

## 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）
- 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 道德 （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した。

今年度においては、稼働に向けた準備として、平成29年度に実施した添付文書の小児に関する記述について、言語処理技術を用いて分析した結果より、機械学習を行うための「教師データ」としての利用についてさらに精査するとともに、小児DBから添付文書検索・抽出システムへのデータ出力（システム連携）についての仕様も確定させ、特定の医薬品（群）において試行的に稼働させていく。さらに、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、AI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し仕様を確定させていく。

#### 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。（2019 年末日時点で小児医療施設等 11 施設、クリニック等 35 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 4.5 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．小児 DB の活用（システム連携及び小児 DB データの利活用）に向けた検討及び小児 DB から安全性の判定（危険予測）を実施していくためのシステム整備

#### （1）小児 DB の活用に向けた検討

本研究を進めていくためには、小児 DB の活用が必須であったが、小児 DB に蓄積された情報について、容易に検索・抽出していくことは、当初の予定を遥かに上回る時間を要することが改めて判明した。また、医療情報データの収集元である各小児医療施設等でのデータ（電子カルテ等のデータ）と小児 DB へ送信・格納されたデータ間のデータを検証した結果、不整合が発見された。これにより平成 30 年度は、小児 DB を活用していくための課題となる検索・抽出の迅速化並びにデータ品質管理（Data Validation）に注力していく必要があったため本研究で前年度に整備した「添付文書検索・抽出システム」へのデータ出力（システム連携）の実現には至らなかった。

小児 DB データの利活用については、平成 29 年度より検討会を設置し、個人情報保護法や倫理指針等の規則も踏まえて、その手続きや運用などについて検討している。小児 DB は個人情報保護法に規定されている「医療情報」も収集していることから、その情報の利活用については慎重に検討していくことが必要となる。小児 DB データの利活用については、本検討会において、倫理指針に則った「研究」として利活用することが決定された。これは、本研究のような公的研究であったとしても、適用されることとなった。このため前年度に小児で汎用される感染症領域及びアレルギー領域において、それぞれの医薬品評価に必要な具体的な評価項目に対して、小児 DB データを活用して検証することは、達成できなかった。なお、平成 30 年度末日にて、小児 DB 利活用要綱は確定（固定）したため、小児 DB データの利活用に向けた準備を進めている。

#### （2）小児 DB から安全性の判定（危険予測）を実施していくためのシステム整備

小児 DB に格納されている実勢データより特定の薬剤が投与された際の安全性（検査値異常等）の発生度合（リスク判定）を判定するためのシステムの仕様を確定させた。（平成 31 年 3 月納品）具体的には、小児 DB のデータと連動させ、投薬前後の症状、病名、対処療法（併用薬など）及び検査値の変化を検出し、有害事象等を自動的に把握するための UI（ユーザーインターフェイス）である。このシステムを整備し実装していくことで、小児 DB のデータ（実勢データ）より以下のようなことに利用可能になると考える。

- ・有害事象データベースとして利用
- ・添付文書改訂に向けたエビデンスとして利用

また、年齢毎の検査正常値を定義していくことで、医薬品群ごとに小児領域で汎用され、かつ添付文書に小児適応がない（副作用等が記載されていない）薬剤における検査値異常などの「共通項」を AI で見出すことが可能となり、小児での「個別」評価（危険予測）にも使えることが期待できる。

### 2．小児科学及び小児臨床薬理学の視点からの検討

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。前年度及び平成 30 年度は、小児頻用医薬品について、既存の添付文書情報の記載精査が行われ、表記ゆれについての調査が行われた。この表記ゆれの調査については、機械的な評価であるために「小児」に関連する用語の有無によって評価されている。また、この調査を用いたのと同じ品目について、薬剤師の目視による添付文書記載の調査も行われた。今後、これら二つの手法で調査された内容の比較検討を行う予定である。平成 31 年度(令和元年度)は、今年度の調査品目のうち、過去に他の研究班から提示された適応外使用・適正使用の問題が指摘される医薬品について、二つの方法の調査内容を比較すると共に、小児 DB との連携による使用実態と副作用情報の把握を実施していく。また、小児 DB との試行的稼働により、適応外使用実態・副作用情報の把握を行い、AI を用いてどのように医療情報データベースを活用できるか、実際の頻用医薬品で検討し、その実用可能性と限界について検討していく。

### 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検討

小児 DB に蓄積されてい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の前段階の作業として、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、小児でのアレルギー領域及び感染症領域について、国立成育医療研究センターにおける 2018 年(1 年間)の処方実績をもとに検討した。この結果、アレルギー疾患に使用する薬剤は、患者数が多いことから処方総数が多く、調査対象として適していると考えられた。また感染症領域で使用する薬剤については、感染症科、抗菌薬適正使用プログラムを有する小児専門医療施設における処方実態から抗菌薬を使用される疾患(処方者数)が多く、評価対象として適しているものと考えられた。これら結果を踏まえて、次年度は小児 DB を活用し、より広い医療機関の処方実態の評価と医薬品の適正使用及び安全対策の実現可能性について検討を行う。

### 4. 小児で汎用されている医薬品の添付文書における小児特有の副作用等の記述に関する検討

2017 年 8 月の 1 ヶ月間に国立成育医療研究センターの全処方より上位 200 品目を選定(結果として合計 161 品目を選定(規格違いの品目は同一成分として集計))し、その対象 161 品目について添付文書の各項(効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の項など)に小児に係る記載がされているかについて、石川洋一(明治薬科大学)他により目視にて検討された。なお、本品目は、前年度に荒牧分担研究者によって機械的に添付文書の記載を精査した医薬品と同品目である。その結果、小児に汎用されている医薬品であっても約半数に「小児」に関する記載がなく、このことから小児への適正使用における添付文書の有用性には限界があると考えられた。また、副作用や使用上の注意の項に小児に関する記載があるにもかかわらず効能・効果及び用法・用量に記載がない医薬品も存在したことから、安全性情報に基づいた小児への適切な使用方法の情報提供が望まれる。小児 DB を活用し、有害事象等のシグナルと既存の添付文書を比較し当該シグナルの程度や頻度並びに安全性について調査するにあたり、比較するべき添付文書について特に小児特有の副作用に係る記載の不足が明らかになった。

