

医薬品情報学

Japanese Journal of Drug Informatics

Vol.4 No.3・4
MARCH 2003

目 次

インタビュー	第一製薬お客様相談室の活動紹介	2
--------	-----------------	---

連載	診療報酬改定と病院薬剤業務	明石 貴雄 8
----	---------------	---------

	3次元医薬品構造データベース (Three Dimensional Pharmaceutical Structure Database (3DPSD)) の構築と展開 (1)	濱田 真向他 10
--	--	-----------

	3次元医薬品構造データベース (Three Dimensional Pharmaceutical Structure Database (3DPSD)) の構築と展開 (2)	濱田 真向他 15
--	--	-----------

特集	米国における専門薬剤師の現状 Beyond the Dispensing Role	Juliet Lai 19
----	--	---------------

会員報告	[資料] 神戸薬科大学と兵庫県薬剤師会との連携による 薬袋記載事項点字シール提供システムの構築と点字シールの利便性	平井 由華他 25
------	--	-----------

	[短報] 処方薬の販売中止に伴う処方変更が引き起こす患者の不安意識 脳循環代謝改善剤ビンポセチンのケース	山浦 克典他 30
--	---	-----------

	[原著] Comparison among oral antiplatelet therapies for the effectiveness and safety following intracoronary stenting - meta-analysis	Masayuki Hashiguchi 他 34
--	--	--------------------------

	[原著] Sex difference in the effect of aspirin on the prevention of coronary heart disease: A gender-based meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials.	Yukari Kamijima 他 47
--	---	----------------------

	[原著] 新規に開発した医薬品ヒアリングシステムの評価	井出 貴之他 54
--	-----------------------------	-----------

活動報告		58
------	--	----

『医薬品情報学』投稿規定		59
--------------	--	----

会則		61
----	--	----

入会申込書		63
-------	--	----

役員名簿		65
------	--	----

INTERVIEW

第一製薬お客様相談室の活動紹介

(株)ファーマック 上村 直樹

本日は東京都中央区京橋にあります第一製薬株式会社製品情報センターお客様相談室にやって参りました。室長の中野正次郎氏と課長の吉岡努氏(学術管理部)に、相談室の活動内容について、お話しをお伺いしたいと思います。

1. お客様相談室の活動について

上村：お客様相談室のお客様というのは、一般市民を対象とされているのでしょうか。それとも医師や薬剤師などの医療関係者を含めているのでしょうか。

中野：すべてでございます。病院から調剤薬局そして一般の患者さんを含めております。

上村：第一製薬はOTCでも様々な商品を販売なさっていますが、OTCに関

する相談もこちらに寄せられるのでしょうか。

中野：はいそうです。担当を医療関係者対応グループ、MR・支店学術課などからの質問を受ける社内対応グループそしてヘルスケア製品対応グループの3グループに分けてあります。

上村：お客様が質問に利用される通信手段はなんですか。

中野：お客様からの手段はほとんどが電話です。社内の場合も電話で受けています。

現在のところお客様からのメールは受け付けていませんが実施の方向で検討しております。

上村：相談に答えるための情報源としてはどのようなものをお使いですか。

中野：基本的には、社内のシステムで



第一製薬お客様相談室のビル入口



お客様相談室室長 中野正次郎氏



電話対応

す。

吉岡：製品情報センターの中に製品情報グループとお客様相談室があります。この製品情報グループが医療や製品に関わる情報を整備し管理しております。さらに社品関連文献等をインプットしています。室員はそれらを活用しながら相談に対応しております。

中野：社内の文献データベースはDOLISというシステムがございます。Q&Aに関してはAMONDというデータベースに3000件ほどのデータが入っております。さらに現在新しいシステムを構築中です。

吉岡：新システムは、特に多い質問をシステム化することによって同一回答をできるようにするのが狙いです。このシステムによってベテランから新人まで同質の回答をお客様にお返しできる訳です。

中野：それからスピードということもあります。お客様を待たせる限界は30秒と考えています。今度の新しいシステムでは、なるべくテキストの打ち込みをしないでクリックだけで15~20秒でお答えできるものを目指しています。

上村：いつごろ新しいシステムが稼働し始めるのでしょうか。

中野：平成14年10月4日を予定しています。

2. 問い合わせについて

上村：それではこの雑誌が配布される頃にはすでに稼働しているわけですね。ところで問い合わせは1日に何件くらいあるのでしょうか。

中野：一日の対応件数は150~200件くらいです。7月はパナルジンの緊急安全性情報がありましたので、200件

以上になりました。

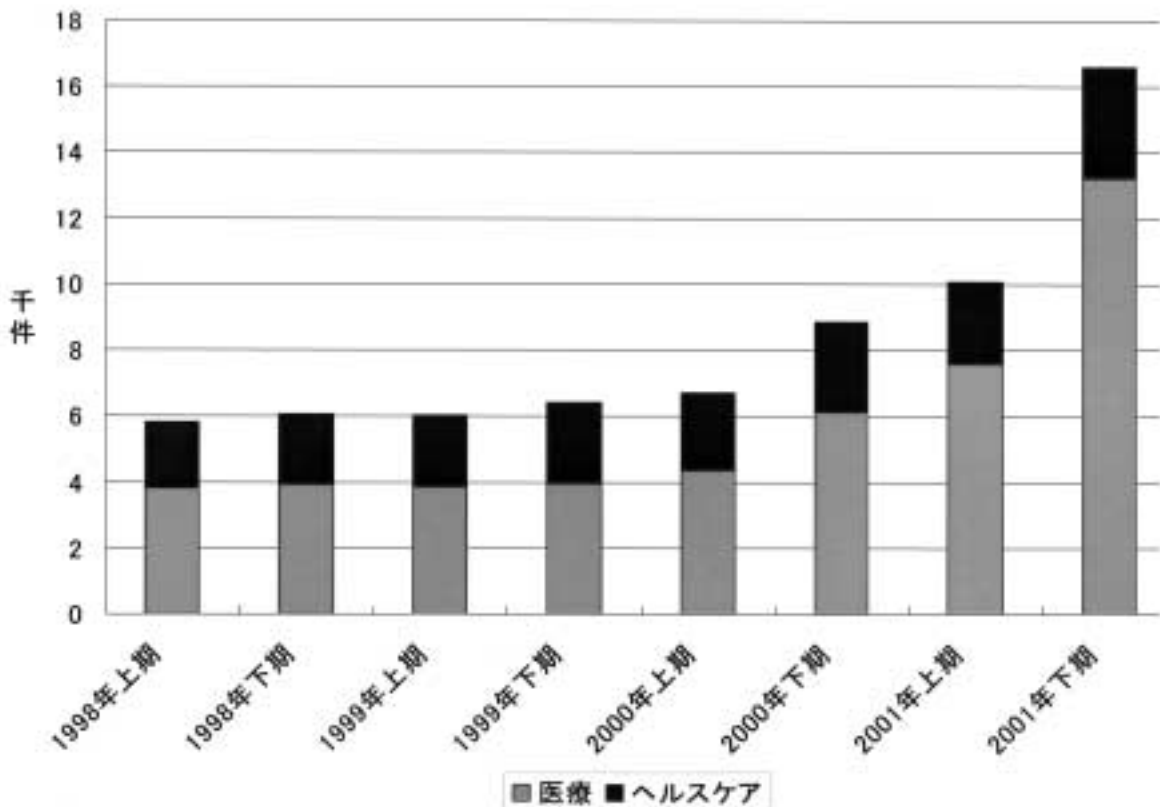
上村：ヘルスケア関係で多い問い合わせは何ですか。

中野：やはり安全性についてです。次いで有効性になります。例えば妊婦の方からの問い合わせで「飲んで大丈夫ですか。」とか「間違って飲んでしまったのですが。」というような問い合わせです。最近は患者さんの知識レベルが大変向上しましたので、外箱に書いてなくても添付文書を読まれて、安全性について質問を受けることがよくあります。また、成分についての問い合わせもあります。これは患者さんの製品に対する関心が高くなっていることを意味すると思います。

上村：医療用医薬品についてはどうですか。

中野：4月からの長期処方拡大に伴い粉砕時の安定性や、一包化後の安定

お客様相談室 お問合せ件数推移(1998~2001年)



お客様相談室 お問合せ件数推移

性に関する質問が増加し印象に残っています。

上村：今までの問い合わせで印象に残ったものは何ですか。

中野：一般の患者さんだったのですが、回答に満足されまして対応した室員へピール券が送られてきたことがありました。私達の業務は明るい話題は少ないのですが、回答が先方のニーズにぴったり合ったのでしょうか。その他では、お礼の手紙をいただいたり、室員の対応に対してお褒めの電話をいただいた事などが印象に残っています。

上村：多くないと言うことは、クレームの方が圧倒的に多いということでしょうか。

中野：そうです。誉められる事よりクレームのほうが多数あります。ヘルスケア関係では全体の9%位がクレームです。これは業界の平均とほぼ一致しています。

上村：クレームに対する対応は大変難しいと思うのですが、会社でコミュニケーション技術や接遇などの教育プログラムは何かおやりになっているのでしょうか。

中野：はい。私達のスタッフは若い人が多いので、基本的な話法とリスクマネジメントについては実施しました。現在第二次教育プログラムを検討しています。個人レッスンを主体に11月からスタートしますが、室員のレベルに沿ったカリキュラムを作成し実行する予定です。そして3ヶ月ごとに個人の技術習得度をチェックしていくシステムです。個人の課題を改善することからレベルをアップさせるのが目標です。

上村：それは大変重要なことだと思います。情報がデータベースによって均一化されてもコミュニケーションの取り方で均一でなくなってしまうことがあります。

中野：基本的には聞く姿勢ではないかと思っています。ユーザーを理解する事が、結果として第一製薬に問い合わせで良かったと思われる道ではないかと考えるからです。そのため社内の1・1運動

部課名		
収容内容		
53	バナルジン	配合変化 5
54	PAH	配合変化 5
55	パル注	配合変化 5
56	パンカル	配合変化 5
57	パントシン	配合変化 5
58	ビスコリン	配合変化 5
59	PSP	配合変化 5
60	フェロン	配合変化 5
61	プテラジン	配合変化 5
62	プレンドール	配合変化 5
63	フロジン	配合変化 5

配合変化の文献ファイル



電話記録機

(全社員が参加のQCサークル)で異業種の対応も学びました。

上村：具体的にはどのような職種ですか。

中野：私は異業種で業界NO1の企業四社について調査しました。メンバー8名で合計35社を調査しました。これは当社のポジションがどこにあるのかを知るためでした。

上村：いままでのお話を伺っていると、お客様相談室というのは単に医薬品情報を扱っているだけではなく、リスクマネジメント室という部分もあるのですね。

中野：あると思います。ですから基本的な能力を蓄え「勘」が働くレベルへ育成する必要があります。一人のクレームの背後には300人近くのクレームがあるとされていました。現在のようインターネットの時代では、何百万人と思っておいた方がよいでしょう。

上村：そうなると安全性ということが第一義的と考えてよろしいでしょうか。

中野：薬の持つ特性からやはりそうだと思います。患者様のニーズがそこにありますから

3. 心構えについて

上村：この相談室の心構えは何ですか。

中野：事実に基づいた正確さを基本として、気持ちを込めてお話しすることです。次いで科学性です。インテリジェンスを高めることが患者さんの背景を理解する基盤だと思います。先ほども話しましたが、第一製薬に電話して良かったと思われるために、このことを社員全員に徹底したいし、また、気付かせたいと考えています。

上村：部下の皆さんの反応はどうですか。

中野：自惚れかもしれませんが、室員は納得した上で業務を推進していると判断しています。

上村：それはすばらしいですね。例えば科学性の部分がいろいろな質問に対

して答えていくためのエビデンス構築に役立ちますし、スピードというのはデータベースのシステムが役立つわけですね。すると次に来るのが自己研鑽ということでしょうか。

中野：自己研鑽については特に意識しています。毎月1回専門医をお呼びして勉強会を行います。大学の先生であれば助手から講師クラスの先生をお呼びしています。というのは、エネルギーが豊富な先生のお話しの方が面白く刺激を受けるからです。

上村：薬局薬剤師が講師になったことはありますか。

中野：まだございません。

上村：是非薬剤師を講師に呼ぶことをお勧めします。薬を選ぶのは医師ですが、患者さんに最後にお渡しするのは薬局薬剤師です。薬局のカウンターでは医師に対しては直接言えないような意見が返ってくる場合があります。そういう意味では薬局薬剤師が一番患者さんに近い立場にいるのかもしれない



書庫

ん。薬局薬剤師の仕事は服薬指導と薬歴にシフトしてきています。これが患者さんからの信頼につながっていくのだと思います。コミュニケーションを取ることによって患者さんの考え方や意識を薬局薬剤師は把握しています。そういう意味で参考になるのではと思います。

中野：是非考えたいと思います。

4. 勘を働かせること

上村：次に、対応するのが難しかった例はありますか。

中野：ございます。それは患者さんからのお電話だったのですが、はじめから薬の副作用と決めつけている場合です。医療関係者の場合ですと説明することによって納得していただけるのですが、患者さんの場合で100日間も説明に要したことがあります。もちろん毎日ではありませんが1回の電話でお

よそ1時間は話しました。最終的にはお手紙にて理解をいただきました。やはり難しいのは一般の患者さんが思いこまれたケースだと思います。

上村：やはり医師や薬剤師のような専門家の方が理解してくれるということですね。

中野：そうですね。顧客のインテリジェンスによるところが大きいと思われるので、そのあたりを判断することが大切ではないでしょうか。

上村：これが先ほど言われました「勘」の部分なのでしょう。

中野：そうです。極端な例で恐縮ですが、一人の患者さんからの相談が、社長を経由してきた案件より重要性・優先度が高い場合があります。これも「知識」と「勘」により判断することになります。・・・笑い

上村：お話しを聞いていますと薬局薬剤師が受けた相談に対して苦労していることと半分くらい同じなのではない

かだと思います。今後薬局薬剤師とも情報交換をして知識の共有ができるといいですね。患者さんの思いこみというのは確かにありますが、反対に医療者からのブロッキングという問題もあります。この点はいかがですか。

中野：患者さんのクレームはインフォームドコンセントが取れていないケースで、大半は情報の伝達側の医療関係者と受け手の患者さんの間に大きなギャップが生じていることと思われます。医療関係者が意識的にブロッキングする時代ではないと思いますが、これからは医療関係者は患者ニーズに応える必要があるのではないのでしょうか。企業の相談室も医療関係者を養護しすぎる傾向にあり、その事を患者さんより指摘されるケースが増加していると受け止めています。

また、何故か気になる相談事例があった場合、安全性であれば弊社では安全性管理部、品質であれば品質保証部へ



第一製薬(株)における市販後調査管理部門の体制

書面で報告しフォローしていますが、これも勘に頼るところが大了。

上村：そうするとこのお客様相談室というのは、様々な相談を安全性に関することや品質に関すること等フィールド分けをして、さらに専門部署に上げていくという役割があるわけですね。

中野：そのとおりです。少しでも疑問があったなら専門部署に報告することが大切です。

5. 社内の対応について

上村：MRさんから上がってくる相談というのはどういうものですか。

中野：安全性、有効性、相互作用そして安定性等多岐にわたります。MRから来る質問は手間のかかるものが多いです。MRも社内資料を調べていますから、問い合わせ内容が複雑であり即答率が落ちるわけです。また、社内セキュリティの問題もあり、MRでは調べられないものが相談室では調べられることもあります。

10月から稼働する新しいシステムでは、MRの担当医療機関における活動内容が引き出せ対応に活用できます。また、MRは担当施設からどのような問い合わせがあったのか相談室の対応情報を引き出すことができます。

6. 職場の雰囲気

上村：職場の雰囲気について教えてください。

中野：連携が結構取れていると思いますし、問題の共有化もできていると思います。

ワイワイガヤガヤということで誰でも何でも言いだしやすい雰囲気作りを大切にしています。モットーは「健康第一、明るい職場」ですね。

上村：それはいいですね。

中野：難しい事例の場合には室員一人で処理するとストレスが尾を引きますので、上司に相談しながら処理をしていくことができます。



お客様相談室室内の様子

上村：それは大切なことです。薬局でも何かミスをしてしまった時に、その薬剤師だけで対応してしまうと患者さんの満足は得られません。上司が対応することによって薬局として対応していることを患者さんに理解してもらえます。

吉岡：確かに責任者が出てくると、真剣に取り組んでいるなと思えますね。

上村：最後に今後の課題や目標というのをお聞かせください。

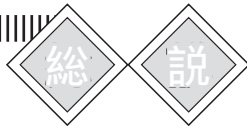
中野：この組織が自立することで外部評価を高めモチベーションの高い職場へ成長させる事です。そのため3課題を掲げています。一つは知識つまり背景を探る能力の養成です。2番目は対応スキル向上で患者さんに好印象を与える。そして三番目は情報の共有です。受けた相談をタイムリーに分析して活用することです。

上村：そして10月からの新しいシステムが稼働して、さらに磨きがかかるということですか。

中野：いえ、私達はスタート台にいたということです。新しいシステムのもてる機能によりスピードアップを可能にしました。さらに、情報を階層

別に整備し、ユーザーのニーズに応えるシステムとして構築したいと考えています。

上村：本日はお忙しい中、本当にありがとうございました。



診療報酬改定と病院薬剤業務

東京医科大学八王子医療センター
 薬剤部長 明石 貴雄

1. はじめに

平成 14 年度の診療報酬改定は今までにない「マイナス改定」とされ、多くの医療機関に衝撃を持って迎えられた。現在その結果が徐々に明らかにされつつある。

今回の改定は、病院・診療所薬剤師の業務に関連する改正点では大きな変更項目はなく、現状維持であったといわれている。診療報酬の改定のみならず、今後実施の予定されている医療制度改革は、病院・診療所における薬剤業務のあり方に大きな影響を及ぼすものと思われる。

診療報酬における薬剤業務の評価は、われわれ病院薬剤師側から見ればこれまでも甚だ不十分であり、医療の質と安全性の向上に日夜奮闘している薬剤師の、その存在さえも脅かされかねないというのが現状ではないだろうか。

2. 診療報酬における薬剤関連業務

診療報酬における薬剤関連業務は、特掲診療料の中で評価(点数化)されている。投薬の部における処方料、調剤料、処方せん料、調剤技術基本料、薬剤料および特定保険医療材料の 6 項目、指導管理の部の薬剤管理指導料および注射の部の無菌製剤処理加算等が主なものである。

投薬の部における項目のうち、処方料、処方せん料、調剤料および調剤技術基本料は技術料であり、これらのうち処方料および処方せん料は医師のみの項目となる。調剤料は薬剤師が調剤した場合だけでなく、医師が自ら調剤した場合にも請求可能となっている。したがって、薬剤師独自の業務評価項目は調剤技術基本料だけである。薬剤料および特定保険医療材料は材料費としての点数である(図 1、2、3)。

3. 調剤技術基本料について

これらの調剤関連点数のうち薬剤師のみの技術料評価である調剤技術基本料(図 3)に着目してみよう。診療報酬では、調剤技術基本料は『重複投与の防止等保険医療機関内における調剤の管理の充実を図るとともに投薬の適正を確保することを目的としており、薬剤師が常態として勤務する保険医療機関において、薬剤師の管理のもとに調剤

区分	処方料(1処方につき)	調剤料	薬剤料	
			単位	点数
外来院 内処方	内服薬 42点	9点/1処方	1剤1日分	15円以下1点 15円を超えた場合 10円毎1点
	注射薬 ・内服7種類以上投薬時29点 (臨時で2週間以内を除く)		1剤1日分 1回分	
	外用薬		1調剤分	
	麻・毒・向加算		+1点	
	乳幼児加算		+3点	
特定疾患処方 処方管理加算	3才未満の乳幼児に加算 +15点 月2回まで ・診療所と200床未満の病院が厚生労働大臣の定める疾患を主病とするものに処方した場合 ・初診時も加算可能	7点/1日	1剤1日分 1回分	15円以下1点 15円を超えた場合 10円毎1点
			1調剤分	
入院	内服薬	算定不可 (入院基本料に含まれる)	1剤1日分	15円以下1点 15円を超えた場合 10円毎1点
	注射薬		1回分	
	外用薬		1調剤分	
麻・毒・向加算		+1点/1日		

図 1 投薬料

区分	処方せん料 (交付1回につき)	内服6種類以下		内服7種類以上	
		後発品を含む場合	71点	43点	
外来院 外処方	後発品を含まない場合	69点	41点		
	乳幼児(3才未満)加算	+3点			
特定疾患処方 管理加算	・診療所と200床未満の病院が厚生労働大臣の定める疾患を主病とするものに処方した場合 ・初診時も加算可	+15点、月2回まで			

図 2 処方せん料

	診療所	病院
外来	8点(月1回)	8点(月1回)
入院	8点(月1回)	42点(月1回) 院内製剤加算10点(月1回)

注1 薬剤師が常時勤務する保険医療機関に於いて投薬を行った場合(処方せんを交付した場合を除く)に算定する。
 注2 同一の患者につき同一月内に調剤技術基本料を算定すべき投薬を2回以上行った場合においては、調剤技術基本料は月1回に限り算定する。
 注3 省略
 注4 省略
 注の解釈
 同一医療機関において同一月内に処方せんの交付がある場合には、調剤技術基本料は算定できない。

図 3 調剤技術基本料

が行われた場合に、患者 1 人につき、月 1 回に限り算定する。』と保険局医療課長通知で規定され、まさしく病院診療所薬剤師の存在に対するの評価(点数)であるといえよう。

ところがである。同通知の第2項に、『同一医療機関において同一月内に処方せんの交付がある場合には、調剤技術基本料は算定できない。』との規定が付記されている。

調剤技術基本料は外来調剤では8点、入院調剤では42点である。この第2項の除外規定は、外来調剤のみでなく入院調剤に対しても該当すると判断されている。入院患者に対して病院薬剤師の行った、調剤の安全対策に対応する評価の技術料が、患者が同月内に外来受診し院外処方せんが発行されると、算定不可となり、無効なものになってしまうのである。

よく考えてみよう。この第2項は、院外処方せんを発行した場合には医療機関内で調剤は行わないので、外来の8点は算定できないとしたものではなかったのか。

入院中の調剤に対する調剤技術基本料は算定すべきではないのか。

現在多くの医療機関では在院日数の短縮が求められ、診療報酬上もそのように点数設定されている。ところが、短縮すればするほど退院後同月内に外来受診する確率が高くなり、入院中の調剤技術基本料が算定できないことになってしまうことになる。このことはどう考えても納得がいかない。あるべき姿に戻す必要があるのではないだろうか。

4. 診療報酬と調剤報酬

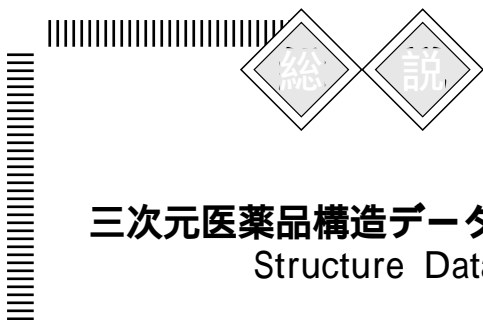
病院薬剤師の業務評価としての調剤関連技術料は、開局薬剤師の調剤報酬点数と比較すると、すべての項目でかなりの点数格差があり、診療報酬では低く設定されている。一例をあげれば、外来調剤での麻薬加算は診療報酬では1処方につき1点であるが、調剤報酬では1調剤につき70点と、70倍もの差が付けられている。このような格差が生じた背景は、診療報酬には入院料などの施設フィーが設定されているが、調剤報酬にはそれがないこと、医薬分業推進という政策誘導が行われてきたことが考えられる。急速な医薬分業の進展とあいまって調剤報酬の総額が歯科診療報酬のそれを上回る事態となり、内外格差の縮小も今後論議が必要になると思われるが、誤ってならないことは診療報酬、調剤報酬の比較の中で材料費・薬価の部分は別に考えなければならないということである。今日調剤報酬が巨額になったとしても、その多くは医薬品費であり、売り上げが伸びたとしても手元には残らない部分である。

5. おわりに

厚生(労働)白書によれば、国民医療費の国際比較では、平成9年版では3位だったものが、平成14年版では14位(対GDP比での順位は両年とも18位)と落ちている。医療に無駄は許されないが、国力に相応しい費用は必要であり、負担すべきではないだろうか。

適正、適切な医療の維持・向上という国民からの負託に

応えるためにも、薬剤関連の診療報酬改定時には、施設フィーと技術料を明確に区分し、診療報酬、調剤報酬ともに薬剤師の存在が価値ある評価として位置付けられることを期待したい。



三次元医薬品構造データベース (Three Dimensional Pharmaceutical Structure Database (3DPSD))の構築と展開 (1)

東京薬科大学薬学部 第二薬化学教室

濱田真向、倉田香織、土橋 朗

1. はじめに

三次元医薬品構造データベース (3DPSD) は医療用医薬品の三次元構造を格納したデータベースで、全ての構造データをインターネットに公開している (<http://www.ps.toyaku.ac.jp/dobashi>)。主な構造データは分子モデリングの手法によって計算した分子の最安定構造や、分子の運動性を表すアニメーション、電子密度面に貼り付けた静電ポテンシャルマップである。

医療用日本医薬品集 (日本医薬情報センター編、薬事時報社) の中から、単一の有機化合物からなるものを選び、各々の医薬品添付文書からその構造式を調べ、構造データベースの作成を開始したのは平成9年11月である。それ以後、新たに市販された医療用医薬品を医薬品情報提供ホームページ (<http://www.pharmasys.gr.jp/>) の公開する医薬品添付文書から検索し、その構造データを定期的に追加している。

添付文書の「有効成分に関する理化学的知見」の項に見る医薬品の構造は平面構造式である。この構造式はナノスケールの分子の世界を可視化する二次元の絵文字であり、しばしばこの絵文字から三次元構造を読み解くことが必要になる。

2. 構造式は不可視を可視化する

ナノスケールの分子の世界を可視化する絵文字の見方とは何であろうか。それは平面構造式から各種の有機化学的な概念を用いて三次元構造を作り出すこと、その空間的な広がりや電荷の偏りを思い描くこと、また分子の運動性を理解すること、つまり結合が伸びたり縮んだり、結合の織り成す角度が開いたり閉じたりするさまを思い描くことである。

医薬品の三次元構造を平面構造式から正確にイメージすることは容易ではない。3DPSD はこうした最安定構造や分子の運動を計算化学によって求め、全ての構造情報をコンピュータグラフィクスを駆使してインターネットへ公開したものである。コンピュータとインターネットの世界に広がるマルチメディア表現を分子の世界へ展開し、多様な分子の姿を見ることが可能となった。

既存の医薬品は新薬を開発するための基本的なリード化合物であり、こうした構造データは医薬品開発にとって必須である。また、医薬品の三次元構造を知ることは医薬品の薬理作用の本質である受容体と医薬品の結合を理解することに繋がる。この意味で本データベースは薬学において医薬品構造の見方を教えるための教育的な資源でもある。

3. 3DPSD のデータベース構造

3DPSD は二つのデータベースから成っている。一つは医薬品を一レコードとし、このレコードをHTMLファイルとしてインターネットに公開する階層型データベース、そしてもう一つが平面構造式などを用いて三次元構造データから医薬品を検索する構造検索システム (<http://kybele.ps.toyaku.ac.jp>) である。今回はこの階層型データベースを中心に述べ、次回、構造検索システムについて述べる。

4. 階層型データベースの構造と利用法

(1) 階層型データベースの構造

3DPSD の階層型データベースのトップページは医薬品の一般名 (英名) における頭文字を並べており、ここからアルファベットごとの医薬品名リストが選択できる。例えば、Aを選択するとAを頭文字とする医薬品名が画面左側にリストされ、医薬品名を選択してその構造を表示する。

図1に実際のデータベースの検索画面を示す。なお、医薬品リストの中で第13改正日本薬局方 (JP13) に収載されたものには*が付けられている。

この選択により各医薬品の構造情報を記述したHTMLファイルが表示される。HTMLファイルは医薬品の一般名や、IUPAC名、分子式、分子量、一般名に対応する商品名と発売メーカー、厚生労働省承認番号などの一般的な情報に加えて、分子の最安定構造や、300Kにおける分子動力学計算から得られた分子の運動性を表すアニメーション、こうした運動から引き出されるコンホマーの分布、各医薬品の最適化構造を基礎に電子密度面に静電ポテンシャルを表示した静電ポテンシャルマップ、水オクタノール間の分配係数のlog値などを含んでいる。



図1 3DPSDの表示画面(モルヒネの検索結果を示す)

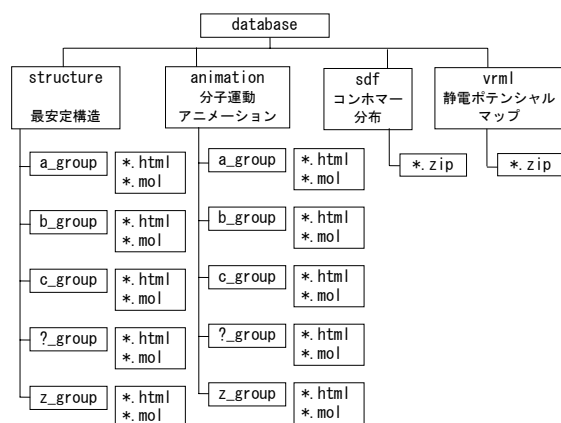


図2 データベースの構造

階層型データベースは図2に示すように大きく4つのディレクトリーから成り、一つの医薬品の最安定構造とアニメーション、コンホマーの分布、静電ポテンシャルをそれぞれ structure、animation、sdf、vrmf の各ディレクトリーに格納している。structure のディレクトリーは最安定構造を表す MDLmol ファイルを、また animation は分子の運動アニメーションを表す xyz ファイルを格納しており、これらの構造ファイルに対して医薬品ごとに HTML ファイルからハイパーリンクを貼っている。

(2) 3DPSD のインターネットによる利用方法

医薬品の最安定構造はインターネットブラウザを通して直接閲覧することができる。三次元構造の表示にはブラウザのプラグインである MDLChemscape Chime (MDL Information Systems, Inc., <http://www.mdli.com/>) と Java アプレット、Chemis3D (http://www.schrenzerschule.de/lernen_pc/JAVA-SCHULE/SONSTIGES/Chemis3D164/Chemis3D.htm) を用いている。いずれの方法でも、医薬品の構造を三次元空間中で自由に回転、拡大、あるいは移動することができる。

Chemscape Chime を使えば分子の運動アニメーションも表示することができる。現在、WindowsOS の最新版である

Windowsxp で動作する MDL Chemscape Chime はバージョン 2.6SP4 であり、MDL の chime ホームページ (<http://www.mdli.com/chime/>) を経由して入手することができる。

(3) ChemscapeChime による構造表示

図1の右側の画面は MDL ChemscapeChime を使って表示されたモルヒネの最安定構造を示している。Yahoo!Japan を始めとするインターネットの汎用検索エンジンは 3DPSD の掲載する医薬品の一般名(英名)を収集しており、多くの閲覧者はこうした表示画面を最初に見ることになる。次いで画面下のアニメーションへの切り替えボタン、「Animation」を押すと、分子動力学計算に基づいて作成された分子運動のアニメーションが呼び出され、画面内で分子が動き出す。「Animation」と同じ列に配置された「Structure」ボタンを押すことで始めの最適化構造の表示へ戻る。

