

5 and more than 5. For some methods, a signalling criterion cannot be calculated for certain drug-ADR combinations. For example, it is impossible to estimate the PRR and its standard error (SE), when $b=0$ (Figure 1) or when no other ADRs are reported for that drug in question. Similarly, SE of the ROR cannot be calculated if one of the values for 'b', 'c' and 'd' in Figure 1 is zero (see Appendix of the article by van Puijenbroek *et al.*¹⁴ for the formulas for those quantities).

To evaluate the pairwise agreement between the five methods, the concordance measure kappa, proportionate agreement for positive rating (P_{pos}) and proportionate agreement for negative rating (P_{neg}) are estimated. The concordance measure kappa forms a ratio that adjusts the observed proportion of agreement (P_o) for what might be expected from chance alone (P_e) and is defined as:¹⁷

$$\text{kappa} = (P_o - P_e) / (1 - P_e)$$

where P_o and P_e are defined using symbols in Figure 2 as:

$$P_o = (N_{yy} + N_{nn}) / N_{..}$$

$$P_e = (N_{y.} / N_{..}) (N_{.y} / N_{..}) + (N_{n.} / N_{..}) (N_{.n} / N_{..})$$

Kappa ranges between -1 and 1; when the observed agreement is perfect or $P_o = 1$ then kappa = 1, when the observed agreement is the same as that expected or $P_o = P_e$ then kappa = 0, and when $N_{yy} = N_{nn} = 0$ and $N_{yn} = N_{ny} = N_{..}/2$ then kappa = -1.

The other two measures are defined, respectively, as:

$$P_{\text{pos}} = 2N_{yy} / (N_{y.} + N_{.y})$$

and

$$P_{\text{neg}} = 2N_{nn} / (N_{n.} + N_{.n})$$

Those quantities were employed because no single method is considered to be a 'gold-standard' and the use of kappa, P_{pos} and P_{neg} in combination may be

		Criterion B		
		Yes	No	Total
Criterion A	Yes	N_{yy}	N_{yn}	$N_{y.}$
	No	N_{ny}	N_{nn}	$N_{.n}$
	Total	$N_{.y}$	$N_{.n}$	$N_{..}$

Figure 2. Agreement between two criteria

preferable in this case.¹⁷ This evaluation was performed based on all 38 731 drug-ADR combinations. Combinations for which a certain signalling criterion could not be evaluated (i.e. when $b=0$ for the MCA and PRRCI, and when $b=0$, $c=0$ or $d=0$ for the RORCI) were considered as non-signals with that criterion.

In the article by van Puijenbroek *et al.*,¹⁴ sensitivity, specificity, positive and negative predictive value were evaluated using the BCPNN as a comparator because the BCPNN was tested for performance for signal determination against standard literature source on a retrospective basis.¹⁸ In this article, we evaluated the agreement between the BCPNN and GPS and that between the BCPNN and MCA using these measures to conform with those of van Puijenbroek *et al.*,¹⁴ though none of the signalling criteria is generally considered to be superior to the others. According to van Puijenbroek *et al.*,¹⁴ in the evaluation of these measures, the combinations are excluded when the signalling criterion cannot be calculated.

For the GPS, the data presented in this article are those obtained with stratification unless otherwise specified. However, to evaluate the effect of stratification in the GPS, possible signals found by the method and relevant measures were also estimated without stratification (i.e. by assuming that all the reports were in a single stratum). Where appropriate, the data with and without stratification were compared using the McNemar test and Wilcoxon signed-ranks test.

RESULTS

Table 1 shows the fraction of the drug-ADR combinations for which the signalling criteria are satisfied. The drug-ADR combinations are divided into subgroups where the count of pairs of the drug-ADR combination 'a' (Figure 1) is equal to 1, 2, 3, 4, 5 and more than 5. The number of combinations for which no signalling criterion can be calculated is also presented. With the MCA and BCPNN, no possible signal was detected for any of a total of 31 320 (81%) drug-ADR combinations where 'a' is equal to 1 or 2. For the MCA, this is simply because the condition ' $a \geq 3$ ' is included in the signalling criteria. For the BCPNN, no drug-ADR combinations satisfy the criterion $IC-2SD > 0$ when 'a' is equal to 1 or 2. Similarly, for the GPS, when 'a' is equal to 1, the maximum EB05 is 0.389 and no drug-ADR combinations meet the criterion $EB05 > 2$ but a possible signal is detected for 7.5% of 6214 combinations where 'a' is equal to 2. However, for the RORCI and PRRCI, more than half of drug-event combinations meet the

Table 1. Drug-adverse drug reaction (ADR) combinations detected as a possible signal in five signal detection methods

	Number (%) of combinations						
Method possible signal Y/N	a* = 1	a = 2	a = 3	a = 4	a = 5	a > 5	Total
Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) (IC-2SD > 0)							
Y	0 (0)	0 (0)	956 (37.5)	721 (52.2)	481 (57.7)	1783 (67.4)	3941 (10.2)
N	25 106 (100)	6214 (100)	1593 (62.5)	660 (47.8)	353 (42.3)	864 (32.6)	34 790 (89.8)
N (no criterion)**	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gamma Poisson Shrinker (GPS) (EB05 > 2)							
Y	0 (0)	464 (7.5)	451 (17.7)	366 (26.5)	256 (30.7)	1127 (42.6)	2664 (6.9)
N	25 106 (100)	5750 (92.5)	2098 (82.3)	1015 (73.5)	578 (69.3)	1520 (57.4)	36 067 (93.1)
N (no criterion)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Medicines Control Agency (MCA) (PRR ≥ 2, a ≥ 3, $\chi^2 \geq 4$)							
Y	0 (0)	0 (0)	1330 (52.2)	793 (57.4)	514 (61.6)	1727 (65.2)	4364 (11.3)
N	24 792 (98.7)	6175 (99.4)	1210 (47.5)	586 (42.4)	320 (38.4)	918 (34.7)	34 001 (87.8)
N (no criterion)	314 (1.3)	39 (0.6)	9 (0.4)	2 (0.1)	0 (0)	2 (0.1)	366 (0.9)
PRRCI (PRR-1.96SE > 1)							
Y	13 196 (52.6)	3533 (56.9)	1472 (57.7)	863 (62.5)	550 (65.9)	1872 (70.7)	21 486 (55.5)
N	11 596 (46.2)	2642 (42.5)	1068 (41.9)	516 (37.4)	284 (34.1)	773 (29.2)	16 879 (43.6)
N (no criterion)	314 (1.3)	39 (0.6)	9 (0.4)	2 (0.1)	0 (0)	2 (0.1)	366 (0.9)
RORCI (ROR-1.96SE > 1)							
Y	12 923 (51.5)	3494 (56.2)	1468 (57.6)	854 (61.8)	550 (65.9)	1871 (70.7)	21 160 (54.6)
N	11 709 (46.6)	2667 (42.9)	1071 (42.0)	525 (38.0)	284 (34.1)	774 (29.2)	17 030 (44.0)
N (no criterion)	474 (1.9)	53 (0.9)	10 (0.4)	2 (0.1)	0 (0)	2 (0.1)	541 (1.4)
Total	25 106 (100)	6214 (100)	2549 (100)	1381 (100)	834 (100)	2647 (100)	38 731 (100)

*a is the count of drug-ADR pairs.

**No possible signal is generated as the signalling criteria cannot be calculated.

criteria ROR-1.96SE > 1 and PRR-1.96SE > 1 when 'a' is equal to 1 and 2. When 'a' is equal to 4 or greater, more than half of the combinations satisfy the signalling criteria with all of the methods except for the GPS where less than half of the combinations meet the criterion EB05 > 2. Another feature characterising the GPS is that the fraction of all of the 38 731 drug-ADR combinations satisfying the signalling criterion is 6.9% which is the smallest among the five methods.

Table 2 shows the values of kappa, P_{pos} and P_{neg} between two of the five methods. The agreement between the RORCI and PRRCI is the highest (kappa = 0.983) followed by that between the MCA and BCPNN (kappa = 0.919). The value of kappa between the GPS and MCA and that between the GPS and BCPNN are around 0.6. Otherwise, the values of kappa are less than 0.2.

Table 3 shows the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value evaluated using the BCPNN as a comparator. When assessed by these measures, the agreement of the BCPNN with RORCI (using the criterion ROR-1.96SE > 1) and that with the PRRCI (using the criterion PRR-1.96SE > 1) are good when 'a' ≥ 4. This is similar to the results presented in the article by van Puijenbroek *et al.*¹⁴ The agreement of the

BCPNN with MCA (PRR ≥ 2, 'a' ≥ 3, $\chi^2 \geq 4$) is also good. However, sensitivity and negative predictive value are around 0.6 for the GPS (EB05 > 2) when 'a' ≥ 4.

Table 2. Kappa and proportionate agreement for positive rating (P_{pos}) and that for negative rating (P_{neg}) between five methods

GPS	MCA	PRRCI	RORCI	(ROR-1.96SE > 1)
BCPNN (IC-2SD > 0)				
Kappa	0.633	0.919	0.166	0.172
P_{pos}	0.663	0.928	0.310	0.314
P_{neg}	0.969	0.991	0.663	0.671
GPS (EB05 > 2)				
Kappa		0.587	0.107	0.110
P_{pos}		0.622	0.217	0.219
P_{neg}		0.962	0.645	0.653
MCA (PRR ≥ 2, a ≥ 3, $\chi^2 \geq 4$)				
Kappa			0.185	0.191
P_{pos}			0.338	0.342
P_{neg}			0.668	0.677
PRRCI (PRR-1.96SE > 1)				
Kappa				0.983
P_{pos}				0.992
P_{neg}				0.991

Table 3. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values in comparison with the criterion used in BCPNN (IC-2SD > 0)

Test	Count of drug-ADR pairs	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Percentage calculated
ROR-1.96SE > 1	$a \geq 2$	1.00	0.55	0.48	1.00	99.5
	$a \geq 3$	1.00	0.77	0.83	1.00	99.8
	$a \geq 4$	1.00	0.84	0.91	1.00	99.9
	$a \geq 6$	1.00	0.90	0.95	1.00	99.9
PRR-1.96SE > 1	$a \geq 2$	1.00	0.55	0.47	1.00	99.6
	$a \geq 3$	1.00	0.76	0.83	1.00	99.8
	$a \geq 4$	1.00	0.84	0.91	1.00	99.9
	$a \geq 6$	1.00	0.89	0.95	1.00	99.9
PRR ≥ 2 , $a \geq 3$, $\chi^2 \geq 4$	$a \geq 2$	0.98	0.85	0.88	0.97	54.3
	$a \geq 3$	0.98	0.85	0.88	0.97	99.8
	$a \geq 4$	0.97	0.93	0.95	0.95	99.9
	$a \geq 6$	0.95	0.97	0.91	0.91	99.9
EB05 > 2	$a \geq 2$	0.56	0.95	0.82	0.84	100.0
	$a \geq 3$	0.56	1.00	1.00	0.66	100.0
	$a \geq 4$	0.59	1.00	1.00	0.60	100.0
	$a \geq 6$	0.63	1.00	1.00	0.57	100.0

Table 4. Comparison of possible signals detected by GPS and relevant measures with and without stratification for 38 731 drug-ADR combinations

	Without stratification	With stratification	<i>p</i>
N (%) of combinations with EB05 > 2	2752 (7.1%)	2664 (6.9%)	<0.001*
Average value of E (expected count)	1.417	1.429	<0.001**
Average value of N - E (observed - expected count)	1.403	1.391	<0.001**
Average RR (observed/expected count)	101.4	91.1	<0.001**
Average EBGM	4.70	4.49	<0.001**
Average EB05	1.29	1.23	<0.001**

*McNemar test.