### 5. 小児医療情報収集システムと AI との連携可能性に関する検討

小児 DB の活用例並びに AI との連携の可能性について、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。添付文書では、「安全性は確立していない(使用経験が少ない)」という記述があるのに対して、小児の全年齢区分で幅広く処方されている医薬品も存在した。これらの検討を行うにあたっては、添付文書に記載されている小児適応の内容を小児 DB で扱っているマスタ類に対応付けて自動的に評価可能とする必要があると考えられる。これらの作業について AI を活用できる可能性を確認できたとともに、添付文書に記載されていない未知の副作用についても探索的に評価していく可能性が確認できた。また、小児 DB から各種医薬品の処方実態と安全性の情報を定期的に集計し、添付文書の改訂可能性を探る仕組みの自動化も可能であると考えられる。小児 DB から医薬品の安全性を評価する部分に AI を活用することも含めて、今後検討していく。

## 6. 薬剤添付文書における副作用の記載のされ方に関する調査検討

添付文書中における副作用に関する情報の記載のされ方について、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。その結果、副作用を示唆するにもかかわらず、病名もしくは症状として MedDRA で検索されない語が 500 文書中最大 34% の割合で存在することが分かった。特に、発生頻度が高く、投与量・投与期間に依存する副作用に対して MedDRA に一致する語がない割合が高いことが判明した。また、添付文書の記述に関しても、同義語・カタカナ語など表記にゆれや曖昧性が存在し、医療の現場での医薬品適正使用の障壁となっている。今後は添付文書の質の向上に加えて、添付文書情報を横断的に検索・集約するシステムが必要であると考えられた。この結果を考慮した表記ゆれ解消システムを開発することで、いっそう的確な MedDRA 検索が期待でき、医薬品適正使用の実態把握の材料となるものと思われる。

## 7. 大規模データを利用した予測モデルの構築手法選択に関する検討

実例を通して、人工知能的手法にどの程度のメリットがあるのかについて、井上永介（聖マリアンア医科大学）により検証された。この結果、実際の疫学研究データを用いて、統計的手法に対する人工知能的手法の有用性が確認された。当然ではあるが、大規模データが利用可能である場合、人工知能的手法を利用することが望ましい。しかし、結果の妥当性確認およびメリットの数値化のため、従来手法である統計モデルによるアプローチも並行して実施するべきである。また、小児医療情報収集システムでも人工知能的手法の活用が求められるが、結果の確認とどの程度の利点があるかを数値化するために、統計的手法を並列して用いることが必要であろう。

平成 30 年度の本研究では、昨年度に整備した「添付文書検索・抽出システム」の小児 DB との連携並びに初期検討として感染症及びアレルギー領域における医薬品適正使用推進に向けた評価項目について、小児 DB のデータを検索・評価を実施する計画であったが、小児 DB におけるデータ品質管理の実施、小児 DB 利活用要綱の固定遅延などの理由により計画通りに進まなかった。しかし一方で、小児 DB に格納されている実勢データに基づき薬剤が投与された際の異常変動について自動的に把握可能とするシステムの仕様を完成させることができた。これにより今まで明確となっていなかった特定の薬剤が投与された際の年齢・性別での有害事象の把握が容易となり小児 DB が有害事象 DB として活用されること並びに添付文書改訂などに向けたエビデンスデータとして利用できるインフラが整備され、小児での医薬品の適正使用推進及び迅速な安全対策を施すことが可能となる。当該システムにより得られたデータについて人工知能技術を用いることで、有害事象発現の共通項を見出すなど個別の危険予測データとして活用していくことが可能となることが期待できる。

また本研究は、添付文書の精査を主目的としたものではないが、医療情報 DB を安全対策・適正使用の推進に利用するためには、医療情報 DB に格納されているデータ（病名などの用語）、検査値異常などの有害事象名、添付文書及び MedDRA などでの記載について、機械学習を踏まえた AI 技術を活用した整合性の整理が必要不可欠である。今年度、添付文書における副作用の“表記ゆれ”を把握し、これを小児 DB とマッチングすることで機械学習（AI 技術活用）のための「教師データ」を整備することができたと考える。

昨今、医療情報 DB を構築・整備し安全対策や開発推進に利用していくことが取り沙汰されている。しかし、これら収集した医療情報を活用していくためには、その構築・整備した DB の品質管理、法規制を念頭にデータ利用の運用手続き、比較検証する用語の整合性など、それぞれ大きなハードルがあるのが事実である。本研究を通して、これら課題を着実に解決していくことで、初めて真の意味での医療情報の活用が成せる。そのような観点からも本研究の意義は大きいと考えている。

平成 31 年度（令和元年度）（本研究の最終年度）においては、本研究で整備した各システムと小児 DB との連携を目指す。また小児の感染症及びアレルギー領域で使用されている医薬品について小児 DB データを基に評価を実施し適正使用の推進のためのデータを抽出・検索していく。さらには小児 DB の実勢データを用いた危険予測の可能性についても検証する。

#### 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（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管理部データ科学室長）

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。

本研究の初年度である平成 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した。

本研究の 2 年目となる平成 30 年度においては、稼動に向けた準備として、前年度に実施した添付文書の小児に関する記述について、言語処理技術を用いて分析した結果より、機械学習を行うための「教師データ」としての利

用についてさらに精査するとともに、小児 DB から添付文書検索・抽出システムへのデータ出力（システム連携）についての仕様も確定させ、特定の医薬品（群）において試行的に稼動させていく。さらに、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 AI 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し仕様を確定させていく。

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．小児 DB の活用（システム連携及び小児 DB データの利活用）に向けた検討及び小児 DB から安全性の判定（危険予測）を実施していくためのシステム整備（栗山猛他）

小児 DB に蓄積された医療情報等について、本研究に必要となるデータを容易に抽出・解析可能とする環境（データの品質管理：Data validation も含む）と前年度に本研究にて整備した「添付文書検索・抽出システム」との連携について検証する。

