., Tokyo, Japan, “Prescribing Information: LIXIANA® tablets 15mg • 30mg • 60mg, edoxaban tosilate hydrate (JAN).” (2016).
26. Westbrook J. I., Reckmann M., Li L., Runciman W. B., Burke R., Lo C., Baysari M. T., Braithwaite J., Day R. O., *PLoS. Med.*, **9**, e1001164 (2012).
27. Such Díaz A., Saez de la Fuente J., Esteva L., Alañón Pardo A. M., Barrueco N., Esteban C., Rodríguez I. E., *Int. J. Clin. Pharm.*, **35**, 1170-1177 (2013).

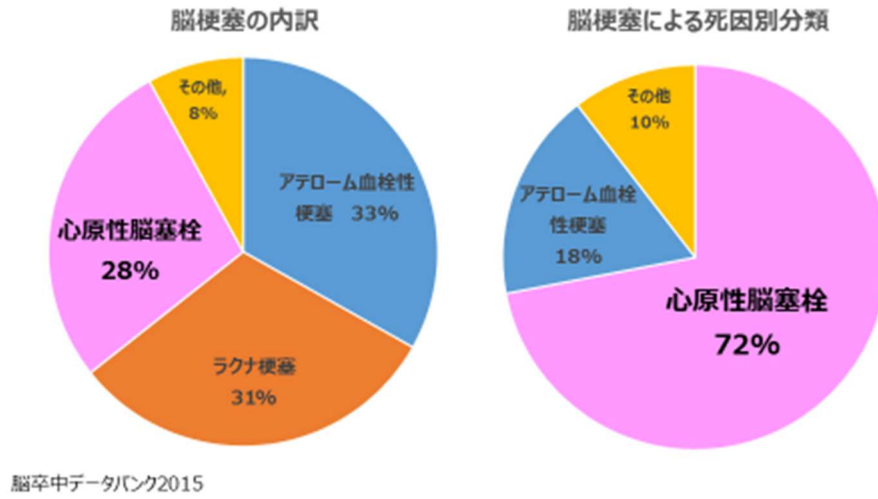
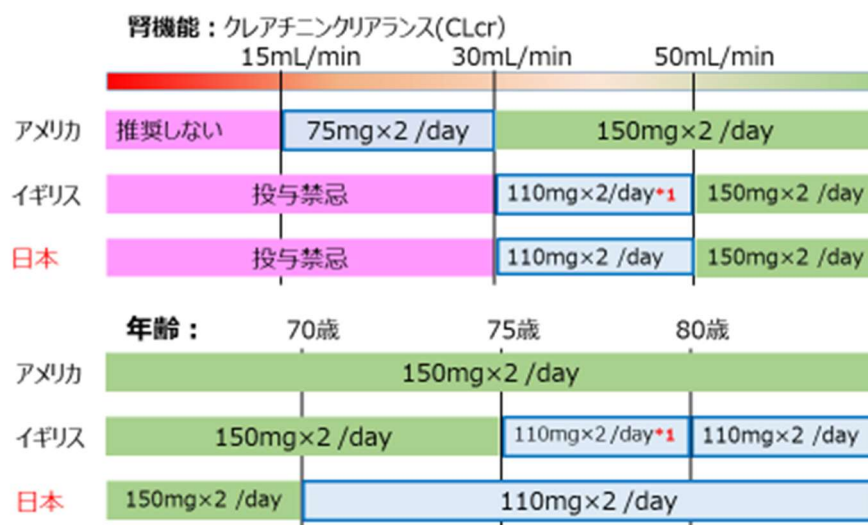


Fig. 1 高齢者の脳梗塞の病態と予後



*1 推奨は150mg×2 /day

Fig. 2 ダビガトラン減量に関わる腎機能・年齢基準の日本と諸外国との比較

予測クレアチンクリアランス (CLcr) (mL/min/body)

Cockcroft-Gault式 個別患者の薬物腎クリアランス評価

$$= \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清クレアチン値(mg/dL)}} \quad (\times 0.85 : \text{女性})$$

推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73 m²):

日本腎臓学会 慢性腎臓病(CKD)スクリーニング

$$= 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \quad (\times 0.739 : \text{女性})$$

