

小児領域の医薬品の適正使用推進のための人工知能を用いた
医療情報データベースの利活用に関する研究

研究代表者 栗山 猛

国立成育医療研究センター臨床研究センター開発推進部ネットワーク推進室

< 研究協力者 >

- 横谷 進 （公立大学法人福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター）
矢作 尚久 （学校法人慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科）
若宮 翔子 （奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構/情報科学研究科）
岩尾 友秀 （奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構/情報科学研究科）
中野 孝介 （国立成育医療研究センター臨床研究センターデータ管理部データ科学室）
小笠原 尚久（国立成育医療研究センター臨床研究センターデータ管理部データ科学室）
三井 誠二 （国立成育医療研究センター臨床研究センターデータ管理部データ科学室）
中國 正祥 （国立成育医療研究センター臨床研究センター開発推進部ネットワーク推進室）
今井 康彦 （日本製薬工業協会 医薬品評価委員会臨床評価部会）
寺田 道徳 （日本製薬工業協会 医薬品評価委員会臨床評価部会）

研究要旨

現在、日本の小児領域で汎用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていないものが全体の60～70%を占めているといわれており、適応が取得されていない薬剤で薬物療法を実施せざるを得ないことが多くある。このような現状を踏まえ本研究では、平成31年度末までに小児医薬品の適正使用および安全対策推進のための情報を得ることのできるデータベースに人工知能技術・言語処理技術（以下総称して「AI」という）も活用した分析・評価の手法を開発することが目的である。

医療情報データベース（小児医療情報収集システム（以下、「小児DB」という））の情報などから安全性に関するシグナルを検出した場合、当該シグナルの程度及び頻度が添付文書に記載されている既知の事象か又は未知の事象であるかの検証を実施する必要がある。しかし、添付文書の記載項目は公的に決められているが、その記載方法や体裁などについては製造販売業者の裁量に委ねられていることもあり、同種薬（後発品も含む）でも横断的に検索・抽出することができない。

平成29年度においては、これら添付文書情報を言語処理技術も活用して精査するとともに横断的に検索・抽出することが可能となる添付文書検索・抽出システム（以下、「本システム」という）を開発し、小児DBから得られたシグナルについて、類薬も含めた対象薬剤における比較検証が容易となる基盤環境を整備する。また、本システムと小児DBの連携についても検討を開始するとともに、試行的稼働の対象とする医薬品（疾患領域群と薬効群）及び当該領域の実地臨床において、それぞれの医薬品評価に必要な具体的な評価項目などについて検討する。

小児医療情報収集システム（小児 DB）の概要

国立成育医療研究センターでは、小児医療施設並びにクリニック等から医療従事者の手を煩わせることなく医療情報（病名情報、処方・注射情報、検体検査結果情報）及び患者（代諾者も含む）から問診情報（症状、状態）を網羅的（自動的）に収集し、これら情報を一元管理できるデータベースとその情報を分析できる情報処理環境である小児 DB を整備している。（現状で小児医療施設等 11 施設、クリニック等 37 施設にシステムを導入し、医療情報を約 25 万人分、問診情報を約 3 万人分蓄積している。）このように医療情報のみならず問診情報を全国規模で網羅的に収集する仕組みは日本で存在していない。

1. 添付文書等に関する検討（入手方法、記載精査、検索・抽出システム整備）

（1）添付文書情報の入手

添付文書の横断的な記載精査、検索・抽出プログラムを整備するためには、電子化された添付文書の入手・調達は必要不可欠となる。本件について検討した結果、種々の医薬品添付文書情報の DB を整備・保有しているデータインデックス株式会社より入手することとし、当該業者より医療用医薬品マスタ DB、後発医薬品 DB、相互作用 DB、小児・高齢者・妊婦・授乳婦・性別注意 DB（テキスト版）を調達した。

（2）言語処理技術を用いた添付文書記載の精査

添付文書における小児に関する記述についての分析（添付文書は、医薬品情報データベース「DIR」を用い薬品数 12,435 件、小児への使用が想定される医薬品は、小児専門病院において使用実績が多い医薬品 184 件からなる）が荒牧英治（奈良先端科学技術大学院大学）他により検討された。用量セクションに小児関連キーワードの出現は少なく、添付文書全件の 13.5% でしなかった。また、小児頻用薬品においても 49.2% しか出現せず、小児に使用される薬品においても用量についての十分な記載がされていないことが伺える。効能セクションに小児関連キーワードの出現は少なく、添付文書全件の 5.5% しか存在しなかった。また、小児頻用薬品においても 20.2% しかない。ただし、成人と効能が同じ場合は、特に小児のための効能を記載する必要はない。効能として「小児に関連した疾患に効く」という文脈での出現が多い。小児注意セクションにおける「小児関連キーワード」の記載率は高く、全医薬品において 60.4%、小児頻用薬品においても 70.5% を占めていた。

（3）検索・抽出システムの仕様確定

添付文書情報を横断的に検索可能とするシステムの仕様を完成させた。なお、本仕様は、小児 DB と連動させ、小児 DB から発信される有害事象シグナルの評価等を実現出来るような環境構築も見据えたものとなっている。本システムにおいて検索に使用することが可能なキーワードとしては、薬剤名（商品名、一般名）及び添付文書の記載事項（薬効コード、効能・効果、用法・用量、副作用、警告・禁忌（原則禁忌も含む）を含んだ使用上の注意、小児等（新生児、乳児、幼児小児）への投与など）であり、かつ複数のキーワードで検索・抽出が可能となっている。なお、検索結果として得られた薬剤に対する同種同効薬（薬効コード）が自動的に抽出可能となっている。