また、添付文書は、過去の臨床試験成績等に基づいた「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。このため、この「個別」評価を実現させるよう小児 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、対象薬剤を投与した際の検査値異常などから当該薬剤が投与された際の個々の患者における安全性の判定（危険予測など）が可能となる仕組みについて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、前年度及び平成30年度に実施した添付文書情報の精査結果を基に小児臨床評価、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ていく。

## 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に蓄積されてい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の前段階の作業として、前年度に評価したアレルギー領域で使用される医薬品(群)について、国立成育医療研究センターにおける処方実績をもとに検討していく。

## 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)

小児DBに蓄積されてい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の前段階の作業として、前年度に評価した抗微生物薬について、国立成育医療研究センターにおける処方実績をもとに検討していく。

## 5. 小児で汎用されている医薬品の添付文書における小児特有の副作用等の記述に関する研究(研究分担者:石川洋一他)

添付文書には、各医薬品で認められた副作用名称や頻度・程度について記載されているが、これは主に当該医薬品における過去の臨床試験(治験)成績を基に記載されており、必ずしも現状を反映しているものではない。また小児領域では、多くの医薬品が適応外使用されていることから添付文書に小児の効

能・効果及び用法・用量が明確に記載されていない医薬品について、その添付文書に小児における副作用等の情報が記載されているのは極めて少ないことが予想される。小児DBに収集された情報について、有害事象等のシグナルが検出された際にまず比較対象とするのは添付文書の情報となるが、当該文書に小児における副作用等の記載がない場合、その有害事象の程度や頻度について比較検証することが出来ない。そこで国立成育医療研究センターで汎用されている医薬品(上位約200品目:前年度に荒牧分担研究者によって添付文書の記載を精査した医薬品と同品目)の添付文書について、小児での副作用等の情報がどの程度記載されているかの調査を実施していく。

## 6. 小児医療情報収集システムとAIとの連携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。

平成30年度は、小児DBの整備を進めるとともに小児DB活用の具体例を踏まえて、AIの活用性を検討していく。

## 7. 薬剤添付文書における副作用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)

平成30年度は前年度に引き続き添付文書情報について言語処理技術を用いて分析した結果より、機械学習を行うための「教師データ」としての利用についてさらに精査する。具体的には、500の添付文書をランダムに抜き出し、副作用名を示唆するにもかかわらず、病名若しくは症状としてMedDRAに定義されていない単語について、抽出、集計を実施していく。

## 8. 大規模データを利用した予測モデルの構築手法選択に関する研究(研究分担者:井上永介)

2019年に発表された統計的手法と人工知能的手法を比較した文献を調査し、予測性能の違いを実例から評価する。この結果をもとに、小児DBで人工知能的手法は適用可能であるか、適用可能であればどの程度の予測性能向上が見込めるかについて考察していく。

(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. 小児DBの活用(システム連携及び小児DBデータの利活用)に向けた検討及び小児DBから安全性の判定(危険予測)を実施していくためのシステム整備(栗山猛他)

小児DBに蓄積された情報について、容易に検索・抽出していくことは、当初の予定を遙かに上回る時間を要することが改めて判明した。また、医療情報データの収集元である各小児医療施設等でのデータ(電子カルテ等のデータ)と小児DBへ送信・格納されたデータ間のデータを検証した結果、不整合が散見された。これは小児DBより先行して整備されたMID-NET(Medical Information Database Network)においても同様の事例に遭遇している。平成30年度は、小児DBを活用していくための課題となる検索・抽出の迅速化並びにデータ品質管理(Data Validation)に注力していく必要があったため本研究で整備した「添付文書検索・抽出システム」へのデータ出力(システム連携)の実現には至らなかった。

小児DBデータの利活用については、平成29年度より検討会を設置し、個人情報保護法や倫理指針等の規則も踏まえて、その手続きや運用などについて検討している。小児DBは

個人情報保護法に規定されている「医療情報」も収集していることから、その情報の利活用については慎重に検討していくことが必要となる。小児DBデータの利活用については、本検討会において、倫理指針に則った「研究」として利活用することが決定された。これは、本研究のような公的研究であったとしても、適用されることとなった。このため前年度に小児で汎用される感染症領域及びアレルギー領域において、それぞれの医薬品評価に必要な具体的な評価項目に対して、小児DBデータを活用して検証することは、達成できなかった。なお、平成30年度末日にて、小児DB利活用要綱は確定(固定)したため、小児DBデータの利活用に向けた準備を進めている。

一方、小児DBに格納されている実勢データより特定の薬剤が投与された際の安全性(検査値異常等)の発生度合(リスク判定)を判定するためのシステムの仕様を確定させた。(平成31年3月納品)具体的には、小児DBのデータと連動させ、投薬前後の症状、病名、対処療法(併用薬など)及び検査値の変化を検出し、有害事象等を自動的に把握するためのUI(ユーザーインターフェイス)である。このシステムを整備し実装していくことで、小児DBのデータ(実勢データ)より以下のようなことに利用可能になると考える。

- ・有害事象データベースとして利用
- ・添付文書改訂に向けたエビデンスとして利用

また、年齢毎の検査正常値を定義していくことで、医薬品群ごとに小児領域で汎用され、かつ添付文書に小児適応がない(副作用等が記載されていない)薬剤における検査値異常などの「共通項」をAIで見出すことが可能となり、小児での「個別」評価(危険予測)にも使えることが期待できる。

### 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31年3月7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を行った。前年度及び平成30年度

は、小児頻用医薬品について、既存の添付文書情報の記載精査が行われ、表記ゆれについての調査が行われた。これは機械的な評価であるために「小児」に関連する用語の有無によって評価されている。また、この調査を用いたのと同じ品目について、薬剤師の目視による添付文書記載の調査も行われた。今後、これら二つの手法で調査された内容の比較検討を行う予定である。平成 31 年度（令和元年度）は、今年度の調査品目のうち、過去に他の研究班から提示された適応外使用・適正使用の問題が指摘される医薬品について、二つの方法の調査内容を比較すると共に、小児 DB との連携による使用実態と副作用情報の把握を行いたいと考えている。

