

東京大学学術機関リポジトリ

<http://repository.dl.itc.u-tokyo.ac.jp/>

論文題目 (Title of Thesis)

有害事象の被疑薬導出を目的とした薬効薬理オントロジーの生成に
関する研究

氏 名 (Name) 早川 雅代

<http://doi.org/10.15083/00072863>

追加情報 (Additional information):

この論文の一部は以下のように出版されています。

Hayakawa M, Imai T, Kawazoe Y, Kozaki K, Ohe K. Auto-Generated Physiological Chain Data for an Ontological Framework for Pharmacology and Mechanism of Action to Determine Suspected Drugs in Cases of Dysuria. Drug Saf. 2019 Sep;42(9):1055-1069.

DOI: 10.1007/s40264-019-00833-2.

This is a pre-print of an article published in Drug Safety.

The final authenticated version is available online at:

<https://doi.org/10.1007/s40264-019-00833-2>

博士論文

論文題目

有害事象の被疑薬導出を目的とした
薬効薬理オントロジーの生成に関する研究

氏 名 早川 雅代

目次

用語集	1
要旨	3
1. 序文	4
2. 目的	13
3. 方法	14
3. 1 薬効薬理オントロジーの生成	14
3. 1. 1 薬効薬理オントロジーのフレームワークの作成	14
3. 1. 1. 1 『薬理作用』、『薬剤』、『標的過程への作用』の関係	15
3. 1. 1. 2 『分子レベルの情報伝達過程』	17
3. 1. 1. 3 『生理学的状態連鎖』	18
3. 1. 2 薬効薬理オントロジーのインスタンスデータの手動での作成	19
3. 1. 2. 1 既存薬剤情報データベースからの情報取得と インスタンスデータの追加	19
3. 1. 2. 2 書籍情報からのインスタンスデータの追加	20
3. 1. 3 作成した薬効薬理オントロジーの不足知識のルールによる自動補完	21
3. 1. 3. 1 解剖・機能オントロジーの作成	21
3. 1. 3. 2 生理学的状態連鎖の自動補完ルールの作成	22
3. 1. 3. 3 自動補完ルールに基づく自動生成システムの作成	22
3. 2 薬効薬理オントロジーを用いた有害事象の被疑薬導出システムの試作	23
3. 3 試作システムを用いた生成した薬効薬理オントロジーの検証	24
3. 3. 1 解剖構造学的性質に基づいて自動生成する各生理学的状態連鎖ペア の必要性	25
3. 3. 2 添付文書情報に記載のある薬剤と導出した被疑薬との比較	27
3. 3. 3 未知の有害事象発生時における可能性のある機序の提供可能性	28
3. 4 追加実験：自動補完データへの一部追加	29
4. 結果	30
4. 1 薬効薬理オントロジーの生成	30
4. 1. 1 作成した薬効薬理オントロジー	30
4. 1. 2 手動で作成した薬効薬理オントロジーのインスタンスデータ	30
4. 1. 2. 1 既存薬剤情報データベースからの追加	30

4. 1. 2. 2	書籍情報からの追加	31
4. 1. 3	作成した薬効薬理オントロジーの不足知識のルールによる自動補完	32
4. 1. 3. 1	作成した解剖・機能オントロジー	32
4. 1. 3. 2	作成した生理学的状態連鎖の自動補完ルール	34
4. 1. 3. 3	自動補完ルールに基づいて作成した生理学的状態連鎖の 自動生成システム..	44
4. 2	薬効薬理オントロジーを用いた有害事象の被疑薬導出システムの試作	45
4. 3	試作システムを用いた生成した薬効薬理オントロジーの検証.....	46
4. 3. 1.	解剖構造学的性質に基づいて自動生成した各生理学的状態連鎖ペア の必要性.....	46
4. 3. 2.	添付文書情報に記載のある薬剤と導出した被疑薬との比較.....	48
4. 3. 3.	未知の有害事象発生時における可能性のある機序の提供可能性	49
4. 4	追加実験:自動補完データへの一部追加	50
5.	考察.....	51
5. 1	生成した薬効薬理オントロジー	51
5. 2	試作システムを用いた生成した薬効薬理オントロジーの検証.....	52
5. 2. 1.	解剖構造学的性質に基づいて自動生成した各生理学的状態連鎖ペア の必要性.....	52
5. 2. 2.	添付文書情報に記載のある薬剤と導出した被疑薬との比較.....	55
5. 2. 3.	未知の有害事象発生時における可能性のある機序の提供可能性	56
5. 3	追加実験:自動補完データへの一部追加	56
5. 4	今後の薬効薬理オントロジー検討の方向性.....	56
5. 5.	薬効薬理オントロジーの利用可能性.....	60
5. 6	本研究の限界	62
6.	結論.....	63
謝辞	64
文献	64
図表		
附録		

