

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のための基盤整備と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、テキストマイニングの手法を用い、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)の評価に重要と考えられる特徴量を探索するとともに、まずはSJSおよびTENの判定に重要と考えられる7項目の特徴量を人手により抽出し、試行的に機械学習を用いた副作用評価判定を行い、その精度評価を行った。【結果】PMDAの専門家による副作用判定において、副作用と認められた報告書100例を正例、副作用と認めるのに十分な所見あるいは情報がないと判断された報告書100例を抽出し、複数の専門家からのヒアリング結果および「重篤副作用疾患別対応マニュアル」を基に機械学習用の7つの素性(特徴量)を選定し、サポートベクターマシン、Maximum Entropy Classifierといった学習器による機械学習を実施したところ、3値素性を2値素性に変換した場合のガウシアンカーネル法において、83.5%の精度が得られた。また、人工知能が誤った36症例について、改めて専門家による副作用判定を行ったところ、23症例で正解が反転することが示唆されたため、新しい正解を作成し、再度、精度評価を行ったところ、専門家の判定精度(80~90%)と遜色ない86%の精度が得られた。また、特徴量の探索については、昨年度実施した医薬品副作用データベースによる解析より得られたSJSおよびTENの上位10被疑薬の添付文書内の項目「慎重投与」のテキストデータを形態素解析し、Word Cloudを作成したところ、「高齢者」という単語の頻出頻度が最も高く、「消化性潰瘍」、「肝障害」および「腎障害」などの単語も頻出していることが認められた。【考察・今後の計画】本研究において、人工知能を用いた場合の判定精度として、専門家の判定精度と遜色ない結果が得られた。今回の結果から機械学習を利用して構築されたシステムを運用することで、作業の効率化をはじめ、多くの利点があることが示唆された。ただし、今回は特徴量の抽出を人手で行っているため、今後は、基盤整備に当たるアノテーション作業および人工知能によるアノテーション作業の自動化を図るとともに、約1400例の教師データを用い、より精度の高い副作用評価モデルの構築を目指す。

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

森谷純治・医薬品医療機器総合機構・医薬品安全対策第一部・主任専門員

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

相原道子・横浜市立大学・皮膚科学・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、少数の患者における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。この企業からの報告は、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。PMDAではこの膨大な副作用症例報告を効率的かつ適切に評価することが必要となっている。

一方、人工知能はヒトの知的な処理を機械によって行う技術であり、ヒトの意思決定に代わ

るものになる可能性を秘めている。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における副作用判定の効率化を目的とし、PMDAにおいて管理されているスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）の副作用症例報告を用いて、人工知能を応用した副作用判定システムを構築するための基盤整備と人工知能による副作用判定の試行的評価を実施する。

B. 研究方法および研究結果

本研究は、図1に示したとおり、2つの工程により構成されている。一つは、副作用症例報告の評価に人工知能を応用するための基盤整備であり、もう一つは、人工知能を用いた副作用の試行的評価である。基盤整備では、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のアノテーション作業を中心とし、さらに人工知能を用いて、その自動化を図る。また、人工知能を用いた副作用判定の試行的評価は、SJSおよびTENの判定に重要と考えられる特徴量をアノテーションより抽出し、その情報をデータテーブル化する。その後、作成したデータテーブルの情報を基に、機械学習を用いてSJSおよびTENの副作用判定を行い、その精度評価を実施する。

当初、今年度は基盤整備（アノテーション作業）を中心に実施する予定としていたが、副作用個別症例報告の匿名加工化に多くの時間を要する可能性が考えられた。また、上述の2つの工程はそれぞれ独立して実施することが可能であるため、今年度は、SJS および TEN の判定に重要と考えられる特徴量を人手により抽出することで、優先的に機械学習を用いた試行的な副作用評価判定を行った。また、副作用判定に重要と考えられる特徴量の探索も並行して実施した。

副作用判定の試行的評価

使用したデータは PMDA が管理している副作用報告書（図 2）の「副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過」欄（以下、経過欄）に記載されているテキストデータの情報を主に用いた。PMDA での副作用判定において、副作用と認められた報告書 100 例を正例、副作用と認めらるのに十分な所見あるいは情報がないと判断された報告書 100 例を抽出し、複数の専門家からのヒアリング結果および「重篤副作用疾患別対応マニュアル」を基に機械学習用の素性（特徴量）を選定した。選定した素性は、表 1 に示した。学習器としてサポートベクターマシン、Maximum Entropy Classifier を用いたところ、3 値素性を 2 値素性に変換した場合のガウシアンカーネル法において、83.5%の精度が得られた。

