

2-2. 添付文書本文

添付文書本文(レベル1)は、基本的に現行の添付文書に従った。背景色を白色とし、ハイライトとは区別した。

添付文書の解説や詳細情報(レベル2)へのリンクは、「解説」や「詳細」といったボタンを作成してこれとリンクさせた。また、同じ添付文書内へのリンクは、文中語からリンクを貼るようにして、外部へのリンクとは区別した。

2-3. 「使用上の注意」解説

「使用上の注意」解説は、1996年6月以降の新薬について作成されているので、今回サンプルに使用したアクトス錠でも利用可能であった。元となるデータは、武田薬品工業のインターネットサイト(<http://www.takedamed.com>)よりダウンロードして利用した。

ここに掲載されている項目については、添付文書本文の該当箇所からリンクにより移動できるようにした。

これらの項目別解説の他に、重大な副作用のうち心不全・浮腫、肝機能障害、低血糖については、症状別の解説を作成した。特にこれらの項目は、重大な副作用のほかに禁忌や慎重投与の項目でも繰り返し記述されているため、症状別の解説を作ることとこちらにリンクを繋ぎ、項目の整理に役立った(画面7)。

また、先に示したように各項目をメニューにまとめ、そこからも系統立てて参照できるように工夫した。

このように、添付文書本文と解説部分は1対1の対応になっていないため、「戻る」ボタンはひとつ前に参照していた画面に戻るよう、作成した。

添付文書の情報のうち、特に重要な項目

は数箇所に繰り返し記述されている場合があるため、e 添付文書の作成時には項目の整理の仕方やリンクの張り方を薬剤ごとに考慮する必要性が示された。

表4 「使用上の注意」解説 メニュー項目

- | |
|---|
| <p>○症状別の解説(重大な副作用)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 重大な副作用
- 心不全、浮腫について-2. 重大な副作用
- 肝機能障害について-3. 重大な副作用
- 低血糖について- <p>○項目別解説</p> <ol style="list-style-type: none">1. 効能・効果に関連する使用上の注意2. 用法・用量に関連する使用上の注意3. 禁忌4. 慎重投与5. 重要な基本的注意6. 相互作用7. 副作用
(1) 重大な副作用
(2) その他の副作用8. 高齢者への投与9. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与10. 小児等への投与11. 適用上の注意12. その他の注意 |
|---|

アクトス錠の場合、心不全・浮腫に関して、緊急安全性情報(2000年10月)および医薬品・医療用具等安全性情報(2000年11月)が出されていたので、「使用上の注意」解説の該当箇所からリンクを貼り、それぞれ参照可能とした(画面10)。

「使用上の注意」解説

医薬品・医療用具等安全性情報
Pharmaceuticals and Medical Devices
Safety Information No.163

【抜 粋】
急激な水分貯留による心不全について

緊急安全性情報
医薬品等安全性情報
副作用監視機構からの解説

【情報の概要】
緊急安全性情報全文(PDF)
平成12年10月5日

情報の概要
副作用との関連性が否定できない
心不全患者の発症率が増加した
心不全患者の発症率が増加した
心不全患者の発症率が増加した

緊急安全性情報
アクトス錠（塩酸ピオグリタゾン）投与中の
急激な水分貯留による心不全について

医薬品等
安全性情報

緊急安全性情報

「使用上の注意」解説

○症状別の解説(重大な副作用)

1. 重大な副作用 心不全、浮腫について

○(1)承認前までの臨床試験成績

○(2)市販後調査<症例の概要>

○(3)ピオグリタゾンによる心不全の
○心不全および浮腫について(要旨)

1. 心不全の発生及び心不全の増
加の重症の増加が認められてい
る

1. 浮腫が比較的速やかに増悪する
ことが認められた

2. 1日1回80mgから40mgに増量した
患者に留意すること

3. 一般の高齢者では生理機能が低
下している

1. 慎重投与(次の患者には投与に
注意)

○(1)以前に浮腫の発生又は状態
の悪化を認めた患者

○(2)心不全の患者及び心不全の
増悪を認めた患者

2. 重要な基本的注意

○(1)腫瘍面積の増加による増悪
の恐れに留意すること。(禁忌)

○(2)心不全の発生及び心不全の
増悪を認めた患者

○(3)投与中は腫瘍が十分に進行し
ないこと(腫瘍)の発生等留意する
こと

○(4)服用中の浮腫、急激な体重増
加の発生を留意すること

1 製品の概要

一般名: 塩酸ピオグリタゾン
商品名: アクトス錠15、60
薬効分類: インスリン非依存性
製薬企業: 森田薬品工業株
販売実績: 約35億円(販売
額)

2 要旨

○(1)塩酸ピオグリタゾンは、森田薬品工
業株式会社が、平成12年10月5日現在
まで、海外ではこれまで

○(2)塩酸ピオグリタゾン投与中の心不全
と関連する浮腫の発症が認められ
ることに、慎重投与の要が「緊急安全
性情報」に掲載されたこと

○(3)国内において市販後これまで、本
品投与による心不全の発生が認めら
れたこと、注意喚起を要することとした。

画面10 緊急安全性情報等へのリンク

2-4. 添付文書詳細情報

「使用上の注意」解説以外で、添付文書を補完する内容の情報がいくつか出されているが、それらをまとめて「添付文書詳細情報」とした。

ここに含まれるものの情報源を以下に示す。

添付文書詳細情報の情報源

- インタビュー・フォーム
- 製品情報概要
- 説明会用資料など各種パンフレット
- その他(新規作成等)

添付文書詳細情報に含まれる情報

- 安定性
 - 加速試験
 - 温度、湿度、光による安定性
- 効能・効果、用法・用量の設定根拠
- 薬物動態
 - 食事の影響
 - 尿中排泄
 - 血中濃度推移
- 臨床成績
- 薬効・薬理
 - 臨床薬理成績
 - 基礎薬理試験
- 承認時副作用集計
- その他

内容としては、次のものが挙げられる。

今回の改善点のひとつとして、副作用の発現機序による分類および解説を新たに作成した(画面11)。ここでは、薬理作用から予測できる副作用と予測できない副作用に分類し、前者の例として浮腫や心不全について推定される発現機序を、新たに図を作成し、挿入した。

副作用の発現機序に関する記載は従来あまりなされていなかったが、完全に証明されていなくとも、ある程度基礎研究レベルで推定できるものに関しては、今回のように情報として積極的に記載する必要があるもの

と考える。副作用を単なる羅列ではなく、系統立てて記述することで、医療従事者にとって記憶にとどめやすい、生きた情報となるだろう。

これらの詳細情報内容のうち、承認時の資料である「新薬承認情報集」や、基礎・臨床の研究論文に記載のある場合には、それぞれにリンクを貼り参照できるようにした(画面6)。

