

## 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長

### 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。このような現状に鑑み、平成31年度（令和元年度）末までに、小児医薬品の適正使用及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・評価の手法を開発していくことが本研究の目的である。

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。

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、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係る調査を実施した。また、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、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た。また小児アレルギー領域及び感染症領域で汎用される医薬品について処方実績を基に精査した。さらに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も実施した。

本研究の最終年度となる平成31（令和元年度）においては、前年度に引き続き種々の検証作業（小児DBの機能強化を含める）を進めるとともに小児DBより得られた実勢データより使用実態（適正使用）並びに安全性評価などを実施した。さらに言語処理技術も活用した表記ゆれや曖昧性を解消するための「正規化」の準備、実臨床下で行う人工知能の有用性についても検証した。

今後も小児 DB に蓄積されているデータの検証と多くの抽出・解析を実施していくことで、さらに改修・検証すべき事項について課題を抽出することが必要と考える。これにより、より強固な小児領域における安全対策、適正使用推進に資することが可能な医療情報データベースが整備できると確信している。さらに言語処理技術も活用した表記ゆれや曖昧性を解消するための「正規化」技術との連携、そして AI 技術を取り入れることで、小児での「個別」評価（危険予測）にも利用できると考える。ただし、「AI 技術」と言っても必ずしも万能ではなく、かつ臨床現場に活用できる AI 機能、かつ医療情報データベースのどの部分で AI 技術を活用していくかについては今後の技術進歩も踏まえて、慎重に検討していくべきであると考え。

#### 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。（令和元（2019）年度末時点で小児医療施設等 11 施設、クリニック等 32 施設にシステムを導入し、医療情報を約 50 万人分、問診情報を約 9 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と考える。

昨今、医療情報データベースを構築・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。今後、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。

#### < 研究分担者 >

中村 秀文  
（国立成育医療研究センター臨床研究センター  
開発企画主幹）  
森田 英明  
（国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー・感染研究部アレルギー研究室長）  
森川 和彦  
（東京都立小児総合医療センター臨床研究支援  
センター医長）  
石川 洋一  
（明治薬科大学薬学部教授（前国立成育医療研  
究センター薬剤部長））  
加藤 省吾（平成 29～30 年度）  
（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）  
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）

#### < 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）

出口 尚子  
(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)

#### A. 研究目的

小児 DB 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て検索・監視し、有害事象情報等のシグナルを迅速に把握可能とするとともに既知の副作用との頻度や程度を自動的に判別評価する基盤を整備する。本研究で整備するシステムと連携し新たな副作用の評価手法を確立させていくことで、小児医薬品の適正使用推進及び安全対策のさらなる向上を目指す。

本研究により、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. システム仕様の検討、添付文書情報の精査、小児医療情報データベース連携の検討(栗山猛他)

###### 1-1) 添付文書検索・抽出システムの整備

添付文書の横断的な記載精査及び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。またシステム整備に際しては、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。

###### 1-2) 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

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)を整備するととも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。

一方で添付文書は、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。また当該システムと小児 DB の連携についても実装していく。

##### 2. 小児臨床評価、小児臨床薬理学的見地からの検討、副作用評価の検証(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、小児臨床薬理学的評価、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必要な作業について検証する。

また、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、AMED 医薬品等規制調和・評価研究「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」において、日本小児科学会関連分科会代表委員から出された「ガイドラインに記載のある適応外医薬品」について、小児 DB に蓄積された実勢データ(平成 28(2016)年 4 月 1 日～平成 29(2017)年 3 月 31 日:1 年間)を活用した使用実態調査を実施し、その活用の可能性を検討していく。

##### 3. 臨床評価、副作用評価の検証(小児アレルギー領域)(研究分担者:森田英明)

3-1) 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 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)について検討を行う。

また、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小児DBを活用した使用実態調査の前段階の作業として、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。

### 3-2) 医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品(アレルギー治療薬)の適正使用及び安全対策の評価に関する検討

小児DBに蓄積されている実勢データ(平成28(2016)年4月1日~平成29(2017)年3月31日:1年間)を活用して、本研究にて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、使用実態及び有害事象について評価を実施していく。

## 4. 臨床評価、副作用評価の検証(小児感染症領域)(研究分担者:森川和彦)

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検討として、先ず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。

また、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小児DBを

活用した使用実態調査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。

さらに小児DBに蓄積されている実勢データ(平成28(2016)年4月1日~平成29(2017)年3月31日:1年間)を活用して、前年度に評価した感染症領域で使用される(抗微生物薬)について、使用実態及び有害事象について評価を実施していく。

