

厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）
分担研究報告書

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

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長

研究要旨

国立成育医療研究センターでは、「小児と薬情報収集ネットワーク整備事業(厚生労働省補助事業)」を進めている。これは、全国の小児医療機関等から、小児に対する医薬品の投与量、投与方法と有害事象等の発現情報を収集する体制およびシステム(小児医療情報収集システム)を整備するものである。

小児医療情報収集システムで収集している情報(小児医療情報データベース)について、小児に対する医薬品の使用環境改善に向けた活用方法、および小児適応と使用実態に関する調査の流れを整理し、有害事象の発生状況や医薬品との相関関係から安全性を評価する部分で、人工知能を活用できる可能性を整理している。

平成 30 年度は、小児医療情報収集システムの整備を進め、具体例により AI の活用可能性を検討した。今後は実装形態について具体的に検討するとともに、実現可能性の評価を試行していく。

A. 研究目的

分担研究課題として、データ解析、小児医療情報データベース(以下「小児 DB」という)との連携の検討を担当している。

本稿では、昨年度に整理した小児 DB の活用方法および人工知能(以下、「AI」という)と連携することによる可能性を踏まえ、小児医療情報収集システムの整備、および AI と連携することによる可能性について検討した結果を報告する。

B. 研究方法

小児医療情報収集システムの概要

小児医療では、医薬品の安全性・有効性の評価が難しいこと、治験の実施が難しいこと、採算性が乏しいことなどから、小児用として承認されている医薬品は少ない。成人用に承認された小児用量が設定されていない医薬品を、投与量を体重換算して小児に使用するなどの「適応外使用」が国内外で一般的に行われている¹⁾²⁾³⁾。特に国内では、適応外使用が多いという報告もある⁴⁾⁵⁾⁶⁾。“錠剤を粉砕する”カ

プセルを分解する”などの剤型変更も行われているが、使用実態は明らかになっていない⁷⁾。薬機法上の小児適応はないが医療保険において償還の対象となっているものもかなり存在し、副作用による健康被害が発生しても救済を受けることができない事態が発生しうる⁸⁾。

国立成育医療研究センターでは、平成 24 年度より厚生労働省の補助事業として「小児と薬情報収集ネットワーク整備事業」を実施している。これは全国の小児医療機関等による小児医療機関ネットワークを活用し、小児への医薬品の投与量、投与方法と有害事象等の発現情報を収集する体制およびシステム(小児医療情報収集システム)を整備するものである(図 1)。

図 1 に示すように、全国の協力医療機関(病院と診療所・クリニック)からのデータが、セキュアなネットワークを通じて情報収集用のデータベースに収集される。電子カルテシステムから「病名」「処方」「注射」「検査」に関する情報、問診システムから「問診」に関する情報を収集している。問診システムは、患者・

家族自身が入力する運用とし、本人同意を得る仕組みとしても用いている。このように、日々の臨床を通じて、医療従事者の手を煩わせることなく、網羅的かつ自動的に情報を収集・蓄積することができる。

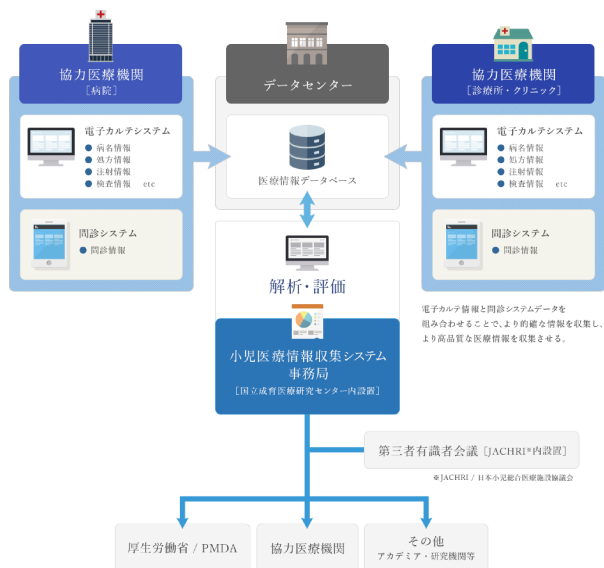


図 1：小児医療情報収集システム概略図
小児医療情報収集システムホームページ
(<https://pharma-net.ncchd.go.jp>) より

2019年3月末時点で、小児医療施設11施設・診療所35施設から、約35万人分の電子カルテ情報と、約4.5万人分の問診情報を収集・蓄積している。

情報の解析・評価を事務局が実施し、JACHRI(日本小児総合医療施設協議会)内に設置された第三者有識者会議の意見を踏まえ、小児DBの利活用者(厚生労働省/PMDAなどの行政機関、協力医療機関、その他アカデミアや研究機関等)に情報提供する仕組みを整備している。

小児医療情報収集システムによる集計・解析

小児医療情報収集システムにより情報を収集し、蓄積された情報を用いて医薬品と有害事象の関係などを評価する一連の流れと構想を図2(加藤ら⁹⁾)より一部改変)に示す。

図2に示すように、情報の収集から最終的なレポート作成までの一連の流れについて、開発環境や各種ソフトウェアを用いて自動化

を進めている。また、手動でのアドホックな集計・解析にも対応可能である。

小児DBの活用方法およびAIによる可能性

副作用発現状況などを評価するなど、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、小児適応と使用の実態に関する調査の流れを図3(加藤ら¹⁰⁾)に示す。

