

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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する
臨床決断支援システムの開発に関する研究

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 本 剛

平成 30 (2018) 年 3 月

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）

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森本 剛

平成 30（2018）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究

森本 剛 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 導入された薬物療法支援ガイドー腎機能 ----- 9
太田 好紀

2. 導入された薬物療法ガイドー注意喚起対象薬剤 ----- 13
園山 智宏

3. 導入された診療プロセスガイド ----- 17
松本 知沙

4. 電子カルテシステムに新しく導入された臨床決断支援システム ----- 21
中村 嗣

5. 導入後のコホート研究データ ----- 25
作間 未織

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 29

IV. （資料）平成29年度 研究班会議スライド ----- 33

（資料）研究成果の刊行物・別刷 ----- 101

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))
総括研究報告書

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究

研究代表者 森本 剛 兵庫医科大学 医学部 教授

研究要旨

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療を組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様に、プロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。

平成29年度は、前年度に作成した「薬物療法支援ガイド」及び「診療プロセスガイド」を臨床決断支援システムに導入し、島根県立中央病院の電子カルテシステムに実装した。本研究で実装された「薬物療法支援ガイド」は、腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能及び添付文書に基づく検査の推奨機能であり、「診療プロセスガイド」は、多くの診療科が関わり、推奨が浸透しにくいと考えられるステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療及び検査の推奨機能である。臨床決断支援システムの導入と同時に、すべての外来患者を対象に前向きコホート研究を実施している。臨床決断支援システムをバックグラウンドで稼働させながら、潜在的な臨床決断支援の機会及び内容を記録しており、また、対象患者の背景や臨床検査値の変化、潜在的有害事象についても記録している。

患者の腎機能に基づいた薬剤投与量のガイドや、添付文書に記載されていながら日常診療では確実に遵守することが困難な薬物治療において、電子カルテシステムが適切にガイドすることで、適切な処方の頻度を増やし、不要な疑義照会を減らすといったプロセスを改善することが期待される。また、骨粗鬆症のように多くの診療科が関わるような疾患について、臨床決断支援システムを用いて、適切かつタイムリーにガイドラインに基づいた医療を提供することで、同様に診療プロセスを改善することが期待される。そして、これらの診療プロセスを改善することで、最終的には薬剤性有害事象などの患者アウトカムが改善されることが期待できる。

研究分担者

作間 未織

(兵庫医科大学 医学部 講師)

太田 好紀

(兵庫医科大学 医学部 講師)

松本 知沙

(兵庫医科大学 医学部 助教)

中村 嗣

(島根県立中央病院 部長)

園山 智宏

(島根県立中央病院 副科長)

Study (JADE Study) シリーズを実施し、例えば成人では、薬剤性有害事象は 100 入院患者あたり 29 件、1000 患者日あたり 17 件発生しており、多くの入院患者が何らかの薬剤性有害事象を経験していることを明らかにした (Morimoto T. J Gen Intern Med 2011)。更に、患者背景による薬剤性有害事象の発生頻度の予測 (Sakuma M. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012) や薬剤性有害事象のハイリスク薬剤の同定 (Sakuma M. J Patient Saf 2015) にも成功しており、これらの臨床疫学データを日常診療に活かす政策的臨床研究が喫緊の課題である。

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療とを

A. 研究目的

薬剤性有害事象は、医療行為による有害事象のうち最も頻度が高いことが報告されている (Leape LL. N Engl J Med 1991)。我々は薬剤性有害事象の多施設前向きコホート研究 Japan Adverse Drug Event

組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様にプロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。また、プロセスとしてのオーダーされた薬剤の種類や用量を評価するだけでなく、これまで研究代表者が実施してきた薬剤性有害事象研究の方法論に基づき、薬剤性有害事象や入院期間、死亡率などのアウトカムについても評価しようとする実証的な研究である。さらに、臨床決断支援システムの導入前後のデータを用いて、臨床決断支援システムの費用効果性を評価することも目標とする。

B. 研究方法

3年間の研究期間に

- 1) 薬物療法支援ガイドの開発
- 2) 診療プロセスガイドの作成
- 3) 臨床決断支援システムの開発
- 4) コホート研究での検証
- 5) システムの受け入れ度や費用効果性の分析を行う。

平成29年度は3) 臨床決断支援システムの開発及び4) コホート研究での検証を開始した。

3) 臨床決断支援システムの開発

前年度に作成された薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを元に、島根県立中央病院の電子カルテシステムに導入することで効果が期待される推奨機能やガイドを設計開発し、電子カルテシステムに実装した。コホート研究を実施し、潜在的なガイド機会や対照となるデータを取得するため、1年間はバックグラウンドで稼働させ、実際の電子カルテシステム画面には表示されない。

4) コホート研究での検証

導入後より、すべての外来患者を対象に前向きコホート研究を開始した。研究期間は臨床決断支援システムが実装された後の24ヶ月であり、バックグラウンドで稼働される期間12ヶ月（対照期間）と、実際に推奨画面が表示される期間12ヶ月（実装期間）に分かれる。

主要評価項目は、推奨医療（薬剤・検査）及び推奨診療ガイドラインの利用であり、副次評価項目は適正処方数、疑義照会件数、薬剤性有害事象の発生率、入院期間への影響、院内死亡率である。コホート研究として、対象患者の背景や臨床検査値などについても評価される。

（倫理面への配慮）

前向きコホート研究は、通常の診療を行いながら、患者のデータを経時的に収集する観察研究であり、患者に対して直接的な介入は行わない。この研究を行うことで患者の診断や治療にマイナスの影響を及ぼすことは少なく、患者に健康上の不利益を与える可能性はない。逆に、本研究を実施することで患者の安全性がより高くなる可能性がある。

また、横断研究は匿名で実施し、さらに研究施設の管理者が情報に触れる可能性があることで、対象者の回答にバイアスがかからないようにするため、研究施設の担当者は調査票の配布は担当するが、回収には関与しない。

患者の診療データを扱うので、プライバシーの保護は厳重に行い、データの収集を行う施設（島根県立中央病院）とデータの解析を行う施設（兵庫医科大学）を分離し、データ収集施設から解析施設へのデータの送付時は、患者個人の同定及び連結が不可能な形で行われる。

本研究の実施については、兵庫医科大学及び島根県立中央病院における倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究は「人を対象とする医学系研究に

関する倫理指針」に厳正に則り施行する。島根県立中央病院においてはホームページ上に研究のお知らせを掲示し、オプトアウトをもって、研究参加への同意と見なす体制となっている。

C. 研究結果

3) 臨床決断支援システムの開発

薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを元に、以下の臨床決断支援システムを島根県立中央病院の電子カルテシステムに実装し、バックグラウンドで稼働させた。

・腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能

過去の「安全な薬物治療を促進する多職種間情報共有システムの開発に関する研究」で実施した、入院患者における腎機能に基づく薬剤投与量の推奨の効果が明らかであったため、腎機能に基づく薬剤投与量の推奨を外来患者に拡大して実施することとした。

・添付文書に基づく検査の推奨機能

添付文書の注意喚起記載に基づいた薬物療法支援ガイドでは、ビルダグリプチン、マルチキナーゼ阻害薬のパゾパニブ塩酸塩、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及び免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ、ペムブロリズマブ、そしてアミオダロン塩酸塩について臨床決断支援を行うこととした。

ビルダグリプチンは肝機能検査、マルチキナーゼ阻害薬及び免疫チェックポイント阻害薬は甲状腺機能検査、アミオダロンは眼科受診をしているかどうかを判断し、必要な検査を実施していない場合は、臨床決断支援システムから検査を推奨することとした。

・ステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査の推奨機能

長期ステロイド治療患者の30～50%に骨折が起こるとの報告があり、ステロイド性骨粗鬆症は患者数が多く、また、小児から高齢者まで、閉経前女性や男性にも幅広く起き、それが社会生活へ影響する。また、原疾患の治療に携わる医師は骨粗鬆症の専門医ではない場合が多く、医師、患者ともにステロイド性骨粗鬆症に関する認識が高くないと考えられた。

そこで、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインを元に、電子カルテシステム上で推奨可能なアルゴリズムを作成し、それを診療プロセスガイドとして作成した。

対象患者は、経口ステロイドを6ヶ月以上使用中及びビスホスホネート製剤の処方または注射を受けた患者とし、電子カルテシステムから得られた患者の背景を元に、「ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法（ビスホスホネート製剤）開始の推奨」や「骨折歴の確認」、「血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度(BMD)検査の実施」を推奨する診療プロセスガイドを作成した。

4) コホート研究での検証

平成29年10月より臨床決断支援システムをバックグラウンドで稼働させると同時に、前向きコホート研究を開始した。開始当初3ヶ月の外来受診患者総数は4,526名、延べ外来受診数は16,126名であり、患者背景は以下の表の通りであった。

患者背景	全患者 (N=4,526)
年齢（中央値、四分位）	68 (56, 77)
65歳以上, n (%)	2765 (61)
男性, n (%)	2612 (58)
外来受診数(中央値、四分位)	2 (1, 4)
入院回数（中央値、四分位）	1 (1, 6)

患者背景	全患者 (N=4, 526)
収縮期血圧 (平均、SD)	132 (27)
拡張期血圧 (平均、SD)	77 (16)
心拍 (平均、SD)	84 (21)
血液検査 (中央値、四分位)	
AST, U/L	22 (18, 29)
ALT, U/L	18 (12, 27)
T. Bil, mg/dl	0.7 (0.5, 0.9)
Cr, mg/dl	0.8 (0.6, 0.98)
BUN, mg/dl	16 (13, 20)

腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能については、対象となる処方数は9,353件であり、潜在的なアラート稼働回数は634回であった。患者1人あたりのアラート対象処方数の中央値は1件（最小値0、最大値26）、アラート稼働回数中央値は0回（最小値0、最大値8）であった。

添付文書に基づく検査の推奨機能については、アラート対象となる処方総数は1,115件、潜在的なアラート稼働回数は406回であった。患者1人あたりのアラート対象処方数の中央値は1件（最小値0、最大値20）、潜在的アラート稼働回数の中央値は0回（最小値0、最大値15）であった。

ステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査の推奨機能について、原発性骨粗鬆症に関する決断支援の対象となりうるビスホスホネート処方件数は計558件であった。このうち、処方対象患者の病名に骨粗鬆症の記載があり、かつ、骨密度測定が実施されている例が114件（20%）であった。一方、病名に骨粗鬆症の記載はあるが骨密度測定が実施されていない例は410件（73%）、骨粗鬆

症の病名もない例が34件（6%）認められ、これらの計444件（80%）について、実際にアラートが表示されるようになると、臨床決断支援の対象となる。

ステロイド性骨粗鬆症に関する臨床決断支援の対象となる「3ヶ月以上にわたり使用されている経口ステロイド」に該当する処方方は合計1,252件であった。これに対し、潜在的なアラート稼働は83%に該当する1,035件に認められた。

D. 考察

厚生労働行政の観点においては、明確な指標が変化するなど、国民の目に見える形で医療の質が向上することが必要である。本研究によって、JADE Study シリーズから得られたナレッジベースを元にした薬物療法支援ガイドや、内外の診療ガイドライン、文献レビューに基づく診療プロセスガイドが、薬剤性有害事象の発生率の減少や入院期間の短縮、院内死亡率の減少といった患者アウトカムに関連することが定量的に明らかになれば、診療ガイドラインの活用がさらに拡大する可能性がある。

本年度は、当初の計画通り、薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを行う臨床決断支援システムを島根県立中央病院の電子カルテシステム上に実装し、前向きコホート研究でその有効性を評価しつつある。

患者の腎機能に基づいた薬剤投与量のガイドや、添付文書に記載されていないながら日常診療では確実に遵守することが困難な薬物治療において、電子カルテシステムが適切にガイドすることで、適切な処方の頻度を増やし、不要な疑義照会を減らすといったプロセスを改善することが期待される。

また、骨粗鬆症のように多くの診療科が関わるような疾患について、臨床決断支援システムを用いて、適切かつタイムリーにガイドラインに基づいた医療

を提供することで、同様に診療プロセスを改善することが期待される。

これらの診療プロセスを改善することで、最終的には薬剤性有害事象などの患者アウトカムが改善されることが期待できる。

E. 結論

現在、国を挙げて、医療安全の推進及び医療における ICT の効果的な利用に取り組んでいるところであるが、本研究を継続することで、広く国民の医療安全に資することができるだけでなく、厚生労働省が進めている医療における ICT の直接的な果実となる。本研究は臨床疫学研究と ICT の効果を、医療安全や費用効果の観点から直接繋げるものであり、同様の実証的研究を臨床現場に効果的に導くブレイクスルーとなり、医療における ICT 利用の裾野拡大にも繋がることを期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimura S, Sakai N, Uchida K, Yamagami H, Ezura M, Okada Y, Kitagawa K, Kimura K, Sasaki M, Tanahashi N, Toyoda K, Furui E, Matsumaru Y, Minematsu K, Morimoto T. Endovascular therapy in ischemic stroke with acute large vessel occlusion: Recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism Japan registry 2. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008796.
- 2) Yamashita Y, Morimoto T, Toyota T, Shiomi H, Makiyama T, Ono K, Kimura T. Asian patients versus non-Asian patients in the

efficacy and safety of direct oral anticoagulants relative to vitamin K antagonist for venous thromboembolism: A systemic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018;166:37-42.

- 3) Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T, Kim YH, Tomii K, Ishida T, Hirabayashi M, Hara S, Ishitoko M, Fukuda Y, Hwang MH, Sakai N, Fukui M, Nakaji H, Morita M, Mio T, Yasuda T, Sugita T, Hirai T. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study. *Lung Cancer* 2018;119:14-20.
- 4) Murayama H, Sakuma M, Takahashi Y, Morimoto T. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan adverse drug events (JADE) study. *Pharmacol Res Perspect* 2018;6:e00373.
- 5) Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamoto T, Ohta Y, Morimoto T. Effect of noradrenaline dosage on mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care* 2018;6:12.
- 6) Doi A, Morimoto T, Iwata K. Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2018 (in press).
- 7) Ito S, Watanabe H, Morimoto T, Yoshikawa Y, Shiomi H, Shizuta S, Ono K, Yamaji K, Soga Y, Hyodo M, Shirai S, Ando K, Horiuchi H, Kimura T. Impact of baseline

- thrombocytopenia on bleeding and mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2018 (in press).
- 8) Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, Takashima R, Kimura K, Morimoto T; ASSORT Trial Investigator. Randomized controlled trial of early versus delayed statin therapy in patients with acute ischemic stroke - ASSORT Trial. *Stroke* 2017;48:3057-3063.
- 9) Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y, Yamamura H; Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) trial investigators. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1321-1328.
- 10) Koizumi A, Ohta Y, Sakuma M, Okamoto R, Matsumoto C, Bates DW, Morimoto T. Differences in adverse drug events among pediatric patients with and without cancer: Sub-analysis of a retrospective cohort study. *Drugs Real World Outcomes* 2017;4:167-173.
- 11) Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, Natsuaki M, Kondo H, Tamura T, Nakagawa Y, Morimoto T, Kimura T. Validating utility of DAPT score in a large pooled cohort from three Japanese PCI studies. *Circulation* 2017 (in press).
- 12) Kusunoki T, Takeuchi J, Morimoto T, Sakuma M, Yasumi T, Nishikomori R, Higashi A, Heike T. Fruit intake reduces the onset of respiratory allergic symptoms in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:793-800.
- 13) Miyamoto K, Nakashima T, Shima N, Kato S, Ueda K, Kawazoe Y, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H; DESIRE Trial investigators. Effect of dexmedetomidine on lactate clearance in patients with septic shock: A sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial. *Shock* 2017 (in press).
2. 学会発表
- 1) Ayani N, Sakuma M, Narumoto J, Morimoto T. The relationship between antipsychotic polypharmacy and adverse drug events: The JADE study. *34th International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, London, UK. October 1-4, 2017.
- 2) Kawazoe Y, Sato T, Miyagawa N, Yokokawa Y, Kushimoto S, Miyamoto K, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H, DESIRE Trial Group. Effect of PMX-DHP longer than 2 hours on mortality in patients with septic shock: A sub-analysis of multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2017*, Vienna, Austria. September 23-27, 2017.
- 3) Ohta Y, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamura H, Morimoto T, DESIRE Trial Investigators. Improved inflammation with dexmedetomidine in patients with sepsis required mechanical ventilation: A sub-analysis of the DESIRE Trial. *European*

- Society of Intensive Care Medicine 2017*, Vienna, Austria. September 23-27, 2017.
- 4) Nakashima T, Miyamoto K, Shima N, Katou S, Kawazoe Y, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H. Does dexmedetomidine increase lactate clearance in patients with septic shock? A sub-analysis of multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2017*, Vienna, Austria. September 23-27, 2017.
- 5) 森本剛. 精神科病院における身体合併症を持つ患者への安全なケア. *海辺の杜ホスピタル医療安全講演会*. 2017年10月6日. 海辺の杜ホスピタル, 高知.
- 6) 太田好紀, 山村仁, 川副友, 宮本恭兵, 山本朋納, 福家顕宏, 平井康富, 小網博之, 別府賢, 片山洋一, 伊藤誠, 森本剛. 日本から RCT を発信するにはどうすればよいか～DESIRE トライアルの経験から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 7) 山村仁, 川副友, 宮本恭兵, 山本朋納, 太田好紀, 森本剛. 敗血症ショックにおけるノルアドレナリン投与量と予後の関係～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 8) 太田好紀, 川副友, 宮本恭兵, 山村仁, 森本剛. デクスメデトミジンは敗血症患者の炎症反応を改善させるか～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 9) 小網博之, 阪本雄一郎, 櫻井良太, 太田美穂, 今長谷尚史, 八幡真由子, 梅香満, 三池徹, 永嶋太, 岩村高志, 山田クリス孝介, 井上聡, 山村仁, 川副友, 宮本恭兵, 太田好紀, 森本剛. 敗血症性 AKI における腎代替療法の効果を再考する～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 10) 川副友, 佐藤哲哉, 宮川乃理子, 横川裕大, 久志本成樹, 宮本恭兵, 太田好紀, 森本剛, 山村仁. 敗血症性ショックに対する長時間 PMX-DHP は 2 時間施行よりも有効か～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 11) 島望, 宮本恭兵, 中島強, 加藤正哉, 川副友, 太田好紀, 森本剛, 山村仁. 敗血症性ショックにおいてデクスメデトミジンは乳酸クリアランスを改善するか～DESIRE サブ解析から～. *第45回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017年10月24-26日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 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。

導入された薬物療法支援ガイドー腎機能

研究分担者 太田 好紀 兵庫医科大学 医学部 講師

研究要旨

腎臓は薬剤を排泄する機能を担っており、腎機能に応じた適切な薬剤を適正な処方量で処方しなければならない。我々は入院患者を対象に、薬物療法支援ガイドを用いた研究を行い、入力支援機能が導入されることによって、適正投与量の遵守率が改善し、重度の腎機能低下患者や抗凝固薬などの危険性が高い薬剤使用患者において、重篤な副作用の回避に貢献できる可能性があることを報告した。過去の研究では、慢性腎臓病患者に対する不適切な投与量は、病院滞在日数を延長し、死亡率を上昇させることが報告されている。

腎機能に応じて投与量変更が必要な薬剤に対して、処方時に腎機能と腎機能別推奨投与量を表示する機能を島根県立中央病院統合情報システム (IIMS) へ実装した。今回、外来の全患者を対象に、薬物療法支援ガイドとして、医師が薬剤を処方する際に腎機能に応じた推奨投与量を表示させることにより、適正処方数や薬剤師による疑義照会回数が変化するかを検討し、その結果生じる薬剤性有害事象への影響についても検討することを目的としている。

A. 研究目的

腎機能に関する薬物療法支援ガイドの研究は、腎機能別推奨投与量の自動表示機能を島根県立中央病院統合情報システム (IIMS) へ実装し、実装前後で患者アウトカムを評価するというものである。入院患者を対象に行った研究では、重度腎機能低下患者 (CCr<30mL/min) や抗凝固薬を含むハイリスク薬剤使用患者において、医師の処方時に薬物療法支援ガイドを適用することで、適正処方率が改善したことを報告した。

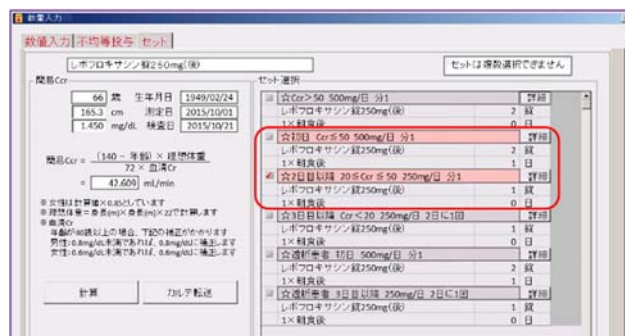
本研究は腎機能に関する薬物療法支援ガイドの対象を外来患者に拡充した研究である。外来患者に薬剤を処方する際、腎機能に応じた推奨投与量を表示することにより、適正処方数や薬剤師による疑義照会回数が増加するかを検討する。その結果生じる薬剤性有害事象への影響についても検討する。

B. 研究方法

平成 28 年度に IIMS の構造を分析し、外来患者を対象とする腎機能に関する薬物療法支援ガイドの作成及び開発を行った。本ガイドを実装した IIMS は、現行の入院患者を対象としたカルテと同様に腎機能

に応じた推奨投与量が表示され (図 1)、推奨投与量が処方されない場合にはアラートが発動する。さらに、現行の腎機能別推奨投与量表示機能に加えて、処方から遡って過去 3 か月以内に腎機能評価や身長測定が無い場合にもアラートが発動する (図 2)。推奨投与量が表示される対象画面は外来処方指示、救命救急処方指示、外来処置 (注射専用) 指示、外来処置 (注射専用) カレンダーである。

図 1: 推奨投与量のガイド



平成 29 年度はそれらを IIMS に実装し、実際にアラートを発動させずにバックグラウンドで稼働させ、導入前のアラート件数のデータの抽出を開始した (図 3)。

図2：腎機能評価および身長測定のアラート

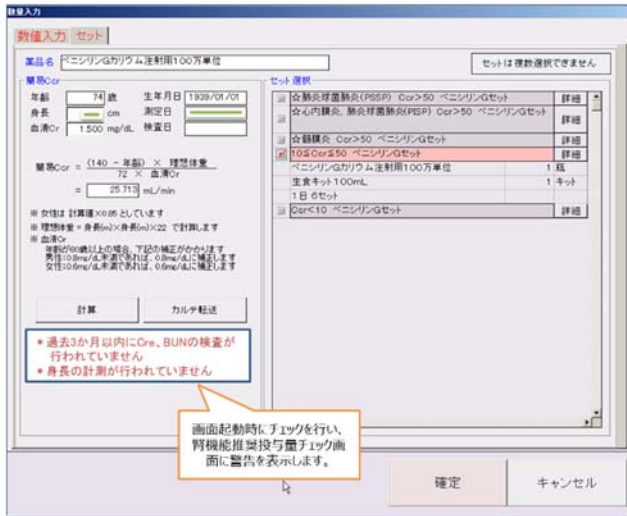


図3：薬物療法支援ガイド導入前



平成30年度は、本システムの導入前1年のデータを収集し、引き続き導入後1年のデータも集積し、解析を行う予定である。

研究デザイン：前向きコホート研究

対象患者：18歳以上の外来通院患者

研究期間：「臨床決断支援システム（処方時の入力支援機能）」導入前、導入後それぞれ1年

2017年10月～2018年9月：導入前

2018年10月～2019年9月：導入後

主要評価項目：腎機能に応じて投与量変更が必要な

薬剤の処方、腎機能別推奨投与量表示、腎機能別推奨投与量外処方、腎機能検査（Cre、BUN）及び検査日副次的評価項目：薬剤性有害事象、潜在的有害事象、薬剤関連エラー（森本の方法による：Morimoto T. Qual Saf Health Care 2004）
適正処方数、疑義照会回数、インシデント・アクシデントレポート

（倫理面への配慮）

本研究の実施については、兵庫医科大学及び島根県立中央病院における倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に厳正に則り施行する。

本研究は外来患者を対象とした日常診療に加えて、薬剤処方時に腎機能に応じた推奨投与量を表示し、治療介入を推奨する研究である。治療を行う上で必要な投与量である場合に、投与量の制限のかかるような患者に対する介入研究ではなく、本研究を行うことで患者に健康上の不利益を与えることはなく、逆に本研究を実施することで、患者の安全性が改善される可能性がある。

データ管理については、患者の診療データを扱うため、プライバシーの保護は厳重に行い、データの収集を行う施設（島根県立中央病院）とデータの解析を行う施設（兵庫医科大学）を分離し、データ収集施設から解析施設へのデータの送付時は患者個人の同定及び連結が不可能な形で行われる。

C. 研究結果

平成29年度は、上記方法論を作成し、平成29年10月1日にIIMSへ実装した。実装後1年は薬物療法支援ガイド導入前の状態として、薬剤処方時の腎機能に応じた推奨投与量を表示せずに推奨投与量の遵守率を測定している。平成29年10月1日から12月31日までの3ヶ月間のデータを収集したところ、

対象となる外来受診患者総数は 4,526 名、延べ外来受診数は 16,126 名であった。外来患者の腎機能は以下の通りであった。

血液検査（中央値、四分位）	
Cr, mg/dl	0.8 (0.6, 0.98)
BUN, mg/dl	16 (13, 20)

D. 考察

腎臓は薬物排泄経路として重要な臓器である。医師は腎機能に応じた、適切な薬剤を適正な処方量で処方することとされている。しかしながら、外来患者における医師の腎機能別の薬剤処方の実態は不明である。平成 29 年 10 月 1 日に島根県立中央病院統合情報システム (IIMS) へ薬物療法支援ガイドを実装し、薬物療法支援ガイドの導入前後のデータを平成 30 年度にコホート研究で評価する予定とする。本研究は、実態調査のためにまず薬物療法支援ガイドの導入前に評価し、導入後に腎機能に応じた適正な処方量を表示することによって、適正処方数が改善されることが期待できる。

E. 結論

本研究により適正処方数が改善し、結果として薬剤性有害事象が減少し、より安全な診療が可能になることが期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H,

Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y, Yamamura H; Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) trial investigators. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1321-1328.

- 2) Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamoto T, Ohta Y, Morimoto T. Effect of noradrenaline dosage on mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care* 2018;6:12.
- 3) Miyamoto K, Nakashima T, Shima N, Kato S, Ueda K, Kawazoe Y, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H; DESIRE Trial investigators. Effect of dexmedetomidine on lactate clearance in patients with septic shock: A sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial. *Shock* 2017 (in press).
- 4) Koizumi A, Ohta Y, Sakuma M, Okamoto R, Matsumoto C, Bates DW, Morimoto T. Differences in adverse drug events among pediatric patients with and without cancer: Sub-analysis of a retrospective cohort study. *Drugs Real World Outcomes* 2017;4:167-173.

