

国民向け医薬品情報提供の在り方について**

久保 鈴子*

医薬品研究 Vol. 36, No. 2 別刷 (2005年)

財団法人 日本公定書協会

国民向け医薬品情報提供の在り方について**

久保 鈴子*

患者の視点に立った国民向け医薬品情報提供の在り方について、特に本稿では、厚生労働科学研究班で検討した医療用医薬品を対象とした患者向け説明文書について説明します。

1. 医薬品総合情報ネットワーク (Fig.1)

平成13年9月に、「医薬品情報提供の在り方に関する懇談会(医情懇)」の報告の中で医薬品総合情報ネットワーク構想が示されました。この中で患者、国民向けの情報を配信することが提言されましたが、これは患者と医療従事者が情報を共有することによって、患者参加型の医療を目指そうとするものと考えます。

患者参加型の医療を実現するためには、患者と医療従事者が同じイメージでコミュニケーションをとることができること、更に、患者が自ら副作用を早期発見する役割を担えること、このような環境が整うことが重要と考えます。

そのために私たち医療従事者が果たすべき役割は何でしょうか。私は、厚生労働科学研究として平成12年度から「患者・国民の視点に立った医薬品情報の在り方」について研究する機会を頂きました。平成12年度は患者に解りやすい情報提供をする上での基盤となる患者用語集の構想¹⁾を、平成13年度は多剤併用時の安全対策への貢献を目指して、患者の訴えに基づく多剤併用時における重篤度を加味した副作用早期発見支援システム構想²⁾を報告しました。平成14年度は医療情報に関する患者のニーズ及び理解度を調査³⁾し、平成15年度は患者向け説明文書様式案を報告⁴⁾しました。

2. 患者用語集

患者と医療従事者が同じイメージでコミュニケーションを図るために重要なのは言葉です。特に副作用の初期症状を訴える患者の言葉を医療従事者が察知できなければ重篤な副作用を見逃すという事態が生じる可能性があります。従来医療従事者は、患者や国民の訴えを頭の中で医療用語に置き換えて対応することが多く、そのために十分なコミュニケーションが取れていない状況がありました。そこで、その解決のためには双方の共通用語が必要と考え、副作用用語を患者が発する自覚症状用語に置き換えた辞書すなわち患者用語集(仮称)の作成を考えました(Table 1)。

患者用語集作成方法は、まず医療用添付文書と医薬品服薬指導情報集(以下、情報集)を利用し、副作用用語と自覚症状用語を関連付ける作業を行いました。副作用用語は、医薬品医療機器総合機構の現医薬品医療機器情報提供ホームページの添付文書データを利用し、自覚症状用語は情報集の患者表現例データを利用しました。情報集は以前厚生科学研究の成果物として作成され、現在は日本薬剤師研修センターで編集しているもので、副作用に対応する患者の表現例が多く収載されているのが特徴です。

現在この患者用語集は、臨床医、臨床現場の薬剤師及び言語の専門家の協力を得て、関連付けられた自覚症状用語が、患者が理解しやすい用語として適切であるかどうかを見直す作業を行っています。

患者用語集の構成は、1つの副作用用語について、同義語、類義語、解説、自覚症状用語及びその発生部位から成ります。この患者用語集は、患者・国民向けの様々な情報提供書が作成される際に活用され

* 財団法人日本薬剤師研修センター 東京都港区虎ノ門1-2-20 虎ノ門19MTビル3階 (〒105-0001)

** 当協会主催の医薬品の安全性に関する諸問題(平成16年9月17日:東京, 9月22日:大阪)における講演による。

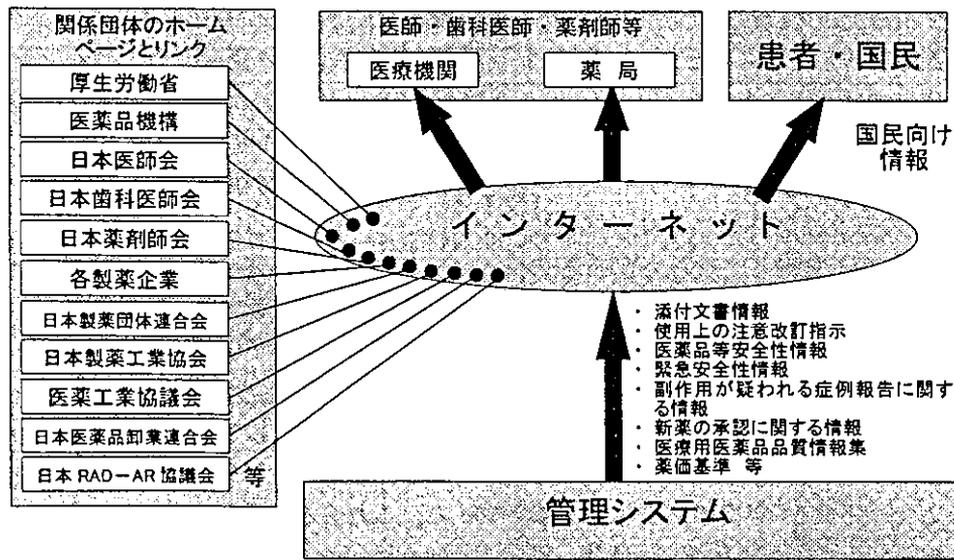


Fig. 1 「医薬品総合情報ネットワーク」
(医薬品情報提供のあり方に関する懇談会最終報告：平成 13 年 9 月)

Table 1 患者用語集(仮称)の作成

背景
患者・国民の表現を医療従事者は頭で医療用語に置き換えて(翻訳して)対応→コミュニケーション不良→双方の共通用語が必要
方法
①添付文書と医薬品服薬指導情報集を利用して副作用用語と自覚症状用語を関連づけ((株)インタージョイン)
②臨床医, 薬剤師, 言語専門家による自覚症状用語の適切性について確認作業

ることを目標としています。これから説明する患者向け説明文書にも、この用語集を活用しています。

3. 患者向け説明文書提供の意義 (Fig. 2)

近年、患者・国民の周辺は医薬品情報があふれており、多くのことを自由に入手できるようになりました。一方で、知る権利の下、自己決定と自己責任が課せられるようになり、患者・国民を混乱と不安に陥らせているのが現状ではないかと思えます。患者・国民に自己決定と自己責任を求める場合、拠り所としてもらえるような信頼性の高い情報を提供しておく必要があります。それは医療従事者の役割で

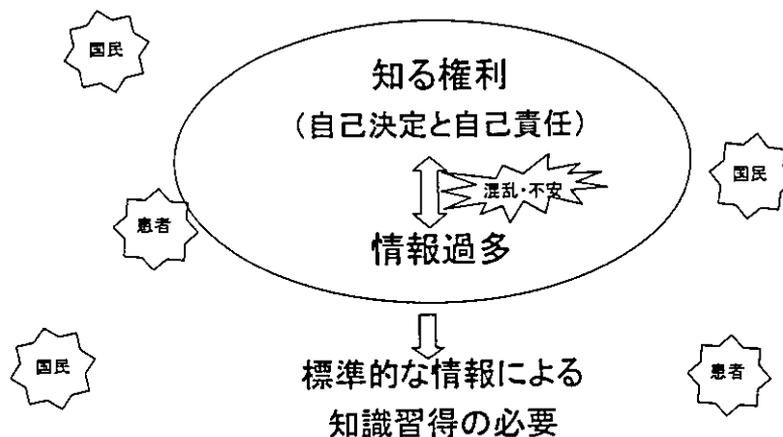


Fig. 2 患者向け説明文書提供の意義

あろうと考えます。研究班では、患者・国民に知って欲しい知識を習得してもらうための、標準的な情報としての患者向け説明文書を検討しました。

3.1 Web版患者向け説明文書

説明文書は、ITの普及や諸外国における情報提供方法を参考にWeb版を検討しました。Web版の利点は、かなりの量の情報を提供することができることです(Table 2)。しかし、多すぎる情報は、患者・国民に正確に伝わるか、逆に混乱を招くことにならないか、などの疑問が生じます。どの程度の情報量を患者は求め、その理解度はどうかを知ることが大切です。そこで、平成14年度の調査結果を参考にしました。結論としてはかなり詳しい情報、例えば有効性情報では、疾患名、作用部位、薬理作用の解説、対象となる症状がどのように変化するか、使用目的、使用期間、この6つの要素をこの順番の文書で書かれていることが好ましいと考えていることが分かりました。

