

医療用医薬品添付文書における知識抽出法に関する研究

筑波大学審査学位論文（博士）

2015

生 駒 卓 志

筑波大学大学院

ビジネス科学研究科 企業科学専攻

論文概要

日本の医薬品には添付文書をはじめとする様々な医薬品情報が存在するが、一般人が利用する機会は少ない。添付文書などの医薬品情報は医師や歯科医師、薬剤師などの医学・薬学知識を持つ医療従事者が利用することを前提として作成されており、医学・薬学知識を持たない一般人は、様々な医薬品情報を理解して活用することが困難である。

日本では社会の高齢化等に伴った社会保障費の増大は深刻な問題であり、特に社会保障費の中において医療費が占める割合は大きい。さらに日本の医療制度では、一般人が何らかの体調不良になり医療機関を受診すれば、自己負担は一部ですむように国民皆保険制度が整備されている。

高齢化社会において、高齢者の受診が増えるとともに医療費は増大し、その医療費を抑制するために、2年に一度行われる薬価改定など様々な政策がとられている。

そのような中、医療費抑制のために多くの政策が進められている。一般的に体調の不良を感じた時には、医療機関を受診して（場合によっては薬を処方してもらって）直す。その場合、国民皆保険により自己負担は一部であるが多くは保険制度から支払われる。一方体調不良を感じた際、自ら薬局で薬を購入して直すことがセルフメディケーションである。

一般人が薬局で薬を購入する際、一般人はどの薬が効くのか、自ら選択するための知識をもちあわせていない。薬を購入する際には、どの薬がどの程度効くのか、または同じような2つの薬はどちらの方が効きそうか、などといった大まかな知識が一般人には必要とされる。

一方医師や薬剤師などの医療従事者にとっても、医薬品情報を集約して理解する仕組みは重要である。

医療従事者は医薬品を使用する際、その医薬品の情報を収集し理解して使用する。医薬品情報の収集元は、添付文書等の医薬品情報、製薬会社のMRからの情報、すでに発表された臨床試験の結果など多岐にわたる。

医薬品を製造、販売する製薬会社は、開発段階において様々な情報を持っているが、その製薬会社で実施した情報しか持ち合わせていない。その情報は添付文書をはじめとした医療情報文書に反映されている。製薬会社からの提供された情報は、その製薬会社が保持している情報となる。

さらに医薬品では、様々な患者に使用した結果が論文で数多く報告されている。これらの論文は様々な患者に使用された報告として、医師が患者を診療する際に、限られた対象患者に対する医薬品の効果として多くの場面で参考にされている。しかし、これらは限られた患者に対する限定された医薬品の効果の報告として理解される。また、これらの報告は数多く存在する。さらに、これらの報告を全て把握し理解することも難しい。したがって、医療従事者は医薬品を使用する際には、その医師が使用する医薬品の添付文書を参考にすることとなる。

しかし医薬品は新規医薬品に加え、ジェネリック医薬品や、同種同効薬とよばれる同じような種類の医薬品など、多くの医薬品が存在している。よって多くの医師などの医療従事者も、全ての医薬品情報を把握していない。また、これら多く存在する医薬品の情報を全て集約しているわけでもない。医療従事者にとっても、多くの医療情報を集約し理解する仕組みは重要である。

さらに薬を製造・販売する製薬会社にとっても、すでにある医薬品情報を集約する仕組みは重要である。

医薬品が承認、発売されるまでには、非臨床試験、臨床試験などの様々な試験が行われ、医薬品の有効性や安全性、効果などが検証されている。

同じ効果を持つ医薬品が数多く市場で発売されているが、全ての医薬品で一律に同じ条件下で試験が行われているわけではない。しかし製薬会社は、同種同効薬で行われている試験と同じ条件で全ての試験は費用的、時間的に実施することはない。医薬品開発には非常に長い年月と、多額の開発費がかかることがあり、各製薬会社は申請、発売に必要な開発研究のみを実施することになる。

一つ一つの試験には大きな開発費と時間が費やされるため、どの同種同効薬でどのような医薬品を対象に、どの実験条件で試験が行われているかを調査し、必要と思われる試験に対して資源を集中することは開発費の節約と、開発期間の減少につながる。さらに化合物の特許を取得した後の特許期間は一定である

ため、開発期間の短縮は、ジェネリック医薬品発売までの期間が延長されることと同じとなる。すでにある情報を集約し、新しい医薬品開発の試験を省ける可能性が見出されることは製薬企業にとって重要である。

これらの課題に対し、本研究はまずテキストマイニングを利用した医療用医薬品添付文書を利用した医薬品の効果比較の可能性を検討した。

医療用医薬品情報には様々なものが存在するが、医療用医薬品添付文書は、それぞれの医療用医薬品の包装単位毎に添付される医薬品情報文書であり、誰でも閲覧、入手が可能である。したがって医薬品の情報を入手し理解しようとした際には、公知情報である医療用医薬品添付文書情報の活用が有用である。

セルフメディケーションの観点から、一般人が一般用医薬品を購入し自分で治すことが進められているが、一般人が自分で一般用医薬品の情報を理解する知識はない。一般薬は薬局で購入するが、薬局で専門知識を持つ医薬品の専門家は薬剤師である。したがって薬局における薬剤師からの勧めに応じて購入するケースが多くなる。

公知情報である医療用医薬品添付文書の情報から、一般用医薬品の成分である医療用医薬品の効果を、テキストマイニングを利用し、大まかにでも示す方法を明らかにできれば、一般人の一般用医薬品の利用に役立つことができる。これは医師等の医療従事者に対しても、複数の医療用医薬品の効果の比較情報が得られることは重要である。通常、使用する1つの商品名の医薬品添付文書のみから得ている情報を、複数の同成分の添付文書情報を集約してその医薬品の効果の概要を把握できれば、医師の医薬品の情報把握に役立つこととなる。

次に医薬品の効果比較の精度を上げるために必要な条件を明らかとし、どの手法がどの程度精度が上がるのかを、医療用医薬品添付文書情報に対して、テキストマイニングを利用して検討した。

大まかな医薬品の効果比較の可能性が示されると、その効果比較の精度を上げることが求められるが、特に医師をはじめとした医療従事者は必要とする情報のレベルが、その場合によって異なってくる。複数の情報から大まかな効果比較情報に加えて、より精度の高い効果比較情報を得ることができれば、医療従事者が必要とする状況に対応した情報となる。

さらに医療用医薬品添付文書から、テキストマイニングを利用し、医薬品の

効果を推測する可能性を検討することで、開発費や開発期間短縮につながる可能性を見出すことを検討した。

複数の医療用医薬品添付文書の情報からテキストマイニングを利用すると、様々な試験データを同時に集約することができる。製薬会社が新規医薬品を開発する際、どの医薬品でどの試験を実施しているかを、添付文書情報から集約することは重要である。すでにある医薬品情報から製薬会社が実施する必要な開発試験を選択する際、テキストマイニングを利用して、その結果が推測できて実施する必要性が低い開発試験を削減できれば、開発費や開発期間の短縮につながる。

以上のように、本論文では医療用医薬品添付文書を利用して、知識抽出法を提案した。公知情報である医療用医薬品添付文書情報に対して、テキストマイニングを利用した医薬品効果比較の知識抽出は、一般人が一般用医薬品を選択する際に利用可能である。効果比較においてそのゆれの要因を考慮し、より知識抽出の精度を上げることで、複数の添付文書からのより正確な医薬品の効果に関する知識抽出を図ることができる。また、製薬会社は複数の添付文書からの知識抽出により、医薬品開発における開発費削減、開発期間の短縮を図れるようになる。

このように本論文は医療情報の活用法を提案し、広く社会に貢献するものである。

医療用医薬品添付文書における知識抽出法に関する研究

目次

第1章 緒論	1
第2章 日本における医薬品情報	5
2.1 日本の医薬品開発と医薬品情報	7
2.2 医薬品情報	10
2.2.1 医薬品とは	10
2.2.2 医療用および一般用医薬品	13
2.3 医薬品情報文書	16
2.3.1 医療用医薬品添付文書	16
2.3.2 医療用医薬品インタビューフォーム	23
2.3.3 くすりのしおり	24
2.3.4 新医薬品の「使用上の注意」解説	25
2.4 結言	26
第3章 テキストマイニング	27
3.1 形態素解析	28
3.2 テキストマイニングの概要	34
3.3 医療分野におけるテキストマイニングの活用	35
3.4 結言	38
第4章 添付文書情報による医薬品効果比較	39
4.1 一般用医薬品の成分と医療用医薬品情報	41
4.2 一般用医薬品の成分と含有量	44
4.3 医療用医薬品添付文書情報	49
4.4 テキストマイニング調査対象	53

4.5	各成分におけるテキストマイニング	58
4.6	各成分における共起性分析のまとめ	66
4.7	医療用医薬品の効果比較	67
4.8	医療用医薬品効果比較のまとめ	71
4.9	結言	73
第5章	試験環境によるゆらぎの知識化	75
5.1	試験環境の知識化における調査対象	76
5.2	医療用医薬品添付文書に記載される試験環境の調査方法	80
5.3	医療用医薬品添付文書の試験環境のゆらぎに対する調査結果	82
5.3.1	解熱鎮痛消炎剤の効果の差異	82
5.3.2	他効果医薬品の効果の差異	88
5.5	結言	93
第6章	医薬品効果の推定モデル化法	95
6.1	医薬品効果の推定モデル化調査対象	97
6.2	医薬品効果の推定における調査方法	101
6.3	医薬品効果推定における調査結果	103
6.4	結言	110
第7章	結論	113
	謝辞	115
	参考文献	117
	関連業績リスト	125

第 1 章

緒論

高齢化社会を迎えた日本においては、社会保障費は 115 兆円に達し、GDP 比では 23%を占めるに至っている。今後ますます高齢化が進むなか、社会保障費の増加は社会問題となっている。社会保障費の内訳をみると、医療費が約 3 割を占め、約 5 割を占める年金に次いで大きな割合を占めている。高齢化社会が進むにつれ、高齢者の医療機関受診増加が予想されており、医療費を抑制することは日本における大きな課題である。

医療費のうち、大きな割合を占めるのが医薬品の費用である。厚生労働省の調査によると、2011 年における日本の医薬品市場は、およそ 9 兆 3 千億円にのぼる。医薬品は、医師の診察を経て処方される医療用医薬品と、一般の人が薬局で購入できる一般用医薬品に大別される。医薬品市場の内訳は、医療用医薬品が約 8 兆 6 千 500 億円、一般用医薬品が約 6 千 500 億円となっている [kourousyo 13] [Kourousyou a]。医療用医薬品の費用は、健康保険などの保険制度の適用対象となるため、その多くの割合が社会保障費から拠出されている。そのため、医療用医薬品の割合を減らし、一般用医薬品の割合を増やすことは、社会保障費削減に繋がる。

そのため、厚生労働省や経済産業省が進めている政策の一つにセルフメディケーションがある。セルフメディケーションとは、体調不良を感じた本人が薬局で薬を購入して治すことである。経済産業省は、社会戦略保障プランの中で健康寿命の延伸に向けたセルフメディケーションの推進を掲げている。その中で、自己健康管理に必要な健康増進・予防や生活支援を担う市場・産業を創出・育成する必要性を提起している。また厚生労働省は、高齢化による医療費増大に

対する対策の1つとして、セルフメディケーションの推進の必要性を議論している。

しかしながら、多くの一般人が体調不調のため薬局で薬を購入する場合、自らの症状にどの薬が効くのかを自ら選択するほど薬剤に対する知識を持ち合わせていない。さらには、薬局で売られている一般医薬品には、含有する成分は記載されているが、個々の成分の効能効果についての詳細情報は記載されていない場合が多い。

一般人が薬局で購入する一般用医薬品の多くは、医療用医薬品として長期間使用され、安全性の面で比較的高い医薬品がスイッチ OTC として発売されている。したがって、一般用医薬品の多くは、医療用医薬品が利用されている。そのため、一般用医薬品の情報源として、効果効能の詳細情報が公開されている医療用医薬品の情報を利用することができる。この医薬品情報を、一般の人でも理解できるようにできれば、セルフメディケーションの推進につながることになる。

一方、医療費が増加する要因の1つに、使用される医薬品価格が高額であることが挙げられる。既に発売済みの医薬品の価格については、2年に一度行われる薬価改定など様々な政策により対策がとられている。しかし、発売済みの医薬品の価格だけでなく、新たに発売される医薬品の価格を抑えることも重要である。

日本における医薬品開発は、候補物質のスクリーニング等に2~3年、一般毒性試験、薬物動態研究、一般薬理研究、薬効薬理研究、特殊毒性研究等の非臨床試験に3~5年を費やしている。さらに臨床試験では3~7年を費やし、その後承認申請が行われる。以上の過程を踏むため、実際に医薬品として発売されるまでには、合計9~17年もの年月と約500億円にも及ぶ費用が必要とされる。

製薬会社を実施する一つ一つの試験には大きな開発費と時間が費やされる。そのため、一つの試験を実施するためには試験を綿密に計画する。計画する項目は、比較する同種同効薬の医薬品の選定、試験条件の決定などである。試験を実施する際には、事前に既存の医薬品で実施された試験情報を収集する。収

集した試験情報をもとに、そのような試験条件で、どの程度の回数で試験を実施するかなどを検討する必要がある。この計画作業において、既存の医薬品で実施された試験情報を網羅的に把握することは、試験計画の短縮につながる。

また必要な試験を実施することで、他の条件で実施した場合の結果を予想し、実際に試験を行った結果が予想の範囲内であれば、多数実施して確認していた試験回数を効率化することにつながる。

医薬品開発では、既存の医薬品との効果の違いや同等性を検証する必要がある。試験計画において他の医薬品との効果の違いを予測できれば試験計画の短縮化が図れる。さらに、実際の他の医薬品との比較試験結果が予想の範囲内であれば、他の医薬品との比較した試験の実施の効率化につながることになる。

テキストマイニングを利用して既存の医薬品の情報を網羅的に把握し、試験条件による違いを把握することができれば、医薬品開発における試験回数の削減につながり、結果的に開発期間の短縮、すなわち医薬品開発費の抑制に貢献できる。さらに他の医薬品との効果比較結果を予測できれば、同様に他の医薬品を対象とした試験計画の短縮化、試験回数の削減につながる可能性がある。

医薬品は、薬価で価格が決められている。医薬品の価格を決めるには幾つかの算定方式があるが、類似薬効のない新薬は原価計算方式が採用される。2番目以降の類似薬は、最初の薬が算定の基準となる。そのため、新たに発売される新薬の開発費が抑制されると、医薬品の原価が抑えられることになり、医薬品の価格を下げることに繋がる。

したがって、医薬品の価格を下げるには医薬品開発にかかる期間短縮や、医薬品開発において実施される様々な試験を効率化することが必要である。

医薬品の効果を比較するには、実際に医薬品同士の効果を比較するために試験を実施する必要がある。しかし既存の医薬品情報に対してテキストマイニングによって医薬品の効果比較情報が得られれば、医薬品情報の利用価値が高まる。

また医薬品開発時における必要な医薬品情報の網羅的な把握は、医学分野に

おける様々な試験結果が参考にされる。しかし一律に記載された医薬品情報からも、既存の医薬品情報を把握し、医薬品開発時の様々な試験の効率化に利用できれば様々なコストの削減につながることになる。

本研究は、医療費を抑制するための政府の施策を支援するため、セルフメディケーションを促進するための一般人への医薬品情報の提供と、医薬品の開発における試験期間の短縮および試験回数を削減するための情報提供の手法を提案する。

次章以降の各章における内容は次の通りである。第2章では日本の医薬品業界における医薬品開発について、医薬品開発の概要と実施される各試験の特徴を示す。さらに各試験で蓄積された医薬品情報の主な種類とその特徴について概観する。第3章では自然言語処理とテキストマイニングについて、手法と解析法について概観する。さらに医療情報においてテキストマイニングを利用した研究について概観し、本研究の位置付けを示す。第4章では一般薬の使用を増やすセルフメディケーション推進のために、一般人が利用可能な医薬品効果比較法を提示する。第5章において、医療費削減のための医療用医薬品の開発における試験環境の知識化法を提示する。第6章では、医療費削減につながる医療用医薬品添付文書に記載された情報を利用した医薬品効果の推定モデル化法を提示する。第7章に結論として、本医療用医薬品添付文書における知識抽出法に関する研究の結果による医療費削減の可能性を示す。

第2章

日本における医薬品情報

緒論でも示した通り，社会保障費の削減の方策の一つにはセルフメディケーションの推進がある．セルフメディケーションの推進には，一般人が医薬品の購入の際に必要な医薬品の情報を理解することが挙げられる．医薬品情報を理解するためには，医薬品情報を公知情報から入手することが最も簡便である．医薬品情報のうち公知情報であるものは複数存在する．医薬品情報は医薬品開発時および発売後に蓄積された情報など，多くの情報がある．そのため主な医薬品情報について概観する必要がある．

一方，医薬品の開発には9～17年もの長期間の歳月と，約500億円にも及ぶ莫大な費用が必要とされる．医薬品は，人間の健康に直接関与する．そのため，副作用の有無やその特性などを正確に把握する必要があるため，このような歳月と費用が必要となる．

けれども，医薬品開発のプロセスにおいて効率化できる部分は存在するはずである．医薬品開発プロセスの効率化が実現できれば，開発に要する歳月と費用を削減できるため，早期に医薬品を提供できると共に，薬価を安価に抑えることが可能となるはずである．早期の医薬品提供が実現すれば，当該病に苦しむ人を早期に助けることができる．薬価を抑えることができれば，経済的理由で効果的な医薬品を選択できない人が少なくなる．このように，医薬品の開発期間と費用を軽減することは，社会に多大な影響を及ぼす．

本章では，日本の医薬品業界における医薬品開発の状況と，医薬品情報につ

いて概観すると共に、セルフメディケーションの推進および試験計画の効率化の可能性について議論する。

また、医薬品業界における医薬品情報について各医薬品情報の特徴を示す。緒論に示したように、医薬品情報を一般人が利用できるようになれば、セルフメディケーションの推進につながる可能性がある。さらに、医薬品開発段階において、医薬品情報をさらに活用することが医薬品開発の効率化につながる可能性がある。

そのため本研究では、医薬品の添付文書と呼ばれる、当該医薬品の特性や作用、副作用、処方、他の同作用医薬品との比較情報などが記載されているドキュメントを対象に、テキストマイニング技術を用いて分析を行う。そのため、本章にて医薬品文書について概説する。最後に、日本の医薬品情報の状況について概観し、課題を示す。

2.1 日本の医薬品開発と医薬品情報

第1章で述べた通り、医薬品は多くの開発研究工程を経て、有効性や安全性を確認された後に、医薬品として市場で発売されることになる。したがって医薬品として発売されるまでには様々な研究プロセスを経る必要がある。

日本での医薬品開発では、まず薬となる可能性のある物質の発見に取り組む。発見された物質に対して、化学的に合成する実験を経て、候補となる物質をスクリーニングする。このような基礎研究過程を経て、医薬品の候補となる物質を探す。

医薬品の候補物質を見つけたら、次に行うのが非臨床試験である。非臨床試験とは、その医薬品の候補物質に対して動物や細胞を用いて有効性や安全性を検討するために実施する。具体的には、対象となる候補物質が、どのような量でどの程度効果を示すかを明らかにするため、様々な試験条件で複数回、試験が実施される。さらには、他の医薬品との効果を比較する。そのため、比較対象薬毎に多くの試験条件で試験を行うため、総数では、非常に数多くの試験を行う必要がある。したがって、非臨床試験を効率的に実施するためには、事前に緻密な試験計画を立案することが必須となる。

非臨床試験では、綿密な試験計画を立て、その試験計画に沿って試験を実施する。けれども、期待した試験結果がでなければ、同様の試験条件で確認試験を行うと共に、試験条件を微小に変化させ確認試験を行う必要が生じる。さらには、この結果を試験計画にフィードバックして、試験計画を再考する必要が生じる。そのため、非臨床研究にかかる期間は、約3～5年と長期間に及ぶ。

非臨床試験によって医薬品として期待できる物質をスクリーニングした後、臨床試験を行う。臨床試験とは、実際の人での効果を検討する試験である。臨床試験には、大きく分けて下記の3つのフェーズがある。

- ・第1相試験：少数の健康な人を対象に、副作用等の安全性を検討する試験
- ・第2相試験：少数の患者を対象に、有効かつ安全な投与量や投与経路を確認するための試験

- ・第3相試験：多数の患者を対象に、有効性と安全性について既存薬などと比較し効果を確認する試験

臨床試験は、人を対象として実施する試験であるため、実際の試験は製薬会社から委託された医療機関によって実施される。3つのフェーズで、開発する医薬品の対象となる患者数や投与する期間による効果を確認するため、開発期間には5～7年が必要とされる。

臨床試験によって、人に対する効果と安全性を確認されると、そのデータとともに承認申請する。承認申請は、概ね1年間の審査期間を経て承認され、医薬品として発売に至る。

医薬品は、非臨床試験や臨床試験などの試験を通じて、発売されるまでに多くの時間と費用をかけ、安全性や有効性が検討されている。けれども、開発時のデータは、限られた人を対象に実施された試験である。このことから、開発時に確認できない副作用などの情報は発売後も収集され、医薬品の安全性情報として蓄積する。このように、医薬品は、開発時および発売後にも情報を蓄積することで有効性、安全性を確認し使用される。

蓄積された医薬品情報は、医療用医薬品添付文書や医療用医薬品インタビューフォーム、くすりのしおり、使用上の注意解説書など、多くの医療情報文書に記載される。

各医薬品情報は、それぞれの医薬品の情報のみが記載されている。記載されている情報には、その医薬品が行った試験のデータなど、その医薬品の情報のみであり、医薬品の網羅的な情報は得られない。

したがって、医薬品情報を網羅的に把握した情報を得ることができれば、一般人は自分が服用する医薬品が他の医薬品と比べて、どの程度効くのか把握することができる。

また、医薬品情報を網羅的に把握し、医薬品情報に記載されている試験環境による効果の違いを把握できれば、試験環境による効果の違いを把握することにつながり、医薬品開発時の試験回数の削減につながる。

さらに、医薬品は開発時に全ての試験環境で試験を実施しているわけではな

い。そこで、異なった試験環境における効果が推定できれば、医薬品開発時に試験環境を変更した際の結果の目安となる。試験環境を変更した際の結果の目安があれば、試験環境を変更する際の試験回数の削減につながる。

医薬品開発時の試験回数の削減はコスト削減につながり、延いては医薬品の価格にも反映する可能性がある。

このように医薬品情報の活用は、一般人のセルフメディケーションの推進、医薬品開発時の試験回数の削減など、医療費削減につながる事となる。

医薬品情報は、様々な医療文書が作成されているが、その多くは医学や薬学の専門家に向けた文書であり、一般人には理解し辛い。さらに、医療文書は医薬品ごとで完結した文書となっており、医薬品間の関連性などの整理はほぼなされていない。けれども、医療文書は法律で義務付けられたものであり、一定の基準で作成されている。そのため、テキストマイニングなどテキストのコンピュータ処理が可能であると思われる。

次節に、それら各医薬品情報について特徴や記載に関する規制情報を示す。

2.2 医薬品情報

日本の医薬品とは、病気の予防や治療をするために、名称、成分、分量、用法・用量、効能・効果、副作用について品質や有効性および安全性に関する調査を行い、厚生労働大臣や都道府県知事が認めたものである。

医薬品に対しては、薬事法をはじめとする様々な規制がある。この規則により、医薬品情報の記載方法には一定の基準や規則が存在する。2.1 節で述べたように、医薬品には開発時および発売後に様々な情報が集積されている。それらの情報は、医療用医薬品添付文書や医療用医薬品インタビューフォーム、くすりのしおり、使用上の注意解説書など、多くの医療情報文書に記載されている。

2.2.1 医薬品とは

日本における医薬品は、大別して、医師が診察した後に処方箋を作成して処方される医療用医薬品と、薬局などで購入できる一般医薬品の2つがある。医薬品は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」の第2条で次のように定められている。

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 第2条

この法律で「医薬品」とは、次に掲げる物をいう。

- 一 日本薬局方に収められている物
- 二 人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であつて、機械器具等（機械器具、歯科材料、医療用品、

衛生用品並びにプログラム（電子計算機に対する指令であつて、一の結果を得ることができるように組み合わされたものをいう。以下同じ。）及びこれを記録した記録媒体をいう。以下同じ。）でないもの（医薬部外品及び再生医療等製品を除く。）

三 人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であつて、機械器具等でないもの（医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品を除く。）

そのうち医療用医薬品は、平成11年4月8日 厚生省医薬安全局長通知「医薬品の承認申請について」によって、以下のように定義されている。医師若しくは歯科医師によって使用され又はこれらの者の処方せん若しくは指示によって使用されることを目的として供給される医薬品をいう。なお、医療用医薬品及び一般用医薬品の両方に使用される製剤原料として製造又は輸入の承認申請を行う場合は、医療用医薬品として取り扱う。

また、次のいずれかに該当する医薬品は、原則として医療用医薬品として取扱うものとする。

ア 麻薬、覚せい剤、覚せい剤原料、要指示医薬品、毒薬又は劇薬。ただし、毒薬、劇薬のうち、人体に直接使用しないもの（殺虫剤等）を除く

イ 医師、歯科医師が自ら使用し、又は医師、歯科医師の指導監督下で使用しなければ重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれのある疾患を適応症に持つ医薬品

ウ その他剤型、薬理作用等からみて、医師、歯科医師が自ら使用し、又は医師、歯科医師の指導監督下で使用することが適当な医薬品

一般用医薬品も同様に、平成11年4月8日に通知された 厚生省医薬安全局長通知「医薬品の承認申請について」によって以下のように定義されている。

医療用医薬品として扱われる医薬品以外の医薬品をいう。

さらに一般用医薬品は、平成14年11月8日に通知された一般用医薬品承認審査合理化等検討会 中間報告書の「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」において、以下のように記載されている。

一般の人が、薬剤師等から提供された適切な情報に基づき、自らの判断で購入し、自らの責任で使用する医薬品であって、軽度な疾病に伴う症状の改善、生活習慣病等の疾病に伴う症状発現の予防、生活の質の改善・向上、健康状態の自己検査、健康の維持・増進、その他保健衛生を目的とするもの

上記のように、医薬品は医療用医薬品と一般用医薬品に分けられ、各々薬事法や厚生労働省の通知等によって定義されている。さらに一般用医薬品は、セルフメディケーションにおいて重要な位置付けを占めている。一般用医薬品を使用するための情報を、服用する一般人が理解することは重要である。

2.2.2 医療用および一般用医薬品

医療用医薬品は、病院や医院で受診し処方される医薬品であり、医師や歯科医師、薬剤師などの専門知識を持った医療従事者が、患者の状態に合わせて処方される医薬品である。

一方、一般用医薬品は患者が自らの状態に合わせて薬局で購入する医薬品であり、薬局において薬剤師などのアドバイスを受けて、患者自らが選択し購入する医薬品である。

医療用医薬品と一般用医薬品は、表 1, 2 に示すような違いがある [Kourousyo b].