**Wilcoxon signed-ranks test.

In Table 4, the possible signals detected by the GPS and relevant measures with stratification are compared with those without stratification. One hundred thirty eight possible signals without stratification are not detected as a possible signal with stratification while 50 non-signals without stratification are recognised as a possible signal with stratification. When using the notation in Figure 2 where Criterion A is regarded as the GPS with stratification and Criterion B as the GPS without stratification, $N_{yy} = 2614$, $N_{yn} = 50$, $N_{ny} = 138$ and $N_{nn} = 35 929$ and the difference between N_{yn} and N_{ny} is significant when tested by the McNemar test ($p < 0.001$). The number of drug-ADR combinations detected as a possible signal with stratification ($N_{y.}$) is equal to 2664 and that without stratification ($N_{.y}$) is equal to 2752 and the fraction signalled with stratification (6.9%) is smaller than that without stratification (7.1%). The difference between the measures such as the expected count of drug-ADR

pairs (E), the difference between the observed and expected counts ($N - E$), RR, EBGM and EB05 between the datasets with and without stratification was also statistically significant (Wilcoxon signed-ranks test) as shown in Table 4.

DISCUSSION

In this study, we have evaluated the agreement between the five methods for detecting possible signals from spontaneous reports on suspected ADRs. Four of these methodologies are developed and used in one of the national centres and WHO UMC where ADR reports are collected and studied. Although the FDA now uses MGPS, we believe that the results obtained in this study by the GPS are relevant because the MGPS has been developed by extending GPS to compute signal scores for higher-order combinations.⁸ In addition, the finding in this study that a possible

signal is detected for 6.9% of 38 731 drug-ADR combinations while the total count of drug-ADR pairs is 109 207 (Table 1) is compatible with that obtained by the MGPS. According to Szarfman,¹⁷ the total number of drug-ADR pairs in the FDA increased from 5000 in 1969 to 10.4 million in 2000. When the MGPS is used, the proportion of possible signals was around 10% between 1969 and 1975, and decreased to 3.4% in 2000.

The effect of stratification on the results of the GPS is shown in Table 4. The distribution of the count of drug-ADR pairs between strata are, in general, subject to random errors. The baseline frequencies or expected counts (E) without stratification were not uniformly smaller than those with stratification. Similarly, the difference between the observed and expected counts ($N - E$), RR (observed/expected), EBGM and EB05 without stratification were not uniformly larger than those with stratification. However, the average differences of E, $N - E$, RR, EBGM and EB05 with and without stratification were statistically significant (Table 4). Similarly, the difference between 138 and 50 discordant pairs (N_{ny} and N_{yn}) was also significant.

The variable that can be used for stratification in this study is the year of report only and it has just three values (i.e. 1998, 1999 and 2000) and the difference between the fraction detected as a possible signal with stratification (6.9%) and that without stratification (7.1%) is small. Within this limitation, however, the effect of stratification may be summarised as follows. The difference between the observed and expected counts of drug-ADR pairs ($N - E$) without stratification may be partitioned into the two components; i.e. one due to the difference between the observed and expected counts within the individual stratum and the other component due to the uneven distribution of the drug and ADR between strata. The stratification may remove the latter component. Hence, the average difference between the observed and expected counts with stratification (1.391) was significantly smaller than that without stratification (1.403) as shown in Table 4. The average RR, EBGM and EB05 (signal score) were also decreased and hence the fraction detected as a possible signal was decreased by stratification. However, the issue may be examined further using larger sets of data with more stratification variables.

The methodologies to detect possible signals are in principle similar to each other.^{15,16} However, the similarity of methods in terms of basic ideas does not necessarily mean the pattern of possible signals is the same between the signalling methods. As shown in Table 1, the proportion of possible signals in the drug-ADR combinations is different among the five

methods. The agreement is not good between the MCA and PRRCI (kappa is less than 0.2, Table 2) where the same disproportionality measure (the PRR) is used, while the agreement is excellent between the BCPNN and MCA (kappa is greater than 0.9, Table 2) where the signalling criteria are substantially different (the criterion of $IC-2SD > 0$ vs. the combination of $PRR \geq 2$, ' a ' ≥ 3 and $\chi^2 \geq 4$). The dissimilarity of the pattern may not decrease when the cut-off level is simply changed. For example as shown in Table 1, 6.9% of the drug-ADR pairs were found as a possible signal with the GPS, which was the smallest among the five methods. If a less strict signalling criterion, e.g. $EB05 > 1.3$ were used in the GPS instead of the criterion $EB05 > 2.0$, the number of possible signals detected would increase from 2664 (6.9%) to 4077 (10.5%). The number of possible signals would therefore be similar to that with the MCA (4364 or 11.3%) and the BCPNN (3941 or 10.2%) as shown in Table 1. However, with the criterion $EB05 > 1.3$, the number of possible signals for the drug-ADR pairs where the count ' a ' is equal to 2 would increase from 464 (7.5%) to 865 (13.9%) while no possible signals are detected for those pairs where ' a ' = 2 with the MCA and BCPNN (Table 1). Therefore, a less strict criterion for the GPS tends to magnify the discrepancy of the pattern of possible signals between the methods. However, the issue may be further examined using different datasets. It is difficult to fully discuss similarities and dissimilarities between various signalling methodologies by using one small dataset examined in this study.

In summary, we examined the pattern of possible signals detected by alternative methodologies. The drug-ADR combinations detected as a possible signal vary between methodologies particularly when the count of drug-ADR pairs is 1 or 2.

KEY POINTS

- Several methodologies for detecting a possible signal from spontaneous reports on ADRs are used in the national centres and WHO UMC.
- Five major methodologies are compared with one another to examine the similarities and dissimilarities of the pattern of possible signals detected.
- The drug-ADR combinations detected as a possible signal vary between methodologies particularly when the count of drug-ADR pairs is 1 or 2.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was conducted under a grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare as a Health Sciences Research Project ('A study on logical structure and relevant information technology on important signal generation from spontaneous reports' 2001.4–2002.3).

REFERENCES

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions diagnosis, and management. *Lancet* 2000; **356**: 1255–1259.
2. Finney DJ. Systematic signalling of adverse reactions to drugs. *Meth Inf Med* 1974; **13**: 1–10.
3. Heeley E, Wilton LV, Shakir SAW. Automated signal generation in prescription-event monitoring. *Drug Saf* 2002; **25**: 423–432.
4. Strom BL. How should one perform pharmacoepidemiology studies? Choosing among the available alternatives. In *Pharmacoepidemiology*, 3rd edn, Wiley: Chichester, 2000; 401–413.
5. DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system. *Am Statist* 1999; **53**: 177–190.
6. O'Neill RT, Szarfman A. Some US Food and Drug Administration perspectives on data mining for pediatric safety assessment. *Curr Ther Res* 2001; **62**: 650–663.
7. Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems for efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf* 2002; **25**: 381–392.
8. DuMouchel W, Pregibon D. Empirical Bayes screening for multi-item associations. In *KDD-2001: Proceedings of the Seventh ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, August 26–29, 2001, San Francisco, CA, Provost F, Srikant R (eds). The Association for Computing Machinery: New York, NY, 2001; 67–76.
9. Evans SJW, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2001; **10**: 483–486.
10. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; **54**: 315–321.
11. Orre R, Lansner A, Bate A, Lindquist M. Bayesian neural networks with confidence estimation applied to data mining. *Comput Statist Data Anal* 2000; **34**: 473–493.
12. van Puijenbroek EP, Egberts ACG, Meyboom RHB, Leufkens HGM. Signalling possible drug–drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of oral contraceptives and itraconazole. *Br J Clin Pharmacol* 1999; **47**: 689–693.
13. van Puijenbroek EP, Egberts AC, Heerdink ER, Leufkens HGM. Detecting drug–drug interactions using a database for spontaneous adverse drug reactions: an example with diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; **56**: 733–738.
14. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2002; **11**: 3–10.
15. Hauben M, Zhou X. Quantitative methods in pharmacovigilance: focus on signal detection. *Drug Saf* 2003; **26**: 159–186.
16. Gould AL. Practical pharmacovigilance analysis strategies. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 2003; **12**: 559–574.
17. Feinstein AR. Evaluating concordances. In *Principles of Medical Statistics*. Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, 2002; 407–436.
18. Lindquist M, Stahl M, Bate A, Edwards IR, Meyboom RHB. A retrospective evaluation of a data mining approach to aid finding new adverse drug reactions signals in the WHO international database. *Drug Saf* 2000; **23**: 533–542.

