

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)

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 栗山 猛

令和2(2020)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（アレルギー治療薬）の適正使用及び安全対策の評価に関する研究	
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 アレルギー研究室 室長）	-----23
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長）	-----27
4．小児汎用薬の適応外使用実態調査から見た小児 DB 使用実態データの有用性の検討に関する研究	
石川 洋一（明治薬科大学薬学教育研究センター教授）	-----43
5．小児 AI 開発に向けた小児版医薬品辞書の整備に関する研究	
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）	-----47
（資料）百薬辞書：小児版 - 薬品別一覧 -	
6．実臨床下における人工知能の性能を評価するための研究に関する研究	
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）	-----53
・研究成果の刊行に関する一覧表	
	-----55

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）
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）
出口 尚子 （国立成育医療研究センター臨床研究センターデータ管理部データ科学室）
中國 正祥 （国立成育医療研究センター臨床研究センター開発推進部ネットワーク推進室）
今井 康彦 （日本製薬工業協会 医薬品評価委員会臨床評価部会）
寺田 道德 （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（令和元年度）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。

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

本研究の2年目となる平成30年度においては、稼動に向けた準備として、平成29年度に実施した添付文書の小児に関する記述について、言語処理技術を用いて分析した結果より、機械学習を行うための「教師データ」としての利用についてさらに精査するとともに、小児で汎用されている医薬品の添付文書における小児特有の副作用等の記述に係る調査を実施した。また、小児DBに格納されている情報（患者背景（性別、年齢、体重、合併症など）薬剤情報（薬剤及び投与量、投与期間）検査結果情報など）について、これら情報を読み込み、対象薬剤の使用頻度、使用実績並びに当該薬剤を

使用した際の検査値異常などから個々の患者における安全性の判定（危険予測など）が可能となるような仕組みについても検討し仕様を確定させた。また小児アレルギー領域及び感染症領域で汎用される医薬品について処方実績を基に精査した。さらに大規模データを利用した予測モデルの構築手法選択に関する検討も実施した。

本研究の最終年度となる平成 31（令和元年度）においては、前年度に引き続き種々の検証作業（小児 DB の機能強化を含める）を進めるとともに小児 DB より得られた実勢データより使用実態（適正使用）並びに安全性評価などを実施していく。

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。（令和元（2019）年度末時点で小児医療施設等 11 施設、クリニック等 32 施設にシステムを導入し、医療情報を約 50 万人分、問診情報を約 9 万人分蓄積している。）このように医療情報のみならず問診情報を全国規模で網羅的に収集する仕組みは日本で存在していないと考える。

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

平成 31 年度（令和元年度）は、引き続き小児 DB に蓄積されている実勢データを容易に検索・抽出するための手段について検討した。具体的には、小児 DB に蓄積されているデータの圧縮、マスターデータ管理プロセスの評価並びにデータラングリング（加工/整形）作業などである。なお、小児 DB におけるデータバリデーション（データ品質管理）についても継続的に実施するとともに当該作業の効率化に向けた検討も開始している。一方、小児 DB に格納されている実勢データより特定の薬剤が投与された際の安全性（検査値異常等）の発生日合（リスク評価）を判定するためのシステムの仕様については、前年度に調達した「有害事象等検出 UI システム」と小児 DB との連携（有害事象等検出 UI システムの小児 DB（本番環境）へリリース）を実現するための仕様を確定し調達を完了した。（令和 2 年 3 月納品）なお、このシステム連携の評価については、COVID-19 の影響もあり実現には至っていない。

2．医療情報データベース（小児 DB）に蓄積されている実勢データを活用した検証

小児 DB に蓄積されている実勢データ（平成 28（2016）年 4 月 1 日～平成 29（2017）年 3 月 31 日（1 年間のデータ））を活用し、以下の観点から小児医薬品の使用実態、安全性（有害事象）の評価を実施した。

（1）ガイドラインに記載のある適応外医薬品の使用実態調査及び有害事象の評価

中村秀文（国立成育医療研究センター）により、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（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」（主任研究者：中村秀文）において、日本小児科学会関連分科会代表委員から平成 30 年度に出された「各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品リスト」の 91 品目について小児 DB を活用した使用実態調査を実施し、その可能性を検討した。

19 歳以下で、91 品目のいずれかが処方された全処方数 335,746 件、実患者数 116,338 人のデータを抽出し、商品名、剤型、性別、年齢、処方数、患者数など容易に確認することが出来ており、添付文書の記載内容を踏まえて、適応外使用の情報を収集できた。一方、有害事象の評価に必要なすべての詳細情報の収集はできないため、現時点では適応外使用や安全性調査については、各症例の詳細調査が必要であると考えられた。

（2）小児領域の医薬品（アレルギー治療薬）の使用実態調査及び有害事象の評価

森田英明（国立成育医療研究センター）により、抗ヒスタミン薬及びステロイド外用剤（抗菌薬含

有ステロイド剤を含)をそれぞれ評価した。この結果、施設毎に診療している疾患の分布に応じて処方実態が異なることが判明した。一方で、血液検査の検査値を利用した有害事象の評価は、処方されている他治療薬の種類、組み合わせ、罹患している疾患等、無数の複合的な要因が関与している可能性が高く、人工知能を用いた解析等を応用する必要があると考えられた。

(3) 小児領域の医薬品(感染症領域)の使用実態調査及び有害事象の評価

森川和彦(東京都立小児総合医療センター)により、感染症領域で使用される抗微生物薬、抗菌薬をそれぞれ評価した。リアルワールドデータを活用することで、小児医療現場での処方実態及び有害事象を評価することができた。また AMR 対策をはじめとする抗菌薬の適正利用の推進のための課題の探索を行える可能性があった。さらに小児 DB を利用することで、保険加算のような政策による効果を評価することもできるかもしれない。医薬品開発を進めるとともに安全性情報を提供し、子どもたちや医療者に適切な医療の推進に寄与することができることが改めて明らかになった。

(4) 小児汎用薬の使用実態調査及び有害事象の評価

石川洋一(明治薬科大学)他により、小児領域で汎用されている医薬品の使用実態調査を実施してその有用性を評価した。今回の調査で統計的に有用なレベルで適応外使用の「患者数」や「処方数」を把握できた。今後、小児 DB を用いることで、明確な母集団、処方数、患者数、そして年齢層分類も可能となり副作用等の発症頻度も確認できるようになる。また小児 DB に AI 技術を連携させることで、迅速に有害事象の原因の詳細の検討も可能になるものと考えられた。

3. 小児 AI 開発に向けた小児版医薬品辞書の整備に関する検討

小児 AI 開発に向けた小児版医薬品辞書の整備について、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。医薬品の一般名と臨床現場などで用いられる表現を対応付けた医薬品辞書「百薬辞書」から、小児領域で汎用されている医薬品に関するデータを抽出して「百薬辞書：小児版」とした。さらに、「百薬辞書：小児版」において、各医薬品の一般名に対応する表現のバリエーションを調査した結果、対応する表現数が 100 を超えるものもあることが判明した。「百薬辞書：小児版」は、今後の小児 AI を支える自然言語技術開発のための重要なリソースになると考えられた。

4. 実臨床下における人工知能の性能を評価するための研究に関する検討

実臨床下で人工知能の性能を評価した臨床研究を調査し、効率的に実証実験を行う方法について、井上永介(聖マリアンナ医科大学)により検討された。その結果、Nagendran ら(2020)が行ったシステムティックレビューによると、人工知能を利用したランダム化比較試験は 10 件、日常診療下で評価されたものは 7%であった。このことから、実臨床下で行う人工知能の有用性評価は不十分であり、人工知能開発者と臨床研究の専門家が協業できる場が必要であろうと考えられた。

平成 31 年度(令和元年度)の本研究では、小児 DB の迅速な抽出・解析のための機能強化として蓄積データの圧縮やマスターデータ管理プロセスの評価並びにデータラングリング(加工/整形)作業を実践し、整理できたことでより迅速なデータ抽出が可能となってきた。また、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)の発生割合(リスク評価)を判定するため、昨年度に整備した有害事象等検出 UI システムについても、小児 DB との連携(本番環境へのリリース)の仕様を確定させた。ただし、このシステム連携の評価については、COVID-19 の影響もあり実現には至っていない。

また、小児 DB に蓄積されている実勢データを基に様々な側面からの検証が実施できた。その結果、小児 DB にて小児での使用実態については、把握できることが可能であることが実証された。ただし、現時点ではより詳細な情報(患者背景(状態)や合併症の重症度など)が得られないことから直ちに小児 DB で個別の有害事象評価を実施するのは困難であるとする。今後も小児 DB に蓄積されているデータの検証と多くの抽出・解析を実施していくことで、さらに改修・検証すべき事項について課

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

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。今後、これら課題を着実に解決していくことで、初めて真の意味での医療情報の活用が成せる。そのような観点からも本研究の意義は大きいと考えている。

分担研究者

中村秀文（国立成育医療研究センター臨床研究センター開発企画主幹）

森田英明（国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー・感染研究部アレルギー研究室長）

森川和彦（東京都立小児総合医療センター臨床研究支援センター医長）

石川洋一（明治薬科大学薬学部教授）

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）

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

本研究の 2 年目となる平成 30 年度においては、稼動に向けた準備として、平成 29 年度に実施した添付文書の小児に関する記述について、言語処理技術を用いて分析した結果より、機械学習を行うための「教師データ」としての利用についてさらに精査するとともに、小児で汎用されている医薬品の添付文書における小児特有の副作用等の記述に係る調査を実施した。また、小児 DB に格納されている情報（患者背景（性別、年齢、体重、合併症など）、薬剤情報（薬剤及び投与量、投与期間）、検査結果情報など）について、これら情報を読み込み、対象薬剤の使用頻度、使用実績並びに当該薬剤を使用した際の検査値異常などから個々の患者における安全性の判定（危険予測など）が可能となるような仕組みについても検討し仕様を確定させた。また小児アレルギー領域及び感染症領域で汎用される医薬品について処方実績を基に精査した。さらに大規模データを利用した予測モデルの構築手法選択に関する検討も実施した。

本研究の最終年度となる平成 31（令和元年度）においては、前年度に引き続き種々の

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。

検証作業（小児 DB の機能強化も含める）を進めるとともに小児 DB より得られた実勢データより使用実態（適正使用）並びに安全性評価などを実施していく。さらに様々な医療文書（添付文書も含む）の記載の表記ゆれを解決するための“辞書”の整備や AI 技術の実臨床下での評価についての調査を実施していく。

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「有害事象等検出 UI 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 の機能強化・品質管理を実践するとともに小児 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、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実装していく。

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

3 . 医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品（アレルギー治療薬）の適正使用及び安全対策の評価に関する研究（研究分担者：森田英明）

小児 DB に蓄積されている実勢データ（平成 28（2016）年 4 月 1 日～平成 29（2017）年 3 月 31 日：1 年間）を活用して、前年度に評価したアレルギー領域で使用される医薬品（群）について、使用実態及び有害事象について評価を実施していく。

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

5 . 小児汎用薬の適応外使用実態調査から見た小児 DB 使用実態データの有用性の検討に関する研究（研究分担者：石川洋一他）

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

- ・調査期間：2016 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日（1 年間）
- ・調査施設：小児 DB 参加施設（小児医療施設等 9 施設及びクリニック 34 施設）
- ・調査対象患者：2017 年 3 月 31 日時点で年

年齢が0歳以上19歳以下(生年月日から当該日までの日数で計算)の患者および当該患者に発行された処方

・調査対象医薬品:当該抽出基準に適合した医薬品全品目(昨年度の本研究にて報告した医薬品)

・調査方法:調査期間中に当該調査施設で調査

6.小児 AI 開発に向けた小児版医薬品辞書の整備に関する研究(分担研究者:荒牧英治他)

既に構築されている「百薬辞書」(研究室で収集した医療文書や、クラウドソーシングによる一般ユーザへのアンケートを通して、大量の医薬品表現を収集し、各医薬品表現(以下、出現形)に対応するよみがな、一般名、メーカー名等のデータへの紐付けを実装しているもの。(2020年3月現在、百薬辞書には38,428語の出現形が収録されている。)を用いることで、臨床現場などで用いられる医薬品表現を一般名へ変換することが可能である。

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

7.実臨床下における人工知能の性能を評価するための研究に関する研究(研究分担者:井上永介)

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

態把握を行う。

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

最後に、既存データを利用して構築されたAIの予測性能と、それを実臨床下で運用した場合の予測性能を評価した論文を検索し、効率的にAIを開発するための方策を検討する。

(倫理面への配慮)

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

平成30年度において、小児DBに蓄積された情報を容易に検索・抽出していくことは、当初の予定を遥かに上回る作業と時間を要することが判明した。また、医療情報データの収集元である各小児医療施設等でのデータ(電子カルテ等のデータ)と小児DBへ送信・格納されたデータ間のデータを検証した結果、不整合が散見された。これは小児DBより先行して整備されたMID-NET(Medical Information Database NETWORK)においても同様の事例に遭遇している。

