

別添 1

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金

政策科学総合研究事業（臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業）
人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 今任 拓也

令和 2（2020）年 7月

別添2

目 次

I . 総括研究報告

- 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価 1
今任拓也 国立がん研究センター・社会と健康研究センター 主任研究員

II . 分担研究報告

- 副作用評価のための機械学習用トレーニングデータの作成および
トレーニングデータを用いた試行的副作用評価 6
潮田 明 産業総合技術研究所・人工知能研究センター・招聘研究員

- 研究成果の刊行に関する一覧表 15
厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告 16

令和元年度 厚生労働科学研究費 補助金
(政策科学総合(臨床研究等ICT基盤構築・人工知能実装研究事業))
(総括)研究報告書

研究代表者 今任 拓也 国立がん研究センター・社会と健康研究センター・主任研究員

研究要旨:【目的】本研究は、診断基準が比較的明確であり、致死性の高い副作用であるステイブンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)を対象とし、PMDAにおいて管理されている副作用個別症例報告を用いて、近年、医療を始めとした様々な分野で注目されている人工知能技術を応用し、副作用判定評価システムの構築のための試行的評価を実施した。前年度は、副作用判定に人工知能を応用するための基盤整備に先行し、まず、人手により素性を付与した副作用判定の試行的評価を実施したため、今年度は、主に基盤整備を実施し、改めて、全行程を通じた副作用判定の試行的評価を行うこととした。【方法】PMDAにて管理されている副作用個別症例報告書(SJS:1410件、TEN:200件)のテキストデータを用いた。素性抽出のためのトレーニングデータの作成には、brat(brat rapid annotation tool)を用い、アノテーション作業を行った。前年度の副作用自動判定の評価に用いたSJSの副作用個別症例報告書200件はテスト用データとして用い、残りの1410件のうち、981件を学習用データ、429件をバリデーションデータとして用いた。素性アノテーション用学習モデルには、SJSに関連する論文を含む広範囲にわたる医学雑誌の論文、JAPICが提供する医薬品添付文書および独自開発の自動検索装置によりWEBから収集された医療分野のテキストからなる総計6千万文の日本文テキストを用いてBert用pretrainedモデルを構築して用いた。最後に、全行程を通じた副作用判定の精度評価は、前年度と同様に、素性の評価が容易なMaximum Entropy Classifier(MEC)を用いて5分割交差検証により行った。【結果】自動アノテーションについては、0-tagを含むすべてのタグ付けのテストデータの精度は96.5%、0-tagを除いた精度は69.4%であった。また、この自動アノテーションの結果をもとに副作用自動判定を行った結果、81.5%の判定精度が得られた。【考察】前年度に実施した素性を人手で付与した場合の副作用自動判定の精度は86.0%であったのに対し、今年度実施した自動アノテーションの結果をもとにした副作用自動判定の結果では、4.5%低下したが、これは当初の目標としていた80%の精度を上回る結果となった。今回得られた結果は、安心して使用できるレベルではないと考えられ、さらに精度を上げるためには、今回の研究では捉えきれない特徴を考慮すること、また、副作用個別症例報告書の記載内容の記載者によるぶれを減らすなど、報告書の形式についても検討していく必要があると考えられる。また、副作用自動判定システムの構築には、それぞれの副作用の判定に適した特徴量の抽出が今後の課題であると考えられる。

研究代表者:

今任拓也・国立がん研究センター・社会と健康研究センター・主任研究員

研究分担者:

潮田 明・産業技術総合研究所・人工知能研究センター・招聘研究員

斎藤嘉朗・国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・部長

森谷純治・医薬品医療機器総合機構・医薬品安全対策第1部・主任専門員

相原道子・横浜市立大学・耳鼻科・教授

A. 研究目的

本研究は、近年、医療を始めとした様々な分野で注目されている人工知能技術を応用し、年々増加傾向にある副作用症例報告をより効果的かつ適切に副作用を評価する技術の開発を目標としている。

そこで、診断基準が比較的明確であり、致死性の高い副作用であるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)を対象とし、PMDAにおいて管理されている副作用個別症例報告を用いて、人工知能を応用し、副作用判定評価システムの構築のための検討をこれまで行ってきた。本研究の計画は、

副作用報告の評価に人工知能を応用するための基盤整備と人工知能を用いた試行的な副作用判定の評価という、2つの工程に分けて検討することとしている。

当初の計画では、前年度より基盤整備を開始し、今年度は主に の試行的な副作用判定の評価を実施する予定としていたが、前年度に個人情報保護などの観点により実務的な制約が生じたため、先行して比較的個人情報保護の影響が少ない、人工知能を用いた副作用判定評価を行った。よって、本年度は、主に基盤整備を実

施し、改めて、全行程を通じた副作用の試行的評価を行うこととした。

B. 研究方法

本研究の概要については、図1に示し、本年度実施した部分については、赤枠で示した。

対象副作用

診断基準が比較的明確であり、致死性の高い副作用であるスティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)を対象副作用とした。

