

平成30年度 厚生労働科学研究費 補助金
(政策科学総合(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業))
(総括)研究報告書

研究代表者 今任 拓也 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・主任研究官

研究要旨:【目的】本研究は、副作用判定における人的作業の効率化を図るため、近年、ディープラーニングという新たな技術が提唱され、医療の分野を含め、様々な分野において注目を集めている人工知能を用いて、副作用評価支援システムの構築および人工知能を用いた副作用判定の試行的な評価を行うことを目的としている。今年度は、副作用評価判定に人工知能を応用するためのアノテーション作業および表記ゆれ解消のための機械学習用辞書の構築を行い、学習評価モデル構築に先立ち、副作用個別症例報告と同様の情報に基づき作成されている医薬品副作用データベース(JADER)を用い、スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)に特徴的な因子を探索し、SJSおよびTENの判別能について検討を行った。【結果】本研究で使用する副作用報告個別症例の情報は、原則非開示情報とされており、情報の二次利用および外部施設へのデータの提供が考慮されていなかったため、データの精査を行い、使用可能なデータを決定し、専門医による助言に基づき、診断基準が明確であり、検査値情報の必要性の低いSJSおよびTENを対象副作用とした。また、テキストデータを過不足・曖昧なく機械に伝えるためのアノテーション作業を開始した。さらに、表記ゆれ解消のため、webより抽出した標準的病名約2,500語をベースにしたニューラルネットワークによる類義表現抽出実験より類似度評価器を作成し、特定の医療関連用語とほぼ同義かあるいは置換可能なレベルで類似した用語を効率よく収集できることを確認した。また、JADERを用いた解析では、性別、年齢区分(未成人、成人、高齢者)、予後不良、発症までの期間(10日以内または10日以上)および被疑薬(ロキソプロフェンナトリウム水和物および総合感冒薬(一般)の有無)がSJSおよびTENに特徴的な因子と考えられ、SJSおよびTENとそれ以外の重症薬疹との判別では、予後不良、被疑薬が他の因子に比べてやや判別能が高かった。【考察・今後の計画】現段階では、データは限定されているが、可能な限りデータを追加することにより、精度の高いシステムの構築を目指す。今年度実施した使用可能なデータの精査およびアノテーションは、機械が副作用を正確に評価するために最も重要な要素である。精度の高い副作用評価判定モデルの構築に向け、次年度以降もアノテーション作業および機械学習用辞書の作成を継続し、副作用判定モデルの重み付けのためにテキストマイニングの手法を用い、添付文書から吸収・排泄などの体内動態、薬理作用などといったさらなるSJS及びTENに特徴的な因子の検討を行う。

研究代表者:

今任拓也・国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・主任研究官

研究分担者:

潮田 明・産業総合技術研究所・人工知能研究センター・招聘研究員

斎藤嘉朗・国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・部長

渡邊 環・医薬品医療機器総合機構・安全第二部・主任専門員

相原道子・横浜市立大学・耳鼻科・教授

A. 研究目的

医薬品の安全対策に対し、リスクマネジメントプランが導入され、開発段階から市販後までの安全対策の充実強化が図られている。一方で、国際共同治験の推進により臨床試験における日本人症例の割合は減少し、日本人における医薬品の開発段階の安全性に関するエビデンスは十分とは言えない。また予定される条件付き早期承認制度の創設により、これまで限られた患者数での安全性検討により発売される場合もあり、市販後における医薬品安全性監視は、益々重要となってきた。

この市販後医薬品安全対策の骨格を成すものは、医薬品・医療機器等法の第六十八条の十に規定される副作用等の報告である。本報告は、主に製薬企業により症例報告書の形で直接医薬品医療機器総合機構（PMDA）に提出される。企業報告は、年々増加傾向にあり、2015年には、海外症例 35 万件、国内症例 5 万件となっている。そのため、PMDA では膨大な症例報告を効率的かつ適切に評価をすることが必要となっている。

人工知能は、ひとの知的な処理を機械によっ

て行う技術であり、ひとの意思決定に代わるものとなる。人工知能の研究は、1950年代から続いており（Buchanan, Bruce G. A (Very) Brief History of Artificial Intelligence, AI Magazine(Winter) 2005;: 53-60）2006年ごろにディープラーニングという新たな技術が提唱され、現在では、第三次ブームとして、医療分野を含めた様々な分野において大きな期待が寄せられている。

