

については全く従来の診療を続けてもらう。ものによっては施設が違うものもありますし、同じ施設内で両群をとるということもやっております。時間的にガイドラインを導入する以前と導入後との比較という、そういう研究デザインだけではないのです。

革島：(医師、外科)もう一つは、無批判に無作為化比較試験がベストであると述べておられました、これにはちょっと問題があると思います。と言いますのは、確かに有効性の検定のためには、理論上はベストですが、先ほど村井さんがおっしゃったように、副作用情報に関してはこれは「3た論法」でもいいから迅速に出せといった意見もありますし、有効性の検定に関しましても無作為割り付けの欠点に関してもう少し意識するべきではないかと思えます。もう一つの欠点としては、倫理上の問題があります。アメリカでも実際、貧困層が対象になっていたり、国内では無理だからと外国に出向いて臨床試験したりしている。そういう事実があるということを見無視してはいけません。

それから日本で臨床試験をする時のインフォームド・コンセントをどうするのかという問題です。特に無作為割り付けに関してですね。それをきっちりやると脱落例が増えてくる。脱落例が増えてくると結果が正しくない。そういう非常に大きな問題を抱えているのに無作為化比較試験がベストであると最初から言い切るのはいかがなものでしょうか。

福井：全くそれはおっしゃる通りでして、スライドに全てを書き込むことはできませんので、一般的にデータそのものの信頼性という立場で、特に治療法についてはランダム化・コントロール・スタディが最も信頼できるという意味で書いたものです。

治療法だけでなく、検査がどれくらい役に立つかということを見たりする場合は、ケース・コントロール・スタディが好ましいとか、

それはテーマによって全く違うものですから、決して、あらゆる臨床試験は無作為化比較試験でなくてはならない、ということを申し上げてはおりません。倫理上もいろいろな問題があって、行われない場合は次のグレードの研究方法によるデータを用いるのはそれはそれで全く構わないわけです。繰り返すですが、EBMはランダム化・コントロール・スタディでなくてはならないということを主張しているものではありません。ただし、データとしてあった場合には、無作為化比較試験がより信頼できるデータであることが多いという意味です。

編集部：講演内容は、講演そのものに加えて、福井次矢氏の許可を得、福井次矢編集「EBM実践ガイド」を参考に編集部で一部手を加えさせて頂きました。詳細は福井次矢編集「EBM実践ガイド」(1999年6月、医学書院)を参照下さい。

インターネットによる医薬品情報検索 医薬品安全性情報の入手とその利用

やまもと み ち こ
山本美智子



薬剤師(研究員)

インターネットによる医薬品情報(Drug Info Guide)サイトの運営
日本病院薬剤師会 放送企画委員(1996年5月-現在)
厚生省「医薬品情報システムの高度化に関する研究班」ワーキンググループ委員 1998年1月-1999年3月
医薬品機構「新薬のブリッジング試験のための国際比較研究」喘息班班員(1998年4月-現在)

はじめに

この数年において、インターネットは、情報伝達交換の手段として急速に普及してきました。インターネットは、情報の流通、質、処理などに大きな変革をもたらそうとしています。医薬品情報の分野においても、インターネットは有用なソースとしてどの程度活用できるのでしょうか。具体例を用いて情報の検索を行い、インターネットによる情報入手のメリットとデメリットを理解した上で、有効な活用方法を探ってみます。

ネットワーク

インターネットは、簡単に言うと、強力な通信手段となり、豊富な情報源を有するコンピューターネットワーク間を結ぶネットワークです(図-1)。ネットワーク上に国内外から必要な情報が提供されることにより、またネットワーク上から情報を取り出すことが容易になります。

今回は、医薬品安全性情報の観点から、主に海外からの情報収集を試みますが、テルフェナジンの副作用(QT延長)についての具体例で示しながら、実際にどのような医薬品の情報ソースがあり、それらをどのように収集、利用できるのかみてみましょう。

インターネット上の情報収集方法

情報収集の方法について、

1. 各国各機関の安全性情報
2. 医薬品集、ファクトデータ
3. 検索
 - 検索エンジン(AltaVistaなど)
 - 文献検索(Medline, 各ジャーナルのサイト)の

順序でお話します。

まず、各国各機関の安全性情報には、

- 1) FDA-MedWatch、
- 2) NIH (Clinical Alerts)
- 3) CDC (MMWR,EID)
- 4) NCI (CancerNet)
- 5) Center Regional de Pharmacovigilance、
- 6) Australian adverse drug reaction bulletin
- 7) WHO Adverse Reaction Report Database- Adverse Reaction Newsletter、その他に、
- 8) FIP (World Drug Alerts)
- 9) ATSDR (National Alerts-Toxic Substances)などがあります。