使用データ

PMDAにて管理されている副作用症例個別報告書(SJS:1410件、TEN:200件)の経過欄のテキストデータを主に用いた。

素性抽出のためのトレーニングデータの作成

トレーニングデータは、形態素解析を施した副作用症例報告書のテキストに対して、副作用に特徴的な素性(特徴量)のアノテーションを施すことにより作成した。アノテーションには、brat(brat rapid annotation tool)を用いた。

アノテーション作業は、事前にトレーニングされた臨床経験のある看護師が行った。まず、副作用判定において重要な用語(主に単語)の、素性に応じた色付けを行い、次にその結果を参照しながら、形態素解析を施したテキストに対して形態素ごとにIOB2(Inside-outside-beginning)フォーマットを用いた素性のアノテーションを行うといった2段階に分けて実施した。

前年度の副作用自動判定の評価に用いた SJS の副作用症例報告書 200 件についてはテスト用データとして用い、残りの 1410 件のうち、981 件を学習用データとして、429 件をバリデーションデータとして用いた。

トレーニングデータを用いた素性抽出のモデル構築

素性アノテーション用学習モデルには Bert を用いた。アノテーション用トレーニングデータの他に Bert 用の日本語 pretrained モデルが必要であるため、SJS に関連する論文を含む広範囲にわたる医学雑誌の論文、JAPIC が提供する医薬品添付文書および独自開発の自動検索装置により WEB から収集された医療分野のテキストからなる総計 6 千万文の日本語テキストを用いて Bert 用 pretrained モデルを構築した。

副作用判定の精度評価

副作用判定には、前年度と同様に素性の評価が容易な Maximum Entropy Classifier (MEC) を用いて 5 分割交差検証により行った。

C. 結果

自動アノテーションについては、0-tag を含むすべてのタグ付けのテストデータにおける精度は 96.5%、0-tag を除いた精度は 69.4%であった。また、この自動アノテーションの結果をもとに副作用自動判定を行った結果、81.5%の判定精度が得られた。

D. 考察

本研究は、PMDA にて管理されている副作用症例報告の経過欄の情報を基に、人工知能を用

いて、副作用を精度良く判別できるシステムの構築のための基盤整備および、現在人手で行われている副作用判定の人工知能を応用した試行的な自動判定の評価を行うものである。

前年度に実施した素性を人手で付与した場合の副作用自動判定の精度は 86.0%であったのに対し、今年度を実施した自動アノテーションの結果をもとにした副作用自動判定の結果は、4.5%低下したが、81.5%の判定精度が得られた。これは当初の目標としていた 80%の精度を上回る結果となっている。

現在、ディープラーニングを始めとした人工知能に関する研究に大きな期待が寄せられている。特にディープラーニングは特徴量を自ら作り出すことができるようになった点で画期的な技術ではあるが、大規模かつ質の高いデータが必要であり、単独であらゆる分野のさまざまな種類の問題を解決できるような万能な人工知能を生み出すまでには至っていない。したがって、医療の分野も含め、まずは本研究のように、それぞれの分野における具体的な問題に対応できる人工知能を個々に実用化していくための研究が重要であると考えられる。

本研究にて、今回得られた結果は、安心して使えるレベルではないと考えられる。今回は、実際に副作用判定を行った経験のある専門員へのヒアリング、及び重篤副作用疾患別対応マニュアルを基に特徴量を選出したが、副作用判定に重要と考えられる特徴量を完全には捉えきれていないことも考えられる。特に、病状などの記載が具体的かどうかや経過を時系列で追えるかどうかといった記載者に起因する「書きぶり」などといった要因なども結果に大きく影響している可能性が考えられ、使用する情報の質の統一も重要であると考えられる。今回使用し

た副作用個別症例報告のうち、422 症例について、DLST および発熱といった副作用判定に必要な特徴量の記載場所について検討したところ、発熱については、およそ 9 割が経過欄内に記載されているが、DLST の結果については、5 割程度しか経過欄内に記載されていないことがわかった。残りの 5 割は、担当医のコメント欄、検査値欄内など、記載者により異なる項目に記載されていることがわかった(表 1)。今後、機械学習などの人工知能を用いて、このような症例報告などのテキストデータを基に副作用などを判定するためには、記載する副作用症例報告書の項目や記載者によるぶれがないような形式にする必要があると考える。また、副作用判定は、現在人手によって行われている。今回の研究においても、3 人の副作用判定の経験者である PMDA の専門員の結果に基づいて行った。3 人の専門員による結果についても、高い一致率は得られておらず、限られた情報だけでは、人においても副作用判定は難しいことが推測される。よって、人工知能が自分自身の判定結果に付与する確率を活用するなど、本研究によって得られた結果が、今後の機械学習を用いた副作用自動判定システム構築のための手がかりの 1 つとなることを期待する。

本研究計画では、当初、予定していなかった後半部分に当たる副作用自動判定の試行的評価を前年度に実施し、ある程度精度の高い学習モデルの構築ができたため、今年度はテキストデータから副作用判定に必要な特徴量の自動抽出という重要な基盤整備に注力することが可能となった。このことにより作業の効率化が図れたと考えられる。また、今回は、検査値などを使用することなく、比較的診断基準が明確である SJS と TEN という副作用を対象とした。

