

安全問題に関する重要語の収集・評価のための事例研究

—高コレステロール血症薬Lovastatineを事例とした頻度分析による安全用語の評価—

Case Study on Acquiring and Evaluating for Important Terms in Safety Problems
-Evaluation of Safety Terms in Literatures on Lovastatine by Frequency Analysis-

後藤 智範 山本 晴彦 小幡 行雄 河村 正一 高木 伸司 藤原 鎮男

神奈川大学 理学部

Important terms on drug safety have been surveyed and examined through a general search on drug safety and a case study on a hypocholesterolemic agent, Lovastatine. Four words, "adverse", "safety", "toxicity", "failure" were found at higher occurrence frequency rate in the records containing mainly description on safety than that in the records containing little or no description on safety.

1. はじめに

1960年代以降、印刷媒体のデータベース化が急速にかつ広範囲に進み、情報へのアクセスは原則的には容易かつ迅速に行えるようになった。しかしながら、最近ではアクセスの容易さを阻む問題が顕在化するようになった。その一つとして、必要とする情報が特定の分野の特定のデータベースに局在し、あるテーマに関する情報への総合的なアクセスを困難にしている状況というものがある。利用者の関心テーマが学際的なものである場合には、特定の研究分野やデータベースに限定していないことが一般的であるため、局所的・個別的に体系化され、蓄積された情報は学際的研究の促進を阻害する要因の一つとなっている。このような情報の局在化または分散化に対して、いかにして情報アクセスを可能にするかと言う問題が現在の情報科学、とりわけ知識情報処理研究に課せられた目標と言える。¹⁾

この目標の達成が求められている具体的な例の一つとして「安全」ないし「危機管理」の問題がある。この主題について局在化する情報の有用なアクセスを図る方策の確立を意図して本研究を行った。すなわち、「安全」は外交、防衛、治安、金融から土木・建築、原子力、環境、労働、食品、医薬品などに渡る幅広い分野において、主要な課題の一つになっている。これらの「安全」に関する問題のうち科学技術と深く関わりを持つ問題に限って考えても、科学技術の進展にともない人々が人工的な環境の中で様々な工業製品、加工食品を利用し、多量の各種の情報に触れながら、暮らす度合いが増すに従って、「安全」に関する問題はますます避けがたい問題となってきた。

安全という観点から、今日の科学技術情報の流れを見ると、各分野毎に限られた専門家

の間では極めて熱心な研究・交流が行われているが、分野が異なると隣接する分野であってもその情報を的確に把握することが困難な状況にあるように思われる。すなわち、安全問題は学際的な問題であるにもかかわらず、その情報がそれぞれの分野での独自の観点からデータベース化されており、その統一的な利用は非常に困難な状況にある。例えば、現在米国で問題視されている「多物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity)」のような「安全」に関する問題を検討するには、衣料、洗剤、家具などの家庭用品から職場のOA機器、事務用品あるいは作業環境、そして大気汚染などの環境問題、基礎・臨床医学、さらに関連する基礎科学を含む幅広い分野における関連情報を利用することが必要になるが、これらの情報は分野別に局在化しており、総合的に利用することは困難な状況にある。

本研究は、各分野で個々に蓄積・利用されているデータベースを、安全を中心とする観点から見直し、複数のデータベースを効率的に利用するためのシステムを構築することを目標としている。

2. 安全用語の収集・評価の方法

安全について様々なデータベースの総合的なアクセスを可能とするシステムを構築するためには、次に挙げる手続きにより、安全用語の知識ベースシステムの開発が必要とされる。

- 1) 各研究分野における「安全」の概念を調査し、これら具体的に明示する。
- 2) 各分野における「安全」の概念を表現する用語、あるいは、これに関連する用語を網羅的に収集する。
- 3) 1) 及び2) で得た「安全」に関する概念と用語との関係を体系的に整理する。
- 4) 複数の既存データベースの相互利用を可能にするために、3) で体系化された概念および用語を、既存のデータベースで管理・使用されている用語（索引語）とのリンクづけを行う。
- 5) 4) をデータベース化し、類似の概念に対して分野間で異なる用語の自動変換等を可能とする知識ベースシステムを開発する。

