

令和元年5月23日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08882

研究課題名(和文) 添付文書警告欄の検証に基づく効果的な医薬品安全性情報提供の研究

研究課題名(英文) Study on effective drug safety information based on investigation of boxed warning

研究代表者

嶋澤 るみ子 (SHIMAZAWA, Rumiko)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：00411083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題においては、日米欧医薬品情報提供文書の比較研究として小児向けWHO必須医薬品モデル・リストを用いた小児医薬品のエビデンス・承認・添付文書記載の関係の国際比較、及びゲノム薬理学バイオマーカーの記載とコンパニオン診断薬の承認と保険償還状況の比較を行い、添付文書解析ツールとしての自然言語処理手法の開発を、抗生物質の英国添付文書 Summaries of product characteristics (SmPC) の先発医薬品とジェネリック医薬品の同一性比較を用いて行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WHO必須医薬品モデル・リストを用いた添付文書の国際比較に関しては、エビデンスと承認・添付文書記載の関係の明らかにすることを目的に取り組んだが、結果的にWHO必須医薬品モデル・リストに対する先進国の貢献が限定的であることが明らかになった。また学術機関 PharmGKB によるゲノム薬理学バイオマーカーへの対応のレベル分けは、当該バイオマーカーの保険償還の状況を反映しており、診療でのアクセスのしやすさの目安になることが示された。自然言語処理により添付文書の類似度を判断できることが検証できたので、添付文書を含む医薬品情報の管理に活かすことが可能となった。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we conducted two international comparative studies of drug information documents (Japan, US, and EU). In one of them, we used the WHO essential drug model list for children as sources of drug information. In the other, we investigated description of genomic biomarkers in drug information documents, approval and reimbursement status of companion diagnostics. We also developed natural language processing method as a analysis tool for package inserts using antibiotics SmPC (Summaries of product characteristics) in the UK.

研究分野：医薬品評価学

キーワード：医薬品情報 添付文書 自然言語処理

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### 医薬品安全性情報提供に関する国内外の現状

医薬品情報提供の最も基本的な手段として、日本では添付文書、米国では Drug Labeling(または Prescribing Information)、英国等の欧州では SPC(Summary of Product Characteristics)等、医療職向け処方医薬品情報提供文書が各国に存在している。適正使用の最重要事項である生命に関わるような極めて重大な安全性情報は、日本は警告、米国は boxed warning として目立つように冒頭に記載される等、形式も工夫されている。一方、欧州 SPC では警告欄のような安全性情報記載形式は採用されていない。

警告・boxed warning 記載は、日米で最重要の安全性情報であり、個別医薬品での記載は注目度も高いが、添付文書間での網羅的・横断的研究は限られている。医薬品規制は国・地域に委ねられているが、その判断は世界共有の科学的データに基づくため、各国間の規制状況と国際比較は医療社会学・政策の重要な研究対象となっている。しかし医薬品情報提供文書研究はテキストそのものが研究対象であり、言語の壁が生じるため国際比較は限定され、英語圏内ものがほとんどである。警告欄に関する国際比較研究は、米国販売 Top20 の医薬品について、boxed warning 記載の有無を米加豪三国間で比較した研究が唯一である(BMJ Qual Saf 2013;22:727-34; 記載有は、米 15/20、加 9/20、豪 0/20)。一方、警告欄記載のエビデンスに関する研究は、FDA labeling と代表的な米国医薬品情報源の boxed warning 記載の共通性の検証 (Am J Health-Syst Phram 2011;68:1626-31, Arch Intern Med 2010;170:831-3) 等に限定されている。このように警告・boxed warning は、個別医薬品の記載内容では注目されても、医薬品情報提供文書の中での役割・効果などは、十分に検証されていない。

### 2. 研究の目的

医療職向け医薬品情報提供文書中の警告・boxed warning に該当する安全性情報の記載形式・内容、掲載基準等を規定する因子を明らかにし、医薬品規制に関連する文書を効果的に解析する手法を確立することを目標に、具体的に以下の目的に沿って研究を進めた。

#### (1) 日米欧医薬品情報提供文書の比較研究

小児への投与に関連する効能・効果、用法・用量、剤形などの科学的エビデンスと各国承認と添付文書の記載状況の比較

医薬品添付文書におけるゲノム薬理学バイオマーカーの記載、コンパニオン診断薬の承認および測定方法の保険償還状況の比較

#### (2) 添付文書解析での自然言語分析の手法の開発

英国の添付文書にあたる Summaries of product characteristics(SmPC) のうち抗生物質のジェネリック医薬品間での記載の同一性検証を用いて、自然言語解析により分析する方法の確立を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 日米欧医薬品情報提供文書の比較研究

##### 小児投与に関する検討

小児向け WHO 必須医薬品モデルリストを用いて、先進国 3 地域(日本、米国、欧州)での、小児への投与に関連する効能・効果、用法・用量、剤形などの承認状況と添付文書(日本では添付文書、米国では labeling、欧州では SPC: summary of product characteristics が対象)の記載状況について当該医薬品のエビデンスとの関係を調査した。

##### ゲノム薬理学バイオマーカー記載とコンパニオン診断薬の検討

学術機関である Pharmacogenomics Knowledgebase(PharmGKB)より、代表的な規制当局(米国、欧州、日本、カナダ)の医薬品添付文書におけるゲノム薬理学バイオマーカーの記載とそのバイオマーカーに対する対応のレベル分け(測定が要求されている、測定が推奨される、測定を行うことが出来る、バイオマーカーに対する情報提供の 4 段階)が公表されている。この PharmGKB でのレベル分けを用いて、日米の添付文書でのゲノム薬理学バイオマーカーの記載状況、そのバイオマーカーに対する PharmGKB のレベル分け、それぞれのバイオマーカー測定の診断薬承認と測定方法の保険償還の状況の比較を行った。