## 5. 医薬品情報、臨床薬学的見地からの検討及び添付文書情報の精査(研究分担者:石川洋一)

### 5-1) 医薬品情報、臨床薬学的見地からの検討

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。

### 5-2) 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

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先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)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。

### 5-3) 小児汎用薬の適応外使用実態調査から見た小児 DB 使用実態データの有用性の検討に関する検討

小児 DB を以下の条件で抽出し、その抽出結果から一定期間における小児汎用薬の適応外使用量の実態をサンプリングして確認し、その情報の有用性を評価する。

- ・調査期間：2016年4月1日から2017年3月31日（1年間）
- ・調査施設：小児 DB 参加施設（小児医療施設等9施設及びクリニック34施設）
- ・調査対象患者：2017年3月31日時点で年齢が0歳以上19歳以下（生年月日から当該日までの日数で計算）の患者および当該患者に発行された処方
- ・調査対象医薬品：当該抽出基準に適合した医薬品全品目（昨年度の本研究にて報告した医薬品）
- ・調査方法：調査期間中に当該調査施設で調査

## 6. データ解析、小児医療情報データベースとの連携の検討（研究分担者：加藤省吾他）

### 6-1) 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 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。また、この具体例について、AI による可能性について整理した。

### 6-2) 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 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. 人工知能開発、言語処理開発（分担研究者：荒牧英治他）

### 7-1) 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

本調査では、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。

### 7-2) 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

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。

### 7-3) 小児 AI 開発に向けた小児版医薬品辞書の整備に関する検討

既に構築されている「百薬辞書」(研究室で収集した医療文書や、クラウドソーシングによる一般ユーザへのアンケートを通して、大量の医薬品表現を収集し、各医薬品表現(以下、出現形)に対応するよみがな、一般名、メーカー名等のデータへの紐付けを実装しているもの。(2020年3月現在、百薬辞書には38,428語の出現形が収載されている。)を用いることで、臨床現場など

で用いられる医薬品表現を一般名へ変換することが可能であり、小児領域で使用実態のある医薬品を「百薬辞書」から抽出した。本報告書では、これを「百薬辞書：小児版」と呼ぶ。次に、「百薬辞書：小児版」において、各医薬品にどれくらいの表現のバリエーションがあるかを調査する。具体的には、厚生労働科学研究（小児 AI 研究）医薬品使用実態調査に記載されている医薬品の一般名をもとに「百薬辞書：小児版」の一般名を検索し、医薬品表現を抽出していく。なお、医薬品使用実態調査の抽出期間は 2018 年 1 月～2018 年 12 月、抽出年齢は 15 歳以下である。対象とした医薬品は、1: 外用剤を除く抗生物質（抗菌剤）112 薬品（一般名の重複を除くと 97 薬品）、2: アレルギー薬（内服、注射）33 薬品、3: アレルギー薬（外用）20 薬品である。

## 8 . 統計解析（機械学習的解析手法の検討）（研究分担者：井上永介）

### 8-1) 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。

### 8-2) 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

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。

### 8-3) 実臨床下における人工知能の性能を評価するための研究に関する検討

AI の予測性能を実臨床下で評価した論文を Pubmed で検索する。AI 研究に関するシステムティックレビューがあればそれを中心に実態把握を行う。

続いて、検索された文献をもとに、研究現場でどのような問題が生じているかを推測し、前向き、後ろ向き、介入の有無など、適切な研究デザインを検討する。

最後に、既存データを利用して構築された AI

の予測性能と、それを実臨床下で運用した場合の予測性能を評価した論文を検索し、効率的に AI を開発するための方策を検討する。

（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 . システム仕様の検討、添付文書情報の精査、小児医療情報データベース連携の検討（栗山猛他）

#### 1-1) 添付文書検索・抽出システムの整備

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。

なお、本システムについて評価については順次実施し、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。

1-2)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

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。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)の発生日合(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。

平成 30 年度(本研究 2 年目)において、小児 DB に蓄積された情報を容易に検索・抽出していくことは、当初の予定を遥かに上回る作業と時間を要することが判明した。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。小児 DB には令和 2(2020)年 3 月末時点で、診療データは約 50 万人分(前年度末 35 万人分)、問診データは約 9 万人分(前年度末 3.5 万人分)が蓄積されており、随時更新されている。これら膨大なデータ(ビックデータ)を抽出するためには相応の時間が必要となることから、データを圧縮し、その抽出・検索時間の短縮を図った。また小児 DB に蓄積されている医療情報は SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information exchange)に準拠しているが、SS-MIX は、その目的により医療情報の交換・共有を目的とした仕様であり、データ蓄積かつそのデータを検索・抽出するためのものにはなっていない。このため、小児 DB に蓄積されているデータのマスターデータ管理プロセスの評価並びにデータラングリング(加工/整形)作業についての検証を実施した。これにより、収集データのデータ件数やデータの充填率、重複、文字化けなどデータの品質にかかわる部分を検証し、その結果を整理することができた。なお、データバリデーション(データ品質

