



図1 成育治験のシンボルマーク

るモニタリングルーム1室（18m²）、大量の治験の原資料、保存書類を収める地下倉庫1室（20m²）を使用している。

2) 治験審査委員会

治験審査委員会（IRB）は、外部委員2名、専門外委員3名を含む13名で組織され、8月と12月を除く毎月1回、定例で開催している。外部委員には小児の人権問題、小児の社会状況に詳しい法学部教授および養護学校副校長を委嘱し、治験の科学的・医学的な妥当性に加えて、小児を取り巻く倫理的妥当性について活発な審議を行っている。

3) 薬剤部

薬剤部では治験業務を重要課題の一つと位置づけ、治験の啓発、治験薬の管理、治験に関わる医療情報を医薬品情報管理室から提供するなど、治験業務の円滑な運営に努めている。治験設備としては、治験薬管理室1室（18m²）および調剤室に治験薬管理棚と保冷库（温度記録管理型）3台を設置している。

新規の治験が実施される前には薬剤部で治験薬検討会を開催し、薬剤部全員が治験の概要を把握して、当該治験の実施計画の問題点、治験薬管理上の注意点を総合的に管理している。

治験薬、治験患者についての管理は、電子治験管理システムを用いて行い、併用禁止薬

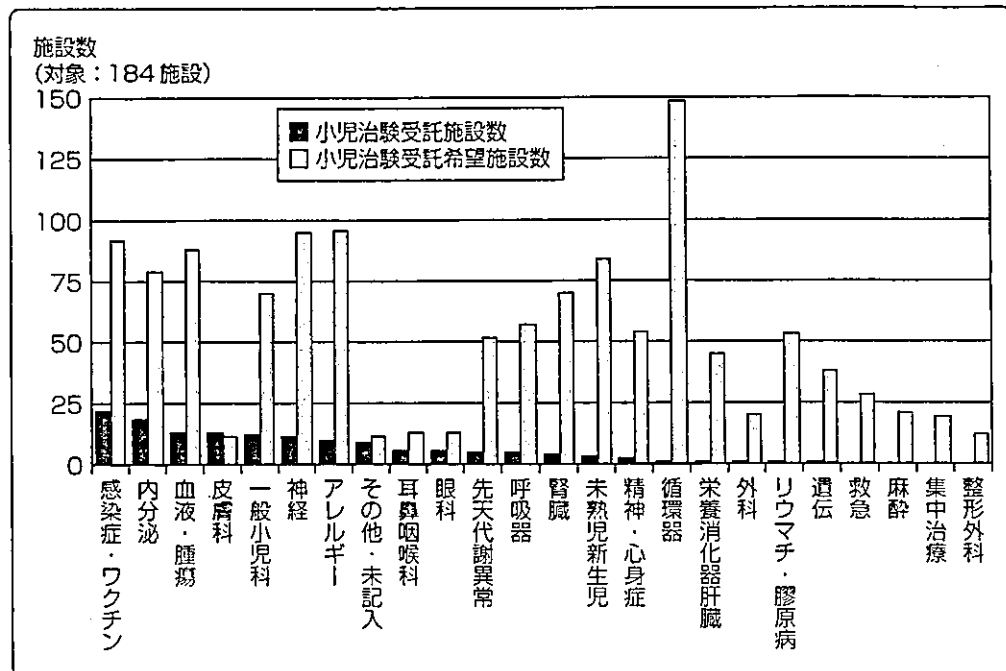


図2 平成12, 13年度平均の専門領域別小児治験受託施設数と受託希望施設数

のチェックには治験管理システムと薬剤部の統合型電子薬歴システムを用いてチェックシステムを稼働させ、薬剤部員と電子システムとの相互チェックで調剤過誤、プロトコールからの逸脱の防止に努めている¹⁾。

また、管理以外の業務として、当院のインターネットによるメールマガジン「成育すこやかジャーナル」などにも治験に関する記事を掲載したり、成育治験のシンボルマーク(図1)を作成するなど、治験の啓発に努めている。

： 小児治験の実施状況 ：

全国的な小児治験の実施状況の参考例として、小児を対象とした治験の医薬品機構への相談件数が、平成9年4月から13年8月までの全治験相談765例中57例だったとの報告がある。その他の報告も含めての予想では、国内で実施されている小児の治験は20～30件／年程度と推定される。

平成14年度厚生労働科学研究班の報告²⁾によると、全国184施設の平成12, 13年度の診療専門領域別の治験実施状況では、感染症・ワクチン、内分泌、血液・腫瘍、皮膚科などという領域順で治験実績があり、希望が多かった治験は循環器、アレルギー、神経、感染症・ワクチンなどであった(図2)。

米国では平成14年4月現在で、194品目の治験が実施あるいは開発準備となっており、わが国では今後ますます小児治験の推進が必要と考える。

当院の治験課題を診療専門領域で分類すると、毎年度とも、内分泌科の成長ホルモン関

表 1 国立成育医療センターにおける専門領域別治験実施状況（件数）

専門領域	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度
内分泌	3	5	6	8
アレルギー	4	2	3	5
皮膚科	3	2	2	3
神経	1			2
血液・腫瘍		1		
感染症・ワクチン			2	2
精神・心身症				1
総計	11	10	13	21

注：平成12、13年度は国立小児病院データ

係の注射剤、アレルギー科の小児気管支喘息患者を対象とした内用剤・外用剤、皮膚科のアトピー性皮膚炎患者を対象とした免疫抑制剤の外用剤などが多いことが特色としてあげられる（表1）。

臨床における小児治験実施の問題点と、当院における対応

当院では、小児領域の治験で第Ⅱ相、第Ⅲ相、市販後臨床試験を行っている。現在実施している症例では、0～8歳の患者が、治験患者の90%近くを占める。

臨床現場における小児治験実施の問題点として、通常の診療にも関わることではあるが、小児の診療・検査に時間と労力がかかること、患者自身の意思確認、コミュニケーションを図ることが難しいこと、患者を取り巻く保護者（学校の教師などまでを含む）への対応が難しいことなどがあげられる。治験においては、有害事象の早期発見に努めなければならないが、低年齢の小児患者が自発的に言葉によって症状を訴えることはなく、身体から発信される情報から医療チームが多くを予測して対応する必要がある。

1) 採血などの臨床検査の困難さ

小児の臨床検査の実施には困難が伴う。採血は、小児がもっとも嫌がる検査の一つであり、本人に説明をしてできる限り実施の必要性を理解し、参加してもらうことに努めるが、薬物動態解析のための薬物血中濃度測定の場合は、1日で数回の採血が必要な場合もあり、また年齢的に理解が困難な場合は本人が嫌がっても採血を行わざるをえない場合もある。

採尿も乳幼児では困難な場合が多い。オムツの時期の乳幼児、小児においては、いつ尿意が起こるか不明であるため、採尿パックを貼って数時間待って採尿する方法も用いている。通常診療に加えて、このような臨床検査の実施について保護者から承諾を得るためには、医療側との十分な信頼関係の確立が不可欠である。

小児臨床試験ガイダンスでは「侵襲的な方法の繰り返しは、小児患者に苦痛や恐怖心をもたらす可能性がある」とし、「苦痛を最小にするべき」ことを記載している。現場での努力も重要であると同時に、依頼者（製薬企業）も、成人の治験の再利用のようなプロトコルではなく、小児を対象としたデザインを行う必要がある。プロトコルの計画段階でポピュレーションPK法（Population Pharmacokinetic Methods）などを取り入れ、1患者あたりの採血回数を少なくする工夫も必要である。

