処方オーダーリングシステムによる塩酸チクロピジンの 適正使用の推進

和田恭一^{*1}, 服部雄司², 高田充隆¹, 柴川雅彦¹

国立循環器病センター薬剤部¹

摂南大学大学院薬学研究科²

Promoting Proper use of Ticlopidine Hydrochloride through Prescription Order Entry System

Kyoichi Wada^{*1}, Yuji Hattori², Mitsutaka Takada¹ and Masahiko Shibakawa¹

Department of Pharmacy, National Cardiovascular Center¹

Department of pharmacology Faculty of pharmaceutical Sciences, Setsunan University²

[Received July 23, 2003
Accepted December 15, 2003]

Ticlopidine has been reported to cause critical adverse reactions, among them thrombotic thrombocytopenic purpura, granulocytopenia and liver failure. In view of this, emergency safety information has been issued on two occasions and after it was issued for the second time in July 2002, a warning function was incorporated into the computerized order entry system. Under this function, a warning message is displayed on the screen when this drug is to be prescribed for a patient for the first time and physicians can only enter a prescription order for ticlopidine when they have acknowledged the message.

We compared the frequencies of prescribing ticlopidine and of conducting blood tests, and the rate of adverse reactions before and after the issue of the emergency safety information and introduction of the warning function. Patients treated with ticlopidine were selected from the prescription database file created from the prescription order entry system, which contains details of all the prescriptions filled for outpatients between January 1998 and December 2002.

Following the issue of emergency safety information for the second time, the prescription frequency of ticlopidine started to decrease and there was a significant increase in the frequency of blood tests, though there had been no difference in the amount of blood testing between before and after the issue of emergency safety information for the first time. This showed that the timely provision of safety information to physicians through the computerized order entry system has been effective in promoting the proper use of ticlopidine.

Key words — ticlopidine hydrochloride, emergency safety information, prescription order entry system, proper use, adverse reactions

緒 言

塩酸チクロピジンは1981年に発売開始となり、その強力な血小板凝集抑制作用により血栓・梗塞の治療ならびに血流改善の目的で臨床において常用されている薬剤である。しかし、その重大な副作用として、重篤な肝障害、顆粒球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)が報告されており、この副作用を未然に防ぐために二度にわたり緊急安全性情報が出されている。1999年6月に出された一度目の緊急安全性情報で、投与開始2カ月間は原則

2週に1回の検査とその後の定期的な検査が、また、2002年7月に二度目に出された緊急安全性情報では、投与開始2カ月間は原則1回2週間分の処方が義務付けられた。これらは、いずれも投与初期に発生頻度が高い重大な副作用を早期に発見することを目的としたものである。

当センターでは、処方オーダーリングシステムを利用し、緊急安全性情報の内容を医師に徹底させる目的で、2002年7月の二度目の緊急安全性情報が出された際に、塩酸チクロピジンの初回オーダー時に緊急安全性情報の内容をオーダー画面上に表示するように設定した

¹ 大阪府吹田市藤白台5-7-1; 5-7-1, Fujishiro-dai, Suita-shi, Osaka, 565-8565 Japan

² 大阪府枚方市長尾峠町45-1; 45-1, Nagaotoge-cho, Hirakata-shi, Osaka, 573-0101 Japan

(Fig. 1).

今回、緊急安全性情報という行政アクションをより処方医に徹底させる目的で行った処方オーダーリングシステムによる医師への情報提供が、医師の処方動向や検査実施率にどの程度影響するかについて調査を行った結果、若干の知見を得たので報告する。

方 法

1. 抗血小板薬の処方率調査

当センターの外来患者における抗血小板薬の処方率の比較調査を行った。すなわち、1998年1月から2002年12月までの外来患者処方を対象とし、処方オーダーリングシステムの処方データベースより、当センターに採用されている抗血小板薬のうち使用頻度が高いもの(塩酸チクロピジン：パナルジン®錠・細粒、シロスタゾール：プレタール®錠、低用量アスピリン：バファリン®錠(小児用・81mg)、バイアスピリン®錠)の処方を抽出し、各薬剤別に1カ月ごとの処方率(各抗血小板薬の外来処方せん枚数/外来総処方せん枚数)の変化を調査した。

