

厚生労働科学研究費補助金  
(政策科学総合研究事業 (臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業))  
分担研究報告書

導入された薬物療法ガイドー注意喚起対象薬剤

研究分担者 園山 智宏 島根県立中央病院薬剤局臨床薬剤科 副科長

研究要旨

医薬品の適正使用の観点から、投与前もしくは投与期間中に検査を行うことが推奨されている医薬品について、過去の検査期日を元に検査の必要性を自動判断して、医師による処方時に注意喚起を画面表示する機能を電子カルテシステムに導入し、システム導入前後の検査の実施状況を比較することで、本システムが検査実施率に与える影響について評価する。

A. 研究目的

添付文書は、医薬品ごとにその適正使用に関する注意喚起が記載されている公的文書である。しかしながら、添付文書の情報量は多く、また医薬品の製造販売後に新たに認められたリスク等を踏まえ、常に最新の情報に基づいて改訂がなされることから、医療従事者は、最新の添付文書の記載内容を薬剤ごとに理解・把握することは難しい状況である。本研究では、添付文書の記載要領の中でも、薬剤投与中に見落としがちな投与期間中の定期的な検査に関する注意喚起に注目し、臨床決断支援システムに組み込まれた注意喚起の影響を評価しようとするものである。

B. 研究方法

投与前もしくは投与期間中に検査を行うことが推奨されている以下の9種類の医薬品について、過去の検査期日を元に、検査の必要性を自動判断し、処方時に注意喚起を行うシステムを電子カルテ内に導入した。システムがバックグラウンドで稼働される期間12ヶ月(バックグラウンド運用期間)と、実際に推奨画面が表示される期間12ヶ月(画面表示期間)とし、検査の実施状況について、画面表示開始前後を比較、検討する。

1. ビルダグリプチン：外来で過去3ヵ月間に、本薬剤の投与がない患者に本薬剤が処方された場合に、過去3ヵ月間のAST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ GTP、T-bil 検査の有無を検索し、1項目でも検査がなければ検査実施を自動的に推奨する。またその後の投与期間において、4ヵ月を超えて同検査の実施がない場合においても、検査実施を自動的に推奨する。

<根拠となった添付文書上の記載>

(重要な基本的注意)

肝機能障害(肝炎を含む)があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。(以下略)

2. パゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ニボルマブ(遺伝子組換え)、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)、アテゾリズマブ(遺伝子組換え)：外来で本薬剤の投与を受けている患者について、過去3ヵ月において、fT4、fT3、TSHのいずれの検査も実施されていない場合は、fT3、fT4及びTSHの検査実施を自動的に推奨する。

<根拠となった添付文書上の記載>

(重要な基本的注意：パゾパニブ塩酸塩)

甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：レゴラフェニブ水和物)

甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：アキシチニブ)

甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能低下症又は亢進症が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：スニチニブリンゴ酸塩)

甲状腺機能障害（低下症又は亢進症）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査を行い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：ニボルマブ（遺伝子組換え）)

甲状腺機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

(重要な基本的注意：ペムプロリズマブ（遺伝子組

換え）

甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。

(重要な基本的注意：アテゾリズマブ（遺伝子組換え）)

甲状腺機能障害、副腎機能障害及び下垂体機能障害が現れることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定）等を行い、患者の状態を十分に観察する（また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮する）。

3. アミオダロン塩酸塩：外来で本薬剤の投与を受けている患者について、過去 1 年間において眼科受診歴（細隙灯検査の実施）がない場合は、眼科受診を自動的に推奨する。

<根拠となった添付文書上の記載>

(重要な基本的注意)

本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し（副作用の項参照）、頻回に患者の状態を観察するとともに、脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査を定期的実施すること。なお、諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい。

(4)眼

ほぼ全例で角膜色素沈着があらわれるが、通常は無症候性であり、細隙灯検査でのみ認められる。また、視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害及び視神経炎があらわれることがある。

本報告では、バックグラウンド運用期間（平成 29

年10月1日～平成30年9月30日の1年間)と、画面表示期間(平成30年10月1日～平成30年12月31日の3か月間)での全患者数、対象薬剤の処方患者数、対象薬剤の処方数、(潜在)アラートの件数、対応する検査が行われた件数について調査した結果について報告する。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、通常の診療上の臨床所見を集積するため、患者からインフォームドコンセントは取得しない。また、本研究は、研究対象への医療的介入を行なうものではないため、ヘルシンキ宣言並びに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年12月22日文科科学省・厚生労働省)で求める、臨床研究計画の事前登録の要件には該当しない。