平成31年度(令和元年度)は、引き続き小児DBに蓄積されている実勢データを容易に検索・抽出するための手段についても検討した。

小児DBには令和2(2020)年3月末時点で、診療データは約50万人分(前年度末35万人

分) 問診データは約 9 万人分(前年度末 3.5 万人分)が蓄積されており、随時更新されている。これら膨大なデータ(ビックデータ)を抽出するためには相応の時間が必要となることから、データを圧縮し、その抽出・検索時間の短縮を図った。また小児 DB に蓄積されている医療情報は SS-MIX (Standardized Structured Medical record Information exchange) に準拠しているが、SS-MIX は、その目的により医療情報の交換・共有を目的とした仕様であり、データ蓄積かつそのデータを検索・抽出するためのものにはなっていない。このため、小児 DB に蓄積されているデータのマスターデータ管理プロセスの評価並びにデータラングリング(加工/整形)作業についての検証を実施した。これにより、収集データのデータ件数やデータの充填率、重複、文字化けなどデータの品質にかかわる部分を検証し、その結果を整理することができた。なお、データバリデーション(データ品質管理)についても継続的に実施するとともに当該作業の効率化に向けた検討も開始している。なお、小児 DB の活用事例として、医薬品・医療機器等安全性情報 No.370(令和 2(2020)年 2 月)及び同 No.371(令和 2(2020)年 3 月)に掲載されている。

一方、小児 DB に格納されている実勢データより特定の薬剤が投与された際の安全性(検査値異常等)の発生度合(リスク評価)を判定するためのシステムの仕様については、前年度に確定させた。(平成 31 年 3 月納品)

今年度は、当該システム(有害事象検出 UI システム)と小児 DB との連携(有害事象検出 UI システムの小児 DB(本番環境)へリリース)を実現するための仕様を確定させた。(令和 2 年 3 月納品)

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

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)

平成 31 年度(令和元年度)は、AMED 研究において小児科学会関連分科会から提示された「各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品リスト」を精査し、うち医薬品名が明示された 91 品目を評価対象とした。これらに該当する平成 28 年度の 19 歳以下について、いずれかが処方された全処方数 335,746 件、実患者数 116,338 人のデータを小児 DB から抽出することが出来た。

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

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

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

しかし、処方実態は調査が出来るが、服用したかどうか、またどのように剤型変更にしたかの情報は現時点で集めることが難しく、また保険病名しか追うことが出来ずカルテ上で保険病名が終了となった時期は分かるが、実際の疾病期間は拾うことが出来なかった。さらに、検査値は収集できるが、問診や診察に基づき記載された症状やその重篤度なども抽出することはできなかった。今後、問診支援システムでコード化された症状名などを重篤度情報と合わせて集めることが出来るようになれば、これら問題も解決することが出来ると考えられる。このように必要なすべての詳細情報の収集はできないため、現時点では適応外使用や安全性調査の詳細については、このシステムで抽出したのちに、各症例の詳細調査が必要であると考えられた。今後、問診や診察所見の入力が標準化されるようになれば、より正確なデータを収集できる可能性がある。

3. 医療情報データベースを用いた小児領域の医薬品(アレルギー治療薬)の適正使用及び安全対策の評価に関する研究(研究分担者:森田英明)

抗ヒスタミン薬の使用実態及び有害事象

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

本検討では、対象薬剤の処方日時から 60 日

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

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

外用ステロイド剤の使用実態及び有害事象

小児 DB に蓄積されている処方実績を元にした本年度の検討において、1 群、2 群の薬剤の処方数は全体の 3.9%に留まり、3 群および 4 群の薬剤が 85%を占めることが明らかとなった。また、一人あたりの処方数は、1 群/2 群の薬剤 (1.5 個/人) と 3 群/4 群の薬剤 (1.5 個/人) と同等であることも明らかとなった。抗菌薬含有ステロイド剤の処方数は、全体の 11%に該当し、その傾向は総合病院 (8.2%) よりクリニック (16.2%) でより顕著であった。抗菌薬含有ステロイド剤の処方数は、同クラスの外用ステロイド剤の処方数の約 19% (総合病院 14%、クリニック 30%) に該当することも判明した。

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

その結果、約 24.1% (7/29) に検査値異常を認めることが明らかとなった。一方で、外用ステロイド剤の処方数に比して、検査が行われていた割合は 0.1%と極端に少ないことが判明した。

抗ヒスタミン薬に関しては、選択性が高く副作用が少ない第二世代、第三世代の処方数が 70%以上を占めており、概ね適切に使用されているものと考えられる。選択性が低く副作用の多い第一世代の処方数が、総合病院と比較してクリニックで多い傾向を認めたが、処方されている年齢分布を考慮すると、アレルギー疾患の治療というよりは、むしろ乳幼児期に頻繁に認められる感冒の治療薬として処方されていると考えられる。

外用ステロイド薬に関しても、3 群/4 群の薬剤の処方数が全体の 85%を占め、1 群/2 群

の薬剤は処方数が 3.9%に留まっていること、一人あたりの処方数も 1.5 個と少なく、概ね適切に使用されているものと考えられる。抗菌薬含有のステロイド剤の処方数は、外用ステロイド剤処方数全体の約 11%、同クラスの外用ステロイド剤処方数の約 19%と、比較的多いことが明らかとなった。処方数は総合病院と比較して、クリニックに多い傾向があり、クリニックではブドウ球菌感染等の感染症患者が多いことを反映している可能性がある。

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

4 .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)

調査実施期間中の対象医薬品が投与された全患者数(実患者数)は 40,919 人、全処方数は 196,702 件であった。

処方件数は注射では、28,375 件のアンピシリン注射を筆頭に、セファゾリンナトリウムが 25,782 件、バンコマイシン 14,309 件、セフォタキシム 13,597 件、ピペラシリン 10,394 件が多かった。内服薬では、スルファメトキサゾール・トリメトプリム顆粒 8,690 件、

クラリスロマイシンドライシロップ 6,626 件、エリスロマイシンドライシロップ 4,071 件、セフジトレン細粒 3,691 件、アモキシシリン細粒 3,502 件の順が多かった。

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

内服薬では多い順にクラリスロマイシン 6,015 人、アモキシシリン 4,004 人、セフジトレン 3,734 人、セフカペン 2,533 人だった。37 医薬品中、1,000 名以上の投与は先述を含めて 11 医薬品(30%)、100~1,000 名の投与があったのは 6 医薬品(14%)、10~100 名の投与があったのは 11 医薬品(30%)だった。

・小児適応のない抗菌薬の処方状況

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

・小児禁忌の抗菌薬の処方状況

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

・抗菌薬による有害事象評価

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

塩注射用（82.1%）、メロペナム水和物注射用（80.8%）、テイコプラニン（77.9%）、セフトジジム水和物静注用（73.8%）、アミカシン硫酸塩注射液（73.6%）であった。

小児 DB で収集される検査・処方・注射・病名のデータから抗菌薬の処方データを抽出し、その使用実態を評価できた。昨年度の国立成育医療研究センターの1年間の検討では、抗菌薬の処方人数が10名以上の医薬品が、注射抗菌薬で17医薬品、経口抗菌薬で24医薬品だった。今回、小児 DB を活用することで、同じく1年間の調査期間で、10名以上の投与実績がある医薬品は、注射抗菌薬で24医薬品、経口抗菌薬で28医薬品になった。特に1,000例以上のもも注射抗菌薬で3医薬品、経口抗菌薬で11医薬品あった。昨年度の検討で、最も処方人数の多いもので、1万人程度、多くが100人以上と推定したが、概ねその傾向にあった。このような大きな人数で評価することにより、頻度の高い有害事象のみならず、1%程度で発生するものについては十分に評価ができる可能性があった。一方で、重篤な稀な副作用は100万人に1回程度で発生するものであることから、小児 DB を継続的に運用する必要があることあるだろう。

処方実態は病院とクリニックで大きく異なっていた。大きな差異を生んでいるものは、病院でスルファメトキサゾール・トリメトプリムの内服処方が圧倒的に多いこと、診療所で第3世代セフェム系抗菌薬の処方が多いことだった。前者は小児 DB の事業へは小児専門医療機関が参画しており、一部、皮膚軟部組織感染症や尿路感染症に対して使用されているが、血液・腫瘍関連の患児が通院し、これらの患者は診療所に通院することは少なく、病院へ継続的に処方されていることに起因していると考えられる。第3世代セフェム系抗菌薬は広く国内では利用されてきた経緯があるが、近年では、病院などでの抗菌薬適正利用の推進プログラム(ASP)の一環で、第3世代セフェム系抗菌薬の利用に制限をかける医療機関がでてきている。このような影響もあり、病院では処方ができなくなっている一方で、旧来

の処方行動を継続している場合には診療所で多くの細菌感染症を疑われる発熱性疾患の患者へ処方されていることが想定される。AMR活動が盛んになってきており、2018年から小児抗菌薬適正使用加算が算定されるようになった。今回の調査は、2016年度を対象としていることから、今後、このような調査を継続し、処方状況の推移を評価することで、その変化を評価することができるだろう。発熱性疾患の受診患者数や疾病構造が病院とクリニックでは異なることから、直接的な比較は困難であるが、医療機関種別間の差異は小さくなる可能性がある。小児 DB を利用することで、保険加算のような政策による効果を評価することもできるかもしれない。

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

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

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

定程度、様々な限界を認識した上で活用していくことも重要だろう。

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

5. 小児汎用薬の適応外使用実態調査から見た小児 DB 使用実態データの有用性の検討に関する研究（研究分担者：石川洋一他）

小児 DB を用いて研究方法の要領に従って抽出を実施した。

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

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

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

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

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

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

小児科領域の適応外使用数の多さは過去から問題として報告されているが、統計的に有用なレベルで複数施設のデータを用いて適応外使用の「患者数」や「処方数」を把握できるシステムは今までに無く、このような実勢のデータを活用して小児の安全を守れるようになることは理想である。

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

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

6 .小児 AI 開発に向けた小児版医薬品辞書の整備に関する研究(分担研究者: 荒牧英治他)

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

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

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

医薬品使用実態調査の結果をもとに「百薬辞書」から抽出した「百薬辞書: 小児版」を調査したところ、小児領域で使用実態のある医薬品には様々な表現が対応することが明らか

になった。「百薬辞書: 小児版」で医療の現場で実際に用いられる医薬品表現を一般名に変換することで、小児医薬品の適正使用および安全対策推進のための情報を効率的に取得・集約が可能になると期待される。

7 .実臨床下における人工知能の性能を評価するための研究に関する研究(研究分担者: 井上永介)

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

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

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

まり、AI を実臨床下で評価しようとした研究は少なく、かつ質も低いと言える。

このような状況下で AI の医学研究を進めるためには、AI 構築を進める研究者と臨床試験を進める研究者の両者が共に研究できる環境を整備し、かつ臨床試験専門家から見て効率のよい研究を推進するべきである。法律などの規制は守るべき要件の最低ラインであり、ここをおろそかにして発展は望めない。また、必ずランダム化比較試験が必要な分野はそう多くないことから、まずは効率を考えて観察研究を中心に進めるのが良いだろう。

E . 結論

平成 31 年度（令和元年度）の本研究では、小児 DB の迅速な抽出・解析のための機能強化として蓄積データの圧縮やマスターデータ管理プロセスの評価並びにデータラングリング（加工/整形）作業を実践し、整理できたことでより迅速なデータ抽出が可能となってきた。これにより他システムと小児 DB データの連携も容易になると考える。また、小児 DB に格納されている実勢データより特定の薬剤が投与された際の安全性（検査値異常等）の発生度合（リスク評価）を判定するため、昨年度に整備した有害事象等検出 UI システムについても、小児 DB との連携（本番環境へのリリース）の仕様を確定させた。ただし、このシステム連携の評価については、COVID-19 の影響もあり実現には至っていない。

また、小児 DB に蓄積されている実勢データを基に様々な側面からの検証が実現できた。その結果、小児 DB にて小児での使用実態については、把握できることが可能であることが実証された。ただし、現時点ではより詳細な情報（患者背景（状態）や合併症の重症度など）が得られないことから直ちに小児 DB で個別の有害事象評価を実施するのは困難であるとする。今後も小児 DB に蓄積されているデータの検証と多くの抽出・解析を実施していくことで、さらに改修・検証すべき事項について課題を抽出する。これにより、より強固な小児領域における安全対策、適正使用推進に資

することが可能な医療情報データベースが整備できると確信している。さらに言語処理技術も活用した表記ゆれや曖昧性を解消するための「正規化」技術との連携、そして AI 技術を取り入れることで、小児での「個別」評価（危険予測）にも利用できると考える。ただし、「AI 技術」と言っても必ずしも万能ではなく、かつ臨床現場に活用できる AI 機能、かつ医療情報データベースのどの部分で AI を活用していくかについては今後の技術進歩も踏まえて、慎重に検討していくべきであるとする。

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

2. 学会発表

- 1) 森川和彦、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.

