

厚生労働科学研究費補助金
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
(H29 - ICT - 一般 - 006)

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 栗山 猛

平成 30 (2018) 年 5 月

目 次

・ 総括研究報告書	
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	
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）	-----1
（資料）（調達仕様書）添付文書 検索・抽出システム	
・ 分担研究報告書	
1．小児科学及び小児臨床薬理学の視点からの検討	
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）	-----18
2．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	
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・感染研究部室長）	-----20
3．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	
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）	-----23
4．医薬品情報、臨床薬学的見地からの検討	
石川 洋一（国立成育医療研究センター薬剤部長（現 明治薬科大学薬学教育研究センター教授））	-----28
5．小児医療情報収集システムと AI 連携との可能性に関する検討	
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）	-----31
6．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	
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認准教授）	-----35
7．小児医療分野における機械学習的解析手法の調査	
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）	-----42
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	
	-----44

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。

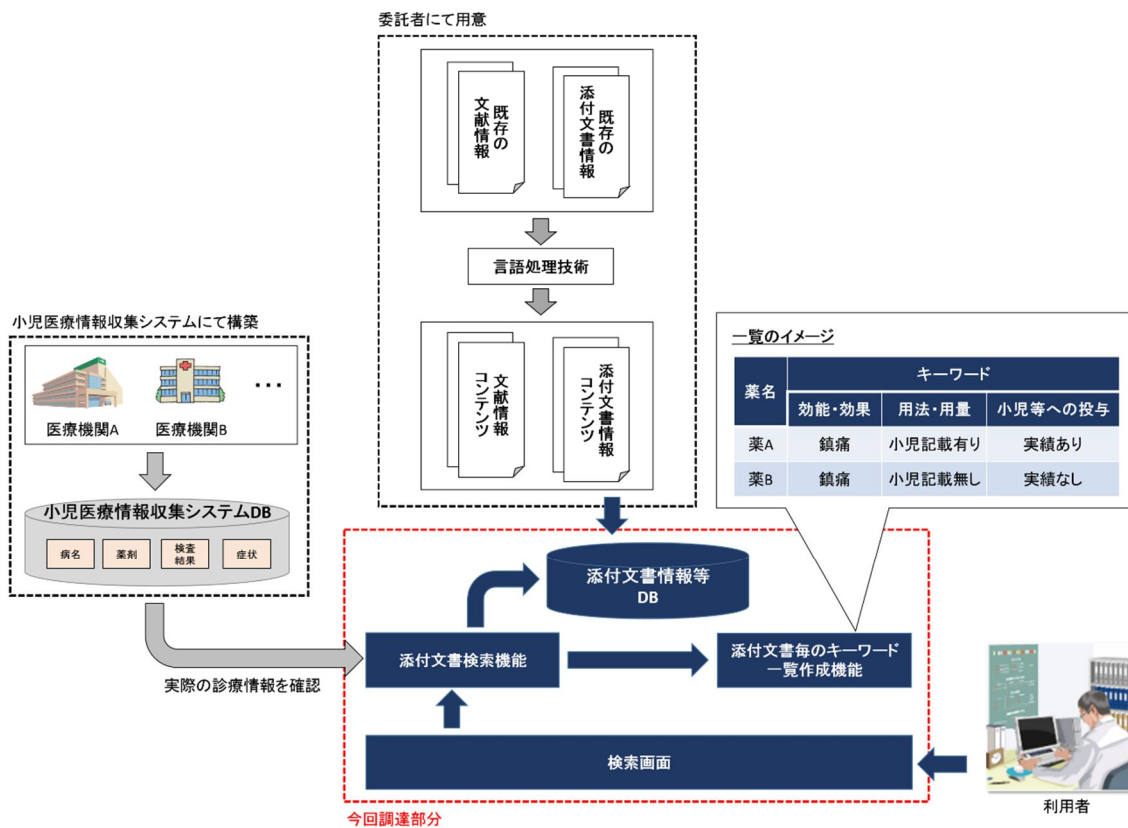
このため、当該情報を横断的に検索・抽出することが可能となるシステムを開発し、医療情報データベースから得られたシグナルについて、類薬も含めた対象薬剤における検証が可能となる環境を整備する。また、その他文献情報等についても本システムに取り込み医療情報データベースと連携させ、早期に有害事象の検出や既知の副作用との頻度や程度を自動的に判別・抽出する基盤を整備していくことは、小児領域における安全対策推進、公衆衛生上の観点からも必要不可欠である。

・ 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

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
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

研究要旨

平成 29 年度の成果としては、既存の添付文書情報の入手と記載内容・表現パターンの精査が行われ、検索・抽出する作業が開始された。添付文書記載の表記ゆれに対する対応は、人による作業は必要としてもそれを最低限にするためにどのような手順を踏まればよいか、また精度をどう維持するかの手順の検討が必要となる。また検索システムについては、技術者と現場の医師・薬剤師の細やかな連携がないと現場での活用に支障をきたす可能性があり、更なる連携が必要であり、次年度の検討課題としたい。

平成 30 年度はいくつかの具体的事例を用いて小児医療情報データベースとの試行的稼働が開始されるが、その医学的、小児臨床薬理的な評価を進めると共に、「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」の体制を活用し、小児科領域において、適応外使用・適正使用の問題が大きいと考えられる医薬品についても、使用実態の把握、副作用情報の把握と特に適応外使用に関する情報収集が行えるよう、具体的方法について検討を進める。

A．研究目的

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の分析・評価の手法を開発する。この作業の中の特に以下を担当する。

小児臨床評価

小児臨床薬理的見地からの検討

副作用評価の検証

B．研究方法

平成 29 年度は既存の添付文書情報の入手、記載精査が行われ、検索システムの整備が開始されたが、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アドバイス

を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、患者情報を取り扱っておらず既存の添付文書情報の検索であるため、特に倫理面への配慮は必要としなかった。今後、小児医療情報収集システムから得られるデータ（小児の医薬品使用データ）とリンクした作業を行う場合には関連法規に則り個人情報保護に留意する。

C．研究結果

平成 29 年 8 月 23 日及び平成 30 年 3 月 1 日に開催された全体班会議での検討を中心に、研究内容・方針についてのアドバイスを行った。厚生労働科学研究「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及び対策に関する研究」（主任研究者：香川医科大学小児科 大西鐘壽教授、研究分担者：香川医科大学医学部附属病院薬剤部 森田修之教授）において平成 10-12 年度に、5 医療機関における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マニュアル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、小児医療情報収集システム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。この点について班員と共通認識を有していることを確認した。

平成 29 年度の成果としては、既存の添付文書情報の入手と記載内容・表現パターンの精査が行われ、検索・抽出する作業が開始された。

添付文書記載の表記ゆれに対する対応は、人による作業は必要としてもそれを最低限にするためにどのような手順を踏まえればよいか、また精度をどう維持するかの手順の検討が必要となる。また検索システムについては、技術者と現場の医師・薬剤師の細やかな連携がないと現場での活用に支障をきたす可能性があり、更なる連携が必要であり、平成 30 年度の検討課題としたい。