管理)についても継続的に実施するとともに当該作業の効率化に向けた検討も開始している。なお、小児 DB の活用事例として、医薬品・医療機器等安全性情報 No.370 (令和 2 (2020) 年 2 月) 及び同 No.371 (令和 2 (2020) 年 3 月) に掲載されている。

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(リスク評価)を判定するためのシステム(有害事象検出 UI システム)と小児 DB との連携(有害事象検出 UI システムの小児 DB(本番環境)へリリース)を実現するための仕様を確定させた。(令和 2 年 3 月納品)

なお、上記のシステム連携の評価については、COVID-19 の影響もあり実現には至っていない。

## 2. 小児臨床評価、小児臨床薬理学的見地からの検討、副作用評価の検証(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、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。

本研究の分担研究により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、AMED 研究において小児科学会関連分科会から提示された「各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品リスト」を精査し、うち医薬品名が明示された 91 品目を評価対象とした。これらに該当する平成 28 年度の 19 歳以下について、いずれかが処方された全処方数 335,746 件、実患者数 116,338 人のデータを小児 DB から抽出することが出来た。

その結果、商品名、剤型、性別、年齢、処方数、患者数など容易に確認することが出来ており、添付文書の記載内容を踏まえて、適応外使用の情報を収集できた。例えばクロピドグレルについては、添付文書には成人用量の記載しかなく、「小児等に対する安全性は確立していない」、「小児等を対象とした臨床試験は行われていない」等、製品によって差があるものの小児に関する情報はなく、小児用剤型もない。しかし、1 歳以上で、全 43 名、189 処方が抽出された。またミダゾラム経静脈投与については小児で 403 症例、4,050 処方が確認されたが、ミダフレッサ®以外の製剤についててんかん重積状態に用いられているかについては、診断名から今後抽出予定である。

このように、処方実態調査には有効であるが、保険病名の終了と疾患の終了の間にタイムラグがある可能性があり、また実際に服用したかの情報は電子カルテから自動的に抽出することはできない。また検査値異常は拾うことが出来るが、より詳細な問診・診察所見は拾うことが出来ないなどの限界もあることが確認された。

ガイドラインに記載がありながら適応外使用されている医薬品について、その使用実態をスクリーニングすることは、今後の適応拡大に向けた情報収集にも活用可能であると考えられた。

しかし、処方実態は調査出来るが、服用したかどうか、またどのように剤型変更にしたかの情報は現時点で集めることが難しく、また保険病名しか追うことが出来ずカルテ上で保険病名が終了となった時期は分かるが、実際の疾病期



問は拾うことが出来なかった。さらに、検査値は収集できるが、問診や診察に基づき記載された症状やその重篤度なども抽出することはできなかった。今後、問診支援システムでコード化された症状名などを重篤度情報と合わせて集めることが出来るようになれば、これら問題も解決することが出来ると考えられる。このように必要なすべての詳細情報の収集はできないため、現時点では適応外使用や安全性調査の詳細については、このシステムで抽出したのちに、各症例の詳細調査が必要であると考えられた。今後、問診や診察所見の入力が標準化されるようになれば、より正確なデータを収集できる可能性がある。

### 3. 臨床評価、副作用評価の検証(小児アレルギー領域)(研究分担者：森田英明)

#### 3-1) 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

##### 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。

国立成育医療研究センターにおける 2018 年の処方実績において抗ヒスタミン薬は、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。

一方、国立成育医療研究センターにおける 2018 年の処方実績において外用ステロイド剤は、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。

適正使用の観点において、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、且つ一人あ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。

今回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、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。

また、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。

### 3-2) 医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品(アレルギー治療薬)の適正使用及び安全対策の評価に関する検討

#### 抗ヒスタミン薬の使用実態及び有害事象

小児DBに蓄積されている処方実績を元にした検討では、第二世代、第三世代の薬剤の処方総数が全体の約76%で、第一世代の薬剤は全体の約24%になることが明らかとなった。その中でも第一世代の処方割合は、総合病院と比較してクリニックにおいて高い傾向が認められた。第一世代の処方数を年齢別に解析した結果、第一世代の処方の大多数は、4歳以下の乳幼児が占めていることが判明した。更に、その傾向はクリニックにおいて顕著で、総合病院では全年齢に満遍なく処方される傾向が認められた。