本研究で使用した技術は、比較的汎用性が高いと考えられるが、それぞれの副作用の判定に適した特徴量の抽出が今後の課題であると考えられる。

E. 倫理審査状況

本研究で使用するデータは、PMDA が所有する既存の副作用個別症例データの二次利用であり、患者のインフォームド・コンセントは取得していない。しかしながら、医薬品の副作用報告は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」第 228 条の 20 第 1 項に基づき実施されるものであり、副作用個別症例情報には、患者氏名、生年月日等などの個人に関する情報は記載されておらず、PMDA にて対応表は保有してないため、特定の個人を識別することは不可能である。また、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、PMDA にて承認を受け、国立医薬品食品衛生研究所および産業総合研究所の倫理審査においても承認を受けている。

F. 健康危険情報

該当なし

F. 研究成果

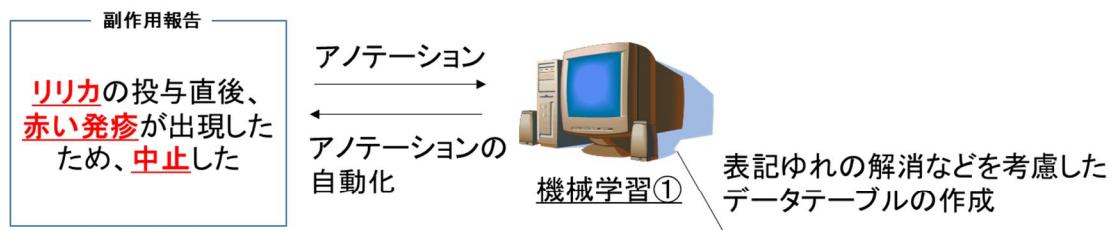
1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

①副作用報告の評価に人工知能を応用するための基盤整備



症例	判定	被疑薬	診断基準 ¹	中止	時間的整合性
A	正	プレガバリン	あり	あり	あり
B	負	アスピリン	なし	なし	なし

②人工知能を用いた副作用の試行的評価

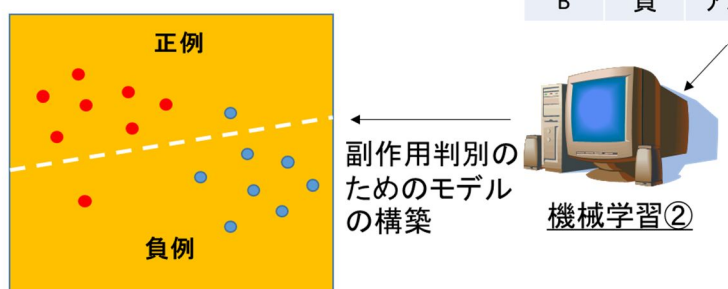


図1 研究の流れ

赤枠内が今年度実施した課題である。

表 1.422 症例中の DLST および発熱情報とその記載場所

	DLST	%	発熱	%
	171	40.52 (422 症例中)	179	42.42 (422 症例中)
経過欄	90	52.63	161	89.94
担当医のコメント欄	90	52.63	11	6.15
検査値欄	102	59.65	62	34.64
経過欄以外	81	47.37	18	10.06

症例報告書からの副作用に特徴的な素性の自動抽出および
抽出された素性に基づく副作用の自動評価

研究分担者 潮田 明 国立研究開発法人産業技術総合研究所・人工知能研究センター・招聘研究員

研究要旨

【目的】今年度は症例報告書からの副作用に特徴的な素性(特徴量)の自動抽出の枠組みを構築し、昨年度開発した素性・素性値ペアのセットから副作用の自動判定を行うモジュールと統合して、全行程を通じてAIにより副作用判定を行うことのできるモデルを構築し、判定精度の試行的評価を行う。またエラー分析を通じて、特徴量改良のための調査を行う。

【方法】1410件のSJSの副作用症例報告書および200件の中毒性表皮壊死融解症(TEN)の副作用症例報告書に対して副作用に特徴的な素性(特徴量)のアノテーションを施し、素性抽出のためのトレーニングデータとした。アノテーションされたデータのうち、昨年度副作用自動判定の評価に用いたSJSの副作用症例報告書200件についてはテスト用データとして用い、残りの1410件のうち、981件を学習用データとして、429件をバリデーションデータとして用いた。またBertを用いて素性アノテーションのための機械学習モデルを作成した。Bert用の日本語pretrainedモデルは医療・医薬品分野のテキスト約6千万文を用いて構築した。作成した素性アノテーションモデルと、素性・素性値ペアのセットから副作用の自動判定を行うモジュールとを統合して、全行程を通じてAIにより副作用判定を行うことのできるモデルを構築して、判定精度の試行的評価を行った。

【結果】Maximum Entropy Classifier(MEC)を学習器として用いた評価において81.5%の副作用判定精度が得られた。専門家の精度領域に近づいたことで手法の有効性が確認できた。