私が研究代表者を努める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」は、「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及び対策に関する研究」研究班の流れを汲む日本小児科学会関連分科会の薬事担当委員も参加した、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る。この研究班の先生方から提示された適応外使用・適正使用の問題が大きい医薬品についても、添付文書情報検索システムと、小児医療情報収集システムの連携による使用実態の把握、副作用情報の把握と特に適応外使用に関する情報収集が行えるよう、平成 30 年度はその具体的方法について検討することとした。

D．考察

添付文書間でも記載が必ずしも統一されておらず、また文献でも一定のコード化ができる様な文言の統一がなされていないのが大きな課題であることが、改めて明確となった。その AI 技術による解決がどこまで進むかが鍵であろう。

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素晴らしい。そのためには、作業手順は明確にしておく(確認する人によって評価が異なっては経時的な評価は不可能)必要があり、研究終了までの課題として提案する。

平成 30 年度は、小児医療情報データベースの試行的稼働が開始される。その内容を踏まえて、本格稼働に向けた検討を進めて行きたい。

E．結論

平成 29 年度の成果としては、既存の添付文書情報の入手と記載内容・表現パターンの精査が行われ、検索・抽出する作業が開始された次年度はいくつかの具体的事例を用いて小児医療情報データベースとの試行的稼働が開始される。技術者と現場の医師・薬剤師の細やかな連携を進めていく。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表
該当なし
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

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

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
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 室長

研究要旨

小児領域で使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・用量が明記されていないものが全体 60-70%を占めており、適応が取得されていない薬剤を投与せざるを得ないことが多い。また、同系統の薬剤でも小児適応が取得された比較的新しい薬剤ではなく、古くから使用されている小児適応が取得されていない薬剤が使用され続けている例も多い。そこで本研究では、小児科医の視点に立ち、実際の臨床現場で遭遇する医薬品使用に関する問題を解決するための基盤を構築することを目的とする。初年度である本年度は、本研究で対象とする疾患、医薬品、評価項目を検討した。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。

A．研究目的

小児領域で使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・用量が明記されていないものが全体の 60-70%を占めており、適応が取得されていない薬剤を投与せざるを得ないことが多い。また、同系統の薬剤でも小児適応が取得された比較的新しい薬剤ではなく、古くから使用されている小児適応が取得されていない薬剤が使用され続けている例も多い。そこで本研究では、小児科医の視点に立ち、実際の臨床現場で遭遇する医薬品使用に関する問題を解決するための基盤を構築することを目的とする。

B．研究方法

小児医療情報データベース等で収集される医療情報等を、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(以下、本システム)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、安全性を評価する。本年度は、下記の3点について検討を行った。

1. 対象とする疾患
2. 対象とする医薬品
3. 評価項目

(倫理面への配慮)

本研究で使用する小児医療情報データベースでは、個人情報及び診療から得られる情報が匿名加工情報として蓄積されている。研究対象者に対する同意については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し適切に行う。なお、本年度の研究では患者情報を取り扱っていないことから特に配慮は必要としなかった。

C．研究結果

1. 対象とする疾患

小児において比較的高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。

2. 対象とする医薬品

- 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。

- 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。

- 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。

3. 評価項目

医薬品使用の評価

- 使用薬剤名
- 使用量
- 使用期間

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

D . 考察

人工知能技術及び言語処理技術を用いたシステムで、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。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医療情報データベース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る。

E . 結論

本研究で評価する、対象疾患、対象医薬品、評価項目の選定を行った。医薬品使用状況を定量化する方法、臨床症状を主体とする有害事象の

検出方法等の課題が見つかった。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表
該当なし
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

< 本研究の参考となる研究発表等 >

1. 論文発表
 - 1) Tamari M, Orimo K, Motomura K, Arae K, Matsuda A, Nakae S, Saito H, **Morita H**, Matsumoto K. The optimal age for epicutaneous sensitization following tape-stripping in BALB/c mice. *Allergol Int. 2018 in press. doi: 10.1016/j.alit.2018.01.003.*
 - 2) Takeda T, **Morita H**, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Recent advances in understanding the roles of blood platelets in the pathogenesis of allergic inflammation and bronchial asthma. *Allergol Int. 2017 in press. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.008.*
 - 3) Suto H, Nambu A, **Morita H**, Yamaguchi S, Numata T, Yoshizaki T, Shimura E, Arae K, Asada Y, Motomura K, Kaneko M, Abe T, Matsuda A, Iwakura Y, Okumura K, Saito H, Matsumoto K, Sudo K, Nakae S. IL-25 enhances Th17 cell-mediated contact dermatitis by promoting IL-1 β production by dermal dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol 2018 in press. doi:*

10.1016/j.jaci.2017.12.1007.

- 4) Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, Bernink JHJ, Breynaert C, Creyns B, Diamant Z, Fokkens WJ, Gevaert P, Hellings P, Hendriks RW, Klimek L, Mjösberg J, **Morita H**, Ogg G, O'Mahony L, Schwarze J, Seys SF, Shamji MH, Bal SM. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: clinical implications. *Allergy 2017 in press*. doi: 10.1111/all.13340.
 - 5) Trabanelli S, Chevalier MF, Martinez-Usatorre A, Gomez-Cadena A, Salome B, Lecciso M, Salvestrini V, Verdeil G, Racle J, Papayannidis C, **Morita H**, Pizzitola I, Grandclement C, Bohner P, Bruni E, Girotra M, Pallavi R, Falvo P, Leibundgut EO, Baerlocher GM, Carlo-Stella C, Taurino D, Santoro A, Spinelli O, Rambaldi A, Giarin E, Basso G, Tresoldi C, Ciceri F, Gfeller D, Akdis CA, Mazzarella L, Minucci S, Pelicci PG, Marcenaro E, McKenzie ANJ, Vanhecke D, Coukos G, Mavillio D, Curti A, Derre L, Jandus C. Tumour-derived PGD2 and NKp30-B7H6 engagement drives an immunosuppressive ILC2-MDSC axis. *Nat Commun*. 2017;8:593.
 - 6) **Morita H**, Suzuki H, Orihara K, Motomura K, Matsuda A, Ohya Y, Saito H, Nomura I, Matsumoto K. Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathological features. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1718-1721.e6.
 - 7) Motomura K, Okada N, **Morita H**, Hara M, Tamari M, Orimo K, Matsuda G, Imadome KI, Matsuda A, Nagamatsu T, Fujieda M, Sago H, Saito H, Matsumoto K. A Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK) inhibitor, Y-27632, enhances adhesion, viability and differentiation of human term placenta-derived trophoblasts in vitro. *PLoS One* 2017;12:e0177994.
2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
 - 1) Morita H. Role of ILC during tolerance induction. American Academy of Allergy and Immunology/World Allergy Organization Joint Congress 2018, Symposium: Cellular Players of Immune Tolerance. 4.3.2018, Orlando, U.S.A.
 - 2) Morita H. Roles of ILCs in allergy and asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2017, Plenary Symposium. 20.6.2017, Helsinki, Finland.
 - 3) Morita H. Roles of innate lymphoid cells in allergic disease. Annual Congress of Korea Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Symposium. 8.4.2017, Seoul, Korea.
 - 4) 自然リンパ球とアレルギー、森田英明、第66回日本アレルギー学会学術大会、WAO-JSAシンポジウム、2017年6月16日、東京
 - 5) 病態とバイオマーカー、森田英明、正田哲雄、野村伊知郎、松本健治、第66回日本アレルギー学会学術大会、シンポジウム3、2017年6月16日、東京