そのほか、薬理作用は出来るだけ最新の知見に基づいた記述に改訂した(画面12)。

副作用詳細

「使用上の注意」の解説

- 症状別解説(重大な副作用)
- 1. 重大な副作用 - 心不全・浮腫に
- 2. 重大な副作用 - 肝機能障害に
- 3. 重大な副作用 - 低血糖に
- 項目別解説
- 1. 重大な副作用
- 2. その他の副作用

副作用の発現機序からの解説

1. 薬理作用から推測される副作用
2. メカニズムが不明な副作用

承認特許情報(初回承認(1999年9月)・追加承認(2002年6月))

厚生労働省に報告された症例

- 未加服例
- 既加服例

市販後調査中間報告(PDR)

副作用発現機序からの解説

○薬理作用から推測される副作用

1. Na再吸収亢進作用に伴う副作用
 - 浮腫、心不全の増悪・発症、急激な体重増加、黄疸、心動悸比増大
2. 血糖改善に伴う副作用
 - 血糖改善 → 低血糖となる
 - 悪、動悸、糖尿性視網症
3. インスリン抵抗性改善に伴う副作用
 - インスリン抵抗性改善により
 - 体重増加

○メカニズムが不明な副作用

過敏症(発疹、湿疹、痒疹)

消化器症状(悪心・嘔吐、胃部不快感、食欲亢進)

肝臓 AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、CK(CPK)上昇

副作用発現機序からの解説

○薬理作用から推測される副作用

1. Na再吸収亢進作用に伴う副作用
 - 浮腫、心不全の増悪・発症、急激な体重増加、黄疸、心動悸比増大
 - 【予想される機序】
 - 近位尿細管細胞は、インスリンの発現とその細胞内蓄積促進作用が存在する。アクトスによりインスリン感受性が増強すると、Na⁺/K⁺ATPaseの働きを亢進させる。
 - 近位尿細管細胞にあるNBC(細胞Na⁺/H⁺共輸送体)がインスリン誘発の下で亢進させる。
 - 上記より、Na⁺再吸収が亢進する。

腎臓

近位尿細管

血管

Na⁺、H⁺、3Na⁺、2K⁺、Na⁺、3HCO₃⁻

① Na⁺/K⁺ATPase

② Na⁺/HCO₃⁻ATPase共輸送体(NBC) (NBC: sodium bicarbonate cotransporter)

③ Na⁺/H⁺交換輸送体(NHE)

①②③...インスリンにより活性亢進

④...チアゾリジン単独で活性を亢進(in vitro)

副作用詳細メニュー

画面11 副作用発現機序からの解説

【臨床成績】 【臨床試験一覧】

- 30～45mg 投与における降圧効果(累計成績)
- 15mg 投与における降圧効果(男女での比較)
- プラセボ対照二重盲検試験(食事療法のみ)
- プラセボ対照二重盲検試験(SU剤併用中)
- 長期投与試験成績(空腹時血糖、HbA1cの推移)

【薬効薬理】

- 作用機序
- 肝および末梢での糖取り込み作用
- 脂質能改善作用(ラット)
- インスリン感受性増強作用(ラット)
- 糖取り込み増強作用(マウス横隔膜・脂肪組織)
- 糖産生抑制作用(ラット)
- グリコーゲン合成及び分解亢進作用(ラット膵臓・ヒラメ筋)
- 糖産生に關与する肝酵素への作用(ラット)
- インスリン細胞内情報伝達機構の改善作用(ラット膵臓)

前駆脂肪細胞 → 小型脂肪細胞へ分化
大型脂肪細胞 → アポトーシス

チアゾリジン誘導体

インスリン感受性改善

TNF-α	正常
レプチン	正常
FFA	正常

糖取り込み(+++)
TNF-α 正常
レプチン 正常
FFA 正常

【門部: Molecule Medicine, 26, 3, 300, 1999】

○ TNF-αの産生抑制によるインスリン抵抗性の改善

インスリン感受性の発現機構のひとつとして、脂肪細胞や筋肉由来のTNF-αが関与していると考えられている。TNF-αは、インスリン受容体基質(IRS: Insulin Receptor Substrate)のチロシンのリン酸化を抑制することで、細胞内のインスリン情報伝達系の機能を低下させる。チアゾリジン誘導体は、TNF-αの産生を抑制することにより、低下した細胞内インスリン情報伝達系を改善し、糖の取り込みに關与するグルコーストランスポーター-4(GLUT4)を細胞膜表面へ移動させるなど、インスリン様の臓器におけるインスリン作用を増強させる。

画面 1 2 作用機序

アクトス錠 Ver.2

添付文書
薬品
効能・効果
用法・用量
使用上の注意
慎重投与
重要な基本的注意
相互作用
副作用
特殊な患者群
薬物動態
臨床成績
薬効薬理
主要文献

使用上の注意の解説
症状別
項目別

添付文書詳細情報
安定性
効能・効果
副作用
薬物動態
臨床成績
薬効薬理
承認時資料集計

厚生省からの情報
緊急安全性情報
医薬品・医療用機器

副作用詳細

【使用上の注意】の解説

- 症状別解説(重大な副作用)
 1. 重大な副作用 - 心不全、浮腫について -
 2. 重大な副作用 - 肝機能障害について -
 3. 重大な副作用 - 低血糖について -
- 項目別解説
 1. 重大な副作用
 2. その他の副作用

副作用の発現機構からの解説

1. 薬理作用から推測される副作用
2. メカニズムが不明な副作用

承認時資料集計(初回承認(1999年9月)+追加承認(2002年6月))

厚生労働省に報告のあった症例

- 去知症例
- 既知症例

市販後調査中間報告(PDF)

緊急安全性情報
医薬品等安全性情報

画面 1 3 副作用詳細メニュー

また今回、医薬品機構の「医薬品情報提供システム」にて公開されている、「副作用が疑われる症例報告データベース」のアクセス錠に関する部分もダウンロードし、e 添付文書情報にリンクした。

このように、添付文書の「副作用」の項目からは、先の「使用上の注意」解説や、添付文書詳細情報の承認時副作用集計、発現機序による解説、副作用が疑われる症例報告データと、多くのリンクが貼られるため、全体を把握するためにそれらのリンクをまとめてメニュー化した画面を作成した(画面13)。

2-5. 審査報告書・新薬承認情報集

新薬承認情報集は、PDF 形式のものを使用した。このデータは、医薬品機構の「医薬品情報提供システム」よりダウンロードしたものを利用した。ところが PDF ファイルへのリンクは文書の冒頭のみ可能であり、アン

カーポイント等を設定して文書の途中へリンクすることが技術的に困難であることが判明した。「医薬品情報提供システム」で公開されている PDF ファイルは、いくつかの項目がひとつにまとめられており、その文書の冒頭へリンクしても該当箇所を参照するのが困難であることから、今回は該当部分のみを切り出して別ファイルを作成し、そこへリンクすることとした。