1)のFDA-MedWatchは後で述べます。非加熱血液製剤のエイズへの感染の可能性を指摘したCDCのMMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)は、Web上でも入手可能ですが、メーリングリストに登録すると、海外の利用者に対しても、目次のみ、Acrobat pdfファイル、またはasciiファイルで毎週配送するシステムを取っ

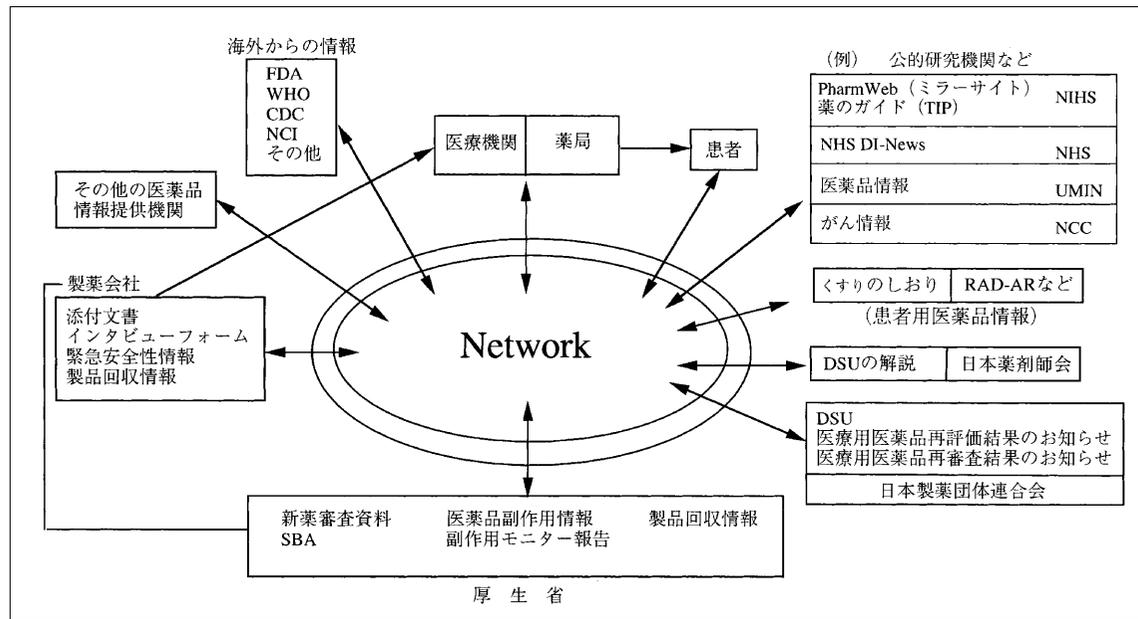


図-1 インターネットによる医薬品情報基盤構築プラン

ています。NCI (National Cancer Institute) からは、がん情報がCancerNetで患者、医療関係者、基礎研究者別に提供されています。治療法、予防や抗がん剤のデータベースであるPDQ(Physician Data Query)もこの中に含まれます。

スウェーデンのウプサラにあるWHO Collaborating Centre for International Drug Monitoringでは、世界47カ国から集められた医薬品の副作用報告が収集されており、WHO Adverse Reactions Database ON-LINE (登録制)が提供されています。ダイジェスト版として、各国の副作用情報がニュースレターとして掲載されています()。

PharmWebは、イギリスのマンチェスター大学から発信され、世界6カ国9箇所にミラーサイトが設置され世界的な薬系ネットワークですが、PharmWebが連携しているFIPのWorld Drug Alertsに登録すると、医薬品に関する警告情報がメールで送信されてきます。terfenadine回収の意向を示すFDA talkpaperが送信されました。

FDA MedWatch (副作用報告プログラム)

MedWatchは、最初は全医療関係者を啓蒙する

目的で作られましたが、医療関係者はもちろん、消費者からの重大な副作用および医療用の製品に関わる問題報告を受け、それをフィードバックするプログラムです。その報告用紙は、Web上でPDFファイルで提供されており、米国では、情報公開法に基づき、他のメディアと同様に、インターネットが活用されています。