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

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
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

研究要旨

【目的】小児臨床評価では、医薬品の適正使用について、文献的考察を行い、小児医療情報収集システム（以下、「小児 DB」という）による効果について検討した。小児 DB の医療情報データベース内に収集されている医療情報を用いた場合に小児感染症領域で使用されている医薬品について評価可能な有害事象の抽出を行った。

【方法】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した。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について、評価を行った。小児 DB による評価可能な有害事象の範囲について検討した。

【結果】医薬品の適正使用、および、抗微生物薬適正使用の定義を確認した。添付文書上記載される副作用は、一薬種あたり平均 78.8 項目の副作用の記載があった。「頻度不明」は副作用のうち計 56.4% だった。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。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。

【結論】医療情報データベースで収集される医療情報等により、処方、病名、および、特に検査結果から抗微生物薬の有害事象の評価を行える可能性がある。抗微生物薬の添付文書の副作用の項において、それぞれの有害事象の頻度不明のものが多いが、小児 DB によりそれぞれの有害事象の発生頻度や重篤度が把握されることが期待される。

今後は、医療情報データベースと AI を用いた検索により、抗微生物薬使用時の有害事象の実態が評価できるか、小児 DB の利用可能性を検証していく。その上で、抗微生物薬の有害事象の発現状況について検討を行っていく。

A．研究目的

医療情報データベースで収集される医療情報等の安全性評価のための利活用に当たり、小児臨床評価、副作用評価の検証、小児医療情報データベース連携の検討についての分担課題について報告する。

小児臨床評価では、医薬品の適正使用について、文献的考察を行い、小児 DB による効果について検討した。

・ 小児 DB の医療情報データベース内に収集されている医療情報を用いた場合に小児感染症領域で使用されている医薬品について評価可能な有害事象の抽出を行った。

B．研究方法

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した。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。

表 1 評価した抗微生物薬 一覧

分類	一般名
ペニシリン系	アンピシリン
	アンピシリン・スルバクタム
	ピペラシリン・タゾバクタム
セフェム系	セファゾリン
	セフォチアム

	セフトキシム
	セフェピム
カルバペネム系	メロペネム
リンコマイシン系	クリンダマイシン
アミノグリコシド	ゲンタマイシン
アミノグリコシド	アミカシン
テトラサイクリン	ミノサイクリン
オキサゾリジノン	リネゾリド
グリコペプチド系	バンコマイシン
ニューキノロン系	シプロフロキサシン
ニューキノロン系	レボフロキサシン
ST 合剤	スルファメトキサゾール・トリメトプリム
ピリエンマクロライド	アンホテリシン B リポゾーマル
アゾール系	ボリコナゾール
アゾール系	フルコナゾール
キャンディン系	ミカファンギン
抗ウイルス薬	アシクロビル
	ガンシクロビル
	ホスカルネット

・ 抗微生物薬の添付文書上の副作用について、評価を行った。対象とする抗微生物薬は表 1 に提示した。各医薬品の添付文書に記載されている有害事象およ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。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。重大な副作用はその内容及び発生頻度について評価した。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。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。

(倫理面への配慮)

本研究を実施するにあたり、研究分担者は、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。

なお、平成 29 年度の本分担研究においては、人由来の情報・試料の利用はないことから特に倫理面への配慮は必要としなかった。今後、小児 DB から得られるデータ(小児の医薬品使用データ)とリンクした作業を行う場合には関連法規に則り個人情報保護に留意する。

C. 研究結果

医薬品の適正使用について

・ 医薬品の適正使用の定義¹⁾

的確な診断に基づき、患者の症候にかなった最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、ついで患者に薬剤についての説明が十分理解され、正確に使用された後、その効果や副作用が評価され、処方にフィードバックされるという一連のサイクルの実現である。

・ 抗微生物薬適正使用の定義²⁾

抗微生物薬適正使用とは、文字通り抗微生物薬を適正に使用するための取組(介入)に係る全般的な概念

抗微生物薬適正使用では、主に抗微生物薬使用の適応を判断し、治療選択、使用量、使用期間などを明確に評価して、抗微生物薬が投与される患者のアウトカムを改善し、有害事象を最小限にすることを主目的とする。

不必要使用：抗微生物薬が必要でない病態において抗微生物薬が使用されている状態

不適切使用：抗微生物薬が投与されるべき病態であるが、その状況における抗微生物薬の選択、使用量、使用期間が標準的な治療から逸脱した状態

抗微生物薬の有害事象評価

・ 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。多くの医薬品で重大な有害事象として記載されているもののうち、血球異常の中で、スルファメトキサゾール・トリメトプリムの巨赤芽球性貧

血やリネゾリドの可逆性血球異常が特徴的な有害事象として記載されていた。

単一の抗微生物薬でのみ記載のあるとしては、ポリコナゾールのギラン・バレー症候群・発熱、シプロフロキサシンのアキレス腱炎・腱断裂、スルファメトキサゾール・トリメトプリムのメトグロビン血症・末梢神経障害・HUS/TTP・無菌性髄膜炎、アンホテリシン B リポゾーマルの投与時間反応・肺炎・肺水腫、ホスカルネットの麻痺性イレウス、リネゾリドの視神経炎などが挙げられた。

複数の医薬品でも同一薬種の有害事象として特徴的なものとして、ニューキノロン系抗菌薬の医薬品での重症筋無力症の悪化が挙げられた。

そのほか、特徴的な有害事象としては、アミノグリコシド系抗菌薬およびグリコペプチド系抗菌薬で認められる第 8 脳神経障害、ニューキノロン系抗菌薬、リンコマイシン系抗菌薬アゾール系抗真菌薬で認められる心電図異常・不整脈が挙げられた。

・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%、計 56.4%だった。

表 2 重大な副作用と抗微生物薬

有害事象名	医薬品数
アナフィラキシー・ショック	22
血球異常	21
急性腎障害・腎不全	20
肝機能障害	19
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	19
偽膜性大腸炎・大腸炎	17

間質性肺炎	16
黄疸	13
けいれん	11
PIE 症候群・好酸球性肺炎	10
横紋筋融解症	7
間質性腎炎	7
不整脈・心電図異常	6
薬剤性過敏症症候群	6
血管炎	6
精神症状	5
発疹	5
低血糖	4
第 8 脳神経障害	3
心不全	3

・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。

D . 考察

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、MR 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、が指摘さ