本検討では、対象薬剤の処方日時から60日以

内に血液検査を行った患者を対象に、処方履歴と検査値異常に関して検討を行った。

その結果、第一世代では約9.7%(10/103)に、第二世代、第三世代では約4.9%(96/1966)に検査値異常を認めることが明らかとなった。一方で、抗ヒスタミン剤の全処方数に比して、検査が行われていた割合は3%であることも明らかとなった。

#### 外用ステロイド剤の使用実態及び有害事象

小児DBに蓄積されている処方実績を元にした検討において、1群、2群の薬剤の処方数は全体の3.9%に留まり、3群および4群の薬剤が85%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(1.5個/人)と3群/4群の薬剤(1.5個/人)と同等であることも明らかとなった。

抗菌薬含有ステロイド剤の処方数は、全体の11%に該当し、その傾向は総合病院(8.2%)よりクリニック(16.2%)でより顕著であった。抗菌薬含有ステロイド剤の処方数は、同クラスの外用ステロイド剤の処方数の約19%(総合病院14%、クリニック30%)に該当することも判明した。

本検討では、対象薬剤の処方日時から60日以内に血液検査を行った患者を対象に、処方履歴と検査値異常に関して検討を行った。

その結果、約24.1%(7/29)に検査値異常を認めることが明らかとなった。一方で、外用ステロイド剤の処方数に比して、検査が行われていた割合は0.1%と極端に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70%以上を占めており、概ね適切に使用されているものと考えられる。選択性が低く副作用の多い第一世代の処方数が、総合病院と比較してクリニックで多い傾向を認めたが、処方されている年齢分布を考慮すると、アレルギー疾患の治療というよりは、むしろ乳幼児期に頻繁に認められる感冒の治療薬として処方されていると考えられる。

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85%を占め、1群/2群の薬剤は処方数が3.9%に留まっていること、一人あたりの処方数も1.5個と少なく、概ね適切に使用されているものと考えられる。抗菌薬含有のステロイド剤の処方数は、外用ステロイド剤処方数全体の約11%、同クラスの外用ステロイド

剤処方数の約 19%と、比較的多いことが明らかとなった。処方数は総合病院と比較して、クリニックに多い傾向があり、クリニックではブドウ球菌感染等の感染症患者が多いことを反映している可能性がある。

有害事象の検討に関しては、抗ヒスタミン薬で 5-10%、外用ステロイド剤で 24%と比較的高い確率で血液検査の異常値を認めることが明らかとなった。一方で、全体の処方数に対する検査数の割合がどちらも低いこと、他処方薬や合併疾患等の複合的な解析ができていないことから一般化できる結果かどうかについては課題が残る。元来アレルギー治療薬は、血液検査の検査値異常を認める頻度が高い薬剤であるとは認識されていないため、血液検査は定期的には行われていない。本検討において対象となった血液検査が遂行された患者は、感染症等の別疾患の際に血液検査を施行されたものと考えられるため、検査異常がアレルギー疾患治療薬に起因するものかどうか判別が困難であると考ええる。有害事象の発現には、処方されている治療薬の種類、組み合わせ、罹患している疾患等、無数の複合的な要因が関与している可能性が高く、人工知能を用いた解析等を応用する必要があると考える。

#### 4. 臨床評価、副作用評価の検証(小児感染症領域)(研究分担者: 森川和彦)

4-1) 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検討

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、医療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考ええる。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言うことも想定される。

次に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・ベタミブ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ーごとに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、セフカペンピボキシルも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。

さらに小児DBに蓄積されている実勢データ(平成28(2016)年4月1日~平成29(2017)年3月31日:1年間)を活用して、前年度に評価した感染症領域で使用される(抗微生物薬)について、使用実態及び有害事象について評価を実施した。調査実施期間中の対象医薬品が投与された全患者数(実患者数)は40,919人、全処方数は196,702件であった。

処方件数は注射では、28,375件のアンピシリン注射を筆頭に、セファゾリンナトリウムが25,782件、バンコマイシン14,309件、セフォタキシム13,597件、ピペラシリン10,394件が多かった。内服薬では、スルファメトキサゾール・トリメトプリム顆粒8,690件、クラリスロマイシンドライシロップ6,626件、エリスロマイシンドライシロップ4,071件、セフジトレン細粒3,691件、アモキシシリン細粒3,502件の順に多かった。