また、低年齢の小児の場合、長期にわたる治験においては期間中に身長体重が大きく変動し、細かい臨床検査基準値の確認が必要となることが、小児治験における検査業務の煩雑さを増す原因となっている。ただし、その基準値を作成するための小児の臨床検査データは少なく、統計学的に十分な母集団から得られたデータによる臨床検査基準値は、いまだ作成が困難な状況である。

2) 小児被験者の倫理面への配慮

(1) インフォームドコンセント

被験者の人権、安全および福祉の保護を目的としたインフォームドコンセント（Informed Consent）は、治験業務において重要な位置を占めている。

小児臨床試験ガイダンスにおいては、「原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることはできない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して両親もしくは法的保護者が責任を負うことを前提にしている。十分なインフォームドコンセントは各国の法律や規則に従って法的な保護者から得られるべきである」としている。

インフォームドコンセントは、治験の内容を十分に口頭および文書で知らされ、十分に理解した患者からその自由意志で同意を取得するものとされる。小児治験においてのインフォームドコンセントは、両親もしくは法的な保護者から取得することになるが、保護者にとっては診療に加えて未知の治験への不安、成人の自分でなく自分の子どもを治験に参加させることへの葛藤もあり、同意の取得は成人の治験と比較して困難な場合が多い。

母親に説明して同意を得ても、その夜に「父親にもう一度同意説明をしてほしい」と依頼されたり、共働きの家族からは「祖父母に薬（の管理）を頼みたいので、子どもが治験に参加することについて直接説明をしてほしい」と希望される場合もある。当院では少しでも不安を解消するように、患者およびその保護者には納得のいくまで時間をかけてわかりやすく説明を行うことを心がけている。

(2) インフォームドアセント

日本においては、インフォームドコンセントという考え方は定着しつつあると思われるが、インフォームドアセント（Informed Assent）という言葉は、まだなじみの薄いものであろう。

小児治験においては、最終的に患者の治験参加に対しての法的な同意を行うのは両親もしくは法的な保護者であるが、実際に被験者となる小児は、親の一部ではなく独立した存

表2 アセント文書作成上の留意点

作成の基本
1. 年齢や理解度に応じて言葉を選択する。 2. 年齢や理解度に応じて情報量は制限するが、意思決定に必要な情報は制限しない。 3. 文章のみで説明するのではなく、イメージが湧くようなイラストを活用する。
年齢を問わず説明する内容
1. 治験への参加は自由意思であること。 2. 治験はいつでもやめられること。 3. 困ったときに相談できる人がいること
年齢分類
1. 小学校1～3学年 2. 小学校4～6学年 3. 中学生以上 年齢分類はプロトコルによるが、小児自身が考えて、自らの意思を表現できる年齢として、おおむね小学生以上の小児にアセント文書を用いる。年齢、学年により知っている漢字、言葉は変わっていくので、各段階の理解度にあわせて3段階のアセント文書を作成する。
おおむね中学生以上からは本人の署名、署名した年月日を記入してもらうが、中学生未満の小児からも説明により理解と了解が得られた場合にはできるだけ署名をうけるようにする。インフォームドアセントを行い、本人から了解を受けたが、本人が署名できない場合は、保護者の同意文書にアセントが取られたことを記載すべきである。

在であり、個人として尊重され、倫理面でも十分な配慮を受ける権利を有する。

インフォームドアセントとは、このような考えをもとに、被験者である小児に対して、その年齢や理解度に応じた方法で、治験および治験に参加することの説明を行い、その了解（Affirmative Agreement）を得るというものである。

インフォームドアセントについて、小児臨床試験ガイダンスでは「全ての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受けるべきである。もし適切と考えられるのであれば、被験者から臨床試験に参加するための、アセント（法的規制を受けない小児被験者からの同意）を取得すべきである」としている。

インフォームドアセントは、小児治験を行うにあたり、小児被験者の人権、安全および福祉の保護のために重要な内容であり、当院では国内でのアセントの確立のため製薬協にも情報を提供するなど、多くの力を注いでいる。小児臨床試験ガイダンスにあるアセント文書の作成については国内でもまだ前例が少なく、当院ではその標準書式の作成を検討している。標準書式は小児の年齢、理解度に応じて作成している（表2）。

「子どもに採血があることを伝えたと、治験をやりたいくないというのではないか」と医師からも言われることがあるが、インフォームドアセントの効果を実際に感じる症例もある。小学校就学前であっても、説明を受けて、病気を治すのに注射、検査が必要であることを自分で納得した小児の症例では、注射、採血を我慢して協力してくれて、スムーズに

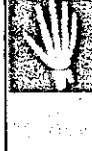
びょういん ひょう 病院にくる日のよてい表						小学校低学年用説明文書の例
1 回め (はじめる前まで)	2 回め (はじめる日)	3 回め・4 回め 5 回め・6 回め・7 回め	8 回め	9 回め 10 回め・11 回め	12 回め	
 身長・体重をはかります。	 身長・体重をはかります。	 身長・体重をはかります。	 身長・体重をはかります。	 身長・体重をはかります。	 身長・体重をはかります。	
 てんてきの はりを入れて、 けつえきけんさ をします。 にようけん さをします。	 ひだりて 左手のレント ゲンをとります。	 しんさつを します。	 てんてきの はりを入れて、 けつえきけんさ をします。 にようけん さをします。	 しんさつを します。	 てんてきの はりを入れて、 けつえきけんさ をします。 にようけん さをします。	
 しんさつを します。	 しんさつを します。	 けつえきけん さとにようけん さをします。	 しんさつを します。	 けつえきけん さとにようけん さをします。	 しんさつを します。	
	 ちゅうしゃ をするばあ い、ちゅう しゃのせつ めいをしま す。		 ひだりて 左手のレント ゲンをとります。		 ひだりて 左手のレント ゲンをとります。	

図 3 小学校低学年向けのスケジュール表の例

診療が終了する。成長ホルモン注射の治験では、注射というだけで逃げて嫌がっていた子どもに、実物のペンタイプ注射器を持たせたり、イラストを見せて薬の大切さについて話を聞かせたところ、逆に本人が興味をもち、結果的に注射で泣くこともなく、自宅でも積極的に治療に参加してもらえた、という事例もある。

3) わかりやすい治験説明用の補助文書作成

小児治験の実施にあたり、まず問題としてあがるのが小児患者との意思疎通の問題である。小児患者から十分な理解を得るために小児の年齢や理解度に応じた説明が必要となるが、そのためにはやはり小児にわかりやすい説明書が必要となる。

具体的にはその小児被験者の理解度・年齢にあわせたわかりやすい言葉、学校で習った範囲の漢字を用いて、また豊富なイラストを入れた受診や検査の内容説明書、スケジュール表を作成している(図2)。また、保護者の理解を高めるために、治験を理解するためのパンフレットも作成している。

薬剤部では、薬のことや服薬の必要性について親子で楽しく見られるような解説絵本を検討しているが、小児、保護者とのコミュニケーションのとり方の豊富なCRC看護師の経験を取り入れて作成したいと考えている。

4) 保護者との信頼関係の確立

保護者にとっては、子どもが病気にかかったこと、その子どもを連れて受診するだけでも心配である。さらに、未知の副作用の可能性のある臨床情報が少ない治験薬を、さまざまな規則に沿って試験を行う治験に参加することは、多くの面で負担が多く、また不安を感じるものである。これを軽減させるために、電話で夜間でも担当医師やCRCと連絡が取れる体制、受診時にできる限り多くコミュニケーションをとることなどで信頼関係を築いている。また、実際に治験を行う際には、祖父母、教師などの協力が必要な場合もあり、口頭、文書での説明で理解を得ることを重視している。