私は昭和60年から病棟での服薬指導を始めましたが、その頃は患者さんに疾患名と、対象となる症状がどう変化するか、この程度で良いといわれたので、時代と共に患者のニーズが高くなっていることが判ります。

理解度については、新聞の一般紙に載っている医療関連記事や薬のしおりに記載されている文章について、比較的やさしい文章から少し難しい文章まで取り揃え、全体の意味が分かるかという調査をしたところ、文章の中に意味が分からない単語が多少あるものの、全体としての文章は90%以上の人が理

解していることが分かりました。これらの結果から、Web版患者向け説明文書ではかなりの情報を提供して良いと判断しました。

3.2 患者向け説明文書各国ガイドライン比較 (Table 3)

日本における患者向け説明文書を検討するに当たり、海外での患者向け説明文書ガイドライン、具体的にはアメリカのFDAから出されているMedication Guide、EUの欧州医薬品庁から出されているpackage leaflet、そしてオーストラリアのCMI (Consumer Medicine Information) について調査しました。これらを比較しますと、対象となる医薬品は、Medication Guideではすべての医薬品が対象ではなく、FDAが重要と考える医薬品について各製薬企業が作成し、患者に提供することを義務付けています。EUではすべての医薬品が対象となっています。オーストラリアでは医薬品が分類されており、その中で被処方せん薬であって薬剤師における専門的なアドバイスが必要な薬を対象に義務付けています。

提供方法は、アメリカとオーストラリアの場合は医療従事者が患者に渡すことを原則とし、EUの場合はすべて製品の箱に入れることになっています。いずれにしても必ず患者さんの手元に渡すことを義務付けています。一方でその情報はインターネットでも見ることができるようになっています。

フォーマットについては、英語での記載、文字の大きさなどかなり詳細に規定されています。ここで共通していることは、専門家向けの情報と内容が一致すること、その内容を患者が理解できる言葉で記載することを強く求めていることです。この点が重要です。

記載項目についてはほぼ同じです。

これらの情報の信頼性については、アメリカのMedication GuideにはFDAが承認しているものであることが記載されます。オーストラリアでは一般の人の90%以上が必要な情報がどこにあるかを探し出せ、更にそのうちの90%以上が指示通りに行動できるまで改善を重ねられているので非常に信頼性が高いと思います。EUでもオーストラリアの検証方法に準拠した形で行われているようです。

Table 2 Web版：患者向け説明文書

● 利点
かなりの量の情報を提供可能
● 患者のニーズと理解度(平成14年度報告より)
ニーズ：詳しい情報が好ましいと考えている
例(有効性情報)：「疾患名」「作用部位」「薬理作用の解説」「対象となる症状がどう変化するか」「使用目的」「使用期間」
理解度：一般新聞の医療関連記事、「くすりのしおり」に記載されている文章を、単語の意味がわからない場合もあるものの、内容は90%以上の人が理解している

Table 3 患者向け説明文書各国ガイドライン比較

	米国	EU	豪
法的規制について(患者用添付文書の位置づけ) 法規・ガイドライン名等	1998年12月 Medication Guide 最終ルール(99年6月発効)策定 今後認可するものから適用(他の規制により経口避妊薬等は書面により情報提供されている。) 現在民間が作成する患者用添付文書は、認可した効能等をまとめたもの、実態調査を実施。	1992年3月指令 92/27/EEC により医療用医薬品の患者用添付文書作成義務づけ(1993年1月発効)。 これに基づき EU(EC)諸国は患者用添付文書の基準を作成・実施する。 詳細事項については、1998年9月にガイドライン制定	CMI(Consumer Medicine Information)は、製造業者が用意するもので、TGA(Therapeutic Goods Administration)が評価・規制するものではない。しかしTGAは、CMIがPI(Product Information : TGA承認の処方情報)と合致するものであり、販売を促進するようなものであってはならない、としている。 処方医薬品のCMIは Therapeutic Goods Regulationsの Schedule 12を、薬剤師のみ販売の医薬品は Schedule 13に述べられている情報を含まなくてはならない。
対象医薬品(群)	1. 患者用文書により重篤な有害作用を防止できるもの 2.(有用性と比べて)重篤な危険性があり、危険性に関する情報を知ることによって患者自身の使用または継続の決定に影響するもの 3. 健康のために重要であり、薬の効果を発揮するために、使用に対する患者の支持が重要なもの	全ての品目で、指定項目の全項目は外箱にかかれていない限り外箱の中に User package leaflet が必要	Schedule 8(リスクが非常に高く製造、供給、使用等が制限されている薬、身体的肉体的に依存性のある薬など)、schedule 4(処方箋薬)、schedule 3(非処方箋薬だが、薬剤師による専門的なアドバイスの必要な薬)に分類される医薬品
提供方法	製造業者は下記のいずれかの方法で患者に必ず提供されるようにする。 販売業者・包装業者・調剤者に 1) 十分な量の Medication Guide を配布する。 2) Medication Guide を作成する手段(コンピュータファイル等)を提供する。	製品の箱中に挿入含有量、剤型ごとに別の文書を作成する 処方薬については製品外箱と別に配布しても可能(常に新版が供給できるようにする)。 医療従事者により投与されるものは、医家向け情報の部分が切り離せるように点線の下部に記載。	殆どのCMIは薬剤師が使用している調剤ソフトウェアにより入手可能である。更に最近では、医師が使用している処方ソフトウェアでも利用可能である。医薬品のパッケージに同封されている場合もあり、また印刷されたものを薬剤師が手渡す場合もある。

3.3 患者向け説明文書様式案

患者向け説明文書で重要なことは、記載された内容が患者・国民にとって読みやすく、そしてその医薬品を使用する全期間にわたって自身が何をすべきかが理解される文書となっていることです。そのた

めに研究班では、記載すべき項目として何が必要か、その順序はどうか、記載内容の範囲と使用する用語はどの程度を適当とするか、などについて重点的に検討しました。実際例として Table 4 に上げた患者向け説明文書を参考にしました。そして A から I

Table 3 Continued

	米国	EU	豪
フォーマット等	英語で記載 わかりやすい言葉 販売促進的でない 科学的に正しい 専門家向けと内容的に一致 (内容が)明確・包括的 文字 10 ポイント以上 読みやすく・明確	販売される国の公用語で記載する 文字 8 ポイント以上 背景と対照して読みやすい色 長い文・多句を避ける 点字の奨励 用紙は A4/ A5, 用紙の重さ SPC(製品概要)の内容と一致するが平易に記載する 専門用語使用後は説明する 見出しには番号をつけ, 目立たせる	PI(処方情報)と内容的に一致したものである。 販売促進的でない。 正確で, 最新の情報で消費者に理解しやすいもの。 必要な情報が容易に見つけられるように見出しが明確である。 指示が簡潔でわかりやすい。
記載項目	"Medication Guide" (1)商品名(一般名) (2)"What is the most important information I should know about X?" (3)"What is X?" (4)"Who should not take X?" (5)"How should I take X?" (6)"What should I avoid while taking X?" (7)"What are the possible or reasonably likely side effects of X?" (8)安全で効果的な使用のための一般的な情報 (9)必要に応じて見出しを追加 "This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration."	(処方薬) "Read all of this leaflet carefully before you start taking /using this medicine" (その他) "Read all of this leaflet carefully because it contains important information for you" . . . In this leaflet(目次) (1) What X is and what it is used for (2) Before you take/use X (3) How to take/ use X (4) Possible side effects (5) Storing X • The active substance is . . . • Other ingredients . . . Marketing authorization holder 'ABC Ltd. at address. . .' Manufacturer: 'DEF Ltd. at address.'	Consumer Medicine Information • the name of medicine(医薬品の名称) (1)What is in this leaflet (2)What X is used for (3)Before you take X When you must not take it Before you start to take it Taking other medicines (4)How to take X (のみ忘れ, 過量投与時の対応も含む) (5)While you are taking X (6)Side effects (7)After using X (保管, 廃棄) (8)Product description(外観, 成分, 製薬企業名)
その他	医師は特定の患者に対し提供しないよう指示できるが、調剤者は患者の求めがあれば提供しなければならない	読みやすさの試験法についても例示	一般人の 90%以上が、必要な情報がどこにあるかを探せ、そのうちの 90%以上が、指示通りに行動できるまで、改善が重ねられた ⁵⁾