【考察】現場でAIを活用しようとした場合、81.5%の精度ではまだ安心して使えるレベルだとは言えない。しかしながら全行程をAIが行った場合でもAIが負例と判定した症例の場合、AIの確信度が上位37%の症例に関してはすべてAIが正解判定を行っている。従って負例判定症例の場合、AIを用いた評価対象の自動絞り込みによる作業効率化の可能性が示されたと言える。また今回素性アノテーションに用いたトレーニングデータに対しては確認や検証はまだ行っておらず、データにはフォーマットエラーを含む文が多く含まれているため、トレーニングデータのクリーニングが、副作用自動判定の精度向上のための有効な手段と考えられる。素性の改良に関しては、人手による判定の難しい症例におけるエラー分析を通じて、現状の素性ではまだ捉えられていない要素が浮き彫りになった。特に何が記載されているかと同時にどのように記載されているか、すなわち「書きぶり」も大きな要素であることが分かり、素性の改良のための指針として活用が期待される。

A. 研究目的

副作用を迅速かつ客観的に評価するための人工知能を活用した副作用症例報告評価技術の開発を本研究課題の最終目標として、本分担研究においては、人工知能による汎用性が高い副作用評価を行うための基盤整備として症例報告書からの自動アノテーションを活用した副作用に特徴的な素性（特徴量）の抽出を行う前半部と、得られた素性と素性値から機械学習により副作用判定を行う後半部に分けて研究を行っている。昨年度は当初前半部を遂行する予定であったが、個人情報管理の実務的制約が厳しく、副作用症例報告書そのものの内容を扱う前半部よりも個人情報保護への配慮がより軽減される後者の方を先に進めた方がより効率的に研究を進められると判断し、副作用評価のための機械学習用トレーニングデータの作成およびトレーニングデータを用いた試行的副作用評価を先行して実施した。その結果副作用判定精度に関しては、Maximum Entropy Classifier(MEC)を学習器として用いた評価において86.0%の精度を達成した。

今年度はまず前半部に相当する、症例報告書からの副作用に特徴的な素性（特徴量）の自動抽出の枠組みを構築し、次いで前半部と後半部を結合して全行程をAIで学習・推論できるモデルを構築し、試行的精度評価を行った。また、副作用判定の正解データの作成を行ったPMDAの専門委員とともに行ったAIによる副作用判定のエラー分析を通じて、今回機械学習用の素性として選択した副作用自動判定のための特徴量について改良のための調査を行った。

B. 研究方法

PMDAにおいて副作用評価を行っている複数の専門家からのヒアリング結果および「重篤副作用疾患別対応マニュアル」をもとに昨年度作成した、副作用自動判定のための機械学習用の素性は表1に示す通りである。昨年度の取り組みにおいては、副作用症例報告書から人手により素性と素性値を抽出し、その結果を用いてAIによる副作用判定のためのトレーニングと推論を行った。今年度はこれらの素性の抽出も機械学習を用いて行うために、素性抽出のためのトレーニングデータの作成およびトレーニングデータを用いた素性抽出のモデルを構築した。

具体的には、表1の各素性のうち、素性番号1～5は副作用症例報告書の自由記載のテキストから抽出しなければならないため、素性番号1～5について素性抽出のためのトレーニングデータの作成を行った。素性番号6と7については、今回の研究利用に先立って行った副作用症例報告書の匿名化の過程で検査結果がマスキングされているために、テキストから抽出することができない。しかしながら、副作用症例報告書にはテキスト欄とは別にDSLITなどの検査結果を表形式で記載する欄があるため、そこから抽出することが可能である。そこで今回はマスキングされた副作用症例報告書とは独立に管理された検査結果表から検査結果（陰性/陽性）を抽出し、素性番号1～5の抽出結果と足し合わせて機械学習に用いることとした。素性番号8に関しては昨年度の調査において、MECで学習されたモデルにおけるそれぞれの素性に対応する重みを比較してどの素性が副作用判定においてより重要であるかを調査した結果9つの素性の中で最低であったこと、また実際に今年

度の予備実験により素性番号 8 は除外した方が副作用判定精度が高くなるという結果が得られたため、除外することとした。一方素性番号 9 は上述の素性の重要性の比較において 2 番目に高い位置にあるため、採用した。表 2 に今回アノテーションの対象とした素性のセットを示す。

素性抽出のためのトレーニングデータの作成

素性抽出のためのトレーニングデータは、形態素解析を施した副作用症例報告書のテキストに対して副作用に特徴的な素性（特徴量）のアノテーションを施すことにより作成した。アノテーション作業は大学病院における約 10 年の臨床経験のある正看護師 1 名が行った。図 1 にアノテーションの 1 例と簡単な手順を示す。

アノテーターが記号に煩わされずにテキストの表現に集中できるように、アノテーション作業は 2 段階に分けて行った。まずテキストに対して、副作用判定において重要な用語（主に単語）の、素性に応じた色付けを行った(a)。例えば、「顔面の紅斑」という表現があった場合、これは皮膚の汎発性の紅斑（やや軽度）を表す表現であるので、対応する色（ここでは水色）で重要な用語を色付けする。「顔面」は皮膚の比較的広範囲の領域を指す用語であるので色付けの対象となる。

一旦このような色付けを行った後に、色付け結果を参照しながら、形態素解析を施したテキストに対して形態素ごとに IOB2 フォーマットを用いた素性のアノテーションを行った(b)。