一方で、人工知能が誤った事例 36 症例について、改めて専門家による判定を行ったところ、23 症例で正解が反転することが認められた。そこで、再度、正例、負例 200 件について、3 名の専門家による判定を行い、新しい正解を作成し、再度、精度評価を行ったところ、人工知能による副作用判定の精度は、専門家の判定精度

（80～90%）と遜色ない 86%の精度が得られた（解析の詳細については、分担研究報告書参照）。

テキストマイニングの手法を用いた特徴量の探索

データソースは、日本医薬情報センターが所有する添付文書の電子ファイルを用いた。使用したデータは、昨年度実施した医薬品副作用データベースによる解析より得られた SJS および TEN の上位 10 被疑薬の添付文書内の項目「慎重投与」のテキストデータを抽出したものである。形態素エンジンとして、MeCab を用い、軽体操解析を行い、Word cloud を実施した。Word Cloud の作成には、R for Windows を用いた。

Word cloud の結果を図 1 に示した。「高齢者」という単語の頻出頻度が最も高く、「消化性潰瘍」、「肝障害」および「腎障害」などの単語も頻出していることが認められた。

（倫理面の配慮）

本研究で使用するデータは、PMDA が所有する既存の副作用報告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 にて対応表も保有してないため、特定の個人を識別することは不可能である。また、PMDA 以外の外部施設への情報の提供においては、要配慮個人情報に該当する種々の検査値、体温の情報をマスキングした情報を提供することとするなど、個人情報については厳重に管

理している。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。

C. 考察

今年度は PMDA にて管理されている副作用症例報告書のデータを基に、人工知能を用いて、副作用を効率的に判別できるシステムを構築するための基盤整備と副作用判定の試行的評価を行った。

今年度は当初の研究計画では、基盤整備に当たるアノテーション作業およびその自動化を中心に実施する予定としていた。しかしながら、副作用症例報告書の個人情報保護の観点より匿名加工処理に多くの時間を要する可能性が考えられたため、比較的個人情報に該当する情報を取り扱うことが少ない人工知能を用いた副作用判定の試行的評価を優先的に実施した。その結果、今年度実施した 200 症例を用いた副作用自動評価実験により、ヒトによる判定と遜色ない精度の結果が得られた。また、複数の専門家の判定を統合したデータから学習した人工知能の精度が専門家個々人の精度の平均値を上回る可能性も示唆された。

本研究の有用性として、機械学習を利用して構築されたシステムを運用することにより、従来の完全人手による副作用判定作業の質を担保した上で大幅な効率化が図れること、中身の解析が可能である、いわゆるホワイトボックス型の人工知能を用いることにより、エラー分析などを実施することで、人工知能とヒトとの interaction を通じ、機械もヒトも賢くなっていくことで、より高精度の副作用判定が可能に

なることが期待される。

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(昭和 35 年法律第 145 号、以下「医薬品医療機器法」という)第 68 条の 10 第 1 項、および医薬品医療機器法第 68 条の 13 第 3 項の規定に基づき、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器、もしくは再生医療等製品の製造販売業者等は、副作用や感染症によるものと疑われる症例等を知ったときは、厚生労働省(PMDA)に対して報告することが義務づけられている。この副作用報告は、企業、医療従事者、消費者それぞれより報告可能となっており、現在ではその多くが企業からの報告となっている。副作用報告は電子または紙媒体による報告とされている。毎年多くの報告がなされているが、報告されているもののうち、8 割ほどが副作用を判定するには情報不足として処理されている。今年度の研究では、複数の専門家によるヒアリング結果を基に、7 項目の素性を選定し、今回、この素性を副作用症例報告書から人手により抽出した。選定した素性のうち、診断基準に関連する情報、時間的整合性については、概ね使用した副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過」欄のテキストデータより抽出することが可能であった。一方で、薬剤によるリンパ球刺激試験(DLST 検査)結果や体温などの情報は、使用可能な経過欄ではなく、「検査結果」欄や「担当医などの意見」欄に記載されている報告も存在しており、経過欄のみから副作用判定に重要な情報をすべて抽出するのは困難である可能性が考えられる。実際、副作用であると認められた正例 80 症例について、DLST 検査結果が記載されている欄について調査を行ったところ、DLST 検査が実施されていた 43 例のうち、経過欄および検査結果欄の両