までの 9 つの項目をこの順番で作成することに決定しました (Table 5)。説明文書に記載する内容は海外のガイドラインと同様、専門家向け情報すなわち添付文書情報に一致させることを原則としました。

3.3.1 A. 名称に関すること (Table 6)

名称に関しては、商品名、含有量、成分名の項目を記載します。商品名は添付文書記載の名称を使用し、欧文スペルは商品名、成分名両方とも入れます

Table 4 参考にした患者向け説明文書

ピオグリタゾン ● 医薬品服薬指導情報集 ● くすりのしおり ● USP-DI ● Med Master ● FDA Consumer Information ● Consumer Medicine Information (CMI) ● Package Leaflet ノルバデックス ● Medication Guide

Table 6 A 名称に関すること

● 商品名 添付文書に記載通りの名称 欧文スペルも入れる ● 含有量 ● 成分名 欧文スペルも入れる(有効成分に関する理化学的知見の一般名スペル) 例：パナルジン錠 Panaldine tablet 1錠中 100mg 塩酸チクロピジン ticlopidine hydrochloride

Table 5 患者向け説明文書様式案

<div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 2px; display: inline-block;">説明文書の作成日(更新日)</div>
A. 名称に関すること <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 2px; display: inline-block; margin-left: 20px;">説明文書を利用するに当たっての注意書</div>
B. 効能・効果に関すること
C. 使用前の注意に関すること
D. 使用方法に関すること
E. 使用中の注意に関すること
F. 副作用に関すること
G. 保存方法に関すること
H. 当該医薬品の概要に関すること
I. その他

が、成分名では添付文書の理化学的知見の一般名のスペルを使用します。

現在3品目試作していますが、ここではパナルジン®を例(2004年3月時点での添付文書情報を参考に試作)にあげながら説明します。

3.3.2 B. 効能・効果に関すること (Table 7)

効能・効果については、タイトルは「この薬の効能は？」とし、それがどの薬効群に属するか、効き目に関しての説明、使用意義に関してという3つの事項を記載します。内容は平成14年度に調査した結果を踏まえ、詳しく説明することにしました。病

Table 7 B 効能・効果に関すること

この薬の効能は？ ● どのグループに属するか(薬効群) ● 効き目に関して 対象となる疾患名+作用部位+平易な薬理作用の解説+対象となる疾患がどう変化するか *効能・効果に記載されている病名を患者に理解できる用語で入れる ● 使用意義に関して 使用目的(自己判断で飲まなくなった場合の危険性も含めて)+使用期間(使用用途や期間が決められている場合は明記)
例：パナルジン錠 Panaldine tablet この薬の効能は？ ● この薬は、血小板凝集抑制薬と呼ばれるグループに属する薬です。 ● この薬は、血管内で血小板がくっつきやすくなっている状態を改善し、血液をさらさらにして血液が固まるのを予防します。 次のような病気と診断された人に処方されます。 ・血管の手術を受けた人や血液透析を受けている人 ・慢性動脈閉塞症 ・脳梗塞 など ● この薬は、自分の判断で勝手に飲むことを止めると、病気が悪化したり、再発することがあります。指示通りに飲み続けることが重要です。

名を患者が理解できる用語で入れることにしました。ただし、病名を理解できるようにかみ砕き過ぎると逆に医療用語そのものの意味からはずれてしまう場合がありますので、その場合はそのまま医療用語を使って解説を付けることにしたいと考えています。先ほどの患者用語集の解説とリンクさせておければよいと考えています。

3.3.3 C. 使用前の注意に関すること (Table 8)

使用前の注意に関するタイトルは「この薬を使う前に、貴方が確認すべきことは？」とし、更に「この薬をのむ(使う)前に、重要なことがあります。」と記載して患者・国民を対象医薬品を使用する前に、医療従事者に告げるべきことや車の運転等への影響を理解してもらうようにしました。まず、「次のような人は、この薬をのみ始める前にそのことを医師又は薬剤師に告げて下さい。」の項で、警告、禁忌、

原則禁忌、慎重投与にあげられているすべての項目を記載することにしました。

次に相互作用に関する事項ですが、この内容については、添付文書に書かれている医薬品すべてを記載するとむしろ分かりにくくなるを考え、臨床上併用される可能性の高い医薬品に絞って、一般名を入れることにしました。Web上で、一般名にカーソルを合わせると、対応する商品名が表示されるようなデザインをイメージしています。

そして必ず「この他にも注意を要する医薬品があります。他の薬を飲まなければならない場合も必ず医師又は薬剤師に相談して下さい。」という一言を入れて注意を促すことにしました。

更に、車の運転及び高所作業や高度機械操作への影響を必須記載事項とし、添付文書に記載されていない場合も「影響なし」と入れて患者・国民が事前

Table 8 C 使用前の注意に関すること

この薬を使う前に、貴方が確認すべきことは？

この薬をのむ(使う)前に、重要なことがあります。

- 次のような人は、この薬をのみ始める前にそのことを医師または薬剤師に告げて下さい。

警告、禁忌、原則禁忌、慎重投与にあげられている事項をいれる。(優先順位：警告>禁忌>原則禁忌>慎重投与)

- 次の薬を含む医薬品とこの薬を同時にのんだ場合、この薬の作用を強めたり弱めたりします。のまなければならない場合は、医師や薬剤師に相談して下さい。

*相互作用については、臨床上併用される可能性の高い医薬品(一般名で名称のみ)

この他にも注意を要する医薬品があります。他の薬をのみなければならない場合も必ず医師または薬剤師に相談して下さい

- 車の運転及び高所作業や高度機械操作への影響(必須記載事項とする。添付文書に記載されていない場合も「影響なし」の旨を入れる)

例：パナルジン錠 Panaldine tablet

この薬を使う前に、貴方が確認すべきことは？

この薬を飲む前に、重要なことがあります。

- 次のような人は、この薬を飲み始める前にそのことを医師または薬剤師に告げて下さい。

・現在出血しているまたは出血しやすい体質の人 ・現在肝臓に障害がある、または過去にその治療を受けたことがある人 ・現在血液中の白血球が少なくなっている、または過去にその治療を受けたことがある人 ・過去に塩酸チクロピジンで白血球が少なくなったことがある人 ・過去に塩酸チクロピジンで過敏な反応を経験したことがある人 ・月経期間中の人 ・妊娠中またはその可能性がある人 ・現在授乳している人 ・歯科など出血を伴う治療を受けているまたはその予定の人

- 次の薬を含む医薬品とこの薬を同時に飲んだ場合、この薬の作用を強めたり弱めたりします。飲まなければならない場合は、医師や薬剤師に相談して下さい。

・バルビツール酸誘導体 ・テオフィリン ・フェニトイン ・アスピリン ・イコサペント酸エチル
・イブプロフェン ・ジクロフェナク ・インドメタシン

この他にも注意を要する医薬品があります。他の薬を飲まなければならない場合も必ず医師または薬剤師に相談して下さい。

- 車の運転及び高所作業や高度機械操作への影響

・この薬は、車の運転及び高所作業や高度機械操作への影響を与えません。

に分かるようにしました。

3.3.4 D. 使用方法に関すること (Table 9)

使用方法に関しては「この薬の使い方は？」がタイトルです。ここでは内服薬を対象とした記載要領ですので、飲む錠数、1回の使用量、1日に飲む回数そして何で飲むのか、そしてその他特徴的なこと、例えば「この薬は長く口の中に含んでいると苦味が