電子カルテと遠隔医療

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

特任助教授 小出 大介

1. はじめに

今日、様々な分野で IT (Information Technology = 情報技術) が活用されてきているが、特に医療分野への IT の導入は国を挙げて力を入れている。例えば医療は、内閣の高度情報通信ネットワーク社会推進戦略本部 (IT 戦略本部) が 2003 年に発表した e-Japan 戦略 II 及び重点計画 2003 の先導的取り組み 7 分野の 1 つに取り上げられた。そこでは表のように「患者基盤の医療体制の整備」、「医療機関の経営効率と医療サービスの向上」と大きく 2 つのテーマが挙げられている。今回はこの中から電子カルテと遠隔医療に関して紹介する。

表 e-Japan 重点計画における医療分野の内容

患者基盤の医療体制の整備
○保健医療分野における認証基盤の開発・整備及び電子カルテのネットワーク転送などの容認 (2005年まで) ○電子カルテの普及促進・高度化 (2006年まで) ○医療機関の機能評価及び医療情報のデータベース化 (2003年度以降引き続き)
医療機関の経営効率と医療サービスの向上
○レセプト電算化の普及促進及びオンライン請求の開始 (2004年度) ○オーダーリングシステムの導入 (2003年) ○診療ガイドライン等のデータベース化 (2003年度) ○遠隔医療のシステム整備支援

2. 電子カルテとは

電子カルテという言葉は、1980 年代半ばから頻繁に使われるようになったが、当時は今のようネットワーク環境はなく、ただパソコンを使って診療情報を紙のカルテ (正確には診療録) に印字するだけのものに過ぎなかった。電子カルテを文字通りに解釈して「カルテに書いていた診療情報を、電子的に記録し、保存したもの」としては、あまりにも皮相的な見方にしか過ぎない。日本医療情報学会では電子カルテについての定義を次のように大きく 2 つ挙げている。1 つは「ペーパーレス電子カルテ」といわれる診療録の全ての情報種を電子的に記録したものと、もう 1 つは「通常型電子カルテ」といわれる全部ではないが主たる情報種を電子的に記録したもの、という両者を電子カルテとみなすことにしている。要はペーパーレスであるか否かが重要なのではなく、患者への説明などで紙カルテに比べて電子カルテでは大幅に向上することが期待されている。

このように電子カルテの意義としては、(1) ペーパーレスによる効率化 (紙、スペース、搬送・整理のための労力の削減)、(2) 情報の多目的利用 (各種証明書や教育・研究・経営分析への利用な



ど)、(3) 診療支援 (誤った医療行為への警告など)、(4) 情報共有による協力体制の促進 (医療従事者間、医療機関同士)、(5) 診療情報開示 (患者への説明) などが挙げられる。そもそも字が読みやすいということも大きなメリットである。

かつては電子カルテを紙のカルテに置き換えて正式なものと認められるかについて、議論があったが、1999 年に厚生省 (現：厚生労働省) から出された通知により、真正性、見読性、保存性の 3 条件を満たせば、紙の診療録を無くして診療情報などを電子媒体に記録しても良いということになった。この 3 条件を補足説明すると、真正性とは、故意または過失による不正な入力、書き換え、消去などを防ぐこと、また、その診療録の責任の所在を明確にすることを意味する。この点は特に医療事故の発生時などに、カルテの改ざんがないか、誰が記入したものなのかを明らかにする上でも重要である。見読性は、電子媒体内の情報が変更されことなく紙などに表示したり、誰にでも普通に読める状態にできることを意味する。保存性は、

紙のカルテ同様、法令期間内 (カルテは 5 年間) 問題なく保存できることである。

電子カルテの普及率は、2002 年の厚生労働省の調査 (図 1) によれば、一般病院 8,023 施設における導入割合は 106 病院 (1.3 %) (導入予定を入れても 999 病院 (12.4 %))、診療所では 2,417 施設 (2.6 %) (同 5,024 施設 (5.3 %)) であり、緒にいたばかりという状況であるが、2001 年末に厚生労働省が発表した「保健医療分野の情報化にむけてのグランドデザイン」では、2006 年度までに電子カルテを全国の 400 床以上の病院 6 割以上および全診療所の 6 割以上に普及させるという目標が示されている。既に今日においても 1 医療機関を超えて地域まで網羅した地域医療ネットワークタイプの電子カルテも誕生してきている (図 2)。

3. 遠隔医療とは

我が国の遠隔医療の歴史は、1971 年に山間へき地への医療供給を目的に仮設された CCTV および

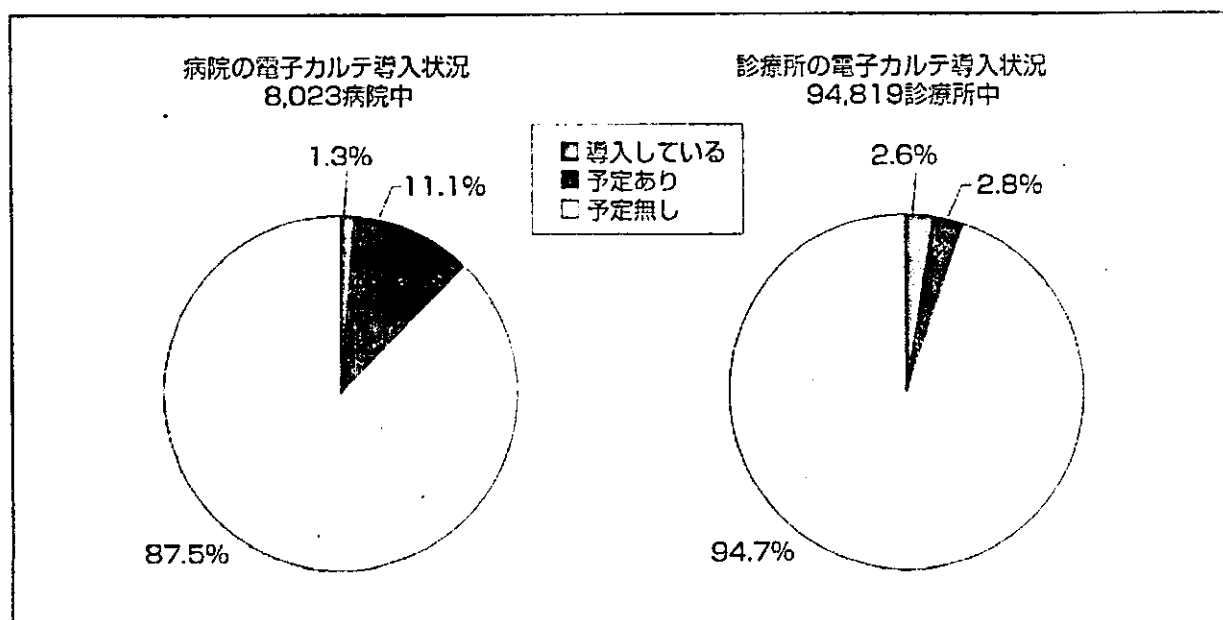
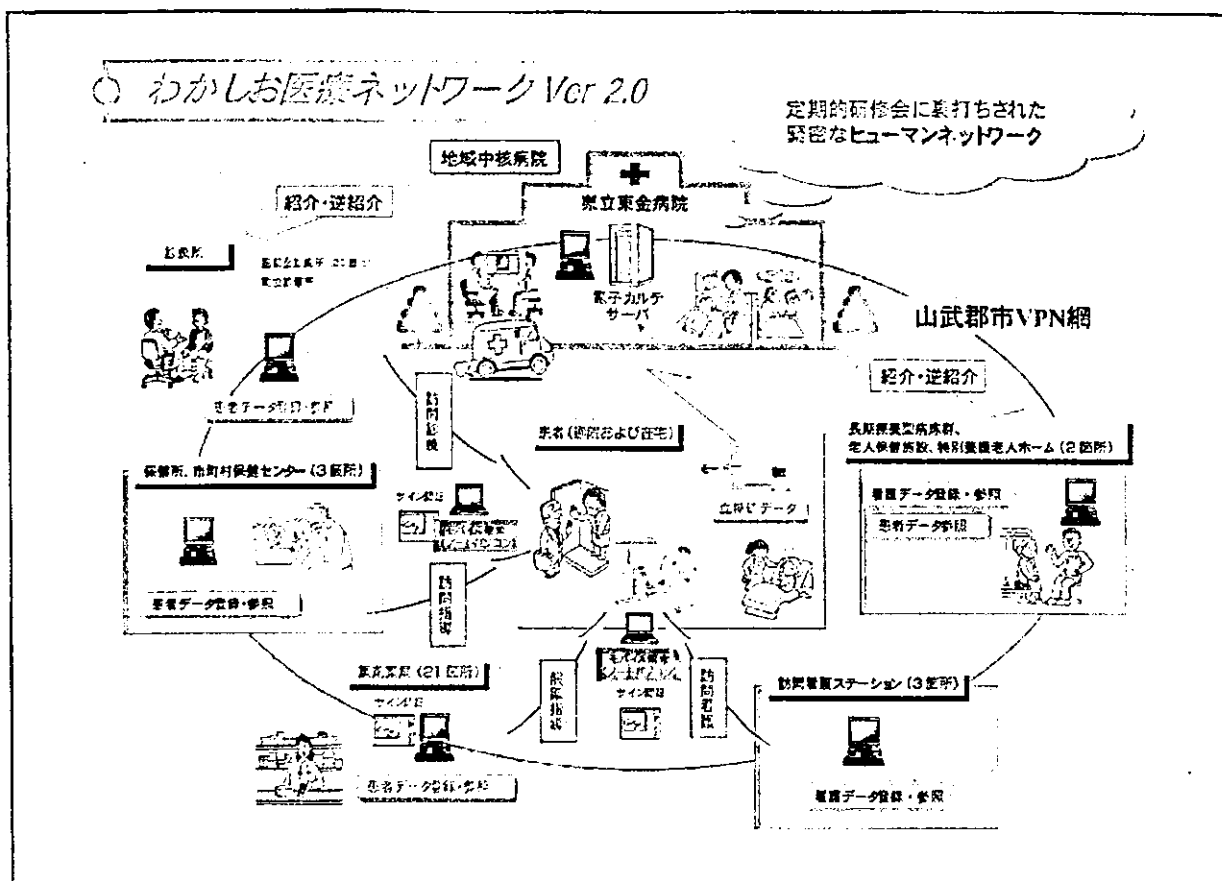


図 1 医療機関の電子カルテ導入状況 (厚生労働省の調査より)



電話線による実験が初めとされ、現在では様々な所で、各種の伝送路（公衆回線電話線、専用線、CATV、マイクロ波、通信衛星など）を利用して、また圧縮技術の向上やハイビジョンの導入などにより高画質で伝送可能となっている。遠隔医療が適用される対象としては、患者や医師などの映像や音声の伝送や検査情報（内視鏡や超音波画像、X線画像、病理組織像、生理検査（心電図など）や生化学検査（血液検査など）のデータ）であり、遠用される状況としては、(1) 医療機関と医療機関（医師と専門医）、(2) 医療機関と医師のいない医療関連機関、(3) 医療機関と家庭、(4) 医師以外の医療専門職（看護師等）と家庭が挙げられる。遠隔医療には、(1) 医療の地域格差の解消、(2)