2. 学会発表

- 1) Kawazoe Y, Sato T, Miyagawa N, Yokokawa Y, Kushimoto S, Miyamoto K, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H, DESIRE Trial Group. Effect of PMX-DHP longer than 2 hours on mortality in patients with septic shock: A sub-

- analysis of multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2017*, Vienna, Austria. September 23-27, 2017.
- 2) Ohta Y, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamura H, Morimoto T, DESIRE Trial Investigators. Improved inflammation with dexmedetomidine in patients with sepsis required mechanical ventilation: A sub-analysis of the DESIRE Trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2017*, Vienna, Austria. September 23-27, 2017.
- 3) Nakashima T, Miyamoto K, Shima N, Katou S, Kawazoe Y, Ohta Y, Morimoto T, Yamamura H. Does dexmedetomidine increase lactate clearance in patients with septic shock? A sub-analysis of multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2017*, Vienna, Austria. September 23-27, 2017.
- 4) 太田好紀, 山村仁, 川副友, 宮本恭兵, 山本朋納, 福家顕宏, 平井康富, 小網博之, 別府賢, 片山洋一, 伊藤誠, 森本剛. 日本から RCT を発信するにはどうすればよいか～DESIRE トライアルの経験から～. *第 45 回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017 年 10 月 24-26 日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 5) 山村仁, 川副友, 宮本恭兵, 山本朋納, 太田好紀, 森本剛. 敗血症ショックにおけるノルアドレナリン投与量と予後の関係～DESIRE サブ解析から～. *第 45 回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017 年 10 月 24-26 日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 6) 太田好紀, 川副友, 宮本恭兵, 山村仁, 森本剛. デクスメデトミジンは敗血症患者の炎症反応を改善させるか～DESIRE サブ解析から～. *第 45 回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017 年 10 月 24-26 日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 7) 小網博之, 阪本雄一郎, 櫻井良太, 太田美穂, 今長谷尚史, 八幡真由子, 梅香満, 三池徹, 永嶋太, 岩村高志, 山田クリス孝介, 井上聡, 山村仁, 川副友, 宮本恭兵, 太田好紀, 森本剛. 敗血症性 AKI における腎代替療法の効果を再考する～DESIRE サブ解析から～. *第 45 回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017 年 10 月 24-26 日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 8) 川副友, 佐藤哲哉, 宮川乃理子, 横川裕大, 久志本成樹, 宮本恭兵, 太田好紀, 森本剛, 山村仁. 敗血症性ショックに対する長時間 PMX-DHP は 2 時間施行よりも有効か～DESIRE サブ解析から～. *第 45 回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017 年 10 月 24-26 日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 9) 島望, 宮本恭兵, 中島強, 加藤正哉, 川副友, 太田好紀, 森本剛, 山村仁. 敗血症性ショックにおいてデクスメデトミジンは乳酸クリアランスを改善するか～DESIRE サブ解析から～. *第 45 回日本救急医学会総会・学術集会*. 2017 年 10 月 24-26 日. リーガロイヤルホテル大阪, 大阪.
- 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

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行う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、本機能の与える注意喚起の影響を評価する。

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、添付文書は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8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て、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、検査の実施状況についてシステム導入前後で比較・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)、

γGTP、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)が現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)：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、fT4、fT3、TSHのいずれの検査も実施されていない場合は、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：ペムブロリズマブ(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。

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に実施すること。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、細隙燈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。

なお、研究期間については以下の通りである。

- I. 登録期間：平成 29 年 1 月 19 日～平成 32 年 3 月 31 日までのうちの 2 年間
- II. 観察期間：平成 29 年 1 月 19 日～3 年間(ただし、登録期間を超えない)
- III. 研究期間：平成 29 年 1 月 19 日～平成 32 年 3 月 31 日

(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 IC 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、ヘルシンキ宣言なら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 日文部科学省・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

現在データ集積期間のため、報告できる研究結果はない。

D. 考察

C. 研究結果に同じ。

E. 結論

C. 研究結果に同じ。

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。

導入された診療プロセスガイド

研究分担者 松本 知沙 兵庫医科大学 医学部 助教

研究要旨

本邦では高齢化に伴い骨粗鬆症患者は増加しており、有病者は約1300万人、18万人が毎年大腿骨近位部骨折を起こし、うち2万7千人が超過死亡し、7万5千人に身体機能の低下が起こると推定されている。骨粗鬆症は予防医療が重要なCommon diseaseであるが、その診療には様々な診療科の医師が携わり、骨粗鬆症専門医でない者も多く、それ故、適切な予防医療を含む診療が行われているかは定かではない。

また、代表的な薬剤性続発性骨粗鬆症であるステロイド性骨粗鬆症も、同様の理由でガイドラインに基づいた診療が行われているかは不明である。原発性骨粗鬆症、及びステロイド性骨粗鬆症治療薬のビスホスホネートは骨粗鬆症治療の第一選択薬の一つであるが、重大な副作用もある為に適切な管理が必要であるものの、先述の理由より、ガイドラインに基づいた管理が行われているかは定かではない。

一方、骨粗鬆症の骨折予防として、欧米では再骨折予防プログラム骨折リエゾンサービスによる骨粗鬆症患者への予防医療が推進され、その有効性が報告されているが、本邦での骨粗鬆症予防プログラムの報告は乏しい。

本研究では骨粗鬆症患者における適正医療の実施を目的に、島根県立中央病院統合情報システム (IIMS) に新たな診療プロセスガイドとして骨粗鬆症診療ガイドラインを取り入れた骨粗鬆症の予防医療喚起機能を導入し、その有効性を検証するとともに、同患者における適正医療及び予防医療施行の現状について検証する。

平成 29 年 10 月より上記ガイドラインに基づく臨床決断支援システムを導入し、平成 30 年 4 月現在、同システムはテスト期間中であるが、システム開始から 3 か月で、原発性骨粗鬆症並びにステロイド性骨粗鬆症に対する潜在的アラートが存在することが確認されており、本システムが本稼働した場合の大きな効果が期待される。

A. 研究目的

これまでの研究で多職種間情報共有システム及び臨床決断支援システムの有用性が示唆されており、その拡大及び応用が期待されている。本邦では高齢化に伴い骨粗鬆症患者が急増しているが、Common diseaseである同疾患の診療には専門医以外の多くの医師が携わっており、故に同疾患において適正医療が行われているかは不明である。また、代表的な続発性骨粗鬆症のステロイド性骨粗鬆症についても同様の理由で適正医療が実施されているかは不明である。骨粗鬆症は予防医療が重要な疾患であり、本研究では骨粗鬆症患者における予防医療を含む適正医療の実施を目標に、臨床決断支援システムに新たな診療プロセスガイドとして骨粗鬆症診療ガイドラインを取り入れた骨粗鬆症の予防医療喚起機能を導入

し、以下①②によりその有効性を検証するとともに、骨粗鬆症患者における適正医療及び予防医療の現状についての検証を行う。

- ① 原発性骨粗鬆症、及びステロイド性骨粗鬆症の、スクリーニング及びビスホスホネート処方開始が、骨粗鬆症ガイドライン (日本骨粗鬆症学会、2015) に基づき、適切に施行されているかを検証する。
- ② 電子カルテ・オーダーリングシステム (IIMS) に、ガイドラインに基づいた骨粗鬆症の予防医療喚起機能を導入し、この臨床決断支援システムの導入による推奨医療実施 (原発性骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症のスクリーニング及び適切なビスホスホネート処方開始) への効果を検証する。

B. 研究方法

(デザイン) 前向きコホート研究

(対象) 島根県立中央病院の外来患者で、以下①～③のいずれかを満たす者；①骨粗鬆症の診断、②ビスホスホネート処方、③経口ステロイド3か月以上の内服

【臨床決断支援システムの導入法】

IIMSにガイドラインに基づいた骨粗鬆症の推奨医療喚起機能による臨床決断システムを平成29年10月1日より導入した。導入後3か月間はテスト期間とし、喚起アラートは電子カルテ上には表示させず、バックグラウンドのみで稼働させ、同システムの問題点の検証及び患者背景、潜在的アラートの発動状況を検証し、システム上の問題を認めた場合はこれを修正する。平成30年10月1日より同喚起アラートを電子カルテ上に表示し、同システムによる骨粗鬆症患者での推奨医療実施への効果について検証する。

【骨粗鬆症診療ガイドラインに基づく診療決断支援システム】

骨粗鬆症ガイドライン（日本骨粗鬆症学会、2015）：図1、3に基づき、以下①②の推奨医療喚起を行う。（図2、4）

原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

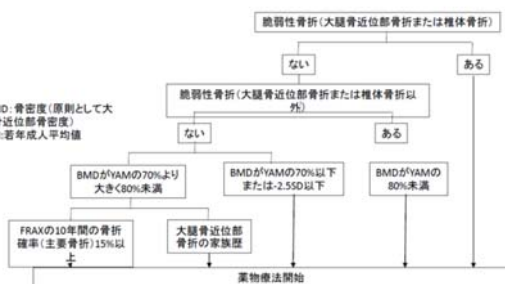


図1 原発性骨粗鬆症薬物療法開始基準（骨粗鬆症ガイドライン2015より）

① 対象：原発性骨粗鬆症又は骨粗鬆症の病名を有する患者

I. 過去1年以内に骨密度検査が無い場合

→骨密度検査を推奨

II. ビスホスホネート初回投与時*

→過去3か月以内に血清Ca, P, Mg, Cre,

BUN及び骨密度検査が無い場合には同検査を推奨（*過去3か月に同処方の無い者）

原発性骨粗鬆症へのビスホスホネート初回投与時の予防医療喚起画面

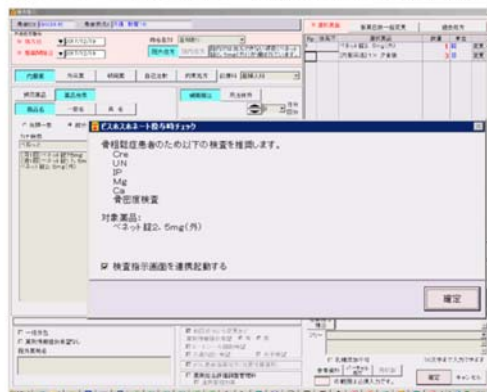


図2 原発性骨粗鬆症への推奨医療喚起画面の実例

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

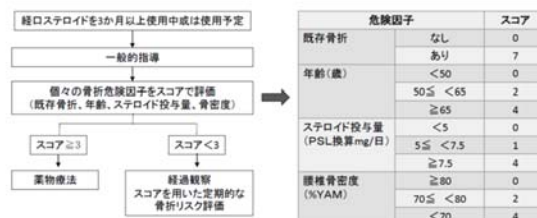


図3 ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準（骨粗鬆症ガイドライン2015より）

② 対象：ステロイド性骨粗鬆症ハイリスク患者＝経口ステロイドを3か月以上使用中の外来患者

I. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準[†]に該当する場合

→ビスホスホネート処方を推奨

II. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準[†]に該当しない場合

→骨折歴確認を推奨

III. 過去1年間に骨密度検査がない場合

→骨密度測定を推奨

†ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

1. ステロイド投与量 (PSL換算) $\geq 7.5\text{mg}/\text{日}$
2. 65歳以上
3. 50歳以上&ステロイド投与量 (PSL換算) $5\text{mg}/\text{日}$ 以上
4. 骨密度70%以下
5. 骨密度70~80%&ステロイド投与量 $5.0\text{mg}/\text{日}$ 以上
6. 骨密度70~80%&50歳以上

続発性骨粗鬆症への予防医療喚起画面

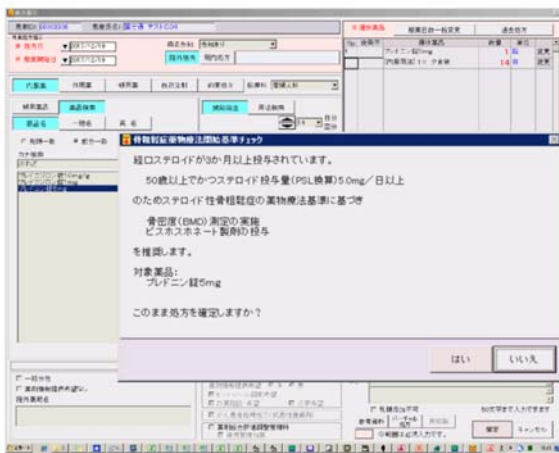


図4 ステロイド性骨粗鬆症への予防医療喚起画面の一例

【主要評価項目】

ビスホスホネート製剤投与、骨粗鬆症の予防医療喚起表示、骨密度 (BMD) 測定、骨代謝マーカ測定、腎機能測定

【副次評価項目】

薬剤性有害事象、潜在的有害事象、薬剤関連エラー、適正処方数、疑義紹介、インシデント・アクシデントレポート

(倫理面への配慮)

本研究の実施については、兵庫医科大学及び島根県立中央病院における倫理審査委員会の承認を得た。

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、ヘルシンキ宣言なら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 文部科学省・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。また、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。

C. 研究結果

平成30年4月現在、骨粗鬆症診療ガイドラインに基づく臨床決断支援システムはバックグラウンドのみで稼働するテスト期間中であり、以下に平成29年10月1日からの3か月間における潜在的アラート稼働状況についてのみ報告する。

① 原発性骨粗鬆症

I. ビスホスホネート処方件数：558 件

- 過去 1 年内の骨密度測定あり：114 件
- 過去 1 年内の骨密度測定なし (骨密度検査推奨の潜在アラート件数)：410 件 (73%)
- 骨粗鬆症病名なし：34 件

II. ビスホスホネート初回投与件数：43 件

- 該当検査の実施なし (潜在アラート件数)：42 件 (98%)
- 該当検査の実施あり：1 件

② ステロイド性骨粗鬆症

経口ステロイド 3 か月以上処方件数 1252 件

潜在的アラート[‡]稼働回数：1035 件 (83%)

<[‡]潜在的アラート内訳、†ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準参考>

- 65歳以上：687件
- 50歳以上&ステロイド投与量 (PSL換算) $5\text{mg}/\text{日}$ 以上：163件
- ステロイド投与量 (PSL換算) $\geq 7.5\text{mg}/\text{日}$ ：89 件

- 「65歳以上」 & 「骨密度が70%以下」：60件
- 骨密度70%以下：13件

ただし、上記内訳には重複項目が含まれる。

尚、同システムの稼働上の大きな問題点は確認されていないが、データ抽出の際に患者ID、実施日、オーダー番号、薬品コードなどの情報が全く同一である重複データが認められた為、今後改善予定である。

D. 考察

骨粗鬆症診療ガイドラインによる臨床決断支援システムのテスト期間中に、原発性骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症ハイリスク患者の両者において、一定数の潜在的アラートが認められた。

診療ガイドラインを電子カルテ・オーダーリングシステムに導入することで、診療ガイドラインに基づいた医療がより利用しやすくなることが期待される。

E. 結論

本邦における原発性骨粗鬆症、及びステロイド性骨粗鬆症について、診療ガイドラインに基づいた診療の実施率が低い可能性が示唆され、その現状を把握することは、今後本邦において重要となる骨粗鬆症の戦略的な予防医療を行う上で極めて重要であると考えられる。

ガイドラインに基づく臨床決断支援システムを用いることで、適切な骨粗鬆症診療及び予防医療の実施率が飛躍的に実現する可能性が期待される。

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。

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

電子カルテシステムに新しく導入された臨床決断支援システム

研究分担者 中村 嗣 島根県立中央病院感染症科 部長

研究要旨

「安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究」における介入及びデータ収集等に関する島根県立中央病院統合情報システム(IIMS)の改修を行った。

IIMSシステム改修仕様は以下の4項目である。

1. 外来患者における腎機能別推奨投与量の自動表示機能の外来患者への拡充
2. 投与前/投与期間中に検査を行うことが推奨されている薬剤について、条件を満たした場合に注意喚起を行う機能
3. 骨粗鬆症ガイドラインに基づく、骨密度検査、フォローアップ検査、ビスホスホネート製剤の推奨機能
4. 今回作成する全てのシステム(臨床決断支援システム)について、外的妥当性や汎用性を検証するために、必要なコホート研究の基盤として、必要な評価・測定項目のデータ抽出機能

A. 研究目的

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療とを組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様にプロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。

B. 研究方法

作成された薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを導入するために、島根県立中央病院統合情報システム(IIMS)の構造を分析し、必要な設計を平成28年度に行った。今年度は、それらをIIMSへ導入した。またシステム稼働前の潜在的风险を評価するために、実際に医師へアラートを出す前の介入前のデータの抽出を開始した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施については、兵庫医科大学及び島根県立中央病院における倫理審査委員会の承認を得

た。また、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に厳正に則り施行する。

実施するコホート研究は、通常の診療を行いながら、患者のデータを経時的に収集する観察研究であり、患者に対して直接的な介入は行わない。この研究を行うことで患者の診断や治療にマイナスの影響を及ぼすことは少なく、患者に健康上の不利益を与える可能性はない。逆に、本研究を実施することで患者の安全性がより高くなる可能性がある。

また横断研究は匿名で実施し、さらに研究施設の管理者が情報に触れる可能性があることで、対象者の回答にバイアスがかからないようにするため、研究施設の担当者は調査票の配布は担当するが、回収には関与しない。

患者の診療データを扱うので、プライバシーの保護は厳重に行い、データの収集を行う施設(島根県立中央病院)とデータの解析を行う施設(兵庫医科大学)を分離し、データ収集施設から解析施設へのデータの送付時は患者個人の同定及び連結が不可能な形で行われる。

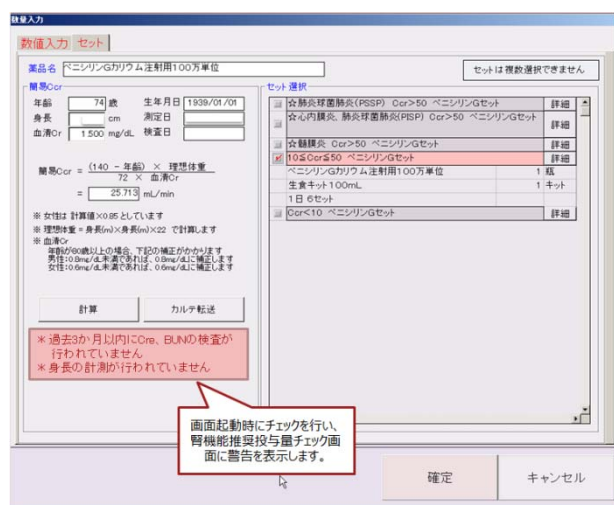
C. 研究結果

開発したシステムを IIMS に実装し、ベースラインデータの抽出を開始した。

1. 腎機能別推奨投与量の自動表示機能の外来患者への拡充

現行で行われている入院患者における腎機能に基づいた推奨投与量の表示機能を外来患者にも拡充するものである。今年度は画面を表示させずバックグラウンドでのデータ収集を行った。システム開始月の2017年10月の結果は、抗菌薬の総処方数は、2,407 オーダー（薬品数では3,148）で、腎機能測定無しは474 オーダー（20%）であった。薬品数上の推奨投与量範囲外は215オーダー（8.9%）であった。

下記の図は開発した画面のイメージである。



2. 添付文書に基づく検査の推奨機能

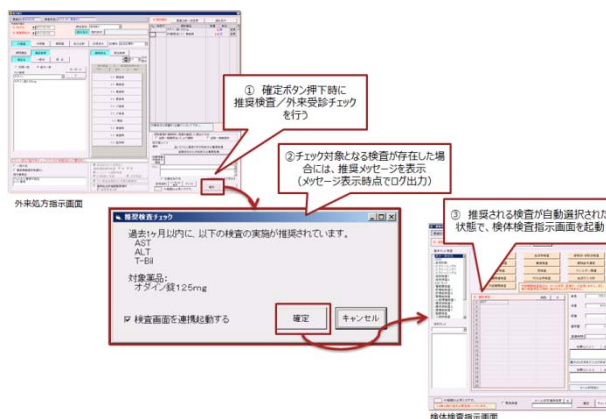
以下の薬剤について、添付文書に基づいて必要な検査が行われていない場合に注意喚起するシステムを設計した。

ビルダグリプチン：肝機能

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、ペムブロリズマブ：甲状腺機能

アミオダロン：眼科受診

下記の図は開発した画面のイメージである。



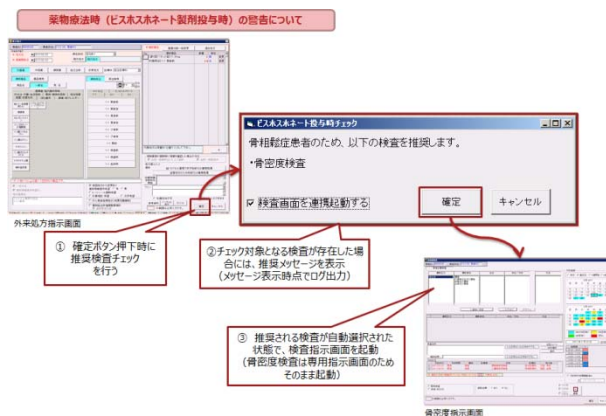
こちらは現行のシステムには搭載されておらず、新たな臨床決断支援システムであり、こちらもバックグラウンドでデータ収集を行っている。

3. ステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査の推奨機能の実装

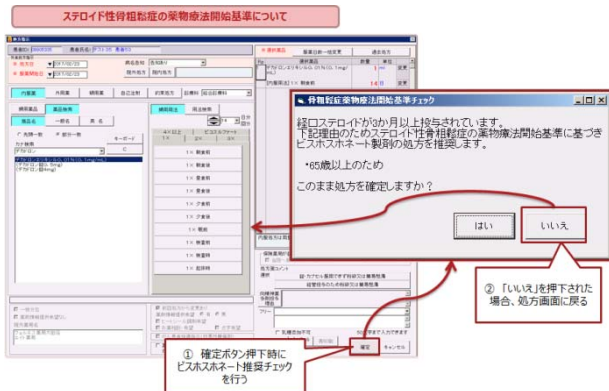
疾患ガイドラインで推奨している検査・加療が一定期間行われていない場合に注意喚起するシステムとして、本研究では「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」を選択し、必要な検査や治療を自動的に分析し、推奨する機能を設計した。

下記の図は開発した画面のイメージである。

【検査推奨機能画面】



【処方推奨機能画面】



いずれも現行のシステムには搭載されておらず、新たな診療支援システムである。こちらもバックグラウンドでデータ収集を行っている。

4. 今回作成する全システムについて、コホート研究に必要な評価・測定項目のデータ抽出機能

IIMS上の後利用データベースはももとの仕様がデータ抽出できるように設計されており、今回もそれに倣ってシステムが設計されている。

D. 考察

諸外国での外来診療支援については、患者に対する教育に関すること (Comput Methods Programs Biomed. 2017 Feb;139:1-16.Stud Health Technol Inform. 2012;180:189-93.)、インシデントレポートの作成支援システム (J R Army Med Corps. 2015 Dec;161 Suppl 1:i39-i45.)、スマートフォンを利用した血糖測定結果での insulin 投与量指示 (BMC Medical Informatics and Decision Making 2017;17:109) などがあるが、本研究のように様々な情報を収集し複雑なアルゴリズムを用いて支援するシステムは報告されておらず、医師に対する決断支援に役立つと考えられる。

ベースラインの1か月間においても、腎機能別の

抗菌薬の推奨投与がされていない潜在的な処方件数は全体の10%弱認められた。これをサポートすることは、安全な処方につながると考える。その他の介入についても医師のサポートにつながると考える。

E. 結論

潜在的なアラートの存在が明らかとなり、実際にアラートを出す次年度でのサポート内容が期待される。

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。

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

導入後のコホート研究データ

研究分担者 作間 未織 兵庫医科大学 医学部 講師

研究要旨

本研究は、昨年度に開発及び作成された、薬物療法支援ガイド、並びに診療プロセスガイドを基に構築した臨床決断支援システムの導入後の状況を検討することを目的に実施した。対象となる臨床決断支援システムは、(1)腎機能に応じた薬剤の推奨投与に関する支援、(2)医薬品添付文書上の定期検査に関する支援、(3)骨粗鬆症ガイドラインに基づく薬物治療や検査に関する支援 (①原発性骨粗鬆症、②ステロイド性骨粗鬆症) の3つである。これらの臨床決断支援システムは、本年度に実際に島根県立中央病院の総合情報システム (IIMS) に導入され、研究計画に従い、導入後の1年間は、バックグラウンドのみで稼働し、潜在的な臨床決断支援の機会とその内容について、対象患者も含めた詳細を記録する。本研究では、導入後3ヶ月間のデータを用いて、バックグラウンドで稼働している臨床決断支援システムの動作確認を行うとともに、対象となる患者背景、潜在的な診療決断支援による推奨機会の稼働状況について検討する。

A. 研究目的

本年度は、平成28年度に開発及び作成した薬物療法支援ガイド並びに診療プロセスガイドを基に構築した臨床決断支援システムを、島根県立中央病院の統合情報システム (IIMS) に実際に導入した。研究計画書に従い、導入後の1年間は臨床決断支援システムをバックグラウンドで作動させ、その稼働状況について、潜在的な臨床決断支援の機会とその内容、対象患者も含めた詳細を記録している。本研究は、導入した臨床決断支援システムのバックグラウンドにおける稼働状況と、対象となる患者背景の解析により、システムの詳細な検証を行うとともに、現時点での問題点を抽出することを目的に実施した。

B. 研究方法

導入された臨床決断支援システムについて、導入後の3ヶ月間 (2017年10月1日から12月31日まで) を対象に、その稼働状況と支援対象となる患者背景を記述統計の手法を用いて解析する。

対象となるバックグラウンドで稼働中の診療決断支援システムは以下の3つである。

- (1) 腎機能に応じた薬剤の推奨投与に関する支援
- (2) 医薬品添付文書上の定期検査に関する支援
- (3) 骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査に関する支援

- ①原発性骨粗鬆症
- ②ステロイド性骨粗鬆症

(倫理面への配慮)

本研究は通常の診療を行いながら、患者のデータを経時的に収集する観察研究であり、患者に対して直接的な介入は行わない。そのため、本研究を行うことで患者の診断や治療にマイナスの影響を及ぼすことは少なく、患者に健康上の不利益を与える可能性はない。逆に、本研究を実施することで患者の安全性がより高く改善される可能性がある。

データ管理については、患者の診療データを扱うため、プライバシーの保護は厳重に行い、データの収集を行う施設 (島根県立中央病院) とデータの解析を行う施設 (兵庫医科大学) を分離し、データ収集施設から解析施設へのデータの送付時は患者個人の同定及び連結が不可能な形で行われる。

C. 研究結果

本研究で対象とした臨床決断システム導入後の3ヶ月間(2017年10月1日から12月31日まで)において、対象となる外来受診患者総数は4,526名、延べ外来受診数は16,126名であった。

以下に患者背景の詳細を示す。

変数	全患者 (N=4,526)
年齢(中央値、四分位)	68(56, 77)
65歳以上, n (%)	2765(61)
男性, n (%)	2612(58)
外来受診数(中央値、四分位)	2(1, 4)
入院回数(中央値、四分位)	1(1, 6)
収縮期血圧(平均、SD)	132(27)
拡張期血圧(平均、SD)	77(16)
心拍(平均、SD)	84(21)
血液検査(中央値、四分位)	
AST, U/L	22(18, 29)
ALT, U/L	18(12, 27)
T.Bil, mg/dl	0.7(0.5, 0.9)
Cr, mg/dl	0.8(0.6, 0.98)
BUN, mg/dl	16(13, 20)

稼働中の3つの臨床決断支援について、本研究期間である3ヶ月間における稼働状況を以下に示す。

(1) 腎機能に応じた薬剤の推奨投与に関する支援:

アラート対象となる処方数は9,353件で、潜在的なアラート稼働回数は634回であった。患者1人あたりのアラート対象処方数の中央値は1件(最小値0、最大値26)、アラート稼働回数中央値は0回(最小値0、最大値8)であった。潜在的なアラート稼働数が10件以上となる上位薬剤は以下であった。

薬剤名	稼働 件数
セフジニルカプセル100mg「日医工」	138
トラネキサム酸カプセル250mg「トーワ」	85
ユリーフ錠4mg	75
ザイザル錠5mg	36
ジャヌビア錠50mg	35
ネシーナ錠12.5mg	33
エナラプリルM錠5「EMEC」	32
セフカペンピボキシル塩酸塩錠100mg「日医工」	29
アロプリノール錠100mg「タナベ」	21
ベザフィブラート徐放錠200mg「トーワ」	21
ベザトールSR錠200mg	20
グリメピリドOD錠1mg「EMEC」	19
ユナシン錠375mg	18
オロパタジン塩酸塩OD錠5mg「明治」	15
レニベース錠5	15
セフゾンカプセル100mg	13
セララ錠25mg	13
ファモチジンD錠20mg「サワイ」	10

(2) 医薬品添付文書上の定期検査に関する支援:

アラート対象となる処方総数は1,115件、潜在的なアラート稼働回数は406回であった。患者1人あたりのアラート対象処方数の中央値は1件(最小値0、最大値20)、潜在的アラート稼働回数の中央値は0回(最小値0、最大値15)であった。潜在的なアラート稼働の対象となった薬剤とその稼働回数を以下に示す。

薬剤名	稼働件数 (N=406)
エクア錠 50mg	273
アミオダロン塩酸塩速崩錠 100mg	73
アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg	38
スチバーガ錠 40mg	9
スーテントカプセル 12.5mg	5
アンカロン注 150mg 3mL	4
オブジーボ点滴静注 20mg 2mL	2
オブジーボ点滴静注 100mg 10mL	2

(3) 骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査に関する支援：

①原発性骨粗鬆症

決断支援の対象となりうるビスホスホネート処方件数は計558件であった。このうち、処方対象患者の病名に骨粗鬆症の記載があり、かつ、骨密度測定が実施されている例が114件（20%）であった。一方、病名に骨粗鬆症の記載はあるが骨密度測定が実施されていない例は410件（73%）、骨粗鬆症の病名もない例が34件（6%）認められ、これらの計444件（80%）が、臨床決断支援システムが実際に稼働した際のアラート対象例に該当すると推測された。更に、ビスホスホネート初回投与に該当する件数が43件認められ、このうち1件のみは初回投与時に推奨される該当検査が実施されていたが、残りの42件（98%）については、該当検査は実施されていなかった。

②ステロイド性骨粗鬆症

臨床決断支援の対象となる「3ヶ月以上にわたり使用されている経口ステロイド」に該当する処方合計1,252件であった。これに対し、潜在的なアラート稼働は83%に該当する1,035件に認められた。

アラートの主な理由は、「65歳以上」が687件

（55%）と大半を占め、続いて「50歳以上でかつステロイド投与量（PSL換算）5.0mg/日以上」が163件（16%）、「ステロイド投与量（PSL換算）7.5mg/日以上」が89件（9%）であった。

D. 考察

本年度は、当初の計画通り臨床決断支援システムを実際に導入し、導入後3ヶ月間について、稼働状況、並びにその記録の詳細確認を達成できた。

本研究にて、導入したシステムが概ね問題なく稼働しており、データも順調に蓄積されていることが確認できたが、診療科情報と担当医情報が対象患者と紐づかない点、一部に患者ID、実施日、オーダー番号、薬品コードなどの情報が全く同一である重複データが認められるなどの問題点も抽出されたため、今後は、これらの早期解消を目指すとともに、引き続き、記録の蓄積を行い、実際の電子カルテ上に支援提示を行う段階に向けて、研究を予定通りに遂行する。

E. 結論

本研究の対象となった3ヶ月間のデータにおいて、延べ外来受診者数は16,126名と、研究開始時の推定数を上回っており、順調にデータが蓄積されていることが確認できた。更に、臨床決断支援システムは大きなトラブルもなく、バックグラウンドで適切に稼働していることも確認された。今回の3ヶ月間においても、潜在的な支援機会が確実に捉えられることが明らかとなったことから、実際にシステムが電子カルテ上に提示される際には、大きな効果が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murayama H, Sakuma M, Takahashi Y, Morimoto T. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6:e00373.
- 2) Koizumi A, Ohta Y, Sakuma M, Okamoto R, Matsumoto C, Bates DW, Morimoto T. Differences in Adverse Drug Events Among Pediatric Patients With and Without Cancer: Sub-Analysis of a Retrospective Cohort Study. *Drugs Real World Outcomes.* 2017;4:167-173.
- 3) Kusunoki T, Takeuchi J, Morimoto T, Sakuma M, Yasumi T, Nishikomori R, Higashi A, Heike T. Fruit intake reduces the onset of respiratory allergic symptoms in schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28:793-800.

2. 学会発表

- 1) Ayani N, Sakuma M, Narumoto J, Morimoto T. The relationship between antipsychotic polypharmacy and adverse drug events: the jade study. *34th International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, London, UK. October 1-4, 2017.

