

令和6年度 厚生労働科学研究費
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

AIを用いた医療情報の医薬品安全への活用に向けた諸要件の調査研究

分担研究報告書

医薬品安全対策に必要な医療情報ソースの要件(副作用検出、
因果関係評価に必要なデータなど)に関する研究

研究分担者 太田 実紀
東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 特任助教

研究要旨

1. 因果関係評価研究:昨年度に引き続き、因果関係評価ツールを用いた症例評価研究を実施した。その結果、PMDA に報告される副作用疑い報告には、医薬品との因果関係を評価するために必要な情報が不足している可能性が示唆された。今後、ファーマコビジランスに AI を活用するためには、因果関係評価に必要十分な情報を収集することが可能なシステムを確立する必要がある。
2. 2024 年 11 月の第 44 回医療情報学連合大会で、PV 領域における AI 活用をテーマとしたワークショップが開催された。研究成果を共有し、課題整理を目的とした。発表では、医療行政、欧米の規制動向、文献調査、製薬・IT 企業のアンケート結果、医療現場の可能性が報告された。議論では、因果関係評価の難しさ、医療現場での AI 導入の課題、電子カルテ活用の可能性が挙げられた。AI は PV の効率化に寄与するが、人間の関与も不可欠であると確認された。
3. PV プロセスマッピングプロジェクトでは、PV に関わる複雑で多様なプロセスを整理・可視化するため、日本の PV システム全体のプロセスマップ作成に取り組んだ。PV では患者や医療機関、製薬企業、規制当局など多くのステークホルダーが関与し、情報の流れも断片的で不均一であるため、全体像の把握が困難である。プロセスマップの作成により、各ステークホルダーの役割やプロセス間の関係性を明確にし、AI 活用に向けた基盤を構築する。現段階ではハイレベルなマップの初版が完成しており、今後、詳細なプロセス分析と情報の入力・処理・出力を整理する予定である。AI 導入においては、情報の質や透明性の確保が重要であり、プロセスマップは効率化だけでなく、質の向上にも資するものと考えられる。

1. 因果関係評価研究

昨年度に引き続き、因果関係評価ツールを用いた症例評価研究を実施した。

A. 研究目的

副作用疑い報告の個別症例評価は、集積評価と同様、医薬品安全対策において重要なステップであるが、本邦の製薬企業や医療従事者から医薬品医療機器総合機構(PMDA)に届け出られる副作用疑い報告は、偶発症との鑑別が困難な場合や、情報不足により因果関係の評価が困難となる場合が多い(1)。中でも脳出血を含む頭蓋内出血は、死亡症例の8割以上が「情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できない」と公表されており、評価に必要な情報が不足している可能性が示唆されている。そのような状況においても、医薬品と有害事象の因果関係評価ツールを用いることで、適切で迅速な医薬品安全対策措置につながる症例を分別できる可能性がある。

本研究では、転帰死亡の頭蓋内出血症例における、3種類の因果関係評価ツールによる評価結果を比較することを目的とした。

B. 研究方法

PMDAの医薬品副作用データベース(英名: Japanese Adverse Drug Event Report database; JADER)を用いて、2019年度の副作用疑い症例報告のうち、報告事象に頭蓋内出血を示すもの(脳出血、くも膜下出血など)が含まれ、かつその事象の転帰が死亡である症例を抽出した。3人の評価者が同じ症例の情報を閲覧し、独立して評価を実施した。評価ツールとして、Naranjo アルゴリズム、WHO 基準及び脳出血に特化して作成された Algorithm for causality assessment of drugs and fatal

cerebral haemorrhage(ACAD-FCH)の3種類を用いた。各症例の評価結果は、2人以上の評価者で一致した評価結果を採用した。3種の評価ツールによる評価結果について、次の2点を比較した;①Naranjo アルゴリズムおよびACAD-FCHに含まれるそれぞれの設問について、3人の評価者による回答内容、②各症例における3人の評価結果の一致度、③各症例における評価結果の関係性。

C. 結果・考察

1) 結果

2019年度に報告された副作用疑い症例は60,615例であり、うち報告事象に転帰死亡の頭蓋内出血関連事象が含まれていたのは231例だった。最も多かった報告事象は「脳出血(115件)」だった。

