

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 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 栗山 猛
令和元 (2019) 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)有害事象等検出 UI 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）	-----20
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）	-----22
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）	-----25
4．小児で汎用されている医薬品の添付文書における小児特有の副作用等の記述に関する研究	
石川 洋一（明治薬科大学薬学教育研究センター教授）	-----31
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）	-----34
6．薬剤添付文書における副作用の記載のされ方に関する調査研究	
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准教授）	-----39
7．大規模データ利用した予測モデルの構築手法選択に関する研究	
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）	-----44
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	
	-----46

小児領域の医薬品の適正使用推進のための人工知能を用いた 医療情報データベースの利活用に関する研究

研究代表者 栗山 猛

国立成育医療研究センター臨床研究センター開発推進部ネットワーク推進室

< 研究協力者 >

- 横谷 進 （公立大学法人福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター）
- 矢作 尚久 （学校法人慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科）
- 若宮 翔子 （奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構/情報科学研究科）
- 中野 孝介 （国立成育医療研究センター臨床研究センターデータ管理部データ科学室）
- 小笠原 尚久（国立成育医療研究センター臨床研究センターデータ管理部データ科学室）
- 三井 誠二 （国立成育医療研究センター臨床研究センターデータ管理部データ科学室）
- 中國 正祥 （国立成育医療研究センター臨床研究センター開発推進部ネットワーク推進室）
- 今井 康彦 （日本製薬工業協会 医薬品評価委員会臨床評価部会）
- 寺田 道德 （日本製薬工業協会 医薬品評価委員会臨床評価部会）

研究要旨

現在、日本の小児領域で汎用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていないものが全体の60～70%を占めているといわれており、適応が取得されていない薬剤で薬物療法を実施せざるを得ないことが多くある。このような現状を踏まえ本研究では、平成31年度末までに小児医薬品の適正使用および安全対策推進のための情報を得ることのできるデータベースに人工知能技術・言語処理技術（以下総称して「AI」という）も活用した分析・評価の手法を開発することが目的である。

医療情報データベース（小児医療情報収集システム（以下、「小児DB」という））の情報などから安全性に関するシグナルを検出した場合、当該シグナルの程度及び頻度が添付文書に記載されている既知の事象か又は未知の事象であるかの検証を実施する必要がある。しかし、添付文書の記載項目は公的に決められているが、その記載方法や体裁などについては製造販売業者の裁量に委ねられていることもあり、同種薬（後発品も含む）でも横断的に検索・抽出することができない。

平成29年度においては、これら添付文書情報を言語処理技術も活用して精査するとともに横断的に検索・抽出することが可能となる添付文書検索・抽出システムを開発し、小児DBから得られたシグナルについて、類薬も含めた対象薬剤における比較検証が容易となる基盤環境を整備した。

今年度においては、稼働に向けた準備として、平成29年度に実施した添付文書の小児に関する記述について、言語処理技術を用いて分析した結果より、機械学習を行うための「教師データ」としての利用についてさらに精査するとともに、小児DBから添付文書検索・抽出システムへのデータ出力（システム連携）についての仕様も確定させ、特定の医薬品（群）において試行的に稼働させていく。さらに、小児DBに格納されている情報（患者背景（性別、年齢、体重、合併症など）、薬剤情報（薬剤及び投与量、投与期間）検査結果情報など）について、AIを活用し、これら情報を読み

込み、対象薬剤の使用頻度、使用実績並びに当該薬剤を使用した際の検査値異常などから個々の患者における安全性の判定（危険予測など）が可能となるような仕組みについても検討し仕様を確定させていく。

小児医療情報収集システム（小児 DB）の概要

国立成育医療研究センターでは、小児医療施設並びにクリニック等から医療従事者の手を煩わせることなく医療情報（病名情報、処方・注射情報、検体検査結果情報）及び患者（代諾者も含む）から問診情報（症状、状態）を網羅的（自動的）に収集し、これら情報を一元管理できるデータベースとその情報を分析できる情報処理環境である小児 DB を整備している。（2019 年末日時点で小児医療施設等 11 施設、クリニック等 35 施設にシステムを導入し、医療情報を約 25 万人分、問診情報を約 4.5 万人分蓄積している。）このように医療情報のみならず問診情報を全国規模で網羅的に収集する仕組みは日本で存在していない。

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

（1）小児 DB の活用に向けた検討

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

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

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

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

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

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

2．小児科学及び小児臨床薬理学の視点からの検討

小児領域における医薬品適正使用、安全対策の推進並びに有害事象（副作用）評価について、小児臨床評価、小児臨床薬理学的評価、レギュラトリーサイエンスの観点から中村秀文（国立成育医療研

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

3. 医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品の使用実態に関する検討

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

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

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

5. 小児医療情報収集システムと AI との連携可能性に関する検討

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

6. 薬剤添付文書における副作用の記載のされ方に関する調査検討

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

7. 大規模データを利用した予測モデルの構築手法選択に関する検討

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

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

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

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

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

分担研究者

中村秀文（国立成育医療研究センター開発企画主幹）

森田英明（国立成育医療研究センター免疫アレルギー・感染研究部室長）

森川和彦（東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センター医員）

石川洋一（明治薬科大学薬学部教授）

加藤省吾（国立成育医療研究センターデータ管理部データ科学室長）

荒牧英治（奈良先端科学技術大学院大学研究推進機構/情報科学研究科特任准教授）

井上永介（聖マリアンナ医科大学医学部医学教育文化部門（医学情報学）教授）

A．研究目的

小児領域で汎用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されていないものが全体の 60～70%を占めるとされ、適応が取得されていない薬剤で薬物療法を実施せざるを得ないことが多くある。

一方、医療情報データベースの情報などから安全性に関するシグナルを検出した場合、当該シグナルの程度及び頻度が添付文書に記載されている既知の事象か又は未知の事象であるかの検証を実施する必要がある。しかし、添付文書の記載項目は公的に決められているが、その記載方法や体裁などについては製造販売業者の裁量に委ねられていることもあり、同種薬（後発品も含む）でも横断的に検索・抽出することができない。

本研究の初年度である平成 29 年度においては、これら添付文書情報を言語処理技術も活用して精査するとともに横断的に検索・抽出することが可能となるシステムを開発し、小児 DB から得られたシグナルについて、類薬も含めた対象薬剤における比較検証が容易となる基盤環境を整備した。

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

用についてさらに精査するとともに、小児 DB から添付文書検索・抽出システムへのデータ出力（システム連携）についての仕様も確定させ、特定の医薬品（群）において試行的に稼動させていく。さらに、小児 DB に格納されている情報（患者背景（性別、年齢、体重、合併症など）、薬剤情報（薬剤及び投与量、投与期間）、検査結果情報など）について AI を活用し、これら情報を読み込み、対象薬剤の使用頻度、使用実績並びに当該薬剤を使用した際の検査値異常などから個々の患者における安全性の判定（危険予測など）が可能となるような仕組みについても検討し仕様を確定させていく。

本研究を通して、小児での医薬品適正使用の推進、安全対策の向上を目指すことで保健医療、福祉、生活衛生等に関し、行政施策の科学的な推進の一翼を担うことが期待できる。

B．研究方法

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

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

また、添付文書は、過去の臨床試験成績等に基づいた「集団」としての評価であり、より小児での安全対策、適正使用を推進していくためには、個々の患者における「個別」評価も重要である。このため、この「個別」評価を実現させるよう小児 DB に格納されている情報（患者背景（性別、年齢、体重、合併症など）、薬剤情報（薬剤及び投与量、投与期間）、検査結果情報など）について、対象薬剤を投与した際の検査値異常などから当該薬剤が投与された際の個々の患者における安全性の判定（危険予測など）が可能となる仕組みについて仕様を確定させ調達していく。

2. 小児科学及び小児臨床薬理学の視点からの検討(研究分担者:中村秀文)

小児領域における医薬品適正使用、安全対策の推進並びに有害事象(副作用)評価について、前年度及び平成30年度に実施した添付文書情報の精査結果を基に小児臨床評価、小児臨床薬理的評価、レギュラトリーサイエンスの観点から助言するとともに次年度以降の必要な作業について検討していく。

3. 医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品の使用実態に関する研究(研究分担者:森田英明)

小児DBに蓄積されている医療情報等を用いて、小児に使用されている薬剤及び有害事象と考えられる事象をモニタリングし、適正使用、安全性を評価していくための前段階の作業として、前年度に評価したアレルギー領域で使用される医薬品(群)について、国立成育医療研究センターにおける処方実績をもとに検討していく。

4. 医療情報データベースを用いた医薬品(抗微生物薬)の適正使用及び安全対策の評価に関する研究(研究分担者:森川和彦)