本研究では、「安全」問題が主要な問題の一つであり、また最も体系的に扱われている分野の一つである医薬品分野を事例対象として取り上げた。上述の1) および2) の段階について、用語の調査・評価方法として出現頻度分析に用い、図1に示す手順に従って行い、その結果を報告する。

3. 医薬品分野における「安全」とその用語

医薬品の安全性については、「毒性のないものは存在しないので、全てのものは毒となり得る。毒になるかならないかは用量の問題にすぎない」とのパラケルスス (Paracelsus) の有名な言葉にも見られるとおり、古くから認識されてきた。近年、サリドマイドやキノホルムのような医薬品の使用により引き起こされた悲劇を経験し、世界的に医薬品の安全性問題が多くの人々によって再認識された。その結果、医薬品の安全性は、医薬品分野では最重要課題の一つとなり、体系的な安全対策が施されるようになった。

安全問題の発生を防止するために現在わが国において行われている主な安全対策を表1に挙げる。この表からわかるように、医薬品については、その研究・開発段階において、

再現性良く一定の品質を確保し、変質による問題を防止するための試験、びインビトロ (in vitro) / インビボ (in vivo) での各種毒性試験、および吸収・分布・代謝・排泄に関する試験、臨床試験 (clinical trial) における副作用調査などを通じて安全性が系統的に検討されている。また、これらの試験の信頼性を高めるために、ハードウェア、ソフトウェア両面から「医薬品の安全性のための試験実施に関する基準 (GLP: Good Laboratory Practices)」や「臨床試験実施に関する基準 (GCP: Good Clinical Practices)」の遵守が求められている。こうした試験の結果を行政庁が専門家の支援のもとに厳格な審査を行って、安全性と有効性に問題がないと判断すると、その医薬品は承認され、治療に使用されるようになる。こうして医薬品が製造・販売・使用の段階に入った後も、品質の確保を図り、問題のあった場合に原因を追究できるように「医薬品ならびに品質管理に関する基準 (GMP: Good Manufacturing Practices)」の遵守が求められ、また様々な副作用を把握するために、企業による副作用調査と継続的な安全性に関わる文献調査、行政庁による副作用モニタリングが行われている。行政庁は、WHOの副作用モニタリングに加盟し、各国の関係行政庁と情報交換を行い、安全性に関する情報の把握につとめている。企業は調査から安全性の面で問題となる点を発見すると、行政庁に報告する。行政庁及び企業は、これらの情報を評価し、問題のある場合には、医師・薬剤師などの関係者に対してその情報を伝達する。また、緊急を要する問題の場合には製品の回収なども行えるようなシステムになっている。

上に述べたとおり、医薬品の安全性は多くの苦い経験を経て、研究・開発段階、製造・販売・使用段階で、体系的に調査されており、また安全性を確保するための対策も綿密に行われており、それに関連する情報も豊富である。また、医薬品は疾病の治療のために使用されるものであるため、多少の危険があってもそれを承知の上で疾病のもたらす危険と引き替えに使用しなければならないこともある。そのため、安全問題には強い関心もたれている。こうした理由から、安全に関わる用語を調査するための最初の事例として医薬品分野を選択した。

医薬品分野の安全性に関わる最も代表的な用語は、「副作用 (adverse drug reactions, adverse effects)」であり、世界保健機構 (WHO: World Health Organization) によって「予防・診断・治療の目的でヒトに対する用量で起こる有害かつ予期せぬ医薬品に対する反応。意図した効果の得られない反応は除く。」³⁾と定義されている。また、日本の代表的な辞書の一つである「広辞苑」で「副作用」は、「医薬の一定の作用を利用して治療するとき、それに伴って治療の目的に沿わないか、または生体に不都合な作用が起こること。」と定義されている。これらの副作用の定義は、医薬品分野での安全性ないしリスクの概念の中心をなすものであるが、これにつながる可能性のある各種の毒性、吸収・分布・代謝・排泄の問題、不純物の混入 (故意の毒物の混入を含む) のような品質上の問題も安全の概念に含まれる。さらに副作用問題が生じた後の、回収、適応・用法・用量・表示の変更、ドクターレターの配布、因果関係を明らかにするための調査、提訴・判決、賠償責任といったものも安全に直接関係する問題であると考えられる。これらの安全に関わる主要な概念を表現する用語を表2に列挙した。医薬品の名称、副作用あるいは疾病の名称も医薬品の安全に関わる重要な用語ではあるが、これらについてはWHOの副作用用語集 (adverse reaction terminology) に代表される専門用語集があり、対象用語から除外