#### (2) 添付文書解析での自然言語分析の手法の開発

同一医薬品(有効成分)のジェネリック医薬品の SmPC において安全性に関わる情報は、先発医薬品およびジェネリック医薬品間で共通して提供されなければならない。しかし実際の SmPC においては、情報に違いが存在している。この違いを[1]完全一致、[2]同一(形式などは異なるが内容は一致)、[3]類似(臨床的に重要ではない部分での違いがある)、[4]情報削除(先発医薬品の情報から臨床的に重要なものが削除されている)、[5]情報追加(先発医薬品の情報に臨床的に重要なものが追加されている)の 5 つに分類し、これが自然言語処理(Kachako, <http://kachako.org/>)により算出できる類似度で判別可能か検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 日米欧医薬品情報提供文書の比較研究

小児向け WHO 必須医薬品モデル・リストを用いた先進国での小児医薬品のエビデンス・承認・添付文書記載の関係

小児向け WHO 必須医薬品モデル・リストに掲載されている 346 医薬品のうち、307 医薬品 (89%)は、3 地域のいずれかで承認され、使用に関するエビデンスもあったが、39 医薬品は 3 地域のいずれでも承認されていなかった。必須医薬品のうち抗がん剤 (30 医薬品) はすべて承認されているが、駆虫薬は 60% (24/40 医薬品) しか承認されていなかった。3 地域のいずれでも承認されていない 39 医薬品のうち、顧みられない感染症 (NIDs: neglected infectious diseases) を対象疾患とした医薬品は 26 医薬品であり、うち 17 医薬品は小児投与に必要な剤形も市販では入手不可能である。さらに NIDs 対象 26 医薬品の内、10 医薬品については小児使用を支持するエビデンスが存在していない。小児向け WHO 必須医薬品モデル・リストに対する先進国の寄与は限定的であり、NIDs への小児適用に対する製薬企業への適切なインセンティブ等が必要である。

医薬品添付文書におけるゲノム薬理学バイオマーカーの記載、コンパニオン診断薬の承認および測定方法の保険償還状況の比較

現状、いずれの国においても添付文書へのゲノム薬理学バイオマーカーの記載と、その測定を目的としたコンパニオン診断薬の承認および測定方法の保険償還の状況は必ずしも一致していない。つまりバイオマーカー測定による投与対象者の限定、用法・用量の変更が添付文書で推奨されていても、その測定方法が保険償還されている、あるいは診断薬が承認されているわけではない。今回、日米間での添付文書へのゲノム薬理学バイオマーカーの記載状況、そのバイオマーカーに対する対応の PharmGKB によるレベル分け、そのバイオマーカー測定の診断薬承認と測定方法の保険償還の状況の比較を行った。

結果、PharmGKB によるゲノム薬理学バイオマーカーへの対応のレベル分けは、バイオマーカー測定の保険償還の状況を反映しており、診療における当該バイオマーカー測定へのアクセスのしやすさの目安となることが示された。

## (2) 添付文書解析での自然言語分析の手法の開発

先発医薬品およびジェネリック医薬品間での記載同一性を [1]完全一致、[2]同一 (形式などは異なるが内容は一致) [3]類似 (臨床的に重要ではない部分での違いがある) [4]情報削除 (先発医薬品の情報から臨床的に重要なものが削除されている) [5]情報追加 (先発医薬品の情報に臨床的に重要なものが追加されている) の 5 つに分類した場合、[1]~[3]と、[4]~[5]が区別できることが重要である。これが自然言語処理により算出される類似度で判別可能か検討した。類似度のカットオフ値を設定するために ROC 曲線を描き、AUC0.903 を求めることができた。類似度のカットオフ値は 0.761 であり、感度 81%、特異度 86%であった。一方、類似度のカットオフ値を 0.860 とすれば感度 61%、特異度 100%で情報の同一性を検出できることが分かった。自然言語処理(Kachako)を添付文書解析の手法として使用できることが証明できた。現在対応出来る言語は英語のみなので、今後日本語まで対応できるようにしていく予定である。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Shimazawa R, Kano Y, Ikeda M. Natural language processing-based assessment of consistency in summaries of product characteristics of generic antimicrobials. *Pharmacology Research & Perspectives*, 6(6): e00435, 2018. (DOI: 10.1002/prp2.435) 査読有

Shimazawa R, Ikeda M. Pharmacogenomic biomarkers on drug labels: interpretation of United States and Japanese labels based on Pharmacogenetics Knowledgebase. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 43(4): 500-506, 2018. (DOI: 10.1111/jcpt.12692) 査読有

Shimazawa R, Ikeda M. Approval status and evidence for WHO essential medicines for children in the United States, United Kingdom, and Japan: a cross-sectional study. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* 10(4), DOI: 10.1186/s40545-016-0094-2, 2017. 査読有

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 1 件)

Shimazawa R, Ikeda M. Companion Diagnostics (CDx) in Precision Medicine (Chapter 9 Clinical Trial

( 分担執筆 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 件 )

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年 :  
国内外の別 :

取得状況 ( 計 0 件 )

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年 :  
国内外の別 :

[ その他 ]

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名 : なし

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 ( 8 桁 ) :

### (2)研究協力者

研究協力者氏名 : 池田 正行

ローマ字氏名 : IKEDA, Masayuki

研究協力者氏名 : 狩野 芳伸

ローマ字氏名 : KANO, Yoshinobu

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。