その結果、新薬承認情報集の PDF ファイル(25 個/27.5MB)の他に、参照用に切り分けたファイル(35 個/32.3MB)が必要となった。

新薬承認情報集に関しても、添付文書本文からのリンクのほかに、全体を参照できるように別にメニューを作成した(画面14)。

承認取得者名	品名	品名	頁数
武田薬品工業(株)	塩酸ピオグリタゾン アクトス錠15, 同30	塩酸ピオグリタゾン	資料
			添付報告書
			表紙・目次 1
			開発の経緯 1
			規格・安定 1
			毒性 1 2 3 4 5 6 7
			薬理 1 2
			吸排 1 2 3 4
			臨床試験 1 2 3 4 5 6 7
			効能・効果の設定理由 1

画面14 新薬承認情報集 メニュー

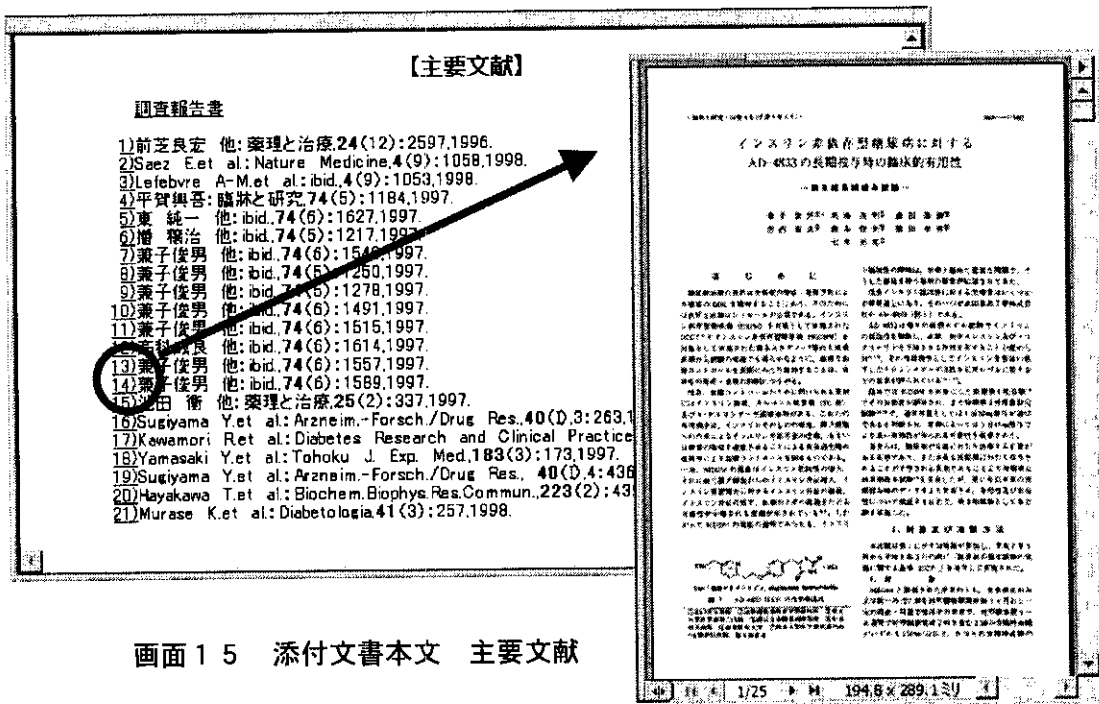
2-6. 引用文献

引用文献は、日本語の論文がほとんど電子ジャーナル化されていないため、紙の雑誌等からスキャナで読み取ることでPDF化した。PDF化にあたっては、「医薬品情報提供システム」の添付文書ファイル等を参考に、原則として白黒2値、400dpiで取り込んだ。文書を画像として取り込んでPDF化しているため、この部分のファイル容量は比較的大きく、27ファイルで36.9MBとなった。

た。

引用文献へは、先の「添付文書詳細情報」からのリンクのほか、添付文書本文の主要文献リストからも直接参照できるようにした(画面15)。

また、「臨床試験一覧」という画面を別に作成し、臨床試験のフェーズごとに原著論文と新薬承認情報集を一覧で参照できるよう工夫した(画面16)。



画面15 添付文書本文 主要文献

	新薬承認情報量	原簿論文
第I相臨床試験(食量の影響、反復投与での血中濃度)	●	●
前期第II相臨床試験	●	●
臨床薬理試験(1)		
重畳日内変動に及ぼす影響	●	●
SU剤の血中濃度に及ぼす影響	●	●
後期第II相臨床試験		
用量設定試験(食事療法のみ)	●	●
用量設定試験(SU剤使用中)	●	●
第III相臨床試験		
プラセボ対照二重盲検試験(食事療法のみ)	●	●
プラセボ対照二重盲検試験(SU剤使用中)	●	●
二投臨床試験(ボグリボース併用投与試験)	●	●
臨床薬理試験(2)		
インスリン感受性に及ぼす効果	●	●
長期投与時の食後血糖に及ぼす影響	●	●
長期投与試験		
後期第II相長期投与試験(48週)	●	●
第III相長期投与試験(28週)	●	●
市販後調査		●(中間報告)

画面 1 6 臨床試験一覧

2-7. 厚生労働省・医薬品機構からの情報

上記の各種情報以外にも、厚生労働省や医薬品機構のインターネットサイトからは、様々な医薬品情報が公開されている。しかしそれらの情報は、それぞれ独立した場所に掲載されており、相互に参照できるようなになっていない。そこで、今回取り上げたアクトス錠に関するページを収集し、結合を試みた(画面17)。

ここに含まれるものの内容は、次の通りである。

厚生労働省、医薬品機構からの情報

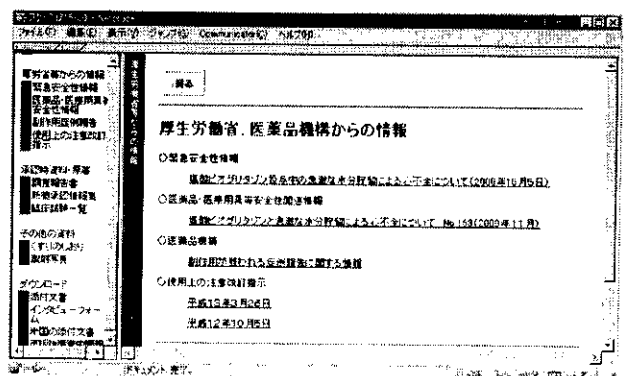
緊急安全性情報

医薬品・医療用具等安全性関連情報

副作用が疑われる症例報告に関する情報

医薬品安全性情報報告書

使用上の注意改訂指示



画面17 厚生労働省、医薬品機構からの情報

1) 緊急安全性情報、医薬品・医療用具等 安全性情報

緊急安全性情報や医薬品・医療用具等安全性情報は、添付文書詳細情報の該当箇所からリンクを設定し、参照可能とした。

緊急安全性情報などが出されて注意が喚起されると、その時点では話題にもなり一定の効果が上がると思われるが、時間とともに次第に情報の陳腐化が起り、影響は小さくなってしまふことが多い。そこで、e 添付文書情報の試みのように、各種安全性情報が添付文書本文にリンクされた形で存在することで、将来にわたって効率よく情報を提供することができることが期待される。