2) Morita H, Matsumoto K.Role of innate
immunity in the development of allergic
diseases

The 48th Annual Meeting of the Japanese
Society of Immunology, 2019 年 12 月 11 日

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システム導入 一式

令和元年 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。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

前年度に、小児医療情報収集システム（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（User Interface）である「有害事象検出UIシステム」を整備した。

本仕様書は、昨年度に整備した有害事象検出UIシステムを利用し小児DB（本番環境）へリソースするための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。

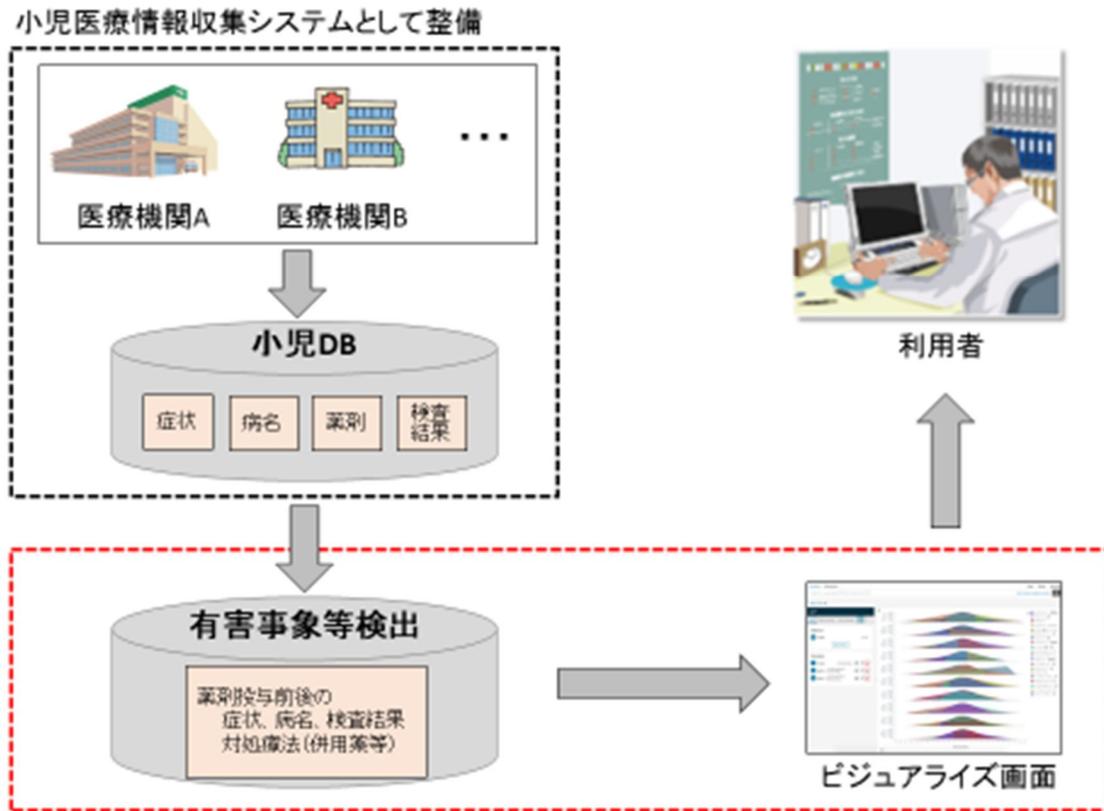


図 1：全体構成

. 機能・環境要件

対象となる機能を以下に示す。

- ・ 小児 DB から連携する投薬、症状、病名及び検査結果の抽出を手動実行する機能
- ・ 有害事象検出 UI システムを小児 DB（本番環境）への構築
- ・ 簡易ドキュメント作成

.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関係す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
- ・ 簡易マニュアル

・ **調達スケジュール**

- ・ 令和 2 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

中村が主任研究者を務める国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究「小児医薬品の実用化に資するレギュラトリーサイエンス研究」において、日本小児科学会関連分科会代表委員から平成 30 年度に出された「各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品リスト」の 91 品目について小児医療情報データベースを活用した使用実態調査を実施し、その活用の可能性を検討した。34 クリニックと 9 小児医療施設の平成 28 年 4 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日（1 年間）における全 3,194,464 件の処方についてデータを抽出した。19 歳以下について、いずれかが処方された全処方数 335,746 件、実患者数 116,338 人のデータを抽出することが出来た。商品名、剤型、性別、年齢、処方数、ユニーク患者数など容易に確認することが出来ており、添付文書の記載内容を踏まえて、適応外使用の情報を収集できた。処方実態は調査が出来ることがあるが、服用したかどうか、またどのように剤型変更にしたかの情報は現時点で集めることが難しく、また保険病名しか追うことが出来ずカルテ上で保険病名が終了となった時期は分かるが、実際の疾病期間は拾うことが出来なかった。さらに、検査値は収集できるが、問診や診察に基づき記載された症状やその重篤度なども抽出することはできなかった。必要なすべての詳細情報の収集はできないため、現時点では適応外使用や安全性調査の詳細については、このシステムで抽出したのちに、各症例の詳細調査が必要であると考えられた。

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、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
小児臨床薬理学的見地からの検討
副作用評価の検証

B．研究方法

平成 31 年度（令和元年度）は、平成 30 年度に中村が主任研究者を務める 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」において、日本小児科学会関連分科会代表委員から出された「ガイドラインに記載のある適応外医薬品」について小児医療情報データベースを活用した使用実態調査を実施し、その活用の可能性を検討した。34 クリニックと 9 小児医療施設の平成 28 年 4 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日（1 年間）の 3,194,464 件の処方についてデータを抽出した。

（倫理面への配慮）

小児医療情報収集システムからのデータ（小児の医薬品使用データ）収集については、関連法規及び倫理指針等のガイドラインに則り、個人情報保護に留意した。

C．研究結果

中村が研究代表者を務める AMED 医薬品等規制調和・評価研究「小児医薬品の実用化に

資するレギュラと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 年度にこの研究において関連分科会の先生方から提示された「各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品リスト」のうち医薬品名が明示された 91 品目について、小児医療情報データベースを用いて、どこまで使用実態の把握が行えるかを検討した。これらに該当する平成 28 年度の 19 歳以下について、いずれかが処方された全処方数 335,746 件、実患者数 116,338 人のデータを抽出することが出来た。商品名、剤型、性別、年齢、処方数、ユニーク患者数など容易に確認することが出来ており、添付文書の記載内容を踏まえて、適応外使用の情報を収集できた。例えばクロピドグレルについては、添付文書には成人用量の記載しかなく、「小児等に対する安全性は確立していない」、「小児等を対象とした臨床試験は行われていない」等、製品によって差があるものの小児に関する情報はなく、小児用剤型もない。しかし、1 歳以上で、全 43 名、189 処方が抽出された。またミダゾラム経静脈投与については小児で 403 症例、4,050 処方が確認されたが、ミダフレッサ®以外の製剤についててんかん重積状態に用いられているかについては、診断名から今後抽出予定である。

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

D．考察

平成 30 年度に行われる予定であった小児

医療情報データベースと連携した試行的稼動を、今年度実施することが出来た。特にガイドラインに記載がありながら適応外使用されている医薬品について、その使用実態をスクリーニングすることは、今後の適応拡大に向けた情報収集にも活用可能であると考えられた。

しかし、処方実態は調査出来るが、服用したかどうか、またどのように剤型変更にしたかの情報は現時点で集めることが難しく、また保険病名しか追うことが出来ずカルテ上で保険病名が終了となった時期は分かるが、実際の疾病期間は拾うことが出来なかった。さらに、検査値は収集できるが、問診や診察に基づき記載された症状やその重篤度なども抽出することはできなかった。今後、問診支援システムでコード化された症状名などを重篤度情報と合わせて集めることが出来るようになれば、これら問題も解決することが出来ると考えられる。このように必要なすべての詳細情報の収集はできないため、現時点では適応外使用や安全性調査の詳細については、このシステムで抽出したのちに、各症例の詳細調査が必要であると考えられた。今後、問診や診察所見の入力が標準化されるようになれば、より正確なデータを収集できる可能性があろう。

E．結論

34 クリニックと 9 小児医療施設の平成 28 年 4 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日(1 年間)の全 3,194,464 件の処方について「各分科会が関連するガイドラインに記載のある適応外医薬品リスト」91 品目について、小児医療情報データベースを用いて、どこまで使用実態の把握が行えるかを検討した。19 歳以下について、いずれかが処方された処方数 335,746 件、実患者数 116,338 人のデータが抽出された。必要なすべての詳細情報の収集はできないため、現時点では適応外使用や安全性調査の詳細については、このシステムで抽出したのちに、各症例の詳細調査が必要であると考えられた。

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

(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（アレルギー治療薬）の適正使用及び
安全対策の評価に関する研究

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 アレルギー研究室 室長

研究要旨

アレルギー疾患の患者数は近代化に伴い増加傾向にあり、現在では本邦の約 2 人に 1 人が何かしらのアレルギー疾患を有することが知られている。一旦発症したアレルギー疾患を根治する治療法は存在しないため、長期間の薬剤使用が必要になるケースも少なくなく、副作用の発現に配慮する必要がある。新しい薬剤の開発により、長期間の使用でも副作用の少ない薬剤が使用できる状況になりつつあるが、古くから慣習的に使用され続けている薬を使用し続けているケースも少なくない。そこで本研究では、アレルギー疾患の治療薬の適正使用及び安全性を評価する基盤を構築することを目的とする。本年度は、全国 44 の医療施設（総合病院 11 施設、クリニック 33 施設）における 2016 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日までの一年間の処方を対象として、抗ヒスタミン薬及びステロイド外用剤（抗菌薬含有ステロイド剤を含む）をそれぞれ評価した。施設毎に診療している疾患の分布に応じて処方実態が異なることが判明した。一方で、血液検査の検査値を利用した有害事象の評価は、処方されている他治療薬の種類、組み合わせ、罹患している疾患等、無数の複合的な要因が関与している可能性が高く、人工知能を用いた解析等を応用する必要があると考える。

A．研究目的

アレルギー疾患の患者数は近代化に伴い増加傾向にあり、現在では本邦の約 2 人に 1 人が何かしらのアレルギー疾患を有することが知られている。一旦発症したアレルギー疾患を根治する治療法は存在せず、症状をコントロールするために長期間の薬剤使用が必要になるケースも少なくなく、副作用の発現に配慮する必要がある。新しい薬剤の開発により、長期間の使用でも副作用の少ない薬剤が使用できる状況になりつつあるが、古くから慣習的に使用され続けている薬を使用し続けているケースも少なくない。そこで本研究では、アレルギー疾患の治療薬の適正使用及び安全性を評価する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、使用適正、安全性を評価する。本年度は、第 2 年度に国立成育医療研究センターの処方実績を元に検討した医薬品（アレルギー疾患治療薬）に関して、全国 44 の医療施設（総合病院 11 施設、クリニック 33 施設）における 2016 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日までの一年間の処方を対象として検討した。抗ヒスタミン薬、およびステロイド外用剤（抗菌薬含有ステロイド剤を含む）をそれぞれ評価した。

（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」に準拠し適切に行った。

C. 研究結果

抗ヒスタミン薬の使用実態

古くからアレルギーや感染症に罹患した小児患者に対して抗ヒスタミン薬が使用されているが、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。特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¹⁾。近年、副作用の少ない第二、第三世代の薬剤が小児においても使用できる状況になりつつあるが、慣習的に第一世代の薬剤を使用されているケースも散見される。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。

第2年度に行った国立成育医療研究センターにおける2018年の処方実績を元にした検討では、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(図1)。一方で、全国44の医療施設(総合病院11施設、クリニック33施設)における処方実績を元にした本年度の検討では、第二世代、第三世代の薬剤の処方総数が全体の約76%で、第一世代の薬剤は全体の約24%になることが明らかとなった(図2)。

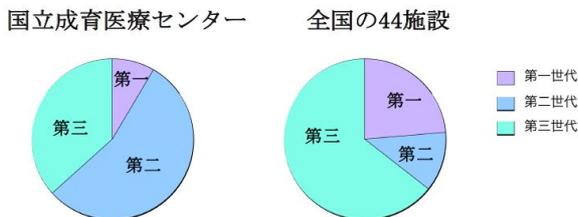


図1：抗ヒスタミン剤の使用実態

その中でも第一世代の処方割合は、総合病院と比較してクリニックにおいて高い傾向が認められた(図2)。

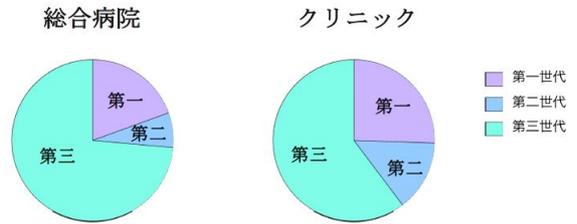


図2：抗ヒスタミン剤の使用実態 (総合病院とクリニックの比較)

第一世代の処方数を年齢別に解析した結果、第一世代の処方の大多数は、4歳以下の乳幼児が占めていることが判明した(図3)。更に、その傾向はクリニックにおいて顕著で、総合病院では全年齢に満遍なく処方される傾向が認められた(図3)。

