

厚生労働科学研究費補助金

(政策科学総合研究事業(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業))

分担研究報告書

AIを用いた日米欧における医薬品添付文書の比較に関する研究

研究分担者 山本 晋也

国立大学法人東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター社会起業推進分野 特任教授

研究要旨

我が国では、医療用医薬品の電子化された添付文書(電子添文)としてXML(eXtensible Markup Language)による記述形式がある。添付文書に相当する情報として、米国FDAではSPL(Structured Package Labling)が、欧州規制当局ではePI(Electronic Product Information)がある。また近年、国際的な標準として、医療情報分野のデータ交換規格であるHL7 FHIR(Fast Healthcare Interoperability Resources)が各国で採用され、米国、欧州、それぞれSPL、ePIについてHL7 FHIRを用いた規格開発が進められている。本研究班においては、他の研究分担にて日本の電子添文のHL7 FHIRによる実装ガイドを開発することとしている。日本、米国、欧州の3極で、HL7 FHIRによる添付文書情報が得られるとしたとき、医療従事者、患者、製薬企業、規制当局など、それぞれどのような活用が期待されるであろうか。国際的な利活用を考えるならば、HL7 FHIRで記述するかどうかという前に、日本、米国、欧州の添付文書は、どのような点で共通性があるのか、あるいは異なっているかを明らかにする必要がある。本分担研究では、AI技術を用いて、日米欧の添付文書の比較に関する研究を行う。本分担研究は、患者情報を用いるものではないが、AIを適用する上での留意事項等についても考察する。

A. 研究目的

我が国では、医療用医薬品の電子化された添付文書(電子添文)としてXML(eXtensible Markup Language)による記述形式がある。添付文書に相当する情報としては米国FDAではSPL(Structured Package Labling)が、欧州ではePI(Electronic Product Information)がある。近年、国際的には医療情報分野のデータ交換規格であるHL7 FHIR(Fast Healthcare Interoperability Resources)が各国で採用されており、米国SPL、欧州ePI、それぞれHL7 FHIRを用いた規格が開発されつつある。

本研究班では、他の分担研究として日本の電子

添文のHL7 FHIR規格が開発されている。日本、米国、欧州の添付文書情報がHL7 FHIRで記述されたとして、その記述内容には、いかなる意味的相互運用性があるのであろうか。本分担研究では最新のAI技術を用いて、日米欧の添付文書情報には、どのような類似点、あるいは相違点があるのかを比較検討する。また、添付文書情報のサンプルを用いて、AIにより具体的にどのような比較が可能であるのかを試行し、活用の可能性を示す。

(倫理面への配慮)

本研究は患者情報を用いるものではなく、個人情報、プライバシー保護の観点から倫理的問題が生じることはないが、倫理的観点には常に留意して研究

を進める。

B. 研究方法

AIを適用して以下の分析を行った。

1. 日本、米国、欧州における添付文書に関する考え方、内容、全般についての比較
2. 添付文書のサンプルを用いた、日本、米国、欧州の比較

なお、本研究は医学研究の倫理指針の対象ではないが、AI適用に関しての留意事項などについて考察する。

C. 研究結果

1. 日本、米国、欧州の比較

日本、米国、欧州の添付文書について、AIにより比較を行った。出力結果の一部を表1～表3に示す。文章を短縮するため、表1～表3では文言を一部省いているが、内容的な追記・編集等は一切行っていない。また、引用文献はAIにより出力されたもので、追加・削除などの人による処理は行っていない。

表1. 添付文書の規制動向

日本	臨床データと使用上のニュアンスを網羅的に記載した詳細な臨床医向けの表示を志向している。例えば、完全な臨床試験結果、広範な安全性データ、特定の患者サブグループに対する詳細なガイダンスが含まれることが多い[1]。医療専門職への最大限の情報提供という哲学に根ざしており潜在的リスクや臨床的詳細をすべて文書化することを重視している。
米国	処方薬とOTCの表示が区別され、処方薬のラベル（USPI）は包括的かつ構造化されており、有効性の評価を記述する臨床試験などのセクションが含まれる。OTCでは消費者の使用を考慮して簡素化されている。OTC「Drug Facts」形式は消費者が安全に自己治療を行えるよう平易な言葉を使用して