残ることがあります」や「原則として小児には使用しません」等を記載します。更に飲み忘れた時、過量に使用した時の対応についても載せます。飲み忘れた場合と過量使用時の対応は情報集に比較的詳しく書かれていますので参照にして欲しいと考えています。

Table 9 D 使用方法に関すること

この薬の使い方は？

- のむ錠数

1回の使用量(1日の使用量)

▼年齢、適応症による違いがある場合は、それぞれについて記載

- 1日にのむ回数

回数と時間を併せて入れる。

▼年齢、適応症による違いがある場合は、それぞれについて記載

- 何でのむか

(通常パターン)コップ一杯の水または白湯でのみまます。他にのんでいる薬がある場合は、まとめて一緒にコップ一杯の水または白湯でのみまます。

特殊なのみ方、外用薬は医薬品個別により入れる。

- その他、特徴的なこと(例：この薬は長く口の中に含んでいると、苦みが残ることがあります。この薬は、原則として小児には使用しません。など)

- 忘れた場合の対応

医薬品服薬指導情報集を参照

- 過量使用時の対応(添付文書の過量投与の項を反映させ、記載方法は服薬指導情報集参照)

- ・ 2～3回分をのんだ場合

- ・ それ以上をのんでしまった場合

例：パナルジン錠 Panaldine tablet

この薬の使い方は？

- のむ錠数

この薬は、1回1錠～2錠(1日2錠～6錠)をのむように医師が決めます。

病気によってのむ錠数が異なります。決められた錠数をのむことが重要です。

- 1日にのむ回数

この薬は、通常1日2回～3回、朝・夕や朝・昼・夕の食後30分以内のむように指示されます。

- 何でのむか

コップ一杯の水または白湯でのみまます。他にのんでいる薬がある場合は、まとめて一緒にコップ一杯の水または白湯でのみまます。

- この薬は長く口の中に含んでいると、苦みが残ることがあります。

- この薬は、原則として小児には使用しません。

- 忘れた場合の対応

気が付いたらすぐにのんでください。のみ忘れに気づいた時間が、次ののむ時間に近い場合は、1回分を抜いて、次から規則的にのんでください。2回分を一度にのまないでください。

1～2回のみ忘れても、病状に大きく影響することはありません。

- 過量使用時の対応

- ・ 2～3回分をのんだ場合

特別変わったことが感じられないなら、心配ありません。しかし、不安ならば医師に相談してください。

- ・ それ以上をのんでしまった場合

なるべく早く医師に相談してください。

Table 10 E 使用中の注意に関すること

この薬を使用中に気をつけなければならないことは？

(重要な基本的注意の項を反映させる：この項に記載がないものでも患者の日常生活上重要な注意事項がある場合は記載)

- 定期検査(肝機能や造血系、血中濃度などを必要とする医薬品についてはその説明)
- 日常生活上の注意
運動、食事(飲食物との相互作用がある場合も含めて)、嗜好品(アルコール、煙草等)、旅行時、緊急時、等の注意事項

例：パナルジン錠 Panaldine tablet

この薬を使用中に気をつけなければならないことは？

- この薬を飲み始めてから2ヶ月以内に、ごくまれですが重い副作用が起こることが知られています。最初の2ヶ月間は、2週間毎に血液検査を行いながら観察しますので、医師が指示した受診日を守って下さい。
- 出血した場合、止まりにくくなっています。怪我をしないように注意してください。万一出血が長引く場合や怪我の範囲が大きい場合は、直ちに近くの病院を受診してください。
- 歯の治療など、他の医師を受診する場合、必ずこの薬を飲んでいることを医師に伝えてください。
- 風邪などで他の薬を購入する場合は、必ずこの薬を飲んでいることを薬局の薬剤師に伝えてください。
- この薬を飲んでいる間に不安に感じることがあったら、医師または薬剤師に相談してください。

3.3.5 E. 使用中の注意に関すること

(Table 10)

使用中の注意に関するタイトルは「この薬を使用中に気をつけなければならないことは」とし、重要な基本的注意の項を反映させることにしました。基本的注意の項に記載がないものでも、患者の日常生活上重要な注意事項があるものもありますので、その場合はその注意事項を記載することにしました。

特に、定期的に検査をしながら有効性と安全性を観察すべき薬に関しては必須事項としてこの項に記載し、患者・国民にその重要性を理解してもらうことを考えました。例としてあげたパナルジンの場合は、「投与開始後2ヵ月間は、定期的に血液検査を行う必要があるの」という文言が添付文書にありますので、「薬を飲み始めてから2ヵ月以内に、ごくまれですが重い副作用が起こることが知られています。」という言葉から始めています。

3.3.6 F. 副作用に関すること

副作用に関することを Table 11 に示します。今回の患者向け説明文書で最も検討を重ねた部分です。副作用の早期発見には患者の訴えが貴重な情報源となります。患者がこの項によって対象医薬品の副作用がどの様な自覚症状として現れるのかを知り、万一疑わしいと感じたあとにどうすればよいかを理解できることを目標に検討しました。自覚症状用語を

Table 11 F 副作用に関すること

この薬を使用中に、以下のような自覚症状に気がついたら副作用の可能性がります。それぞれの指示に従ってください。

- 次のような症状を自覚したら直ちに受診して下さい。

重大な副作用にあげられている副作用
副作用別、部位別の2つの表を作成

- 次のような症状を自覚したらなるべく早く受診して下さい。

「その他の副作用」中、「頻度 0.1~5%未満」にあげられている副作用(検査用語標記のものは除く)

部位別の表のみ

使用し、表形式で記載することにしました。タイトルは「この薬を使用中に以下のような自覚症状に気がついたら副作用の可能性がります。それぞれの指示に従ってください」としました。そして「次のような症状を自覚したら直ちに受診して下さい」と「次のような症状を自覚したらなるべく早く受診して下さい」という二つのカテゴリーに分けました。

「次のような症状を自覚したら直ちに受診して下さい」では重大な副作用に挙げられている副作用が対象です。この項には副作用別と部位別の二つの表を作成しました (Table 12)。副作用別の表の形式

Table 12 F 副作用に関すること（パナルジンの例-その1）

- 次のような症状を自覚したら直ちに受診して下さい。

副作用別：副作用ごとに自覚症状を記載しました

血栓性血小板減少性紫斑病	青あざ、歯ぐきの出血、鼻血、皮下出血、発熱
無顆粒球症	のどの痛み、発熱
重篤な肝障害	吐き気・嘔吐、皮膚や白目が黄色くなる、食欲がない、からだがだるい、意識障害、羽ばたくような手のふるえ
汎血球減少症	動悸、息切れ、歯ぐきの出血、階段や坂を上る時の動悸や息切れ、鼻血、あおあざができる(押しても色が消えない)、出血が止まりにくい、めまい
汎血球減少症	出血しやすい、歯茎の出血、鼻血、青あざができる、動悸、息切れ、耳鳴り、めまい
赤芽球癆	動悸、息切れ、からだがだるい、めまい
血小板減少症	出血しやすい、歯茎の出血、鼻血、青あざができる
消化管出血	腹痛、血便
脳出血	頭痛、吐き気、嘔吐、片麻痺、意識障害、昏睡、喋りにくい、手足の麻痺、しびれ
中毒性表皮壊死症	広い範囲の紅斑・水疱、痛みのある赤い肌、全身のだるさ、関節痛
皮膚粘膜眼症候群	発熱、食欲不振、全身倦怠感、中央に浮腫をともなった紅斑、まぶたや眼の充血、ひどい口内炎
多形滲出性紅斑	関節が痛くなる、関節が痛くなる、発熱、発疹やみずぶくれができる
紅皮症	皮膚が紅くなる、皮膚がボロボロはがれ落ちる、発熱、体がだるい、食欲不振
消化性潰瘍	吐き気、胃痛、腹痛、黒色便
急性腎不全	尿の量が減る、尿がでない、体がむくむ、頭痛
間質性肺炎	から咳がでる、息が苦しい、発熱、頭痛
SLE様症状	関節の痛み、発熱、全身倦怠感、顔に蝶型の紅斑