表 1 医療用医薬品一般用医薬品の違い（医療用医薬品）

	医療用医薬品
定義	医師若しくは歯科医師によって使用され又はこれらの者の処方せん若しくは指示によって使用されることを目的として供給される医薬品をいう。
承認審査上の違い	医師等の管理が必要な疾病の治療・予防に使用されることを前提に、有効性及び安全性を比較考量して審査される。
効能・効果	医師の診断・治療による疾患名 (例：胃潰瘍，十二指腸潰瘍，胃炎，Zollinger-Ellison 症候群)
用法・用量， 剤型	医師が自ら又はその指導監督下で使用するものであって，用法や剤型に特に制限はない。
使用上の注意	医師，薬剤師等の医療関係者にとって見やすくわかりやすいもの。

医療用医薬品は、医師や歯科医師等の医療従事者が使用することを前提として承認されている。そのため、医療用医薬品を使用する際の注意書きである「使用上の注意」は、専門知識を持つ医療関係者にとって理解しやすいように記載されている医薬品情報である。

表 2 医療用医薬品と一般用医薬品の違い（一般用医薬品）

	一般用医薬品
定義	医療用医薬品として取り扱われる医薬品以外の医薬品をいう。 すなわち、一般の人が薬局等で購入し、自らの判断でしようする医薬品であって、通常、安全性が確保できる成分の配合によるものが多い。
承認審査上の違い	一般の人が直接薬局等で購入し、自らの判断で使用することを前提に、有効性に加え、特に安全性の確保を重視して審査される。
効能・効果	一般の人が自ら判断できる症状 (例：胃痛，胸焼け，もたれ，むかつき)
用法・用量， 剤型	一般の人が自らの判断で適用できるよう， ・ 一般の人が使いやすい剤型 (注射剤等は適当ではない) ・ 用量は，通常，医療用の範囲内としている。
使用上の注意	一般の人に理解しやすいもの。 症状の改善がみられない場合には，服用を中止し，医師，歯科医師または薬剤師に相談することを記載。

一般用医薬品は、一般人が購入し、自ら判断して使用することが前提で承認されている医薬品である。そのため、一般用医薬品を使用する際の注意事項である「使用上の注意」は、専門知識を持たない一般人に理解しやすく記載された医療用情報である。さらには、不都合があった場合には、医師等の医療従事者に相談することを踏まえて作成されている。

以上のように、医薬品は医師や薬剤師などの医療従事者が用いることを前提としている。したがって、医療用医薬品の情報も医療従事者向けであるため一般人は理解し辛い。

一般用医薬品の各成分は医療用医薬品である。よって、医療用医薬品の情報を一般人が理解できるようにしなければ、一般用医薬品を使用する、セルフメディケーションは進まない。

医薬品を使用する際には、副作用は必ず考える必要がある。しかし、一般用医薬品は、医療用医薬品として実績があり、副作用が生じた場合にも緊急性を要する可能性が少ないものが販売されている。それゆえ、一般用医薬品を選択する際に副作用の事を第1の考慮点として考えてる一般人は少ない。よって、ここでは一般用医薬品薬の選択の際には、副作用の事項を考慮しないものとして考える。

一般人がセルフメディケーションを行う際に必要なのは、どの一般用医薬品が何にどれくらい効く薬かという医薬品の効果・効能の情報である。よって、本研究では一般用医薬品の効果・効能情報を抽出することを目的とする。

2.3 医薬品情報文書

医薬品には、その医薬品を使用するために医薬品の情報が必要であり、その情報を記載した文書が存在する。

特に医療用医薬品は、専門知識を持った医師や歯科医師、薬剤師が使用する医薬品である。医療用医薬品は、開発時に多くの非臨床試験や臨床試験を行い発売されていることから多くのデータが存在する。さらには、発売後にも情報を蓄積されるため、常に新しい医薬品情報を補完する必要がある。

医療用医薬品の情報を記載した文書には、医療用医薬品添付文書、使用上の注意を記載した解説書、薬のしおり、医療用医薬品インタビューフォームなどが挙げられる。

ここではそれぞれの医療用医薬品情報を記載した文書について記載する。

2.3.1 医療用医薬品添付文書

医療用医薬品添付文書は、医師、歯科医師、薬剤師等が必要とする医薬品情報が簡潔にまとめられ、医薬品の包装単位に添付されている情報文書である。

医薬品には、その医薬品の情報として添付文書が付帯されているが、添付文書は薬事法において記載事項が規定されており、さらに記載内容や順序が定められている。

本研究では、医療用医薬品の情報を利用してテキストマイニングを実施する。そのため、医療用医薬品の情報である医療用医薬品添付文書の記載事項、および記載に関する規制について正確に把握する必要がある。

医療用医薬品添付文書の記載に関する規制について以下に示す。

(a) 薬事法における規定

薬事法では第 52 条, 第 53 条, 第 54 条において, 以下のように規定されている.

・ 薬事法 第 52 条

医薬品は, これに添付する文書又はその容器若しくは被包(以下この条において「添付文書等」という.)に, 当該医薬品に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき, 次に掲げる事項(次項及び次条において「添付文書等記載事項」という.)が記載されていなければならない. ただし, 厚生労働省令で別段の定めをしたときは, この限りでない.

一 用法, 用量その他使用及び取扱い上の必要な注意

二 日本薬局方に収められている医薬品にあつては, 日本薬局方において添付文書等に記載するように定められた事項

三 第四十一条第三項の規定によりその基準が定められた体外診断用医薬品にあつては, その基準において添付文書等に記載するように定められた事項

四 第四十二条第一項の規定によりその基準が定められた医薬品にあつては, その基準において添付文書等に記載するように定められた事項

五 前各号に掲げるもののほか, 厚生労働省令で定める事項

2 薬局開設者, 医薬品の製造販売業者若しくは製造業者又は卸売販売業者が, 体外診断用医薬品を薬剤師, 薬局開設者, 医薬品の製造販売業者若しくは製造業者, 卸売販売業者, 医師, 歯科医師若しくは獣医師又は病院, 診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に販売し, 又は授与する場合

において、その販売し、又は授与する時に、次の各号のいずれにも該当するときは、前項の規定にかかわらず、当該体外診断用医薬品は、添付文書等に、添付文書等記載事項が記載されていることを要しない。

一 当該体外診断用医薬品の製造販売業者が、当該体外診断用医薬品の添付文書等記載事項について、厚生労働省令で定めるところにより、電子情報処理組織を使用する方法その他の情報通信の技術を利用する方法であつて厚生労働省令で定めるものにより提供しているとき。

二 当該体外診断用医薬品を販売し、又は授与しようとする者が、添付文書等に添付文書等記載事項が記載されていないことについて、厚生労働省令で定めるところにより、当該体外診断用医薬品を購入し、又は譲り受けようとする者の承諾を得ているとき。

（添付文書等記載事項の届出等）

第五十二条の二 医薬品の製造販売業者は、厚生労働大臣が指定する医薬品の製造販売をするときは、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、当該医薬品の添付文書等記載事項のうち使用及び取扱い上の必要な注意その他の厚生労働省令で定めるものを厚生労働大臣に届け出なければならない。これを変更しようとするときも、同様とする。

2 医薬品の製造販売業者は、前項の規定による届出をしたときは、直ちに、当該医薬品の添付文書等記載事項について、電子情報処理組織を使用する方法その他の情報通信の技術を利用する方法であつて厚生労働省令で定めるものにより公表しなければならない。

（機構による添付文書等記載事項の届出の受理）

第五十二条の三 厚生労働大臣は、機構に、前条第一項の厚生労働大臣が指定する医薬品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。次項において同じ。）についての同条第一項の規定による

届出の受理に係る事務を行わせることができる。

2 厚生労働大臣が前項の規定により機構に届出の受理に係る事務を行わせることとしたときは、前条第一項の厚生労働大臣が指定する医薬品についての同項の規定による届出をしようとする者は、同項の規定にかかわらず、厚生労働省令で定めるところにより、機構に届け出なければならない。

3 機構は、前項の届出を受理したときは、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣にその旨を通知しなければならない。

(記載方法)

第五十三条 第四十四条第一項若しくは第二項又は第五十条から第五十二条までに規定する事項の記載は、他の文字、記事、図画又は図案に比較して見やすい場所にされていなければならない。かつ、これらの事項については、厚生労働省令の定めるところにより、当該医薬品を一般に購入し、又は使用する者が読みやすく、理解しやすいような用語による正確な記載がなければならない。

(記載禁止事項)

第五十四条 医薬品は、これに添付する文書、その医薬品又はその容器若しくは被包（内袋を含む。）に、次に掲げる事項が記載されてはならない。

- 一 当該医薬品に関し虚偽又は誤解を招くおそれのある事項
- 二 第十四条、第十九条の二、第二十三条の二の五又は第二十三条の二の十七の承認を受けていない効能、効果又は性能（第十四条第一項、第二十三条の二の五第一項又は第二十三条の二の二十三第一項の規定により厚生労働大臣がその基準を定めて指定した医薬品にあつては、その基準において定められた効能、効果又は性能を除く。）
- 三 保健衛生上危険がある用法、用量又は使用期間

(b) 医療用医薬品添付文書の記載項目・順序

医療用医薬品添付文書は、各製薬会社が各々の医薬品について作成するが以下に従って記載項目、順序が統一されている。

(1) 作成又は改訂年月

(2) 日本標準商品分類番号等

- ・ 日本標準商品分類番号
- ・ 承認番号
- ・ 薬価基準収載年月
- ・ 販売開始年月
- ・ 再審査結果の公表年月
- ・ 再評価結果の公表年月
- ・ 効能又は効果追加承認年月
- ・ 国際誕生年月
- ・ 貯法等(貯法, 有効期限, 使用期限等)

(3) 薬効分類名

(4) 規制区分(特定生物・生物由来製品, 毒薬・劇薬, 習慣性医薬品, 処方せん医薬品等)

(5) 名称(承認を受けた販売名, 一般的名称, JAN等)

特定生物由来製品に関する注意事項(黒枠内に記載)

(6) 警告(赤枠内に赤字で記載)

(7) 禁忌(赤枠内に黒字で記載)

1 禁忌

2 原則禁忌

(8) 組成・性状

- 1 組成
- 2 製剤の性状

(9) 効能又は効果

- 1 効能又は効果
- 2 効能又は効果に関連する使用上の注意事項

(10) 用法及び用量

- 1 用法及び用量
- 2 用法及び用量に関連する使用上の注意事項

(11) 使用上の注意(薬発第 606 号, 薬安第 59 号, 薬発第 607 号, 医薬発第 0515005 号, 医薬安発第 0520004 号参照)(1.3, 1.5 参照)

(12) 薬物動態

(13) 臨床成績

(14) 薬効薬理

(15) 有効成分に関する理化学的知見

(16) 取扱い上の注意

(17) 承認条件

(18) 包装

(19) 主要文献及び文献請求先

◆ 投与期間制限医薬品に関する情報

(20) 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

医療用医薬品添付文書は、薬事法によって記載事項が規定され、内容は各製薬会社が作成する。

医療用医薬品添付文書は、以上のような、記載方法が明記されている。ゆえに、どの製薬会社が作成したものも、その表記の揺れは少なく、テキスト処理できる可能性がある。

特に（14）にて薬理効果という項目があり、この部分に、当該医薬品の効果・効能が記載されている。この部分をテキストマイニングで処理できれば、一般人が欲する効果・効能が出せる可能性がある。

2.3.2 医療用医薬品インタビューフォーム

医療用医薬品インタビューフォームは、添付文書を補完する情報媒体である。本来は、薬剤師が当該医薬品の詳細な情報を製薬企業の医薬情報担当者(MR) (以下、MR)等とのインタビューにより収集する際の質問事項を定めたものであった。けれどもその実態は、薬剤師及びMR等の業務量を削減するために、質問に対する回答(詳細情報)をあらかじめ印刷し、当該医薬品について説明、討議する資料として医療関係者に提供されるものとされている。

製薬企業から提供されたインタビューフォームに対して、医療現場からは、当該医薬品について情報の追加請求や質疑を追記する。製薬企業は、医療現場から要求された追加請求や質疑の回答を記載する。このような手順が繰り返され、インタビューフォームが作成される。

インタビューフォームは日本病院薬剤師会によって、「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日本病院薬剤師会が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられている医療文書である。

上記のように、医療用インタビューフォームは、各製薬会社が予想される質問に対する回答を作成したものである。したがって、それぞれのインタビューフォームの記載内容、記載事項にはばらつきがある。今回、医療用医薬品の効果を検討するには一律の基準で記載された情報を対象とするため、インタビューフォームは対象外とする。

2.3.3 くすりのしおり

薬のしおりは、製薬企業が作成する医薬品情報資料である。

薬のしおりは、医療提供者(医師、薬剤師)が患者に対して薬の内容について十分な説明を施するインフォームドコンセントの実践に利用できる材料として開発された。そのため、記載内容は医療の専門知識のない患者が読むことを前提に記載する。よって、記載される内容は、患者が理解しやすい表現で、必要最小限の情報を盛り込んでいる。

「薬のしおり」の提供に当たっては医療現場でトライアルを実施し、以下のことが確認されている。

- (1) 医療提供者と患者さんとの医薬品に関する対話を促進する有用な媒体であること
- (2) 対話が促進されることで、医師の処方内容の評価が的確になること、患者さんの服薬に対する認識(薬識)が向上すること
- (3) 医療提供者間での職能的連携の強化につながること [kusurinotekisei]

上記のような目的で、一般人が理解しやすい表現で、必要最小限の情報を記載した医療文書も存在している。そのため、本研究では薬のしおりは一般人でもりかいしやすい医療文書であるため、本研究の対象から除外する。

2.3.4 新医薬品の「使用上の注意」解説

新医薬品の「使用上の注意」の解説は、新医薬品の最も基本的な安全対策として位置付けられた情報で、医薬品の製薬企業が作成する解説書である。記載内容は、新医薬品の適正使用に必須となる文書の名前通り「使用上の注意」について、わかりやすく解説している医療文書である。

原則として、医療機関が新医薬品を初めて使用する前に各製薬企業のMRが医療期間に配布し、「使用上の注意」の説明を行い、医療従事者の理解を得て、安全確保に万全を記すこととなっている。

したがって、新医薬品の「使用上の注意」解説は、各製薬会社が「使用上の注意」についてのみ、わかりやすさを重視して解説した医療文書である本研究においては、一般人が理解しづらい医療文書を対象とするため、新医薬品の「使用上の注意」解説は検討外とする。

2.4 結言

本章では、医薬品業界における医薬品開発について概観した。

医薬品開発においては、10年以上の長い年月と、数百億円規模の多大な費用がかかる。そのため、製薬会社にとっては新規医薬品開発において、開発研究における時間と費用の効率化は重要である。新薬開発においては、申請、発売に必要とされる開発試験を行い、膨大な開発データを得ると共に、その情報を様々な医療情報文書に記載する。

医療情報は、様々な文書として存在する。本章では、医療用医薬品添付文書をはじめとするそれぞれの医療情報文書について概観した。

医療知識の乏しい一般人が、それら医療情報文書を利用し、医薬品情報を理解しやすい方法を提案できれば、一般用医薬品購入の際の手助けとなり、セルフメディケーションの推進につながることになる。

一方、医薬品開発においては、既存の医薬品開発における試験環境を知識化できれば、試験環境を変更した際の効果の目安情報をえることができ、試験計画立案の短縮、試験回数の効率化につながる。

さらに、比較対象薬を変更した際に、既存の医薬品開発においては実際に行われていない比較対象薬での効果推定モデルが作成できれば、試験計画立案、試験回数の効率化が見込め開発費の削減につながるが見込まれる。

以上のように、医療情報文書を知識化できれば、一般人が利用できる医薬品効果の比較情報の提供や、医薬品開発における試験計画立案の効率化に繋がる可能性がある。このことは、セルフメディケーションの促進や医薬品開発費の削減など、医療費削減の一助となる可能性がある。

第3章

テキストマイニング

本章では、医療用医薬品情報の解析で必要となる自然言語処理とテキストマイニング技術について概説する。

医療文書では、専門用語が多用されている。そのため、医療文書に対してテキストマイニングを実施するには、自然言語処理を行う必要がある。自然言語処理には、形態素解析、構文解析、意味解析、文脈解析等の解析がある。そのうちテキストマイニングで使用する解析は、形態素解析と構文解析である。

医療文書の特徴は、薬剤の名称や化合方法、検証方法など多くの専門用語が用いられている点である。文体は、日本語文語における構文構造に沿った形で記載されている。それゆえ、医療文書の解析においては、形態素解析にて専門用語を的確に捉えることができれば、構文解析における技術的な課題は大きくない。よって、医療文書を自然言語処理するための技術的な課題は、いかに専門用語を的確に捉えられるかという課題に置き換えることができる。

これらの専門用語の多くは、複数の語が組み合わさってできた複合語として成り立っている。一般的な形態素解析における専門用語の処理は、専門用語をそのまま辞書登録することで解決する。けれども、医療文書中に頻出する専門用語の多くは化学物質であり、その数は非常に多く全ての用語を登録するには多大な工数が必要となるため、この点を効率化する必要がある。

本章では、形態素解析について概観し、形態素解析における複合語として成り立った専門用語の登録方法について記す。登録。さらにテキスト文書から、新たな知見を見出すための技術であるテキストマイニングについて概観する。

3.1 形態素解析

(a) 語の種類

日本語では、語を自立語と付属語に分けている。自立語は単体で文節となるが、付属語は単体では文節とはならない。文節は、文の中で文法的な機能を持つ最小の単位のことである。

語は、名詞的であるか動詞的であるかによって分けられる。名詞的であるものを体言と呼び、動詞的であるものを用言と呼ぶ。また、同じ意味を持つ語をシソーラスと言う[Yamaguchi 03]。

医療用語では、特に専門用語が使用される。例えば、「ジクロフェナク」「酵母発熱」「Randal-sellito 法」といった専門用語が多用される。これらの専門用語の一部は、複合語として成り立っているが、これらの専門用語を、一つの語として認識する必要がある。

(b) 語の構成

語に接頭語や接尾語が付属して新しい語を形成する。この接頭語や接尾語をまとめて接辞と言う。また、複数の語が結合して複合語を構成する。

語には活用するものがある。日本語では、動詞、形容動詞、形容詞が活用する。英語では、名詞が数について、動詞が人称、数、時制について、形容詞が比較級、最上級について活用する。このような語の活用を屈折と言う。語の中で活用しない部分を語幹と言い、活用する部分を語尾と言う。

医療用語では、例えば、「ジクロフェナク」といった複合名詞がある。「ジクロフェナク」は、「ジ」「クロ」「フェナク」に分けられ、これらの語から成る複合語として「ジクロフェナク」という固有名詞となっている。

(c) 形態素

文を構成する語を分解すると、文節、単語、文字、音素のように、より細かく分解することができる。この中の単語においては、例えば、「見られる」のように、「見る」と「られる」に分割される。この「られる」を抽象的な受け身の助動詞として定義すると、これは様々な文の中で「られる」や「れる」などに変化する性質を持つ。このような抽象的な存在を「形態素」と呼ぶ[Matsuoka 00]。形態素解析処理は、システム内に保存の辞書に登録されている形態素に対応して、文を形態素のレベルまで分解し、それぞれの形態素の品詞情報を特定する処理を行う。図 3-2 に形態素と品詞情報の例を示す。

私	は	車	で	買い物	に	行っ	た
名詞	助詞	名詞	助詞	名詞	助詞	動詞	助動詞

図 3-2 形態素と品詞情報の例

(d) 品詞情報

形態素解析処理では、文を形態素に分割し、品詞情報を付加して出力する。このときには、品詞の定義が必要となる。品詞については、様々な分類が行われているが、現在、情報処理の分野で最も一般的に利用されているのが、IPA(情報処理推進機構)品詞体系[Asahara 03b]である。自然言語処理の多くは、これらの品詞情報を利用して解析を行っている。

特に医療文書では、専門用語として名詞が多用される。「ジクロフェナク」といった固有名詞を、一つの名詞として認識できるよう辞書登録が必要である。

(e) 語の切り出し

日本語の文は語と語の間に空白を含まない形の連続した文字系列で表現されるので、それらを合わせた全ても時系列な語となる。文を s 、文字を c 、語を w と表すと、式 3-1 のように表すことができる。

$$S = c_1c_2\cdots c_n = w_1w_2\cdots w_m \quad (\text{式 3-1})$$

これは、文 s が n 個の文字 c_1, c_2, \dots, c_n から構成される文字系列 $c_1c_2\cdots c_n$ として表されており、さらに、文 s は m 個の語 w_1, w_2, \dots, w_m からなる語系列 $w_1w_2\cdots w_m$ として表されていることを示している。 n 個の文字系列から独立に取り出せる任意の長さの部分文字系列は、 $c_1c_{i+1}\cdots c_j (1 \leq i \leq j \leq n)$ で示すことができる。さらに、語系列 $w_1w_2\cdots w_m$ は、それらの部分文字系列の中から m 個を取り出して各語 $w_i (1 \leq i \leq m)$ として対応づけ、それらを $w_1w_2\cdots w_m$ の順に並べたものである。

ここで、部分文字系列と語との対応づけの方法には、2つの制約がある。第1の制約は、各語 w_i に対応づけられたそれぞれの部分文字系列を語系列 $w_1w_2\cdots w_m$ の順に再び置き換えたとき、元の文字系列 $c_1c_2\cdots c_n$ になっていなければならないことである。第2の制約は、各語 w_i は接辞や屈折などの語処理を行ったとき、辞書見出しとして登録されている語に同定できなければならないことである。これらの制約を満たす語の分割方法は、一般に複数通りある。