	いる[2]。米国の規制哲学は消費者によるアクセスのしやすさ、使いやすさを優先し、十分な情報のもと患者は最小限の専門職の介入で安全に医薬品を使用できるという前提に基づいている。
EU	予防原則と安全限界を重視することを特徴とする。EU規制当局は安全な使用のための明確な境界（例：最大投与量、治療期間の制限）と、潜在的リスクに対する徹底的な警告を優先する[3]。専門家向けの製品概要SmPCと患者向けの添付文書は、推奨用量や期間の超過を常に強調しており規制における「安全第一」の哲学を反映している。文献[4]によるとEUのSmPCは米国の対応文書と比較して、禁忌や警告の記載において通常より保守的である。たとえ使用制限が増えることになっても、リスクの最小化を重視するEUの姿勢を示している。

表2. 規制要件・情報構造・詳細度

日本	添付文書（処方薬）は従来、ナラティブな記載を許容してきたが、現在は細分化された形式になっている。特定の背景を有する患者に関する注意（腎機能障害患者、高齢者など多様な患者層に対する詳細なガイダンス）、臨床試験、薬物動態、等のセクションが含まれる[1]。臨床試験データや市販後調査結果まで網羅的に記載されるのは、国内臨床データを含むすべてのエビデンスを処方医向けに文書化するという規制当局の要請に起因している。
米国	ラベリングはFDAの電子申請用構造化製品ラベリング（SPL）やOTC製品向けDrug Factsレイアウトなど標準化されたフォーマットにより制約を受ける[2]。その結果、合理化された提示形式が生まれ、安全な使用に最も関連性の高い情報が選別され、詳細な臨床情報は他の情報源に委ねられる。
EU	SmPCは全加盟国で標準化されており、セ

	クションの順序（適応、用法・用量、禁忌など）、見出し、特定の警告文の定型表現まで規定されている[3]。統一構造により情報を常に同じ順序・様式で提示するため、理解と翻訳の利便性が向上するが、地域固有の詳細や事例情報の記載が制限される場合がある。例えばSmPC本体には米国ラベルの「臨床試験」セクションのような基幹試験の要約記述は通常含まれない[4]。代わりに実用的な臨床使用と安全性のパラメータに焦点が当てられる。
--	--

	トにしたがい、番号付きセクションと、反復情報に対する推奨される文言（妊娠に関する警告や保管方法に関する特定の表現など）を義務付けている [3]。これにより、創造的またはナラティブな記述の余地がほとんどなく高度に構造化され、一貫性と明確性が確保される。
--	---

表3 構造化 対 記述の様式

日本	添付文書は従来、記述的で柔軟な形式を採用していた。近年「処方箋医薬品の添付文書の記載要領」[1]に基づく構造化が進められているが、その様式には特徴がある。禁忌事項の後に「アスピリン喘息...プロスタグランジン合成阻害作用が関与すると考えられる」といった機序の説明が括弧内に追加される例が見られる。この種の解説は、機序的な根拠を記載しない米国やEUのラベルとは対照的である。また日本のフォーマットには「使用上の注意」や「その他の注意」（非臨床試験データなど）といったサブセクションが存在し、箇条書きではなく段落形式で情報が提示されることが多い[1]。
米国	処方薬ラベルも構造化されており（2006年以降FDAは「Highlights」セクションや記載順序を規定）、OTCラベルは標準化されたパネル形式が義務付けられている[2]。ただし、米国のラベルでは、臨床試験や薬理学的記述セクションなどで、製薬企業がある程度自由な表現を用いることが認められている。
EU	厳格なフォーマット標準化を主導しており、SmPCはすべての加盟国、およびすべての製品において統一されたテンプレー

引用文献

- [1] 医療用医薬品の添付文書等の記載要領について.
<https://www.pmda.go.jp/files/000218446.pdf>
- [2] Guidance for Industry - Labeling OTC Human Drug Products (Small Entity Compliance Guide). U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, May 2009.
- [3] Product-information requirements - European Medicines Agency.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/product-information-requirements>
- [4] Nieminen, O., Kurki, P., Nordström, K. Differences in product information of biopharmaceuticals in the EU and the USA: implications for product development. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 60(3), 2005, 319-326.