部位別：副作用の症状を、現れる体の部位別に記載しました

全身	からだがだるい、発熱、食欲がない、体がむくむ、片側の麻痺、昏睡、出血が止まりにくい、しびれ
頭部	頭痛、意識障害、めまい
顔面	鼻血、顔に蝶型の紅斑
耳	耳鳴り
眼	皮膚や白目が黄色くなる、まぶたや眼の充血
口や喉	吐き気、嘔吐、のどの痛み、歯ぐきの出血、喋りにくい、ひどい口内炎
手足	関節の痛み、羽ばたくような手のふるえ、手足の麻痺
胸部	動悸、息切れ、階段や坂を上る時の動悸や息切れ、から咳がでる、息が苦しい
腹部	腹痛
皮膚	皮膚や白目が黄色くなる、皮膚が紅くなる、皮膚がボロボロはがれ落ちる、発疹やみずぶくれができる、広い範囲の紅斑・水疱、痛みのある赤い肌、中央に浮腫をともなった紅斑、あおあざができる(押しても色が消えない)
尿	尿の量が減る、尿がでない
便	血便、黒色便

は、一般用医薬品の副作用の表現と同じです。部位別の表を加えた理由は、まず患者は自覚症状を感じた場合、現れた症状の部位を伴って、例えば「頭が痛い」とか「胸が苦しい」などと訴えることが私の経験上多かったからです。どちらの表からでも重大な副作用を早期に発見できるようにと考えて2つの表を作成することにしました。

「次のような症状を自覚したらなるべく早く受診して下さい」は、その他の副作用中の頻度0.1から5%未満に挙げられている副作用を対象に部位別の表を作成しました。ただし検査用語表記のもの、副作用が重大な副作用に挙げられている場合は重複を避けるために除くことにしました (Table 13)。

この副作用に対応する自覚症状用語は、先ほどの患者用語集を利用しています。

3.3.7 G. 保存方法に関すること

保存方法に関しては Table 14 のとおりです。「薬の保管方法は？」という項目の他に「薬が残ってしまったら？」という項目も加えることにしました。以前から残薬に関する取り組みは始まっています。環境面への影響なども考えますと、自宅管理をする患者へこそ廃棄方法に関する情報が重要と考えます。

Table 13 F 副作用に関すること
(パナルジンの例・その2)

- 次のような症状を自覚したらなるべく早く受診して下さい。

胸部	むかむかする
皮膚	発疹、皮膚の吹出もの、かゆみ、蕁麻疹

3.3.8 H. 当該医薬品の概要に関すること

(Table 15)

医薬品の概要に関しては、「このくすりの形は？」として直径、重さ、厚さを記載し、剤型、色調、識別コードが分かる写真を載せ、「この薬に含まれているのは？」として、有効成分とすべての添加物を記載することにしました。

3.3.9 I. その他

必須記載事項として薬価と問い合わせ先を載せることにしました (Table 16)。薬価は、患者は医療費に関心が高くなったことと今後一般名処方が増えることも想定されますので、患者による医薬品の選択を支援する上で役立つと考え、記載することにしました。

Table 14 G 保存方法に関すること

この薬の保管方法は？

医薬品服薬指導情報集参照

旅行など2日以上外出時に特に注意すべき事項があれば入れる。

薬が残ってしまったら？

医薬品個別の廃棄方法があれば優先

一般的例：

- この薬が余った場合は、燃えるゴミとして処分してください。
ただし、多く余った場合は、薬局へ届けて処分してもらってください。
- 余った場合でも、絶対他の人に渡してはいけません。

例：パナルジン錠 Panaldine tablet

この薬の保管方法は？

- この薬は包装されたままではもちろん、包装から出した場合でも湿度と温度の上昇しない部屋の引き出しか薬箱のなかに保存しておけば大丈夫です。直射日光が当たらないように注意して下さい。
- 子供の手の届かないところに保管してください。

薬が残ってしまったら？

- この薬が余った場合は、燃えるゴミとして処分してください。
ただし、多く余った場合は、薬局へ届けて処分してもらってください。
- 余った場合でも、絶対他の人に渡してはいけません。

Table 15 H その医薬品の概要に関すること

この薬の形は？

- 外観 直径、厚さ、重さを入れる
剤形写真（剤形、色調、識別コードが判るような写真）

この薬に含まれているのは？

- 有効成分：
- 添加物：

例：パナルジン錠 Panaldine tablet

この薬の形は？

- 外観 直径：8.3mm 厚さ：4.6mm 重さ：約 208mg



この薬に含まれているのは？

- 有効成分：塩酸チクロピジン
- 添加物：乳糖，トウモロコシデンプン，カルメロース，ポリビニルアルコール(部分けん化物)，硬化油，ショ糖脂肪酸エステル，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，マクロゴール 6000，タルク，ジメチルポリシロキサン，二酸化ケイ素

Table 16 I その他

この薬の薬価は？

この薬についてのお問い合わせ先は？

- 販売会社
- お客様相談室の電話番号：

例：パナルジン錠 Panaldine tablet

この薬の薬価は？

薬価：1錠 75.90円

この薬についてのお問い合わせ先は？

- 販売会社 第一製薬株式会社
- お客様相談室の電話番号：03(3561)1243

Table 5 にあげています「説明文書の作成日」は、いつ頃の情報であるかを確認できます。更新されない説明文書は患者・国民の信頼も得られないと考えます。提供者は常に最新情報を提供する努力を要することになります。「注意書き」では、「この説明文書を参考にする場合には以下のことにご注意ください」から始めて Table 17 のような文言を考えました。最終的には患者・国民に医療従事者を活用して欲しいとの願いを込めているつもりです。当然のことですが、説明文書によって医薬品の知識を向上させた患者・国民からの相談を受ける医療従事者は、より知識を深めておかなければならないことになり

Pharmaceutical Regulatory Science Vol. 36 No. 2 (2005)

Table 17 注意書き

この説明文書を参考にする場合は、以下のことにご注意ください。

この説明文書は、この薬に関する全ての情報を記載しているものではありません。

この薬を使用する人に、知っていて欲しいことを簡潔に記載しています。

この説明文書より更に詳しい情報を欲しい方は、医師または薬剤師に聞いてください。

全ての薬は、良い面(病気を治癒する)と悪い面(副作用)を持っています。指示通り使用している間に不安になったり、疑問が出てきた場合は、医師または薬剤師に相談してください。

ます。

4. まとめ

医療の最終受益者は患者です。患者の安全確保のために医療従事者が努力と工夫を重ねることはいうまでもないことですが、より高い安全を得るには、患者もある役割を果たす必要があります。そのための一つのツールとして今回説明した患者向け説明文書を検討しました。知っておいて欲しい内容を分かりやすい言葉で書かれた患者向けの説明文書を用意することによって、医療従事者と患者が良好なコミュニケーションの下に、正しい薬物療法を遂行する

方向へ向かうことができれば更に質の高い医療が形成されるのではないかと考えています。

文 献

- 1) 内山 充：患者向け副作用用語の標準化手法に関する研究, 厚生省平成12年度厚生科学特別研究 (2001).
- 2) 久保鈴子：患者による副作用早期発見のための適切な情報の収集及び提供の在り方に関する研究, 厚生省平成13年度医薬安全総合研究 (2002).
- 3) 久保鈴子：医薬品の分類に応じた医薬品情報の国民的視点に立った提供方法等に関する研究, 厚生労働省平成14年度医薬安全総合研究 (2003).
- 4) 久保鈴子：患者及び国民に理解される副作用等医薬品情報内容の構築と医薬品適正使用への患者参加推進に関する研究, 厚生労働省平成15年度医薬品等医療技術リスク評価研究 (2004).
- 5) Pharmavision Vol.8 No.1 January, 36-42 (2004).