用語集

オントロジー関連用語

フレームワーク	オントロジーを構築するための枠組み
クラス概念	オントロジーを構成する概念。そのクラスを呼ぶための名前(ラベル)が与えられる。
インスタンスデータ	クラス概念に所属する具体的データ
is-a 関係	概念の親子関係を表す。
part-of 関係(p/o)	概念の全体部分関係を表す。
attribute-of 関係 (a/o)	概念に付属する属性情報を記述する。
ロール概念	ある制約のもとでの概念の役割を表す(オントロジー構築支援ツール法造のみで扱える概念)。
ロールホルダー	ある制約のもとでのある役割を担った概念(オントロジー構築支援ツール法造のみで扱える概念)。
クラス制約	ロール概念の制約を示す。
中空性構造物	東京大学が中心となって作成している疾患オントロジー及び人体解剖オントロジーで空間が中空(空洞)である構造物として定義されている概念。人体の構造物としては、袋状または管状の臓器である食道や消化管などがこの構造物の例である。

OWL	Web 用のオントロジー記述言語
RDF	WEB 上のリソースを主語、述語、目的語の 3 つの要素で記述するための規格

薬学関連用語

添付文書情報	医薬品の製品に同梱されている製品説明書。本研究では、医療用医薬品の添付文書情報のみを扱っている。
ATC コード	WHO による医薬品の分類法 (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) で附番されているコード。
個別医薬品 コード	日本の医薬品の個別医薬品コード。通称 YJ コード。 基本構成は薬価基準収載医薬品コードと同様であり、製造会社別に附番されている。

要旨

高齢化に伴い増加している多剤投与時に有害事象が発生した際に、可能性のある被疑薬を計算機が論理的に推論して導き出すシステムを構築するための知識基盤を、薬効薬理オントロジーとして生成する手法を検討した。

まず、フレームワークを作成し、既存情報を用いてインスタンスデータを作成した。次に不足知識の「生理学的状態連鎖」データを人体の解剖構造学的性質を用いたルールにより自動生成する新規手法を開発した。

1. 序文

高齢化とともに、医薬品の多剤投与が増え、有害事象が発生しやすくなっており^{1,2}、日本老年学会の調査では、老年病専門医の72%が1年の間になんらかの副作用を経験している。³ しかし、大半の薬剤が、薬理作用として複数の作用を併せ持つのみならず、複数の器官に作用することから、被疑薬の特定が難しくなっており、関連する情報の充実が必要とされている。^{4,5}

抗コリン作用は、複数の薬剤が作用として併せ持ち、複数の器官に作用する代表例である。この作用は、多剤投与における有害事象の原因となっていることが少なくなく、副作用が発現しやすい高齢者では **Beers Criteria**⁶を始めとした各国での **Inappropriate Medication Use** のリスト^{7,8}で注意が喚起されている薬剤に多く含まれる作用である。日本でも、「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」が2005年に日本老年学会から提案されている。⁹ 例えば、抗コリン薬であり、長時間作用型吸入気管支拡張剤として使用されているチオトロピウム(スピリーバ(R))という薬剤は、その効能を期待する主作用は気管支での気管支平滑筋弛緩作用であるが、膀胱で同じ受容体に作用することから、膀胱平滑筋弛緩作用などによる排尿困難、尿閉が副作用として発生することがある。しかしながら、添付文書では、副作用欄での記載はあるもののあえて注意喚起はなされておらず、患者によって呼吸器科と泌尿器科と受診する科が違うことや、患者本人は言い出しにくい症状であることから見逃されている可能性は否めない。これらの排尿障害は、他の要因と相俟って、患者のQOLを低下させ、介護労働の中でも大きなウェイトを占めることから