5) 治験の電子管理システム化

成育医療では、出産期の問題から小児の成長時代を経て、小児時代に疾患、治療の経験のある者がどのような成長を遂げたかまでを総合的に解析しようと考えており、診療情報はできる限り長期に保存しておく必要がある。このため当院では、診療情報の保存を50年単位で考え、診療情報の電子化を採用した。これにより作られたデータベースは、治験においても品質管理、品質保証の面で大きな効果をもたらす。前述した、いまだ未確立の小児の臨床検査基準値作成のためのデータベースにもなりうる¹⁾。

また、小児の多施設共同臨床試験実施や、小児科領域の医薬品適応外使用を改善する観点から、エビデンス収集のために小児の稀少な症例を収集するためには、小児専門医療施設共同のデータネットワークを整備する必要がある、この際も各施設の症例情報をデータベース化するのに電子システムは重要な役割を果たす。

● おわりに ●

平成13年度の厚生労働科学研究²⁾では、製薬企業側からみた「小児治験を取り巻く問題点と解決策に関するアンケート」調査を実施しており、小児治験実施の問題点として図4のような回答を得ている。この回答は、現状の小児治験の抱える問題をよく現していると思うが、なかには医療施設側の努力で改善される内容もみられる。

当院はこのような問題の解決のため、小児治験・臨床研究の中心としての役割を担うべく活動し、まずその一歩として小児治験啓発用の説明文書、イラストを豊富に使用したわかりやすい治験のアセント文書などの作成、小児検査方法、検査基準値などの技術情報の発信に力を注ぎたいと考えている。

最近話題となっている医師主導型治験では、まず第一歩としてがん領域、循環器領域に加え、小児領域の医薬品が選ばれた。小児領域では、当院を中心としてクエン酸フェンタニルの新生児および小児（6歳以下）における投与量、有効性の確認と安全性の評価についての治験を行うことが決定し、現在準備中である。

また、小児の数少ない貴重な症例を収集するために、小児専門の医療施設を結んだ小児

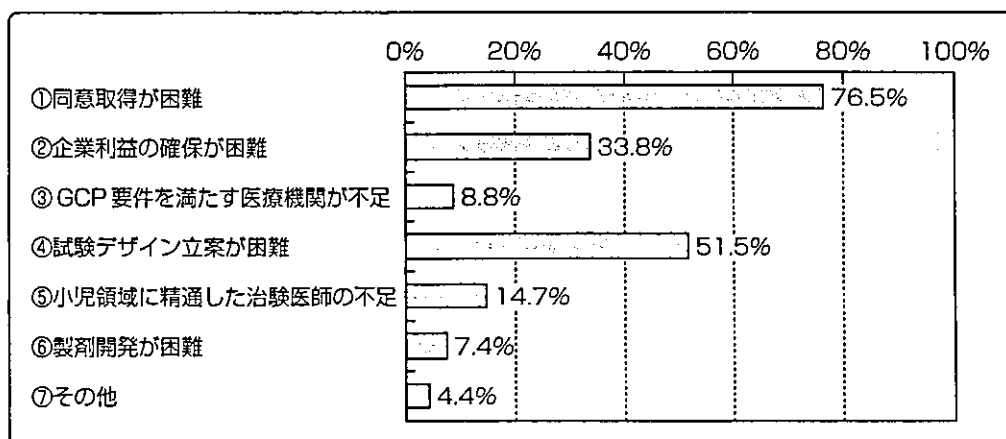


図 4 製薬企業が小児治験を実施する上で何が問題か

治験・薬物療法のためのネットワーク整備にも力を注いでいきたいと考えている。本件については当院薬剤部を中心として小児専門医療施設等32施設のご協力のもとに実施している厚生労働科学研究報告をご覧いただきたい。

今後とも医療関係者、規制当局、製薬企業の皆様の小児臨床試験推進へのご援助を願うものである。

【参考文献】

- 1) 石川洋一, 中村秀文: 電子カルテを活用した治験業務. 月刊薬事, 44(11): 2099-2105, 2002
- 2) 厚生労働科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」, 平成14年度研究報告書 (主任研究者: 石川洋一), 平成15年4月
- 3) 厚生科学研究「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」, 平成13年度研究報告書 (主任研究者: 櫛田賢次), 平成14年4月

【参考URL】

- ・小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (E11) (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e11/iyakusin1334-2.pdf>)
- ・再審査期間中の医薬品の取り扱いについて (医薬審第107号) (<http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/1999/990201/990201b.pdf>)

2) 電子カルテによる治験，施設の現状と問題点

国立成育医療センター薬剤部・治験管理室 石川 洋一

本日は，電子カルテの基本的な部分と，治験に応用した時の現状，利点と欠点，それから今後の課題と希望についてお話ししたいと思います。

電子カルテと治験管理システム

国立成育医療センターは平成14年3月に開設され，まだ始まってから間もないところです。本院のシステムは，電子カルテを作成する時点から，治験を中に組み込もうということで検討してスタートしました。

そこで，電子カルテのシステム，治験管理のサブシステム，そして薬剤部で持っている電子薬歴管理のサブシステムを統合して，治験管理システムを作りました。このシステムでは，治験というものを電子カルテシステムに乗せて，治験の情報作業を電子媒体化し，治験の品質向上，業務の合理化，迅速化を考えています。

電子カルテが当然原資料として運用されていますが，将来的には，そのデータをそのままCRF（症例報告書）のデータとして，電子媒体でインターネットなどを經由して外に流す。そういったエレクトリックなdata capturing作りを目指しております。

病院診療情報システム

本院の電子カルテは，「病院診療情報システム」と呼んでいます。通常のオーダーリングのシステム，病院にあるオーダーリングシステムとカルテ，そしてそのデータを取り扱う診療データシステムを合わせて電子カルテと呼んでいます。

その周りに，検査部で持っているデータのシステムや，医事会計，薬剤部のシステム，処方箋の出力などがあります。

それらと同様に，治験管理のサブシステムも導入し，これをトータルにシステム化しています。

画面を見ていただきながら説明します（以下，スライド掲載略）。

これはまず患者さんの名前で電子画面に入ったところです。患者さんのカルテに入ると，まず表示されるのは下の部分ですが，治験の患者さんであるということが，すぐ分かるようになっています。処方時に抗アレルギー薬などは使えないことなど，何か問題があれば，誰が担当でどこに連絡すればよいかがまず始めの画面で分かるようになっています。

これが電子カルテ画面です。左側が普通のカルテで言う過去のページです。めくっていくと，記載が書いてあるページ，これがブラウザで，カルテ内容を並べられるようになります。それから右下が処方エディターです。ここに現在行っている作業を書き込む形になります。

上の方を見ていただくと赤い部分がありますが，電子カルテを使おうとした時，治験の患者さんは必ず赤い記載になりますので，これで治験患者さんということが一目で分かります。よく，治験患者さんの区別がつかず，いろいろな作業をされて困ったことになることがありますので，この点は特に力を入れて作ってあります。

電子カルテの利点

まず治験の基としている電子カルテについて，その利点を書き出しました。

CRC（治験コーディネーター）が作業をする時も非常に助かるのが、全病棟、全診療科、治験管理室といったすべての場所で電子カルテが使えるということです。ですから、何か調べたいことが出てきた時、カルテを探すという作業がいりません。これは非常に画期的な力を発揮します。