小児DBに蓄積されている医療情報等を用いて、小児に使用されている薬剤及び有害事象と考えられる事象をモニタリングし、適正使用、安全性を評価していくための前段階の作業として、前年度に評価した抗微生物薬について、国立成育医療研究センターにおける処方実績をもとに検討していく。

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

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

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

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

小児DBに蓄積された多施設からのデータを用いて、処方実態や安全性を評価することで、小児に対する医薬品の使用環境改善に向けて、小児DBを活用することができる。

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

7. 薬剤添付文書における副作用の記載のされ方に関する調査研究(分担研究者:荒牧英治他)

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

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

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

(倫理面への配慮)

小児DBは、小児医療施設等から研究対象者の個人情報(性別、生年月日など)及び日常診療から得られる既存試料・情報を収集するが、これらは匿名加工情報として作成され蓄積している。本研究において、研究対象者に対する同意(インフォームド・コンセント)については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し適切に対応していく。

C. 研究結果 及び D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

2. 小児科学及び小児臨床薬理学の視点からの検討(研究分担者:中村秀文)

本研究の全体班会議(平成31年3月7日)での検討を中心に研究内容・方針についてのアドバイスをを行った。前年度及び平成30年度

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

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

3. 医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品の使用実態に関する研究（研究分担者：森田英明）

- 抗ヒスタミン薬

古くからアレルギーや感染症に罹患した小児患者に抗ヒスタミン薬が使用されている。一方で、小児、特に乳児に対する適応及び適正用量が明らかでない薬剤も多く存在する。更に第一世代の薬剤は選択性が低く、眠気や impaired performance 等、中枢抑制作用、抗コリン作用等の副作用が存在することが知られている。故に、抗ヒスタミン薬は、使用状況をモニタリングし、適正使用推進を図る必要がある。国立成育医療研究センターにおける 2018 年の処方実績では、選択性が高く副作用が少ない第二世代、第三世代の薬剤の処方総数が全体の約 92% を占めた。一方で、選択性の低い第一世代の薬剤は全体の約 8% に留まった。

- 外用ステロイド剤

適正に使用されている場合副作用の少ない薬剤であるが、使用量、期間、使用方法によっては有害事象が認められるケースも存在する。また、一部の抗菌薬含有ステロイド剤では皮疹が増悪する症例も散見されるため、使用状況のモニタリング、有害事象の有無を検討し、適正使用推進を図る必要がある。国立成育医療研究センターにおける 2018 年の処方実績では、作用が強く長期使用により副作用が強く出現する可能性のある、1 群（ストロンゲスト）、2 群（ベリーストロング）の薬剤の処方数は全体の 5.9% に留まり、比較的作用の弱く寛解導入後の維持にも使用される 3 群（ストロング）および 4 群（ウィーク）の薬剤の処方数は全体の 90% を占めることが明らかとなった。また、一人あたりの処方数は、1 群/2 群の薬剤（2.5 個/人）よりも 3 群/4 群の薬剤（3.6 個/人）で多いことも明らかとなった。抗菌薬含有のステロイド剤の処方数は、全体の 3.9% に留まり、一人当たりの処方数も 1.8 個/人と、他のステロイド薬よりも少ないことが判明した。

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

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

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

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

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

4. 医療情報データベースを用いた医薬品(抗微生物薬)の適正使用及び安全対策の評価に関する研究(研究分担者: 森川和彦)

国立成育医療研究センターにおける2018年の処方実績をもとに検討した。

抗菌薬の分布について

(静注薬)

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

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

(内服薬)

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

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

抗微生物薬の有害事象評価の実施可能性について

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

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

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

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

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

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

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

小児特有の副作用の記載がない医薬品: 約76%

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

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

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

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

児特有の副作用に係る記載の不足が明らかになった。

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

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

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

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

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

小児適応と使用実態に関する調査におけるAIの活用可能性: 小児DBから医薬品の安全性をなど評価するにあたっては、その前提として、評価すべき事項と小児DBのマスタ体系との対応付けを行った上で、個別症例の状態を時系列で把握し個別判断が必要である。医薬品ごと、有害事象ごとに対応付けや判断の方法が異なることが想定され、AIを活用でき

る可能性がある。

小児 DB から各種医薬品の処方実態と安全性の情報を定期的に集計し、添付文書の改訂可能性を探る仕組みの自動化も可能である。

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

他の調査に関する AI の活用可能性：例えば禁忌とされている医薬品の使用実態に関する調査も可能である。禁忌の条件を小児 DB のマスタ体系と対応付けた上で、有害事象の発生状況などを把握することで、禁忌の設定や条件に関するより詳細な評価が可能である。評価結果に基づいて、添付文書の改訂を含め、小児に対する医薬品の使用環境を改善するための情報提供が期待できる。

医薬品ごと有害事象ごとに対応付けや判断の方法が異なることが想定され、AI を活用できる可能性がある。

小児 DB の活用例として、小児適応と処方実態に関する調査の方法を整理し、具体例を挙げて AI の活用可能性について検討した。

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

7 . 薬剤添付文書における副作用の記載のされ方に関する調査研究(分担研究者 : 荒牧英治他)

添付文書から抽出された用語のうち、4 回以上出現した 59 用語を示した。

(1) 薬物毒性による副作用の用語の不足

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

(2) 表記ゆれ

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

の対応幅を広げることが重要であると考える。

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

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

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

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

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

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

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

E . 結論

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

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

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

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

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

F . 健康危険情報

研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等において、当該情報に該当するものはない。

G . 研究発表

1. 論文発表

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

- 2) 荒牧英治、若宮翔子、岩尾友秀、川上庶子、中江睦美、松本妙子、友廣公子、栗山猛：小児頻用医薬品に関する医薬品添付文書における記載状況の調査，医療情報学（原著-研究速報），Volume 38 (Number 6), 2018

2.学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

調 達 仕 様 書

有害事象等検出UIシステム 一式

平成30年12月

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

はじめに

小児領域で汎用されている医療用医薬品のうち、添付文書に小児の用法・用量が明確に記載されてい

ないものが全体の 60～70%を占めるとされ、適応が取得されていない薬剤で薬物療法を実施せざるを得ないことが多くある。また添付文書は、過去の臨床試験成績等に基づいた「集団」としての評価であり、より安全対策、適正使用を推進していくためには、個々の患者における「個別」評価も重要である。このため、この「個別」評価を実現させるよう医療情報データベース（小児医療情報収集システム）に格納されている情報（患者背景（性別、年齢、体重、合併症など） 薬剤情報（薬剤及び投与量、投与期間） 検査結果情報など）について、対象薬剤を投与した際の検査値異常などから当該薬剤が投与された際の個々の患者における安全性の判定（危険予測など）が可能となる仕組みについても検討していくことは、小児領域における安全対策推進、公衆衛生上の観点からも必要不可欠である。