2. 塩酸チクロピジン投与患者における処方・検査頻度

調査期間は過去二度の緊急安全性情報が出された(1回目：1999年6月30日、2回目：2002年7月23日)前後2カ月間のそれぞれ第1期(1999年5月1日～6月30日)、第2期(1999年7月1日～8月31日)、第3期(2002年5月22日～7月23日)および第4期(2002年7月24日～9月23日)とした。処方オーダーリングシステムより、塩酸チクロピジン新規処方外来患者(調査期間より過去2カ月間処方されていない外来患者を含む)を抽出し、その患者についての処方回数と検査回数について調査を

行った。なお、抽出された患者については、調査期間終了後も継続調査を行い、それぞれの結果に加えた。また、検査回数調査については、血球算定検査(白血球数、赤血球数、血小板数、血色素数、ヘマトクリット値)および肝機能検査(AST, ALT, 総ビリルビン数, ALP, γ -GTP)の両者を行っている場合を1回とカウントした。

3. 塩酸チクロピジンの副作用発現および処方変更

調査対象は塩酸チクロピジンが処方された新規外来患者とした。調査期間は過去二度の緊急安全性情報が出された後の5カ月間、すなわち1999年7～11月(第2期以降)および2002年8～12月(第4期以降)とした。対象患者についてカルテ調査を行い、副作用発生状況とその内訳、および塩酸チクロピジンの処方変更率およびその原因と変更薬についてそれぞれの期間の比較調査を行った。

結 果

1. 抗血小板薬の処方率調査

Fig. 2に、1998年1月から2002年12月までの、1カ月ごとの塩酸チクロピジン、シロスタゾール、低用量アスピリン製剤の外来処方における処方率変化を示す。塩酸チクロピジンの処方率は、1998年代は9%前後であったが、一度目の緊急安全性情報が出された1999年6月から2000年12月までは8.5%前後、二度目の緊急安全性情報が出された2002年7月には6.5%前後となり、漸減傾向が認められた。一方、低用量アスピリンの処方率は、塩酸チクロピジンとは逆に漸増傾向を示した。シロスタゾールの処方率は、ほぼ一定であった。

Fig. 1. 処方オーダーリングシステムに表示される警告画面

Fig. 2. 抗血小板薬の処方率の変化

2. 塩酸チクロピジン投与患者における処方・検査頻度

Fig. 3 は、各時期における初回処方から2カ月以内に血球算定検査および肝機能検査が実施された患者率(検査実施患者数/塩酸チクロピジン処方患者数)である。2カ月以内の検査実施率は一度目の緊急安全性情報が出された前後の第1期、第2期は約20%と少なく、第3期で、徐々に増加したが、まだ、38%であった。しかし、二度目の緊急安全性情報が出され、処方オーダリングシステムによる医師への情報提供を行った後の第4期は、検査実施率が68%と急激に増加した。Fig. 4 は、各時期における初回処方から2カ月の間に2週間毎の血球算定検査および肝機能検査実施の実施率(2週間毎の検査実施患者数/各時期の塩酸チクロピジン処方患者数)を調査した結果を示す。一度目の緊急安全性情報発出前後の第1期と第2期では変化が認められなかったが、二度目の緊急安全性情報が出され処方オーダリングシステムによる医師への情報提供を行った後の第4期と情報提供を行う前の第3期を比べると、第4期では、2週間毎の検査実施率が大幅に増加した。しかし、2週間毎の検査が完全に実施されたのは、全体の9%にすぎないことが明らかとなった。Fig. 5 に、二度目の緊急安全性情報の遵守義務である投与開始後2カ月間は原則1回2週間分の処方がある程度遵守されているかを調査した結果を示す。この処方状況も検査実施状況と同様な結果が得られ、一度目の緊急安全性情報が出された前後の第1期、第2期においては、2週間処方の頻度は少ないことが明らかとなった。その後、二度目の緊急安全性情報が出され処方オーダリングシステムによる医師への情報提供を行った後の第4期になり2週間毎の処方割合はかなり増加したが、投与開始から2カ月間の間に2週間毎に4回処方された割合はわずか5%であった。