(f) 語処理

語処理は、日本語の接頭語や接尾語を取り除いた語本来の形式を求める処理である。この処理は、語の定義や辞書見出しの登録の方法に依存する。例えば、接辞がついた形の語や屈折した形の語を全て辞書見出しとして登録してある場合は、語処理を行わない。従って、前項にて述べた第2の制約は部分文字系列が辞書見出しに登録されている語に同定できることという条件のみで表される。しかし、実際には、辞書見出しの数を少なく抑えるために、語の原形のみを辞

書見出しとして登録する。そのため、語処理が必要となる。

接辞処理は、接頭語と接尾語を抽出することである。日本語の接頭語には図 3-3 のようなものがある。

非, 否, 高, 低, 最, 再, 超

図 3-3 日本語の接頭語の例

また、日本語の接尾語には、図 3-4 のようなものがある。

的, 化, 性, 間, 形, 型, 等

図 3-4 日本語の接尾語の例

日本語の接辞の数は多い。また、接辞に関連するものとして助数詞がある。

屈折処理は、活用語の原形を抽出することである。屈折には、一般に法則性があり、それを使って文の中に現れた語の屈折形を同定する。屈折が法則に従わない語の場合には、辞書に屈折形を逐一登録することによって対応する。

その他の問題に、未知語処理がある。未知語処理は、文字系列を辞書に登録されていない語として仮定することである。未知語処理が必要な理由は二つある。一つは、辞書が完備しておらず、辞書見出しに登録漏れがある場合である。もう一つは、科学技術文書などで専門語が使われている場合である。専門語には、造語や複合語が多い。従って、未知語処理に関連して、造語処理や複合語処理も必要になる。

例えば、「ジクロフェナク」といった医療用語に対して、造語処理および複合語処理を行う必要がある。「ジ」「クロ」といった語句を接頭語として登録することで、「ジクロフェナク」を複合語として登録することが可能である。また、「ジ」「クロ」といった語句を接頭語として登録したことで、「ジクロ???'という語の登録においても、「???'のみを登録すれば、「ジクロ???'を登録した場合と同じように、形態素解析にて「ジクロ???'を1つの単語として認識することが可能となる。

(g) 形態素解析

形態素解析の目的は、構文解析や意味解析などの出発点を与えることにある。例えば、構文解析は、語系列として表された文について、部分語系列を構成素とする構文構造を求める。

そのため、形態素解析では、前に述べた二つの制約に加えて、文法的制約も利用する[Masuoka 92]。例えば、助詞「が」と助詞「に」が続くことはないといった制約である[Matsumoto 01]。文字の種類に関するヒューリスティクスも使う。例えば、漢字が続いているときは、一つの語である可能性が高いというものである。漢字と漢字の間にひらがながあると、二つ目の漢字の前は、語の切れ目である可能性が高いというヒューリスティクスもある。さらに、構成的ヒューリスティクスを使うこともできる。例えば、一つの部分文字列が他の部分文字列の一部となっているときは、長い部分文字列を語と仮定する方がよいといったヒューリスティクスがある。文の中での語の出現頻度を使うこともできる。実際には、これらのヒューリスティクスは、確約された制約ではないので、一定の基準の下での確からしさに関する順序付けを行っている。

(h) 日本語の形態素解析法

日本語文の形態素解析手法には様々なものが考案されている。形態素を構成する文字列を生成する際に、文の中のどの部分文字列を優先して選択するかを検討した手法として、最長一致法、コスト最小法、最尤評価法などがある。さらに、近年では、大容量のテキストデータを比較的容易に入手可能なことから、抽出された部分文字列に対する品詞情報の付与処理などに確率的言語モデルを用いた形態素解析処理が行われるようになってきている[Kin 03]。

以下、手法を示すが、本研究ではコスト最小法を採用している。

- ・ 最長一致法

最長一致法は、文字列の最も左から始まる長さの異なるいくつかの部分文字列がそれぞれ語として切り出させるとき、最も長い部分文字列の語または文節を優先する手法である。

- ・ コスト最小法

コスト最小法は、日本語かな漢字変換システムである Microsoft IME [Microsoft 07]などに取り入れられており、現在最も広く使われている手法である。本手法では、隣接する単語の接続可能性を示す接続表を用い、接続する可能性を可能か不可能かの2値ではなく、接続する可能性が高いほど小さな値を取り、接続する可能性が低いほど高い値を取る「コスト」で表現する。このコストが最小になるように文節の候補を優先する手法である。

本研究では、コスト最小法を採用し、医療文書において多用される専門用語に対して辞書登録を行っている。

- ・ 最尤評価法

最尤評価法は、語に含まれる文字の数や語の出現頻度を使って評価関数を定め、複数候補の中でその評価関数の値が最も大きいものを優先する手法である。評価関数は経験的に求める。

- ・ 確率的言語モデル法

確率的言語モデル法は、品詞タグ付けされた形態素情報を持つコーパスを用い、品詞の 2-gram モデルや隠れマルコフモデルに基づく探索処理により候補を求める手法である [Kita 99] [Tsuji 99]。

3.2 テキストマイニングの概要

テキストマイニングとは、テキストを対象としたデータマイニングであり、定型化されていない文章に対して自然言語処理の手法を利用し、単語やフレーズに分割したのち、テキストにある内容の傾向や特徴から、新たな知見を見いだす技術である。[Hearst 99][Yoshida 10][Yokoyama 98][Koyama 08][Koyama 04][Kudo 04]

コンピュータの発達により、大きい情報を処理することが可能となった。

特にインターネットの普及やパーソナルコンピュータが普及し、電子文書が増加に伴いテキストマイニングが実用化されてきた。[Nasugawa 99][Nasugawa 09]

膨大なテキストデータからの知識発見においては、どのような単位での抽出が有効であるか、さらにテキストマイニングのシステムでは、単語レベルの情報に加え、かかり受け関係の情報や意図表現からの情報を付加し、より多くの情報を含んだデータを抽出することができる。[Nagano 00]

様々な文書に対して、キーワードの分布から、文書の類似度を計算した報告や[Mladenec 99]、問い合わせの電子メールの内容分析から返答例をオペレータに提示するシステムの構築 [Okamoto 00]などの報告、テキストマイニングの利用例として、コールセンターにおけるコンタクト履歴の分析 [Nasugawa 06]など様々な分野で利用された報告がなされている。

3.3 医療分野におけるテキストマイニング の活用

医療分野においてもテキストマイニングは利用されてきている。特に医歯薬看護学では2006年以降テキストマイニングが応用されてきている。[Saitou 12]

医療分野においてはインシデントレポートにテキストマイニングを利用した報告が多い。

インシデントレポートとは、医療現場において、患者に傷害が発生するまでには至らなかったが、日常診療の現場において、“ヒヤリ”としたり”ハッ”とした経験をインシデントと呼び、そのような経験をまとめて報告書としたものがインシデントレポートである。インシデントレポートはヒヤリ・ハット報告書とも呼ばれる。

医薬品に関する情報のクラスター分析から、添付文書のデータベースの構築 [Okuya 13] [Hamada 07]に関する研究が報告されている

インシデントの内容から、インシデントの発生場所や時間などを共起情報として分析された報告 [Okabe 06]、放射線技師が経験した報告内容に対して、頻出単語を抽出してインシデントの原因を確認し、クラスター分析によりエラーが発生しやすい状況を示す単語を確認した報告 [Igarashi 11]などがある。

さらにインシデントに関連した報告として、病院の処方オーダーリングシステムに対してテキストマイニングを利用して、医療過誤を防止するためのリスクマネジメントを行った報告がある。 [Sugiyama 03]

医薬品に関連したリスクマネジメント戦略に対して処方オーダーリングシステムの可能性を検討 [Furukawa 01]や安全性に対するインシデントレポートにテキストマイニングを利用した報告 [Okabe 06]などもある。

インシデントレポートを利用した報告以外にも様々な医療文書に対してテキストマイニングが利用されている。

要介護者等の相談に応じて、居宅サービスや施設サービスを行い、要介護者の援助を行う者をケアマネージャーと呼ぶ。そのケアマネージャーから薬剤師や薬局に対する意見を集め、その情報に対してテキストマイニングを行い、ケアマネージャーのニーズを探る報告もある。[Nanami 11]

医療文書の中で、添付文書の中での使用上の注意に関してテキストマイニングを実施し、添付文書を利用してオーダーリングシステムに組み込むための研究の報告がある。[Nabeta 12]

さらに同様に添付文書を用いてテキストマイニングを利用した報告として、添付文書の文書そのものを分析した報告[Kimura 05]¹⁾、添付文書の中の記載事項のうち、「用法・用量」の記述項目に対して記述パターンを調べ、オーダーリングシステム等におけるデータベース構築するための必要なデータ項目の抽出の報告が行われている。[Kimura 12]

添付文書を用いた研究としては薬物相互作用のチェックに用いた報告[Boice 12]がなされ、添付文書データの投薬レジメン部の文の記述パターンの研究⁽¹¹⁾、「用法・用量」は、医薬品を使用する際の使い方や服用する量に関する記述項目である。

医薬品の添付文書中の使用上の注意の記述に着目した分析[Nabeta 09]も報告されている。

添付文書の記載は複雑であり、データベースの構築が複雑であるため、添付文書の使用上の注意事項について、テキストマイニングを用いて、その構造を解析した研究もある。

その他にも薬剤の安全性を高めるため大量データから情報を抽出しデータベースを構築するための研究[Togashi 06]報告がされ、テキストマイニングのトピックモデルを利用して治療の安全性情報の抽出を行った研究も行われている。[Bisgin 11]

このように近年、医療分野においても様々な医療情報に対してテキストマイニングを利用し、新しい知見を見出すための研究が行われてきている。

しかし医療用医薬品添付文書情報にテキストマイニングを利用した報告はほとんどない。中でも医療用医薬品添付文書における「効能・効果」を利用し、既存の医薬品の情報から、効果や試験環境などを分析した報告は行われていない。

既存の医薬品の情報を活用を提示することで、

- ・ 一般薬の使用を増やすセルフメディケーション推進の一助とするための、一般人が利用可能な医薬品効果比較法
- ・ 医薬品の開発費の削減につながる試験環境の知識化法
- ・ 開発費削減のための医薬品効果推定のモデル化法

を検討する。

3.4 結言

本章では、医薬品情報に付随する様々な医療文書の中から、医療用医薬品添付文書を活用するため、その要素技術となる形態素解析とテキストマイニングについて概観した。

テキストマイニングは、様々な分野で活用されてきているが、医療分野でも活用が進んできている。しかし、医師や薬剤師などの医療従事者が既存の医療情報を利用するための研究がほとんどである。本研究が目的としている、医薬品情報を一般人が利用することを目的とした研究は行われていない。さらに、医療情報を活用した研究では、公知情報である医療用医薬品添付文書を利用して、医薬品情報を活用するための報告は行われていない。

本研究では、公知情報である医療用医薬品添付文書情報を利用し、医療費削減を目的とした医薬品情報の活用法として、

- ・ 一般薬の使用を増やすセルフメディケーションの推進の一助とするための一般人が利用可能な医薬品効果比較法
- ・ 医薬品の開発費の削減につながる試験環境の知識化法
- ・ 開発費削減のための医薬品効果推定のモデル化法

を検討する。

第4章

添付文書情報による医薬品効果比較

本章では、一般用医薬品の使用を増やすセルフメディケーションの一助を担うため、一般人でも理解できる一般用医薬品の効果比較法を提示することを目的としている。

増え続ける社会保障費は、社会問題となっている。政府は、社会保障費の中でも大きい割合を占める医療費を抑制するための政策をとっている。その政策の一つとして、セルフメディケーションの推進がある。

セルフメディケーションとは、患者が医療機関を受診せず、薬局で一般用医薬品を購入し自ら直すことである。しかし、患者は一般用医薬品を選択するための医学・薬学知識を持たない。そのため症状にあわせた一般用医薬品を選択することは難しい。

なぜなら、最も多く市販される一般用医薬品は総合感冒薬である。総合感冒薬は、複数の成分が様々な量で含有されている。そしてその薬がどの程度効果を示すのか患者には不明である。そこで、患者が医薬品の効果を判断できれば、自らの症状にあった一般用医薬品の選択に役立つことになる。

一般用医薬品に含まれる各成分は、医療用医薬品として発売されている。医療用医薬品には、様々な医薬品情報が存在している。医療用医薬品の情報の中には、患者にも入手可能な医薬品情報がある。

医療用医薬品情報のうち、患者が入手可能な医薬品情報から、患者が利用可

能な医薬品効果比較法を提示することができれば、セルフメディケーションに対する一助となり、医療費削減に貢献する可能性がある。

本章では、まず一般用医薬品の成分と、その成分である医療用医薬品情報について概観する。次に、一般用医薬品の成分とその含有されている量がどの程度ばらつきがあるかを示す。

さらに、医療用医薬品の情報としてどのようなものがあるか概観する。医療用医薬品の効果比較を行うにあたり、本研究では公知情報である医療用医薬品添付文書を対象に実施する。医療用医薬品添付文書には、「薬効・薬理」という記載項目がある。この「薬効・薬理」について内容を概観し、医療用医薬品の効果比較の可能性を示す。

さらに、添付文書における医薬品情報の内容について、各医薬品の添付文書情報の共起性について検討した結果を示す。

最後に、本研究の目的である、患者および医療従事者が利用できる医療用医薬品の効果比較の可能性を示す。

4.1 一般用医薬品の成分と医療用医薬品情報

薬局等では、数多くの種類の一般用医薬品が販売されている。

患者は、それらの医薬品の中から、薬剤師に勧められた医薬品、普段飲み慣れた医薬品、評判や価格など、患者独自の基準により選択している。

なぜなら患者は医療知識を持たない一般人であり、医薬品を選択するための知識がないためである。

たとえば「かぜ薬」と呼ばれる総合感冒薬を例にとると、総合感冒薬には複数の成分が含有される。複数の成分が含有される一般用医薬品は効果を比較することは困難である。様々な成分が異なった量が含有されていることによって、薬の効果はより比較することが難しい。

「かぜ薬」と呼ばれる総合感冒薬には複数の成分が含有されている。その一つ一つの成分は医療用医薬品において単剤として発売されている。したがって医療用医薬品の情報を利用すれば、一般用医薬品の各成分の情報を得ることが可能である。医療用医薬品の成分同士の効果を比較することができれば、一般用医薬品の効果比較の検証につながる。

一方、医療用医薬品の情報は一つに集約されているわけではない。医療用医薬品の情報は、医療用医薬品情報が作成される目的に応じて複数存在する。複数存在する医療用医薬品の情報のうち、最も入手が容易な情報は公知情報である。公知情報である医療用医薬品情報の一つが医療用医薬品添付文書である。

本研究は一般人が医薬品の情報を活用することを目的としているため、一般人が入手可能な医薬品情報を利用する。公知情報である医療用医薬品添付文書に記載された情報は一般人が入手可能な情報である。そこで医療用医薬品添付文書に記載された情報を対象として、医療用医薬品の効果の比較可能性を検討する。

医療用医薬品の効果比較が可能であれば一般用医薬品を選択する際の情報として利用できることにつながる。

医療用医薬品の添付文書には、第2章で示した通り、様々な情報が分類され、決まった順序で記載されている。

医療用医薬品添付文書の記載項目の一つである「薬効薬理」の項は、その医薬品が申請、承認に至るデータなどが簡潔に記載された項目である。

新規の医療用医薬品開発では様々な種類の研究が実施されている。研究には試験管内や動物に対して行われる非臨床試験と、ヒトに対して行われる臨床試験などがある。医療用医薬品は非臨床試験と臨床試験が数多く行われるが、医療用医薬品添付文書における「薬効薬理」には、それらの非臨床試験や臨床試験データが記載されている。また、「薬効薬理」に記載された非臨床、臨床試験データにはその医療用医薬品の有効性などの情報が記載されている。さらに他の医薬品との関係性などが記載されている場合がある。

本研究は、医療用医薬品添付文書における効果比較の可能性を検証するため、医療用医薬品添付文書の情報のうち、「薬効薬理」の項目を対象に実施した。

また、医療用医薬品には新規医療用医薬品と、ジェネリック医薬品が存在する。

新規医療用医薬品は新しい成分の医薬品である。そのため安全性や有効性を確認するため、承認、申請、発売までに様々な試験が行われている。

一方、新規医療用医薬品に対してジェネリック医薬品と呼ばれる医薬品がある。ジェネリック医薬品は、新規医療用医薬品で特許期間が切れた成分である。ジェネリック医薬品は、すでに発売されている医薬品と同じ成分であるが、商品名が異なる医薬品として発売されている。

解熱消炎鎮痛薬など通常よく使用され、市場の大きい医薬品はジェネリック医薬品としても大きい市場となる。そのためよく使用されるジェネリック医薬品は様々な製薬企業から、数多くの商品名で発売されている。

ジェネリック医薬品は、すでに発売された特許期間が切れた新規医療用医薬

品と、同等性が認められれば発売される。そのためジェネリック医薬品を発売する製薬会社ごとに同等性を確認する試験が行われる。さらに製薬企業は独自に試験を行うケースもある。

医療用医薬品添付文書は発売する商品毎に各製薬企業が作成する。そのためジェネリック医薬品の各添付文書に記載されている情報も異なってくる。同じ成分の医療用医薬品であっても、各商品毎の添付文書に記載された情報は同じではない。

先発して発売された新規医薬品と、後発して発売されたジェネリック医薬品は同じ成分である。しかし添付文書に記載された情報は異なる。そこで同じ成分同士の添付文書を集約すれば、多くのテキスト情報を得ることが可能になる。

医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」の項目には、他の医薬品との効果比較情報が記載されている場合がある。ジェネリック医薬品の添付文書情報を含めて医療用医薬品添付文書情報から複数の情報を成分毎に集約する。その記載されている他の医薬品との効果比較情報を利用すれば、医療用医薬品の効果を比較できる可能性がある。

複数の医療用医薬品添付文書から得られた情報の関係性を組み合わせることで、一つの成分の医療用医薬品添付文書情報では得ることのできない、医療用医薬品同士の関係性を示すことが可能となる。

4.2 一般用医薬品の成分と含有量

第2章で示したように一般的に薬局で発売されている医薬品は一般用医薬品である。総合感冒薬は最も一般的に利用されている一般用医薬品である。

総合感冒薬には複数の成分が含有され、発熱や鼻水、咳などの症状に対して効果を示す。それら発熱や鼻水、咳などの症状に対しては解熱鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬の成分として医療用医薬品では単剤として発売されている成分が含有されている。

一般用医薬品のうち、効果を検証する対象の医療用医薬品として、一般用医薬品に含まれる成分の一例を表4-1に示す。

表 4-1 一般用医薬品の含有成分と含有量

品名	成分		含有量		単位		剤形		用法		効用		注意		その他	
	成分名	含有量	成分名	含有量	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
アスピリン	アスピリン	100mg	アスピリン	100mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
イブuprofen	イブuprofen	200mg	イブuprofen	200mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
ロキソニン	ロキソニン	60mg	ロキソニン	60mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
ナロキソン	ナロキソン	50mg	ナロキソン	50mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
ケトロロfen	ケトロロfen	100mg	ケトロロfen	100mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
メロxicam	メロxicam	75mg	メロxicam	75mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
フェニチン	フェニチン	100mg	フェニチン	100mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
カルシウム	カルシウム	100mg	カルシウム	100mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
ビタミン	ビタミン	100mg	ビタミン	100mg	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠	錠
...

表 4-1 に示すように総合感冒薬に含まれる成分と量は、複数の種類の成分が様々な量で含有されている。

表 4-2 に含有されている成分の種類とその成分の効果について示す。

表 4-2 総合感冒薬に含有される成分と効果の例

成分名	効果
サリチルアミド	解熱
アセトアミノフェン	解熱
安息香酸ナトリウムカフェイン	頭痛
無水カフェイン	頭痛
エテンザミド	解熱鎮痛消炎
リゾチーム塩酸塩	抗炎症
グリチルリチン酸	抗炎症
ヘスポリジン	抗炎症
イブプロフェン	NSAIDS
d-メチルエフェドリン塩酸塩	咳止め
臭化水素酸デキストロメトルファン	咳止め
チペピジンヒベンズ塩酸	咳止め
ジヒドロコデインリン酸塩	咳止め
フェンジゾ酸クロペラスチン	咳止め
ノスカピン	咳止め
L-カルボシステイン	鎮咳去痰
ブロムヘキシン塩酸塩	去痰剤
グアイフェネシン	去痰剤
アンブロキシソール塩酸塩	去痰剤
マレイン酸クロルフェニラミン	抗ヒスタミン
クレマスチンフマル酸塩	抗ヒスタミン

塩酸ジフェニルピラリン	抗ヒスタミン
マレイン酸カルビノキサミン	抗ヒスタミン
メキタジン	抗ヒスタミン
トラネキサム酸	抗プラスミン
小青竜湯乾燥エキス	漢方：鎮咳，鼻閉
麻黄湯エキス	漢方：発汗・鎮咳
キョウニン	漢方：鎮咳・去痰
マオウ	漢方：発汗・鎮咳
ショウキョウ末	漢方：発汗・鎮咳
ケイヒ	漢方：発汗解熱
ベラドンナ総アルカロイド	抗コリン剤
ヨウ化イソプロパミド	抗コリン剤
ビタミンC	ビタミン
ビタミンB2	ビタミン
ビスイブチアミン(ビタミンB1誘導体)	ビタミン
地竜エキス散	利尿
フェニレフリン塩酸塩	昇圧，散瞳
グアヤコール	正露丸の原料
ジブロフィリン	気管支拡張
甘草エキス末	便秘薬

含有されている一般用医薬品のうち，本章では医薬品の効果比較を実施するため単一の成分について検討する．

欧米を中心に発達した医学を西洋医学と呼ぶが，西洋医学における医療用医薬品は合成することができる単一の成分で構成されている．一方，中国や日本などの漢方薬をはじめとする東洋医学の成分は植物等を由来としており，その医薬品自体に複数の成分が含有されている．したがって漢方薬では各成分の効果を比較することができない．そのため本研究では漢方成分を除き，西洋医学

で扱われる単一の成分を中心に扱うこととした。

漢方薬を除いた成分は表 4-2 に示した通り，主に解熱鎮痛薬，鎮咳薬，抗ヒスタミン薬が含有されていることが確認された。つまり風邪症状に対応する成分が複数組み合わせで含有されていることがわかる。

総合感冒薬に含有される成分の中から，多くの医薬品に含有され種類も多い解熱鎮痛消炎剤を対象として医療用医薬品添付文書情報を利用した効果比較の検討を行った。

4.3 医療用医薬品添付文書情報

医療用医薬品の情報を補完する文書は数多く存在するが、そのうち医療用医薬品添付文書は、薬事法で各医薬品に添付を義務付けされている文書である。

医療用医薬品添付文書は各製薬企業が作成し、医薬品の販売包装単位ごとに封入される。薬局の薬剤師にとって医薬品の包装単位毎に封入されているため最も入手が容易な医薬品情報文書である。

医師や歯科医師、薬剤師などの医療従事者にとっては、医療用医薬品を使用、処方する際には医療用添付文書の情報は医薬品の包装単位毎に添付される情報である。医師にとっても最も基本的な医薬品の情報文書として位置付けられるのが医療用医薬品添付文書である。

しかしながら医療用医薬品添付文書の情報は、医師や薬剤師などの医療従事者を対象に記載されたものであり、一般人には理解が困難である。

一方、医療用医薬品添付文書は一般人にとっても最も入手が容易な情報である。

医療用医薬品添付文書は PMDA（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）の HP で公開されており誰でも入手可能な文書である。

PMDA のホームページでは「一般の方向け」、「医療従事者向け」、「アカデミア向け」、「企業向け」に分類された情報が閲覧可能である。医療従事者向けのページからは医療従事者が利用する医療用医薬品の情報が入手できる。この医療従事者向けのページは一般人も利用することが可能である。

一般人が医薬品を服用する際、自分が服用する一般用医薬品の情報を理解するために、一般用医薬品の成分である医療用医薬品の添付文書の情報を活用することができれば、一般人が医薬品を服用する際に役立つ情報となる。