れている。²⁾

抗微生物薬に対する耐性菌は国際的な公衆衛生にとって重大な脅威として考えられるようになってきた。多剤耐性菌に対する抗菌薬の選択肢は減少してきており、新たな抗微生物薬の開発も減少してきている。³⁾抗微生物薬を適正に使用しなければ、将来的に感染症を治療する際に有効な抗菌薬が存在しないという事態になることが憂慮されている。今の段階で限りある資源である抗菌薬を適正に使用することで上記の事態を回避することが重要であり、薬剤耐性(Antimicrobial Resistance: AMR)対策として抗微生物薬の適正使用が必要である。⁴⁾

ヒト、動物といった垣根を超えた世界規模での取組(ワンヘルス・アプローチ)が必要であるという認識が共有されるようになり、世界保健機関(WHO)は、2011年、世界保健デーで薬剤耐性を取り上げ、2015年5月の世界保健総会では、「薬剤耐性(AMR)に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、それを受けて日本でも2016年4月に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランを策定された。⁵⁾抗微生物薬の適正使用は、薬剤耐性対策として、日頃の臨床の現場で医療従事者及び患者を含む医療に関わる全ての者が対応すべき最重要の分野の一つとしている。⁴⁾

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されている。²⁾「医薬品の適正使用」のサイクルには、「的確な診断、最適の薬剤・剤形、適切な用法・用量」「調剤」「薬剤の説明を十分に理解」「正確に使用」「効果や副作用を評価」「フィードバック」という6つのステップがあるとされる。⁶⁾本研究では、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られる。

一方、添付文書の記載が適正使用としての「適切な用法・用量」に当たるかについては議論のあるところである。抗微生物薬の薬効は、原因微生物、臓器、そして抗微生物薬の薬物動態学/薬力学(PK/PD: Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics)により決まる。

原因微生物や感染臓器という面では、適応症が足りていないことが多く見受けられる。たとえば、メトロニダゾールはたとえばクロストリジウム腸炎・偽膜性腸炎(抗菌薬関連腸炎)のよい適応であるが、薬事承認が得られた適応症はトリコモナス膣炎と細菌性膣症のみであった(現在では改訂)⁷⁾。

抗微生物薬のPK/PDパラメタとして、細菌の増殖を阻止する抗菌薬の必要最小濃度である最小発育阻止濃度(Minimum Inhibitory Concentration: MIC)、定常状態の総AUC値(血中濃度曲線下面積)をMICで割った値であるAUC/MIC、最高血中濃度(C_{max}, Peak MIC)をMICで割った値であるC_{max}/MIC、薬剤濃度がMICを超える持続時間を示すTime above MIC: TAM、MIC以下の濃度になっても殺菌効果が持続するPost-antibiotic effect(PAE)が挙げられる。抗微生物薬の薬効は以下の3種に分類される: 濃度依存性、

時間依存性・PAE(-)、時間依存性・PAE(+)

濃度依存性の抗微生物薬はAUC/MICまたはC_{max}/MICが重要であり、投与回数を減らし最高血中濃度を高める必要がある。このカテゴリにはキノロン系、アミノグリコシド系、キャンディン系などの抗微生物薬が該当する。時間依存性・PAE(-)の抗微生物薬はTAMが重要であり、MICを超えるように分割投与を行う必要がある。このカテゴリにはペニシリン系、セフェム系、モノバクタム系、カルバペネム系などの抗微生物薬が該当する。時間依存性・PAE(+)⁸⁾の抗微生物薬はAUC/MICが重要であり、一日投与量を増やす必要がある。このカテゴリにはバンコマイシン、リネゾリド、アゾール系の抗微生物薬が該当する。⁸⁾日本の添付文書の用法・用量では、諸外国と比して非常に投与量が少なかったり、一日投与回数がこれらのPK/PDを考慮したときにそぐわないものだったりしている。投与期間についての

記載についても、アジスロマイシンの適応症である肺炎については3日間と記載されていたが、レジオネラ肺炎ではより長期の治療を要するなど、適切でないものもあり、現在では改訂されている⁹⁾。さらに、一部の医薬品は小児患者のみが禁忌とされていることがある。シプロフロキサシンは、全世界で古くから小児に対して使用されてきたニューキノロン系抗微生物薬であるが、小児患者への投与は禁忌とされている¹⁰⁾。

臨床現場での用法・用量を定めているものが添付文書のほかに社会保険診療報酬支払基金が用法・用量が保険償還の審査基準を定めている。添付文書との間に齟齬がある場合に、そのいずれが適正とされるかの判断は難しい。

7-8割の医薬品が小児に対する用法・用量が定められておらず、適応外使用を余儀なくされているが¹⁰⁾、小児科医が安心をして適正とされる処方行動がとれるような情報提供が求められる。そのためには、医薬品の使用実態や有効性・安全性の情報収集と解析結果や適正使用の情報提供がされることが望ましい。さらには、システムによる診療支援が臨床現場の診療をより効果・効率的にするものと考えられる。

小児DBに収集されているデータのうち、添付文書上記載されている有害事象に関連する項目は検査結果が利活用可能であると考えられる。今回、有害事象項目の中で、約23%が収集可能であることが分かった。抗微生物薬の代謝は腎排泄型・肝代謝型のいずれかで主になされるが、場合によっては腎機能障害や肝機能障害を引き起こす。一部の抗微生物薬では、骨髄抑制を引き起こすことで貧血や血小板減少、白血球減少を引き起こす。これらの有害事象は血液検査値によって定義されるため、小児DBによりとらえることが可能である。822項目の頻度不明の有害事象についても、今後、当該システムが機能することにより、少なくとも18%の項目がリアルワールドデータから実際の有害事象の発生頻度を評価することが可能であろう。予期しない有害事象が多発する場合には、システム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。

E．結論

医療情報データベースで収集される医療情報等により、処方、病名、および、特に検査結果から抗微生物薬の有害事象の評価を行える可能性がある。抗微生物薬の添付文書の副作用の項において、それぞれの有害事象の頻度不明のものが多いが、小児DBによりそれぞれの有害事象の発生頻度や重篤度が把握されることが期待される。

今後は、医療情報データベースとAIを用いた検索により、抗微生物薬使用時の有害事象の実態が評価できるか、小児DBの利用可能性を検証していく。その上で、抗微生物薬の有害事象の発現状況について検討を行っていく。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H．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

<参考文献>

- 1) 厚生省薬務局: 21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会報告, 薬事日報社, 1994
- 2) 土井 脩: 薬事温故知新 「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」の提言を振り返る, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 45 (4), 2014
- 3) Yuho Horikoshi, et al : The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial

Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit, *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:164–168.

4) 厚生労働省健康局結核感染症課: 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版, 2017

5) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議. 薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020. 東京: 内閣官房; 2016.

6) 医薬品適正使用推進方策検討委員会: 医薬品適正使用推進方策検討委員会中間報告書, 1995

7) 塩野義製薬, 日本薬局方 メトロニダゾール錠, 2017.