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。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshimura S, Sakai N, Uchida K, Yamagami H, Ezura M, Okada Y, Kitagawa K, Kimura K, Sasaki M, Tanahashi N, Toyoda K, Furui E, Matsumaru Y, Minematsu K, Morimoto T.	Endovascular therapy in ischemic stroke with acute large vessel occlusion: Recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism Japan registry 2.	J Am Heart Assoc	7	e008796	2018
Yamashita Y, Morimoto T , Toyota T, Shiomi H, Makiyama T, Ono K, Kimura T.	Asian patients versus non-Asian patients in the efficacy and safety of direct oral anticoagulants relative to vitamin K antagonist for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis.	Thromb Res	166	37-42	2018
Fujimoto D, Yoshioka H, Kataoka Y, Morimoto T , Kim YH, Tomioka K, Ishida T, Hirabayashi M, Hara S, Ishitoko M, Fukuda Y, Hwang MH, Sakai N, Fukui M, Nakaji H, Morita M, Mio T, Yasuda T, Sugita T, Hirai T.	Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective cohort study.	Lung Cancer	119	14-20	2018

Murayama H, <u>Sakuma M</u> , Takahashi Y, <u>Morimoto T</u> .	Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan adverse drug events (JADE) study.	Pharmacol Res Perspect	6	e00373	2018
Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamoto T, <u>Ohta Y</u> , <u>Morimoto T</u> .	Effect of noradrenaline dosage on mortality in patients with septic shock.	J Intensive Care	6	12	2018
Doi A, <u>Morimoto T</u> , Iwata K.	Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacterial cholangitis with successful biliary drainage: A retrospective cohort study.	Clin Microbiol Infect	IN	PRESS	2018
Ito S, Watanabe H, <u>Morimoto T</u> , Yoshikawa Y, Shiomi H, Shizuta S, Ono K, Yamaji K, Soga Y, Hyodo M, Shirai S, Ando K, Horiiuchi H, Kimura T.	Impact of baseline thrombocytopenia on bleeding and mortality after percutaneous coronary intervention.	Am J Cardiol	IN	PRESS	2018
Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, Takashima R, Kimura K, <u>Morimoto T</u> ; ASSORT Trial Investigators.	Randomized controlled trial of early versus delayed statin therapy in patients with acute ischemic stroke - ASSORT Trial.	Stroke	48	3057-3063	2017
Kawazoe Y, Miyamoto K, <u>Morimoto T</u> , Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, <u>Ohta Y</u> , Yamamura H; Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) trial investigators.	Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: A randomized clinical trial.	JAMA	317	1321-1328	2017

Koizumi A, <u>Ohta Y</u> , <u>Sakuma M</u> , <u>Oikawa R</u> , <u>Matsumoto C</u> , <u>Bates DW</u> , <u>Morimoto T</u> .	Differences in adverse drug events among pediatric patients with and without cancer: Sub-analysis of a retrospective cohort study.	Drugs Real World Outcome	4	167-173	2017
Yoshikawa Y, Shiomi H, Watanabe H, Natsuaki M, Kondo H, Tamura T, Nakagawa Y, <u>Morimoto T</u> , Kimura T.	Validating utility of DAPT score in a large pooled cohort from three Japanese PCI studies.	Circulation	IN	PRESS	2017
Kusunoki T, Takeuchi J, <u>Morimoto T</u> , <u>Sakuma M</u> , Yasumi T, Nishikomori R, Higashi A, Heike T.	Fruit intake reduces the onset of respiratory allergic symptoms in schoolchildren.	Pediatr Allergy Immunol.	28	793-800	2017
Miyamoto K, Nakashima T, Shimada N, Kato S, Ueda K, Kawazoe Y, <u>Ohta Y</u> , <u>Morimoto T</u> , Yamamura H; DESIRE Trial investigators.	Effect of dexmedetomidine on lactate clearance in patients with septic shock: A sub-analysis of a multicenter randomized controlled trial.	Shock	IN	PRESS	2017



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

平成29年度第2回研究班会議

研究代表者

森本 剛



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



議事

<開会>

ご挨拶・出席者紹介

【議題】

- | | |
|----------------------------------|----|
| 1. 研究の背景及び計画 | 森本 |
| 2. 薬剤性有害事象の分類法の評価 | 村山 |
| 3. 腎機能・肝機能別に見た薬剤性有害事象 | 高橋 |
| 4. 精神科病棟における抗精神病薬の多剤併用と有害事象の関係 | 綾仁 |
| 5. 臨床決断支援システムの費用効果性の検討 | 岩崎 |
| 6. 入院患者における臨床決断支援システムの効果－腎機能 | 和田 |
| 7. 導入された薬物療法支援ガイド－腎機能 | 太田 |
| 8. 導入された薬物療法ガイド－注意喚起対象薬剤 | 園山 |
| 9. 導入された診療プロセスガイド | 松本 |
| 10. 電子カルテシステムに新しく導入された臨床決断支援システム | 中村 |
| 11. 導入後のコホート研究データ | 作間 |
| 12. 30年度の研究予定 | 森本 |
| 13. 総合討論 | |
| 14. 監督官庁からの総括コメント | |

御礼

<閉会>

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



研究班構成・出席予定者

担当官庁

厚生労働省 大臣官房厚生科学課

藤巻 寿子 先生

- 研究代表者
 - 森本 剛
- 分担研究者
 - 中村 嗣
 - 園山 智宏
 - 作間 未織
 - 太田 好紀
 - 松本 知沙
- 共同研究者
 - 綾仁 信貴
 - 村山 弘樹
 - 高橋 悠里
 - 岩崎 人士
 - 和田 隆平

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

3



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

研究の背景及び計画

研究代表者

森本 剛



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

HYOGO

目的

Incidence of Adverse Drug Events
the JADE Study
Takeshi Morimoto, MD, MPH¹, Mo Sakuma, MD, F

ISSN Scientific Journal

GUIDELINES

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

日本のデータ (JADE Study)

Table 1. Incidence of Adverse Drug Events

Ward	n	Patient-days	ADEs	Incidence*	95% CI	Crude rate†	95% CI	Annual ADEs‡
Medicine	1,531	25,734	504	19.6	17.9-21.3	32.9	30.6-35.3	4,148
Surgery	1,469	30,419	407	13.4	12.1-14.7	27.7	25.4-30.0	3,218
ICU	459	3,230	99	30.7	24.6-36.7	21.6	17.8-25.3	634

ADE, adverse drug event; ICU, intensive care unit; CI, confidence interval; *per 1,000 patient-days; †per 100 admissions; ‡Extrapolated from number of ADEs and information from these hospitals.

Table 5. Stages of Primary Errors Associated with Preventable and Potential Adverse Drug Events

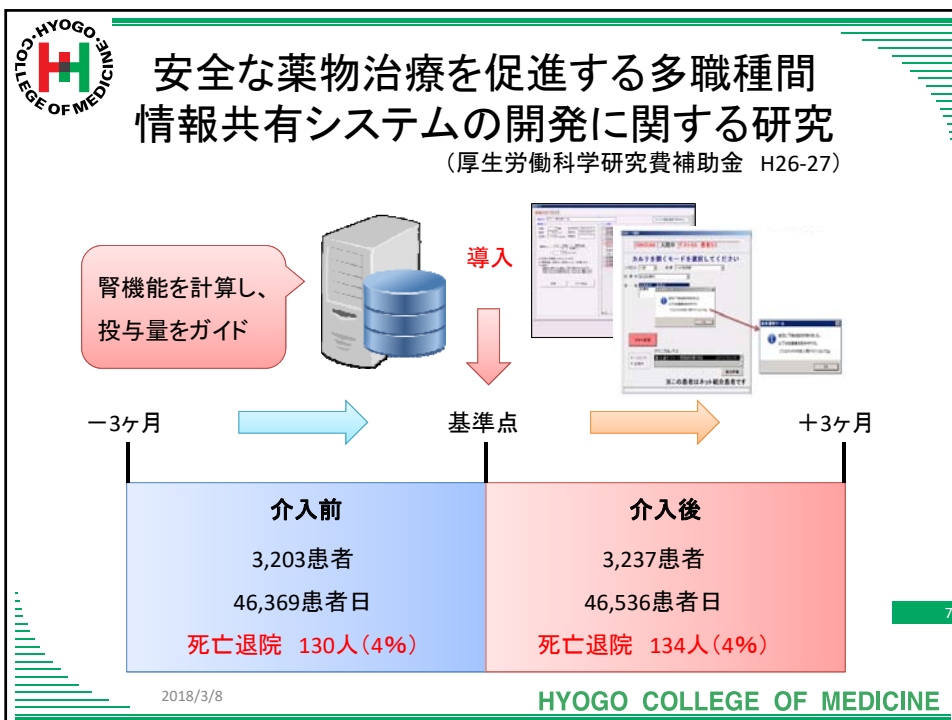
Event	Ordering n (%)	Transcription n (%)	Dispensing n (%)	Administration n (%)	Monitoring n (%)
Preventable ADEs	49 (35)	0 (0)			
Intercepted potential ADEs	88 (90)	0 (0)			
Nonintercepted potential ADEs	182 (76)	2 (0.8)			
All above events	319 (66)	2 (0.4)			

✓ 100患者あたり29件の薬剤性有害事象
 ✓ エラーの過半数は医師のオーダー段階
 ✓ 薬剤種別ごとに、頻度及び重症度のデータ

A)

Rate of ADEs per 100 patients per year

(Morimoto T. *J Gen Intern Med* 2011; Sakuma M. *J Patient Saf* 2015)



結果

- ✓ 54%の医師が意図した投与量と推奨投与量の不一致を経験
- ✓ 74%の医師が有用

横断研究

プロセス

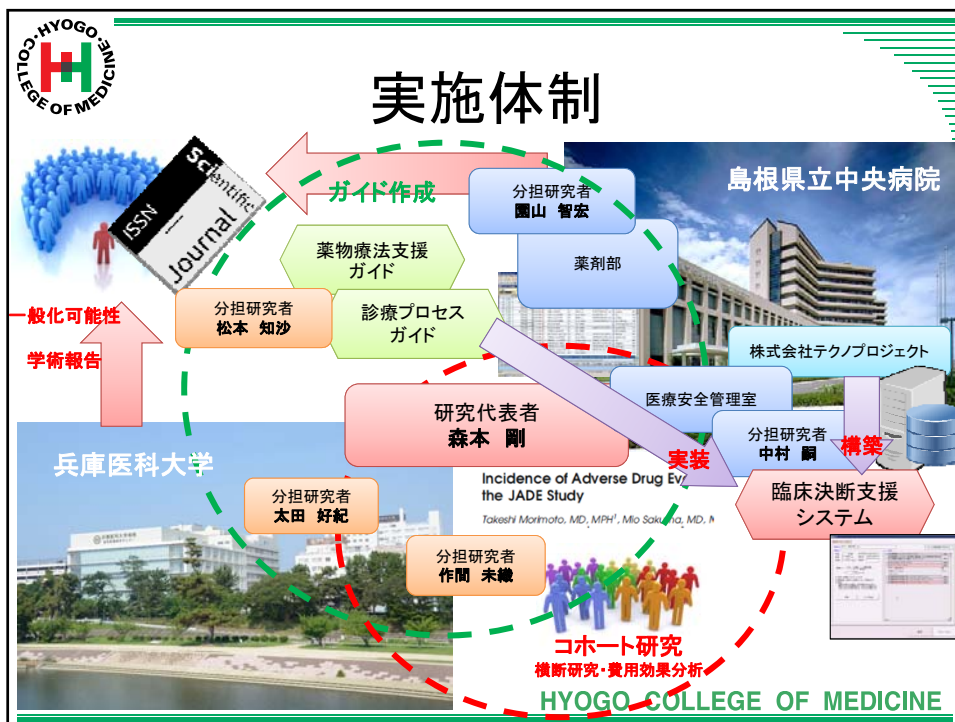
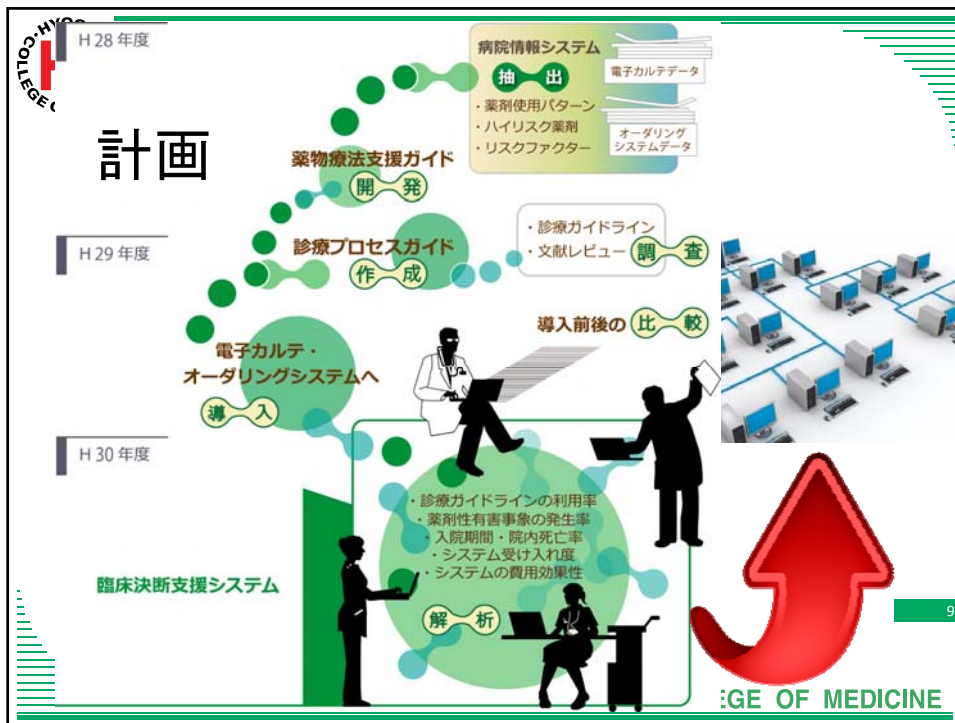
薬剤名	介入前			介入後			変化%
	対象処方数	適正処方数	適正処方率	対象処方数	適正処方数	適正処方率	
セフカペンピボキシル塩酸塩水和物	31	5	16.1	25	19	76.0	59.9
シロドシン	21	4	19.0	20	12	60.0	41.0
トラネキサム酸	24	0	0	21	8	38.1	38.1
リバーロキサパン	14	10	71.4	26	26	100.0	28.6
全体	410	269	65.6	442	370	83.7	18.1

ユーザビリティ

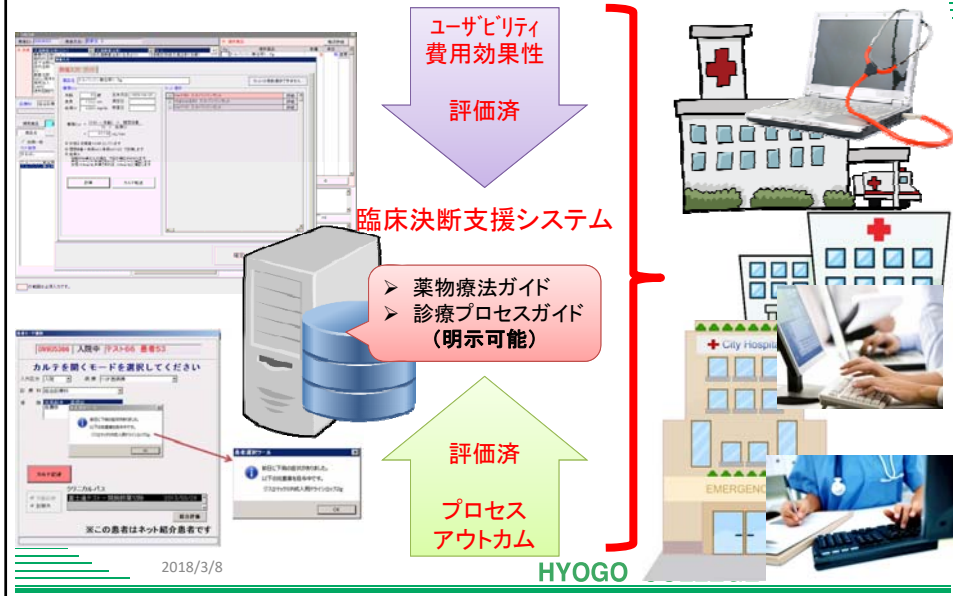
アウトカム

入院時の腎機能障害なし群	介入前	介入後	P値
Cr最大変化 中央値(四分位)	0.06 (0, 0.15)	0.06 (0, 0.14)	0.3
Cr入院後変化中央値(四分位)	0.02 (-0.01, 0.10)	0 (-0.03, 0.09)	0.0001
腎機能障害の発生率 (%)	50	46	0.01

2018/3/8 HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



最終成果物と一般化可能性



期待される効果

医療従事者	現在	臨床決断支援システム
医師	<p>自己の知識に基づいて治療を決定</p> <p>患者の直近の状態や禁忌となる併存症を確認して、処方</p> <p>電子カルテを網羅的にチェックして、対応の必要な状況を把握</p>	<p>+患者に適用される診療ガイドラインに基づいた治療が推奨され、改めて適否を判断</p> <p>+患者の状態に応じた薬剤や用量が推奨され、改めて投与計画を判断</p> <p>+対応の必要な状況が電子カルテ側から提供</p>
薬剤師	<p>相対的な禁忌薬剤や用量補正を徒手的にチェックして、処方医に連絡</p>	<p>機械的に判断できるチェック作業及び医師へ連絡はシステムが行い、その作業の監督とベッドサイドでのコミュニケーションに注力</p>
看護師	<p>看護記録の内容が医師に十分把握されない機会</p>	<p>対応の必要な状況が電子カルテ側から医師にリアルタイムで提供</p>
パス作成チーム	<p>新しいパスの作成ごとに、パスを構築し、関係者に周知</p>	<p>エビデンスに基づいたパスを組み込み、適応患者では自動的に提供</p>



第1回研究班会議

【平成29年6月29日(木) 島根県立中央病院 会議室】

1. 抽出データの評価・測定項目
 - ✓ 主要評価項目などデータ抽出可能
 - ✓ 骨密度などもデータドッキング可能
2. データ抽出フォーマット
 - ✓ 初期データを用いてフォーマットを点検(今回)
3. データ抽出期間等の今後のスケジュール
 - ✓ 臨床決断支援システム実装可能(2017年10月)
 - ✓ バックグラウンド実装期間(2017年10月～1年)
 - ✓ アラート/推奨表示期間(2018年10月～1年)

13

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度の研究成果

- 臨床決断支援システムの完成・導入
 - 外来患者対象
 - 薬物療法支援ガイド
 - 腎機能別推奨投与量
 - 注意喚起対象薬剤
 - 診療プロセスガイド
 - 骨粗鬆症ガイドライン
- 前向きコホート研究

14

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度の関連研究成果

• Japan Adverse Drug Events (JADE) Study

Drugs - Real World Outcomes (2017) 4:167-173
DOI 10.1007/s40801-017-0115-8



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Differences in Adverse Drug Events Among Pediatric Patients With and Without Cancer: Sub-Analysis of a Retrospective Cohort Study

Akira Kozumi¹, Yoshinori Ohta², Mio Sakama³, Rika Okamoto³

Funding This work was supported by JSPS KAKENHI Grant numbers JP17689022, JP21659130, JP22390103, JP22790494, JP23659256, JP24689027, JP25860484, JP26293159, JP15K21535, JP15K08862, and Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Grants from the Pfizer Health Research Foundation and the Uehara Memorial Foundation.

ORIGINAL ARTICLE



Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study

Tanaka for their data collection and management. This work was supported by JSPS KAKENHI Grant Numbers JP17689022, JP21659130, JP22390103, JP23659256, JP26293159, and Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Grants from the Pfizer Health Research Foundation and the Uehara Memorial Foundation.

Hiroki Murayama | Mio Sakama | Yuri Takahashi | Takeshi Morimoto

BMC Pharmacology and Toxicology
Effect of baseline renal and hepatic function on the incidence of adverse drug events: The Japan Adverse Drug Events (JADE) Study
—Manuscript Draft—

This work was supported by JSPS KAKENHI (Grant Number: JP17689022,

JP22390103, JP23659256, JP26293159), Grants from the Ministry of Health,

Labour and Welfare of Japan (H26-Iryo-012, H28-ICT-004), Grants from the Pfizer Health Research Foundation, and the Uehara Memorial Foundation.

2018/3/8

15



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

薬剤性有害事象の分類法の評価: 論文報告

兵庫医科大学大学院 臨床研究学

村山 弘樹



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



論文掲載されました

Received: 9 October 2017 | Accepted: 19 October 2017
DOI: 10.1002/prp2.373

ORIGINAL ARTICLE



Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study

Hiroki Murayama | Mio Sakuma | Yuri Takahashi | Takeshi Morimoto

Department of Clinical Epidemiology,
Hyogo College of Medicine, Nishinomiya,
Japan

Correspondence:
Takeshi Morimoto, Department of Clinical
Epidemiology, Hyogo College of Medicine,
Nishinomiya, Japan.
Email: tm@hyo-med.ac.jp

Abstract

It is difficult to determine adverse drug reactions (ADRs) in daily complicated clinical practice in which many kinds of drugs are prescribed. We evaluated how well the Naranjo Algorithm (NA) categorized ADRs among suspected ADRs. The Japan Adverse Drug Events (JADE) study was a prospective cohort study of 3459 inpatients. After all suspected ADRs were reported from research assistants, a single

[Pharmacol Res Perspect.](#) 2018 Feb;6(1). doi: 10.1002/prp2.373.

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

17



背景

多種多様な薬剤を使用する日常診療において、薬剤性有害事象を正確に評価することは容易でない。これまでにNaranjo Algorithm等の有害事象評価ツールが報告されてきたが、いずれも臨床試験における有害事象判定の精度を高めることを目的に開発されたものであり、日常診療下における有用性は検討されていない。

[Pharmacol Res Perspect.](#) 2018 Feb;6(1). doi: 10.1002/prp2.373

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

18

目的

日常診療下における有害事象を収集・検討した Japan Adverse Drug Events (JADE)研究のデータを用い、Naranjo Algorithmの薬剤性有害事象評価ツールとしての有用性を検討すると共に、より日常診療に使いやすい形に発展させること。

Morimoto T, et al. J Gen Intern Med. 2011;26:148-53
Pharmacol Res Perspect. 2018 Feb;6(1). doi: 10.1002/prp2.373

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

19

結果：Naranjo Algorithmによる分類

項目	+2	+1	0	-1
1 その有害事象について、過去に当該薬剤との関係性があると結論された報告があるか？	-	1002 (64)	577 (37)	-
2 当該薬剤投与後に、その有害事象が発現したか？	1172 (74)	-	400 (25)	7 (0.4)
3 当該薬剤中止後または特異的拮抗薬の投与により、その有害事象が軽快したか？	-	322 (20)	1257 (80)	-
4 当該薬剤を再投与したら、その有害事象は再発現したか？	309 (20)	-	1040 (66)	230 (15)
5 当該薬剤以外にその有害事象の原因となる薬剤以外の因子が考えるか？	761 (48)	-	422 (27)	396 (25)
6 プラセボを投与した後に、その有害事象が再発現したか？	-	3 (0.2)	1576 (99.8)	0 (0)
7 血中濃度測定を行った際、当該薬剤は毒性を発揮することが知られている以上の血中濃度であったか？	-	2 (0.1)	1577 (99.9)	-
8 当該薬剤の用量を増加させた時にその有害事象は強まったか、また逆に当該薬剤の用量を減少させた時にその有害事象は弱まったか？	-	24 (2)	1555 (99)	-
9 過去に同一または類似の薬剤によって、当該患者が類似の有害事象を経験したか？	-	35 (2)	1544 (98)	-
10 その有害事象は何らかの客観的証拠により確定できたか？	-	53 (3)	1526 (97)	-

20

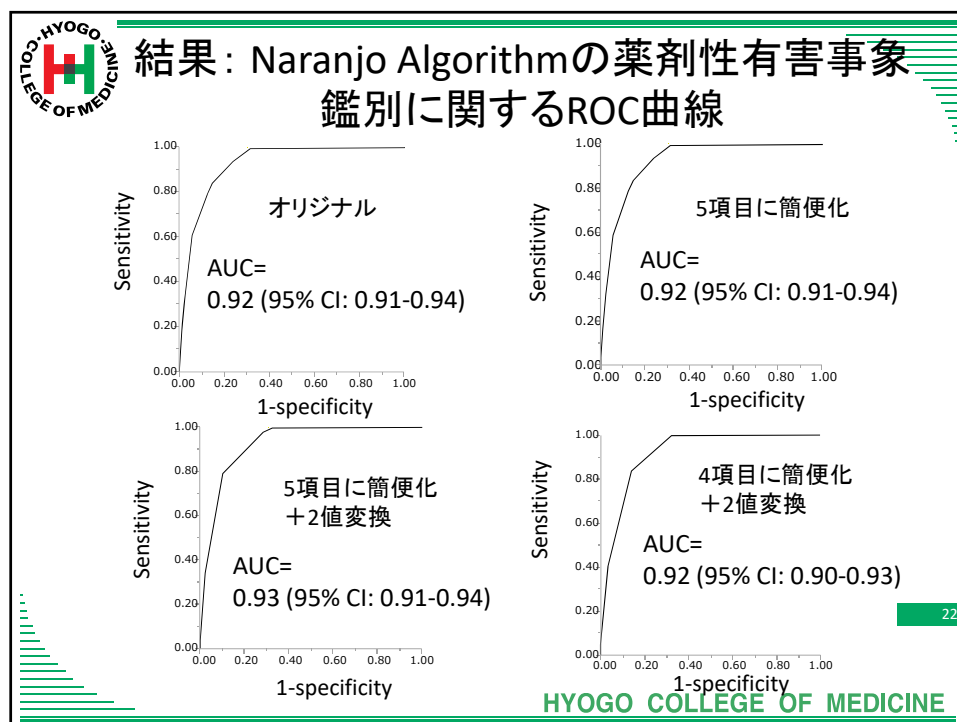
結果：簡便化されたNaranjo Algorithm

過去の論文報告に関するデータの蓄積が必要
→当該事象だけで判断できない

項目			
1	その有害事象について、過去に当該薬剤との関係性があると結論された報告があるか？	+1	0
2	当該薬剤投与後に、その有害事象が発現したか？	+1	0
3	当該薬剤中止後または特異的拮抗薬の投与により、その有害事象が軽快したか？	+1	0
4	当該薬剤を再投与したら、その有害事象は再発現したか？	+1	0
5	当該薬剤以外にその有害事象の原因となる薬剤以外の因子が考えるか？	0	+1

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



電子カルテへの導入

	薬剤性有害事象の疑い例	入力	
		はい	いいえ/不明
1	当該薬剤投与後に、その有害事象が発現したか？	+1	0
2	当該薬剤中止後または特異的拮抗薬の投与により、その有害事象が軽快したか？	+1	0
3	当該薬剤を再投与したら、その有害事象は再発したか？	+1	0
4	当該薬剤以外にその有害事象の原因となる薬剤以外の因子が考えるか？	0	+1

3点以上 データ蓄積 3点未満

薬剤性有害事象の疑い大

- 当該薬剤の次回処方指示にアラート発出
- 同種同効薬の処方指示に慎重な観察の推奨

薬剤性有害事象の疑い小

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

23

結語

- Naranjo Algorithmは日常診療下においても高い有害事象鑑別能を有していたが、項目を絞り込むことで、より簡便に使用可能となることが示唆された(Modified Naranjo Algorithm)。
- Modified Naranjo Algorithmを電子カルテに導入することによって、日常診療における意思決定を支援出来ることが期待される。

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

24



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

腎機能・肝機能別に見た

薬剤性有害事象/論文報告

兵庫医科大学大学院 臨床研究学

高橋悠里



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



背景/目的

背景

- 通常全ての薬剤は吸収、分布、代謝、排泄の過程を経ることから、年齢や腎機能、肝機能の変化は単一薬剤あたりのADEsの発現にも大きな影響を与える。
- しかし、多剤併用を含む日常診療における全てのADEsを捉えた場合、臓器機能とADEsの関係や、臓器機能低下に伴うADEsが入院期間や死亡率に与える影響について検討した報告はなされていない。

目的

- 腎機能、肝機能がADEsに与える影響、さらにこれら臓器機能変化に伴い、ADEsが入院期間や死亡率に与える影響について関連性を明らかにする
- 腎機能や肝機能別の薬剤性有害事象の発生率を定量的に評価することで、電子カルテ・オーダーリングシステム上での臨床決断システムに利用することができる

26

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

方法

- 腎機能
 - 血清クレアチンを用い、eGFRを算出した
 - 腎機能は日本腎臓学会のCKDガイドラインを参考に、eGFRを3カテゴリー (<30; >=30 and <60; >=60 ml/min/1.73mm)に分けた。
- 肝機能
 - 肝機能に関連する以下の臨床検査値において、1つでもカットオフ値を上回る項目があった場合、「肝機能異常あり」と定義した
 - カットオフライン値は医薬品等の副作用の重症度分類基準(薬案第80号(平成4年6月29日))を参考とした。
 1. Total bilirubin \geq 3.0 mg/dL (grade 2)
 2. Aspartate Aminotransferase (AST) \geq 100 IU/l (grade 2)
 3. Alanine Aminotransferase (ALT) \geq 100 IU/l (grade 2)
 4. Gamma glutamyl transferase (GGTP) (grade 1)
 - \geq 105 IU/l (male)
 - \geq 45 IU/l (female)

27

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

方法

- 評価項目:
 - 腎機能がADEsに与える影響
 - 肝機能がADEsに与える影響
 - 腎機能別、肝機能別に置ける、服用薬剤数がADEsに与える影響
 - 腎機能別、肝機能別における、ADEsが入院期間に与える影響
 - 腎機能別、肝機能別における、ADEsが入院期間中の死亡率に与える影響
- 感受性分析として、入院後2日以内の死亡患者を除外した評価も行った
- 連続変数についてはWilcoxon rank sum test、順序変数についてはchi-square testを用いて検定を行った
- 解析ソフトはJMP 12 (SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いた

28

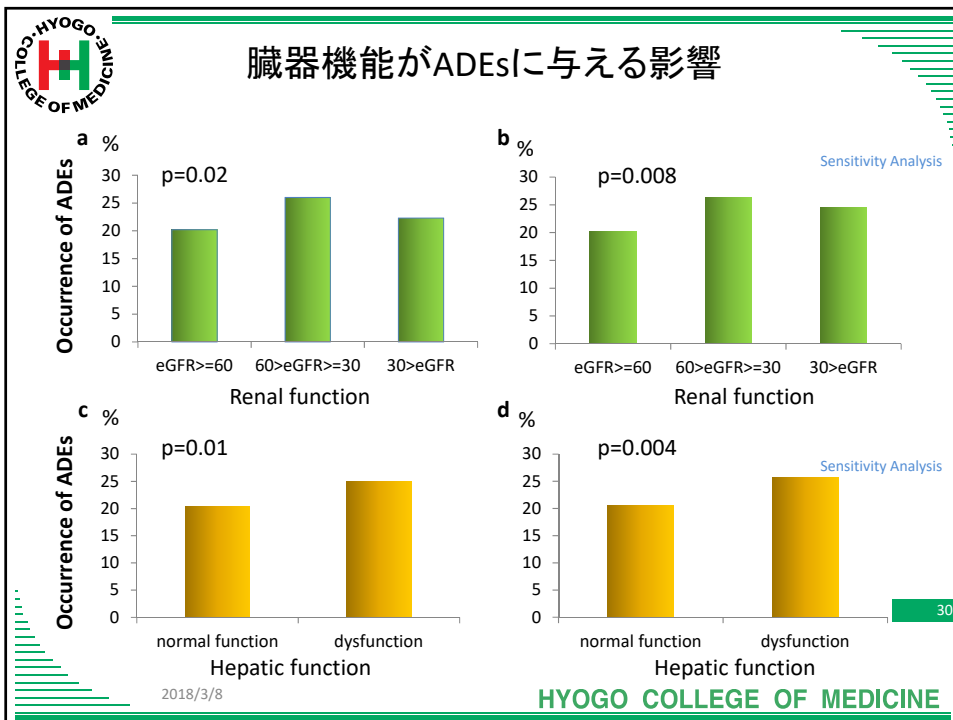
2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

患者背景

Characteristics	Total (n=2508)	With ADEs (n=546)	Without ADEs (n=1962)	p value
Age (years), mean ± SD	66.1 ± 16.9	70.3 ± 14.1	64.9 ± 17.4	< 0.0001
Men, n (%)	1441 (58)	309 (57)	1132 (58)	0.6
Body mass index, mean ± SD	22.3 ± 4.0	21.4 ± 4.0	22.5 ± 3.9	< 0.0001
Wards, n (%)				0.001
Surgical	1132 (45)	261 (48)	871 (44)	
Medical	1022 (41)	233 (43)	789 (40)	
ICUs	354 (14)	52 (10)	302 (15)	
Charlson Index score, median [25%-75%]	3 [1 - 5]	3 [1 - 5]	2 [1 - 5]	<0.0001
SBP (mmHg), mean ± SD	131.8 ± 24.3	133.0 ± 25.9	131.4 ± 23.9	0.4
DBP (mmHg), mean ± SD	73.4 ± 14.1	73.7 ± 13.6	73.3 ± 14.2	0.9
Renal function, n (%)				0.01
Normal renal function	1664 (66)	336 (62)	1328 (68)	
Moderate renal dysfunction	584 (23)	152 (28)	432 (22)	
Severe renal dysfunction	260 (10)	58 (11)	202 (10)	
Hepatic function n (%)				0.01
Normal hepatic function	1716 (68)	349 (64)	1367 (70)	
Hepatic dysfunction	792 (32)	197 (36)	595 (30)	