さらに医療用医薬品添付文書は一定の基準で記載された医療情報文書である。医療用医薬品添付文書に記載されている内容は、薬事法の第 52 条、および第 53 条、第 54 条等によって記載事項が定められている。具体的には、医薬品が

どのような物質かという「組成」、使い方や量などの「用法・用量」、使用の際の注意事項に関する「使用上の注意」、試験データが記載された「薬効薬理」など、医薬品を使用する上で重要な情報が記載されている。

医療用医薬品が発売されるためには承認を受ける必要がある。この承認を受けるためには数多くの研究を通じて、安全性や有効性が確認されている。承認までに行われる研究には、試験管内や動物に対して行われる基礎研究と、ヒトに対して行われる臨床研究などがある。医療用医薬品は、これらの研究結果をまとめた試験データにより安全性や有効性について審査される。医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」の項には、これらの基礎研究や臨床研究の試験データがテキスト情報として記載されている。

一例としてある医薬品の「薬効薬理」の項目を一例として図 4-1、図 4-2 に示す。

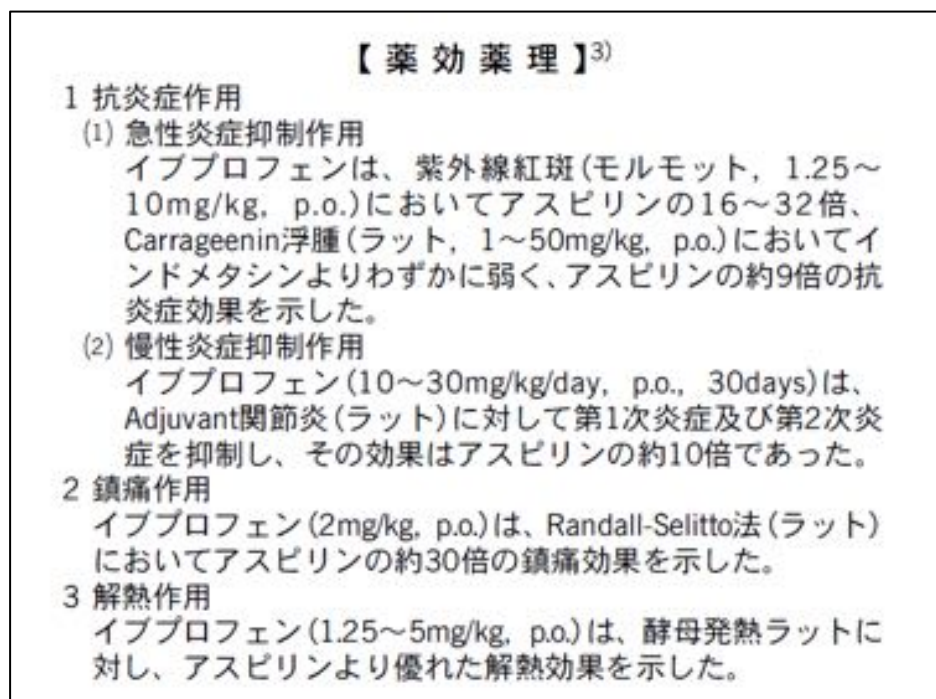


図 4-1 医療用医薬品添付文書「薬効薬理」(1)

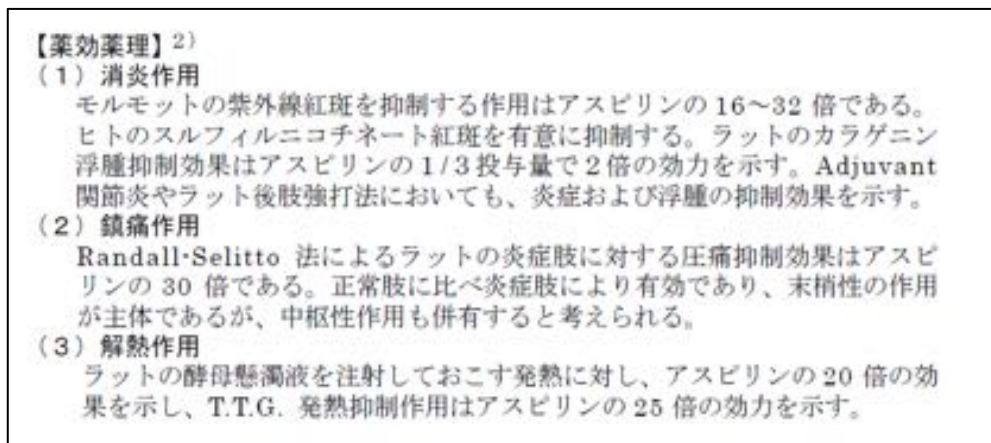


図 4-2 添付文書「薬効薬理」(2)

図 4-1, 4-2 に示すように、医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」に記載される情報には、その医療用医薬品の効果や安全性などの基礎試験や臨床試験に関する情報が記載される。この「薬効薬理」に記載される情報には他の医薬品と比較した試験が行われている場合、他の医薬品との効果を比較する情報が記載されている場合がある。本研究ではこの「薬効薬理」に記載されている、他の医薬品との効果を比較する情報を利用して医療用医薬品の効果比較を行う。

多くの医療用医薬品の場合、開発時に行われる研究には、試験管内や動物において行われる非臨床研究と、ヒトによって行われる臨床研究が行われる。図 4-1, 4-2 に示すように医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」には、医薬品の開発段階にて行われた基礎研究、臨床研究について記載されていることが確認できる。そのデータはそれぞれの医薬品が有用と考えられるに至ったデータが記載されている。

医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」に記載された情報は、開発段階で承認を得るために必要な試験データが記載されている。その情報は発売に至る過程でその医薬品が有用であることを確認した試験であることを根拠として添付文書に記載されている試験データである。しかしそれらのデータは一律に同じ試験が行われているわけではない。様々な試験方法が行われ、また試験に使用される動物種も様々である。

第 3 章にて示したように、医療用医薬品添付文書は記載事項が定められてお

り，さらに虚偽や誤解のおそれのある表現はできない，一定の基準を満たした医療情報文書である．

本研究では，一般人が入手可能な情報であり，一律の基準に従って記載された情報として医療用医薬品添付文書を利用する．さらに医療用医薬品の効果を比較するために，医療用医薬品添付文書の「薬効・薬理」に記載されるデータを対象としてテキストマイニングを実施した．

4.4 テキストマイニング調査対象

PMDA のホームページの医療従事者向けページから医療用医薬品添付文書は入手可能である。

医療用医薬品添付文書は薬効分類が2段階に分類されており、中枢神経系用薬の下に解熱鎮痛消炎剤が分類されている。

2012年9月時に入手可能であった添付文書情報を利用している。2012年9月時点では解熱鎮痛消炎剤は商品名として344の医薬品添付文書が取得可能であった。

PMDA のホームページから入手したそれぞれの添付文書から、商品名、成分名、および添付文書の「薬効薬理」に記載されるテキストデータを抽出した。

抽出したデータの一部を表4-3に示す。

表 4-3 消炎・鎮痛薬の商品名、一般名および薬効・薬理

<p>アスピリン® 販売元/日薬工業株式会社 製造販売元/日薬エフアム株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アスピリン	アスピリンは視床下部の体温調節中枢に作用し、末梢血管の血流量を増加させて熱放散を促進すること、及びプロスタグランジン生成を抑制することにより解熱作用を示す。
<p>アスピリン(ケンコー) 製造販売元/健栄製薬株式会社 製薬所: 2009年10月12日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アスピリン	本剤は視床下部の体温調節中枢に作用し、末梢血管の拡張によって熱放散をきたすことにより解熱作用をあらわすと考えられている。本剤は中枢性(おそらく視床下部)の抑制と産熱調節によるインパルス発生の抑制、免疫物質の活性抑制、プロスタグランジン生成抑制等の末梢作用及び中枢神経系(おそらく視床下部)の抑制により鎮痛作用を示す。
<p>アスピリン(バイエル) 製造販売元/バイエル薬品株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アスピリン	視床下部の体温調節中枢に作用して、末梢血管を拡張し、血流量を増加させて、熱放散を高めることにより解熱する。鎮痛などの知覚系通路のシナプスの感受性を低下させ、また、プロスタグランジン(PG)の合成阻害により、鎮痛効果をあらわす。
<p>アスピリン(トヤマ) 製造販売元/ニプロファーマ株式会社 製薬所: 2007年10月12日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アスピリン	中枢におけるPGの合成阻害において、アスピリン類からのPGの生成を阻害することにより、鎮痛作用をあらわす。視床下部の体温調節中枢に作用して、末梢血管を拡張し、血流量を増加させて、熱放散を高めることにより解熱する。
<p>アスピリン(ホエイ) 製造販売元/三栄(三)マイラン製薬株式会社 製薬所: 2009年10月12日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アスピリン	産熱調節によるインパルス発生の抑制、免疫物質の活性抑制、プロスタグランジン生成抑制などの末梢作用と中枢神経系(おそらく視床下部)の抑制による中枢作用によって鎮痛作用を奏すとされている。また、視床下部の体温調節中枢に作用し、末梢血管の血流量を増加させて熱放散をたかめること、及びプロスタグランジン生成抑制などにより解熱作用を奏すとされている。
<p>アスピリン(オキ) 製造販売元/中北薬品株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アスピリン	視床下部の体温調節中枢に作用し、末梢血管の血流量を増加させて熱放散をたかめること、及びプロスタグランジン生成抑制などにより解熱作用を奏すとされている。抗炎症(抗リウマチ)作用は、プロスタグランジン生成抑制や体内高分子との相互作用(たんぱく質分解薬の活性抑制、リボソーム膜の不安定化、肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制、ムコ多糖類合成抑制など)に基拠すると考えられている。他に胆汁分泌促進による胆汁作用や胃酸の産熱調節によるインパルス発生の抑制、免疫物質の活性抑制、プロスタグランジン生成抑制などの末梢作用と中枢神経系(おそらく視床下部)の抑制による中枢作用によって鎮痛作用を奏すとされている。また、視床下部の体温調節中枢に作用し、末梢血管の血流量を増加させて熱放散をたかめること、及びプロスタグランジン生成抑制などにより解熱作用を奏すとされている。抗炎症(抗リウマチ)作用は、プロスタグランジン生成抑制や体内高分子との相互作用(たんぱく質分解薬の活性抑制、リボソーム膜の不安定化、肥満細胞からの化学伝達物質の遊離抑制、ムコ多糖類合成抑制など)に基拠すると考えられている。他に胆汁分泌促進による胆汁作用や胃酸の産熱調節によるインパルス発生の抑制、免疫物質の活性抑制、プロスタグランジン生成抑制などの末梢作用と中枢神経系(おそらく視床下部)の抑制による中枢作用によって鎮痛作用を奏すとされている。また、視床下部の体温調節中枢に作用し、末梢血管の血流量を増加させて熱放散をたかめること、及びプロスタグランジン生成抑制などにより解熱作用を奏すとされている。
<p>アスピリン(オキ) 製造販売元/シオキ製薬株式会社 販売/日本製薬株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アスピリン	アスピリンは視床下部の体温調節中枢に作用し、末梢血管の血流量を増加させて熱放散を促進すること、及びプロスタグランジン生成を抑制することにより解熱作用を示す。
<p>アスピリン(東薬/マルイン) 製造販売元/丸石製薬株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アスピリン	アスピリンは産熱調節によるインパルス発生の抑制、免疫物質の活性抑制、プロスタグランジン生成抑制等の末梢作用及び中枢神経系(おそらく視床下部)の抑制による中枢作用によって鎮痛作用を奏すとされている。
<p>アセトアミノフェン 販売/小野薬品工業株式会社 製造販売元/東洋製薬化成株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アセトアミノフェン	解熱鎮痛作用はサリチル酸類と同様に中枢性で、体水分の移動と末梢血管の拡張とが相まって起こる発汗を伴う解熱と、視床と大脳皮質の高度関連の上昇効果による。平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与3時間後あたりで、最大効果を発現する。その鎮痛作用はアスピリンと同じ緩和な強みにかざられている。抗炎症作用はほとんどない。
<p>アセトアミノフェン(シシ) 製造販売元/吉田製薬株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アセトアミノフェン	アセトアミノフェンは、アセトアミノリド又はフェナセチンを中心に投与した際の主要代謝産物で、その解熱鎮痛効果の本質と考えられている。アセトアミノフェンの作用機序は、視床下部の体温調節中枢に作用し、熱放散を増大させ解熱作用を示す。また、体温中枢に作用しているプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンと同程度とされているが、末梢におけるプロスタグランジンの合成阻害はアスピリンに比べて極めて弱いという。
<p>アセトアミノフェン(シシ) 販売元/健栄製薬株式会社 製造販売元/東洋製薬化成株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アセトアミノフェン	アセトアミノフェンは、アセトアミノリド又はフェナセチンを中心に投与した際の主要代謝産物で、その解熱鎮痛効果の本質と考えられている。解熱鎮痛作用はサリチル酸類と同様に中枢性で、体水分の移動と末梢血管の拡張とが相まって起こる発汗を伴う解熱と、視床と大脳皮質の高度関連の上昇効果による。平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与3時間後あたりで、最大効果を発現する。その鎮痛作用はアスピリンと同じ緩和な強みにかざられている。抗炎症作用はほとんどない。
<p>アセトアミノフェン(東薬/マルイン) 製造販売元/丸石製薬株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アセトアミノフェン	アセトアミノフェンは、解熱作用及び鎮痛作用を示す。シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害作用はほとんどなく、視床下部の体温調節中枢に作用して末梢血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は、視床と大脳皮質の高度関連をたかめることによると考えられる。
<p>アセトアミノフェン(東薬/丸石製薬) 販売元/ラ/製薬株式会社 製造販売元/大正薬品工業株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アセトアミノフェン	アセトアミノフェンの解熱鎮痛作用は、サリチル酸類と同様に中枢性で、体水分の移動と末梢血管の拡張とが相まって起こる発汗を伴う解熱と、視床と大脳皮質の高度関連の上昇効果による。平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与3時間後あたりで、最大効果を発現する。その鎮痛作用はアスピリンと同じ緩和な強みにかざられている。抗炎症作用はほとんどない。
<p>アセトアミノフェン(東薬/丸石製薬) 販売/協栄製薬株式会社 販売/日工製薬株式会社 製造販売元/長生堂製薬株式会社 製薬所: 2019年4月14日 処方内容: 医薬品以外成分の記載なし</p>	アセトアミノフェン	解熱鎮痛作用はサリチル酸類と同様に中枢性で、体水分の移動と末梢血管の拡張とが相まって起こる発汗を伴う解熱と、視床と大脳皮質の高度関連の上昇効果による。平熱時にはほとんど体温に影響を及ぼさず、発熱時には投与3時間後あたりで、最大効果を発現する。その鎮痛作用はアスピリンと同じ緩和な強みにかざられている。抗炎症作用はほとんどない。

さらに抽出した商品名，成分名および薬効・薬理データを各成分の一覧を表4-4に示す。

表 4-4 解熱鎮痛消炎薬成分

ピロキシカム	スリンダク
アクタリット	スルピリン
アスピリン	スルピリン水和物
アセトアミノフェン	セレコキシブ
アセメタシン	チアプロフェン酸
アンピロキシカム	チアラミド塩酸塩
アンフェナクナトリウム水和物	トラマドール塩酸塩
イソプロピルアンチピリン	ナブメトン
イブプロフェン	ナプロキセン
インドメタシン	ピロキシカム
エテンザミド	ブコローム
エトドラク	ブプレノルフィン
エピリゾール	プラノプロフェン
エプタゾシン	フルフェナム酸アルミニウム
エモルファゾン	フルルビプロフェン
オキサプロジン	プログルメタシンマレイン酸
ケトプロフェン	ミグレニン
コンドロイチン硫酸エステルナトリウム	メフェナム酸
サリチルアミド	メロキシカム
サリチル酸ナトリウム	モフェゾラク
ザルトプロフェン	ロキソプロフェン
ジクロフェナクナトリウム	ロベンザリット二ナトリウム
ジブカイン塩酸塩	ロルノキシカム
ジメトチアジンメシル酸	ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液
シメトリド	塩酸ペンタゾシン

この 344 の商品名を同一成分に分類すると 50 成分に集約された。さらに成分毎の医療用医薬品添付文書のうち、「薬効薬理」に記載されたテキスト文書に他の医薬品との比較情報が存在したのは 24 成分であった。そのため本研究では、他の医療用医薬品成分と効果比較のデータが記載された 24 成分について分析を実施した。

それら 24 の成分についてそれぞれの医療用医薬品添付文書から、成分毎に得られた情報を集約し、医療用医薬品の各成分の特徴を検証した。

4.5 各成分におけるテキストマイニング

(1) 分析手順

テキストマイニングの手順とその使い方について提示する。

PMDA のホームページでは、「一般の方向け」、「医療従事者向け」、「アカデミア向け」、「企業向け」の4つのカテゴリーに情報が分類されている。

PMDA のホームページの医療従事者向けのページからは、医療用医薬品添付文書の情報を得ることが可能である。医療用医薬品添付文書を取得する際には薬の種類（薬効分類）を選択し、薬効分類毎取得することができる。

本研究の対象として中枢神経系用薬の解熱鎮痛消炎剤を選択して得られた添付文書を収集した。対象となる解熱鎮痛消炎剤の医療用医薬品添付文書情報を取得した。さらにその添付文書の中から「薬効薬理」に記載されている情報を抽出して対象データとした。

得られた対象データに対して、医療用医薬品の特徴を表す単語や表現を抽出するための自然言語処理を行った。

まず、形態素解析を行うための準備として、分かち書きにより文を語の形を成す最少単位である形態素に分解した。次に文の構造を理解するための単語と単語の繋がりを構文解析により把握した。

具体的な分析として、第一に基本的な分析を行うため単語頻度解析と係り受け頻度分析を行う。この分析の目的は、調査対象とするテキストに頻出する単語や係り受け表現を把握するためのものであり、どのような表現が多くみられるかを把握するために用いた。

以下に分析手順を図 4-4 に示す。

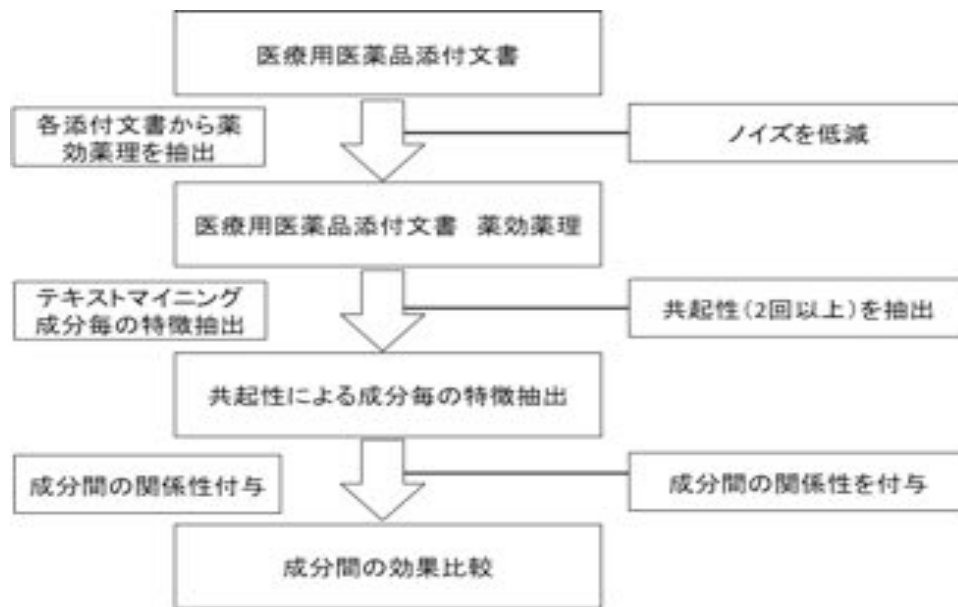


図 4-4 分析手順

(2) 分析手法

本研究に用いたテキストマイニングの分析手法には数理システムの分析ソフト、Text Mining Studio Ver. 4.0 を用いた。

(a) 単語頻度解析

本分析は、医療用医薬品添付文書のテキスト情報に現れる単語の出現回数をカウントする、最も基本的な分析である。集計結果から、出現単語を観察し、分析データ内での各単語の頻度傾向の違いを発見するための参考情報として利用する。Text Mining Studio の機能である単語頻度を抽出機能を利用し、傾向の違いの分析に利用した。

(b) 係り受け頻度分析

本分析は、医療用医薬品添付文書のテキスト情報に現れる係り受け表現の頻度をカウントするもので、対象となる医療用医薬品添付文書のテキスト情報において、どのような係り受け表現が高い頻度で用いられているかの分析に利用した。

(c) 共起性分析

本分析は、対象とする医療用医薬品添付文書情報間で、属性とことば、またことば同士の関連性の強さをネットワーク図で図示したものであり、関連性の指標として、単語同士の係り受け関係もしくは同時出現（共起）の確率を用いる。

Textmining studio を利用すると、共起性分析は医療用医薬品添付文書情報における単語同士の係り受け、および共起性を視覚的に示すことが可能である。医療用医薬品添付文書の成分毎のテキスト文書の単語の係り受けおよび共起性は、その成分の特徴的な単語同士の共起性が示されることとなり、共起性を視覚的に表すとその成分の特徴がまとまってくる。

本研究において、共起抽出条件は一文を一行として、行単位で抽出を行った。抽出指標は2回以上出現することとした。また、医療用医薬品添付文書の成分毎の共起性について、その成分毎の特徴を視覚的に分析するのに利用した。

次節より医療用医薬品添付文書情報から得られた単語、特徴の共起性を示す。

1) アセトアミノフェン

図 4-5 より、アセトアミノフェンは大きく 4 つのグループに分かれていることがわかる。上のグループでは、{中枢性、発汗、解熱、サリチル酸類、起こる、末梢血管、拡張} といった解熱に関わる言葉のグループである。左のグループでは {平熱時、発現、発熱時、体温、影響、及ぼす+ない} などといったグループである。これらは副作用に関わる言葉のグループであることがわかる。さらに、右側のグループでは {アスピリン、鎮痛作用、痛み、緩和} といった言葉でグループが形成されており、鎮痛効果に関わる情報のグループが読み取れる。下のグループでは {大脳皮質、視床、痛覚閾値} といった言葉のグループが形成されており、この医薬品の作用機序に関わる言葉のグループであることが読み取れる。

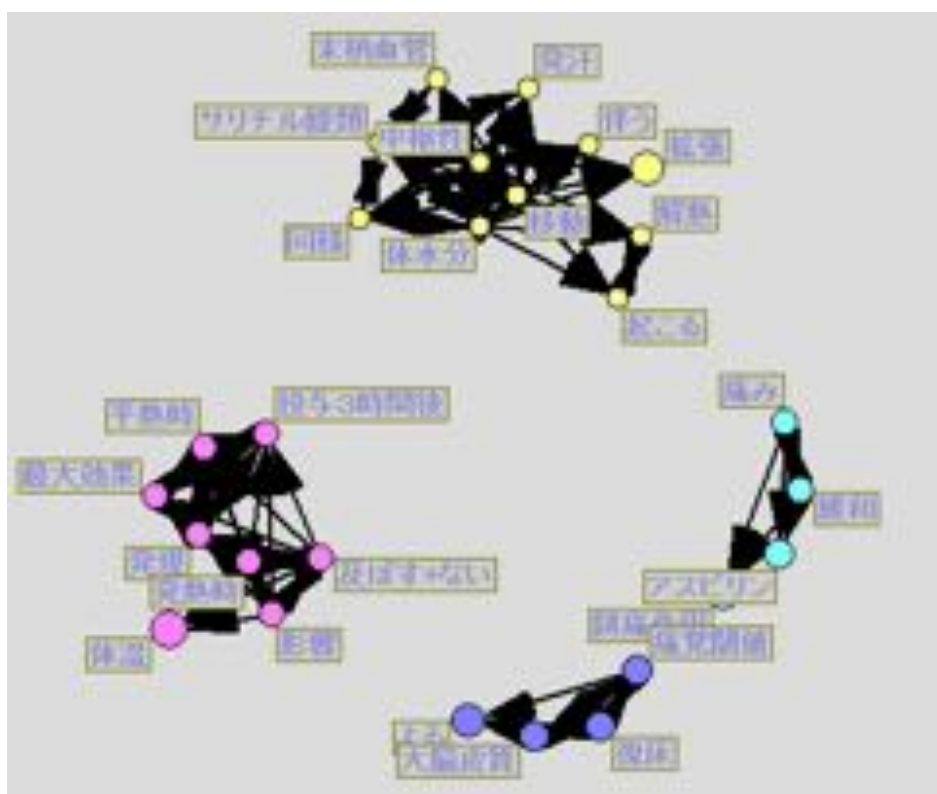


図 4-5 アセトアミノフェンの共起性

2) インドメタシン

図 4-6 より，{2 峰性，家兎，チフス菌ワクチン，差異} を中心とし，発熱曲線，抑制，経口投与，などの言葉が放射状に延びたグループと，{解熱鎮痛効果，解熱作用，熱放射，ヒト} などの言葉のグループが，フェナセチン，アセトアミノフェン，アセトアニリドといった医薬品を介してつながっている。