医薬品情報学

Japanese Journal of Drug Informatics

Vol.5 No.3

OCTOBER 2003

別刷

Support System for Early Detection of Adverse Effects through Subjective Complaints

Suzuko Kubo^{1*}, Minoru Kajita²⁾, Shogo Tokuyama³⁾, Toshinori Yamamoto⁴⁾ and Mitsuru Uchiyama¹⁾

1) Japan Pharmacists Education Center, Toranomon 19 MT Bldg., 1-2-20, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-0001, Japan

2) InterJoin, Inc., Motosawa Bldg., 1-11-2, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan

3) Department of Clinical Pharmacy, Center of Clinical Pharmacy Education and Research, School of Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, 518, Arise, Ikawadani-cho, Nishi-ku, Kobe 651-2180, Japan

4) Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Showa University, 1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

(Received May 26, 2003
Accepted September 5, 2003)

Abstract :

Objective At present an appropriate support system to detect adverse effects of prescribing multiple medications to patients at an early stage does not exist anywhere including Japan. This study was conducted using patient's subjective complaints of adverse effects when they were administered multiple medications. To establish this prompt detection system is useful for both patients and healthcare professionals.

Design A model of the prototype system, which allows both patients and healthcare professionals to detect adverse effects obtained from the information, such as complaints and conditions of patients, and prescribing medications, was designed.

Methods

1) Five active ingredients (furosemide, nifedipine, digoxin, diltiazem, and benzbromarone) in the "Essential Information for Safe and Effective Use of Drugs" (EISEUD) were selected for development of a prototype system. Subjective complaints appearing in EISEUD were combined with the adverse effects in the package inserts.

2) To list up the order of severity of adverse effects in patients, each adverse effects was scored with the order of severity documented in the package inserts. On the other hand, extra points were added according to the physical condition of patient.

3) From the basic data obtained above, a model system to assess severity of adverse effects is presented in this study.

Results The results indicate the feasibility of designing a system that allows assessment by both patients and healthcare professionals.

This system can be utilized to judge whether patient's subjective complaints correlated with adverse effects from administered medications, and to detect these adverse effects in order of severity. This outcome can be provided to patients as a self-monitoring list. This list provides adverse effects in patient's understandable language and in order of severity. The results also indicate that adding the degree of severity and the physical condition of the patient as factors for analysis can yield additional information, such as relative urgency of seeking medical attention.

Conclusion It is meaningful to establish an early evaluation system for adverse medicinal effect such as the one presented in this study because many patients in Japan are administered multiple medications. Furthermore establishment of this system might be useful in supporting both patients and healthcare professionals.

Keywords : early detection of adverse effects; subjective complaints; scoring system; multiple medications; self-monitoring list for patients.

Introduction

Striving towards early detection of adverse effects using information based on a broad range of actual patient complaints is important to reinforce post-marketing safety measures for medications.

In many cases, however, patients are prescribed multiple medications,¹⁾ and patients subjective complaints results from their adverse effects. In such cases, patients find it difficult to judge whether the symptoms are related to adverse effects of the total medication or to determine which medications are

responsible. Therefore, for the early detection of adverse effects, we believe that healthcare professionals need to predict potential adverse effects, and to provide information for self-monitoring using patient's understandable language.

We have designed a system that allows healthcare professionals to respond immediately and properly to adverse effects, which will allow patients to participate in their medication. The system allows patients and healthcare professionals to search for information regarding potential adverse effects of all administered medications based on subjective complaints, and moreover, allows healthcare professionals to

explain the adverse effects to the patient using patient's understandable language.

Methods

We started with the assumption that both healthcare professionals and patients should be able to access this system. We developed a prototype to examine the process of extracting the information needed to predict adverse effects, including the severity of adverse effects, based on subjective complaints and patient condition, and to present the information using subjective complaints.

1. Software preparation

Five active ingredients (furosemide, nifedipine, digoxin, diltiazem, and benzbromarone) were selected for development of a prototype system. Data were saved in the Model Database Management System after data were arranged as follows:

1-1. Correlations between subjective complaints of patient understandable language and adverse effects

We used the "Essential Information for Safe and Effective Use of Drugs" (EISEUD), which lists approximately 400 active ingredients, and also the reference for terminology regarding subjective complaints²⁾. The EISEUD, is based its information using package inserts, is considered highly reliable and includes various examples of patient expressions and their equivalents in medical terminology. We examined the association between subjective complaints and adverse effect terminology for each of the five active ingredients.

1-2. Extraction of adverse effects

Information regarding adverse effects was obtained from the Drug Information Supply System³⁾, developed by the Ministry of Health, Labour and Welfare. As a preliminary step for presenting adverse effects in order of severity, adverse effect terminology for the five active ingredients was sorted by degree of severity ("warning", "contraindication", "relative contraindication", "careful administration", "serious adverse effect", "other adverse effect leading to discontinuation of administration", "other adverse effect"). Subjective complaints related to each adverse effect were listed.

1-3. Classification by body region of subjective complaints

Previously, we reported that subjective complaints have broadly included three elements: "expression of the area of the body and function", "expression of condition", and "expression of degree".⁴⁾ Based on the results, we classified subjective complaints into 10 areas of the body: "head and face", "eye", "ear", "mouth and throat", "arms and legs", "skin", "whole body", "abdomen", "lower abdomen", and "blood".

2. Prioritization and classification of adverse effect severity

To examine the possibility of presenting adverse effects in order of severity to be used as information for predicting adverse effects, we developed the following scoring system for information about adverse effects in package inserts and for

patient conditions that might increase the risk of adverse effects.

For our scoring system, we referred to the information in package inserts. In the "precautions for usage" category, we scored "warning" as 5, "contraindications" as 4, "relative contraindications" as 2, and "careful administration" as 1. In the "adverse effects" category, we scored "serious adverse effect" as 15, "other adverse effect leading to discontinuation of administration" as 10, and "other adverse effect" as 5. Moreover, regarding incidence of adverse effects, we scored "unknown incidence" as 4, "greater than 0.1% but less than 5%" as 2, and "less than 0.1%" as 1.

The following patient conditions were categorizing: child (less than 15 years old), elderly patient (older than 65 years old), pregnancy, lactating mothers, renal failure, and hepatic failure. We tentatively set up multipliers ranging from 1.2 - 2.7 according to types of warning, contraindications, relative contraindications, and careful administration for each patient condition. For example, in the case which is mentioned the caution for children in the section of "careful administration", for patients of hepatic failure in "contraindication" and for patients of hepatic failure in "warning" of package inserts, the scores multiplied by 1.2, 2 and 2.7, respectively to reflect the severity more correctly.

These scores were also recorded in the Model Database Management System. However, scores used in this study were not based on theoretically established values, and the system was designed such that scores may be appropriately adjusted, because we need to evaluate appropriate values in future.

3. Development of computer model

The user can click the area of the body on the computer screen corresponding to the body area in which symptoms have developed. A pop-up list of subjective complaints is then displayed, and the user can select the descriptions matching their own symptoms. This allows the user to extract all potential adverse effects indicated by their subjective complaints. The user then inputs the name of the administered medication in order to extract adverse effects based on information in the package insert. Next, inputting the condition of the patient generates a list of adverse effects that is specific to each patient. This list of adverse effects is generated in descending order of severity (descending order of scores), and is accompanied by the subjective complaints. We designed a model that automatically leads to the generation of self-monitoring list for patients, including instructions such as recommendation to visit a physician, as the last step in the model (Figure 1).