2) 副作用が疑われる症例報告

医薬品機構の「医薬品情報提供システム」には、厚生労働省に報告のあった、副作用の疑われる症例のデータが公開されている。ここでは、年度毎の集計のほか、因果関係が不明ながらも添付文書に記載のない症状の発現状況が、「未知症例」として掲載されている。そこでこのデータベースから、アクトス錠に関する部分を抽出し、e 添付文書情報に結合した(画面18)。

副作用が疑われる症例に遭遇した際に、

まず添付文書等を確認し、次に承認時、あるいは市販後調査のデータを確認し、そこで確認できなければ更に未知症例の症例報告を確認するという手順を踏むのが通例であるが、e 添付文書情報ではこれらが一つにまとめ、1回の検索ですべてを参照することができるようになるため、効率的に情報収集することができる。

3) 医薬品安全性情報報告書

さらに、未知症例の画面から、「医薬品安全性情報報告書」のページ(画面19)および「医薬品安全性情報報告のお願い」のページへリンクした。

「医薬品安全性情報報告書」は、印刷してFAXすることができるPDF形式のもののほか、インターネットから直接電子メールで送信することができるページを作成した。このことで副作用を疑われる症例に遭遇した際に、即座に電子メールを用いて厚生労働省へ報告することが可能となる。

平成15年度改正予定の薬事法でも、副作用報告制度の充実が盛り込まれており、e 添付文書情報にこのような機能を付加することは、報告制度を支援する上でも意義深いと考える。

副作用詳細メニュー

報告副作用一覧

年度集計

未知症例

画面18 副作用が疑われる症例報告(未知症例、年度集計)

報告用紙 (電子メール)

報告用紙 (PDF)

医薬品安全性情報報告書

副作用が疑われる症例報告に関する情報

画面19 医薬品安全性情報報告書(電子メール版)

4) 使用上の注意改訂指示の情報

また、厚生労働省から各製薬企業に対して出された「使用上の注意」の改訂指示も、「医薬品情報提供システム」より該当薬剤の部分ダウンロードし、e添付文書情報に付加した(画面20)。これにより、添付文書の改訂履歴を自主改訂を除いて確認することができる。

添付文書の改訂時には、各製薬会社により「改訂のお知らせ」が作成されるが、そのようなデータもこの e 添付文書情報に含めることができれば、なお利便性が高まるだろう。

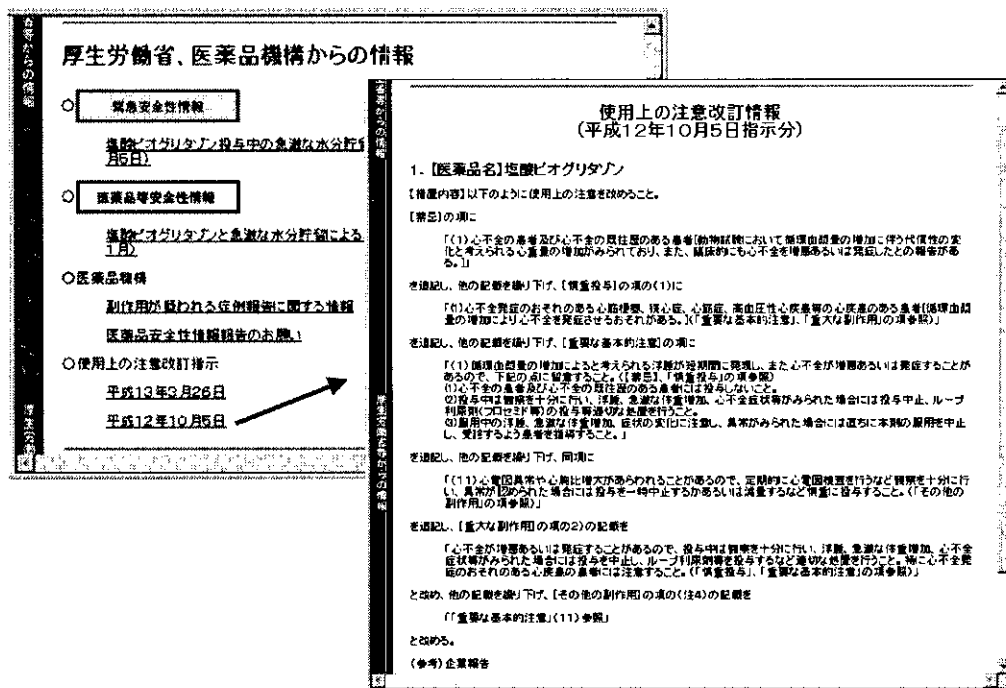
2-8. その他の情報

1) 各種ファイルのダウンロード

画面左に配置したナビゲーションの下部には、ダウンロード用の画面を用意した。

そこには医薬品機構の「医薬品情報提供システム」と同様、印刷に適した PDF 形式の添付文書ファイルを配置したほか、インタビュー・フォームや市販後調査の中間報告資料、米国の添付文書も配置し、ダウンロード可能とした。

HTML 形式で再構築した添付文書は、ハイパーリンクにより利用者の必要度に応じて次々に詳細情報を参照でき、紙媒体の添付文書にはない優れた特徴を有するが、反面印刷には不向きな型式となっている。そのため今後添付文書が電子化されて進化しても、印刷用のファイルは残すべきと考える。



画面20 使用上の注意改訂指示の情報

2)くすりのしおり、剤形写真、薬価

そのほか、患者用の説明文書である「くすりのしおり」や、剤形写真、薬価も参照可能とした。その他、薬剤によっては溶解や希釈法などの説明、外用剤ではその使用方法、注射剤なら配合変化表などが必要となる場合もあるだろう。

D. 考 察

現在、医薬品に関する情報は、添付文書を中心として多岐に渡っており、それらが散在している状況にある。今回の試みのようにそれらが有機的に結合し、利用可能な形で提供されることになれば、それは医療従事者が医薬品を有効且つ安全に使用する上で大きな助力となるだろう。

今回アクトス錠を題材として、添付文書およびその周辺情報を階層化し、電子化を試みた。

作成にあたり、添付文書の記載内容に明確な根拠がないと構造化が困難で、作成しにくいことが感じられた。例えば、実際に臨床で起こっていないような副作用や相互作用が、「・・・の恐れがある」「・・・の可能性があるので」として記載されていることがある。また、「血中濃度が上昇」しても直ちに薬効や副作用に影響しないような性質の薬剤もある。e添付文書を作成する過程で、添付文書本文の記載の根拠が改めて問い直され、より洗練される効果が期待できる。