した。本研究では、周辺領域を含む幅広い領域の安全に関するデータをデータベースを利用して入手することの可能なシステムの構築を目指しているため、これらの個別の医学的専門用語についてはその用語集に頼ることとして、これに立ち入らないこととした。

4. ロバスタチンに関する文献調査とその分類

表2に医薬品の安全に関係すると考えられる用語を示したが、これらの用語が実際にデータベースを利用する際に有用であるか否かを評価する必要がある。本研究では評価のための一つの方法として特定の医薬品についての特定のデータベースにある全ての文献を検索し、その内容（標題、抄録）から安全に深く関係するものと、安全にあまり関係しないものとに分類し、その両群間で表2に列挙した用語の使用頻度の違いを調査することとした。これを行うためには、まず医薬品の選定が必要となる。ここでは、医薬品としてロバスタチンを選んだ。ロバスタチン (Lovastatine) は、ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 還元酵素阻害剤であり、このコレステロール前駆体の合成阻害作用により高脂血症（高コレステロール血症）の治療薬として使用されている。この医薬品を選定したのは、次の理由による。

- 1) ロバスタチンは比較的最近開発された医薬品で、研究開発段階からの情報が全て商用データベースにすでに蓄積されているはずである。
- 2) ロバスタチンはコレステロール低減に用いられる薬剤で、現在汎用されている医薬品の一つである。米国では、1988年一年間に約380万回の処方なされている。このため市販後についても多くの経験を既に経た医薬品である。⁴⁾
- 3) ロバスタチンは安全について特別に話題となるような問題を生じておらず、安全問題については標準的な医薬品といえる。

調査対象とするデータベースとしては、医学関係の最も代表的なデータベースであるMEDLINEを用いた。最も代表的なオンライン検索システムであるDIALOGで、SLOVASTATINEとして検索した結果、475件が得られた。検索時において、MEDLINEデータベースの中で1966-1990年間の文献を収録しているものを用いたが、475件について出版年の項目を調査した結果、1980-1990の11年間に限られていたことが判明した。

これらの検索によって得られた代表的な結果の一例を図2に示した。475件の検索結果を著者の一人が読み、標題、抄録、索引語の3項目を総合的に判断し、表3に示した医薬品の研究レベルでの記載内容によるa-jの分類と、表4に示した安全との関連についての4段階分類の両者の記号を各文献に付与した。この分類の結果を表5に示す。

その結果、安全を主要な内容としている記述程度2に分類されたものは46件で全体の約10%に相当し、そのうち26件、56%は副作用についての症例報告であった。その他、市販後における副作用経験をまとめたものが8件、毒性試験で副作用となる可能性のある毒性を指摘したものが7件などが主のものであった。これに対して、安全性とは関連の低い文献が、245件、52%であった。これら記述程度0文献を内容的に分析した結果、下記のように分類された。