On the other hand, a self-monitoring list printout can also be generated when healthcare professionals input the names of medications written on the prescriptions. This list can be used as information to predict adverse effects. Healthcare professionals can provide patients with adequate guidance using this list, that patients should be aware of.

Patients and healthcare professionals are able to obtain the

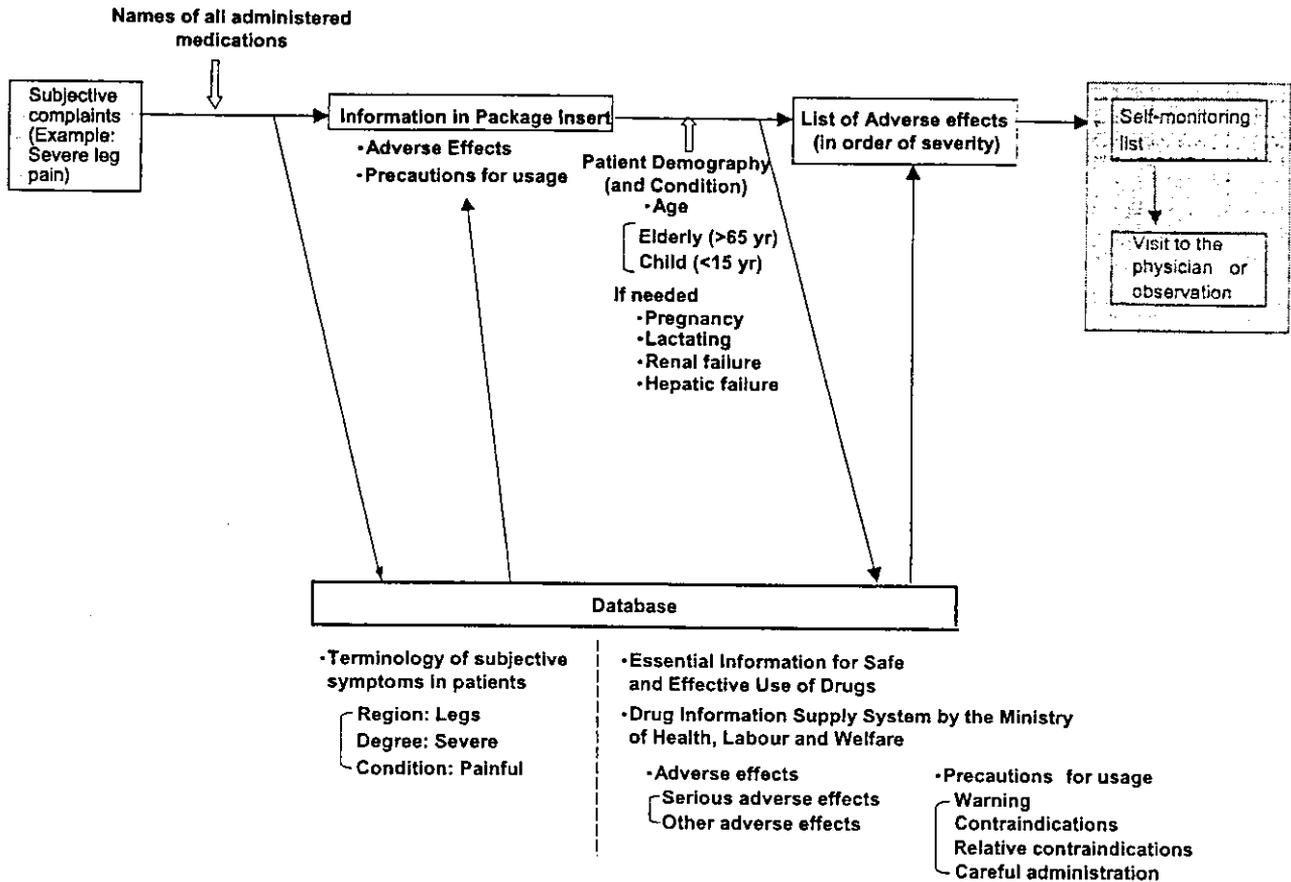


Figure 1. Flow of Prototype System

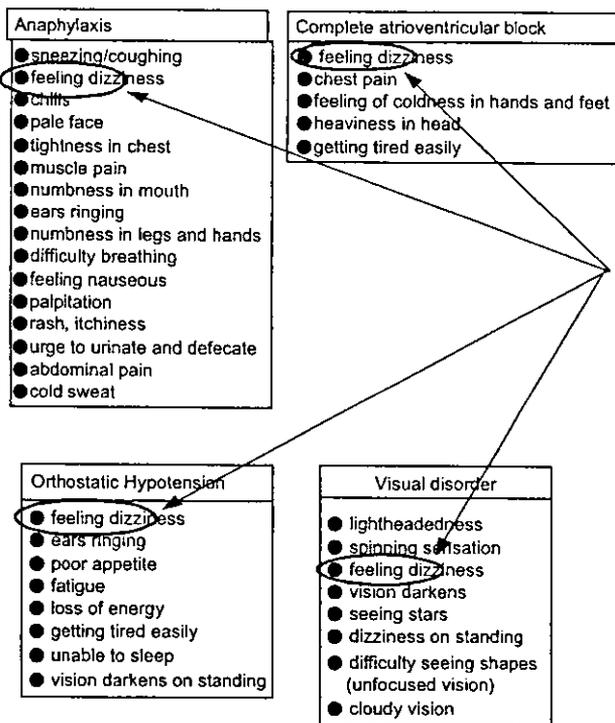


Figure 2. Indication of adverse effects

same information using the procedure described above. In addition, the system allows healthcare professionals to confirm the information on the screen and to obtain details needed to identify the responsible medication. Since it is important that a system including patient conditions and medications respects patient privacy, we evaluated the security of the system during use over the Internet.

Results

1. Correlation between subjective complaints and adverse effects

A total of 11 products containing the five active ingredients were examined, differing in drug formulation and amount contained. The adverse effect terminology was comprised of 126 items. Each adverse effect corresponded to between 1 and 20 subjective complaints. The same expressions of subjective complaint were associated with various adverse effects (Figure 2). A total of 140 subjective complaints were identified. Each subjective complaint was studied and the adverse effects indicated by each subjective complaint were identified (Figure 3). The information obtained will allow users to identify the terms using either subjective complaints or adverse effects. Figure 4 shows the association between adverse effects in order of severity according to the latest package insert and subjective complaints. In addition, Figure