Fig. 3. 初回処方から2カ月以内の検査実施状況

検査なし：初回処方から2週間以内に検査がなされなかった群
 系列1：初回処方から2週間以内に検査がなされた群
 系列2：初回処方から4週間の間2週間毎に2回検査がなされた群
 系列3：初回処方から6週間の間2週間毎に3回検査がなされた群
 系列4：初回処方から8週間の間2週間毎に4回検査がなされた群

Fig. 4. 初回処方からの検査実施状況

3. 塩酸チクロピジンの副作用発現率および処方変更

Table 1 に示すように塩酸チクロピジンの処方頻度は明らかに減少していた。また、処方変更率は第2期以降より第4期以降のほうが高かった。副作用発現率は時期によって差は認められなかった。Table 2 に塩酸チクロ

系列1：初回処方において14日処方がなされた群
 系列2：初回処方から28日のうち14日処方が2回なされた群
 系列3：初回処方から42日のうち14日処方が3回なされた群
 系列4：初回処方から56日のうち14日処方が4回なされた群

Fig. 5. 初回処方からの処方実施状況

ピジンが処方変更された理由を示す。いずれの時期も死亡に至るような重大な副作用症例はなかった。Table 3は塩酸チクロピジンからの処方変更薬を示したものであるが、第2期以降では低用量アスピリン製剤やシロスタゾールへの変更と変更薬なしが同じ人数認められたが、第4期以降になると変更薬の種類が増加するとともに、変更薬なしも増加する傾向を示した。

考 察

1. 塩酸チクロピジンの処方率の検討

塩酸チクロピジンの処方率は、Fig. 2に示すように漸減傾向を認めた。特に処方率が急激に減少しているの

Table 1. 副作用・処方変更調査

第2期以降 1999年7月～11月 (1999年6月30日緊急安全性情報配布)		第4期以降 2002年8月～12月 (2002年7月23日緊急安全性情報配布)	
総外来処方枚数	59,740 枚	総外来処方枚数	50,689 枚
塩酸チクロピジン総処方枚数	5,259 枚	塩酸チクロピジン総処方枚数	3,046 枚
塩酸チクロピジン処方頻度	8.8%	塩酸チクロピジン処方頻度	6.0%
塩酸チクロピジン処方患者数	1,130 人	塩酸チクロピジン処方患者数	436 人
処方変更患者 (率)	6 人 (0.53%)	処方変更患者 (率)	11 人 (2.52%)
副作用発症患者 (率)	4 人 (0.35%)	副作用発症患者 (率)	2 人 (0.45%)

Table 2. 処方変更理由内訳

第2期以降 1999年7月～11月 (1999年6月30日緊急安全性情報配布)		第4期以降 2002年8月～12月 (2002年7月23日緊急安全性情報配布)	
不明	2 例	不明	8 例
(変更理由のカルテ記載なし)		(変更理由のカルテ記載なし)	
肝機能障害	1 例 (グレード 2)	肝機能障害	2 例
		軽度肝機能障害	1 例
		グレード 2 肝機能障害	1 例
血液障害	3 例	血液障害	—
軽度血小板減少	1 例		
グレード 1 の白血球減少	1 例		
グレード 1 の血小板減少	1 例		
グレード 3 の血小板減少	1 例		
患者の訴え	—	患者の訴え	1 例

グレード：旧厚生省薬務局安全課長通知（薬安第 80 号、平成 4 年 6 月 29 日）：医薬品等の副作用の重篤度分類基準

Table 3. 処方変更薬内訳

第2期以降 1999年7月～11月 (1999年6月30日緊急安全性情報配布)		第4期以降 2002年8月～12月 (2002年7月23日緊急安全性情報配布)	
シロスタゾール	2 人	シロスタゾール	1 人
低用量アスピリン製剤	2 人	低用量アスピリン	2 人
なし	2 人	なし	6 人
ワルファリン	—	ワルファリン	1 人
サルボグレラート	—	サルボグレラート	1 人