ChemscapeChime により三次元構造を表示する場合は構造データをダウンロードすることができる。ダウンロードは ChemscapeChime の機能であり、WindowsOS では画面内で右クリックすると現れる操作メニューの中から「File」の「Save Molecule As」を選択することにより実行できる。このメニューの「Display」から「Ball&Sticks」や「SpaceFill」などを選択すれば構造表現を様々に変更することができる。こうした構造表現法の切り替えは構造表示画面の下に用意したメニューでもその一部を行うことができるように設計されている。

(4) Java Applet による構造表示

初めて本データベースを訪れる利用者のために、Chemis3D を Java アプレットとする閲覧システムを準備した。

利用者が医薬品名を選択すると、構造データである MDLmol ファイルがこの Chemis3D と共に Java 環境を備えたブラウザにロードされる。このためプラグインに依存することなく医薬品の最安定構造を閲覧することができる。

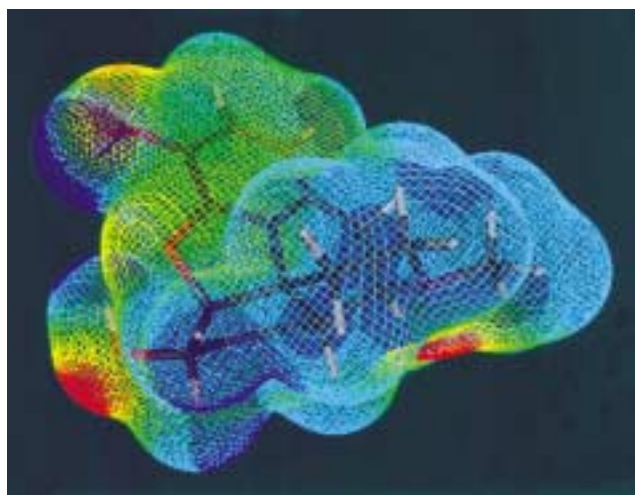


図3 モルヒネの静電ポテンシャルマップ

5. コンホマー分布と静電ポテンシャルマップの閲覧方法

(1) コンホマー分布

「Conformational Distribution」を押すと真空中 300K の分子動力学計算で得られた全てのコンホマーの統合された構造ファイル (sd ファイル) を zip 圧縮形式でダウンロードすることができる。このコンホマーの中の最も安定な構造が「Structure」で表示される構造に対応する。

(2) 静電ポテンシャルマップ

静電ポテンシャルマップは Virtual Reality Modeling Language (VRML) で描かれており、直接閲覧することはできない。これを閲覧するためには、まず、3DPSD の構造表示画面から「Electrostatic Potential Map」をクリックし、VRML ファイルの zip 圧縮ファイルをダウンロードする。これを解凍した後、CosmoPlayer (Cosmo Software, <http://www.cai.com/cosmo/>) をプラグインとするブラウザで表示する。ダウンロードボタンの下には静電ポテンシャルマップにおけるエネルギーの等高線表示を読むために、エネルギーを色分け表示したバー (単位 kcal/mol) が掲げられている。赤は電子の豊富な部位を、青は電子が不足している部位を示し、赤から青への 11 段階の色調で電子状態を表している。図 3 にはモルヒネの VRML ファイルを描画した結果を示した。

VRML は三次元の仮想空間をネットワーク上に実現するコンピュータグラフィクス技術で、マウスの操作によって仮想空間の中を自由に移動することができる。このため通常の三次元表示と異なり、利用者の視点を任意の位置に置くことができ、例えばこの静電ポテンシャルマップでは分子の中に入り込み、分子の中から外を見ることも可能である。

(3) SpartanView に向けた sxf ファイルの作成

有機化学の教科書として広く利用されているマクマリー有機化学第 5 版は分子構造表示ソフトウェア、SpartanView を用いて教科書中の各種の構造を表示する。この SpartanView で表示できる sxf ファイルを全医薬品作成し、この公開を準備中である。こうした構造ファイルは静電ポテンシャルマップと同様に、インターネットから直接的に閲覧できるものではないが、3DPSD から sxf ファイルをダウンロードして SpartanView で表示すれば、最安定構造を各種の構造表示方法で選択して表示することができる。

6. 一般名 (英名) に基づく曖昧検索

3DPSD では医薬品の一般名、あるいはその一部をワイルドカードと共に入力することによって該当する医薬品を曖昧検索することができる。特定の医薬品をその一般名称から検索するには画面上部に配置された「検索の使用法」から検索ページに移動し、ウインドウに検索したい医薬品名 (英名)

を入力し、検索ボタンを押す。該当する医薬品名がデータベースページの左側のフレームに検索結果として表示される。

ワイルドカード (*) を使用すれば医薬品名の一部が不明であっても検索を実行することができる。例えば acetaminophen を検索したい場合、「acetaminophen」、「Acetaminophen」、「acet*」、「*amino*」、「*phen」、「a*phen」など、いずれを入力してもよい。

ただし、塩酸やクエン酸などとの塩形成を含む医薬品では構造計算を簡単化するため、中性分子種としてその構造を計算した。医薬品名および化学名は日本医薬品集の収載品名をそのまま用いて登録しているため、登録名称と実際に表示される構造の間に違いがみられるので利用に当たっては注意が必要である。

7. 分子のマルチメディア表現

医薬品のマルチメディア表現について考えたい。三次元構造を多様な方法で表現するマルチメディア表現とはその頭にワンソースが省略された表現であり、ワンソースとはとりもなおさず真の医薬品の構造である。その真の構造を様々な角度から表現するのが 3DPSD の提供するマルチメディア表現であるが、その表現方法の全てを考慮した上で真の構造に迫れるのは人間の頭脳だけである。薬学に要求される構造の見方とはこの構造的な断片を繋ぎ合わせ、実像に迫る能力である。その構造的な断片は次の 4 つである。

(1) 最安定構造

最安定構造とは医薬品分子の運動が与えるポテンシャル超曲面の中の一つの深い井戸 (Potential Well) 中の構造であり、最も安定な分子の構造である。医薬品を始めとする有機化合物の構造を議論する出発点はこの最安定構造であり、0 K (ケルビン温度) における運動を止めた分子の構造である。

(2) 分子運動

分子はある与えられた温度でこのポテンシャル超曲面の中を移動していく。この移動を連続的に眺めれば分子の運動となる。それが一つの井戸の中の出来事であれば、その運動は 0 K への冷却により一つの構造に収束していく (図 4 a)。与えられた温度で井戸から井戸へ移動するような場合、分子の構造は大きく変化することになる (図 4 b)。

(3) コンホマー分布

ある一定温度でポテンシャル超曲面の中を移ろう分子の運動を見た。この運動が複数の井戸にまたがるものであればそれが各々の井戸の中で極小のポテンシャルエネルギーをもつコンホマーの分布 (Conformational Distribution) を与える。各々の井戸の中の極小構造がその分子のコンホマーである。

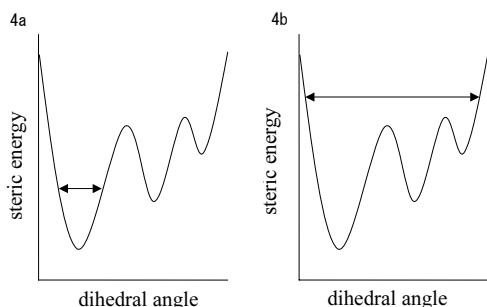


図4 ポテンシャル曲線の模式図

(4) 静電ポテンシャルマップ

分子はどのような電荷の分布をもつかを示すのが静電ポテンシャルマップである。原子核からの距離に依存してその値は変化するが、一般に電子密度面に対して電荷の分布を等高線を用いて貼り付けたものである。3DPSD では最安定構造を使って静電ポテンシャルマップを作成している。

モルヒネの三次元構造をみて、それが画面上に示されるような点と棒の集まりではなく、単に原子の位置と結合を模式的に示すものであって、点は原子核の位置であり、原子核が電子の広がりの作り出す海の中に漂うイメージを作り出すこと、その電子の偏りが原子核の電荷を様々に遮蔽する様子をイメージすること、医薬品がタンパク質に結合するとは、正にこうした電子の偏りから生じるものであることを理解する、それが薬物と受容体の結合を考える出発点である。

また、分子にはさまざまな結合に関する固有の運動があること、つまり結合が伸びたり、縮んだりする伸縮運動や、結合の織り成す角度が開いたり、閉じたりする変角運動を思い描き、こうした分子の運動性がコンホメーションの違いを生み出し、医薬品の受容体にそのコンホマーの一つとして結合する様を思い浮べること、しばしば、そのコンホマーとは先に述べたような最安定構造から大きくかけ離れたものであることを理解することが重要であるだろう。

8. logP 値を計算する

logP 値は mol ファイル形式の構造データを直接 Pallas PrologP 3.0 ソフトウェア (CompuDrug International Inc., South San Francisco, CA) に投入して計算した logP 値である。この PrologP 3.0 ソフトウェアは分子をフラグメントに分解し、各フラグメントに経験的に求められた数値を当てはめ、その値を合計して logP 値を推定する。

このフラグメント法による logP 値の計算は三次元構造を要求するものではないが、現在、3DPSD の構造データを用いて半経験的分子軌道計算法を基礎として新たに logP 値の収集を行っている。フラグメント法と分子軌道計算法に基づく logP 値との間には絶対値に関して差異があり、利用者は

このいずれかの数値を利用することができるようになる。

水とオクタノール間の分配係数の対数である logP 値は医薬品の輸送過程と薬物受容体への結合を取り扱う Hansch-藤田の QSAR 式における基本的なパラメータであり、実測値が少ないことから医薬品の吸収性を推定するために利用できると考えている。

9. CAS 登録番号をコードとして用いる

3DPSD では各医薬品に対して Chemical Abstract Service (CAS) 登録番号を添付することを試みている。現在、CA と STN/Registry から CAS 登録番号を調査し、平成 14 年度末までにこの登録番号を掲載する予定である。CAS 登録番号は CA で取り扱われる個々の化合物を識別するための固有番号で、3DPSD の構造情報を CA などの文献データベースと連結するためのキーになるはずである。

(1) キラルな医薬品の CAS 登録番号

CAS 登録番号は鏡像異性体に対して、その R 体、S 体、ラセミ体に個別の番号を付けるため、通常の医薬品コードでは網羅できない鏡像異性体に関する文献情報を拾い上げることができる。3DPSD ではこうした鏡像異性現象をもつ医薬品に対してラセミ体に対する登録番号を当てているが、平成 15 年度末までにはその R 体と S 体に対する登録番号も掲載する予定である。

例えば、不斉炭素を 1 つもつ塩酸プロプラノロールは医療用日本医薬品集にラセミ体として収載された医薬品である。その CAS 登録番号は 318-98-9 である。その R 体は 13071-11-9、S 体は 4199-10-4 と別の登録番号をもっている。なお、プロプラノロールのラセミ体は 525-66-6、その R 体は 5051-22-9、S 体は 4199-09-1 であり、塩酸塩とも区別される。

医薬品のおよそ 70% は不斉炭素をもつと言われるが、これらの医薬品のほとんどがラセミ体として提供されている。その代謝や、薬効薬理を詳細に検討するためには医薬品の鏡像異性体による違いを明らかにする必要があるが、これらの文献情報を調査するために CAS 登録番号が役立つはずである。なお、3DPSD では医薬品がラセミ体である場合には S 体をモデリングして公開している。

10. ケンブリッジ結晶構造データベース (Cambridge Structural Database, CSD) に収載された医薬品

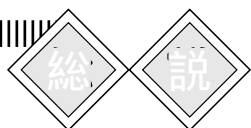
3DPSD はケンブリッジ結晶構造データベース (Cambridge Structural Database, CSD) に収載された医薬品の登録番号を収載している。CSD は X 線回折法により得られた構造情報のデータベースとして知られているが、こうしたデータベースとの連結は計算化学的に得られた 3DPSD の最適化構造と結晶中の構造を比較するために用いることができる。既にそ

の相同性を RMS ファクターにより数値化しており、今後掲載の予定である。

11. 第 1 回の終わりに

本学の学内 Local Area Network(LAN)は平成 7 年に WIDE (<http://www.wide.ad.jp/index-j.html>) に接続され、インターネットの世界に足を踏み入れた。インターネット技術の急速な発展の中に身を置きながら、いかに本学から医薬品情報を発信するかを模索し、3DPSD を構築したように思う。今となっては昔語りである。インターネット内の情報の単なる消費者ではない道を歩もうとして 3DPSD を作り、全ての情報を公開することに決めた。また、自分らの意見を単に表明するような、表層的な自己言及ではない情報の発信を目指して 3DPSD を展開してきたつもりである。

次回は部分構造検索エンジンをもつデータベースについて述べる。



三次元医薬品構造データベース (Three Dimentional Pharmaceutical Structure Database (3DPSD))の構築と展開 (2)

東京薬科大学薬学部 第二薬化学教室

濱田真向、倉田香織、土橋 朗

1. はじめに

三次元医薬品構造データベース (3DPSD) は医療用の医薬品の三次元構造を格納したデータベースで、全ての構造データはインターネットに公開 (<http://www.ps.toyaku.ac.jp/dobashi>) されている。3DPSD は検索法の異なる二つのデータベースから成り、一つは医薬品の一般名 (英名) をアルファベット順に収納し、名称により検索できる階層型データベース、そしてもう一つが平面構造式を用いて医薬品を検索できる構造検索システム (<http://kybele.ps.toyaku.ac.jp>) である。今回はこの構造検索システムを中心に述べることにする。

2. 構造検索システムをもつデータベースの構築

3DPSD に格納された医薬品をインターネットから構造により検索したいと考えたのは平成 10 年のことである。この希望を叶えくれたのが Java アプレットの集合体である JChem ソフトウェア (Chemaxon Ltd., <http://www.jchem.com/>) で、平成 14 年 12 月にこの検索システムを公開することに漕ぎ着けた。

JChem による構造検索システムは Java が動作する環境の上に構築され、この環境から SQL サーバと HTTP サーバに連携する。SQL サーバは構造データを蓄積し、HTTP サーバはインターネットを経由した構造検索のための入力と出力を実行する。この構成を模式的に図 1 に示した。

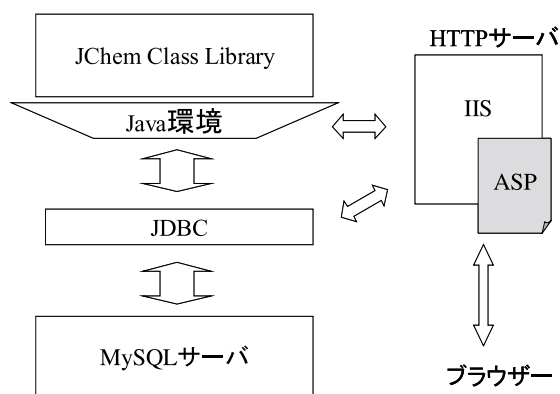


図 1 構造検索システムの構造

(1) サーバにおける Java 環境の作成

JChem を動かすためにはサーバの OS 上に Java 環境を作らなければならない。この環境を整えればどのような OS を搭載したコンピュータからでも JChem を起動することができる。現在は WindowsOS にサン・マイクロシステムズ Java1.31 (<http://www.sun.com>) をインストールしたシステムであるが、今後は MacOS X に移行し、検索頻度に応じてサーバ用コンピュータを増設していく予定である。

(2) SQL サーバの作成

JChem が接続できる SQL サーバは Java 環境からのデータ要求に答えられる Java Database Connectivity (JDBC) プラグをもたなければならない。本検索システムでは MySQL (<http://www.softagency.co.jp/MySQL/downloads/index.html>) を使って SQL サーバを作成し、MySQL 用の JDBC を接続プラグとして JChem との連携を計った。

この SQL サーバには 3DPSD の全ての最安定構造データ (MDLmol ファイル) から作成した分子指紋 (Molecular Fingerprint) を格納した。この分子指紋は有機化合物をその部分的な構造の集合体として表した 0 と 1 からなるビット列で、最安定構造データから Simplified Molecular Input Line Entry Specification (SMILES) 表現による 1 次元構造データへの変換を経て作成したものである。

この分子指紋を用いることで医薬品の構造の類似性を 0 から 1 の範囲の数値として算出でき、この値を利用して医薬品構造の類似性を評価した検索が可能になる。

(3) IIS を用いた HTTP サーバの作成

こうした一連の構造データを格納する SQL サーバを JChem を介して HTTP サーバと結合した。インターネットに向けて構造データを公開するのがこの HTTP サーバの役割である。

JChem をインターネットを経由して操作するためには HTTP のスクリプトコンポーネントが必要である。本システムでは WindowsOS の上にインターネットからの操作環境を

作成するため、JChem ソフトウェアが予め提供する Active Server Pages (ASP) 対応のコンポーネントを使用した。

ASP は Microsoft 社製の HTTP サーバーである Internet Information Server (IIS) 上で Web アプリケーションを記述するための言語で、この記述を埋め込んだ HTML ファイルを IIS で配信すれば Web アプリケーションとして作動させることができる。

なお、IIS はセキュリティ上の脆弱さが指摘されており、早期に MacOS X を基盤とする検索システムへ移行する予定である。

3. 構造検索システムの利用法

構造検索システム (<http://kybele.ps.toyaku.ac.jp>) にアクセスすると、JChem アプレットが利用者のブラウザの Java 環境にロードされ、ブラウザには図 2 a に示す部分構造検索のための構造入力画面が表示される。前回紹介した Chemis3D による最安定構造の表示の仕組みと同じである。ただし現時点では利用できるブラウザに制約があり、Java1.2 以上が動作する WindowsOS 上の Internet Explorer のみが対応する。

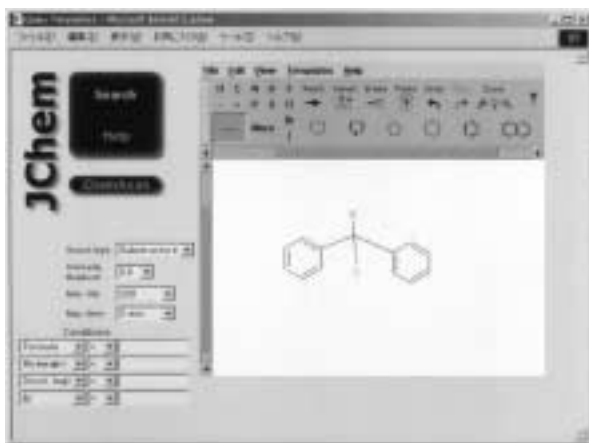


図 2 a 「substructure」検索によるジフェニルメタン骨格を有する部分構造の抽出

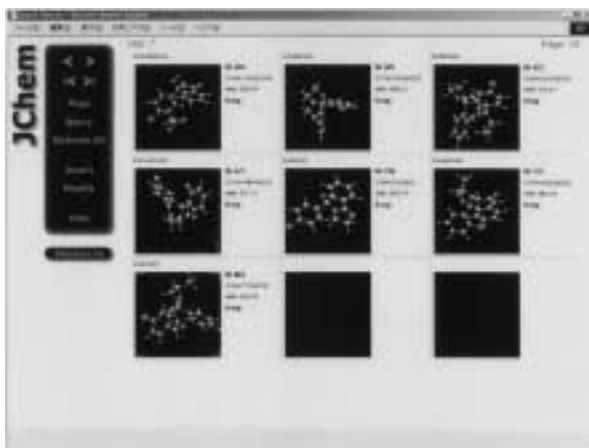


図 2 b 「substructure」検索の結果

この入力画面に正確な全構造式や部分的な構造式を入力することで、SQL サーバ内の構造データが検索され、その結果が三次元構造を表示した画面として返される。

図 2 a と b には JChem が提供する構造入力画面と、こうした部分構造から得られた検索結果を示す。

次に構造検索の方法をさらに詳細に述べ、具体的な検索結果を示すことにする。

(1) 検索のための項目

初期画面のメニューから「Query」ボタンを選択すると、平面構造式を描画するための各種のツールを備えたウィンドウ (図 2 a) が表示される。この画面には描画ツールのほか、分子量や分子式、一般名 (英名) を用いた検索のためのウィンドウも用意され、各項目を単独で、あるいは AND 検索として用いることができる。これらの項目の検索には <、<=、=、=>、>などの符号を用いて抽出される範囲を指定することができる。

検索条件には医薬品の全構造の検索のほか、部分的な一部の共通構造をもつ医薬品を検索することができる。また、検索する分子を比較する時の値として、しきい値 (Similarity threshold, 0.4-0.99) を設定することができる。

(2) 平面構造式の入力による検索

この検索方法では「Search type」として「Exact」、「Substructure」、あるいは「Similarity」のいずれかを選び、描画ウィンドウに平面構造式を入力して「Search」により検索を行う。「Exact」は完全一致の検索を、「Substructure」は部分的な構造による検索を行う。

3DPSD の医薬品の中でカルボン酸をもつものは何個あるだろうか。「Substructure」を選択し、COOH をクエリーとして検索すると 272 種の医薬品が抽出されてくる。また、第一級アミノ基を持つ医薬品は 260 個、第二級アミノ基をもつものは 35 個、さらに三級までのアミノ基をもつものは 444 個であった。構造検索システムではこうした特定の官能基を選択するといった単純な検索から、もっと複雑な構造要素をもつ医薬品を検索することもできる。図 2 a で示した例はこの「Substructure」で、ジフェニルメタン骨格の中央の炭素に窒素と酸素が結合した部分構造を抽出した結果を示し、Chlorthalidone ほか 7 個の医薬品が表示されている。

この検索システムでは化学構造に含まれる原子を複数指定して検索することができる。例えば酸性の医薬品は先のカルボン酸に加えて、スルホン酸、リン酸などを含むが、これらの医薬品を一括して検索するために、原子団を [C,S,P]OOH と指定すれば []内の何れかの原子が含まれている官能基を抽出してくる。こうして選択された医薬品の総数は 312 個であった。

(3) 医薬品の構造

医薬品を有機化学的にみれば、分子量 750 以下の低分子で概ねリング構造をもち、およそ 70% の医薬品は不斉炭素をもつものと捉えられている。「Substructure」でベンゼン環を描画して検索をかけると 763 の医薬品を抽出することができる。このベンゼン環の検索はリング構造として芳香環を含む医薬品を抽出しており、実に多くの医薬品が芳香環をもつことがわかる。さらにアリファティックな環を検索すると 5 員環をもつものは 148 個、また 6 員環をもつものは 199 個あり、重原子として酸素および窒素を含むものを含めて 3 から 8 員環までを数え上げると総数は 848 個あり、先の芳香環を含めると確かに医薬品とはリング構造をもつものが多いことが実感される。

「Similarity」は構造類似性に基づく検索を行い、入力された検索対象の構造とデータベース内の医薬品構造をしきい値 (Similarity threshold) の設定に応じて比較しながら抽出する。しきい値は 0.4-0.99 の範囲で指定でき、数値が 1 に近づくほど類似比較の幅が狭まり、類似性の絞られた抽出が行われる。

「Similarity」検索として homatropine hydrobromide を遊離型のアミンとして入力して検索すると、しきい値が最大値の 0.99 では自分自身だけが抽出され、このしきい値を小さくすると類似構造が抽出されてくる。0.90 では 2 個、0.80 では 10 個、0.70 では 20 個、0.60 では 42 個といった具合である。homatropine を基にしきい値を 0.80 として 10 個の医薬品を検索した場合、一番似ていない化合物は pipethanate ethobromide であった。

(4) 一般名などのテキスト情報による検索

分子量を用いてデータベース中の医薬品を検索することができる。医薬品は分子量 750 以下の低分子であると言われるが、「Conditions」の表示欄から「Molweight」と「<=」を選択してから 750 を入力すると、分子量 750 以下の医薬品が 1191 個抽出できる。残りの 56 個が分子量のさらに大きな医薬品であることがわかる。分子量最大の医薬品は iotrolan の 1625 である。

分子量 750 以下の有機化合物を数え上げれば、 10^{200} 個ほどで宇宙の塵の数を越えるほどの膨大な量であると言われていたが、既存の医薬品とは実に絞り込まれた構造をもつものであることにむしろ驚く。こうした構造の類似性を後ほど JChem の機能を用いたクラスター分析でさらに追跡してみることにする。

一般名 (英名) は既に構造式と共に SQL サーバに登録されている。この名称を用いても構造の検索が可能である。例えば特定の医薬品名を「name」と「=」で検索するか、医薬品名称の先頭の文字列について「name」と「>=」を用いて部分的に検索するかを選ぶことができる。

各医薬品構造には既に一般名 (英名) が付加されているが、今後は IUPAC 名や CAS 登録番号など階層型データベースに

収載された一般情報を補強していく予定である。また各医薬品の薬効と薬理の情報をコード化してデータベース中に格納し、薬効や薬理の情報から医薬品構造を検索する仕組みも現在作成中である。

4. JChem を用いたクラスター分析

(1) 医薬品構造の類似性とは

医薬品の構造がどの程度「似ている」かを数値化することができる。構造データから分子指紋 (Molecular Fingerprint) と呼ばれる 0 と 1 からなるビット列を作成した。この分子指紋を用いて「似ている」を数値化する。1 から 0 の間の数値で、ある医薬品とある医薬品がどのくらい似ているかを示す。この数値を用いてさらに似ているものを集めてグループを作るのがクラスタリングである。我々のグループではこのクラスターと薬効・薬理や代謝の情報を連結しようとしている。似ている薬は同じ薬効をもつ。当たり前と思われるが、同じ薬効群でもどのくらい構造が似ているかを指標として有することに価値があると考えている。

実際の医薬品クラスターについて検索結果を示す。しきい値を 1 に近づければ類似構造を有するグループはより絞り込まれて小さくなり、多くの医薬品グループ (クラスター) が発生する。クラスター計算におけるしきい値を 0.8, 0.7, 0.6 と変えると医薬品のクラスター数は 160, 144, 45 と少なくなり、多くの医薬品が類似性ありとみなされ、次第に大きく束ねられていく。

160 個のクラスターが発生した例では、498 個の医薬品で一医薬品がグループとして抽出された。1247 種の医薬品に対するこのクラスター分析では、こうしたどの医薬品とも類似性が認められない孤独な医薬品が全体のおよそ 40% であった。

最大のクラスターは methylprednisolone acetate を中心とし 283 個の医薬品を含むものであった。次いで、cefmenoxime hydrochloride を中心とする 33 個のクラスター、isoprenaline hydrochloride の 23 個のクラスター、同様に gentamicin sulfate の 23 個のクラスター、そして homatropine hydrobromide の 20 個のクラスターが続いた。

孤独なクラスターの中には acetaminophen などの古典的な鎮痛薬が多く含まれる。一方で医薬品創生の歴史の中で多くの類似化合物を生み出したステロイド骨格を有する医薬品やセファロsporin 系抗生物質が群を抜いて大きなクラスターを作っている。もしもこうしたクラスターの中に薬理活性が異なる医薬品が含まれていたら、その意味するものは何であろう。そのクラスター中の医薬品は通常は別の薬理活性グループとして扱われる医薬品の副作用を表すかもしれない。こうした解析をすすめるために本検索システムに医薬品ごとに薬効と薬理活性、代謝 (特に P450 サブグループ) に対する情報を与え、構造検索と共にこれらの情報が抽出できるよう

に準備を進めている。既に一部の構造に対してコード化した薬効と薬理の情報を与え始めている。

5. 添付文書への三次元構造の導入を目指して

(1) XML-CML による分子表現

添付文書やインタビューフォームをeXtensible Markup Language(XML)で表現するために、様々な文書型定義(Document Type Definition, DTD)が考案されている。こうした構造化文書中でどのように構造を表現するかが今後の課題となる。

既に構造データを XML 化するための文書型定義は Chemical Markup Language (CML, <http://www.xml-cml.org>)として完成しており、この DTD を用いて全ての医薬品の二次元と三次元の構造を CML 化し、添付文書情報との XML による統合を計画中である。ここで紹介する構造検索システムは JChem ソフトウェアを中核とするものであるが、このソフトウェアは MDLmol ファイルから三次元構造を表現する CML を吐き出すことができ、全ての 3DPSD の医薬品構造に対して CML による三次元構造表現を完成している。

さらに、二次元構造データは「第十四改正日本薬局方 名称データベース」(<http://moldb.nihs.go.jp/jp/Default.htm>)を公開している国立医薬品食品衛生研究所(化学物質情報部・有機化学部)から提供されており、このデータを基に二次元の CML を作成する予定である。残された問題はこうした二次元と三次元の CML をインターネットからの閲覧により構造として描画するソフトウェアの開発であり、こうしたソフトウェアが早期に完成されることを期待している。

医薬品構造は添付文書の「有効成分に関する理化学的知見」の項目に記述される情報であり、医薬品提供ホームページは医薬品添付文書を SGML により格納している。このファイルを XML 文書に変換した添付文書データベースが本学でも作成されており、こうした添付文書の中に単なる絵ではない構造データとして医薬品構造を取り入れること、添付文書の「有効成分に関する理化学的知見」の項目にある平面構造式をクリックすると、三次元構造が浮き上がってくる、そんな構造化文書を夢に描いている。

(2) Simple Object Access Protocol(SOAP)技術によりサーバ間の連携を計る

添付文書と三次元構造を一つのファイルの中で統合するのではなく、SOAP 技術を用いて、医薬品情報を収集した複数のデータベースサーバの間に連携を取り、特定のクライアントコンピュータの中で情報を統合的に表示することができる。添付文書における「有効成分に関する理化学的知見」中の構造情報に向けて、添付文書情報を分散する XML データベースサーバに蓄積しながら、重層的に貼り付けることも今後の目標としている。こうした SOAP によるサーバ間連携を添付文書のデータベースと三次元医薬品構造データベースの中で

試験するため、三次元医薬品構造データベースそのものを XML データベースに変換し、これらを添付文書情報と統合するための画面設計およびサーバ側への統合化のためのソフトウェアの作成を平成 15 年末までに完成する予定である。

6. 3DPSD の利用者はだれか

3DPSD の収載する医薬品の一般名は既に Goo や Yahoo!Japan などの汎用検索エンジンに登録されており、利用者は医薬品の一般名を検索して、直接医薬品ごとのサブページにたどり着く。そこで各医薬品ごとにそのアクセス状況を直接取り出して集計を行っている。年間の全アクセス数は平成 11 年度は 112,414 件、平成 12 年度は 388,436 件、平成 13 年度は 556,820 件、そして平成 14 年度の見通しは 650,000 件である。平成 14 年に Science の NetWatch 欄で本 3DPSD が Medicine Cabinet (Science, 295, 935, 2002) として紹介されてから、特にアクセスが多くなった。

米国の大学の薬学部と薬科大学の連合である The American Association of College of Pharmacy (AACP) からは 3DPSD を医薬品構造の教育のために利用していることが知られている。国内では大阪大学大学院医学系研究科情報薬理学の三木直正教授がインターネット版「薬理電子教科書」(<http://pharma1.med.osaka-u.ac.jp/textbook/Pharm-Textbook.html>)の中で、我々の三次元構造データを医薬品構造の記述に加えている。

7. 第 2 回の終わりに

インターネットに公開されたデータはいずれ、だれかに利用され、さらにより良いものとなって再び、このインターネットの世界に戻ってくると信じている。インターネットへの公開は情報を共有したいという思いに加えて、多くの目で見てもらい誤りを正すことであった。これまでに多くの方々から誤りをご指摘いただいた。これもまたインターネットの力であると痛感している。3DPSD は今後も常に更新中のデータベースで在り続けたい。

本データベースを CD-ROM として平成 11 年 10 月に全国全ての薬系大学および薬学部配布した。その後も毎年更新したデータベースを配布しており、今年度は第 3 版の焼付けと配布を予定している。この CD-ROM を利用されたい方は dobashi@ps.toyaku.ac.jp まで配布希望とお伝えください。

8. 謝辞

本データベースを収載した 3DPSDCD-ROM 第 2 版は私学研修福祉会平成 13 年度研修成果刊行助成金(私研発第 19 号)による助成を受けて刊行された。また、その第 3 版は日本学術振興会平成 14 年度科学研究費補助金(研究成果公開促進費)(課題番号 148086)による助成を受けて刊行される予定である。

Beyond the Dispensing Role

Juliet Lai, Pharm.D., Staff Pharmacist at Fountain Valley Regional Hospital,
Fountain Valley, California, USA.

