

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460604

研究課題名(和文)効果的な患者向け医薬品情報提供文書の必須因子の解析

研究課題名(英文)How to develop a good patient information leaflet of a medicine

研究代表者

池田 正行 (Ikeda, Masayuki)

香川大学・医学部・客員研究員

研究者番号：10242215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：リスク・ベネフィットバランスの判断が難しい医薬品の比率は今後もますます高くなっていく。その一方で、患者からの情報提供の要望も高まっている。この現状を踏まえれば、患者向け医療情報提供文書作成指針策定は喫緊の課題と言えよう。我々のこれまでの医療情報提供文書作成作業の成果を振り返ること無しに指針が策定できるわけがない。そのためには、これまで集積された膨大な量の医薬品情報提供文書を解析する研究は欠かせない。今回我々が検証した自然言語処理(NLP)であるKachakoは、そのための基礎データを提供する有力なツールがであることを我々は立証した。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that our NLP (Natural language processing) system, based on the Kachako platform, helped quantify consistency among SPCs and extracted inconsistencies between generic and original SPCs. Inconsistencies among SPCs for the same drug authorized by the same authority indicate that the existing regulatory scheme does not work effectively in achieving consistency across generic SPCs. However, NLP can address the challenge of checking large numbers of regulatory documents for consistency. Further research on rapidly comparing, correcting, and updating SPCs should contribute toward harmonization across generic SPCs and, ultimately, a centralized online drug information and safety resource.

研究分野：医薬品評価学(レギュラトリー・サイエンス)

キーワード：医薬品情報提供 添付文書 自然言語処理 レギュラトリー・サイエンス 後発品 文書解析

1. 研究開始当初の背景

日本で医薬品情報提供の最も基本的な手段として添付文書があるが、その内容はあくまで医療職向けに作成されている。一方、英語圏ですべての承認医薬品に対し患者向け医薬品情報提供文書が作成されているのは英国のみである。ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) の一極をなす我が国を対象に含めた国際比較研究は極めて乏しい状態である。さらに、患者向け医薬品情報提供文書の国際比較研究は全くない状況である。患者向け医薬品情報提供文書を対象にした研究は限られている現状で、医療職向け文書との比較や、国際間での比較研究を行えば、文書の形式・内容を規定する因子を明らかにでき、より有効で安全な医薬品使用に役立つ患者向け医薬品情報提供文書作成方法の提案につながるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

医薬品の有効性・安全性の確保には、患者・一般市民の医薬品に対する理解が不可欠である。一方、患者向け医薬品情報提供文書作成は先進諸国各国で異なり、より効果的な患者への情報提供方法・体制が模索され続けている。本研究の目的は、患者向け医薬品情報提供文書の国際比較および医療職向け医薬品情報提供文書との比較から、患者向け医薬品情報提供文書の記載内容等に影響する因子を特定し、効果的・効率的な患者向け医薬品情報提供文書作成に結びつけることにある。さらに、文書比較解析ではテキストマイニングの手法を用い、新たな医薬品行政文書解析ツール開発の端緒とする。本研究の成果は、患者・一般市民への適切でわかりやすい情報提供へつなげることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) データ収集：インターネット上で公開されている英国の医療職向け医薬品情報提供文書 (SPC Summary of Product Characteristics) と患者向け医薬品情報提供文書 (PIL Patient Information Leaflet) と米国医療職向け医薬品情報提供文書 (US SPL Structured Product Labels) を収集し、WHO の ATC (Anatomical Therapeutic Chemical system) に準拠して診療分野別に分類した。

(2) データ解析方法

自然言語処理による文書内容解析

上記の方法により収集した 1225 品目の英国 SPC, PIL, SPL のそれぞれについて、狩野が開発した全自動自然言語処理プラットフォーム Kachko (The 26th Annual Conference of the Japanese Society for Artificial Intelligence, 2012) を用いて解析した。具体的には、同一品目の全ての SPC, PIL, US SPL について任意の二種類の文書を比較し、その類似性を RATE という指標で表現した (同一文書ならば RATE は 1 となり、全く違った文書ならば 0 となる)