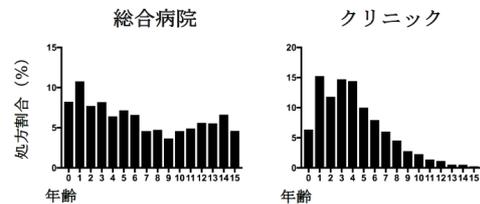


図3：第一世代抗ヒスタミン剤の年齢別処方割合 (総合病院とクリニックの比較)

抗ヒスタミン薬による有害事象

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

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

外用ステロイド剤の使用実態

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。近年、皮膚において薬剤耐性菌が多く存在することも報告されており²⁾、抗菌薬含有ステロイド抗菌薬の使用は最小限にする必要がある。更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³⁾、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。

第2年度に行った国立成育医療研究センターにおける2018年の処方実績を元にした検討では、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%であった(図4)。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)が多かった。抗菌薬含有のステロイド剤の処方数は、全体の3.9%に留まった(図4)。

本年度行った全国44の医療施設(総合病院11施設、クリニック33施設)における処方実績を元にした検討でも、1群、2群の薬剤の処方は全体の3.9%に留まり、3群および4群の薬剤が85%を占めることが明らかとなった(図4)。また、一人あたりの処方数は、1群/2群の薬剤(1.5個/人)と3群/4群の薬剤(1.5個/人)と同等であることも明らかとなった。

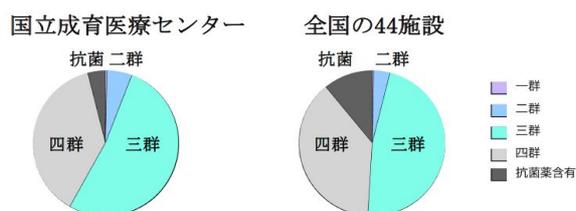


図4：外用ステロイド剤の使用実態

抗菌薬含有ステロイド剤の処方数は、全体の11%に該当し(図4)、その傾向は総合病院(8.2%)よりクリニック(16.2%)でより顕著であった(図5)。抗菌薬含有ステロイド剤の処方数は、同クラスの外用ステロイド剤の処方数の約19%(総合病院14%、クリニック30%)に該当することも判明した。

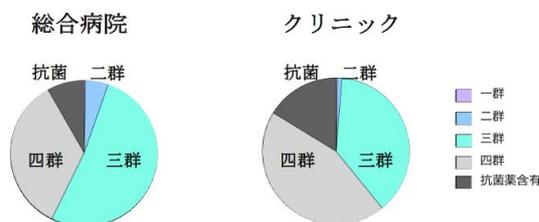


図5：外用ステロイド剤の使用実態(総合病院とクリニックの比較)

外用ステロイド剤による有害事象

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

その結果、約24.1%(7/29)に検査値異常を認めることが明らかとなった。一方で、外用ステロイド剤の処方数に比して、検査が行われていた割合は0.1%と極端に少ないことが判明した。

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70%以上を占めており、概ね適切に使用されているものと考えられる。選択性が低く副作用の多い第一世代の処方数が、総合病院と比較してクリニックで多い傾向を認めたと、処方されている年齢分布を考慮すると、アレルギー疾患の治療というよりは、むしろ乳幼児期に頻繁に認められる感冒の治療薬として処方されていると考えられる。

外用ステロイド薬に関しても、3群/4群の薬剤の処方数が全体の85%を占め、1群/2群の薬剤は処方数が3.9%に留まっていること、一人あたりの処方数も1.5個と少なく、概ね適切に使用されているものと考えられる。

抗菌薬含有のステロイド剤の処方数は、外用ステロイド剤処方数全体の約11%、同クラスの外用ステロイド剤処方数の約19%と、比較的多いことが明らかとなった。処方数は総合病院と比較して、クリニックに多い傾向があり、クリニックではブドウ球菌感染等の感染症患者が多いことを反映している可能性がある。

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

E . 結論

高度専門医療機関、総合病院、クリニック等、施設毎に処方実態が異なることが明らかとなった。施設毎に診療している疾患の分布が異なることが想定され、各施設での処方実態を反映しているものと考えられる。一方で、血液検査の検査値を利用した有害事象の評価は、処方されている他治療薬の種類、組み合わせ、罹患している疾患等、無数の複合的な要因が関与している可能性が高く、解析方法に課題が残る。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobari S, Kusakabe T, Momota M, Shibahara T, Hayashi T, Ozasa K, Morita H, Matsumoto K, Saito H, Ito S, Kuroda E, Ishii K. IL-33 is essential for

adjuvant effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the protective intranasal influenza vaccination. *Frontier Immunol.* 2020;11:360.

- 2) Orimo K, Saito H, Matsumoto K, Morita H. Innate lymphoid cells in the airways: Their functions and regulators. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020;12:381-398.
- 3) Sugita K, Altunbulakli C, Morita H, Sugita A, Kubo T, Kimura R, Goto H, Yamamoto O, Rückert B, Akdis M, Akdis CA. Human type 2 innate lymphoid cells disrupt skin keratinocyte tight junction barrier by IL-13. *Allergy.* 2019;74:2534-2537.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Morita H, Matsumoto K .

Role of innate immunity in the development of allergic diseases

The 48th Annual Meeting of the Japanese Society of Immunology, 2019年12月11日

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

<参考文献>

- 1) Kay GG et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Jun;105(6):S622-7
- 2) 古村 速他:小児感染免疫 19(4):405-412, 2007
- 3) 岩橋 ゆりこ他:皮膚病診療 39(7):727-730, 2017

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 医長

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、発症時に早期にとらえること、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として、小児情報収集システム（以下、小児 DB）の利用可能性を評価することである。

初年度に抗微生物薬の特性を考慮し、添付文書を元に有害事象の評価すべき内容を評価し、小児 DB 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ことを確認した。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く、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た。第 2 年度に、抗微生物薬の適正使用及び添付文書を元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、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。

最終年度である本年度は、小児 DB で得られるデータを用いて小児の抗微生物薬の処方実態ならびに有害事象の発生状況の評価し、その利用可能性とその限界を評価した。小児禁忌薬の処方割合は低率に抑えられており、臨床現場でその要否が検討された上で利用されている可能性があった。有害事象は検査結果や病名から添付文書に記載されているものと同様の結果が認められ、小児 DB から十分に抽出が可能であることが示された。但し、医薬品と有害事象との関係性は、患児の状態や併用療法によるものの可能性もあるため、副作用の評価は多角的な評価を要することが分かった。

以上のように、小児 DB は抗微生物薬の適正使用及び安全対策の評価に十分に活用可能であることが分かった。今後、小児 DB を活用し、小児での安全性を広く評価することで安全な医薬品使用の推進につなげるとともに有害事象発生時の警告をするなど、臨床現場への還元が期待される。

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、発症時に早期にとらえること、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として、小児 DB の利用可能性を評価することである。

B . 研究方法

小児 DB 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、抗微生物薬の適正使用、安全性を評価する。最終年度である本年度は、小児 DB で得られるデータを用いて小児の抗微生物薬の処方実態ならびに有害事象の発生状況を評価し、その利用可能性とその限界を評価した。

対象は小児 DB の導入医療機関(診療所 34 施設、小児医療施設等 9 施設) に受診し、2016 年 4 月 1 日～2017 年 3 月 31 日 (1 年間) の間に抗菌薬の処方を受けた 0 から 19 歳のものとした。対象とする抗菌薬は、昨年度の本研究で評価した薬剤と同様に以下の通りとした。

アジスロマイシン、アズトレオナム、アミカシン、アモキシシリン、アルベカシン、アンピシリン、イソニアジド、エタンブトール、エノキサパリンナトリウム、エリスロマイシン、オフロキサシン、カナマイシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、スルタミシリントシル、ス

ルファメトキサゾール・トリメトプリム、セファクロル、セファゾリンナトリウム、セファレキシン、セフィキシム、セフェピム、セフォゾプラン、セフォタキシム、セフォチアム、セフォペラゾン、セフカペン、セフジトレン、セフジニル、セフトアジジム、セフテラム、セフトリアキソン、セフピロム、セフメタゾール、セフロキサジン、ダプトマイシン、テイコプラニン、テビベネム、ピボキシル、ドキシサイクリン、トスフロキサシン、トブラマイシン、ドリベネム、ノルフロキサシン、パニペネム、バンコマイシン、ピペラシリン、ピラジナミド、ファロペネムナトリウム、フロモキシセフ、ベンジルペニシリン、ベンジルペニシリンベンザチン、ホスホマイシン、ポリミキシン B、ミノサイクリン、メロペネム、リネゾリド、リファンピシン、レボフロキサシン、ロキシスロマイシン、

・抗微生物薬の適正利用の評価の利用可能性

小児 DB から、抗微生物薬の処方件数を医薬品、年齢、施設分類(診療所・病院) ごとに抽出した。添付文書を確認し、添付文書上で小児適応の有無、禁忌の有無を確認した。小児(あるいは年齢での) 適応のない抗菌薬の処方数、該当年代での処方割合を評価した。

・抗微生物薬の安全性評価の利用可能性

小児 DB から、対象期間中に抗菌薬が投与された患者を抽出した。それぞれの患者の抗菌薬処方投与開始から終了後 30 日までの間の血液検査結果を抽出した。国立成育医療研究センターで利用されている年齢別の基準値を利用し、基準値の上下限を超えるものを検査値異常と判断した。また、最終処方後に登録された病名情報のうち以下の病名の有無を評価した：第 8 脳神経障害："R42"、"H81.9"、"H91.9"、"H93.1"、"H93.3"；腎障害："N14.2"、"N28.9"；骨髄抑制："D53.1"、"D58.2"、"D58.9"、"D60.9"、"D61.0"、"D64.3"、"D69.6"、"D70"、"D74.9"；腎障害："N14.2"、"N28.9"；高カリウム血症："E87.5"；高ビリルビン血症："P59.5"；高ビリルビン血症 "P59.5"；第 8 脳神経障害："R42"、"H81.9"、"H91.9"、"H93.1"、"H93.3"；骨髄抑制："D53.1"、"D58.2"、"D58.9"、

"D60.9"、"D61.0"、"D64.3"、"D69.6"、"D70"、
 "D74.9"；肝障害："K71.9"、"K76.9"；腎障害：
 "N14.2"、"N28.9"；骨髄抑制："D53.1"、
 "D58.2"、"D58.9"、"D60.9"、"D61.0"、"D64.3"、
 "D69.6"、"D70"、"D74.9"。それぞれの抗菌薬
 の処方患者に対して、検査値異常および関連
 病名のあったものの割合を評価した。

(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 31 (令和元) 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した。

C . 研究結果

・抗菌薬の適正使用について

本調査での対象となった患者数・処方件数は病院 9 施設、診療所 34 施設から 40,919 人、196,702 件だった。

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

処方人数としては、注射薬では多い順にセファゾリンナトリウム 3,552 人、アンピシリン 2,008 人、セフォタキシム 1,010 人、セフ

メタゾール 519 人だった。35 医薬品中、1,000 名以上の投与は先述の 3 医薬品 (8.6%)、100~1,000 名の投与があったのは 11 医薬品 (31%)、10~100 名の投与があったのは 10 医薬品 (32%) だった。

内服薬では多い順にクラリスロマイシン 6,015 人、アモキシシリン 4,004 人、セフジトレン 3,734 人、セフカペン 2,533 人だった。37 医薬品中、1,000 名以上の投与は先述を含めて 11 医薬品 (30%)、100~1,000 名の投与があったのは 6 医薬品 (14%)、10~100 名の投与があったのは 11 医薬品 (30%) だった。

表 1 に主な内服抗菌薬の処方割合を全体及び医療機関種別ごとに示す。全医療機関で評価すると多い順にスルファメトキサゾール・トリメトプリム、クラリスロマイシン、アモキシシリン、セフジトレン、エリスロマイシンの順だった。これらを医療機関種別ごとで評価すると、スルファメトキサゾール・トリメトプリムは全て病院から処方されていた。また、第 3 世代セフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬は診療所からの処方が多く、第 1 世代および第 2 世代セフェム系抗菌薬は病院の処方が多かった。

表 1 主な内服抗菌薬の処方割合

抗菌薬名	診療所	病院	全体
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	0.0%	43.5%	23.5%
クラリスロマイシン	26.8%	8.7%	17.0%
アモキシシリン	6.6%	13.1%	10.1%
セフジトレン	17.3%	2.0%	9.0%
エリスロマイシン	10.5%	6.5%	8.3%
セフカペン	11.3%	2.4%	6.5%
セフジニル	8.1%	2.4%	5.0%
セファクロル	0.2%	7.1%	3.9%
アジスロマイシン	4.0%	2.3%	3.1%
セフテラム	6.0%	0.0%	2.8%
セファレキシン	0.0%	6.0%	3.2%
トスフロキサシン	3.1%	1.0%	2.0%
ミノサイクリン	1.5%	0.4%	0.9%