可能な限り排除すべき問題である。特に高齢者では、前立腺肥大や、膀胱や外尿道の平滑筋の機能の低下が多いことから注意が必要である症状の一つである。^{10,11}

上記に述べたような、有害事象の被疑薬の特定の際に既知の副作用と判断できない場合には、発現状況や併用治療、原疾患、合併症に関する情報とともに、その作用機序に関する情報が必要である。¹² しかし、単なる有害事象と薬物の関係性の情報はあっても、その理由である機序に関しては情報が乏しいのが現状である。例えば、近年では医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページ上で医薬品添付文書情報(以下、添付文書)の使用上の注意事項の検索や副作用が疑われる症例報告に関する情報の検索が可能となり、副作用に関する公開情報が増加してきた。¹³ しかしながら、記載された副作用名により被疑薬を調べることは可能であるが、なぜ起こるかという発生機序に関する情報は検索できない。さらに、機序に関する情報の掲載が期待される添付文書等の薬効薬理欄での情報も往々にして乏しく、記載があっても大半はその薬剤の主作用についての情報に終始しており、主作用以外の作用については記載されていることは稀で、安全性情報として注意喚起がなされる一部の副作用や薬物間相互作用による作用の増強/減弱を除いては、副作用の作用機序に関してはほとんど言及されていない。また、これらの情報は存在しても自然言語文であり、構造化されていない。

そこで、医薬品の副作用の作用機序を中心とした、副作用に関する情報システムの提供が期待されるが、現在そのようなシステムの基礎となる、計算機がそれらのデータを処理するための知識基盤自体が充実していない。¹⁴

知識基盤としては、「薬物が分子レベルで薬物標的に作用してから個体レベルでの生理学的状態までの一連の連鎖情報(以下、薬物による連鎖情報)」が必要である。^{15,16} しかし、我々が、先行研究において近年公開された薬剤情報を含むデータベースを調査したところ、KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome、京都大学)^{17,18} や DrugBank (カナダ)^{19,20}、PharmGKB (アメリカ)^{21,22} などの大規模なデータベースにおいても、情報が分子レベルの化合物の構造的特徴や薬物標的、もしくはゲノム情報などの基礎的な情報に偏っており、有害事象機序の検討をサポートするための情報は揃っていなかった。

調査した中で、情報量の多かった3つの既存の公共薬剤情報データベース DrugBank、NDF-RT (アメリカ)^{23,24}、SIDER (ドイツ)^{25,26} においても、有害事象機序を検討するために必要と考えられる各コンポーネントとして抽出可能であった種類数は、「薬物分子」1391 種、「薬物標的」1328 種、「生理学的状態」258 種、「副作用」3163 種であった。この中でも、特に知識が不足していた「生理学的状態」は、NDF-RT にのみデータが存在したが、主に薬剤の効果につながる主たる作用に関する記述であり、有害事象の被疑薬として必要な主たる作用以外の作用に関する記述はなかった(例: 排尿障害治療薬 タムスロシンには、

主たる作用である膀胱括約筋緊張低下の記述があるが、気管支拡張剤であるチオトロピウムには主たる作用ではない膀胱に関する記述はない)。さらに、各コンポーネント間の関係性については、「薬物分子」と他のコンポーネントとの関係性データは存在したが、「薬物標的」と「生理学的状態」の関係性及び「生理学的状態」と「副作用」の関係性データは非常に少なかった。

この調査により、「生理学的状態」から「副作用」までの概念の不足と、それらの概念の関連性の知識が特に少なく、手作業による記述では膨大な作業となることが判明した。例えば、「薬物分子」と「薬物標的」の関係性のデータとして、“チオトロピウム”が“ムスカリン M3 受容体を阻害する”というデータや、「薬物分子」と「副作用」の関係性のデータとして“チオトロピウム”による“排尿困難”というデータは存在したが、「薬物標的」と「生理学的状態」の関係性のデータとして、“ムスカリン M3 受容体を阻害する”ことが“膀胱平滑筋を弛緩する”というデータや「生理学的状態」と「副作用」の関係性のデータとして“膀胱平滑筋を弛緩する”ことがどのように“排尿困難”に繋がるかに関するデータは存在しなかった。