・ 調達概要

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

すためのUIを準備する。

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

<全体構成>

全体構成を以下に図示する。

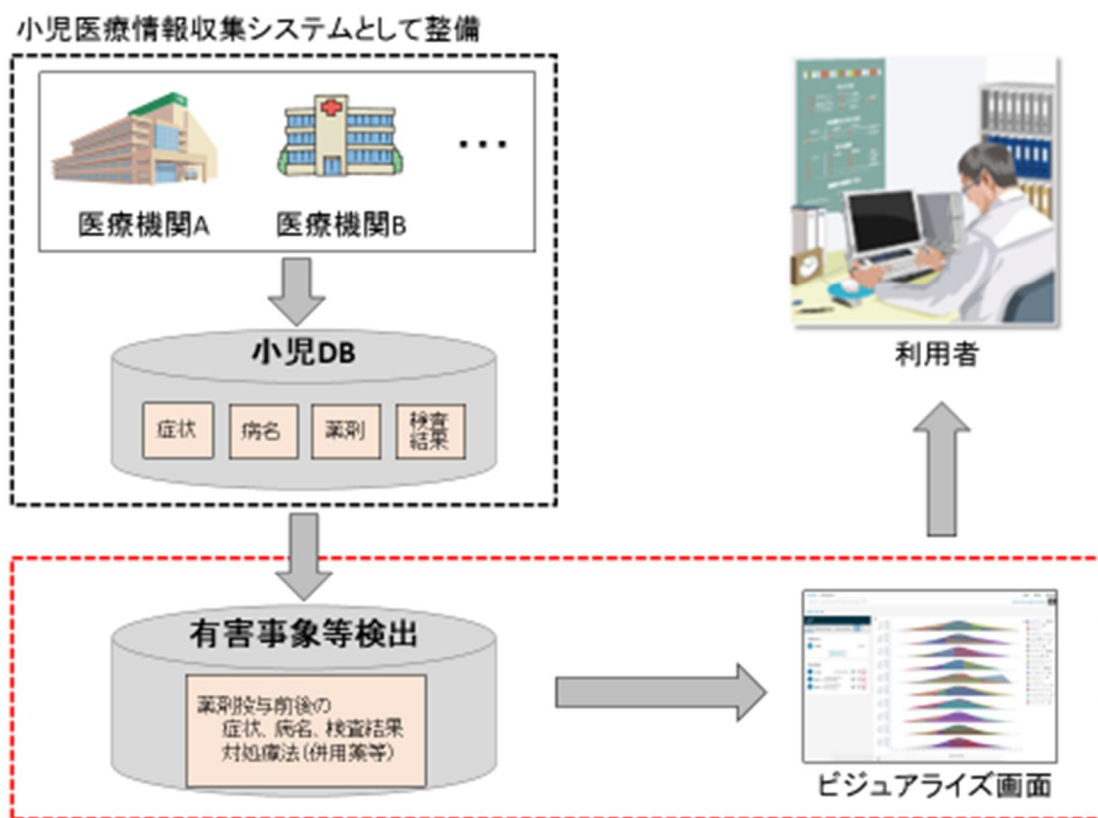


図 1：全体構成

・機能・環境要件

対象となる機能を以下に示す。

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

・ 1 機能詳細

下記に各機能の詳細を示す。

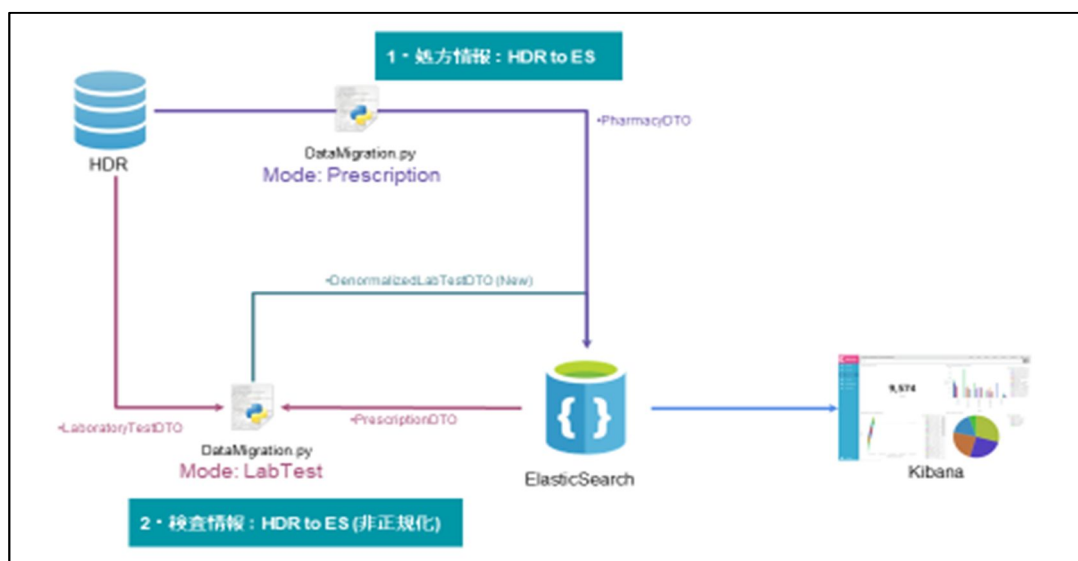
1.1 「小児医療情報収集システム」より投薬、検査結果を抽出する機能

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

1.2 投薬に関する、投与前後の検査結果を対にして集計する機能

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

下図に情報の流れを定義する。



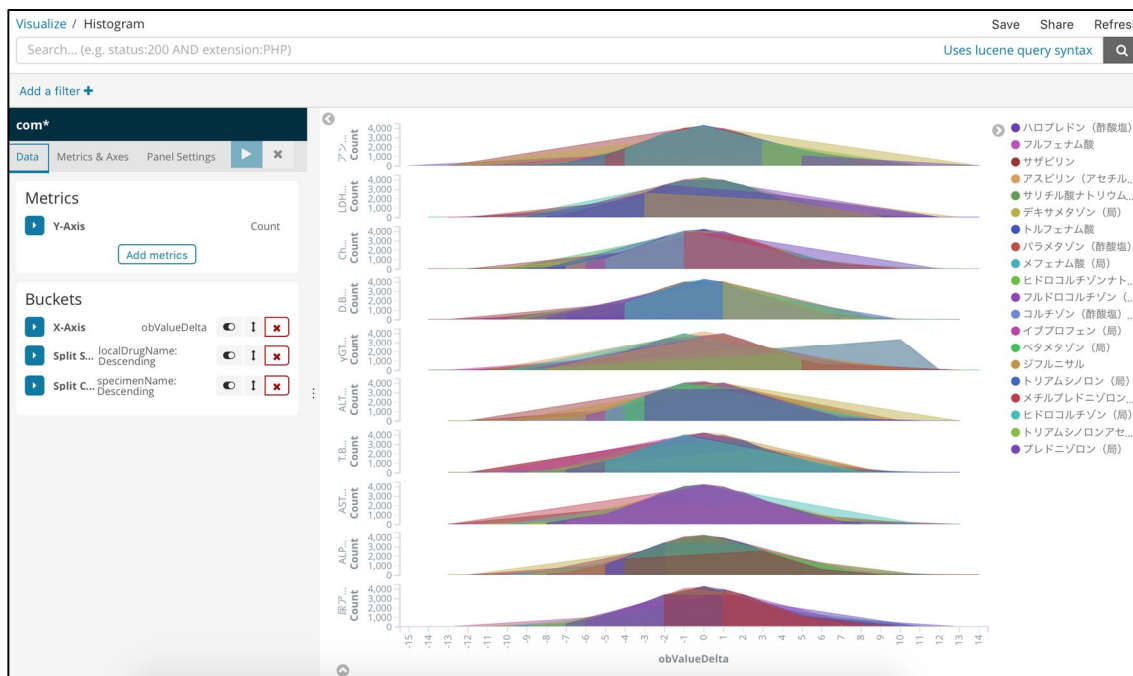
項目	説明
HDR	小児医療情報収集システムで完成されたデータベース
DataMigration.py	投薬項目、検査項目を HDR より抽出するプロセス
ElasticSearch	今回新規設置する有害事象等検出 DB
Kibana	有害事象状況をビジュアライズする UI

1.3 集計結果をビジュアライズする機能

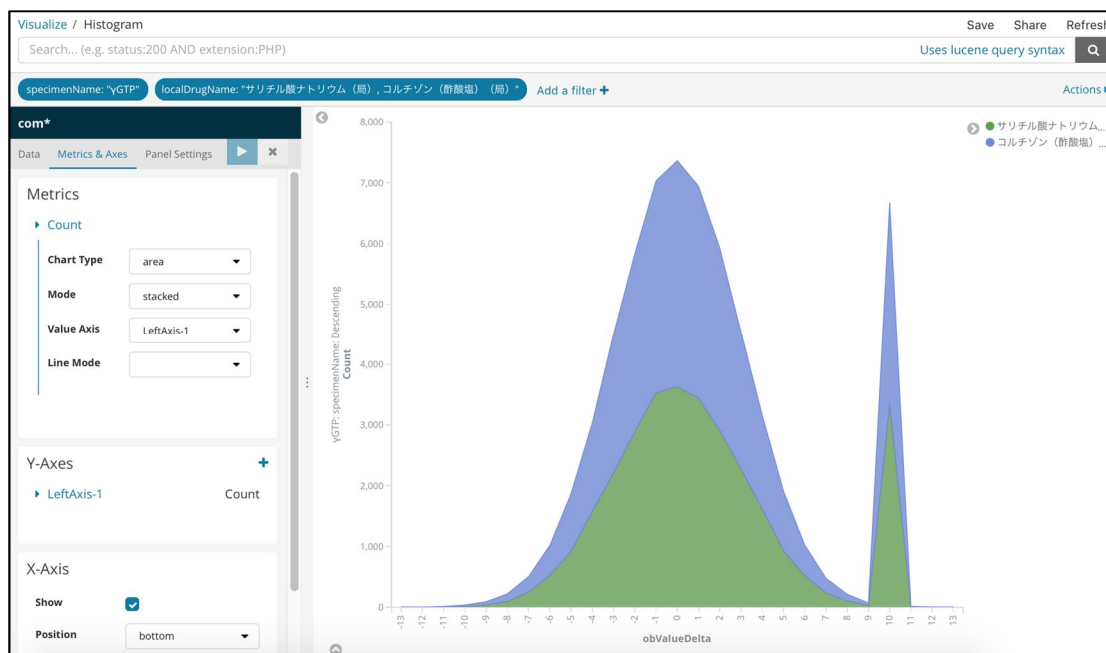
- ・ 収集された投薬、検査結果の対になった項目群に対して、薬剤毎に、その検査結果の変化量をビジュアライズすることができること。

- ・ ビジュアル化対象の薬剤を絞り込むことができること。

(ビジュアル化例1：薬剤群全体)



