

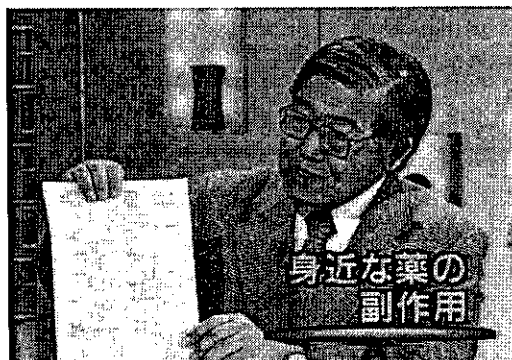
NHK「クローズアップ現代」にて、階層化医薬品情報「e添付文書」が紹介されました。



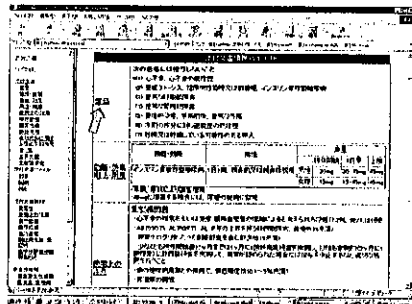
クローズアップ現代
「薬の副作用を防げ」～被害の実態は～

放送局：NHK総合、NHK衛星第一
放映日：2003年6月12日（木）
時間：19：30～（NHK総合）
23：45～（衛星第一）

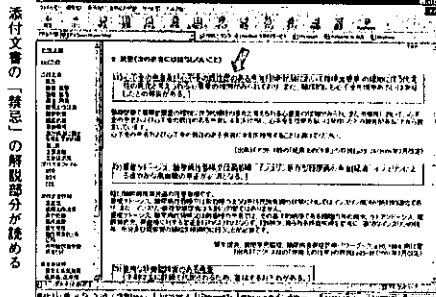
番組は、「薬の副作用を防げ～被害の実態は～」と題してステューブンス・ジョンソン症候群が取り上げられました。その中で、医薬品情報提供の新たな取り組みとして、慶應義塾大学病院 谷川原祐介薬剤部長より階層化医薬品情報「e添付文書」が紹介されました。