それから他診療科のカルテの閲覧です。これも、外で診療しているがその情報を知りたいという時に、その患者さんのカルテが同時に開けるのです。ですから、しばらく待って情報を得るという必要がありません。カルテやレントゲン画像は、その場で閲覧可能です。

処方、検査データについては、1個ずつ見るのではなく、経時的に見たい場合がありますが、電子カルテだとすぐに時系列表示ができて非常に便利です。

それから指定日です。この日のカルテはどうだったかと順繰りに見る時も、即座に閲覧が可能です。このようなことがメリットになります。

三局通知の原則

先ほど花村さんからもお話がありましたが、電子カルテには、三局通知といわれるものの3原則である真正性、見読性、保存性をクリアしなければいけませんが、当院でもそのような形で作っております。

特に真正性の確保はなかなか難しい問題で、これはシステムの整備だけではできないところです。まず当院では、運用するためのマニュアルの徹底を行っています。そして全ドクターがすべて研修をしてからでないと、IDなどを受け取れないようにしております。当然個人IDと、その人しか知らないパスワードで電子カルテは開きます。

それから「なりすましの厳禁」とは、例えばドクターが「これ、入力しておいて」と言ったり、上の先生が「研修医の人、入力お願いします」と言って他の人にやらせると、記録は上級のドクターが書いたことになります。これは一般の処方で言うと、字をうまく似せて書いたのと同じ状態になります。これは絶対防がなければならないので、必ずその人の個人IDパスワードで入り、その人しか記載をしないことを原則としています。

それから、書き換えた内容が常に見えないと、「これはいつ書き換えたのか」「直していないのか」という疑問が出てきます。これは依頼者の方にとっても非常に不安ですので、その明示ができるようになっていきます。

これもシステムのレベルによるものですから、システム上、確保が困難な場合、運用マニュアルをきちんと作ることで、それをカバーしていこうと考えております。

これは真正性の例です。先ほどのブラウザの方に順番に書いてあるのですが、中に「第2版」と書いてある場合があります。

「第2版」ということは、その前に書き込んである部分があるのです。そして、初めに何が書いてあったのか、絶対このシステムでは消えません。まず第1版があって、次に第2版になりますので、修正ではなく必ず前のデータが残っている。これは診療上は邪魔ですから普段は見えないように消してありますが、画面ではすぐ見ることができるようになっています。

治験システム

治験のシステムについて、簡単に流れを説明します。

まず依頼者から電子プロトコルをいただきます。今、国立大学病院と製薬協とで基本的な標準書式を作っており、我々もそれを使わせていただきました。その標準書式で書いた電子プロトコルを、治験の管理システムに登録します。そして、CRFの内容をシステムに登録します。

次は登録されたシステムに基づいて、日々のビジットに合わせて作業をしていきます。そして最終的にその内容を、電子カルテに入っているのですが、現在のところは、今指定された紙

のCRFに記載をして、依頼者に提出する、そういう流れで動いています。

特に利点として考えているのは、まず1番の黄色い部分です。担当医師たちには、いつ検査があって、いつ処方を出さなければいけない、という非常に複雑なプロトコールに沿った業務があります。しかしこのシステムでは、そのビジットごとにすべて、いつ、何をやるかという手順が登録してあります。ですから、第何週ということでは先生がそこを開くと、本日しなければいけないことが画面に順番に紙芝居のように出てきます。先生はその順番に作業をすればよい。「検査の予約をしてください」、「処方をここで出してください」と順に出てきますので、それに従って作業をすればすべてチェックできるようになっています。

これはその画面の例ですが、上の方が毎回の投与期などのビジットです。それで今自分が何週目にいるか、その週には何の検査をするか、何のオーダーをすればよいかなどということがそこで分かります。

これは、例えば投与日であるから、必ず来なければいけない、ビジットの中心が緑の部分であれば、その前後何日の間でその作業をすればよいかなどということが、この画面で分かります。その作業をやるという部分で、実際やることは何か、見れば分かるようになっています。

次に、テンプレート使用による記載漏れ、記載ミスの防止、それから記載内容のデータ化です。これは実際に治験をやる場合、CRFに記載が必要になるのですが、その部分について、必要な内容をまずテンプレート、情報を区切りのある入れ物に入れる場所を作るという作業です。

それで入力画面を作っておくと、ドクターはその画面を見て、「ああ、有害事象はここに入れるのだな」、「患者さんの情報、体温、身長はここだな」と、その書いてあることに沿って全部書き込みます。このシステムを応用すると書き漏れがなくなります。

それから電子カルテで普通にデータを入れる場合、単なるワードプロセッサである場合が多いのです。そうすると、情報としてデータベースに取り込むことが非常に困難な場合があります。このテンプレートでは、その一つ一つの情報に、1個ずつデータの区切りをつけておきます。ですからそれを使えば、記載内容が非常に早くデータベース化できるということです。ここが重要なポイントだと考えています。

これが実際のテンプレートですが、何を入力すればよいかが一目瞭然です。アトピーか非アトピーか、不明であるか、発作型、慢性型とか、こういったものが書き込んであるところは、それをクリックします。そうすると単語が統一でき、理解しにくいということがなくなります。そして、ドクターの考えたことは文章で入力しておくことが可能です。

テンプレートで記載をしておくと、データは確保され、電子カルテ上に内容はすべて出力されます。テンプレートの形で残すのではなく、それをカルテ上に記載した形で登録されます。

薬の処方における利点

それから治験薬に必ず伴うのは、併用禁止薬の問題です。これはいつも悩まされる問題ですが、ここでは治験のシステムと、それから薬剤部で持っている薬歴の管理システムを併用して、対策を図っています。

患者さんがどんな薬を処方されたかということと、それから5日分のオーダーが出ても、患者さんは3日しか使わない場合などがありますから、当院ではそのデータは確保されています。その薬を使うということについてのチェック、それから処方をする時に、併用禁止薬を先生が知らずに使った場合、必ず薬剤部にチェックした後の注意報が出るのです。

それによって薬剤部では、禁止にしなければならないものがあれば、ドクターに「これは使えません」と伝えます。併用注意というものであれば、今動いている患者さんの治験において問題があるかないかを判断して、問題がある場合は「このオーダーは困る」と伝える作業をしています。

これは、ドクターが処方を入れる時点ですぐチェックをかけると、ほとんどすべてチェックになってしまって、作業が進まずドクターがパニックになってしまうので、入力し終わった処方を薬剤部が最後に確認する方式にしたのです。

これも電子カルテによるメリットだと思いますが、モニタリング時に非常に見読性に優れたカルテであり、実際モニタリングをされる時に読めない字というのがないということと、ここで「耳鼻科にかかっているのに、このカルテはありませんか」という時、探すのに時間がかかるといったことはありません。それから「前回の処方はどうだったか」、「いつ頃からこの処方を継続しているか」という履歴の管理、また紙カルテを使用していた時、「Do」と書いてあって、そのまま行方不明になったこともよくありましたが、そういうことがないということです。

これは実際の治験の処方を入れる画面になります。

問 題 点

今度はその問題点についてです。

まず、せっかくそれだけ電子データを集めているのに、プロトコル上、現状ではCRFが紙でできていて、ドクターが印鑑を押して提出するという形になっているので、電子的なデータのやりとりはできません。ですから、今のところ電子データの媒体による授受ができないということです。

それから、準備をするのに結構時間がかかります。各々の病院によって、「検査科にいつ行くか」などという流れが違います。それを我々施設側が説明をしないとテンプレートが作れません。そういったことに、どうしても時間がかかります。