(ビジュアル化例2：特定薬剤・検査結果)



ハードウェア・サービス・ネットワーク諸元に関して

1.1 利用端末

- ・ 利用端末および本サービスが稼働するデータセンターへのネットワーク環境は委託者にて用意

する。

2 本調達システムの稼働について

- ・ 本調達システムの稼働は、委託者が指定するデータセンター内にて行うこと。
- ・ 本調達システムが稼働するハードウェアは、小児医療情報収集システムで整備し既に利用中の環境を流用すること。
- ・ 本調達システムは、HTTP プロトコルを用いた Web ベースでの利用形態とすること。

3 本調達システムの稼働環境について

- ・ サーバ機器などの稼働状況や障害発生監視、障害復旧に伴う再起動作業などの不定期作業に係るサービスが必要に応じ提供可能であること。
- ・ 本調達システムが稼働するデータセンターは運用実績が 10 年以上あり、また官公庁や地方公共団体向けのハウジングサービスに関する運用実績を有していること。

・ その他

- ・ テスト等は当センター職員と協議を行い、実施・評価を受けること。
- ・ 納品物の提供にあたっては、当センター職員が概要を理解できるマニュアルを提供すること。
- ・ 本調達で調達した機器（設定、接続を含む）等について、納期から 12 ヶ月以内に不具合が認められた場合、無償で対応すること。

・ 納品物

- ・ 作業完了報告書
- ・ 有害事象等検出 UI システム利用ライセンス
- ・ 操作説明書

・ 調達スケジュール

平成 31 年 3 月 31 日までに納品を完了すること。スケジュールは本業務受託者と別途協議することとする。

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 30 年度は、小児頻用医薬品について、既存の添付文書情報の記載精査が行われ、表記ゆれについての調査が行われた。これは機械的な評価であるために「小児」に関連する用語の有無によって評価されている。また、この調査を用いたのと同じ品目について、薬剤師の目視による添付文書記載の調査も行われた。今後、これら二つの手法で調査された内容の比較検討を行う予定である。

平成 30 年度に実施予定であった具体的事例を用いた小児医療情報データベースとの試行的稼働は来年度にずれ込んだが、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」及びにその前進である研究班での調査結果も参考に、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添付文書情報の精査方法と使用実態及び副作用情報の把握がどの程度行えるか、あわせて検討を行う。

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。この作業の中で特に以下を担当する。

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

B．研究方法

平成 30 年度は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。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が行われた。これらに対して小児臨床評価、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

作業に対してアドバイスを行った。

（倫理面への配慮）

本分担研究では、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

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、小児医療情報データベース（以下、「小児 DB」という）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。

平成 30 年度は、小児頻用医薬品について、既存の添付文書情報の記載精査が行われ、表記ゆれについての調査が行われた。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。同義語の DB や表記ゆれの“辞書”については公開可能であり、来年度の課題としたい。また、そのゆれを吸収する手法についても検討される。

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。

平成 31 年度（令和元年度）は、平成 30 年度の調査品目のうち、過去に研究班の先生方から提示された適応外使用・適正使用の問題が指摘される医薬品について、二つの方法の調査内容を比較すると共に、小児 DB との連携による使用実態と副作用情報の把握を行いたいと考えている。

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明確となった。これらの結果は公開予定であるが、今後の添付文書記載整備・記載統一のための基礎資料となろう。

平成 30 年度に行われる予定であった小児 DB と連携した試行的稼働は来年度にずれ込んだが、小児頻用医薬品の添付文書記載の確認と適応外使用の実態と副作用情報の把握を行い、人工知能を用いてどのように医療情報データベースを活用できるか、実際の頻用医薬品で検討し、その実用可能性と限界について検討することとしたい。

E．結論

平成 30 年度は、小児頻用医薬品について、既存の添付文書情報の記載精査が行われ、表記ゆれについての調査が行われた。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。

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

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H．知的財産権の出願・登録状況 なし

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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。第2年度である本年度は、初年度に選定した調査の対象とする疾患（アレルギー疾患）および医薬品の妥当性の検討と、高度医療センターでの処方実績を調査することで今後の解析の基盤整備を行った。

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（以下、「小児 DB」という）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。平成 30 年度は、初年度に選定した調査対象とする疾患（アレルギー疾患）及びその医薬品の妥当性等について、国立成育医療研究センター

における 2018 年（1 年間）の処方実績をもとに検討した。

（倫理面への配慮）

本研究で使用する小児 DB 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。

C．研究結果

- 抗ヒスタミン薬

古くからアレルギーや感染症に罹患した小児患者に抗ヒスタミン薬が使用されている。一方で、小児、特に乳児に対する適応及び適正用量が明らかでない薬剤も多く存在する。更に第一世代の薬剤は選択性が低く、眠気や impaired performance 等、中枢抑制作用、抗コリン作用等の副作用が存在することが知られている。故に、抗ヒスタミン薬は、使用状況をモニタリングし、適正使用推進を図る必要がある。

国立成育医療研究センターにおける 2018 年の処方実績では、選択性が高く副作用が少

ない第二世代、第三世代の薬剤の処方総数が全体の約 92%を占めた。一方で、選択性の低い第一世代の薬剤は全体の約 8%に留まった。

- 外用ステロイド剤

適正に使用されている場合、副作用の少ない薬剤であるが、使用量、期間、使用方法によっては有害事象が認められるケースも存在する。また、一部の抗菌薬含有ステロイド剤では皮疹が増悪する症例も散見されるため、使用状況のモニタリング、有害事象の有無を検討し、適正使用推進を図る必要がある。

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

D . 考察

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

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

ら、抗菌薬含有ステロイドも必要時のみ短期間用いられているものと考えられる。

平成 30 年度の予備調査は専門医が多く、指導体制が整っている高度医療センターで実施したため、このような結果になったと考えられる。この結果を一つの基準として、次年度は、専門医の少ない一般病院を含む集団での検討を進める。

E . 結論

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

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

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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) Rinaldi AO, **Morita H**, Wawrzyniak P, Dreher A, Simon G, Svedenhag P, Akdis CA. Direct assessment of skin epithelial barrier by electrical impedance spectroscopy. *Allergy*. 2019 accepted.
- 2) Li S, **Morita H**, Sokolowska M, Tan G, Boonpiyathad T, Opitz L, Orimo K, Archer S, Jansen K, Tang M, Purcell D, Plebanski M, Akdis CA. Gene expression signatures of circulating human type 1, 2 and 3 innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 in press. Doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.047.
- 3) **Morita H**, Kubo T, Rückert B, Ravindran A, Soyka M, Rinaldi A, Sugita K, Wawrzyniak M, Wawrzyniak P, Motomura K, Tamari M, Orimo K, Okada N, Arae K, Saito K, Altunbulakli C, Castro-Giner F, Tan G, Neumann A, Sudo K, O'Mahony L, Honda K, Nakae S, Saito H, Mjösberg J, Nilsson G, Matsumoto K, Akdis M, Akdis CA. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 in press. Doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1018.
- 4) Boonpiyathad T, Sokolowska M, **Morita H**, Rückert B, Kast JI, Wawrzyniak M, Sangasapaviliya A, Pradubongsa P, Fuengthong R, Thantiworasit P, Sirivichayakul S, Kwok WW, Ruxrungham K, Akdis M, Akdis CA. Der p 1-specific regulatory T cell response during house dust mite allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018 in press. doi:10.1111/all.13684.
- 5) **Morita H**, Tamari M, Fujiwara M, Motomura K, Koezuka Y, Ichien G, Matsumoto K, Ishizaka K, Saito H. IgE-class-specific immunosuppression in offspring by administration of anti-IgE to pregnant mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 in press. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.008.
- 6) Hiraishi Y, Nambu A, Yamaguchi S, Shimura E, Takamori A, Narushima S, Nakanishi W, Asada Y, Yoshizaki T, Numata T, Suzukawa M, Yamauchi Y, Matsuda A, Arae K, **Morita H**, Hoshino T, Suto H, Okumura K, Matsumoto K, Saito H, Sudo K, Iikura M, Nagase T, Nakae S. IL-33, IL-25 and TSLP contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation. *Sci Rep*. 2018;8:18502.
- 7) Yamaguchi S, Nambu A, Numata T, Yoshizaki T, Narushima S, Shimura E, Hiraishi Y, Arae K, **Morita H**, Matsumoto K, Hisatome I, Sudo K, Nakae S. The roles of IL-17C in T cell-dependent and -independent inflammatory diseases. *Sci Rep*. 2018;8:15750.
- 8) Arae K, **Morita H**, Unno H, Motomura K, Toyama S, Okada N, Ohno T, Tamari M, Orimo K, Mishima Y, Suto H, Okumura K, Sudo K, Miyazawa H, Taguchi H, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. Chitin promotes antigen-specific Th2 cell-mediated murine asthma through induction of IL-33-mediated IL-1 production by DCs. *Sci Rep*. 2018;8:11721.
- 9) Takamori A, Nambu A, Sato K, Yamaguchi S, Matsuda K, Numata T, Sugawara T, Yoshizaki T, Arae K, **Morita H**, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Kitaura J, Matsuda H, Nakae S. IL-31 is crucial for induction of pruritus, but not inflammation, in contact hypersensitivity. *Sci Rep*. 2018;8:6639.