① 3人の評価者が、評価上必要とされる情報が不十分であることを意味する「No information/Do not know」を選択した割合は、ACAD-FCHで52.8%(95% CI: 51.5–54.0)だった。Naranjo アルゴリズムでは74.7%(95% CI: 73.7–75.8)であり、ACAD-FCHと比較して有意に多かった($p < 0.0001$)。個別の設問に着目すると、Naranjo アルゴリズムを用いた評価において、全ての症例で「Do not know」が選択されたのは、死亡事例の評価において回答が極めて困難または不可能な設問(リチャレンジなど)だった。被疑薬以外の影響(患者背景など)に関する項目は、ACAD-FCHとNaranjo アルゴリズムの両方で「No information/Do not know」が選択される割合が多かった。

② Naranjo アルゴリズム、WHO 基準、

ACAD-FCH を用いた評価結果について、3 人の評価結果が一致した症例数は、それぞれ 149、210、123 例だった。また、2 人以上の評価者で一致した症例数は、223、231、215 例だった。

- ③ Naranjo アルゴリズムには「評価不能」に相当する分類がなく、ACAD-FCH や WHO 基準で “Unassessable” や “Conditional” となった症例のほとんどが “Possible” に分類された。複数のツールを併用しても、「評価不能」となった症例の減少は僅かだった。

2) 考察

3種類の因果関係評価ツールを用いて症例評価を実施したが、情報不足などの理由により、「因果関係が認められる」と判断できる症例はほとんどなかった。また、Naranjo アルゴリズムを用いた評価では、ほとんどの症例で “Possible” となったが、過去の研究からも Naranjo アルゴリズムの評価結果は “Possible” になりやすいことが指摘されている。

昨年度に実施した、病院の診療記録を用いた因果関係評価結果と比較すると、PMDA に報告される副作用疑い症例情報には、「医薬品以外の要因に関する情報」や「発生した事象の重症度に関する情報」が不足していることが多いことが示唆された。

今後、個別症例の因果関係評価に AI を活用する際には、やみくもに既存のアルゴリズムを応用するのではなく、現在の個別症例評価のシステムにおいて、適切な評価を達成できていない原因を十分に検討する必要がある。その上で、被疑薬の影響と、被疑薬以外の影響のバランス(因果関係バランス)を適切に評価できる手法を開発しな

ければならない。

D. 結論

PMDA に報告される副作用疑い報告には、医薬品との因果関係を評価するために必要な情報が不足している可能性が示唆された。

今後、ファーマコビジランスに AI を活用するためには、因果関係評価に必要十分な情報を収集することが可能なシステムを確立する必要がある。

2. 医療情報学連合大会ワークショップ

2024 年 11 月 21-24 日福岡にて開催された第 44 回医療情報学連合大会において、「医薬品安全対策の進化に向けて～AI 利活用の展望と課題～」と題し、ワークショップを開催した。

A. 目的

研究班のこれまでの検討成果を紹介し、当該結果を基に、製薬企業、IT 企業、医療現場、アカデミア、行政とで PV 分野での AI 活用について認識を共有し、今後の活用促進やガイドランス案作成に向けた課題整理をすることを目的とした。

B. 方法

座長：研究代表者・荒川憲昭

研究分担者・瀬戸僚馬

発表構成は以下の通りである。

- ① 医療行政の視点から見た AI 活用の展望(厚生労働省・小川奨)
- ② 欧米規制当局における検討状況：PV 領域への AI 活用に向けた取り組み(研究分担者・佐井君江)
- ③ 国内外のファーマコビジランス領域にお

ける AI 活用研究に関する文献調査(研究分担者・今任拓也)

- ④ 製薬企業へのアンケート調査結果:PV 領域での AI 活用の現状と期待(研究分担者・太田実紀)

- ⑤ IT 企業へのアンケート調査結果:PV 領域での AI 活用の可能性と課題(研究分担者・岡本里香)

- ⑥ 医療現場における PV 領域での AI 活用の可能性と課題(研究協力者・若林進)

各演題の発表後、フロアからの質問に答える形で、パネルディスカッションを行った。

C. 結果・考察

パネルディスカッションにおいては、PV 領域で今後 AI を利活用するために必要な環境や体制についての議論がなされた。特に、因果関係評価、シグナル検出、医療現場への浸透、費用負担の問題など、多岐にわたるテーマが取り上げられた。具体的な議論の内容を以下に要約する。

- ① 因果関係評価は、PV 領域で最も難しいプロセスの一つであり、AI を活用する場合でも一次評価にとどめ、最終的には人間が関与する必要があることが再確認された。欧米においても、ヒト中心の AI 活用が推奨されている。
- ② AI 技術の開発に関しては、製薬企業内での期待が大きい一方で、技術の具体的なイメージが持ちにくいとの意見もあった。さらに、医療現場への AI 浸透が進まなければ、3 年程度での費用回収が難しく、導入継続が困難になるという課題も指摘された。医療現場での AI 理解を促進するために、人材育成や教育の強化が求められる。