そこで、本研究は、PMDAにおいて管理されている副作用個別症例報告を用いて、人工知能を応用したスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）の副作用判定システムを構築し、その試行的評価を実施する。今年度は、副作用評価判定に人工知能を応用するためのアノテーション作業および表記ゆれ解消のための機械学習用辞書の構築を行い、学習評価モデル構築に先立ち、副作用個別症例報告と同様の情報に基づき作成されている医薬品副作用データベース（JADER）を用い、SJS および TEN に特徴的な因子を探索し、SJS および TEN の判別能について検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法および研究結果

今年度実施した研究の流れを図1に示した。

使用するデータの精査

本研究で使用する副作用個別症例報告は、医薬品医療機器等法に基づき、実施されており、PMDAにてその情報の管理・整理を行っている。データは原則非開示情報（機密性情報3）とされており、これまで情報の二次利用および外部施設へのデータの提供が考慮されていなかった。

たため、個人情報保護の観点を含め、今年度は、今後のデータの取扱いについて十分な検討を行い、研究班内でデータの取扱いに関する規定を作成することとした。また、検討の結果から現時点で使用可能なデータを表1に示した。使用可能なデータは、主に副作用症例報告の経過欄のテキストデータより、被疑薬、日付（ただし、被疑薬投与日を起点とした日数データとする）、傷病名、症状、変化などの情報とした。

対象副作用

使用するデータの精査の検討から検査値データの使用は、個人情報保護法において要配慮個人情報に該当し、PMDAのセキュリティポリシーにおいて、外部施設への提供は困難であるとの見解から、現時点では、検査値情報の使用が困難であり、必ずしも必要な検査値が記載されていない可能性もあるため、診断基準において、検査値情報の必要性が低く、相原道子分担研究者による助言により、診断基準が明確であるSJSおよびTENを対象副作用とすることとした。また、SJSおよびTENの診断基準を表2、3に示した。

アノテーション作業

アノテーションは、専門家がテキストから読み取れる重要な内容を過不足・曖昧性なく機械に伝えるために必須である。アノテーションには、産総研より提供された日本語にも対応したテキストアノテーションツール「brat rapid annotation tool」を用いることとし、副作用症例報告の経過欄のテキストデータを基にアノテーション作業を開始した。現在PMDAにて実施されている副作用評価に必要な情報として、医療用語（医薬品名、病名、症状名、医師によ

る処置名など）投与量、投与期間、投与頻度をはじめ、薬剤の種類と投与量の変化、患者の状態の変化などの「変化」や薬と症状との関係性などを中心にアノテーションを実施している。さらに今後の汎用性も考え、医薬品名は、一般名、傷病名は可能な限り、疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版（ICD10）コードを付与することとした。今後、人工知能を用いたアノテーションの自動化のため、手動でのアノテーションの結果を基に、さらに必要な情報を追加し、アノテーションの精度を上げていく予定である。

機械学習用辞書作成

今年度は、標準的病名約2万5千語（以下「ベース用語」）をベースにしたニューラルネットワークによる類義表現抽出実験を実施した。この類義表現抽出実験は本研究が対象とする皮膚障害に限らず副作用報告書全般に適用可能な表記ゆれ対策を視野に入れて手法の可能性を検証する目的で行った。

2万5千語のベース用語はWebから医療関係のテキストを収集するための検索キーワードとして用いた。まずWebボットを用いてそれぞれのベース用語を含む合計約280万のWebサイトからテキスト情報を抽出し、タグ等を排除して約10億語のテキストを収集した。次にこのテキストを学習データとして、用語を高次元のベクトルで表現（分散意味表現）するためのニューラルネットワークを学習させ、ベクトルの近さで用語の類似度を評価する類似度評価器を作成し、少数サンプルの抽出による調査を行ったところ、本評価器と人手によるチェックを組み合わせることで特定の医療関連用語とほぼ同義かあるいは置換可能なレベルで類

似した用語を効率よく収集することが可能であることが分かった。

対象副作用に関連する因子の同定

データ・ソースは、2017年11月更新のJADERデータセットをPMDAウェブサイト(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>)よりダウンロードし、解析に用いた。重症薬疹はMedDRAのPTコードに基づき、本研究の対象副作用としたSJS(皮膚粘膜眼症候群を含む)、TENに加え、好酸球増加と全身症状を伴う薬疹(DIHS)、多形紅斑(EM)とした。