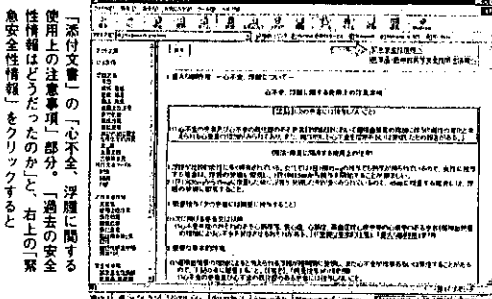
e添付文書イメージ図



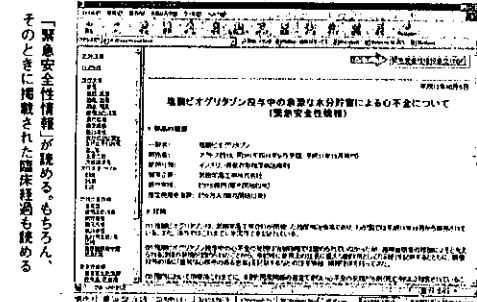
一目で分かる「ハイライト」、矢印の指す「禁忌」の詳細を知りたいとクリックすると



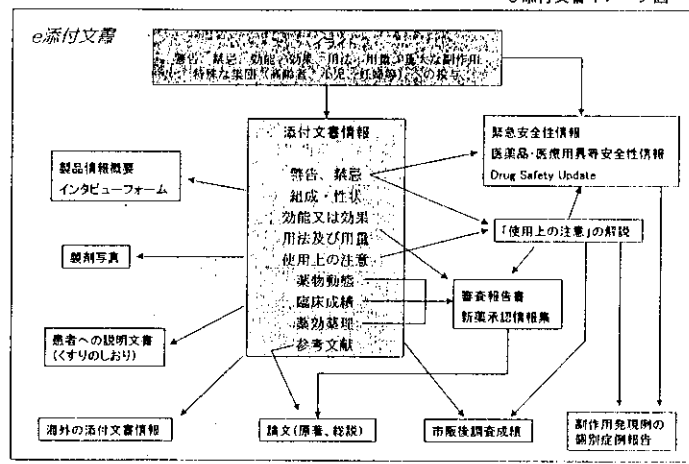
添付文書の「禁忌」の解説部分が読める



「添付文書」の「心不全、浮腫に関する使用上の注意事項」部分。「過去の安全性情報はどうだったのか」と、右上の「緊急安全性情報」をクリックすると

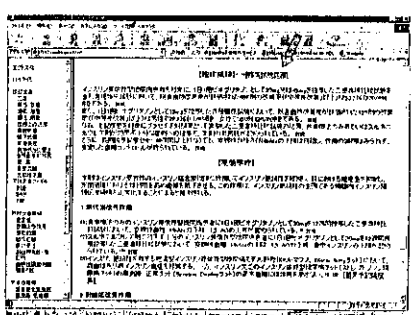


「緊急安全性情報」が読める。もちろん、そのときに掲載された臨床試験も読める

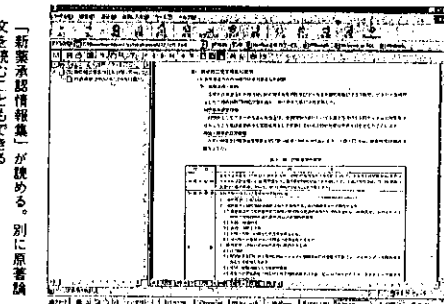


各添付文書イメージ図、矢印は、e添付文書の情報のリンクを解説したものである。 谷川原・薬大附属薬剤科 日成

e添付文書を使ってみる



「添付文書」の「臨床成績」部分。「もっと詳しい内容を知りたい」と、臨床試験詳細をクリックすると



「新薬承認情報集」が読める。別に原薬論文を読むこともできる

必ず注意しなければならぬが、医学・薬学上の根拠が明確に提示されていれば、より強固にインプットでき、臨床の様々な局面に遭遇して正しい判断を適用して、より詳しい内容がほしいというニーズと、より短時間でポイントを探りたいというニーズとの相反する両方のニーズを満たすには、医療従事者個々の要求に応じた柔軟に対応できるような情報を提供することが外に手がない。つまり重要情報と詳細情報のメリハリをつけるだけで対応できない。紙媒体を相対する形で、1冊を緊便して電子媒体を活用すればニーズに答えられると考えた。そのことを目に見えない形にしたのが、「e添付文書」というわけである。ネットワーカーの到来を見越して、今後の研究方針、表現方法や記述内容をさらに精進したいと思っ

いと考えている。「e添付文書」は、一品目（Oメカ）パイプと目録的なポリアドムだが、現在の「1冊本物」ではなく、ネットワーカーの到来を見越して、今後の研究方針、表現方法や記述内容をさらに精進したいと思っ



月水金 発行
薬事日報社

東京本社 〒101-8648
東京都千代田区神田和泉町1
☎ (03) 3862-2141
FAX (03) 5821-8757
大阪支社 〒541-0045
大阪府中央区道修町2-1-10
☎ (06) 6203-4191
FAX (06) 6233-3681
購読料 半年17,640円
(税込) 1年32,340円

「e・添付文書」イメージ案

谷川原慶大病院薬剤部長が作成

新しい添付文書に関する厚生労働省研究班長で慶應義塾大学病院の谷川原祐介薬剤部長は、「e・添付文書」イメージ案を作成した。これはインターネット上で閲覧する添付文書で、一目で重要な情報が分かるようにする一方、使用上の注意の設定根拠など知りた情報は原著論文にまで、マウスをクリックするだけで遡って調べることができ

るよう工夫されている。現在の添付文書では、スペースの制約から使用上の注意の根拠情報などが不足し、医療関係者からは同種同効薬の選択など臨床での使いづらさが指摘されている。それを谷川原氏はITを使った添付文書により解消し、相反する、分かりやすさと詳しさを両立した添付文書案を研究班で検討していきたいと考えた。

「e・添付文書」イメージ案は、基本的には昨年六月に同省医薬局の提案した、①重要情報を一目で分かるように記述した「ハイライト」②医薬品の有効性、安全性の基本的な情報を記述した、いわゆる「添付文書」③安全性、有効性に関するデータの試験方法などデータの詳細を記述する「添付文書詳細」④個々の症例や診療科によっては

特に必要な情報——という階層化案に沿って作成されている。

「ハイライト」は、禁忌や重大な副作用などからなり「一分程度で読める内容」(谷川原氏)。一方、禁忌の内容をクリックすると、パソコンの画面には、添付文書の本文が映し出される。さらにクリックすると、その解説。本文中の「腎不全」といった用語をクリックすると、その解説が現れ、その解説の基になったデータ、原著論文にまで遡って調べられるというハイパーテキスト方式になっている。