Besides fulfilling the basic dispensing role, the pharmacy profession has evolved to provide clinical services to other healthcare providers in order to improve the quality of patient care as well as to manage health care costs. The integration of some of these various services can evidently be observed in different practice settings from small private community hospitals to large teaching medical centers. At Fountain Valley Regional Hospital, a Tenet investor-owned community hospital, such pharmacy roles have expanded to involve management of a specific drug therapy or achievement of a specific therapeutic outcome for individual patients referred by the physicians. Examples of direct consultative services provided by pharmacists include therapeutic drug monitoring for aminoglycoside and vancomycin, antimicrobial dosing, anticoagulant therapy, and total parenteral nutrition. In other instances, some services (e.g. anemia management with epoetin, therapeutic interchange, and renal dosage adjustment) are automatically rendered without referral by the physician. In the following, several of our services following established criteria approved by our facility's Pharmacy & Therapeutics (P&T) Committee will be discussed.

Anticoagulation Guidelines

Intravenous heparin is commonly used in combination with warfarin due to the delayed effects of warfarin requiring rapid anticoagulation provided by heparin. Guidelines for use of both agents have been established for the pharmacist in the treatment of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, atrial fibrillation, myocardial infarction, and unstable angina. The benefit of allowing pharmacy manage anticoagulation include (1) rapid attainment of therapeutic heparin response which then reduces the rate of recurrent thromboembolism; and (2) quicker conversion to oral warfarin use which then shortens the duration of anticoagulation and reduces hospital stay.

Upon receiving a request by the physician to have pharmacy monitor heparin, the pharmacist identifies the indication and defines therapeutic endpoints (if not yet specified by the physician) as well as obtains patient's demographics (e.g. age, gender, height, weight), current and past medical and drug history, and baseline labs of aPTT, protime, INR, and CBC. At our facility, the established guideline for loading dose of heparin is 50-80 units/kg, followed by initial maintenance infusion rate of 14 units/kg/hr. Higher initial rates of 18 units/kg/hr is not generally used due to higher associated incidences of supratherapeutic aPTTs (>100 sec) with patients weighing more than 80kg. A lower loading dose (25-40 units/kg) may be considered for post-CVA prophylaxis and a lower maintenance rate (12 units/kg/hr) for patients greater than 70 years of age. Other risk factors associated with increased bleeding (e.g. recent stroke, recent major surgery, peptic ulcer disease, renal disease) are also taken into consideration when adjusting both loading and maintenance doses of heparin. The

maintenance rate is then readjusted according to aPTT results obtained 6 to 8 hours after loading dose or rate change. Table 1 displays our heparin dosing nomogram. Once therapeutic levels are attained, aPTT is drawn daily. Any signs of bleeding as well as heparin-induced thrombocytopenia are generally monitored.

Table 1. Heparin Dosage Adjustment Guidelines

<i>aPTT</i>	<i>Hold Time or Bolus</i>	<i>Rate Adjustment</i>
<36	50 units/kg bolus	increase by 4 units/kg
36-42	40 units/kg bolus	increase by 2 units/kg
43-50	none	increase by 1-2 units/kg
51-75	none	none
76-90	none	decrease by 2 units/kg
>91	hold for 1 hour	decrease by 3 units/kg
>120	hold for 2 hours	decrease by 4 units/kg

When the physician requests to have pharmacy monitor warfarin, the same baseline patient history and labs are obtained. The INR goal range targeted correlates to the indication as defined in the ACCP Consensus guidelines which is shown on **Table 2** (if not otherwise specified by the physician).

The dosing of warfarin is individualized according to the patient's response to the drug as indicated by the PT/INR. Use of a large loading dose of warfarin is not recommended since it may increase the incidence of hemorrhagic and other complications and does not offer more rapid protection against thrombus formation. The starting dose of warfarin can be 5-10mg

Table 2. Targeted INR Goals

<i>Indication</i>	<i>INR</i>
Prophylaxis of venous thrombosis	2.0-3.0
Treatment of venous thrombosis	2.0-3.0
Treatment of pulmonary embolism	2.0-3.0
Prevention of systemic embolism	
- Post-MI	2.0-3.0
- Atrial fibrillation	2.0-3.0
- Valvular Heart Disease	2.0-3.0
- Tissue heart valves	2.0-3.0
- Mechanical prosthetic valves	2.5-3.5
- Recurrent systemic embolism	2.5-3.5

per day. In general patients under the age of 75 years may receive a Day 1 dose of 10mg. Lower initiation doses (e.g 5-7.5mg) are recommended for elderly (age >75) and/or debilitated patients and patients with potential for increased responsiveness to warfarin. PT/INR is then monitored daily to determine the patient's response to warfarin. The dose is then adjusted accordingly based on the INR results and patient's risk factors including potential drug interactions. On Table 3, a general guideline of warfarin dose adjustment is shown. Patients are ongoing monitored for symptoms of bleeding since it is the primary complication of warfarin therapy. If INR values (>6) or bleeding is encountered, the primary physician will need to be contacted to discuss further treatment options (e.g. phytonadione for warfarin reversal). Otherwise, once INR is therapeutic for 24 hours, heparin may be discontinued.

Epoetin Therapy Guidelines

Since the introduction of epoetin alfa as a valuable alternative source of treatment for anemia in patients with chronic kidney disease, HIV, or receiving chemotherapy, anemia management by pharmacists can be recognized as an extremely important factor in improving health outcomes and reducing costs. At our facility, all epoetin orders are concurrently reviewed and monitored by the pharmacist. The pharmacist identifies the indication, defines the appropriateness of the dose, and orders relevant labs for assessment of response. Indications set up for use include:

- a) Anemia of Chronic Kidney Disease (Hgb <10g/dL)
- b)Anemia associated with chemotherapy and rheumatology (Hgb <11g/dL)
- c)Anemia of critical illness (Hgb <10g/dL) and estimated LOS >10 days
- d) Bloodless surgery (Hgb >10 g/dL to ≤ 13 g/dL)
- e) HIV-positive patients with anemia (Hgb <11g/dL) and life expectancy > 6 months

Table 4 displays the general dosing guidelines established for their respective indications. IV epoetin orders are

automatically switched to subcutaneous routes of administration since patients treated with epoetin subcutaneously require approximately one-third less drug than those patients receiving the drug intravenously (NEJM 1998; 339: 578-83). In patients whose medical condition does not warrant a higher Hgb/Hct, the epoetin dose may be held and readjusted accordingly in increments of 10-25% if Hgb/Hct approaches target range (i.e. Hgb >12g/dL, Hct >36%). In other instances, the dose may be held and postponed until the following day if patients are receiving blood transfusion on the scheduled day of epoetin administration.

Given the fact that effective erythropoiesis requires both iron and erythropoietin, iron-deficient patients may be less responsive to epoetin. However, iron deficiency remains undertreated particularly in hemodialysis patients. It is therefore essential to order a baseline iron panel (e.g. ferritin and transferrin saturation, Tsat%) and evaluate the need for iron administration. Since oral iron supplements have poor absorption and poor patient compliance, IV iron may be preferred in some patients, e.g. dialysis patients, who require higher levels of iron. If ferritin <100ng/dL and/or Tsat <20% in patients with CRF or undergoing bloodless surgery, then IV iron therapy is prescribed followed by oral iron. Due to better tolerability than Infed, Ferrlecit is generally preferred and prescribed as 125mg IV x 8 doses with an initial test dose. IV iron is withheld if ferritin >800ng/dL or Tsat >50% as well as in patients scheduled to receive any transfusion during the course of IV iron. Oral folic acid and injectable cyanocobalamin are prescribed if initial assessment of folate levels are <3.3ng/ml or <7.5nmol/L and serum B12 <140pg/ml or 103 pmol/L, respectively. For other indications, the prescribing physician is consulted with lab results and recommendations. To monitor response, reticulocyte count is ordered 5 days after iron therapy and Hct/Hgb is rechecked twice a week for 6 weeks following any dose adjustment. Careful monitoring of blood pressure is recommended due to the risk of exacerbation of hypertension in renal failure patients. Monitoring for swollen extremities, difficulty breathing, and rapid weight gain may be advantageous in specific individuals. By having pharmacists implement an effective anemia management protocol, they can help improve patient outcomes, lower over-prescribed epoetin doses, and promote the use of iron supplements.

IV to Oral Conversion

With the increasing pressure of managed care to reduce costs and length of stay, an antimicrobial to oral conversion program has been established to ensure rapid transition. Conversion from to oral therapy has several advantages, such as the ability to use a less costly oral agent without sacrificing clinical efficacy and the potential for decreased adverse events attributed to access as well as shortened hospital stays.

Our program allows the pharmacist to proactively make the interchange on medications with excellent bioavailability (e.g. levofloxacin, fluconazole, metronidazole, azithromycin,

Table 3. Warfarin Dosage Adjustment Guidelines

<i>Day</i>	<i>INR</i>	<i>Dose</i>	<i>INR</i>	<i>Maintenance Dosing Algorithm</i>		
2	<1.2	10mg	<1.5	Increase the dose by 1mg for 5 days out of the next week (total dose increase of 5mg for the next week). Repeat INR in 5-7 days.		
	1.2-1.5	7.5mg				
	1.6-2.0	5mg				
	2.0-3.0	2.5mg				
	>3.0	0				
	>6.0	Contact MD				
3	<1.2	10mg	1.5-2.0	Increase the dose by 1mg for 3 days out of the next week (total dose increase of 3 mg for the next week). Repeat INR in 5-7 days.		
	1.2-1.5	7.5mg				
	1.6-2.0	5mg				
	2.0-3.0	2.5-5mg				
	>3.0	0				
	>6.0	Contact MD				
4	<1.2	10mg	2.0-3.0	No adjustment in dose required		
	1.2-1.5	7.5mg				
	1.6-2.0	5mg				
	2.0-3.0	Repeat day 3 dose; if Day 3				
	3.1-3.5	dose = 0, then 50% of last dose				
	>3.5	50% of Day 3 dose				
5	<1.2	15mg	3.0-4.5	Decrease the dose by 1mg for 3 days out of the next week (total dose decrease of 3mg for the next week). Repeat INR in 5-7 days.		
	1.2-1.5	10mg				
	1.6-2.0	125% of previous day's dose				
	2.0-3.0	Repeat previous day's dose; if				
	3.1-3.5	0, then 50% of last dose				
	>3.5	75% of previous day's dose				
6	>6.0	0	4.5-7.0	Decrease the dose by 1mg for 5 days out of the next week (total dose decrease of 5mg for the next week). Repeat INR in 5-7 days.		
	>6.0	Contact MD				
	Move to next columns for Maintenance Dosing Algorithm				7.0-10.0	Stop warfarin for 2 days. Decrease current daily dose by 1mg for 7 days (total reduction of 7mg over 1 week). Repeat INR in 5 days.

* * * If initial doses of warfarin are 5-7.5mg, adjust subsequent normogram doses by using an appropriate ratio of reduction.

Table 4. Epoetin Dosage Guidelines

<i>Indication</i>	<i>Initial Dosing Range</i>
Anemia of Chronic Renal Disease	50-100 units/kg SC or IV 3 times per week
Anemia associated with Chemotherapy and Rheumatology	150-300 units/kg 3 times per week; OR 40,000 units SC Qweek x 4; then re-evaluate
Anemia of critical illness	40,000 units SC Qweek x 4; then re-evaluate
Bloodless surgery	300 units/kg daily SC 10 days prior, on the day of, and 4 days after surgery
HIV-positive patients with anemia	100 units/kg 3 times per week x 8 weeks; OR 40,000 units SC Qweek x 4; then re-evaluate

Table 5. Automatic Substitution: Cardiovascular Medications

ACE Inhibitor (Formulary: captopril, benazepril, ramipril, enalapril, lisinopril)	
<i>Drug/Dose Written</i>	<i>Drug/Dose Interchange</i>
<i>Intermediate-acting (No CHF indication):</i> Moexipril 3.75mg Moexipril 7.5mg Moexipril 15mg Moexipril 30mg	Benazepril 5mg Benazepril 10mg Benazepril 20mg Benazepril 40mg
<i>Intermediate-acting (CHF indication):</i> Quinapril 5mg Quinapril 10mg Quinapril 20mg Quinapril 40mg	Ramipril 1.25mg Ramipril 2.5mg Ramipril 5mg Ramipril 10mg
<i>Long-acting:</i> Fosinopril 5mg/Perindopril 2mg/Trandolapril 1mg Fosinopril 10mg/Perindopril 4mg/Trandolapril 2mg Fosinopril 20mg/Perindopril 8mg/Trandolapril 4mg Fosinopril 40mg/Perindopril 16mg/Trandolapril 8mg	Lisinopril 5mg Lisinopril 10mg Lisinopril 20mg Lisinopril 40mg
Angiotensin II Receptor Antagonist (Formulary: losartan, valsartan, irbesartan)	
<i>Drug/Dose Written</i>	<i>Drug/Dose Interchange</i>
Candesartan 8mg Candesartan 16mg Candesartan 32mg	Irbesartan 75mg Irbesartan 150mg Irbesartan 300mg
Telmisartan 40mg Telmisartan 80mg	Irbesartan 150mg Irbesartan 300mg
Eprosartan 400mg Eprosartan 600mg	Irbesartan 75mg Irbesartan 150mg
Low Molecular Weight Heparin	
<i>Abdominal surgeries:</i> Dalteparin 2,500 units SC QD (moderate risk) Dalteparin 5,000 units SC QD (high risk)	Enoxaparin 40mg SC QD
<i>Total hip surgeries:</i> Dalteparin 5,000 units SC QD	Enoxaparin 30mg SC Q12H or 40mg SC QD
<i>Unstable angina and non-Q-wave MI:</i> Dalteparin 120 units/kg SC Q12H (Max dose: 20,000 units SC QD)	Enoxaparin 1mg/kg SC Q12H
<i>Treatment of DVT:</i> Dalteparin 200 units/kg SC QD (Max dose: 18,000 units SC QD)	Enoxaparin 1mg/kg SC Q12H or 1.5mg/kg SC QD

Note: Dalteparin not FDA approved for knee-replacement surgery or treatment of acute DVT.

Table 6. Automatic Substitution: Antimicrobials

<i>Drug/Dose Written</i>	<i>Drug/Dose Interchange</i>
<p>Quinolones</p> <p>Ciprofloxacin 200mg IV Q12H Ciprofloxacin 400mg IV Q12H Ciprofloxacin 250mg PO Q12H Ciprofloxacin 500mg PO Q12H</p> <p>Norfloxacin 400mg PO Q12H</p> <p>Ofloxacin 200mg PO/IV Q12H Ofloxacin 200mg PO/IV Q12H</p>	<p>Levofloxacin 250mg IV Q24H Levofloxacin 500mg IV Q24H Levofloxacin 250mg PO Q24H Levofloxacin 500mg PO Q24H</p> <p>Levofloxacin 250mg PO Q24H</p> <p>Levofloxacin 250mg PO/IV Q24H Levofloxacin 250mg PO/IV Q24H</p>
<p>Cephalosporins</p> <p>Cefuroxime 1gm IV Q6-8H Cefuroxime 2gm IV Q8H</p> <p>Cefazolin 1-2gm IV Q6H</p> <p>Ceftriaxone 1gm IV Q12H Ceftriaxone 1gm IV Q12H</p> <p>Cefotaxime (Claforan) 1-2gm IV Q8/12H</p> <p>Cefoxitin 1-2gm IV Q8H</p> <p>Cefotetan 1-2gm IV Q8H</p> <p>Ceftazidime 1-2gm IV Q8H</p> <p>Cefepime 1-2gm IV Q8H</p>	<p>Cefuroxime 750mg IV Q8H Cefuroxime 1.5gm IV Q8H</p> <p>Cefazolin 1gm IV Q8H</p> <p>Ceftriaxone 1gm IV Q24H (non-CNS infection) Ceftriaxone 2gm IV Q24H (severe life-threatening) Ceftriaxone 2gm IV Q12H (max for meningitis)</p> <p>Ceftriaxone 1gm IV Q24H</p> <p>Cefotetan 1gm IV Q12H</p> <p>Cefotetan 1gm IV Q12H</p> <p>See below for Cefepime</p> <p>Cefepime 1gm IV Q12H Cefepime 2gm IV Q12H (Pseudomonal) Cefepime 2gm IV Q8H (neutropenic fever)</p>
<p>Penicillins</p> <p>Timentin 2.0gm IV Q4H Timentin 2.0gm IV Q6H Timentin 2.0gm IV Q12H Timentin 3.1gm IV Q4H Timentin 3.1gm IV Q6H</p> <p>Unasyn 1.5-3gm IV Q6H (surgical prophylaxis)</p>	<p>Zosyn 2.25gm IV Q6H Zosyn 2.25gm IV Q8H Zosyn 2.25gm IV Q8H Zosyn 3.375gm IV Q6H Zosyn 3.375gm IV Q8H</p> <p>Cefotetan 1gm IV Q12H</p>
<p>Carbapenems</p> <p>Meropenem 500mg IV Q8H Meropenem 500mg IV Q12H Meropenem 1gm IV Q8H Meropenem 1gm IV Q12H</p>	<p>Imipenem/cilastatin 500mg IV Q12H Imipenem/cilastatin 500mg IV Q24H Imipenem/cilastatin 500mg IV Q6H Imipenem/cilastatin 500mg IV Q8H</p>
<p>Miscellaneous</p> <p>Metronidazole 500mg IV Q6H Vancomycin PO</p>	<p>Metronidazole 500mg IV Q8H Metronidazole 500mg PO Q6H</p>

linezolid, voriconazole) without obtaining prior physician consent. This interchange can be considered in patients who appropriately meet selected criteria. The inclusion criteria for these patients are: (1) documented or suspected infection often treatable by oral antimicrobials (e.g. urinary tract infection, community-acquired pneumonia, localized skin infection); (2) absence of bowel abnormalities that might impair absorption (e.g. diarrhea); and (3) soft or regular diet or receiving other oral medication. The exclusion criteria are (1) neutropenia; (2) septicemia or infection with organisms not susceptible to antimicrobial concentrations easily achievable at the site of infection by oral administration, such as infections localized in an area of poor antimicrobial penetration (e.g. osteomyelitis, meningitis, endocarditis, undrained abscesses); or (3) NPO or not tolerating feeding (N/V/D, large residuals on tube feeding).

Besides meeting the above requirements, the pharmacist also assesses for correlations of improvement or resolution of signs and symptoms of infection during parenteral therapy. The clinical status of the patient can be gathered through reviewing physician progress notes, vital signs, temperatures, WBC and differential, and culture and sensitivity reports. Automatic IV to oral conversion can be implemented by the pharmacist once the patient is improving clinically for at least 24-48 hours as determined by temperature of $<38^{\circ}\text{C}$ or 10.4°F , heart rate of <100 beats per minute, respiratory rate <24 breaths per minute, systolic blood pressure of >90 mm Hg (with the patient not receiving pressor therapy), and the ability to tolerate oral medications or a full liquid, general liquid, or regular diet. These markers are chosen because all have been used in other programs to help identify candidates for IV-to-oral conversions. Therefore, the implementation of this program not only offers cost savings for the institution, it also reduces the patients' hospital bills, prevents unwarranted toxic effects due to parenteral administration of antibiotics, as well as offers the pharmacist opportunity to become involved in patient therapeutic decision making.

Renal Dose Adjustment

The dosing regimen of medications that require renal dose adjustment are automatically revised according to the daily renal function of the patient. The renal function of the patient is estimated using Cockcroft and Gault equation. For patients undergoing hemodialysis, the pharmacist also assesses whether a re-bolus dose should be given post-dialysis.

Therapeutic Interchange

As the number of therapeutically equivalent "me-too" agents increase and drug costs escalate, it has created the need to provide high-quality, cost-effective formulary. Formulary management is widely met through the practice of therapeutic interchange (TI) which can sometimes be controversial. This method allows the substitution of equally efficacious, chemically different compounds in the same pharmacologic class of

the prescribed agent without requiring physician consent. The medication classes in which TI most commonly occurs tend to be classes with many "me-too" agents, such as H2-blockers, proton-pump inhibitors, antacids, cephalosporins, quinolones, ACE-inhibitors, ARBs, LMWHs, and statins. Tables 5 and 6 display some examples of TI approved by our P&T Committee. In the case of selected antibiotic therapy, the dose and frequency of the antibiotic may also be interchanged based on the pharmacokinetic and pharmacologic activity of the drug. For instance, since cephalosporins exhibit time-dependent (concentration-independent) killing, higher doses do not seem to provide greater killing. The only exceptions for which higher doses will be required include patients weighing $>85\text{kg}$ and patients with endocarditis, meningitis or severe life threatening infection. Due to the relatively long half-life of cefazolin and metronidazole, both antibiotics can be administered every 8 hours (vs. 6 hours) which can result in appreciable cost savings for the patient and the hospital.

Various opportunities have opened up to pharmacists in improving patient care. The services they provide can include managing patients on epoetin, heparin/warfarin as well as the task of converting antibiotics IV to PO. Concomitantly, they can also play a part in containing health care cost as well as reducing adverse effects related to medications.

References

1. "Grades of Recommendation for Antithrombotic Agents." CHEST 2001; **119**: 3S-7S.
2. "Managing Oral Anticoagulant Therapy." CHEST 2001; **119**: 22S-38S.
3. "Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin." CHEST 2001; **119**: 64S-94S.
4. "Anticoagulation Guidelines for Heparin and Warfarin." Fountain Valley Regional Hospital Department of Pharmacy. On file.
5. "Current management of anemia in adult hemodialysis patients with end-stage renal disease." *Am J Health-Syst Pharm* 2002 Mar 1; **59**: 429-435.
6. "Epoetin Therapy Guidelines." Fountain Valley Regional Hospital Department of Pharmacy. On file.
7. "Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching hospital." *Annals of Pharmacotherapy* 1992 Nov; **26**: 1447-1451.
8. "Criteria-based antimicrobial IV to oral conversion program." *Formulary* 1995 June; **30**: 343-348.
9. "Antimicrobial therapy: early switch therapeutic and transition." Fountain Valley Regional Hospital Department of Pharmacy. On file.
10. "Automatic substitution." Fountain Valley Regional Hospital Department of Pharmacy. On file.

神戸薬科大学と兵庫県薬剤師会との連携による 薬袋記載事項点字シール提供システムの構築と点字シールの利便性

平井 由華¹⁾、上田 久美子¹⁾、岩川 精吾¹⁾、富田 尚子¹⁾、
長嶺 幸子¹⁾、平井 みどり¹⁾、松田 芳久¹⁾、楠 元 喬²⁾

1) 神戸薬科大学 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町 4-19-1
2) 兵庫県薬剤師会 〒650-0011 神戸市中央区下山手通 6-4-3

Braille seal to provide dosage information in cooperation with Kobe Pharmaceutical University and Hyogo Pharmaceutical Society

Yuka Hirai¹⁾, Kumiko Ueda¹⁾, Seigo Iwakawa¹⁾, Hisako Tomita¹⁾,
Sachiko Nagamine¹⁾, Midori Hirai¹⁾, Yoshihisa Matsuda¹⁾, Takashi Kusumoto²⁾

1) Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1, Motoyamakita-machi, Higashinada-ku, Kobe, 658-8558, Japan
2) Hyogo Pharmaceutical Society, 6-4-3, Shimoyamatedori, Chuo-ku, Kobe, 650-0011, Japan

(Received April 30, 2002)
(Accepted October 17, 2002)

Abstract : Objective

The supply system of braille seals providing dosage information for blind patients previously established by a collaboration between Kobe Pharmaceutical University and Hyogo Pharmaceutical Society was assessed in order to improve the drug information system for blind patients.

Method

We prepared ninety-four kinds of braille seals regarding drug usage and dosage information in braille and printed text. One and half years after the start of this service, pharmacists in hospitals or pharmacies were surveyed by mail about the utility of the braille seals.

Results

The system consisted of the following process ; (1) If blind patients request braille seals, pharmacists in a hospital or pharmacy order the seals from Hyogo Pharmaceutical Society by facsimile, (2) The requested braille seals are printed at the Training Center for Clinical Pharmacy in Kobe Pharmaceutical University according to the facsimile, then (3) The braille seals are sent from Kobe Pharmaceutical University to the requesting institution. The response rate to the questionnaire from forty-three institutions about braille seals was seventy-four percent. The majority of patients using braille seals were patients of internal medicine. The utility of the braille seals was generally satisfactory.

Conclusion

This evaluation indicated that this basic braille information regarding drug therapy was considered useful to blind patients.

Keywords : braille seal, dosage information

緒 言

薬剤師は調剤した薬剤の適正な使用のために必要な情報を提供する必要がある、医療現場では患者個々に対応した情報提供が試みられている。最近では医薬品に関する情報を文書で提供する施設も多いが、視覚障害者に対する医薬品情報提供への対応は十分に検討されていない。視覚障害を持つ患者に対する情報提供として、東京都立病院において平成8年度から薬袋の点字表示が行われている¹⁾。また、名古屋大学医学部附属病院では点字ワープロにより、用法・用量を記載した紙製点字用紙の提供が行われ、札幌医科大学医学部附属病院や東京医科歯科大学医学部附属病院などでも、紙製

点字シール又は点字用紙に、用法・用量、薬の種類、薬の作用などの情報を点字で表記し墨字もつけて提供すること等が行われている²⁾。兵庫県薬剤師会の取り組みとしては、神戸薬科大学と連携して薬剤に関する一般的情報のカセットテープによる提供なども行っている。

神戸薬科大学の3年次学生を対象とした「医療薬学系実習」では、調剤実習を行っている。また、平成10年より、調剤した薬剤の視覚障害を持つ患者への情報提供に関して、用法・用量、注意事項などの薬袋情報を点訳する「基礎的
点訳実習」を調剤実習の一環として行ってきた³⁾。

晴眼者と同様、視覚障害を持つ患者においても、調剤した薬剤情報の適切な提供方法を検討する必要がある。一般に

表1 墨字・点字情報提供内容

薬剤の種類・適用法・使用器具	用量・使用時・用法・投与部位	
のみぐすり	散薬 1包	1日1回 朝食後
とんぶく	散薬 2包	1日1回 朝食前
外用薬	錠剤 1錠	1日1回 昼食後
はり薬	錠剤 2錠	1日1回 夕食後
坐薬	錠剤 1包	1日1回 ねる前
解坐薬	発熱時	1日1回 夜
消毒薬	便秘時	1日2回 朝夕食後
注射薬	めまい時	1日2回 朝食後とねる前
耳の薬	不整脈時	1日2回 12時間毎
鼻の薬	頻脈時	1日2回 午前6時と午後6時
吸入薬	浮腫時	1日2回 午前9時と午後9時
心臓用はり薬	不眠時	1日2回 朝食後
トローチ	高血圧時	1日3回 毎食後
うがい薬	咳のでる時	1日3回 朝夕食後とねる前
めぐすり	発作時	1日3回 8時間毎
鼻用噴霧器	動悸時	1日3回 毎食後2時間後
吸入器具	頭痛時	1日3回 毎食前
舌下錠	腹痛時	1日3回 毎食直前
禁煙ガム	はき気時	1日4回 毎食後とねる前
鼻用噴霧薬	胸痛時	1日4回 6時間毎
注射器	下痢時	隔日(1日おき)に服用
注射針	痛む時	1日1回
ぬって下さい	不安時	1日2回
吸入して下さい	左	1日3回
嚥に入れて下さい	右	1日4回
	右・左	1回に1吸入
	医師の指示通り	1回に2吸入

注意事項
冷所に保存
室温に戻した後使用
口の中用
肛門用
しゃぶって溶かして下さい
薄めずそのまま使用
洗腸用
凍結を避け冷暗所に保存
7日以内に使用
8日以内に使用
1錠を舌下で溶かす
14日以内に使用
使用前によく振る
ワーファリンが入っています
糖尿病薬が入っています

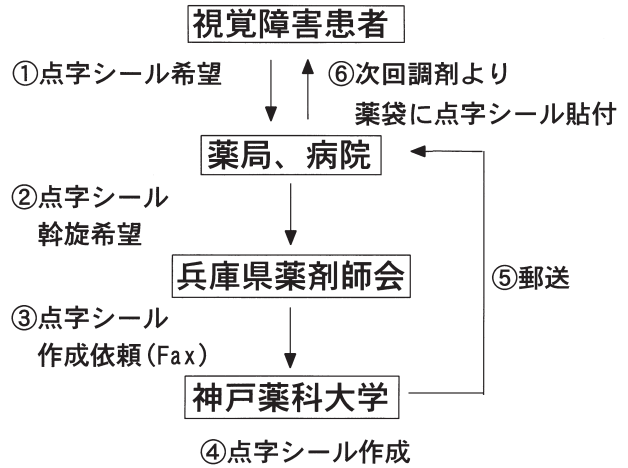


図1 薬袋記載事項の点字シール提供システム

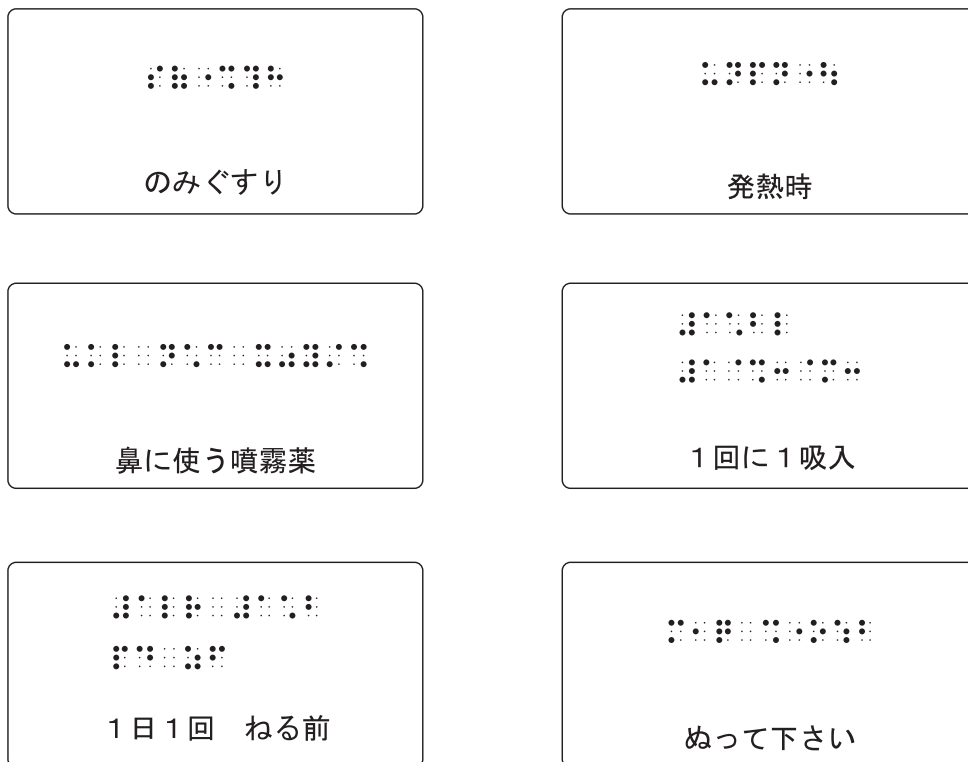


図2 点字シールの見本

薬剤師は視覚障害を持つ患者への点字による情報提供方法を習得する機会はほとんどない。また、利用者の数に比べ、点字プリンター等、導入コストが高いなどの問題点があり、全ての施設で点字プリンター（機器）を用いた点字による情報提供を行うことは困難な点が考えられる。