左側の {2 峰性，家兎，チフス菌ワクチン，差異} を中心としたグループは動物で行われた基礎試験によるデータによるグループと考えられる。右側の {解熱鎮痛効果，解熱作用，熱放射，ヒト} のグループはヒトを対象とした臨床試験から得られたテキスト情報であることが読み取れる。

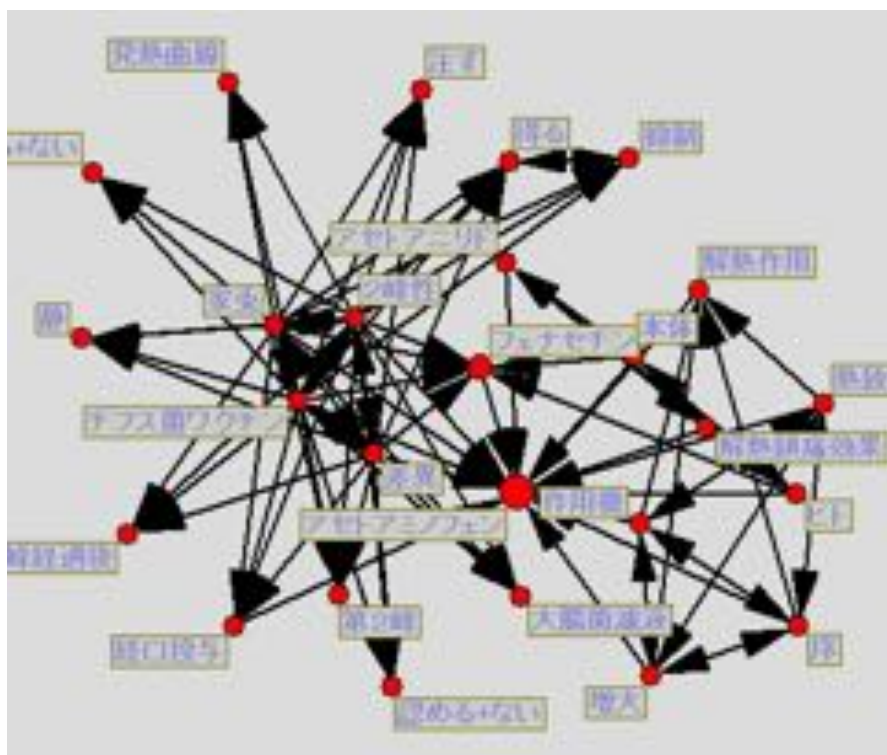


図 4-6 インドメタシンの共起性

3) イブプロフェン

図 4-7 より、イブプロフェンでは、左側にアラキドン酸代謝経路を中心とした言葉グループと、{インドメタシン、アミノピリン、ウサギ} を中心とした言葉グループが現れ、その言葉グループを繋ぐ言葉として、{イブプロフェン、アスピリン} が存在する。

分析対象のイブプロフェンに繋がる左側のネットワークであるアラキドン酸代謝経路を中心とした言葉グループは、イブプロフェンの作用機序に関わる言葉グループであることが読み取れる。

一方、右側のグループである {インドメタシン、アミノピリン、ウサギ} を中心とする言葉グループは、イブプロフェンから繋がるアスピリンを介して鎮痛に関わる効果を比較した言葉グループとして現れていることが読み取れる。

以上からイブプロフェンの作用機序に関わる言葉グループと、アスピリンを介した、インドメタシン、アミノピリンといった他の医薬品との効果の関係性を示す言葉グループという特徴を示した。

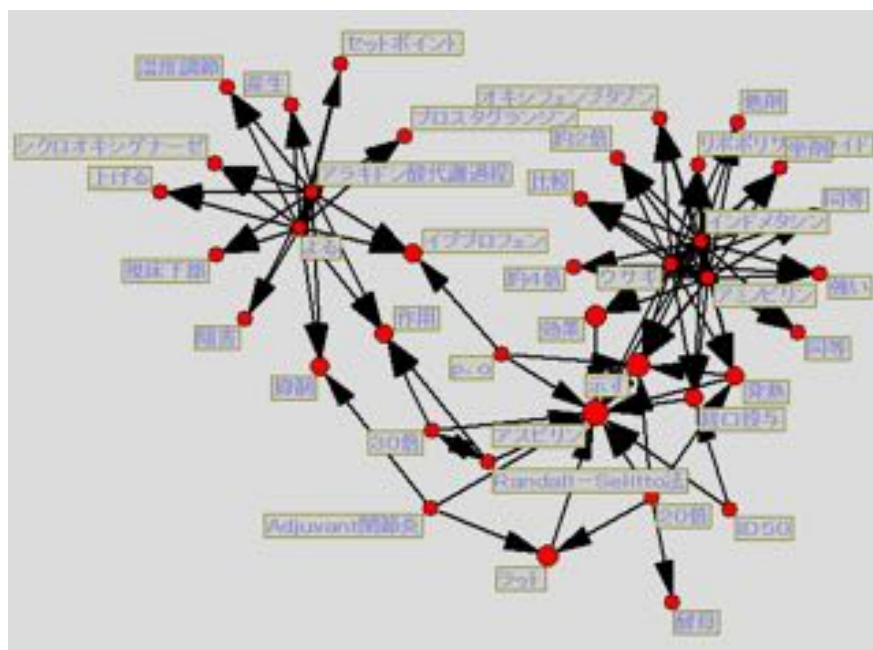


図 4-7 イブプロフェンの共起性

4) ジクロフェナク

図 4-8 より, インドメタシンを中心に, {ジクロフェナクナトリウム, ラット, モルモット, 酢酸投与} などのグループに繋がっている. さらに, {同等以上, 抗炎症作用, 低い, 障害発生頻度} が形成するグループ, {フェニルブタゾン} を介して {作用, 鎮痛作用, 解熱, 抗炎症作用以外, 起因} などのグループが形成された.

{ジクロフェナクナトリウム, イブプロフェン, モルモット, 酢酸投与} などのグループは, ジクロフェナクナトリウム, イブプロフェンを試験薬とした試験データによるグループと考えられる. また {フェニルブタゾン} を介したグループは, フェニルブタゾン, アミノピリンを対象とした試験データによるグループと考えられる.

独立した右側の {炎症, 強い, プロスタグランジン, 非ステロイド} などで構成されるグループは作用機序に関わる言葉でのグループとして表されていることが推測される.

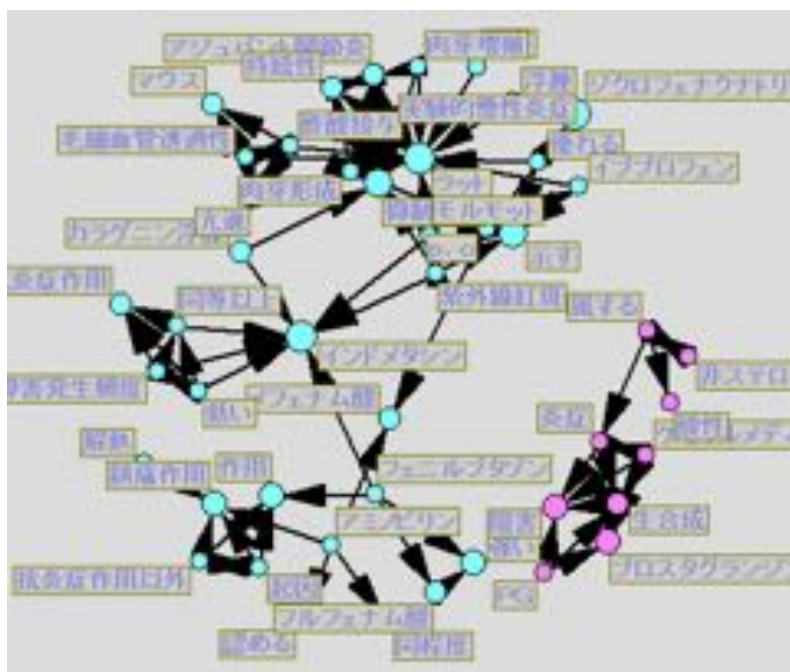


図 4-8 ジクロフェナクの共起性

5) エトドラク

図 4-9 より、抑制作用を中心とし、{インドメタシン、ブラジキニン、エトドラク、強い、ラット} などといった他の医薬品との効果比較に関する言葉がグループを形成している。

さらに {阻害、COX、選択的、炎症部位、COX-2} といった作用機序に関する言葉を中心としたグループ、{阻害、消化器、障害} などの副作用に関する言葉のグループが形成されている。

エトドラクが他の医薬品との効果比較に加え、作用機序、さらに副作用について特徴を持つ情報が記載されていることが推察される。

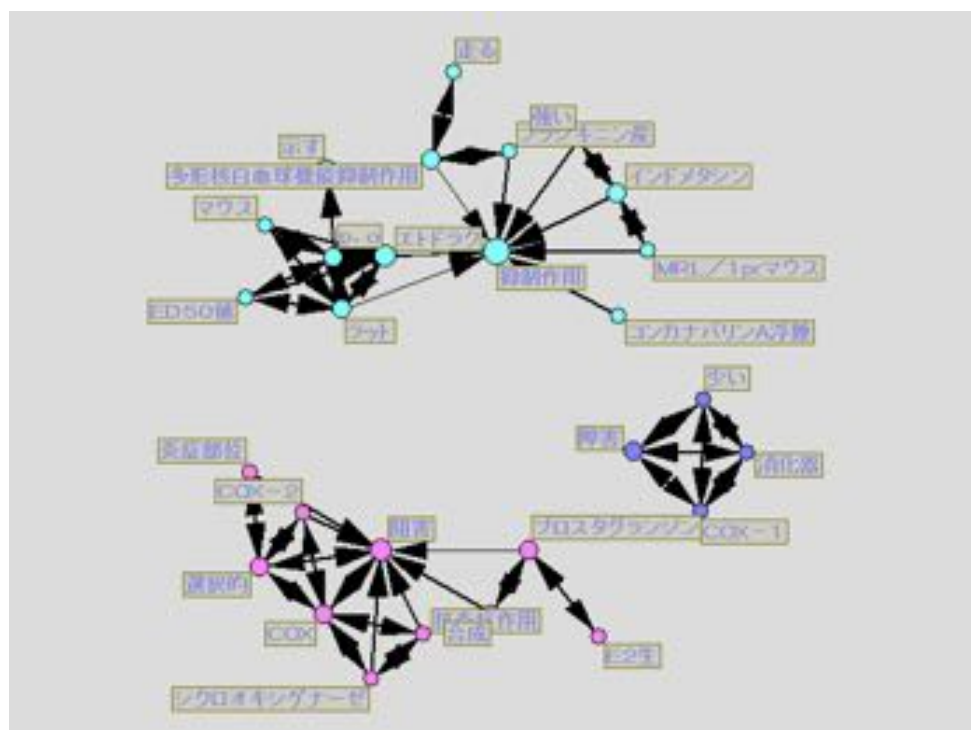


図 4-9 エトドラクの共起性

4.6 各成分における共起性分析のまとめ

他の医療用医薬品と比較のテキスト文書がある製品について、単一の成分の医療用医薬品添付文書のテキスト文書の共起性から、各医薬品の特徴がグループとして塊となって示されることがわかった。

さらに各成分の共起性には、比較する他の医薬品成分との関係性が共起性の中に現れることが確認された。

複数の医療用医薬品添付文書に記載される「薬効薬理」のテキスト情報からそれぞれの医療用医薬品の特徴を視覚化し、共起性が示されることを確認した。

4.7 医療用医薬品の効果比較

4.2 節において得られた各医療用医薬品の「薬効薬理」から得られたテキスト情報に対して、他の医療用医薬品との関係性について分析した。

医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」には、他の医療用医薬品と効果を比較した情報が存在する。しかし一つの医療用医薬品添付文書に記載されたテキスト文書では直接効果を比較した情報しか得られない。

図 4-10 に添付文書における他医薬品との比較の関係性について示す。

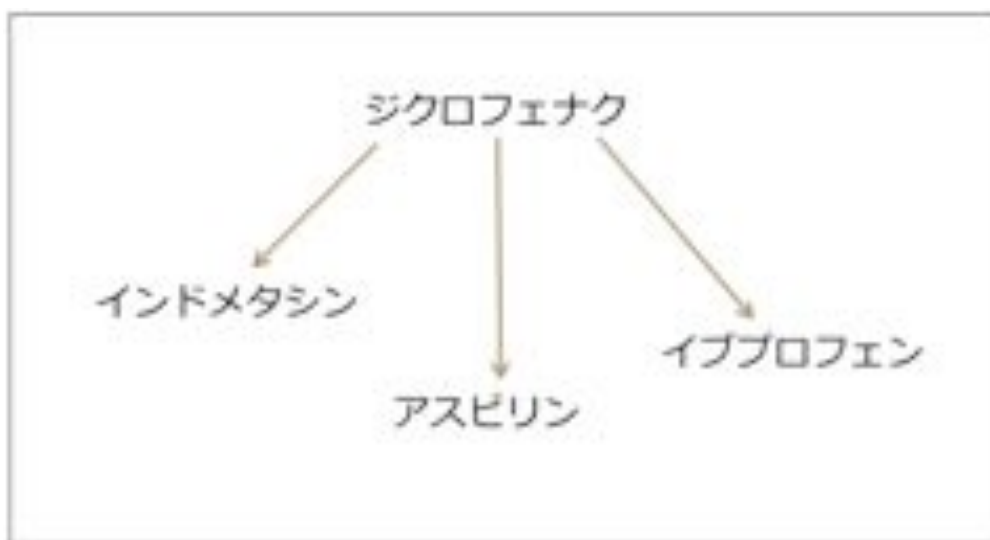


図 4-10 添付文書内の医薬品効果比較

しかし図 4-11 のように複数の医療用医薬品添付文書に記載される「薬効薬理」のテキスト文書を組み合わせることによって、それぞれの医療用医薬品の効果を比較できる可能性がある。

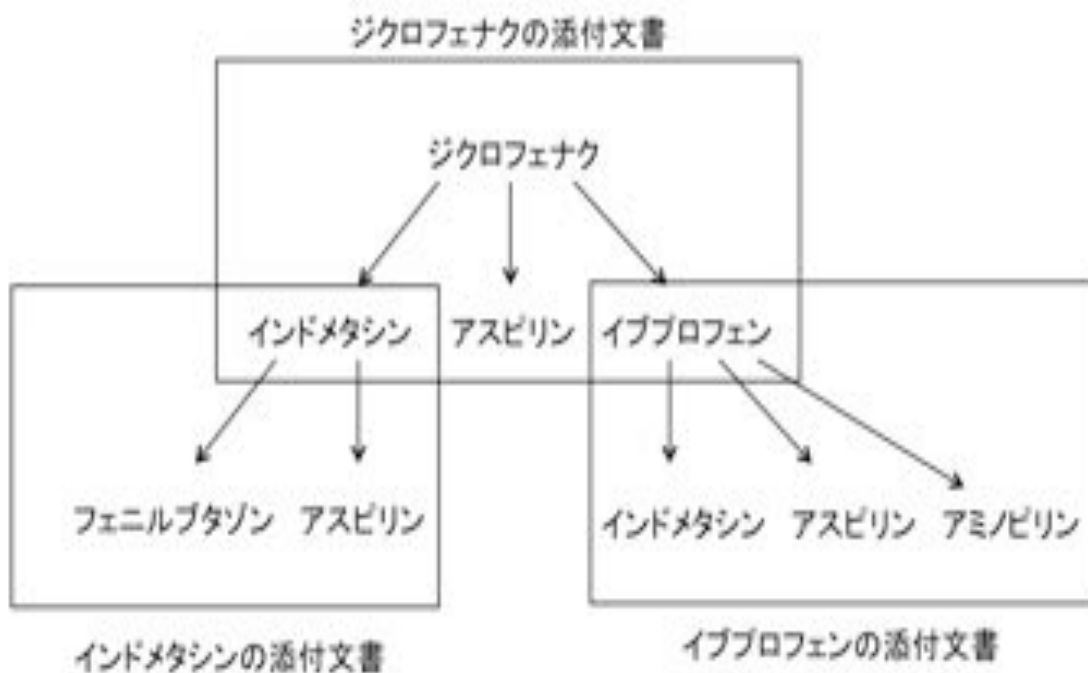


図 4-11 添付文書間の医薬品効果比較

一つの医療用医薬品の成分では図 4-10 のように医療用医薬品添付文書に記載された医薬品同士の効果比較しか判定できない。しかし複数の医療用医薬品添付文書に記載されるテキスト情報を組み合わせることによって、医療用医薬品の効果判定に利用できる。

各成分から得られた他の成分との鎮痛効果比較に関する関係性をつなげることで、複数の成分間の効果比較の関係性が示すことが可能であった。

その結果を図 4-12 に示す。

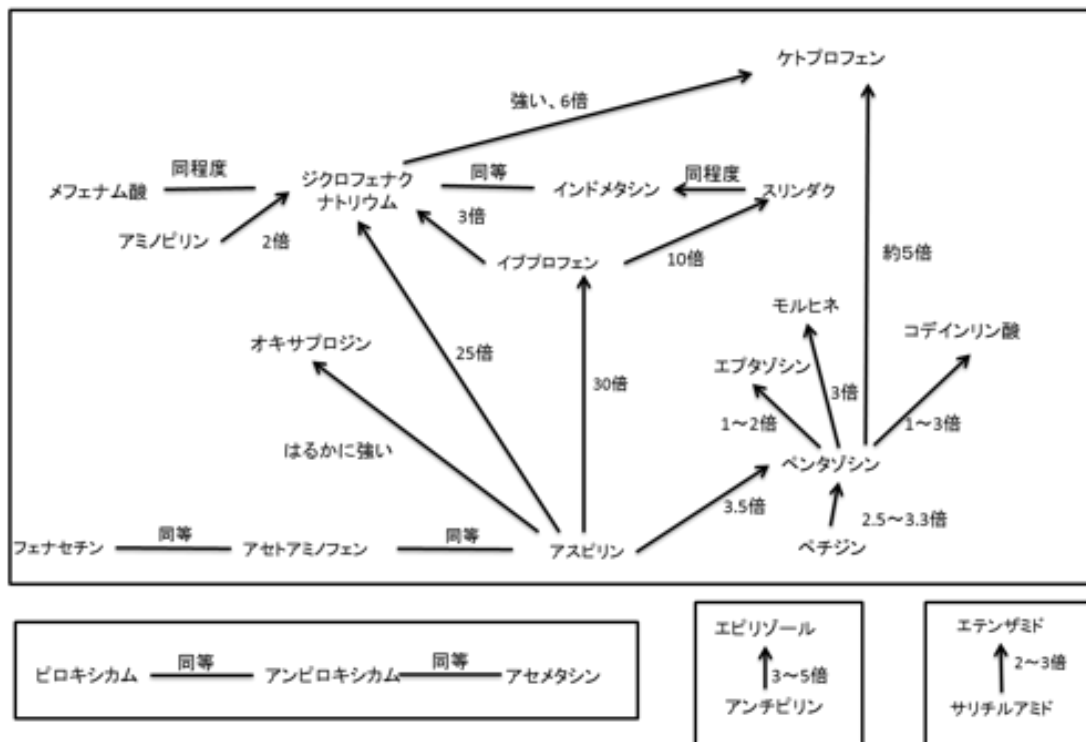


図 4-12 鎮痛効果の効果比較

各成分間の鎮痛効果の関係性を示すテキスト文書には、その鎮痛効果の関係性の強さを示す定量的な形容詞が含まれている。

さらに各成分間の鎮痛効果の関係性に強さを示す形容詞を補足することで、鎮痛効果成分間比較が示された。

同様の手順を抗炎症作用に関連するテキスト情報に着目して実施した。
鎮痛作用と同様に、抗炎症作用の成分間の比較関係が図 4-13 のように示された。

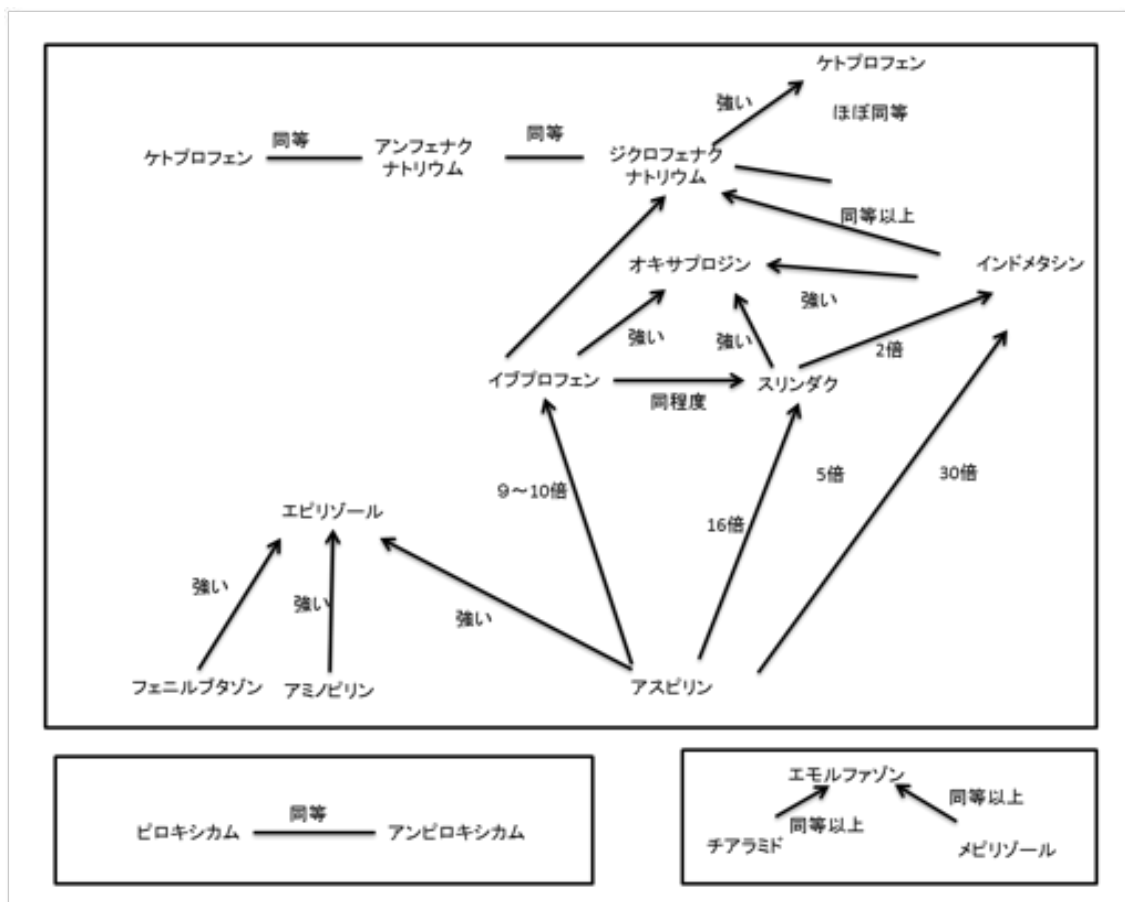


図 4-13 消炎効果の効果比較

同様に抗炎症効果に関する関係性について実施すると、図 4-13 に示される抗炎症効果成分間比較が示された。

4.8 医療用医薬品効果比較のまとめ

解熱鎮痛消炎薬の医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」に記載されている情報に対してテキストマイニングを実施し、各医薬品の特徴は共起関係として示されることを確認した。