8) 渡辺晋一, PK/PD に基づいた抗菌薬の適切な使い方, *日皮会誌*:122(7), 1749-1754, 2012

9) ファイザー株式会社, シプロキササン錠 100mg / シプロキササン錠 200mg, 2018

10) バイエル薬品, 株式会社シプロキササン錠 100mg / シプロキササン錠 200mg, 2018

11) 森田 修之: 小児薬物療法における処方実態と医薬品添付文書解析, 厚生省医薬安全総ファイザー株式会社, シプロキササン錠 100mg / シプロキササン錠 200mg, 2018

10) バイエル薬品, 株式会社シプロキササン錠 100mg / シプロキササン錠 200mg, 2018

11) 森田 修之: 小児薬物療法における処方実態と医薬品添付文書解析, 厚生省医薬安全総合事業, 平成 11 年度研究報告書. 1999, 52-59
品適正使用推進方策検討委員会中間報告書, 1995

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

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

国立成育医療研究センター薬剤部長（現 明治薬科大学薬学教育研究センター教授）

研究要旨

本研究に係る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、精査を行う。特に添付文書を中心とした医薬品情報としての観点、また小児期特有の情報としての観点から、必須の情報、また見落とされがちな添加剤などの広く比較確認すべき有用情報について検討を行った。

添付文書の問題点として、承認時期による臨床試験条件や内容の違いがあること、臨床試験結果と市販後の母集団の大きさの不明な情報とで変化がある場合に添付文書ではそれが反映困難であることが検討すべき内容として認識された。

また、直接の単語として副作用・相互作用を表さない添加物等の情報の有用性も改めて認識された。

A．研究目的

本研究に係る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、精査を行う。

B．研究方法

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する。

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。

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についても活用方法について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究では、患者情報を取り扱っていないことから、特に倫理面への配慮は必要としなかった。今後、小児医療情報収集システムから得られるデータ（小児の医薬品使用データ）とリンクした作業を行う場合には関連法規に則り個人情報保護に留意する。

C．研究結果

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。

- 1) 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のあることが改め

て確認されたこと。

2) 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。

3) 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。

D. 考察

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。ポララミンなどのように、「通常の成人の使用量を記載、年齢、症状により適宜増減する。」との記載で小児適応を示すものなどは、AI にどのように判断させるかなどの問題は行政側との相談も必要となる。

そのままでは安全性に係る情報として活用できないが、副作用情報等と重ねることで意味を持つ可能性のある添加物情報や分子式、化学構造の近似との関連などについては、今後多くの臨床情報と重ねて行くことで、評価を見たい。

同様に発生機序が不明な相互作用についても、臨床情報と重ねて行くことで、評価を見たい。

なお、添付文書の作成にあたっては、以下のとおり記載要領が平成9年に厚生労働省から通知され、記載内容の画一化も見られた。

・「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(平成9年4月25日付薬発第606号)

・「医療用医薬品の使用上の注意の記載要領について」(平成9年4月25日付薬発第607号)

・「医療用医薬品添付文書の記載要領について」(平成9年4月25日付薬安発59号)

この旧記載要領が発出されて20年経過し平成36年3月31日までに改めて記載が変更となる。今後の本システムの継続としてこのような記載変更についてへの配慮が含まれることになる。

E. 結論

医薬品の検索・評価に必要な項目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。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が、用いられる単語が記載要領等で明確に

定められていないことから AI を用いて判断させる設定の重要性が示唆された。

そのままでは安全性に係る情報として活用できないが、副作用情報等と重ねることで意味を持つ可能性のある添加物情報や分子式、化学構造の近似との関連などについては、今後多くの臨床情報と重ねて行くことで、今まで入手できなかった有用な情報を入手できると考える。

次年度に実際に臨床データと重ねて調査・研究を進めたい。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1.論文発表

該当なし

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 なし

該当なし

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 連携との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
研究協力者 小笠原尚久、中野孝介、三井誠二（同室専門職）

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。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)を整備している。

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:小児DB)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について検討した。小児適応と使用実態に関する調査の流れを整理し、人工知能(以下、「AI」)の活用による可能性を整理した。

小児適応と使用実態に関する調査にあたり、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、個別症例ごとの判断にAIを活用できる可能性があることが分かった。

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)との連携の検討、を担当している。

本稿では、小児医療情報収集システムの概要、小児に対する医薬品の安全対策推進に向けた小児DBの活用方法および人工知能(以下、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おり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⁾。薬事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するが、これらの医薬品では、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という自体が発生しうる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」を進めている。全国の小児医療機関等からなる小児医療機関ネットワークを活用し、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)を整備している(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は医療情報として「病名」「処方」「注

射」「検査」に関する情報を収集し、不足する患者情報は問診システムからの「問診」情報により補う。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。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。

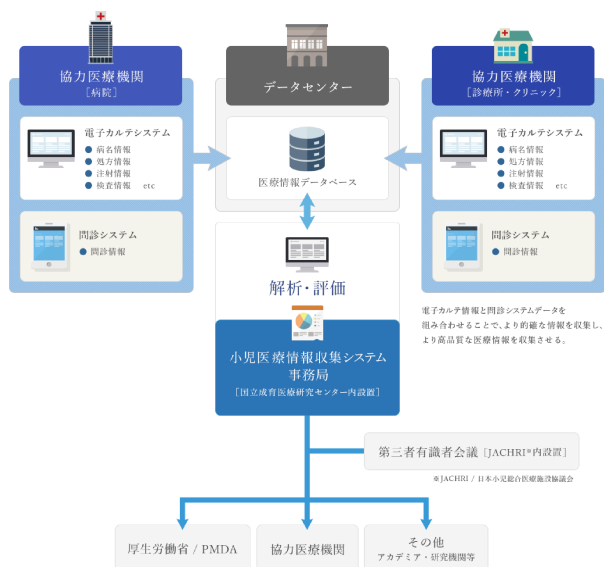


図1：小児医療情報収集システム概略図

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

2018年3月末時点で、小児医療施設11施設・診療所37施設の参画により、約25万人分の電子カルテ情報と、約3万人分の問診情報を収集・蓄積している。

小児DBの利活用について、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、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成を図2(加藤ら⁹⁾より一部改変)に示す。

図2に示すように、「1.データを収集して小児DBに蓄積し、2.蓄積されたデータを解

析の目的に応じて検索し、3.小児DBから解析対象データを汎用的なXML形式で抽出し、4.XML形式から解析に適した形式に解析対象データを変換し、5.目的とする解析を実施し、6.解析結果をレポートとして出力する」という一連の流れを自動化する、データ収集・評価システムの開発を進めている。

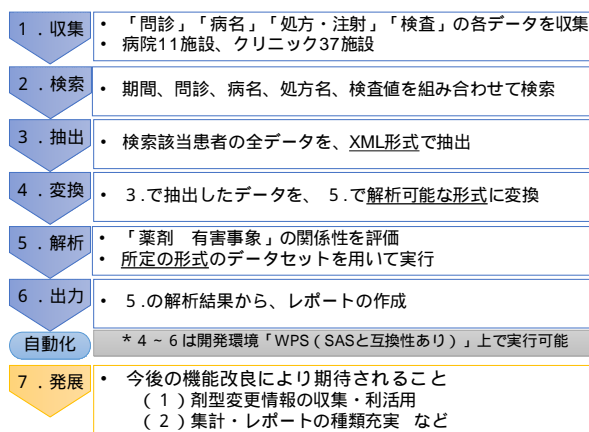


図2：小児医療情報収集システムにおけるデータ収集・評価の流れ

小児DBの活用方法およびAIとの連携による可能性の検討

小児DBに蓄積された多施設からのデータを用いて、副作用発現状況などを評価することで、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。