次年度は、頻用される適応外医薬品について、二つの調査結果を吟味すると共に、小児 DB との試行的稼働により、適応外使用実態・副作用情報の把握を行い、AI を用いてどのように医療情報データベースを活用できるか、実際の頻用医薬品で検討し、その実用可能性と限界について検討する。

### 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）

#### - 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。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。国立成育医療研究センターにおける 2018 年の処方実績では、選択性が高く副作用が少ない第二世代、第三世代の薬剤の処方総数が全体の約 92% を占めた。一方で、選択性の低い第一世代の薬剤は全体の約 8% に留まった。

#### - 外用ステロイド剤

適正に使用されている場合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。また、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。国立成育医療研究センターにおける 2018 年の処方実績では、作用が強く長期使用により副作用が強く出現する可能性のある、1 群（ストロングスト）、2 群（ベリーストロング）の薬剤の処方数は全体の 5.9% に留まり、比較的作用の弱く寛解導入後の維持にも使用される 3 群（ストロング）および 4 群（ウィーク）の薬剤の処方数は全体の 90% を占めることが明らかとなった。また、一人あたりの処方数は、1 群/2 群の薬剤（2.5 個/人）よりも 3 群/4 群の薬剤（3.6 個/人）で多いことも明らかとなった。抗菌薬含有のステロイド剤の処方数は、全体の 3.9% に留まり、一人当たりの処方数も 1.8 個/人と、他のステロイド薬よりも少ないことが判明した。

抗ヒスタミン薬に関しては、選択性が高く副作用が少ない第二世代、第三世代の処方数が 92% を占め、選択性が低く副作用の多い第一世代の処方数は 8% に留まり、概ね適切に使用されているものと考えられる。

外用ステロイド薬に関しても、3 群/4 群の薬剤の処方数が全体の 90% を占め、1 群/2 群の薬剤は処方数が 5.9% に留まっていること、一人あたりの処方数も 3 群/4 群の薬剤より 1 群/2 群の薬剤が少ないことから、長期投与により副作用が強くなる可能性のある 1 群/2 群の薬剤は、寛解導入時のみ短期間使用されていると考えられる。また抗菌薬含有のステロイド剤の処方数も少なく、且つ一人当たりの処方数も他ステロイドと比較して少ないことから、抗菌薬含有ステロイドも必要時のみ短期間用いられているものと考えられる。

今年度の予備調査は専門医が多く、指導体制が整っている高度医療センターで実施したため、このような結果になったと考えられる。



この結果を一つの基準として、次年度は、小児 DB を活用し、専門医の少ない一般病院を含む集団での検討を進める。

平成 30 年度の予備調査の結果、アレルギー疾患に使用する薬剤は、患者数が多いことから処方総数が多く、調査対象として適していると考えられる。また、高度専門医療センターにおける抗ヒスタミン薬、外用ステロイド剤の処方実績のデータを得ることができた。この結果を踏まえ、来年度は一般病院を含む集団での解析を行う。

#### 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)

国立成育医療研究センターにおける 2018 年の処方実績をもとに検討した。

抗菌薬の分布について

(静注薬)

カテゴリごとにほぼ 1 種類ごとに整理されて処方されていた。ペニシリン系では、抗緑膿菌作用の有無、ベータラクタマーゼ阻害剤の合剤の有無によって処方されていた。第 2 世代セフェムのセフォチアムはほとんど処方されておらず、セファマイシン系であり、嫌気性菌活性のあるセフメタゾールが主に使用されていた。第 3 世代セフェムであるセフォタキシムが主に、セフトリアキソンが少数で、また、抗緑膿菌活性を有するセフトアジジムが一部で処方されていた。第 4 世代セフェムでは、セフェピムとセフォゾプランが同等に使用されていた。カルバペネム系はメロペネムがほぼ全例で使用されており、1 例において飲みハニペネム・ベタミプロンが処方されていた。キノロンはシプロフロキサシンを主として使用されていた。

薬剤耐性で主に管理される抗緑膿菌活性を有するような広域抗菌薬であるカルバペネム系は全処方対象者の 2.7%、キノロンで 0.15%であった。一方で、狭域抗菌薬であるペニシリン系抗菌薬は 23.1%や第 1~3 世代セフェムはそれぞれ 35.3%、4.8%、17.3%で、これらで 80.7%を占めた。

(内服薬)

抗微生物薬カテゴリごとに 1 医薬品ずつに整理されて処方されていた。ペニシリン系は主にアモキシシリンが処方され、一部、ベータラクタマーゼ阻害剤配合剤が処方されていた。第 3 世代セフェムは 3 医薬品が使用されており、セフジニルが 43%と最多であったが、セフジトレンピポドキシル、セフカペンピポキシルも 33%、20%処方されていた。キノロン系、マクロライド系についても、3 医薬品がそれぞれ一定程度の割合で処方されていた。一方で、カルバペネム系内服抗菌薬は全く処方されていなかった。

全内服抗菌薬処方者数のうち、広域抗菌薬であるキノロン系が処方されていた割合は 3.5%だった。狭域抗菌薬であるペニシリン系及び第 1 世代セフェムの処方者数割合はそれぞれ 30.8%、24.7%だった。第 3 世代セフェムは 5.7%、マクロライド系が 13.8%だった。そのほか、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤が 15.5%だった。

抗微生物薬の有害事象評価の実施可能性について

静注抗菌薬の調査対象 53 医薬品のうち 1 件以上の処方があった医薬品は 26 医薬品(49.1%)だった。うち 10 人以上の処方者数のあった医薬品は、17 医薬品(65.4%)だった。内服抗菌薬の調査対象 59 医薬品のうち 1 件以上の処方があった医薬品は 24 医薬品(40.7%)だった。うち 10 人以上の処方者のあった医薬品は、14 医薬品(58.3%)だった。

感染症科、抗菌薬適正使用プログラムを有する小児専門医療施設における処方実態から抗菌薬は使用される疾患が多く、処方者数が多く、使用実態のある抗菌薬においては十分に評価が可能な可能性があり、評価対象として適しているものと考えられた。