かつて遠隔医療は医師法第 20 条（無診察診療の禁止）に抵触するのではないかとの議論があったが、1997 年 12 月に厚生省（現：厚生労働省）から初診および急性期の疾患を原則として除いた上で認めるという規制緩和を進める通知が出され、現在ではテレパソロジー（遠隔病理診断）などは診療報酬の対象となっている（図 3）。

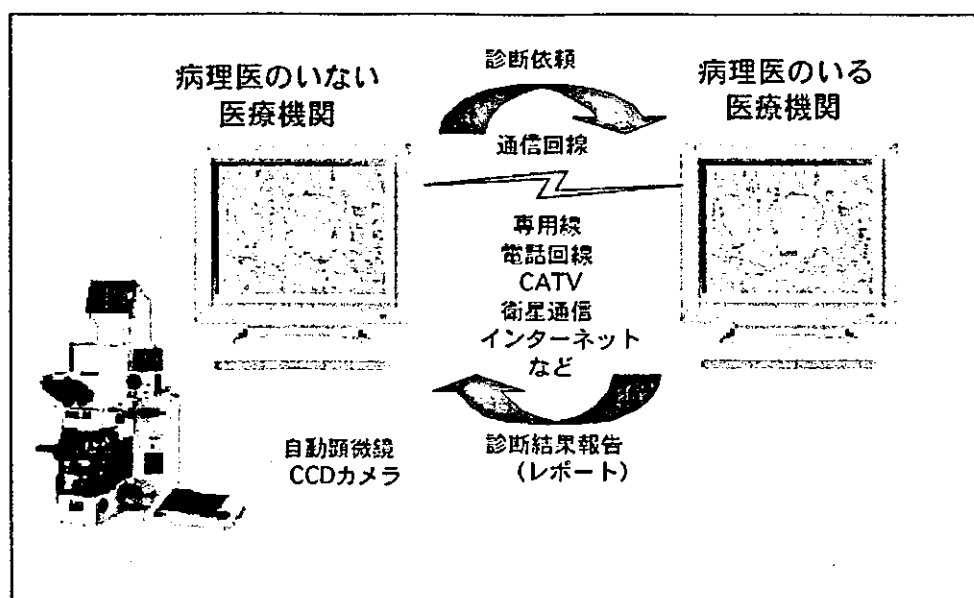


図3 テレパソロジー（遠隔病理診断）の例

4. 今後の課題

電子カルテや遠隔医療の導入により、医療の向上が期待されているわけであるが、今後のさらなる普及のためには乗り越えなければならない課題もある。

1つはコンピュータアレルギーの問題であり、かなり今日ではパソコンなど普及しているが、コンピュータに対して苦手意識を持っている医療従事者がいるのも事実である。またデータの入力自体が医療従事者の大きな負担にもなっており、使いやすいシステムの開発が望まれる。

2つめは導入および運用費用の問題である。通常電子カルテの導入は1つのベッドあたり100万円程度とも言われる。近年は既製品（いわゆるパッケージ）の電子カルテというものも出てきて普及とともに単価は下がってきているが、やはり高価と言わざるをえない。

3つめはセキュリティの問題で、システム障害に対する対策と、ユーザ認証、プライバシーとしての個人情報保護がある。ITにより大量の情報が効率よく扱える一方で大量の情報が1度に壊れた

り、漏れたりする危険性も大きくなることから、技術および法的な面との両方から十分な対応を取る必要がある。

最後に標準化の問題があり、これは上記の全ての問題とも関連する。標準化により使い易く、費用も安く、またセキュリティ対応も取りやすくなることが期待できる。画像情報では DICOM (Digital imaging and communications medicine) という国際規格が存在し、異なるメーカーの画像診断装置でも相互情報交換が可能となった。さらに画像以外についても ISO (International Organization for Standardization= 国際標準化機構) において、TC 215 という医療情報分野の標準化を取り決めるグループが作業を進めている。

小出 大介 (こいで だいすけ)

平成8年3月東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。平成8年4月東京大学医学部薬理学講座助手、平成9年7月ハーバード医科大学院外科学治療予防医学講座フェロー、平成11年2月東京大学医学部附属病院中央医療情報部助手、平成13年4月国際医療福祉大学医療福祉学部医療経営管理学科助教授を経て、平成15年2月より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特任助教授

行政への第一報告が販売・製造中止に至った 健康食品「糖滋源」の低血糖障害症例

真野泰成^{1,2,5}, 金田 学⁴, 西上 潤², 打和壽子², 古川裕之³

井野秀一⁴, 岡田俊英⁴, 馬淵 宏⁴, 宮本謙一^{*1,2,3}

金沢大学大学院自然科学研究科生命科学専攻^{*1}, 金沢大学医学部附属病院薬剤部²

金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター³, 内科⁴, 独立行政法人国立病院機構医王病院薬剤科⁵

First Case Report on Reducing the Blood Glucose Level Using a Healthfood 「Tohjigen」 to The Prefectural Administration Office, Resulting in the Discontinuance of its Sale and Production

Yasunari Mano^{1,2,5}, Manabu Kaneda⁴, Jun Nishigami², Hisako Uchiwa², Hiroyuki Furukawa³

Shuichi Ino⁴, Toshihide Okada⁴, Hiroshi Mabuchi⁴, Ken-ichi Miyamoto^{*1,2,3}

Division of Life Sciences, Graduate school of Natural Science and Technology^{*1}

Department of Hospital Pharmacy², Clinical Trial Control Center³, Department of Internal Medicine⁴

School of Medicine, Kanazawa University, National Hospital Organization Iou Hospital⁵

〔受付：2004年7月30日 受理：2004年9月30日〕

金沢大学医学部附属病院では、2003年6月に健康食品「糖滋源」により低血糖障害を生じた77歳男性の症例を経験した。4月より折込み広告を見て「糖滋源」を購入し、服用を開始した。6月11日、顔面紅潮、ろれつが回らなくなり救急部受診。血糖値は感度以下。再検で27mg/dLであった。一方、我々は2002年6月に中国製ダイエット用健康食品「織之素膠囊」による急性肝障害の症例を経験した。記載された生薬成分の調査では原因を突き止めることができず、不当な成分の混入があることを新聞報道後に知り、行政への報告を行った。上記の教訓により、我々は「糖滋源」に対して、迅速に被害状況と血糖を低下させる成分が含有されている可能性を示唆し、行政へ報告した。その後、石川県保健環境センターによる成分分析の結果、「糖滋源」から「グリベンクラミド」が検出され、販売・製造中止に至った。薬剤師の関与により被害を最小限度に食い止めることができたことの意義は大きいと考える。

キーワード—健康食品, 「糖滋源」, 低血糖, 中国製ダイエット用健康食品

緒 言

近年、我が国は生活習慣病に対する懸念や若者のダイエットブーム等により、いわゆる健康食品への関心が高まっている。ハーブの1種であるセント・ジョーンズ・ワートと医薬品との相互作用はよく知られているところであり、免疫抑制剤のタクロリムスやシクロスポリンの服用者では拒絶反応を呈した症例が報告されている^{1,2)}。

また、最近では健康食品そのものによる被害が相次いでいる。2002年7月には中国製ダイエット用健康食品に

よる肝障害の被害は大きな社会問題になり³⁾、それ以後も新聞等で次々に健康食品による健康被害が報道されている(表1)。しかし、それらの被害は、成分表示することなく不正に添加された薬剤によるものもあり、原因を特定することは容易ではない。

我々は2002年6月、中国製健康食品「織之素膠囊」による急性肝障害の1症例を経験した。その症例では、主治医と相談のうえ、入院後すぐに「織之素膠囊」の服用を中止したが、成分表に記載されていた生薬成分の調査では肝障害の原因物質を突き止めることはできなかった。

†石川県金沢市宝町13-1; 13-1, Takaramachi, Kanazawa-shi, Ishikawa, 920-8641 Japan

表1 健康食品による健康被害関連報道と行政側の動きに関する新聞報道* (平成14年10月から1年間の集計)

・健康食品による健康被害報道		・健康食品に対する行政の動き	
2002/10/5	健康茶による劇症肝炎	2002/11/8	危険な健康食品、被害出る前に流通ストップ 厚生労働省が食品衛生法改正案
11/23	イチョウ葉エキスからアレルギー物質検出	2003/2/1	「健康食品」制度化も 厚生労働省検討へ
2003/3/15	健康食品に下剤成分含有	2/7	食品衛生法：改正案を閣議決定、罰金最高1億円に引き上げ
5/2	インドメタシン含有アメで副作用	5/24	改正食品衛生法等成立 「食の問題」規制強化
5/31	健康食品で肝臓障害	5/31	健康食品で肝臓障害 厚生労働省、2製品公表
7/29	精力増強剤にクエン酸シルデナフィル含有	7/23	「危ない食品」東京都公表へ 法の規制外品を対象
8/5	健康食品「アマメシバ」で呼吸器障害	8/29	アマメシバ：健康食品の影響評価を依頼 厚生労働省
8/10	グリベンクラミド含有健康食品による低血糖	8/30	健康食品「アマメシバ」の販売禁止検討/厚生労働省
8/22	未承認やせ薬に向精神薬の成分混入	9/5	健康食品アマメシバ、販売禁止措置へ、食品安全委員会
8/29	中国健康食品に便秘薬含有	9/5	アマメシバ販売禁止 改正食品衛生法適用第1号
9/5	「アマメシバ」新食衛法を初適用し販売禁止へ	9/13	アマメシバ、加工品の販売禁止 厚生労働省

*朝日新聞、読売新聞、毎日新聞の3社

しかし、同様の症例が新聞報道されたことから、本症例も行政へ報告した。

2003年6月、低血糖昏睡で金沢大学医学部附属病院(以下、当院)へ入院した患者が健康食品「糖滋源」を服用していたことから、当該食品に不法な添加物や薬剤の混入を疑い石川県庁へ報告した。これが「糖滋源」による有害事象の行政への第一号報告となり、その結果、低血糖昏睡の原因が解明され販売中止までに至った。本報では、この「糖滋源」による低血糖障害を経験した事例を詳細に報告する。

対象症例

患者 77歳男性

主訴 発汗、顔面紅潮、ろれつが回らなくなる

現病歴 2003年4月中旬より間欠性跛行および糖尿病に対して、折り込みチラシを見て購入した健康食品「糖滋源」を1回1錠、毎食後で服用を開始した。その後6錠分3、9錠分3、12錠分3と服用量を増やし、5月から12錠分3で服用していた。6月3日頃から37℃台の発熱がみられ、食事の摂取が少なくなった。6月5日にろれつが回らなくなり、翌日足元のふらつきに家人が気づき近医受診。脱水と指摘され帰宅。翌6月7日、横になると起き上がれなくなり、6月8日に当院受診。心電図、レントゲン写真撮影したが異常はなかった。6月9日に頭部CT施行したが、異常所見は認められず、帰宅した。6月10日、11時に食事を摂ってから、つじつまの合わないことや繰り返して言う等の症状が認められ、16時半から発汗、顔面紅潮、ろれつが回らなくなり、救急車にて当院救急部受診となった。受診時、血糖値が測定感度以下であったため、低血糖症の診断で6月11日、入院となった。