アクトス錠は比較的新しい薬剤であるため新薬承認情報集などの承認時資料が入手可能であり、「使用上の注意」解説のような関連資料も利用可能である。さらに、緊急安全性情報が出され、大規模な市販後調査も実施中など、安全性情報も充実していることから、e添付文書の試作対象薬剤として適切と思われた。

現在これらの情報は、各製薬会社等で個別に公開されており、利用者としては製薬会社別にデータを収集しなければならず、必ずしも使い勝手が良いとは言えない。これらの情報は、薬剤を医療現場で使用するとき必要であり、情報の一元化が望まれる。

本薬は、2002年6月に効能追加が行われたため、これに伴うe添付文書の改訂を試みたところ、効能追加の根拠となった原著論文が公表されておらず、e添付文書に盛り込むことが不可能であった。これは、1999年3月の閣議決定により、「原則として主な申請資料データは日本国内の学会誌などに公表する」という要件が2000年4月より廃止され、必ずしも公表を必要としなくなった為³⁾と考えられる。近年承認された薬剤の中には、添付文書の引用文献のほとんどが「社内資料」で未公表ということも珍しくない。

このようなことから、古い薬剤のみならず新しい薬剤に関しても、構造化が困難な場合があるものと考えられる。ただし、社内資料であっても製薬企業側に公開する意思があれば、かえって著作権問題を回避できることから、e添付文書作成に関しては有利ともなり得る。

今後、議論すべき点は、原著論文の電子化による取り込みである。今回は、学術研究的立場から、論文をスキャナで取り込んで、仮に原著論文を取り込んだ場合どれくらい医療側にメリットがあるかについて研究した。この方法を定着させるためには、原著論文の著作権について、国や業界レベルで今後議論する必要があるだろう。

その他、添付文書から新薬承認情報集の該当箇所へリンクさせるために、該当箇所を個別に切り出す作業も手間がかかっ

た。

今回は、試作品イメージを CD-ROM にスタンドアロンで保存することを目的に作成したため、すべての情報内容を取り込んでの作成になった。しかしながら、実際に e 添付文書情報をインターネットで公開することを考慮した場合には、他のインターネットサイトへの外部リンクを積極的に利用してもよいかと思われる。特に「副作用が疑われる症例報告データ」のように、随時更新されているサイトのデータへは、外部リンクの方が望ましいだろう。

今回のサンプルでは米国の添付文書を参照可能にしたが、実際の臨床や薬剤業務ではこれらをまとめた PDR (Physicians Desk Reference) や、原著の要約まで記載されている詳細な医薬品情報集の DRUGDEX、EBM の考え方に基づいて作成・更新されている電子教科書の UpToDate 等を頻繁に参照している。理想的にはこういった情報ともリンクすると、臨床の現場では使いやすいものとなるだろう。

いつかこの研究班の成果があらわれて、英語の情報へアクセスしなくとも、十分な情報が得られる日の来ることが望まれる。

E. 結論

医療用医薬品添付文書およびその周辺情報を構造化して電子化を試みた。一つの薬剤について試作品を作成し、問題点等について検討した。

今回の試みのように、情報を構造化して一元的に管理・収集できるようにすることは、非常に有意義である。

現段階では著作権の問題や論文公表の問題、技術的な問題等が残されているが、今後実現可能な方向で検討を重ねることは

重要である。

F. 健康危険情報

該当する内容はない。

G. 研究発表

- 1) 椎名 宏吉, 山崎 静香, 谷川原 祐介: 医薬品情報の階層構造化と電子化添付文書 (e 添付文書情報) 作成の試み, 医療薬学フォーラム 2003, 広島, 2003 年 7 月.
- 2) 山崎 静香, 椎名 宏吉, 谷川原 祐介: 階層化医薬品情報 (e 添付文書情報) 作成とハイライト情報の携帯電話・携帯情報端末での利用の試み, 第 13 回日本医療薬学会年会, 神戸, 2003 年 9 月.

参考文献

- 1) アクトス錠 添付文書 2002 年 9 月改訂 (第 8 版)、「使用上の注意」の解説 2000 年 6 月改訂、製品情報概要ほか
- 2) Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drugs and Biologics Federal Register: December 22, 2000 (Volume 65, Number 247) FDA
- 3) 光石忠敬 学会誌公表義務付け制度の廃止理由について考える 臨床評価 2000; 27: 529-538

厚生労働科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)
平成 14 年度 分担研究報告書

e 添付文書 携帯電話 i モード版ハイライトの作成

主任研究者: 谷川原祐介 (慶應義塾大学病院薬剤部 教授)
研究協力者: 山崎 静香 (慶應義塾大学病院薬剤部)
椎名 宏吉 (慶應義塾大学病院薬剤部)

研究要旨

医療関係者にとって活用しやすい情報源としての添付文書情報体系の新たな構築を目指し、階層化添付文書情報(e添付文書)では、構造化した添付文書情報の最上位に、短時間で重要なポイントが把握できるようにハイライト情報を創設した。本研究では、今日の携帯電話や携帯情報端末(PDA: Personal Digital Assistance)の普及を考慮し、このハイライト情報を利用して、「i モード版ハイライト」の作成を試みた。

キーワード: 添付文書、e添付文書、ハイライト、iモード、携帯電話、携帯情報端末(PDA: Personal Digital Assistance)

A. 研究目的

携帯電話や携帯情報端末(PDA: Personal Digital Assistance)の普及は目覚ましく、内閣府が発表した2002年3月末時点での耐久消費財の保有状況によると、携帯電話の普及率は78.6%、年収550万円以上の世帯でほぼ9割となり所得による普及率は小さく、一世帯の平均保有台数は1.6台であった(表1)¹⁾。これは、2002年4月24日の日本経済新聞朝刊にも記事として掲載されている(図1)²⁾。また、内閣府経済社会総合研究所総括政策研究官須田和博氏は、携帯電話がパソコンよりも家庭へ普及しやすく、それだけにユニバーサルアクセスとしての機能を果たす可能性が高いと分析している(図2)³⁾。

本研究では、階層化添付文書情報(e添付文書)で構造化した添付文書情報の最上位に創設したハイライト情報を利用して、各種携帯電話、携帯情報端末で利用可能なホームページ「iモード版ハイライト」を作成することを目的とする。