2018/3/8 HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



死亡率に与えるリスク因子

Variables	Univariate		Multivariate	
	Odds ratio		Odds ratio	
	(95% CI)	p value	(95% CI)	p value
ADEs	2.53 (1.88-3.39)	<.0001	2.36(1.74-3.20)	<.0001
Age ≥ 65 years	2.05 (1.48-2.83)	<.0001	1.67(1.19-2.37)	0.0029
Renal dysfunction				
eGFR ≥60	1 (reference)		1 (reference)	
60 > eGFR ≥ 30	1.29 (0.94-1.77)	0.12	1.49(1.04-2.12)	0.029
30 > eGFR	3.66 (2.61-5.12)	<.0001	4.12(2.81-6.02)	<.0001
Hepatic dysfunction	2.13 (1.61-2.84)	<.0001	2.08(1.55-2.79)	<.0001
The number of medications ≥5	1.34 (0.78-1.38)	0.81	0.83(0.61-1.12)	0.23

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

31

考察

- 腎機能には血清クレアチンを用い、eGFRを算出した。
 - 痩せた患者で筋肉量が少ないこともあり、血清クレアチン値が低すぎる場合がある。
 - 軽度腎機能低下や小児から高齢者においては、血清クレアチンより筋肉量、性別、食事の影響を受けにくいバイオマーカーの考慮も必要。
- 肝機能
 - 肝機能に関連する以下の臨床検査値において、1つでもカットオフ値を上回る項目があった場合、「肝機能異常あり」と定義した
 - Total bilirubin \geq 3.0 mg/dL (grade 2)
 - Aspartate Aminotransferase (AST) \geq 100 IU/l (grade 2)
 - Alanine Aminotransferase (ALT) \geq 100 IU/l (grade 2)
 - Gamma glutamyl transferase (GGTP) (grade 1)
 - \geq 105 IU/l (male)
 - \geq 45 IU/l (female)
 - 個々の単独AST、ALT、GGTTPの上昇は背景の肝疾患が異なるため、他の検査値(AST/ALT比など)も併せて判断することも考慮が必要。

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

32



結語

- 腎機能低下、肝機能低下は薬剤性有害事象の発現に影響を与える
- 腎機能障害患者、肝機能障害患者における薬剤性有害事象は入院期間や死亡率に影響を与える
- 腎機能障害患者、肝機能障害患者においては、より注意深く薬剤適性使用を推進すべきである
 - 薬剤併用療法時の検査対応
 - 薬剤性有害事象発現状況の確認
 - 医薬品の情報提供のあり方(添付文書)
- これらをシステム化できないか？
→臨床決断支援システム

33

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

精神科病棟における抗精神病薬の
多剤併用と有害事象の関係

京都府立医科大学大学院医学研究科

精神機能病態学

綾仁 信貴



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

抗精神病薬多剤併用と 薬剤性有害事象（1）

- **抗精神病薬の多剤併用**（2種類以上の抗精神病薬の併用: Antipsychotic polypharmacy: APP）は精神科治療場面で日常的に行われているが、**有効性/有害性については議論がある。** (Correll et al. Schizo Bull, 2009)
- 2000年のアジア各国の抗精神病薬治療に関する調査で、**諸外国と比較し日本のAPPは79%と顕著に高く、またAPPの高さは抗精神病薬総量の高さと強く関連する。** (Chong MY et al. PCN, 2004)

35

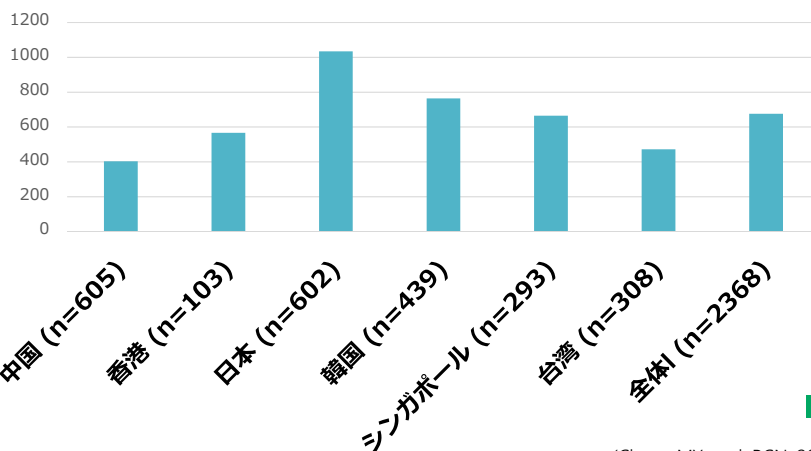
2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

他国と日本との 抗精神病薬投与量の比較

(Scale: mg/day)

クロルプロマジン換算投与量 (mean)



36

(Chong MY et al. PCN, 2004)

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

抗精神病薬多剤併用と 薬剤性有害事象（2）

- **APPが統合失調症患者の死亡率を上昇させる報告**
(Waddington et al. Br J Psychiatry, 1998)がある一方 **差がない**
という報告もある(Baandrup et al. J Clin Psychiatry, 2010)
- 他の症例対照研究では、**単剤使用と比較して、APP**
では薬剤性有害事象 (Adverse Drug Event: ADE) **が**
56%増加したと報告されている。
(Centorrino F et al. PCN, 2004)
- **今回APPとADE発生数との関連を、精神科病院に**
おけるADEのコホート研究 (Ayani et al. BMC Psychiatry,
2016) **のデータを用いて分析を行った。**

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

37

分析方法

- 全調査対象者448人の内、ADEが1つ以上あった患者
283人について、**抗精神病薬** (Antipsychotic: AP) **の**
使用が1剤以下か2剤以上で群分けし、それぞれの
ADE発生数を比較した
- ADE発生数が多い患者 (**ADE3件以上**) **の割合を**
AP1剤以下とAP2剤以上で群分けして比較した
- ADE数増加に関与しうるリスク因子として
「65歳以上」「強制入院」「閉鎖病棟入院」
「隔離/拘束あり」「身体治療薬5剤以上」を設
定、**多変量解析**(ロジスティック回帰分析)を行っ
た

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

38



患者背景情報 (1)

項目

患者数	N=283
65歳以上 (n, %)	135 (48)
強制入院 (n, %)	141 (50)
閉鎖病棟入院 (n, %)	163 (58)
隔離/拘束あり (n, %)	30 (11)

39

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



患者背景情報 (2)

項目

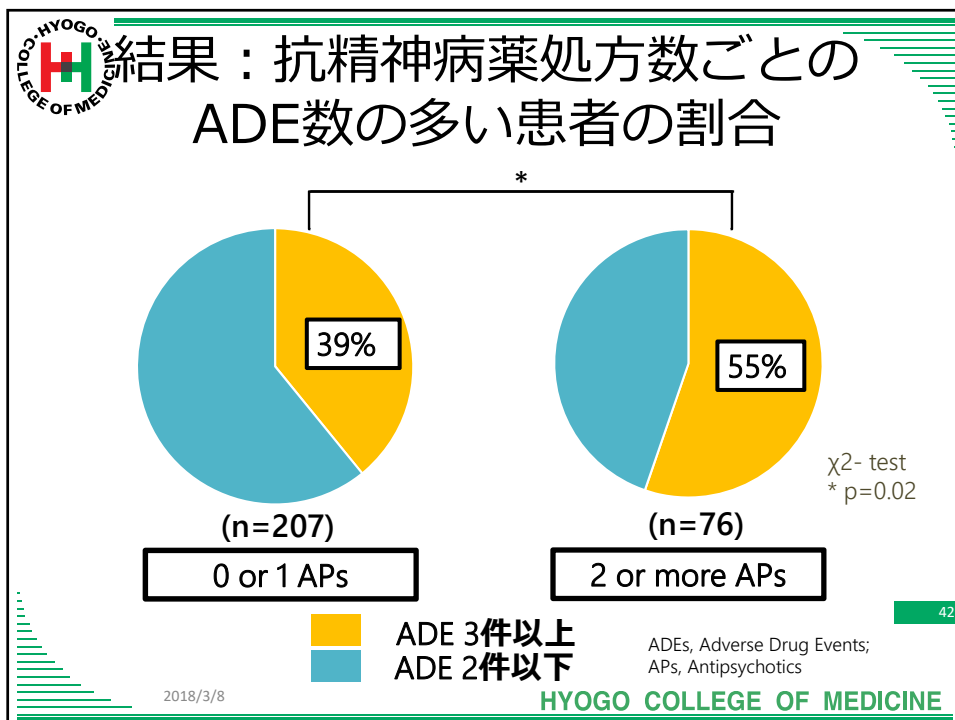
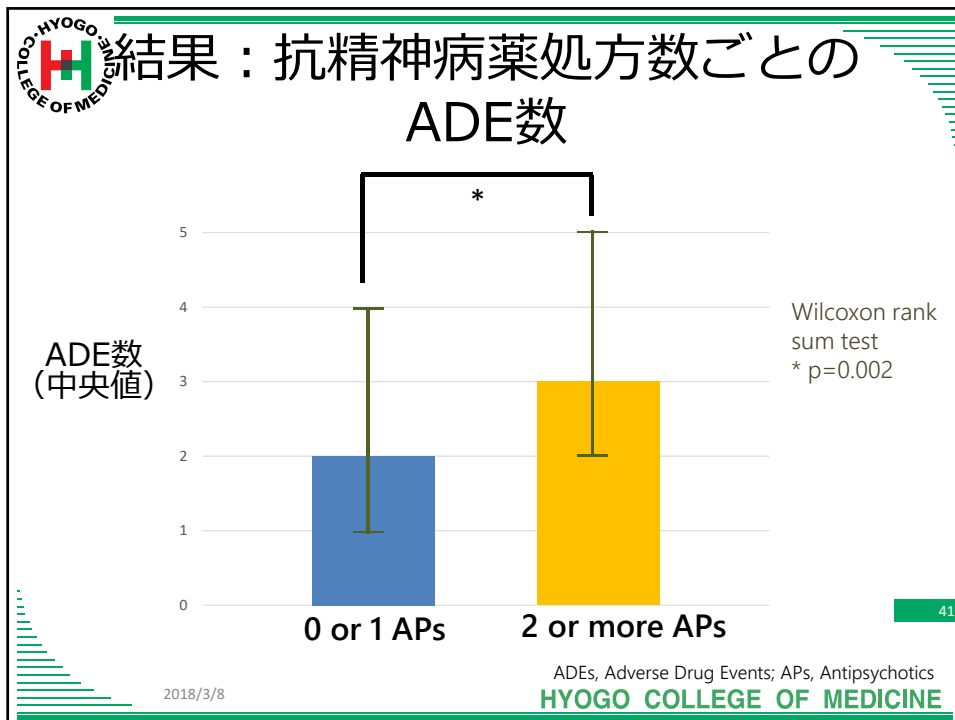
ADE数 (median, quartile)	2 (1-4)
向精神薬継続処方数* (median, quartile)	2 (1-6)
身体治療薬継続処方数* (median, quartile)	5 (2-8)
抗精神病薬継続処方数* (median, quartile)	1 (0-2)


*継続処方数：1週間以上または全入院期間を通して継続して処方された薬剤数

40

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE






結果：多変量解析（1）

因子	患者数	ADE3件以上 n(%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
APP (No.)				
≤1	207	81 (39)	—	—
≥2	76	42 (55)	1.9 (1.1-3.3)	2.1 (1.1-3.9)
年齢(y)				
<65	148	61 (41)	—	—
≥65	135	62 (46)	1.2 (0.8-1.9)	1.0 (0.6-1.9)
入院形態				
任意	142	49 (35)	—	—
強制	141	74 (52)	2.1 (1.3-3.4)	1.3 (0.6-2.6)

* Adjusted OR was calculated from multivariate logistic regression model with all listed variables.
ADEs, Adverse Drug Events; CI, Confidential Interval; OR, Odds Ratio; APP, Antipsychotic polypharmacy
2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



結果：多変量解析（2）

因子	患者数	ADE3件以上 n(%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
病棟タイプ				
開放病棟	120	36 (30)	—	—
閉鎖病棟	163	87 (53)	2.7 (1.6-4.4)	2.1 (1.1-4.0)
隔離/拘束				
なし	253	106 (42)	—	—
あり	30	17 (57)	1.8 (0.8-3.9)	1.2 (0.5-2.9)
身体薬併用数				
< 5	138	53 (38)	—	—
≥ 5	145	70 (48)	1.5 (0.9-2.4)	1.8 (1.0-3.0)

ADEs, Adverse Drug Events; CI, Confidential Interval; OR, Odds Ratio
2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

まとめ・考察（1）

- **抗精神病薬の多剤併用（APP）は、ADE数を増加させている可能性がある。**
- **閉鎖病棟への入院患者や身体治療薬多剤併用患者も、ADE数の多さと関連する可能性がある。**
- しかし**多剤処方**の減薬は**状態の悪化を招く**ことが多く、**急な減量は継続困難**となることが多いため、(Suzuki et al. Neuropsychopharm, 2004; Essock et al. Am J Psy, 2011) 臨床において**日常的にAPPの是正を検討することが重要**である。

45

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

まとめ・考察（2）

- 2016年診療報酬改定にて、向精神薬多剤投与に対する減算処置として、抗精神病薬併用が「4剤以上」から「3剤以上」に厳格化されるなど、**多剤併用是正に対する動きは活発化してきている。**
- 臨床場面では、薬剤の切替途中での状態安定や、頓服薬の常用などからなし崩し的に多剤となることも多く、処方オーダー時のアラートシステム等の**APPを防止するためのシステム構築は、精神科入院患者のADE低減に寄与する**かもしれない。

46

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

臨床決断支援システムの費用効果性の検討

兵庫医科大学大学院 臨床研究学

岩崎 人士



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



背景

- 日々増大する医療費は本邦の喫緊の課題であり、なかでも、入院による医療費はその40%を占めている
 - ✓ 平成27年度の医療費は41.5兆円、前年度と比較し約1.5兆円の増加
 - ✓ 医療費の内訳は、入院16.4兆円(40%)、入院外14.2兆円(34%)
 - ✓ 入院医療費の内、医科診療費用は、15.6兆円(95%)
 - ✓ 医科診療費用の内、小児(0-14歳)は、0.65兆円(4.2%)
- Medication errors (MEs)による健康被害(Preventable ADEs)は医療安全上の重要な問題であり、その発生に関連して多大な費用が費やされていると考えられる
- 本邦の小児の医療現場における、Medication errors (MEs)が医療費に及ぼす影響を検討した研究は皆無である

【 Reference 】 厚生労働省「平成27年度医療費の動向」, 「平成27年度国民医療費の概況」

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

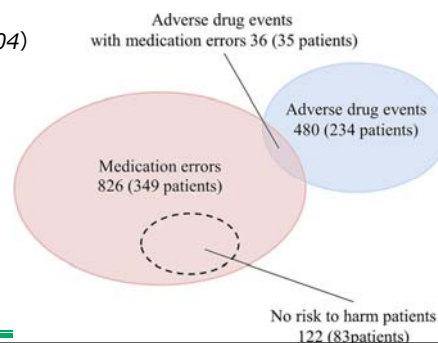
目的

- 本邦の小児入院患者において、Medication errors (MEs) により発生した健康被害(Preventable ADEs)の発生が、入院期間(日数)に及ぼす影響を明らかにする
- 健康被害(Preventable ADEs)により入院期間が延長した場合、その入院延長が小児医療費に及ぼす影響を分析する

The JADE Study for pediatric inpatients

- 研究デザイン：多施設ヒストリカルコホート研究
- 対象患者：対象施設に研究期間の3ヶ月間に以下の病棟に新たに入院した、全患者1189名
 - 小児科病棟、新生児集中治療室(NICU)及び小児集中治療室(PICU)、集中治療室(ICU)、救急外来病棟、一般成人病棟(15歳以下)
- データ収集方法：MEsやADEsを科学的、客観的に、かつ再現性高く同定するために、確立された方法を採用
(Morimoto et al. *Qual Saf Health Care*, 2004)

- 結果概要：右図に示す





対象患者

- The JADE Study for pediatric inpatients (Sakuma M. BMJ Qual Saf 2014)のコホートに含まれる対象患者1189人のうち、以下の基準に合致する患者907名を対象とした
- 採用基準
 - ✓ 15歳未満
 - ✓ 小児科病棟、救急外来病棟、一般成人病棟のいずれかに入院

結果(1)

Preventable ADEsの発生頻度と症状詳細

- 対象907名中、190名（21%）が入院中に少なくとも1回のADEを経験し、**Preventable ADEs は31名（3%）**に発生していた
- 発生したADEsの総数は計326件、**Preventable ADEsは計32件**であった

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



結果(2)

Preventable ADEsの入院への影響

	Preventable ADEs(+) (n=31)	Preventable ADEs(-) (n=876)
入院期間 (平均値、標準偏差) (日数) (中央値、四分位)	24.3 ± 46.4 8 (5, 14)	7.6 ± 12.8 5 (3, 7)
変数	補正係数(95%信頼区間)	
Preventable ADEs	8.8 (6.1 - 14.4)	
性別, 男	-0.6 (-1.6 - 0.4)	
年齢 カテゴリ		
新生児(<1ヶ月)	0.067 (-2.2 - 2.3)	
乳児(1ヶ月=< <1歳)	Reference	
未就学児(1年=< <7歳)	-1.3 (-2.6 - 0.082)	
就学児(7歳=< 13歳)	-1.3 (-2.9 - 0.3)	
10歳代(13歳=< 15歳)	-1.5 (-4.0 - 1.1)	
病棟 カテゴリ		
小児科病棟	Reference	
成人病棟	-2.5 (-4.1 - -0.98)	
救急外来病棟	-2.5 (-4.1 - -0.87)	
手術	4.0 (3.0 - 5.1)	
研修医	-1.1 (-2.5 - 0.4)	

52

INE

結果 (3) 入院延長による医療費負担

	入院期間 (日数)	Preventable ADEsによる入院延長(日数)	医療費の差* (円)
単変量 (3ヶ月)	754	506	¥27,124,636
多変量解析による補正後 (3ヶ月)	-	272.8	¥14,623,719
多変量解析による補正後 (1年換算)	-	1091.2	¥58,494,876

*2012年(平成24年)1日当たりの医療費 ¥53,606 (円) として換算
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/26-19c.html>

	小児入院患者数(人/年)	医療費の差額 (円)
Pediatric JADE 2012年(平成24年)	3,628	¥58,494,876

日本全体† 947,267 **¥15,272,956,092** 53

†未就学児(0歳~6歳) 2016年10月~2017年9月推計新規入院患者
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/iryouhoken03/06.html>

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

結語

- 本邦における小児入院患者では、Preventable ADEsの発生と入院期間の延長は有意に関連していた。
- 入院延長による医療費負担は年間 **約153億円 (約106億~250億円)** と概算され、例えば10%のエラーが予防できれば、医療費の削減効果は、**約15億円** がみこまれる。

54

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

入院患者における臨床決断支援システムの効果

—腎機能—

兵庫医科大学大学院 臨床研究学

和田 隆平



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



背景1

- 腎機能低下患者に腎排泄型の薬剤を用いる場合、その薬効の増強や副作用の頻度が増加するため、腎機能に応じた適切な減量が必要である
- 腎機能は加齢に伴い低下することが知られており、超高齢社会に向けて腎機能に応じた適正使用の推進は重要であると予測される
- 事実、薬剤性腎障害は全入院の約1%に上り、また入院経過中に何らかの腎機能障害を認めるものは約12%に上るとの報告もある。(薬剤性腎障害診療ガイドライン2016、Clin J Am Soc Nephrol

2014 2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

56

背景2

- 過去のJADE研究で、処方ごとに腎機能に応じた推奨投与量がガイドされる臨床決断支援システムが開発され、同臨床決断支援システムが、腎機能低下患者への腎機能に応じた適正投与量の処方推進に有用であることが示唆されている
- しかし、同臨床決断支援システムの利用による薬剤性有害事象の一つである腎機能障害予防への有効性についての検討は十分でない

57

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

目的

- 目的
臨床決断支援システムの導入による、薬剤性有害事象としての腎機能障害および肝機能障害の発生率に及ぼす影響について分析する

58

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

方法

- **デザイン**

JADE Study*のサブスタディである島根県立中央病院の前向きコホート研究

* (Morimoto T. J Gen Intern Med. 2011 Feb;26(2):148-53.)

- **介入**

処方毎の腎機能に応じた推奨投与量がガイドされる臨床決断支援システム

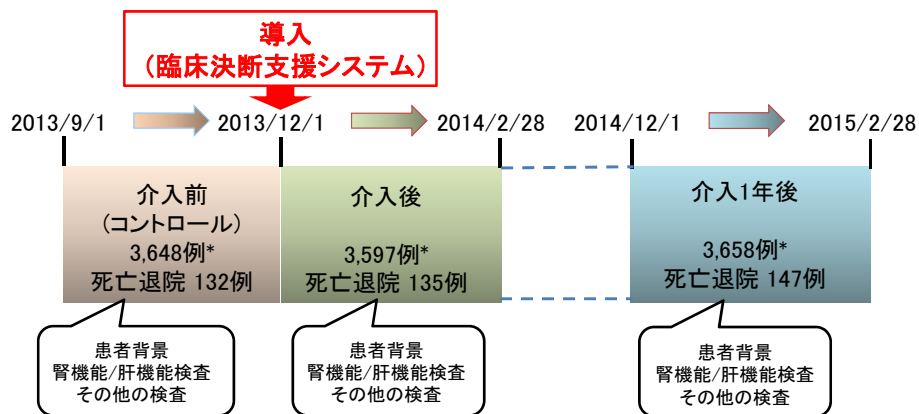
- **対象**

島根県立中央病院の入院患者で臨床支援システム介入開始前後3か月*及び介入1年後[†]に入院した患者 (* 2013, 9/1~2014, 2/28, † 2014, 12/1~2015, 2/28)

【除外基準】

- ✓ 15歳未満の患者
- ✓ 妊娠、出産及び産科的疾患患者
- ✓ 入院時検査所見のeGFR \leq 15の患者
- ✓ 入院時及び入院経過中のeGFR欠測している患者

研究デザイン



* 除外基準適応前全入院患者数

腎機能による推奨投与量ガイドの 決断支援システム実例

数値入力 | 不均等投与 | セット

レプロフロキサシン錠250mg(後) セットは複数選択できません

簡易Cr

66 歳 生年月日 1949/02/24
165.3 cm 測定日 2015/10/01
1.450 mg/dL 検査日 2015/10/21

簡易Cr = $(140 - \text{年齢}) \times \text{理想体重} / 72 \times \text{血清Cr}$
= 42.609 mL/min

※女性に計算値 $\times 0.85$ としています
※理想体重 = 身長(m) \times 身長(m) $\times 22$ で計算します
※血清Cr
年齢が80歳以上の場合、下記の補正がかかります
男性: 0.8mg/dL未満であれば、0.8mg/dLに補正します
女性: 0.6mg/dL未満であれば、0.6mg/dLに補正します

計算 カルテ転送

セット選択

☆Cr>50 500mg/日 分1	レプロフロキサシン錠250mg(後)	2錠	詳細
	1×朝食後	0日	
☆初日 Cr≦50 500mg/日 分1	レプロフロキサシン錠250mg(後)	2錠	詳細
	1×朝食後	1日	
☆2日目以降 20≦Cr≦50 250mg/日 分1	レプロフロキサシン錠250mg(後)	1錠	詳細
	1×朝食後	0日	
☆3日目以降 Cr<20 250mg/日 2日に1回	レプロフロキサシン錠250mg(後)	1錠	詳細
	1×朝食後	0日	
☆透析患者 初日 500mg/日 分1	レプロフロキサシン錠250mg(後)	2錠	詳細
	1×朝食後	1日	
☆透析患者 3日目以降 250mg/日 2日に1回	レプロフロキサシン錠250mg(後)	1錠	詳細
	1×朝食後	0日	

- ①処方入力画面で該当薬剤を選択すると、図のようなセット処方画面が表示される。
左側に自動計算されたCCrが表示され、右側に表示された投与方法のうち左側のCCrに対応した投与方法（枠内）は背景が赤色で表示される。
- ②該当する投与方法をクリックすると、処方入力画面に展開される。

61

DICINE

方法 (Cont)

主要評価項目: 腎機能障害

①RFCLASS

入院時eGFRの値に基づき以下1~4のいずれかに該当する場合

1. 入院時のeGFR ≥ 60 の場合: 経過中の最小eGFR < 60
2. 入院時の $45 \leq \text{eGFR} < 60$ の場合: 経過中の最小eGFR < 45
3. 入院時の $30 \leq \text{eGFR} < 45$ の場合: 経過中の最小eGFR < 30
4. 入院時のeGFR < 30 の場合: 経過中の最小eGFR < 15

②RFDELTA

入院時と経過中の最小のeGFRの差: $\Delta \text{eGFR} > 15$ の場合

③RFABS

入院時と経過中の最小のeGFRの差 ΔeGFR の実数値

(eGFR単位: mL/min/1.76m²)

62

方法 (Cont)

副次評価項目: 肝機能障害

入院時の肝機能 (ALT*, ALP†) に基づき下のいずれかに該当した場合

1. HFAST

- A) 入院時のALT < 基準値の場合: 経過中の最大ALT > 基準値2倍
 - B) 入院時の基準値 < ALT < 基準値2-5倍の場合: 経過中の最大ALT > 基準値5倍
 - C) 入院時の基準値5倍 < ALT < 基準値15倍の場合: 経過中の最大ALT > 基準値15倍
- *AST基準値: 33 IU/L(男性), 25 IU/L(女性); 米国消化器学会ガイドラインより

2. HFALP

- D) 入院時のALP < 基準値の場合: 経過中の最大ALP > 基準値2倍
- E) 入院時の基準値 < ALP < 基準値2-5倍の場合: 経過中の最大ALP > 基準値5倍
- F) 入院時の基準値5倍 < ALP < 基準値15倍の場合: 経過中の最大ALP > 基準値15倍

†ALP基準値 (JSCC標準化対応法): 325 U/L

63

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

患者背景

	介入前 (2,245例)	介入後3か月 (2,333例)	介入1年後 (2,342例)	p-Value ^{c)}
年齢 [年] ^{a)}	68.6 ± 17.3	69.2 ± 16.9	70.0 ± 17.2	0.037
男性 [n(%)]	1,217 (54.2%)	1,279 (54.8%)	1,317 (56.2%)	0.366
身長 [cm] ^{a)}	157.7 ± 10.1	158.0 ± 9.6	157.9 ± 10.0	0.739
体重 [kg] ^{a)}	54.4 ± 12.2	55.2 ± 12.3	54.8 ± 12.6	0.180
BMI [kg/m ²] ^{a)}	21.8 ± 3.8	22.2 ± 3.9	22.0 ± 3.8	0.078
eGFR [mL/min/1.76m ²] ^{a)}	71.3 ± 26.9	72.3 ± 29.5	73.4 ± 30.2	0.037
Cr [mg/dl] ^{b)}	0.76(0.62, 0.94)	0.76(0.61, 0.94)	0.75(0.60, 0.94)	0.104
BUN [mg/dl] ^{b)}	14.8(11.4, 19.7)	15.1(11.8, 20.0)	15.2(11.8, 20.4)	0.028

^{a)}: Mean ± S.D., ^{b)}: Median (25% quartile, 75% quartile), ^{c)}: Chi-square test for categorical variable, student t test for continuous variable, Missing data number (介入前、介入後3か月、介入1年後): 身長(602, 716, 765), 体重(635, 702, 707), BMI(729, 806, 858), BUN(0, 2, 2)

64

2018/3/8

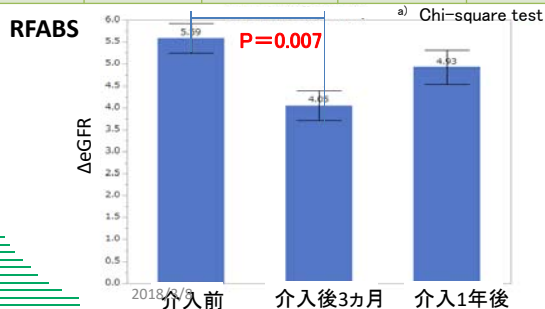
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

臨床支援決断システム導入による 腎機能障害発生率への影響

	介入前 (2,245例)	介入後3か月 (2,333例)	介入1年後 (2,342例)	p-Value
RFCLASS	399 (17.8%)	401 (17.2%)	413 (17.6%)	0.862 ^{a)}
RFDELTA	364 (16.2%)	369 (15.8%)	414 (17.7%)	0.198 ^{a)}
RFCLASS or RFDELTA	571 (25.4%)	583 (25.0%)	602 (25.7%)	0.851 ^{a)}

- 何らかの腎機能障害を認めたのは1756人(25.4%)であった。

- 入院時と入院経過中の最小eGFRの差(RFABS)は平均4.9±17.1であった。



- 介入後3か月では明らかに介入前と比較してRFABSは少なかった。

臨床支援決断システム導入による 肝機能障害発生率への影響

	介入前 (1437例)	介入後3か月 (1478例)	介入1年後 (1510例)	p-Value
HFAST	210 (9.4%)	227 (9.7%)	202 (8.6%)	0.616 ^{a)}
HFALT	49 (2.2%)	50 (2.1%)	59 (2.5%)	0.730 ^{a)}
HFALT or HFALP	225 (10.0%)	249 (10.7%)	230 (9.8%)	0.700 ^{a)}

- 何らかの肝機能障害を認めたのは704人(10.2%)であった。

- 介入前後では明らかな肝障害発生率の差は認めなかった。

^{a)} Chi-square test, missing data for ALT of ALP; 2495

臨床支援決断システムによる腎機能障害発生率への影響 入院時eGFRによるサブ解析:入院時eGFR>60

	介入前 (1519例)	介入後3ヵ月 (1608例)	介入1年後 (1610例)	p-Value
RFCLASS	224 (14.8%)	213 (13.3%)	238 (14.7%)	0.367 ^{a)}
RFDELTA	295 (19.4%)	310 (19.3%)	341 (21.2%)	0.326 ^{a)}
RFCLASS or RFDELTA	396 (26.1%)	395 (24.6%)	427 (26.5%)	0.414 ^{a)}
RFABS	7.1 ± 17.9	5.2 ± 17.2	6.5 ± 20.7	0.014 ^{b)}
HFALT	124 (8.2%)	164 (10.2%)	138 (8.6%)	0.260 ^{a)}
HFALP	27 (1.8%)	32 (2.0%)	37 (2.3%)	0.692 ^{a)}
HFALT or HFALP	132 (8.7%)	180 (11.2%)	185 (9.8%)	0.156 ^{a)}

- 何らかの腎機能障害を認めたのは427人(25.5%)であった。
- 介入後3か月では明らかに介入前と比較してRFABSは少なかった。
- 何らかの肝機能障害を認めたのは470人(9.9%)であった。
- 介入前後では明らかな肝障害発生率の差は認めなかった。