- ③ 電子カルテには膨大な情報が含まれているが、重要な情報がカルテ外に存在する可能性もある。また、看護記録のみに記載されている情報を AI が吸い上げることで、副作用検出の精度向上が期待されるが、AI が病名を誤って推定するリスク(ハルシネーション)が懸念される。電子カルテ内に AI 機能を実装することで、医療従事者の負担を軽減し、副作用報告の効率化が期待される。特に、AI による情報整理と抽出が進めば、より迅速かつ正確な評価が可能になる。

- ④ AI を活用することで情報不足を解消し、PV の質を向上させる可能性がある。データの質に依存するものの、AI が情報の不足を判断するだけでも時間短縮につながり、重要な症例評価に集中できる環境が整うと考えられ、AI 活用による業務効率化が期待される。

3. PV プロセスマッピングプロジェクト

A. 目的

PV のプロセスは多様で複雑であり、医療現場、製薬企業、規制当局など多くのステークホルダーが関与している。各ステークホルダー内におけるプロセスは、個別に理解され手順がある程度確立していると思われるが、PV 全体を俯瞰し、各ステークホルダーの役割、各プロセスにおいてどのような情報がどのように収集され、どのように処理されているのか、さらに、各プロセスがどのように関わりあっているのかを示すものはない。

複雑で多くのプロセスを含むシステム全体を理解する手段の一つに、プロセスマッピングがある。プロセスマップは、業務のプロセスを視

覚的に表現したものであり、業務の流れや各ステップのつながり、関与する関係者を明示するために用いられる。一般的には、ビジネス領域における業務改善、品質管理、プロジェクト管理などの場面で活用されるが、近年ではヘルスケア領域でも品質改善プロジェクトなどで活用されている(2, 3)。

PV 領域において AI を利活用する場面としては、各ステークホルダー内でのプロセスだけでなく、複数のステークホルダーのプロセスをまたぐ利活用や、公表論文や過去のデータ等、プロセス外に存在する情報を用いることも想定される。そのため、PV 領域における AI 利活用の可能性について議論する際には、現在のシステムにおける情報の流れや処理について全体的に理解することが重要である。そこで我々は、本邦における PV システム全体について、プロセスマップを作成することとした。

現在、日本の PV システム全体を大まかに把握するハイレベルプロセスマップ作成の段階であり、詳細プロセスマップの完成は来年度となる見込みである。

B. 方法

プロセスマップの作成手順を以下に示す。なお、今年度未実施の手順も含んでいる。

- ① PV に関与するステークホルダーを特定する
- ② 各ステークホルダーにおける、重要な基本プロセスを書き出し、整理する
- ③ 基本プロセスがどのように関係しているのかをマッピングする(ハイレベルプロセスマップ作成)
- ④ ハイレベルプロセスマップを構成する各プロセスを、より細かいステップ(サブステップ)に分解する

- ⑤ サブステップごとに、インプットされる情報(I)、その情報がどのように処理されるか(P)、そのプロセスのアウトプット(O)を書き出す
- ⑥ 関連する情報フローを追加し、プロセスマップとして図式化する

マッピングにおいて参照した資料

- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構. “安全対策業務の概要.” Accessed Feb 25, 2025. <https://www.pmda.go.jp/safety/outline/0001.html>
- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構. “患者の皆様からの医薬品副作用報告.” Accessed Feb 25, 2025. <https://www.pmda.go.jp/safety/reports/patients/0024.html>
- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構. “医薬関係者からの報告.” Accessed Feb 25, 2025. <https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/0002.html>
- ・日本薬剤師会. 薬局における医薬品・医療機器等安全性情報報告制度への取組みについて(実施手順等の作成のための手引き) 平成30年6月
- ・長野県薬剤師会. 保険調剤の実際. 2021
- ・日本製薬工業協会(編). 電子的医薬品等副作用・感染症症例報告等作成の手引きーE2B(R3)対応ー(2022年版 解説編). 2022年9月
- ・独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 安全性情報・企画管理部, 医薬品安全対策第一部, 医薬品安全対策第二部, “医療情報活用部. PMDAにおける医薬品の安全対策業務について”. 令和2年度 第2回医薬品等行政評価・監視委員会資料. Accessed Feb 25, 2025. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000815452.pdf>
- ・d-Solutions Co., Ltd. “Connect シリーズ.” Accessed Feb 25, 2025. <https://www.d-sols.com/products/connect-series/>