調査項目	カラーテレビ		衛星放送受置装置	VTR	ビデオカメラ	デジタルカメラ	DVDプレーヤー	ステレオ	CDプレーヤー	パソコン	ファクシミリ	プッシュホン	携帯電話	
	29インチ以上	29インチ未満												
平成	1.3	99.3			63.7	14.9			61.2	26.8	11.6		34.5	
	2.3	99.4			66.8	15.6			59.3	34.3	10.6		39.6	
	3.3	99.3			71.5	23.7			57.9	41.0	11.5		47.2	
	4.3	99.0	30.5	89.1	16.2	63.8	26.0		61.0	47.5	12.2	5.5	47.5	
	5.3	99.1	33.6	88.7	21.3	75.1	25.6		61.3	54.3	11.9	6.7	53.2	
	6.3	99.0	38.0	87.3	26.6	72.5	29.9		60.1	53.8	13.9	7.6	56.5	
	7.3	98.9	37.9	86.9	27.6	73.7	31.3		57.7	55.9	15.6	10.0	58.3	
	8.3	99.1	39.2	87.0	30.1	73.8	32.3		58.2	56.8	17.3	12.9	60.9	
	9.3	99.2	43.1	86.4	32.6	75.7	33.6		56.3	57.9	22.1	17.5	62.4	
	10.3	99.2	45.7	85.4	34.7	76.8	35.0		55.2	59.9	25.2	22.2	73.7	
	11.3	98.9	48.0	83.9	36.6	77.8	36.3		54.6	60.1	29.5	26.4	74.8	
	12.3	99.0	49.0	84.3	38.9	78.4	37.9		55.5	61.8	38.6	32.9	75.4	
	13.3	99.2	50.9	83.5	39.2	79.3	36.8		52.9	62.1	50.1	35.5	77.2	
	14.3	99.3	51.3	83.4	39.0	79.6	37.2	22.7	19.3	54.9	60.5	57.2	39.3	93.5

表 1. 消費動向調査 平成 14 年普及率(3 月調査)より一部抜粋

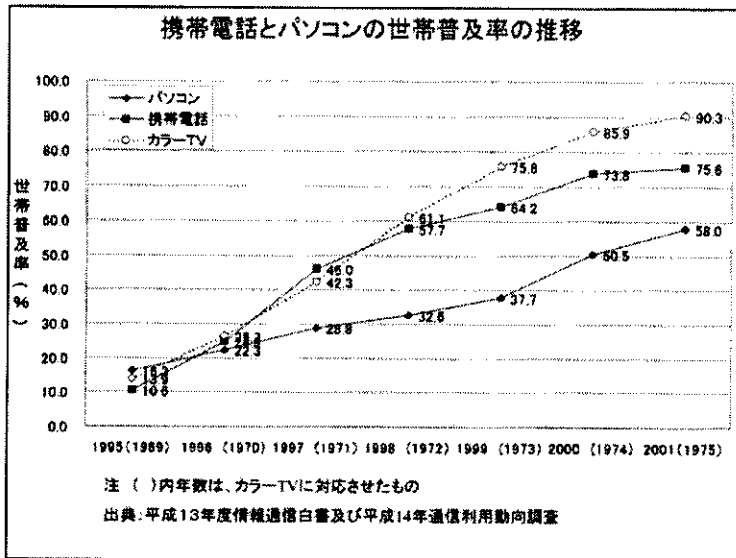


図 2. 携帯電話とパソコンの世帯普及率の推移

パソコンは六割、携帯電話は八割の世帯が保有。内閣府は三月末時点での耐久消費財の保有状況をまとめた。冷蔵庫や洗濯機などの家電製品の普及率が頭打ちとなる中で、情報技術(IT)製品が急速に家庭に浸透

世帯普及率
パソコン57%
携帯電話78%

3月末時点、所得での格差は拡大している。パソコン普及率は全世帯で五七・二%で一年前%。上昇幅も四割にとどまらず、所得による格差は拡大傾向にある。所得階級別では年収千二百万円以上の世帯で八四・四%の普及と、前年比六割上昇。一方、年収で五七・二%で一年前%。上昇幅も四割にとどまらず、所得による格差は拡大傾向にある。所得階級別では年収千二百万円以上の世帯で八四・四%の普及と、前年比六割上昇。一方、年収で五七・二%で一年前%。上昇幅も四割にとどまらず、所得による格差は拡大傾向にある。

つた携帯電話の普及率は七八・六%。年収五百五十万円以上の世帯ではほぼ九割となるなど、パソコンほど高くないこともあり、所得による普及率の格差は小さい。一世帯の平均保有台数は一・六台だった。

図 1. 日本経済新聞朝刊 2002 年 4 月 24 日

B. 研究方法

本研究を達成するために、以下の点について検討を行った。

- 1) 記述言語
- 2) 特殊文字の使用
- 3) サイト構成

また、記載内容に関しては、階層化添付文

書情報(e添付文書)改訂第2版(アクトス錠)のハイライト情報(画面1)を使用した。ただし、e添付文書情報では表形式で記載しているが、iモード版では、全てテキスト形式で表現することとした。

上記の点について検討し、「iモード版ハイライト」作成を試みた。

添付文書情報ハイライト																	
薬品	<p>次の患者には投与しないこと</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 心不全、心不全の既往歴 ② 重症ケトシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病 ③ 重度な肝機能障害 ④ 重度な腎機能障害 ⑤ 重症感染症、手術前後、重度な外傷 ⑥ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴 ⑦ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 																
効能・効果 用法・用量	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">用法</th> <th colspan="3">用量</th> </tr> <tr> <th>投与開始</th> <th>1日量</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">2型糖尿病 1日1回、朝食前又は朝食後服用</td> <td>男性</td> <td>15-30mg</td> <td>15-45mg 45mg</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>15mg</td> <td>15-45mg 45mg</td> </tr> </tbody> </table>	用法	用量			投与開始	1日量	上限	2型糖尿病 1日1回、朝食前又は朝食後服用	男性	15-30mg	15-45mg 45mg	女性	15mg	15-45mg 45mg	<p>【効能・効果】 ただし、下記のいずれかの状態で十分な効果が得られずインスリン併用療法が推奨される場合に限る</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 食事療法、運動療法のみ ② 食事療法、運動療法に加えスルホニルウレア併用 ③ 食事療法、運動療法に加えαグルコシダーゼ阻害剤を使用 <p>【用量】 ・年齢、症状により適宜増減 ・45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意</p>	
用法	用量																
	投与開始	1日量	上限														
2型糖尿病 1日1回、朝食前又は朝食後服用	男性	15-30mg	15-45mg 45mg														
	女性	15mg	15-45mg 45mg														
使用上の注意	<p>重大な副作用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心不全の増悪又は発症(循環血容量の増加による)と考えられる浮腫(7.6%、93/1,225例) ・AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸(0.1%未満) ・胆嚢小石(胆石)を併発する肝炎を含む肝炎(0.1%未満) <p>少なくとも投与開始後12ヶ月または17ヶ月に1回肝機能検査を実施し、以降も定期的に(3ヶ月ご1回程度)に肝機能検査を実施して、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状(0.1~5%未満) ・腎機能の再燃 <p>腫瘍の発生の副作用(5%以上)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・浮腫(7.6%) ・LOHの上昇(5.0%) <p>相互作用</p> <p><併用禁忌はありません></p>																
特殊な患者群への適用	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>高齢者</td> <td>1日15mgから投与を開始し、副作用に留意する</td> </tr> <tr> <td>妊婦</td> <td>禁忌</td> </tr> <tr> <td>授乳中</td> <td>授乳中止</td> </tr> <tr> <td>小児</td> <td>安全性は確立していません(使用経験がない)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>浮腫に留意し1日15mgから投与を開始する</td> </tr> <tr> <td>腎障害</td> <td>重度な場合は禁忌</td> </tr> <tr> <td>肝障害</td> <td>重度な場合は禁忌</td> </tr> </tbody> </table>			高齢者	1日15mgから投与を開始し、副作用に留意する	妊婦	禁忌	授乳中	授乳中止	小児	安全性は確立していません(使用経験がない)	女性	浮腫に留意し1日15mgから投与を開始する	腎障害	重度な場合は禁忌	肝障害	重度な場合は禁忌
高齢者	1日15mgから投与を開始し、副作用に留意する																
妊婦	禁忌																
授乳中	授乳中止																
小児	安全性は確立していません(使用経験がない)																
女性	浮腫に留意し1日15mgから投与を開始する																
腎障害	重度な場合は禁忌																
肝障害	重度な場合は禁忌																
<p>このハイライトには、アクトスの処方に必要な有効性・安全性情報の一部が記載されています。 処方の際には以下の添付文書情報本文を参照してください。</p>																	