一つの成分の医療用医薬品添付文書からは、直接比較した医薬品同士の効果比較情報のみを得ることが可能である。その効果比較は他の医薬品成分との共起関係として抽出可能であることを示した。

この結果から、各成分のテキスト情報の中から、それぞれの成分の効果比較に関するテキスト情報に着目した。すると複数の成分のテキスト情報を組み合わせることで、各成分で示された効果比較が、直接記載のない成分同士でも効果比較が可能であることが示された。

本研究の手法によって、医療用薬品から抽出した情報を消費者が一般用医薬品を選択するために活用する方法の一例を図 4-14 に示す。

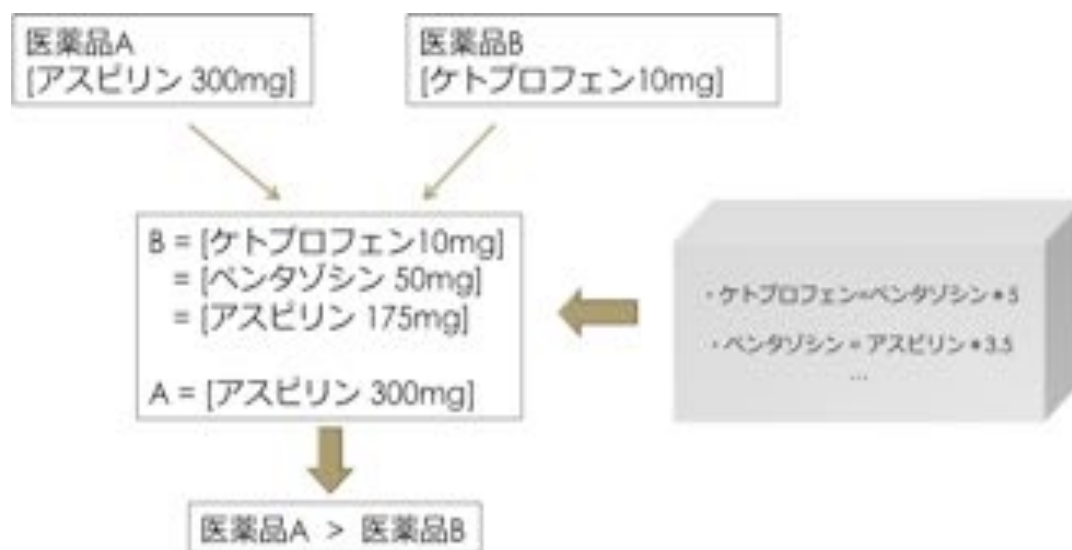


図 4-14 医薬品効果比較の一例

医薬品効果DBは、図4-14に示す医薬品効果の関係を格納する。このシステムは、効果を比較する一般用医薬品AとBの含有成分と含有量を入力する。効果計算部は、入力情報と医薬品効果DBから効果を計算する。

図4-14中に示す事例は、アスピリン 600mg を含む一般用医薬品(A)とケトプロフェン 20mg を含む一般用医薬品(B)の比較を行っている。同量のケトプロフェンはペンタゾシンの5倍、ペンタゾシンはアスピリンの3.5倍の効果があるとすると、ケトプロフェンはアスピリンの17.5倍の効果がある。したがってケトプロフェン 20mg は、アスピリン 350mg と同じ効果がある。よって、消費者は解熱効果に関しては、OTC-Aの方が大きいことが容易に理解できる。

4.9 結言

医療用医薬品添付文書に記載される情報の「薬効薬理」の項に記載されるテキスト情報を、成分毎にまとめ、それぞれの成分毎にテキストマイニングを実施した。

それぞれの成分ではテキストの量に差はあったものの、成分毎のテキストマイニングを実施すると、成分毎の特徴がグループとなって示されることを確認した。成分毎の特徴を検証した結果、他の成分との関係性が示されることを確認した。それら成分間の関係性に元のテキスト情報における定量的な形容詞を補足すると、各成分間の効果の関係性を示すことが可能であった。

本研究では、解熱鎮痛消炎薬の医療用医薬品添付文書の情報を利用してテキストマイニングを実施し、成分間の効果の関係性を示した。本手法を利用すれば消炎鎮痛薬のみならず様々な医療用医薬品の各種成分の効能毎に効果の比較に応用が可能と考えられる。

一般用医薬品では数種類の医薬品の成分が様々な量が含まれ、一般人はその効果を理解することは難しい。一般用医薬品に含まれている各成分は医療用医薬品である。

もし、全ての医薬品同士を比較した試験結果が医療用医薬品添付文書に記載されていれば、医薬品の効果は一般人にも理解しやすい。しかし医療用医薬品添付文書には、実際に直接比較した試験が行われている場合しか記載されていない。そこで本研究の手法を利用し、医療用医薬品添付文書に対してテキストマイニングを実施することで、医療用医薬品の効果比較情報を得ることが可能である。

ここで得られた医療用医薬品の効果比較情報は、実際に医薬品同士を直接比較した情報ではない。しかし公知情報を利用し、ある程度の幅はあるが、医薬品の効果比較の情報を得て、医薬品を選択する際の目安とすることが可能である。

このことにより、一般用医薬品の効果を判断するための手段として医療用医薬品の情報は一般人が利用可能な情報となる。本研究の手法を利用すると一般用医薬品の効果の概要を把握することが可能となる。

さらに医療従事者も本研究の手法を利用することができる。医師をはじめとする医療従事者は、医療用医薬品を処方する際には処方する商品名の情報を入手し、必要に応じてジェネリック医薬品や同種同効薬の情報を入手してそれぞれ理解する必要がある。本手法を用いることで医療従事者にとっても処方する単一の情報だけではなく、同じ効果を持つ医薬品の情報を集約し、同種同効薬の中での該当医薬品の効果の概要を把握することが可能になる。

本研究では医療用医薬品添付文書のテキスト情報に対してテキストマイニングを利用し、解熱鎮痛消炎剤の効果比較の可能性を示した。

本手法によって、公知情報である医療用医薬品添付文書情報を利用した一般人が利用できる医薬品効果比較法を提案した。

本研究の活用により、一般人の医療情報の活用法を提示することによりセルフメディケーションの推進に寄与できる可能性が示された。

第5章

試験環境によるゆらぎの知識化

医療用医薬品の開発には、第1章にも示したように7～15年もの長い開発期間と、約500億円にも上る開発費がかかるとされている。

医療費の大きい割合を占める医薬品費は、この医薬品開発にかかる費用を基準に算定される。具体的には、類似薬効のない最初の1剤目では原価算定方式が採用され、2剤目以降は類似薬効比較方式によって1剤目の価格を参考に薬価が決定される。したがって、医薬品開発費の削減は医療費削減に貢献する。

製薬会社は、新薬の申請に必要な試験を効率良く実施したい。なぜなら、医薬品開発の期間が短くなると医薬品の特許期間内での販売期間が長くなり、利益を確保できることになる。また、試験を効率化することで少ない試験回数で医薬品申請に必要なデータを得ることができれば、開発費の削減と開発期間の削減にもつながる。

医薬品開発において、すでに発売されている医薬品でどのような試験が行われ、どのような試験環境で行われているかを把握することは、試験計画を立てるうえで重要な知識である。よって、試験条件の差異に伴う医薬品の効果を知識化できれば、試験計画の短縮に寄与することになる。

さらに、試験環境の違いによる医薬品の効果のゆれを知識化することは、試験計画において、他の試験環境で実施する際の目安となり、試験回数を減らすことにつながる。

本章では、医療費削減に貢献するために、医療用医薬品情報から試験環境の差異による医薬品の効果を知識化する手法を検討する。

5.1 試験環境の知識化における調査対象

本研究で使用する医療用医薬品の添付文書のデータは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）のホームページから取得する。PMDAのホームページでは、医薬品や医療機器に関する情報提供を行っている。提供される情報は、「一般の方向け」、「医療従事者向け」、「アカデミア向け」、「企業向け」と、読む人の目的と持っている知識に合わせた記載がなされている。医療用医薬品の添付文書は「医療従事者向け」に記載されている情報である。これは医療用医薬品は医師などの医療従事者が使用するためである。本研究においては、医療用医薬品の効果を推定することを目的としていることから、「医療従事者向け」として提供されている情報から医療用医薬品添付文書のデータを取得した。

PMDAのホームページで提供されている医療用医薬品の添付文書のデータには、「くすりの種類（薬効分類）」という項目があり、販売されている医療用医薬品の薬効による分類がなされている。薬効の分類は、2階層で行われている。本研究では、「中枢神経系用薬」の中の「解熱鎮痛消炎剤」に分類される334の医療用医薬品添付文書データを抽出した。

本研究では、医薬品の効果推定を目的としているため、医療用医薬品添付文書のうち「薬効薬理」に記載されたテキスト情報を対象とした。薬効薬理には、医療用医薬品の有効性などの情報に加え、他の医薬品との関係性などは「薬効薬理」の項目に記載されているためである。

図5-1に、医療用医薬品添付文書のうち「薬効薬理」に記載された文書の事例を示す。

【薬 効 薬 理】

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、すぐれた鎮痛・抗炎症・解熱作用を有するが、特に鎮痛作用が強力である。本剤はまたプロドラッグであり、消化管から吸収されたのち活性代謝物に変換されて作用する。

1. 鎮痛作用^{17,18)}

- (1) ロキソプロフェンナトリウム水和物はRandall-Selitto法(炎症足加圧法：ラット経口)による試験においてED₅₀値が0.13mg/kgであり、対照のケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンに比べ、10～20倍の強い鎮痛作用を示す。
- (2) ラット熱炎症性疼痛法(ラット経口)においてロキソプロフェンナトリウム水和物のID₅₀値は、0.76mg/kgであり、ナプロキセンと同等、ケトプロフェン、インドメタシンの3～5倍以上の効力を示す。
- (3) 慢性関節炎疼痛法(ラット経口)においてロキソプロフェンナトリウム水和物のED₅₀値は0.53mg/kgと最も強い鎮痛作用を示し、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセンの4～6倍の効力を示す。
- (4) 本剤の鎮痛作用は末梢性である。

2. 抗炎症作用^{17,18)}

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、カラゲニン浮腫(ラット)、アジュバント関節炎(ラット)等の急・慢性炎症に対して、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等の抗炎症作用を示す。

3. 解熱作用¹⁸⁾

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、イーストによる発熱(ラット)に対し、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等、インドメタシンの約3倍の解熱作用を示す。

4. 作用機序^{19,20)}

本剤の作用機序は、プロスタグランジン生合成抑制作用で、その作用点はシクロオキシゲナーゼである。

ロキソプロフェンナトリウム水和物は経口投与されたとき、胃粘膜

図 5-1 医療用医薬品添付文書「薬効薬理」例 1

図 5-1 に示すように医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」には、実施された試験条件(試験方法・動物種)における当該医療用医薬品の効果が示されている。さらにその試験条件において、他の医薬品と比較している場合にはその比較結果が示されている。

図 5-1 では、当該医薬品(ロキソプロフェンナトリウム)は試験条件はRandal-sellito法でラットを使用して実施されている。その時、ケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンと比較して実施し、10～20倍の効果を示した結果が記載されている。

同様に他の試験条件(ラット熱炎症疼痛法・ラット)でも実施しており、そ

の試験条件ではインドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセンを対象に実施していることが記載されている。

図 5-2 にさらに別の医療用医薬品添付文書「薬効薬理」の例を示す。

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用^{9~12)}
 - (1) 急性炎症に対する作用
ジクロフェナクナトリウムは、カラゲニン浮腫（ラット）に対してインドメタシンと同等の抑制作用を示し、紫外線紅斑（モルモット）に対してはインドメタシン又はフルフェナム酸より強い抑制作用を示す。また酢酸投与による毛細血管透過性亢進（マウス）に対しインドメタシンと同等の抑制作用を示す。
 - (2) 亜急性炎症に対する作用
ジクロフェナクナトリウムは、持続性浮腫、肉芽のう腫、肉芽腫、アジュバント関節炎等の実験的慢性炎症及び肉芽形成に対し優れた抑制作用を示す（ラット）。これらの作用は、インドメタシン及びプレドニゾロンに匹敵するものであり、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタゾンより明らかに強い。
2. 鎮痛作用^{9, 11, 13)}
ジクロフェナクナトリウムは、Tail pinch法（モルヒネ負荷マウス）、酢酸ストレッチ法（マウス）、Randall-Selitto法（ラット）等で、多くの場合インドメタシン及びフルフェナム酸より強い鎮痛効果を示す。
また、ヒトでの歯髄電気刺激法による試験（経口投与）で、ジクロフェナクナトリウム投与群（50mg投与）では、30分値で初期値の平均値に対して疼痛閾値の有意の上昇が、またプラセボ投与群に対しても30分値で有意に高いことが認められている。
3. 解熱作用¹⁴⁾
ジクロフェナクナトリウムは、酵母による発熱（ラット）を低用量で抑制し、その作用はフェニルブタゾンより明らかに強く、インドメタシンよりやや強い。
4. プロスタグランジン合成阻害作用¹⁵⁾
ジクロフェナクナトリウムは、ウシ精のうミクロソーム分画におけるプロスタグランジンの合成を低濃度で阻害し、その作用はインドメタシン、ナプロキセン等より強い。

図 5-2 医療用医薬品添付文書「薬効薬理」例 2

図 5-2 では、ジクロフェナクナトリウムは抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用、プロスタグランジン合成阻害作用を確認する試験が行われている。そのうち鎮痛作用を確認した試験において、Tail pinch 法の試験条件ではマウスを利用し、インドメタシンおよびフルフェナム酸を対象として効果を比較している。そのときジクロフェナクの効果はインドメタシン、フルフェナム酸よりも強い鎮痛効果を示すことが記載されていることがわかる。

このように医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」に記載されている情報から、実施された試験条件における医療用医薬品の効果を理解することが可能である。

消炎鎮痛薬のうち添付文書の数が多い上位3つの成分として、イブプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナクの添付文書を対象とした。

さらに他の効能の成分でも消炎鎮痛薬と同様の傾向が見られるかを確認するため、総合感冒薬に含有される成分として鎮咳薬、抗ヒスタミン薬についても分析を実施した。

5.2 医療用医薬品添付文書に記載される試験

環境の調査方法

前節の述べた PMDA のホームページから取得した医療用医薬品添付文書 334 データに対して、まず、医療用医薬品の商品名と、「薬効薬理」の項目を抽出した。「薬効薬理」には、以下の情報が記載されている。

- ・試験条件

 - 動物種（動物を使って試験を実施している場合）

 - 試験方法

- ・比較対象薬（他の医薬品と比較している場合）

- ・試験によって得られた効果情報

そこで「薬効薬理」に記載された情報に対して、以下の手順で情報のスクリーニングを実施した。

図 5-3 に試験方法を加味した医薬品の効果情報の抽出手順を示す。



図 5-3 効果情報の抽出手順

消炎・鎮痛薬の添付文書の「薬効・薬理」に記載されている情報から、以下の3項目の情報を抽出する。

- ・ 比較対象医薬品
- ・ 試験方法
- ・ 比較対象医薬品毎の効果の比較結果（倍数）

上記3つの情報より、医薬品間の効果を比較するため、この手順を鎮痛効果を持つ医薬品の全ての添付文書に対して実行し、その情報を集約した。集約した情報に対して、試験方法毎の効果倍率について試験方法毎の傾向の有無について検証した。

5.3 医療用医薬品添付文書の試験環境のゆらぎに対する調査結果

5.3.1 解熱鎮痛消炎剤の効果の差異

(a) イブプロフェンの試験方法と効果幅

解熱鎮痛消炎剤のうち、添付文書数の多い医薬品としてイブプロフェンの添付文書を対象に検討を行った。イブプロフェンの効果の比較対象医薬品として、添付文書に記載されている医薬品は、表 5-1 に示す 4 種類が抽出された。

表 5-1 イブプロフェンの比較対象薬

対象の医薬品名
アスピリン
インドメタシン
アミノピリン
オキシフェンブタゾン

このうち、イブプロフェンと比較された数が最も多かった医薬品はアスピリンで、イブプロフェンの添付文書は 5 つであった。この 5 つの添付文書の効果倍率を見たところ、イブプロフェンはアスピリンに対して、4 倍から 32 倍の差があることが分かった。この効果倍率の差は、8 倍にもおよぶ、余りにも大きな値である。

そこで、このような差が生じる原因を確認するため、イブプロフェンの添付文書中において、アスピリンと比較に関する記載の抜粋を表 5-2 に示す。

この記載を精査した結果、試験環境により効果倍率が大きく異なることが読

み取れた。そこで、イブプロフェンとアスピリンを比較した試験の試験方法を抽出したところ、表 5-2 に示す 8 種類の試験方法が抽出された。

表 5-2 イブプロフェンのアスピリン対象の試験条件

試験方法
リポサッカライド
紫外線紅斑
カラゲニン浮腫
アジュバント関節炎
酵母発熱
Randall selitto 法
アセチルコリン誘発収縮 T. T. G. 発熱抑制

イブプロフェンのアスピリンに対する効果の倍率を、試験方法毎に抽出した結果を表 5-3 に示す。同一試験方法でも、その効果の倍率には幅があった。そこで表 5-3 には、効果の倍率の最小倍率と最大倍率を示した。

表 5-3 イブプロフェンのアスピリン対象試験条件毎効果倍率

試験方法	最少倍率	最大倍率
リポサッカライド	4	4
紫外線紅斑	16	32
カラゲニン浮腫	6	9
アジュバント関節炎	5	10
酵母発熱	20	20
Randall selitto 法	30	30
アセチルコリン誘発収縮	28	28
T. T. G. 発熱抑制	25	25

この結果から、イブプロフェンのアスピリンに対する効果の倍率は、試験方法“カラゲニン浮腫”では、6～9倍と、その効果幅は1.5倍となる。

同様に試験方法“リポサッカライド”では、最小倍率も最大倍率も4であるため、効果のゆらぎは無かったことがわかる。

以上、表5-3からは、イブプロフェンのアスピリンに対する効果倍率を、試験方法毎で分類すると、効果のゆらぎ幅は最大で2であることが読み取れる。

この結果を考察すると、2つの医薬品の効果を比較する場合、その試験方法を考慮しなければ、効果のゆらぎ幅が大きく、正確な効果の差異が把握できないと言える。

一方で、2つの医薬品の効果の差異に大きな影響を与えているのは、試験方法であると言える。表5-3に示す数値は、イブプロフェンとアスピリンという同じ2つの医薬品の比較結果である。にもかかわらず、試験方法“リポサッカライド”と“紫外線紅斑”では、その効果の差異は最大で8倍も生じたことになる。

そこで、他の医薬品の比較でも、試験方法が医薬品の効果に影響を与えているかを確認する。

(b) インドメタシン試験方法と効果幅

一般用医薬品に多く含有される成分としてインドメタシンを例に確認した。インドメタシンの添付文書において、ヒドロコルチゾンを経験比較の対象とした記載は、3つあった。

表 5-4 インドメタシンのヒドロコルチゾン対象試験方法

試験方法
抗炎症作用（試験方法の記載なし）
カラゲニン浮腫
肉芽腫法

その中の試験方法の記載があるものは、表 5-5 に示す 2 つであった。表 5-5 には、各々の試験条件における効果倍率の最大値と最小値も併せて示す。

インドメタシンとヒドロコルチゾンの比較においては、試験方法の種類は少ないものの、効果の倍率は試験方法毎に異なることが確認された。

表 5-5 インドメタシンのヒドロコルチゾン対象効果倍率

試験環境	最少倍率	最大倍率
カラゲニン誘発浮腫	2	2.5
肉芽腫性炎症	4	4

(c) ジクロフェナクの試験方法と効果幅

さらに一般用医薬品に多く含有される成分としてジクロフェナクを例に確認を行った。

ジクロフェナクの添付文書において、インドメタシンを効果比較の対象とした記載は、40 あった。その中の試験条件は、表 5-6 に示す7つであった。

表 5-6 ジクロフェナクの試験条件

試験方法
酵母発熱
ラットの紫外線紅斑
モルモットの紫外線紅斑
毛細血管透過性亢進
アジュバント関節炎
カラゲニン浮腫
Randall selitto 法

表 5-7 には、ジクロフェナクのインドメタシンを効果比較の対象とした各々の試験条件における効果倍率の最大値と最小値も併せて示す。

表 5-7 ジクロフェナクのインドメタシン対象効果倍率

試験方法	最小倍率	最大倍率
酵母発熱	優れた	優れた
ラットの紫外線紅斑	同等	同等
モルモットの紫外線紅斑	より強い	より強い
毛細血管透過性亢進	同等	同等
アジュバント関節炎	50	50
カラゲニン浮腫	5	5
Randall selitto 法	5	5

ジクロフェナクとインドメタシンの比較において効果の倍率は試験方法毎に異なることが確認された。

以上，試験方法は，医薬品の効果に影響を与えていることが示唆された。

5.3.2 他効果医薬品の効果の差異

鎮痛効果を持つ医薬品の添付文書では、試験方法毎に効果の倍率を抽出することで、効果範囲の絞り込みの可能性があることが確認できた。しかし、他の効果を持つ医薬品についても同様の傾向が得られるかは不明である。

そこで解熱鎮痛消炎剤以外の効能の医薬品について、同様の方法で効果範囲の絞り込みが得られるかを検討した。

(a) 抗ヒスタミン薬

多くの一般用医薬品に含有される抗ヒスタミン薬を対象に、解熱鎮痛消炎剤と同様の傾向が得られるか確認を実施した。抗ヒスタミン薬のうち、最も一般用医薬品に含有されている成分はジフェニルピラリンである。ここではジフェニルピラリンの添付文書に記載される情報を利用して効果の倍率を確認した。

ジフェニルピラリンにおける試験方法の種類は表 5-8 に示す 4 種類が確認された。

表 5-8 抗ヒスタミン薬の試験方法

試験方法
ヒスタミン誘発回腸収縮抑制
摘出小腸による抗ヒスタミン作用
摘出小腸による抗アセチルコリン作用
小腸痙攣に対する抗ヒスタミン作用

ジフェニルピラリンの添付文書において、クロルフェニラミンを効果比較の対象とした記載は、2 つあった。その中の試験条件は、表 5-9 に示す 2 つであった。

表 5-9 ジフェニルピラリンのクロルフェニラミンを対象とした試験方法

試験方法
摘出小腸による抗ヒスタミン作用
摘出小腸による抗アセチルコリン作用

表 5-10 には、各々の試験条件における効果倍率の最大値と最小値を示す。

表 5-10 ジフェニルピラリンのクロルフェニラミン対象効果倍率

試験方法	最小倍率	最大倍率
摘出小腸による抗ヒスタミン作用	1	1
摘出小腸による抗アセチルコリン作用	50	100

この結果より、抗ヒスタミン作用に対して抗アセチルコリン作用を用いた試験方法では、50～100 倍となる。

ジフェニルピラリンとクロルフェニラミンの比較においては、試験方法の種類は少ないものの、効果の倍率は試験方法毎に大きく異なることが確認された。

(b) 鎮咳薬

多くの一般用医薬品に含有される鎮咳薬を対象に、解熱鎮痛消炎剤および抗ヒスタミン薬と同様の傾向が得られるか確認を実施した。

鎮咳薬のうち、一般用医薬品に多く含有される成分として DL-メチルエフェドリンを例に示す。

dl-メチルエフェドリン塩酸塩の添付文書における試験方法の異なる記載は、2 つであり、その試験条件を表 5-11 に示す。

表 5-11 dl-メチルエフェドリンの試験方法

試験方法
亜硝酸ガスによるモルモット咳
機械的刺激

解熱鎮痛消炎薬および抗ヒスタミン薬同様，鎮咳薬においても試験は様々な試験方法で行われていることが確認された。

表 5-12 には，各々の試験条件における効果倍率の最大値と最小値も併せて示す。

表 5-12 dl-メチルエフェドリン塩酸塩の試験方法と効果倍率

試験方法	最小倍率	最大倍率
亜硝酸ガスによるモルモット咳	0.6	0.6
機械的刺激	0.4	0.4

dl-メチルエフェドリン塩酸塩では試験方法が異なっても，最大倍率および最小倍率が等しい。

dl-メチルエフェドリンの試験方法の比較においては，この2つの試験方法間で効果倍率に違いがないことが確認された。

5.4 試験環境による差異のまとめ

本章では、医療用医薬品添付文書に記載されている医薬品の効果に関するテキスト情報から、テキストマイニングを実施することで、医薬品の効果の比較する情報を抽出できることが可能であることを示した。しかし、テキストマイニングによって抽出した医薬品の効果の倍率は、同じ医薬品の比較であっても、大きな差異が生じていることが確認できた。