2. 小児科学及び小児臨床薬理学の視点並びに医薬品情報、臨床薬学的見地からの検討

小児領域における医薬品適正使用、安全対策の推進並びに有害事象（副作用）評価について、小児臨床評価、小児臨床薬理学的評価、レギュラトリーサイエンスの観点から中村秀文（国立成育医療研究センター）により検討された。添付文書記載事項の小児に関する内容を網羅的に抽出する技術を確立することが出来れば、その経時的な変化の調査が容易に可能になるのみならず、小児 DB と連携した適応外使用実態、用法・用量の乖離、副作用情報等の解析も行えるようになる可能性が示唆された。また、現在実施中である「小児医薬品の実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」（AMED 医薬品等規制調和・評価研究）との連携・情報共有についても次年度以降、具体的に検討していく。

また、小児適応を持つ医薬品添付文書 100 品目を確認し、項目ごとに情報としての必要性を検討し、禁忌、組成・性状、効能・効果、用法・用量、使用上の注意（重要な基本的注意・相互作用・副作用など）、薬物動態、臨床成績、薬効薬理、有効成分に関する理科学的知見の各項目について、石川

洋一（国立成育医療研究センター）により検討された。添付文書の項目として、効能・効果、用法・用量、副作用などの項目については、直接そこで用いられている単語が、本研究が求めるシステム上最も有用と考えられた。ただし、以下の点で本システムの言語処理上の負荷となるであろうことが確認された。添付文書は、年代によって承認条件・臨床試験の条件が異なり、それに伴い記載内容も異なる部分があること。添付文書記載に用いられる個々の単語については記載要領などで明確な規定がないため、同じ意味として用いられる単語の使用法が異なるものがあること。同一成分の医薬品の添付文書でも適応を含め内容の異なる場合があること。また、使用上の注意にあっては小児特有の記載、また用法・用量についても年齢によって薬用量が異なるものがあるが、その記載方法は統一を見ないので明確に分類しておく必要がある。小児においては体重・年齢情報を反映したシステムである必要があるため、小児の用法・用量が明確か、使用上の注意にあっては小児特有の記載がないかをシステムで確実なものとする必要を意識する必要がある。ここで AI を用いる場合は、その判断の設定が重要となる。

3．試行的に検証する医薬品（疾患領域群と薬効群）及び具体的な評価項目の検討

小児 DB と本システム及び AI 活用に向けた試行的稼働の対象とする医薬品（疾患領域群と薬効群）及び当該領域の実地臨床において、それぞれの医薬品評価に必要な具体的な評価項目などについて、森田英明（国立成育医療研究センター）及び森川和彦（東京都立小児総合医療センター）により、小児での感染症領域及びアレルギー領域における安全性評価及び適正使用推進に向けた検討がなされた。小児 DB を用いて医療情報の収集し、医薬品の処方現場において適切な用法・用量や副作用について情報提供を行い、その効果や副作用の評価を行う仕組みを構築することで適正使用の推進に寄与できるものとする。また、予期しない有害事象が多発する場合には、小児 DB からその異常値を検出し評価を促すということも想定される。また小児 DB と AI 技術が連携することで、小児に使用されている薬剤及び有害事象と考えられる事象をモニタリングし、適正使用、安全性の評価を試みることも可能と考える。医薬品の使用状況に関しては、小児の特殊性の一つである成長による体格の変化を鑑みて、どのように使用量定義、定量化するか、臨床症状として出現する有害事象をどのように検出していくかについては今後さらなる検討が必要である。

4．小児医療情報収集システム（小児 DB）を用いた調査における AI による可能性に関する検討

小児 DB を用いた調査における AI による可能性について、加藤省吾（国立成育医療研究センター）他により検討された。小児 DB を用いた小児適応と使用実態に関する調査において、小児適応を抽出するために個別の添付文書を用いるより、情報の整理されたデータベースを用いることの効率性が示された。小児 DB のデータから有害事象の発現状況および医薬品との相関関係などから安全性を評価する部分については、個別症例ごとに、医薬品ごと、有害事象ごとに異なる方法での個別判断が必要であることが想定され、AI を活用できる可能性があることが示された。

5．小児医療分野における機械学習的解析手法の調査

小児医療分野における機械学習的解析手法について井上永介（聖マリアンア医科大学）により検証された。小児医療分野での解析事例の検索は、Pubmed では不十分であるため、学会発表や arxiv を中心に探索する。また、小児 DB に適したアルゴリズムの調査は、活用事例をもとに検討した。小児医療分野では、確立した利用例は見られない。米国 Children's Hospital Los Angeles (CHLA) の Aczon らは、まだ実験段階ではあるものの、病状悪化が予見される子どもの早期検知を支援する機械学習システムを開発し、arxiv に報告した[<https://arxiv.org/abs/1701.06675>]。具体的には、12,000 名の電子カルテ情報から、バイタルサイン、臨床検査、薬剤、医療処置などを抽出して recurrent neural network を利用して学習させた。このシステムにより、93%の確率（正確性）で死亡を予測できた。このシステムは、医師が現場で迅速な意思決定を行うために有用と考えられる。小児 DB でも、同様な事例につなげることは可能であろう。