画面1. ハイライト情報

項目や用語は簡潔にまとめ、30秒程度で要点を確認できるようにした添付文書情報の中の最重要事項。ホームページ上では、最上位に創設し、詳細情報をすぐに閲覧できるよう、添付文書本文へとリンクされている。

C. 研究結果

1. iモード版試作にあたっての検討

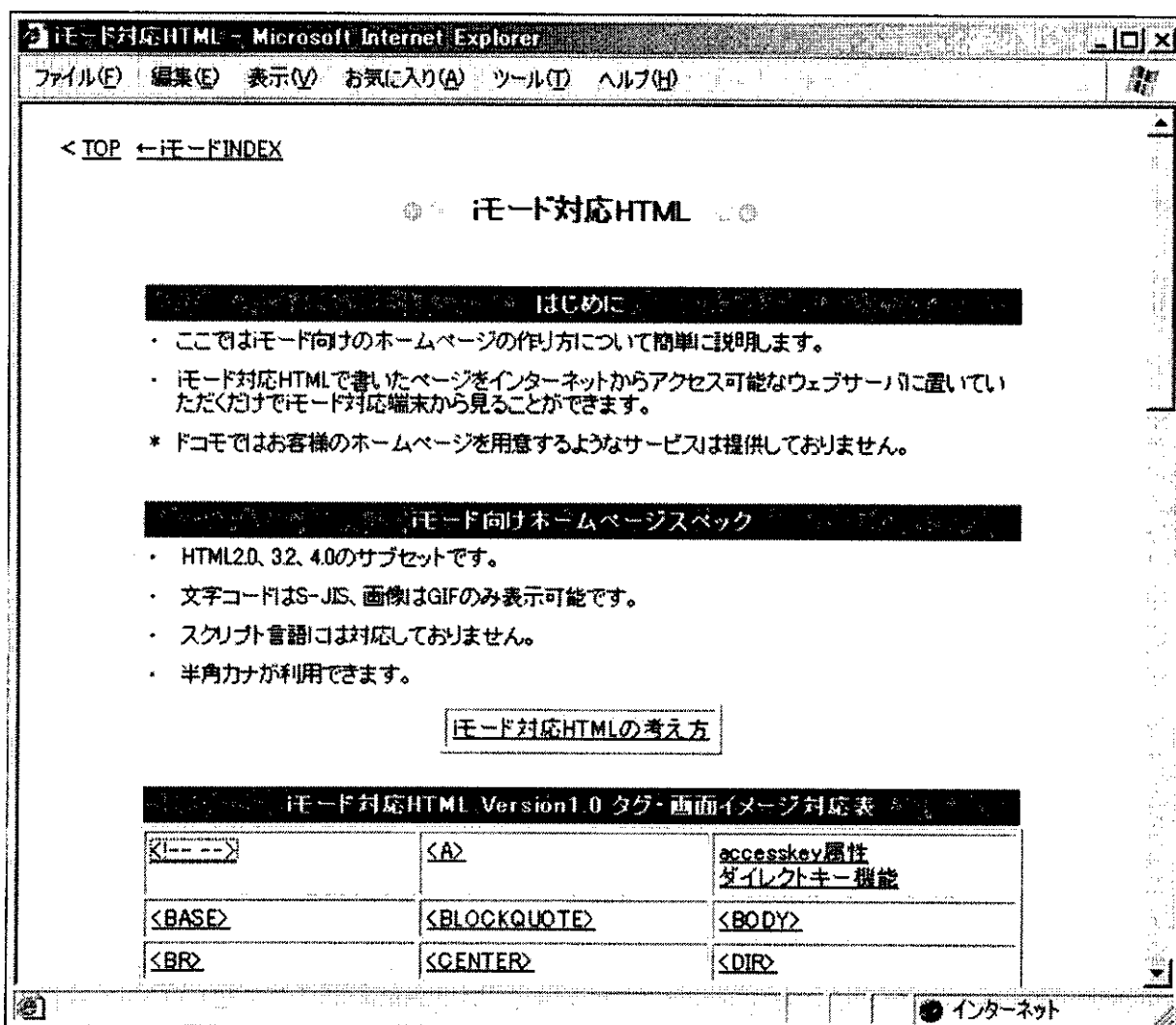
1) 記述言語

記述言語は C-HTML

(Compact-Hyper Text Markup Language)を基本に作成することとした。

C-HTMLは、携帯電話で閲覧するページ

用に必要なタグを抽出したサブセット版 HTML で、NTTドコモのホームページ (<http://www.nttdocomo.co.jp/mc-user/i/tag/>)で公開されている(画面2)。タグの詳細については、後に参考資料として添付する⁴⁾。



画面 2. NTT ドコモのホームページ

<http://www.nttdocomo.co.jp/mc-user/i/tag/>

C-HTMLの使用に際し、iモードの機種や携帯電話の種類による表示の相違についても検討を行った。

①iモードの機種による表示の相違

後に添付した参考資料に示すように、iモードは機種によって使用できるタグが異なる。そこで、現在普及している携帯電話を考慮し、

C-HTMLバージョン1.0または2.0を基本に作成することとした。

②携帯電話の種類による表示の相違

C-HTMLはiモード用の言語で、J-スカイ(J-phone)やEZ web (au)でも独自にタグを抽出した言語を使用している。

J-スカイ(J-phone)は、基本的にiモード同様、HTMLを携帯電話用に限定し絵文字などを加えた言語を使用しているためiモードとの互換性は良く、ほぼ支障なくC-HTMLで作成したホームページの閲覧が可能である。