アノテーションは、昨年度副作用自動判定の評価に用いた SJS の副作用症例報告書 200

件を含む 1410 件の SJS の副作用症例報告書および 200 件の中毒性表皮壊死融解症（TEN）の副作用症例報告書に対して行った。TEN の副作用症例報告書においても素性番号 1 ~ 5 の素性に相当する重要表現は頻出するため、トレーニングデータとして活用することにした。

アノテーションされたデータのうち、昨年度副作用自動判定の評価に用いた SJS の副作用症例報告書 200 件についてはテスト用データとして用い、残りの 1410 件のうち、981 件を学習用データとして、429 件をバリデーションデータとして用いた。

素性アノテーション用学習モデル

素性アノテーション用学習モデルには Bert を用いた。素性アノテーションはテキストの各要素（ここでは形態素）に IOB2 のタグを付与するオペレーションであるので様々な自然言語用タグ付けモデルが活用可能であるが、その中で Bert は現時点で自然言語の様々な分野において最も高い精度が報告され、また個別の NLP タスクにファインチューニング可能なモデルである。

Bert を素性アノテーションに用いるためには、アノテーション用トレーニングデータの他に Bert 用の日本語 pretrained モデルが必要である。京都大学の黒橋・村脇研究室が公開している日本語 pretrained モデルは研究用にも広く活用されているが、モデル構築用のテキストに Wikipedia（約 1,800 万文）が用いられており、副作用症例報告書とは分野も語彙も大きく異なると考えられる。そこで、SJS に関連する論文を含む広範囲にわたる医学雑誌の論文、JAPIC が提供する医薬品添付文書および独自開発の自動検索装置により WEB から

表1 昨年度の評価実験で用いた素性のセット

素性番号	素性	素性値	判断基準
1	皮膚粘膜移行部の広範かつ 重度な粘膜病変	2	有り
		1	有り(やや軽度)
		0	なし
2	皮膚の汎発性の紅斑に伴う表皮の 壊死性障害に基づくびらん・水疱	2	有り
		1	有り(やや軽度)
		0	なし
3	発熱	1	有り
		0	なし
4	病理組織所見	1	有り
		0	それ以外
5	皮膚科によるSJS診断	1	有り
		0	なし
6	被疑薬のDSLIT検査	1	検査有り(陽性)
		0	検査有り(陰性)
		-	検査なし
7	併用薬のDSLIT検査	1	検査有り(陽性)
		0	検査有り(陰性)
		-	検査なし
8	報告書テキスト内に被疑薬投与後の症状発現が記載	1	有り
		0	なし
9	報告書テキスト外テーブルより 被疑薬投与後の症状発現と判断	1	できる
		0	できない

表2 アノテーションの対象となる素性のセット

素性番号	素性	素性値(TAG)	判断基準
1	A 皮膚粘膜移行部の広範かつ 重度な粘膜病変	2 (AA2)	有り
		1 (AA1)	有り(やや軽度)
		0	なし
2	B 皮膚の汎発性の紅斑に伴う表皮の 壊死性障害に基づくびらん・水疱	2 (BB2)	有り
		1 (BB1)	有り(やや軽度)
		0	なし
3	C 発熱	1 (CC)	有り
		0	なし
4	S 病理組織所見	1 (SS)	有り
		0	それ以外
5	H 皮膚科によるSJS診断	1 (HH)	有り
		0	なし

a) 素性に応じてテキストを色付け

○年/◇月/△日

顔面の紅斑・腫脹・嚔下痛・全身の粟粒大紅斑出現。

皮膚の汎発性の紅斑
(軽度)

皮膚粘膜移行部
の粘膜病変(軽度)

皮膚の汎発性の紅斑(重度)

b) IOB2 フォーマットを用いた素性アノテーション

顔面の紅斑・腫脹・嚔下痛・全身の粟粒大紅斑出現

B-BB1 I-BB1 I-BB1 I-BB1 O O O B-AA1 I-AA1 O B-BB2 I-BB2 I-BB2 I-BB2 I-BB2

図1 IOB2 フォーマットを用いた素性アノテーションの例

収集された医療分野のテキストからなる総計6千万文の日本語テキストを用いて Bert 用 pretrained モデルを構築して用いた。

全行程を通じた AI による副作用自動判定

学習済み Bert モデルを用いて 200 件のテスト用副作用症例報告書に素性アノテーションを施し、その結果を用いて昨年度と同じ副作用自動判定の評価を行った。昨年度との違いは、昨年度は副作用判定用の素性と素性値が人手で付与されたのに対して、今回は機械学習により自動付与された素性と素性値を用いる点にある。Bert により識別される素性・素性値のタグはテキスト中の各文に対して付与されるものであるが、症例報告書中の文に付与された素性・素性値はそのまま症例報告書に付与されたものとして扱うこととした。