は、2000年末から2001年初め頃であり、この時期は低用量アスピリン製剤が抗血小板薬として保険で認められた時期と重なることから、塩酸チクロピジンから重大な副作用が少ない低用量アスピリンへの処方変更がなされていったものと考えられる。しかし、現在でも塩酸チクロピジンの処方率が6%前後あるのは、塩酸チクロピジンが低用量アスピリンや他の抗血小板薬より強力に血栓、塞栓の治療・予防をする目的に用いられている場合が多いことから、その存在の重要性が示唆される。

2. 塩酸チクロピジン処方・検査頻度の検討

二度目の緊急安全性情報が出された後に設定した処方オーダー上の警告画面の有用性を検討する目的で、1回目および2回目の緊急安全性情報発出前後の処方ならびに検査の実施頻度を比較した。塩酸チクロピジン処方時の検査状況については、Fig. 3, Fig. 4に示すように1度目の緊急安全性情報発出後の第1期から第2期にかけては2カ月以内の検査実施率はほとんどかわらず、2週間毎の検査もされていない状況であった。一度目の緊急安全性情報発出後の第2期から二度目の緊急安全性情報発出前の第3期にかけて検査実施率のわずかな上昇が認められたが、これは2001年3月に出された使用上の注意の改訂(警告の追加：投与開始後2カ月間は2週間に1回の来院を義務化する患者指導の追加、原則禁忌の追加：肝障害の患者)をDI News等で医師に伝達した結果によるものと考えられる。二度目の緊急安全性情報発出後に処方オーダーリングシステムによる医師への情報提供を行った後の第4期は2カ月以内の検査実施率は第3期に比べ大きく増加した(2倍)。さらに、第1期から第2期にかけて認められなかった2回以上の検査も約40%を示すようになった。また、処方頻度に関してもFig. 5に示すように二度目の緊急安全性情報発出後に処方オーダーリングシステムによる医師への情報提供を行った後の第4期では2週間毎の処方が大きく増加した。以上のように第1期から第2期に認められず、第3期から第4期に認められた検査実施率および処方頻度の大幅な増加の理由としては、二度の緊急安全性情報による処方医の副作用に対する認識の向上が原因と考えられるが、これに加えて処方医の副作用に対する認識を継続させるために二度目の緊急安全性情報発出後に設定した処方オーダー時に表示される警告コメントの効果は非常に大きいものと考えられる。しかし、初回投与2カ月間の2週間毎の投与により必要検査を実施するという緊急安全性情報の内容が必ずしも完全に遂行されていないことから、処方医の副作用防止に関する認識がまだ十分でないと考えられた。

3. 塩酸チクロピジンの副作用発現および処方変更についての検討

二度目の緊急安全性情報が出された後に設定した処方オーダー上の情報提供による検査頻度の上昇が医師の副作用把握状況および処方変更に及ぼす影響を検討する目的で、1回目および2回目の緊急安全性情報発出後の副作用発生率ならびに処方変更率を比較した。第2期以降と第4期以降の副作用調査の結果から副作用発現患者の割合は、ほとんど差がなかったが、処方変更率に大きな差が認められたことから、処方オーダー上の警告画面により処方医の塩酸チクロピジンの副作用に対する認識の向上したことによって処方が見直されたことや、マスコミ報道等による患者の不安感の増大による処方変更が積極的に行われたことが原因と考えられる。この処方変更により、塩酸チクロピジンによる重大な副作用の発現を未然に防止している可能性が示唆された。

以上のことから、行政アクションとしての二度の緊急安全性情報の発出と、それを徹底させるための処方オーダーシステムにおける警告表示は医師の副作用に関する認識を向上させ、さらには副作用を未然に防止するために有用であると考えられた。