酵素に対する阻害作用、脂質代謝への影響などの生物化学レベルでの研究	99件
市販後の使用経験などの報告例	53件

薬物の効力を調べた前臨床試験の結果に関する報告例	36件
臨床試験による有効性の評価についての報告例	35件

治験や基礎に関する試験結果に関する報告であっても、その中に安全に関わる重要な問題を含んでいると思われたものについては、安全についての記述に関する分類では主要内容2の区分に分類した。例えば、治験段階でみられたロバスタチンの使用に伴って発症した白内障 (cataract) 追跡調査は、臨床試験報告 (主として有効性評価のための報告) c に分類したが、安全性が主体であるので安全性に関する記述程度は2に分類した。また、ロバスタチンを加えた際に起こるコレステロール合成低下に伴う牛水晶体上皮細胞培養 (bovine lens cell culture) 系での増殖に及ぼす影響についての研究は、基礎的な研究であり、生物化学関係報告 i に分類したが、安全性の面で重要なものとなる可能性も考えられたので、安全性の記述の程度は、記述程度2に分類した。また、定形的な毒性試験に関する報告では、毒性面で問題のない内容の論文については、安全についての記述に関する分類では、付属的記載1と分類した。以上に見たとおり、安全性での記述程度についてその内容の安全性面での重要度を加味して分類した。

5. 安全用語の評価

前節にロバスタチンを例に記したとおり、医学関係のデータベースに収録されている文献には、医薬品について安全性を考える上で重要な論文から有効性の評価に関する論文、基礎的な生物学、生化学あるいは化学レベルでの研究に関する論文で、安全性を考える上では、重要性の高くない論文まで、安全という観点からみると様々なレベルの文献がある。他方、表2にまとめた医薬品の安全性を記述するのに必要と想定される用語群がある。ここでは、安全を主たる記載内容とする文献、すなわち、安全についての記述程度2とした文献群と、安全について記述程度0の文献群との間で、各レコードの標題、抄録、索引語 (MeSHディスクリプタ) の項目において、表2に示された安全用語の出現頻度を比較することにより、個々の用語の安全用語としての妥当性評価を試みることを考えた。しかしながら、表2の用語には複合語も多く、単数形と複数形の綴の相違など語尾変化をさせて使用する語も少なくない。この種の語に対して、コンピュータによる単純な照合を行うと、同一の概念を表す語であっても様々な綴で使用され、個々の語の出現頻度が低下し、評価に困難を生じる可能性がある。そこで、表2の用語をそのまま用いずに単語に分割し、標題、抄録、索引語での出現頻度、および出現頻度の全単語総数中の比率、すなわち相対出現頻度⁵⁾を算出した。

標題項目における表2の単語の出現頻度は全て1~2と低いため、出現頻度分析による評価から除外することとした。

抄録項目では、記載程度2について見ると表5に見られる通り、市販後使用経験での副作用経験に関する症例報告が多く、letter形式であるため抄録項目を含まないものが28件あった。その結果、抄録項目を含むものは19件となった。医薬品安全用語を構成する全ての単語について、記述程度0及び2における相対出現頻度と出現頻度を併せて表6に示した。この表で記述程度2の文献群での相対出現頻度が、記述程度0の文献群のその10倍以上であるのは、acute, adverse, events, safety, symptoms, toxicity (toxicities, toxic), trial (trials) の7単語である。一方、医薬品安全用語を構成する単語で、

出現頻度が、記述程度0群の方記述程度2群よりも10倍以上となる単語はなかった。上記の6単語のうち、acute, events, symptoms, trialは単独では安全性を直接には表現していないので、adverse, safety, toxicityの3語だけを、安全用語として基本的なものと評価することができよう。記述程度2群の抄録数が、記述程度0群の抄録数の1/10程度であるにもかかわらず、dysfunction, hepatotoxicity, neurotoxicityは、記述程度2群にのみ低頻度であるが出現した。逆に危険因子を表すtumorは、実験材料を表すtumor cellとして記述程度0群に出現したが、記述程度2群には出現しなかった。これは、ロバスタチンには発ガン性の問題がなく、実験材料としてtumor cellが重要になっていることによると考えられ、本研究で用いた評価法の限界を示している。

索引語項目についても、標題、抄録項目で採用したのと同様な分析を行った。医薬品安全用語を構成する全ての単語について、記述程度0群における頻度と併せて表7に示した。この表から、drug, effects, trialsの3語を除く全ての語は、記述程度2群での出現頻度が記述程度0群での出現頻度が10倍以上であることがわかる。このことはacute, adverse, failure, toxicityの4語は、索引語項目では安全性について言及した文献群において、安全性について言及しない文献群よりも高い頻度で出現すると言えよう。