MedWatchのページに掲載されている情報は、(1)MedWatchとは何か、(2)副作用報告の方法と様式(PDFファイル)、(3)安全性情報などです。(2)の様式は医療従事者用と消費者用の2種類があります。また(3)は、"Dear Health Professional" Letters(ドクターレター)Talk Paper、Labeling Changes Related to Drug Safety (ラベリング改訂情報) FDA Enforcement Report (製品回収情報) Recalls and Market Withdrawals of Fractionated Blood and Plasma Products、FDA Medical Bulletins、Adverse Drug Reaction Reporting Data Files (副作用(ADR)報告データファイル) Adverse Drug Reaction Reporting Data Files (副作用(ADE)年次報告)などがあります。

Terfenadineの情報の流れ—FDAを例に

FDAにおけるterfenadineについてのすべてのド

キュメントを探すには、FDAサーチを利用します。1985年に認可され、同1990年6月に不整脈が指摘されて、同年8月にラベル改定がありました。1992年には"Black Box"Warningがあり、1994年にドクターレターが出ました。1997年1月に回収の意向が発表されるまで改訂、警告を含め、全部で64件のドキュメントが得られ、一連の流れとしてとらえることができます。

医薬品集、ファクトデータ

米国の処方薬の添付文書集であるRxListは患者用情報 (Patient Package Insert)も併せて掲載しています。

項目としては、Actions/Clinical Pharmacology, Warning, Contraindications, Precaution (Drug Interactions, Carcinogenesis, Pregnancy, Category C), Adverse Events, Overdosageがあります。また、FDAが代替薬として勤めているfexofenadineについての添付文書も掲載されています。化学物質および医薬品等に関するデータベースChemfinderでは、構造式、物性データが入手可能です。他に、Internet Mental Health (カナダの精神用薬集) PharmInfoNet (出版記事を中心とした薬のデータベース)なども参考になると思われます。

検索エンジン

科学系に強いといわれるAltaVista、HotBotの

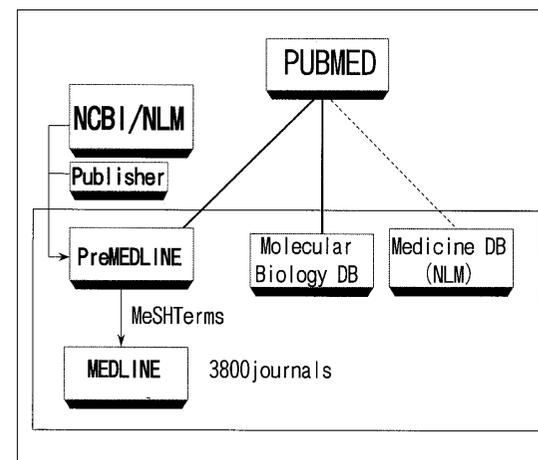


図-2

検索エンジンについての簡単な検索方法を以下にお示しします。一つの検索エンジンは、ロボットが自動的にホームページにアクセスして、そこにある公開データを収集します。

	and検索	or検索	特徴
Alta Vist	+terfenadine QT 36件	terfenadine QT 467件	言語毎に検索可能
HotBot	terfenadine and QT 90件	terfenadine QT 1117件	期間、地域毎の検索可能

PubMedでの文献検索

NLMからフリーのMEDLINEとしてPubMedが提供されるようになりましたが、まずその特徴についてお話します(図-2)。

PubMedは、NCBI (National Center for Biotechnology Information)のプロジェクトで、生物医学系の出版社と共同で開発されました。PubMedは、MEDLINE、PreMEDLINE、分子生物学データベースを含み、将来的にはNLMの医学データベースも加わる予定です。PreMEDLINEに毎日新しくレコードが加わり、毎週MeSH termやその他インデックスデータを付けてMEDLINEに供給されます。MEDLINEは、1966年から現在まで、世界70カ国、3800誌以上のジャーナルから860万件のレコードデータを有しています。CO-ROMでの検索に比べ、検索機能は絞ってあるものの、Basic Searchに加えAdvanced Boolean searchができます。

PubMedでの検索

☆ terfenadine and QT → 43件

心毒性とそのメカニズム	16件
相互作用	13件
他剤との比較	4件
その他	10件

☆ terfenadine and torsades de pointes → 48件

上記2例検索の重なりは15件

☆ astemizole and QT → 20件

☆ ebastine and QT → 2件

図-3

その他の文献検索

実際に、PubMedにおいてterfenadine and QTで検索すると43件のレコードが得られました。しかし、Mesh termであるtorsades de pointsとand検索を行うと48件ですが、両者の重なりは15件でした。また、astemizoleで20件、ebastineで2件、QT延長の報告がありました(図-3)。