そこで、この効果倍率の差異の要因を検討した。差異が生じる要因は、医療用医薬品添付文書を検討した結果、同一の医薬品同士を比較する場合においても、試験条件が多種に及んでいることが分かった。そこで、医薬品の効果倍率に差異が生じる原因には、試験条件によるものとの仮説のもと、試験方法を揃えて効果の倍率に差異が生じているかを検討した。

まず、医薬品数が多い消炎鎮痛薬を対象とした。そのなかでも添付文書数が最も多いイブプロフェンの添付文書に記載される試験方法を検討した。

イブプロフェンの添付文書に記載されている他の医薬品との効果比較部分を、対象薬、テキストマイニングによって試験方法毎にデータを整理し、その効果の倍率を見てみると、効果倍率の差が生じる要因として、試験方法が大きく関与していることが明らかとなった。

さらに消炎鎮痛薬では、同様に添付文書数の多いインドメタシン、ジクロフェナクで同様の結果を得た。

同様の結果が、他の効能効果を持つ医薬品で同様の結果が得られるか検討するため、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬に対して同様の検証を行った。その結果、同様に事件方法毎に効果倍率が異なることが確認された。

本結果により医薬品の効果は、試験方法が影響を与えていることが明らかとなった。

本結果を利用すると、図 5-4 に示すように、医薬品開発における試験計画において、その結果の目安を得ることが可能となる。そのため、医薬品の開発における試験回数を減少させることにつながる可能性が示唆される。このことは、結果的に試験期間が短縮となるため、延いては医薬品の開発費の削減に寄与できるであろう。

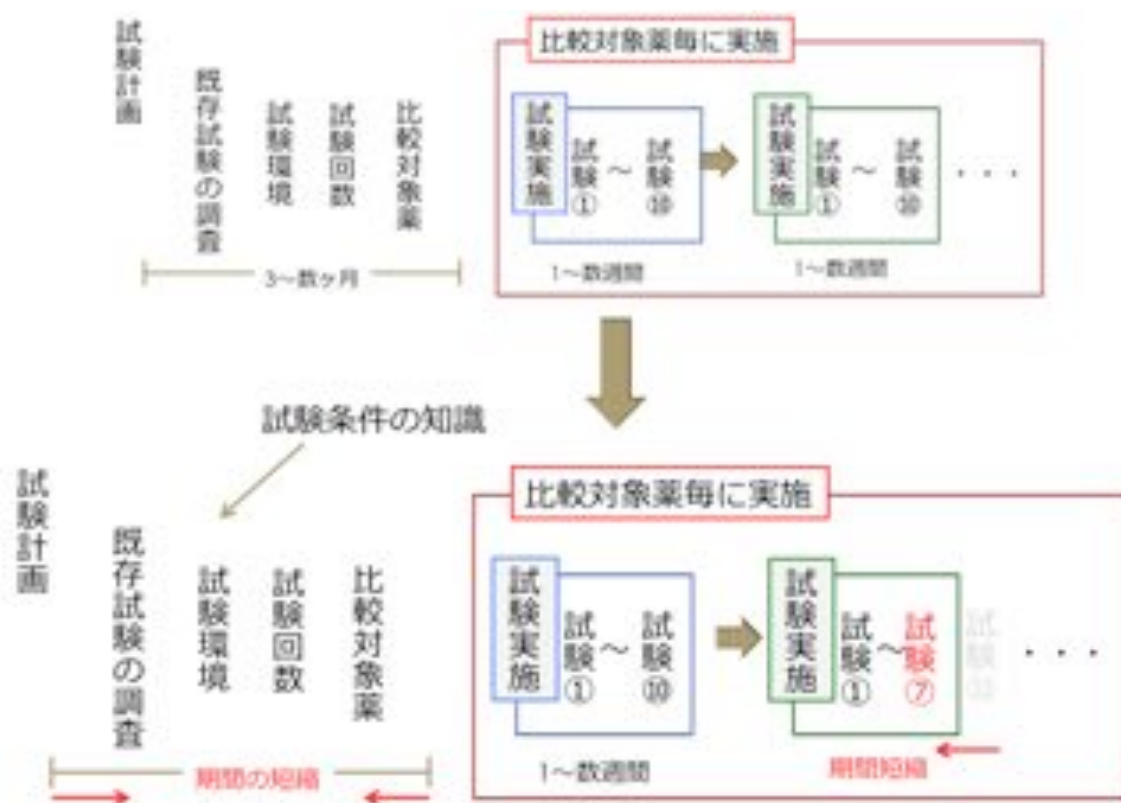


図 5-4 医薬品開発のフロー

5.5 結言

本章では、テキストマイニングによる、医療用医薬品開発における試験環境の知識化について検討した。

テキストマイニングによって医療用医薬品添付文書の情報から、試験医薬品の試験環境毎に情報を抽出することで、試験環境の知識化と試験環境毎の効果の差異を観測した。

試験環境毎の効果の差異は、試験環境を変更した際の効果の目安として利用できることを意味する。

第2章で示したように、医療用医薬品の開発には非常に莫大な費用がかかる。そのため、医薬品の価格は社会保障費における医療費を圧迫することに直結する。

医薬品開発には、医薬品の効果や安全性を確認するために、様々な試験が実施される。その各試験において、開発する医薬品がどの医薬品と比べてどの程度効果があるのかを試験する必要があるためである。

医薬品の効果を確認する試験を行う際には、あらかじめどのような試験環境でどの程度の回数実施する必要があるのかを立案する。開発する医薬品の効果が事前に全く不明であれば、様々な試験環境で多くの医薬品と比較した試験を行わなければならない。

医薬品開発には非常に費用がかかるため、全ての試験環境で試験を実施することはできない。医薬品開発における試験回数の削減は医薬品価格に直結する問題である。

テキストマイニングによって、既存の医薬品情報から医薬品開発に利用可能な情報を得たい。医薬品開発費の削減につながる試験環境の違いをテキストマイニングを利用して知識化することは重要である。

具体的には、製薬会社が医薬品を開発する場合、他剤で実施されている試験

環境の違いを医療用医薬品添付文書から網羅的に集約することによる試験環境の知識化は、医薬品開発における試験計画の効率化に寄与することになる。

医薬品開発では一つの試験環境において複数回の試験を行う。どの試験環境でどの程度の効果があるのかが不明だと、試験計画を立案する際にも多くの時間を必要となる。

また、適度な投与量が不明であれば、医薬品の適量を得るために様々な量で効果を検討する必要がある。試験回数の増加は開発期間が長くなり、開発費の増大に直結する。

本研究では、既存の医薬品の情報である医療用医薬品添付文書に対して、テキストマイニングによりその内容の分析を実施した。テキストマイニングによって得られた試験環境の知識化は、試験計画立案の短縮に寄与し、試験環境による効果の差異の知識化は、試験環境を変更して試験を実施する際の投与量の目安として利用でき、試験回数の削減に利用することができる。

本章では、医療用医薬品添付文書情報に対してテキストマイニングを実施し、医薬品開発における試験環境の知識化法の一例を提案した。本結果を用いることは医療費削減に貢献する一助となるであろう。

第6章

医薬品効果の推定モデル化法

第5章で医療用医薬品の開発における試験環境の知識化法を提案すると共に、その有効性を確認した。

製薬会社は、自社製品だけでなく、他社製品も含め発売されている全ての医薬品が、どのような開発試験を行ったか把握する必要がある。他社製品と同種同効の医薬品を開発する際、他社が当該医薬品の開発において実施した開発試験と全く同じ開発試験を実施すれば、全ての同種同効の医薬品同士の効果が明確になる。

しかし、製薬会社ごとに所有している設備や環境が異なるため、全く同じ開発試験を実施することは、開発費の増大や開発期間の延長の要因となる。したがって、製薬会社は自らが保有する施設や環境で実施できる試験の中で、できる限り少ない開発費と開発期間で実現できる開発試験を選択すると共に実施している。

医薬品開発では、開発試験における試験環境が異なると、同種同効の医薬品同士でも、どの程度の量でどの程度効果を示すかという効果の比較は出来ない。そのため、同種同効の医薬品開発において、初めて実施する試験環境で開発試験を実施する場合、その結果の目安がないため、同一試験を数多く実施する必要が生じる。

けれども、すでに市販されている他の医薬品で行われた試験環境の情報を利用して、医薬品効果の推定ができれば、試験計画が効率化される。さらには、その試験環境で推定された効果が目安となり、試験回数も減少できる可能性がある。

そこで、本章では医療用医薬品添付文書から、医薬品の効果を推測する推定モデルを提案する。このモデルで、医薬品の効果が正しく推定できれば、医薬

品の開発費の削減や開発期間短縮につながる可能性がある。この点についても検討する。

6.1 医薬品効果の推定モデル化調査対象

本研究で使用する医療用医薬品の添付文書のデータは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）のホームページから取得する。PMDAのホームページでは、医薬品や医療機器に関する情報提供を行っている。提供される情報は、「一般の方向け」、「医療従事者向け」、「アカデミア向け」、「企業向け」と、読む人の目的と持っている知識に合わせた記載がなされている。医療用医薬品の添付文書は「医療従事者向け」に記載されている情報である。これは医療用医薬品は医師などの医療従事者が使用するためである。本研究においては、医療用医薬品の効果を推定することを目的としていることから、「医療従事者向け」として提供されている情報から医療用医薬品添付文書のデータを取得した。

PMDAのホームページで提供されている医療用医薬品の添付文書のデータには、「くすりの種類（薬効分類）」という項目があり、販売されている医療用医薬品の薬効による分類がなされている。薬効の分類は、2階層で行われている。本研究では、「中枢神経系用薬」の中の「解熱鎮痛消炎剤」に分類される334の医療用医薬品添付文書データを抽出した。

本研究では、医薬品の効果推定を目的としているため、医療用医薬品添付文書のうち「薬効薬理」に記載されたテキスト情報を対象とした。薬効薬理には、医療用医薬品の有効性などの情報に加え、他の医薬品との関係性などは「薬効薬理」の項目に記載されているためである。

図6-1に、医療用医薬品添付文書のうち「薬効薬理」に記載された文書の事例を示す。

【薬 効 薬 理】	
ロキソプロフェンナトリウム水和物は、すぐれた鎮痛・抗炎症・解熱作用を有するが、特に鎮痛作用が強力である。本剤はまたプロドラッグであり、消化管から吸収されたのち活性代謝物に変換されて作用する。	
1. 鎮痛作用^{17,18)}	
(1)	ロキソプロフェンナトリウム水和物はRandall-Selitto法(炎症足加圧法：ラット経口)による試験においてED ₅₀ 値が0.13mg/kgであり、対照のケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンに比べ、10～20倍の強い鎮痛作用を示す。
(2)	ラット熱炎症性疼痛法(ラット経口)においてロキソプロフェンナトリウム水和物のID ₅₀ 値は、0.76mg/kgであり、ナプロキセンと同等、ケトプロフェン、インドメタシンの3～5倍以上の効力を示す。
(3)	慢性関節炎疼痛法(ラット経口)においてロキソプロフェンナトリウム水和物のED ₅₀ 値は0.53mg/kgと最も強い鎮痛作用を示し、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセンの4～6倍の効力を示す。
(4)	本剤の鎮痛作用は末梢性である。
2. 抗炎症作用^{17,18)}	
ロキソプロフェンナトリウム水和物は、カラゲニン浮腫(ラット)、アジュバント関節炎(ラット)等の急・慢性炎症に対して、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等の抗炎症作用を示す。	
3. 解熱作用¹⁸⁾	
ロキソプロフェンナトリウム水和物は、イーストによる発熱(ラット)に対し、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等、インドメタシンの約3倍の解熱作用を示す。	
4. 作用機序^{19,20)}	
本剤の作用機序は、プロスタグランジン生合成抑制作用で、その作用点はシクロオキシゲナーゼである。	
ロキソプロフェンナトリウム水和物は経口投与されたとき、胃粘膜	

図 6-1 医療用医薬品添付文書「薬効薬理」例 1

図 6-1 に示すように医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」には、実施された試験条件（試験方法・動物種）における当該医療用医薬品の効果が示されている。さらにその試験条件において、他の医薬品と比較している場合にはその比較結果が示されている。

図 6-1 では、当該医薬品（ロキソプロフェンナトリウム）は試験条件はRandal-sellito法でラットを使用して実施されている。その時、ケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンと比較して実施し、10～20倍の効果を示した結果が記載されている。

同様に他の試験条件（ラット熱炎症疼痛法・ラット）でも実施しており、そ

の試験条件ではインドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセンを対象に実施していることが記載されている。

図 6-2 にさらに別の医療用医薬品添付文書「薬効薬理」の例を示す。

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用^{9~12)}

(1) 急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、カラゲニン浮腫（ラット）に対してインドメタシンと同等の抑制作用を示し、紫外線紅斑（モルモット）に対してはインドメタシン又はフルフェナム酸より強い抑制作用を示す。また酢酸投与による毛細血管透過性亢進（マウス）に対しインドメタシンと同等の抑制作用を示す。

(2) 亜急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、持続性浮腫、肉芽のう腫、肉芽腫、アジュバント関節炎等の実験的慢性炎症及び肉芽形成に対し優れた抑制作用を示す（ラット）。これらの作用は、インドメタシン及びプレドニゾロンに匹敵するものであり、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタゾンより明らかに強い。

2. 鎮痛作用^{9, 11, 13)}

ジクロフェナクナトリウムは、Tail pinch法（モルヒネ負荷マウス）、酢酸ストレッチ法（マウス）、Randall-Selitto法（ラット）等で、多くの場合インドメタシン及びフルフェナム酸より強い鎮痛効果を示す。

また、ヒトでの歯髄電気刺激法による試験（経口投与）で、ジクロフェナクナトリウム投与群（50mg投与）では、30分値で初期値の平均値に対して疼痛閾値の有意の上昇が、またプラセボ投与群に対しても30分値で有意に高いことが認められている。

3. 解熱作用¹⁴⁾

ジクロフェナクナトリウムは、酵母による発熱（ラット）を低用量で抑制し、その作用はフェニルブタゾンより明らかに強く、インドメタシンよりやや強い。

4. プロスタグランジン合成阻害作用¹⁵⁾

ジクロフェナクナトリウムは、ウシ精のうミクロソーム分画におけるプロスタグランジンの合成を低濃度で阻害し、その作用はインドメタシン、ナプロキセン等より強い。

図 6-2 医療用医薬品添付文書「薬効薬理」例 2

図 6-2 では、ジクロフェナクナトリウムは抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用、プロスタグランジン合成阻害作用を確認する試験が行われている。そのうち鎮痛作用を確認した試験において、Tail pinch 法の試験条件ではマウスを利用し、インドメタシンおよびフルフェナム酸を対象として効果を比較している。そのときジクロフェナクの効果はインドメタシン、フルフェナム酸よりも強い鎮痛効果を示すことが記載されていることがわかる。

このように医療用医薬品添付文書の「薬効薬理」に記載されている情報から、実施された試験条件における医療用医薬品の効果を理解することが可能である。

6.2 医薬品効果の推定における調査方法

前節の述べた PMDA のホームページから取得した医療用医薬品添付文書 334 データに対して、まず、医療用医薬品の商品名と、「薬効薬理」の項目を抽出した。

「薬効薬理」には、以下の情報が記載されている。

- ・試験が行われた条件
 - 動物種（動物を使って試験を実施している場合）
 - 試験方法
- ・比較対象薬（他の医薬品と比較している場合）
- ・試験によって得られた効果情報

そこで「薬効薬理」に記載された情報に対して、以下の手順で情報のスクリーニングを実施した。

- 1) 記載された添付文書の成分名
- 2) 試験条件のうち動物種（ラット，マウス）の記載があるもののみを抽出
- 3) 試験方法毎に分類
 - 試験条件の記載に対しては、異なる記載であっても、同じ試験を意味する試験条件は同じ試験として辞書を作成し、グループ化を実施した。
- 4) 分類した成分名，試験方法，比較対象薬を抽出し，一覧に記載。
- 5) 比較対象薬があるデータから，比較対象薬がないデータを推測する。
成分名，試験方法，比較対象薬を抽出した一覧を表 6-1 に示す。

表 6-1 成分名，試験方法，比較対象薬による抽出一覧

成分名	抽出方法	抽出液	抽出時間	抽出温度	抽出回数	抽出量	抽出条件	抽出装置	抽出場所	抽出日	抽出者	抽出確認	抽出結果	抽出評価	抽出備考
アミノ酸	抽出液	抽出液	抽出時間	抽出温度	抽出回数	抽出量	抽出条件	抽出装置	抽出場所	抽出日	抽出者	抽出確認	抽出結果	抽出評価	抽出備考
糖質	抽出液	抽出液	抽出時間	抽出温度	抽出回数	抽出量	抽出条件	抽出装置	抽出場所	抽出日	抽出者	抽出確認	抽出結果	抽出評価	抽出備考
脂質	抽出液	抽出液	抽出時間	抽出温度	抽出回数	抽出量	抽出条件	抽出装置	抽出場所	抽出日	抽出者	抽出確認	抽出結果	抽出評価	抽出備考
核酸	抽出液	抽出液	抽出時間	抽出温度	抽出回数	抽出量	抽出条件	抽出装置	抽出場所	抽出日	抽出者	抽出確認	抽出結果	抽出評価	抽出備考
ビタミン	抽出液	抽出液	抽出時間	抽出温度	抽出回数	抽出量	抽出条件	抽出装置	抽出場所	抽出日	抽出者	抽出確認	抽出結果	抽出評価	抽出備考
ミネラル	抽出液	抽出液	抽出時間	抽出温度	抽出回数	抽出量	抽出条件	抽出装置	抽出場所	抽出日	抽出者	抽出確認	抽出結果	抽出評価	抽出備考
その他	抽出液	抽出液	抽出時間	抽出温度	抽出回数	抽出量	抽出条件	抽出装置	抽出場所	抽出日	抽出者	抽出確認	抽出結果	抽出評価	抽出備考

6.3 医薬品効果推定における調査結果

医療用医薬品添付文書には、前節に述べた通り、先行発売されている医薬品を比較対象薬として、その効果倍率が記載されているものがある。けれども、その効果倍率を得るに至った試験条件は区々であり、全ての試験条件による効果倍率が記載されているわけではない。

また、同一の医薬品対でも、試験条件が異なると、その効果倍率に差が生じる場合がある。このことから、医薬品の効果倍率は試験条件に影響を受けるといえる。そのため、医療用医薬品添付文書に記載されている効果倍率を、試験条件と比較対象医薬品の2軸で分類し、整理した一覧表を作成すると、多くの欄が空白となる。

新たに医薬品を開発する場合において、実施しようとする試験条件と比較対象医薬品の欄が空白となった場合、その効果倍率の目安がないことになる。それゆえ、試験回数が多くしなければならないなど、結果的に開発期間の延伸や開発費の増大などにつながる。

けれども、この効果倍率が存在すれば、試験計画の立案において目安となり試験計画の立案自体も円滑に進むとともに、試験回数などの削減もでき、結果的に、開発期間の短縮や開発費の削減につなげることが可能となる。

ここで、当該試験条件と比較対象医薬品における効果倍率は、非臨床試験や臨床試験の結果ではなく、試験計画立案のための目安である。そのため、必ずしも正確な値である必要はない。推定した値は目安としては十分に機能する。

表 6-2 に医薬品の効果を試験方法によって分類した結果の一部を示す。

表 6-2 試験方法毎の医薬品の効果分類結果の一部

	Carrageenin足趾浮腫		Paper disk法		Randall-Selitto法		アジュバント	
ジクロフェナクナトリウム	イブプロフェン インドメタシン	5 同等			イブプロフェン メフェナム酸 アスピリン インドメタシン フルフェナム酸	3 7, 20 25 強い 強い	イブプロフェン メフェナム酸 インドメタシン フルフェナム酸	優れた 優れた 優れた、50 強い
ケトプロフェン			インドメタシン ジクロフェナク	やや弱い ほぼ同等	インドメタシン ジクロフェナク	やや強い 6倍		
オキサプロジン	アスピリン	同程度			アスピリン	若干強い	アスピリン	同程度、若干強い
イブプロフェン	インドメタシン アスピリン	わずかに弱い 6, 9, 強力			アスピリン	30	アスピリン	5, 10
インドメタシン	ヒドロコルチゾン フェニルブタゾン アスピリン	2 20 30						
フルフェナム酸アルミニウム	フェニルブタゾン アスピリン	強い 強い			メフェナム酸	同等		
スリンダク	イブプロフェン インドメタシン	同程度 0.3~0.5					インドメタシン インドメタシン イブプロフェン	0.5 同程度 10
モフェゾラク	イブプロフェン メフェナム酸 アスピリン アミノピリン	若干弱い~同等 若干弱い~同等 若干弱い~同等 若干弱い~同等						
チアプロフェン酸					インドメタシン	ほぼ同等~それ	インドメタシン	ほぼ同等
セレコキシブ							ロキソプロフェン インドメタシン	同程度 同程度
ロキソプロフェン							ケトプロフェン ナプロキセン	ほぼ同等 ほぼ同等
ナプロキセン					アスピリン	2	アスピリン	2.5~6
プラノプロフェン					インドメタシン イブプロフェン アスピリン	強い 強い 強い	インドメタシン イブプロフェン アスピリン	同等 同等、強い 強い

表 6-2 に示すように、空白部分は医療用医薬品の添付文書からは試験が実施されていない、または不明な部分である。各医薬品の開発において、試験は全ての試験方法では行われていないためである。しかし複数の医薬品の試験方法における効果を組み合わせることで、効果倍率の推定が可能となる。

以下、具体的な事例を用いて、効果倍率の推定方法について説明する。図 6-3 は推定手順を示す。

	Randall-Selitto法		アジュバント	
チアプロフェン酸	インドメタシン	ほぼ同等～それ以上	インドメタシン	ほぼ同等
セレコキシブ			ロキソプロフェン	同程度
			インドメタシン	同程度



	Randall-Selitto法		アジュバント	
チアプロフェン酸	インドメタシン	ほぼ同等～それ以上	インドメタシン	ほぼ同等
セレコキシブ			ロキソプロフェン	同程度
	インドメタシン	ほぼ同等～それ以上同等	インドメタシン	同程度

図 6-3 効果推定方法 1

図 6-3 にセレコキシブの効果推定の手順を示す。

チアプロフェン酸はアジュバントの試験方法において、インドメタシンとほぼ同等の効果を示すが、セレコキシブはアジュバントの試験方法において、インドメタシンと同程度の効果であることが示されている。

一方、チアプロフェン酸は Randall-Selitto 法の試験方法では、インドメタシンとほぼ同等～それ以上の効果を示す。しかしセレコキシブは Randall-Selitto 法による効果は不明である。しかしセレコキシブの Randall-Selitto 法における効果は、チアプロフェン酸のデータから、インドメタシンと比較してほぼ同等～それ以上の効果を示すことが推測できる。

同様に図 6-4 にスリンダクの効果推定方法の例を示す。

	カラゲニン浮腫		酵母発熱	
スリンダク			インドメタシン	同程度
			イブプロフェン	10
アセメタシン	インドメタシン	同等	インドメタシン	同等

↓

	カラゲニン浮腫		酵母発熱	
スリンダク	インドメタシン	同等	インドメタシン	同程度
			イブプロフェン	10
アセメタシン	インドメタシン	同等	インドメタシン	同等

図 6-4 効果推定方法 2

図 6-4 に示す通り，スリンダクは酵母発熱の試験方法において，インドメタシンと同等の効果を示し，アセメタシンは酵母発熱の試験方法においてインドメタシンと同等の効果を示す。

またアセメタシンはカラゲニン浮腫の試験方法においてインドメタシンと同等のデータがある。一方スリンダクにはカラゲニン浮腫の試験方法では試験が行われていない。しかしアセメタシンの酵母発熱およびカラゲニン浮腫のデータを組み合わせることでスリンダクにおけるカラゲニン浮腫の効果が推定可能である。