今回用いたデータセットのうち、対象とした重症薬疹の報告症例は16,688症例であった(SJS[5,640症例]、TEN[2,683症例]、DIHS[3,647症例]、EM[4,718症例])。報告数が最も多かったのは、SJSであった。年代についてはEMでは、高齢者の報告割合が、50.81%と他の重症薬疹と比べて最も多くなっていた。また、SJS、TEN、DIHSにはほぼ性差は認められなかったが、EMでは女性が60.1%と男性に比べて多くなっていた。TENでは、予後不良者の割合が他の副作用に比べて多くなっていた。発症までの平均日数は、SJS、TEN、EMでおよそ30日となっているのに対し、DIHSはおよそ42日で、他の副作用に比べて遅くなっていた。中央値を比較しても、DIHSが最も遅くなっていた。被疑薬では、SJSは、ラモトリギン、TENは、アロプリノール、DIHSはカルバマゼピン、EMは、ソラフェニブトシル酸塩が最も多くなっていた。ラモトリギン、カルバマゼピン、アロプリノールは4つの副作用に共通して上位被疑薬となっていた。総合感冒剤(一般)、ロキソプロフェンナトリウム水和物は、SJSとTENで上位被疑薬と

なっていた。

そこで、本研究の対象副作用であるSJSおよびTENとそれ以外の重症薬疹(DIHS、EM)との判別について、性別、年齢区分(未成人、成人、高齢者)、予後不良、発症までの期間(10日以内または10日以上)および被疑薬(ロキソプロフェンナトリウム水和物および総合感冒剤(一般)の有無)の判別能の評価を行ったところ、予後不良、被疑薬は、他の因子に比べてやや判別能が高かった。さらにすべての因子をモデルに投入したところ、判別能は最も高かった。

C. 考察

本研究は、PMDAにて整理・管理されている副作用症例報告の経過欄の情報を基に、人工知能を用いて、副作用を精度良く判別できるシステムの構築およびその試行的評価を行うものである。

研究開始に先立ち、本研究で使用する副作用報告症例は、本来、XXを基に使用されており、そのデータの二次利用が考慮されていなかったため、個人情報保護などの観点から、使用可能なデータの精査を行う必要があった。精査の結果、現時点で使用可能であるデータは、日付(投与日を起点とした日数)情報、副作用症例報告の経過欄内の医療用語(医薬品名、病名、症状名、医師による処置名など)、投与量、投与期間、投与頻度をはじめ、薬剤の種類と投与量の変化、患者の状態の変化などの「変化」や薬と症状との関係性などの情報に限られており、検査値などの情報は、要配慮個人情報に当たるため、現時点では使用不可とした。

使用可能なデータと専門医の助言により、まずは対象副作用をSJSおよびTENとし、アノテーション作業を開始した。また、経過欄の情報

は記載者に依存する。そのため、表記ゆれ解消のための辞書の作成も開始し、web サイトより抽出したテキスト情報を学習データとし、ニューラルネットワークを用い、類似度評価器を作成したところ、特定の医療関連用語とほぼ同義かあるいは置換可能なレベルで類似した用語を効率よく収集することが可能であることを確認した。大量のテキストから類似した用語を抽出するクラスタリング技術はこれまで様々な手法が提案されているが、従来のアプローチである統計的手法も最近著しく発展してきている。ニューラルネットワークによる手法も大量のテキスト（コーパス）の存在が前提となっている。しかしながら医療関係のテキストに関しては、研究用に利用できる日本語のリソースはごく限られており、本研究においても、ある程度まとまった量の副作用報告個別症例データの入手を前提に計画を進めているものの、適宜他の言語リソースによる補完も進める必要がある。今年度は使用するデータの精査を行う必要があったため、副作用症例報告データの入手が予定よりも遅れ、その対応策として、Web からテキストを収集するアプローチを試みた。さらに、副作用評価判定の精度を上げるために JADER のデータを用い、重症薬疹に特徴的な因子を検討し、その因子の SJS および TEN の判別能を推定した。

現在、ディープラーニングを始めとした人工知能に関する研究に注目が集まっている。特にディープラーニングは特徴量を自ら作り出すことができるようになった点で画期的な技術ではあるが、大規模かつ質の高いデータが必要であり、単独ではあらゆる分野のさまざまな種類の問題を解決できるような万能な人工知能を生み出すには至っていない。したがって、ま