平成 10 年 10 月、薬剤師による視覚障害を持つ患者への医薬品情報提供を目的として、神戸薬科大学と兵庫県薬剤師会の連携により、パソコンと点字プリンターを用いて、用法・用量などを点字と墨字両方で印字した 94 種類の点字シールを薬局、病院等へ提供するシステムの構築を試みた。そして、点字シールの提供をはじめて 1 年半が経過した時点で、その利便性について利用機関に対してアンケート調査を行い、その改善法について検討することとした。

方 法

神戸薬科大学教員と兵庫県薬剤師会の薬事情報担当部長の間で協議を進め、平成 10 年 10 月より医療薬学総合研修センター内に設置した、パソコンと点字プリンターを用い、用法・用量などの基本情報を点字と墨字両方で印字した 94 種類の点字シールを希望した薬局、病院等に提供できるシステムを構築した。

点字シールの種類については、納入機器メーカーと相談し、

繁用される薬袋記載事項の 94 種類を設定した。パソコンは、NEC の「PC9821XB/J8」を用いた。点字ラベル作成システムのソフトとしては、アメディア(株)の点訳ソフト「EXTRA」を用いた。点字ラベル発行ソフトは小林記録紙(株)のものを用い、小林記録紙(株)の点字プリンター「Juliete」にて点字シールを打ち出した。また、平成 12 年 4 月、これまでにシールを希望した全 43 施設へアンケート用紙を郵送し、薬局、病院等の薬剤師による点字シールの評価を行った。

結 果

神戸薬科大学および兵庫県薬剤師会で作成した 94 種類の点字シールを表 1 に示した。

点字シールを各施設に提供するシステムは、図 1 に示すように 患者が薬局、病院等に点字シールを希望する、薬局、病院等は神戸薬科大学が作成した用法、用量などの一覧表より必要な点字シールを選定し、兵庫県薬剤師会に申込み、

選定された内容が兵庫県薬剤師会より神戸薬科大学医療薬学総合研修センターに Fax で送付される、神戸薬科大学は点字シールを作成する、神戸薬科大学より薬局、病院等に点字シールを郵送する、薬局、病院等において神戸薬科大学から入手した点字シールを用い、患者に情報提供が行われるというプロセスから構成されている。

表 2 点字シールに関するアンケート内容と回答施設数（回収率）

質問内容	回答	【回答施設数(回収率)】
I. 使用状況の変化について	使用している	【11施設 (25.6%)】
	現在使用していない	【21施設 (48.8%)】
	合計	【32施設 (74.4%)】
使用されている場合		
① 何名ぐらいの患者さんに出されていますか？	(1カ月) () 名	【11施設 (25.6%)】
② 何科受診の患者さんが多いですか？	() 科	【10施設 (23.2%)】 複数回答あり
③ 貴局、貴院で受診の視覚障害をもつ患者さんのうち、点字を読めない患者さんは何名ぐらいおられますか？	() 名	【8施設 (18.6%)】
④ 点字ラベルの利便性について	1. 非常によい 2. 良い 3. 普通 4. あまり良くない 5. 悪い	【10施設 (23.2%)】
II. 点字シールの種類の充実について		
① どのようなシールがあれば利用されますか？	1. 医薬品名 2. 効能、効果 3. 副作用情報 4. その他 ()	【26施設 (60.4%)】 複数回答あり
② その際、現在のような上部に活字印刷、下部に点訳とした方が良いですか？	1. はい 2. いいえ 3. よくわからない	【27施設 (62.7%)】
③ 現在のシールの大きさを変えた方が良いですか？	1. 大きく 2. 小さく 3. 変えなくてもよい 4. よくわからない	【28施設 (65.1%)】
III. もし「薬のしおり」の点訳を本学より提供できる場合には、その利用を希望されますか？	1. はい 2. いいえ 3. よくわからない	【25施設 (58.1%)】
IV. 患者さんからの点字シールの使用具合について、モニターされた情報があれば教えてください。		【7施設 (16.2%)】
V. 他にご要望があればお書き下さい。		【10施設 (23.3%)】

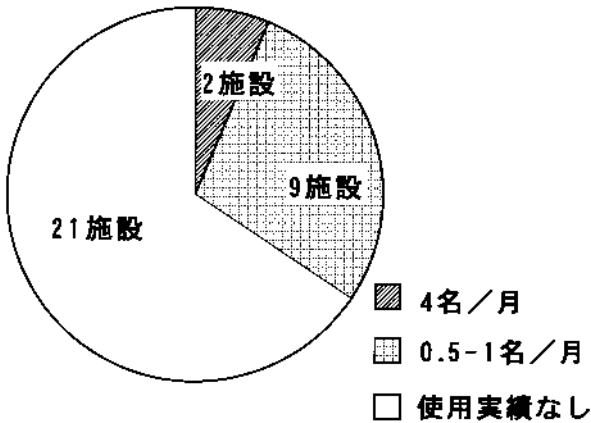


図3 点字シールの使用実績 (一ヶ月の使用患者数別)

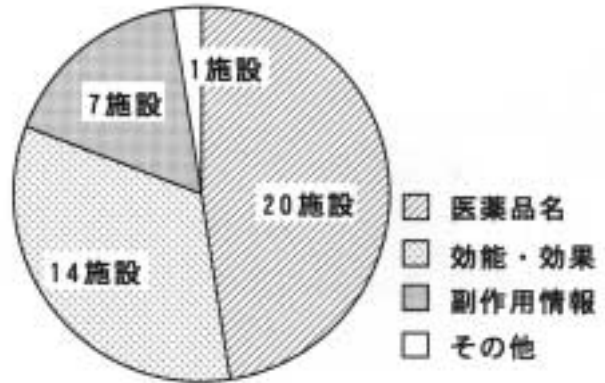


図6 利用施設から今後希望する点字シールの種類

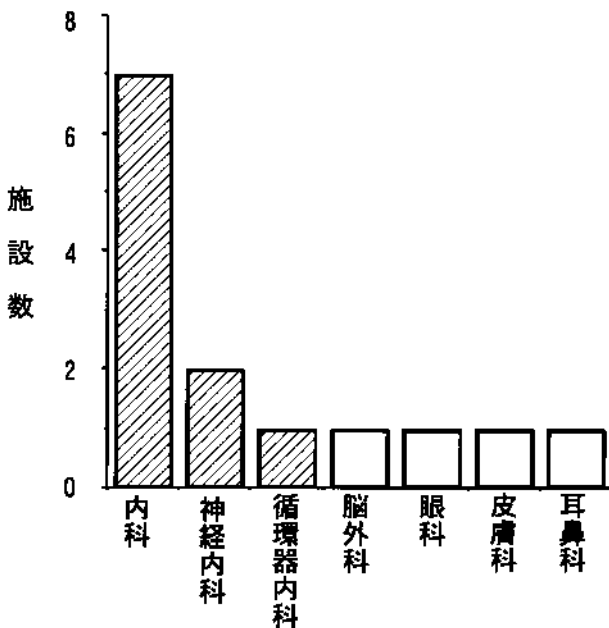


図4 点字シールを利用している視覚障害を持つ患者の受診診療科

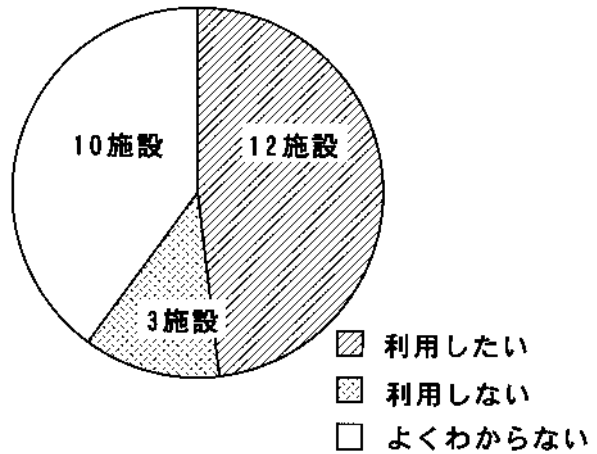


図7 点訳版「薬のしおり」の利用希望

点字シール (サイズ: 縦 5.1cm × 横 10.2cm; 図2) は、1シートに同じ点字シール10枚が印字されており、薬局、病院等が実費を負担する。

点字シールの提供開始から一年半後の平成12年4月にその利便性を改善する目的で、それまでにシールを送付した全43施設に、表2に示すアンケート内容の郵送によるアンケート調査を行い、32施設から回答を得た (回収率74%)。その結果、半数以上は将来視覚障害者が来院、来局した場合に備えて請求されていた。また、実際に点字シールを使用したと回答のあった11施設において、1ヶ月間に13~17人の患者に点字シールが使用されていた (図3)。点字シールを利用している視覚障害を持つ患者の受診診療科としては、図4に示すように、内科、神経内科、循環器内科と、斜線で示した内科系の診療科がほとんどを占めた。点字シールの利便性については、「良い」または「普通」との評価を得た (図5)。利用施設から、「医薬品名」、「効能・効果」などの点字シールも作成して欲しいという希望を受けた (図6)。また今後、兵庫県薬剤師会作成の「薬のしおり」の点訳版について、提供を行うとすれば利用したいかという問いに対し

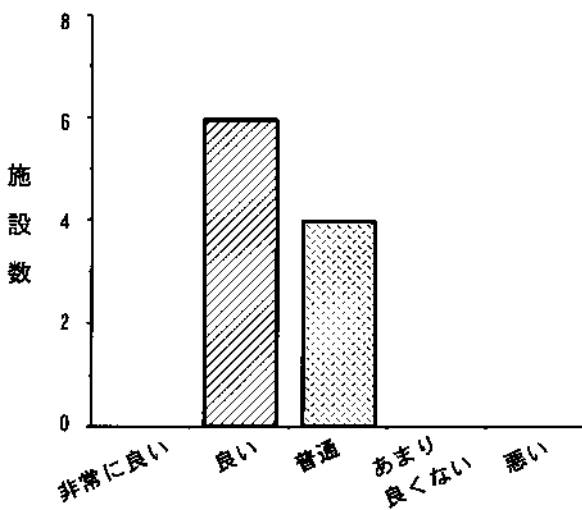


図5 点字シールの利便性について (利用施設へのアンケート結果)

では、利用する患者がいらないため、無回答、よくわからない、使用しないという回答の施設も存在したが、回答のあった施設のうち約半数から利用したいとの回答を得た(図7)。

考 察

調剤された医薬品について、現在、薬剤師により用法・用量などのさまざまな情報提供が試みられているが、視覚障害を持つ患者が主体的に情報を得るには困難な状況にある。また一般に、薬剤師が点字による情報提供方法について取得する機会はほとんどないのが現状である。そこで今回、全国の医療施設に、薬袋記載事項の基礎的な用法・用量を点字と墨字で表記した点字シールの提供が出来るシステムを構築し、申し込みのあった施設にその利便性についてアンケート調査を行った。今回、アンケート調査結果の約7割の施設が利用を見込んで申し込まれていた。全国11施設で点字シールが利用されており、その中では「用法・用量」の使用が一番多かった。利便性に関して、ほとんどの施設が「良い」または「普通」の回答であった。今後、定期的に利用施設へのアンケート調査を行い改良点を更に詳しく調べていく必要があると考えられる。また、一部の病院であるが患者から好評とのコメントも寄せられた。本点字シール提供システムの構築により、臨床の場に大学が支援的役割を務め得ることが示された。また、利用施設から「効能・効果」等を記載した点字シールを希望するという意見もあり、「用法・用量」のみではなく薬剤に関する情報についての提供が必要であると考えられた。

現在、視覚障害者は全国で30万人と報告されている。しかしながら、高齢化に伴い視力減退や、糖尿病等の生活習慣病の増大、それに伴う白内障等々増加し続ける弱視者を含めると、全国で300万人程が視覚による各種情報が得にくい状況にある⁴⁾。今回、点字シールによる薬袋記載事項の情報提供を試みたが、点字を識別できる人はそのうち約7万人と数少ない。先天性や幼年期に視力を失った人または減弱した人は、盲学校等で点字教育をうけ、点字が読めるようになる機会もある。しかし、高齢となった後、視力を失った場合は、ほとんど点字の習得が困難である。点字以外の情報提供方法も、点字を読めない中途視覚障害者に対して有用な試みであり、記号や突起状の線と点を組み合わせることによる表示の仕方については、全国で統一をおこなうべく検討されつつある²⁾。

近年、様々な患者に対するバリアフリーの環境形成が必要とされ、そのひとつとして、視覚障害を持つ患者に対する調剤した薬剤の情報提供体制の構築に、薬剤師間で一層の連携、協力を進めるべきであると考えられる。現在、兵庫県薬剤師会と神戸薬科大学との連携により、「薬のつかい方について」の点訳版や、カセットテープなどを作成し、県内各支部に配布している。また、点訳版「薬のしおり」の提供につ

いても準備をすすめ、視覚障害を持つ患者に対する薬剤適正使用のための情報提供支援システムについて、更に検討を進めている。

謝 辞

本研究の一部は平成11～13年度 科学研究費補助金 基盤(C)(2)11672284により行われたものである。

文 献

- 1) 萩原良紀. 都立病院における「薬袋点字表示」について. *日本薬剤師会雑誌* 1997; 49: 1043～6.
- 2) 平成11年度 厚生科学研究 「副作用症例の収集並びに解析と副作用の重篤化を回避するための情報提供のあり方に関する研究」 - 視覚障害者への情報提供のあり方 - 研究報告書 主任研究者 高橋則行 2000.
- 3) 平井由華、上田久美子、岩川精吾ら. 神戸薬科大学における視覚障害を持つ患者への薬袋記載事項の点訳実習. *医薬品情報学* 2001; 3: 11～5.
- 4) 厚生労働省社会・援護局障害保険福祉部. *身体障害児・者実態調査結果の概要* 2002.

処方薬の販売中止に伴う処方変更が引き起こす患者の不安意識 脳循環代謝改善剤ピンポセチンのケース

山浦 克典、室谷 裕司、小野 裕、久津間 信明、泉 茂雄、春日 一夫
(株) あさひ調剤 〒331-0814 埼玉県さいたま市北区東大成町 1-626-1

A patient's anxious feeling caused by a sudden prescription change due to a prescription medicine taken off the market. A case of vinpocetine, the cerebral circulation and metabolism improver.

Katsunori Yamaura, Yuji Muroya, Yutaka Ono, Nobuaki Kutsuma, Shigeo Izumi, Kazuo Kasuga

Asahi-Chouzai Co., Ltd. 1-626-1 Higashionari-cho, kita-ku, Saitama, Saitama 331-0814, Japan

(Received October 18, 2002)
(Accepted December 26, 2002)

Abstract :

Objective

The cerebral circulation and metabolism improver, vinpocetine, was taken off the market as a result of a drug efficacy review. We investigated a patient's anxious feeling caused by a sudden prescription change concerning this event with vinpocetine.

Method

The subjects were 106 persons whose prescriptions of vinpocetine were changed by family doctor and prepared by Sumire Pharmacy of Asahi-Chouzai Co., Ltd. The survey was conducted by a direct interview using a questionnaire form.

Results

Questionnaires were collected from 98 patients. The replacement of prescription medicines for vinpocetine were aspirin, ifenprodil, ibudilast or no alternative medicine, and the number of patients were 40, 34, 3 or 21, respectively. Fourteen percent of the patients felt anxious about the prescription change. The ratios of the patients who felt anxious versus patients with an alternative medicine and without an alternative medicine were 10 and 29%, respectively. Eight percent of the patients felt that their condition had become exacerbated after the prescription change.

Conclusion

The rate of anxious feeling in patients with an alternative medicine was much lower than that seen in patients without an alternative medicine. It was suggested that the alternative medicine would be useful to reduce the patient's anxiety accompanying a sudden prescription change.

Keywords : vinpocetine, questionnaire, anxious feeling, prescription change, alternative medicine

緒 言

「ピンポセチン」(承認 1983 年 9 月 21 日、販売名: カラン等)は慢性期脳血管障害患者におけるめまい、頭重、頭痛などの自覚症状の改善を適応症とし、平成 13 年 7 月時点での国内シェアは脳血管・末梢血管拡張剤の 12%を越え、売上高年間約 70 億円と広く使用されてきた医薬品である。

本薬剤は再評価の結果、主要評価項目としていた「めまい」の改善度において、プラセボとの間に有意差が見られなかったことを受け、平成 13 年 8 月にメーカーによる製造・販売中止および製品の自主回収が行われた¹⁾。これに伴いピンポセチンを服用していた患者において、症状の変化を理由とせず処方の変更がなされた。

そこで今回、(株)あさひ調剤グループすみれ薬局(以下、当薬局)で、ピンポセチンを服用していた患者を対象に、服用

していたピンポセチンが製造中止されたことに伴う、突然の処方変更が引き起こす不安意識についてアンケート調査を行い、臨床上的問題点について検討した。

方 法

(1) 対象

平成 13 年 8 月 1 日から 10 月 10 日の期間、当薬局において受け付けた院外処方箋にピンポセチンが処方されていた患者のうち、ピンポセチンが削除変更された患者を対象とした。

(2) ピンポセチンから他剤への処方変更調査

ピンポセチンの適応症である脳梗塞・脳出血後遺症に伴うめまい改善の代替処方として、イフェンプロジルあるいはイブジラストを、またピンポセチンの薬理作用の一つである血小板凝集抑制作用の代替処方として、日本人脳梗塞治療ガ

イドラインで慢性期非心原性脳梗塞の2次予防の第一選択薬でもあるアスピリンが選択されることとなった²⁾。変更処方薬は薬剤服用歴により確認した。

(3) 処方変更に関する説明内容

処方変更の際し、あらかじめ処方医師と打合せを行い、患者に対する薬剤師の説明内容の統一化を図った。内容については、以下の項目を必須とすることにした。

- ・ピンボセチンが製造中止になった為、処方できないこと。
- ・製造中止の理由は副作用では無いため本剤による健康被害発生の恐れはないこと。
- ・代替処方をされた患者に対してはピンボセチンと同等の作用が期待できること。
- ・代替処方されなかった患者に対しては一旦処方を中止し経過を診ること。

(4) アンケート調査

アンケート調査は処方変更の14日以上経過後の来局時に、対面聞き取り方式により実施した。家族など代理人による来局の際は、アンケート用紙を配布し後日回収した。アンケートの調査内容は、Q1：薬剤師の説明内容に対する患者の理解度について、Q2：ピンボセチンから他剤への処方変更に伴う不安などの患者意識について、Q3：処方変更後の患者の体調変化についての3項目とした。

結 果

(1) 対象患者およびアンケート回収率

平成13年8月1日現在、ピンボセチンが処方されていた患者は106名(男性31名、女性75名)であった。アンケートに対して回答が得られた患者は98名であり、平均年齢77.9歳、回収率は92.5%であった。

また、処方変更の対象となった処方箋は、すべて近隣の1内科診療所から発行されたものである。

(2) 処方変更の内訳

「代替薬なし」が21人、「アスピリン」40人、「イフェンプロジル」34人、「イブジラスト」3人であった(表1)。

(3) 薬剤師の説明内容に対する患者の理解度

「わかり易かった」とした患者は77人と最も多く、次いで「どちらでもない」13人、「わかりにくかった」8人の順であった(図1)。

(4) ピンボセチン削除に伴う患者意識

ピンボセチンの処方削除に伴う心配、不安等の患者意識については「心配しなかった」とする回答が76人と最も多く、

次いで「不安になった」14人、「どちらでもない」8人の順であった(表1)。処方変更に対して不安を感じた頻度を変更

表1 処方変更内容と患者の不安意識

処方変更内容	患者数	不安になった	どちらでもない	心配しなかった
代替薬なし	21	6(28%)	0(0%)	15(71%)
代替薬あり	77	8(10%)	6(8%)	61(80%)
アスピリン	40	3(8%)	6(15%)	31(77%)
イフェンプロジル	34	4(12%)	2(6%)	28(82%)
イブジラスト	3	1(33%)	0(0%)	2(67%)
合 計	98	14(14%)	8(8%)	76(78%)

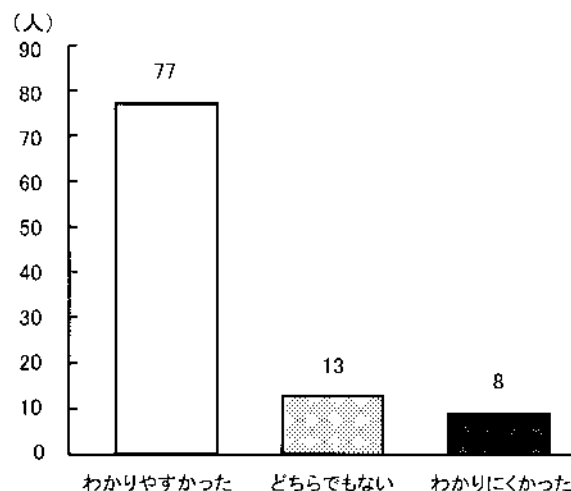


図1 薬剤師の説明に対する患者理解度

後の処方毎に解析すると代替薬の無い患者で29%、代替薬を処方された患者では10%だった。処方別にみると「アスピリン」8%、「イフェンプロジル」12%および「イブジラスト」33%であった(表1)。

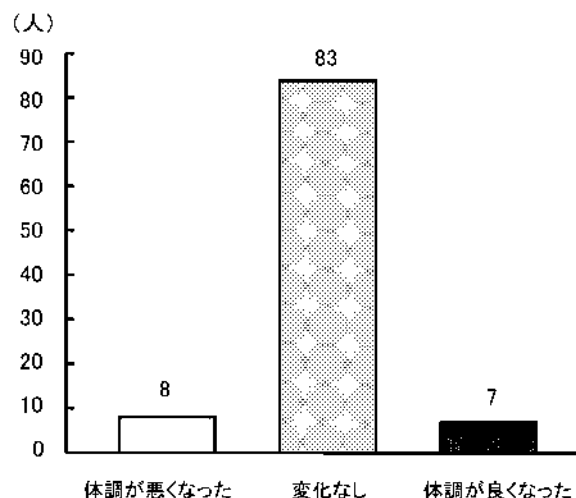


図2 処方変更後の患者の体調変化

(5) ピンボセチン削除後の患者の体調変化

ピンボセチンから他剤へ処方変更後の体調変化については「変化なし」との回答が83人と最も多く、次いで「体調が悪くなった」8人、「体調が良くなった」7人の順であった(図2)。体調が悪くなった8名の処方変更内容の内訳は、アスピリンへの変更が最も多く50%であり、「代替薬なし」およびイフェンプロジルへの変更がそれぞれ25%であった(図3)。体調が悪くなった患者の症状の内訳は、「頭痛」の訴えが62.5%、「口腔内のべたつき」、「ふらつき」および「なんとなく」が12.5%ずつであった(図4)。

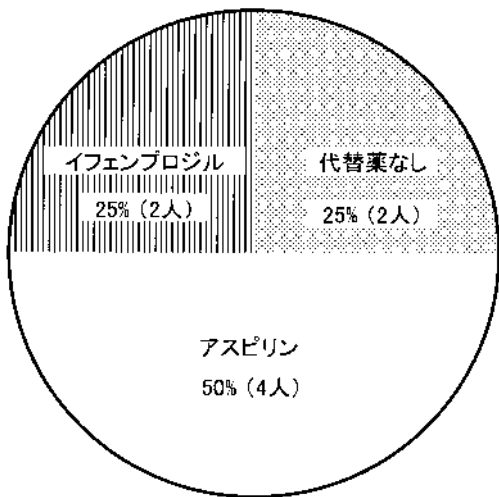


図3 「体調が悪くなった」8名の処方変更内容

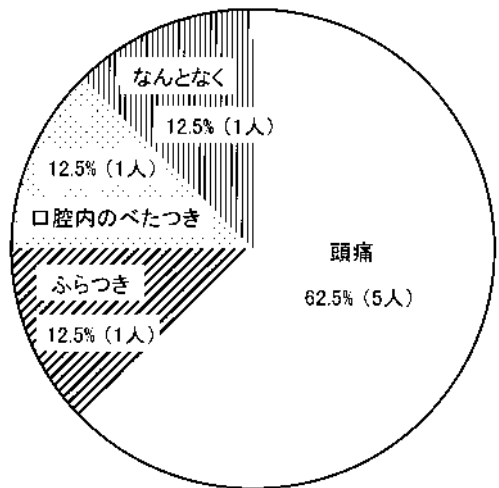


図4 「体調が悪くなった」8名の症状内容

考 察

1998年5月に脳代謝改善剤4成分5品目が再評価の結果、薬価が削除された³⁾。また、1999年9月にはイブジラスト、ニルバジピン、ピンボセチン、シネバジドの4品目が有用性を再評価するために新たに臨床試験を実施することが必要と厚生労働省より指定され⁴⁾、その結果、1999年11月にシネ

バジドが再評価申請を断念し、2001年6月にニルバジピンの脳梗塞後遺症領域の効能・効果が削除された。そしてピンボセチンもプラセボと二重盲検試験の結果、有意差がでなかったために再評価申請が取り下げられ、2001年8月に製造・販売を中止し回収されることになった⁵⁾。この結果、患者にとっては急な処方変更がなされることになった。なお、イブジラストにおいては脳梗塞後遺症における有用性が認められ、2001年12月に適応の継続が了承されている⁶⁾。

今回の調査では処方変更に対して不安を感じた患者は全体の14%にみられた。処方別に解析しても、「代替薬なし」の患者の29%が不安を感じたが、代替処方された患者の不安発生率が10%にとどまったことから(表1)、代替処方が患者不安の軽減にも役立つ可能性が示唆された。

ピンボセチン削除後に、体調が悪くなった患者の訴えの多くが「頭痛」であったが(図4)、これにはピンボセチンの頭痛に対する作用が消失したためか、あるいは代替薬であるアスピリンおよびイフェンプロジルの副作用として頭痛が発生した可能性が考えられる。しかし、アスピリンもイフェンプロジルも副作用としての頭痛の発生頻度はいずれも0.1~5%未満と低いことから^{7,8,9)}、原因としては処方からピンボセチンが削除されたことが影響したものと思われた。

薬剤師の説明に対する患者の理解度は比較的良好であった(図1)。これは、事前に処方医師と処方変更および説明内容の統一化を図ったため、患者を混乱させることなく理解に導くことができたものと思われる。さらに、この事が処方変更に伴い不安を感じなかった患者が86%という良好な結果の一役を担った可能性も考えられる。わかりにくかったと回答した8人の理由としては、主として高齢のため説明の内容を理解できなかったことが挙げられる。

今後、製薬メーカーにおいても医薬品製造中止の際には、服用患者向け説明書を作成するなどして処方変更に伴う患者の不安意識に対する配慮が必要と思われる。

結 論

突然の処方変更に対して14%の患者が不安を感じていた。代替処方のされた患者においては代替処方のされなかった患者に比較して不安を訴えた患者の割合は低かった。代替処方は処方変更に伴う患者不安の軽減に役立つ可能性が示唆された。

今回、ピンボセチンの処方削除に関しては、事前に医師と打ち合わせをし、患者が不安を抱かない様、説明内容の統一化を図る対策をとったため大きな問題を生じることなく、比較的スムーズに処方変更を実施することができた。今回の検討結果を、今後も発生するであろう医薬品の販売中止等に伴う処方削除に起因する患者の不安意識の軽減に生かして行きたい。

引用文献

- 1) 朝日新聞, 8月21日(2001)
- 2) 厚生労働省研究班. エビデンスに基づく日本人脳梗塞治療ガイドライン. 平成13年度総括研究報告書, 2002.
- 3) 日経ドラッグインフォメーション 5, 4-5, (1998)
- 4) 厚生省告示第203号, 9月28日(1999)
- 5) 日経ドラッグインフォメーション 47, 6-7, (2001)
- 6) 朝日新聞, 11月28日(2001)
- 7) バイアスピリン錠 100mg 添付文書. バイエル薬品株式会社.
- 8) パファリン 81mg 錠添付文書. ライオン株式会社.
- 9) セロクラール錠 20mg 添付文書. アベンティスファーマ株式会社.

Comparison among oral antiplatelet therapies for the effectiveness and safety following intracoronary stenting - meta-analysis

Masayuki Hashiguchi¹⁾, Keiko Ohno¹⁾,
Rieko Nakazawa¹⁾, and Tsuyoshi Shiga²⁾

1) Department of Medication Use Analysis and Clinical Research, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose, Tokyo 204-8588, Japan

2) Department of Cardiology, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

(Received November 7, 2002)
(Accepted December 19, 2002)

Abstract :

Objective

To determine the effectiveness and safety on clinical outcome of oral antiplatelet therapies following intracoronary stenting.

Design

Published studies retrieved through Medline and other databases from 1966-2002. Meta-analyses evaluated the outcome and adverse clinical events of three drug regimens used after intracoronary stenting procedures; aspirin alone vs. aspirin plus ticlopidine, aspirin vs. cilostazol and aspirin plus ticlopidine vs. aspirin plus cilostazol.

Main outcome measures

Major adverse cardiac events (MACE), minimal lumen diameter of diseased vessels (MLD), and adverse clinical events following intracoronary stenting were compared and evaluated between the two study arms and expressed by the mean difference or odds ratios specific for the individual studies and meta-analytic summary for the mean difference or odds ratios.

Results

Twelve trials met inclusion criteria, and meta-analysis was performed. The combination therapy of aspirin plus ticlopidine was superior to aspirin single therapy for outcome, but not in adverse clinical events. Cilostazol single therapy in MLD was significantly superior to aspirin single therapy. In a comparison of the combination therapy of aspirin plus ticlopidine with aspirin plus cilostazol, the combination therapy of aspirin plus cilostazol was significantly superior to that of aspirin plus ticlopidine with regards to late restenosis, additional target lesion revascularization, the pooled MACE, MLD, leukopenia, thrombocytopenia or neutropenia, elevated aminotransferase and all pooled adverse clinical events.