方に記載があった報告は 15 例、経過欄のみに記載があった報告は 7 例、検査結果欄のみに記載があった報告は 18 例、その他、「担当医などの意見」欄などに記載あった報告は 4 例となっていた。本研究で主に使用する経過欄以外の部分に副作用判定に重要な情報が掲載されていた割合は、51% (22/43) となっており、副作用症例報告書の様式は規定されているものの、記載者の判断により情報を記載する場所がまちまちとなっている可能性が示唆される。

近年、レセプトデータ、カルテ情報の電子化により、医療情報データベースが構築されてきているが、副作用個別症例報告も医薬品の市販後の安全性シグナルの特定において、現在もなお、重要な役割を果たしている。さらに今後、人工知能などを用いた副作用判定の自動化などを推進する上で、情報の質、欠損は結果に大きく影響することが予想される。人工知能に正確な判定を実施させるには、なるべく情報の未記載をなくすなどの副作用症例報告書の記載方法・内容についても何らかの整備・提言が必要であると考えられる。

D. 結論

今年度は、SJS および TEN の判定に重要と考えられる特徴量を探索するとともに、特徴量を人手により抽出することで、機械学習を用いた試行的な副作用評価判定を行った。本研究用に作成した新しい正解を用いた副作用自動判定の精度評価を行ったところ、人工知能による副作用判定の精度は、専門家の判定精度 (80 ~ 90%) と遜色ない 86%の精度が得られた。よって、本研究により、機械学習を利用して構築されたシステムを運用することにより、従来の完全人手による副作用判定作業の質を担保した

上で大幅な効率化が図れること、ホワイトボックス型の人工知能を用いることにより、人工知能とヒトとの interaction を通じ、機械もヒトも賢くなっていくことで、より高精度の副作用判定が可能となることが示唆された。

E. 今後の研究計画

今年度、副作用自動評価実験を先に実施したことにより、機械学習に有効な特徴量の洗い出しをある程度行うことができた。次年度はこれらの特徴量に関連の深い表現を中心にアノテーション作業を行うことで、作業の効率化が図れることが期待される。次年度は、基盤整備に当たるアノテーション作業およびその自動化を中心に実施し、並行して、副作用評価モデルの構築と精度評価を実施する。アノテーションの自動化では、まず、人手でアノテーション処理を施し、機械学習用の教師データを作成する。人手によるアノテーション処理には、アノテーションツールとして brat rapid annotation tool を使用し、アノテーション情報が付与されたテキストデータを教師データとして、機械学習によりテキストにアノテーション情報を自動で付与する学習モデルを構築する。また、本機械学習において、アノテーション済みテキストから表現とラベルの対を抽出し、対の出現頻度と共に辞書化したものと MeSH、ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J)、国際疾病分類第 10 版 (ICD-10)、標準病名マスタ、日本標準分類 (JSCC) などの既存の辞書および前後の文脈から学習モデルがラベリングするとともに、表記ゆれの解消も行う。また、辞書のみでは対応しきれない広範囲の表記ゆれに対処するために、Web 等から収集した大量テキストを用いた類似表現抽出手法の開発を行い、辞書の拡充

を図る。また、作成された辞書とアノテーションデータを対応付けることでデータの標準化を行う。

一方、副作用評価モデルの構築と精度評価については、副作用判定の特徴量となりうる素性の探索を継続するとともに、さらに教師データとしては十分なデータ量と考えられる約 1400 件の副作用個別症例報告の情報をを用いた解析を実施することで、さらなる副作用判定の精度向上を目指す。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究成果