処方実態の把握、有害事象の発現割合の把握、患者条件・使用条件による発現割合の違いの把握、などが可能である。

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整理した。整理した具体例について、AIによる可能性を整理した。

(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。

研究実施に当たっては、「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

小児DBの活用方法およびAIによる可能性

小児DBの活用例として、小児適応と使用実態に関する調査の流れを整理した結果を図3に示す。

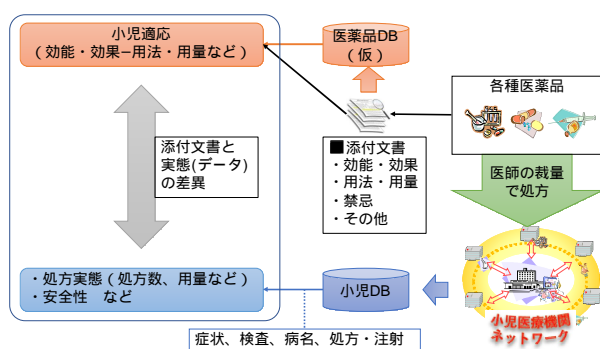


図3：小児DBの活用例（小児適応と使用実態に関する調査）

図3に示すように、各医薬品は、医師の裁量により処方されている。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、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。

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

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る。図3では医薬品DB(仮)として示しているが、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については、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のデータから、各種医薬品の処方実態と安全性についての情報を定期的に集計し、データインデックス社のDBなどから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のデータから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

小児DBを用いることで、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。

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¹⁰⁾がある。この報告に記載されている小児に対する医薬品の禁忌や、データインデックス社のDBなどから抽出できる小児に対する医薬品の禁忌について、処方実態と安全性についての情報を定期的に集計する仕組みの自動化も可能である。禁忌の条件を含めて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、小児に対する承認と使用の実態に関する調査の方法を整理し、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、その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

分担研究報告書のため該当せず

G . 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[1] 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-, 口頭発表, 加藤省吾, 森川和彦, 中野孝介, 小笠原尚久, 三井誠二, 栗山猛, 矢作尚久, 第 44 回日本小児臨床薬理学会学術集会, 国内.

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

特になし

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 Children", Pediatrics, 133(3), 563-567, 2013.
- 3) Jennifer Corny, Denis Lebel, Benoit Bailey, and Jean-François Bussi eres: "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 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 .

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

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

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認准教授

研究協力者 若宮翔子、岩尾友秀（同研究科）

研究要旨

昨今、様々な医療情報や医薬品情報が電子化されつつある一方で、医薬品の適正使用に欠かせない添付文書については整備が遅れている。また、その記述内容に関してもこれまで体系的な調査は実施されていない。そこで我々は、小児領域に着目し、添付文書中における小児に関する情報の記載のされ方について詳細に調査した。その結果、小児に対する用法・用量の情報が記載されている割合は添付文書の 13.5%、小児頻用医薬品についても 49.2%にとどまっていることが分かった。特に、詳細な小児区分である低出生体重児や新生児に関しての記述が少ないことが判明した。また、添付文書の記述に関しても、年齢区分や安全性、記載場所に曖昧性が存在し、小児医療の現場での医薬品適正使用の障壁となっている。本研究により、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る。

A. 研究目的

昨今、急速に医療のIT化が進んでいる一方、その進展が滞っている領域もある。厚生労働省により、2001年に「保健医療分野の情報化にむけてのグランドデザイン」による、電子カルテやレセプトのオンライン化に関する普及目標が示された。この結果、電子カルテ導入を促進するための用語・コードの標準化、診療録等の電子保存や個人情報保護のための運用管理ガイドラインの策定、効果的かつ効率的な電子カルテシステムの基本要件等の整理などが進められた。しかし、薬剤添付文書については紙ベースの情報が構造化されていないままであり、電子化の恩恵を十分に受けているとは言い難いのが現状である。

このような課題に対して、薬剤添付文書を自然言語処理により構造抽出の試みや電子化、Web閲覧システムの開発などが行われている。電子化が遅れ、その結果、不適正な使用に結びつく恐れもある。

本研究では、特に小児領域に着目する。小児

領域は、図1に示すように、「安全性は確立していない」といった形の十分な情報がないまま、さらに、それが分かりづらい形で分散して記述された結果、情報が周知されることなく適応外で汎用されている薬剤も存在する。

このように小児に関する医薬品適応の問題は2つある。まず、一概に小児といっても、新生児から15歳まで多様で幅広い対象にそれぞれが対応する必要がある。また、医薬品の剤形なども各年齢に応じたきめ細やかな形式で記載されている必要がある。

もう一つの問題は、薬剤添付文書において、曖昧、または、見つけづらい記述といった記載の問題である。このような問題は、コストもかからず、ただちに解決可能であると考えられる。

本研究では、後者の問題を調査するため、薬剤添付文書について、どのように小児に関する記載があるかについて調査を実施した。なお、調査範囲は、薬剤添付文書の全件12435件（論文執筆時現在）、及び、小児への使用が

想定される医薬品)小児頻用薬品 184 件 について実施した。

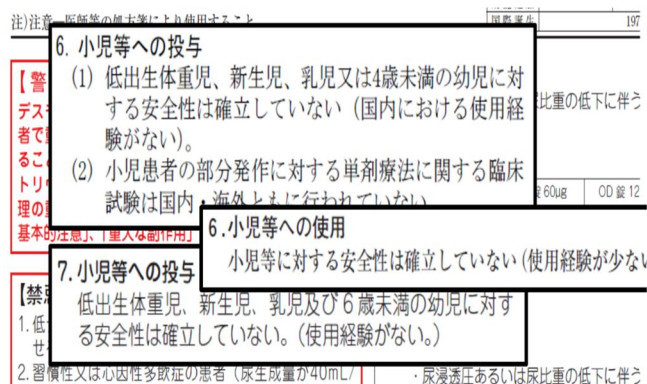


図 1：小児関連情報の記載例

B. 研究方法

本研究では、薬剤添付文書について①全件、および、②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する。このためには、③薬剤添付文書、④小児への使用が想定される医薬品リスト、及び、⑤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つの材料について述べる。

1) 薬剤添付文書

薬剤添付文書(以降、添付文書)は、医薬品情報データベース「DIR(ディー・アイ・アール)」を用いる(<https://www.data-index.co.jp/products/>)。添付文書においてはDIRデータベースから登録マスタ trknew、分割文書テーブル bnstbl から文書番号 bunsyo_no を主キーとして整形した。薬品数 12435 件からなる。

添付文書の情報内容を表 1 に示すように 4 項目に分ける。本稿では、それぞれ、用量セクション、効能セクション、小児注意セクション、other セクションと呼ぶ。

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(以降、小児頻用薬品と呼ぶ)。本リストは、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、ここでいう小児関連キーワー