27

そこで、我々は薬物による連鎖情報に関する知識基盤を新たに作成する必要があると考えた。そして、次に述べる理由から知識基盤を記述する手法としてオントロジーを採用した。

計算機に本研究の最終目的である薬物分子が有害事象を引き起こすまでの機序を推論させるといった高度な処理をさせるためには、計算機が外部からのデータを受け取った際に、自動で判別し理解することのできる情報を「知識」として与える必要がある。そこで、知識ベースといわれる知識を特定の表現形式に基づいて記述したデータベースが研究され、利用されてきた。しかし、従来型の知識ベースを使用するエキスパートシステムでは、処理を中心として考えられているため、基本的な前提などが暗黙であり、知識の再利用や共有を阻害し、既存の知識ベースに知識を積み上げる技術がないことが問題点としてあげられている。²⁸

例えば、人間は、「apple」という文字列を見た時に、「果物の 1 種としてのりんご」や「赤い物」もしくは「コンピューターの会社名」であるといった様々な性質を思い浮かべるが、最終的にはその文字列の背景によって「apple」が持つ意味内容を判断し、暗黙的に理解する。従来型の知識ベースは、処理するための語彙(ラベル)により知識が構成されており、本来の意味内容を知識として集積していないため、計算機は語彙間の関係性を判断し理解することができない。この本来の意味内容とは、人間が事物を思考によって捉える時の思考内容であり、抽象的ではあるが、普遍的なものである。これを、「概念」という。もし、計算機が「概念」と「概念」の関係性を定義した情報を知識として与えられれば、計算機は、あるデータを与えられた際に人間が暗黙的に理解するようにその意味を判別し、その性質を理解することができるようになる。

この「概念」と「概念」の関係性を定義するのが、近年知識ベースの記述手法として開発されているオントロジーであり、「知識のバックグラウンドにある暗黙的な情報を明示する」ものである。²⁹ オントロジーは、表面的な語彙のみではなく「概念」を用いて知識を集積するため、他ユーザーが他の目的で知識を利用したり、他のユーザーと共有して使用したりすることが可能であり、知識を積み上げていくことができる発展性のある知識ベースの1つである。従って、オントロジーは、従来の知識ベースの問題点を解決することができる手法と考えられる。

以上のような理由から、知識基盤を記述する手法としてオントロジーを採用し、薬効薬理オントロジーの構築を検討してきた。

オントロジーは、大きく2つに分類される。一つめは、ある領域の世界を記述する際に一般に必要となるような、抽象的な物体、時間、空間、プロセスといった基盤的概念を定義した“一般上位オントロジー”であり、二つめはビジネス、法律、医療といった領域を対象とした“領域オントロジー”である。

一般上位オントロジーとしては、J. Sowa³⁰ や N. Guarino³¹ らによる DOLCE、あるいは我が国で開発された YAMATO^{32,33} 等がある。

一方、医学・医療分野の領域オントロジーとしては、SNOMED-CT³⁴ や GO³⁵ が有名である。しかし、これらには、日本語が含まれず細かな概念の違いにより翻訳が困難であるため、日本語の領域オントロジーが必要とされている。そこで、著者の所属する東京大学

の研究室では、大阪大学の研究者らと共に YAMATO の下位概念として定義した疾患オントロジーや人体解剖オントロジーの構築を進めている。³⁶

オントロジー開発手順としては、Uscholed と King の方法³⁷や METHONTOLOGY 法³⁸などの様々な手法が開発されている。とくに現在最もよく使用されているのは、Noy らの手法³⁹であり、スコープ決定(オントロジーが網羅すべき領域、利用目的等を決定する)、再利用検討(既存のオントロジーがある場合にそれを基礎として開発する)、用語列挙(領域専門文書を参照して、その領域に重要な用語を列挙する)、クラス定義(クラス及びそれらの is-a 関係を定義する)、プロパティ定義(全体一部分関係、他の個体との関係性などを定義する)、制約定義(個数制限などのプロパティへの制約を定義する)、インスタンス作成(具体データの作成)の順に行う手法である。⁴⁰