EZ web (au)は、HDML(またはWML)に加えて現在XHTMLも採用したため、HTML形式のファイルも閲覧することが可能となった。今までは、基本的にHTML言語とは異なるHDML(またはWML)のみが使用されていたため、ファイル形式をWebサーバに認識させる設定が必要であり、一般的なブラウザ、iモードやJ-スカイなどの携帯電話との互換性が良くなかった。現在はデザインのずれなどはあるものの、HTML言語で作成したiモード用のホームページをある程度閲覧することが可能である(写真1,2)。

上記より、C-HTMLバージョン1.0または2.0で作成すれば、携帯電話の機種や種類により多少の支障はあるものの、閲覧可能と考えた。



写真1. iモード (NTTドコモ)

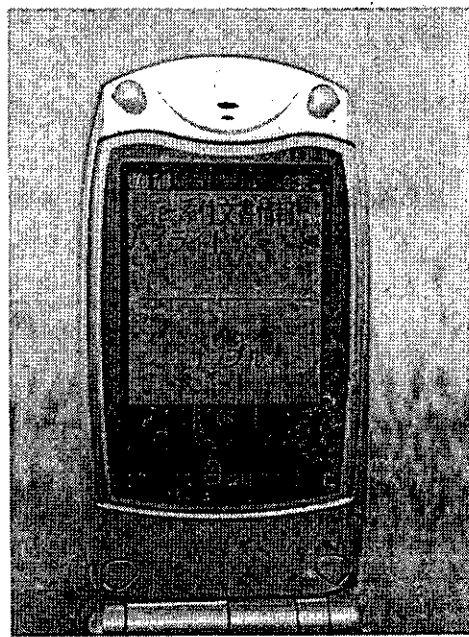
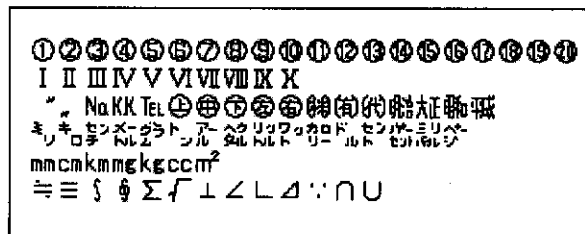


写真2. EZ web (au)

2) 特殊文字の使用

各種携帯電話で使用される絵文字などは、携帯電話間でも異なり、かつ Internet Explorer などの一般的なブラウザや携帯情報端末では、別途文字登録をしないと表示できないため使用しないこととした。



また、PC98 系機種依存文字(図 3)もサポートしていない i モードの機種があるために使用を避けた。

図 3. PC98 系機種依存文字例

タグや使用文字を限定することにより、i モード以外の携帯電話や携帯情報端末(写真 3,4)、Internet Explorer(画面 3)などの一般的なブラウザで閲覧しても支障のないよう考慮した。



写真 3. Palm OS

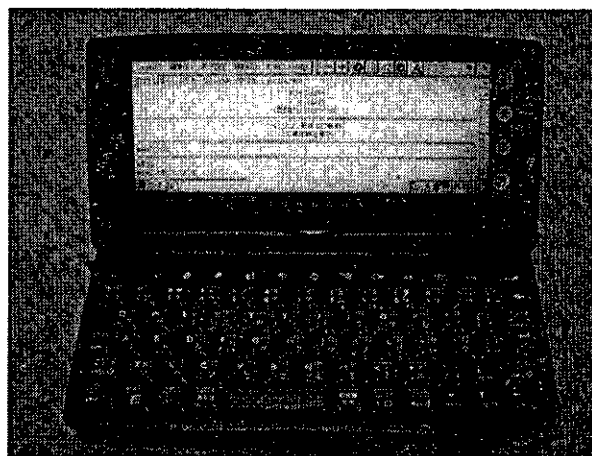
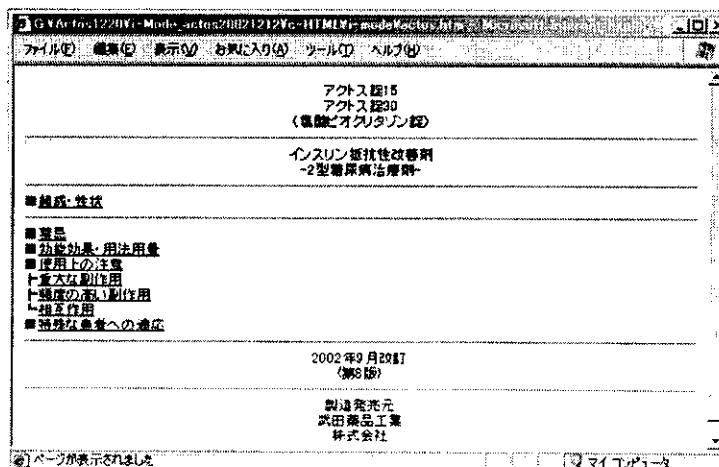


写真 4. Windows CE



画面3 Internet Explorer

3) サイト構成

サイト構成には、2つの方法が考えられる。

まずひとつは、1薬剤2階層とする方法である。ハイライト情報の各項目を階層化することにより、各ページの容量が小さくなるため、表示速度が速いことが利点である。欠点は、ダウンロードして閲覧する場合には、全てのページをダウンロードしなければならないことである。

もうひとつの方法は、1薬剤1階層(1ページ)で作成する方法である。この場合、情報は1ページに全て表記し、各項目は同ページ内の該当場所にリンクするよう設定する。利点は、1ページダウンロードすれば全てを閲覧できることである。また、ホームページの管理も楽である。欠点は1ページの容量が大きくなるため、表示速度が遅くなることである。

前述の2つの方法で作成したサンプルを実際に携帯電話で使用して比較すると、見た目や使用勝手に大きな違いはなかったが、現在の通信機能に対し1薬剤1階層(1ページ)では1ページの容量が大きい。各方法で作成したページの容量は、1薬剤2階層とすると1ページあたり1または2KBで全体では9KB、1薬剤1階層(1ページ)とすると7KBとなった(表2)。NTTドコモのホームページによると、全機種共通の画面を作成する目安は、1画面5KB以下で2KB以下を推奨している(表3)。したがって、現在の携帯電話の通信機能を考慮し、1薬剤2階層で作成したサンプルを後に紹介する。

今後、携帯電話での通信機能が向上し、大容量データが容易に閲覧出来るようになれば、1薬剤1階層(1ページ)での作成も可能と思われる。

表2. 各方法で作成したページの容量

	1ページあたりの容量	総容量
1薬剤2階層	1または2KB	9KB
1薬剤1階層(1ページ)	7KB	

表3. 全機種共通の画面を作成する目安・基準

テキスト表示 横全角8文字(半角時は16文字)×縦6行
イメージ画像 基本的にモノクロ2階調で5KB以内のGIFファイル
1画面の容量 1画面は5KB未満を厳守,2KB以内を推奨 (画像が入る場合は画像ファイルの容量も含む)

iモード対応HTMLの考え(<http://www.nttdocomo.co.jp/mc-user/i/tag/s4.html>)より抜粋