ドは、以下の6つとする:「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」は含めないこととする。

(倫理面への配慮)

本研究は、電子化された薬剤添付文書のみを扱っているため、倫理面の配慮に関しては特段の考慮は必要としなかった。

表 1 薬剤添付文書データ項目の分類

添付文書の項目	セクション	項目使用件数	平均文字数
1: 使用しないこと	-	1909	83.1
2: 用法・用量(本文)	用量	12431	145.7
3: 用法・用量(補足)	用量	4285	355.2
4: 効能・効果(本文)	効能	12431	71.7
5: 効能・効果(補足)	効能	2115	192.0
6: 適応菌種	other	710	119.0
7: 副作用	other	10175	119.0
8: 重大な副作用	other	8017	555.8
9: その他の副作用	other	10416	379.1
10: 警告	other	1406	232.7
11: 禁忌	other	8557	137.2
12: 原則禁忌	other	1324	128.2
13: 慎重投与	other	7947	231.7
14: 基本的注意等	other	8619	470.4
15: 相互作用	other	6732	830.1
16: 高齢者への注意	other	8215	82.1
17: 妊婦・産婦・授乳婦への投与	other	8545	189.7
18: 新生児・乳児・幼児・小児への投与	小児注意	7507	68.9
19: 臨床検査結果に及ぼす影響	other	1329	90.3
20: 過量投与	other	3420	224.0
21: 取扱い上の注意	other	10751	286.1
22: その他の注意	other	5305	229.6
23: 保管上の注意	other	7326	21.7
24: その他	other	850	359.7

* 項目名称は DIR データベースから引用。
 * 使用件数は各項目に記載が有る薬品数である

C . 研究結果

1) 概要

表 2 に , 小児関連キーワードの有無の基礎統計を示す .

表 2 小児関連キーワードの有無の統計 (詳細)

セクション					全薬品での件数 (小児頻用薬品での件数)		割合	
	用量	効能	小児 注意	other				
1	✓	✓	✓	✓	246	(17)	2.0%	(9.2%)
2	✓	✓	✓		52	(0)	0.4%	(0%)
3	✓	✓		✓	41	(2)	0.3%	(1.1%)
4	✓	✓			51	(3)	0.4%	(1.6%)
5	✓		✓	✓	629	(43)	5.1%	(23.4%)
6	✓		✓		364	(7)	2.9%	(3.8%)
7	✓			✓	108	(10)	0.9%	(5.4%)
8	✓				184	(8)	1.5%	(4.3%)
9		✓	✓	✓	87	(5)	0.7%	(2.7%)
10		✓	✓		106	(4)	0.9%	(2.2%)
11		✓		✓	19	(3)	0.2%	(1.6%)
12		✓			80	(3)	0.6%	(1.6%)
13			✓	✓	2123	(26)	17.1%	(14.1%)
14			✓		3900	(28)	31.4%	(15.2%)
15				✓	514	(4)	4.1%	(2.2%)
16					3931	(21)	31.6%	(11.4%)
合計					12435	(184)		

*✓ は , 該当セクションに小児関連キーワードが出現することを示す .

表3 小児関連キーワードの有無の統計

セクション	全薬品件数 (小児頻用薬品)	割合
用量 セクション	1675	13.5
	(90)	(49.2%)
効能 セクション	682	5.5%
	(37)	(20.2%)
小児注意 セクション	7507	60.4%
	(129)	(70.5%)
Other セクション	3767	30.3%
	(109)	(59.6%)

2) 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(表3)、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。

3) 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(表3)。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。

4) 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。

5) other セクションについて

other セクションにおける「小児関連キーワード」の記載率は全薬品において30.3%、小児頻用薬品において59.6%を占める(表4)。特に、表1で示した下記の4項目に小児関連の記述が多く見られた。

- ・項目13「慎重投与」:小児への「慎重に」「副作用発生の危険性」を起ししやすい「作用が強く現れる」「安全性は確立していない」等の投与にあたっての注意勧告が記述される。
- ・項目14「基本的注意等」:小児への「注意」「観察」「副作用の発現に注意」「最小限の使用」等の投与にあたっての注意勧告が記述される。
- ・項目17「妊婦・産婦・授乳婦への投与」:妊産婦・授乳婦への投与が胎児へ影響を及ぼす可能性が記載される。
- ・項目21「取扱い上の注意(使用上の注意)」:投与経路・部位、調製方法に関し小児への注意内容が記述される。

6) 小児頻用薬品の詳細

ここまで、小児関連キーワードを基に添付文書項目毎に小児に関する記載を調査してきたが、本節では小児頻用薬品(184件)に絞り、目視にて小児を6つの年齢区分に分け、また、安全性の観点から6つに分類(以降、安全区分と呼ぶ)し、考察する。

年齢区分は以下の6区分とする。(a)低出生体重児、(b)新生児、(c)乳児、(d)幼児、(e)小児(7~15歳)、(f)小児(等)。

安全区分は以下の6区分とする。(1)用法・用量記載あり(2)安全性未確立(3)慎重投与、(4)原則禁忌、(5)禁忌、(6)その他。判定方法は以下の通りである。

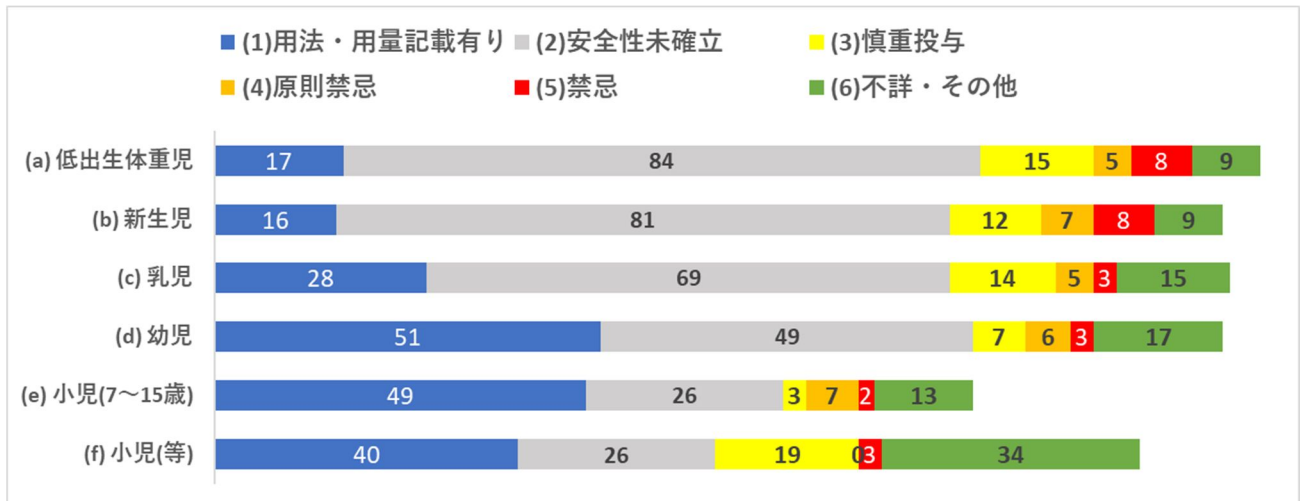


図2 年齢区分と小児適応

(1)年齢区分の判定

小児関連キーワード(あるいは年齢,体重表記)から薬剤投与対象者かどうかを判断し,該当する場合は可能な限り各年齢区分に分類する。疾患名による表記の場合は,年齢あるいは体重の併記があれば該当とする(例)「2歳未満のインフルエンザ患者には...」。年齢の記載がなく,体重表記の場合は標準体重表(付録参照のこと)に準じて分類する。「小児:7~15歳」か「小児(等)」の判断基準は,以下の通りである。