我々は、これまで薬効薬理オントロジーの構築を、前述した Noy らの手法に準じた一般的な構築手順で行ってきた。最初に、スコープを、薬物分子が有害事象を引き起こすまでの機序の推論とし、再利用検討として、上位オントロジーである YAMATO を使用してその下位概念として生成することとした。用語列挙は、ラング・デール薬理学⁴¹及びグッドマン・ギルマン薬理学⁴²を用いて行った。次に、順にクラス定義、プロパティ定義、制約定義を行ってフレームワークを作成した。さらに、作成したフレームワークにより、薬物間相互作用の導出可能性に関して検討してきた。^{43,44}

オントロジーの開発環境としては、スタンフォード大学のプロジェクトとして開発されてきた Web 用のオントロジー記述言語である OWL 形式のオントロジーの構築に良く使用されている Protégé^{45,46} や大阪大学産業科学研究所で開発された法造⁴⁷、静岡大学をはじめとしたメンバーで開発された DODDLE⁴⁸ などの構築支援ツールが開発され、公開されている。薬効薬理オントロジーの構築においては、薬理作用及び生理学的状態の複雑な表現を行うために、他の構築支援ツールでは扱えないある制約のもとでの概念の役割を表す「ロール概念」を扱うことのできること及び著者の所属する研究室で構築が行われている、人体解剖オントロジーや疾患オントロジーとの親和性を考慮して、法造を選択した。

しかし、このような構築支援ツールによる手動でのオントロジー構築は、作業量とコストがかかることから、自動での生成が期待されている。そこで、近年では Wikipedia などの半構造化情報から自動で知識を収集する検討も行われているが、抽出されている情報は用語の階層関係を主としており、詳細な意味関係の抽出をも含めた自動生成についてはいまだ不十分である。⁴⁹

国際的な医薬品関連の標準基準としては、構造化した添付文書の仕様である HL7 SPL(Structured Product Labeling)や臨床研究データ交換基準である CDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)などが作成されているが、本研究で検討する薬

効薬理オントロジーは、それらの仕様には含まれない、もしくは含まれても構造化されていない情報である薬効薬理に関する情報を主として扱う。

医薬品による有害事象に関してオントロジーを使用した研究としては、Srinivasan VL⁵⁰の医療情報データベースから有害事象を検出する研究のように、医薬用語集であるMedDRA⁵¹⁵²などの用語の階層関係を is-a 関係としたオントロジーを用語の分類のために用いる研究はなされているが、階層関係を示した全体-部分関係以外の関係性も定義したオントロジーを用いた先行研究としては、筆者の知る限り、処方フローや抗生物質の処方支援するオントロジー^{53,54}や薬物間相互作用を薬物代謝から予測するオントロジー⁵⁵以外には存在しない。

こうした現状から、本研究では、先行研究で検討した薬効薬理オントロジーのフレームワークを改良して新たに作成し、前述の人体解剖オントロジーを一部再利用することにより「生理学的状態連鎖」に関するデータについて、知識の一部を自動補完する手法を開発することとした。

第3章第1節では、本研究の方法として、第1、2項において、薬効薬理オントロジーの生成方法を述べ、第3項で「生理学的状態連鎖」の自動補完ルールの作成方法について述べる。さらに、第3章第2節で生成した薬効薬理オントロジーを用いた有害事象の被疑薬導出システムの試作方法について述べ、第3章第3節にて試作システムを用いた薬効薬理オントロジーの検証方法を述べる。続いて、第4章において結果を述べ、第5章で考察する。

2. 目的

本研究では、多剤投与時に有害事象が発生した際に、可能性のある被疑薬を計算機が論理的に推論して導きだすシステムを構築するための薬効薬理オントロジーの生成を検討する。その中で「生理学的状態連鎖」のデータを人体の解剖構造学的性質を用いたルールにより自動生成する手法の開発を目指した(図1 右)。