各ジャーナルのサイトからの文献検索

インターネット上で提供されているジャーナルも多くあります。米国エモリー大学からのMedWebのページには、ネット上で見ることができる医学系ジャーナルがリストアップされています。初期の頃は、全文掲載のジャーナルもいくつか見受けられましたが、現在は、目次、バックナンバー検索、抄録のサービスを行っているところが多いです。

例を挙げると、JAMA、the New England Journal of Medicine On-line、European Journal of Clinical Pharmacology、Clinical Pharmacology and Therapeuticsなどのジャーナルがあります。今回、terfenadine に関して、JAMAで4件、Clinical Pharmacology and Therapeuticsで1件検索できました。また、Harvard Review Article in Pharmacoeconomicsでは、Torsades de Points Receiving Terfenadine or Astemizoleの総説、Infections in MEDICINEDrugでは Interactions Between Nonsedating Antihistamines and Anti-infective Agentsの総説が掲載されています。

その他の情報源としてニュースグループの利用があります。医薬系のニュースグループとして、主なものにsci.med.pharmacy(一般的な薬関連)、sci.med.informatics(医療情報)sci.med(医学、医療関連)、fj.sci.medical(日本の医学、医療関連)、また、日本の医学関係者のためのクロズドなネットニュースグループとしてJPMEDなどで、情報交換が活発に行われています。ニュースグループは、まさに生の情報が行き交うわけで、その信頼性について、旧アメリカ病院薬剤師会(ASHP)も、ホームページをもち、広報活動、会員間の交流を行い、会誌の抄録を掲載し

ています。

その会誌1997年8月1日号で、ニュースグループsci.med.pharmacyとDICs(drug information centers)から得られる医薬品情報の比較を行っています。25の質問を両者にぶつけ、その正当率を比較していますが、sci.med.pharmacy 31%に対し、DICs56%でした。

治療法については、米国の厚生省の機関の一つAHCPR(Agency for Health Care Policy and Research)からは、現在、19の疾患に対しての治療ガイドラインが、医師向け、患者向けに対応する形で出されています。また、NIHの各研究機関からも治療法のガイドラインを入手できます。

エイズに関する最新の治療情報については、国の承認を得た治療ガイドラインをATIS(The HIV/AIDS Treatment Information Service)のページで得ることができ、その中で、エイズ治療薬プロテアーゼ阻害剤の使用に際し、抗ヒスタミン薬(USAの分類)terfenadine,astemizoleが併用禁忌薬としてリストアップされており、その代替薬としてloratadineの記載があります。

まとめ

インターネットによる医薬品情報収集と検索の利点は、(1)海外からの情報入手が容易(即時性あり、地域差ない)であり、(2)文献検索が容易、(3)印刷物、CD-ROM等の併用により十分参考可能な情報となることにあります。

情報の入手については、Web上の情報が、迅速かつ簡単に入手可能ですが、一方で、改ざんされる可能性もあり、電子媒体としてのリスクもあります。検索に関しては、種々の条件を付加することが可能になってきています。Harvestを利用した検索システムでは、信頼のおけるサイトのリンク、または必要なサイトのリンクからそれらの中で検索を行うことができます。

ニュースグループとメーリングリストなどの利用により、情報発信・交換が可能です。各ニュースグループの相互乗り入れで、より情報交換の活性化を図ることができます。公的機関に

よる配送メーリングリストは別として、ニュースグループなどでは、情報が検証されることなく一人歩きすることもあり、信頼性に欠ける点もあることに留意が必要でしょう。

また、情報の共有が可能です。ネットワークの利用により、データベースの共有化、相補的なデータ作成、編集も可能ですし、医薬品の治療から審査、承認、市販後の情報が一つのシームレスな流れとして提供されれば、開発に関わった人から臨床現場の人まで、情報の共有化が可能になります(編集部:まったくそうあってほしいですが、現状は逆の流れを思わせます。第2回医薬ビジランスセミナーの2日目では、臨床試験論文の公表を巡る問題を議論します)。

インターネットは、海外からの疾患に関する情報から治療(薬物治療)のガイドラインや最新の治療法、医薬品情報に至るまで、幅広い情報に簡単にアクセスし、それらを相互に関連付けた利用を可能にしつつあります。また、それらの情報は共有されることで、医療関係者と患者の垣根をも取り払おうとしています。医療関係者はこのような状況を認識し、情報開示が医療に対する相互理解の一助になりますことを願っております。

現在、WHO EDM(Essential Drugs and other Medicines)からDrug AlertsとWHO Pharmaceutical Newsletterが出されています。

参考:今回紹介した情報へのリンクは、国立医薬品食品衛生研究所のWebサイトDrug Info Guide <http://www.nihs.go.jp/dig/jindex> に紹介しています。