ファロペネムナトリウム	1.8%	0.2%	0.9%
ホスホマイシン	1.2%	0.5%	0.8%

表 2 に主な注射抗菌薬の処方割合を示す。アンピシリン、セファゾリン、バンコマイシンの順だった。メロペネムが全体の約 7%を占めていた。注射抗菌薬はクリニックでは全体で 87 件(全体の 0.06%)を占めるのみであった。その中でも使用されていたものは、クリンダマイシン(56%)、セフトリアキソン(36%)、セファゾリンナトリウム(7%)、ミノサイクリン(1%)だった。

表 2 主な注射抗菌薬の処方割合

抗菌薬名	処方割合
アンピシリン	19.8%
セファゾリンナトリウム	18.0%
バンコマイシン	10.0%
セフォタキシム	9.5%
ピペラシリン	7.2%
メロペネム	6.9%
セフェピム	6.8%
セフメタゾール	5.1%
セフピロム	3.7%
セフトアジジム	2.9%

・小児適応のない抗菌薬・小児禁忌の抗菌薬の評価

添付文書に記載されている小児適応がない抗菌薬並びに禁忌薬の処方状況の評価した。

調査対象となった抗菌薬のうち、全年齢で小児適応のない抗菌薬は以下の通りだった：ノルフロキサシン、オフロキサシン、セフェピム、ダプトマイシン、ベンジルペニシリン、ロキシスロマイシン、レボフロキサシン

乳児、または、新生児、低出生体重児で適応のない抗菌薬は以下の通りだった：アジスロマイシン、アモキシシリン、アルベカシン、エタンブトール、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、ゲンタマイシン、シプロフロキサシン、スルタミシリントシル、セファゾリンナトリウム、セフィキシム、セフォチアム、セフォペラゾン、セフカペン、セフジトレン、セフジ

ニル、セフテラム、セフピロム、テビペネムピボキシル、トスフロキサシン、ドリペネムパニペネム、ピペラシリン、ファロペネムナトリウム、ホスホマイシン、メロペネム

小児での禁忌抗菌薬は以下の通りだった：(小児)オフロキサシン、シプロフロキサシン(ただし、ただし複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、のう胞性線維症、炭疽の患児を除く)、レボフロキサシン；

(乳幼児)エタンブトール

(低出生体重児・新生児)スルファメトキサゾール・トリメトプリム

(低出生体重児・新生児)セフトリアキソン
高ビリルビン血症の未熟児・新生児。

・小児適応のない抗菌薬の処方状況

表 3 に小児適応のない抗菌薬の処方状況を示す。全処方に対して、5%が小児適応のない処方だった。うち、ほとんどがセフェピムであり、全体の 5%を占めた。それ以外の処方数は概ね 0.1%以下だった。

表 3 小児適応のない抗菌薬の処方状況

抗菌薬	総計	処方割合
セフェピム	9,737	5.01%
ベンジルペニシリン	233	0.12%
ノルフロキサシン	133	0.07%
レボフロキサシン	66	0.03%
ダプトマイシン	41	0.02%
オフロキサシン	6	0.003%
ロキシスロマイシン	6	0.003%
総計	10,222	5.26%

・小児禁忌の抗菌薬の処方状況

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

処方年齢別に評価した。シプロフロキサシ

ンは0歳から17歳までに広く処方が見られた。レボフロキサシンは処方の最低年齢が7才だったが、それ以外は10歳以上で処方されていた。オフロキサシンも14歳以上で処方されていた。

・小児 DB を用いた抗菌薬による有害事象評価

小児 DB を用いて抗菌薬の有害事象を検知できるかを評価するために、処方期間中と処方後 30 日の検査値および病名情報を利用してその発現率を評価した。

表 4 に処方人数が 50 名以上の主な抗菌薬ごとの検査値異常、または病名情報のいずれかで抽出された有害事象の発現率を示す。発現率は少ない方からセフメタゾールナトリウムキット 4.2%、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物 4.4%、エノキサパリンナトリウムキット 5.4%、セファレキシнкаプセル 6.6%だった。一方で、発現率が高かったものは、アミカシン硫酸塩注射用 82.1%、メロベナム水和物注射用 80.8%、テイコプラニン 77.9%、セフトジジム水和物静注用 73.8%、アミカシン硫酸塩注射液 73.6%だった。

表 4 抗菌薬ごとの有害事象発生頻度 (処方人数 50 名以上)

抗菌薬一般名	発現率
アジスロマイシン水和物細粒	24.2%
アジスロマイシン水和物錠	14.2%
アミカシン硫酸塩注射液	73.6%
アミカシン硫酸塩注射用	82.1%
アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウムシロップ用	18.4%
アモキシシリン水和物カプセル	14.7%
アモキシシリン水和物細粒	14.4%
アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注用	52.6%
アンピシリンナトリウム注射用	38.4%
エノキサパリンナトリウム	5.4%
エリスロマイシンエチルコハク酸エステルシロップ用	14.8%
クラリスロマイシンシロップ	10.2%

クラリスロマイシン錠	9.7%
クリンダマイシンリン酸エステル注射液	37.9%
ゲンタマイシン硫酸塩注射液	48.8%
スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム静注用	55.2%
スルファメトキサゾール・トリメトプリム錠	35.4%
スルファメトキサゾール・トリメトプリム顆粒	28.4%
セファクロルカプセル	6.6%
セファクロル細粒	8.5%
セファゾリンナトリウム水和物注射用	29.0%
セファレキシнкаプセル	6.2%
セファレキシンシロップ用	12.0%
セフェピム塩酸塩水和物注射用	76.5%
セフォタキシムナトリウム注射用	47.5%
セフォチアム塩酸塩静注用	24.1%
セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物細粒	17.2%
セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物錠	4.4%
セフジトレン ピボキシル細粒	15.0%
セフジトレン ピボキシル錠	12.9%
セフジニルカプセル	7.6%
セフジニル細粒	11.7%
セフトジジム水和物静注用	73.8%
セフトリアキソンナトリウム水和物静注用	50.7%
セフピロム硫酸塩静注用	73.0%
セフメタゾールナトリウムキット	4.2%
セフメタゾールナトリウム静注用	48.8%
タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注用	65.6%
テイコプラニン注射用	77.9%
トスフロキサシントシル酸塩水和物細粒	23.2%
バンコマイシン塩酸塩注射用	65.6%

ピペラシリンナトリウム注射用	57.5%
フロモキシセフナトリウム静注用	16.8%
メロペネム水和物注射用	80.8%
合計	32.9%

処方人数が少ない一方で、発現率の高い抗菌薬は重要である可能性があることから、処方人数 20 名以下で発現率 50%以上の医薬品を表 5 に示す。バンコマイシン塩酸塩散、ドリペネム水和物注射用、レボフロキサシン水和物注射液が全例で有害事象の発現を認めた。

表 5 抗菌薬ごとの有害事象発生頻度
(処方人数 20 名以下、発現率 50%以上)

抗菌薬一般名	発現率
アジスロマイシン水和物注射用	52.9%
アズトレオナム注射用	50.0%
アルベカシン硫酸塩注射液	87.5%
イソニアジド	50.0%
イソニアジド錠	50.0%
カナマイシンー硫酸塩カプセル	50.0%
カナマイシンー硫酸塩シロップ	92.9%
シプロフロキサシン注射液	50.0%
スルタミシリントシル酸塩水和物錠	87.5%
スルファメトキサゾール・トリメトプリム注射液	87.5%
セフォチアム ヘキシセチル塩酸塩錠	50.0%
セフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム静注用	62.5%
ダプトマイシン注射用	50.0%
トブラマイシン注射液	50.0%
ドリペネム水和物注射用	100.0%
バンコマイシン塩酸塩散	100.0%
ファロペネムナトリウム水和物錠	50.0%
レボフロキサシン水和物注射液	100.0%

有害事象の抽出が既存の報告である添付文書の記載と比較するために、その検査値異常および病名の内訳を評価した。処方数の多いものとして、内服抗菌薬としてクラリスロマイシン、アモキシシリン、セフジトレン、注射

薬としてアンピシリン、セファゾリンナトリウム、バンコマイシンを事例として挙げる。また、小児における使用経験のない未承認薬であるセフェピム、ダプトマイシン、レボフロキサシン、および、小児禁忌薬であるシプロフロキサシンは過去に安全性情報が評価されていない可能性があるため、これらを提示する。

・内服薬

医薬品ごとに添付文書の記載との比較をした。クラリスロマイシンは添付文書²⁾上、検査・病名で対象となるものとして、以下のような記載があった。臨床研究では、白血球数減少(2.7%)、ALT(GPT)上昇(1.7%)が認められていた。また、重大な副作用として急性腎疾患(0.1%)、肝機能障害が0.1~0.5%未満、白血球減少、好酸球減少が0.1~0.5%、クレアチニン上昇、BUN 上昇が0.1%未満とされていた。本調査では、肝障害が2~4%、腎障害が1~3%だった。また、病名としては肝障害が0.5~1.6%、腎障害が1~2%だった。

表 6 クラリスロマイシンドライシロップ
検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	3.4%
肝障害	AST	3.6%
肝障害	g-GTP	1.7%
高カリウム血症	血清カリウム	2.9%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	2.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	2.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	2.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	2.2%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	2.9%
腎障害	尿素窒素(BUN)	1.9%

表 7 クラリスロマイシンドライシロップ

病名内訳

病名	発現率
肝障害	0.5%
骨髄抑制	0.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	0.2%
腎障害	1.7%
第8脳神経障害	1.0%

表 8 クラリスロマイシン錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	2.0%
肝障害	AST	3.9%
肝障害	g-GTP	1.6%
高カリウム血症	血清カリウム	1.2%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	0.4%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	2.7%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	1.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	2.0%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	2.3%
腎障害	尿素窒素(BUN)	1.2%

表 9 クラリスロマイシン錠 病名内訳

病名	発現率
肝障害	1.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	0.4%
腎障害	1.6%
第8脳神経障害	2.0%

アモキシシリン³⁾では、肝障害が1~5%未満と記載されているが、腎障害や貧血などの記載はなかった。本調査では検査値異常としては、肝障害が3-6%だったが、そのほか、骨髄抑制が3-5%、腎障害が3%程度で認められた。病名としては、肝障害が1%、腎障害が1%だった。

表 10 アモキシシリンカプセル 検査値異常

内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	3.5%
肝障害	AST	6.3%
肝障害	g-GTP	4.9%
高カリウム血症	血清カリウム	4.2%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	2.8%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	6.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	4.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	2.8%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	6.3%
腎障害	尿素窒素(BUN)	5.6%

表 11 アモキシシリンカプセル 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	0.7%
腎障害	0.7%

表 12 アモキシシリン細粒 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	3.7%
肝障害	AST	5.8%
肝障害	g-GTP	3.1%
高カリウム血症	血清カリウム	2.9%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	3.8%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	4.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	4.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	3.6%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	3.2%
腎障害	尿素窒素(BUN)	3.0%

表 13 アモキシシリン細粒 病名内訳

病名	発現率
肝障害	1.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	0.7%
腎障害	0.9%
第 8 脳神経障害	2.9%

表 14 アモキシシリン錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	AST	3.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	6.1%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	6.1%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	3.0%

表 15 アモキシシリン錠 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	3.0%
第 8 脳神経障害	6.1%

セフジトレン⁴⁾では、承認時臨床試験では、AST(GOT)上昇 0.45%(1/222)、ALT(GPT)上昇 0.90%(2/222)等の肝機能異常、好酸球増多 1.97%(5/254)等の血液像異常があった。また重大な副作用として、肝機能障害が 0.1%未満、無顆粒球症が 0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が 0.1~5%未満、腎機能障害が 0.1%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が 4~8%、骨髄抑制が 3~7%、腎障害が 2~4%で認められた。病名としては、肝障害が 0~0.7%、腎障害が 1~3%だった。

表 16 セフジトレン細粒 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	5.6%
肝障害	AST	7.7%
肝障害	g-GTP	4.6%
高カリウム血症	血清カリウム	4.2%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	4.9%

骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	7.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	4.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	4.2%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	2.8%
腎障害	尿素窒素(BUN)	3.9%

表 17 セフジトレン細粒 病名内訳

病名	発現率
肝障害	0.70%
骨髄抑制	0.70%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	3.15%
腎障害	1.05%
第 8 脳神経障害	0.35%

表 18 セフジトレン錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	7.1%
肝障害	AST	5.9%
肝障害	g-GTP	3.5%
高カリウム血症	血清カリウム	3.5%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	5.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	3.5%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	3.5%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	4.7%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	7.1%
腎障害	尿素窒素(BUN)	3.5%

表 19 セフジトレン錠 病名内訳

病名	発現率
腎障害	3.5%
第 8 脳神経障害	3.5%

・注射薬

アンピシリン⁵⁾では、承認時臨床試験では、肝臓・胆管系障害 35 例 (0.66 %) があった。また重大な副作用として、腎機能障害が 0.1%未満、血球障害が 0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が 0.1%未満、腎機能障害が 0.1%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が 7~21%、骨髄抑制が 11~23%、腎障害が 15~21%で認められた。病名としては、肝障害が 1.7%、腎障害が 3.3%、骨髄抑制が 0.3-1.4%だった。