Conclusion

Our results suggest that the combination therapy of aspirin plus cilostazol is superior for effectiveness, particularly in preventing late restenosis, and in safety as compared to other oral antiplatelet therapies, aspirin and/or ticlopidine. Although cilostazol has few serious adverse clinical events, the monitoring for increased heart rate or occurrence of arrhythmia as well as adverse clinical events needs to be done regularly.

Keywords : antiplatelet therapy, effectiveness, major adverse cardiac events, intracoronary, stenting, meta-analysis

Introduction

With the significant progress in implantation techniques and medical material of intracoronary stents, the use of intracoronary stents is increasingly widespread in clinical practice. To date, the clinical benefits of intracoronary stenting has been recognized, but the problem still remains that stent-associated complications such as thrombosis and late restenosis are observed following stenting. To reduce these complications, improved outcome of intracoronary stenting and adjunctive pharmacological therapy is needed. Recently, the use of several oral antiplatelet drugs have been shown to reduce the rate of stent-associated thrombosis.^{1, 2)} However, these drugs have various adverse clinical events such as bleeding.

It has been shown that antiplatelet therapy with aspirin and

ticlopidine remarkably reduces the incidence of stent-associated thrombosis and vascular complications after coronary stent implantation.¹⁻³⁾ Despite the widespread belief that the combined aspirin and ticlopidine therapy reduces stent-associated thrombosis, ticlopidine can cause serious adverse clinical events, such as neutropenia, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and liver dysfunction^{3, 4)} and its use needs to be monitored. Cilostazol, which has been developed in Japan, is a potent antiplatelet agent that selectively inhibits phosphodiesterase and has a more rapid onset of action than aspirin or ticlopidine and similar antiplatelet effects with fewer serious adverse clinical events than ticlopidine.⁵⁻¹¹⁾ However, there is little known about the clinical effectiveness and safety of cilostazol in comparison with other antiplatelet agents that are used in antiplatelet therapy after intracoronary

stenting.

The purpose of this study is to assess simultaneously both the effectiveness and safety of oral antiplatelet therapies after intracoronary artery stent implantation by the use of a meta-analysis.

Methods

Literature Search

A comprehensive literature search was conducted using the MEDLINE database (PubMed). All randomized and/or controlled trials published on MEDLINE between January 1966 and August 2002 were examined. On MEDLINE we combined a search of studies containing the keywords "aspirin", "ticlopidine", "cilostazol" with a search using the Medical Subject Headings (MeSH) "thrombosis" or "coronary restenosis" or "stents". We attempted to identify all randomized and/or controlled trials in both the English and Japanese languages. In addition to the electronic database search, manual searches were carried out using reference lists from retrieved articles. We also consulted several content experts and pharmaceutical companies for information about the existence of any unpublished or current trials.

Inclusion criteria

Two investigators (MH, RN) examined each paper's title and abstract, and then the full paper if necessary. To be included in this meta-analysis, the study had to meet all the following criteria: a randomized, and/or controlled trial of adults after intracoronary artery stent implantation, include data from the patients who successfully coronary artery stent implantation terminated, had data for minimum lumen diameters of diseased vessels (MLD) from coronary artery angiography procedures, include patients with clinical follow-up periods of more than 1 month to evaluate the effectiveness.

Assessment of the quality of the literature

We evaluated the quality of the literature using the score system developed by Morizane,¹²⁾ that is similar to a procedure that was adopted by Downs & Black,¹³⁾ and Cho & Bero.¹⁴⁾ Seven major items were evaluated for each trial: study hypothesis, patient selection, patient characteristics, number of study patients, randomization and blinding, measurements and definition of outcome, and statistical method. Quality was graded for each of the seven items on a scale of 0-15 (total maximum score = 100). The each item that was evaluated had a different maximal score due to the nature of the item. Three investigators (MH, KO, RN) independently evaluated the quality with total scores for each trial being compared in order to evaluate the quality. Differences were resolved by consensus. The quality of the trials was classified as follows; high (greater than 70 points), moderate (40 to 69 points), low (less than 40 points).

Data extraction

We extracted the data for the clinical trial design used, patient characteristics, implanted stent materials, clinical follow-up periods, antiplatelet drug and dose or dosage, and duration of drug administration. The outcome measures assessed were major adverse cardiac events (MACE), a composite event of death caused by cardiac origin, myocardial infarction (MI), acute stent thrombosis (that is, a thrombosis which occurred within 24 hours after intracoronary artery stent implantation), subacute stent thrombosis (that is, a thrombosis which occurred over 24 hours after intracoronary artery stent implantation), late restenosis (defined as diameter stenosis >50% as determined by angiography at follow-ups of 6 (to 9) months), or additional target lesion revascularization (TLR), and MLD as quantitative coronary angiographic parameter (QCA). The adverse clinical events assessed for each treatment agent consisted of findings for hemorrhage, vascular complications, leukopenia, thrombocytopenia, or neutropenia, skin rash, gastro-intestinal disturbance, etc.

Statistical analysis

For MACE and adverse clinical events, we used a ratio, where the data are expressed by an odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Statistical significance was judged by using OR and 95% CI. Thus if the 95% CI did not include one, the data indicates there was statistical significance. A test for homogeneity of pooled estimates of the data was carried out using a Q statistic, which is referred to as a chi-square distribution with a degree of freedom equal to the number of studies minus 1. Statistical significance was expressed at a level of $P < 0.05$. The random effect model (DerSimonian-Laird method) was used for the data of pooled estimates where homogeneity was not observed; otherwise, a fixed effect model (Mantel-Haenszel method) was used for the data of pooled estimates where homogeneity was observed. To avoid the problems of bias and instability associated with estimation of the odds ratios, 0.5 was added to each cell of the fourfold table.^{15,16)} For the trials in which one arm had 0 events, we applied this rule.

For the effectiveness on MLD, the value of MLD was treated as a continuous variable, analyzed by a general variance-based method where the data are expressed by the weighted mean difference (WMD) and 95% CI. Statistical significance was judged by using WMD and 95% CI. Thus if 95% CI did not include zero, the data indicates that there was a statistical significance. A test for homogeneity of pooled estimates of the data was carried out using a Q statistic, which is referred to as a chi-square distribution with degree of freedom equal to the number of studies minus 1. Statistical significance was expressed at a level of $P < 0.05$. A random effect model was used for the data of pooled estimates where homogeneity was not observed; otherwise, a fixed effect model was used for the data of pooled estimates where homogeneity was observed.

Table Summary of twelve clinical trials

Reference	Study design	Clinical follow-up (mo)	Study drug, Dose (mg/d), Duration (mo)	Heparin therapy	Age (yrs) (Mean ± SD)	No. of pts. (male/female)	No. of Lesions	Elective or ACS*	Type of stent
ASA vs ASA+TCL									
Leon et al., 1998 ¹⁷	R, CT	1	ASA (325) 1 mo vs ASA (325) 1 mo +TCL (500) 1 mo	During; Intravenous heparin (10,000–15,000 U) to maintain activated clotting time of 250 – 300 sec.	61 ± 11 61 ± 12	557(403/154) 546(390/156)	595 585	Elective	Palmaz-Schatz
Park et al., 1997 ¹⁸	CT	1-3	ASA (200) 3 mos vs ASA (200) 3 mos +TCL (500) 1 mo	During; 10,000 U bolus of heparin with a repeat bolus of 5,000 U to maintain activated clotting time of >250 sec.	58(mean) 60(mean)	44 66	46 69	Elective + ACS	Cordis
Albiero et al., 1997 ¹⁹	CT**	1-4	ASA (325) Long term vs ASA (325) Long term +TCL(500) 1 mo	During; A bolus of 10,000 U heparin with a repeat bolus 5000 U to maintain activated clotting time > 250 sec.	57 ± 11 58 ± 10	264 (226/38) 537(478/59)	348 737	Elective + ACS	Palmaz-Schatz Gianturco-Roubin Wiktor Micro Wall Cordis
Hall et al., 1996 ²⁰	R, CT	1	ASA (325) indefinitely vs ASA (325) 5 days +TCL (500) 1 mo	During; A bolus of 10,000 U heparin, with an additional bolus 5000 U to maintain activated clotting time > 250 sec.	58 ± 10 57 ± 9	103(92/11) 123(108/15)	131 163	Elective + ACS	Palmaz-Schatz Gianturco-Roubin Wiktor Micro Wall Cordis
ASA vs CLZ									
Yamasaki et al., 1998 ²¹	R, CT	6	ASA (243), NR vs CLZ (200), NR	Pre; Heparin (100 U/kg weight) intravenously, followed by drip infusion to maintain activated clotting time of >200 sec., until PT reached at least 16 sec. (Warfarin was started the next day and continued for 1 month)	61 ± 9 62 ± 9	17(13/4) 18(17/1)	23 22	Elective	Palmaz-Schatz
Kunishima et al., 1997 ²²	R, CT	9	ASA (81), NR vs CLZ (200), NR	During; Heparin 10,000 IU intravenously	63 ± 8 62 ± 9	40(33/7) 30(22/8)	45 37	Elective	Palmaz-Schatz
ASA+TCL vs ASA+CLZ									
Kamishirado et al., 2002 ²³	R, CT	6	ASA (81) +TCL (200) 6mos vs ASA (81) +CLZ (200) 6mos	Pre; Intravenously with bolus 5,000-10,000 units of heparin	69 ± 9 65 ± 10	65(54/11) 65(53/12)	65 65	Elective	Palmaz-Schatz GFX NIR Multi-Link Wiktor
Kozuma et al., 2001 ²⁴	R, CT	12	ASA (81-162), NR +TCL (200) 6mos vs ASA (81-162), NR +CLZ (200) 6mos	Pre; Intravenously, heparin (100 U/kg weight). During; Continuous infusion to maintain activated clotting time of >250 sec.	62 ± 10 62 ± 9	65(51/14) 65(61/4)	67 71	Elective	Palmaz-Schatz

(next page continued)

(Table continued)

Park SW et al., 2000 ²⁵	R, CT	6	ASA (200) indefinitely +TCL (500) 1mo	During; Intravenous bolus dose of 10,000 I.U. of heparin with a repeat bolus of 5,000 U to maintain activated clotting time of >250 sec.	59±9	201(151/50)	240	Elective	CrossFlex
			vs ASA (200) indefinitely +CLZ (200) 6mos		59±9	208(148/60)	254		GFX NIR
Park et al., 1999 ²⁶	R, CT	1	ASA (200) indefinitely +TCL (500) 1mo	During; Intravenous bolus dose of 10,000 I.U. of heparin with a repeat bolus of 5,000 U to maintain activated clotting time of ≥250 sec.	59±9	243(186/57)	297	Elective	CrossFlex
			vs ASA (200) indefinitely +CLZ (200) 6mos		59±10	247(177/70)	308		GFX NIR
Yoon et al., 1999 ²⁷	R, CT	1	ASA (100) indefinitely +TCL (500) 1mo	During; Intravenous bolus dose of 10,000 I.U. of heparin (if necessary, a repeat bolus of 5,000 U to maintain activated clotting time of >300 sec).	58±10	149(110/39)	167	Elective +	Gianturco-Roubin II AVE GFX JOSTENT NIR
			vs ASA (100) indefinitely +CLZ (200) 1mo		59±10	147(108/39)	163		ACS
Ochiai et al., 1999 ²⁸	R, CT	6	ASA (243) 6mos +TCL (200) 1mo	Pre: Intravenous bolus infusion of 150 U/kg of heparin Post; Continuous intravenous infusion of 150 U/kg/day of heparin continued for 72 h	60±14	25(20/5)	25	ACS	Palmaz-Schatz
			vs ASA (243) 6mos +CLZ (200) 6mos		61±10	25(20/5)	25		

ASA=aspirin, TCL=ticlopidine, CLZ=cilostazol; R=randomized, CT=controlled trial, NR=not reported, *ACS= acute coronary syndrome including emergency, ** Partially randomized

Results

Data abstraction

Of the 422 clinical trials we reviewed, 12 met our criteria for the effectiveness and safety of antiplatelet therapy. Four of 12 studies dealt with the effectiveness and safety of aspirin vs. aspirin plus ticlopidine, two dealt with aspirin vs. cilostazol, and the remaining six dealt with aspirin plus ticlopidine vs. aspirin plus cilostazol. **Table 1** shows the summary of twelve clinical trials that met inclusion criteria. All studies were published between 1996 and 2002 and had 1-12 months of clinical follow-up periods. A total of 3850 patients with 4548 lesions were included in the studies. The doses of aspirin ranged from 81 to 325 mg/day, that for ticlopidine ranged from 200 to 500 mg/day, and that for cilostazol was 200 mg/day.

Assessment of quality of literatures

The results of quality score for the literature were as follows. Two of four papers studied for comparing aspirin with aspirin plus ticlopidine scored high quality (greater than 70 points), and the other two papers scored moderate quality (40-69 points); Leon et al.¹⁷⁾ (76 points), Park et al.¹⁸⁾ (62 points), Albiero et al.¹⁹⁾ (66 points), Hall et al.²⁰⁾ (75 points). Two papers studied that compared aspirin with cilostazol scored moderate quality (40-69 points); Yamazaki et al.²¹⁾ (68 points), Kunishima et al.²²⁾ (69 points). All six papers studied that

compared aspirin plus ticlopidine with aspirin plus cilostazol scored high quality (greater than 70 points); Kamishirado et al.²³⁾ (77 points), Kozuma et al.²⁴⁾ (73 points), Park et al.²⁵⁾ (79 points), Park et al.²⁶⁾ (73 points), Yoon et al.²⁷⁾ (75 points), Ochiai et al.²⁸⁾ (71 points). All of the studies used in this meta-analysis were judged as being of appropriate literature quality with regards to the feasibility of combining the data.

Effectiveness of aspirin vs. aspirin plus ticlopidine

Our literature search identified four trials. **Figure 1** shows the OR for MACE for the outcome between aspirin and combined aspirin with ticlopidine therapy. For the rate of patients' death due to cardiac event, MI, acute stent thrombosis, subacute stent thrombosis, and additional TLR during clinical follow-up periods, each meta-analysis showed a statistical significant difference between the two therapies, with the exception for acute stent thrombosis. For the pooled results of the total outcome parameters described above, there was a statistical significant difference between the two therapies (summary OR 0.34, 95% CI 0.23 to 0.50).

Figure 2 shows the differences between aspirin and combined aspirin with ticlopidine therapy with regards to the changes in MLD at the end of the study. This meta-analysis failed to show even a slight a statistical significant difference between the two therapies, but there was a tendency that the combined aspirin with ticlopidine therapy was more effective

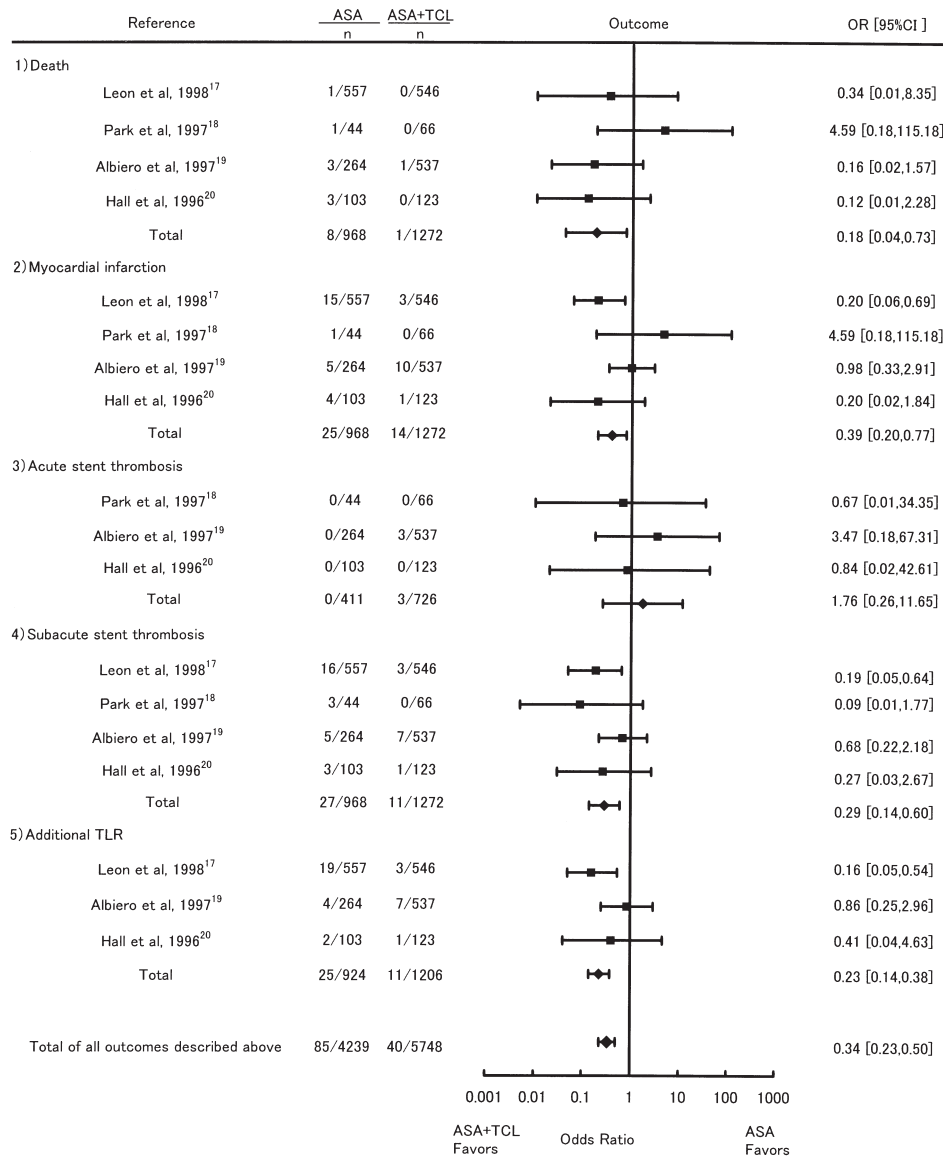


Figure 1. The odds ratio for major adverse cardiac events (MACE) for the outcome between aspirin and combined aspirin with ticlopidine therapy.

ASA = aspirin, TCL = ticlopidine, OR = odds ratio, TLR = target lesion revascularization

than aspirin single therapy.

Adverse clinical events for aspirin vs. aspirin plus ticlopidine

Assessment of adverse clinical events that compared the rate of adverse clinical events between aspirin single therapy and combined aspirin with ticlopidine therapy included three clinical trials. **Figure 3** shows OR in the adverse clinical events between the two therapies. For the rates of leukopenia, thrombocytopenia or neutropenia, skin rash, and vascular complication, this meta-analysis found no significant differences between the therapies. However, the meta-analysis for bleeding showed a statistical significant difference between the

therapies. The pooled results obtained by adding the data for gastrointestinal disturbance, bleeding, and cerebrovascular accident to the above data did not exhibit even a slight statistical significant difference between the therapies (summary OR 1.53, 95% CI 0.87 to 2.71), although the OR for aspirin plus ticlopidine was slightly worse.

Effectiveness of aspirin vs. cilostazol

Our literature search identified two trials, and **Figure 4** shows OR for MACE for the outcome between aspirin single therapy and cilostazol single therapy. The pooled results obtained by combining the rate of patients' death due to cardiac event, subacute thrombosis, and late restenosis during clinical

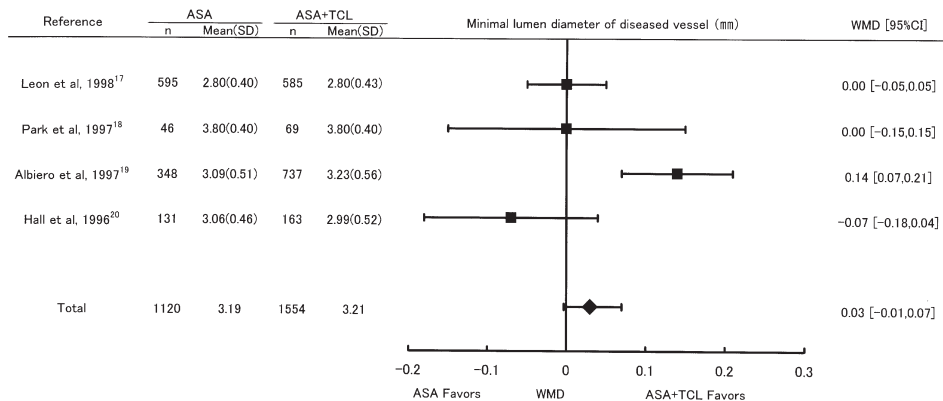


Figure 2. The difference between aspirin and combined aspirin with ticlopidine therapy with regards to the change in minimal lumen diameters of diseased vessels (MLD) at the end of the study.

ASA = aspirin, TCL = ticlopidine, WMD = weighted mean difference

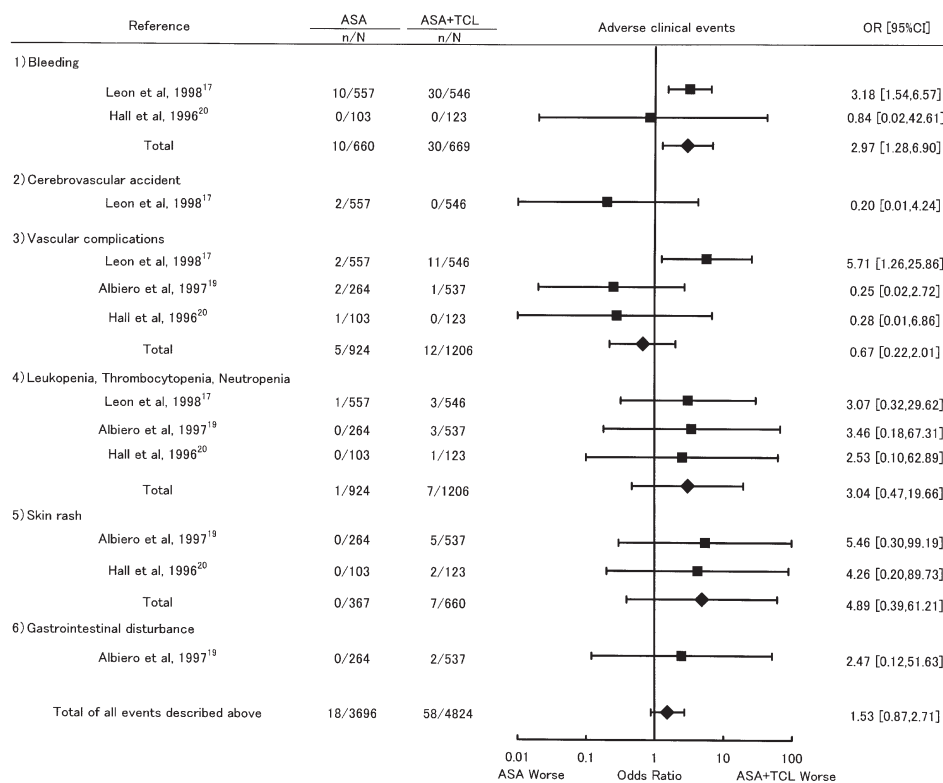


Figure 3. The odds ratio for the adverse clinical events between aspirin and combined aspirin with ticlopidine therapy.

ASA = aspirin, TCL = ticlopidine, OR = odds ratio

follow-up periods did not show a statistical significant difference between therapies, although was a tendency for cilostazol results to be better than aspirin. **Figure 5** shows the differences between aspirin single therapy and cilostazol single therapy for changes in MLD at the end of the study. The meta-analysis for the MLD showed a statistical significant benefit of cilostazol (summary WMD 0.48 mm, 95% CI 0.26 to 0.71).

Adverse clinical events of aspirin vs. cilostazol

For assessment of adverse clinical events between aspirin and cilostazol, only two adverse clinical events were mentioned; vascular complication (OR [95% CI]:0.32 [0.01, 8.25]) by Yamasaki et al¹⁹⁾ and hemorrhagic complication (OR [95% CI]:1.21 [0.02, 62.63]) by Kunishima et al.²⁰⁾ There were no statistical significant differences between aspirin and cilostazol single therapy for both adverse clinical events (summary OR 0.53, 95% CI 0.05 to 5.92).

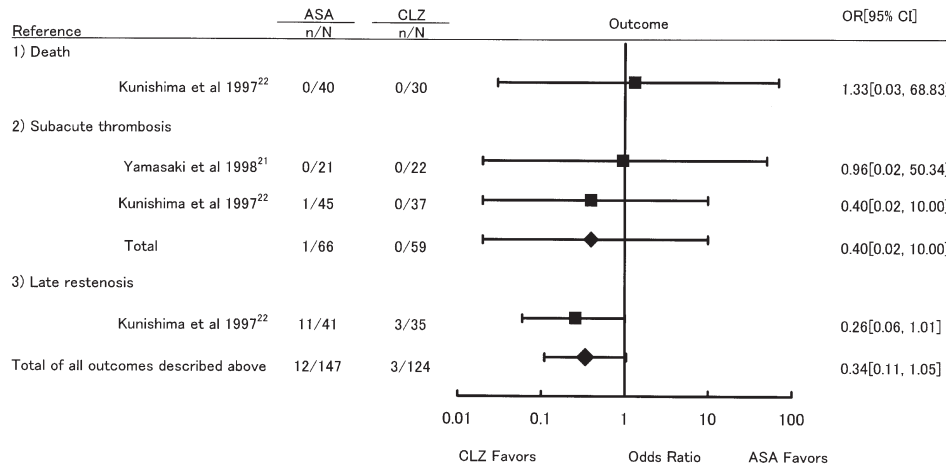


Figure 4. The odds ratio for major adverse cardiac events (MACE) for the outcome between aspirin single therapy and cilostazol single therapy.

ASA = aspirin, CLZ = cilostazol, OR = odds ratio

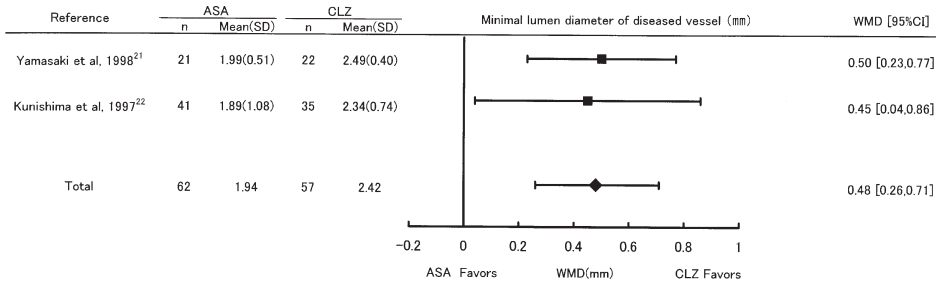


Figure 5. The differences between aspirin single therapy and cilostazol single therapy with regards to changes in minimal lumen diameters of diseased vessels (MLD) at the end of the study.

ASA = aspirin, CLZ = cilostazol, WMD = weighted mean difference

Effectiveness of aspirin plus ticlopidine vs. aspirin plus cilostazol

Our literature search identified six trials, and **Figure 6** shows OR for MACE for the outcome between the combined aspirin with ticlopidine therapy and the combined aspirin with cilostazol therapy. Each meta-analysis for 4 outcomes except for late restenosis and additional TLR did not show statistical significant differences. But, the pooled results obtained by combining all outcomes showed a statistical significant difference between therapies (summary OR 0.65, 95% CI 0.50 to 0.83). **Figure 7** shows the differences between the combined aspirin with ticlopidine therapy and the combined aspirin with cilostazol therapy for changes in MLD at the end of the study. The result of meta-analysis for MLD showed a statistical significant difference between the two therapies and a benefit of the combined aspirin with cilostazol therapy over the combined aspirin with ticlopidine therapy (summary WMD 0.07 mm, 95% CI 0.03 to 0.11).

Adverse clinical events of aspirin plus ticlopidine vs. aspirin plus cilostazol

Assessment of adverse clinical events that compared the incidence of adverse clinical events between combined aspirin with ticlopidine therapy and combined aspirin with cilostazol therapy included six clinical trials. **Figure 8** shows OR for the adverse clinical events between combined aspirin with ticlopidine therapy and combined aspirin with cilostazol therapy. The results of the meta-analysis for each adverse event, except for the rate of leukopenia, thrombocytopenia, or neutropenia, and elevated aminotransferase, showed no statistical significant differences between the therapies. The pooled results obtained by combining all events showed a statistical significant difference between the therapies (summary OR 0.40, 95% CI 0.28 to 0.58). This suggests that combined aspirin with cilostazol therapy has less adverse clinical events than that seen for the combined aspirin with ticlopidine therapy.

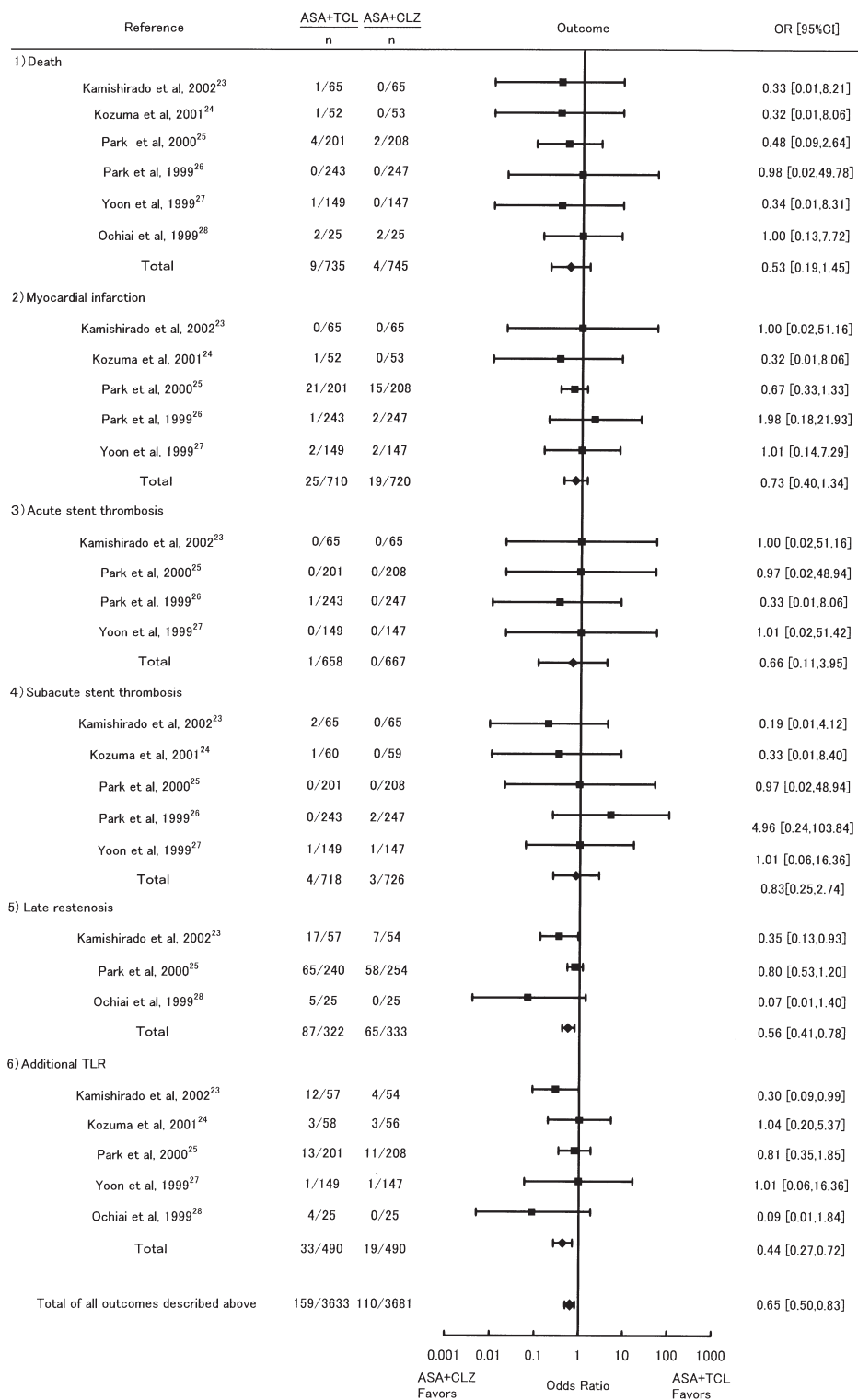


Figure 6. The odds ratio for major adverse cardiac events (MACE) for the outcome between the combined aspirin with ticlopidine therapy and the combined aspirin with cilostazol therapy.