^{a)} Chi-square test, ^{b)} ANOVA, missing data for ALT of ALP; 1709

2018/3/8

臨床支援決断システムによる腎機能障害発生率への影響 入院時eGFRによるサブ解析:入院時eGFR ≤ 60

	介入前 (726例)	介入後3ヵ月 (725例)	介入1年後 (732例)	p-Value
RFCLASS	175 (24.1%)	188 (25.9%)	175 (23.9%)	0.614 ^{a)}
RFDELTA	69 (9.5%)	59 (8.1%)	73 (10.0%)	0.453 ^{a)}
RFCLASS or RFDELTA	175(24.1%)	188(25.9%)	175(23.9%)	0.614 ^{a)}
RFABS	2.4 ± 11.2	1.5 ± 11.6	1.5 ± 12.7	0.282 ^{b)}
HFALT	86(11.9%)	63(8.7%)	64(8.7%)	0.04 ^{a)}
HFALP	22 (3.0%)	18 (2.5%)	22 (3.0%)	0.953 ^{a)}
HFALT or HFALP	93 (8.7%)	69 (9.5%)	72 (9.8%)	0.272 ^{a)}

- 何らかの腎機能障害を認めたのは538人(26.4%)であった。
- 介入前後でRFABSの腎機能の差は認めなかった。
- 何らかの肝機能障害を認めたのは234人(10.7%)であった。
- 介入3か月後ではHFALTの発症が介入前より減少した。

^{a)} Chi-square test, ^{b)} ANOVA, missing data for ALT of ALP; 786

2018/3/8

まとめ

■ 結果

- 本研究で定義した腎機能障害及び肝機能障害のイベント発生率は臨床決断支援システムの導入前後3か月及び導入1年後で有意な差は認められなかった
- 臨床決断支援システムの導入3か月後では経過中のeGFR変化量が導入前と比較し有意に小さかったが、導入1年後では有意差はなかった
- 入院時の腎機能毎のサブ解析にて、入院時 eGFR>60の群のみにおいて、臨床決断支援システムの導入3か月後ではeGFR変化量が導入前と比較し有意に小さかった

69

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

考察

- ❖ 本研究では臨床決断支援システムの導入3か月後で経過中のeGFR変化量のみが導入前と比較し有意に縮小をみとめた。
- ❖ 臨床決断支援システムの導入3か月後で導入前と比較しeGFR変化量の有意な縮小を認めたのは、日常診療において目視によるCre値の確認のみではeGFR低下を見逃しやすい可能性がある入院時eGFR>60の群のみであり、臨床支援決断システムが薬剤性腎機能障害発生率の改善に効果のある可能性も示唆された。
- ❖ 疾患等の患者背景や対象薬により臨床決断支援システムによる腎機能障害発症への効果は異なる可能性もあり、更なる解析を検討している。

70

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

導入された薬物療法支援ガイド- 腎機能

兵庫医科大学

太田好紀



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



背景1

入院患者を対象に行った研究にて、入力支援機能は
適正投与量の遵守率を改善することを示した

更に、

- 重度の腎機能低下患者 (CCr < 30mL/min)、
- 抗凝固薬などのハイリスク薬

では、医師のオーダー時に適用することで、**重篤な副作用の回避に貢献できる可能性**を示唆した

72

日本病院薬剤師会雑誌 52(8): 1013 -1017 2016

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

背景2

CKD患者に対する不適切処方 (inappropriate prescribing; IP) に関する過去の報告

- 23ヶ国、49研究
- IPの発生割合;入院で9%~81%、外来で13%~81%
- IPは病院滞在日数を延長(平均[標準偏差]:4.5[4.8]vs. 4.3[4.5])、死亡率は40%上昇
- 研究は手動とコンピュータによるアラート機能が多かった(19研究/49研究)
- 最も多くIPを減少させたのは、医師のオーダー後速やかな薬剤師からの疑義照会
- 多種類の薬剤内服、既往歴、年齢がIPの予測因子

2018/3/8

Int J Clin Pract 2017;71(7).
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

73

目的

- 外来患者の薬剤処方時に、**腎機能に応じた推奨投与量を表示**することにより、適正処方数や薬剤師による疑義照会回数が変化するか検討する。その結果生じる、薬剤性有害事象への影響についても検討する

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

74

方法

- デザイン: 前向きコホート研究
- 患者: 18歳以上の外来通院患者
- 期間: 「臨床決断支援システム(処方時の入力支援機能)」を導入時の前後各1年
2017年10月～2018年9月: 導入前
2018年10月～2019年9月: 導入後
- 対象画面: 外来処方指示、救命救急処方指示、外来処置(注射専用)指示、外来処置(注射専用)カレンダー

75

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

方法

- 主要評価項目
腎機能に応じて投与量変更が必要な薬剤の処方
腎機能別推奨投与量表示
腎機能別推奨投与量外処方
腎機能検査(Cre、BUN)及び検査日
- 副次的評価項目
薬剤性有害事象、潜在的有害事象、薬剤関連エラー
(森本の方法による: Morimoto T. Qual Saf Health Care 2004)
適正処方数
疑義照会
インシデント・アクシデントレポート

76

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

処方時の入力支援機能の概要(導入前)

処方指示

患者ID: _____ 患者氏名: _____

入院処方指示

臨時処方 緊急処方 退院処方 治療薬処方 持参薬(当院処方)

※ 服薬開始日 ▼ 20 / 10 / 21 眠前 から

内服薬 外用薬 頓用薬 自己注射 約束処方 常片

薬用薬品 薬品検索

商品名 一般名 英名

○ 先頭一致 ○ 部分一致

カナ検索
れぼふる

レボフロキサシン錠250mg(後)

※ 選択薬品 服薬日数一括変更 過去処方

Rp	選択薬品	数量	単位	変更
1	レボフロキサシン錠250mg(後)	1	錠	変更
	[内服用法] 1× 朝食後	0	日	変更

入院時処方入力支援機能の概要

処方指示

患者ID: _____

入院処方指示

臨時処方 緊急処方

※ 服薬開始日 ▼ 20 / 10 / 21

内服薬 外用薬

薬用薬品 薬

商品名

○ 先頭一致 ○ 部分一致

カナ検索
れぼふる

レボフロキサシン錠250mg(後)

数量入力 不均等投与 セット

レボフロキサシン錠250mg(後) セットは複数選択できません

簡易Ccr

66 歳 生年月日 1949/02/24

165.3 cm 測定日 2015/10/01

1.450 mg/dL 検査日 2015/10/21

簡易Ccr = $\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{理想体重}}{72 \times \text{血清Cr}}$

= 42.609 mL/min

※女性は計算値×0.85としています
※理想体重=身長(m)×身長(m)×22で計算します
※血清Cr
年齢が90歳以上の場合、下記の補正がかかります
男性:0.8mg/dL未満であれば、0.8mg/dLに補正します
女性:0.6mg/dL未満であれば、0.6mg/dLに補正します

計算 カルテ転送

セット選択

セット	数量	単位	詳細
☆Ccr>50 500mg/日 分1	2	錠	レボフロキサシン錠250mg(後)
1×朝食後	0	日	
☆初日 Ccr≤50 500mg/日 分1	2	錠	レボフロキサシン錠250mg(後)
1×朝食後	1	日	
☆2日目以降 20≤Ccr≤50 250mg/日 分1	1	錠	レボフロキサシン錠250mg(後)
1×朝食後	0	日	
☆3日目以降 Ccr<20 250mg/日 2日に1回	1	錠	レボフロキサシン錠250mg(後)
1×朝食後	0	日	
☆遷延患者 初日 500mg/日 分1	2	錠	レボフロキサシン錠250mg(後)
1×朝食後	1	日	
☆遷延患者 3日目以降 250mg/日 2日に1回	1	錠	レボフロキサシン錠250mg(後)
1×朝食後	0	日	

※ 選択薬品 服薬日数一括変更 過去処方

Rp	選択薬品	数量	単位	変更
1	レボフロキサシン錠250mg(後)	1	錠	変更
	[内服用法] 1× 朝食後	0	日	変更

外来処方入力支援機能の概要（追加機能）

数値入力 セット

薬品名 ペニシリンGカリウム注射液100万単位 セットは複数選択できません

簡易Ocr

年齢 歳 生年月日 1938/01/01

身長 cm 測定日

血清Cr mg/dL 検査日

簡易Ocr = $(140 - \text{年齢}) \times \frac{\text{理想体重}}{72 \times \text{血清Cr}}$

= mL/min

※ 女性は 計算値×0.85としています
 ※ 理想体重 = 身長(m)×身長(m)×22 で計算します
 ※ 血清Cr
 年齢が90歳以上の場合、下記の補正がかかります
 男性:0.8mg/dL未満であれば、0.8mg/dLに補正します
 女性:0.6mg/dL未満であれば、0.6mg/dLに補正します

計算 カルテ転送

* 過去3か月以内にCre、BUNの検査が行われていません
 * 身長の計測が行われていません

画面起動時にチェックを行い、腎機能推奨投与量チェック画面に警告を表示します。

セット選択	詳細
☆肺炎球菌肺炎(PISP) Ocr>50 ペニシリンGセット	詳細
☆心内膜炎、肺炎球菌肺炎(PISP) Ocr>50 ペニシリンGセット	詳細
☆髄膜炎 Ocr>50 ペニシリンGセット	詳細
10☆Ocr≤50 ペニシリンGセット	詳細
ペニシリンGカリウム注射液100万単位	1 瓶
生食キット100mL	1 キット
1日6セット	
Ocr<10 ペニシリンGセット	詳細

確定 キャンセル

2018/3/8

79

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE


平成29年度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)

**安全な薬物治療をリアルタイムで支援する
 臨床決断支援システムの開発に関する研究**

導入された薬物療法ガイド
 — 注意喚起対象薬剤

島根県立中央病院

園山 智宏



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

研究の背景

- 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、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ふまえて改訂がなされることから、医療従事者が常に最新の添付文書の内容を薬剤ごとに理解・把握することは困難である

81

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

本研究の概要

- 本研究は、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着目し、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

82

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

過去の研究との比較(1)

- 添付文書に定期的な検査の必要性が記載されている薬剤について、処方後に検査実施の有無を薬剤部にて系統的に抽出し、医師へ検査追加の提案や疑義照会を行っているとの報告は散見される(中村敏明ら、医療薬学39(4), 199-207, 2013 他)
- しかし、処方後のチェックであるため、特に外来患者においては対応が遅れる可能性がある

83

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

過去の研究との比較(2)

- 今回の研究は、医師の処方時に過去の検査実施の有無を系統的に確認し、注意喚起を行うものであり、処方元の医師へヒトを介さず直接かつ早期に注意喚起を行うことができる点で従来の研究とは異なる
- 特に、外来診療においては処方医以外のスタッフがチェックを行う機会は限定されているため、処方時に系統的な注意喚起を行うことは有益である可能性がある

84

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

本研究の概要

- 具体的には、次ページ以降に示す8種類の薬剤について、過去の検査期日を元に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

対象薬剤

1. 肝機能障害に対する注意喚起を行う薬剤

対象薬	ビルダグリプチン(製品名:エクア錠)
効能・効果	2型糖尿病
注意喚起の内容	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、 <u>本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3か月毎に、 その後も定期的に肝機能検査を行うこと。(以下略)</u>
検査項目および頻度	<ul style="list-style-type: none"> • 検査項目:AST、ALT、γGTP、T-Bil • 新規処方の場合、過去3か月間に1項目でも検査がなければ検査を自動的に推奨 • その後の投与期間で4か月を超えて同検査の実施がない場合も検査を自動的に推奨

対象薬剤

2. 甲状腺機能障害に対する注意喚起を行う薬剤

対象薬	<ul style="list-style-type: none"> ニボルマブ(製品名: オプジーボ点滴静注20mg、同100mg) ペムブロリズマブ(製品名: キイトルーダ点滴静注20mg、同100mg) パゾパニブ塩酸塩(製品名: ヴオトリエント錠200mg) レゴラフェニブ水和物(製品名: スチバーガ錠4mg) アキシチニブ(製品名: インライタ錠1mg、同5mg) スニチニブリンゴ酸塩(製品名: スーテントカプセル12.5mg)
-----	---

87

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

対象薬剤

2. 甲状腺機能障害に対する注意喚起を行う薬剤

(効能・効果及び注意喚起の内容は、オプジーボ点滴静注について記載)

効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌 他
注意喚起の内容	<ul style="list-style-type: none"> 重要な基本的注意: 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、<u>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)を行い、患者の状態を十分に観察すること。</u>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。
検査項目および頻度	<ul style="list-style-type: none"> 検査項目: fT3、fT4、TSH 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、fT3、fT4、TSHのいずれも検査も実施されていない場合、fT4およびTSHの検査を自動的に推奨

88

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

対象薬剤

3. 眼障害に対する注意喚起を行う薬剤

対象薬	アミオダロン塩酸塩（製品名：アミオダロン塩酸塩速崩錠 50mg、同100mg）
効能・効果	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 ✓ 心房細動 ✓ 心室性頻脈 ✓ 心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に伴う心房細動

89

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

対象薬剤

3. 眼障害に対する注意喚起を行う薬剤

注意喚起の内容	<p>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確認するとともに、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。（中略） (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、細隙燈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および視神経炎があらわれることがある。</p>
調査項目および頻度	<ul style="list-style-type: none"> 調査項目：眼科受診の有無 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がない場合は、眼科受診を自動的に推奨

90

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

導入された診療プロセスガイド

兵庫医科大学 臨床疫学

松本知沙



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



背景 1

高齢化に伴い本邦の骨粗鬆症患者は増加しており、有病者は約1300万人、18万人が毎年大腿骨近位部骨折を起こし、うち2万7千人が超過死亡し、7万5千人に身体機能の低下が起こると推定されている。(診断と治療 2016)

骨粗鬆症は予防医療が重要なCommon diseaseであるが、その診療には多岐の診療科が携わり、適切な診療が行われているかは定かではない。

実際、骨粗鬆症治療が行われているのは同患者の約4～20%に過ぎず、更に治療開始後1年での服薬順守率も50%程度との推定もある。(臨床整形外科2016)

また代表的な薬剤性続発性骨粗鬆症であるステロイド性骨粗鬆症も、適切な診療が行われているかは不明である。

92

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

背景2

原発性骨粗鬆症、及び、ステロイド性骨粗鬆症治療薬のビスホスホネートは骨密度上昇、骨折リスク低下、死亡率低下効果を有し、骨粗鬆症治療の第一選択薬の一つであるが、重大な副作用もあり、適切な管理が必要である。

欧米では再骨折予防プログラム骨折リエゾンサービスによる骨粗鬆症患者への予防医療が推進され、リスク評価、診療立案などの包括的管理による再骨折率の低下、死亡率の低下及び医療費削減が報告されているが、本邦での予防プログラムの報告は乏しい。(Osteoporos Int. 2011)

93

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

目的

1. 原発性骨粗鬆症、及びステロイド性骨粗鬆症の、スクリーニング及びビスホスホネート処方開始が、骨粗鬆症ガイドライン(日本骨粗鬆症学会、2015)に基づき適切に施行されているかを検証する。
2. 電子カルテ・オーダーリングシステム(IIMS)に、ガイドラインに基づいた骨粗鬆症の予防医療喚起機能を導入し、この臨床決断支援システムの導入前後における、推奨医療実施(原発性骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症のスクリーニング及び適切なビスホスホネート処方開始)への効果を検証する。

94

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

ビスホスホネート

【効果効能】 骨粗鬆症

【機序】 破骨細胞による骨吸収抑制による骨密度上昇

【禁忌】

- ・ 食道通過障害(食道狭窄、アカラシアなど)
- ・ 30分以上体を起こしてられない患者
- ・ 本剤の成分に対し過敏症の既往があるもの
- ・ **低カルシウム血症**

【慎重投与】

- ・ 上部消化管障害(嚥下困難、食道炎、胃十二指腸炎、潰瘍など)
- ・ **腎機能障害**

【重大な副作用】

- ・ 食道・口腔内障害(食道穿孔、狭窄、潰瘍、食道炎など)
- ・ 胃十二指腸障害(潰瘍、出血性胃炎など)
- ・ 肝機能障害・黄疸
- ・ **低カルシウム血症**
- ・ 顎骨壊死・顎骨骨髓炎
- ・ 外耳道骨壊死
- ・ 大腿骨転子下および近位大腿骨骨幹部の非定型骨折

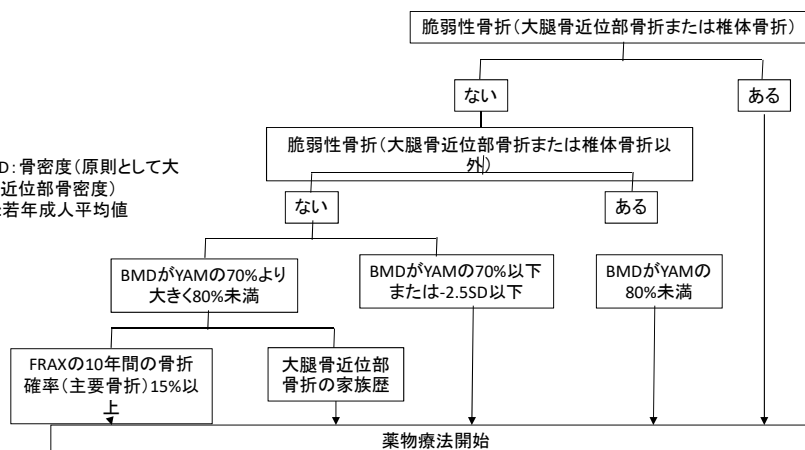
2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

95

原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

*BMD: 骨密度(原則として大腿骨近位部骨密度)
YAM: 若年成人平均値



2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

96

ガイドラインに基づく臨床支援決断システムⅠ ＜原発性骨粗鬆症＞

対象：原発性骨粗鬆症又は骨粗鬆症の病名を有する患者
骨粗鬆症診療ガイドライン2015に基づき以下の**予防医療喚起**を行う

A. 過去1年以内に骨密度検査がない場合

→ **骨密度検査を推奨**

B. ビスホスホネート初回投与時*

→過去3か月以内に**血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度検査が無い場合には同検査を推奨**

*過去三か月に同処方のない者

97

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

原発性骨粗鬆症へのビスホスホネート初回投与時の予防医療喚起画面

患者ID: 0890045 患者氏名: 共通 教育15

処方日: 2017/2/19 処方開始日: 2017/2/19

処方内容: ペネット錠2.5mg(外) 1錠 1日 変更

処方用法: 4ヶ月以上 1X

ビスホスホネート投与時チェック

骨粗鬆症患者のため以下の検査を推奨します。

- Cre
- UN
- IP
- Mg
- Ca
- 骨密度検査

対象薬品:
ペネット錠2.5mg(外)

検査指示画面を連携起動する

確定

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

98

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

経口ステロイドを3か月以上使用中或は使用予定

↓

一般的指導

↓

個々の骨折危険因子をスコアで評価
(既存骨折、年齢、ステロイド投与量、骨密度)

スコア ≥ 3

↓

薬物療法

スコア < 3

↓

経過観察
スコアを用いた定期的な
骨折リスク評価

危険因子	スコア	
既存骨折	なし	0
	あり	7
年齢(歳)	< 50	0
	50 ≤ < 65	2
	≥ 65	4
ステロイド投与量 (PSL換算mg/日)	< 5	0
	5 ≤ < 7.5	1
	≥ 7.5	4
腰椎骨密度 (%YAM)	≥ 80	0
	70 ≤ < 80	2
	< 70	4

99

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

**ガイドラインに基づく臨床支援決断システムⅡ
〈ステロイド性骨粗鬆症〉**

対象: 経口ステロイドを3か月以上使用中の外来患者

骨粗鬆症診療ガイドライン2015に基づき以下の予防医療喚起**を行う**

- A. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準1-6に該当する場合
→ **ビスホスホネート処方を推奨**
- B. ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準に該当しない場合
→ **骨折歴を確認を推奨**
- C. 過去一年間骨密度測定が実施されていない場合
→ **骨密度測定を推奨**

危険因子	スコア	
既存骨折	なし	0
	あり	7
年齢(歳)	< 50	0
	50 ≤ < 65	2
	≥ 65	4
ステロイド投与量 (PSL換算mg/日)	< 5	0
	5 ≤ < 7.5	1
	≥ 7.5	4
腰椎骨密度 (%YAM)	≥ 80	0
	70 ≤ < 80	2
	< 70	4

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準*

1. ステロイド投与量(PSL換算)7.5mg/日以上
2. 65歳以上
3. 50歳以上 & ステロイド投与量(PSL換算)5mg/日以上
4. 骨密度+70%以下
5. 骨密度+70~80% & ステロイド投与量5.0mg/日以上
6. 骨密度+70~80% & 50歳以上

*対象: 経口ステロイド3か月以上使用中の患者
†一年以内かつ直近の骨密度

100

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

続発性骨粗鬆症への予防医療喚起画面

患者ID: 09903300 患者氏名: 藤田 達也 CO4

経口ステロイドが3か月以上投与されています。
50歳以上でかつステロイド投与量(PSL換算)5.0mg/日以上
のためステロイド性骨粗鬆症の薬物療法基準に基づき
骨密度(BMD)測定の実施
ビスホスホネート製剤の投与
を推奨します。
対象薬品:
プレドニル錠5mg
このまま処方を確認しますか?

はい いいえ

101

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

ガイドラインに基づく臨床決断支援システム導入に伴う評価指標

主要評価項目

- ✓ ビスホスホネート製剤投与
- ✓ 骨粗鬆症の予防医療喚起表示
- ✓ 骨密度(BMD)測定
- ✓ 骨代謝マーカー測定
- ✓ 腎機能測定

副次的評価項目

- ✓ 薬剤性有害事象、潜在的有害事象、薬剤関連エラー
- ✓ 適正処方数
- ✓ 疑義紹介
- ✓ インシデント・アクシデントレポート

102

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



ガイドラインに基づく臨床決断支援システム導入に伴う評価指標 (cont)

その他の測定項目

- ✓ 診療科名
- ✓ 外来担当医の卒後年数
- ✓ 患者基本情報
- ✓ 原疾患
- ✓ 合併症
- ✓ 既往歴(骨折を含む)
- ✓ 喫煙
- ✓ アルコール摂取
- ✓ 家族歴(大腿骨近位部骨折を含む)
- ✓ 入院の有無(入院有りの場合、入院となった理由)
- ✓ 外来受診日、回数
- ✓ 外来でのバイタルサイン(体温、血圧、心拍)及び測定日
- ✓ 外来投与薬剤(投与経路、剤型、投与量、投与期間)
- ✓ 血液検査所見(Na, K, Cl, Ht, WBC, LDH, ALPなど)及び検査日

103

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



本研究の意義と期待されること

- 本邦における原発性骨粗鬆症、及びステロイド性骨粗鬆症のスクリーニング及び管理の現状把握は、今後更に重要となる同患者の戦略的な予防医療実施のうえで有用であると考えられる。
- Common disease である骨粗鬆症の診療に携わる医師は骨粗鬆症の専門でない場合も多く、適切な診療が行われていない可能性がある。ガイドラインに基づく臨床決断支援システムを用いることで、適切な骨粗鬆症診療及び予防医療の実現化が期待される。

104

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

2018/3/8 班会議

電子カルテシステムに新しく導入された 臨床決断支援システム

島根県立中央病院 感染症科
中村 嗣



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



新システム: 外来部門

- 処方量の支援
 - 腎機能別推奨投与量の自動表示機能の外来対応
- 検査オーダーの支援
 - 薬剤投与の際に検査推奨を行う機能
 - 投与前／投与期間中に検査を行うことが推奨されている薬剤について、条件を満たした場合に注意喚起を行う機能
- ガイドライン遂行の支援
 - 骨粗鬆症ガイドラインに基づく推奨機能
 - 骨密度検査、フォローアップ検査の推奨機能
 - ビスホスホネート製剤の処方推奨機能

106

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

処方量の支援

107

腎機能別推奨投与量の自動表示機能の外来対応(画面イメージ)

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

2017/10の結果

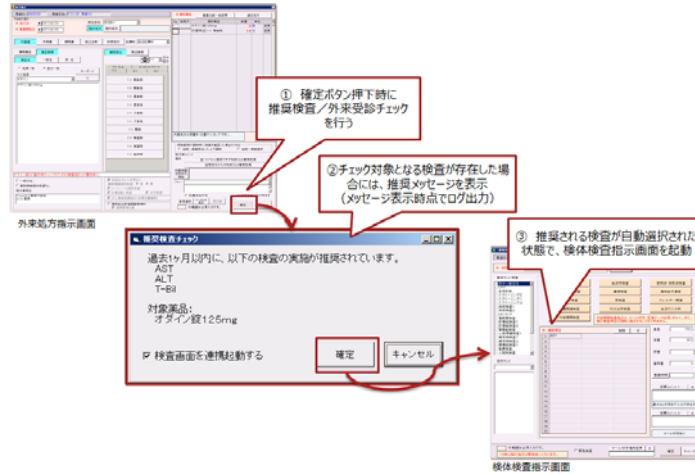
- 総処方数(抗菌薬): 2,407 オーダー
 – 薬品数では3,148
- 腎機能測定無し: 474 オーダー (20%)
- 薬品数上の推奨投与量範囲外: 215 (8.9%)

108

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

検査オーダーの支援



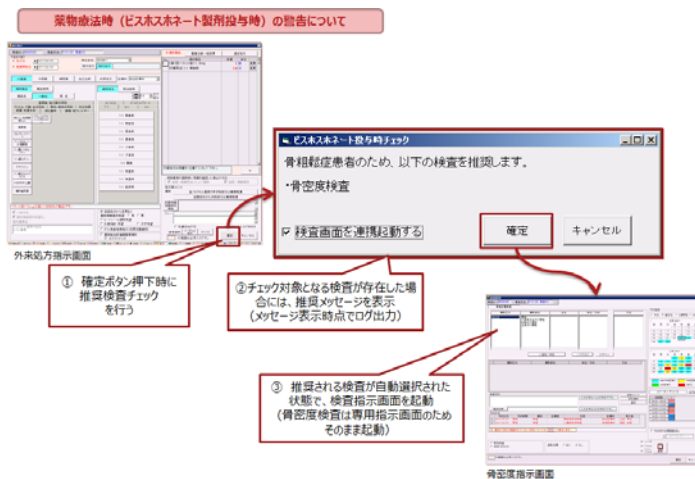
109

薬剤投与の際に必要な検査推奨を行う機能(画面イメージ)

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

ガイドライン遂行の支援: 検査



110

骨粗鬆症ガイドラインに基づく検査推奨機能(画面イメージ)

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

ガイドライン遂行の支援: 処方

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準について

① 確定ボタン押下時にビスホスホネート推奨チェックを行う

② 「いいえ」を押下された場合、処方画面に戻る

111

骨粗鬆症ガイドラインに基づく処方推奨機能(画面イメージ)

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

諸外国での支援システム: 外来

- Australia
 - バイタルサインの遠隔監視システム
Comput Methods Programs Biomed. 2017 Feb;139:1-16
- Denmark
 - 高血圧に関する情報を提供するシステム
Stud Health Technol Inform. 2012;180:189-93.
- UK
 - インシデントレポートを作成するシステム
J R Army Med Corps. 2015 Dec;161 Suppl 1:i39-i45.
- Korea
 - スマートフォンを利用した血糖測定結果でのinsulin投与量指示
BMC Medical Informatics and Decision Making 2017;17:109

112

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



現状と今後

- 諸外国:本格的な支援システムはない様子
- 外来でのサポートは有用と思われる
 - 現在はベースライン(バックグラウンド)であり、実際にアラートが出始めるのは2018/10予定

113

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する
臨床決断支援システムの開発に関する研究

導入後のコホート研究データ

兵庫医科大学 臨床疫学

作間 未織



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



目的

2017年10月1日から12月31日までの3か月間における、患者背景とバックグラウンドでの臨床決断支援システム稼働状況の確認を行うとともに現時点での問題点を抽出する

115

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



現在の状況

- バックグラウンドで稼働中の決断支援システム：
 - (1) 腎機能に応じた薬剤の推奨投与に関する支援
 - (2) 医薬品添付文書上の定期検査に関する支援
 - (3) ガイドラインに基づく支援－原発性骨粗鬆症
 - (4) ガイドラインに基づく支援－ステロイド性骨粗鬆症
- 3ヶ月間に外来受診した患者総数： 4,526名
- 3ヶ月間の延べ外来受診数： 16,126名

116

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

患者背景

変数	全患者 (N=4,526)
年齢 (中央値、四分位)	68 (56, 77)
65歳以上, n (%)	2765 (61)
男性, n (%)	2612 (58)
外来受診数 (中央値、四分位)	2 (1, 4)
入院回数 (中央値、四分位)	1 (1, 6)
収縮期血圧 (平均、SD)	132 (27)
拡張期血圧 (平均、SD)	77 (16)
心拍	84 (21)
血液検査 (中央値、四分位)	
AST, U/L	22 (18, 29)
ALT, U/L	18 (12, 27)
T. Bil, mg/dl	0.7 (0.5, 0.9)
Cr, mg/dl	0.8 (0.6, 0.98)
BUN, mg/dl	16 (13, 20)

117

潜在的アラート稼働状況

118



腎機能別推奨投与アラート

- アラート対象処方数 9,353件
- アラート稼働回数 634回
- 患者1人あたり(中央値、最小、最大) :
アラート対象処方数 1件(0, 26)
アラート稼働回数 0回(0, 8)

119

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



潜在アラート稼働上位薬剤(10件以上)*

薬剤名	潜在アラート稼働件数(10>=)
セフジニルカプセル100mg「日医工」	138
トラネキサム酸カプセル250mg「トーワ」	85
ユリーフ錠4mg	75
ザイザル錠5mg	36
ジャヌビア錠50mg	35
ネシーナ錠12.5mg	33
エナラプリルM錠5「EMEC」	32
セフカベンピボキシル塩酸塩錠100mg「日医工」	29
アロプリノール錠100mg「タナベ」	21
ベザフィブラート徐放錠200mg「トーワ」	21
ベザトールSR錠200mg	20
グリメピリドOD錠1mg「EMEC」	19
ユナシン錠375mg	18
オロパタジン塩酸塩OD錠5mg「明治」	15
レニベース錠5	15
セフゾンカプセル100mg	13
セララ錠25mg	13
ファモチジンD錠20mg「サワイ」	10

120

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



添付文書上の定期検査推奨アラート

- アラート対象処方数 1,115件
- アラート稼働回数 406回
- 患者1人あたり(中央値、最小、最大) :
 アラート対象処方数 1件(0, 20)
 アラート稼働回数 0回(0, 15)

121

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE




潜在アラート稼働薬剤

薬剤名	潜在アラート稼働件数 (N=406)
エクア錠50mg	273
アミオダロン塩酸塩速崩錠100mg	73
アミオダロン塩酸塩速崩錠50mg	38
スチバーガ錠40mg	9
スーテントカプセル12.5mg	5
アンカロン注150mg3mL	4
オプジーボ点滴静注20mg2mL	2
オプジーボ点滴静注100mg10mL	2

122


2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

 ガイドラインに基づく決断支援アラート
原発性骨粗鬆症Ⅰ

- ビスホスホネート処方件数 558件
 - ✓ 病名に骨粗鬆症あり, 骨密度測定あり 114件
 - ✓ 病名に骨粗鬆症あり, 骨密度測定なし 410件
 - ✓ 病名に骨粗鬆症なし 34件