4. 今後の対策の検討

今回われわれが行った研究と同様の研究は、現在まで楠岡¹⁾ら、後藤²⁾ら、堀越³⁾らの報告がある。まず、楠岡らの報告では、一度目の緊急安全性情報の発出前1年と発出後2年間を比較したもので、発出後では検査がまったく実施されていない群(未実施群)の減少と緊急安全性情報内容に従った実施(完全実施群)の増加が認められたが、一度目の緊急安全性情報の発出後も、未実施群が全体の30%近くあり、完全実施群の割合は全体の1/4に留まっているとしている。後藤らの報告では、楠岡らの報告と同様に一度目の緊急安全性情報の発出前1年と発出後2年間を比較したもので、発出前と発出後では検査実施率に差はなく、外来患者の50%以上が未実施群で、完全実施群が5%に満たなかったとしている。堀越らの報告では、一度目の緊急安全性情報が発出された2年後の1カ月間と二度目の緊急安全性情報が発出された8カ月後の1カ月間を比較したもので、二度目の緊急安全性情報が発出された後、定期的に検査が実施されていない処方医に対し照会を開始するという対策を講じたところ、ほぼ毎月検査されている患者が2倍に増加した(7.3%→15%)としている。しかし、投与開始後の2カ月間の2週に1回の検査は、どちらの群も実施されていなかったとしている。また、塩酸チクロピジンに対する副作用啓蒙に関する海外報告では、Margariniらの報告がある。この報告によると、イタリア厚生省は1998年4月にすべての医師および薬剤師向けの速報として「医療

Fig. 6. 塩酸クロピジンの適正使用推進のための対策

従事者宛」(DHP)の発行は医療従事者の関心を高め、その結果明らかに塩酸クロピジンに関する血液性副作用の自発報告が増加したとしている⁴⁾。

今回の当センターの調査結果では、一度目の緊急安全性情報が発出された後の検査実施状況は、前記の国内報告とはほぼ同様の結果となった。今回の調査で、一度目の緊急安全性情報後に比べ、処方オーダーリングシステムによる医師への情報提供を行った二度目の緊急安全性情報後の検査率は顕著に向上したが、投与2カ月間の2週間毎の検査は完全に実施されていないのが現状であった。これらの結果から、医師の処方時に緊急安全性報告内容をくり返し徹底させるための処方オーダーリングシステムの警告設定は、処方医の塩酸クロピジンの副作用に関する意識を向上させるのに有用であったものの、完全に検査が実施されない要因が別にあると考えられる。この要因には、例えば患者の再診に対する利便性を図ることや、単なる検査忘れ等が考えられる。したがって、今後はこの要因を取り除くような対策が必要であり、その方法として、Fig. 6に示すように処方オーダーによる日数制限(初期投与開始2カ月間)および、検査オーダーにリンクするプログラムの改良等が考えられる。これらのプログラム改良により、検査が完全に実施されるように処方オーダー上で処方医に催促を行い、投与初期に起こる塩酸

クロピジンの副作用を未然に防ぐ必要がある。また、増田らの報告⁵⁾にあるように、塩酸クロピジンの副作用の早期発見を目的とした個々の薬剤師の薬剤管理指導による積極的な適正使用推進のための院内活動の充実を図る必要はいうまでもないことである。

引用文献

- 1) 楠岡英雄, 是恒之宏, 井上通敏, 塩酸クロピジン投与開始時の副作用監視の実施状況, 臨床薬理, **33**, 35S-36S(2002).
- 2) 後藤伸之, 萱野勇一郎, 白波瀬正樹, 八田壽夫, 脇屋義文, 政田幹夫, 薬剤疫学(45)塩酸クロピジンの副作用モニタリング, 臨床薬理, **33**, 419S-420S(2002).
- 3) 堀越健一, 富岡雅樹, 飯村佐智子, 内藤裕美, 高橋朝樹, 大串和子, 塩酸クロピジン服用患者の臨床検査実施状況とリスクマネジメント, 医薬ジャーナル, **39**, 1295-1298(2003).
- 4) R.B. Malgarini, G. Pimpinella, Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by ticlopidine: the power of "dear health professional" letters, *Ann. pharmacother.*, **34**, 404-405(2000).
- 5) 増田裕一, 副作用の早期発見を目的とした服薬指導プログラム～塩酸クロピジンにおける血液障害について～, 日病薬誌, **36**, 901-905(2000).