処方人数としては、注射薬では多い順にセファゾリンナトリウム3,552人、アンピシリン2,008人、セフォタキシム1,010人、セフメタゾール519人だった。35医薬品中、1,000名以上の投与は先述の3医薬品(8.6%)、100~1,000名の投与があったのは11医薬品(31%)、10~100名の投与があったのは10医薬品(32%)だった。

内服薬では多い順にクラリスロマイシン6,015人、アモキシシリン4,004人、セフジト

レン 3,734 人、セフカペン 2,533 人だった。37 医薬品中、1,000 名以上の投与は先述を含めて 11 医薬品(30%)、100~1,000 名の投与があったのは 6 医薬品(14%)、10~100 名の投与があったのは 11 医薬品(30%)だった。

#### ・小児適応のない抗菌薬の処方状況

全処方に対して、5%が小児適応のない処方だった。うち、ほとんどがセフェピムであり、全体の 5%を占めた。それ以外の処方数は概ね 0.1%以下だった。

#### ・小児禁忌の抗菌薬の処方状況

オフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシンは、0-17 歳の全処方割合のそれぞれ 0.003%、0.1%、0.03%だった。乳幼児で禁忌薬であるエタンブトールは 0 歳の処方なし、新生児で禁忌薬であるスルファメトキサゾール・トリメトプリムは 0 歳の 2.1%、新生児で禁忌薬のセフトリアキソンは 0 歳での 0.4%だった。

#### ・抗菌薬による有害事象評価

小児 DB を用いて抗菌薬の有害事象を検知できるかを評価するために、処方期間中と処方後 30 日の検査値および病名情報を活用して、その発現率を評価した。発現率は少ない方からセフメタゾールナトリウムキット(4.2%)、セフカペンピポドキシル塩酸塩水和物(4.4%)、エノキサパリンナトリウムキット(5.4%)、セファレキシンカプセル(6.6%)だった。一方で、発現率が高かったものは、アミカシン硫酸塩注射用(82.1%)、メロペネム水和物注射用(80.8%)、テイコプラニン(77.9%)、セフトジジム水和物静注用(73.8%)、アミカシン硫酸塩注射液(73.6%)であった。

小児 DB で収集される検査・処方・注射・病名のデータから抗菌薬の処方データを抽出し、その使用実態を評価できた。昨年度の国立成育医療研究センターの 1 年間の検討では、抗菌薬の処方人数が 10 名以上の医薬品が、注射抗菌薬で 17 医薬品、経口抗菌薬で 24 医薬品だった。今回、小児 DB を活用することで、同じく 1 年間の調査期間で、10 名以上の投与実績がある医薬品は、注射抗菌薬で 24 医薬品、経口抗菌薬で 28 医薬品になった。特に 1,000 例以上のものも注射抗菌薬で 3 医薬品、経口抗菌薬で 11 医薬品あった。昨年度の検討で、最も処方人数の多いもので、1 万人程度、多くが 100 人以上と推定したが、概ねその傾向にあった。このような大きな人数で評価することにより、頻度の高い有害事

象のみならず、1%程度で発生するものについては十分に評価ができる可能性があった。一方で、重篤な稀な副作用は 100 万人に 1 回程度で発生するものであることから、小児 DB を継続的に運用する必要があることあるだろう。

処方実態は病院とクリニックで大きく異なっていた。大きな差異を生んでいるものは、病院でスルファメトキサゾール・トリメトプリムの内服処方が圧倒的に多いこと、診療所で第 3 世代セフェム系抗菌薬の処方が多いことだった。前者は小児 DB の事業へは小児専門医療機関が参画しており、一部、皮膚軟部組織感染症や尿路感染症に対して使用されているが、血液・腫瘍関連の患児が通院し、これらの患者は診療所に通院することは少なく、病院へ継続的に処方されていることに起因していると考えられる。第 3 世代セフェム系抗菌薬は広く国内では利用されてきた経緯があるが、近年では、病院などでの抗菌薬適正利用の推進プログラム(ASP)の一環で、第 3 世代セフェム系抗菌薬の利用に制限をかける医療機関がでてきている。このような影響もあり、病院では処方ができなくなっている一方で、旧来の処方針向を継続している場合には診療所で多くの細菌感染症を疑われる発熱性疾患の患者へ処方されていることが想定される。AMR 活動が盛んになってきており、2018 年から小児抗菌薬適正使用加算が算定されるようになった。今回の調査は、2016 年度を対象としていることから、今後、このような調査を継続し、処方状況の推移を評価することで、その変化を評価することができるだろう。発熱性疾患の受診患者数や疾病構造が病院とクリニックでは異なることから、直接的な比較は困難であるが、医療機関種別間の差異は小さくなる可能性がある。小児 DB を利用することで、保険加算のような政策による効果を評価することもできるかもしれない。