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

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。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。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。

また、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きたし、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。また、重篤な副作用としてアナフィラキシー・ショックや血球異常、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・剥脱性皮膚炎などが起こりうるため、発症時に早期に捉えること、あるいは、これらのリスク患者を同定し、投与回避することが肝要である。そこで、本研究の目的は、抗微生物薬の適正使用および安全対策を解決するための基盤を構築するものである。

第2年度である平成30年度は、初年度に抗微生物薬の適正使用について及び添付文書の記載をもとに評価した有害事象についての評価可能性を確認するために小児専門医療機関における処方実績をもとに検討した。

A．研究目的

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。¹⁾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。

また、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きたし、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。また、重篤な副作用としてアナフィラキシー・ショックや血球異常、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・剥脱性皮膚炎などが起こりうるため、発症時に早期に捉えること、あるいは、これらのリスク患者を同定し、投与回避することが肝要である。

そこで、本研究の目的は、抗微生物薬の適正使用および安全対策を解決するための基盤を構築するである。

B．研究方法

小児医療情報データベース（以下、「小児DB」という）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、抗微生物薬の適正使用、安全性を評価する。平成 30 年度は、初年度に添付文書をもとに評価した有害事象についての評価可能性を確認するために、国立成育医療研究センターにおける 2018 年（1 年間）の処方実績をもとに検討した。抗微生物薬はペニシリン系、第 1～4 世代セフェム、カルバペネム系、キノロン系、マクロライド系、アミノグリコシド系、抗 MRSA 抗微生物薬（アルベカシン、ダプトマイシン、バンコマイシン、テイコプラニン、リネゾリド）その他に分類し、内服・注射でそれぞれ評価した。

（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 30 年度の本分担研究においては、国立成育医療研究センターより医療機関として、一定期間内の診療実績を集計し、所属する医療従事者等に供覧した統計情報を用いた。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と指針に則り個人情報保護に留意する。

C. 研究結果

抗菌薬の分布について

・静注薬について（表 1）

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。

表 1 抗微生物薬のカテゴリ別処方人数割合（注射剤）

抗微生物薬一般名	処方人数割合
ペニシリン	
アンピシリン	56%
アンピシリン・スルバクタム	31%
タゾバクタム・ピペラシリン	12%
ピペラシリン	1%
第一セフェム	
セファゾリン	100%
第二セフェム	
セフォチアム	1%
セフメタゾール	99%
第三セフェム	
セフォタキシム	79%
セフトアジジム	6%
セフトリアキソン	15%
第四セフェム	
セフェピム	59%
セフォゾプラン	41%
カルバペネム・ペネム	
パニペネム・ベタミブロン	1%
メロペネム	99%
キノロン	
シプロフロキサシン	83%
レボフロキサシン	17%
マクロライド	
アジスロマイシン	100%
アミノグリコシド	
アミカシン	87%
ゲンタマイシン	13%
抗 MRSA 薬	
タゴシット	22%
塩酸バンコマイシン	72%
ザイボックス	6%

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。

・内服薬について（表2）

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、セフジトレンピボドキシル、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い。

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。

表2 抗微生物薬のカテゴリ別処方人数割合（内服薬）

抗微生物薬一般名	処方人数割合
ペニシリン	
アモキシシリン・クラバン酸(14:1)	25%
アモキシシリン・クラバン酸(2:1)	3%
アモキシシリン	72%
第一セフェム	
セファクロル	74%
セファレキシム	26%
第二セフェム	-
第三セフェム	
セフカペンピボキシル	20%
セフジトレンピボキシル	37%
セフジニル	43%
カルバペネム・ペネム	-
キノロン	
シプロフロキサシン	20%
トスフロキサシン	47%
レボフロキサシン	33%
マクロライド	
アジスロマイシン	33%
エリスロマイシン	29%
クラリスロマイシン	39%

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、以下の17医薬品(65.4%)だった：アミカシン、アンピシリン、アンピシリン・スルバクタム、クリンダマイシン、ゲンタマイシン、セファゾリン、セフェピム、セフォゾプラン、セフォタキシム、セフトジジム、セフトリアキソン、セフメタゾール、タゾバクタム・ピペラシリン、テイコプラニン、バンコ

マイシン、メロペネム、リネゾリド。

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、以下の 14 医薬品 (58.3%) だった：アジスロマイシン、アモキシシリン・クララン酸 (14:1)、アモキシシリン・クララン酸 (2:1)、アモキシリン、エリスロマイシン、カナマイシン、クラリスロマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セファクロル、セファレキシン、セフカペンピボキシル、セフジトレンピボキシル、セフジニル、ホスホマイシン。

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⁾

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 年に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が策定された。³⁾

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。⁵⁾ 本研究では、小児医療情報収集システムを用いて医療情報等を収集し、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有り、適正使用の推進に寄与できるものと考えられる。

今回、調査を行なった範囲においては、抗菌薬は経口、内服ともに十分に整理され、限られた医薬品のみが使用されていた。同系統の医薬品についても、例えば、第 3 世代セフェムはセフォタキシムとセフトリアキソンの抗菌活性は類似するものである。しかし、セフトリアキソンは新生児において、セフトリアキソンは他のセファロsporin 系薬剤と同様に血清アルブミンと結合しているビリルビンを遊離させることが報告されており、さらに未熟児、新生児は血液脳関門が未熟なため遊離ビリルビンが脳内へ移行し核黄疸をおこすおそれがある。そのために、新生児の投与は禁忌とされており、これらの児への投与が出来ない。一方で、投与頻度が 1 日 1 回または 2 回であることから、患者負担及び看護負担を考慮した場合には有望な医薬品である。

カルバペネム系やキノロン系の医薬品の投与割合も小児集中治療室や血液腫瘍病棟を有しているにも関わらず限られていた。これらは国立成育医療研究センターが感染症科による臨床感染症コンサルテーション、及び、抗菌薬適正使用プログラムの推進をしていることによるものと思われる。感染症科や抗菌薬適

正使用プログラムの導入ができていない医療機関との間には差異があるものと思われる。

今後、小児医療情報収集システム協力医療機関における病院あるいはクリニック等の情報を含めて検討を進めていく必要があると考える。

使用実態のある抗菌薬のうち一定数以上の処方がある医薬品は内服、静注抗菌薬共に半数以上を超えていた。頻度の高い有害事象は10%を超えてくるものもあり、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、重篤で稀な副作用は100万人に1回程度で発生するものである。小児医療情報収集システムには現在、35のクリニック及び11の病院が参画していることから、入院患者における抗菌薬の処方数等は病院規模等も踏まえて5～10倍程度と想定される。もっとも処方量の多いもので年間1万人程度に達する程度となるが、100～1000人程度に収まるものが多いものと考えられる。今回の調査から、使用実態のある医薬品については、使用されている患者数が一定程度存在し、一般に発生する有害事象については、評価が可能な可能性があった。しかし、重篤で稀な有害事象の評価を行うためには、十分な数とは言えないだろう。また、使用実態のない医薬品や、使用していても半数程度の医薬品では十分な症例数とは言えない。このことから、小児医療情報収集ネットワークの協力施設の増加や、十分な評価が行うためにも、長期の事業の継続が求められる。小児という希少領域であることから多数の医療機関が協力するこのような体制は非常に重要である。

E．結論

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、処方者数も多く、使用実態のある抗菌薬においては十分に評価が可能な可能性があり、評価対象として適しているものと考えられた。

今後は、小児DBを活用し、より広い医療機関の処方実態の評価と医薬品(抗微生物薬)の

適正使用及び安全対策の実現可能性について検討を行う。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

参考文献

- 1) 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.
- 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) 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.
- 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) 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

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

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

研究分担者 石川 洋一

明治薬科大学薬学部 教授

研究協力者 中國 正祥 国立成育医療研究センター開発推進部ネットワーク推進室

研究要旨

「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」において、小児医療情報データベース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小児に係る記載が適正であるかを国立成育医療研究センターで使用頻度が高い 161 品目の添付文書記載を精査した。

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

A．研究目的

添付文書に、小児の効能・効果、用法・用量、使用上の注意（副作用・小児等への投与）等が適正に記載されているかを、サンプル施設（国立成育医療研究センター）で汎用される医薬品をもとに調査し検討を行う。