依頼者側も電子プロトコルにまだ慣れておりませんので、頼んでから相談するのに時間がかかっています。これは、今後普及してくれば改善されると思います。

外部委託業者については、検体検査などの結果について、今のところ各社で検査コードが統一されていないので、コンピュータ的に受け取りできません。標準化がされていないためですが、ここは大きな問題です。

また、これも大きな問題ですが、医療施設のvalidation（検証）です。システムが先ほどの3原則に沿っていることについて相互にどう確認し合えばよいか。これについてはまた、別の機会にお話しできればと思います。

今後の課題

今後の課題として、電子カルテでCRFを作る時のコードや様式、フォーマットの標準化です。各社いろいろな治験を持ってきますし、各病院はいろいろなシステムを使っています。そこを標準化する必要が今後出てくるということです。

それから先ほどの3原則に沿っているということです。これは依頼者から「大丈夫ですか」と言われた時、何とも言いようのない部分が結構あります。これはやはり規制当局などで具体的なお話をいただけないと、一施設ではどうしようもない部分になります。

それから、せっかくデータベースとして使える電子データがあるのに、授受できないというのは非常に寂しい。これについては何とか解決したいところです。

今後の希望として、電子カルテのデータを、エレクトロカルにcapturingができるようになればと考えています。それができると、CRF転記が不要な世界になります。また、依頼者側はモニタリングがありません。書き間違いなどについて毎回チェックを入れるということが不要になります。そうすれば、時間的には大きな節約になると考えています。今後ぜひ電子システムで医療が進歩すればと願っております。

以上です。

林 石川先生、どうもありがとうございました。会場から質問を受けたいと思います。

A (会場から) 先生がもし過去に、いわゆる典型的なEDC (Electrical Data Capturing) システムのご経験があれば、現在のシステムと比較してどこが違うか、問題点などについて教えていただければと思います。

石川 インターネットのEDCでしょうか。

A インターネットの画面で直接、治験依頼者側が提供しているシステムデータを入れるEDCが、国内の一部で使われ始めております。そちらについて、もし同じ施設内でご経験が過去にあれば、今の電子カルテのサブシステムとしての治験のシステムと、個々の治験ごとに登録するEDCについて、比較の事例があれば教えていただきたい。

石川 現行のシステムでは、完全な電子カルテのデータを授受することができない状態です。まずその点がEDCとは決定的に違います。今のEDCは、EDCが直接的に原資料と対応するわけではありません。紙に書いたものを見ながら入力しているので、原資料と同じであるという証拠はありません。しかし、電子カルテのデータをEDC化するということは、原資料が流れるということですから、これはもう内容的に決定的な違いがあると思います。残念ながら当院のシステムでは、そこが有効活用されていません。また、当院のシステムで非常に困るのが、電子カルテで入力をしているのに、再度EDCの分のデータ入力をしなければいけない。二度手間をかけて辛い思いをしているので、その点に問題があると思います。

EDC自体は、システムによって各項目ごとに誤りがないか簡単なロジカルチェックがかけられたり、紙の情報の媒体のやりとりよりも、非常に早いというメリットがありますので、全体的な治験についてであれば非常にメリットがあるものだと思います。

林 この問題は、後でまた総合討論でも出るかと思いますが。石川先生、どうもありがとうございました。

続きまして医薬品機構信頼性調査部の佐々木先生、お願いいたします。

病院情報システムについて患者の視点からの評価

小出 大介¹⁾ 阿曾沼 元博²⁾ 井川 澄人³⁾ 内藤 恵子⁴⁾ 梅里 良正⁵⁾ 中村 清吾⁶⁾ 開原 成允⁷⁾
東京大学大学院 医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット¹⁾
国際医療福祉大学 国際医療福祉総合研究所²⁾ 医療法人医誠会 医政会病院³⁾
医療法人高邦会 高木病院予防医学センター⁴⁾ 日本大学 医学部 病院管理学⁵⁾
聖路加国際病院 外科兼情報システム室⁶⁾ 国際医療福祉大学 副学長⁷⁾

Evaluation of Hospital Information Systems from Viewpoint of Patients

Daisuke Koide¹⁾ Motohiro Asonuma²⁾ Sumito Igawa³⁾ Keiko Naitou⁴⁾ Yosimasa Umesato⁵⁾
Seigo Nakamura⁶⁾ Shigekoto Kaihara⁷⁾

Clinical Bioinformatics Research Unit, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo¹⁾
International University of Health and Welfare²⁾ Iseikai Hospital³⁾

Preventive Medical Center, Takagi Hospital⁴⁾

Health Care Service Management, School of Medicine, Nihon University⁵⁾

Department of Hospital Information System / General Surgery, ST. Lukes International Hospital⁶⁾

Vice President, International University of Health and Welfare⁷⁾

Abstract: The medical care has become the most important field of the IT strategy in Japan. Then many hospitals use Hospital Information Systems (HIS). But there are few studies about the effect of HIS, much less about the impact on patients. Therefore we studied about the impact of HIS on the satisfaction of patients.

This survey was conducted at two hospitals. One is about 500 beds at the stage of order entry system (OES). The interview survey was conducted on December 19 and 20, 2003. The other is about 300 beds at the stage of one-year operation of electronic medical record (EMR). The self-registering questionnaire was used from March 13 through 31, 2004.

The number of patients are 133 (male 38%) at the OES hospital, and 364 (male 49%) at the EMR hospital. Despite of the differences of methods and conditions, the time shortening such as waiting time was measured. Also 88 patients (66%) at the OES hospital and 253 patients (70%) at the EMR hospital said doctors showed and explained medical records. But one third of patients were concerned about the sharing of information. On the other hand, more than half of patients thought it could contribute to cooperation between hospitals and clinics. Since only half of the patients thought safety could be improved by IT, that will be the next issue.

Keywords: hospital information system, questionnaire, patient, electronic medical record

1. はじめに

医療のIT化は政府のIT戦略本部やe-JAPANの重点項目になり、国は保健医療分野の情報化ブランドデザイン¹⁾を策定した。これに従い電子カルテを導入する病院が少しずつ増えてきて、国の2002年10月の調査²⁾では、一般病院8,023施設における導入割合は106病院(1.3%)で、導入予定を含めると999病院(12.4%)となっている。しかしこのような情報システム導入の効果については十分に検討されておらず、特に患者への影響については殆ど明らかにされていない。

そこで本研究では、情報システム導入によって、患者の満足度にどれだけ影響を及ぼすか、患者へのアンケートを調査し解析することで明らかにすることを目的としている。

2. 方法

調査病院は機縁法による。平成15年度におい

て、電子カルテ導入前のオーダリングレベルの1病院(九州郊外約500床24科、面接調査(12月19、20日))、及び電子カルテを導入して1年以上経過し安定稼働している1病院(関西都市部約300床37科、自記式調査(3月13~31日))を対象に、外来で患者にアンケート調査を実施した。調査方法の違いは病院側の意向による。調査項目は、先行研究の患者満足度票をもとに、さらにシステムの評価が可能となるように著者が開発した調査票を用いた。

3. 結果・考察

対象患者は、オーダリング病院で133人(男性51人(38%)、女性82人(62%))、電子カルテ病院で364人(男性177人(49%)、女性176人(48%)、無回答11人(3%))であった。年代別では、それぞれ60代が最も多くなった。

データの共有について、不安に感じるのはオーダリング病院の患者3割と電子カルテ病院の患者2割

で、病診連携における利点はそれぞれ半数以上の人が肯定であり、医療安全が向上する点については約半数が肯定的で、今後医療安全へのIT利用を患者自身も意識できる形でどのように進めていくかが課題であると思われる。