分担研究者

中村秀文（国立成育医療研究センター開発企画主幹）

森田英明（国立成育医療研究センター免疫アレルギー・感染研究部室長）

森川和彦（東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センター医員）

石川洋一（国立成育医療研究センター薬剤部長（現 明治薬科大学薬学部教授））

加藤省吾（国立成育医療研究センターデータ科学室長）

荒牧英治（奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構/情報科学研究科特任准教授）

井上永介（聖マリアンナ医科大学医学部医学教育文化部門（医学情報学）教授）

A．研究目的

小児領域で汎用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていないものが全体の 60～70%を占めるとされ、適応が取得されていない薬剤で薬物療法を実施せざるを得ないことが多くある。

一方、医療情報データベースの情報などから安全性に関するシグナルを検出した場合、当該シグナルの程度及び頻度が添付文書に記載されている既知の事象か又は未知の事象であるかの検証を実施する必要がある。しかし、添付文書の記載項目は公的に決められているが、その記載方法や体裁などについては製造販売業者の裁量に委ねられていることもあり、同種薬（後発品も含む）でも横断的に検索・抽出することができない。

平成 29 年度においては、これら添付文書情報を言語処理技術も活用して精査するとともに横断的に検索・抽出することが可能となるシステムを開発し、小児 DB から得られたシグナルについて、類薬も含めた対象薬剤における比較検証が容易となる基盤環境を整備する。また、本システムと小児 DB の連携についても検討するとともに、試行的に対象とする医薬品（疾患領域群と薬効群）及び当該領域の実地臨床において、それぞれの医薬品評価に必要な具体的な評価項目などについて検

討する。また AI 活用の可能性・拡張性についても検討する。

本研究を通して、小児での医薬品適正使用の推進、安全対策の向上を目指すことで保健医療、福祉、生活衛生等に関し、行政施策の科学的な推進の一翼を担うことが期待できる。

B．研究方法

1．添付文書検索・抽出システムの整備（栗山猛他）

添付文書の横断的な記載精査及び本システムを整備していくためには、電子化された添付文書（テキストデータ）の入手・調達が必要不可欠となる。また本システムの整備に際しては、将来的な小児 DB との連携も見据えた仕様を作成することが必要となる。小児 DB は日本電気株式会社が設計していることから当該企業と調整したうえで添付文書情報の入手及び本システムの仕様を確定させ調達していく。

2．小児科学及び小児臨床薬理学の視点からの検討（研究分担者：中村秀文）

小児領域における医薬品適正使用、安全対策の推進並びに有害事象（副作用）評価について、小児臨床評価、小児臨床薬理的評価、レギュラトリーサイエンスの観点から、具体的作業と今後の作業に対して助言するとともに次年度以降の必要な作業について検討した。

3．医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品の使用実態に関する研究（研究分担者：森田英明）

小児 DB 等で収集される医療情報等を用いて、小児に使用されている薬剤及び有害事象と考えられる事象をモニタリングし、適正使用、安全性を評価していくために主に 3 点（対象とする疾患（群）対象とする医薬品（群）評価項目）について検討を行った。

4．医療情報データベースを用いた医薬品（抗微生物薬）の適正使用及び安全対策の評価に関する研究（研究分担者：森川和彦）

平成 29 年度は、以下の作業を中心として進めた。

医薬品の適正使用および抗微生物薬の適正使用の定義を確認する。その上で、本邦における抗微生物薬の適正使用について検討した。

抗微生物薬の添付文書上の副作用及び教科書的に記載されている有害事象について評価を行った。なお、添付文書に記載されている有害事象については、重大な副作用およびその他の副作用に分類した

有害事象の内容から、小児 DB で収集しているデータ種で評価可能な情報源について検討した。なお、一般的にレセプト病名は、正確でないことがあるため、本調査では除外し、検査項目について評価した。

5 . 医薬品情報、臨床薬学的見地からの検討 (研究分担者：石川洋一)

小児適応を持つ医薬品添付文書 100 品目を確認し、項目ごとに情報としての必要性を検討し、禁忌、組成・性状、効能・効果、用法・用量、使用上の注意(重要な基本的注意・相互作用・副作用など)、薬物動態、臨床成績、薬効薬理、有効成分に関する理科学的知見の各項目について評価を行う。また、添付文書中の副作用の項など項目が持つ医療的な意味が明確なものと、分子式や添加物の項など項目が持つ医療的な意味がそのままの内容では不明確なものの活用方法について検討する。

6 . 小児医療情報収集システム(小児 DB)を用いた調査における AI による可能性に関する検討 (研究分担者：加藤省吾他)

小児 DB に蓄積された多施設からのデータを用いて、処方実態や安全性を評価することで、小児に対する医薬品の使用環境改善に向けて、小児 DB を活用することができる。

小児 DB の具体的な活用方法の具体例として、小児適応と使用実態に関する調査の流れを整理した。この具体例について、AI による可能性について整理した。

7 . 薬剤添付文書における小児医薬品の記載のされ方に関する調査研究(分担研究者：荒牧英治他)

本研究では、添付文書について 全件および 小児への使用が想定される医薬品について小児関連情報の記載の有無を調査した。このためには 添付文書 小児への使用が想定される医薬品リスト 小児の記載を抽出する条件となるキーワード語が必要となる。以下に、この 3 つの材料とした。

(1) 添付文書

添付文書は、医薬品情報データベース「DIR」を用い薬品数 12,435 件からなる。

(2) 小児への使用が想定される医薬品リスト

小児への使用が想定される医薬品リストは、小児専門病院において使用実績が多い医薬品 184 件からなる。

(3) 小児関連キーワードリスト

小児関連キーワードが含まれるかどうかを調査するためのキーワードは、以下の 6 つとした。

「低出生体重児」「未熟児」「新生児」「乳児」「幼児」「小児」

ただし、適応とは無関係な記載である保管場所について述べる「小児の手に届かない・・・」における「小児」などは含めないこととした。

8 . 小児医療分野における機械学習的解析手法の調査 (研究分担者：井上永介)