マニュアルによる文書内容解析

自然言語処理による解析とは独立して、SPC, PIL, US SPL の内容を比較、検討した。さらにマニュアル解析では、同一品目内の先発品と後発品の SPC の比較に注目し、後発品の SPC を以下のように分類した。Identical: フォーマットも含め同一、Same: フォーマットは異なるが文面は同一、Similar: 後発品 SPC の文面は先発品の SPC と異なる部分はあるものの、その相違は臨床的に有意な影響は及ぼさないと考えられる、CSI omissions: 後発品の SPC において先発品の SPC に掲載されていた臨床的に有意な情報 (CSI clinically significant information) の省略がある、CSI addition: 後発品の SPC において、先発品の SPC に掲載されていなかった CSI の追加がある。

自然言語処理とマニュアルによる文書内容解析の比較

マニュアルによる解析の結果を gold standard として、自然言語処理によって得られた RATE の値が、マニュアル解析の結果をどの程度反映しているかを検討した。

4. 研究成果

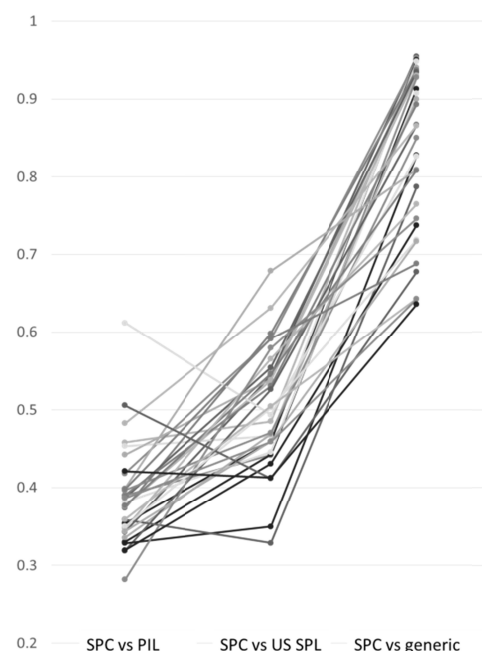


図1. 同一製品の抗菌薬の SPC, PIL, SPL における RATE の比較

同一製品の US SPL が存在した抗菌薬 32 品目について、SPL/PIL 間、SPC/US SPL 間、先発 SPC 後発 SPC の RATE を比較検討したところ、SPL/PIL、SPC/US SPL、先発/後発 SPC の順に RATE が高かった。SPL/PIL の RATE は全ての品目で 0.62 未満だったのに対し、先発/後発 SPC の RATE は全ての品目で 0.63 以上であった。また全ての品目で SPC/US SPL の RATE は先発/後発 SPC の RATE よりも低かった。

以上より、第一に RATE は明らかにその内容が異なる PIL と SPC を明確に区別すること、第二に、異なる規制当局が同一の製品に対し作成した医療職向けの文書を比較した際の (SPC/US SPL) RATE は、ほとんどの場合、SPL /PIL と先発/後発 SPC の中間値を取ることが示された。

同一の医薬品に関する情報を提供する対象者が医療職の場合と患者の場合では、語彙や言い回しだけでなく、そもそも提供する情報の内容も水準も異なる。PIL/SPC の RATE の低さはこの事実をよく反映していると言える。

一方、SPC/US SPL の RATE が先発・後発 SPC の RATE ほど高くない、ほとんどの場合 PIL/SPC の RATE よりも高かったことは、同一医薬品であれば、たとえ規制当局が異なっても、その提供情報内容は類似していることが示された。

表 1. 内容の同一性と RATE との関係

Concordance	Mean	SD	99%CI	Range
Consistent (157)	0.849	0.096	0.829- 0.869	0.583- 0.962
Identical (64)	0.923	0.021	0.916- 0.930	0.875- 0.955
Same (16)	0.907	0.051	0.869- 0.944	0.788- 0.962
Similar (77)	0.775	0.085	0.750- 0.801	0.583- 0.920
Inconsistent (36)	0.657	0.104	0.612- 0.702	0.505- 0.858
CSI omissions (23)	0.666	0.096	0.613- 0.718	0.505- 0.793
CSI additions (13)	0.647	0.117	0.548- 0.745	0.509- 0.858
Total (193)	0.81	0.124	0.787- 0.833	0.505- 0.962