そのほか、承認の根拠になった臨床試験成績、「薬のしおり」での解説、画像による薬の形状説明、米国の添付文書などをクリック一つで参照できる。

谷川原氏は、「重要事項の根拠となる薬効薬理、臨床成績、副作用症例、体内薬物動態、相互作用などの情報を充実させ、併せて有機的に関連づけることにより、使用上の注意の根拠が理解しやすくなる」としている。医薬局は、他の研究班の検討結果も踏まえ、添付文書の記載要領を見直す方針である。

慶応大病院
谷川原部長

電子化添付文書のサンプルを紹介

慶応大病院の谷川原祐介薬剤部長は6日、都内で開かれた日本医薬情報センター主催の講演会で、厚生科学研究の研究班が作成した「e添付文書」（電子化添付文書）のサンプルを紹介した。必要な情報を短時間的に確に把握できるよう、これまで公開されている医薬品情報をインターネット上で統合し、再構築している。

厚生労働省医薬局は医療用医薬品の情報提供方法を改善するため、2001年度の厚生科学研究（医薬安全総合研究事業）で3つの研究班を設置。昨秋から調査研究を進めてきた。谷川原氏は3つの研究班のうちのひとつ「添付文書等による医薬品情報提供のあり方に関する調査研究」で主任研究者。添付文書を中心に医療関係者にとって使いやすい医薬品情報提供のあり方を検討している。谷川原氏は講演会で「添付文書情報は質量ともに増加している。医療現場で個々の要求にこたえるには関連情報を含めて全体を統合、再構築する必要がある」と強調、そのうえで研究班が作成した「e添付文書」のサンプルを紹介した。「e添付文書」は「添付文書」、「使用上の注意」、「製品概要」、「インタビューフォーム」、「審査報告書」など、これまで公表されている医薬品情報を統合し、インターネット上で再構築している。「禁忌」、「警告」、「使用上の注意」など重要情報は「ハイライト」として上位に置き、ポイントを簡潔に表記。短時間でも把握できるようにした。そのうえで、さらに詳細な情報が必要な場合は、要求内容に応じて適切なリンクが可能になるよう体系化されている。



月刊 発行
薬事日報社
 東京本社 〒101-8648
 東京都千代田区神田和泉町1
 ☎ (03) 3862-2141
 FAX (03) 5821-8757
 大阪支社 〒541-0045
 大阪市中央区道修町2-1-10
 ☎ (06) 6203-4191
 FAX (06) 6233-3681
 購読料 半年17,640円
 (税込) 1年32,340円

情報不足や根拠不明瞭な例も

添付文書の問題点を指摘

記載内容の「指針」作成へ

厚生省研究班

医療用医薬品の新しい添付文書情報の方向性を探っている厚生労働省の研究班（主任研究者・谷川原祐介慶応大学病院薬剤部長）は、平成十三年度分報告書をまとめた。添付文書中の相互作用や薬効薬理などの事項で、情報が不足していたり根拠が不明確であったりと、臨床で使いづらい添付文書があると指摘した。研究班は今後、記載内容の指針を作成する。これは「添付文書等による医療用医薬品に関する情報の提供のあり方に関する研究」。厚生労働省医薬局は、今後の添付文書見直しに反映させる研究の一つと捉えている。

研究班では添付文書中の「真菌剤のイトラコナゾール情報の記述と、その根拠などを調べた。指摘された主な問題点は次の通り。【相互作用】研究班は抗

記述を研究班は、事実と記述が「乖離した状況にある」と指摘した。H₂プロロカールのシメチンは、「併用注意」の記載に多くの薬剤を挙げた上で「これら医薬品の血中濃度を高めることが報告されている」とされている点に注目。原著論文50編を調べたところ、日本の常用量400mg（一日）を大きく上回る平均1200mg投与された結果だった。研究班は「体内動態変動が単に起こったとすだけの情報は、臨床上の利用価値が乏しい」と指摘した。そのほか、他の薬剤にも

見られる「用量を減量するなど慎重に投与」といった記述について、「どの程度を目安として減量すればよいか、指標の片鱗も記述されていない」と問題視した。【薬効薬理】研究班は「分

「特殊な集団」研究班は、「肝臓に関する注意喚起」の記載について調査した結果、代謝に重要な役割を果たすチトクロームP450（CYP）の記載は、一六薬効大分類で一割に満たないことを指摘した。研究班は、「CYPの情報