小児医療分野での解析事例の検索は、Pubmed では不十分であるため、学会発表や arxiv を中心に探索する。また、小児 DB に適したアルゴリズムの調査は、活用事例をもとに検討した。

(倫理面への配慮)

小児 DB は、小児医療施設等から研究対象者の個人情報(性別、生年月日など)及び日常診療から得られる既存試料・情報を収集するが、これらは匿名加工情報として作成され蓄積している。本研究において、研究対象者に対する同意(インフォームド・コンセント)につ

いては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し適切に対応していく。

C．研究結果 及び D．考察

1．添付文書検索・抽出システム(本システム)の整備(栗山猛他)

電子化された添付文書(テキストデータ)の入手・調達については、医薬品添付文書情報のデータベースを整備・保有しており、かつ医薬品添付文書情報に対し、その概念と用語関係について、独自の構文解析、用語の埋め込み、同義語処理の技法を用いて情報処理を行っているデータインデックス株式会社より入手することとし、当該業者より医療用医薬品マスタDB(テキスト版添付文書DB)、後発医薬品DB、相互作用DB、小児・高齢者・妊婦・授乳婦・性別注意DB(テキスト版)を調達した。これら添付文書を入手しつつ本システムの仕様について検討し確定させた。なおシステム仕様については、以下の条件を前提とした。

添付文書情報等の横断的な検索・抽出機能
検索対象医薬品における同種同効薬も含めた添付文書のキーワード一覧作成機能
検索結果等の CSV (character-separated values) 出力機能
小児DBとの連携機能

現状では、特定の薬剤について安全性上のシグナルが検出された際に、当該情報について添付文書上での記載の有無などの検索について人力で確認している。このため迅速に添付文書の記載を把握(検索)する機能が整備されれば、人力に依存せず短時間でかつ正確に評価が可能となることが期待できる。また、添付文書に記載されている情報を横断的に検索・抽出することで、これまで網羅的な検索が困難であった添付文書上での小児適応の有無、用法・用量についても容易に把握可能となる。

次年度以降、平成29年度に整備した本システムについて評価を実施し、必要に応じてプログラム改修を実施する。また小児DBから得られる医療情報において安全性シグナルが検出された際の添付文書検索プログラムへの

データ出力についての仕様を確定させるとともにAIの活用についても詳細に検討していく。

2．小児科学及び小児臨床薬理学の視点からの検討(研究分担者：中村秀文)

本研究の全体班会議(平成29年8月23日及び平成30年3月1日)での検討を中心に研究内容・方針についてのアドバイスを行った。過去の厚生労働科学研究において、小児処方実態調査とそれを踏まえた小児頻用医薬品の添付文書の記載状況調査が行われているが、それ以降に大規模な添付文書の記載状況(適応外使用実態)調査は行われていない。その理由は、医薬品数が多すぎるために個々の添付文書の記載を人力で調査することに膨大な労力を必要とするためである。今回の研究により、添付文書記載事項の小児に関する内容を網羅的に抽出する技術を確立することが出来れば、その経時的な変化の調査が容易に可能になるのみならず、小児DBと連携した適応外使用実態、用法・用量の乖離、副作用情報等の解析も行えるようになる可能性がある。

現在実施中である「小児医薬品の実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」(AMED 医薬品等規制調和・評価研究)は、適応外使用解決と小児医薬品開発推進に取り組む領域横断的な研究班であり、次年度以降、本研究との具体的な連携・情報共有について検討していく。今回の研究成果を踏まえて5~10年単位での適応外使用や適正使用の実態調査を可能にすることが出来れば有用である。

3．医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品の使用実態に関する研究(研究分担者：森田英明)

対象とする疾患(群)

小児において比較的有病率が高い感染症及びアレルギー疾患を初期の対象疾患として解析することとした。

対象とする医薬品(群)

(1)抗ヒスタミン薬：古くからアレルギーや

感染症に罹患した小児患者に抗ヒスタミン薬が使用されている。一方で、小児、特に乳児に対する適応及び適正用量が明らかでない薬剤も多く存在する。更に第一世代の薬剤は選択性が低く、眠気や impaired performance 等、中枢抑制作用、抗コリン作用等の副作用が存在することが知られていることから、基本的に第一世代の薬剤を長期間、アレルギー疾患に使用することは推奨されていない。故に、抗ヒスタミン薬は、使用状況をモニタリングし、適正使用推進を図る必要がある。

(2) 経皮吸収型気管支拡張剤：日本独自の薬剤形態で、海外でのデータは存在しない。また、本来は短期の使用が目的とされているが、長期にわたって継続的に使用されている例も認められる。故に、使用状況のモニタリング、有害事象の有無を検討し、適正使用推進を図る必要がある。

(3) 外用ステロイド剤、外用免疫抑制剤

適正に使用されている場合には、副作用の少ない薬剤であるが、使用量、期間、使用方法によっては有害事象が認められるケースも存在する。特に一部の抗菌薬含有ステロイド剤では皮疹が増悪する症例も散見されるため、使用状況のモニタリング、有害事象の有無を検討し、適正使用推進を図る必要がある。