今後は、小児 DB を活用し、より広い医療機関の処方実態の評価と医薬品(抗微生物薬)の適正使用及び安全対策の実現可能性について検討を行う。

## 5 . 小児で汎用されている医薬品の添付文書における小児特有の副作用等の記述に関する研究 (研究分担者: 石川洋一)

2017年8月の1ヶ月間に国立成育医療研究センターの全処方より上位200品目を選定。結果として合計161品目を選定した(規格違いの品目は同一成分として集計した)。その対象161品目について添付文書の各項に適切に小児に係る記載がされているかを精査した。その結果、対象161品目中で小児に係る記載がある品目数は以下ようになった。

警告(1品目0.6%)、禁忌(6品目3.7%)、効能または効果(38品目23.6%)、用法及び用量(78品目48.4%)、慎重投与(26品目16.1%)、重要な基本的注意(31品目19.3%)、副作用(39品目24.2%)、小児等への投与(112品目69.6%)、適用上の注意(6品目3.7%)、臨床成績(42品目26.1%)、用法及び用量について「年齢、体重により適宜増減」等の記載がある医薬品(93品目57.8%)。

小児に汎用されている医薬品であっても約半数に記載がなく、このことから小児への適正使用における添付文書の有用性には限界があると考ええる。

小児特有の副作用の記載がない医薬品: 約76%

小児特有の副作用は実際に現場では見られると予測されることから小児用医薬品の使用実態に基づく安全性情報の把握方法については現行の方法のままでなく適正な情報が入手できるように検討が必要と考える。

副作用や適用上の注意に記載があるにもかかわらず効能・効果及び用法・用量に記載がない医薬品: 約20~40%

情報があると予測されるにもかかわらず効能・効果及び用法・用量に記載がない現状には問題があり、安全性情報に基づいた小児への適切な使用方法の情報提供が望まれる。

本研究において、小児DBで収集した医療情報等から発信される有害事象等のシグナルと既存の添付文書を比較し当該シグナルの程度や頻度並びに安全性について調査するにあたり、比較すべき添付文書について特に小

児特有の副作用に係る記載の不足が明らかになった。

今後、小児に係るデータベースを整備して添付文書の高精度化を図る視点も必要であると考ええる。

## 6 . 小児医療情報収集システムとAIとの連携可能性に関する検討(研究分担者: 加藤省吾他)

平成29年度から開始された小児医薬品の使用環境改善事業(厚生労働省の委託事業)においての小児DBの活用例としては、スピロラクトン、フロセミド、アスピリン、レベチラセタムに関する検討結果が公開されている。例えばスピロラクトンでは、添付文書では15歳以下の小児の全年齢区分に対して、「安全性は確立していない(使用経験が少ない)」という記述があるのに対して、小児の全年齢区分で幅広く処方されている実態があった。アスピリンでは、川崎病に対する小児適応は記載されているが、15歳以下の小児で川崎病に関する病名を持っていない患者にも多く処方されている実態があった。

これらの検討を行うにあたっては、添付文書に記載されている小児適応の内容を小児DBで扱っているマスタ類に対応付けて評価可能とする必要がある。その上で、医薬品の安全性などに関する評価を行うには、個別症例のデータを時系列に並べた上での個別判断の集積が必要となる。

当該事業においては、解析者の裁量でこれらのマスタ類対応付けや個別判断を行ったが、これらの作業についてAIを活用できる可能性を確認できたとともに、添付文書に記載されていない未知の副作用についても探索的に評価していける可能性が確認できた。

小児適応と使用実態に関する調査におけるAIの活用可能性: 小児DBから医薬品の安全性をなど評価するにあたっては、その前提として、評価すべき事項と小児DBのマスタ体系との対応付けを行った上で、個別症例の状態を時系列で把握し個別判断が必要である。医薬品ごと、有害事象ごとに対応付けや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 DB から各種医薬品の処方実態と安全性の情報を定期的に集計し、添付文書の改訂可能性を探る仕組みの自動化も可能である。

小児 DB から医薬品の安全性を評価する部分に AI を活用することも含めて、今後検討していく予定である。

他の調査に関する AI の活用可能性：例えば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。禁忌の条件を小児 DB のマスタ体系と対応付けた上で、有害事象の発生状況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。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できる。

医薬品ごと有害事象ごとに対応付けや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 DB の活用例として、小児適応と処方実態に関する調査の方法を整理し、具体例を挙げて AI の活用可能性について検討した。

次年度以降は、これらの実装形態について具体的に検討するとともに、実現可能性についての評価を試行することを検討する。

## 7 . 薬剤添付文書における副作用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 )

添付文書から抽出された用語のうち、4 回以上出現した 59 用語を示した。

### (1) 薬物毒性による副作用の用語の不足

外用薬以外の薬は、まず主に肝臓で代謝され、その後全身をめぐり、排泄臓器器官より排泄される。そのため、薬物の代謝負荷、通過刺激や薬物蓄積などが、肝臓や腎臓、消化管、血液などに毒性を示し、副作用を起こす。しかし、これらの副作用に対して MedDRA の用語では十分にカバーできていない可能性が示唆された。

### (2) 表記ゆれ

表記にゆれがあるために質、量ともに正確に MedDRA で検索されないケースが多い。表記

の対応幅を広げることが重要であると考える。

本分担研究では MedDRA 用語と比較することで、添付文書における表記ゆれを精査した。この結果を考慮した表記ゆれ解消システムを開発することで、いっそう的確な MedDRA 検索が期待でき、医薬品適正使用の実態把握の材料となるものと思われる。

## 8 . 大規模データを利用した予測モデルの構築手法選択に関する研究( 研究分担者 : 井上永介 )

調査した文献は、2006 年から 2010 年に UK Biobank に登録された 40 から 70 歳の 502,628 人を対象とした研究である。死亡をイベントとし、観察は 2016 年まで行われた。観察期間中に 14,418 イベントを観察した。比較する手法は人工知能的手法である深層学習 (DL)、機械学習的手法の random survival forest (RF)、標準的統計手法の Cox 回帰モデルである。評価指標は ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) である。この指標は、1 に近いほど分類能力が高いと解釈することができる。Cox 回帰モデル、RF、DL の AUC は、それぞれ、0.751、0.783、0.790 であった。これをもとに、著者らは、RF と DL は統計的フレームワークの手法 (Cox) よりも予測能力が高い、と結論している。統計的手法に対する RF と DL の AUC 増加量は 0.04 ほどである。加えて、RF と DL では予測確率が正確 (well calibrated) であった。