Cr: 血清クレアチン値(mg/dL)

Fig. 3 腎機能の計算式

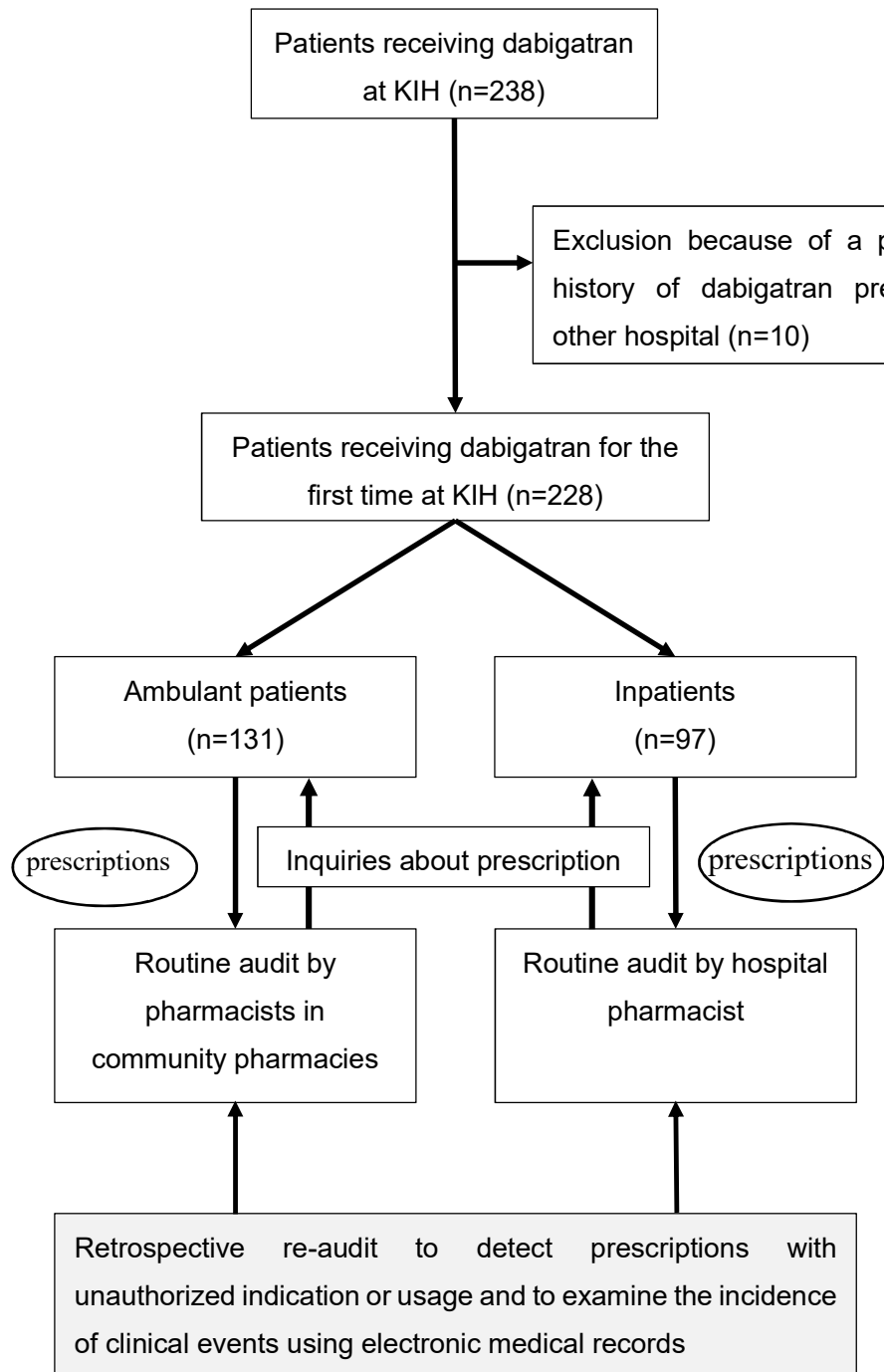


Fig.4 Design of the present study.

Table 1. An audit checklist for dabigatran prescription.