ずは本研究のように、医療の分野を含め、それぞれの分野における具体的な問題に対応できる人工知能を個々に実用化していくための研究が重要であると考えられる。

本研究は、PMDA において、現在、人的作業により行われている副作用判定に人工知能を応用し、その効率化を図ることを目標としている。現段階では、使用できるデータは限定されているが、可能な限りデータを追加することにより、精度の高いシステムの構築を目指す。今年度実施したデータの精査およびアノテーションは、今後、機械が副作用を正確に評価するために最も重要な要素である。特にアノテーションは、副作用個別症例報告の経過欄の情報を曖昧なく抽出しなければならないため、十分に検討することが必要である。日本語はさまざまな表記ゆれを示すため、使用する用語を統一することも重要である。また、JADER は、reporting bias など様々なバイアスを含んでいるが、より多くの症例データを活用することができるため、対象副作用の特徴を検討するには有用であると考えられる。そのため、JADER の解析によって得られた結果は、今後の人工知能を用いた副作用評価モデルの特徴量およびその重み付けにおいて、重要なエビデンスとなると考えられる。

D. 今後の研究計画

次年度は、今年度開始した機械学習用辞書作成およびアノテーション作業を継続する。アノテーション作業を基に作成したアノテーション機械学習のための学習データおよび機械学習用辞書を基に、自動でアノテーションを行うための機械学習モデルの開発を行う。更に平成 31 年度の人工知能による副作用判定の試行的評価に向けて、副作用評価のための機械学習用

トレーニングデータの作成を開始する。対象副作用に関連する因子の同定では、今年度同様、JADER を用いた更なる解析を実施すると共に、被疑薬候補となる医薬品の電子化された添付文書を用い、テキストマイニングの手法により、吸収・排泄などの体内動態、薬理作用などさらなる因子の検討を行う予定である。

E. 倫理審査状況

本研究で使用するデータは、PMDA が所有する既存の副作用個別症例データの二次利用であり、患者のインフォームド・コンセントは取得していない。しかしながら、医薬品の副作用報告は、「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施行規則」第 228 条の 20 第 1 項に基づき実施されるものであり、副作用個別症例情報には、患者氏名、生年月日等などの個人に関する情報は記載されておらず、PMDA にて対応表は保有していないため、特定の個人を識別することは不可能である。また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、PMDA にて承認を受け、国立医薬品食品衛生研究所および産業総合研究所の倫理審査においても承認を受けている。

F. 健康危険情報

該当なし

F. 研究成果

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

表1 副作用個別症例報告データについて

変数	使用可能状況
身長・体重	使用不可
日付データ（投与日、経過欄日付、過去治療歴日付、副作用発症日） （ただし、被疑薬投与日を起点とした日数とする）	使用可
経過欄（テキストデータ） （ただし、患者名や病院名、検査値などはマスキングする）	使用可
検査値	使用不可
被疑薬	使用可