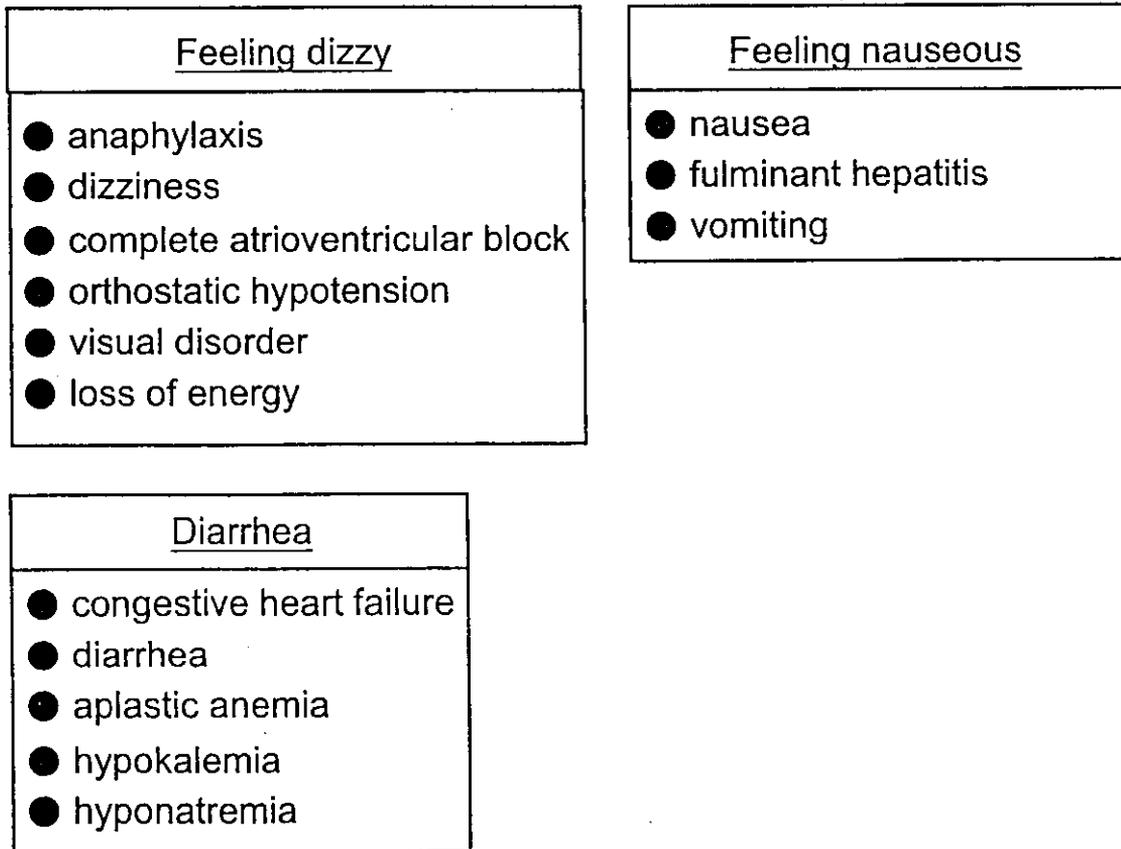


Figure 3. Adverse effects indicated by subjective complaints

5 shows an example of subjective complaints classified by the 10 areas of the body. We obtained 291 pairs of subjective complaints and adverse effects, and used these as basic data (Table 1).

2. Operational interface of the model database

When users click one of ten pointers on the body on the screen, several expected subjective complaints are listed and displayed. Users select their own complaints from the list of symptoms, repeating the operation until all subjective complaints that they have experienced are selected. Users then input the names of their medications. For patient conditions, information such as gender and date of birth are mandatory and must be entered. Patient information, such as the presence or absence of pregnancy, lactating, hepatic failure, and renal failure, is entered based on the patient's current condition. The system asks for confirmation of entered information. If an error is encountered regarding the input information, for example, a male patient is lactating, users can correct and confirm the new information.

If users are patients, a self-monitoring list is displayed immediately after they finish inputting their information. In similar fashion, healthcare professionals are able to obtain a list of the most important adverse effects. The list includes body area, subjective complaints (complaints in patients' own

words), adverse effects, generic name, trade name, degree of severity of adverse effects and scores, incidence of adverse effects and scores, classification such as warning, contraindication, and scores, patient conditions and multipliers, and total scores. Because this list displays all subjective complaints in patients' words entered by users and related adverse effects accompanied by total scores for each adverse effect, healthcare professionals will be able to identify adverse effects using this list (Figures 6-9).

The self-monitoring list for the patient is displayed with a recommendation to visit a physician. Total scores of each subjective symptom are obtained, and symptoms are categorized into three groups (very, moderately, and not so) in descending order of total score, using certain criteria established in advance. If subjective complaints are categorized as very serious, the system displays "...you need to visit a physician immediately." If they are categorized as moderately serious, the following message is displayed: "...observe closely for a while. However, if the symptoms are intense, have worsen or have not improved after X days, you should visit a physician." If subjective complaints are categorized as not so serious, then "...please report this to your physician or pharmacist at your next visit" is displayed. The displayed recommendations enable patients to understand what action to take. Subjective symptoms that are categorized at higher levels indicate

Table 1. An example of basic data

Area of the body	Subjective Complaints	Adverse effects	Generic name	Trade name	Degree of severity of adverse effects	Score of severity	Incidence	Score of Incidence
Head · face	Severe irritation	Parkinsonism-like symptoms	diltiazem	Herbesser R 200	Other adverse effects (discontinue medication)	10	unknown	4
Head · face	Irritation	Parkinsonism-like symptoms	diltiazem	Herbesser R 200	Other adverse effects (discontinue medication)	10	unknown	4
Head · face	Irritation	Hypokalemia	furosemide	Lasix	Other adverse effects	5	unknown	4
Arms and legs	Can't walk well	Dizziness	nifedipine	Adalat L 20mg	Other adverse effects	5	$\geq 0.1\% < 5\%$	2
Arms and legs	Can't walk well	Dizziness	furosemide	Lasix	Other adverse effects	5	unknown	4
Arms and legs	Can't walk well	Dizziness	digoxin	Digoxin	Other adverse effects	5	unknown	4
Arms and legs	Can't walk well	Dizziness	diltiazem	Herbesser R 200	Other adverse effects (discontinue medication)	10	$\geq 0.1\% < 5\%$	2
Arms and legs	Can't walk well	Sensory abnormality	furosemide	Lasix	Other adverse effects	5	unknown	4
Abdomen	Bloating	Congestive heart failure	diltiazem	Herbesser R 200	Other adverse effects	5	unknown	4
Skin	Itchy	Increased AST,PT and Al-P	nifedipine	Adalat L 20 mg	Other adverse effects (discontinue medication)	10	0.1-5%	2
Skin	Itchy	Itching	diltiazem	Herbesser R 200	Other adverse effects (discontinue medication)	10	<0.1%	1
Skin	Itchy	Itching	nifedipine	Adalat L 20 mg	Other adverse effects (discontinue medication)	10	0.1-5%	2
Skin	Itchy	Itching	benzbromarone	Urinorm 25 mg	Other adverse effects (discontinue medication)	10	$\geq 0.1\%$	3
Skin	Itchy	Jaundice	furosemide	Lasix	Other adverse effects	5	unknown	4
Skin	Itchy	Jaundice	diltiazem	Herbesser R 200	Other adverse effects (discontinue medication)	10	<0.1%	1
Skin	Itchy	Jaundice	nifedipine	Adalat L 20 mg	Other adverse effects (discontinue medication)	10	<0.1%	1
Skin	Itchy	Jaundice	benzbromarone	Urinorm 25 mg	Other adverse effects (discontinue medication)	10	unknown	4
Skin	Itchy	Abnormal hepatic function	furosemide	Lasix	Other adverse effects	5	unknown	4
Skin	Itchy	Abnormal hepatic function	diltiazem	Herbesser R 200	Serious adverse effects	15	unknown	4
Skin	Itchy	Fluminant hepatitis	benzbromarone	Urinorm 25mg	Serious adverse effects	15	unknown	4
Skin	Itchy	Erythroderma	nifedipine	Adalat L 20mg	Serious adverse effects	15	<0.1%	1
Abdomen	Persistent nausea	Fluminant hepatitis	benzbromarone	Urinorm 25mg	Serious adverse effects	15	unknown	4
Mouth and throat	Sneezing and coughing	Anaphylaxis	furosemide	Lasix	Serious adverse effects	15	unknown	4
Total body	Convulsions	Muscle spasm	nifedipine	Adalat L 20mg	Other adverse effects	5	<0.1%	1
Total body	Convulsions	Muscle spasm	furosemide	Lasix	Other adverse effects	5	unknown	4

the more serious adverse effects. In the present study, we used tentatively established criteria. The system allows criteria to be changed when more appropriate criteria are established.

3. Design of information to predict adverse effects in order of severity based on subjective complaints, using the scoring system

We assumed that a medication regimen included two to five medications, rather than only one medication. For example,

we studied the case of a 62 years old male with normal hepatic and renal function who was prescribed furosemide, nifedipine, digoxin, and benzbromarone and complained of "poor appetite" and "feeling nauseous" and who, based on this information, displayed 19 potential adverse effects in order of total score. Of the top 12, adverse effects indicated by "poor appetite" were "aplastic anemia", "Stevens-Johnson syndrome", "anemia", "orthostatic hypotension", and "loss of appetite" for furosemide, "anemia" for nifedipine, and "loss of appetite" for