死亡イベントを予測する問題で AUC が 0.8 程度という数値は高く、人工知能的手法でなければ達成できなかったものと考えられる。14,000 件以上のイベント数を考えると、統計的手法であっても相当数の変数を扱うことができるため、AUC として 0.75 という高い数値を達成している。だが、予測変数とイベントの間の関係を線形関係に定められてしまうため、この点で Cox は RF・DL に及ばなかったものと考えられる。

小児 DB のサンプルサイズおよびイベント数はここで調べた研究と同等規模である。となると、本研究班でも予測問題を扱う場合は、

人工知能的手法の適用を積極的に考慮すべきである。しかし、Wengらの研究のように、これまで長く用いられてきた統計的手法と比較することも大切である。これにより、科学的に結果を比較・確認することができ、深層学習によるメリットがどの程度あったのかを数値化することができる。

実際の疫学研究データを用いて、統計的手法に対する人工知能的手法の有用性が確認された。当然ではあるが、大規模データが利用可能である場合、人工知能的手法を利用することが望ましい。しかし、結果の妥当性確認およびメリットの数値化のため、従来手法である統計モデルによるアプローチも並行して実施するべきである。

## E . 結論

平成 30 年度の本研究では、昨年度に整備した「添付文書検索・抽出システム」の小児 DB との連携並びに初期検討として感染症及びアレルギー領域における医薬品適正使用推進に向けた評価項目について、小児 DB のデータを検索・評価を実施する計画であったが、小児 DB におけるデータ品質管理の実施、小児 DB 利活用要綱の固定遅延などの理由により計画通りに進まなかった。しかし一方で、小児 DB に格納されている実勢データに基づき薬剤が投与された際の異常変動について自動的に把握可能とするシステムの仕様が完成させることができた。これにより今まで明確となっていなかった特定の薬剤が投与された際の年齢・性別での有害事象の把握が容易となり小児 DB が有害事象 DB として活用されること並びに添付文書改訂などに向けたエビデンスデータとして利用できるインフラが整備され、小児での医薬品の適正使用推進及び迅速な安全対策を施すことが可能となる。当該システムにより得られたデータについて人工知能技術を用いることで、有害事象発現の共通項を見出すなど個別の危険予測データとして活用していくことが可能となることが期待できる。

また本研究は、添付文書の精査を主目的としたものではないが、医療情報 DB を安全対

策・適正使用の推進に利用するためには、医療情報 DB に格納されているデータ（病名などの用語）、検査値異常などの有害事象名、添付文書及び MedDRA などでの記載について、機械学習を踏まえた AI 技術を活用した整合性の整理が必要不可欠である。今年度、添付文書における副作用の“表記ゆれ”を把握し、これを小児 DB とマッチングすることで機械学習（AI 技術活用）のための「教師データ」を整備することができたと考える。

昨今、医療情報 DB を構築・整備し安全対策や開発推進に利用していくことが取り沙汰されている。しかし、これら収集した医療情報を活用していくためには、その構築・整備した DB の品質管理、法規制を念頭にしたデータ利用の運用手続き、比較検証する用語の整合性など、それぞれ大きなハードルがあるのが事実である。本研究を通して、これら課題を着実に解決していくことで、初めて真の意味での医療情報の活用が成せる。そのような観点からも本研究の意義は大きいと考えている。

平成 31 年度（令和元年度）（本研究の最終年度）においては、本研究で整備した各システムと小児 DB との連携を目指す。また小児の感染症及びアレルギー領域で使用されている医薬品について小児 DB データを基に評価を実施し適正使用の推進のためのデータを抽出・検索していく。さらには小児 DB の実勢データを用いた危険予測の可能性についても検証する。

## 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) 加藤省吾、森川和彦、中野孝介、小笠原尚久、三井誠二、栗山猛ら. 小児医療徐放収集基盤を用いた臨床研究の可能性 - チアマゾール処方患者に対する観察研究 -. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2018;31(1):62 - 6.

- 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: 小児頻用医薬品に関する医薬品添付文書における記載状況の調査, 医療情報学 ( 原著-研究速報 ), Volume 38 (Number 6), 2018

## 2.学会発表

- 1) 森川和彦、福岡かほる、河口恵美、松島崇浩、幡谷浩史、田中哲、三浦大、多摩地区の医療機関における抗菌薬の採用状況、第 45 回 小児臨床薬理学会学術集会、東京、2018/10、口演.
- 2) 河口恵美、森川和彦、松島崇浩、小川優一、絹巻暁子、幡谷浩史、田中哲、三浦大、小児医療機関におけるアナフィラキシー診療の実態、第 45 回 小児臨床薬理学会学術集会、東京、2018/10、ポスター.
- 3) 森川和彦、河口恵美、松島崇浩、小川優一、絹巻暁子、幡谷浩史、三浦大、3 か月未満の発熱に対する診療実態に関する施設間調査、第 122 回 日本小児科学会学術集会、石川、2019/4、口演.