表 20 アンピシリンナトリウム注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	21.6%
肝障害	AST	18.4%
肝障害	g-GTP	7.0%
高カリウム血症	血清カリウム	16.0%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	21.9%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	22.5%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	16.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	11.3%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	20.9%
腎障害	尿素窒素(BUN)	15.8%

表 21 アンピシリンナトリウム注射用 病名内訳

病名	発現率
肝障害	1.7%
高カリウム血症	0.4%
骨髄抑制	0.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	1.4%
腎障害	3.3%
第 8 脳神経障害	2.1%

セファゾリン⁶⁾では、セファメジン注射用、筋注用での調査結果の記載があり、AST(GOT)の上昇 0.50% (222/44,143 例)、次いで ALT(GPT)の上昇 0.49% (214/44,068 例)だった。また重大な副作用として、肝機能障害が 0.1~5%未満、腎機能障害が 0.1%未満、血液障害が 0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、腎機能障害が 0.1~5%未満および 0.1%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が 6~15%、骨髄抑制が 7~15%、腎障害が 9%で認められた。病名としては、肝障害が 0.9%、腎障害が 2.2%、骨髄抑制が 0.1~2%だった。

表 22 セファゾリンナトリウム水和物注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	14.2%
肝障害	AST	14.7%
肝障害	g-GTP	5.9%
高カリウム血症	血清カリウム	10.8%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	8.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	15.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	11.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	7.4%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	8.7%
腎障害	尿素窒素(BUN)	9.2%

表 23 セファゾリンナトリウム水和物注射用 病名異常内訳

病名	発現率
肝障害	0.9%
高カリウム血症	0.8%
骨髄抑制	0.1%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	2.0%
腎障害	2.2%
第 8 脳神経障害	1.9%

バンコマイシン⁷⁾では、承認時臨床試験では、臨床検査値の異常が30.8%に認められた。重大な副作用として、腎機能障害が0.1%未満、血球障害が0.1%未満、肝障害が頻度不明とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が0.1~2%、腎機能障害が0.1~2%、汎血球減少0.1~2%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が25~45%、骨髄抑制が31~45%、腎障害が27~30%で認められた。病名としては、肝障害が3%、腎障害が4%、骨髄抑制が1~8%、第8脳神経障害が2.5%だった。

表 24 バンコマイシン塩酸塩注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	41.4%
肝障害	AST	44.4%
肝障害	g-GTP	24.9%
高カリウム血症	血清カリウム	32.9%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	28.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	44.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	37.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	31.7%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	27.0%
腎障害	尿素窒素(BUN)	30.3%

表 25 バンコマイシン塩酸塩注射用 病名内訳

病名	発現率
肝障害	3.1%
高カリウム血症	0.4%
骨髄抑制	1.2%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	8.2%
腎障害	4.1%
第8脳神経障害	2.5%

・小児適応のない医薬品

セフェピム⁸⁾では、承認時臨床試験では、ALT(GPT)上昇2.04%、AST(GOT)上昇1.97%、肝機能障害1.11%、好酸球増多(症)0.78%、LDH上昇0.70%、γ-GTP上昇0.65%、発疹0.55%、BUN上昇0.49%、貧血0.45%があった。また重大な副作用として、腎機能障害が0.1%未満、血球障害が0.1%未満、肝機能障害が1.1%とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が0.1~5%、腎機能障害が0.1~5%、血液障害0.1~5%と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が37~59%、骨髄抑制が57~65%、腎障害が41~47%で認められた。病名としては、肝障害が6%、腎障害が2%、骨髄抑制が2~16%だった。

表 26 セフェピム塩酸塩水和物注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	53.8%
肝障害	AST	58.8%
肝障害	g-GTP	37.8%
高カリウム血症	血清カリウム	39.1%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	36.1%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	64.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	57.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	58.0%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	46.6%
腎障害	尿素窒素(BUN)	41.2%

表 27 セフェピム塩酸塩水和物注射用 病名内訳

病名	発現率
肝障害	5.9%
高カリウム血症	0.4%
骨髄抑制	1.7%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	16.0%

腎障害	1.7%
第8脳神経障害	4.6%

ダプトマイシン⁹⁾では、臨床試験では、AST (GOT)上昇7.1%、ALT(GPT)上昇7.1%、血小板数減少2.0%、好酸球数増加2.0%があった。また重大な副作用として、腎不全が頻度不明、横紋筋融解症が頻度不明とされていた。そのほかの副作用として、臨床検査値の異常として2~10%と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が33~50%、骨髄抑制が33~50%、腎障害が33~50%で認められた。病名としては、骨髄抑制が16.7%だった。

表28 ダプトマイシン注射用 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	50.0%
肝障害	AST	33.3%
肝障害	g-GTP	33.3%
高カリウム血症	血清カリウム	50.0%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	33.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	50.0%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	33.3%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	33.3%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	50.0%
腎障害	尿素窒素(BUN)	33.3%

表29 ダプトマイシン注射用 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	16.7%

・小児禁忌の抗菌薬

レボフロキサシン¹⁰⁾では、承認時臨床試験では、白血球数減少(2.7%)、ALT(GPT)上昇

(1.7%)があった。また重大な副作用として、腎機能障害が0.1%未満、血球障害が0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が0.01%未満%、血液異常が頻度不明、腎障害が0.01%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が14-20%、血液異常が15%、腎障害が12~15%で認められた。病名としては、腎障害が5%、骨髄抑制が5%だった。

表30 レボフロキサシン水和物錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	19.5%
肝障害	AST	19.5%
肝障害	g-GTP	14.6%
高カリウム血症	血清カリウム	9.8%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	2.4%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	HGB	14.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	PLT	14.6%
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	WBC	14.6%
腎障害	血清クレアチニン(Cr)	12.2%
腎障害	尿素窒素(BUN)	14.6%

表31 レボフロキサシン水和物錠 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制(白血球減少・血小板減少)	4.9%
腎障害	4.9%
第8脳神経障害	2.4%

シプロフロキサシン¹¹⁾では、重大な副作用として、横紋筋融解症0.1%未満、腎機能障害が0.1%未満、血球障害が0.1%未満とされていた。そのほかの副作用として、肝障害が0.1-5%未満、腎機能障害が0.1%未満、血球数異常0.1%未満と記載されていた。本調査では検査値異常としては、肝障害が14~33%、骨髄抑

制が7~42%、腎障害が21~33%で認められた。病名としては、骨髄抑制が7%だった。

表 32 シプロフロキサシン塩酸塩錠 検査値異常内訳

想定される有害事象	検査値異常	発現率
肝障害	ALT	14.3%
肝障害	AST	21.4%
肝障害	g-GTP	14.3%
高カリウム血症	血清カリウム	28.6%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	14.3%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	HGB	21.4%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	PLT	14.3%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	WBC	7.1%
腎障害	血清クレアチニン（Cr）	28.6%
腎障害	尿素窒素（BUN）	21.4%
肝障害	ALT	33.3%
肝障害	AST	25.0%
肝障害	g-GTP	25.0%
高カリウム血症	血清カリウム	33.3%
高ビリルビン血症	血清ビリルビン	25.0%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	HGB	41.7%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	PLT	33.3%
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	WBC	16.7%
腎障害	血清クレアチニン（Cr）	33.3%
腎障害	尿素窒素（BUN）	25.0%

表 33 シプロフロキサシン塩酸塩錠 病名内訳

病名	発現率
骨髄抑制（白血球減少・血小板減少）	7.1%

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。¹²⁾

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。¹³⁾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。¹⁴⁾

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。¹⁵⁾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する。

小児DBで収集される検査・処方・注射・病名のデータから抗菌薬の処方データを抽出し、その使用実態を評価できた。昨年度は、国立成育医療研究センターでの処方状況の評価するととどまり、施設内の取り決め等により影響を受けていた。小児DBの情報を活用することで、このような影響を排除することができ、より多数での検討が可能となった。国立成育医療研究センターの1年間の検討では、抗菌薬の処方人数が10名以上の医薬品が、注射抗菌薬で17医薬品、経口抗菌薬で24医薬品だった。今回、小児DBを活用することで、同じく1年間の調査機関で、10名以上の投与実績がある医薬品は、注射抗菌薬で24医薬品、経口抗菌薬で28医薬品になった。特に1,000例以上のものも注射抗菌薬で3医薬品、経口抗菌薬で11医薬品あった。昨年度の検討で、最も処方人数の多いもので、1万人程度、多くが100人以上と推定したが、概ねその傾向にあった。このような大きな人数で評価することにより、頻度の高い有害事象のみならず、1%程度で発生するものについては十分に評価ができる可能性があった。一方で、重篤で稀な副作用は100万人に1回程度で発生するものであることから、小児DBを継続的に運用する必要があることあるだろう。

処方実態は病院とクリニックで大きく異なっていた。大きな差異を生んでいるものは、病院でスルファメトキサゾール・トリメトプリムの内服処方が圧倒的に多いこと、診療所で第3世代セフェム系抗菌薬の処方が多いことだった。前者は小児DBの事業へ小児専門医療機関が参画しており、一部、皮膚軟部組織感染症や尿路感染症に対して使用されているが、血液・腫瘍関連の患児が通院し、これらの患者

は診療所に通院することは少なく、病院へ継続的に処方されていることに起因していると考えられる。第3世代セフェム系抗菌薬は広く国内では利用されてきた経緯があるが、近年では、病院などでの抗菌薬適正利用の推進プログラム(ASP)の一環で、第3世代セフェム系抗菌薬の利用に制限をかける医療機関がでてきている。このような影響もあり、病院では処方ができなくなっている一方で、旧来の処方行動を継続している場合には診療所で多くの細菌感染症を疑われる発熱性疾患の患者へ処方されていることが想定される。AMR活動が盛んになってきており、2018年から小児抗菌薬適正使用加算が算定されるようになった。今回の調査は、2016年度を対象としていることから、今後、このような調査を継続し、処方状況の推移を評価することで、その変化を評価することができるだろう。発熱性疾患の受診患者数や疾病構造が病院とクリニックでは異なることから、直接的な比較は困難であるが、医療機関種別間の差異は小さくなる可能性がある。小児DBを利用することで、保険加算のような政策による効果を評価することもできるかもしれない。

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

小児DBを用いることで一定程度の精度で有害事象の検知が可能であることが分かった。現在、小児DBでは、処方、注射、病名、検査の情報と問診情報を各施設から収集していることから、検知可能な手法として検査値異常と病名、または、患者が入力する問診情報の活用が考えられる。今回は、これらのうち、処方、

注射での抗菌薬の処方に対応して検査値の異常および保険病名を利用して、両者、またはいずれかでのどのような有害事象が発現していたかを評価した。全体で、18,000人強に対して、33%の有害事象が発現していた。アミカシン硫酸塩注射用、メロペナム水和物注射用、テココプラニン、セフトラジジム水和物静注用、アミカシン硫酸塩注射液といったものの発現率が高く、85%以上で認めていた。

本調査では検査値を用いた有害事象の発現頻度は、添付文書の記載に比して全般的に多い傾向にあったが、病名での評価では概ね同等の結果だった。本調査では、検査値異常は投与期間中または投与後30日までの間に発現した基準範囲外の値を異常値として抽出し、有害事象として判定した。そのため、いくつかの問題点が含まれていた。患者がもともと異常値を呈していた可能性があり、これを加味した評価になっていなかった。例えば、セフェピムでは半数以上で血球減少等を認めていたが、これは、セフェピムが好中球減少性発熱時に使用される医薬品であることに起因している可能性が高い。また、広域抗菌薬のため状態不良時に使用されることから、患者状態の不良を反映した結果になっていた可能性がある。同様に、バンコマイシンもメチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)等の耐性菌を対象に使用される抗菌薬であるが、軟部組織感染症のほか、MRSA感染症(疑いを含む)をきたす病態は中心静脈カテーテルの長期留置患者などが想定される。さらに、対象となる抗菌薬のみについて今回は評価をしたが、他の併用薬・併用療法により影響を受けていた可能性は否定できないことから、これらも考慮しておく必要がある。本調査では抗菌薬の投与後に発現した全ての好ましくない事象である有害事象として抽出をしていることから、添付文書の記載の副作用との間にはデータの乖離が出ていた可能性は十分ある。有害事象の中の因果性評価をし、副作用を特定することで、同様の結果に近くなるものと推察する。そのためには、背景となる患者集団の特定と必要な場合には除外をする、あるいは、基礎値や基礎の有害事象

グレードとの比較をする必要があるかもしれない。

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

一方で、今回の調査は、実臨床データを用いた評価であることから、真の実態を評価していた可能性もありうる。治験をはじめとする臨床試験では、対象集団を洗練しており、重症例や様々な合併症を有するものは除外されている。そのため重症症例等のエビデンスは欠けているのが実態である。リアルワールドで発生したデータであることから、この結果は一定程度、様々な限界を認識した上で活用していくことも重要だろう。特に小児禁忌や小児適応のない医薬品については、初めて一定程度の安全性情報を与えることができた。上記のような交絡を排除するための対応をすることで、リアルワールドデータとして、臨床現場で使用された貴重なエビデンスを収集することで、将来の医薬品開発へつなげる端緒にできる可能性がある。多くの小児での使用経験がないといった添付文書の記載に、エビデンスを与えることで、ただ使えない、ということから、一定程度のエビデンスのもとで、子どもたちと小児医療従事者が守られる環境が構築されることが期待される。

E. 結論

小児DBの医療情報データベースを活用し、より小児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を検討した。

リアルワールドデータを活用することで、小児医療現場での抗菌薬の処方実態を評価することができた。AMR対策をはじめとする抗菌薬の適正利用の推進のための課題の探索を行

える可能性があった。また、小児 DB を利用することで、保険加算のような政策による効果を評価することもできるかもしれない。医薬品開発を進めるとともに安全性情報を提供し、子どもたちや医療者に適切な医療の推進に寄与することができることが改めて明らかになった。

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。1年間の運用で多いもので6,000人程度の集積に過ぎない。まれ、かつ、重篤な有害事象の検出には、小児 DB を継続的に運用することが重要である。子どもやその保護者、医療者を守るためにもこのようなシステムの継続的な整備は必須のことである。

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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

・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.