C. 結果・考察

現時点でのプロセスマップ(ハイレベルマップ)を図1に示す。

医薬品と副作用が疑われる事象の因果関係評価に必要な情報には、事象が発生する以前のもが含まれると考え、当該医薬品が処方されるに至った「原疾患による病院受診」をスタート地点とした。ステークホルダーとして、患者、医療機関(病院、薬局)、製薬企業、行政機関(PMDA、厚生労働省)、メディアを設定した。

プロセスは大きく4つのステップ(レベル1)に分け、それぞれのステップをさらに細かいステップに分解し、現時点ではレベル1～3の階層構造となっている。

PV領域においてAIを活用することを考える場合、その特殊性としては次のような点が挙げられる。

- ・ 多様なステークホルダー(患者、医療機関、製薬企業、規制当局、メディア)
- ・ 断片的で不均一な情報(非構造化データが多く、データの質・量にバラツキが大きい)
- ・ 高い説明性、透明性、再現性が必要(ブラックボックス化を回避する必要性)

医療現場で発生した個別の副作用疑い症例の情報が、規制当局に届く頃には、因果関係評価が不可能なほど不足してしまっている現状を踏まえると、AIの活用によって、PVプロセスの効率化だけでなく、プロセスの品質向上を目指す必要がある。適切な医薬品安全対策を実現するためには、単に現システムの効率化を図るだけでは不十分である。

プロセスマップは、各ステークホルダーの共通理解に役立ち、情報の流れを明確にし、プロセス全体の可視化を通じて、各フェーズにおけるAIの導入可能性と期待される効果、リスクなどを整理・評価することができる。

今後は、さらに詳細な業務フローの分析やデジタルツールの導入に向けた検討を進める予定である。

4. 研究発表

A. 論文発表

太田 実紀, 岡本 里香, 佐井 君江, 今任 拓也, 若林 進, 鈴木 晶子, 小川 奨, 瀬戸 僚馬, 荒川 憲昭: 医薬品安全対策の進化に向けてーAI 利活用の展望と課題ー. 医療情報学. 44:490-495, 2024

B. 学会発表

太田 実紀, 河原崎 秀一, 藤田 真由, 橋本 純子, 森谷 純治, 小出 大介, 吉本 真, 井口 豊崇, 森豊 隆志: 医薬品と致死性頭蓋内出血の因果関係評価ー副作用疑い報告を用いた検討ー. 第14回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2024年9月

Miki Ohta, Satoru Miyawaki, Shinichiroh Yokota, Makoto Yoshimoto, Tatsuya Maruyama, Daisuke Koide, Takashi Moritoyo, Nobuhito Saito: The utility of event-specific methods in causality assessment of drug-adverse reaction ISPE's 16th Asian Conference on Pharmacoepidemiology, 2024年10月

太田 実紀, 岡本里香: 製薬企業へのアンケート調査結果:PВ領域でのAI活用の現状と期待. 第44回医療情報学連合大会, 2024年11月

太田 実紀, 河原崎 秀一, 藤田 真由, 橋本 純子, 森谷 純治, 小出 大介, 吉本 真, 井口 豊崇, 森豊 隆志: 医薬品と致死性頭蓋内出血の因果関係評価における、評価ツールの有用性について. 第45回日本臨床薬理

5. 参考文献

1. Ohta M. Causality assessment between reported fatal cerebral haemorrhage and suspected drugs: developing a new algorithm based on the analysis of the Japanese Adverse Event Report (JADER) database and literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;77(10):1443–52.
2. LU, Amy D., et al. Implementation strategies for frontline healthcare professionals: people, process mapping, and problem solving. *Journal of general internal medicine*, 2021, 36: 506-510.
3. ANTONACCI, Grazia, et al. Process mapping in healthcare: a systematic review. *BMC health services research*, 2021, 21: 1-15.