入院時所見 身長171cm、体重51.0kg、血糖測定感度以下、再測定27mg/dL、体温36.8℃、血圧154/64mmHg、脈拍64/分・整、意識レベル：JCS3

表2 入院時検査所見

血液学的検査		生化学検査	
WBC	11,000/ μ L	TP	6.4g/dL
RBC	319万/ μ L	Alb	3.8g/dL
Hb	10.4g/dL	T-BIL	0.5mg/dL
Ht	30.8%	D-BIL	0.1mg/dL
PLT	21.2万/ μ L	AST	31IU/L
CRP	13.7mg/dL	ALT	26IU/L
免疫血清検査		ALP	151IU/L
HBsAg	(-)	LDH	273IU/L
HCVAb	(-)	ChE	80IU/L
		γ -GTP	21IU/L
		BUN	28mg/dL
		Cr	1.34mg/dL
		UA	5.7mg/dL
		CK	101IU/L
		Na	141mEq/L
		K	3.1mEq/L
		Cl	107mEq/L
		Ca	8.4mg/dL
		P	2.0mg/dL

入院時検査所見 表2に示す。

入院時内服薬 当院循環器内科にて

Rp1) シルニジピン (10mg) 1錠 1×朝食後

ロサルタンカリウム (50mg) 0.5錠 1×朝食後

Rp2) 一硝酸イソソルビド (20mg) 2錠 2×朝、夕食後

Rp3) ニコランジル (5mg) 3錠 3×朝、昼、夕食後
アズレン細粒1.5g 3×朝、昼、夕食後

Rp4) ワルファリンカリウム (1mg) 2錠 1×昼食後

Rp5) プラバスタチンナトリウム (10mg) 1錠 1×夕食後

副作用歴 アレルギー歴 なし

臨床経過 入院後20%ブドウ糖 (20mL) 3Aを静脈注射にて血糖値122mg/dLとなり、低血糖改善、意識回復。低血糖による脳障害は認めなかった。「糖滋源」の服用を中止し、食事療法のみで経過観察したが、血糖は200～300mg/dLとコントロール不良となったため、インスリン強

化療法開始。インスリン中止後、グリメピリド(アマリール®)の内服治療となったが、血糖コントロール不良のため、ペンフィル30R®の2回打ちによるインスリン療法が再度試行された。その後、1日1回、ペンフィル30R®の6単位を朝食前に投与することで血糖コントロールが良好となったことから退院し、近医にて血糖コントロールも含めた加療を続けることとなった。

結 果

1. 因果関係の検討

(1)時間的経緯からの調査

糖尿病は平成8年に指摘。インスリン、経口血糖降下薬の使用はなく、食事療法のみでコントロールしており、外来受診にて血糖値とHbA_{1c}の検査は行っていた。2003年4月頃より「糖滋源」の服用開始。その後増量に伴いHbA_{1c}の値は改善傾向を認めていた(図1)。低血糖昏睡入院後、服用を中止。1週間後血糖値は200~300mg/dLへと上昇した(図2)。

(2)「糖滋源」の成分表示と低血糖原因物質の調査

植物発酵食品、原材料として明日葉、乾燥酵母、山薬、黄精、桔梗根、靈芝、珍珠が表示されていたが、各々の含有量は不明であった(図3)。調査の結果、記載された生薬成分については、本症例のような低血糖昏睡を引き起こす可能性は少ないという薬学的判断に至った。

(3)当該メーカーへの問い合わせ

6月18日、当該メーカーに問い合わせを行った。メーカーによると、「今まで血糖降下を自覚した者はいたが、植物発酵食品の中国伝承的な効果ではないか」また、「低血糖の報告は追跡調査を実施していない」とのこと。さらに、同一成分で販売している「清糖元」分析試験成績書(表3)からは、手掛かりを見出すことはできなかった。パンフレットからは「自然を生きし健康を進化させる」、「天然成分100%の安心できる健康食品」や「大いなる大地の恵みと先人たちの知恵」等のキャッチコピーが書かれていた。原料を中国から輸入していたが、原料がどのような形態で輸入されているか不明であった。

(4)血糖を低下させる成分混入の可能性を示唆

我々は2002年6月、中国製健康食品「織之素膠囊」による急性肝障害を経験した。過去の薬学的経験と時間的経緯、調査の結果から、「糖滋源」には明記された生薬成分以外に血糖を低下させる成分が含有されている可能性があることを疑った。しかし、「織之素膠囊」による肝障害物質が食欲抑制剤「フェンフラミン」の誘導体であったことから、本症例においても誘導体の可能性を考慮し、院内での成分分析は困難であると判断した。なお、漢方

製剤を販売している株式会社ツムラへも6月中旬に問い合わせを行ったが、漢方製剤により低血糖を認めた事例はないとのことであった。さらに、同研究所に成分分析を依頼したが、分析は不可能であるとの返答を得た。

2. 行政への報告と関与

(1)石川県薬事衛生課への報告

主治医に行政への報告の必要性を説明し了承を得たうえで、7月11日に石川県薬事衛生課に口頭で被害状況と血糖を低下させる成分含有の可能性についての報告を行った。8月5日、石川県内において「糖滋源」とみられる健康食品により低血糖に至った2例目のケースが発覚。再度、当院での詳細な経過と健康被害状況について石川県薬事衛生課より電話があり口頭報告した。8月12日、「健康食品等に関する健康被害受付処理票」により、県へ改めて文書での報告を行った。

(2)金沢市保健所からの被害状況調査

8月8日、金沢市保健所の職員2名が訪問。8月5日

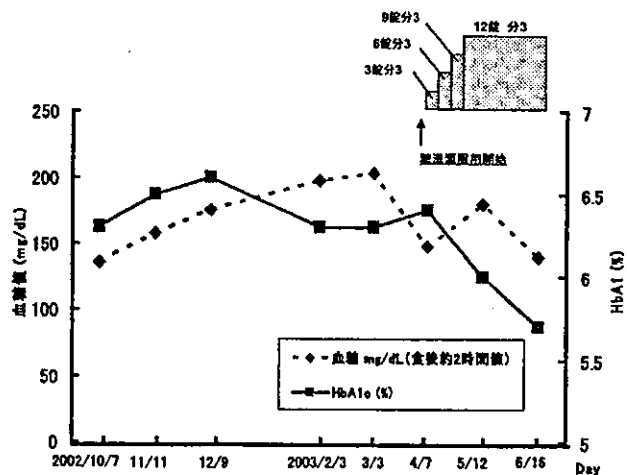


図1 入院前の血糖値とHbA_{1c}の推移

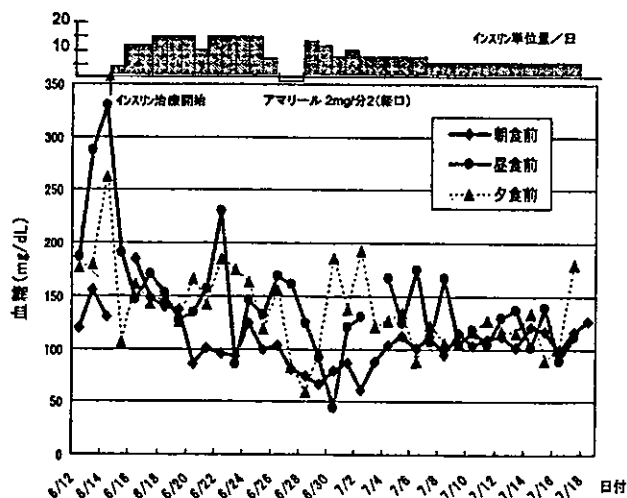


図2 入院後の血糖推移と治療経過

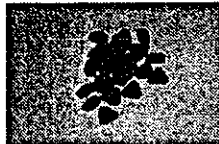
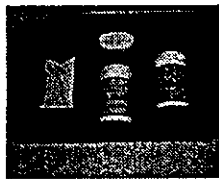
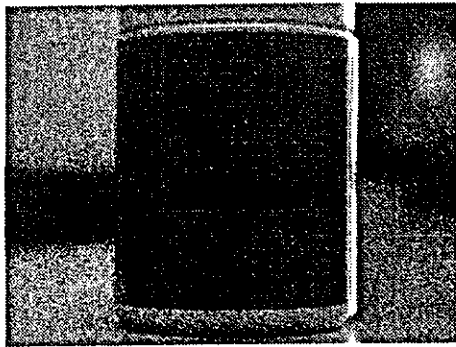


図3 「糖滋源」の製品とラベル表示

表3 分析試験成績書(清糖元)

分析試験項目	結果
水分	5.5g/100g
タンパク質	19.9g/100g
脂質	7.5g/100g
灰分	6.2g/100g
糖質	33.5g/100g
エネルギー	281Kcal/100g
食物繊維	27.4g/100g
ナトリウム	104mg/100g
鉄	47.0mg/100g
カルシウム	485mg/100g
カリウム	916mg/100g
マグネシウム	238mg/100g
ビタミンB ₆	0.44mg/100g
総アスコルビン酸(総ビタミンC)	検出されず
総トコフェロール(ビタミンE)	3.4mg/100g
α-トコフェロール	2.0mg/100g
β-トコフェロール	0.3mg/100g
γ-トコフェロール	1.1mg/100g
δ-トコフェロール	検出されず
イノシトール	324mg/100g
亜鉛	2.16mg/100g

の県内2例目のケースを受け、所轄保健所として当院での詳細な経過と健康被害状況についての調査依頼があったので主治医、薬剤師同席の下、報告を行った。

(3)新聞等マスコミ報道

8月8日、石川県薬事衛生課は本症例の他、8月5日にも同県において「糖滋源」服用の77歳女性が低血糖で入院していたこと、また県の調査で「糖滋源」から「グリベンクラミド」が検出されたと発表した。健康食品には認められない医薬成分が含まれており、薬事法に違反することから同時に製造、販売中止となった。8月9日に地元紙の北国新聞朝刊に、8月10日には読売新聞朝刊に報道された(図4)。その後、厚生労働省からも発表された⁴⁾。