## 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

## 有害事象等検出UIシステム 一式

平成30年12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。また添付文書は、過去の臨床試験成績等に基づいた「集団」としての評価であり、より安全対策、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。このため、この「個別」評価を実現させるよう医療情報データベース（小児医療情報収集システム）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、対象薬剤を投与した際の検査値異常などから当該薬剤が投与された際の個々の患者における安全性の判定（危険予測など）が可能となる仕組みについても検討していくことは、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

小児医療情報収集システムとして整備したデータベース（以下、「小児 DB」という）と連動させ、投薬に対する症状、病名、対処療法（併用薬など）及び検査値の変化を検出し、有害事象等の把握を促

すためのUIを準備する。

本仕様書は、上記、有害事象等検出の検索インターフェイスに関する仕様をまとめたものである。

### <全体構成>

全体構成を以下に図示する。

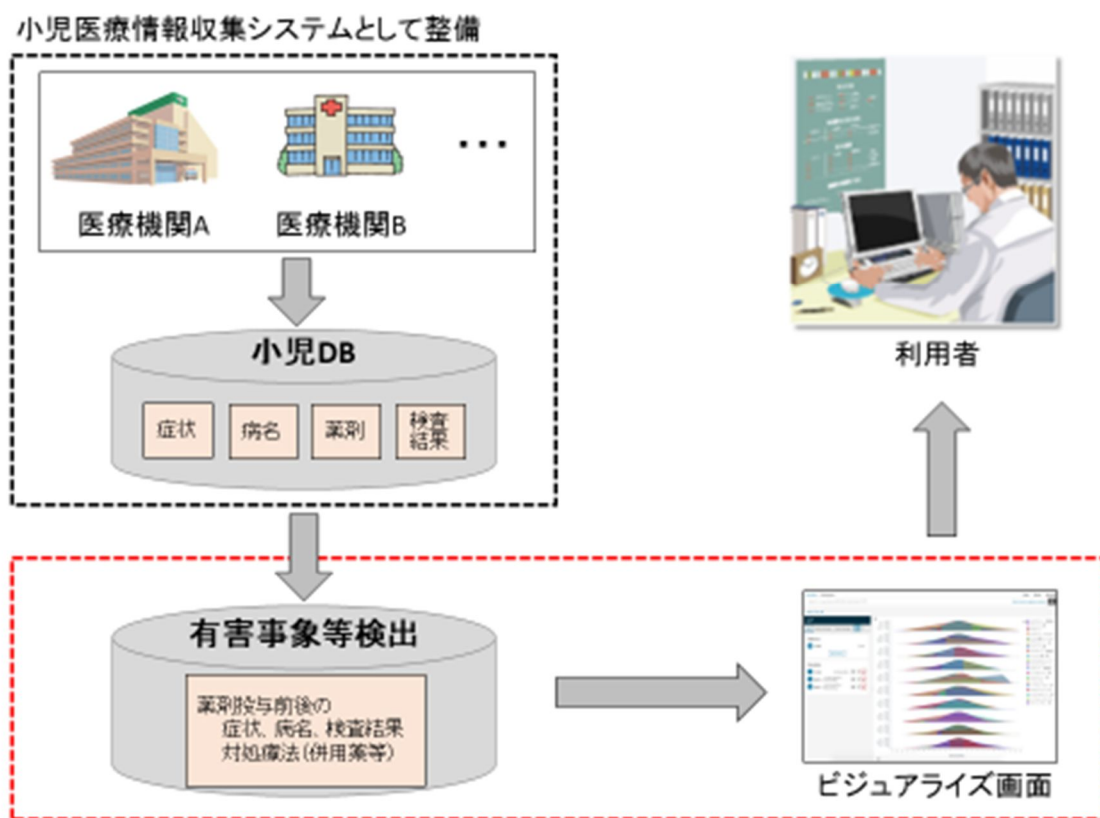


図 1：全体構成

### ・機能・環境要件

対象となる機能を以下に示す。

- ・ 小児 DB より投薬、症状、病名及び検査結果を抽出する機能
- ・ 投薬に関する、投与前後の症状、病名、対処療法（併用薬など）及び検査結果を対にして、集計する機能
- ・ 集計結果をビジュアル化する機能

### ・ 1 機能詳細

下記に各機能の詳細を示す。



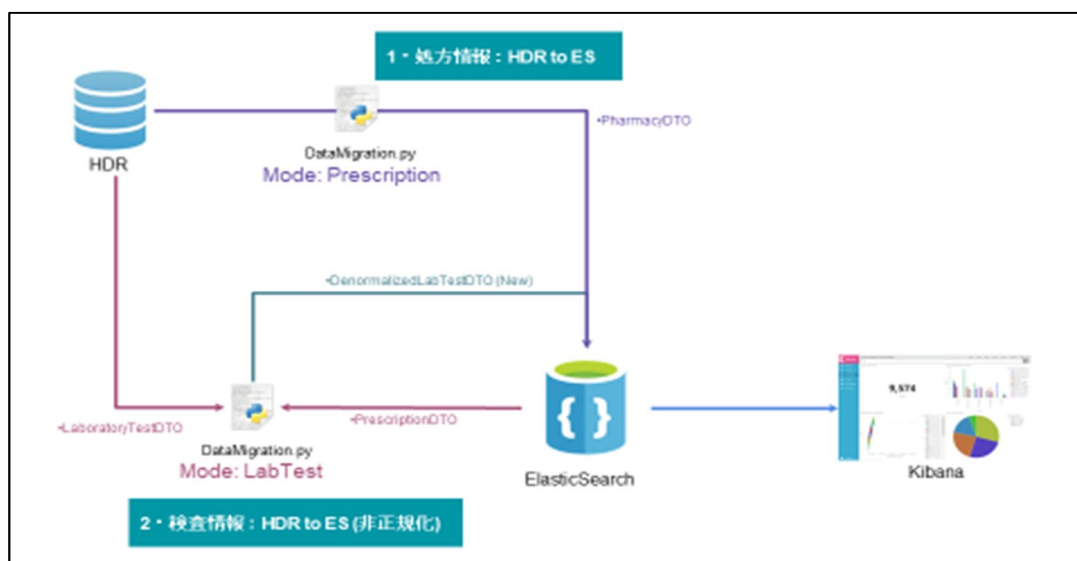
### 1.1 「小児医療情報収集システム」より投薬、検査結果を抽出する機能

- ・ 「小児と薬」事業で完成されたデータベースと連携し対象薬剤の検索が可能であること。
- ・ 連携する対象は、投薬、症状、病名及び検査結果とすること。
- ・ 連携タイミングは日次処理とすること。

### 1.2 投薬に関する、投与前後の検査結果を対にして集計する機能

- ・ 収集された投薬項目を元に、投薬前後の症状、病名、対処療法（併用薬など）及び検査結果を対にしてデータ格納すること。
- ・ 投薬前後の基準は、外部より設定可能とすること。