ASA = aspirin, TCL = ticlopidine, CLZ = cilostazol, OR = odds ratio, TLR = target lesion revascularization

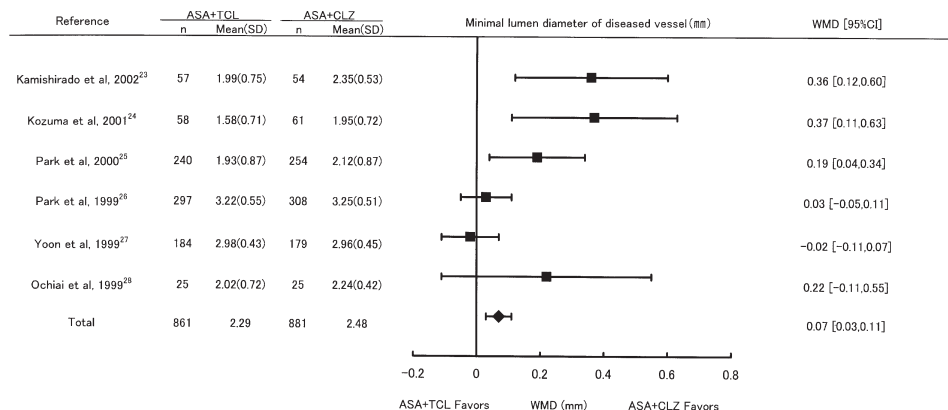


Figure 7. The difference between the combined aspirin with ticlopidine therapy and the combined aspirin with cilostazol therapy with regards to changes in minimal lumen diameters of diseased vessels (MLD) at the end of the study.

ASA = aspirin, TCL = ticlopidine, CLZ = cilostazol, WMD = weighted mean difference

Discussion

Antiplatelet agents such as aspirin, ticlopidine, and cilostazol have different mechanisms of action, and they are mainly used individually or in combination for antiplatelet therapy in the area of coronary interventions. Aspirin exerts its effect on reducing thrombotic events by inhibiting the cyclooxygenase activity of prostaglandin synthesis. Ticlopidine, a thienopyridine, affects platelet activity by irreversibly blocking the binding of fibrinogen to platelets and blocks platelet aggregation. It is known that the neointimal formation plays a major role in the restenotic process in stented coronary segments.²⁹⁻³²⁾ Cilostazol acts by inhibiting phosphodiesterase and the subsequent rise in cAMP leads to inhibition of phospholipase and cyclooxygenase.

To our knowledge, to date there have been no reports that have studied the systematical comparison of the effectiveness and safety after intracoronary stent implantation of the antiplatelet therapies that use the three antiplatelet agents, aspirin, ticlopidine, and cilostazol. Therefore, we evaluated the effectiveness and safety on clinical outcome of these three antiplatelet agents (aspirin, ticlopidine, cilostazol) after coronary artery stent implantation by reviewing the systematic literature survey and by performing a meta-analysis technique.

The quality of all studies we used were classified as having high to moderate scores (62 to 79 points) according to the score system for the validity of literature in clinical trials. The scores did not have extremely high points, which might be why all studies were open label trials.

For the MACE data (Figure 1), the result of the meta-analysis for each outcome between aspirin and aspirin plus ticlopidine showed statistical significance differences, except for acute stent thrombosis. Aspirin plus ticlopidine has no superiority in the prevention of acute thrombosis that occurs within 24 hours after stent implantation as compared to aspirin alone, but has superiority in the prevention of subacute thrombosis that occurs after one to 30 days. Ticlopidine needs at least 2 days to reach effective therapeutic concentrations in

vivo^{33,34)} and the agent has a slow onset for the expression of maximum pharmacodynamic effect. This might be a reason that ticlopidine did not work for acute stent thrombosis.

For MACE in the pooled results of all outcomes (Figure 4), cilostazol showed a tendency to be more effective than aspirin for the total pooled data and late restenosis, although there were no statistical differences. However, we could not effectively use the above results, because there were only two reports and the number of patients studied was too small. In the comparison with aspirin plus ticlopidine and aspirin plus cilostazol for MACE (Figure 6), there were no statistical significant differences in the outcome between the two therapies except for late restenosis and additional TLR in each analysis. For each of the total OR, there was a slight favorable shift to the combined aspirin plus cilostazol side suggesting a tendency that the combination therapy of aspirin plus cilostazol is more effective than that of aspirin plus ticlopidine. But when the data were combined and pooled, the result suggests that the combination therapy of aspirin plus cilostazol was more effective than that of aspirin plus ticlopidine. It is known that the maximal antiplatelet effect for cilostazol occurs within 1 day.³⁵⁾ Thus this might be considered as the reason that cilostazol had a tendency to be more effective than ticlopidine for acute stent thrombosis, although we found no statistical significance different between them.

We could not find any clear difference in the rate of subacute thrombosis between elective and emergency procedures, regardless of the fact that subacute thrombosis is known to have a higher incidence in emergency as opposed to elective stent implantations.³⁶⁾

In the evaluations of MLD that compared the combination therapy of aspirin plus ticlopidine with aspirin alone (Figure 2), we found a tendency of effectiveness for the combination therapy of aspirin plus ticlopidine. The study by Albiero et al.¹⁹⁾ documented a significant effectiveness of aspirin plus ticlopidine, but Leon et al.¹⁷⁾ and Park et al.¹⁸⁾ could not find any differences between the two drugs. On the other hand, Hall et al.²⁰⁾ showed there was a tendency of less effectiveness for the

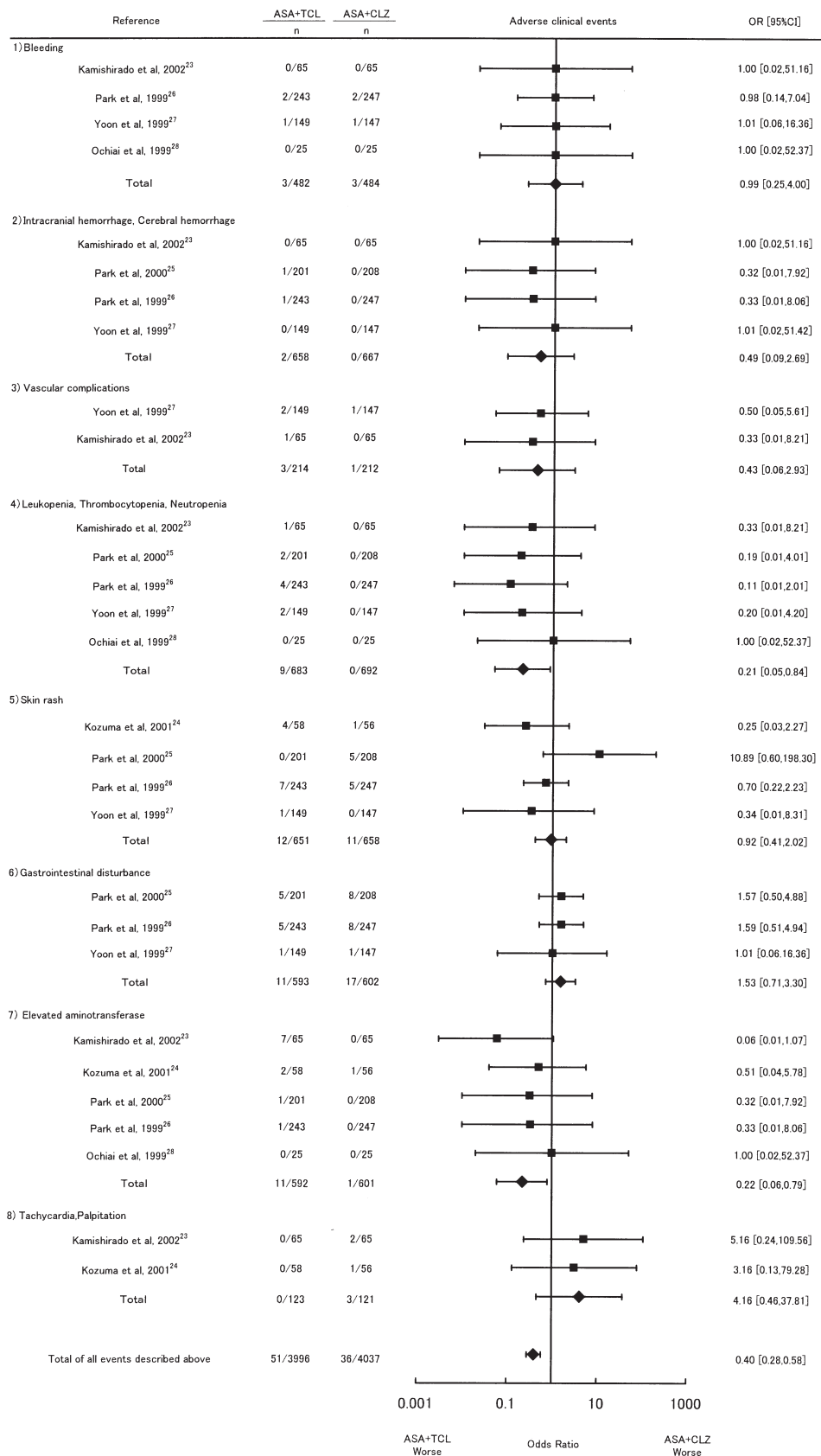


Figure 8. The odds ratio for the adverse clinical events between combined aspirin with ticlopidine therapy and combined aspirin with cilostazol therapy.

ASA = aspirin, TCL = ticlopidine, CLZ = cilostazol, OR = odds ratio

combination therapy, although it was found to be essentially equal to the ticlopidine single therapy, due to the shortness (5 days) of the duration of aspirin administration in their combination therapy. For the comparison of aspirin with cilostazol (**Figure 5**), cilostazol was found to be more effective than aspirin, although the clinical follow-up periods were different (6 months vs. 9 months). In addition, it was suggested that cilostazol maintains the dilating effect on the diameter of vessels for a longer time after the stent is implanted as compared with aspirin. For the comparison of the combination therapy of aspirin plus ticlopidine and aspirin plus cilostazol, meta-analysis in MLD suggested that the combination therapy of aspirin plus cilostazol was more effective than that of aspirin plus ticlopidine (**Figure 7**). The administration periods for cilostazol was 1 month in the study by Yoon et al.,²⁷⁾ while it was 6 months in Kamishirado et al.,²³⁾ Kozuma et al.,²⁴⁾ Park et al.,²⁵⁾ Park et al.²⁶⁾ and Ochiai et al.²⁸⁾ The study of Ochiai et al.²⁸⁾ did not show a statistical significant difference, probably due to the small sample size and large variation. MLD in the study of Park et al.²⁶⁾ was evaluated for only 1 month. We also found a tendency in this study, with regards to MLD, that administration of cilostazol for 6 months was superior to that of only 1 month or that with 6 months administration periods for ticlopidine. These findings suggest that the combination therapy of aspirin plus cilostazol has effectiveness in maintaining the diameter of vessels for a long time after stent implantation, but only when cilostazol is administered for 6 months. Thus, the long-term (6 month) administration of cilostazol is recommended. These results suggest the beneficial effect of cilostazol in MLD, late restenosis and additional TLR after stenting as compared with aspirin or ticlopidine. The reason for this different effect is not yet known. There is the possibility that cilostazol may inhibit smooth muscle cell proliferation by acting on the phosphodiesterase,^{29,30)} heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor,³¹⁾ or platelet-derived growth factors³²⁾ because neointimal formation plays a major role in the restenotic process in stented coronary segments.

For the examination of adverse clinical events between aspirin single therapy and combination therapy of aspirin plus ticlopidine (**Figure 3**), the pooled results were analyzed for all events that showed that the rate of adverse clinical events in the combination therapy of aspirin plus ticlopidine were larger than that for aspirin single therapy.

Ticlopidine has a well-known serious adverse hepatic impairment. The meta-analysis for elevated aminotransferase showed a statistical significant difference between aspirin plus ticlopidine and aspirin plus cilostazol, and that the rate of occurrence for aspirin plus cilostazol was less than that of aspirin plus ticlopidine (**Figure 8**). Usually, it occurs most frequently within the first 2-4 weeks after ticlopidine administration. The duration of ticlopidine administration for all studies analyzed was for 1 month or less with the exception of studies by Kamishirado et al.²³⁾ and Kozuma et al.²⁴⁾ (6 months). There were no cases of severe hepatic failure reported.

In this study, the rates of bleeding and/or intracranial hemorrhage were 0-1.5% in aspirin single therapy, 0% in cilostazol single therapy, 0.3-4.5% in the combination therapy of aspirin plus ticlopidine, and 0-0.6% for the combination therapy of aspirin plus cilostazol. These results confirm the low incidence of bleeding and/or intracranial hemorrhage with the use of cilostazol as an antiplatelet agent, as compared with aspirin or ticlopidine. Cilostazol has been known to increase the heart rate and there is a positive cardiac inotropic effect secondary to phosphodiesterase inhibition.³⁷⁾ This study also documented a tendency for a high incidence of tachycardia or palpitations in treatments with aspirin plus cilostazol, although a statistical significant difference was not found. The pooled results for adverse clinical events suggested a statistical significant difference, and the rate of adverse clinical events for the combination therapy of aspirin plus cilostazol is less than that of aspirin plus ticlopidine (**Figure 8**). As mentioned above, these results suggest that for the effectiveness and safety after intracoronary stent implantation, the combination therapy of aspirin plus cilostazol is much better than the other therapies discussed above.

The Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan has published "Dissemination of emergency safety information (the dear doctor letter)" for ticlopidine preparation, once again, and is recommending the monitoring of complete blood count and hepatic enzyme level be done periodically to prevent severe adverse events.³⁸⁾ As compared with ticlopidine, cilostazol may be safer as an antiplatelet therapy for prevention of coronary events after coronary stent implantation because cilostazol has no serious adverse clinical events and does not require monitoring of complete blood count and hepatic enzyme levels periodically, and it can additionally be administered for a long period of time. Accordingly, the combination therapy of aspirin plus cilostazol is the best therapy among the four therapies (aspirin single therapy, cilostazol single therapy, the combination therapy of aspirin plus ticlopidine, or the combination therapy of aspirin plus cilostazol) with regards to the effectiveness and safety.

Recent studies have shown that stent designs influence long-term angiographic outcome.^{39,40)} In this meta-analysis, the implanted stent designs were different among the trials. We did not analyze the data collected by taking stent designs into a consideration. Thus, we might need to carefully evaluate these results from this point of view.

Recently, adjunctive use of glycoprotein (GP) b/ a inhibitors is highly valued in combination with intracoronary stents because the GP b/ a receptor on platelets play a key role in the "final common pathway" of platelet-thrombus formation. Several trials⁴¹⁾ that used intravenous GP b/ a inhibitors have documented its benefit as an adjunct to percutaneous coronary intervention, particular in patients with unstable angina or other high-risk factors.⁴²⁾ However, evidence that GP b/ a inhibitors reduce the frequency of late restenosis has not yet been established. Therefore, further studies are needed to clarify which of the two, oral cilostazol or intravenous GP b/ a inhibitors, are more effective.

In conclusion, we reviewed studies published until August 2002 and performed meta-analysis for determining the effectiveness and safety of oral antiplatelet therapy in 12 clinical studies. From our analysis, the combination therapy of aspirin plus cilostazol was considered to be superior with regards to the effectiveness and safety as compared to other oral platelet therapies with aspirin and/or ticlopidine. Although cilostazol has few serious adverse clinical events, monitoring for increased heart rate or occurrence of arrhythmia as well as adverse clinical events needs to be done regularly.

Reference

- 1) Brack MJ, Hubner PJ, Gershlick AH. Anticoagulation after intracoronary stent insertion. *Br Heart J* 1994;**72**:294-6.
- 2) Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;**334**:1084-9.
- 3) Goods CM, al-Shaibi KF, Liu MW, et al. Comparison of aspirin alone versus aspirin plus ticlopidine after coronary artery stenting. *Am J Cardiol* 1996;**78**:1042-4.
- 4) Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;**321**:501-7.
- 5) Tanaka T, Ishikawa T, Hagiwara M, et al. Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle. *Pharmacology* 1988;**36**:313-20.
- 6) Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, et al. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998;**98**:678-86.
- 7) Ikeda Y, Kikuchi M, Murakami H, et al. Comparison of the inhibitory effects of cilostazol, acetylsalicylic acid and ticlopidine on platelet functions ex vivo. Randomized, double-blind cross-over study. *Arzneimittelforschung* 1987;**37**:563-6.
- 8) Take S, Matsutani M, Ueda H, et al. Effect of cilostazol in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997;**79**:1097-9.
- 9) Yoshitomi Y, Kojima S, Sugi T, et al. Antiplatelet treatment with cilostazol after stent implantation. *Heart* 1998;**80**:393-6.
- 10) Umekawa H, Tanaka T, Kimura Y, et al. Purification of cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase from human platelets using new-inhibitor Sepharose chromatography. *Biochem Pharmacol* 1984;**33**:3339-44.
- 11) Kimura Y, Tani T, Kanbe T, et al. Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneimittelforschung* 1985;**35**:1144-9.
- 12) Morizane T. *EBM Upgrade-for physicians*. Tokyo: Igakushoin; 2002.131-37. (In Japanese)
- 13) Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;**52**:377-84.
- 14) Cho MK, Bero LA. Instruments for assessing the quality of drug studies published in the medical literature. *JAMA* 1994;**272**:101-4.
- 15) Breslow N. Odds ratio estimators when the data are sparse. *Biometrika* 1981;**68**:73-84.
- 16) Walter SD, Cook RJ. A comparison of several point estimators of the odds ratio in a single 2 x 2 contingency table. *Biometrics* 1991;**47**:795-811.
- 17) Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;**339**:1665-71.
- 18) Park SW, Park SJ, Hong MK, et al. Coronary stenting (Cordis) without anticoagulation. *Am J Cardiol* 1997;**79**:901-4.
- 19) Albiero R, Hall P, Itoh A, et al. Results of a consecutive series of patients receiving only antiplatelet therapy after optimized stent implantation. Comparison of aspirin alone versus combined ticlopidine and aspirin therapy. *Circulation* 1997;**95**:1145-56.
- 20) Hall P, Nakamura S, Maiello L, et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;**93**:215-22.
- 21) Yamasaki M, Hara K, Ikari Y, et al. Effects of cilostazol on late lumen loss after Palmaz-Schatz stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;**44**:387-91.
- 22) Kunishima T, Musha H, Eto F, et al. A randomized trial of aspirin versus cilostazol therapy after successful coronary stent implantation. *Clin Ther* 1997;**19**:1058-66.
- 23) Kamishirado H, Inoue T, Mizoguchi K, et al. Randomized comparison of cilostazol versus ticlopidine hydrochloride for antiplatelet therapy after coronary stent implantation for prevention of late restenosis. *Am Heart J* 2002;**144**:303-8.
- 24) Kozuma K, Hara K, Yamasaki M, et al. Effects of cilostazol on late lumen loss and repeat revascularization after Palmaz-Schatz coronary stent implantation. *Am Heart J* 2001;**141**:124-30.
- 25) Park SW, Lee CW, Kim HS, et al. Effects of cilostazol on angiographic restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 2000;**86**:499-503.
- 26) Park SW, Lee CW, Kim HS, et al. Comparison of cilostazol versus ticlopidine therapy after stent implantation. *Am J Cardiol* 1999;**84**:511-4.
- 27) Yoon Y, Shim WH, Lee DH, et al. Usefulness of cilostazol versus ticlopidine in coronary artery stenting. *Am J Cardiol* 1999;**84**:1375-80.
- 28) Ochiai M, Eto K, Takeshita S, et al. Impact of cilostazol on clinical and angiographic outcome after primary

- stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;**84**:1074-6, A6, A9.
- 29) Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, et al. Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;**20**:900-6.
 30. Pan X, Arauz E, Krzanowski JJ, et al. Synergistic interactions between selective pharmacological inhibitors of phosphodiesterase isozyme families PDE and PDE IV to attenuate proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Pharmacol* 1994;**48**:827-35.
 - 31) Kayanoki Y, Che W, Kawata S, et al. The effect of cilostazol, a cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitor, on heparin-binding EGF-like growth factor expression in macrophages and vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;**238**:478-81.
 - 32) Kubota Y, Kichikawa K, Uchida H, et al. Pharmacologic treatment of intimal hyperplasia after metallic stent placement in the peripheral arteries. An experimental study. *Invest Radiol* 1995;**30**:532-7.
 - 33) Defrey G, Bernat A, Delebassee D, et al. Pharmacology of ticlopidine: a review. *Semin Thromb Hemost* 1989;**15**:159-66.
 - 34) Harker A, Bruno JJ. Ticlopidine's mechanism on action on human platelets. In Hass K, Easton JD, eds. *Ticlopidine, Platelets, and Vascular Disease*. New York: Springer-Verlag, 1993:41-59.
 - 35) Okuda Y, Kimura Y, Yamashita K. Cilostazol. *Cardiovasc Drug Rev* 1993;**11**:451-65.
 - 36) Mauro LS, Borovicka MC, Kline SS. Introduction to coronary artery stents and their pharmacotherapeutic management. *Ann Pharmacother* 1997;**31**:1490-8.
 - 37) Cone J, Wang S, Tandon N, et al. Comparison of the effects of cilostazol and milrinone on intracellular cAMP levels and cellular function in platelets and cardiac cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;**34**:497-504.
 - 38) Ministry of health, labour and welfare in Japan, For the prevention of severe adverse events by ticlopidine hydrochloride preparation. "Dissemination of emergency safety information, July 23, 2002."
 - 39) Escaned J, Goicolea J, Alfonso F, et al. Propensity and mechanisms of restenosis in different coronary stent designs: complementary value of the analysis of the luminal gain-loss relationship. *J Am Coll Cardiol* 1999;**34**:1490-7.
 - 40) Lansky AJ, Roubin GS, O'Shaughnessy CD, et al. Randomized comparison of GR-stent and Palmaz-Schatz stent for elective treatment of coronary stenoses. *Circulation* 2000;**102**:1364-8.
 - 41) Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GP b- a blockers. *Lancet* 1999;**353**:227-31.
 - 42) Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary. *Circulation* 2001;**103**:3019-41.

Sex difference in the effect of aspirin on the prevention of coronary heart disease: A gender-based meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials.

Yukari Kamijima, M.S.¹⁾, Mayumi Mochizuki, Ph.D.²⁾, Shin-ichi Yamagata, M.S.¹⁾,
Nobunori Satoh, Ph.D.¹⁾, Takafumi Ohta, Ph.D.³⁾, Tsutomu Uruno, Ph.D.³⁾,
Shiro Ueda, M.D, Ph.D.¹⁾

1) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, 1-33, Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba 263-8522, Japan

2) Division for Evaluation and Analysis of Drug Information, Center for Clinical Pharmacy and Clinical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University

3) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science.

(Received December 6, 2002)
(Accepted January 10, 2003)

Abstract :

Objective

Although aspirin has been widely used to prevent coronary heart disease (CHD), there is little documented evidence regarding the effects of aspirin on the risk of CHD in women. The purpose of this study was to estimate the gender-specific relationship between treatment with aspirin and prevention for CHD, particularly in women.

Design

We performed a gender-based meta-analysis of the effects of aspirin for the prevention of death from CHD and fatal or nonfatal myocardial infarction (MI).

Methods

We searched the MEDLINE database to identify studies that met the following inclusion criteria: 1) randomized, placebo-controlled, double-blind trial; 2) information on sample size, dosage of aspirin, and the results had to be separated by gender; 3) duration of follow-up \geq 1 year; 4) the main outcome was death from CHD and fatal or nonfatal MI. We estimated the odds ratio (OR) and the absolute risk reduction (ARR). Finally, we compared the effects of aspirin in women with those in men by meta-analysis.

Results

Thirteen studies were included in our meta-analysis. A total of 60,547 participants (48,328 men and 12,219 women) were included in these studies. The effects of the reduction of risk for death from CHD and fatal or nonfatal MI by aspirin in men was statistically significant (overall OR = 0.75; 95% confidence interval [CI] 0.71 to 0.86, overall ARR = 10.2; 95% CI 6.8 to 13.6), but not significant in women (overall OR = 0.97; 95% CI 0.76 to 1.24, overall ARR = 1.3; 95% CI -4.2 to 6.7).

Conclusion

Our results indicated that men would gain more benefit from the treatment with aspirin than women. We concluded that antiplatelet therapy should differ between men and women.

Keywords : Sex difference, aspirin, coronary heart disease, myocardial infarction, meta-analysis

Introduction

Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of death for both men and women. Pathological and clinical studies have suggested that platelet aggregation and the formation of thrombi have a role in the pathogenesis of CHD, such as myocardial infarction (MI)¹⁻⁵⁾. Aspirin inhibits platelet function by permanently acetylating the cyclooxygenase (COX) that forms prostaglandins and thromboxanes in human platelets⁶⁻¹⁰⁾.

Many clinical studies have shown that aspirin reduces the risk for CHD¹¹⁻²³⁾. As a result, aspirin is widely used for

primary and secondary prevention of CHDs in general population. However, most of the participants in such studies have been men. Moreover, no study has been designed to assess the gender-based clinical endpoint related to the effects of aspirin. Therefore, the effects of aspirin have been unclear in women, although drug therapy for women is essentially the same as that in men.

The purpose of this study was to estimate the gender-specific relationship between treatment with aspirin and the prevention of CHD, particularly in women.

METHODS

Selection of Studies.

We searched the MEDLINE database (from January 1966 through October 2002) for literature using medical subject headings "aspirin", "coronary disease", and "myocardial infarction". The search was limited to studies published in English, conducted in human subjects and classified as meta-analysis or randomized controlled trials. A manual search was also performed using the author's reference files and reference lists from original and review articles. All of the potentially relevant manuscripts were reviewed. The criteria for inclusion in this meta-analysis were as follows: 1) study participants were randomized to double-blind aspirin or placebo-control group, 2) death from CHD and fatal or nonfatal MI were defined as the endpoint, 3) there were no interventional differences, other than the use of aspirin as monotherapy, between the treatment and control groups, 4) study participants had no reconstructive operation of the carotid artery, 5) duration of follow-up was ≥ 1 year, 6) information on sample size and the published results with respect to endpoints in women were separated from men or from the entire study population, and 7) all data were analyzed by intention-to-treat. In cases in which there was more than one published report on the same population or group of patients, the most recently published article or the one containing the most information was selected for this meta-analysis.

The contents of 160 abstracts or full-text manuscripts identified during this literature search were reviewed to determine whether they met the criteria for inclusion. Of these abstracts and manuscripts, 13 studies^{11-14,19,24-31} were identified.

Data Abstraction.

All data were abstracted using a standardized protocol and data-abstraction forms. We did not contact authors to request additional information. Recorded points of the studies were as follows: study name or first author's name and year of publication, country in which the study was conducted, participant characteristics at baseline (sample size, mean age, previous illness and sex distribution), dosage of aspirin, duration of follow-up, and outcome.

Statistical Analysis.

The data was subjected to meta-analysis by the fixed-effects model³². This model assumes a common treatment effect across the studies being pooled, with differences primarily due to sampling variations. Study size was the major determinant of the statistical weight given to individual study results using this model.

Considering the results related to death from CHD and fatal or nonfatal MI, we estimated the odds ratio (OR), the absolute risk reduction (ARR) and their 95% confidence interval (CI) by gender from each study.

For the trials in which one arm had 0 events, 0.5 was added to each cell of the corresponding 2×2 table before

calculating the statistics described below^{33,34}.

We used the Mantel-Haenszel method³⁵ for combining data to estimate the effects of aspirin in the prevention of death from CHD and fatal or nonfatal MI according to gender. In addition to the 95% CI, overall ORs and overall ARRs were analyzed as two-sided tests for significance and the result was considered to be statistically significant when the P value was less than 0.05.

The homogeneity of the effect of treatment according to gender among the eligible studies was tested as described by Mantel et al.³⁶. A finding of significant heterogeneity indicated that the variation in treatment effect among studies exceeded that expected from random variation, possibly due to fundamental differences in the interventions, study samples, or designs. Summary estimates of the effect may be inappropriate in cases of significant heterogeneity^{32,37}. Thus two-sided tests were performed, and for those with P values of less than 0.05, homogeneity was rejected. If homogeneity of overall ORs was rejected, the weight consisted of the reciprocal of the sum of the variance for each study and the variance across all studies using the DerSimonian-Laird method³⁸ (random-effects model).

Finally, we compared the risk difference between men and women by X^2 test.

RESULTS

Literature search.

We included 13 randomized, placebo-controlled, double-blind controlled studies in our meta-analysis. Many other studies did not meet the predetermined criteria. The primary reasons for the exclusion of studies were as follows: 1) the results in women were not presented independently from the total study population^{16-18,39-45}, 2) study participants had had one or more reconstructive operations of the carotid artery^{46,47}, 3) duration of follow-up was < 1 year^{15,48,49}, 4) study participants among the control group did not take placebo¹⁸, 5) the objective was comparison of aspirin treatment with treatment using other antiplatelet or anticoagulant agents⁵⁰⁻⁵³, 6) the intervention was combination therapy including aspirin and other antiplatelet or anticoagulant agents⁵⁴, and 7) death from CHD and fatal or nonfatal MI were not defined as the endpoint⁵⁵⁻⁵⁷.

There have as yet been no studies that investigated the effects of aspirin on the prevention of any CHD or death in only women.

Study characteristics and participants.

All 13 studies provided data about CHD in men, but 5 studies did not include female patients^{11,12,19,27,31}. Therefore, we finally performed the meta-analysis of women on the basis of the remaining 8 studies^{13,14,24-26,28,29,31}. A total of 60,547 participants (48,328 men and 12,219 women) were included in these studies. The characteristics of these studies are presented in **Table 1**.