考 察

健康食品「糖滋源」からは医薬品の成分である「グリベンクラミド」が検出された。その含有量は0.3mg/粒であった。本症例の低血糖被害届けの第一報がきっかけとなり、その後の第二報報告と石川県保健環境センターによる成分分析調査の結果、「糖滋源」は販売・製造中止となった。これらの症例では、薬剤師が積極的に関与し調査、検討、報告を行った結果、健康被害者2名の段階で販売・製造中止となり、健康被害を最小限度に食い止めることができたことの意義は大きいものとする。

これまでの健康食品による健康被害は、健康食品成分と医薬品との相互作用によるものが多かった。しかし、本症例のように表示成分以外の医薬品成分が含有されていることが最近問題となっている。不当な成分や安全性に問題がある成分の混入は薬事法違反であり、消費者に与える影響や社会的にも大きな問題である。

薬剤師として、健康食品摂取患者が健康被害を生じた場合、まず成分調査を行うのは当然であるが、当該健康食品成分と健康被害との因果関係を見極めることは非常に困難なことである。しかし、因果関係の可能性有りとなし薬学的判断に至った場合には医薬品同様に、迅速に健康被害の拡大を回避する目的で、行政へ働きかけをすることが重要である。また服薬指導の際には、不当な成分が混入された健康食品があることを十分留意し、摂取の有無と患者状況をしっかりと把握することが大切である。本症例では「糖滋源」を1日量3錠から12錠と増量し、グリベンクラミドと

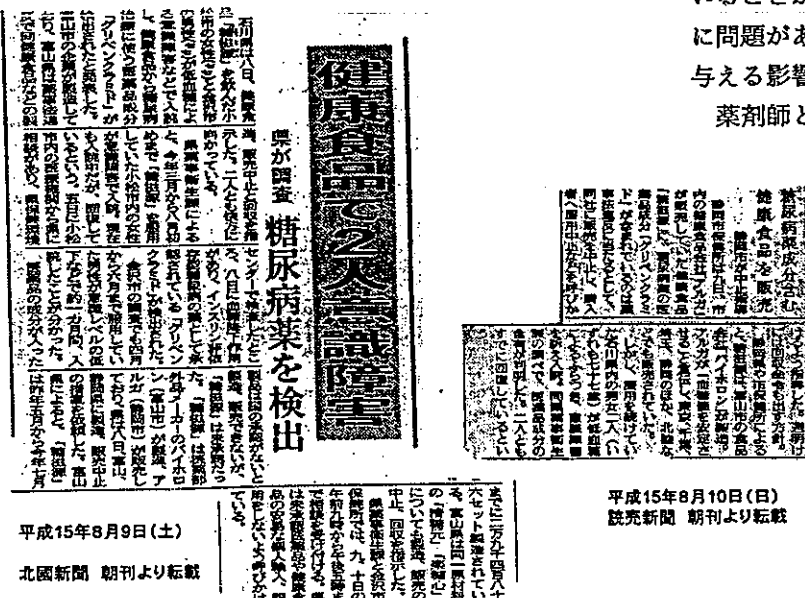


図4 「糖滋源」による健康被害の新聞報道

しては、1日0.9mgから3.6mgを摂取していたことになる。グリベンクラミドの通常量は1日1.25～2.5mgであり、「糖滋源」1日12錠ではグリベンクラミドの通常量を超すことになる。「糖滋源」は、1日あたり5～20錠が摂取の目安と記載されているが、最大20錠の摂取はグリベンクラミド6mgの服用と同じであり、用量の記載にも問題があると考えられる。以上のように、時間的分析と原因物質の検討、さらに中国製健康食品「織之素膠囊」による肝障害発生事例の経験が、今回の迅速な行政への報告に繋がり、「糖滋源」による健康被害発生を最小限に抑制できた。

現在、有益性と安全性が確認されている特定保健用食品等^{5,6)}の商品があるが、それら以外はエビデンスの不明瞭な商品が多い。米国にはサプリメント等の使用に伴う健康被害事例をまとめたデータベース(The special nutritional adverse event monitoring system)が存在する。東京都では「東京都食薬インフォベース」(<http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/anzen/>)により、健康食品に関する最新の注意情報が掲載されている。薬剤師は、患者の療養、薬物療法に資するために医薬品だけでなく

健康食品に関する情報もできるだけ収集することを心がけなければならない。

引用文献

- 1) G. W. Barone, B. J. Gurley *et al.*: Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine, *Ann. Pharmacother*, **34**, 1013-1016 (2000).
- 2) R. Bolley, C. Zulke *et al.*: Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort, *Transplantation*, **73**, 1009 (2002).
- 3) 厚生労働省医薬局：瘦身用健康食品を称した未承認医薬品などの監視指導について、医薬監麻発第0717004号(2002年7月17日)。
- 4) 厚生労働省医薬局：医薬品成分(グリベンクラミド)が検出されたいわゆる健康食品について、<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/diet/other/030414-1.html>, 2003年9月9日アクセス。
- 5) 井上修二, 鳥飼陽子ほか：総説 健康食品(保健機能食品)の分類と使用上の注意点, 日本病院薬剤師会雑誌, **39**, 685-690 (2003)。
- 6) 西島基弘：保健機能食品制度と特定保健用食品, ファルマシア, **38**, 1066-1070 (2003)。

医療機関における「市販直後調査」の実施状況について**

古川 裕之*

「市販直後調査」は2001年10月に導入されました (Fig. 1, 2)。個人的には非常によい制度と思いましたが、現実的には実施が難しいのではないかと思っただ点もありました。私は医療現場で長い間仕事をしていますので、そのときの予感はずれていませんでした。その理由は、企業はどうしても「霞が関」方向に目が向きがちであるからだと思います。企業は薬事法でいろいろな制約を受けていますので、「霞が関」方向を向いて仕事をするのは仕方のないことです。しかし、薬物有害反応 (Adverse Drug Reaction: ADR, 以下, ADR) は「霞が関」で起きているわけではなく、医療現場で起きています。医療機関の方向にも目を向けることの必要性への理解が欠けていたからです。

安全対策としては、市販直後に焦点を当てた「市販直後調査」を私は高く評価しています。したがって、導入時から注目し、どこに問題点があるかを追跡してきました。お上が決めただけでは下々の者は動かないのが、世間の常です。

しかし、良いことは実現したいと考えています。そして、実現するために、同じ課題を抱える人たちと協力しながら問題解決に向けて取り組みたいと思っています。今回の「協力すべき関係者」は企業や行政の方ですので、相談しながら有効な対策を立てて実行に移したいと考えています。

1. 日本病院薬剤師会臨床試験対策特別委員会での調査^{1,2)}

現在、私は日本病院薬剤師会 (日病薬) の臨床試験対策特別委員会 (委員長: 神谷 晃) に所属しています。これまで、「市販直後調査」に関連して

様々な調査を実施してきました。Fig. 3~6に示した調査は2003年7月と8月に実施した「市販直後調査」についての調査です。対象は治験コーディネーター (CRC) 研修会に参加している173施設の173人の薬剤師です。

Fig. 3には病床規模別の「市販直後調査」の必要性の評価結果について示しました。全体を見ますと、95%以上が「市販直後調査」を必要と考えています。しかし、「市販直後調査」への取り組み状況についての質問では、「意識して取り組んでいる」のは実数では32施設 (18%)、「使用成績調査とほぼ同程度に取り組んでいる」が48施設 (28%) で、「何も特別なことはしていない」と「回答なし」が半数を超えています (Fig. 4)。これが導入されてから2年を経た時点での調査結果です。

更に「市販直後調査」の5つの基本的な項目について調査しました。この基本的な項目は、開始時期、調査期間、調査の施設、調査間隔及び調査担当者です。これらについては2年間のデータをFig. 5にまとめました。Fig. 5の左の部分が2002年8月、右が2003年8月の調査結果です。対象は日病薬CRC研修会に参加した病院勤務の薬剤師です。他の項目については増えていますが、年が経つほど開始時期についての正解率だけが下がっているという結果が得られました。

もうひとつショッキングな結果があります。Fig. 6に示したように基本項目の正解数は、5問中全く正解がない人が2002年は約35%弱ですが、2003年は約20%です。少しは浸透していると思われましたが、5問正解を見るとほとんど変わりませんし、1問正解は偶然ということもありますので、全体と

* 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター 石川県金沢市宝町 13-1 (〒920-8641)