表 1 は 193 の抗菌薬において、同一品目の先発品 SPC と後発品 SPC を比較した際の内容の同一性 (concordance) と RATE との関係を示している。この表によれば、後発品 SPC の内容が先発品と明らかに異なる (inconsistent) の場合、RATE の 99%信頼区間は 0.612-0.702 となり、consistent の 99%信頼区間 0.829-0.869 と明瞭に区別されることがわかる。

表 2. RATE による先発品と後発品同一性の弁別能

		Consistency		
		Consistent	Inconsistent	
RATE *	0.86<	96	0	96
	0.86>	61	36	97
		157	36	193
		Sensitivity Specificity		
		61% 100%		

表 2 はカットオフポイントを 0.86 とした時の RATE による先発品と後発品同一性の弁別能

を示す。先発品と異なる内容の後発品 SPC を検出する感度は 61%、特異度は 100%であった。すなわち、RATE が 0.86 以上の後発品 SPC は全て先発品と実質的に同一の内容と考えられることが示された。

自然言語処理は大量の文書内容の解析を自動処理するのに適したシステムである。しかし、医薬品情報提供文書の解析に自然言語処理を用いた研究は非常に少ない上に、後発品の添付文書における先発品との相違点に注目して自然言語処理を用いた研究は、わずかに Duke らの検討 (Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013;22:294) を認めるのみである。

今回我々が新たに見いだしたのは、以下の知見である。

第一に、RATE は医療職向け患者向け間、さらには同じ医薬品でも異なる規制当局による二種類の医薬品情報提供文書の間の相違を検出できること

第二に、RATE は適切なカットオフポイントによって、先発品と異なる内容の後発品添付文書を 100%の特異度で検出できること。

第三に、以上の特長を持った RATE は、大量の医薬品情報提供文書の異同を弁別、分類するのに十分な解析力を持った指標であること。

医療者向けにせよ、患者向けにせよ、医薬品情報提供文書を作成する際に、どのような情報をどこまで提供するかは明確ではない。また患者向け文書を作成する際に、医療者向けの文書から何をどう取捨選択するのか、あるいは、医療者向けの文書には存在しない情報を提供する際にどんな内容が提供されているかについても系統的な研究は存在しない。

リスク・ベネフィットバランスの判断が難しい医薬品の比率は今後もますます高くなっていく。その一方で、患者からの情報提供の要望も高まっている。この現状を踏まえれば、患者向け医療情報提供文書作成指針策定は喫緊の課題と言えよう。

我々のこれまでの医療情報提供文書作成作業の成果を振り返ること無しに指針が策定できるわけがない。そのためには、これまで集積された膨大な量の医薬品情報提供文書を解析する研究は欠かせない。その基礎データを提供する有力なツールが自然言語処理であることを本研究は立証した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

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. J Pharm Policy Pract 2017;10:4 DOI :

10.1186/s40545-016-0094-2.
Shimazawa R, Ikeda M. Drug–diagnostic co-development: challenges and issues. Expert Review of Molecular Diagnostics 2016;16(2):187-204
DOI:10.1586/14737159.2016.1132163
Shimazawa R, Ikeda M. Overcoming regulatory challenges in the development of companion diagnostics for monitoring and safety. Per Med 2016;13(2):155-67 (doi:10.2217/pme.15.51)
Shimazawa R, Ikeda M. Development of drug-approval regulations to medical countermeasures against chemical, biological, radiological, or nuclear agents in Japan. Health Security 2015;13:130-138.
doi:10.1089/hs.2014.0068
Shimazawa R, Ikeda M. International differences in companion diagnostic approvals: How are we able to manage the differences? Expert Rev Mol Diagn 2015;15:157-159 (doi:10.1586/14737159.2015.969243)
Shimazawa R, Ikeda M. Conflicts of interest in psychiatry: strategies to cultivate literacy in daily practice. Psychiatry Clin Neurosci 2014;68:489–497

6 . 研究組織

(1)研究代表者

池田 正行 (IKEDA MASAYUKI)
香川大学・医学部附属病院・客員研究員
研究者番号：10242215

(2)研究分担者

嶋澤 るみ子 (SHIMAZAWA RUMIKO)
東海大学・医学部・教授
研究者番号：00411083

狩野 芳伸 (KANO YOSHINOBU)

静岡大学・情報学部・准教授
研究者番号：20506729

(3)連携研究者

なし