Table 1. Characteristics of 13 randomized controlled studies of aspirin for the prevention of death from coronary heart disease and myocardial infarction.

Study	Year	Location	Duration of follow-up (Year)	Intervention	Dose (mg/day)	Number of participants			Age Mean Range	Clinical history of participants	Hypertension (%)	Hyperlipidemia (%)	Smoking (%)	DM ^{††} (%)
						Men	Women	Mean						
Elwood PC et al. ¹¹⁾	1974	United Kingdom	2	ASA* vs Placebo	300	1239	0	55	M	—	—	—	—	
CDPA ¹²⁾	1976	USA	2	ASA* vs Placebo	972	1529	0	55	M	—	—	31	—	
AITIA ²⁴⁾	1977	USA	2	ASA* vs Placebo	1300	118	60	55	≥45	TIA [†]	42	—	47	
Elwood PC et al. ¹³⁾	1979	United Kingdom	1	ASA* vs Placebo	900	1433	248	56	—	M	20	—	60	
AMIS ¹⁴⁾	1980	USA	3	ASA* vs Placebo	1000	4022	502	55	30-69	M	—	—	81	
GAAT ²⁵⁾	1980	Germany and Australia	2	ASA* vs W [†] vs Placebo	1500	486	140	—	45-70	M	19	28	58	
PHS ¹⁹⁾	1989	United Kingdom	5	ASA* vs Placebo	325	22071	0	53	40-84	Healthy	—	—	50	
Chen Z et al. ²⁶⁾	1991	China	2	ASA* vs Placebo	50	312	115	61	—	M	—	—	—	
RISC ²⁷⁾	1991	Sweden	1	ASA* vs Placebo	75	796	0	58	<70	UA** or M	31	—	37	
UK-TIA ²⁸⁾	1991	United Kingdom	4	HDASA [†] vs LDASA [†] vs Placebo	1200/300	1779	656	60	—	TIA [†] or Stroke	39	35	53	
ETDRS ²⁹⁾	1992	USA	5	ASA* vs Placebo	750	2096	1615	—	18-70	DM ^{††}	20	36	44	
HOT ³⁰⁾	1998	Worldwide	4	ASA* vs Placebo	75	9907	8883	62	50-80	Hypertension	100	—	16	
MRC ³¹⁾	1998	United Kingdom	7	ASA* vs W [†] vs ASA*+W [†] vs Placebo	75	2540	0	58	45-69	Healthy	14	12	41	
Total			3		678	48328	12219	57						

*ASA = acetylsalicylic acid (aspirin), W = warfarin, HDASA = high dose aspirin, LDASA = low dose aspirin, MI = myocardial infarction, TIA = transient ischaemic attack, UA = unstable angina, DM = diabetes mellitus

Table 2. Results in men of 13 studies: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for death from coronary heart disease and fatal or nonfatal myocardial infarction.

Study	Number of participants		Deaths from CHD and fatal or nonfatal MI		OR*	95% CI†	ARR†	95% CI‡
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
Elwood PC et al. ¹¹⁾	615	624	47	61	0.76	0.53-1.14	21.0	-10.0-52.7
CDPA ¹²⁾	758	771	61	79	0.77	0.54-1.09	22.0	-6.9-50.9
AITIA ²⁴⁾	60	58	2	3	0.63	0.10-3.93	18.4	-54.5-91.3
Elwood PC et al. ¹³⁾	708	726	107	158	0.64	0.49-0.84	66.5	26.5-106.5
AMIS ¹⁴⁾	2004	2018	358	373	0.96	0.82-1.13	6.2	-17.6-30.0
GAAT ²⁵⁾	248	238	18	25	0.67	0.35-1.26	32.5	-18.1-83.1
PHS ¹⁹⁾	11037	11034	220	322	0.68	0.57-0.80	9.2	5.1-13.3
Chen Z et al. ²⁶⁾	175	137	19	34	0.37	0.20-0.68	139.6	53.8-225.4
RISC ²⁷⁾	399	397	34	60	0.52	0.33-0.82	65.9	21.3-110.6
UK-TIA ²⁸⁾	1204	575	153	88	0.81	0.61-1.07	26.0	-9.0-60.9
ETDRS ²⁹⁾	1031	1065	178	237	0.73	0.58-0.91	49.9	15.9-83.9
HOT ³⁰⁾	4962	4965	138	188	0.73	0.58-0.91	10.1	3.0-17.1
MRC ³¹⁾	1268	1272	39	42	0.93	0.60-1.45	2.3	-11.4-15.9
Total	24469	23880	1374	1670	0.75	0.71-0.79	10.2	6.8-13.6

*OR = odds ratio, †ARR = absolute risk reduction per 1000, ‡95% CI = 95 percent confidence interval.

Table 3. Results in women of 8 studies: number of patients and events, and odds ratio and absolute risk reduction for death from coronary heart disease and fatal or nonfatal myocardial infarction.

Study	Number of participants		Deaths from CHD and fatal or nonfatal MI		OR*	95% CI†	ARR†	95% CI‡
	Treatment		Placebo					
	Treatment	Placebo	Treatment	Placebo				
AITIA ²⁴⁾	28	32	0	0	1.15	0.02-59.7	-2.2	-67.4-63.0
Elwood PC et al. ¹³⁾	124	124	26	31	0.8	0.44-1.44	40.3	-64.3-144.9
AMIS ¹⁴⁾	263	239	31	29	0.97	0.56-1.66	3.5	-53.4-60.3
GAAT ²⁵⁾	69	71	6	9	0.66	0.22-1.95	39.8	-62.2-141.2
Chen Z et al. ²⁶⁾	41	74	7	10	1.32	0.46-3.77	-35.6	-174.6-103.4
UK-TIA ²⁸⁾	417	239	32	17	1.09	0.59-2.00	-5.6	-47.0-35.8
ETDRS ²⁹⁾	825	790	164	198	0.74	0.59-0.94	51.8	11.6-92.5
HOT ³⁰⁾	4437	4446	80	82	0.98	0.72-1.33	0.4	-5.2-6.0
Total	6204	6015	346	376	0.91	0.75-1.08	1.3	-4.2-6.7

*OR = odds ratio, †ARR = absolute risk reduction per 1000, ‡95% CI = 95 percent confidence interval.

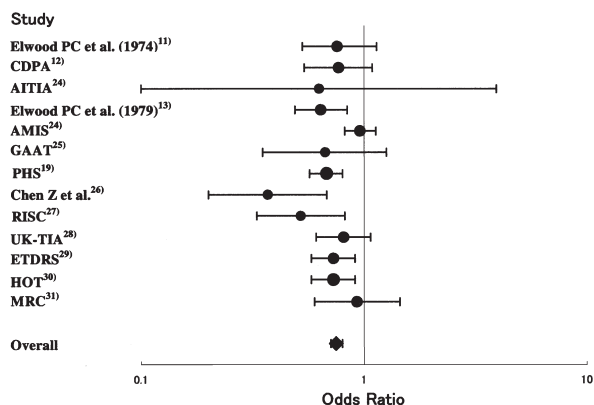


Figure 1. A meta-analysis of the odds ratio for death from coronary heart disease and fatal or nonfatal myocardial infarction in men. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for death from CHD and fatal or nonfatal MI are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

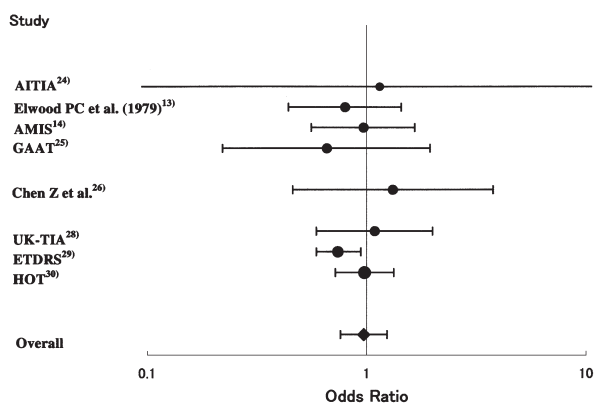


Figure 2. A meta-analysis of the odds ratio for death from coronary heart disease and fatal or nonfatal myocardial infarction in women. Odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI) for death from CHD and fatal or nonfatal MI are shown on a log scale with point size proportional to the sample size. The diamond represents the overall OR.

Effects on prevention of death from CHD and fatal or nonfatal MI.

The number of treatments and placebo groups, the number of events, the OR and ARR of each study in men and women are presented in **Tables 2** and **3**, respectively. All the ORs in men were lower than 1, and in 6 of the 13 studies they were statistically significant. In women, the ORs in 5 of the 8 studies were lower than 1, however only one of these was statistically significant.

Figures 1 and **2** show the OR and 95% CI of death from CHD and fatal or nonfatal MI in each of the studies and overall in men and women, respectively. The overall OR of death from CHD and fatal or nonfatal MI in men was 0.75

(95 % CI, 0.71 to 0.80; p = 0.000). On the other hand, the overall OR in women was 0.97 (95% CI, 0.76 to 1.24; p = 0.000). The overall ARR was 10.2 (95% CI, 6.8 to 13.6) in men and 1.3 (95% CI, -4.2 to 6.7) in women. The potentially confounding effects of age, smoking habit, blood pressure or hypertension, body weight or body mass index, serum cholesterol levels or hypercholesterolemia, serum glucose levels or diabetes mellitus were controlled for all studies.

DISCUSSION

Study results.

In our meta-analysis, the overall OR of death from CHD in men was statistically significant. However, that in women was not statistically significant. The event rate in women for the placebo group was similar to that in men (event rate for death from CHD and fatal and nonfatal MI was 6.1% in women, 7.0% in men; p = 0.03). The difference variance in risk difference between women and men was statistically significant (p = 0.001). Therefore, we considered that there were some sex differences in the effects of prevention of CHD by aspirin and that men would gain more benefit from the treatment than women. There are three major hypotheses to explain the failure to obtain statistically significant results against death from CHD and fatal or nonfatal MI in women by aspirin: 1) there are some sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin, 2) there are some sex differences in platelet aggregation, and 3) sex hormones have an influence on platelet aggregation and antiplatelet activity of aspirin.

Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin.

There are data from both human and animal studies that indicate that aspirin is absorbed more rapidly in women than men, aspirin is distributed in a larger apparent volume in women than men and aspirin is hydrolyzed more rapidly in women than men^{58,59}.

There are some studies that a higher concentration of aspirin was needed to inhibit half-maximal platelet aggregation in women^{60,61}. Morikawa et al. reported that low doses of aspirin inhibit malonaldehyde and thromboxane synthesis in male rats only, a sex difference not seen at higher doses⁶⁰. Escobar et al. reported that aspirin induces a significant reduction in the percentage of platelet thrombi in men only⁶². Kelton et al. found that aspirin inhibits thrombus formation to a greater extent in male rats than female rats⁶³.

Sex differences in the platelet aggregation.

In general, platelet concentration in women is greater than that in men. Meade et al⁶⁴. and Kelton et al⁶⁵. reported that the platelet aggregability is greater in women than men. Human female platelets have been reported to be more sensitive to threshold levels of aggregating agents than platelets from age-matched males; this observation has now been

confirmed in numerous studies⁶⁶⁻⁶⁸). Moreover, there is evidence that COX is less readily acetylated in women^{60,61}).

Effects of sex hormones on platelet aggregation and antiplatelet activity of aspirin.

Spranger et al. found that the inhibitory effect of aspirin on spontaneous platelet aggregation was greater in men than in women, and that the inhibitory effect of aspirin was reduced in orchiectomized male patients receiving no hormone therapy and was restored by the addition of testosterone to blood samples, however, estradiol had no detectable influence on the inhibitory effect of aspirin⁶⁹). There is some evidence that COX is at a higher level of activity in men, possibly due to the presence of higher concentrations of testosterone⁶⁰). Harrison and Weisblatt reported that spontaneous platelet aggregation in whole blood was affected by aspirin in men only⁷⁰). Thus, testosterone seems to influence platelet aggregation and its inhibition by aspirin.

These reports may help explain the sex difference apparent in our meta-analysis.

Study limitations.

A potential limitation of this study, common to all meta-analysis, is the possibility of publication bias. One of reasons why we failed to obtain statistically significant results against death from CHD and fatal or nonfatal MI in women by aspirin might be that the total number of women in the studies included in our meta-analysis was simply too small to obtain a statistically significant result. According to our search by MEDLINE, there have not been any large studies that investigated the effects of aspirin on the prevention of any CHD events in women only. The total number of women, the number of events during treatment and the controlled groups of women included in our meta-analysis were small compared to those of men, and these numbers may not have been sufficient to qualify for statistical significance. However, the event rate in women for the placebo group was similar to that in men and there was homogeneity in the effect of intervention in women. The Women's Health Study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 40,000 females, is ongoing to assess the benefits and risks of 100 mg alternate day aspirin in the primary prevention of CHD^{71,72}). This study may have the statistical power to assess the effects of aspirin to prevent any CHD in women.

CONCLUSION

In summary, the guidelines for antiplatelet therapy in women have not been evidence based but rather have been extrapolated from data concerning men. However, the present meta-analysis indicates that there are certain gender-related differences in the effects on prevention of CHD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin, platelet aggregation and antiplatelet activity of aspirin differ between men and women, which suggests that the effects of

antiplatelet therapy would also differ between men and women. Therefore, we conclude that antiplatelet therapy in women for the prevention of CHD should consist of a different antiplatelet or anticoagulant agent, or a combination of drugs.

To confirm these findings and the gender-related difference in the therapeutic strategies to prevent or treat CHD, further studies should be designed in consideration of gender. We believe that the present results support the consideration of gender-related differences in antiplatelet therapy.

REFERENCES

- 1) Jorgensen L. The role of platelet embolism from crumbling thrombi and of platelet aggregates arising in flowing blood. In: Sherry S, Brinkhous KM, Genton E & Stengle JM, editors. *Thrombosis*: Washington, DC : National Academy of Sciences, 1969:506-33.
- 2) Mustard JF, Packhan MA. Platelet function and myocardial infarction. *Circulation* 1969;**40**:20-30.
- 3) Haeren JW. Sudden coronary death: The occurrence of platelet aggregates in the epicardial arteries of man. *Atherosclerosis* 1971;**14**:417-32.
- 4) Chandler AB, Chapman I, Erhardt LR, et al. Coronary thrombosis in myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1974; **34**:823-33.
- 5) FitzGerald DJ, Roy L, Catella F, et al. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986;**315** :983-9.
- 6) Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature* 1971;**231** :235-7.
- 7) Roth GJ, Stanford N, Majerus PW. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc Nat Acad Sci USA* 1975;**72**:3073-6.
- 8) Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1978;**61**:314-9.
- 9) FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J, et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983;**71**:676-88.
- 10) Kyrle PA, Eichler HG, Jager U, et al. Inhibition of prostacyclin and thromboxane A2 generation by low-dose aspirin at site of plug formation in man in vivo. *Circulation* 1987;**75**:1025-9.
- 11) Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML, et al. A randomized controlled trial of acetyl salicylic acid in the prevention of myocardial infarction. *BMJ* 1974;**1**:436-40.
- 12) The Coronary Drug Project Research Group. Aspirin in coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976;**29**:625-42.
- 13) Elwood PC, Sweetnam PM. Aspirin and secondary mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1979;**2**:1313-5.
- 14) The Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group. The Aspirin Myocardial Infarction Study: Final results. *Circulation* 1980;**62**:V79-V84.

- 15) Lewis HD, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: Results of Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; **309**:396-403.
- 16) Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both unstable angina: Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med* 1985; **313**:1369-75.
- 17) Britton M, Helmers C, Samuelsson K. High-dose acetylsalicylic acid after cerebral infarction: A Swedish Cooperative Study. *Stroke* 1987; **18**:325-34.
- 18) Peto R, Gray R, Collins R, et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; **296**:313-6.
- 19) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; **321**:129-35.
- 20) The SALT Collaborative Group. Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. *Lancet* 1991; **338**:1345-9.
- 21) Silagy CA, McNeil JJ, Bulpitt CJ, et al. Rationale for a primary prevention study using low-dose aspirin to prevent coronary and cerebrovascular disease in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991; **39**:484-91.
- 22) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; **342**:1255-62.
- 23) Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, et al. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; **83**:1308-13.
- 24) Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, et al. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. *Stroke* 1977; **8**:301-15.
- 25) Breddin K, Loew D, Lechner K, et al. The German-Austrian Aspirin Trial: A comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon in secondary prevention of myocardial infarction. *Circulation* 1980; **62**:V63-V72.
- 26) Chen Z, Xu Y, Yu Q, et al. Secondary prevention of myocardial reinfarction with low dose aspirin. *Chin Med Sci J* 1991; **6**:141-4.
- 27) Wallentin LC and the Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**:1587-93.
- 28) UK-TIA Study Group. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**:1044-54.
- 29) ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992; **268**:1292-1300.
- 30) Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, et al. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. *J Hypertension* 2000; **18**:629-643.
- 31) The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: Randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; **351**:233-41.
- 32) Greenland S. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiol Rev* 1987; **9**:1-30.
- 33) Breslow N. Odds ratio estimators when the data are sparse. *Biometrika* 1981; **68**:73-84.
- 34) Walter SD, Cook RJ. A comparison of several point estimators of the odds ratio in a single 2 x 2 contingency table. *Biometrics* 1991; **47**:795-811.
- 35) Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; **22**:719-48.
- 36) Mantel N, Brown C, Byar DP. Tests for homogeneity of effect in an epidemiologic investigation. *Am J Epidemiol* 1977; **106**:125-9.
- 37) Laird NM, Mosteller F. Some statistical methods for combining experimental results. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; **6**:5-30.
- 38) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; **7**:177-188.
- 39) Heikinheimo R, Jarvinen K. Acetylsalicylic acid and arteriosclerotic-thromboembolic diseases in the aged. *J Am Geriatric Soc* 1971; **19**:403-5.
- 40) Uberla K. Multicenter two-years prospective study on the prevention of secondary myocardial infarction by ASA in comparison with phenprocoumon and placebo. In : Breddin K, editor. Acetylsalicylic acid in cerebral ischaemia and coronary heart disease: Stuttgart Schattauer, 1978;159-69.
- 41) Hess H, Mietaschk A, Deichsel G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease. *Lancet* 1985; **1**:415-419.
- 42) Satiani B. A prospective randomized trial of aspirin in femoral popliteal and tibial bypass grafts. *Angiology* 1985; **36**:608-16.
- 43) Kretschmer G, Pratschner T, Prager M, et al. Antiplatelet treatment prolongs survival after carotid bifurcation endarterectomy: Analysis of the clinical series followed by a controlled trial. *Ann Surg* 1990; **211**:317-22.
- 44) Cote R, Battista RN, Abrahamowicz M, et al. Lack of effect of aspirin in asymptomatic patients with carotid bruits and substantial carotid narrowing. *Ann Intern Med* 1995; **123**:649-55.
- 45) Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; **143**:1-13.

- 46) Fields WS, Lemak NA, Frankowski RF, et al. Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. Part : Surgical Group. *Stroke* 1978;**9**:309-19.
- 47) Boysen G, Sorensen PS, Juhler M, et al. Danish Very-Low-Dose Aspirin after carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1988;**19**:1211-5.
- 48) Elwood PC, Williams WO. A randomized controlled trial of aspirin in the prevention of early mortality in myocardial infarction. *J R Coll Gen Pract* 1979;**29**:413-6.
- 49) ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;**2**:349-60.
- 50) Candelise L, Landi G, Perrone P, et al. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in patients with TIA. *Stroke* 1982;**13**:175-9.
- 51) The American-Canadian Co-Operative Study Group. Persantine aspirin trial in cerebral ischemia. Part : Endpoint results. *Stroke* 1985;**16**:406-15.
- 52) Huynh T, Theroux P, Bogaty P, et al. Aspirin, warfarin, or the combination for secondary prevention of coronary events in patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2001;**103**:3069-74.
- 53) Cannon CP. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE Trial). *Am J Cardiol* 2002;**90**:760-2.
- 54) Sivenius J, Riekkinen PJ, Lowenthal A, et al. Antiplatelet therapy is effective in primary prevention of myocardial infarction in patients with a previous cerebrovascular ischemic event. *Arch Neurol* 1993;**50**:710-3.
- 55) Dale J, Myhre E, Storstein O, et al. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977;**94**:101-11.
- 56) Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med* 1984;**310**:209-14.
- 57) Brown BG, Cukingnan RA, DeRouen T, et al. Improved graft patency in patients treated with platelet-inhibiting therapy after coronary bypass surgery. *Circulation* 1985;**72**:138-46.
- 58) Buchanan MR, Rischke JA, Butt R, et al. The sex-related difference in aspirin pharmacokinetics in rabbits and man and its relationship to antiplatelet effects. *Thromb Res* 1983;**29**:125-139.
- 59) Kelton JG, Carter CJ, Rosenfeld J, et al. Sex-related differences in the efficacy of acetylsalicylic acid (ASA): The absorption of ASA and its effect on collagen-induced thromboxane B2 generation. *Thromb Res* 1981;**24**:163-168.
- 60) Morikawa M, Kojima T, Inoue M, et al. Sex difference in the effect of aspirin on rat platelet aggregation and arachidonic acid metabolism. *Jpn J Pharmacol* 1985;**37**:317-23.
- 61) De La Cruz JP, Bellido I, Camara F, et al. Effects of acetylsalicylic acid on platelet aggregation in male and female whole blood: An in vitro study. *Scand J Haematol* 1986;**36**:394-7.
- 62) Escolar G, Bastida E, Garrido M, et al. A. Sex-related differences in the effects of aspirin on the interaction of platelets with subendothelium. *Thromb Res* 1986;**44**:837-47.
- 63) Kelton JG, Hirsh J, Carter CJ, et al. Sex differences in the antithrombotic effects of aspirin. *Blood* 1978;**52**:1073-6.
- 64) Meade TW, Vickers MV, Thompson SG, et al. Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *BMJ* 1985;**290**:428-32
- 65) Kelton JG, Powers P, Julian J, et al. Sex-related differences in platelet aggregation: influence of the hematocrit. *Blood* 1980;**56**:38-41.
- 66) Johnson M, Ramey E, Ramwell PW. Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature* 1975;**253**:355.
- 67) Roper P, Drewinko MD, Hasler D, et al. Effects of time, platelet concentration, and sex on the human platelet aggregation response. *Am J Clin Pathol* 1979;**71**:263-8.
- 68) Nordoy A, Svensson B, Haycraft D, et al. The influence of age, sex, and the use of oral contraceptives on the inhibitory effects of endothelial cells and PGI2 (prostacyclin) on platelet function. *Scand J Haematol* 1978;**21**:177-187.
- 69) Spranger M, Aspey BS, Harrison MJG. Sex difference in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke* 1989;**20**:34-7.
- 70) Harrison MJG, Weisblatt E. A sex difference in the effect of aspirin on "spontaneous" platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemostas* 1983;**50**:773-4.
- 71) Buring JE, Hennekens CH, for the Women's Health Study Research Group. The Women's Health Study: summary of the study design. *J Myocardial Ischemia* 1992;**4**:27-9.
- 72) Buring JE, Hennekens CH, for the Women's Health Study Research Group. The Women's Health Study: rationale and background. *J Myocardial Ischemia* 1992;**4**:30-40.

新規に開発した医薬品ヒアリングシステムの評価

井出 貴之、神田 博仁、小川 由則、

旭 満里子、松永 民秀、大森 栄

信州大学医学部附属病院 薬剤部 長野県松本市旭 3-1-1

Evaluation of newly developed hearing system for new medications

Takayuki Ide, Hirohito Kanda, Yoshinori Ogawa,
Mariko Asahi, Tamihide Matsunaga and Shigeru Ohmori

Division of Pharmacy, Shinshu University Hospital

(Received August 12, 2002)
(Accepted November 22, 2002)

Abstract :

Objective

The quick and accurate development of a system to evaluate new medications is needed for each facility. To ensure that the evaluation of medications takes place in an appropriate manner, a hearing system for new medications was newly put into place. The objective for this report is to review the performance of said evaluations.

Method

The documentation needed by pharmaceutical companies to request a hearing once a new medication's NHI drug price is listed has been determined. The questions and answers to be generated during the hearing are noted, and classified using the topics spelled out on an interview form. An investigation of originally introduced topics was also undertaken.

Results

Upon examination of the types of questions asked during a hearing, it was found that the most prevalent issues related to the medicinal causes of side-effects and interactions, the metabolic mechanisms that might incite side-effects and the treatment for side-effects should they arise. The following additional results were indicated: 1. There was a lack of information when medications were converted from an injected protocol to an oral protocol or from any other product into a new medication. 2. The inclusion of packaging together with the sample allowed for confirmation of the similarities and differences among medications to avoid risks of confusion when prescriptions are filled.

Conclusion

The introduction of this hearing system allowed for an effective collection of otherwise missing or insufficient data. In addition, the use of original question content produced changes in medication packaging and protocols. As a result, it is believed that this system will contribute to a more effective form of risk management.

Keywords :

緒 言

近年、製薬企業における研究開発技術の高度化や海外医薬品の臨床試験等のハーモナイゼーションが急速に整備されたことにより、短い審査期間で新規医薬品（新薬）が承認されるようになった。一方、医療機関において、各施設の目的とする薬物治療に適した医薬品を迅速に選択することが求められている。

新薬の評価システムの重要性が指摘されている¹⁾ものの、各施設によって異なるシステムの作成例は、まだ充分報告されてはいない。当院薬剤部では、医薬品評価を適正に行うために、平成 13 年より新たな新薬のヒアリングシステムを導

入した。本稿では、本ヒアリングシステムの評価と、ヒアリングを行う上でのポイントなどについて得られた知見を報告する。

方 法

1) ヒアリング手順

当院においてヒアリングは、新薬の MR 活動に際しての薬剤部への医薬品情報提供ならびに、新薬の評価を行い薬事委員会への資料提供を行うための業務と位置付けられる（図 1）。ヒアリングの申請は、当該薬が薬価収載された後とし、申請時には当院が指定する資料が提出される（表 1、表 2）。

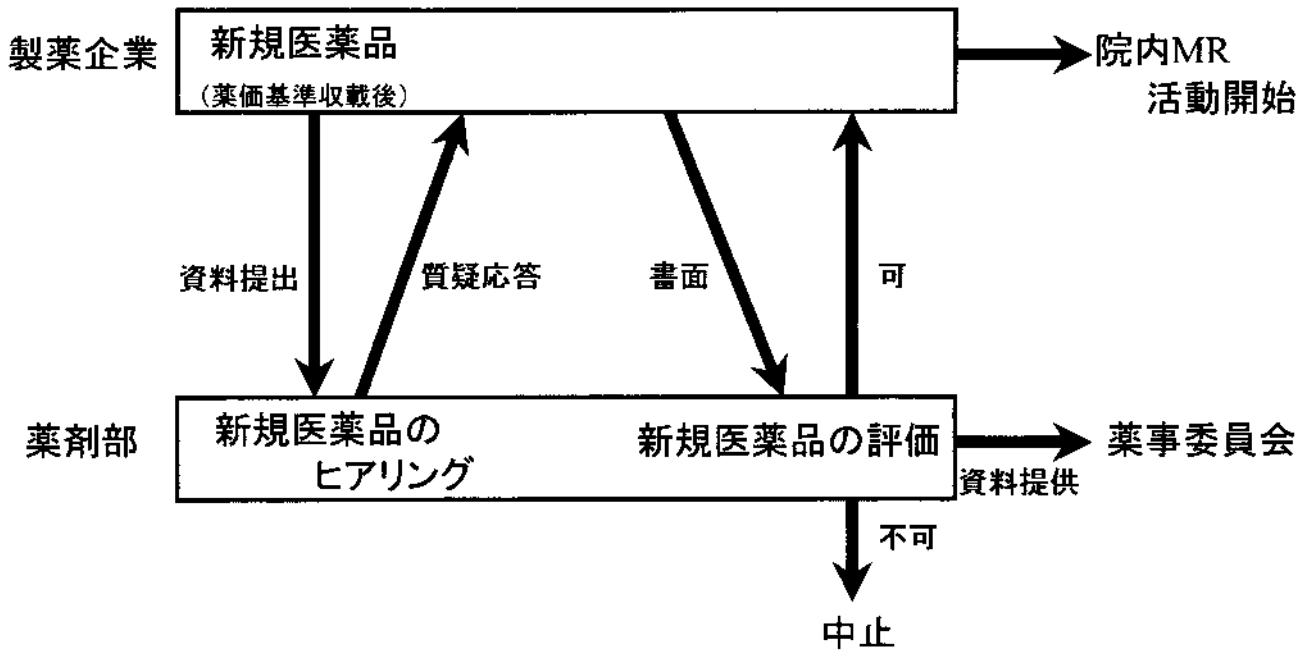


図1 当院におけるヒアリング手順

表1 ヒアリング申請時の提出資料

<p>新規医薬品の資料一式 添付文書 インタビューフォーム 総合製品情報概要 使用上の注意の解説 製剤見本 インタビューフォーム作成に用いた参考文献 以下の点についてまとめた資料 用法・用量の設定理由 重大な副作用の症例、死亡例の有無 相互作用の症例、添付文書記載の有無とその根拠 肝・腎障害患者、高齢者、幼児への投与量と投与方法 配合変化 抗生物質製剤、抗悪性腫瘍剤の組織移行性 添付文書に記載されていない添加物 (溶解補助剤等)</p>

表2 剤形別補足資料

<p>内用薬 錠剤、散剤のコーティングの理由 粉碎後の安定性、体内動態 (粉碎可否を含めて) ドライシロップ剤、シロップ剤等の糖含有量 散剤のマーゲンチューブ通過の可否 外用薬 誤飲時の処置法 注射薬 貯蔵法と安定性 (光、温度、湿度の影響) フィルターの通過性</p>

ヒアリングは、当院担当 MR が約 30 分のプレゼンテーションを行い、その後、薬剤部長、副薬剤部長 (3 名)、病棟支援室長、医薬品情報担当者 (2 名) により、質疑応答を約 30 分行う。質疑応答は医薬品情報担当者が記録し、その場で充足されない情報等も含め、すべての質疑に対して、事後に書面による回答を求めている。書面による回答は医薬品情報担当者が確認、受領する。最終判断を薬剤部長が行い、当該薬について院内における情報提供活動を許可する。

また、ヒアリング出席者のうち、薬剤部長、副薬剤部長 (2 名)、医薬品情報担当者 (1 名) が薬事委員会の委員となっている。

2) 質疑応答の解析

平成 13 年 4 月から 12 月までに行われたヒアリング 33 件 (内用薬 12 件、外用薬 4 件、注射薬 17 件) における質疑内容を医薬品インタビューフォーム (IF) 中の記載項目で分類した結果を表 3 に示す。IF の記載項目への分類が困難と判断された内容については、「分類できない質疑」とした。