在院時間に関しては、オーダリング病院では「1時間半～2時間未満」が最も多く26%、電子カルテ病院では、「30分～1時間」が最も多く22%であった。待ち時間についてオーダリング病院では「30分～1時間」が最も多く31%、電子カルテ病院では「10分～30分」までの患者が多く34%であった。

電子カルテ導入病院にのみ質問した時間的変化は、在院時間及び診療待ち時間はいずれも約半数の患者で短くなったと回答し、長くなったとするのは5%に満たなかった。やはり導入効果としては時間的短縮が大きいことがわかる。

医師の説明に対する理解では、オーダリング病院では「良く理解できた」または「だいたい理解できた」とする患者をあわせて123人(93%)、同じく電子カルテの病院では、302人(83%)だった。さらに「カルテを見せて説明された」という割合は、オーダリング病院では88人(66%)、電子カルテ病院は253人(70%)とかなり多かった。

全般的な満足度については図1のようになり、不満を表明した患者は極めて少ない結果となった。

しかし肯定的な患者故に回答したということも考えられ、この点はさらに検討を要する。また「再来の希望」について肯定的な患者は、オーダリングの病院で93人(70%)、電子カルテの患者で216人(60%)であった。

4. 結論

病院情報システムの患者への影響、特に満足度への影響について、オーダリングレベルの1病院と電子カルテ導入後1年を経過する1病院で、外来患者を対象に調査した。結果として約2/3の患者は満足しており、この点電子カルテの導入の有無に大きな違いは見られなかった。またシステム化によって時間的短縮が図られていることが窺われ、この点を患者自身も捉えている事が判明した。

情報の共有について不安を感じる患者は約1/3で、むしろ共有に利点があると考えていた。しかし医療安全向上には半数程度のみ肯定的で、今後医療安全へのIT利用を患者自身も意識できる形でどのように進めていくかが課題である。

参考文献

- [1] 厚生労働省 保健医療情報システム検討会:保健医療分野の情報化にむけてのグランドデザイン、2001
- [2] 厚生労働省:平成14年度医療施設(静態・動態)調査・病院報告の概況、2002

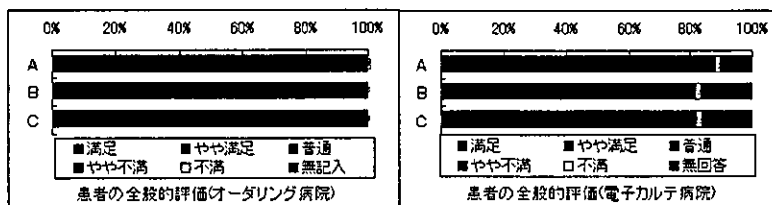


図1. 患者からの全般的評価

(A: 病院を受診したことについて)
(B: 医療水準)
(C: 期待していたサービスとの比較)

図1 患者からの全般的評価

小規模医療施設向けの電子副作用報告処理システムの開発

河本 晃宏¹⁾ 松岡 真希子²⁾ 小池 大介³⁾ 岡田 美保子¹⁾ 小出 大介⁴⁾ 開原 成允⁵⁾

川崎医療福祉大学 大学院 医療技術学研究所¹⁾ 太田川病院 地域医療連絡室²⁾

川崎医療福祉大学 医療福祉マネジメント学科³⁾ 東京大学 大学院 医学系研究科⁴⁾

国際医療福祉大学 大学院⁵⁾

Software system development to facilitate electronic pharmaceutical safety reporting from clinical institutions

Akihiro Kawamoto¹⁾ Makiko Matsuoka²⁾ Daisuke Koike³⁾ Mihoko Okada¹⁾ Daisuke Koide⁴⁾
Shigekoto Kaihara⁵⁾

Graduate School of Medical Professions, Kawasaki University of Medical Welfare¹⁾

Community Medical Network Center, Otagawa Hospital²⁾

Health Welfare Services Management, Kawasaki University of Medical Welfare³⁾

Graduate School of Medicine, University of Tokyo⁴⁾

Postgraduate School, International University of Health and Welfare⁵⁾

Abstract: A software system to facilitate creation, transfer, and accumulation of pharmaceutical safety reports is presented. The system has been developed based on ICH standards, including the data elements guideline and the electronic specification. A standard personal computer with a web browser is the minimum requirement, and the system may be introduced easily into small-sized clinical institutions. The system will help promote electronic safety reporting from clinical institutions.

Keywords: pharmaceutical safety reporting, SGML DTD, ICH guidelines

1. 背景と目的

医薬品の安全性報告(副作用報告)については、電子的手段により、迅速に伝達し、これを蓄積して検索、分析、評価等に利用することが望まれる。そのためには、安全性報告の標準仕様が重要となる。医薬品安全性報告の国際的標準として、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)により、データ項目と、SGMLに基づいた電子書式が策定されている^{1,2,3,4)}。我が国では、製薬企業については平成15年10月よりICHガイドラインに準拠した電子副作用報告が制度化された。一方、診療施設については平成15年7月に副作用報告の制度が整備されたところであるが、ICHの様式は導入されていない。今後は医療関連組織の間で、安全性報告の様式が共通化されることが望ましいと考えられる。安全性報告の作成にソフトウェアによる入力支援は必須と考えられ、また安全性報告は蓄積して利用することが必要である。近年、ICH標準に準拠したソフトウェアが製品化されているが、これらの市販のソフトウェアシステムは一般に、サーバ・クライアント形式で設計されている、非常に高額である、製薬企業向けの各種医薬品情報の管理機能を備えている場合が多いなど、医療施設には必ずしも適当であるとは言えない。

そこで本研究では、医療施設における医薬品安全性報告の蓄積、管理、利用を支援することを目的として、SGML電子安全性報告ファイルをデータベース化するシステムを開発した。本システムは特

に、小規模医療施設等でも高額な設備投資をすることなく、標準的なパソコンがあれば、専門的な情報技術の知識を要することなく、容易に利用できることを条件として設計している。

2. 方法

方法としては、ICHによる医薬品安全性報告のSGML DTDと、厚生労働省が無償で配布している電子安全性報告ファイル(SGMLファイル)作成のソフトウェアツール⁵⁾および、データベースシステムとして、Microsoft Accessを用いた。本システムは、ネットワークに接続された標準的ブラウザを有するパソコンがあれば、容易に導入することができ、院内で電子安全性報告ファイルを登録して蓄積することも可能となる。

3. システムの概要

本システムで実装した基本的機能は次の通りである。

3.1 SGMLファイルのデータベース化

安全性等報告作成ツールから出力されたSGMLファイルを読み込み、データベースに登録する。

3.2 データベースからSGMLファイルの生成

本システムでデータベースに格納された安全性報告のデータから、SGMLファイルを作成する。この機能は、他の場所で作成されたデータベースを共有した場合などに、電子的標準形式であるSGML

ファイルを作成する状況を想定したものである。

3.3 Webブラウザによる報告の閲覧・検索

Webブラウザから安全性報告を検索し、SGML形式(タグ形式)ではなく、各値が何を示しているかが明確にわかるよう、表示を行う。また、データベースへの登録件数などの基本的な情報も、Webブラウザから閲覧が可能である。システムを構築する際、規模による違いや環境による違いにも汎用的に対応できるようにするため、閲覧するツールとしてWebブラウザを用いた。

4. 考察と結論

本システムにより医薬品安全性報告の作成と閲覧が可能となり、施設内の端末からの操作で容易に安全性情報を共有することが可能となった。また本システムはICHのガイドラインに沿って開発されているため、施設内で発生した安全性情報のみならず、企業や他の医療機関等から電子的に伝達される安全性報告についてもICH安全性報告の形式であれば、同様にデータベース化することが可能である。