Descriptions in prescribing information	Criteria
Indication	<ul style="list-style-type: none"> • Prevention of strokes and systemic thromboembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation
Contraindications	<ul style="list-style-type: none"> • Severe renal dysfunction (CLcr < 30 mL/min or eGFR < 30 mL/min/1.73m²*) • Active bleeding or hemorrhagic diathesis • Clinical complications associated with high-risk of bleeding (cerebral hemorrhage) within 6 months • Concomitant indwelling of spinal or epidural catheter • Concomitant oral administration of itraconazole • History of serious hypersensitivity reaction to Prazaxa®
Instruction of dose reduction (300 mg/day to 220 mg/day)	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate renal dysfunction (CLcr 30–50 mL/min or eGFR 30–50 mL/min/1.73m²*) • Concomitant oral administration of P-glycoprotein inhibitors† • Age ≥ 70 years • Previous history of gastrointestinal bleeding
Instruction for timing of initiating dabigatran therapy after withdrawal of warfarin	<ul style="list-style-type: none"> • Dabigatran should be started after PT-INR decreases < 2.0

*According to the prescribing information of Prazaxa® [1] CLcr is recommended for evaluating renal function, but eGFR was used as an alternative when body weight was unavailable.

†Verapamil, amiodarone, quinidine, tacrolimus, cyclosporine, ritonavir, nelfinavir, saquinavir and others.

CLcr = creatinine clearance

Table 2. Characteristics of ambulatory patients and inpatients whose prescriptions of dabigatran were analyzed.

Variables	Ambulant patients (n = 131)	Inpatients (n = 97)	P value
Age (years)	71 ± 9	70 ± 12	NS
Male (%)	96 (73)	64 (66)	NS
ALT (IU/L)	22 ± 12	26 ± 22	NS
AST (IU/L)	25 ± 11	29 ± 17	0.01
ALP (IU/L)	242 ± 76	238 ± 80	NS
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.2 [130]	0.8 ± 0.3	0.04
eGFR (mL/min/1.73m ²)	64 ± 14 [130]	69 ± 18	0.03
CLcr (mL/min)	67 ± 25 [50]	71 ± 27 [80]	NS
Height (cm)	162 ± 10 [47]	161 ± 10 [77]	NS
Weight (kg)	61 ± 12 [50]	60 ± 13 [80]	NS
Body surface area (m ²)	1.6 ± 0.2 [47]	1.6 ± 0.2 [77]	NS
Numbers of concomitant medication	4.6 ± 3.5	4.2 ± 3.2	NS

Data are expressed as means ± SD. Numbers of patients whose data were available are given in brackets. Data without bracket indicate that data were available from all patients in each group. Statistical analyses were performed with the Student's t-test for continuous variables and with the Chi-squared test for gender ratio.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; NS, not significant

Table 3. Comparisons of the frequencies of inappropriate prescriptions of dabigatran between ambulant patients and inpatients

Checklist of appropriate prescriptions	Ambulant patients (n = 131)	Inpatients (n = 97)	P value
Overall (%)	43 (33)	11 (11)	< 0.001
Unauthorized indication	0	0	NA
Violation of contraindications			
eGFR < 30 mL/min/1.73m ²	0 [0]	0 [0]	NA
CLCr < 30 mL/min	2 [50]	0 [80]	0.15
Concomitant use with oral itraconazole	0	0	NA
Active bleeding or hemorrhagic diathesis	0	0	NA
History of complications associated with high-risk of bleeding (cerebral hemorrhage) in the latest 6 months	0	0	NA
Concomitant dwelling of spinal or epidural catheters	0	0	NA
History of serious hypersensitivity reaction to Prazaxa®	0	0	NA
Inappropriate dose selection in reference to age			
Overdose for patients ≥ 70 years (%)	14/77 (18)	2/56 (4)	<0.05
Underdose for patients ≥ 70 years (%)	2/77 (3)	1/56 (2)	NS
Overdose for patients < 70 years (%)	0/54 (0)	0/41 (0)	NA
Underdose for patient < 70 years (%)	3/54 (6)	0/41 (0)	NS
Non-compliance with the recommendations for dose reduction			
eGFR from 30 to 50 mL/min/1.73m ² (%)	2/22 (9)	1/10 (10)	NS
CLCr from 30 to 50 mL/min	0/11 (0)	1/15 (7)	NS
Past medical history of gastrointestinal bleeding (%)	1/5 (20)	3/5 (60)	NS
Concomitant use of verapamil (%)	7/10 (70)	3/7 (43)	NS
No assessment of renal function (%)	1/131 (1)	0/97 (0)	NS
PT-INR < 2.0 when dabigatran was started after discontinuation of warfarin	14/54 (26)	1/21 (5)	0.053

The figures in brackets are numbers of eligible patients.