添付文書の情報不足や根拠不足などの問題点を指摘したが、医療従事者のニーズを満たし、読みやすくするには紙媒体による添付文書では「限界がある」と指摘。電子化した添付文書情報「e添付文書」を提案した（詳細は本紙四月八日号）インターネット上で閲覧するもので、禁忌や重大な副作用など重要事項を一分程度で理解できる「ハイライト」、現行の添付文書の内容、根拠データなど情報を構造化し、必要に応じてマウスをクリックすれば、原著論文など詳細なデータに遡れるようにしているのが特徴。「胃不全」をクリアすると、解説が現れ、根拠の試験データまで調べられる仕組みだ。

世界同時開発製品に 警鐘

谷川原 慶大病院 薬部部長 が指摘

国内データ少なく 安全性確認が困難

慶応大学病院薬部部長の谷川原祐介氏は二十一日、医薬品企業法務研究会月例会で講演し、①世界同時開発・販売品は、国内の治験データが少ないため安全性の確認ができず、国際協調のもとで早急な対策が必要である②「新薬承認情報集」は公開の遅延もさることながら、過度に情報がマスキングされ、資料として使用に耐えない③各種販売中止・回収情報に根拠データが開示されず、結論だけしか示されていない④など、情報開示の面で具体事例を挙げて改善を求めた。また谷川原氏が主任研究員となっている厚生科学研究「添付文書等による医療用医薬品に関する情報提供のあり方」では、製薬二社の協力を得てe・添付文書の試作を進めており、このうち「アクトス」(武田薬品)の実例が紹介された。

世界同時開発事例では「イレッサ」が取り上げられた。国内の治験症例は二五六例と乏しく、肺障害は五例であった。七月十六日に発売以来、最初の緊急安全性情報が出されたのが十月十五日、十一月二十五日

時点では一万七五〇〇件の処方中、肺障害が二九一件、死亡者は八一人に及んでいる。従来のような欧米先行承認型であれば、国内発売前に認型であれば、国内発売前に対策を講じることができ、治験症例が薬効を中

e・添付文書の実例も紹介

谷川原氏は添付文書問題にも言及。自主的販売中止情報の中には「併用禁忌が守られていない」「不適切に高用量から開始された」などの記載が見られ、①これは明らかに処方医が添付文書の記載から逸脱している事例だとみられる②しかし添付文書に書きさえすればこと足れりとする考え方は、企業責任を回避するだけ

発経緯、安全性、毒性、薬理、体内動態、臨床試験成績などの一部または全部がマスキングされており、使用に耐えない②従来の学術誌への投稿義務化の方がまだよかった」と、開示が大きく後退している現状を厳しく指摘した。

再評価結果に伴う当該メーカー情報や、セリバスタチンの自主的販売中止情報などにも言及し、「製造・販売中止や回収など、結論しか示されておらず、医師・薬剤師らが判断するため根拠をたどることができない。これまで服用してきた患者に説明のしようがない」と、「説明責任」が果たされていない状況を詳細に示した。

心としたデータで、対策は困難だったと指摘。国際協調のもとで、対策を講じる必要があり、谷川原氏が推進役となっているICH「市販後早期の安全対策に関するガイドライン」(V3)の協議などを活用し

けでなく、有用な薬剤を市場から脱落させることにもつながる」とした。

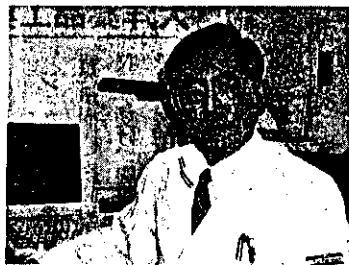
現行の添付文書は、平成九年に記載要領の大改定が行われたものの、医療現場からすれば、「これを読んでも処方行為に反映させたいという気にならない内容」とも指摘、これも結論だけのため、薬剤知識の向上につ

ながらないという。谷川原氏らのe・添付文書の試みは、こうした観点から医療側のニーズに沿って構築するもので、アクトスでは関係者に高い評価を受けたとしている。情報が構造化してあるため、根拠情報にリンクすることで原著論文にたどりつくことができ、また緊急安全性情報はハイライトで常に警告を発しており、うっかり忘れることもないと強調した。