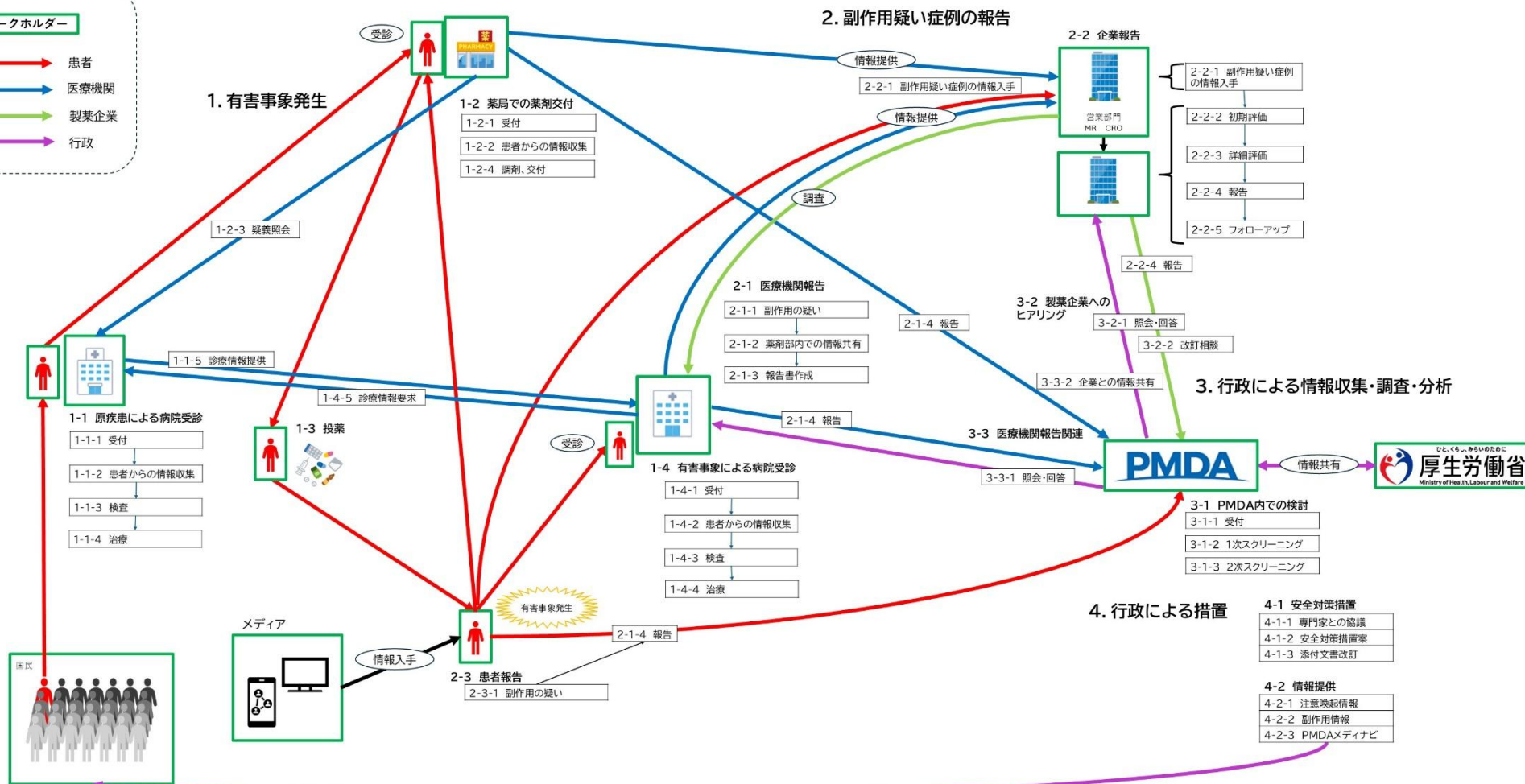
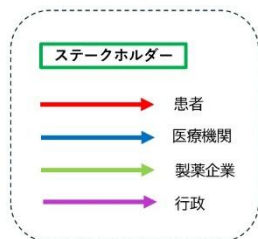


図1 PV プロセス・ハイレベルマップ

ステークホルダーとして、患者、医療機関（病院、薬局）、製薬企業、行政機関（PMDA、厚生労働省）、メディアを設定した。医薬品と副作用が疑われる事象の因果関係評価に必要な情報には、事象が発生する以前のものが含まれると考え、当該医薬品が処方されるに至った「原疾患による病院受診」をスタート地点とした。

プロセスは大きく4つのステップ（レベル1）に分けた。

1. 有害事象発生：原疾患による病院受診から有害事象による病院受診まで
2. 副作用疑い症例の報告：副作用の発見から行政への報告まで
3. 行政による情報収集・調査・分析：副作用疑い症例報告の受付から調査・分析まで
4. 行政による措置：安全対策措置から国民への情報提供まで

各ステップをより細かなサブステップに分解し、現時点ではレベル1から3の階層構造となっている。