2. サンプルを用いた比較試行

今回は生成AIによる比較可能性を検討するため、例としてアセトアミノフェン（Acetaminophen、USAN、JAN）またはパラセタモール（Paracetamol、INN）の日本、米国、欧州の添付文書情報の比較を行った。用いたサンプルはウェブサイトから入手した以下の3件である。これらは特に選択したものではない。

日本販売：カロナール錠200／カロナール錠300／カロナール錠500

米国販売：TYLENOL REGULAR STRENGTH-acetaminophen tablet

欧州：Paracetamol 500mg Tablets

表4 日米欧の添付文書のサンプルをAIで比較した結果出力の一部

セクション	日本の資料の内容	米国の資料の内容	欧州の資料の内容	相違点と考察
承認情報等（薬品名と承認情報）	カロナール錠 200、承認番号：21500AMZ00453000、1998年7月より販売 カロナール錠 300、承認番号：21500AMZ00272000、2003年7月より販売 カロナール錠 500、承認番号：22800AMX01301000、2015年2月より販売	TYLENOL Regular Strength, OTC モノグラフ医薬品、1999年2月1日より販売	パラセタモール 500mg 錠、販売承認保有者：Zentiva Pharma UK Limited、販売承認番号：PL17780/UK	日本の資料には各剤形に関する承認番号と承認年月日が記載されています。 米国の資料では承認番号は記載されておらず、OTCモノグラフ医薬品であることが示されています。 欧州の資料では販売承認番号（PL17780/UK）は記載されているが、承認日は記載されていません。
GenericName（一般名、有効成分）	アセトアミノフェン錠（Acetaminophen Tablets、アセトアミノフェン錠）	アセトアミノフェン	パラセタモール	有効成分は同じであるが、命名法が異なります（日本/米国：Acetaminophen, EU:Paracetamol）
警告	1日1500mgを超える用量を長期にわたって使用すると、重度の肝障害のリスクがあります。 過量投与のリスクがあるため、他のアセトアミノフェン含有製剤との併用は避けてください。	肝臓に関する警告：成人が1日に4000mgを超える量、または小児が推奨用量を超えて服用すると、重度の肝障害を引き起こす可能性があります。 アレルギーに関する警告：重篤な皮膚反応を引き起こす可能性があります。 他のアセトアミノフェン含有する製品との併用を避けてください。	推奨用量（1日8錠、4000mg）を超えると、重度の肝障害のリスクがあります。 他のパラセタモール含有製剤との併用は避けてください。 高アミノギャップ性代謝アシドーシス（ピログルタミン酸アシドーシス）に関する特別な警告。	3つの地域すべてにおいて、肝障害のリスクと過量投与の回避が強調されています。 米国とEUの文書では最大1日量（4000mg）が明記されていますが、日本の文書では長期使用におけるより低い閾値（1日1500mg）が強調されています。 EUの文書では特にピログルタミン酸アシドーシスのリスクについて言及されています。

出力結果の一部を表4に示す。

D. 考察

日本の電子化された添付文書(電子添文)はXMLを用いて記述される。本研究班では、他の分担研究で電子添文のHL7 FHIR記述仕様を開発している。本分担研究では、電子的な記述形式を問う前に日本、米国、欧州の添付文書情報には、いかなる点が共通であり、またいかなる点に相違があるのか、AIを適用して分析した。

本研究の出力結果については、バリデーションとして、サンプルとして用いた添付文書情報、ならびに引用文献を確認した。また、医療分野では患者データを対象にしたAI応用では、AIの結論をどう検証するか、AIはなぜ、そのように判断したのかが問われるが、本研究テーマではこの論点は該当しない。さらに、レギュラトリーサイエンスの領域におけるAI応用に関しては、海外でガイドライン等が策定されている。また、「標準とAI」については、ISO/TC215 Health Informaticsにおいてタスクフォースが設置され、議論がなされている。ISO/TC215では、すでに標準とAIに関す

る複数のISO規格が発行されているが、これらのガイドライン等では、論じられているリスク、懸念、妥当性等の議論が中心である。急速に進化を遂げるAIの時代に、これまでの標準化の議論はどこまで成立するのか、必要な標準とはどのようなものか、こうした議論が必要であると考える。

E. 結論

本分担研究では、日本、米国、欧州の添付文書情報の比較分析を、AIを適用して実施した。全般的な比較分析では、引用文献を示しながらそれぞれの特徴が得られた。サンプルを用いた、日米欧の添付文書情報の比較では、この方法の適用可能性を示す結果が得られた。次年度は、専門的観点、基準に基づいて選定された複数のサンプルを対象に、比較分析を行う計画である。特にサンプルが増えると、人の目で比較を行うことは困難であり、本研究対象は、AIの適用ならではの分析が可能な領域であると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表
無し

2 学会発表
無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し