「ファーマコビジランス」と「e添付文書」 医薬品の市販後安全対策の両輪

▷上

慶應義塾大学医学部教授・同大病院薬剤部長の谷川原祐介氏は、現在、医薬品市販後(安全性・有効性・適正使用)対策に関わる「ファーマコビジランス」(Pharmacovigilance)と、階層化された医薬品情報を電子媒体で提供する「e添付文書」の、二つの取り組みを精力的に進めている。前者はICH(国際医薬品規制 Harmonization)において検討が進められており、ICH6(11月大阪)でのステップ2合意に向けて奮闘中である。後者は厚生労働科学研究所により、2001年度から02年度にかけて研究され、近々、最終報告書がまとまる方向にある。両者は市販後安全対策の両輪であるという。日本における医薬品市販後体制を大きく再編成しなければならない。その道筋が見えてきた、と谷川原教授は言う。



慶應義塾大学医学部
谷川原祐介教授に聞く

谷川原教授は今年はじめの医薬品企業法務研究会月例会で、「イレッサ」の市販後安全対策や、多くの新薬について「新薬承認情報集」の過度なマスキング、根拠が開示されない販売中止・回収など、数々の事例を挙げて、医薬品企業側の市販後医薬品情報提

日本で特に重要な「ファーマコビジランス」

インに盛り込まれる概要である。

供の姿勢に対して警鐘を鳴らした。情報伝達の遅れ、データ・マスキング、根拠情報の不足は、医薬品情報的高度化・多様化の中で一向に改善の気配がないばかりか、新薬承認情報集においては、過度のマスキングにより旧来の文献掲載義務化時代から後退している。その印象すら与えている。

★フェーズIIまで承認・発売

こうした企業発の医薬品情報のあり方を問う前に、いままぜ市販後安全対策・情報提供体制を組み直さなければならぬのか、をまず理解する必要がある。イレッサのような抗がん剤は、日本の承認制度では、重要である、という。それは、現状では新薬開発のかなりの部分において、海外で治験が先行し、国内ではブリッジング試験によって承認を取得するケースが常態化しつつある。多くの場合、ブリッジング試験は用量設定試験であり、設定された用量が日本人において本当に安全かつ有効であるかの検証試験は市販前には実施されない。国内ではフェーズIIレベルのデータで承認され発売されるという現状がある。フェーズIIIデータは海外にあるもの、やはり日本人および日本の医療環境下での臨床成績が重要である。それが市販後に委ねられるので、実効性が伴いかつ科学的なファーマコビジランスの確立が従来に増して必要ということである。

★承認時における宿題事項の洗い出し、市販後プロトコル立案、結果公表

そのひとつは、承認・発売時点までに、「宿題」を全て洗い出す。例えば、治験で兆候は見られても確定できなかったもの、治験では見出せなかったが、薬物の性格上あるいは前臨床成績から、QT延長・発癌性等安全性が懸念される場合などが該当する。高齢者、妊産婦、小児、併用薬、肝障害・腎障害との関係等々、治験では投与経験がないあるいは症例数が少ないケースも該当する。

次に、こうして洗い出された宿題事項をどういう手法・プランによって実施するか、のプロトコルを承認・発売前に製薬企業と規制当局間で合意する。さら

こうした企業発の医薬品情報、見まぜ市販後安全対策・情報提供体制を組み直さなければならぬのか、をまず理解する必要がある。イレッサのような抗がん剤は、日本の承認制度では、重要である、という。それは、現状では新薬開発のかなりの部分において、海外で治験が先行し、国内ではブリッジング試験によって承認を取得するケースが常態化しつつある。多くの場合、ブリッジング試験は用量設定試験であり、設定された用量が日本人において本当に安全かつ有効であるかの検証試験は市販前には実施されない。国内ではフェーズIIレベルのデータで承認され発売されるという現状がある。フェーズIIIデータは海外にあるもの、やはり日本人および日本の医療環境下での臨床成績が重要である。それが市販後に委ねられるので、実効性が伴いかつ科学的なファーマコビジランスの確立が従来に増して必要ということである。

★承認時における宿題事項の洗い出し、市販後プロトコル立案、結果公表

そのひとつは、承認・発売時点までに、「宿題」を全て洗い出す。例えば、治験で兆候は見られても確定できなかったもの、治験では見出せなかったが、薬物の性格上あるいは前臨床成績から、QT延長・発癌性等安全性が懸念される場合などが該当する。高齢者、妊産婦、小児、併用薬、肝障害・腎障害との関係等々、治験では投与経験がないあるいは症例数が少ないケースも該当する。