2018/3/8 123
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

 ガイドラインに基づく決断支援アラート
原発性骨粗鬆症Ⅱ

- ビスホスホネート初回投与該当件数 43件
 - ✓ 該当検査の実施なし 42件
 - ✓ 該当検査の実施あり 1件

2018/3/8 124
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



ステロイド性骨粗鬆症アラート*

- 3ヶ月以上使用されている
経口ステロイド処方数： 1,252件
- アラート稼働回数： 1,035件 (83%)

125

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



アラート理由

件数*

「65歳以上」	687
「50歳以上でかつステロイド投与量(PSL換算)5.0mg/日以上」	163
「ステロイド投与量(PSL換算)7.5mg/日以上」	89
「65歳以上」「過去一年間以内、かつ直近の骨密度(BMD)測定の結果が70以下」	60
「過去一年間以内、かつ直近の骨密度(BMD)測定の結果が70以下」	13
「過去一年間以内、かつ直近の骨密度(BMD)測定の結果が70~80、かつステロイド投与量(PSL換算)5.0mg/日以上」	7
「ステロイド投与量(PSL換算)7.5mg/日以上」「過去一年間以内、かつ直近の骨密度(BMD)測定の結果が70以下」	7
「50歳以上でかつステロイド投与量(PSL換算)5.0mg/日以上」「過去一年間以内、かつ直近の骨密度(BMD)測定の結果が70以下」	3
「65歳以上」「過去一年間以内、かつ直近の骨密度(BMD)測定の結果が70~80、かつ50歳以上」	3
「ステロイド投与量(PSL換算)7.5mg/日以上」「過去一年間以内、かつ直近の骨密度(BMD)測定の結果が70~80、かつステロイド投与量(PSL換算)5.0mg/日以上」	2
「65歳以上」「過去一年間以内、かつ直近の骨密度(BMD)測定の結果が70~80、かつステロイド投与量(PSL換算)5.0mg/日以上」	1



疑義照会の稼働状況

疑義照会総数 (N=139)

用法・手技	21 (15)
用量	30 (22)
日数	32 (23)
投与速度・投与時間	0 (0)
配合変化	0 (0)
重複投与	12 (9)
禁忌	2 (1.4)
相互作用	0 (0)
入力漏れ	9 (7)
粉碎	2 (1.4)
規格・剤型	3 (2.2)
適応	0 (0)
副作用	1 (0.7)
その他	113 (81)

127

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE




問題点

- 診療科情報、担当医情報が対象患者と紐づかない
- 患者ID、実施日、オーダー番号、薬品コードなどの情報が全く同一である重複データが複数あがってくる

128

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE




重複例

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
患者ID	処方日	チェック時刻	オーダー番号	薬品コード	薬品名	一日量	単位	アラート	アラート
3187	20171004	111129	317100404049	HM101378	リカルボン錠50mg(外)	1	錠	1	0
4382	20171004	114715	317100404675	HM101205	(週1回)ベネット錠17.5mg	1	錠	0	0
4382	20171004	114810	317100404675	HM101205	(週1回)ベネット錠17.5mg	1	錠	0	0
4382	20171004	114521	317100404675	HM101205	(週1回)ベネット錠17.5mg	1	錠	0	0
4382	20171004	114657	317100404675	HM101205	(週1回)ベネット錠17.5mg	1	錠	0	0
1390	20171004	131942	317100406124	HM101205	(週1回)ベネット錠17.5mg	1	錠	1	0
2902	20171005	112207	317100504366	HM101452	(月1回)ベネット錠75mg	1	錠	0	1
2903	20171005	112758	317100504500	HM101205	(週1回)ベネット錠17.5mg	1	錠	1	0

129

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

- 
- ## 結 語
- 3ヶ月間の外来延べ受診者数は16,126名と、研究開始時の推定数を上回っており、順調にデータが蓄積されている
 - 臨床決断支援システムは大きなトラブルなくバックグラウンドで稼働している
 - 臨床決断支援システムによるアラートは相当数があがっており、実際に稼働した際の大きな効果が期待できる
- 130
- 2018/3/8
- HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度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)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

30年度の研究予定

研究代表者

森本 剛



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成30年度

- 最終年度
 - 結果報告は必須
 - 論文化は、31年度にかけてOK
 - 次年度以降の研究費申請への橋渡し
- 前向きコホート研究
 - バックグラウンド実装をプレデータ、アラート/推奨表示期間ポストデータ(～平成31年度)
 - ポストデータ3ヶ月の解析→報告
- 横断研究
 - 臨床決断支援システムの使いやすさと受け入れ度
- 費用効果分析
 - Preliminary reportは論文作成

132

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



前向きコホート研究

- 対象患者: 全外来患者
- 対象患者数: プレ・ポストそれぞれ延べ約6万人 (予定数の2倍)
- 主要評価項目
 - 腎機能別推奨投与量表示
 - 腎機能に応じて投与量変更が必要な薬剤の処方
 - 腎機能別推奨投与量表示
 - 腎機能別推奨投与量外処方
 - 腎機能検査 (Cre、BUN)

133

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



前向きコホート研究 (続き)

- 添付文書上に基づく注意喚起
 - 注意喚起対象薬剤の投与
 - 注意喚起対象薬剤の注意喚起表示
 - 肝機能検査 (T-bil、AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ GTP)
 - 甲状腺機能検査 (ft4、TSH、甲状腺エコー)
 - 眼科受診による細隙灯検査
- 骨粗鬆症ガイドラインの推奨医療
 - 6ヶ月以上のステロイド投与患者
 - ビスホスホネート製剤投与患者
 - 骨粗鬆症の予防医療喚起表示
 - 骨代謝マーカー検査 (Ca、P、Mg)
 - 骨密度 (BMD) 測定

134

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



30年度の予定

- 研究班会議
 - 2回程度
 - 第1回:5-6月頃(島根)
 - 第2回(最終報告会):2-3月頃(東京)
- 論文執筆
 - 継続的に
 - 3-4報
- 厚生労働科学研究費補助金の申請

135

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



総合討論

136

2018/3/8

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study

Hiroki Murayama | Mio Sakuma | Yuri Takahashi | Takeshi Morimoto 

Department of Clinical Epidemiology,
Hyogo College of Medicine, Nishinomiya,
Japan

Correspondence

Takeshi Morimoto, Department of Clinical
Epidemiology, Hyogo College of Medicine,
Nishinomiya, Japan.

Email: tm@hyo-med.ac.jp

Funding information

JSPS KAKENHI, Grant/Award Number:
JP17689022, JP21659130, JP22390103,
JP23659256, JP26293159; Ministry of
Health, Labour and Welfare of Japan; Pfizer
Health Research Foundation; Uehara
Memorial Foundation

Abstract

It is difficult to determine adverse drug reactions (ADRs) in daily complicated clinical practice in which many kinds of drugs are prescribed. We evaluated how well the Naranjo Algorithm (NA) categorized ADRs among suspected ADRs. The Japan Adverse Drug Events (JADE) study was a prospective cohort study of 3459 inpatients. After all suspected ADRs were reported from research assistants, a single physician reviewer independently assigned an NA score to each. After all NA score of suspected ADRs were scored, two physician reviewers discussed and determined ADRs based on the literature. We investigated the sensitivity and specificity of NA and each component to categorize ADRs among suspected ADRs. A total of 1579 suspected ADRs were reported in 962 patients. Physician reviewers determined 997 ADRs. The percentage of ADRs was 94% if the total NA score reached 5. The modified NA consisted of 5 components that showed high classification abilities; its area under the curve (AUC) was 0.92 for categorizing ADRs, the same as the original. When we set the total NA score cut-off value to 5, specificity was 0.95 and sensitivity was 0.59. When we reclassified NA components as binary variables, the specificity increased to 0.98 with a cut-off value of 4 and yielded an AUC of 0.93. In conclusion, we showed that both NA and modified NA could categorize ADRs among suspected ADRs with a high likelihood in daily clinical practice.

KEYWORDS

adverse drug reactions, categorization, daily practice, JADE study, modification, Naranjo Algorithm, patient safety, pharmacovigilance, sensitivity, specificity

Abbreviations: ADRs, adverse drug reactions; AUC, area under the curve; JADE, The Japan Adverse Drug Events; NA, Naranjo Algorithm; ROC, receiver operating characteristic.

A statement about prior postings and presentations: This work has not been previously published in another journal. It has been presented as a poster at the 33rd International Scientific Meeting on Quality and Safety in Health Care in Tokyo, Japan, 16th–19th October 2016.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2018 The Authors. *Pharmacology Research & Perspectives* published by John Wiley & Sons Ltd, British Pharmacological Society and American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.

among complicated suspected symptoms could be useful for health-care professionals to take action proactively as well as to confirm the probability of ADRs retrospectively.

Naranjo et al proposed a tool to evaluate the probability of true ADRs from suspected ADRs,^{1,2} and it has been widely used as the Naranjo Algorithm (NA).³⁻⁶ In addition to the NA, several assessment tools have been developed, such as the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool⁷ and the French Causality Assessment Method.⁸ These tools are used to evaluate the probability of an ADR rather than to screen ADRs from suspected ADRs prospectively to take action. While the NA is a traditional tool, it consists of 10 components, and it is complicated to calculate the total score and would require time to utilize it in a daily clinical setting. To save time and resources, a convenient tool to categorize ADRs with high specificity is needed.

We recently conducted the Japan Adverse Drug Events (JADE) study, which evaluated the incidence of ADRs and medication errors among Japanese hospitalized inpatients.⁹⁻¹⁴ In the present study, we evaluated the usefulness of the NA to categorize ADRs among suspected ADRs using the JADE database and tried to modify it into a convenient tool to use in daily clinical practice.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design and patient population

The JADE study was a multicenter prospective cohort study that included 3459 inpatients aged ≥ 15 years. The study site was three urban tertiary care hospitals in Japan, patients admitted at 15 randomly selected medical and surgical wards as well as three intensive care units from January through June 2004 were eligible for this study.⁹ The institutional review boards of the three participating hospitals approved the study. Informed consent was waived because all data were collected in daily practice.

2.2 | Naranjo Algorithm

The NA consists of 10 components assessing the likelihood of ADRs.^{1,2} Each component is scored from -1 to $+2$ based on the findings of each event, including (1) previous conclusive reports, (2) time course, (3) improvement after withdrawal or treatment, (4) re-emergence after re-challenge, (5) other causative conditions of symptoms, (6) response to placebo if used, (7) evidence in blood of toxicity, (8) dose response, (9) similar reactions before, and (10) other objective evidence.

2.3 | Data collection and review process

Research assistants, who were trained nurses or nursing students, reviewed all medical charts, along with laboratory results, incident reports, and prescription queries by pharmacists with the standardized form daily. They reported any suspected ADRs that might be potential ADRs in a standard manner.¹⁵ After all suspected ADRs were reported from research assistants, a single physician reviewer

independently assigned an NA score to each suspected ADR. After all NA score of suspected ADRs were scored, two independent physician reviewers evaluated all suspected ADRs and classified them as confirmed ADRs or not. If discordance happened, such discordance was resolved through discussion to reach consensus.

2.4 | Statistical analyses

A continuous variable is presented as the mean \pm standard deviation (SD) and categorical variables are shown as numbers and percentages. We expressed the distribution of NA scores in each component as the percentage of confirmed ADRs among suspected ADRs for each score in each component. We evaluated the percentage of confirmed ADRs among suspected ADRs for each total NA score. ADRs which are confirmed by physician reviewers are considered as true positive. All suspected ADRs were categorized as positive or negative based on the NA score; then sensitivity and specificity were calculated by these figures. We constructed a receiver operating characteristic (ROC) curve for the summed score of all and selected NA components to compare the categorization abilities of original and modified NA scores. To simplify the NA for convenient use, we reclassified NA components as binary variables. For example, an NA component that had three possible scores, such as $+2$, 0 , and -1 or $+1$, 0 , and 1 , were converted to $+1$ and 0 in which the positive score was converted to $+1$ and the 0 and negative scores were summarized as 0 . We carried out all analyses using JMP 11.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) software.

3 | RESULTS

There were 1579 suspected ADRs occurring in 962 patients from among 3459 patients enrolled (Figure 1). Physician reviewers finally concluded that 997 actual ADRs occurred from among the suspected ADRs. Among the 962 patients with NA scores, 517 (54%) were men and the mean age was 70 (SD 15) years. The medical and surgical wards and the ICUs admitted 437 (45%), 410 (43%), and 115 (12%) patients, respectively. Comorbidities based on the Charlson index are summarized in Table 1. Medications that were the most frequently associated with ADRs were electrolytes or fluids ($n = 623$, 62%), followed by antibiotics ($n = 569$, 57%) and peptic ulcer drugs ($n = 463$, 46%) (Table 2).

3.1 | Distribution of NA score and percentage of ADRs by each component

NA components 6 through 10 (response to placebo if used, evidence in blood of toxicity, dose response, similar reactions before, and other objective evidence) classified more than 95% of suspected ADRs with a specific score; in which 99.8% ($n = 1576$) of suspected ADRs were classified with a score 0 (do not know) for component 6, and 99.9% of suspected ADRs were classified with a score 0 (no or do not know) for component 7. Thus, components 6 through 10 did

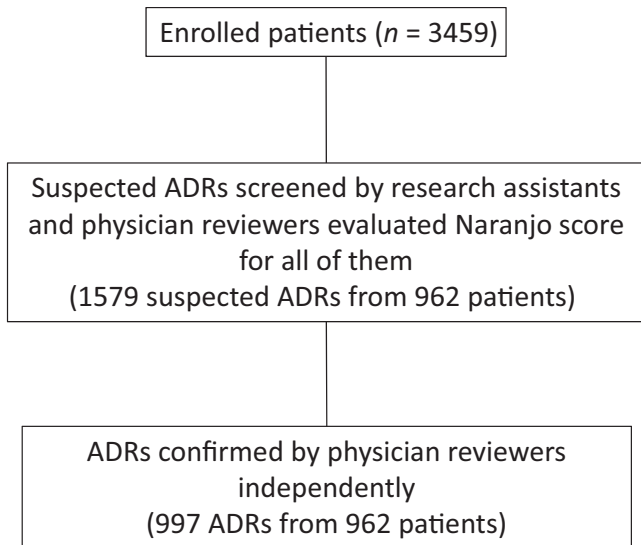


FIGURE 1 Evaluation process for adverse drug events (ADRs). ADRs were evaluated using 3 steps. Research assistants suggested suspected ADRs from potential drug-related incidents. A physician reviewer scored each suspected ADR independently using the NA. Two physician reviewers identified ADRs based on consensus of an expert panel

not show sufficient categorization in identifying ADRs in this cohort. On the other hand, components 1 through 5 (previous conclusive report, time course, improvement after withdrawal or treatment, re-

TABLE 1 Characteristics and demographics of patients on admission

Characteristic	Mean \pm SD or n (%) n = 962
Age (years)	70.0 \pm 14.8
Male sex	517 (54)
Race (Japanese)	957 (99.5)
Admitting ward	
Medical	437 (45)
Surgical	410 (43)
Intensive care units	115 (12)
Comorbidity	
Myocardial infarction	67 (7)
Heart failure	141 (15)
Peripheral vascular disease	54 (6)
Cerebrovascular disease	136 (14)
Dementia	143 (15)
Chronic obstructive pulmonary disease	122 (13)
Rheumatologic	38 (4)
Peptic ulcer	247 (26)
Liver diseases	177 (18.4)
Diabetes	163 (16.9)
Chronic kidney disease	61 (6)
Any tumor	377 (39.2)

Most parameters are duplicated to a certain degree, as many patients experienced multiple medical events.

TABLE 2 Medications suspected to induce adverse drug reactions (ADRs)

Medication	n (%) n = 997
Electrolytes or fluids	623 (62)
Antibiotics	569 (57)
Peptic ulcer drugs	463 (46)
Sedatives	360 (36)
Antihypertensive	302 (30)
Laxatives	254 (25)
Diuretics	221 (22)
Cardiovascular	202 (20)
NSAIDs	194 (19)
Anticoagulants	170 (17)
Antidiabetics	139 (14)
Antipsychotics	119 (12)
Dyslipidemic agents	73 (7)
Analgesics	42 (4)

NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

emergence after re-challenge, and other causative conditions of symptoms) showed good categorization in identifying ADRs from among suspected ADRs for each component; in which 64% (n = 1002) of suspected ADRs were classified with a + 1 score (yes) and 37% (n = 577) of suspected ADRs were classified with a 0 score (no or do not know) for component 1 (Table 3).

Each NA component 1 to 5 had relatively high sensitivity or specificity for categorizing ADRs among suspected ADRs. With component 1, 86% (n = 866) of suspected ADRs were confirmed as ADRs among 1002 suspected ADRs assigned a + 1 score (Yes), and 23% (n = 131) of suspected ADRs were confirmed as ADRs among 577 suspected ADRs assigned a 0 score (No/Do not know) (Figure 2). Since the NA has a "Do not know" classification, we simply could not calculate specificity. When we classified "do not know" as "no", the sensitivity was 0.87 and specificity was 0.77 for component 1. Similarly, the approximate sensitivity and specificity were 0.99 and 0.68, respectively, for component 2; 0.31 and 0.97, respectively, for component 3; 0.27 and 0.93, respectively, for component 4; and 0.71 and 0.91, respectively, for component 5.

3.2 | Relationship between total NA score and ADRs percentage of suspected ADRs

The total NA score calculated for each suspected ADR ranged from -2 to 11 . The most frequent total NA score was 0 (n=403) followed by 5 (n=280). The percentage of ADRs was 56% if the total NA score was 1 , and it gradually increased to 94% if the total NA score reached 5 (Figure 3). We did not show the total NA scores of -2 and -1 since only 2 and 0 suspected ADRs, respectively, were assigned these scores.

TABLE 3 Distribution of the Naranjo Algorithm (NA) score for each component

Component	Score			
	+2	+1	0	-1
1 Are there previous conclusive reports on this reaction?	—	1002 (64)	577 (37)	—
2 Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	1172 (74)	—	400 (25)	7 (0.4)
3 Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	—	322 (20)	1257 (80)	—
4 Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	309 (20)	—	1040 (66)	230 (15)
5 Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	761 (48)	—	422 (27)	396 (25)
6 Did the reaction reappear when a placebo was given?	—	3 (0.2)	1576 (99.8)	0 (0)
7 Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	—	2 (0.1)	1577 (99.9)	—
8 Was the reaction more severe when the dose was increased or less severe when the dose was decreased?	—	24 (2)	1555 (98)	—
9 Did the patient have a similar reaction on the same or similar drugs in any previous exposure?	—	35 (2)	1544 (98)	—
10 Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	—	53 (3)	1526 (97)	—

Data expressed as n (%).

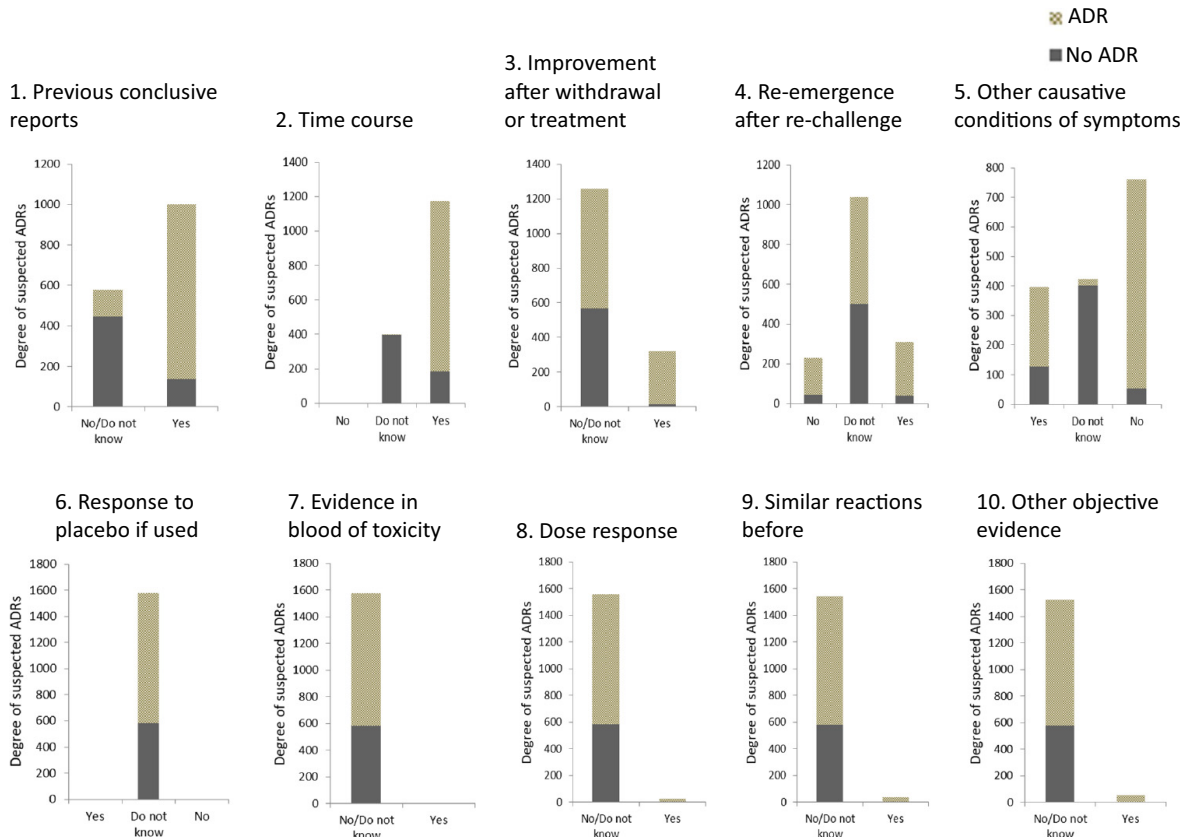


FIGURE 2 Distribution of adverse drug reactions (ADRs) by each Naranjo Algorithm (NA) component. The distribution of ADRs identified by physician reviewers for scored suspected ADRs by each NA component is shown. A total of 10 components, each consisting of 2 or 3 classifications were evaluated

3.3 | Sensitivity and specificity of the NA to determine ADRs

The area under the curve (AUC) to confirm ADRs was 0.92 (95% confidence interval [CI]: 0.91-0.94) based on the total NA score; the

specificity was 0.94 and the sensitivity was 0.61 if the cut-off value was set at 5 (Figure 4A). Since more than 97% of suspected ADRs were assigned a score of 0 for components 6 through 10, we considered that these components were not useful in the real-world setting. We generated a modified NA that consisted of components 1

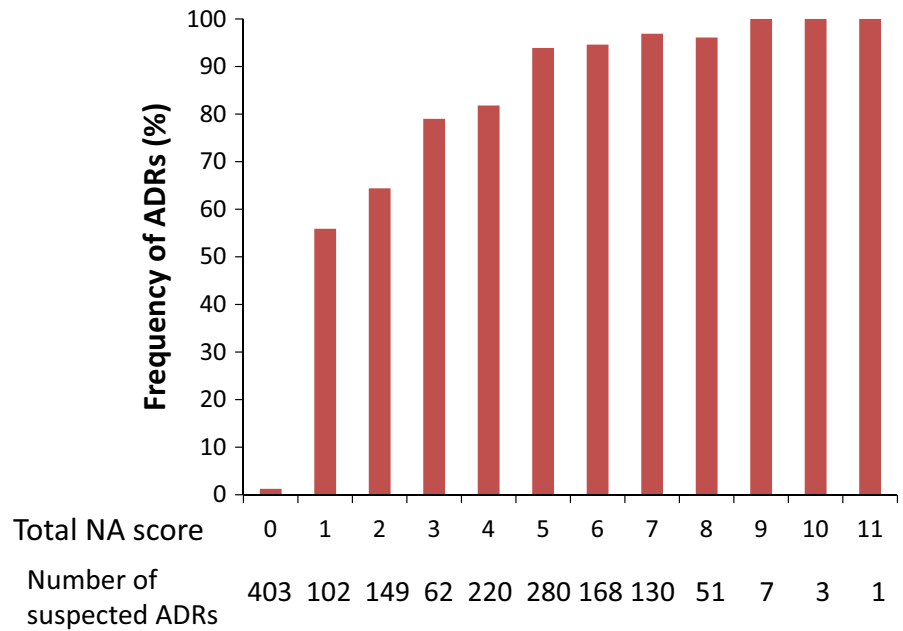


FIGURE 3 Relationship between the total Naranjo Algorithm (NA) score and the percentage of identified adverse drug events (ADRs) among suspected ADRs. The percentage of confirmed ADRs among suspected ADRs are expressed for each total NA score (0 through 11)

through 5. This modified NA confirmed ADRs with an AUC of 0.92 (95% CI: 0.91-0.94), which was the same AUC as the original NA (Figure 4B). If the cut-off value was set at 5, the specificity was 0.95 and sensitivity was 0.59. In the modified NA, we reclassified NA components 2, 4, and 5 into binary variables, which increased the specificity to 0.98 and sensitivity of 0.34 with an AUC of 0.93

(95% CI: 0.91-0.94) if the cut-off value was set at 4 (Figure 4C). We further modified the NA to consist of components 2 through 5 as binary variables. This simplest NA confirmed ADRs with an AUC of 0.92 (95% CI: 0.90-0.93) and showed a specificity of 0.97 and sensitivity of 0.40 if the cut-off value was set at 3 (Table 4, Figure 4D).

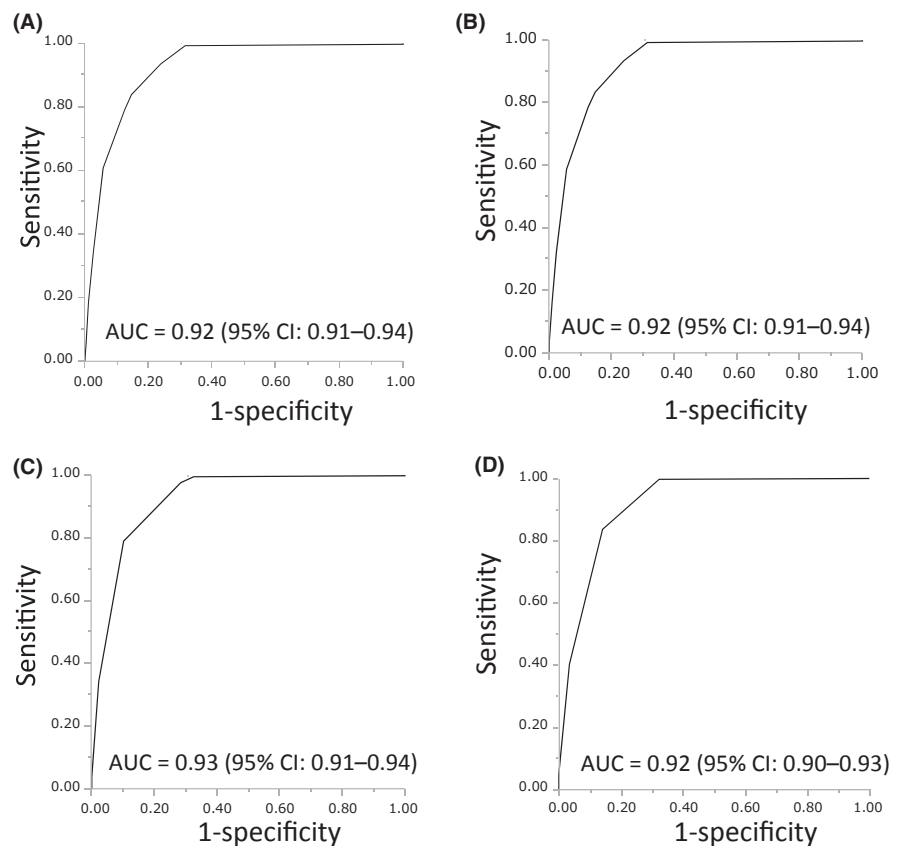


FIGURE 4 Receiver operating characteristic curve for adverse drug events (ADRs) and total Naranjo Algorithm (NA) score. A, The AUC for the sum of all NA components. B, The AUC for selected NA components (1-5). C, The AUC for selected NA components (1-5) converted to binary scores (0 or 1). D, The AUC for selected NA components (2-5) converted to binary scores (0 or 1)

TABLE 4 Modified Naranjo Algorithm (NA)

Component	Score	
	Yes	No/Do not know
2 Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+1	0
3 Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0
4 Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+1	0
5 Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	0	+1

4 | DISCUSSION

We showed that the NA was able to categorize ADRs among suspected ADRs efficiently in daily clinical practice using the large-scale JADE database,⁹ which was independent with a consensus panel by physicians' reviewers. While each NA component showed relatively high sensitivity or specificity, we evaluated the sensitivity or specificity for the total NA score, since healthcare professionals usually make a decision from multiple factors in the actual clinical setting. We also showed that the modified NA, consisting of components 1 through 5, also effectively categorized ADRs with a high likelihood. We further modified the NA to include all binary scores for components 1 through 5 and found that this algorithm determined ADRs with high likelihood, also similar to the original. In addition, we removed component 1 because this component required sufficient knowledge of ADRs for each suspected drug. We considered that the modified NA with binary scores for components 2 through 5 was the most reasonable in terms of the practical use in daily clinical practice and its effectiveness in determining ADRs with a high likelihood, similar to the original index and all of the other modified NAs.

In previous studies, the NA was utilized retrospectively to evaluate the probabilities of ADRs in a specific case or cohort.³⁻⁶ In this study, however, we showed that the NA had high predictive accuracy for determining true ADRs among suspected ADRs, which could contribute to safety monitoring activities by healthcare professionals or pharmaceutical manufacturers. If the modified NA score is simultaneously reported with a suspected ADR, a health authority or pharmaceutical manufacturers could evaluate the suspected ADR more easily and quickly and could allocate time and resources more effectively. For example, pharmaceutical manufacturers could start an intensive survey giving priority to a suspected ADR with a high modified NA score. Additionally, healthcare professionals could start preclinical studies to clarify the mechanism of ADRs focusing on a high modified NA score. Thus, the modified NA score could help healthcare professionals or pharmaceutical manufacturers take their own action in preventing ADRs as early as possible before health authorities issue a warning or guidance.

NA was reported to show poor performance for causality assessment of hepatic adverse reactions.^{16,17} On the other hand, NA and modified NA were able to categorize ADRs among suspected ADRs including hepatic adverse reactions in the current study. However, the number of hepatic adverse reactions was limited in the current study, the reliability to assess such hepatic adverse reactions was uncertain. Further studies which address the accuracy of NA and modified NA against hepatic adverse reaction should be considered.

Other than the NA, Gallagher et al reported the usefulness of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool.⁷ Although this tool also tried to simplify the NA and increase its credibility, their study had different objectives. It takes time to evaluate one case and provide an outcome (possible, probable, or definite) using the probability tree in the Liverpool tool. Additionally, this tool does not provide any score to be evaluated for sensitivity and specificity, similar to the NA. Also WHO-UMC causality assessment could be another simple tool to categorize ADR.¹⁸ While this tool takes number of assessment criteria into consideration to categorize ADRs and each assessment criteria are similar to NA, it does not provide any score to be evaluated for sensitivity and specificity as well. Thus, there have been few reports proposing a tool that could be used to take action to mitigate adverseness and to prevent recurrence proactively rather than merely confirming the probability of ADRs retrospectively. We think our modified NA will not jeopardize the spontaneous ADR reporting but increase the awareness of ADR reporting with simple tool. It is still challenge for medical professionals to report suspected ADRs spontaneously because the importance of ADR reporting could not be understood well and medical professionals do not have an effective trigger tool to report ADRs. We are convinced that simple ADR assessment tools including our modified NA can introduce more frequent ADR reporting among medical professionals and can be used as a trigger tool to report ADRs.