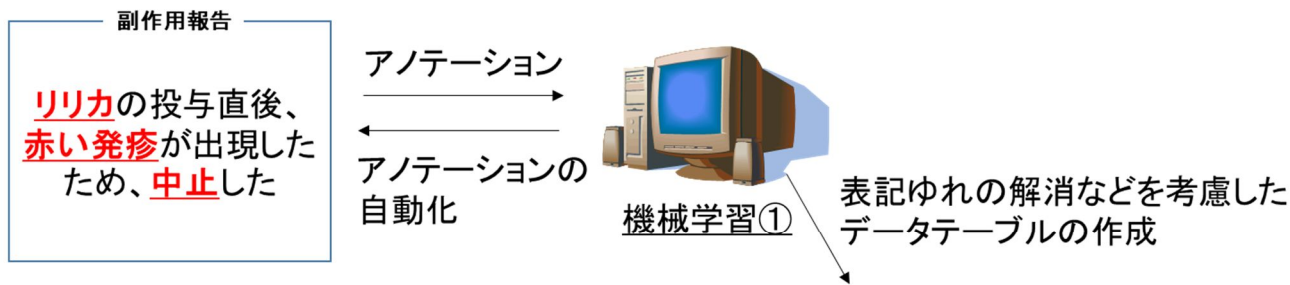
1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

潮田明、今任拓也、森谷純治、斎藤嘉朗、松永雄亮、沼生智晴、見田活、阿川英之、関口遼：
人工知能を活用した副作用症例報告書の試行的評価．第 5 回日本医療安全学会学術総会
(2019.2)

①副作用報告の評価に人工知能を応用するための基盤整備



症例	判定	被疑薬	診断基準1	中止	時間的整合性
A	正	プレガバリン	あり	あり	あり
B	負	アスピリン	なし	なし	なし

②人工知能を用いた副作用の試行的評価

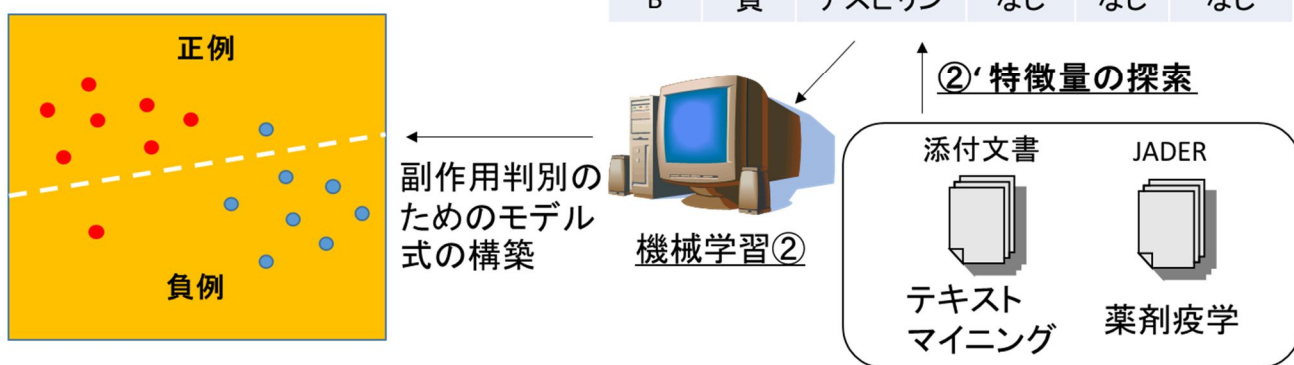


図1 研究の概要

医薬品 副作用 感染症 症例報告書 (国内)
(外国)

識別番号	機構報告回数	第一報入手日	本報告の最新情報入手日	緊急報告の規準を満たすか
販売名 (承認番号)				
一般の名称				
添付書類				
備考				

上記医薬品に関する 副作用 感染症 症例を別添のとおり報告します。

年 月 日

住所：(法人にあっては、主たる事務所の所在地)

氏名：(法人にあっては、名称及び代表者の氏名) 印

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

注)別添として別紙様式第2(一)から(五)を添付すること。

医薬品 副作用・感染症 症例票(国内・外国)