評価項目

(1) 医薬品使用の評価

- 使用薬剤名
- 使用量
- 使用期間

(2) 有害事象の評価

- 肝機能などの臨床検査値異常
- 成長（身長・体重）
- 症状の増悪

小児 DB と AI 技術が連携することで、小児に使用されている薬剤及び有害事象と考えられる事象をモニタリングし、適正使用、安全性の評価を試みる。医薬品の使用状況に関しては、小児の特殊性の一つである成長による体格の変化を鑑みて、どのように使用量を定義し、定量化するか、臨床症状として出現する有害事象をどのように検出していくかについて

は今後さらなる検討が必要である。また、有害事象の評価に関しては、肝機能障害等の検査値として反映される項目は小児 DB から比較的容易に取得できると考えられる。一方で、臨床症状として出現する有害事象をどのように検出していくかは今後さらなる検討が必要であると考えられる。

4. 医療情報データベースを用いた医薬品(抗微生物薬)の適正使用及び安全対策の評価に関する研究(研究分担者:森川和彦)

医薬品の適正使用について

医薬品の適正使用、抗微生物薬適正使用並びに抗微生物薬における不必要使用、不適切使用について定義を明確とした。

抗微生物薬の添付文書上の副作用及び教科書的に記載されている有害事象について評価

(1) 重大な副作用

重大な副作用の記載のうち最も多かったものは、アナフィラキシー・ショックであり、次いで血球異常、急性腎障害、急性肝障害、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・急性汎発性発疹性膿疱症・剥脱性皮膚炎だった。

(2) 副作用の記載

調査対象の抗微生物薬の副作用は 1,892 項目、560 種類存在した。一薬種あたり平均 78.8 項目の副作用の記載があった。その他の副作用の頻度の記載は、0.1%未満、0.1~1%未満、0.1~5%未満、1%未満、1%以上、1~5%未満、1~7%未満、1~10%未満、5%以上、5%以上又は頻度不明、10%以上、頻度不明の 12 通りで記載されていた。「頻度不明」および「5%以上または頻度不明」はその他の副作用のうち、それぞれ 56.1%および 2.7%の計 56.4%だった。

有害事象の内容から、小児 DB で収集しているデータ種で評価可能な情報源についての検討

・副作用情報の内訳

小児 DB において収集される情報により有害事象の評価が可能な項目は、検査結果で定義される 116 種(20.7%)であり、検査から病態を想定することが可能な項目が 9 種(1.6%)だった。小児 DB 保有データから類推が可能

な病態としては電解質異常、腎機能障害、肝機能障害、各種酵素上昇やこれらの検査値により定義される疾患(横紋筋融解症、急性膵炎、劇症肝炎など)だった。重大な副作用のうち小児 DB で評価可能なものは 34.7%であり、頻度不明なものでは 18.2%だった。

医薬品の適正使用は国内においても 1990 年代には指摘されてきた問題であるが、依然として重要な課題である。医薬品の使用をめぐる問題点については、「情報収集・提供の問題点」として、副作用情報、併用・長期間使用時の情報、類似薬との比較情報など医療関係者のニーズの高い情報が乏しいこと、添付文書などが使いやすい情報になっていないこと、医療用医薬品のパンフレットの中には表現が適切でないものがあること、医療現場への情報提供が必ずしも効率的に行われていないこと、医薬情報提供者のあり方や資質の問題があること、患者に対する投薬時の説明が不徹底であること、国民の医薬品に関する知識が不足していること、などが指摘されている。

医薬品の適正使用の推進には、医薬品情報の収集及び提供システムの充実 医療現場における医薬品適正使用の推進 医薬分業の推進 不適正な医薬品使用を助長する経済的インセンティブの排除 医療関係者の教育・研修の充実と研究の推進が必要と言われている。

小児 DB を用いて医療情報の収集し、医薬品の処方現場において適切な用法・用量や副作用について情報提供を行い、さらに、その効果や副作用の評価を行う仕組みを構築するものであり、適正使用の推進に寄与できるものとする。また、予期しない有害事象が多発する場合には、小児 DB からその異常値を検出し評価を促すということも想定される。

5. 医薬品情報、臨床薬学的見地からの検討 (研究分担者：石川洋一)

添付文書の項目として、効能・効果、用法・用量、副作用などの項目については、直接そこで用いられている単語が、本研究が求めるシステム上最も有用と考えられる。

ただし、以下の点で本システムの言語処理

上の負荷となるであろうことが確認された。

添付文書は、年代によって承認条件・臨床試験の条件が異なり、それに伴い記載内容も異なる部分があること。

添付文書記載に用いられる個々の単語については記載要領などで明確な規定がないため、同じ意味として用いられる単語の使用法が異なるものがあること。

同一成分の医薬品の添付文書でも適応を含め内容の異なる場合があること。

使用上の注意にあっては小児特有の記載、また用法・用量についても年齢によって薬用量が異なるものがあるが、その記載方法は統一を見ないので明確に分類しておく必要がある。添付文書の項目の持つ意味の精査においては、そのままでは情報として認識できないが、副作用情報等と重ねることで意味を持つと考えられる項目として、組成・性状の項目に見られる添加物情報、有効成分に関する理化学的知見にある分子式、化学構造の近似との関連などの内容が挙げられた。

使用上の注意の項の相互作用では、分子構造、薬理学的に発現機序が明確な相互作用と臨床試験で確認された相互作用があり、相互作用の発生機序が不明なものが見られ、異なる活用方法が考えられた。