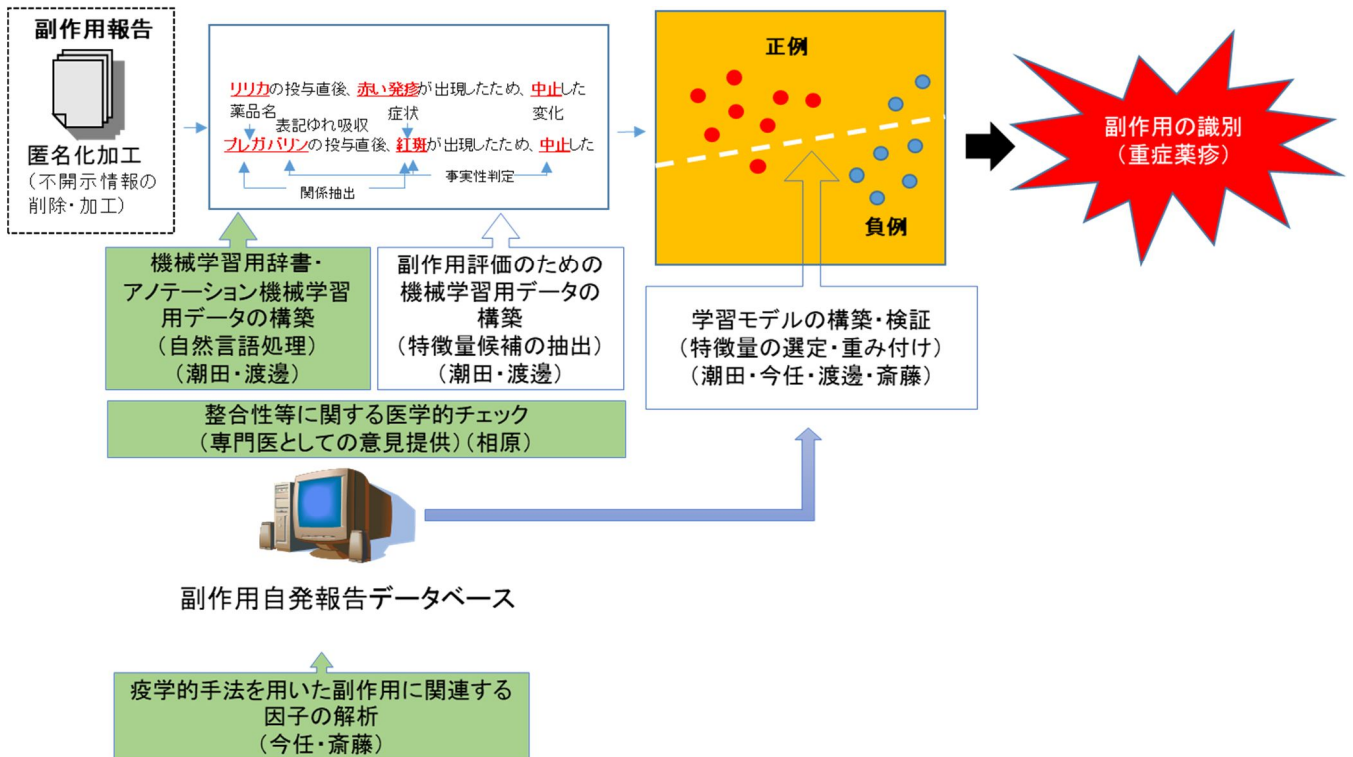


図1 研究の流れ

緑地の吹き出しは今年度実施した課題である。

表 2 SJS の診断基準

主要所見 (必須)	<ol style="list-style-type: none"> 1 皮膚粘膜移行部(眼,口唇,外陰部など)の広範囲で重篤な粘膜病変(出血・血痂を伴うびらん等)がみられる。 2 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め,軽快後には痂皮,膜様落がみられる。その面積は体表面積の10%未満である。但し,外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる。 3 発熱がある 4 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める* 5 多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)**を除外できる。
副所見	<ol style="list-style-type: none"> 1 紅斑は顔面,頸部,体幹優位に全身性に分布する。紅斑は隆起せず,中央が暗紅色の flat atypical targets を示し,融合傾向を認める。 2 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。 3 全身症状として他覚的に重症感,自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため,種々の程度に摂食障害を伴う。 4 自己免疫性水疱症を除外できる。

*病理組織学的に完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが,少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい。

**多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)とは比較的軽度の粘膜病変を伴う多形紅斑をいう。皮疹は四肢優位に分布し,全身症状としてしばしば発熱を伴うが,重症感は乏しい。SJS とは別疾患である。

表 3 TEN の診断基準

<p>主要所見 (必須)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 広範囲に分布する紅斑に加え体表面積の 10% を超える水疱・びらんがみられる．外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含める (なお，国際基準に準じて体表面積の 10～30% の表皮剥離は，SJS / TEN オーバーラップと診断してもよい) 2 発熱がある． 3 以下の疾患を除外できる． <ul style="list-style-type: none"> ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) トキシックショック症候群 伝染性膿痂疹 急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) 自己免疫性水疱症
<p>副所見</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1 初期病変は広範囲にみられる斑状紅斑で，その特徴は隆起せず，中央が暗紅色の flat atypical targets もしくはびまん性紅斑である．紅斑は顔面，頸部，体幹優位に分布する． 2 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う．眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる． 3 全身症状として他覚的に重症感，自覚的には倦怠感を伴う．口腔内の疼痛や咽頭痛のため，種々の程度に摂食障害を伴う． 4 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める．完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが，軽度の病変でも少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞 (壊) 死を確認することが望ましい．