今後、SGMLファイルの読み込みに際し、データの相互関係を考慮した入力項目の妥当性をチェックする機能と、MedDRAの利用支援機能の開発を予定している。

開発したシステムの導入により、容易に院内の端末等から電子安全性報告の登録ができ、登録された情報の閲覧や検索も可能となる。また、SGMLファイルをデータベース化することにより、様々な二次活用が可能となる。本システムは医療施設における医薬品安全性報告の作成、二次利用の促進に貢献するものと考えている。

参考文献

- [1] 小出大介, 岡田美保子, 開原成允: 国際標準に則った医薬品安全性報告システムの開発と評価, 第21回医療情報学連合大会論文集, 770-771, 2001
- [2] 岡田美保子, 小出大介, 開原成允: ICHに準拠した医薬品個別症例安全性報告の国内仕様-実証実験を通じて, 医療情報学, 22 (Suppl.), 91-92, 2002.
- [3] 医薬品医療機器情報提供 - <http://www.info.pmda.go.jp> (2004/09)
- [4] 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 - <http://www.pmda.go.jp> (2004/09)

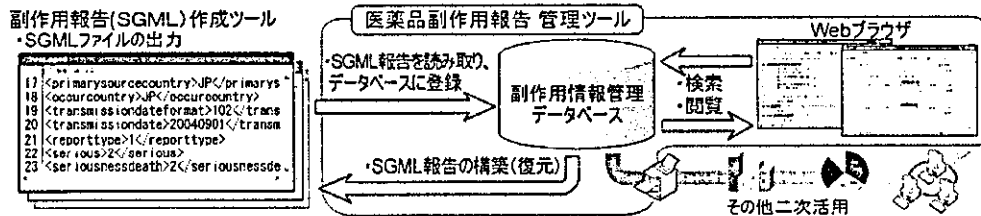


図1 システムの概略

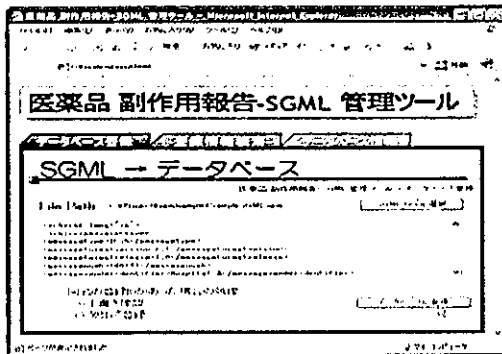


図2 データベースへの登録

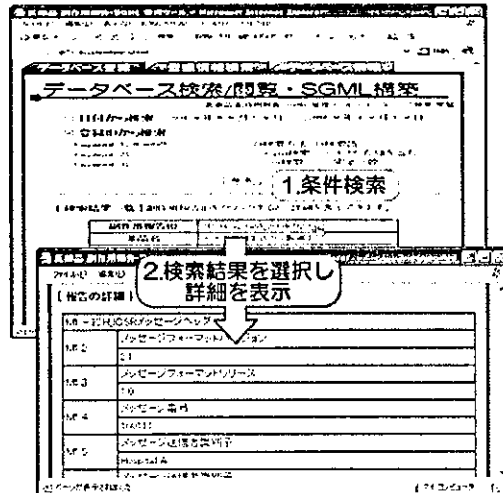


図3 安全性報告の検索・閲覧

ORIGINAL REPORT

Comparison of data mining methodologies using Japanese spontaneous reports[†]

Kiyoshi Kubota MD, PhD^{1*}, Daisuke Koide PhD² and Toshiki Hirai MSc³

¹Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

²Department of Health Service Management, School of Health and Welfare, International University of Health and Welfare, Tochigi, Japan

³Society of Japanese Pharmacopeia, MedDRA Japanese Maintenance Organization, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

SUMMARY

Purpose Five data mining methodologies for detecting a possible signal from spontaneous reports on adverse drug reactions (ADRs) were compared.

Methods The five methodologies, the Bayesian method using the Gamma Poisson Shrinker (GPS), the method employed in the UK Medicines Control Agency (MCA), the Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN), the method using the 95% confidence interval (CI) for the reporting odds ratio (RORCI) and that using the 95% CI of the proportional reporting ratio (PRRCI) were compared using Japanese data obtained between 1998 and 2000.

Results There were all in all 38 731 drug–ADR combinations. The count of drug–ADR pairs was equal to 1 or 2 for 31 230 combinations and none of them were identified as a possible signal with the MCA or BCPNN. Similarly, the GPS detected a possible signal in none of the combinations where the count was equal to 1 but in 7.5% of the combinations where the count was equal to 2. The RORCI and PRRCI detected a possible signal in more than half of the combinations where the count was equal to 1 or 2. When the pairwise agreement on whether or not a drug–ADR combination satisfied the criteria for a possible signal was assessed for the 38 731 combinations, the concordance measure kappa was greater than 0.9 between the MCA and BCPNN and between the RORCI and PRRCI. Kappa was around 0.6 between the GPS and MCA and between the GPS and BCPNN. Otherwise, kappa was smaller than 0.2.

Conclusions The drug–ADR combinations detected as a possible signal vary between different methodologies. Copyright © 2004 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS — pharmacovigilance; data mining; spontaneous reports; adverse reaction; adverse event

INTRODUCTION

According to the WHO, the drug safety signal is defined as ‘reported information on a possible causal relation between an adverse event and a drug, the rela-

tion being previously unknown or incompletely documented’.¹ To detect a possible safety signal from spontaneous reports on suspected adverse drug reactions (ADRs), the method of data mining has been employed since the late 1990s although the original idea was presented much earlier.² Interestingly, several data mining methods have been developed almost simultaneously but independently of one another in some of the major national centres and WHO Uppsala Monitoring Centre (UMC).

The data mining methodology to find possible signals from spontaneous reports has aided the evaluation of case series inside the national centre or WHO UMC where ADR reports are collected and

* Correspondence to: Dr K. Kubota, Department of Pharmacoepidemiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan.

E-mail: kubotape-ty@umin.ac.jp

[†] No conflict of interest was declared.

Contract/grant sponsor: Ministry of Health, Labour and Welfare as a Health Sciences Research Project; contract/grant number: 2001.4–2002.3.

assessed. However, the application of methods to find possible signals from ADR reports seems to be expanding. For instance, a large international drug company may use the method to detect a possible signal from its own large database for ADR reports. A greater understanding of how ADR's are detected is also important for smaller pharmaceutical companies, because increasingly the proportional reporting ratio (PRR) and other measures used as the signalling criteria in some data mining methodologies are regarded as a requisite component of the safety information provided by the national centre or WHO UMC. The method may also be useful for scientists who may use the method to detect a signal from their own databases³ or who address the safety problems by the epidemiological methods.⁴

None of the proposed methodologies is likely to prove ideal. Therefore, a comparison of the pattern of possible signals found by different signalling methodologies would be useful. In this study, we compare the following five methodologies; (i) the Gamma Poisson Shrinker (GPS) program;⁵⁻⁸ (ii) the method employed by the UK Medicines Control Agency (MCA) using the PRR and chi-squared (also abbreviated as 'MCA' in this study);⁹ (iii) the Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) in the WHO UMC;^{10,11} (iv) the method using the 95% confidence interval (CI) for the reporting odds ratio (ROR) in the Netherlands Pharmacovigilance Foundation Lareb¹²⁻¹⁴ (designated as 'RORCI' in this article); and (v) the method using the 95%CI of PRR (designated as 'PRRCI').¹⁴ It may be noted that the GPS is the prototype of the multi-item GPS (MGPS) currently used in the US Food and Drug Administration (FDA) and both the GPS and MGPS are sometimes mentioned as the 'Empirical Bayes Screening'.^{8,15}