医療情報データベースで収集される医療情報等について、人工知能技術及び言語処理技術を取り入れ検索・監視するシステムを開発するにあたり、どのような情報が必要か、またそれが添付文書、文献のどの項目から入手できるか、問題点は何かを医薬品情報の観点から、また臨床薬学的見地から検討、精査を行った。効能・効果、用法・用量、副作用などの内容が明確な項目については、直接そこで用いられている単語が、本研究が求めるシステム上最も有用と考えられるが、添付文書記載に用いられる個々の単語については記載要領などで明確な規定がないため、同じ意味として用いられる単語でも使用法が異なるものがあることから、本システムの言語処理上の負荷となるであろうことが確認された。ここでは AI を用いての判断の設定が重要となる。

小児においては体重・年齢情報を反映したシステムである必要があるため、小児の用法・用量が明確か、使用上の注意にあっては小児特有の記載がないかをシステムで確実なものとする必要を意識する必要がある。

6. 小児医療情報収集システム(小児DB)を用いた調査におけるAIによる可能性に関する検討(研究分担者:加藤省吾他)

小児DBの活用例として、医薬品の小児適応と使用実態に関する調査の流れを整理した。実際に各医療機関で処方されている実態、および安全性の実態(有害事象の発生状況、医薬品との相関関係など)などについて、小児DBを用いて把握することができる。添付文書における小児適応と小児DBから把握した実態に差異がある場合は、添付文書の改訂に必要な情報の一部として製販企業などに情報提供を行うことを検討する。

この流れにおいて、添付文書の記載内容から小児適応を抽出するにあたっては、個別の添付文書を対象とするより、情報の整理されたデータベースを用いた方が効率的であり、例えばデータインデックス社のDBなどを利用可能である。

小児DBのデータから有害事象の発生状況や医薬品との相関関係などから安全性を評価する部分など、AIを活用できる可能性がある。その前提として、個別症例ごとに状態を時系列で把握した上での個別判断が必要である。医薬品ごと、有害事象ごとに個別判断の方法が異なることが想定され、AIを活用できる可能性がある。

小児適応以外にも、例えば小児に対して禁忌とされている医薬品の使用実態に関する調査も可能である。禁忌とされた経緯やその条件を整理し、有害事象の発生状況、医薬品との相関関係などを把握することで、禁忌の設定や条件に関するより詳細な評価が可能であると考えられる。評価結果に基づいて、添付文書の改訂を含め、小児に対する医薬品の使用環境を改善するための情報提供が期待される。

禁忌の条件、有害事象の発生状況や医薬品

との相関関係などから安全性を評価する部分は、個別症例ごとの個別判断が必要であり、AIを活用できる可能性がある。

7. 薬剤添付文書における小児医薬品の記載のされ方に関する調査研究(研究分担者:荒牧英治他)

添付文書全件及び小児への使用が想定される医薬品についての小児関連情報の記載の有無

(1) 用量セクションについて

用量セクションに小児関連キーワードの出現は少なく、添付文書全件の13.5%でしなかった。また、小児頻用薬品においても49.2%しか出現せず、小児に使用される薬品においても用量についての十分な記載がされていないことが伺える。

(2) 効能セクションについて

効能セクションに小児関連キーワードの出現は少なく、添付文書全件の5.5%しか存在しなかった。また、小児頻用薬品においても20.2%しかない。ただし、成人と効能が同じ場合は、特に小児のための効能を記載する必要はない。効能として「小児に関連した疾患に効く」という文脈での出現が多い。

(3) 小児注意セクションについて

小児注意セクションにおける「小児関連キーワード」の記載率は高く、全医薬品において60.4%、小児頻用薬品においても70.5%を占める。多くの記述は「・・・や・・・に対する安全性が確立していない」等の文である。小児等又は低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児の年齢区分を指して注意を促している。このように、小児といっても年齢に幅があり一律に処方する手順を示すことが難しいことが伺える。

小児注意セクションにおいて小児関連の記載がある場合は、用量セクションや効能セクションにおいても記載がある場合が多い。ただし、小児注意セクションに記述される内容は「・・・や・・・に対する安全性は確立していない」といった定型表現が多く存在した。このように小児注意セクションがある種、形骸化し

ている実態を伺わせる。

小児注意セクションには「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児では、長期・大量使用により発育障害を来すとの報告がある」といった具体的なリスクや有害性を記載されているものもあるが、最終的な投与の可否に関する情報は少ない。例えば、「安全性は確立されていない」の注意内容には、一部で「安全性は確立されていない」ので「慎重投与」と記載されている場合もあれば「投与しない」とする場合もあり（この様な場合、両方の注意内容をそれぞれ集計する）危険度の伝え方も様々であった。また「治療上の有益性」「やむを得ない場合のみ」等の医師の裁量にゆだねざるを得ない注意も存在した。

本研究では、薬剤添付文書における小児に関する記載について、その記載場所、記載のされ方について調査し不均一な箇所があることを明らかにした。特に、小児の年齢区分と安全性については、標準的な記述方法と明確な記述がなく、小児で医薬品適正使用の障壁になっている可能性がある。

8．小児医療分野における機械学習的解析手法の調査（研究分担者：井上永介）

現在のところ、画像解析が必要な分野で人工知能ツールの活用が多くみられる。眼画像の解析、乳がん画像診断、病理診断など、数多く事例がある。

小児医療分野では、確立した利用例は見られないものの、興味深い事例があった。米国 Children's Hospital Los Angeles (CHLA) の Aczon らは、まだ実験段階ではあるものの、病状悪化が予見される子どもの早期検知を支援する機械学習システムを開発し、arXiv に報告した[<https://arxiv.org/abs/1701.06675>]。具体的には、12,000 名の電子カルテ情報から、バイタルサイン、臨床検査、薬剤、医療処置などを抽出して recurrent neural network を利用して学習させた。このシステムにより、93% の確率（正確性）で死亡を予測できた。このシステムは、医師が現場で迅速な意思決定を行うために有用と考えられる。