適正使用の観点から小児未承認および小児禁忌の抗菌薬の処方状況の評価したが、処方数は非常に限定的であり、一定程度の適正使用がなされていたものと考えられた。また、処方している場合も、例えばレボフロキサシンは処方の最低年齢が 7 才だったが、それ以外は 10 歳以上で処方され、オフロキサシンも 14 歳以上で処方されているなど、年齢を加味した処方がなされており、これらの抗菌薬の仕様は、現場レベルで患者状態や背景を加味して処方されていた可能性

があった。

病名を用いた有害事象の発現率の評価では、添付文書に記載された有害事象に近い頻度だった。これは処置を要するなど、臨床的に意味のあるものが記載されている可能性が高い。そのため、副作用に近い頻度になっていた可能性がある。一方で、疑い病名の取り扱いのエラーがある可能性、対応を要さないような場合など、病名としての記録がなく、過小評価をしていた可能性がある。

また、今回の調査は、実臨床データを用いた評価であることから、真の実態を評価していた可能性もありうる。治験をはじめとする臨床試験では、対象集団を洗練しており、重症例や様々な合併症を有するものは除外されている。そのため、重症症例等のエビデンスは欠けているのが実態である。リアルワールドで発生したデータであることから、この結果は一定程度、様々な限界を認識した上で活用していくことも重要だろう。

特に小児禁忌や小児適応のない医薬品については、初めて一定程度の安全性情報を与えることができた。上記のような交絡を排除するための対応をすることで、リアルワールドデータとして、臨床現場で使用された貴重なエビデンスを収集することで、将来の医薬品開発へつなげる端緒にできる可能性がある。多くの小児での使用経験がないといった添付文書の記載に、エビデンスを与えることで、ただ使えない、ということから、一定程度のエビデンスのもとで、子どもたちと小児医療従事者が守られる環境が構築されることが期待される。

## 5. 医薬品情報、臨床薬学的見地からの検討及び添付文書情報の精査(研究分担者:石川洋一)

### 5-1) 医薬品情報、臨床薬学的見地からの検討

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、相互作用の発現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。

### 5-2) 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られる。

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られる。

### 5-3) 小児汎用薬の適応外使用実態調査から見た小児 DB 使用実態データの有用性の検討

小児 DB を用いて研究方法の要領に従って抽

出を実施した。

調査実施期間中の対象医薬品が投与された全患者数（実患者数）は 107,143 人、全処方数は 338,928 件であった。処方された医薬品のうち内服薬は漢方薬 2 品目を含む 49 品目、外用薬はステロイド含有軟膏 6 品目を含む 22 品目であった。

その医薬品のうち、内服薬で小児に係る記載のある医薬品数は 6 品目、小児に係る記載のない医薬品数（適応外使用医薬品）は 43 品目、また外用薬で小児に係る記載のある医薬品数は 3 品目、小児に係る記載のない医薬品数（適応外使用医薬品）は 19 品目であった。

内服薬で処方数が多かったのは、酪酸菌製剤等の整腸剤を除くと、スピロラクトン（18,689 件）スルファメトキサゾール・トリメトプリム（16,949 件）、フェノバル（10,985 件）、フロセミド（10,944 件）等の件数が多く、患者数から見ると、スピロラクトン（2,110 名）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（1,867 名）、ラメルテオン（1,686 名）、フェノバル（1,449 名）等、小児への安全使用が明確とは言えない医薬品が多用されていた。

外用薬で処方数が多かったのは、浣腸等を除くと、酪酸ヒドロコルチゾン外用薬（17,439 件）、吉草酸ベタメタゾン外用薬（15,853 件）等の件数多く、患者数から見ても、酪酸ヒドロコルチゾン外用薬（8,867 件）、吉草酸ベタメタゾン外用薬（6,899 件）等、小児への用法、有害事象の発生率等が明確とは言えない医薬品が多用されていた。

適応外使用を含む小児の外用薬の使用における有害事象の報告は、あまり多くを目にすることが無く、今回添付文書に小児に係る記載のない医薬品が多用されていることが数値的に認識することができた。

