

ダビガトランエテキシラートメタンス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

【背景】国内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(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である。ビタミン K 拮抗薬であるワルファリンとは対照的に、ダビガトランはビタミン 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にくいとされている。しかしながら、本邦においてダビガトランの添付文書には 10 項目におよぶ投与禁忌項目や用量減量項目などがあり、用量設定においては必ずしも単純であるとは言えず不適切処方が生じやすい薬物であるが、国内の医療機関における不適切処方調査は報告されていない。

我々の施設では入院患者においては薬剤師が電子カルテ(電子カルテ)を用い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処方医に照会され必要に応じて処方の修正が行なわれている。一方、外来患者においては国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、ダビガトランの処方監査は保険薬局の薬剤師が問診による情報収集により実施している。

このような背景をもとに、我々はダビガトラン導入時の不適切処方率を調査するとともに、薬剤師による電子カルテを用いた処方監査が患者への問診を用いた処方監査と比較してダビガトラン導入時の不適切処方を改善しうるかどうかを検討した。

【方法】本研究は脳神経系外傷および脳血管障害の急性治療を専門領域とする北原国際病院（許可病床数：110床）の電子カルテを使用して行った後方視的観察研究である。本研究ではダビガトラン導入時の全患者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を含めた不適切処方率について外来処方と入院処方を比較した。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率である。2011年3月から2014年2月までの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。ダビガトランが当院で採用されるに際して薬剤師は同薬の禁忌事項および腎機能や併用薬などによる用量調整の必要性などについて添付文書に基づいて医局会議で医師に講習していた。さら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ていた。添付文書では腎障害患者のダビガトラン投与量調節は Cockcroft-Gault 式（CG 式）を用いて算出するクレアチンクリアランス（CL_{cr}）を参照する指示がある、したがって、本研究では患者の腎機能は可能な限り CL_{cr} で評価したが、不可能な場合には eGFR を代替指標とした。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の評価し、外来については過去 3 ヶ月以内とした。これらの期間内に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見なし不適切と判定した。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ついては除外した。ダビガトランと併用禁忌となる薬剤、ダビガトランを減量すべき併用薬については電子カルテを用いて調査した。ダビガトラン服用前の上部消化管出血や上部消化管潰瘍の既往歴と服用開始後の新規発症は最大1年まで調査した。ダビガトランの中止、または外来通院中止の場合は観察できる期間の情報を収集した。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虚血性脳卒中の発生率である。出血事象の重症度はRE-LY studyの基準を準用した。本研究は事前に倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言と厚生労働省の「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」に準拠して行なった。統計解析はFisherの直接確率検定、カイ二乗検定またはStudentのt検定を用いて行なった。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。統計解析はJMP Pro (ver. 11.0 SAS Inst. Inc., NC, USA)を用い $p < 0.05$ で有意と判定した。

【結果】 外来および入院患者 137 と 101 名のデータを収集した。うち 6 名の外来患者と 4 名の入院患者は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、最終的に外来および入院患者 131 と 97 名が主要評価項目の解析対象となった (Table 1)。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 名の外来患者はダビガト

Table 1. 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

ラン導入時の1度しか来院されなかったため以後の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。観察期間中に当院でダビガトランが導入された228名のうち172名（外来87名、入院85名）の処方は適切であ

ったと判断された。結果として全体では不適切処方率は外来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 2）。項目別では70歳以上でダビガトランを減量しないまま通常量で投与していた症例数に有意差が見られた（ $p < 0.05$ ）。我々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虚血性脳卒中事象を調査した。出血事象は外来124名中9名（7.3%）、入院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）。また虚血性脳卒中も外来124名中1名（0.8%）、入院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）。

【考察】病院薬剤師はさまざまな情報を電子カルテ上から得られるが、外来患者では保険薬剤師の患者へのインタビューのみで情報を得るに過ぎない。この違いが不適切処方率の2群間で異なった理由の一因であると推測した。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鑑

Table 2. 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

査は病院薬剤師が有利であるといえる。我々の知る限り、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いくつかの報告があるが、今回の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

いが、結果として

我々の入院における

不適切処方率と類似

していた (2.0-

31.2%)。また、出血

Table 3. 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	*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.

合併症発生率に関しては我々のデータ (7.7%) は先行研究の報告の範囲内 (3.8-43.7%) であった。薬剤師の調剤エラーの頻度に関する

る報告は散見されるが、薬剤師の処方監査エラー率に関しては殆ど報告が無い。処方監査エラー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が、薬剤師の処方監査エラーが稀というわけではなく改善の余地があると考えた。今回の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。第二に不適切処方率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場合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る。さらに我々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、薬剤師が防いだ不適切処方を拾い上げることができず、医師による純粋な不適切処方率を推定することができなかった。

結論として、ダビガトランの初回治療における不適切処方を是正するためにはカルテ情報を用いた薬剤師の監査が有効であることが判明した。今後、より大きな母集団を対象としたコホート研究により血栓塞栓症の予防効果と出血事象の防止における薬剤師の処方監査の意義を検討する必要があると考えた。

《参考文献》

- 1) Shimizu T., Momose Y., Ogawa R., Takahashi M., Echizen H., *J Pharm Health Care Sci.*, 2017;3:4.