次に、安全性について言及している記述程度2の文献群を、表2の安全基本用語を構成している単語で検索が可能かどうかという点についても調査した。標題については、46レコード中、25レコードに表2中の単語が含まれていた。抄録については、19の抄録中全てに表2中の単語が含まれていた。索引語についても、46レコード中1レコードだけを除く全てのレコードに表2中の単語が含まれていた。これらの結果から、本調査対象であるロバスタチン文献に関する限り、表2中の単語により安全性について言及している文献をもれなく検索することができることが判明した。

表2の安全基本用語に付加すべき用語について、上述した標題、抄録、索引語の各項目における全ての単語の出現頻度データを分析した結果、索引語について"chemically induced"一語が付加すべき用語と認定された。記述程度2文献群において、"chemically induced"は副標目の索引語としての出現頻度が41の高頻度で、adverse effectsと同様な意味で使用されてることが判明された。この用語は抄録項目には出現しないことから、索引語すなわち、MeSHシソーラス固有の安全概念を表現している用語と考えられる。

6. 考察

高コレステロール血症治療薬であるロバスタチンを調査対象としてMEDLINEデータベースに収録されている文献を検索し475文献を得た。標題、抄録、索引語の3項目を調べ、安全に関連する文献46件が得られたが、抄録を含むものは19件と少なく、著者の一人によって収集された表2の医薬品基本用語について、限定されてはいるがある程度の評価はできた。

- 1) ロバスタチンという特定の医薬品についての調査であるため、毒性・副作用とも一部の用語だけしか文献中に現れないのは、当然と考えられる。例えば、発ガン性の問題が生じないため、この種の安全性に関連する用語は現れない。
- 2) 本調査では、結果として表2中の安全対策に関わる用語が出現しなかったが、ロバスタチンは、これまで安全性について大きな問題を生じておらず、当然のことと言える。

例えば、警告 (alert) を意味するような用語は出現しなかった。

- 3) データベースとして MEDLINE だけを使用したので、医学関連の専門的な学術文献だけに限定され、一般的な新聞・雑誌などの情報源に出現するような用語は欠落してしまう。

以上の調査対象の内容上の制約のあることと、前述したように安全に関わりの深い用語であっても実験材料など他の様々なものを記述するために使用され得ること、調査対象文献数が少なかったこととを考慮すると、表2において4語だけを評価できたことは、表2の安全用語としての妥当性を否定するものではないと言えよう。さらに、医薬品分野の安全に関わる主要な用語として、表2に挙げた用語が適切であるか、否かを評価するためには、上述した問題を解決するためにさらに複数の医薬品、複数のデータベースについて、本論文と同様な調査を実施し、包括的な評価をする必要がある。

こうした安全に関わる用語の有効性の評価を他の分野についても実施し、安全という観点から包括的な用語の分類、組織化を行うことにより、安全研究を効率的に行うための知識ベースシステムを構築するために必要な情報が得られるものと考えられる。

註・引用文献

- 1) Fujiwara, S. "Specificity" and "Generality" Concepts and Their Relation to Safety Management". Analytical Science. vol. 4, p. 439-440 (1988).
- 2) Hilleman, B. "Multiple Chemical Sensitivity". Chemical & Engineering News. p. 26-42 (1991).
- 3) Karch, F. E. and Lasagna, L. "Adverse drug reactions. A critical review". Journal of American Medical Association. vol. 234., no. 12, p. 1236-1241 (1975).
- 4) Wysowski, D. K., Kennedy, D. L., and Gross, T. P. "Prescribed Use of Cholesterol-Lowering Drugs in the United States through 1978-1988". Journal of American Medical Association. vol. 263, no. 16, p. 2185 (1990).
- 5) $term_i$ の相対出現頻度 OFR_i は次式で定義される。