C. 研究結果

自動アノテーションおよび副作用自動判定の精度を表3に示す。素性のアノテーションでは

素性番号 1 ~ 5 に対応するタグの他に、どの素性にも対応しない形態素に付与する 0-tag(Other)を用いている。0-tag を含むすべてのタグ付けのテストデータにおける精度は 96.5%、0-tag を除いた精度は 69.4%であった。またこの自動アノテーションの結果をもとに副作用自動判定を行った結果 81.5%の判定精度が得られた。判定精度評価は昨年度と同様に MEC を用いて5分割交差検証により行った。素性を人手で付与した場合の副作用自動判定の精度(86.0%)からは 4.5 ポイント低下しているが、当初目標としていた 80%の精度を上回る結果が得られた。

評価結果の分析

自動アノテーションの結果をもとに行った副作用自動判定において、専門員により副作用として認められた報告書(正例)に対する自動判定精度は 85%、副作用と認めるのに十分な所見あるいは情報が無いと判断された報告書(負例)に対する自動判定精度は 78%であった。85%と

78%はそれぞれ感度と特異度に該当する。すなわち、判定エラーに関しては、false negative よりも false positive の方が多いことが分かる。素性を人手で付与した場合の副作用自動判定の感度と特異度はともに 86%であることから、false positive の方がより多く増加した原因は素性の自動アノテーションのエラーにあると考えられる。

素性アノテーションのエラー分析

素性アノテーションのトレーニングデータは 60 万形態素以上にも及ぶが、一人のアノテーターの作業結果に対して確認や検証はまだ行っていない。しかしながら、テストデータ中の 100 件の正例症例についてアノテーションのフォーマットチェックを行ったところ、100 件中 13 件の症例報告書についてフォーマットエラ

ーを起こす文が含まれていることが分かった。フォーマットエラーとは IOB2 フォーマットの規約から外れたアノテーションを指し、例えばエンティティの先頭は B-の付くタグで始めなければならないが、いきなり I-SS などのタグで始まるケースなどを指す。データを機械学習にかける際にはフォーマットエラーを起こす文は自動的に除外している。文中の素性はすべてその文を含む症例報告書の素性として扱われるため、1つの文のフォーマットエラーは症例報告書の素性の欠損に直結する可能性が高い。従って、素性アノテーション用トレーニングデータのクリーニングは、副作用自動判定の精度向上のための有効な手段と考えられる。

表 3 自動アノテーションおよび副作用自動判定の精度

素性のアノテーション	テストデータの アノテーション 精度 (%)
全形態素の精度	96.5
O-tag 付与語を除く全形態素の精度	69.4

素性のアノテーション	テストデータの副作用自動 判定の精度 (%)
人手によるアノテーション	86.0
AIによるアノテーション	81.5

D. 考察

全行程を通じた AI による副作用自動判定により 81.5%の判定精度を達成した。3 名の専門員の判定精度の概算値が 80%～90%であることから、専門家の精度領域に近づいたと言える。しかしながら現場で AI を活用しようとした場合、81.5%の精度ではまだ安心して使えるレベルだとは言えない。そこで、AI を現場で役立てて行くための方法の 1 つとして、AI の確信度、すなわち「AI が自分自身の判定結果に付与する確率」の活用が考えられる。

図 2 は AI の確信度と負例判定症例の判定精度の関係を示したものである。横軸は AI が負例と判定した症例について確信度の高い順に症例を並べて、特定の確信度以上の症例を選択したときの、選択された症例の数の割合を示し、縦軸は選択された症例に対する AI の判定精度を示す。青線は素性を人手で付与した場合、オレンジ線は全行程を AI が行った場合のグラフである。後者の精度は前者よりやや減少しているが、全行程を AI が行った場合でも AI の確信度が上位 37%の症例に関してはすべて AI が正解判定を行っている。従って負例判定症例の場合、AI を用いた評価対象の自動絞り込みによる作業効率化の可能性が示されたと言える。

一方図 3 は AI の確信度と正例判定症例の判定精度の関係を示したものである。このケースでは全行程を AI が行った場合 AI の確信度が上位 10%以内であっても AI の判定精度が 70%を下回る場合があり、このままでは評価対象の自動絞り込みは難しい。ここからも false positive 改善の課題が浮かび上がってくる。

副作用自動判定のための特徴量の改良

副作用判定の正解データの作成を行った PMDA の専門委員とともに、今回機械学習用の素性として選択した副作用自動判定のための特徴量について改良のための調査を行った。3 名の専門員による正解データの作成において、当初作成した副作用自動判定のための素性セットの素性の多くについて高い素性値が示されているにも関わらず 3 名とも負例と判断するケースが散見された。そのようなケースにおいてまだ捉え切れていない特徴量として何が挙げられるか考察を行った。その結果、正例負例の判定を行う上で、何が記載されているかと同時にどのように記載されているか、すなわち「書きぶり」も大きな要素であることが分かった。こういった要素は今回用いた素性ではほとんど捉えられていない。図 4 に特に判定の難しい症例におけるエラー分析を通じて浮かび上がった素性セット改良のためのヒントを頻度とともに示す。最も頻度が高かったのは、症例報告書中に主要な文言は揃っているものの、病状の記述に具体性が欠けているために信頼性が低いと判断される症例報告の事例である。また、病状の経過が時系列で追えるケースや薬剤投与量と投与期間が明確に記載されているケースは信頼性が高いと判断される傾向にある。また副作用症例報告書の中には報告者が直接関わったものではなく、文献からピックアップしたと思われる事例の報告もあり、そのような場合多くの重要な素性が含まれていても負例と判断されることがある。