識別番号・報告回数		関連報告番号		重篤・非重篤	医学的確認の有無	死亡日		機構処理欄
最新情報入手日		第一報入手日		死に至るもの		報告された死因(死亡の場合)		
患者情報の提供を請求した日		身長	過去の副作用歴	原疾患・合併症・既往歴	生命を脅かすもの			
発現国(情報源)		体重			入院又は入院期間の延長が必要であるもの			
患者略名					永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの			新医薬品等の区分
性別					先天異常を来すもの			
年齢		曝露時の妊娠期間			その他の医学的に重要な状態			
医薬品情報								副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過
販売名	一般的名称	被疑薬	経路	剤型	投与量	投与期間	医薬品使用理由	
					投与量/回数	開始日 終了日		
副作用/有害事象								
重要性	副作用/有害事象名 (MedDRA-PT)	副作用/有害事象名 (MedDRA-LLT)	持続期間	発現日	終了日	投与開始から発現までの時間間隔	最終投与から発現までの時間間隔	転帰
MedDRA							Version ()	

医薬品 副作用・感染症 症例票(国内・外国)

識別番号・報告回数		一般的名称		新医薬品等の区分
担当医等の意見			報告企業の意見	
今後の対応			報告企業による診断名/症候群及び/又は副作用/有害事象の再分類	
			第一次情報源により報告された副作用/有害事象	
その他参考事項等(累積報告件数・使用上の注意記載状況等)			引用文献	
			資料一覧	
MedDRA			Version ()	

医薬品 副作用・感染症 症例票(国内・外国)					検査及び処置の結果				
識別番号・報告回数		一般的名称			新医薬品等の区分				
検査	単位	正常範囲 最低値	正常範囲 最高値	日付					
その他の情報の有無									
診断に関連する検査及び処置の結果									
					MedDRA		Version ()		

医薬品 副作用・感染症 症例票(国内・外国)					過去の治療歴等に関する情報				
識別番号・報告回数		一般的名称			B4.k.2.2(第1被疑薬)		新医薬品等の区分		
関連する治療歴及び随伴状態					関連する過去の医薬品使用歴				
原疾患・合併症・既往歴	開始日	終了日	備考	その他の記述情報	医薬品名	開始日	終了日	使用理由	副作用 (発現した場合のみ)
					MedDRA		Version ()		

医薬品 副作用・感染症 症例票(国内・外国)				評価に関する情報					
識別番号・報告回数		一般的名称		新医薬品等の区分					
医薬品を入手した国 (承認国)	販売名	一般的名称	医薬品に 対して取ら れた処置	開始日	終了日	投与開始から 発現までの 時間間隔	最終投与から 発現までの 時間間隔	再投与による 再発の有無	再投与により再発した副作用/有害 事象名
評価対象となる副作用/有害事象名		評価の情報源		医薬品と副作用/有害事 象の因果関係(評価方法)		評価結果		医薬品に関するその他の情報	
報告された死因				剖検の有無		剖検による死因			
						MedDRA		Version ()	

医薬品 副作用・感染症 症例票(国内・外国)				親子に関する情報				
識別番号・報告回数			一般的名称		新医薬品等の区分			
関連報告番号				親の年齢	親の身長	親の体重	副作用／有害事象名	
親の助名	親の性別	最終月経日						
曝露時の妊娠期間		発現時の妊娠期間						
親の関連する治療歴及び随伴状態				親の関連する過去の医薬品使用歴				
原疾患・合併症・既往歴	開始日	終了日	備考	医薬品名	開始日	終了日	使用理由	副作用 (発現した場合のみ)
親の関連する治療歴及び随伴状態(副作用／有害事象を除く)								

MedDRA Version ()

図2 医薬品副作用症例報告書

PMDA ホームページ内関連通知等(医薬品)「医薬品等の副作用等の報告について」より抜粋

表1 SJS および TEN の副作用評価のための素性

素性	判断基準
皮膚粘膜移行部の広範かつ 重度な粘膜病変	有り
	有り（やや軽度）
	なし
皮膚の汎発性の紅斑に伴う表皮の 壊死性障害に基づくびらん・水疱	有り
	有り（やや軽度）
	なし
発熱	有り
	なし
病理組織所見	有り
	それ以外
皮膚科による SJS 診断	有り
	なし
被疑薬の DSLT 検査	検査有り（陽性）
	検査有り（陰性）
	検査なし
併用薬の DSLT 検査	検査有り（陽性）
	検査有り（陰性）
	検査なし
報告書テキスト内に被疑薬投与後の 症状発現が記載	有り
	なし
報告書テキスト外テーブルより 被疑薬投与後の症状発現と判断	できる
	できない



図2 SJS およびTEN の上位被疑薬の添付文書情報を用いた Word cloud