$$OFR_i = \frac{f_i}{\sum_{1}^n f_i}$$

n : 特定項目 (標題、抄録、索引など) に現れる単語の種類の数

f_i : 特定項目中の単語 $Term_i$ の出現頻度

$\sum_{1}^n f_i$: 特定項目中の全ての単語の出現頻度の和

- 1) ある分野において専門家により、学問的／実際の見地からその分野の安全問題に関わる用語を列挙、分類する。
- 2) 当該分野の特定のテーマを選定し、当該分野をカバーする特定データベースにおいてそのテーマについて言及している文献の書誌データを収集する。
- 3) 専門家によって安全性に関する記述レベル、および記載内容などの観点から、2) で得られた文献を分析する。
- 4) 3) で安全性に言及する度合いの高いものと、非常に低いものの2種の文献群を対象とする。それぞれの文献群において、1) で得た個々の用語について、出現頻度及び文脈中の使用状況を分析する。
- 5) 1) で収集された用語のうち、4) で評価の高い用語を当該分野の安全問題を表現している基本用語とする。

図1 特定分野における安全用語の収集手順

表1 医薬品の安全対策

研究 ・ 開 発 段 階	品質	<ul style="list-style-type: none"> ・規格（純度、含量、崩解性など）の設定 ・安定性試験の実施 ・包装・容器の工夫
	毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の安全性のための試験実施に関する基準（GLP）の遵守 ・一般毒性試験（単回投与、反復投与）の実施 ・特殊毒性試験（生殖に関する影響、変異原性、発癌性、局所刺激性、抗原性、依存性）の実施 ・吸収、分布、代謝、排泄試験（生物学的利用能、代謝活性化、分布・蓄積） ・臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 ・臨床試験の実施 ・効能・効果、用法・用量、投与経路の設定
承認 段階		<ul style="list-style-type: none"> ・様々な分野の専門家による綿密な審査
製 造 ・ 販 売 ・ 使 用 段 階	品質	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品の製造および品質管理に関する基準（GMP）の遵守 ・行政庁による査察
	副作用	<ul style="list-style-type: none"> ・文献の継続的調査 ・医薬品の再評価 ・副作用の調査 ・市販後の使用成績の調査（PMS） ・医薬品製造業者に対する新規または重篤な副作用に関する報告義務 ・副作用に関する疫学調査の実施 ・行政庁による広告の監視 ・行政庁などによる副作用の監視 ・医療関係者への副作用情報の提供 ・行政指導（特殊な試験の実施、用量、用法、適応症の変更、回収）

表2 医薬品安全用語

0. 「安全」一般用語		2. 副作用に関する用語	
Safety (1), Safe (2) Risk (3)		一般的用語	関連用語
1. 「毒性」を表現する用語、関連用語			Disorder (51) Disturbance (52) Dysfunction (53) Failure (54) Hazard (55) Impairment (56) Impair (57) Injury (58) Reaction (59) Symptom (60) Death (61) Defect (62) Deformity (63) Sensitivity (64) Epidemiology (102) Epidemiological Study (65) Cohort Study (66) Association (67) Casual Relation (68) Morbidity (69) Mortality (70) Intoxication (71) Poisoning (72) ADR Reporting (98) Pharmaco- visilance (99) Case Control Study (100) Quality of Life (101)
一般的用語	関連用語		
Toxicity (4)	Toxic (5) Cargiotoxicity (6) Cytotoxicity (7) Hepatotoxicity (8) Immunotoxicity (9) Myelotoxicity (10) Neurotoxicity (11) Ototoxicity (12) Reproductive toxicity (13) Teratrogen (14) Teratogenicity (15) Antifertility (16) Infertility (17) Carcinogen (18) Carcinogenicity (19) Tumor (20) Tumorigenicity (21) Oncogenicity (22) Mutagen (23) Mutagenicity (24)		
	Acute Test (32) Short Term Test (33) LD-50 (34) Subacute Test (35) Chronic Test (36) Long Term Test (37)		
	Tolerance (25)		
Dependency (26)	Physical Dependency (27) Psychiatric Dependency (28)		
Accumulation (29) Bioavailability (30) Bioequivalence (31)			
2. 副作用に関する用語		3. その他の安全に関する用語	
一般的用語	関連用語	一般的用語	関連用語
Adverse Drug Reactions (ADR) (39)	Drug Related Effects (42) Drug Related Changes (43)	Scientific Misconduct (38) Inspection (73) Withdrawal (74)	Ban (75) Recall (76) Remove (77)
Adverse Effect (40) Adverse Events (41)	Abnormality (44) Abnormal (45) Damage (46) Debility (47) Debilitation (48) Deficiency (49) Deviation (50)	Warning (80)	Restricted (78) Restriction (79) Alert (81) Precaution (82) Information Change (83) Data Sheet Change (84) Indication Change (85) Challenge (87) Trial (88) Court (89) Ignorance (90) Product Liability (92) Misuse (94)
		Suit Filed (86)	
		No-Fault Compensation (91)	
		Abuse (93) Accident (95) Counterfeit (96) Contamination (97)	