** 当協会主催の「医薬品の安全性に関する諸問題」についての研修会 (平成15年10月22日: 東京, 10月29日: 大阪) における講演による。

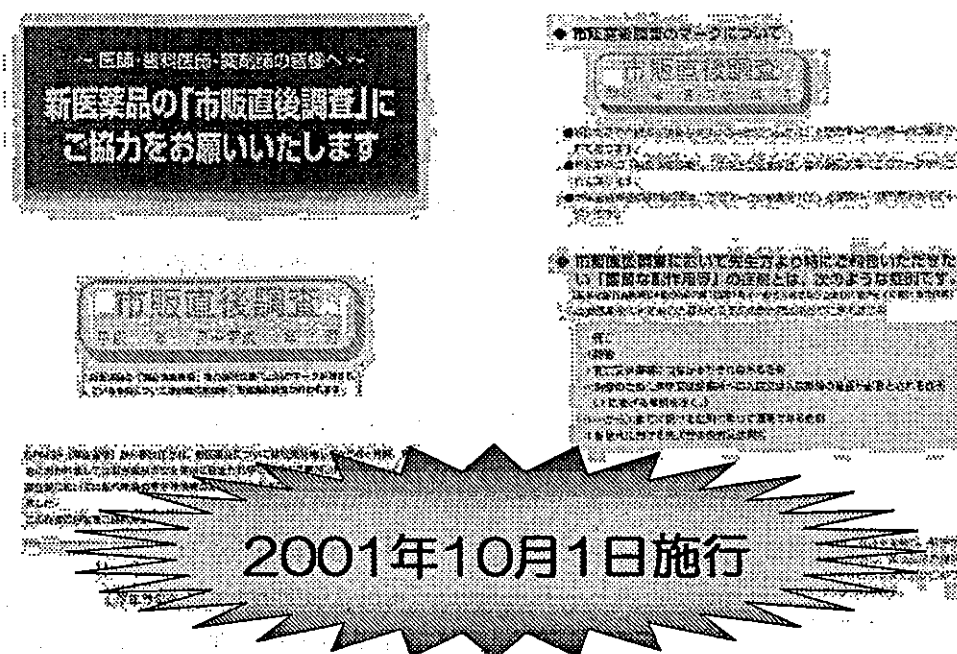


Fig. 1 「市販直後調査」は有効に機能しているか？

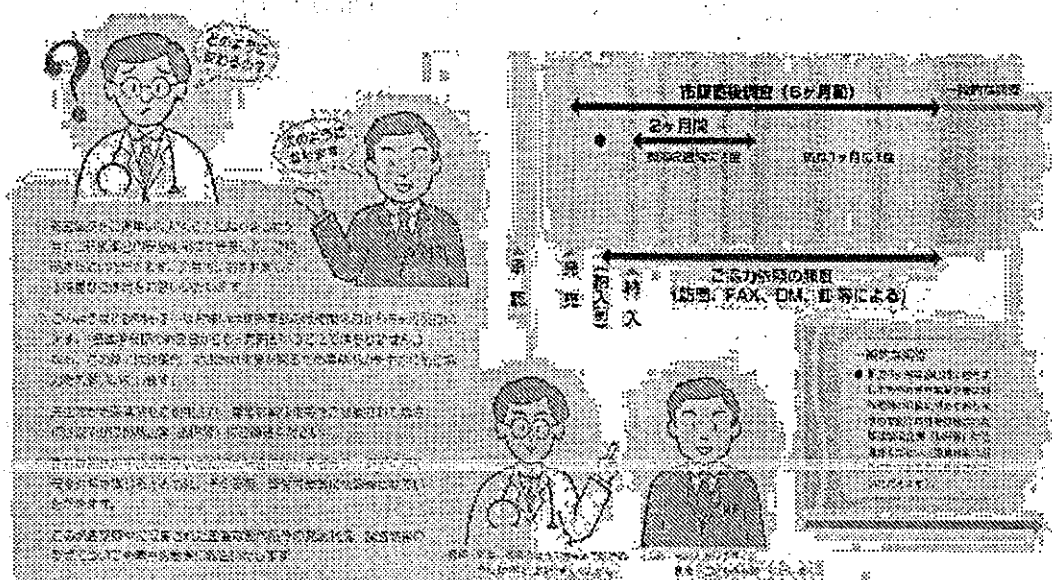


Fig. 2 新医薬品の販売開始直後においては、特に慎重にご使用いただくとともに、重篤な副作用等をご経験された場合には、その情報を製薬企業にいただくことにより、必要な安全対策を迅速に講じ、その後の副作用等の被害を最小限に留めることを目的として「市販直後調査」制度が導入されました。

しては大きく変わっていない状況といえます。

良い制度であっても通知が出ただけで、あるいは一生懸命PRしているつもりでも何か有効な手段を考えない限り、新しい制度はなかなか浸透しないことを示している結果であると思います。何らかの効

果的な方法を工夫する必要があると思います。

2. 三つの病院での調査²⁾

2003年1月に金沢大学病院、近畿大学医学部付属病院、町田市民病院の3病院において医師100人、

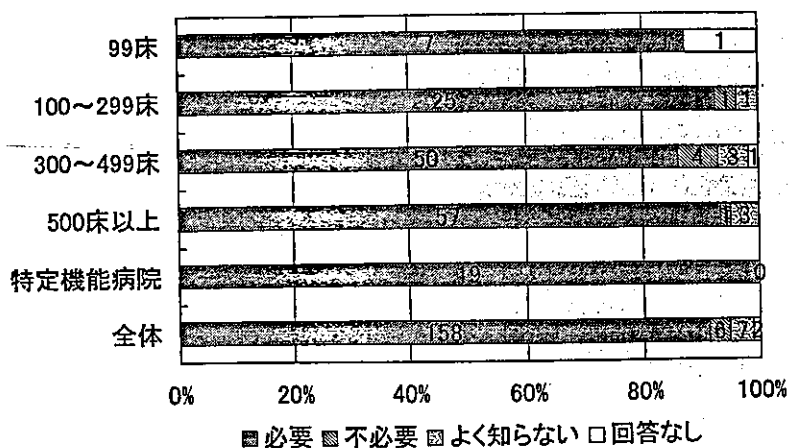


Fig. 3 「市販直後調査」の必要性（施設規模別）

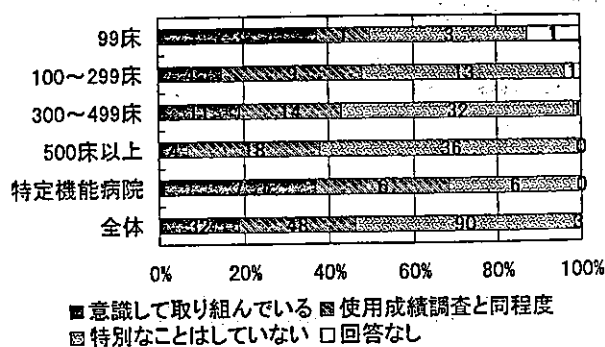


Fig. 4 「市販直後調査」への取り組み状況（施設規模別）

MR 200 人を対象に調査をしました。この3病院は日本薬剤師会臨床試験対策特別委員会の委員（国立大代表、私立大代表、公立病院代表）が属している病院です。医師 100 人についての調査は金沢大学の医師だけです。医師への調査項目は Table 1 に示した 10 項目、MR への調査項目は Table 2 に示した 16 項目です。

2.1 調査結果：医師

「市販直後調査」の目的と意義の理解度については、調査対象者や期間は何となく知っているが、本制度の存在を知らない医師が 38%，つまり 3 人のうち 1 人いました (Fig. 7)。このような結果であっても安全性情報の収集と報告制度についての意識についての質問では、「医師の義務である」と思っている医師が 72% もいます (Fig. 8)。これで少し安心しました。もっと多いのは「製薬企業の義務である」が 88% で、「薬剤師の義務である」は 49% となっています。

製薬企業から医師に対してどのように調査の協力依頼があったかに対する回答は、「MR による直接訪問」が 43%，「受けたことがない」のが 53% でした (Fig. 9)。更に「市販直後調査」を目的とした MR の訪問の遵守度については、「定期的に MR が訪問」が 8%，「不定期の訪問」が 24% ですが、67% の医師が「守られていない」と答えています (Fig. 10)。別の見方をすると、MR が医師に会い

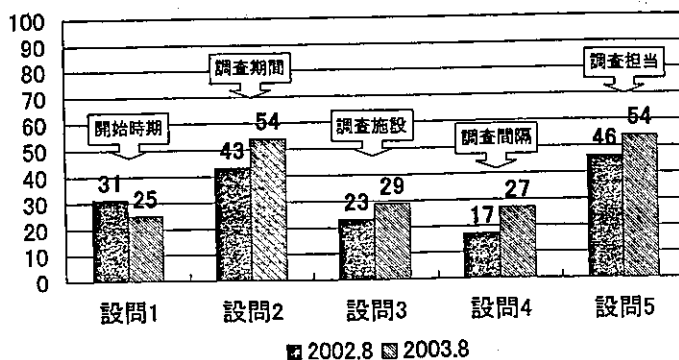


Fig. 5 病院薬剤師の基本項目正解率

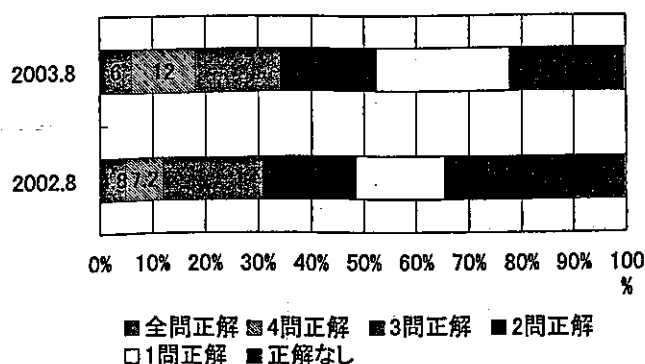


Fig. 6 病院薬剤師の基本項目正解率

Table 1 医師への調査10項目

- Q1. 市販直後調査の目的と意義の理解度
- Q2. 市販直後調査に関する院内スタッフからの説明の有無
- Q3. 市販直後調査の院内報告システムの有無
- Q4. 製薬企業からの市販直後調査の協力依頼の方法
- Q5. 市販直後調査を目的としたMR訪問の遵守度
- Q6. 市販直後調査における報告方法
- Q7. 報告の実績
- Q8. 市販直後調査対象薬剤の識別性
- Q9. 安全性情報の収集と報告制度に対する意識
- Q10. 市販後調査を円滑に実施するための課題

たいと思っていても医師になかなか会えないことがありますので、医師の印象とMRの印象は異なると思います。しかし、あまり守られていないことを、この結果は示しています。

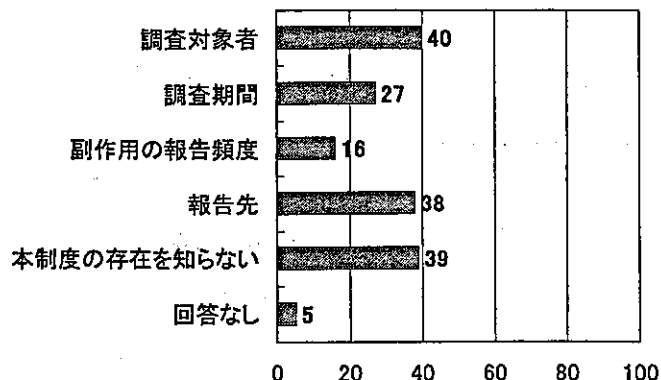


Fig. 7 「市販直後調査」の目的と意義の理解度

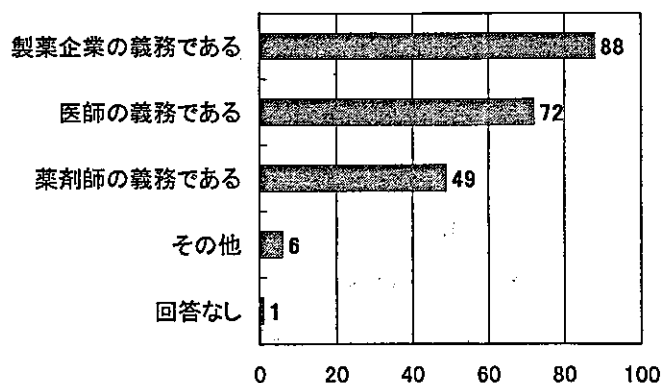


Fig. 8 安全性情報の収集と報告制度に対する意識

ADR 報告の実績としては、医師は「重篤な症例のみ報告している」場合が30%、「未知の症例」が6%です。「ADRの発現の経験がない」が3%、そして、「報告していない」が19%です (Fig. 11)。