### C. 研究結果

画面表示開始前後でデータの比較が可能であった薬剤について、以下に結果を示す。なお、バックグラウンド運用期間のアラートありの件数は潜在的なアラート件数を、画面表示期間のアラートありの割合は対象薬剤の処方患者数に対する割合を示している。また、対応検査については、アラート表示後3か月以内に実施された場合を対応検査ありとし、アラートありに対する対応検査の割合を示している。

#### 1. 肝障害(ビルダグリブチン)

##### 1) バックグラウンド運用期間

患者数については、外来受診患者総数37,093名に対してビルダグリブチン処方患者数330名(0.89%)、アラートあり155名(47.0%)、対応検査あり44名(28.4%)であった。

また、処方数については、ビルダグリブチン処方数1,701件に対してアラートあり

643件(37.8%)、対応検査あり77件(12.0%)であった。

##### 2) 画面表示期間

患者数については、外来受診患者総数20,642名に対してビルダグリブチン処方患者数244名(1.18%)、アラートあり104名(42.6%)、対応検査あり13名(12.5%)であった。

また、処方数については、ビルダグリブチン処方数452件に対してアラートあり149件(33.0%)、対応検査あり15件(10.1%)であった。

#### 2. 甲状腺機能障害(レゴラフェニブ水和物)

##### 1) バックグラウンド運用期間

患者数については、外来受診患者総数37,093名に対してレゴラフェニブ水和物処方患者数20名(0.05%)、アラートあり11名(55.0%)、対応検査あり7名(63.6%)であった。

また、処方数については、レゴラフェニブ水和物処方数64件に対してアラートあり38件(59.4%)、対応検査あり11件(28.9%)であった。

##### 2) 画面表示期間

患者数については、外来受診患者総数20,642名に対してレゴラフェニブ水和物処方患者数13名(0.06%)、アラートあり2名(15.4%)、対応検査あり1名(50.0%)であった。

また、処方数については、レゴラフェニブ水和物処方数12件に対してアラートあり3件(25.0%)、対応検査あり2件(66.7%)であった。

### 3. 眼障害（アミオダロン塩酸塩）

#### 1) バックグラウンド運用期間

患者数については、外来受診患者総数 37,093 名に対してアミオダロン塩酸塩処方患者数 72 名 (0.19%)、アラートあり 64 名 (88.9%)、対応検査あり 3 名 (4.7%) であった。

また、処方数については、アミオダロン塩酸塩処方数 451 件に対してアラートあり 389 件 (86.3%)、対応検査あり 10 件 (2.6%) であった。

#### 2) 画面表示期間

患者数については、外来受診患者総数 20,642 名に対してアミオダロン塩酸塩処方患者数 54 名 (0.26%)、アラートあり 45 名 (83.3%)、対応検査あり 2 名 (4.2%) であった。

また、処方数については、アミオダロン塩酸塩処方数 111 件に対してアラートあり 87 件 (78.4%)、対応検査あり 3 件 (3.4%) であった。

### D. 考察

今回の結果について、バックグラウンド運用期間の 1 年間については、最終日から 3 ヶ月間の対応検査の有無も調査できているのに対し、画面表示期間の 3 ヶ月間については、対応検査の有無のみの調査となっている。したがって、3 ヶ月後の受診であれば、検査オーダーだけして検査は実施されていないというものは漏れてしまうこととなる。このため、実際には今後検査数は相当数増加するのではないかと考えられる。したがって、今回の調査結果では、画面表示開始前後での対応検査の実施率は現時点では一見大きな差はないように見えるが、最終的にはシステム導入により検査実施率が有意に向上するという

結果が得られる可能性がある。

### E. 結論

投与期間中の定期的な検査が必要な薬剤に対して、検査の必要性をシステムで自動判断し、医師の処方時に注意喚起を行う臨床決断支援システムを導入した。画面表示期間における検査の実施状況等に関して、今後もデータ収集を継続する。画面表示開始から 1 年後の最終データ収集時に、バックグラウンド運用期間との比較、検討を行い、検査実施率が向上することが認められれば、本システムにより、薬剤による有害事象の防止または緩和への効果が期待できる。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし

2. 学会発表  
該当なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし

2. 実用新案登録  
該当なし

3. その他  
該当なし