Four cases (3 ambulant patients and 1 inpatient, respectively) had more than one violations of the instructions given in the prescribing information. Statistical analyses were performed with Fisher's exact test.

NA = not applicable, NS= not significant

Table 4. 出血・脳梗塞イベント発生状況

臨床イベント 項目	外来 (n=124)	入院 (n=97)	p value *
出血事象 (%)	9/124 (7)	8/97 (8)	NS (OR:0.9, 95%CI: 0.3-2.3)
脳梗塞 (%)	1/124 (1)	1/97 (1)	NS (OR:0.8, 95%CI: 0.1-13)

* Fisher の直接確率検定を使用

Table 5. 出血事象と出血に影響を与える薬剤との関連

	出血有	出血無し	
薬剤有	3	55	NS (OR=0.6, 95%CI:0.2-2.2)
薬剤無し	14	156	

* Fisher の直接確率検定を使用

薬剤は抗血小板薬、SSRI、経口ステロイド薬、非ステロイド性抗炎症薬のいずれか

Table 6. 医師別の不適切処方割合

医師	外来 (n=131)	入院 (n=97)	不適切処方割合 (入院+外来)
医師 A	24/77	3/19	28%
医師 B	4/12	0/6	22%
医師 C	2/9	3/15	21%
医師 D	1/5	0/7	8%
医師 E	1/5	1/16	10%
医師 F	1/4	0/8	8%
医師 G	2/4	3/16	25%
医師 H	1/3	1/8	18%
医師 I	1/2	0/2	25%
医師 (非常勤 5 名)	6/10	0/0	60%

* 医師ごとの不適切処方割合には Fisher の直接確率検定を使用
 医師ごとの不適切処方割合の差 : NS

Table 7. Summary of previous and present studies investigating inappropriate prescriptions of dabigatran.

Authors [ref.]	country	Design	Number of patients	Study patients	IM (%)	Bleeding rate (%)	Comments
Armbruster et al. [12]	USA	R	458	I	16.6	14.4	-
Simon et al. [13]	USA	R	395	A	2	16	No serum creatinine levels were available within 1 week before and after the time of dabigatran initiation in 37% of patients.
Kimmons et al. [14]	USA	R	160	I	9 ^a , 10 ^b	3.8	^a Indication and ^b dose. Only 61% of patients were newly initiated on dabigatran during the study period.
McDonald et al. [15]	USA, Canada and Australia	R	16,000	A	34.1-51.1	27.3-43.7	PIM was judged solely by co-administration of medicines potentially increase bleeding risk†
Larock et al. [16]	Belgium	P	69	I/A	49	14.7	MAI was used for assessing PIM
Basaran et al. [17]	Turkey	P	148	A	47	NA	MAI was used for assessing PIM
Chowdhry et al. [18]	Canada	R	109	I	31.2	NA	-
The present study	Japan	R	228	I/A	I (11) vs. A (33)	7.7	Inappropriate prescription was judged according to the descriptions in prescribing information

R=retrospective chart review, P=prospective study, I=inpatients, A=ambulant patients, MAI = medication appropriate index, MAI is a tool designed to measure appropriateness of prescribing for people aged 65 years and older using 10 criteria comprising indication, choice, dosage, modalities and practicability of administration, drug-drug interaction and cost-effectiveness. [16,17], PIM=potentially inappropriate medication, NA=not available

† selective serotonin reuptake inhibitor, non-steroidal anti-inflammatory drug, oral corticosteroids, systemic azole antifungals, macrolide antibiotics, HIV protease inhibitors, cyclosporine, dronedarone, tacrolimus, verapamil, amiodarone and quinidine