本研究は、小児医療情報データベース（以下、「小児 DB」という）に蓄積されている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、人工知能技術及び言語処理技術（以下、「AI」という）を取り入れて判別（判定）する基盤を整備することを主目的とする。

その実行のためには、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比較すべき添付文書の小児に係る情報の記載状況とその有用性を事前に精査確認しておく必要がある。添付文書は適正使用を図るうえで重要な公的文書ではあるが、多くの医薬品で小児に係る記載が不十分とされる。

その点について今回特定の医療施設（国立

成育医療研究センター）において処方実態調査を実施、汎用される医薬品を特定してその品目において添付文書に、小児に係る記載が適正に行われているか精査した。

B．研究方法

調査期間を 2017 年 8 月の 1 ヶ月間と定め、国立成育医療研究センターの処方実態調査を実施し施設で使用されている医薬品名を調査する。その品目について使用頻度の高い順から上位約 200 品目を選択する。その品目について最新の添付文書を確認し、小児に係る記載が適正にされているかを目視により精査する。なお、対象とした品目については、平成 29 年度に本研究において、荒牧分担研究者が精査した品目と一致するものである。

- ・小児等の効能効果及び用法用量の記載
- ・使用上の注意「小児等への投与」に関する記載
- ・小児特有の副作用に関する記載

調査方法

■ 対象薬

2017年8月(1ヶ月間)に実施した国立成育医療研究センターの処方実態調査の結果から得られた、上位約200品目

■ 解析方法

対象品目の各添付文書に以下の小児に関する記載(以下、「小児等の記載」)に該当する内容を目視で確認・記録し集計

- ✓ 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児※
- ✓ 15歳未満※
- ✓ 体重又は体表面積あたりの用量

※参考資料
医療用医薬品の添付文書等の記載要領について(平成29年6月8日)
医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について(平成29年6月8日)

C. 研究結果

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目視により精査した。

その結果、対象とした161品目中「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%)。

結果

■ 添付文書の各項における小児等の記載

対象薬 161品目			
	(品目)	(%)	
警告	1	0.6	
禁忌	6	3.7	
効能又は効果(効能効果)	38	23.6	
用法及び用量(用法用量)※	78	48.4	
使用上の注意	慎重投与	26	16.1
	重要な基本的注意	31	19.3
	副作用	39	24.2
	小児等への投与	112	69.6
	適用上の注意	6	3.7
臨床成績	42	26.1	

※「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%)

結果

■ 効能効果及び用法用量に関する記載

	(品目)	(%)
あり	89	55.3
なし	72	44.7
総計	161	100

	(品目)	(%)
両方に記載	27	30.3
効能効果のみに記載	11	12.4
用法用量のみに記載	51	57.3
総計	89	100

効能効果及び用法用量に小児等の記載がない医薬品
→ 44.7%(72/161品目)

結果

■ 使用上の注意「小児等への投与」に関する記載

	(品目)	(%)
あり	112	69.6
なし	49	30.4
総計	161	100

効能効果又は用法用量 への記載	(品目)	(%)
あり	64	57.1
なし	48	42.9
総計	112	100

- ✓ 「小児等への投与」に記載がない医薬品
→ 30.4%(49/161品目)
- ✓ 「小児等への投与」に小児等の記載がある医薬品のうち
効能効果及び用法用量に記載がない → 42.9%(48/112品目)

結果

■ 小児特有の副作用に関する記載

	(品目)	(%)
あり	39	24.2
なし	112	75.8
総計	161	100

効能効果又は用法用量 への記載	(品目)	(%)
あり	31	79.5
なし	8	20.5
総計	39	100

- ✓ 小児特有の副作用に関する記載がない医薬品
→ 75.8%(112/161品目)
- ✓ 小児特有の副作用に関する記載がある医薬品のうち
効能効果及び用法用量に記載がない → 20.5%(8/39品目)

まとめ

- 小児等の効能効果及び用法用量が添付文書に記載されていない医薬品:44.7%(72/161品目)
- 使用上の注意「小児等への投与」に関する記載
 - ✓ 小児等の記載がない医薬品:30.4%(49/161品目)
 - ✓ 小児等の記載がある医薬品のうち効能効果及び用法用量の記載がない医薬品:42.9%(48/112品目)
- 小児特有の副作用に関する記載
 - ✓ 記載がない医薬品:75.8%(112/161品目)
 - ✓ 記載がある医薬品のうち効能効果及び用法用量の記載がない医薬品:20.5%(8/39品目)

D. 考察

・効能・効果及び用法・用量に小児等の記載がない医薬品は 72/161 品目で 44.7%であった。

・「小児等への投与」に記載がない医薬品は 49/161 品目で 30.4%であった。

・「小児等への投与」に小児等の記載がある医薬品のうち「効能・効果及び用法・用量」に記載がないものは 48/112 品目で 42.9%であった。

・小児特有の副作用に関する記載がない品目は 112/161 品目で 75.8%と多くの品目となった。

・小児特有の副作用に関する記載がある医薬品のうち効能・効果及び用法・用量に記載がない品目は 8/39 品目で 20.5%であった。

添付文書に小児等の記載がない医薬品：約 45%

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

小児特有の副作用の記載がない医薬品：約 76%

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

副作用や使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。

E. 結論

添付文書に、小児の効能・効果、用法・用量、使用上の注意(副作用・小児等への投与)等が適正に記載されているかを、サンプル施設(国立成育医療研究センター)で汎用される上位 161 品目の医薬品の添付文書を精査することで調査した。

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

また小児特有の副作用の記載がない医薬品が約 76%に上ることから、本研究において、小児 DB で収集した医療情報等から発信される有害事象等のシグナルと既存の添付文書を比較し当該シグナルの程度や頻度並びに安全性について調査するにあたり、比較すべき添付文書について特に小児特有の副作用に係る記載の不足が明らかになった。

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

結論

- ✓ 添付文書に小児等の記載がない医薬品：約45%
→ 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、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
- ✓ 小児特有の副作用の記載がない医薬品：約76%
→ 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の検討が必要(場合によっては添付文書の改訂が必要か?)
- ✓ 副作用や使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%
→ 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

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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 との連携可能性に関する検討

研究分担者 加藤 省吾

国立成育医療研究センター 臨床研究センターデータ管理部データ科学室長

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

小児医療情報収集システムの概要

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

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

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

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

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

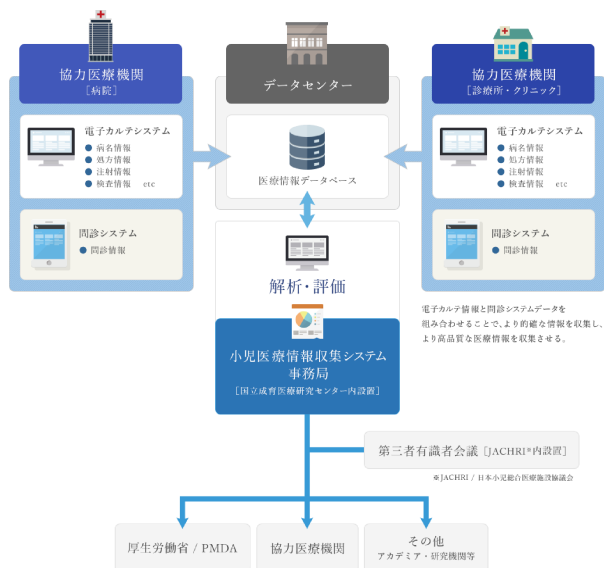


図 1：小児医療情報収集システム概略図
小児医療情報収集システムホームページ
(<https://pharma-net.ncchd.go.jp>) より

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

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

小児医療情報収集システムによる集計・解析

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

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

を進めている。また、手動でのアドホックな集計・解析にも対応可能である。

小児DBの活用方法およびAIによる可能性

副作用発現状況などを評価するなど、小児に対する医薬品の使用環境改善に向けて、小児DBを活用することができる。小児DBの具体的な活用方法の具体例として、小児適応と使用の実態に関する調査の流れを図3(加藤ら¹⁰⁾)に示す。