現在整備中の小児 DB で、上記で取り上げたような事例につなげることは可能であろう。ただし、小児 DB は多施設情報を収集するものであるから、その点を考慮する必要がある。例えば、医薬品がどの程度適切に使用されているか、新規医薬品に安全性の問題は生じていないか等、公衆衛生的な視点の利用が適していると考えられる。迅速にアラートを発することができれば、安全性の問題認識のために有用である。いずれにせよ、まずは医師と綿密な議論を行うことから始めるべきである。

E．結論

今年度の本研究による添付文書における小児に関する記述についての分析の結果、添付文書において小児関連情報の記述のされ方を収集することができた。この得られたデータにより、「小児」自体をどのように表現するのかという“表記のゆれ”と禁忌や慎重投与などの“表現のゆれ”の教師データとして利用可能であることも確認できた。また様々な見地から現状での添付文書情報と小児 DB 並びに AI との連携・活用についての課題も抽出できた。

平成 30 年度においても、継続的に精査・整理・検討していく。また、添付文書情報は「集団」としての評価であり、より小児での安全対策、適正使用を推進していくためには個々の患者における「個別」評価も重要である。平成 30 年度以降、この「個別」評価が可能となるよう小児 DB に格納されている情報（患者背景（性別、年齢、体重、合併症など）、薬剤情報（薬剤及び投与量、投与期間）、検査結果情報など）について、人工知能技術を活用し、これら情報を読み込み対象薬剤の使用頻度、使用実績並びに当該薬剤を使用した際の検査値異常などから個々の患者における安全性の判定（危険予測など）が可能となるような仕組みについても検討を開始していく。

これら作業を通して、小児 DB と AI を連携させていくことで迅速な安全対策、適正使用推進につなげることが期待できる。

F．健康危険情報

研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等において、当該情報に該当するものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 栗山猛：小児領域における医療情報データベースを活用した安全対策の推進について .ファルマシア(公益社団法人日本薬学会雑誌), Vol.54 (No.3), 222-224, 2018.3
- 2) 荒牧英治, 若宮翔子, 岩尾友秀, 川上庶子, 中江睦美, 松本妙子, 友廣公子, 栗山猛. 薬剤添付文書における小児医薬品の記載のされ方についての網羅的調査, 医療情報学(投稿中)

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

調 達 仕 様 書

添付文書 検索・抽出システム 一式

平成 2 9 年 1 2 月

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

はじめに

小児領域で汎用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていないものが全体の60～70%を占めるとされ、適応が取得されていない薬剤で薬物療法を実施せざるを得ないことが多くある。一方、医療情報データベースの情報から安全性に関するシグナルを検出した場合、当該シグナルの程度及び頻度が添付文書に記載されている既知の事象か又は未知の事象であるかの検証を実施する必要がある。

しかし、添付文書の記載項目は公的に決められているが、その記載方法、体裁などについては製造販売業者の裁量に委ねられていることもあり、同種・同効薬（後発品も含む）でも横断的に検索・抽出することができない。

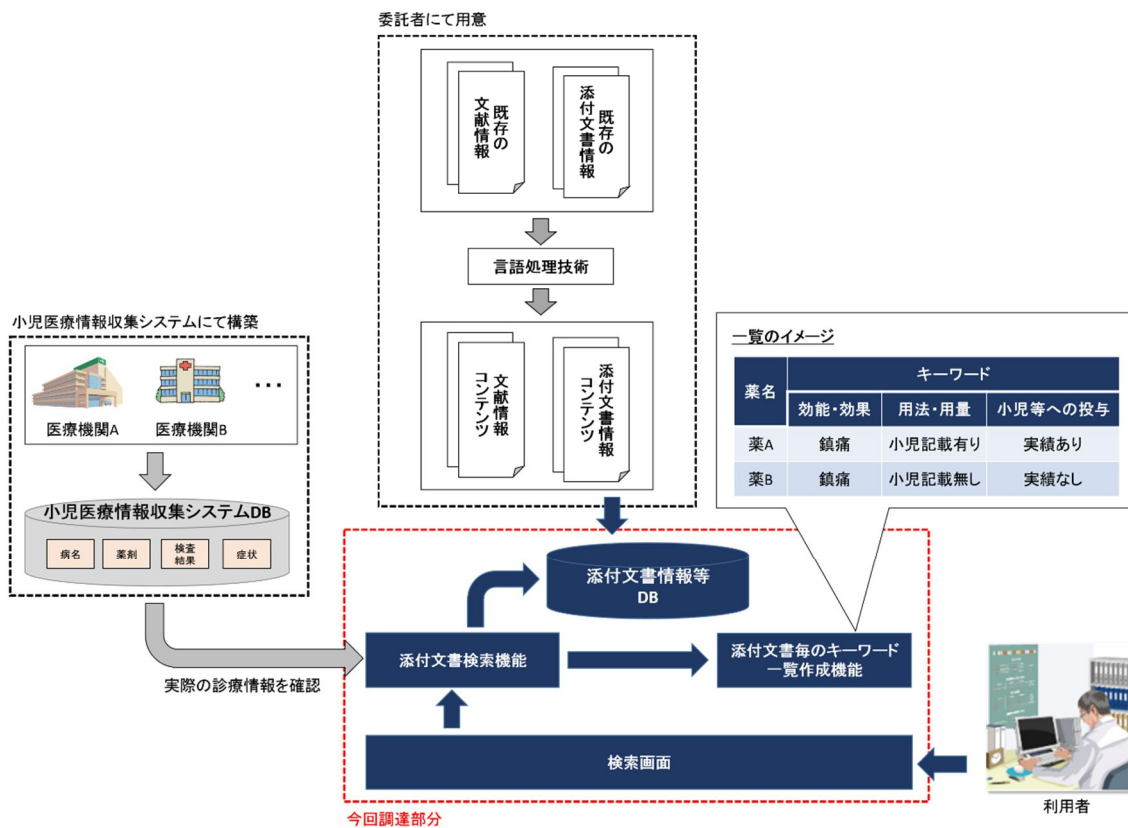
このため、当該情報を横断的に検索・抽出することが可能となるシステムを開発し、医療情報データベースから得られたシグナルについて、類薬も含めた対象薬剤における検証が可能となる環境を整備する。また、その他文献情報等についても本システムに取り込み医療情報データベースと連携させ、早期に有害事象の検出や既知の副作用との頻度や程度を自動的に判別・抽出する基盤を整備していくことは、小児領域における安全対策推進、公衆衛生上の観点からも必要不可欠である。