表3 医薬品の安全性に関する記載内容の分類

記 載 内 容	記号
・市販後/使用経験報告(症例報告)	a
・市販後/使用経験報告(多例集計)	b
・臨床試験報告(有効性評価)	c
・その他の市販後/使用経験報告、 臨床試験報告	d
・薬効薬理試験報告、一般薬理試験報告	e
・吸収・分布・排出・代謝関係報告	f
・毒性試験関係報告	g
・安定性関係報告、製剤化関係報告、 規格関係報告、物理化学関係報告	h
・生物化学関係報告、有機化学関係報告	i
・その他の化学関係報告、その他	j

表4 安全についての
の記述程度

程 度	記号
記載無し	0
記載付属的	1
主要内容	2
不明	5

1/5/341
06507730 88152730
Adrenocortical function in type II hyperlipoproteinemic patients treated with lovastatin (mevinolin).
Fojo SS; Hoegg JM; Lackner KJ; Anchors JM; Bailey KR; Brewer HB Jr
Molecular Disease Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland.
Horm Metab Res Dec 1987, 19 (12) p648-52, ISSN 0018-5043
Journal Code: GBD
Languages: ENGLISH
Journal Announcement: 8806
Subfile: INDEX MEDICUS
Lovastatin (Mevinolin), a competitive inhibitor of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, has been used effectively as a hypocholesterolemic agent in man. As an inhibitor of endogenous cholesterol synthesis, a potentially serious side effect of therapy with this drug is interference with adrenocortical function. The effect of lovastatin on adrenal function was evaluated in a 6-month, randomized, double blinded, placebo-controlled, crossover study involving 24 type II hyperlipoproteinemic patients. Despite significant lowering of total and low density lipoprotein (LDL) cholesterol by lovastatin, no statistically or clinically significant differences were seen in free cortisol excretion or in plasma cortisol response to intravenous ACTH infusion between baseline, placebo, and lovastatin-treated patients. We conclude that lovastatin does not adversely affect adrenocortical reserve in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) or non-FH type II hyperlipoproteinemia.
Tags: Human
Descriptors: *Adrenal Cortex--Physiopathology--PP; *Hypercholesterolemia, Familial--Drug Therapy--DT; *Lovastatin--Therapeutic Use--TU; Adrenocorticotrophic Hormone--Pharmacology--PD; Heterozygote; Hydrocortisone--Blood--BL; Hypercholesterolemia, Familial--Blood--BL; Hypercholesterolemia, Familial--Physiopathology--PP; Lovastatin--Adverse Effects--AE
CAS Registry No.: 50-23-7 (Hydrocortisone); 75330-75-5 (Lovastatin); 9002-60-2 (Adrenocorticotrophic Hormone)

図2 MEDLINEを使用したロバスタチンに関する検索結果の一例

表5 ロバスタチン文献の分類結果

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	計
0	2	0	35	53	36	7	0	1	99	12	245
1	1	12	55	31	6	4	8	0	26	2	145
2	26	3	1	8	0	0	7	0	1	0	46
5	4	0	7	20	2	0	0	0	2	4	39
計	33	15	98	112	44	11	15	1	127	18	475