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

<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) マイラン EPD 合同会社：クラリシッド・ドライシロップ 10%小児用 クラリシッド錠 50mg 小児用,添付文書 2019年11月改訂(第33版)

3) LTL ファーマ株式会社；アモキシシリンカプセル サワシリンカプセル 125 サワシリンカプセル 250 サワシリン細粒 10% サワシリン錠 250,添付文書 2019年1月改訂(第29版)

4) Meiji Seika ファルマ株式会社；メリアクト MS 小児用細粒 10%, 添付文書 2019年3月改訂(第9版)

5) Meiji Seika ファルマ株式会社；ビクシリン注射用 0.25g ビクシリン注射用 0.5g ビクシリン注射用 1g ビクシリン注射用 2g, 添付文書 2019年3月改訂(第6版)

6) LTL ファーマ株式会社；セファメジン 注射用 0.25g セファメジン 注射用 0.5g セファメジン 注射用 1g セファメジン 注射用 2g,添付文書 2019年4月改訂(第15版)

7) 塩野義製薬株式会社；塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g, 添付文書 2019年3月改訂(第17版)

8) ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社；注射用 マキシピーム 0.5g 注射用 マキシピーム 1g, 添付文書 2019年3月改訂(第18版)

9) MSD 株式会社；キュビシン静注用 350mg, 添付文書 2016年10月改訂(第5版)

10) 第一三共株式会社；クラビット錠 250mg クラビット錠 500mg クラビット細粒 10%, 添付文書 2019年9月改訂(第14版)

11) バイエル薬品株式会社；シプロキサニ錠 100mg シプロキサニ錠 200mg, 添付文書 2019年9月改訂(第26版)

12) 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

- 13) 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.
- 14) 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
- 15) 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

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

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（AI）を用いた小児医療情報データベース（小児 DB）の利活用の可能性を評価するため、小児 DB 使用実態データを用いて小児汎用薬の適応外使用量の実態調査を実施してその有用性を評価した。通常の調査では、副作用の件数のみの報告が多いが、今回の調査では統計的に有用なレベルで適応外使用の「患者数」や「処方数」を把握できた。今後小児 DB を用いることで、明確な母集団、処方数、患者数、そして年齢層分類も可能となり副作用等の発症頻度も確認できるようになる。このシステムに AI を乗せて添付文書情報を合わせて検索できるシステムとすることで、今後迅速に有害事象の原因の詳細の検討も可能になるものと考えられた。

A．研究目的

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の可能性を評価するため、小児 DB での使用実態データを用いて小児汎用薬の適応外使用量実態調査を実施してその有用性を評価する。

B．研究方法

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

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

- ・調査方法：調査期間中に当該調査施設で調査対象患者に発行された処方医薬品を抽出し、小児に係る記載や処方数・患者数を調査する。

（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

小児 DB を用いて研究方法の要領に従って抽出を実施した。

調査実施期間は2016年4月1日から2017年3月31日。調査実施施設は本小児 DB 参加施設・病院 9 施設及びクリニック 34 施設。調査実施期間中の対象医薬品のが投与された全患者数（ユニーク）は 107,149 人、全処方数は 338,970 件であった。処方された医薬品のうち内服薬は漢方薬 2 品目を含む 49 品目、外用薬はステロイド含有軟膏 6 品目を含む 22 品

目であった。

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

今までは、例えば副作用が発生したと言ったケースレポート的な報告が殆どで、頻度も、症例に付帯する個別情報（併用薬や患者の状況など）も不明なままの情報であったが、小児 DB を用いることで、処方数、患者数、年齢層、から母集団の大きさを把握することが可能となり発症頻度も確認できるようになる。

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

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

AI によって類似の成分、商品名、薬効などでも調査を行えるようになることで、今までは困難であった「問題点の見逃し」を防ぐことが出来る。添付文書内の情報は、当該添付文書に記載されている単語のみを確認する方法では情報の見落としが発生する可能性が高い。

添付文書ごとに単語が異なることは別の分担研究で明らかになっている。AI を用いての対応を取れば添付文書を広範に調査できることから、既知の副作用例か、未知の副作用例かなどの事象も検証しやすくなるものと考えられる。

特に小児では症例が少ないことから、症例数・データ量が年を重ねるごとに増えて、統計的に評価しうる症例数になるまで年単位で待ち続ける方法では時間がかかりすぎる。重篤な副作用などの場合は関係する可能性のある医薬品全てに早期に警鐘を鳴らす必要がある。

添付文書にはそうした広範囲かつ迅速な対応を求めるのは困難であり、この小児 DB から必要な医薬品情報として周知が可能となれば、小児の安全確保のため大変有用と考える。

各施設でこの情報を根拠として医療チームと情報共有することで、添付文書の記載を待たずにより有用な警鐘を広げることが出来るであろう。

なお、副作用・有害事象と言えは内服薬と注射薬に注意が向いてしまうが、外用薬でも例えば小児においては軟膏の塗布方法などによっても効果が変わりやすい、吸入薬は年齢によって誤った投与方法を用いると口腔内の副作用が広がるだけで効果を見ることがない等の事例も見られる。

小児の外用薬における適応外使用は定義も複雑なところがあるが、小児 DB は外用薬の調査にも有用である。

プロトピック軟膏における 0.1%軟膏での小児等への禁忌、0.03%軟膏での低出生体重児、新生児、乳児又は 2 歳未満の幼児への禁忌など、用法に十分注意が必要な製品が適応以外に使用されるような事象の把握には、この小児 DB による調査は最適である。

使用経験がなく安全性は確立していないことが理由の禁忌については、母集団の大きさを把握できることから副作用の発生頻度を確認でき、安全性の評価に向けたデータを生み出すこともあるであろう。

外用局所麻酔剤リドカイン・プロピトカイン配合クリームでは、外用薬ではあっても「海外において、特に低出生体重児、新生児又は乳児(1 歳未満)では重篤なメトヘモグロビン血症が多く報告されている。」の記載があり、小児 DB で年齢を確認しながらの実態調査を継続できれば安全に大きな寄与が可能であろう。

E . 結論

小児領域の医薬品の適正使用推進のための AI を用いた小児 DB の利活用の可能性を評価するため、小児 DB 使用実態データを用いて小児汎用薬の適応外使用量の実態調査を実施してその有用性を評価した。通常の調査では、

副作用の件数のみ、実施件数のみなど単純な報告が多いが、今回の調査では統計的に有用なレベルで適応外使用の「患者数」や「処方数」を把握できた。

調査結果の今までにない情報の広さから、本小児 DB と AI を繋げて活用できるようになれば、有害事象を抽出しながら、その原因として予測される医薬品の使用実態、また類似した有害事象の発現件数も把握できるようになるものと考ええる。

小児 DB を用いることで、明確な母集団、処方数、患者数、そして年齢層分類も可能となり発症頻度も確認できるようになる。このシステムに AI を乗せて添付文書情報を合わせて検索できるシステムとすることで、今後迅速に有害事象の原因の詳細の検討も可能となるものと考えられる。

今後この小児 DB と AI の融合システムを活用できるようにするには、以下の内容を継続して実証して行くことが望まれる。

- 1) 実際に長期継続的な情報収集を行うことが求められる。
- 2) 電子カルテやレセプトデータに含まれないような小児の薬物療法独特の「製剤の錠剤粉碎」などの剤形変更や通常と異なる投薬法等の記録について薬剤管理指導データベースなどを併設して情報を収集することが求められる。
- 3) 院内製剤の記録等の取り込みが求められる。
- 4) 院外処方の情報も必要で、今後は電子お薬手帳のデータなどとの情報交換も求められる。

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

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 AI 開発に向けた小児版医薬品辞書の整備に関する研究

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 特任認定教授

研究協力者 若宮翔子（同研究科 特任助教）

研究要旨

小児医療人工知能（小児 AI）開発のためには、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、添付文書や医療文書などのリソースから幅広く取得し、データベースの整備を行うことが重要である。添付文書や医療文書からの情報抽出は、自然言語処理技術を適用することにより実現可能であるが、そのためには、同一の医薬品に対する表現のバリエーションを正規化する必要がある。本研究では、医薬品の一般名と臨床現場などで用いられる表現を対応付けた医薬品辞書「百薬辞書」から、小児領域で使用実態のある医薬品に関するデータを抽出して「百薬辞書：小児版」とした。さらに、「百薬辞書：小児版」において、各医薬品の一般名に対応する表現のバリエーションを調査した結果、対応する表現数が 100 を超えるものもあることを示した。「百薬辞書：小児版」は、今後の小児 AI を支える自然言語技術開発のための重要なリソースになると考えられる。

A．研究目的

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。特に、小児領域で汎用されている医療用医薬品の整備の遅れは顕著であり、現在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。このような状況下において、小児医療人工知能（小児 AI）開発のためには、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整備が喫緊の課題である。

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は、添付文書や電子カルテや症例報告などの医療文書に自然言語処理技術を適用することで抽出可能である。しかし、昨年度に我々が実施した調査では、添付文書のような形式的な文書であっても、表記のゆれや曖昧性が存在することが明らかになっている。実際の医療現場で記載される医療文書につい

ても同様であり、自然言語処理を適用する際の障壁となっている。

そのため、今年度は、添付文書や医療文書における表記のゆれや曖昧性の実態調査およびその解消（以下、正規化）のために、医薬品の一般名と臨床現場などで用いられる表現を対応付けた医薬品辞書「百薬辞書」から、小児領域で使用実態のある医薬品を抽出した。そして、各医薬品に表現のバリエーションがどれくらい存在するかを調査した。

B．研究方法

奈良先端科学技術大学院大学 ソーシャル・コンピューティング研究室では、研究室で収集した医療文書や、クラウドソーシングによる一般ユーザへのアンケートを通して、大量の医薬品表現を収集している。そして、収集した各医薬品表現（以下、出現形）に対応するよみがな、一般名、メーカー名等のデータへの紐付けを行い、医薬品辞書「百薬辞書」を構築している。2020 年 3 月現在、百薬辞書には 38,428 語の出現形が収録されている。「百薬辞書」を用いることで、臨床現場などで用いられ

る医薬品表現を一般名へ変換することが可能である。

今年度の分担研究では、小児領域で使用実態のある医薬品を「百薬辞書」から抽出した。本報告書では、これを「百薬辞書：小児版」と呼ぶ。次に、「百薬辞書：小児版」において、各医薬品にどれくらいの表現のバリエーションがあるかを調査した。具体的には、厚生労働科学研究（小児 AI 研究）医薬品使用実態調査に記載されている医薬品の一般名をもとに「百薬辞書：小児版」の一般名を検索し、医薬品表現を抽出した。なお、医薬品使用実態調査の抽出期間は 2018 年 1 月～2018 年 12 月、抽出年齢は 15 歳以下である。

対象とした医薬品は、1: 外用剤を除く抗生物質（抗菌剤）112 薬品（一般名の重複を除くと 97 薬品）、2: アレルギー薬（内服、注射）33 薬品、3: アレルギー薬（外用）20 薬品であった。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人情報と紐付かないデータを扱っており、倫理面への配慮は必要としなかった。

C . 研究結果

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

次に、各医薬品にどれくらい表現のバリエーションがあるかをまとめた。表 1 に表現のバリエーションが多い 10 医薬品を示す。ここで、「一般名」は医薬品のカテゴリを示す数字（1: 外用剤を除く抗生物質（抗菌剤）、2: アレルギー薬（内服、注射）、3: アレルギー薬（外用））と医薬品使用実態調査に記載されている一般名からなる。表 1 において、1:レボフロキサシン、2:モンテルカストナトリウム、2:オロ