本研究において、小児期の医薬品情報について臨床薬学的見地からも国内の添付文書が小児期の薬物療法に係る情報が不足していることを検証した。今後添付文書の整備が重要であることは当然だが、並行して小児薬物療法の臨床情報をオンタイムで提供・評価するシステムの必要性を強く認識すべきである。

小児科領域の適応外使用数の多さは過去から問題として報告されているが、統計的に有用なレベルで複数施設のデータを用いて適応外使用の「患者数」や「処方数」を把握できるシステム

は今までに無く、このような実勢のデータを活用して小児の安全を守れるようになることは理想である。

小児 DB から得た有害事象等の情報を、AI 技術によって添付文書上の成人の有害事象と類似の兆候はあるか、類似した医薬品に同様な有害事象があるかなどを瞬時に探索できればその後の対応に向け、また将来に向けた情報活動のためにも大変有用である。

報告データが単純に特定の商品名の医薬品の場合、現場の医師や薬剤師、医薬品情報担当者の検索方法の良し悪しによって調査対象の評価に近づくこともできない場合も生じ、また個別の医薬品を順番に検索していくのは明らかに効率的でなく、AI により、関連の医薬品、関連の有害事象を一斉に調査する方法の方が、小児の迅速な安全確保につながるものと考えられる。

## 6. データ解析、小児医療情報データベースとの連携の検討（研究分担者：加藤省吾他）

6-1) 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 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。

6-2) 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

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。

< 小児医療情報収集システムウェブサイト <https://pharma-net.ncchd.go.jp/> >

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などを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.人工知能開発、言語処理開発(分担研究者:荒牧英治他)

### 7-1)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

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「・・・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。

### 7-2)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

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られる。

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。

### 7-3) 小児 AI 開発に向けた小児版医薬品辞書の整備に関する検討

小児領域で使用実態のある医薬品の一般名を「百薬辞書」で検索した結果、3,682 語の出現形が一致(部分一致も含む)した。この結果である「百薬辞書：小児版」に対し、検索に用いた一般名をフラグとして付与した。また、研究室で収集した電子カルテにおける頻度をもとに「高」「中」「低」「レア」「出現なし」の頻度レベルも付与した。

次に、各医薬品にどれくらい表現のバリエーションがあるかをまとめた。レボフロキサシン、モンテルカストナトリウム、オロパタジン塩酸塩の 3 つについては、一般名に対応する表現数が 100 を超えており、50 を超えるものも 14 存在した。例えば、レボフロキサシンの出現形としては、「レボフロキサシン」「Lev」「LVFX」(頻度レベル：高)、「クラビット」(頻度レベル：中)、「Levo」(頻度レベル：低)、「レボフルロキサシン」「レボフラキサシン」(頻度レベル：レア)などがあった。モンテルカストナトリウムの出現形としては、「モンテルカスト」(頻度レベル：中)、「モンテカルスト」(頻度レベル：低)、「キプレス」(頻度レベル：レア)などがあった。オロパタジン塩酸塩の出現形としては、「オロパタジン」(頻度レベル：低)、「アレロック」(頻度レベル：レア)などがあった。一方、一般名に対応する表現数が 1 のものは、エノキサシン、セ

フォペラゾン、リボスタマイシン」の 3 つのみであった。

全医薬品の表現数の平均は 24.04、分散は 22.94 であった。カテゴリ別の結果では、外用剤を除く抗生物質(抗菌剤)の表現数の平均と分散はそれぞれ 20.85 と 19.90、アレルギー薬(内服、注射)の表現数の平均と分散はそれぞれ 36.55 と 30.75、アレルギー薬(外用)の表現数の平均と分散はそれぞれ 18.7 と 13.19 であった。

医薬品使用実態調査の結果をもとに「百薬辞書」から抽出した「百薬辞書：小児版」を調査したところ、小児領域で使用実態のある医薬品には様々な表現が対応することが明らかになった。「百薬辞書：小児版」で医療の現場で実際に用いられる医薬品表現を一般名に変換することで、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効率的に取得・集約が可能になると期待される。

## 8 . 統計解析(機械学習的解析手法の検討)(研究分担者：井上永介)

### 8-1) 小児医療分野における機械学習的解析手法の調査

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。

## 8-2) 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

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)、機械学習の手法の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。

## 8-3) 実臨床下における人工知能の性能を評価するための研究に関する検討

Pubmed 文献検索により、令和元年度末の時点で公表されたシステマティックレビューが存在した(Nagendran et al., BMJ 2020)。本論文の主旨は医療画像に基づく診断能力を、医師とAIで比較した文献のシステマティックレビューであり、実際の臨床現場での比較を行っているかも確認されていた。よって、本論文を中心に検討を進めた。