図 4 に記された項目の多くは単純なパターンマッチングでは捉えられず、それぞれ個別に自動識別手法を開発していく必要がある。

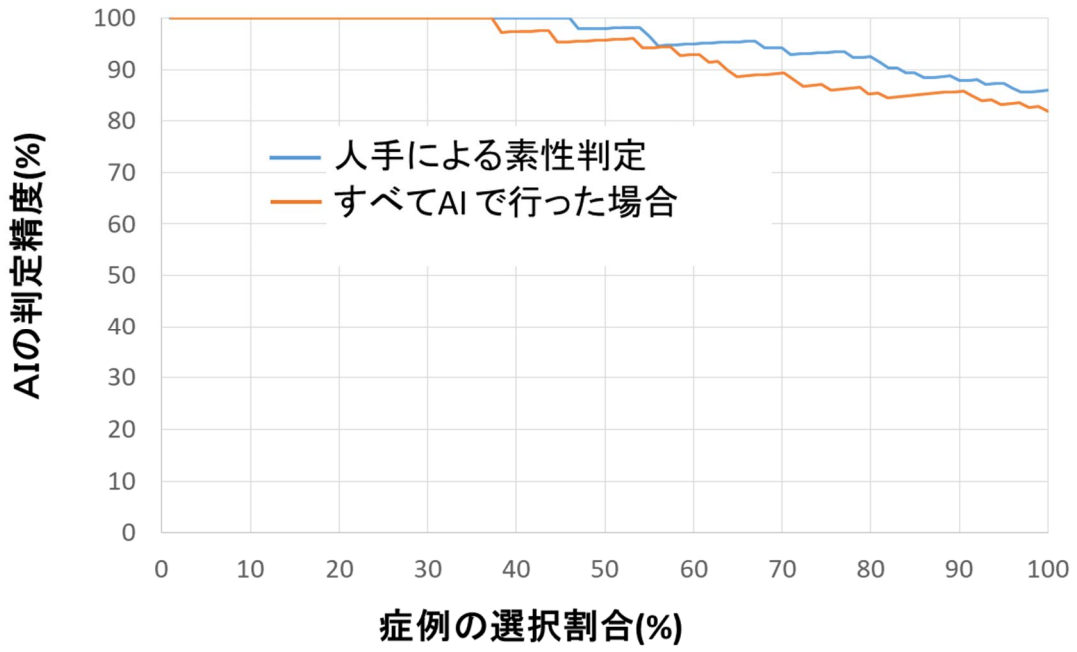


図2 確信度上位の負例判定症例の判定精度

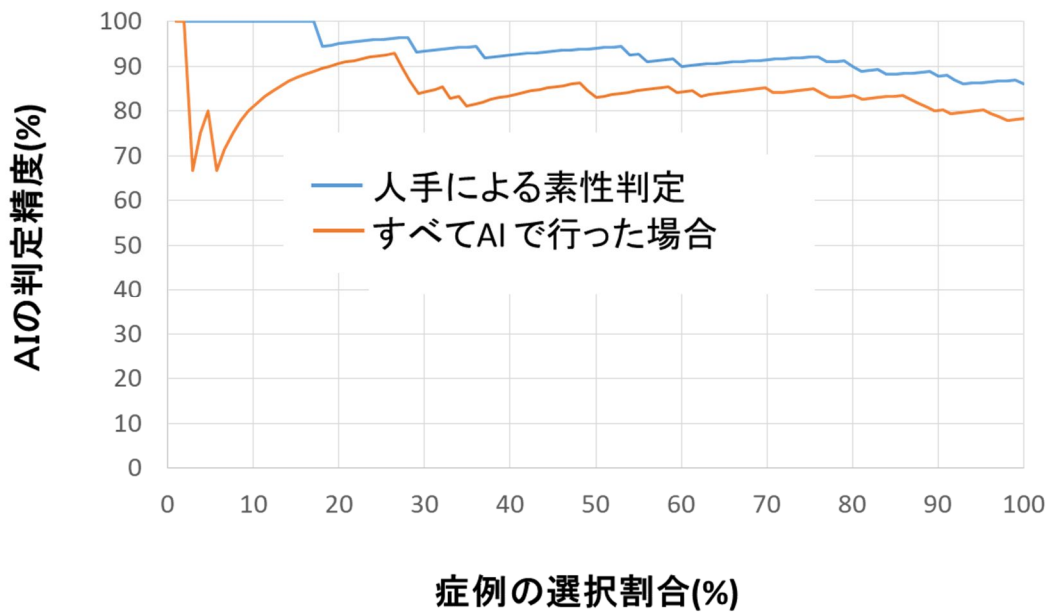


図3 確信度上位の正例判定症例の判定精度

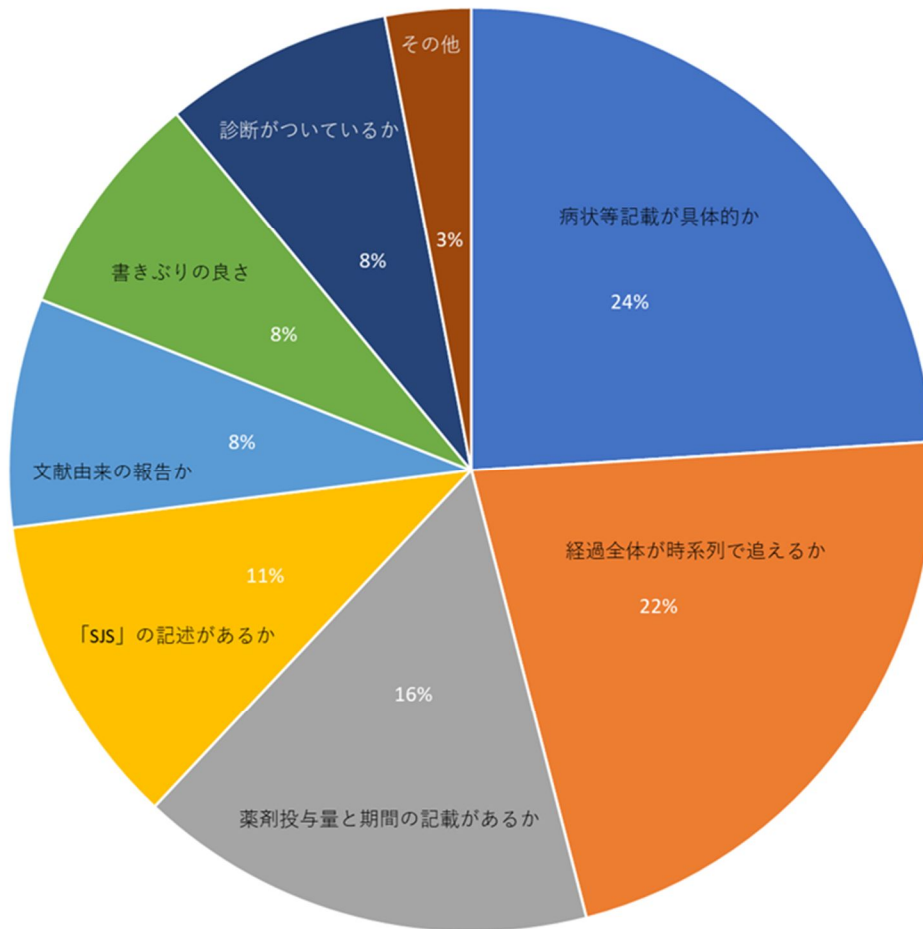


図 4 素性セット改良のためのヒント

E. 結論

症例報告書からの副作用に特徴的な素性（特徴量）の自動抽出の枠組みを構築し、昨年度開発した素性・素性値ペアのセットから副作用の自動判定を行うモジュールと統合して、全行程を通じてAIにより副作用判定を行うことのできるモデルを構築し、判定精度の試行的評価を行った。その結果当初目標の 80%を上回る 81.5%の判定精度を達成した。3名の専門員の判定精度の概算値が 80%～90%であることから、専門家の精度領域に近づいたと言える。

本研究を通じて開発した素性抽出のためのトレーニングデータおよび副作用評価のための機械学習用トレーニングデータはいずれも SJS に特化したものであるが、機械学習用のモ

デルおよび NLP の要素技術は他の副作用にも適用可能であり、今後の拡充が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究成果

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

別添5

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

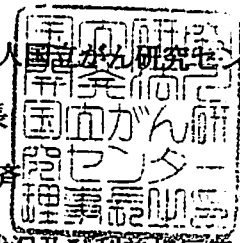
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
該当なし					

別添6

厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター
 所属研究機関長 職名 理事長
 氏名 中釜 斉 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
- 研究課題名 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価
- 研究者名 (所属部局・職名) 社会と健康研究センター 主任研究員
 (氏名・フリガナ) 今任 拓也 イマトウ タクヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和2年3月17日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立研究開発法人産業技術総合研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 中鉢 良治 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 令和元年度厚生労働科学研究費補助金(政策科学総合研究事業(臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))

2. 研究課題名 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価

3. 研究者名 (所属部局・職名) 人工知能研究センター 招聘研究員

(氏名・フリガナ) 潮田 明 (ウシオダ アキラ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立研究開発法人 産業技術総合研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること(指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月31日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 医薬品医療機器総合機構
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 藤原 康



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
- 研究課題名 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価
- 研究者名 （所属部局・職名）医薬品安全対策第一部 ・ 主任専門員
（氏名・フリガナ）森谷 純治 ・ モリヤ ジュンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	（独）医薬品医療機器総合機構	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月27日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 奥田晴宏 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
2. 研究課題名 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価
3. 研究者名（所属部局・職名） 医薬安全科学部・部長
（氏名・フリガナ） 斎藤 嘉朗・サイトウ ヨシロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立医薬品食品衛生研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2 年 3 月 27 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 横浜市立大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 窪田 吉信



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 政策科学総合研究事業（臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業）
- 研究課題名 人工知能を活用した副作用症例報告の評価支援の基盤整備と試行的評価
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学・教授
(氏名・フリガナ) 相原 道子・アイハラ ミチコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。