表6 抄録に含まれる医薬品安全用語（単語）の出現頻度

抄録中の語	相対出現頻度（出現頻度）	
	レベル2群	レベル0群
abnormal	----- (1)	0.0001 (3)
abnormalities, abnormality	0.0003 (1)	0.0002 (11)
accumulation, accumulations	0.0010 (4)	0.0005 (24)
acute	0.0018 (7)	0.0001 (6)
adverse	0.0039 (15)	0.0000 (1)
association	0.0003 (1)	0.0002 (9)
carcinogens	----- (1)	0.0000 (1)
case, cases	0.0010 (4)	0.0001 (7)
causal	0.0003 (1)	0.0000 (1)
change, changes	0.0026 (10)	0.0012 (52)
chronic	0.0005 (2)	0.0001 (4)
control, controls	0.0008 (3)	0.0022 (91)
cytotoxicity	----- (1)	0.0000 (1)
damage	0.0010 (4)	0.0000 (2)
data	0.0021 (8)	0.0007 (29)
death	----- (1)	0.0000 (1)
defect, defects	----- (1)	0.0001 (4)
disorder, disorders	0.0005 (2)	0.0000 (1)
disturbances	----- (2)	0.0000 (2)
drug, drugs	0.0096 (37)	0.0034 (145)
dysfunction	0.0005 (2)	----- (1)
effect, effects	0.0054 (25)	0.0038 (164)
events	0.0016 (6)	0.0001 (3)
failure	0.0008 (3)	0.0000 (2)
filed	----- (1)	0.0000 (1)
hepatotoxicity	0.0003 (1)	----- (1)
impairs	----- (2)	0.0000 (2)
indications	----- (1)	0.0000 (1)
information	0.0005 (2)	0.0001 (3)
life	0.0003 (1)	0.0002 (8)
long	0.0010 (4)	0.0002 (9)
morbidity	----- (3)	0.0001 (3)
neurotoxicity	0.0003 (1)	----- (1)
physical	----- (2)	0.0000 (2)
product, products	0.0008 (3)	0.0003 (13)
reaction, reactions	0.0005 (2)	0.0005 (22)
related	0.0010 (4)	0.0004 (17)
relationship, relationships	0.0005 (2)	0.0001 (6)
remove	----- (1)	0.0000 (1)
reproductive	----- (1)	0.0000 (1)
restricted	----- (1)	0.0000 (1)
risk	0.0018 (7)	0.0004 (18)
safety	0.0016 (6)	0.0001 (5)
sensitivity	----- (9)	0.0002 (9)
short	----- (3)	0.0001 (3)
study	0.0023 (9)	0.0013 (55)
subacute	0.0003 (1)	----- (1)
symptoms	0.0013 (5)	0.0000 (1)
term, terms	0.0013 (5)	0.0002 (9)
test	----- (5)	0.0001 (5)
tolerance	0.0003 (1)	0.0000 (1)
toxic	0.0003 (1)	0.0000 (2)
toxicity, toxicities	0.0021 (8)	----- (1)
trial, trials	0.0026 (10)	0.0002 (13)
tumor, tumors	----- (22)	0.0005 (22)

表7 索引語 (MeSHディスクリプタ) に含まれる
医薬品安全用語 (単語) の出現頻度

ディスクリプタを構成 する単語	相対出現頻度 (出現頻度)	
	レベル2群	レベル0群
acute	0.0063 (7)	0.0004 (3)
adverse	0.0368 (41)	0.0019 (16)
chronic	0.0018 (2)	0.0002 (2)
control	0.0018 (2)	0.0023 (19)
damage	-----	0.0001 (1)
data	-----	0.0005 (4)
disorders	0.0009 (1)	-----
drug	0.0475 (53)	0.0333 (278)
effects	0.0502 (56)	0.0176 (147)
failure	0.0063 (7)	0.0001 (1)
information	-----	0.0001 (1)
life	-----	0.0001 (1)
physical	-----	0.0001 (1)
relations	-----	0.0001 (1)
restriction	-----	0.0002 (2)
risk	0.0018 (2)	0.0004 (3)
tests	0.0018 (2)	0.0004 (3)
toxic	0.0009 (1)	-----
toxicity	0.0099 (11)	-----
trials	0.0045 (5)	0.0020 (17)