次に、こうして洗い出された宿題事項をどういう手法・プランによって実施するか、のプロトコルを承認・発売前に製薬企業と規制当局間で合意する。さら



慶應義塾大学医学部 谷川原祐介教授に聞く

「ファーマコビジュランス」と「e添付文書」 医薬品の市販後安全対策の両輪

▽下

市販前までに「宿題」を全て洗い出し、調査・試験プロトコルが立案され、実施後の試験成績が公開される、この基本骨格が、ICHにおいて合意の方向にあるという。こうして、創薬段階、非臨床試験、臨床試験と蓄積されてきたデータベースは、市販後のデータと結びつき、徐々に質・量を強化して、確かな根拠あるデータベースへと成長する。そして、それらのデータが添付文書情報の根拠となる。医師・薬剤師への医薬品情報伝達をより確実にするには、添付文書情報を階層構造化し、重要事項と詳細情報のメリハリをつけ、必要な時いつでも基本情報から根拠情報まで適度的にたどれる仕組みが不可欠であり、それが「e添付文書」なのである。

方法を樹立していかなくてはならないのである。

★重要情報から「根拠」にたどり着く仕組み

既に紹介しているように、厚生労働科学研究「添付文書等による医療用医薬品に関する情報の提供の在り方に関する研究」2001年度報告書では、糖尿病薬「アクトス錠」を題材に「e添付文書のCD-ROM版が試作され、発表された。一般的な公開情報のみに基づいて試作したものであり、情報量の多さから「アクトス」に白羽の矢を立てたと言った。構案作業は慶大病院薬剤部が独自に行っていた。添付文書記載様式は数年前に改訂され、以前より

医薬品企業側の負担は従来より多少大きくなるかもしれない。しかし、分子標的薬のように十分に機序が解明されていない新しいタイプの薬剤の出現は、潜在する安全性の問題を市販後に探っていくかねばならない作業につながる。まさに市販後において、適正使用

「e添付文書」による効果的な医薬品情報伝達

原教授は期待しているのである。

も医療側にとって読みやすく理解されやすい工夫が施されたと言われているが、実は「e添付文書」書き込みでさえおけば製薬企業の責任は果たしたという色合いが強い。重要情報を医療従事者へ間違いなく伝達しようという努力に欠けるからいがある。そこで、階層構造化した「e添付文書」では冒頭に「ハイライト」として、警告、層構造化された「e添付文書」を作成、発表される方向にある。カテゴリーの違いで情報の組み立て方に多少工夫が必要だが、13品目を試作してみた印象では、今後の「e添付文書」構築に当たって、ほぼどんな薬剤にも当然

いけるように階層化し、最終的には根拠となった原著論文、市販後調査成績、副作用症例報告などにたどり着けるようになっている。この根拠情報が「e添付文書」に限らず、現在の医薬品企業から発せられる様々な情報の中でほとんど見えてこないという。理路を示して説明されると、頭に入りやすいし、次のステップが見えてくるが、注意・警告・禁忌だけの結論のみ示されては患者への説明にも支障を来すし、知識の発展性もない。02年度は12社の協力を得て、様々なカテゴリーの医薬品、13品目にわたって階層構造化された「e添付文書」を配信することである。ネット上で配信することであると強調する。それよりも前に、医薬品企業自身が情報管理をシステム化していかない問題も指摘している。研究所臨床試験などであるが、ようやくそのことが近い将来実現する、と谷川

いはめられるひな形になる。最終的には根拠となった原著論文、市販後調査成績、副作用症例報告などにたどり着けるようになっている。この根拠情報が「e添付文書」に限らず、現在の医薬品企業から発せられる様々な情報の中でほとんど見えてこないという。理路を示して説明されると、頭に入りやすいし、次のステップが見えてくるが、注意・警告・禁忌だけの結論のみ示されては患者への説明にも支障を来すし、知識の発展性もない。02年度は12社の協力を得て、様々なカテゴリーの医薬品、13品目にわたって階層構造化された「e添付文書」を配信することである。ネット上で配信することであると強調する。それよりも前に、医薬品企業自身が情報管理をシステム化していかない問題も指摘している。研究所臨床試験などであるが、ようやくそのことが近い将来実現する、と谷川

20021018

本研究報告書には下記の CD-ROM が添付されています。

- e 添付文書(階層化添付文書情報) 2002 年度版 CD 1
- e 添付文書(階層化添付文書情報) 2002 年度版 CD 2