Our study has several limitations. First, the JADE study only enrolled inpatients. Therefore, the modified NA score in this study might not be applicable in outpatients. Pharmacovigilance for inpatient should be different from usual pharmacovigilance situation of spontaneous reporting. Further studies are needed to clarify whether our findings could be applicable in outpatient settings and to generalize the modified NA for use in a pharmacovigilance system. Second, we removed components 6-10 in the modified NA model. For drugs in which the blood level should be known, such as vancomycin or theophylline, component 7 could be useful for detecting ADRs. However, only 2 cases were given a score of +1 for that component in this study, which shows that measuring blood levels of suspected drugs is not frequent in daily clinical practice. Third, the same independent physician reviewer classified the ADR and scored NA at different times, which might have led to a connection between ADR classification and NA scoring and subsequently to misclassification of the NA based on the reviewer's background or knowledge. Fourth, the JADE study only enrolled Japanese patients. To generalize the results globally, we need to study the modified NA in other countries to evaluate its ability to categorize ADRs among various races

and in different healthcare systems, which affect decision-making by healthcare professionals. Fifth, the JADE study was conducted in 2004 and the data used seemed relatively old. However, NA was developed in 1981 and still used for clinical settings. The drug used in this study and spontaneous ADR reporting system has not been changed for decades. Thus, the findings and clinical implication of this study should be valid at present time. Finally, we focused on the most suspected drug among all drugs administered when symptoms occurred in this study. Therefore, we could not exclude the possibility of synergistic effects of multiple drugs and drug-drug interaction.

In conclusion, we assessed the categorization abilities of the original and modified NAs in daily practice and found that the modified NA could be easily used to categorize actual ADRs among suspected ADRs with high predictive accuracy. Therefore, use of the modified NA could help to save time and resources and categorize ADRs more effectively and promptly in daily clinical practice. Additionally, utilizing this tool for a pharmacovigilance system could be useful to enable professionals take prompt action in developing a strategy to prevent and mitigate the adverseness of ADRs.

ACKNOWLEDGEMENT

The JADE study for adult inpatients was conducted by the following investigators: Kunihiro Matsui, MD, MPH, Nobuo Kuramoto, MD, Jinichi Toshiro, MD, Junji Murakami, MD, Tsuguya Fukui, MD, MPH, Mayuko Saito, MD, MPH, Atsushi Hiraide, MD, and David W. Bates, MD, MSc. We are also indebted to Ms. Makiko Ohtorii, Ms. Ai Mizutani, Ms. Mika Sakai, Ms. Izumi Miki, Ms. Kimiko Sakamoto, Ms. Eri Miyake, Ms. Takako Yamaguchi, Ms. Yoko Oe, Ms. Kyoko Sakaguchi, Ms. Kumiko Matsunaga, Ms. Yoko Ishida, Ms. Kiyoko Hongo, Ms. Masae Otani, Ms. Yasuko Ito, Ms. Ayumi Samejima, and Ms. Shinobu Tanaka for their data collection and management. This work was supported by JSPS KAKENHI Grant Numbers JP17689022, JP21659130, JP22390103, JP23659256, JP26293159, and Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Grants from the Pfizer Health Research Foundation and the Uehara Memorial Foundation.

DISCLOSURES

H. Murayama and Y. Takahashi: Employees of Novartis Pharma KK; M. Sakuma and T. Morimoto: None Declared.

ORCID

Takeshi Morimoto  <http://orcid.org/0000-0002-6844-739X>

REFERENCES

1. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245.
2. Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;139:223-227.

3. Davies EC, Green CF, Taylor S, et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE.* 2009;4:e4439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004439>.
4. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. *Br Med J.* 2004;329:15-19.
5. Khan A, Adil MS, Nematullah K, et al. Causality assessment of adverse drug reaction in Pulmonology Department of a Tertiary Care Hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015;6:84-88.
6. Ide K, Yamada H, Kitagawa M, et al. Methods for estimating causal relationships of adverse events with dietary supplements. *BMJ Open.* 2015;5:e009038. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009038>.
7. Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS ONE.* 2011;6:e28096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028096>.
8. Théophile H, Dutertre JP, Gérardin M, et al. Validation and reproducibility of the updated French Causality Assessment Method: an evaluation by pharmacovigilance centres & pharmaceutical companies. *Therapie.* 2015;70:465-476.
9. Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study. *J Gen Intern Med.* 2011;26:148-153.
10. Sakuma M, Ida H, Nakamura T, et al. Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf.* 2014;23:830-837.
11. Sakuma M, Morimoto T, Matsui K, et al. Epidemiology of potentially inappropriate medication use in elderly patients in Japanese acute care hospitals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:386-392.
12. Sakuma M, Bates DW, Morimoto T. Clinical prediction rule to identify high-risk inpatients for adverse drug events: the JADE Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:1221-1226.
13. Ohta Y, Sakuma M, Koike K, et al. Influence of adverse drug events on morbidity and mortality in intensive care units: the JADE study. *Int J Qual Health Care.* 2014;26:573-578.
14. Sakuma M, Kanemoto Y, Furuse A, et al. Frequency and severity of adverse drug events by medication classes: the JADE Study. *J Patient Saf* 2015 [Epub ahead of print].
15. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004;13:306-314.
16. Carrascosa MF, Lucena MI, Andrade RJ, et al. Fatal acute hepatitis after sequential treatment with levofloxacin, doxycycline, and naproxen in a patient presenting with acute Mycoplasma pneumoniae infection. *Clin Ther.* 2009;31:1014-1019.
17. Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: a systematic review. *Pediatrics.* 2010;126:e1430-e1444.
18. The Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>, July 3rd 2017 accessed.

How to cite this article: Murayama H, Sakuma M, Takahashi Y, Morimoto T. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;e00373. <https://doi.org/10.1002/prp2.373>

RESEARCH

Open Access



Effect of norepinephrine dosage on mortality in patients with septic shock

Hitoshi Yamamura^{1*} , Yu Kawazoe², Kyohei Miyamoto³, Tomonori Yamamoto⁴, Yoshinori Ohta⁵ and Takeshi Morimoto⁶

Abstract

Background: Use of high-dose norepinephrine is thought to have an immunosuppressive action that increases mortality. This study aimed to evaluate the correlation between norepinephrine dosage and prognosis of patients with septic shock.

Methods: This study was a nested cohort of the DExmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) trial. We evaluated 112 patients with septic shock and an initial Sequential Organ Failure Assessment Cardiovascular (SOFA-C) category score > 2 and initial lactate level > 2 mmol/L. We divided the patients into two groups according to the norepinephrine dosage administered over the initial 7 days: high dose (≥ 416 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$) (H group, $n = 56$) and low dose (< 416 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$) (L group, $n = 56$). The primary outcome of interest was 28-day mortality. Secondary outcomes were ventilator-free days, initial 24-h infusion volume, initial 24- to 48-h infusion volume, and the need for renal replacement therapy. For comparisons between the H group and L group, we used the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and the t test or Wilcoxon rank sum test for continuous variables. For time-to-event outcomes, Cox proportional hazards models were used. Kaplan-Meier survival curves were created for graphical representation.

Results: Patient characteristics appeared to be similar between the two groups except for the SOFA-C score and fibrinogen degradation product level. The cumulative incidence of death at 28 days was 29.9% (16 patients) in the L group and 29.7% (15 patients) in the H group ($p = 0.99$). The median number of 28-day ventilator-free days was 20 (0, 25) in the L group and 16 (0, 22) in the H group ($p < 0.05$). Initial infusion volume at 0–24 h in the H group was significantly higher than that in the L group ($p = 0.004$). Infusion volume at 24–48 h in the H group was also significantly higher than that in the L group ($p = 0.03$).

Conclusions: No statistically significant difference was observed in 28-day mortality between patients with septic shock treated with high-dose norepinephrine compared with those treated with low-dose norepinephrine. However, the number of ventilator-free days in the L group was higher than that in the H group.

Trial registration: clinicaltrials.gov Identifier: [NCT01760967](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01760967) Date of trial registration: January 4, 2013.

Keywords: Norepinephrine, Septic shock, Ventilator-free days

* Correspondence: yamamura@hirosaki-u.ac.jp

¹Department of Disaster and Critical Care Medicine, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifuchou, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Norepinephrine is the vasopressor of first choice for patients with septic shock [1]. Norepinephrine recruits unstressed volume through alpha adrenergic effects on venous and arterial vessels and might recruit volume to the macrovasculature. However, norepinephrine is also thought to have an immunosuppressive action that causes a poor prognosis [2, 3]. Previous reports showed that norepinephrine dosage was associated with intensive care unit (ICU) mortality, with an especially high mortality rate at doses above 1 µg/kg per min [2]. From this previous study, the high-dose usage of norepinephrine was thought to cause high mortality in patients with sepsis. As another problem, in the treatment strategy of septic shock, it is important to include early recognition, fluid resuscitation, and maintenance of the blood pressure. However, if massive fluid resuscitation is required, this can cause pulmonary edema and prolonged the number of ventilator days. In this study, we aimed to evaluate the correlation between norepinephrine dosage and prognosis and the number of ventilator-free days (VFD) of patients with septic shock.

Methods

Patient selection

The DExmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) trial was conducted from February 2013 to January 2016 [4]. This trial was a multicenter, randomized, controlled trial that enrolled 201 adult patients with sepsis undergoing ventilation. It was designed to assess the effects of a sedation strategy with dexmedetomidine compared with that without dexmedetomidine. The results of this trial in the 201 patients showed that treatment with dexmedetomidine vs that without dexmedetomidine did not significantly reduce the number of VFD (20 vs 18 days) or 28-day

mortality (23 vs 31%, hazard ratio 0.69). This sub-analysis of the 201 randomized patients included those with septic shock. Septic shock was defined as a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score >2 for the cardiovascular category and a lactate level >2 mmol/L at randomization. We enrolled 112 patients and divided the patients into two groups according to the total dosage of norepinephrine administered over the initial 7 days: low dose (<416 µg/kg/week) (L group, n = 56) and high dose (≥416 µg/kg/week) (H group, n = 56) (Fig. 1).

Treatment protocol

The treatment protocol for sepsis was based on the Guidelines for the Management of Sepsis [1]. In the resuscitation from septic shock-induced hypoperfusion, we initially administered an adequate amount of crystalloid on admission to maintain a mean arterial pressure of 65 mmHg, central venous pressure of 8–12 mmHg, and urinary output of >0.5 mL/kg/h. Following fluid resuscitation, if the blood pressure could not be maintained, we used norepinephrine or vasopressin as the vasopressor.

Measurements

We collected data on the initial serum lactate level, SOFA score, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score at randomization. White blood cell (WBC) count, levels of fibrinogen, D-dimer, fibrinogen degradation products (FDP), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) and norepinephrine dosage were assessed. Infusion volume was assessed on the first and second days, and the dosages of other vasopressors were assessed on the first 7 days after randomization.

The primary outcome of interest was 28-day mortality. For other outcomes, patients were followed in the hospital

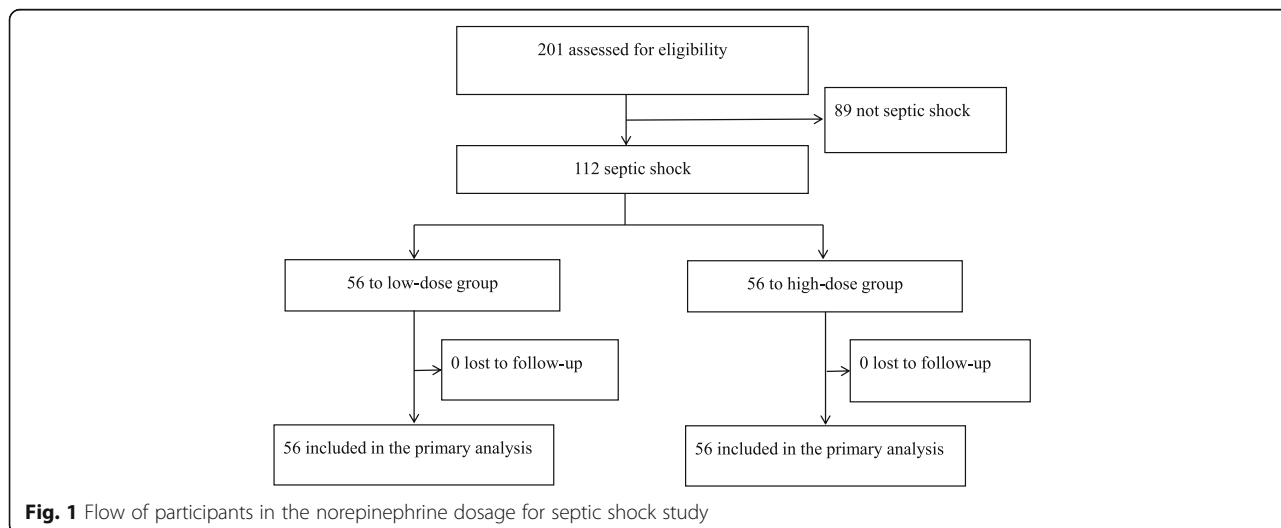


Fig. 1 Flow of participants in the norepinephrine dosage for septic shock study

from enrollment for 28 days or until discharge or death if earlier. Secondary outcomes included the number of VFD, defined as the number of days without use of a ventilator during the 28-day study period, initial 24-h infusion volume, initial 24- to 48-h infusion volume, and the need for renal replacement therapy including continuous renal replacement therapy and hemodialysis.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as the mean \pm standard deviation (SD) or the median and interquartile range (IQR). Categorical variables are presented as numbers and percentages (%). For comparisons between the H group and L group, we used the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and the *t* test or Wilcoxon rank sum test for continuous variables.

For time-to-event outcomes (time to ICU discharged death), Cox proportional hazards models were used. Kaplan-Meier survival curves were created for graphical representation of these time-to-event outcomes. When examining 28-day mortality, patients were censored at the time of last contact while alive or at 28 days from enrollment, whichever came first. Censoring for hospital discharge analyses occurred at the time of death or, rarely, at study withdrawal. To account for any effect of site and for baseline imbalances, a Cox proportional hazards regression model was used with patients nested within site, and site treated as a random effect with the following covariates included in the model: APACHE II score > 23 , age > 65 , emergency operation, infection site is lung, and treated with dexmedetomidine. A two-sided *p* value of < 0.05 was considered statistically significant, and all analyses were performed using JMP Pro software (version 12.2; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Patient characteristics appeared to be similar between the two groups except for the Sequential Organ Failure Assessment Cardiovascular (SOFA-C) score and FDP level (Table 1). In the H group, use of another vasopressor, such as dobutamine, and total vasopressin dosage within 7 days were significantly higher than those in the L group. Causes of sepsis were lung ($n = 29$), abdomen ($n = 52$), and others ($n = 31$).

As the primary outcome, the cumulative incidence of death at 28 days was not significantly different between the two groups: 29.9% (16 patients) in the L group and 29.7% (15 patients) in the H group ($p = 0.99$) (Fig. 2). The analysis adjusted for infusion volume over the first 24 h also did not show a significant difference ($p = 0.38$). The median 28-day VFD in the L group was significantly higher than that in the H group (20 [0, 25] vs 16 [0, 20] days: $p < 0.05$) (Fig. 3). Using the Cox proportional hazards model to adjust for all five of the covariates,

VFD was incorporated into the model, with similar results compared with the primary analysis. The dose of norepinephrine used was significantly different between the two groups on each of the first 7 days. Especially, the highest dose of norepinephrine administered was in the H group on day 2 at 345.1 (170.9) $\mu\text{g}/\text{kg}$ (Fig. 4).

Initial infusion volume at 0–24 h in the H group was significantly higher than that in the L group (7829 [5689, 10,676] vs 5544 [3985, 8000] mL, $p = 0.004$). Infusion volume at 24–48 h in the H group was also significantly higher than that in the L group (3530 [2382, 4612] vs 2689 [1962, 3916] mL, $p = 0.03$). Within the first 3 days after admission, 7 patients died in the H group and 9 patients died in the L group. The cumulative incidences of death at 28 days except for the patients with death within 3 days were not significantly different between the two groups: 32.8% in the L group and 28.4% in the H group ($p = 0.39$). Renal replacement therapy was performed in 32 patients in the H group and in 18 patients in the L group.

Discussion

Septic shock is defined as a subset of sepsis in which underlying abnormalities of circulatory and cellular metabolism are profound enough to substantially increase mortality [5]. Norepinephrine is the vasoactive agent of first choice for patients with septic shock after adequate volume resuscitation [1]. Our results showed that the dosage of norepinephrine did not affect the mortality of patients with septic shock, but the number of VFD was lower in the H group. The reason for the difference in the number of VFD between the two groups was that the infusion volume in the H group was significantly higher than that in the L group. Massive infusion volumes can bring about pulmonary dysfunction and cardiovascular failure. Generally, such conditions require ventilator support. Thus, we thought that the factors contributing to the lower number of VFD in the H group were the unstable circulatory status and massive infusion volume administered. A previous report showed that a norepinephrine dosage of 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute was associated with an ICU death rate of 90% and suggested that a dosage of norepinephrine greater than 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per minute is an independent factor associated with mortality in patients with septic shock [2]. However, the study by Martin and colleagues had a few problems related to fluid treatment for septic shock. The non-survivors group did not receive the same resuscitation infusion volume as the survivors group. Crystalloid was 1.0 L (0.0–2.5) in the 168 survivors vs 1.0 L (0.0–2.0) in the 156 non-survivors, and cumulative fluid administration was 1.5 L (0.9–3.0) in the 168 survivors vs 1.0 L (0.5–2.0) in the 156 non-survivors [2]. These results indicate that the non-survivors were not infused

Table 1 Patient characteristics

	L group (n = 56)	H group (n = 56)	p value
Age, years	70.8 ± 13.4	70.5 ± 14.4	0.92
Male sex, n (%)	33 (58)	36 (64)	0.56
Body weight, kg	53.9 ± 11.2	54.7 ± 11.9	0.72
COPD (%)	4 (7.1)	3 (5.3)	0.70
Soft tissue infection (%)	4 (7.1)	4 (7.1)	1.00
Emergency surgery (%)	28 (50.1)	23 (41.1)	0.34
Site of infection (%)			
Lung	16 (29)	13 (23)	
Abdomen	29 (52)	23 (41)	
Urinary tract	4 (7)	8 (14)	
Skin and soft tissue	1 (2)	6 (11)	
Others	6 (11)	6 (11)	
APACHE II score	25 (19, 33)	25 (20, 30)	0.89
SOFA score	10 (8, 12)	10 (8, 12)	0.63
SOFA-R score	2 (1, 3)	2 (1, 3)	0.65
SOFA-P score	0.5 (0, 2)	1 (0, 2)	0.23
SOFA-L score	0 (0, 1)	0 (0, 1)	0.65
SOFA-C score	3 (3, 4)	4 (3, 4)	0.007
SOFA-N score	0 (0, 3)	1 (0, 2)	0.63
SOFA-K score	1.5 (0, 3)	1 (0, 2)	0.34
Systolic BP, mmHg	109 (26)	105 (28)	0.31
Mean BP, mmHg	73 (16)	72 (18)	0.75
Lactate level, mmol/L	4.5 (3.0, 7.8)	4.4 (3.6, 6.6)	0.94
Urine output, mL/day	1240 (298, 2302)	1279 (378, 2566)	0.84
WBC, mm ³	8500 (4500, 14,109)	5000 (2250, 13,930)	0.18
FDP, µg/dL	15.8 (7.5, 28.0)	23.6 (10.5, 52)	0.02
Fibrinogen, mg/dL	337 (243, 532)	403 (271, 583)	0.26
CRP, mg/dL	11.9 (5.2, 24.4)	16.1 (5.4, 27.3)	0.76
PCT, ng/mL	29.3 (3.2, 81.5)	40.0 (12.9, 100)	0.11
Catecholamine			
Total dopamine dosage (µg/kg)	15,727 (6180, 36,150)	28,532 (12,321, 43,407)	0.15
Total dobutamine dosage (µg/kg)	6191 (3652, 14,796)	23,051 (13,931, 35,760)	0.003
Total vasopressin dosage (IU)	9.8 (5.1, 15.4)	30.2 (12, 54.2)	0.05
Hospital length of stays, days	29 (31)	33 (29)	0.12
Renal replacement therapy (%)	18 (32)	32 (57)	0.008

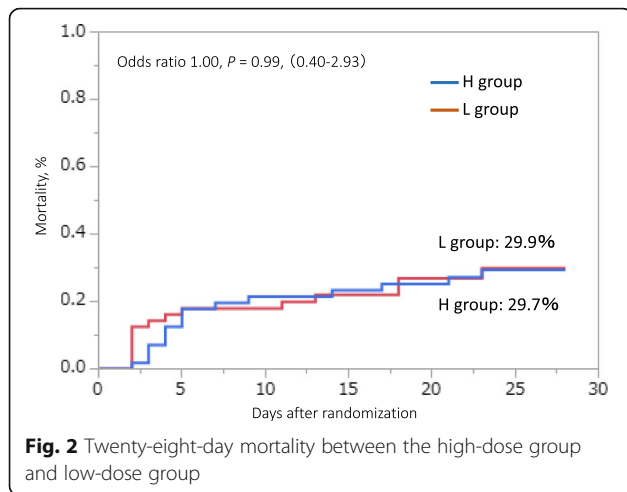
Data are shown as mean ± SD, number of subjects (%), or median (IQR), as appropriate

SD standard deviation, COPD chronic obstructive pulmonary disease, IQR interquartile range, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, SOFA-R Sequential Organ Failure Assessment Respiration score, SOFA-P Sequential Organ Failure Assessment Coagulation score, SOFA-L Sequential Organ Failure Assessment Liver score, SOFA-C Sequential Organ Failure Assessment Cardiovascular score, SOFA-N Sequential Organ Failure Assessment Central nervous system score, SOFA-K Sequential Organ Failure Assessment Renal score, BP blood pressure, WBC white blood cell, FDP fibrinogen degradation products, CRP C-reactive protein, PCT procalcitonin

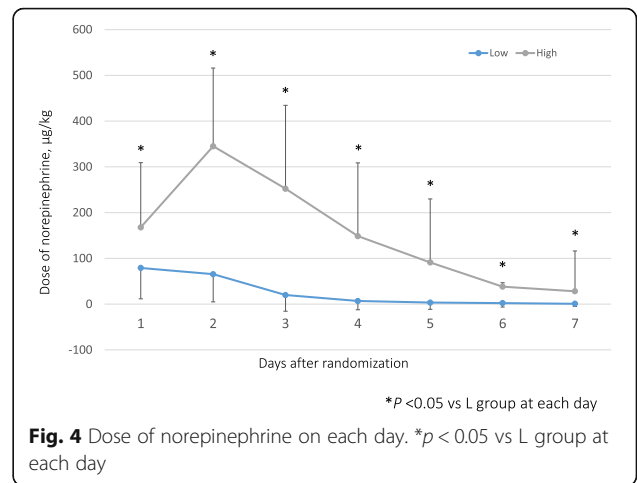
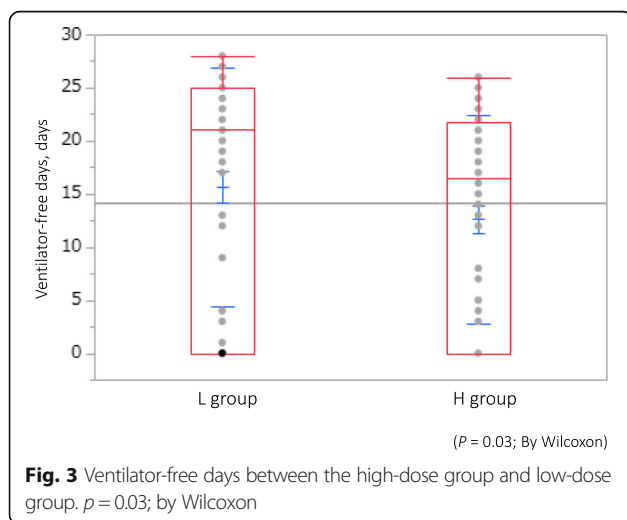
with an adequate amount of resuscitation volume in the initial period.

In our study, the H group received an adequate amount of resuscitation fluid compared with the L group over the initial 24 h and at 48 h. The most important

treatment strategy for patients with septic shock is initial fluid resuscitation and maintenance of the blood pressure. If patients with septic shock receive adequate infusion of fluid volume, the dose of norepinephrine may not be related to patient prognosis.



In previous *in vitro* and animal studies, norepinephrine was shown to exert multiple anti-inflammatory actions [6, 7]. Exogenous norepinephrine infused into the portal vein of rats resulted in elevation of serum levels of IL-10 and IL-1 beta [8, 9]. Another study showed neutrophils incubated with norepinephrine displayed an immunosuppressive phenotype [10–12]. These studies indicate that epinephrine may have anti-inflammatory effects. In contrast, clinical studies have not investigated norepinephrine in relation to immunosuppressive reactions. Some studies investigating the correlation of the dosage of norepinephrine with mortality indicated that a high norepinephrine level is associated with high mortality in patients with septic shock [13]. However, no study found any correlation between the dosage of norepinephrine and immunological parameters. The blocking action of endogenous catecholamine with β -blockers has improved the prognosis in patients with sepsis [14, 15] and reduced secondary infection in



pediatric burn patients [16]. These clinical studies suggested that a high catecholamine level may have led to immunoparalysis [17, 18].

In our study, some alternative vasopressors were also used to treat the patients with septic shock. More dobutamine, vasopressin, and renal replacement therapy were used in the H group than in the L group. However, mortality was not significantly different between the two groups. Our results indicated that renal replacement therapy and total dobutamine dosage also did not affect mortality. We surmise that because of the greater inflammatory action in the H group, the patients did not respond to the epinephrine effect and required the use of vasopressin and another vasopressor to maintain their blood pressure. The patients in a severe condition died earlier, and as a result, the doses of norepinephrine or another vasopressor in these patients might be smaller. We also assessed the incidence of death at 28 days after excluding the patients who died within 3 days. However, there was no significant difference between the two groups, and thus we thought that the early death of some patients had no influence on mortality.

Several adverse effects of catecholamines were reported previously, such as pulmonary edema, bowel ischemia, immunomodulation, increase cellular energy expenditure, and hyperglycemia [19–21]. Generally, we believed that a high concentration of catecholamine would increase mortality and worsen patient prognosis. However, our results were contrary to those of previous reports and did not indicate that high norepinephrine usage worsened mortality or caused organ dysfunction such as bowel ischemia and pulmonary edema although we did not measure the actual catecholamine concentration in serum. We think that high-dose norepinephrine may be used safely with no associated complications.

This study has several limitations. First, it was a nested cohort of a randomized control study, and use of a vasopressor other than norepinephrine was not allowed by

the treatment protocol. Our study concentrated on the use of noradrenaline as the initial vasopressor, and use of another vasopressor was uneven. Second, use of an alternate vasopressor other than norepinephrine was left to each physician's judgment. Third, we cannot determine to what extent the mechanism of norepinephrine contributed to the change in mortality. Also, the duration of shock was similar because there was no significant difference in initial lactate levels and APACHE II scores between the two groups. However, the initial SOFA-C score was different. We attribute this difference in SOFA-C score to the catecholamine dosage in the two groups because the initial blood pressure was not different between the groups. The early recognition and treatment of septic shock in our patients may be one factor influencing our results. However, the greater inflammatory action occurring in the H group required a high-dose vasopressor.

Conclusions

There was no statistically significant difference in 28-day mortality between the patients with septic shock treated with high-dose norepinephrine vs those treated with low-dose norepinephrine. However, the number of VFD was significantly higher in the group treated with low-dose norepinephrine than in the group treated with high-dose norepinephrine.

Abbreviations

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CRP: C-reactive protein; FDP: Fibrinogen degradation products; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; PCT: Procalcitonin; SD: Standard deviation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SOFA-C: Sequential Organ Failure Assessment Cardiovascular; VFD: Ventilator-free days; WBC: White blood cell

Acknowledgements

We would like to thank the DESIRE Trial Investigators: Akihiro Fuke, MD (Osaka City General Hospital, Osaka, Japan); Atsunori Hashimoto, MD (Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan); Hiroyuki Koami, MD (Saga University Hospital, Saga, Japan); Satoru Beppu, MD (National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan); Yoichi Katayama, MD (Sapporo Medical University, Sapporo, Japan); and Makoto Itoh, MD (Yamaguchi Grand Medical Center, Yamaguchi, Japan).

Funding

The original study was supported in part by a noncontractual research grant to Wakayama Medical University provided by Hospira Japan.

Availability of data and materials

The datasets generated during and/or analyzed during the present study are not publicly available owing to currently ongoing research studies, but the data are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

HY made substantial contributions in data acquisition and writing of the manuscript. HY, YO, and TM contributed to the study design, statistical analysis, interpretation of data, and final approval of the manuscript. YK, TY, and KM made equally substantial contributions in data acquisition and reviewing the manuscript. HY critically revised the manuscript for important intellectual content. TM supervised the study. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the institutional review boards of Wakayama Medical University and each participating institution. All patients provided necessary consent to participate in this study.

Consent for publication

No individual personal data are included in the study. All patients provided necessary consent to participate in this study.

Competing interests

Dr. Yamamura reports receipt of lecture fees from Hospira Japan, Nipro, and Asahi Kasei and educational consulting fees from Toray Industries, CSL Behring, Teijin Pharma, and Nihon Pharmaceutical. Dr. Kawazoe reports receipt of lecture fees from Hospira Japan and Pfizer Japan and a scholarship from Hospira Japan. Dr. Miyamoto reports receipt of lecture fees from Becton Dickinson and Pfizer Japan. Dr. Morimoto reports receipt of lecture fees from AbbVie, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Kowa, Kyorin, Mitsubishi-Tanabe, and Pfizer Japan and consulting fees from Asahi Kasei and Boston Scientific. Dr. Tomonori Yamamoto and Dr. Yoshinori Ohta, have no competing interests. The other authors declare no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Department of Disaster and Critical Care Medicine, Hirosaki University School of Medicine, 5 Zaifuchou, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan. ²Division of Emergency and Critical Care Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan. ³Department of Emergency and Critical Care Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan. ⁴Department of Trauma and Critical Care Medicine, Osaka City University, Osaka, Japan. ⁵Division of General Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan. ⁶Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan.