The basic idea behind all of the five data mining methodologies examined in this study is similar. In the GPS the baseline (independence) frequencies or expected counts of reports for the specific drug-ADR combination are estimated by assuming that these two variables are independent. The expected count is compared with the observed count of reports on a particular drug-ADR combination where the observed count is assumed to be a draw from a Poisson distribution.⁵ In the BCPNN, the overall probability (prior probability) that a specific ADR is expected to be on a report is compared with the conditional probability (posterior probability) of that particular ADR being present given the information that a specific drug is actually listed on it.^{10,11} Recently, Gould¹⁶ described the BCPNN and GPS in common terms as two Bayesian methods and showed that the information

component (IC) used in the BCPNN can be expressed as the logarithm to the base 2 of the ratio of the observed to expected counts of reports. The same logic also applies to the PRR used in the signalling criteria for the MCA and PRRCI and the ROR used in the RORCI where the expected ratio and odds, respectively, for a specific ADR is estimated using all of the available information (excluding that for the drug under investigation) and then compared with the observed ratio and odds for the drug of interest.^{9,12-14}

Despite these similarities, the combinations illuminated as a possible signal in one method may differ from those by another method. In 2002, van Puijenbroek *et al.*¹⁴ published an article where their method (RORCI) is compared with the BCPNN and several other methods. However, the GPS, one of the major methods developed by the U.S. FDA,⁵⁻⁸ is not evaluated in the article. Similarly, the MCA, another major method is also not included in the comparison, although the relevant method using the 95%CI for the PRRCI was evaluated.¹⁴

In this study, possible signals detected by the five data mining methods including the BCPNN, GPS and MCA are evaluated. To evaluate the pairwise agreement between methods, we used the concordance measure kappa.¹⁷ Japanese ADR data which are available on the Worldwide Web and can be accessed by researchers outside the national centre were used as an example.

METHODS

Japanese ADR reports used in this article were kindly provided by the Safety Division, Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) in December 2001. They are essentially the same as those open to the public on the Web site (<http://www.pharmasys.gr.jp/>) at that time and give the list for the counts of reports on various drug-ADR combinations sent to the Japanese spontaneous reporting system (SRS) in each year between 1998 and 2000. In the list, ADR terms are given as a preferred term (PT) of the Medical Dictionary for Regulatory Affairs (MedDRA) Version 4.0. For a few selected cases, the detailed information such as age, gender and clinical course is available on the Web. However, for the majority of cases, the information is available only on the drug name, ADR, counts of drug-ADR pairs and year of the report. In the available data, one primary suspected drug is assigned to each ADR. If one report includes two ADRs that occurred in one patient, they are shown as two separate drug-ADR pairs in the list. There is no way of identifying which two drug-ADR pairs are reported for one patient from the available data.

The data include a total count of 109 207 drug-ADR pairs on one of 38 731 drug-ADR combinations of 1461 drugs and 1668 PTs (ADRs). The average count of drug-ADR pairs per one drug-ADR combination is 2.8.

Five data mining methods, the GPS, MCA, BCPNN, RORCI and PRRCI were compared with one another. The FDA previously used the GPS that was the method to analyse large sparse two-dimensional tables. The FDA, however, currently uses the MGPS which has been developed by extending the GPS to compute signal scores for pairs and higher-order combinations of drugs and ADRs (e.g. triplets such as two drugs plus an ADR, or a quadruplet such as a drug plus three ADRs).^{7,8} We have chosen to use the GPS program in this study because of several reasons. First, the GPS program is available in the public domain (<ftp://ftp.research.att.com/dist/gps/> accessed 2004 January). In addition, some of the other methods such as the BCPNN and MCA do not, at least in the current form, handle the higher-order drug-ADR combinations. When the data of drug-event pairs are analysed by MGPS the results are similar to, though not exactly the same as, those analysed by GPS (DuMouchel, personal communication). In GPS the baseline (independence) frequencies are calculated assuming that the drug-event combinations are independent whereas the method in MGPS focuses on the total number of reports, not the total number of combinations (DuMouchel, personal communication). The MGPS cannot be applied to the data used in this study since there is no means of knowing which two drug-ADR pairs are reported for one patient. When the GPS was used, the data were classified into three strata divided according to the year of report (i.e. one of 1998, 1999 and 2000) and the five parameter values characterising the model were estimated by using GPS.exe. We used the 5-parameter model rather than the 3-parameter model both of which are available in GPS.exe because the use of the former model is recommended except when this model did not converge in a document attached to GPS.exe. Using GPS.exe, we calculated the baseline frequencies or expected counts of pairs for each of the drug-ADR combinations (E), relative report ratio (RR) defined as $RR = N/E$ where N is the count of observed drug-ADR pairs, and EBGM which may be interpreted as the value 'shrunk' from RR. Using the estimates of α_1 , α_2 , β_1 , β_2 and P in the 5-parameter model, the values of EB05 (signal score), i.e. the lower 1-sided 95% confidence limit of EBGM,⁷ which was introduced for the first time by DuMouchel and Pregibon⁸ were calculated for each drug-ADR combination. The criterion $EB05 > 2$ was used to

detect a possible signal. The stratification was used only for the GPS but not for other methods. This is because the user of the GPS program is always requested to specify the strata to run the program while the specification of the strata is not, at least explicitly, requested when other methods are used.

The values for the IC and its variance used in the BCPNN in the WHO UMC were calculated according to Orre *et al.*¹¹ The criterion $IC-2SD > 0$ was used to detect a possible signal. The calculation for IC should ideally use the number or reports as the denominator, i.e. 'C' defined as 'the total number of reports in the database' in the article by Bate *et al.*,¹⁰ rather than the total count of drug-ADR pairs. However, we used the latter because the total number of reports was not available in this study.

The method of the MCA uses the criteria consisting of (i) $PRR \geq 2$, (ii) $a \geq 3$ (a is the count of pairs of the drug-ADR combination, Figure 1) and (iii) $\chi^2 \geq 4$ to detect a possible signal.⁹

The method of the RORCI employed in the Netherlands Pharmacovigilance Foundation Lareb uses the criterion of $ROR-1.96SE > 1$.¹²⁻¹⁴ In addition, the method of PRRCI using the criterion of $PRR-1.96SE > 1$ shown in the article by van Puijenbroek *et al.*¹⁴ is also evaluated in this study.

For many drug-ADR combinations, the count of reported drug-ADR pairs is small. For example, of the 38 731 drug-ADR combinations obtained in the Japanese SRS between 1998 and 2000, the count of pairs of the drug-ADR combination ('a' in Figure 1) is equal to 1 for 25 106 (65%) combinations and 2 for 6214 (16%) combinations. It is generally agreed that more than a single report is required to generate a signal.¹ In the method of the MCA, the criterion ' $a \geq 3$ ' is included explicitly as one of the signalling criteria to detect a possible signal.⁹ To address the problems associated with the small counts of drug-ADR pairs, the fraction of drug-ADR combinations satisfying the signalling criterion is estimated by dividing the data into subgroups where 'a' (Figure 1) is equal to 1, 2, 3, 4,

	Combinations with the suspected ADR	Combinations without the suspected ADR
Combinations with the suspected drug	a	b
Combinations without the suspected drug	c	d

Figure 1. Two-by-two table for the combination of drug and adverse drug reaction (ADR)