同様の手順によって，添付文書に記載された効果比較の情報を組み合わせる

複数の医療用医薬品添付文書の情報において、薬効・薬理に記載されている情報に対してテキストマイニングを実施し、試験条件をそろえた情報のみを抽出すると精度高い効果比較情報が抽出される。

さらに試験条件、効果を比較する対象医薬品をそろえた情報を抽出する。すると、同じ試験条件、比較対象薬の情報を持つ医薬品同士の情報が得られる。直接比較していない試験条件においても、他の医薬品の効果情報から医薬品の効果推測が可能であることが示された。

本結果の利用は試験計画の効率化につなげる事が可能となる。医薬品の効果推定が可能になれば開発期間の短縮につながる可能性があるためである。

図 6-5 に示すように、本結果は他の医薬品との比較した効果を検証する際に、効果比較の目安として利用できる。

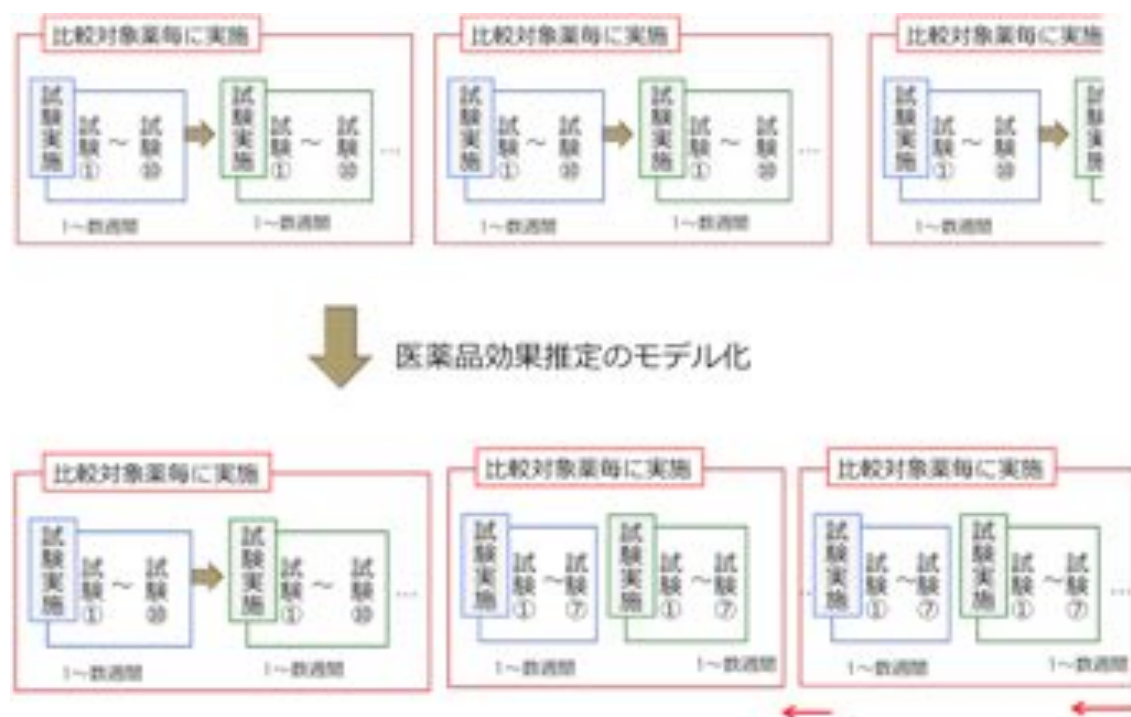


図 6-5 医薬品効果推定モデルによる開発フローの短縮

医薬品開発時には各試験環境において本来複数回実施しなければならない。なぜなら投与量など全く目安となる量が不明であれば、量の幅を変えた試験を

複数回行わなければならない。

そこで本結果が効果比較の目安として利用できれば、試験を行う量の幅をある程度限定することができる。したがって試験回数を削減することが可能になる。

本研究は医療用医薬品添付文書情報から医薬品の効果を推定し、医薬品開発時の試験回数の削減と開発期間の短縮につながる可能性を示した。

6.4 結言

本章では、テキストマイニングによる、医療用医薬品添付文書情報からの医薬品効果の推定モデル化法を提案した。

テキストマイニングによって、医療用医薬品添付文書情報からは得られない医薬品の効果比較情報を推定した。医療用医薬品の効果比較の推定モデル化は、医薬品開発時に試験環境別に実施する試験回数を削減することにつながる。

第2章で示したように、医療用医薬品の開発では莫大な費用がかかる。医薬品開発の増大は医薬品価格に反映され、医療費増大につながる問題である。

そのため医薬品開発において開発費の削減が重要である。

医薬品開発においては、医薬品の効果や安全性を確認するための試験が数多く実施される。そのため医薬品開発時の試験回数の削減は開発費の削減につながる。

医薬品開発における試験では、既存の医薬品ではどの試験条件で試験が実施されているのかを把握する必要がある。既存の医薬品情報からテキストマイニングによって、実施したい試験条件ですでに実施されているかを把握できれば開発する医薬品の試験条件での参考になる。しかし、既存の医薬品では全ての試験条件で試験を実施しているわけではない。また、医療用医薬品添付文書には全ての試験結果が記載されているわけでもない。

そのため、実施していない試験条件や記載されていない試験条件においても、既存の医薬品情報に対してテキストマイニングを実施することで、医薬品の効果が推定できれば、医薬品開発時の試験実施の目安として参考にすることができる。

医療用医薬品添付文書情報から、テキストマイニングによってそのような医薬品の効果推定は医薬品開発時の目安としての利用につながる。

医薬品開発における一つの添付文書からは、当該添付文書中に記載されている医薬品同士の効果比較の情報しか入手できない。しかし医療用医薬品添付文

書には他の医薬品と比較したデータが記載されている。複数の添付文書の情報から動物種の条件をそろえ、さらに動物種・試験条件・比較対象薬毎に情報を組み合わせることで実施していない医薬品の効果比較情報を推測することが可能であった。

試験環境を変えた際の医薬品の効果は、実際に試験を実施することで検証可能である。実際には、その試験環境での試験は実施する必要がある。しかし、事前にその試験環境での効果がテキストマイニングによって推定できていれば、実際にその試験環境で実施した際の結果と組み合わせ、試験回数の削減に利用することができる。

本章は、テキストマイニングによって医療用医薬品添付文書情報から、医薬品効果の推定モデル化を検討し、その結果を示した。

本結果を用いた医薬品効果の推定モデル化は医薬品開発における試験計画の効率化につながり、試験実施の際の効果の目安として利用することで医薬品の開発費の削減につながる可能性を示した。

第7章

結論

本研究は、日本の社会問題である医療費の削減に寄与を目的に、医療文書に対してテキストマイニングを利用し、有効情報の抽出について検討した。

医療費削減の一環として推進されているセルフメディケーションには、一般人でも利用できる医薬品情報が必要である。一般薬を選択する際に、どの一般薬がどの症状にどの程度効果があるのかを、医療知識の乏しい一般人でも理解できるような情報が必要である。すなわち、一般薬の効果比較の情報があれば、セルフメディケーションの推進につながる。

一般薬の成分は、医療用医薬品としてそれぞれ単一の成分として発売されている。したがって医療用医薬品の成分の情報から、一般薬の効果が比較できることになる。

医療用医薬品には、様々な医療文書が存在する。その中でも、一律の基準で記載された医療文書として医療用医薬品添付文書がある。医療用医薬品転部文書は、公知情報であり誰でも入手可能である。

そこで本研究では、入手が容易な医療用医薬品添付文書に対して、テキストマイニングを利用した医療用医薬品の効果比較情報の抽出法を提示した。提案手法で抽出した情報と、一般薬に含有している成分とその量の情報から、一般薬の効果比較表を作成できることを示した。これにより、テキストマイニングによる医薬品の効果比較法を提示したことは、医学的・薬学的知識を持たない一般人が医薬品の購入の際に役立てることを示した。

さらに医療費削減の一助としては、医薬品の開発費削減が重要である。医薬品の価格には医薬品の開発費が含まれるが、医薬品開発には非常に長い年月と

膨大な開発費がかかっている。

開発期間の一定の割合を占める試験計画段階では、試験実施に対する様々な情報が必要である。開発試験では試験環境を変更して複数回の試験を実施する。

そのため、医療用医薬品添付文書情報に対してテキストマイニングを実施し、試験環境と試験結果の関係性を知識化できれば、試験計画立案の短縮に役立てることができる。

医療用医薬品添付文書情報におけるテキストマイニングによる試験環境によるゆれの知識化は、試験環境を変更した際の目安として利用でき、試験回数を減らすことにつながることを示した。

また、製薬会社では、全ての試験環境で試験を実施することはない。試験回数の増加は、試験計画立案に時間がかかるだけでなく、試験回数そのまま試験期間の長期化につながるためである。したがって、製薬会社は、薬剤の認可申請に必要な最小限の試験回数のみで済ませたいと考えている。

医薬品開発では、実際には医薬品の効果を様々な試験環境において試験を実施し確認する。しかし医療用医薬品添付文書には、全ての試験条件における結果が記載されているわけではない。試験を実施する際には、試験条件における医薬品の効果がある程度事前に把握できれば試験回数の削減につながる。そこで既知の医薬品情報から、試験環境を変えた際の医薬品の効果が推定できれば医薬品開発時の試験回数が削減できることにつながる。

本研究では、既存の公知情報である医療用医薬品添付文書情報に対してテキストマイニングを実施した。本手法により医療用医薬品添付文書情報のテキストマイニングによって、医薬品効果推定モデル化法を提案した。

テキストマイニングにより得られた医薬品効果推定のモデル化法の提示は試験立案の短縮化、試験回数の削減につながり開発費の削減につながることを示した。

本研究は公知情報である医療用医薬品添付文書情報を利用し、テキストマイニングを利用することで医療費削減のための医薬品情報の活用法を提示したが、本研究の手法を活用して医療費の削減にわずかながら貢献することを期待する。

謝辞

本研究にあたっては、筑波大学大学院 ビジネス科学研究科 津田和彦教授に全ての面で大変お世話になりました。文字通り時間を問わず、研究の考え方、研究に対する姿勢、研究の面白さなど、研究を進める上での根幹を教えてくださいました。時には厳しく、時には広い心で見守って頂き研究を導いて頂きました。研究だけにとどまらず、私の人生の視野を広げていただきました。

また、筑波大学大学院 ビジネス科学研究科 教授 吉田健一先生、准教授 倉橋節也先生には、副指導教員をお引き受け頂きました。研究の各ステージでのアドバイス、発表会でのコメントは非常に参考になりました。

本論文の関連研究の共著者の方々に感謝いたします。山口大学大学院 技術経営研究科 高橋雅和先生には、国際学会の論文や発表で多くのアドバイスやサポートを頂きました。感謝いたします。帝京大学文学部社会学科 藤田昌克先生には毎週のようにアドバイスを頂き、国際論文執筆や国際学会の発表においても多大なサポートを頂きました。感謝いたします。また(株)KDDI 研究所 スマートワイヤレスグループ 鈴木信雄氏には、毎回のゼミにて多くの示唆、自然言語処理に関するアドバイスや資料を頂きました。心より感謝いたします。

研究室の方々には、異なる立場や視点から多くのアドバイスを頂きました。様々な視点からのアドバイスは非常に参考になりましたし、研究室の方々の仕事と両立した研究に対する姿勢によって、自らを鼓舞することができました。感謝いたします。

家族は、私が仕事に加え研究に時間を割いているにもかかわらず、いつも私の体調を気にかけてくれ、また常に背中を押してくれました。深く感謝いたします。

筑波大学の修士課程、博士課程での行った本研究を行ったことは、新しい知見を得られたのみならず、私にとって新しい世界を開かせてくれました。全て上記の方々のサポートによるものです。心より御礼申し上げます。

[Furukawa 01] 古川裕之, 土屋文人, 大西 久, 増江俊子, 分校久志, 宮本謙一「医薬品に関連したリスクマネジメント戦略における処方オーダーリングシステムの可能性についての分析」医療情報学, vol. 21, No. 1, pp. 69-76 (2001)

[Hamada 07] 浜田真向, 廣田 衛, 倉田香織, 土橋 朗: 「Pharmaceutical Markup Language (PML) を用いる医療用医薬品添付文書データベースの構築」医療薬学, Vol. 33, No. 6, pp. 502-509 (2007)

[Hearst 99] “Undtangling Text Data mining”. Proceedings of the 37th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics, 1999, p. 3-10.

[Igarashi 11] 五十嵐博・福士政広 (2011). 質問紙票を用いた放射線治療における診療放射線技師の ヒューマンエラー分析 日本保健科学学会誌, 14(1), 40-48.

[Kawanaka 07] Hiroharu Kawanaka, Yoshihiro Otani, Koji Yamamoto, Tsuyoshi Shinogi and Shinji Tsuruoka : “Tendency Discovery from Incident Report Map Generated by Self Organizing Map and its Development” , Proceedings of IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics, pp. 2016-2021 (2007)

[Kawano 02] 河野浩之, 山田誠二, 北村泰彦, 高橋克己: “インターネットの知的情報技術 情報検索とエージェント” , 東京電機大学出版局 (2002)

[Kimura 05] 木村 昌臣, 古川 裕之, 塚本 均, 田崎 久夫, 空閑 正浩, 大倉 典子, 土屋文人: 「医薬品使用の安全性に関するアンケートの解析」, 人間工学, vol. 41, No. 5, pp. 297-305 (2005)

[Kimura 12] Masaomi Kimura, “Analyses on Text Data Related to the Safety of Drug Use Based on Text Mining Techniques”, November 21, Intech, pp. 153-173 (2012)

[Kin 03] 金明哲, 村上征勝, 永田昌明, 大津起夫, 山西健司: “言語と心理の統計, 統計科学のフロンティア 10”, 岩波書店 (2003)

[Kita 99] 北研二: “確率的言語モデル”, 東京大学出版会 (1999)

[Kourouhakusyo 21] 厚生労働省 HP “新薬開発の過程と期間”,
<http://www.mhlw.go.jp/za/0825/c05/pdf/21010235.pdf>

[Kourousyou 13] 厚生労働省 HP “医薬品産業ビジョン 2013 資料編”,
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/shinkou/dl/vision_2013b.pdf

[Kourousyou a] 厚生労働省 HP 「平成 24 年薬事工業生産動態統計年報」
<http://www.mhlw.go.jp/topics/yakuji/2012/nenpo/>

[Kourousyou b] 厚生労働省 HP 「医療用医薬品と一般用医薬品の比較について」
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/09/s0906-6c.html>

[Kourousyou c] 旧薬事法 <http://www.houko.com/00/01/S35/145.HTM>

[Kourousyou d] 厚生労働省 HP 薬事法等を改正する法律について
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000045726.html>

[Kourousyou e] 厚生労働省 HP 「新医薬品の薬価算定方式」
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000027ha4-att/2r98520000027p4k.pdf>

[Koyama 04] Teruo Koyama and Kyo Kageura : “Term Extraction Using Verb Co-occurrence” , Proc. 3rd International Workshop on Comitational Terminology, pp.79-82 (2004)

[Koyama 08] 小山 照夫・竹内 孔一:「用語クラスタリングに基づく部分研究領域推定と用語分類」情報処理学会研究報告. 情報学基礎研究会報告 Vol.2008 No.4 pp.87-92 (2008)

[Kudo 04] Taku.Kudo, Kaoru Yamamoto and Yuji Matsumoto : “Applying Conditional Random Fields to Japanese Morphological Analysis” , In Proceedings of EMNLP 2004 (July 2004), pp. 230-237 (2004)

[Kusurinotekisei] くすりの適正使用協議会 HP
<http://www.rad-ar.or.jp/siori/>

[Kurohashi 94]

黒橋 禎夫・長尾 眞:「表層表現中の情報に基づく文章構造の自動抽出」自然言語処理, Vol.1, No.1, pp.3-20 (1994)

[Matsumoto 01] 松本祐治, 伝康晴: “話し言葉の形態素解析” , 情報処理学会自然言語処理研究会 NL- 143-7 (2001)

[Matsumoto 04] 松本祐治, 高岡一馬, 浅原正幸, 工藤拓: “茶釜と南瓜による日本語解析－構文情報を用いた文の役割分類－” , 人工知能学会誌 Vol.19 No.3 (2004)

[Masuoka 92] 益岡隆志, 田窪行則: “基礎日本語文法 (改訂版)” , くろしお出版 (1992)

[Masuoka 97] 益岡隆志, 仁田義雄, 郡司隆男, 金水敏: “文法, 言語の科学 5”, 岩波書店 (1997)

[Matsuoka 00] 松岡弘, 庵功雄, 高梨信乃, 中西久美子, 山田敏弘: “日本語文法ハンドブック”, スリーエーネットワーク (2000)

[Matsuzawa 01] 松澤 裕史: 「大規模データベースからの頻出構造化パターンの抽出」, 情報処理学会論文誌 データベース, Vol. 42 NQ .SIG 8(TOD 10), pp. 21-35 (2001)

[Microsoft 07] Microsoft IME 2003 製品情報 (2007)

<http://www.microsoft.com/japan/office/previous/2003/ime/default.aspx>

[Mladenic 99] Mladenic, J. : Text-Learning and Related Intelligent Agents: A Survey, IEEE Intelligent Systems, Vol.14, No.4, pp.44-54(1999)

[Nabeta 09] Keita Nabeta, Masaomi Kimura, Michiko Ohkura, and Fumito Tsuchiya. : “Analysis on Descriptions of Dosage Regimens in Package Inserts of Medicines” Human Interface and the Management of Information. Information and Interaction, Lecture Notes in Computer Science Vol. 5618, pp. 539-548 (2009)

[Nabeta 10] 鍋田 啓太 † 木村 昌臣 † 大倉 典子 † † 土屋 文人 † 医薬品添付文書情報における使用時の注意に関する記述の解析, 信学技報 2010 pp. 11-14

[Nabeta 12] Keita Nabeta, Masaomi Kimura, Michiko Ohkura, and Fumito Tsuchiya : “Analysis on descriptions of precautionary statements in package inserts of medicines” , Drug, Healthcare and Patient Safety, vol.4, pp. 19-25 (2012)

[Nagao 96]長尾真, “自然言語処理, 岩波講座ソフトウェア科学 15”, 岩波書店, (1996)

[Nagao 99]長尾真, 中川裕志, 松本裕治, 橋田浩一, John Bateman: “言語の数理, 言語の科学 8”, 岩波書店 (1999)

[Nagano 00]長野徹, 武田浩一, 那須川哲哉: テキストマイニングのための情報抽出, 情報学基礎, FI-60・5 (2000).

[Nanami 11] 七海陽子・恩田光子・櫻井秀彦・田中理恵・坪田賢一・的場俊哉・向井裕亮・荒川行生・早瀬幸俊. 在宅ケアにおける薬剤師業務に対するケアマネージャーの情報収集手段及び意識・要望に関する調査研究 YAKUGAKU ZASSHI, 131(5), 843-851. (2011)

[Nasugawa 99] 那須川哲哉・諸橋正幸・長野徹 (1999). 2 テキストマイニング: 膨大な文書データの自動分析による知識発見 (【特集】フィールドを広げる自然言語処理) 情報処理, 40(4), 358-364.

[Nasugawa 01] コールセンターにおけるテキストマイニング. 人工知能学会雑誌. 2001, vol. 16 No. 2, P. 219-225

[Nasugawa 06] 『テキストマイニングを使う技術／作る技術??基礎技術と適用事例から導く本質と活用法』 那須川哲哉=著／東京電機大学出版局／2006年11月

[Nasugawa 09] 那須川哲哉 (2009). テキストマイニングの普及に向けて: 研究を実用化につなぐ課題への取組み 人工知能学会誌, 24(2), 275- 282.

[Okabe 06] 岡部貴博・吉川大弘・古橋武 (2006). メタデータと語句の共起情報を利用したインシデントレポート解析システムの提案 ((特集) テキストの可視化と要約) 知能と情報 : 日本 知能情報ファジィ学会誌, 18(5), 689-700.

[Okamoto 00] 岡本青史, 関口実, 三末和男, 西野文人:カスタマーセンター支援システム, 人工知能学会誌, Vol. 15, No. 6, pp. 1027-1034(2000)

[Okuya 13] Ryo Okuya, Masaomi Kimura, Michiko Ohkura, and Fumito Tsuchiya : “A proposal for a drug information database and text templates for generating package inserts” , Drug Healthc Patient Saf., vol. 5, pp. 161-169 (2013)

[Saitou 12] 齋藤朗宏, ” 日本におけるテキストマイニングの応用” , The Society for Economic Studies, The University of Kitakyushu, Working Paper Series, No. 2011-12 (2012)

[Sugiyama 03] 杉山正・丹羽 隆・高木直子・後藤千寿・片桐義博:「リスクマネジメントにおける処方チェックシステムの有用性の検討」医療薬学, Vol. 29, No. 1, pp. 73-76 (2003)

[Togashi 06] 富樫 秀夫・栗原 勝・折井 孝男・鎌田 志乃ぶ:「医薬品添付文書情報の解析とその応用」, 医療情報学, Vol. 2, No. 2, pp. 129-134 (2006)

[Tokunaga 99] 徳永 健伸: “言語と計算 5 情報検索と言語処理”, 東京大学出版会 (1999)

[Tsuji 99] 辻井潤一, 北研二: “確率的言語モデル, 言語と計算 4” , 東京大学出版局 (1999)

[PMDA] <http://www.info.pmda.go.jp/index.html> (PMDA 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 HP)

[Yamaguchi 03] 山口翼: “日本語大シソーラス 類語検索大辞典”, 大修館書店 (2003)

[Yokoyama 98] 横山 弘子・大町 真一郎・阿曾 弘具: “多義動詞の意味分類における共起情報抽出手法の検討”, 電子情報通信学会技術研究報告. NLC, 言語理解とコミュニケーション, Vol. 98, No. 460, pp. 9-16 (1998)

[Yoshida 10] テキストマイニングの活用 情報の科学と技術 60 巻 6 号, pp. 230-235. (2010)

[Yoshimura 00] 吉村賢治: “自然言語処理の基礎”, サイエンス社 (2000)

関連業績リスト

【学術論文】

- [1] Takashi Ikoma, Masakazu Takahashi, Kazuhiko Tsuda: “A study on accuracy improvement of knowledge extraction from the medical package inserts”, *Artificial Intelligence Research*, Vol. 4, No. 2, pp.1-7, 2015.
- [2] Takashi Ikoma, Yoshikatsu Fujita, Masakazu Takahashi, Kazuhiko Tsuda: “Towards Effects Estimation of Ethical Medicine from the Package Inserts with Text mining” *Int. J. of Intelligent Systems Technologies and Applications*, Special Issue on: "Intelligent Systems and Applications of Data Science and Agent-based Technologies", 2015. (Accepted)

【国際会議】

- [1] Takashi Ikoma, Yoshikatsu Fujita and Kazuhiko Tsuda: “Text Mining for the Verification of Scientific Effectiveness of Drugs”, 2013 International Conference on Signal-Image Technology & Internet-Based Systems (SITIS 2013), pp.944-949, IEEE, 2013.
- [2] Takashi Ikoma, Masakazu Takahashi, Kazuhiko Tsuda: “A Study on Filtering of the Effect Range with the Package Insert of the Medicine” 2014 IEEE 38th International Computer Software and Applications Conference Workshops (COMPSACW), pp. 426-431, IEEE, 2014.

- [3] Takashi Ikoma, Masakazu Takahashi, Kazuhiko Tsuda: “A study on accuracy improvement of knowledge extraction from the medical package inserts”, *Procedia Computer Science*, volume 35, 2014, Knowledge-Based and Intelligent Information & Engineering Systems 18th Annual Conference, KES-2014 Gdynia, Poland, September 2014 Proceedings pp.886-893, 2014.
- [4] Takashi Ikoma, Yoshikatsu Fujita, Masakazu Takahashi, Kazuhiko Tsuda: “An efficient prediction model for OTC medicine effect with the package inserts information” *Procedia Computer Science* volume 60, 2015, Knowledge-Based and Intelligent Information & Engineering Systems 19th Annual Conference, KES-2015 Singapore, September 2015 Proceedings pp. 800 -807, 2015.