「市販直後調査」における報告方法は、「MRへ報

Table 2 医薬情報提供者(MR)への調査16項目

- Q1. 市販直後調査の目的と意義の理解度
- Q2. 市販後の安全性対策の強化に役立つか?
- Q3. 市販直後調査の対象新薬販売の有無(商品名, 発売日)
- Q4. 市販直後調査の協力依頼の有無と依頼相手
- Q5. 協力依頼の方法
- Q6. 市販直後調査を目的とした医療機関への訪問間隔の遵守度
- Q7. 従来の市販後調査と市販直後調査の区別についての医師の認識度
- Q8. 協力依頼・調査と「副作用・感染症報告」との区別の有無
- Q9. 医療機関での医薬品採用までの時間への影響度
- Q10. メーカー側が必要と考えていること(複数回答)
- Q11. 有効に機能させるために必要なシステム(複数回答)
- Q12. 情報収集の状況
- Q13. 情報収集における病院薬剤部からの協力の有無
- Q14. 医薬品卸MSを経由した情報は得られていますか?
- Q15. 市販直後調査を実施する上での障害(複数回答)
- Q16. 市販後の安全性確保のために有効なアイディア(自由記載)

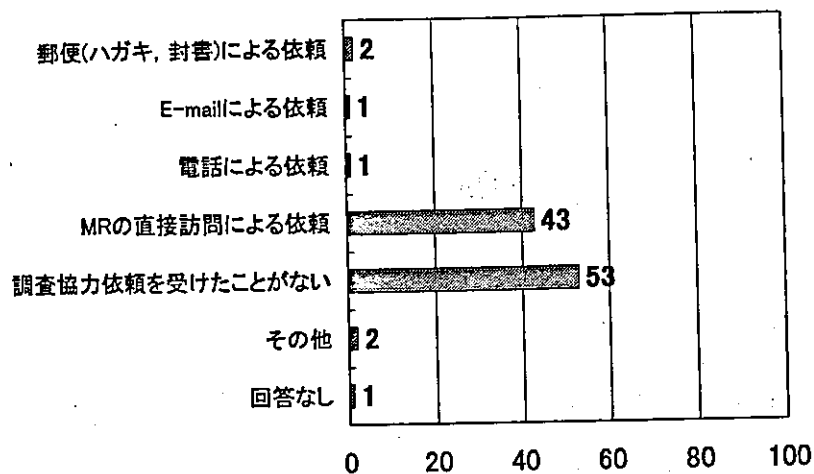


Fig. 9 「市販直後調査」の目的と意義の理解度

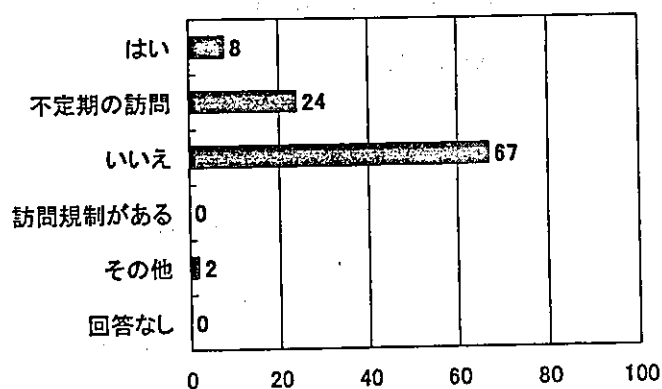


Fig. 10 「市販直後調査」を目的としたMR訪問の遵守度

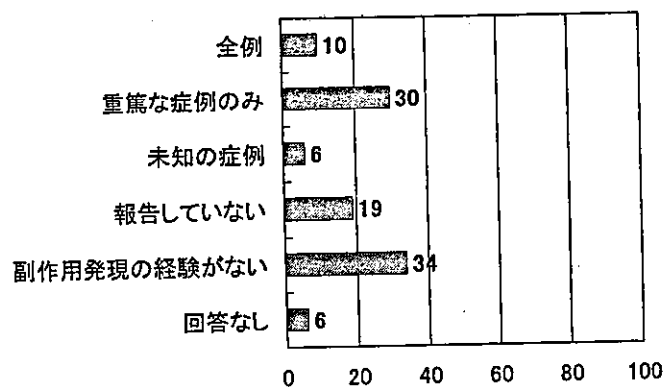


Fig. 11 報告の実績

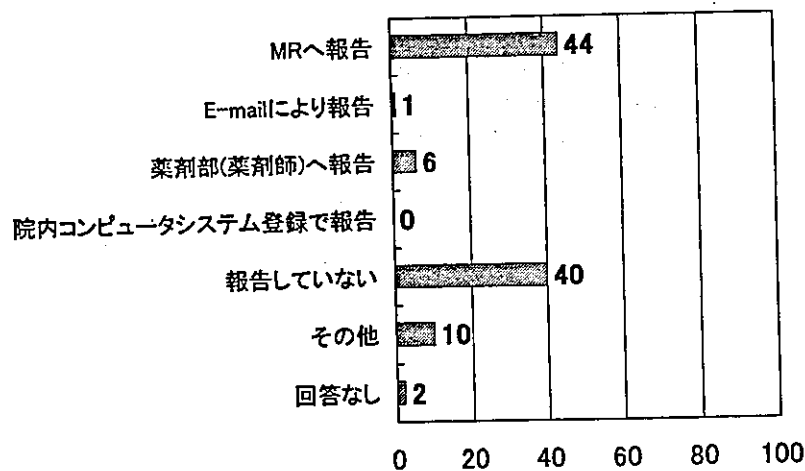


Fig. 12 「市販直後調査」における報告方法

告」が44%ですが、「報告していない」医師が40%もいます (Fig. 12)。もしADRを発見したとしても企業に伝わっていない可能性があることがわかります。

「市販直後調査」を円滑に実施するための課題としては「院内の収集・報告システムの確立」、つまり、医師は、ADRを発見したが誰にどのように伝えればよいかという報告システムが院内で確立していないことをまず挙げています (Fig. 13)。続いて、「薬剤師の協力」、「訪問規制の解除」、「企業に直接電送」、「契約(調査料)が必要」となっています。ベスト3は「システムが確立していない」、「薬剤師の協力が欲しい」「何らかの契約、あるいは調査料が必要」というにこととなります。

2.2 調査結果：MR

200人のMRを対象に調査しました。この200人のうち100人は所属の会社で「市販直後調査」の対象薬を発売していましたが、その他の100人は対象薬を発売していませんでした。偶然ですがちょうど半分に分かれました。以下は「市販直後調査」対象薬を発売している100人に対する調査結果を示します。

「市販直後調査」の協力依頼の有無と相談相手については、81%が協力依頼に行っています。その相談相手は79%が医師、60%が薬剤師という結果となっています (Fig. 14)。

最も多い依頼方法は、「MRの直接訪問」です (Fig. 15)。

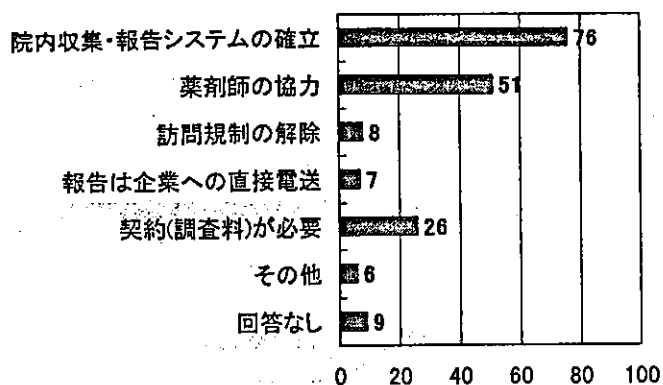


Fig. 13 「市販直後調査」を円滑に実施するための課題

訪問間隔の遵守については、「確実に守っている」MRが48%、「大体守っている」が33%です (Fig. 16)。人によって「大体(だいたい)」という感覚は異なりますので、1回しか行っていない人でも大体という人がいるかもしれませんので何ともいえませんが、少なくとも確実に守っている人は約半分という結果が得られています。

「市販直後調査」を実施することは面倒なため、医療機関側は「市販直後調査」対象薬の採用を延期して、調査期間が終了するまで採用しないのではないかと、という心配がありました。しかし、医療機関での医薬品採用までの時間への影響度を聞いた結果、「影響ない」が52%、「どちらともいえない」が25%です (Fig. 17)。約75%はあまり影響していないという結果が出ています。調査結果は、「市販直後

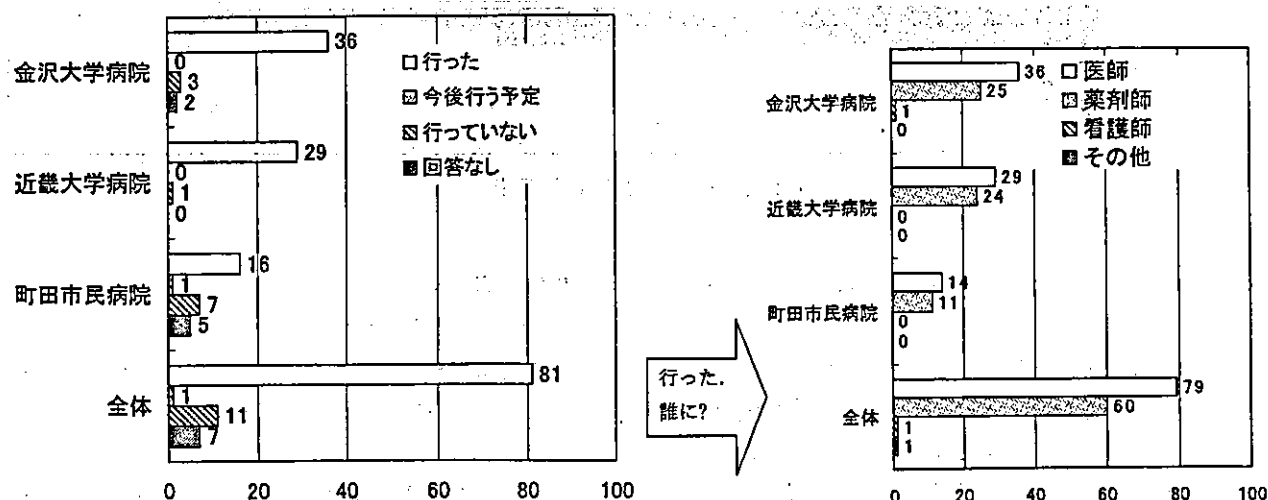


Fig. 14 「市販直後調査」の協力依頼の有無と依頼相手