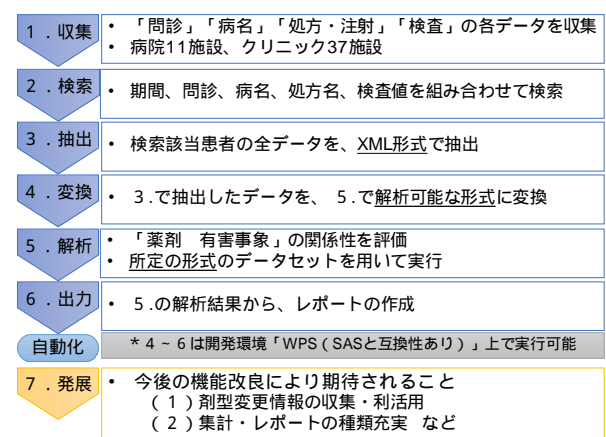


図 2：小児医療情報収集システムにおけるデータ収集・評価の流れ

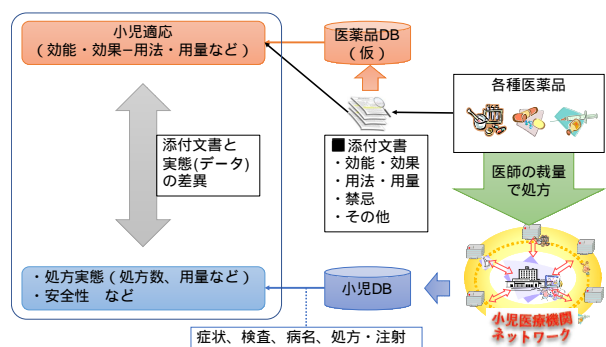


図 3：小児DBの活用例(小児適応と使用実態に関する調査)

図3に示すように、各医療機関で医師の裁量により医薬品が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から評価することができる。添付文書の小児適応と小児DBから評価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。

小児 DB から有害事象の発生状況や、有害事象と医薬品の相関関係を評価する部分など、AI を活用できる可能性がある。

AI による可能性の検討

前述した AI を活用できる可能性について、厚生労働省からの委託事業として成育医療研究センターが実施した「小児における医薬品の使用環境改善事業（以下、使用環境改善事業）」における、4 つの医薬品に対する検討結果¹¹⁾を具体例として取り上げ、検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究を実施するにあたり、分担研究者は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構が推奨する研究倫理教育プログラムである「科学の健全な発展のために 誠実な科学者の心得」（日本学術振興会「科学の健全な発展のために」編集委員会）を精読し、施設内で開催された研究倫理に関するセミナーを聴講した。

研究実施にあたっては、「ヘルシンキ宣言」（2013 年ブラジル修正）に基づく倫理的原則及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省：平成 29 年 2 月 28 日一部改正）を遵守して実施した。

なお、小児医療情報収集システムにおける情報収集および調査にあたっては、国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認（受付番号 1650）を得て実施している。

C . 研究結果

平成 29 年度の使用環境改善事業においては、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¹¹⁾。

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、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。

平成 29 年度の使用環境改善事業においては、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。

D . 考察

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される。

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。

小児に対する医薬品の禁忌をまとめた既存の報告としては、大西らの報告¹²⁾がある。報告に記載されている医薬品の禁忌情報に対して、処方実態と安全性についての情報を小児DBから定期的に集計する仕組みの自動化も可能である。

禁忌の条件・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。

E . 結論

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。

F . 健康危険情報

該当なし

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. 小児医療情報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. 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

(参考文献)

- 1) Yuichiro Yamashiro, Jennifer Martin, Madlen Gazarian, Sharon Kling, Hidefumi Nakamura, Akira Matsui, Salvatore Cucchiara, Marina Aloï, Erica L. Wynn, and Andrew E. Mulberg: "Drug Development: The Use of Unlicensed/Off-label Medicines in Pediatrics", Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, 55(5), 506-510, 2012.
- 2) COMMITTEE ON DRUGS: "Off-Label Use of Drugs in Childre", Pediatrics, 133(3), 563-567, 2013.
- 3) Jennifer Corny, Denis Lebel, Benoit Bailey, and Jean-François Bussières: "Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives", J Pediatr Pharmacol Ther, 20(4), 316-328, 2015.
- 4) 小嶋純, "小児に求められる薬のカタチわが国における小児剤形の現状と課題", 薬局, 64(10), 2607-2611 .
- 5) 小村誠, "小児における薬物治療 小児用剤形の問題点と今後の展望", 調剤と情報, 20(2),158-160, 2014.
- 6) 冨家俊弥,「私の処方 2015 I.総論 2.小児用製剤の現状と問題点」,68(4), 531-536, 2015 .
- 7) 越前宏俊, "小児薬物療法のエビデンスと実践 小児の生理と薬物動態", 月間薬事, 54(2), 213-218, 2012 .
- 8) 中川雅生, 紀平哲也. 医薬品の薬事法上の小児適応と健康保険適用. 日本小児循環器学会雑誌, 29(3), 109-117, 2013.
- 9) 加藤省吾, 矢作尚久. 薬学的視座からのDWH 活用の実際と有用性を説く. 新医療. 43(2), 41-44, 2016 .
- 10) 平成 29～31 年度厚生労働科学研究政策科学総合研究事業「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」平成 29 年度分担研究報告書(研究分担者:加藤省吾)

11) 国立成育医療研究センター, “小児を対象とした医薬品の使用環境改善事業 / 平成 29 年度 情報公開内容”, 小児医療情報収集システムウェブサイト, 2018.

12) 平成 10~12 年度厚生科学研究厚生省医薬品安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握および対策に関する研究」平成 11 年度研究報告書(主任研究者:大西鐘寿), 58-60.