本論文の結果概要を記す。期間は2010年から2019年までで、データベースとしてEmbase、Cochrane、WHO trial registryを利用していた。代表的なAIアルゴリズムである深層学習を利用した画像診断の臨床試験が検索されていた。検索の結果、ランダム化比較試験は10件、うち8件は現在進行中であった。非ランダム化比較試験は81件、うち6件(7%)のみ実際の臨床現場での評価であった。なお、61件(75%)が医師とAIの診断性能は同等であると結論していた。加えて、58件(72%)はバイアスが大きいと判断され、解釈に注意が必要との結果であった。報告の標準形式が利用されていない実態が明白であった。

システマティックレビューにより、医療AIの臨床試験の最新動向を報告した論文(Nagendran et al., BMJ 2020)によると、深層学習分野のランダム化比較試験はわずか10件であった。これだけ深層学習が注目されている中で、エビデンスレベルが高いランダム化比較試験の実施数がわずか10件という状況は、何か難しい状況があることを伺わせる。実臨床現場での評価が行われているものが10%に満たないことから同じことが言える。加えて、報告された論文のバイアスが大きく、解釈に注意が必要なことも問題である。つまり、AIを実臨床下で評価しようとした研究は少なく、かつ質も低いと言える。

このような状況下でAIの医学研究を進めるためには、AI構築を進める研究者と臨床試験を進める研究者の両者が共に研究できる環境を整

備し、かつ臨床試験専門家から見て効率のよい研究を推進すべきである。法律などの規制は守るべき要件の最低ラインであり、ここをおろそかにして発展は望めない。また、必ずランダム化比較試験が必要な分野はそう多くないことから、まずは効率を考えて観察研究を中心に進めるのが良いだろう。

## E. 結論

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。

なお、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。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とが必要である。

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がることを期待できる。

また、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を期待できる。

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られる。

小児 DB の迅速な抽出・解析のための機能強化として蓄積データの圧縮やマスターデータ管理プロセスの評価並びにデータラングリング(加工/整形)作業を実践し、整理できたことでより迅速なデータ抽出が可能となってきている。これにより他システムと小児 DB データの連携も容易になると考える。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(リスク評価)を判定するため、昨年度に整備した有害事象等検出 UI システムについても、小児 DB との連携(本番環境へのリリース)の仕様を確定させた。ただし、このシステム連携の評価については、COVID-19 の影響もあり実現には至っていない。

一方、小児 DB に蓄積されている実勢データを基に様々な側面からの検証が実現できた。その結果、小児 DB にて小児での使用実態については、把握できることが可能であることが実証された。ただし、現時点ではより詳細な情報(患者背景(状態)や合併症の重症度など)が得られないことから直ちに小児 DB で個別の有害事象評価を実施するのは困難であると考えられる。今後も小児 DB に蓄積されているデータの検証と多くの抽出・解析を実施していくことで、さらに改修・検証すべき事項について課題を抽出する。これにより、より強固な小児領域における安全対策、適正使用推進に資することが可能な医療情報データベースが整備できると確信している。さらに言語処理技術も活用した表記ゆれや曖昧性を解消するための「正規化」技術との連携、そして AI 技術を取り入れることで、小児での「個別」評価(危険予測)にも利用できると考える。

ただし、「AI 技術」と言っても必ずしも万能ではなく、かつ臨床現場に活用できる AI 機能、かつ医療情報データベースのどの部分で AI を活用していくかについては今後の技術進歩も踏まえて、慎重に検討していくべきであると考え。

## F . 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: 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
- 3) 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.
- 4) Kobari S, Kusakabe T, Momota M, Shibahara T, Hayashi T, Ozasa K, Morita H, Matsumoto K, Saito H, Ito S, Kuroda E, Ishii K. IL-33 is essential for adjuvant effect of hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin on the protective intranasal influenza vaccination. *Frontier Immunol.* 2020;11:360.
- 5) Orimo K, Saito H, Matsumoto K, Morita H. Innate lymphoid cells in the airways: Their functions and regulators. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020;12:381-398.
- 6) Sugita K, Altunbulakli C, Morita H, Sugita A, Kubo T, Kimura R, Goto H, Yamamoto O, Rückert B, Akdis M, Akdis CA. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13. *Allergy.* 2019;74:2534-2537.

### 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.
- 4) Morita H, Matsumoto K. Role of innate immunity in the development of allergic diseases  
The 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology, 2019 年 12 月 11 日

## G . 知的財産権の出願・登録状況

### 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