結 果

ヒアリング時における質疑の中で最も多かった内容は、大

表3 IFの項目分類による質疑内容の解析

項目	件数(件)	項目	件数(件)
(大項目) 使用上の注意	合計 101	薬効薬理	合計 35
副作用	40	薬理作用	35
相互作用	16	取扱い上の注意、包装、承認等	合計 11
用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	11	包装	7
重要な基本的注意とその理由及び処置方法	7	承認条件	2
小児等への投与	7	その他	2
高齢者への投与	6	概要	合計 6
禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	5	開発の経緯	6
警告内容とその理由	4	非臨床試験	合計 6
過量投与	2	毒性	5
適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	2	その他	1
その他	1	参考資料	合計 5
治療	合計 78	主な外国での発売状況	5
用法及び用量	38	名称	合計 3
臨床成績	25	構造式又は示性式	2
効能又は効果	15	その他	1
体内薬物動態	合計 62	有効成分	合計 2
血中濃度の推移・測定法	23	その他	2
代謝	19	文献	合計 0
薬物速度論的パラメータ	6	分類できない質疑	合計 84
分布	6	既存の類似薬との比較	19
排泄	4	輸入品等の生産ラインについて	9
吸収	3	保険請求関係	9
その他	1	薬価関係	6
製剤	合計 42	腎障害・肝障害時の投与方法	5
剤形	7	他剤との併用における効果	5
製剤の組成	7	他剤との切替のタイミングや投与方法	4
他剤との配合変化 (物理化学的变化)	7	市販直後調査に関わること	4
調製法及び溶解後の安定性	6	フィルターの通過性	3
混入する可能性のある夾雑物	5	誤用時の対処法	3
製剤の各種条件下における安定性	4	投与経路の違いによる効果の差	2
力価	4	血管外漏出時の対処法	2
その他	2	本剤無効時場合の他の治療法	2
		その他	11



図2 指摘例1 (シート加工の不備)



図3 指摘例2 (文字が小さく判読困難)

項目中の「使用上の注意」であり、中でも「副作用」に関する項目が多かった。内容として、副作用症状を薬剤の作用機序から類推することが困難な場合に、その因果関係や発現メカニズム、発現時における対処法について確認したものなどであった。続いて、「治療」の「用法及び用量」に関する項目であり、臨床現場における様々な病状、病態に応じた使用が適応外使用とならないかという質問が多かった。また、「薬物動態に関する項目」では、代謝物の生理活性の有無、体内動態の模式図の妥当性などについて質疑された。一方、注射薬と内用薬との切り替えや他剤からの切り替えに関しては、「用法・用量に関する使用上の注意」にも記載が無いことが多く、薬剤の切り換えに関する情報が不足していた。IFの各記載項目の分類による解析結果から、33件のヒアリングで合計435件の質疑がなされ、内容も多岐にわたることが示された(表3)。この中で、「その他」に分類した質疑の内容には、「既存の類似薬との比較」に関する質疑が多く、その回答に関しても裏付け、根拠に乏しいものが多かった。

さらにヒアリング時には、表2に示すような剤形補足資料をもとに、他剤との外観、名称の類似性、識別性を製剤見本により確認することとした。これらは医療過誤を未然に防ぐために極めて重要である。いくつか指摘した医薬品があったので、その中から重要と思われるものを示す。1例目は活性型ビタミンDである薬剤が、遮光のシート加工が施されていないものであった(図2)。別の例では、文字の大きさなど、薬剤の識別性の問題点を指摘し、のちに改良が施された(図3)。

考 察

これまででは、新規医薬品の資料は、薬事委員会の開催に合わせて収集していたが、今回、ヒアリングシステムを導入して薬価収載後、速やかに新薬の適正評価を行った。ヒアリング申請時に提出される資料は、医薬品評価の第一段階での基本的資料であり、大部分の薬剤については、医薬品の適正評価が可能な情報を含むものと考えられていた。しかし、表3に示すように、ヒアリングシステムによって確認された項目も多かった。本システムの特徴として「分類できない質疑」を独自に導入したことがある。内容の一部として、医薬品安定供給の確保の観点から、薬剤の生産、輸入ライン等も確認し、新薬の評価としている。この情報は、ほとんどが通常提供されないものであるが、最近では、薬剤の流通面で、輸入薬剤の突如の供給停止や、医薬品回収が頻繁に発生している。昨今の医薬品安定供給の問題を未然に防ぐ意味では重要である。

一方、ヒアリング時のプレゼンテーションと質疑応答は当院を担当しているMRが行うことを原則としている。このことにより、新薬の発売初期からMRが当院への医薬品情報提供者として直接的に携わることになり、MRの活動も重要度が増すこととなった。薬剤の適正使用には情報が必要不可欠であり、医薬品情報提供者であるMRの資質もその薬剤の評価のひとつであると考えても過言ではない。

薬剤師にとっては、ヒアリングによって得られた新薬の評価を整理し既存の医薬品との評価を行うことにより、薬事委員会における円滑な進行のための資料として用いることが出来、結果的に適正な採用医薬品数の維持につながると思われる。また、新薬の中で、併売薬、既存の薬剤と薬効が類似

した薬などについては、それらの比較評価を単純化するための薬剤師による医薬品評価マニュアル等の作製がさらに必要と思われた。

最後に、日常の医薬品情報業務において、事前に提出された資料のみで問い合わせに対応するには限界があるが²⁾、ヒアリングを行うことによって、適切な情報が一度に整理可能となり、医師や看護師などからの問い合わせへの対応が迅速化されると考えられる。今後、医薬品費の節減やリスクマネジメントの観点からも、新薬について、薬剤師の視点からその有効性、安全性を厳密に評価し、採用の可否や採用医薬品の見直しを行うことが可能な迅速かつ正確な医薬品評価システムの構築が必要であると思われた。

引用文献

- 1) 濱口容子、杉浦伸一ほか：新薬採用における評価システム、医薬ジャーナル, 31, 2259-2264 (1995)
- 2) 今井信恵、黒山政一ほか：新医薬品発売時に入手できる医薬品情報源の評価、日本病院薬剤師会誌, 35, 1495-1499 (1999)

平成 15 年度 第 1 回
JASDI フォーラム開催のご案内

「医薬品情報提供のあり方からジェネリックを考える」

医療経済の側面からジェネリック医薬品（後発品）が論じられる機会が増えてきていますが、現場の医師・薬剤師にとっては、こうした医薬品に関わる情報の評価と提供が今後の大きな課題となっています。そこで、「情報」という側面からジェネリック医薬品を考えるフォーラムを下記の要領で企画いたしました。会員をはじめ関係者の皆様の、奮ってのご参加をお待ちしております。

日 時：平成 15 年 4 月 24 日（木）13 時～17 時

場 所：共立薬科大学新 1 号館地下 1 階、
マルチメディア講堂

定 員：200 名 主 催：日本医薬品情報学会
参 加 費：正会員 3,000 円 / 非会員 5,000 円 / 学生 1,000 円
（当日受付にてお支払いください）

演題及び演者：

総合司会 小清水 敏昌（順天堂大学医学部附属 順天堂
浦安病院 薬剤科長）
中島 恵美（共立薬科大学 薬剤学講座 教授）

挨拶 山崎 幹夫（日本医薬品情報学会 会長）
はじめに 小清水 敏昌

座長：中島 恵美

1. 情報機関の立場から
「添付文書情報から見た後発医薬品」
上原 恵子（日本医薬情報センター 添付文書部門）
2. 情報の研究の立場から
「ジェネリック医薬品の情報評価」
飯嶋 久志（千葉県薬剤師会 薬事情報センター）
3. 病院薬剤師の立場から
「病院薬剤師とジェネリック医薬品」(仮題)
黒田 和夫（宝塚市立病院 薬剤部長）
座長：小清水 敏昌
4. 開局薬剤師の立場から
「薬局におけるジェネリック医薬品の現状」
上村 直樹（富士見台調剤薬局）
5. メディアの立場から
「先端医薬とジェネリック-産業・経済での功罪」
中村 雅美（日本経済新聞社 科学技術部 編集委員）
6. まとめ 小清水 敏昌、中島 恵美

参加及び問い合わせ先：日本医薬品情報学会 事務局
TEL/FAX.03-5424-1781
E-mail: office@jasdi.jp

第 6 回 日本医薬品情報学会総会・学術大会予告

日 時：平成 15 年 6 月 21 日（土）、22 日（日）

会 場：M ウイング松本市中央公民館（長野県松本市中央 1-21）

主 催：日本医薬品情報学会

後 援：長野県薬剤師会、長野県病院薬剤師会

市民公開講座、特別講演、教育講演を計画。演者として
次の方々を予定しています。

市民公開講座：山崎幹夫先生（東京薬科大学、千葉大学名誉教授）

「OTC の医薬品情報」

特別講演：天野直二先生（信州大学医学部附属病院精神科・子どものこころ診療部）

「子どもの心を読む科学～診断・治療・ケア～」(仮題)

教育講演：政田幹夫先生（福井医科大学医学部附属病院薬剤部）

「医薬品情報の臨床でのさらなる応用に向けて」

折井孝男先生（NTT 東日本関東病院薬剤部）

「医薬品情報学の将来像」

一般講演は全て公募とし、発表形式はポスターおよび口頭
発表を併用します。口頭発表の講演時間は 15 分（発表 10
分、質問 5 分）の予定。

申込方法：A4（縦使用）に第 6 回日本医薬品情報学会総会・
学術大会演題申込書と題記し、～ の順に Word にて作成
し、添付ファイルにて下記アドレス宛に E-mail でお送り下
さい。もし、Word が使えない場合は、使用ソフトを明記の
うえテキスト保存したものをお送り下さい。また、郵送でも
受け付けます。郵便でお申込みの場合は、同じ内容を記入し
た用紙に返信用葉書（返信先住所・氏名・講演題目記入）
を同封して下さい。

申込者氏名 勤務先

連絡先（郵便番号、TEL、FAX、E-mail アドレスも含む）

演題名 発表者氏名（演者に 印）

発表形式（口頭またはポスター、どちらでもいい場合は記入しない）

発表の形式およびプログラムの編成については実行委員会に
一任願います。講演要旨作成の詳細は申込者に連絡します。

講演申込締切：平成 15 年 3 月 31 日（月）必着

講演要旨締切：平成 15 年 5 月 9 日（金）必着

参 加 費：全て当日扱いとします。一般会員 4,000 円、非会
員 6,000 円、学生 1,000 円、懇親会 5,000 円。なお、市民公
開講座のみの参加は無料です。

問 合 先：〒390-8621 松本市旭 3-1-1

信州大学医学部附属病院薬剤部

第 6 回 日本医薬品情報学会総会・学術大会

実行委員長 大森 栄

事務局担当 松永民秀

Tel/Fax：0263-37-2827（松永）

E-mail：jasdi@hsp.md.shinshu-u.ac.jp（講演申込先）

『医薬品情報学』投稿規定

日本医薬品情報学会の会誌『医薬品情報学』に投稿する論文の執筆要領は次の通りです。

1. 投稿者の資格

1) 投稿原稿の著者は、日本医薬品情報学会の会員に限らない。

2) 投稿論文の掲載料は規定頁内については1頁5,000円(特別早期掲載は10,000円)、規定頁数を超過した場合は1頁10,000円(特別早期掲載は20,000円)とする。

3) 著者が会員である場合は、掲載論文別刷100部を無料とする。

4) 別刷として規定1-3)に定める以外を希望の場合は、50部ごと注文受付とし、費用については以下に定める。

著者校正時、原稿を提出する際に必要部数を所定の欄に明記する。

8頁まで	1部80円(201部以上;一部60円)
8頁を超える場合	1部90円(201部以上;一部70円)

5) なお、編集委員会より執筆を依頼された寄稿については以上の1~4)の限りではない。

2. 著作権

本誌に掲載された論文の著作権は、日本医薬品情報学研究会に属する。

3. 採否審査

原稿は、複数の専門家による審査の上、掲載の採否を速やかに決定する。掲載にあたっては原稿の一部修正を求められることがある。修正を求められた原稿はできるだけ速やかに再投稿すること。掲載は、投稿受付順を原則とするが、審査もしくは編集の都合により変更することがある。

特別早期掲載を希望する論文については、投稿時にその旨申し出る。

4. 論文の主題

医薬品情報学に関する論文を対象とする。

投稿論文は、他雑誌に掲載されたもの、あるいは他誌に投稿中でないものとする。

5. 論文の種類

1) 原著

医薬品情報学についての新しい考え方や学術的な新規性を主題とする独創的な研究であるもの。

2) 短報(ノート)

原著に相当するほどの文章量はないが、医薬品情報学の発展に寄与する新しい技術や工夫のあるもの。

3) 総説

1つのテーマについて広範囲に文献考察を行い、そのテーマに関する現状および将来展望を明らかにしたもの。

4) 教育

医薬品情報学の知識や技術、教育的内容のもの。

5) 解説・資料

医薬品情報学の普及発展に役立つものや、調査データなど会員にとって参考となるもの。

6) 寄稿

編集委員会が標題を付して執筆を依頼した原稿。

6. 投稿論文の原稿量

原則として、図表および文献を含めて下記の量以内にて執筆下さい。仕上がり1頁が2400文字である。仕上がり頁数が超過した場合、編集委員会が必要と認めた場合に限り、掲載が可能である。

論文の種類	仕上がり印刷頁
1) 原著、総説	8頁以内
2) 教育、解説、資料	8頁以内
3) 短報(ノート)	3頁以内

原稿料の目安: 1), 2)については7-2)の原稿作成要領に従い、本文(表題、要旨外): 400字詰30枚、図表8点程度。3)については、本文(表題、要旨外): 400字詰8枚、図表5点程度となります。

7. 原稿作成要領

1) 用語: 原稿は和文または英文のどちらでも受け付ける。

2) 用紙サイズと文字数: ワードプロセッサ等を使用し、和文の場合、A4判の用紙に横書き22字×16行で印字する。英文はA4判ダブルスペースとする。

3) 原稿の形式

(1) 和文原稿: 原稿の1枚目に①標題②著者名③所属機関と所在地④別刷り請求先⑤希望する論文の種類⑥図表および写真の枚数⑦英文の標題⑧英文著者名⑨英文所属機関を記入する。さらに連絡用として⑩校正刷りの送付先⑪担当者名、電話番号、ファクシミリ番号、E-mailアドレスを記入する。

(2) 英文原稿: 原稿の1枚目に①標題②著者名③所属機関と所在地④別刷り請求先⑤希望する論文の種類⑥図表および写真の枚数を記入し、さらに連絡用として、日本語で⑦校正刷りの送付先⑧担当者名、電話番号、ファクシミリ番号、E-mailアドレスを記入する。(英文は必ずnative checkを受け、その証明を添付のこと)。

(3) 要旨(abstract): すべての種類における原稿の第2枚

目は、英文抄録とし、その和訳(これは掲載しない)をつける。(英文抄録は native check を受けること)。

ただし原著・短報・総説においては、英文の「構造化要旨」(structured abstract)の形式をとる。

なお、これ以外の論文についての形式は特定しない。

原著・短報に関しては、Objective, Design, Methods, Results, Conclusionの順で、総説については、Objective, Data Sources, Study Selection, Data Extraction, Results, Conclusionの順を原則とする。いずれも250words程度とする。

なお、key wordsは5個以内とし、“MeSH”(Medical Subject Headings)を参考として記す。

(4) 本文の構成：本文は原則として、緒言、方法、結果、考察、結論、(必要なら)謝辞、文献の順で記載する。

(5) 利益のコンフリクト (Conflict of Interest)：研究の実施や原稿の作成などに企業その他の直接的・間接的な経済的支援を受けた場合は、本文の前に編集者宛として別紙にその旨を記す。また、謝辞などに記すことが望ましい。

(6) 名称：人名はなるべく原語を用い、薬品名は原則として英米綴りの一般名を用いる。商品名が必要な場合は、一般名初出箇所に()で表す。

(7) 略号など：初出箇所で正式名を添える。

[例] 医薬品使用評価 (Drug Use Evaluation: DUE) を実施した。

度量衡などの単位は原則として英文略称を用いる。

[例] mm, cm, mL, dl, g, kg, sec, min, h, wk, yr など

(8) 図、表、写真：表題や説明は和文でも可とする。鮮明なものを用意し、1枚ずつ別紙に貼りつける。それぞれの原稿裏面には筆頭著者名、図表番号を付ける。図、とくに写真の場合は天地を明確にする。その表題は、別紙にまとめて書く。複数の場合は、1,2,3...を添え、必ず表題を付け、必要なら説明を加える。表記は図1, 表1, 写真1 (Fig.1, Table 1, Phot.1) などとする。図表関係は、本文原稿とは別に、一括して綴じる。図、表、写真の挿入箇所は原稿欄外に朱筆明記する。

4) 引用文献

(1) 本文中に¹⁾、²⁻⁶⁾のように引用番号を記し、本文最後の文献の項目に番号順に整理して記載する。

(2) 文献の項目の書式は、以下の例を参考として記載する。

[雑誌] 著者名. 題名. 雑誌名 (イタリック体) 発行年; 巻: 通巻頁

例1) 山田太郎. 医薬品情報の展開. *医薬品情報学* 1998; 1: 3-12.

例2) Williams F, Miller E, Jefferson T, et al. Drug Informatics in Net-work Society. *Nature* 1997; 8: 18-20.

[書籍・単行本] 著者名. 題名. (編者名). 書名. 発行地 (外国の場合のみ): 発行所, 発行年: 頁

例1) 山田太郎, 編. *薬剤学 - 医学・薬学的側面*. 学会出版, 1998.

例2) Kim D. Computerized drug information system. In: Pit B, editor. *Internet searching*: New York: Kohgen Co., 1997: 12-51.

(3) 著者について

①姓 (family name) と名 (given name) の間にコンマを入れない。

②名 (given name) に省略記号 (.) をつける。

③著者が3人以下なら全員を記載する。それ以上の場合は、最初の3名のみを列記し、それに「ら」、「et al.」を付記する。

(4) 雑誌について

①略式雑誌名のあとに省略記号 (.) をつけない。

②雑誌名はイタリック文字を用いる。イタリック文字を使えない場合は、雑誌名にアンダーラインを引く。

③巻数はゴシック文字を用いる。

④英文原稿に和文献を引用するときには、最後に (in Japanese) を添える。

(5) 頁数について

最終頁数は、最初頁数と重複しない数字のみ記す。

[例] Martin H, Hansten J. Otitis media in adults. *BMJ* 1999; 1: 98-9

(6) 単行本について

書名はイタリック文字を用いる。イタリック文字を使えない場合は、書名にアンダーラインを引く。

8. 著者校正

原則として、初校時1回のみとする。

9. 原稿の送付先

掲載希望の論文の種類を記載して、印刷論文1部とそのコピー3部を送付する。原稿が採用された場合は、フロッピーディスクに使用ソフト名および version、使用機種名を記載して編集委員会に送付する。

〒105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30

共立薬科大学薬剤学講座内

日本医薬品情報学会

『医薬品情報学』編集委員会 宛

TEL 03-5400-2660

FAX 03-5400-2553

ホームページ <http://jasdi.jp>

日本医薬品情報学会会則

第一章 総則

第一条 名称

1. 本会は、日本医薬品情報学会と称する。
2. 本会の英文名は、
Japanese Society of Drug Informatics
—略称 JASDI と称する。

第二条 事務局

本会の事務を処理するために事務局を置く。

第二章 目的及び事業

第三条 目的

本会は、医薬品情報学に関する教育・研究、技術の向上及びその応用並びに会員相互の交流を図り、同時に国際的な医薬品情報学に関する情報交換、交流を行うことにより、薬学及び医学、医療の進歩向上に貢献することを目的とする。

第四条 事業

本会の目的を達成するため次の事業を行う。

1. 例会・講演会の開催。
2. 内外の関連学協会との交流並びに連携。
3. 学会機関誌「医薬品情報学」及び学術図書の刊行。
4. 医薬品情報学に関する教育・研究の推進。
5. その他、本会の目的達成に必要な事項。

第三章 会員

第五条 会員の種別

本会の会員は次のとおりとする。

1. 正会員
本会の目的に賛同し、関連する領域において専門の学識、技術または経験を有する個人。
2. 学生会員
本会の目的に賛同する学生。または、正会員の推薦を受けた学生。
3. 賛助会員
本会の目的に賛同し、関連する領域において活動する法人。

第六条 会員の入会

1. 本会の会員になろうとする者は、所定の入会申込書を提出し幹事会の承認を得る。
2. 前項の申込みがあったときは、幹事会において会員資格の認定を行い、速やかにその結果を通知する。

第七条 会費

1. 本会の会員の会費は次のとおりとする。
正会員 年額 8,000円 (機関誌購読料を含む)
学生会員 年額 5,000円 (機関誌購読料を含む)
賛助会員 年額 1口以上 (1口 50,000円)
2. 既に納入された会費は、返還しない。

第八条 会員の特典

本会の催す各種の学術的会合での発表の資格。
本会機関誌への投稿の資格。
本会機関誌の取得。
その他

第九条 会員の資格喪失

退会
禁治産及び準禁治産の宣告
死亡、失跡宣告
除名

第十条 退会の手続き

本会の会員で退会しようとする者は、所定の退会届を提出し、幹事会の承認を得る。

第十一条 除名

本会の会員が次の項目に該当するときは、幹事会の議決を経てこれを除名することができる。
会費を2年以上滞納したとき。
本会の名誉を傷つけ、又は本会の目的の達成並びに運営を妨げる行為のあったとき。

第四章 役員

第十二条 本会に次の役員を置き、任期は2年とする。

なお、重任は妨げない。

顧問	若干名
会長	1名
副会長	2名
幹事	30名以内
地区幹事	8名 (北海道、東北、関東甲信越、中部、近畿、北陸、中・四国、九州・沖縄)
学術大会長	1名
監事	2名

第十三条 役員の仕事

顧問

幹事会の要請に応じ、本会の全般について指導助言を行う。

会長

本会を代表し、会務を総括する。

副会長

会長を補佐し、会長に事故がある時または欠けた時にその職務を代行する。

幹事

幹事会を組織し、会長を助けて細則に定める会務を分掌し、本会の事業計画、予算計画を立案し、運営する。なお、会務担当幹事は委員長として分掌する会務に関する委員会を組織する。

地区幹事

会・講演会の地域開催や、本会機関誌への地域ニュースの提供を行う。

学術大会長

毎年1回開催する学術大会を運営する。

監事

業務並びに会計について監査する。

第十四条 役員を選出

役員を選出は、総会の議を経て会長が委嘱する。

顧問 幹事会が推薦する。

幹事 役員選出に関する細則により会員の中から選出する。

会長 幹事会の互選により選出する。

副会長 幹事の中から会長が指名する。

監事 幹事会が推薦する。

第五章 会議

第十五条 会議の開催

1. 本会の運営のため次の会議を開催する。会議は会長が招集し議長となる。

総会 (年1回)。

会務担当幹事会

会長並びに会務担当幹事により構成し会長が召集する。

幹事会

会長並びに幹事により構成し必要に応じて開催する。

委員会

会務担当幹事 (委員長) に指名された会員により構成し必要に応じて開催する。

2. 各会議は、当該構成員の過半数が出席しなければ議事を開き議決をすることはできない。但し、議事について書面をもってあらかじめ意思を表示した者は出席者とみなす。
3. 議事は出席者の過半数をもって決し、可否同数の時は、議長が決するところによる。
4. 会議の議事録並びに議決は、本会機関誌に掲載し、会員に通知する。
5. 会長は、会員総数の5分の1以上から、総会に付議すべき事項を文書をもって示して、総会の招集を請求された場合には、遅滞なく臨時総会を招集しなければならない。

第六章 資産及び会計

第十六条 資産

本会の資産は次のとおりとする。

- 会費
- 事業に伴う収入
- 資産から生ずる果実
- 寄付金品
- その他の収入

第十七条

1. 本会の資産を分けて、基本財産および運用財産の二種とする。
2. 運用財産は基本財産以外の資産とする。
3. 寄付金品であって、寄付者の指定のあるものは、その指定に従う。

第十八条

本会の資産は会長が管理し、基本財産のうち現金は、幹事会の議決によって堅実な方法により会長が保管する。

第十九条

基本財産は消費し、又は担保に供してはならない。但し、本会の事業遂行上やむを得ない理由があるときは幹事会の議決を経て、かつ、総会の承認を受けて、その一部に限り、処分し、又は担保に供することができる。

第二十条

本会の事業遂行に要する費用は、会費、事業に伴う収入及び資産から生ずる果実等の運用財産をもって支弁するものとし、毎年度の事業計画・報告及びこれに伴う予算・収支決算は幹事会の議決を経て、総会の承認を受けなければならない。

第二十一条

収支決算で定めるものを除くほか、新たに義務の負担をし、又は権利の放棄をしようとするときには、幹事会の議決を経なければならない。

第二十二条

本会が資金の借入れをしようとするときは、その会計年度の収入をもって償還する短期借入金を除き、幹事会の議決を経て、かつ総会の承認をへなければならない。

第二十三条

本会の収支決算は、毎会計年度終了後速やかに会長が作成し、監事の意見をつけ幹事会及び総会の承認を受け、会員に報告しなければならない。

第二十四条

本会の会計年度は、4月1日に始まり、翌年3月31日に終わる。

第七章 会則の変更ならびに解散

第二十五条

本会則を変更しようとするときは、幹事会に提案し、

その議決を経て、総会の承認を受けなければならない。

第二十六条

本会の解散は幹事会において3分の2以上の議決を経て、かつ総会において会員総数の過半数の投票による3分の2以上の賛成を得なければならない。

第二十七条

本会の解散に伴う残余財産は、幹事会において3分の2以上の賛成を得て、本会の目的に類似の公並びに法人に寄付するものとする。

補 則

本会則は、平成14年6月30日より施行する。

役員選出に関する細則

第一条 本会の役員は、会則のほか、本細則の定めによって選出する。

第二条 幹事定数の半数は、個人会員の選挙によって選出する。

2. 本会に3年以上の在籍実績を有する個人会員から幹事の再任限度到達者および監事候補者を除いて被選挙人名簿を作成し、個人会員による無記名投票を行う。

3. 幹事定数の半数は、幹事会の推薦によって選出する。

会務に関する細則

第一条 幹事が分掌する会務を以下の通りとする。

財務、総務、広報、編集、研修・フォーラム並びに研究企画。

「日本医薬品情報学会」入会方法

【対象者】

医薬品情報の創出、収集、伝達、提供、評価、活用に関心を持つ次の方

1. 医療関係者（医師、薬剤師、看護師、その他）
2. 薬学部その他関連学部の教員および学生
3. 製薬関連企業の方（開発及び学術情報担当者、MR）
4. 医薬品流通関連企業の方
5. 医療関係行政担当者
6. 情報関連企業の方
7. その他医薬品情報学に関心のある方

【会費】

正会員 年額 8,000円

学生会員 年額 5,000円

※雑誌購読料を含む

賛助会員 年額 1口以上（1口 50,000円）

【申込み方法】

下記事務局宛入会申込書をFAXにてお送り下さい。年会費につきましては、所定の口座へお願い致します。

●郵便振替口座

口座番号 00110-6-36243

加入者名 日本医薬品情報学会

【日本医薬品情報学会事務局】

〒108-8641 東京都港区白金5-9-1

北里大学薬学部医薬品情報部門内

TEL/FAX 03-5424-1781

賛助会員入会申込書

フリガナ 法人名				
所在地	〒			
担当部署				
フリガナ 担当者名	TEL	FAX		
	E-mail			
口数	□			
年会費の振込み	<input type="radio"/> すでに振込んだ (月 日)		<input type="radio"/> 月 日頃振込予定 <input type="radio"/> 振込み用紙を送ってほしい	
通 信 欄				
この欄に記入しないで下さい	申し込み 年月日	年	月	日
			会員 番号	

正会員・学生会員入会申込書

(正会員・学生会員)

どちらかにマルをつけて下さい

フリガナ 氏名		性別 (男・女)		生年月日 年 月 日	
★会誌の発送先及び連絡先をマルで囲んでください。[現住所・勤務先]					
フリガナ 現住所		〒 TEL FAX E-mail			
所 属	フリガナ 名称				部署
	フリガナ 所在地	〒 TEL FAX E-mail			
最終学歴		学士 修士 博士	年卒業・修了	学位	
関 心 分 野	01 医療薬学 04 薬学疫学 07 情報提供 10 海外情報 13 その他 () 02 情報学教育 05 医療経済学 08 薬務行政 11 市販後調査 03 情報科学技術 06 情報管理 09 治験 12 コミュニケーション				
	----- 上記のなかで、興味ある分野についてマル(複数可)をつけて下さい。				
入 会 の 動 機	(紹介者など)				
通 信 欄					
年会費の振込み		○ 月 日頃振込予定		○ すでに振込んだ(月 日)	
この欄に記入しないで下さい		申し込み 年月日	年 月 日	会員 番号	

日本医薬品情報学会

(平成14年4月1日現在)

名誉会長	堀岡 正義					
顧問	伊賀 立二	乾 賢一	内山 充	開原 成允		
	永井 恒司	藤井 基之	三宅 浩之			
代表幹事	山崎 幹夫					
幹事	上田 志朗	江戸 清人	岡本 清司	折井 孝男		
	木津 純子	熊谷 道彦	高柳 輝夫	土屋 文人		
	戸部 敏	林 昌洋	原 明宏	水島 洋		
	宮城島 利一	向井 呈一	望月 眞弓			
監事	田中 依子	山本 信夫				

『医薬品情報学』編集委員会

委員長	望月 眞弓					
副委員長	浜田 康次					
委員	泉澤 恵	黒澤 秀保	下平 秀夫	橋口 正行		
	吉岡 努					

事務局 六條恵美子

編集後記

わが国では超高齢化社会を迎え、医療費抑制の観点から、今年10月からは健康保険法等が改正され、高齢者の窓口負担が増えました。保険薬局の現場には、コスト意識が増した患者さんから、連日、報酬計算や技術料の算定方法について質問や苦言が寄せられています。また、本年4月の投与日数制限の実質撤廃により、外来処方せんの長期投与が増加しています。各地で、1年近い処方日数の処方も出回っているようです。長期に病態が安定している患者さんには大変な朗報ですが、大病院では、定期的にしっかり体をチェックしてもらいたい外来患者までも長期投与とされている例が見受けられます。医療のしくみが劇的に変化すれば、それだけ、現場ではいろいろな歪が出て困惑することが多いと思います。逆に入院患者さんの入院日数は最近びっくりするほど短くなりました。病院薬剤師の技術料は、病棟業務以外、以前として業務内容に見合ったように評価されていない感があります。

このような経緯から本号と次号では、報酬改訂について保険薬剤師と、病院薬剤師の立場からそれぞれご執筆願うことになりました。今後は医薬品情報として、薬効・薬理、安全性という情報に加えて、保険と薬剤についての知識や、医療経済学的な知識がより重要になってくるものと思います。

(H.S)

*お知らせ***

本誌 JJDI が医学中央雑誌の収載誌として登録されることになりました。

収載誌コードなどは以下の通りです。御活用下さい。

収集誌名：医薬品情報学

略 名：医薬品情報

収集誌コード：W4262

I S S N：1345・1464

発行所：日本医薬品情報学会

所在地：港区白金5-9-1

北里大学薬学部医薬品情報部門内

医薬品情報学 第4巻3・4号

2003年3月30日印刷

2003年3月31日発行

発行者 日本医薬品情報学会

代表幹事 山崎幹夫

発行 日本医薬品情報学会

〒108-8641 東京都港区白金5-9-1

北里大学薬学部医薬品情報部門内

TEL/FAX 03-5424-1781

E-mail : office@jasdi.jp

制作 大塚第二印刷株式会社