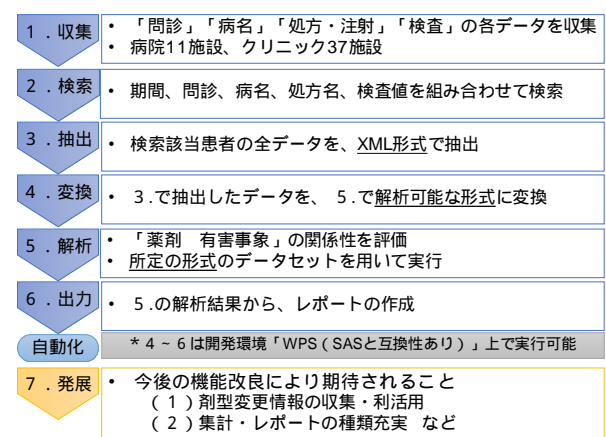


図 2：小児医療情報収集システムにおけるデータ収集・評価の流れ

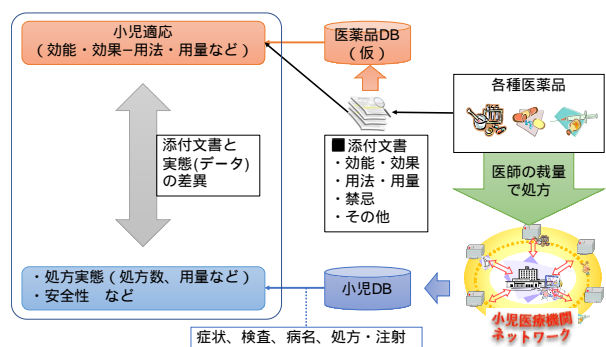


図 3：小児DBの活用例(小児適応と使用実態に関する調査)

図3に示すように、各医療機関で医師の裁量により医薬品が処方されている実態、および安全性の実態(有害事象の発生状況、医薬品との相関関係など)などについて、小児DBから評価することができる。添付文書の小児適応と小児DBから評価した実態に差異がある場合は、添付文書の改訂に必要な情報の一部として製販企業などに情報提供を行うことを

検討する。

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

AI による可能性の検討

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

（倫理面への配慮）

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

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

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

C . 研究結果

平成 29 年度の使用環境改善事業においては、スピロラクトン、フロセミド、アスピリン、レベチラセタムに関する検討結果が公開されている¹¹⁾。

例えばスピロラクトンでは、添付文書では 15 歳以下の小児の全年齢区分に対して、「安全性は確立していない（使用経験が少ない）」という記述があるのに対して、全年齢区分で幅広く処方されている実態があった。アスピリンでは、川崎病に対する小児適応は記載されているが、15 歳以下の小児で川崎病に

関する病名を持っていない患者にも多く処方されている実態があった。

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

平成 29 年度の使用環境改善事業においては、解析者の裁量でこれらのマスタ類対応付けや個別判断を行ったが、これらの作業について AI を活用できる可能性を確認できたとともに、添付文書に記載されていない未知の副作用についても探索的に評価していける可能性が確認できた。

D . 考察

小児適応と使用実態に関する調査における AI の活用可能性

小児 DB から医薬品の安全性をなど評価するにあたっては、その前提として、評価すべき事項と小児 DB のマスタ体系との対応付けを行った上で、個別症例の状態を時系列で把握し個別判断が必要である。医薬品ごと、有害事象ごとに対応付けや判断の方法が異なることが想定され、AI を活用できる可能性がある。

小児 DB から各種医薬品の処方実態と安全性の情報を定期的に集計し、添付文書の改訂可能性を探る仕組みの自動化も可能である。

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

他の調査に関する AI の活用可能性

例えば禁忌とされている医薬品の使用実態に関する調査も可能である。禁忌の条件を小児 DB のマスタ体系と対応付けた上で、有害事象の発生状況などを把握することで、禁忌の設定や条件に関するより詳細な評価が可能である。評価結果に基づいて、添付文書の改訂を含め、小児に対する医薬品の使用環境を改善するための情報提供が期待される。

医薬品ごと、有害事象ごとに対応付けや判断の方法が異なることが想定され、AIを活用できる可能性がある。

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

禁忌の条件・安全性を評価する部分にAIを活用することも含めて、今後検討していく予定である。

E . 結論

小児DBの活用例として、小児適応と処方実態に関する調査の方法を整理し、具体例を挙げてAIの活用可能性について検討した。

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

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

(参考文献)

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

データベースの利活用に関する研究」平成 29 年度分担研究報告書(研究分担者:加藤省吾)

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

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

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副作用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（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薬剤添付文書（以下、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。そこで我々は副作用領域に着目し、添付文書中における副作用に関する情報の記載のされ方について詳細に調査した。その結果、副作用を示唆するにもかかわらず、病名もしくは症状として MedDRA で検索されない語が 500 文書中最大 34% の割合で存在することが分かった。特に、発生頻度が高く、投与量・投与期間に依存する副作用に対して MedDRA に一致する語がない割合が高いことが判明した。また、添付文書の記述に関しても、同義語・カタカナ語など表記にゆれや曖昧性が存在し、医療の現場での医薬品適正使用の障壁となっている。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

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、小児適応が明記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・評価の手法を開発していく。

B．研究方法

本分担研究では上記の目的を遂行するため、まず、薬剤添付文書の記述を構造化した。具体的には、3 万件の添付文書から 500 文書をランダムに抜き出し、副作用を示唆するにもかかわらず、病名もしくは症状として MedDRA の用語と完全一致するものがない用語を抽出

し集計した。今回は MedDRA ver.21.0 を用いた。なお、ここでいう副作用とは、世界保健機関（WHO）が定義している「有害かつ意図されない反応で、疾病の予防、診断、治療または身体機能の修正のためにヒトに通常用いられる量で発現する作用」、すなわち、薬物との因果関係がある有害反応を指す。副作用機序は、薬理作用、薬物毒性、そして、薬物過敏症の 3 つに大別される。

（倫理面への配慮）

個人情報と紐付かないデータである薬剤添付文書を扱っており、倫理面への配慮は必要としなかった。

C．研究結果

表 1 に抽出された用語のうち、4 回以上出現した 59 用語を示す。表の 1 列目は用語の ID、2 列目は抽出した用語、3 列目は添付文書での

利用頻度、4列目は MedDRA PT(以下、PT)で対応する語、5列目は MedDRA LLT(以下、LLT)に対応する語である。PT と LLT には、抽出した用語の言い換え表現を人手で作成し

て MedDRA を検索し、対応する用語がある場合には表記の差異部分を **斜体太字**で強調した用語を、対応する用語がない場合には×を付与した。

表 1 . 添付文書 500 文書中、副作用を示唆するが MedDRA に一致する語がない頻度 4 以上の用語

ID	抽出用語	頻度	MedDRA	
			PT	LLT
1	ALT 上昇	174	×	ALT 増加
2	AST 上昇	169	×	AST 増加
3	-GTP 上昇	68	×	-GTP 増加
4	AL-P 上昇	67	×	ALP 増加
5	BUN 上昇	58	×	BUN 増加
6	クレアチニン上昇	36	×	クレアチニン 増加
7	-GTP 上昇	31	×	-GTP 増加
8	ビリルビン上昇	28	×	ビリルビン 増加
9	胃部不快感	28	×	胃不快感
10	CK 上昇	28	×	CK 増加
11	血中ミオグロビン上昇	24	血中ミオグロビン 増加	血中ミオグロビン 増加
12	尿中ミオグロビン上昇	23	尿中ミオグロビン 増加	尿中ミオグロビン 増加
13	CPK 上昇	21	×	CPK 増加
14	血清 CK 上昇	19	×	CK 増加
15	血清 CPK 上昇	18	×	CPK 増加
16	リンパ球減少	12	×	リンパ球 数減少
17	胸内苦悶	10	×	胸内苦悶 感
18	ミオパシー	10	ミオパチー	ミオパシー
19	トリグリセリド上昇	10	×	トリグリセリド上昇
20	血清カリウム上昇	9	×	血清カリウム 増加
21	顆粒球減少	9	×	顆粒球 数減少
22	無動緘黙	8	×	無動緘黙 症
23	強度筋強剛	8	×	×
24	総ビリルビン上昇	8	×	総ビリルビン 増加
25	消化管潰瘍	8	×	消化管潰瘍 および穿孔
26	ALP 上昇	7	×	ALP 増加
27	尿酸上昇	7	×	尿酸 増加
28	四肢疼痛	7	×	四肢痛
29	CRP 上昇	7	×	CRP 増加
30	プロラクチン上昇	7	×	プロラクチン 値上昇

31	口内異常感	6	×	×
32	視力異常	6	×	視力 不良
33	-GTP 増加	6	×	-GTP 増加
34	中毒性表皮壊死	5	×	中毒性表皮壊死 症
35	末梢 浮腫	5	×	浮腫
36	視 調節障害	5	×	調節障害
37	乳汁分泌	5	×	男性 乳汁分泌
38	血圧低下	5	血圧 低下	血圧 低下
39	眼圧亢進	5	眼圧 上昇	眼圧 上昇
40	角膜糜爛	5	×	角膜 びらん
41	好酸球増加	5	好酸球 数 増加	×
42	女性型乳房	5	女性 化 乳房	女性 化 乳房
43	AL-P 増加	5	×	ALP 増加
44	ミオクロヌス	4	ミオクロ ー ヌス	ミオクロ ー ヌス
45	乳汁漏出	4	乳汁漏出 症	×
46	刺激感	4	×	適用部位 刺激感
47	総コレステロール上昇	4	×	総コレステロール 増加
48	血清カリウム低下	4	×	血漿カリウム 減少
49	ヒトヘルペスウィルス 6 再活性化	4	×	ヒトヘルペスウィルス 6 感染再燃
50	皮膚 過角化	4	過角化	×
51	LDH 上昇	4	×	LDH 増加
52	尿中ナトリウム排泄量増加	4	尿中ナトリウム 異常	×
53	血色素減少	4	×	血色素減少
54	四肢のしびれ	4	×	四肢のしびれ 感
55	血中カリウム濃度上昇	4	血中カリウム 増加	×
56	白血球数変動	4	白血球数 異常	×
57	HIV-1 感染	4	×	HIV-1 型 感染
58	HIV-2 感染	4	×	HIV-2 型 感染
59	舌のしびれ	4	×	舌のしびれ 感