Received: 21 December 2017 Accepted: 8 February 2018

Published online: 26 February 2018

References

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–77.
- Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. Norepinephrine: not too much, too long. *Shock.* 2015;44:305–9.
- Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Kox M. Potentially inadvertent immunomodulation: norepinephrine use in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:550–8.
- Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, et al. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:1321–8.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–10.
- Lyte M, Freestone PP, Neal CP, Olson BA, Haigh RD, Bayston R, et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet.* 2003;361:130–5.
- Lyte M, Bailey MT. Neuroendocrine-bacterial interactions in a neurotoxin-induced model of trauma. *J Surg Res.* 1997;70:195–201.
- Zhou M, Das P, Simms HH, Wang P. Gut-derived norepinephrine plays an important role in up-regulating IL-1beta and IL-10. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1740:446–52.
- Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, Eberhardt B, Platzer C, Schoning B, et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat Med.* 1998;4:808–13.
- Tsuda Y, Kobayashi M, Herndon DN, Suzuki F. Impairment of the host's antibacterial resistance by norepinephrine activated neutrophils. *Burns.* 2008;34:460–6.
- Dunser MW, Ruokonen E, Pettila V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load

- with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care*. 2009;13:R181.
12. Povoas PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACIUCI study). *Crit Care Med*. 2009;37:410–6.
 13. Yoshigi M, Hu N, Keller BB. Dorsal aortic impedance in stage 24 chick embryo following acute changes in circulating blood volume. *Am J Phys*. 1996;270(5 Pt 2):H1597–606.
 14. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1683–91.
 15. Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettore A, Prini N, et al. Previous prescription of beta-blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit Care Med*. 2012;40:2768–72.
 16. Jeschke MG, Norbury WB, Finnerty CC, Branski LK, Herndon DN. Propranolol does not increase inflammation, sepsis, or infectious episodes in severely burned children. *J Trauma*. 2007;62:676–81.
 17. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, Bricker TL, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306:2594–605.
 18. Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1287–93.
 19. Dunser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med*. 2009;24:293–316.
 20. Schmittinger CA, Torgersen C, Luckner G, Schroder DC, Lorenz I, Dunser MW. Adverse cardiac events during catecholamine vasopressor therapy: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2012;38:950–8.
 21. de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: beta-adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care*. 2009;13:230.


Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Differences in Adverse Drug Events Among Pediatric Patients With and Without Cancer: Sub-Analysis of a Retrospective Cohort Study

Akira Koizumi¹ · Yoshinori Ohta² · Mio Sakuma¹ · Rika Okamoto¹ · Chisa Matsumoto¹ · David W. Bates^{3,4} · Takeshi Morimoto¹ 

Published online: 4 August 2017

© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

Abstract

Objectives This study investigated the differences in the incidence and severity of adverse drug events (ADEs) in pediatric patients with and without cancer.

Methods We used data from the Japan Adverse Drug Events Study for pediatrics, a cohort study enrolling pediatric inpatients at two tertiary care teaching hospitals in Japan. ADEs were identified by on-site review of all medical charts, incident reports, and prescription queries by pharmacists. Two independent physicians reviewed all potential ADEs and classified ADEs in terms of severity and class of causative medication. We compared the incidence and characteristics of ADEs between pediatric cancer patients and non-cancer patients.

Results We enrolled 1189 patients during the study period, 27 with cancer and 1162 without cancer. We identified 480 ADEs in 234 patients (20%): 191 ADEs among 21 cancer

patients and 289 ADEs among 213 non-cancer patients (7.1 per patient vs. 0.25 per patient, respectively; $p < 0.0001$). The most common medications associated with ADEs in cancer patients were antitumor agents; in contrast, medications associated with fatal or life-threatening ADEs in cancer patients were most often sedatives (25%) and blood products (25%). Medications associated with fatal or life-threatening ADEs among non-cancer patients were most often sedatives (15%). The percentages of fatal or life-threatening ADEs in cancer patients and non-cancer patients were 2.1 and 4.5%, respectively.

Conclusions Pediatric patients with cancer have a higher risk for ADEs. Although the overall severity was similar between patients with and without cancer, the most common classes of causative medication and medications associated with a higher rate of severe ADEs differed. Application of this information may help minimize the impact of ADEs in pediatric patients.

✉ Takeshi Morimoto
tm@hyo-med.ac.jp

¹ Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan

² Division of General Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan

³ Division of General Internal Medicine and Primary Care, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁴ Department of Health Policy and Management, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

Key Points

Adverse drug events occurred in pediatric patients with cancer 28 times more frequently than in those without cancer.

As expected, the medications most commonly associated with adverse drug events in pediatric patients with cancer were antitumor agents, but fatal or life-threatening events due to such medications were rare (0.7%).

The category of causative medication and severity of adverse drug events differed between pediatric patients with cancer and without cancer.

1 Introduction

Adverse drug events (ADEs) are injuries due to medication use. ADEs represent a serious problem in healthcare because they are the most frequent cause of injuries due to medical care in hospitals in developed countries [1, 2]. In Japan, the JADE (Japan Adverse Drug Events) study, a multicenter cohort study, was conducted to estimate the epidemiology of ADEs in several settings [3]. In both Japan and in Western countries, ADEs have been associated with substantial increases in morbidity and mortality [1, 3–5]. Patients who need chemotherapy often experience ADEs as the result of antitumor agents [6]. Pediatric inpatients are vulnerable to ADEs because they often cannot describe their symptoms and have small metabolic reserves [7, 8]. In particular, pediatric cancer patients receiving antitumor agents are at high risk for ADEs because of the nature of the patients and drugs involved [9, 10].

To examine the epidemiology of ADEs in pediatric inpatients, we conducted the JADE study for pediatric patients [11]. As a sub-study, we analyzed differences in ADEs between pediatric patients with and without cancer and evaluated the causes, symptoms, and severity of the ADEs.

2 Methods

2.1 Study Design and Patient Population

This study was based on the data from the JADE study for pediatric inpatients, which was a historical cohort study performed in two tertiary care teaching hospitals in Japan. The details of the study have been described elsewhere [11]. Briefly, we included all patients aged ≤ 15 years admitted to any ward, including the neonatal intensive care unit (NICU) and pediatric intensive care unit (ICU), and patients aged >15 years admitted to any pediatric ward over a 3-month period in 2009. Because some adult patients with congenital or metabolic diseases were cared for by pediatricians from a young age, such patients were included in this cohort study based on the protocol. We excluded neonates in well-baby nurseries from this study because they were healthy and not cared for by pediatricians. If neonates had a problem such as temporary dyspnea or mild cyanosis of the limbs at birth, they were admitted to the NICU and cared for by neonatologists. We included these neonates in this study. We categorized the age groups as follows: neonates (aged <1 month), infants (1 month to <1 year), preschoolers (1 year to <7 years), school-aged children

(7 to <13 years), teenagers (13 to <19 years), and adults (≥ 19 years).

The institutional review boards of the two participating hospitals approved the study. Because all data were obtained as part of routine daily practice, the institutional review boards waived the need for informed consent.

2.2 Definitions

The primary outcome of the study was the occurrence of ADEs, which we compared between pediatric patients with and without cancer. Cancer patients were defined as those who were diagnosed with any malignant tumor or those who had a tumor and were receiving antitumor agents. Non-cancer patients included those with benign or other tumors. We used validated methodology for the classification of ADEs [12]. An ADE was defined as a health injury occurring because of medication use. For example, nausea or vomiting in a patient receiving an antitumor agent was considered an ADE. We categorized the severity of ADEs as follows: fatal (resulting in death), life-threatening (requiring transfer to the ICU or causing anaphylactic shock), serious (neutropenia requiring a special protective environment, cutaneous lesions requiring therapy, gastrointestinal bleeding, altered mental status, excessive sedation, increased creatinine level, or decreased blood pressure), or significant (rash, diarrhea, or nausea). Categories of ADE symptoms included bleeding; central nervous system; allergic or skin reaction; liver or metabolic dysfunction; cardiovascular; gastrointestinal; renal; respiratory; bone marrow suppression or cytopenia; and other.

We categorized medications as follows: antihistamines, antibiotics, antitumor agents, adrenaline/anticholinergics, blood products, hematopoietic drugs, anticoagulants, diuretics/cardiovascular agents, antipyretic analgesics/nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), anticonvulsants, sedatives, antipsychotics, diagnostic drugs/electrolytes and fluids/others, antitussives, ophthalmic/otolaryngologic/dermatologic drugs, laxatives, local anesthetics, corticosteroids, hormones/insulin, aminophylline, and peptic ulcer drugs. Antitussives did not include codeine but did include expectorants, and sedatives did not include narcotics or opiates. Because doses for pediatric patients were generally determined by body weight, and the standard doses varied between drugs, we did not account for dose in the analyses.

2.3 Data Collection and Review Process

Trained reviewers based at each participating hospital reviewed all medical charts, laboratory results, incident reports, and prescription queries from pharmacists. The trained reviewers included a board-certified pediatrician,

pediatric nurses, and a dietitian; the pediatrician trained all reviewers in a standard manner, as reported elsewhere [12]. Reviewers collected the characteristics and administrative data for all patients enrolled in the cohort and identified potential ADEs and associated details, such as detailed symptoms and drug name, dose, route, and class.

After data collection, two independent physician reviewers assessed, in a standard manner, whether any potential ADEs should be classified as ADEs [12]. Briefly, the reviewers summarized and discussed many aspects, including preceding drugs, other causative conditions occurring during hospitalization, previous literature reports, alleviation after discontinuation of drug, repeated symptoms when the same drug was re-introduced, and so on. They classified the severity, symptoms, and class of medication involved in ADEs. When disagreement arose over classification of an event, the reviewers reached consensus through discussion. Uncertain symptoms or those for which consensus was not reached were excluded from the ADEs.

2.4 Statistical Analyses

Categorical variables regarding patient characteristics are reported as numbers and percentages. A Chi squared test was used to compare patients with and without cancer. We also constructed a logistic regression model for cancer patients who developed ADEs, adjusting for the age group and admission to an ICU. The likelihood of ADEs was expressed as an odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI). The ADE rate per 100 patients, ADE severity, and ratio of ADE severity for each drug were compared between cancer and non-cancer patients; the Chi squared test was used for categorical variables.

We carried out all analyses using JMP 12.0 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Two-tailed *p* values <0.05 were considered statistically significant.

3 Results

3.1 Patient Characteristics

Among the 1189 patients included in the JADE study for pediatrics, 480 ADEs occurred in 234 (20%) patients. Among the different age categories, there were 252 (21%) neonates, 174 (15%) infants, 465 (39%) preschoolers, 189 (16%) school-aged children, 98 (8%) teenagers, and 11 (1%) adults (Table 1). The age of adults ranged from 20 to 42 years.

Antibiotics (61%), antipyretic analgesics/NSAIDs (32%), adrenaline/anticholinergics (26%), and antitussives

(26%) were the three most frequent classes of prescribed medication on admission.

3.2 Comparison of Cancer Patients and Non-Cancer Patients

In all, we included 27 cancer patients and 1162 non-cancer patients in this study. One patient with teratoma and another with optic glioma were categorized as cancer patients because they received chemotherapy during the hospitalization. Patients with cancer had more operations and received antitumor agents or anticoagulants more often than those without cancer (Table 1). On the other hand, patients without cancer more often received adrenaline/anticholinergics and antipyretic analgesics/NSAIDs. Overall, 191 ADEs occurred in 21 cancer patients and 289 ADEs occurred in 213 non-cancer patients. The ADE rate per 100 patients in cancer patients was 707 compared with 25 in non-cancer patients ($p < 0.0001$). The adjusted OR of ADEs among patients with cancer was 12.3 (95% CI 4.9–31.1) compared with patients without cancer.

The severity of ADEs in cancer patients was similar to that in non-cancer patients ($p = 0.13$). The percentages of fatal or life-threatening ADEs in cancer patients and non-cancer patients were 2.1 and 4.5%, respectively (Fig. 1).

Among 191 ADEs in cancer patients, 149 (78%) were associated with antitumor agents, 13 (7%) with corticosteroids, ten (5%) with antibiotics, and eight (4%) with sedatives. In contrast, among 289 ADEs in non-cancer patients, 135 (47%) were associated with antibiotics, 52 (18%) with sedatives, 21 (7%) with corticosteroids, and 13 (4%) with antipyretic analgesics/NSAIDs (Fig. 2).

In contrast to all ADEs, medications with a high frequency of fatal or life-threatening ADEs among cancer patients included sedatives (25%) and blood products (25%); those among non-cancer patients included anticoagulants (50%), sedatives (15.4%), and hormones/insulin (50%), although the sample size was small (Fig. 3).

3.3 Adverse Drug Events (ADEs) Due to Antitumor Agents

Among the 27 cancer patients, 149 ADEs occurred in 18 patients due to antitumor agents, for a rate of 552 per 100 patients. Analysis of the severity of ADEs due to antitumor agents showed there was one (0.7%) life-threatening ADE, 43 (29%) serious ADEs, and 105 (70%) significant ADEs. Symptom categories of ADEs due to antitumor agents included five (3%) bleeding, eight (5%) central nervous system, 11 (8%) allergic or skin reaction, 17 (11%) liver or metabolic dysfunction, one (0.7%) cardiovascular, 58 (39%) gastrointestinal, four (3%) renal, one (0.7%)

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	All (<i>n</i> = 1189)	Cancer patients (<i>n</i> = 27)	Non-cancer patients (<i>n</i> = 1162)	<i>p</i> value
Age				
Neonate (<1 month)	252 (21)	0 (0)	252 (22)	0.02
Infant (1 month to <1 year)	174 (15)	5 (19)	169 (15)	
Preschooler (1 to <7 years)	465 (39)	12 (44)	453 (39)	
School-aged (7 to <13 years)	189 (16)	4 (15)	185 (16)	
Teenager (13 to <19 years)	98 (8)	6 (22)	92 (8)	
Adult (≥19 years)	11 (1)	0 (0)	11 (1)	
Sex				
Male	649 (55)	18 (67)	631 (54)	0.2
Surgery during hospitalization	294 (25)	14 (52)	280 (24)	0.001
Drug after admission				
Antihistamines	244 (21)	8 (30)	236 (20)	0.24
Antibiotics	727 (61)	19 (70)	708 (61)	0.32
Antitumor agents	4 (0.3)	3 (11)	1 ^a (0.1)	<0.0001
Adrenaline/anticholinergics	309 (26)	1 (4)	308 (27)	0.006
Blood products	28 (2)	0 (0)	28 (2)	1.0
Hematopoietic drugs	24 (2)	0 (0)	24 (2)	1.0
Anticoagulants	86 (7)	6 (22)	80 (7)	0.002
Diuretics/cardiovascular agents	119 (10)	2 (7)	117 (10)	1.0
Antipyretic analgesics/NSAIDs	383 (32)	3 (11)	380 (33)	0.02
Anticonvulsants	173 (15)	7 (26)	166 (14)	0.09
Sedatives	69 (6)	4 (15)	65 (6)	0.07
Antipsychotics	13 (1)	0 (0)	13 (1)	1.0
Diagnostic drugs/electrolytes and fluids/others	967 (81)	21 (78)	946 (81)	0.63
Antitussives	305 (26)	3 (11)	302 (26)	0.12
Ophthalmic/otolaryngologics/dermatologics	154 (13)	2 (7)	152 (13)	0.56
Laxatives	191 (16)	6 (22)	185 (16)	0.38
Local anesthetics	39 (3)	2 (7)	37 (3)	0.22
Corticosteroid	138 (12)	6 (22)	132 (11)	0.08
Hormones/insulin	24 (2)	2 (7)	22 (2)	0.1
Aminophylline	67 (6)	0 (0)	67 (6)	0.4
Peptic ulcer drugs	111 (9)	2 (7)	109 (9)	1.0

Data are presented as *n* (%) unless otherwise indicated

ADEs adverse drug events, NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs

^a One patient without cancer received an antitumor agent to treat a non-malignant condition

respiratory, 37 (25%) bone marrow suppression or cytopenia, and seven (5%) other.

4 Discussion

The rate of ADEs in pediatric patients with cancer was higher than in those without cancer—cancer patients had seven ADEs on average. Although the sample size of cancer patients was small, the overall severity of the ADEs seemed similar between cancer and non-cancer patients.

While most of the ADEs for cancer patients were caused by antitumor agents, most of the fatal or life-threatening ADEs were caused by sedatives and blood products. The classes of drugs causing fatal or life-threatening ADEs seemed to differ between pediatric patients with cancer and those without.

Data on ADEs among pediatric patients with cancer are sparse. For example, Takata et al. [13] found that pediatric patients with cancer more frequently experienced ADEs and that hematology and oncology wards had a higher incidence of ADEs. In this study, while we found that

Fig. 1 Comparison of adverse drug event severity between cancer patients and non-cancer patients. ADEs adverse drug events

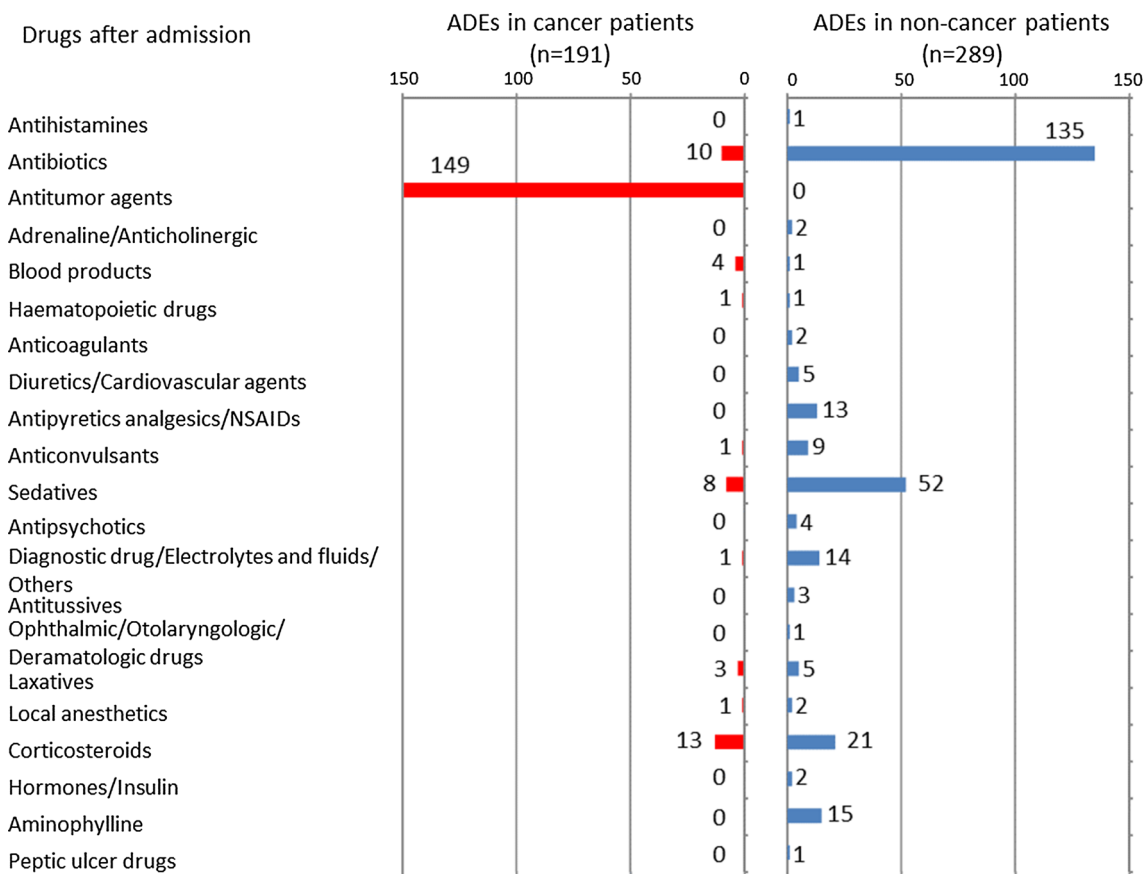
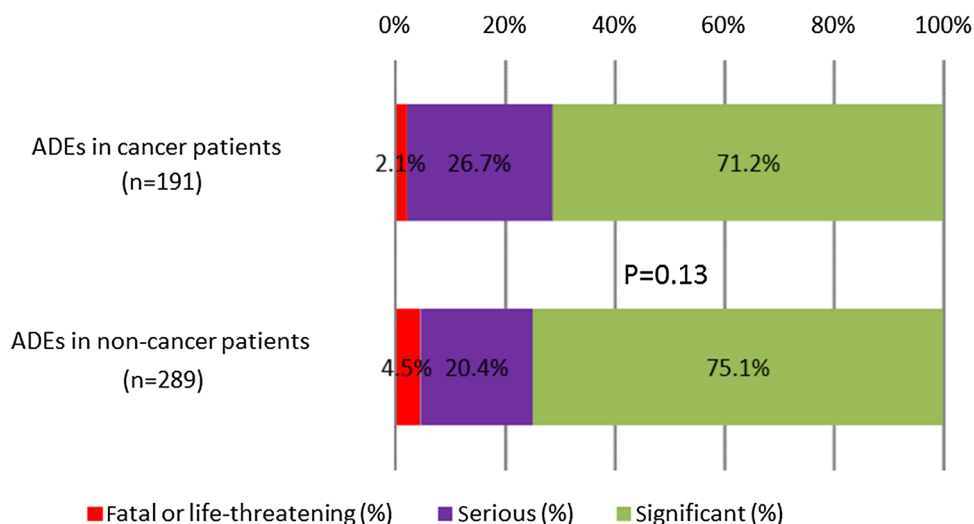


Fig. 2 Causative drugs of adverse drug events. ADEs adverse drug events, NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs

ADEs occurred frequently in pediatric cancer patients, the rate of fatal or life-threatening ADEs was much lower (2.1%). A systematic review of studies in pediatric patients with leukemia reported treatment-related mortality (which should be considered an ADE) of 3.6% [14], which is similar to the rate in our data. The higher incidence of all ADEs but comparable risk for fatality in the current study

might be because we proactively collected all ADEs in a standard manner, and most ADEs were minor injuries.

The prevalence of ADEs by medication classes differs between settings. For example, one study in hospitalized adults found that 32% of ADEs due to antitumor agents were fatal [15]. Moreover, another study [16] in patients with unplanned cancer admissions found that 13% had

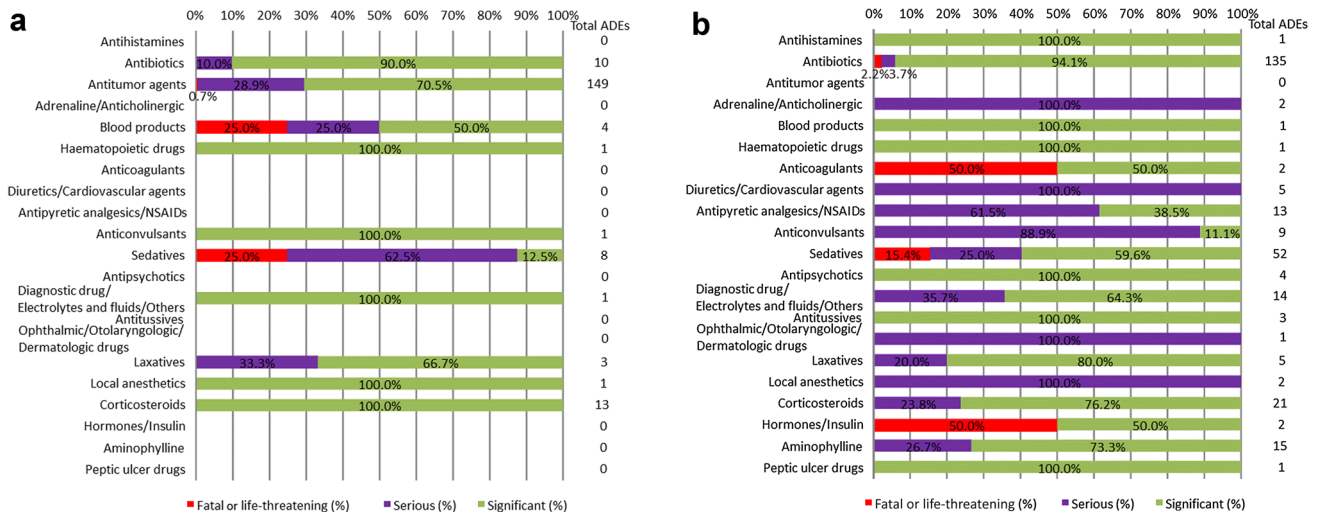


Fig. 3 Severity of adverse drug events in **a** cancer and **b** non-cancer patients. *ADEs* adverse drug events, *NSAIDs* non-steroidal anti-inflammatory drugs

ADEs. Furthermore, Nazer et al. [15] reported that, among oncology patients, the medications most commonly associated with an ADE requiring ICU admission were antitumor agents, analgesics, and anticoagulants. In contrast, in the current study in the pediatric setting, only one (0.7%) fatal or life-threatening ADE due to antitumor agents occurred, although the number of patients evaluated was small.

As sepsis from febrile neutropenia (FN) sometimes causes a fatal ADE, it is an important type of ADE due to antitumor agents. Admittance for FN has been reported to be 4.4 per 100 oncology admissions [16], with an annual incidence of 19.4 cases of FN per 1000 oncology admissions [17]. Because we classified such symptoms as bone marrow suppression rather than FN, the incidence of bone marrow suppression was higher, at 205 per 100 cancer patients. This provides additional evidence that antitumor agents as a class are most commonly associated with ADEs.

We must recognize that drugs with great benefit generally have a high rate of ADEs. Moreover, differences were apparent between the drug classes causing ADEs in cancer patients compared with in non-cancer patients. Such differences should be noted to assist with awareness and proper monitoring when these drugs are administered. Although the frequency of ADEs due to antitumor agents was high, the high risk for fatal or life-threatening ADEs with other drugs, namely blood products and sedatives, should also be considered for pediatric patients with cancer.

Our study has several limitations. First, the number of pediatric patients with cancer was much smaller than that without cancer, so we could not draw definitive

conclusions. On the other hand, this study was conducted at a daily clinical setting, and the findings reflect real-world data. Second, we conducted this pediatric study at two tertiary care teaching hospitals. Therefore, the results are not generalizable to non-tertiary care teaching hospitals, in which most children receive medical care in Japan. Third, some ADEs may not have been noted in the charts and may thus not have been detected, potentially resulting in underestimation of ADEs. In addition, because many ADEs due to antitumor agents are well-known and noticeable, other ADEs in cancer patients might have been overlooked. However, more robust alternatives to measure ADEs have not yet been developed. Finally, the classification of ADEs seemed arbitrary, and many symptoms were difficult to classify as ADEs or other conditions. However, we determined the most likely causative drug based on the historical evidence from the literature, and this method is the best one currently available.

5 Conclusion

Pediatric patients with cancer had more frequent ADEs than did those without cancer. While most ADEs in cancer patients were caused by antitumor agents, other medications caused the greatest proportion of fatal or life-threatening ADEs. The overall severity of ADEs in patients with and without cancer was similar. Nonetheless, knowing which medication classes have higher risks for ADEs in pediatric patients with and without cancer may help providers more carefully use those medications and monitor patients, which may in turn help to minimize the impact of ADEs in pediatric patients overall.

Acknowledgements The JADE Study for pediatric inpatients was conducted by the following investigators: Ms. Eriko Waki, Ms. Sanae Ohashi, Ms. Masako Shibuya, Mr. Takashi Kawakubo, Ms. Kaori Yamamoto, Ms. Makiko Ohtorii, Ms. Ai Mizutani, Ms. Mika Sakai, Ms. Yuko Ueo, Ms. Yuka Iwamoto, Ms. Hitomi Ito, Ms. Chikako Senou, Ms. Megumi Hara, Mr. Tomohiro Sonoyama, and Mr. Taro Saito.

Compliance with Ethical Standards

Informed consent The institutional review boards of the two participating hospitals approved the study. Because all data were obtained as part of routine daily practice, the institutional review boards waived the need for informed consent.

Conflict of interest Drs. Koizumi, Ohta, Sakuma, Okamoto, Matsumoto, and Morimoto have no conflicts of interest. Dr. Bates received equity from Intensix, which makes software to support clinical decision making in intensive care; is named as co-inventor on patent no. 6029138 held by Brigham and Women's Hospital (Boston, MA, USA) on the use of decision-support software for medical management licensed to the Medicalis Corporation; holds a minority equity position in Medicalis, which develops web-based decision support for radiology test ordering; consults for EarlySense, which makes patient safety monitoring systems; has received equity and cash compensation from QPID Inc., a company focused on intelligence systems for electronic health records; has received cash compensation from CDI (Negev) Ltd., a not-for-profit incubator for health IT startups; and has received equity from Enelgy, which makes software to support evidence-based clinical decisions, from Ethosmart, which makes software to help patients with chronic diseases, and from MDClone, which takes clinical data and produces de-identified versions of it.

Funding This work was supported by JSPS KAKENHI Grant numbers JP17689022, JP21659130, JP22390103, JP22790494, JP23659256, JP24689027, JP25860484, JP26293159, JP15K21535, JP15K08862, and Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Grants from the Pfizer Health Research Foundation and the Uehara Memorial Foundation.

Ethical approval This study was approved by all institutional review boards at all participating hospitals and was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki and the ethical guidelines for clinical studies in Japan.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

1. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med.* 1991;324(6):377–84. doi:10.1056/nejm199102073240605.
2. Jha AK, Prasopa-Plaizier N, Larizgoitia I, Bates DW. Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(1):42–7. doi:10.1136/qshc.2008.029165.
3. Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study. *J Gen Intern Med.* 2011;26(2):148–53. doi:10.1007/s11606-010-1518-3.
4. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med.* 1991;324(6):370–6. doi:10.1056/nejm199102073240604.
5. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995;274(1):29–34.
6. Rashid N, Koh HA, Baca HC, Li Z, Malecha S, Abidoye O, et al. Clinical impact of chemotherapy-related adverse events in patients with metastatic breast cancer in an integrated health care system. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(10):863–71. doi:10.18553/jmcp.2015.21.10.863.
7. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285(16):2114–20.
8. Kaushal R, Goldmann DA, Keohane CA, Christino M, Honour M, Hale AS, et al. Adverse drug events in pediatric outpatients. *Ambul Pediatr.* 2007;7(5):383–9. doi:10.1016/j.ambp.2007.05.005.
9. Rosoff PM. The two-edged sword of curing childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1522–3. doi:10.1056/NEJMp068168.
10. Fakhry H, Goldenberg M, Sayer G, Aye SS, Bagot K, Pi S, et al. Health-related quality of life in childhood cancer. *J Dev Behav Pediatr.* 2013;34(6):419–40. doi:10.1097/DBP.0b013e31828c5fa6.
11. Sakuma M, Ida H, Nakamura T, Ohta Y, Yamamoto K, Seki S, et al. Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(10):830–7. doi:10.1136/bmjqs-2013-002658.
12. Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care.* 2004;13(4):306–14. doi:10.1136/qhc.13.4.306.
13. Takata GS, Mason W, Taketomo C, Logsdon T, Sharek PJ. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. *Pediatrics.* 2008;121(4):e927–35. doi:10.1542/peds.2007-1779.
14. Blanco E, Beyene J, Maloney AM, Almeida R, Ethier MC, Winick N, et al. Non-relapse mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(5):878–85. doi:10.3109/10428194.2011.639018.
15. Nazer LH, Eljaber R, Rimawi D, Hawari FI. Adverse drug events resulting in admission to the intensive care unit in oncology patients: incidence, characteristics and associated cost. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(4):298–304. doi:10.1177/1078155212465995.
16. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manag.* 2011;42(3):342–53. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.11.014.
17. Schelenz S, Giles D, Abdallah S. Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1889–93. doi:10.1093/annonc/mdr520.