・ 調達概要

言語処理技術によって精査された既存の添付文書情報や文献情報をインプットとして、横断的に検索可能とするシステムの整備を行う。また、将来的には、別途整備している小児医療情報収集システムと連動させ、自動的に有害事象の評価等を実現出来るような環境構築を見据える。

本仕様書は、上記、添付文書情報等の検索システムに関する仕様をまとめたものである。

- ・ 全体構成（概要）を以下に図示する。



・ 機能・環境要件

対象となる機能を以下に示す。

- ・ 添付文書情報等の横断的な検索・抽出機能
- ・ 検索対象医薬品における同種同効薬も含めた添付文書のキーワード一覧作成機能
- ・ 検索結果等のCSV (character-separated values) 出力機能
- ・ 別途、委託者が整備した「小児医療情報収集システム」との連携機能

．1 機能詳細

下記に各機能の詳細を示す。

．1.1 添付文書情報等の検索・抽出機能

- ・ 複数の添付文書間を横断的に検索・抽出出来ること。
- ・ 検索に使用することが可能なキーワードとしては、薬剤名（商品名、一般名）及び添付文書の記載事項（薬効コード、効能・効果、用法・用量、副作用、警告・禁忌（原則禁忌も含む）を含んだ使用上の注意、小児等（新生児、乳児、幼児小児）への投与など）で検索可能であること。
- ・ 複数のキーワードで検索・抽出が可能であること
- ・ 検索結果として得られた薬剤に対する同種同効薬（薬効コード）が自動的に抽出可能であること。

．1.2 一覧作成機能

- ・ 検索結果として得られた薬剤について、添付文書の記載事項（薬効コード、効能・効果、用法・用量、副作用、警告・禁忌（原則禁忌も含む）を含んだ使用上の注意、小児等（新生児、乳児、幼児小児）への投与など）の一覧を出力する機能を有すること。
- ・ 検索結果として得られた薬剤の同種・同効薬（薬効コード）が自動的に抽出され、かつ一覧を出力する機能を有すること。この際に小児等の記載（効能・効果、用法・用量等）がある場合、色分けするなど視覚的に把握可能であること。
- ・ 一覧は利用端末にダウンロード可能であること。また、ダウンロードするデータの形式は、利用者が容易に取り扱うことが可能なように csv 形式とすること。

．1.3 小児医療情報収集システムとの連携機能

小児医療情報収集システムとの連携（互換性）が可能であること。

（小児医療情報収集システムから得られた有害事象シグナルについて、添付文書等に同報告の記載の有無が自動的に抽出可能とするなどの連携を想定すること）

．1.4 添付文書情報について

- ・ 検索において利用される添付文書情報のコンテンツは委託者から提供されたものを用いるこ

と。

- ・ 添付文書情報は定期的に変更されることが想定される。そのため、コンテンツの変更を行うことが可能な仕組みとすること。

．ハードウェア・サービス・ネットワーク諸元に関して

．1 利用端末

利用端末および本サービスが稼働するデータセンターへのネットワーク環境は委託者にて用意する。

．2 本調達システムの稼動について

- ・ 本調達システムの稼動は、委託者が指定するデータセンター内にて行うこと。
- ・ 本調達システムが稼働するハードウェアは、小児医療情報収集システムで整備し既に利用中の環境を流用すること。
- ・ 本調達システムは、HTTP プロトコルを用いた Web ベースでの利用形態とすること。
- ・ 委託者が本調達システムの機能を検証するために、評価用環境を用意すること。

．3 本調達システムの稼動環境について

サーバ機器などの稼動状況や障害発生監視、障害復旧に伴う再起動作業などの不定期作業に係るサービスが必要に応じ提供可能であること。

．その他

- ・ テスト等は当センター職員と協議を行い、実施・評価を受けること。
- ・ 納品物の提供にあたっては、当センター職員が概要を理解できるマニュアルを提供すること。
- ・ 本調達で調達した機器（設定、接続を含む）等について、納期から 12 ヶ月以内に不具合が認められた場合、無償で対応すること。

．納品物

- ・ 作業完了報告書
- ・ 添付文書検索抽出システムプログラム
- ・ 操作説明書

・ **調達スケジュール**

- ・ 平成 30 年 3 月 31 日までに納品を完了すること。スケジュールは本業務受託者と別途協議することとする。

以上