D. 考察

発生頻度が高く、投与量・投与期間に依存する副作用機序である薬物毒性に着目し、MedDRA の表記について考察する。なお、添付文書から抽出した用語には「」, MedDRA の用語には《》を付与し区別する。

(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。下記に詳細を示す。

(1-1) 肝障害

薬物毒性による肝障害は、発熱・発疹・掻痒感の症状とAST・ALTの上昇、好酸球・白血球の増加を示す。表1において、「AST・ALT上昇」が高い頻度で現れるのは、薬の副作用として代謝負荷のかかる肝臓に障害が多く現れるためである。しかし、「AST上昇」(ID 1)や「ALT上昇」(ID 2)はPTでは検索されず、LLTでは意味が類似する《AST増加》《ALT増加》が検索されるのみである。内服薬での副作用として肝障害が高い頻度で起きるのであれば、「AST上昇」「ALT上昇」がPTに出現することが望ましいと考える。

(1-2) 抗菌薬による副作用：腎障害

抗菌薬も排泄臓器器官から体外へ、多くは腎臓から尿として体外へ排泄される。抗菌薬は感染症の原因微生物を攻撃目標としているが、作用が働くにあたり、ヒトの細胞組織への影響は免れない。そのため、特に薬物濃度と腎障害との関連性が指摘されている。投与薬物濃度や投与期間と関連があるとすれば、定期的な検査により早期かつ重度に進展する前の対応が期待できるため、腎障害を示す「BUN(尿素窒素)上昇」(ID 5)や「クレアチニン上昇」(ID 6)などの用語がPTに出現することが望ましいと考える。

(1-3) 抗菌薬による副作用：耳毒性

耳毒性は前庭神経障害と蝸牛神経障害があり、めまい、ふらつき、嘔気、耳鳴り、聴力障害がある。頻度下位の中には、「眩暈」と《めまい》、「嘔気」と《吐き気》や「耳鳴り」と《耳鳴》等、表記のゆれが見られた。

(1-4) 抗菌薬による副作用：末梢神経障害

末梢神経障害は、四肢末梢の感覚運動障害、下肢末梢の感覚障害、視力障害や視神経炎等、身体神経の末梢部に障害を起こすため、「末梢浮腫」(ID 35)や「視調節障害」(ID 36)は“末梢”や“視”に重点を置いてPTに出現することが望ましい。

(2) 表記ゆれ

表記にゆれがあるために質、量ともに正確にMedDRAで検索されないケースが多い。表記の対応幅を広げることが重要であると考え

る。以下に、表記ゆれの例を挙げる。

「上昇」と「増加」

表1のID 1から15の用語は、“上昇”や“増加”を含む語である。添付文書に「～上昇」と表記されているが、MedDRAでは《～増加》となるために検索にかからなかった。頻出であるのならばPTに《～上昇》として出現することが望ましい。

半角と全角、ハイフンの有無

例) ID 33 「 -GTP 増加」 《 -GTP 増加》

ID 43 「AL-P 増加」 《ALP 増加》

漢字とひらがな

例) ID 40 「角膜糜爛」 《角膜びらん》

部位名の省略・有無

例) ID 35 「末梢浮腫」 《浮腫》

ID 36 「視調節障害」 《調節障害》

ID 50 「皮膚過角化」 《過角化》

表1外「不正出血」 《不正子宮出血》

程度を表す語

例) ID 28 「四肢疼痛」 《四肢痛》

“～感”や“～症”の有無

例) ID 22 「無動緘黙」 《無動緘黙症》

ID 34 「中毒性表皮壊死」 《中毒性表皮壊死症》

ID 54 「四肢のしびれ」 《四肢のしびれ感》

同義語

例) ID 44 「ミオクロヌス」 《ミオクロヌス》

表1外「GPT」 《ALT》

表1外「GOT」 《AST》

表1外「CPK」 《CK》

外国語(カタカナ語)の表記

例) ID 18 「ミオパシー」 《ミオパチー》

表1外「アルカリホスファターゼ」 《ALP》

表1外「アルカリフォスターゼ」 《ALP》

表1外「AL-P」 《ALP》

E . 結論

本研究では 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。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) 荒牧英治、若宮翔子、岩尾友秀、川上庶子、中江睦美、松本妙子、友廣公子、栗山猛: 小児頻用医薬品に関する医薬品添付文書における記載状況の調査, 医療情報学 (原著-研究速報), Volume 38 (Number 6), 2018

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

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

医学的イベントの予測問題は古くから統計的手法で対処されてきたが、近年、人工知能を適用した研究成果の報告が多くなされている。本研究では、実例を通して、人工知能的手法にどの程度のメリットがあるのかを調査した。具体的には、実際の疫学研究データを用いた研究を調査した（Weng et al., PLOS One, 2019）。統計的手法（Cox 回帰モデル）・機械学習的手法（ランダムフォレスト）・人工知能的手法（深層学習）の死亡イベント予測性能を ROC 曲線の曲線下面積で評価したところ、それぞれ、0.75、0.78、0.79 であった。小児医療情報収集システムでも人工知能的手法の活用が求められるが、結果の確認とどの程度の利点があるかを数値化するために、統計的手法を並列して用いることが必要であろう。

A．研究目的

医学分野において、人工知能手法を適用した事例が増えてきている。FDA が眼科疾患の診断を行うデバイスを承認したことに始まり、人工知能による皮膚科疾患の分類性能は皮膚科医と同等というものや、頭部 CT スキャンの読み取り、乳がん検診画像を用いた診断補助など、画像を用いたものを中心として広く応用がなされている。画像を利用したものが多のは、深層学習の特性と医学分野で解決すべき課題が重なったことによるものと思われる。しかしながら、医学分野には、画像以外にも人工知能アルゴリズムを適用して解決すべき問題が数多くある。

本研究班で整備が進められている小児医療情報収集システムでは、相当な規模のデータベースが整備され、様々な分野での活用が期待されている。一つの適用例として、医学的イベントの予測というものがある。人工知能手法を利用すると、標準的な統計学的手法では達成しえなかった精度（ROC-AUC など）の予測が可能となり、実際、そういった報告が増えてきている。

予測に関する問題は、古くから統計学的モ

デルを利用したアプローチがとられてきた。統計モデルを利用するとある程度枠組みを固定（統計的にモデル化）することになるため、人工知能の学習に必要なデータ量よりは少なく済む。しかし、データを収集することの価値はすでに広く認識されており、大規模データベースは数多く存在する。このような環境では統計的モデリングにこだわる必要は無く、人工知能手法を積極的に適用すべきであろう。

本研究では、医学的イベントの予測において、予測手法の比較を行った文献を調査し、小児医療情報収集システムで実用的な手法選択について探ることを目的とする。

B．研究方法

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（Weng et al., PLOS One, 2019）を調査し、予測性能の違いを実例から評価することとした。この結果をもとに、小児医療情報収集システム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た。

(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

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

D . 考察

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。

小児医療情報収集システム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。

E . 結論

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。

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

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
加藤省吾、森川和彦、中野孝介、小笠原尚久、三井誠二、栗山猛	小児医療情報収集基盤を用いた臨床研究の可能性 - チアマゾール処方患者に対する観察研究 -	日本小児臨床薬理学会雑誌	31(1)	62 -66	2018
荒牧英治、若宮翔子、岩尾友秀、川上麻子、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	医療情報学雑誌	Volume 38	247-256	2018

国立成育医療研究センター倫理審査委員会審査判定通知書
(迅速審査)

申請者 賀籐 均 殿

平成31年4月1日

国立成育医療研究センター
理事長 五十嵐 隆



受付番号 : 1650 (迅速審査)

課題名 : 小児医療情報収集システムを用いたコホート研究

申請者 : 賀籐 均

上記課題を、迅速審査で審議し、下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	承認	条件付承認	不承認	継続審査	非該当
理由	国立成育医療研究センター倫理審査委員会規程に基づき申請された、「研究計画の軽微な変更に関する審査」(2017年11月16日承認の上記研究の承認事項変更)について適切と判断し、承認する。				