他の小児関連キーワードとの並列表記である場合は,「小児:7~15歳」とする。例えば,「幼児,小児には...」「乳児,幼児,小児には...」の場合である。

(2)安全区分の判定

■用法・用量記載あり:添付文書中に小児に関する用法・用量が記載されているものを該当とする(記載内容は問わない),ただし,「年齢,症状によって適宜減量する」等の記述は,具体性がないため例外とした。

■安全性未確立:文中あるいは語尾に「安全性は確立していない」の記載があれば該当とする。

■慎重投与:「慎重に投与する」の記載があるもの,あるいは「...に十分注意して投与する」など,投与を前提とした表現で判断する。

■原則禁忌:「...の場合にのみ投与する」「投与

しないことを原則とするが・・・」など,限定的な条件付きの投与に関する表現を基準にして判断する。

■禁忌:「投与しない」の表現を基準とする。

■その他:上記分類以外の記載があれば該当とする。(例)安全性情報,過量投与,副作用など。

結果を図2に示す。184件の添付文書のうち,小児に関する記載がなく,全ての項目とも分類できなかった文書数は27件であった。

年齢区分(d)~(f)になると用法・用量の記載数は増えるが,年齢区分(a)~(c)での用法・用量の記載数は少なく,多くの記載が「安全性未確立」となっている。

注意喚起を示す安全区分(3):「慎重投与」,(5):「禁忌」については,年齢区分(a)~(e)で年齢が小さいほど記載数が増える傾向がある。安全区分(4):「原則禁忌」については,年齢区分(a)~(e)でほとんど差はなく,年齢区分(f)では記載がなかった。

次に,重複該当について述べる。安全区分(1),(2)は(3)~(5)との重複該当する記載も存在する[パターン例:(1)+(2),(1)+(3)~(5),(1)+(2)+(3)~(5)].全体の文書数を考慮すると,各年齢区分とも小児に関する記載はかなり少ない。以上のように,記載に関してばらつきが見られた。

D. 考察

1) 小児注意セクションにおける定型文

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。

2) 小児注意セクションにおける注意表現の曖昧性

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。

3) 小児注意セクションにおける年齢区分の曖昧性

注意内容は新生児、乳児、幼児といったように「小児」の年齢区分を設けて記載されていることが多い。一般的な小児年齢区分を以下に示す。

- ・小児：15歳未満
- ・幼児：7歳未満
- ・乳児：1歳未満
- ・新生児：出生後4週間未満
- ・低出生体重児：体重2500g未満

幼児・小児は年齢の幅があり○歳未満や○歳以上等の記載が加えられ説明文が長くなる傾向にある。そして、同じ年齢や区分の表し方も様々である。例えば6歳を表す時に「6歳未満の幼児」と表現する場合もあれば、「6歳未満の小児」と表現する場合もあり、小児を7

～15歳までを示す場合もあれば小児全般を示す場合もある。また年齢区分に「学童」という区分を使用する場合もある。

4) 小児への注意内容の記述箇所の曖昧性

小児関連キーワードはotherセクションにも頻出している。また、otherセクションに小児関連の記載がある場合、小児注意セクションにも同時に記載される傾向がある。例えば、小児頻用薬品の109件にotherセクションに小児関連キーワードが出現しているが、そのうち91件は小児注意セクションにも記載がある。一方で、小児に関する注意がある場合、記載のされ方に違いこそあれ、複数の項目で注意を示していることが多かった。

このように、小児注意セクションが小児の投与に関する注意を必ずしも集約しているわけではなく、製薬業者によって小児への注意内容の記述箇所に偏りがあるため、記述方法の整理と集約が必要であると思われる。

5) 用量セクションの表記のゆれ

添付文書で推奨されている薬用量は体重当たり、年齢幅ごと、体表面積当たりの投与量があり、一律ではない。実際に、小児頻用薬品184件において添付文書に使われている用量セクションの表記を調査したところ、「小児」の表記すらなく投薬ごとの分量のみに終始した表記が多く、統一性は見られなかった。

E. 結論

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。

今後、これらを改善することで、厚生労働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と考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

- ・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

特になし

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

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
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

研究要旨

医学的問題に統計学的な知見は必須であるものの、小児医療情報収集システムの特徴・特性を考えると機械学習的な方法の適用が有用と考えられる。小児医療分野での機械学習活用事例を探索し、本システムの将来的な活用方法を検討した。医療では画像分野での活用が目立つが、PICUにおいて多忙な医師の業務を支援するシステムの事例があった。すでにこのような事例が存在することを考えると、本システムの幅広い活用方法を考えていく必要がある。システムの特徴を踏まえ、適切かつ有効な利用方法を医師と十分議論することから始めるべきである。

A．研究目的

統計学がデータの発生源(母集団)をモデル化して推測するのに対し、機械学習的手法の多くは与えられた条件下でどのようなデータが得られるか、すなわち予測に主たる興味を置く。大量のデータがあれば、複雑なモデルを仮定できるため、それだけ詳細な統計的推測ができる。しかし、推測時に大切な解釈性を失う可能性がある。大規模データを十分に活用するためには、統計的な観点よりも、機械学習的な観点での利用を考えるのが適切であろう。大規模データの恩恵を十分に受けることにつながる。

本研究班では、自然言語処理などのアルゴリズムを用いて、膨大な量の医薬品添付文書を解析することが検討されている。また、小児医療情報収集システムの整備も進められ、相当な規模のデータがデータベース化され、様々な分野での活用が待たれている。こういった大規模なデータベースの解析を単純に行うことは不可能であり、機械学習や人工知能を利用した解析手法が必須と考えられる。そこで、本研究では、小児医療分野での大規模データ向けアルゴリズムを利用した解析事例を調査する。また、小児医療情報収集システムの適切な活用方法について考察する。

B．研究方法

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、小児医療情報収集システムに適したアルゴリズムの調査は、活用事例をもとに検討する。

（倫理面への配慮）

本研究には、倫理的考慮を必要とする内容は含まれていない。

C．研究結果

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、12000 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。

3.その他
該当なし

D．考察

現在整備中の小児医療情報収集システムで、結果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、本システム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。とはいえ、最初は難しい問題に挑戦するのではなく、小さな問題から始めて成功事例を積むことが大切であろう。

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

小児医療情報収集システムの整備を進めるとともに、他の事例を参考にしながら、医療現場への還元策を検討していく必要がある。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

該当なし

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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