下図に情報の流れを定義する。



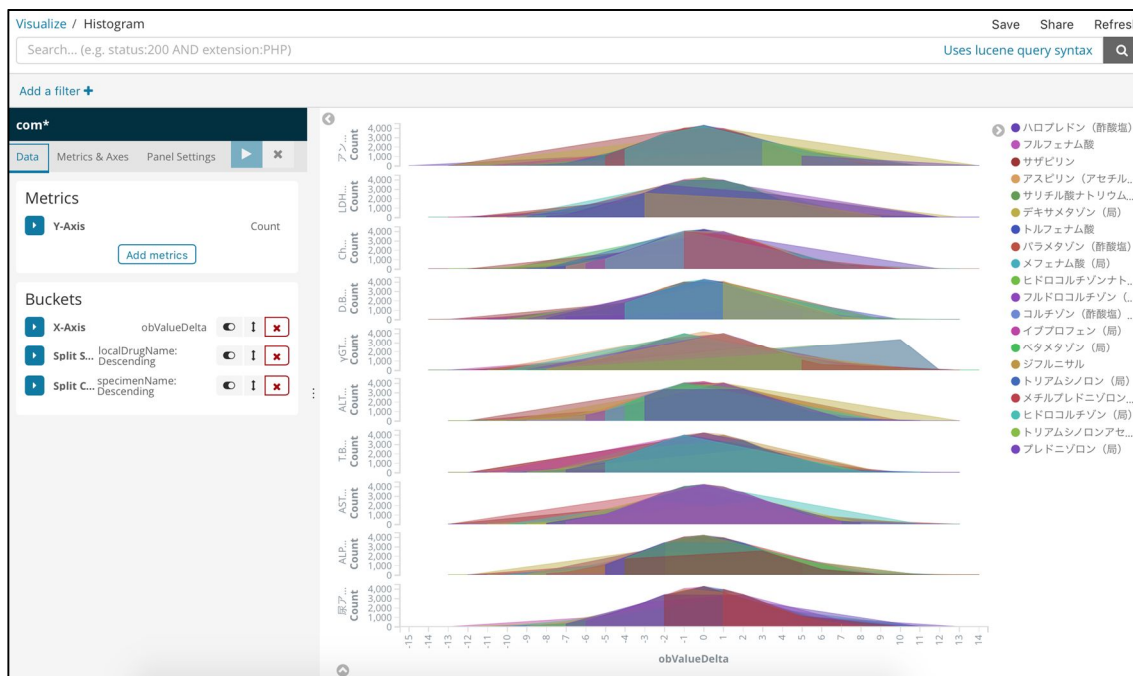
項目	説明
HDR	小児医療情報収集システムで完成されたデータベース
DataMigration.py	投薬項目、検査項目を HDR より抽出するプロセス
ElasticSearch	今回新規設置する有害事象等検出 DB
Kibana	有害事象状況をビジュアライズする UI

### 1.3 集計結果をビジュアライズする機能

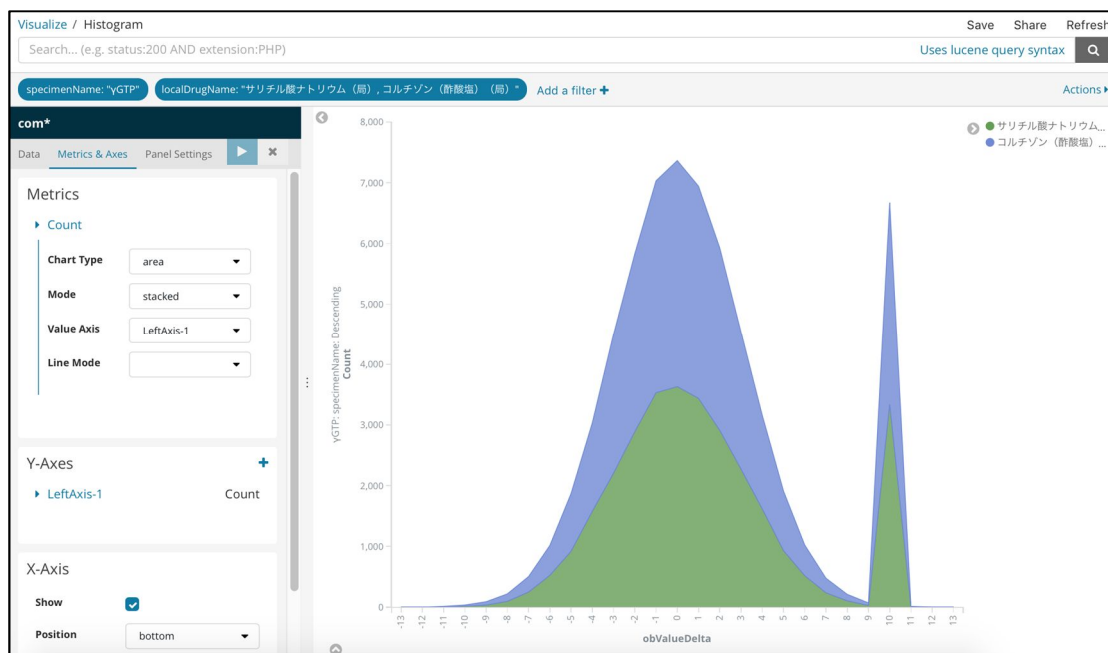
- ・ 収集された投薬、検査結果の対になった項目群に対して、薬剤毎に、その検査結果の変化量をビジュアライズすることができること。

- ・ ビジュアライズ対象の薬剤を絞り込むことができること。

(ビジュアライズ例1：薬剤群全体)



(ビジュアライズ例2：特定薬剤・検査結果)



## ハードウェア・サービス・ネットワーク諸元に関して

### 1.1 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働について**

- ・ 本調達システムの稼働は、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。

## **.3 本調達システムの稼働環境について**

- ・ サーバ機器などの稼働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。
- ・ 本調達システムが稼働するデータセンターは運用実績が 10 年以上あり、また官公庁や地方公共団体向けのハウジングサービスに関する運用実績を有していること。

## **. 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
- ・ 有害事象等検出 UI システム利用ライセンス
- ・ 操作説明書

## **. 調達スケジュール**

平成 31 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。