パタジン塩酸塩の 3 つについては、一般名に対応する表現数が 100 を超えており、50 を超えるものも 14 存在した。例えば、1:レボフロキサシンの出現形としては、「レボフロキサシン」「Lev」「LVFX」（頻度レベル：高）、「クラビット」（頻度レベル：中）、「Levo」（頻度レベル：低）、「レボフルロキサシン」「レボフラキサシン」（頻度レベル：レア）などがあった。2:モンテルカストナトリウムの出現形としては、「モンテルカスト」（頻度レベル：中）、「モンテカルスト」（頻度レベル：低）、「キプレス」（頻度レベル：レア）などがあった。2:オロパタジン塩酸塩の出現形としては、「オロパタジン」（頻度レベル：低）、「アレロック」（頻度レベル：レア）などがあった。一方、一般名に対応する表現数が 1 のものは、「1:エノキサシン」、「1:セフォペラゾン」、「1:リボスタマイシン」の 3 つのみであった。全医薬品の表現数の平均は 24.04、分散は 22.94 であった。カテゴリ別の結果では、1: 外用剤を除く抗生物質（抗菌剤）の表現数の平均と分散はそれぞれ 20.85 と 19.90、2: アレルギー薬（内服、注射）の表現数の平均と分散はそれぞれ 36.55 と 30.75、3: アレルギー薬（外用）の表現数の平均と分散はそれぞれ 18.7 と 13.19 であった。

表 1 . 表現のバリエーションが多い一般名（上位 10 薬品）

一般名	表現数
1:レボフロキサシン	151
2:モンテルカストナトリウム	138
2:オロパタジン塩酸塩	103
2:フェキソフェナジン	87
1:クラリスロマイシン	71
2:プレドニゾロン	70
2:ケトチフェンフマル酸塩	67
3:0.1% タクロリムス軟膏	67
2:エバスチン	60
2:セチリジン塩酸塩	59

D . 考察

医薬品使用実態調査の結果をもとに「百薬辞書」から抽出した「百薬辞書：小児版」を調

査したところ、小児領域で使用実態のある医薬品には様々な表現が対応することが明らかになった。「百薬辞書：小児版」で医療の現場で実際に用いられる医薬品表現を一般名に変換することで、小児医薬品の適正使用および安全対策推進のための情報を効率的に取得・集約が可能になると期待される。

E．結論

小児 AI 開発のためには、添付文書や医療文書から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取得し、データベースを整備することが重要である。自然言語処理技術を適用することで、添付文書や医療文書からの情報抽出が可能であるが、網羅性を高めるためには、多様な医薬品表現を正規化して処理するための辞書の整備が必須である。そのため、医薬品の一般名と臨床現場などで用いられる表現を対応付けた「百薬辞書」から、小児領域で使用実態のある医薬品を抽出した「百薬辞書：小児版」を整備した。さらに、各医薬品の一般名に対応する表現のバリエーションを調査し、対応する表現数が 100 を超えるものもあることを報告した。

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)
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

百薬辞書：小児版
- 薬品別一覧 -

項目名	説明
一般名	「厚生労働科学研究（小児 AI 研究）医薬品使用実態調査」に記載されている一般名
表記ゆれ個数	一般名に該当する「百薬辞書」に記載されている医薬品の個数

1. 外用剤を除く抗生物質（抗菌剤）

一般名	表記ゆれ個数	一般名	表記ゆれ個数
アジスロマイシン	48	ジベカシン	10
アズトレオナム	5	ジョサマイシン	11
アセチルスピラマイシン	6	ストレプトマイシン	9
アミカシン	24	スペクチノマイシン	6
アモキシシリン・クラバン酸(14:1) 1)アモキシシリン・クラバン酸2: 1)	16	スルタミシリン	10
アモキシリン	41	スルバクタム・セフォペラゾン(1:1)	35
アルベカシン	26	スルファメトキサゾール・トリメトプリム	27
アンピシリン	10	セファクロル	24
アンピシリン・クロキサシリン	14	セファゾリン	41
アンピシリン・スルバクタム(2:1)	54	セファレキシン	30
イセパマイシン	14	セフィキシム	10
イソニアジド	14	セフェピム	25
イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム	7	セフォゾプラン	14
イミペネム・シラスタチン(1:1)	34	セフォタキシム	13
エタンブトール	25	セフォチアム	37
エチオナミド	4	セフォチアムヘキセチル	5
エノキサシン	1	セフォペラゾン	1
エリスロマイシン	15	セフカペンピボキシル	40
エンピオマイシン	5	セフジトレンピボキシル	24
オフロキサシン	40	セフジニル	36
ガチフロキサシン	7	セフトジジム	31
カナマイシン	15	セフチブテン	6
キヌプリスチン・ダルホプリスチン	4	セフテラムピボキシル	13
クラリスロマイシン	71	セフトリアキソン	45
クリンダマイシン	11	セフピロム	12
クロラムフェニコール	16	セフメタゾール	34
ゲンタマイシン	37	セフメノキシム	11
コリスチン	14	セフロキサジン	5
サイクロセリン	4	セフロキシムアキセチル	5
シプロフロキサシン	32	タゾバクタム・ピペラシリン(1:8)	49
		ダブトマイシン	6
		テイコプラニン	21
		テトラサイクリン	19
		テビペネムピボキシル	4

デメチルクロルテトラサイクリン	14
ドキシサイクリン	8
トスフロキサシン	39
トブラマイシン	12
ドリペネム	14
ナリジクス酸	10
ノルフロキサシン	29
バカンピシリン	5
パズフロキサシン	15
パニペネム・ベタミプロン(1:1)	12
バンコマイシン	38
ピアペネム	7
ピペラシリン	41
ピラジナミド	13
ファロペネム	10
ブルリフロキサシン	6
フロモキシフ	10
ベンジルペニシリン	22
ベンジルペニシリンベンザチン	7
ホスホマイシン	46
ポリミキシン B	15
ミノサイクリン	44
メロペネム	51
モキシフロキサシン	14
ラタモキシフ	7
リネゾリド	20
リファンピシン	17
リボスタマイシン	1
リンコマイシン	18
レボフロキサシン	151
ロキシスロマイシン	12
ロメフロキサシン	11

2. アレルギー薬(内服・注射)

一般名	表記ゆれ個数
d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	21
アゼラスチン塩酸塩	20
エバスチン	60
エピナスチン塩酸塩	53
オキサトミド	33
オロパタジン塩酸塩	103
クレマスチンフマル酸塩	23
ケトチフェンフマル酸塩	67
ジフェンヒドラミン塩酸塩	11

シプロヘプタジン塩酸塩水和物	12
スプラタストトシル酸塩	18
セチリジン塩酸塩	59
デキサメサゾン	59
デスロラタジン	4
トラニラスト	29
ヒドロキシジンパモ酸塩	14
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	15
ピラスチン	4
フェキソフェナジン	87
プラニルカスト水和物	42
プレドニゾン	70
ベタメタゾン	20
ベタメタゾン/d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	19
ベボタスチンベジル酸塩	37
ベミロラストカリウム	32
メキタジン	27
メチルプレドニゾン	32
メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	28
モンテルカストナトリウム	138
ラマトロパン	8
ルバタジン	4
レボセチリジン塩酸塩	8
2:ロラタジン	49

3. アレルギー薬(外用)

一般名	表記ゆれ個数
0.025%フルオシノロンアセトニド	12
0.025%ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	27
0.05%クロベタゾールプロピオン酸エステル	31
0.05%ジフルプレドナート	14
0.05%ジフロラゾン酢酸エステル	18
0.05%酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	18
0.1%アルクロメタゾンプロピオン酸エステル	8
0.1%クロベタゾン酪酸エステル	17
0.1%ヒドロコルチゾン酪酸エステル	9
0.1%プロピオン酸デキサメタゾン	18
0.1%モメタゾンフランカルボン酸エ	19

ステル	
0.1%吉草酸ジフルコルトロン	15
0.1%酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン	18
0.1%タクロリムス軟膏	67
0.12%デキサメタゾン吉草酸エステル	10
0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル	22
0.12%ベタメタゾン吉草酸エステル/ ゲンタマイシン硫酸塩	23
0.3%吉草酸酢酸プレドニゾロン	17
フルオシノロンアセトニド/フラジオマイシン硫酸塩	6
メチルプレドニゾロン/フラジオマイシン硫酸塩	5

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

実臨床下における人工知能の性能を評価するための研究に関する研究
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

人工知能の開発を行った臨床現場とその実臨床応用を行う現場は乖離することが多く、報告されている診断・予測性能が必ずしも適切なものとは言えない。実臨床下で人工知能の性能を評価した臨床研究を調査し、効率的に実証実験を行う方法を検討する。

Nagendran ら（2020）が行ったシステマティックレビューによると、人工知能を利用したランダム化比較試験は10件、日常診療下で評価されたものは7%であった。このことから、実臨床下で行う人工知能の有用性評価は不十分であり、人工知能開発者と臨床研究の専門家が協業できる場が必要であろうと考えられた。

A．研究目的

既に医療現場で得られているデータを用いてトレーニングされた人工知能（Artificial Intelligence, AI）を臨床現場で利用しようとするとき、実際に有用かどうかを確認するための研究（実証実験など）は大切である。様々な理由のうち、中でも影響が大きいものとして、予測しようとしているラベルのサンプリングに恣意性が入っていることと、臨床現場の時代変化を考慮していないことがある。一つ目は、非常に稀な臨床的イベントを予測しようとするとき、イベントあり群となし群のサンプリングを独立に行っている研究が相当数ある。これにより、イベントが稀という情報が無視されてしまい、AIの学習にうまく取り込めていない可能性がある。結果として、報告されたAIの予測性能は実際よりも高く見積もられている可能性がある。

次に、時代変化については、主としてAIが対象とする予測問題は日々洗練されていることが原因で生じる。その時点での最良な治療が行われる日常診療は変化し続けており、数年前とは異なった観点で医療が行われることもある。つまり、AI構築に用いたデータを得た環境と実際に利用される環境が乖離しており、AIとして満足できる予測性能が得られて

いないかもしれない。これらの問題が生じていないかを確認するために、AIを構築したデータとは別の独立した研究を行うことが大切であるが、実際にどの程度実施されているか、どの程度重要視されているかは不明である。

本研究では、日常診療下で行われた臨床研究がどの程度あるか既報をもとに確認する。また、日常診療においてAIの有用性評価を行うための効率的な研究デザインを模索することを副次的な目的とする。

B．研究方法

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

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

最後に、既存データを利用して構築されたAIの予測性能と、それを実臨床下で運用した場合の予測性能を評価した論文を検索し、効率的にAIを開発するための方策を検討する。

(倫理面への配慮)

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

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

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

D. 考察

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

これだけ臨床試験が少ない原因の一つとして、AI 構築を進める研究者と臨床試験を進める研究者の背景の違いがあるだろう。AI の専門家は臨床試験に明るいわけではなく、単にバリデーションの一環として現場評価を効率よく行うことを考えている可能性がある。一方、臨床試験の専門家は様々な法律・規制等制約のもと研究を進めなければならないため、効率重視では研究が失敗に終わることを経験してきている。このような背景の相違から、実臨床下での AI 評価があまり進まないのだろうと考えられる。

このような状況下で AI の医学研究を進めるためには、両者が共に研究できる環境を整備し、かつ臨床試験専門家から見て効率のよい研究を推進するべきである。法律などの規制は守るべき要件の最低ラインであり、ここをおろそかにして発展は望めない。また、必ずランダム化比較試験が必要な分野はそう多くないことから、まずは効率を考えて観察研究を中心に進めるのが良いだろう。

E. 結論

臨床現場に則した AI 評価を推進するため、AI の研究者と臨床試験の専門家が協業できる環境を整備することが必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
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 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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
該当なし					

令和2年 3月 30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 五十嵐 隆



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 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）
- 研究者名 （所属部局・職名）ネットワーク推進室・室長
（氏名・フリガナ）栗山 猛（クリヤマ タケシ）

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"/>	国立成育医療研究センター	<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 30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



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 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）
- 研究者名 （所属部局・職名）臨床研究センター・開発企画主幹
（氏名・フリガナ）中村 秀文（ナカムラ ヒデフミ）

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□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 30日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



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 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）
- 研究者名 （所属部局・職名）免疫アレルギー・感染研究部・室長
（氏名・フリガナ）森田 英明（モリタ ヒデアキ）

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□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4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京都立小児総合医療センター

所属研究機関長 職名 院長

氏名 廣部 誠一 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 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）
- 研究者名 （所属部局・職名）臨床試験科・医長
（氏名・フリガナ）森川 和彦・モリカワ ヨシヒコ

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。

厚生労働大臣 殿

機関名 明治薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越前 宏俊



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 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）
- 研究者名 （所属部局・職名）明治薬科大学 薬学部 教授
（氏名・フリガナ） 石川 洋一 イシカワ ヨウイチ

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□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。

2020年5月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 北川 博昭 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 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活用に関する研究
- 研究者名 （所属部局・職名）医学部・教授
（氏名・フリガナ）井上 永介・イノウエ エイスケ

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。