3. 方法

3.1 薬効薬理オントロジーの生成

はじめに、本研究で用いる薬物による連鎖情報を記述するための薬効薬理オントロジーのフレームワークを作成した。作成したフレームワークに既存薬剤情報データベース及び書籍情報のデータを用いて個々の薬剤に関するデータ(以下、インスタンスデータ)を手動で追加した。次に、既存知識では不足している『生理学的状態連鎖』に関するデータを人体の解剖構造学的性質に基づくルールにより自動生成するアルゴリズムを作成し、自動生成システムを作成した。

なお、オントロジーはオントロジー構築支援ツールである法造⁴⁷を用いて、概念の親子関係を表す **is-a** 関係、概念の全体部分関係を表す **part-of** 関係(以下、**p/o** とする)、概念に付属する属性情報を記述するための **attribute-of** 関係(以下、**a/o** とする)、ある制約のもとでの概念の役割を表すロール概念(以下、**【】**で表す)、およびその制約を示すクラス制約(以下、**{ }**で表す)により記述した。

3.1.1 薬効薬理オントロジーのフレームワークの作成

“薬効薬理オントロジー”を、先行研究^{43,44}で作成した薬効薬理オントロジーのフレームワークを一部改良することにより、作成した(図2)。わかりやすく模式図としたのが図3である。また、図4にこのインスタンスデータ例を示す。

薬効薬理オントロジーでは、『薬理作用』、『薬剤』、『標的過程への作用』、『分子レベルの情報伝達過程』、『生理学的状態連鎖』の5つを薬効薬理を表現するにあたり必要不可欠な概念と考え、基本概念とした(以下、『』は基本概念を示す)。以下では、この5つの基本概念の関係を順に詳述する。

3. 1. 1. 1 『薬理作用』、『薬剤』、『標的過程への作用』の関係

図2の左下及び図3上段で示すように、基本概念の中でも全体を包含する概念である『薬理作用』(図2中①)は、ひとつ以上のロール概念【作用単位】(図2中②)からなる。この【作用単位】は、【作用主体】(図2中③)と【作用内容】(図2中④)の2つの概念から構成されている。前者【作用主体】は、そのクラス制約が『薬剤』の part-of 関係である{単一薬物分子集合体(以下、薬物分子とする。)}(図2中⑤)である。また、後者【作用内容】は、そのクラス制約が『標的過程への作用』(図2中⑥)となっている。

この『標的過程への作用』は、(1)【標的過程】(図2中⑦)として『分子レベルの情報伝達過程』を構成する{分子レベルの情報伝達過程の部分過程(以下、薬物標的)}(図2中⑧)及び(2)【作用】(図2中⑨)としての{促進または阻害}(図2中⑩)で構成(p/o)され、(3)【生理学的結果】(図2中⑪)としての{生理学的状態}(図2中⑫)を属性(a/o)として有する3つ組の概念で表現した。この概念は、薬物分子が異なっても、薬物標的への作用方法である阻害か促進かが同じであれば、強弱の差はあるものの同一の生理学的結果を示すため、作用方法まで含めた概念として導入した。

ちなみに、本研究では利用しないが、生理学的結果の強弱の差を表現するため、フレームワークとして、薬理作用の【作用内容】のa/oとして、反応条件及び反応程度を記述可能なように設計した。

これまでに説明した『薬理作用』の具体例(インスタンスデータ例)としては、図3の下段の模式図及び図4で示すように、{チオトロピウムの薬理作用}(図4中①)の【作用単位】の一つは、『薬剤』の一部である薬物分子の一つである【作用主体】である“チオトロピウム(図4中⑤)”と『標的過程への作用』の下位クラスである{膀胱におけるムスカリンM3受容体での結合の阻害}(図4中⑥)の2つの要素で構成されると表現し、この{膀胱におけるムスカリンM3受容体での結合の阻害}は、【標的過程】として{分子レベルの情報伝達過程の部分過程}の一つである{膀胱の平滑筋におけるアセチルコリンのムスカリンM3受容体での結合}を、【作用】として阻害(図4中⑩)し、【生理学的結果】として、{膀胱平滑筋弛緩状態}(図4中⑫)を生じていると表現する。この{膀胱平滑筋弛緩状態}は生理学的状態連鎖の始まりの生理学的状態(以下、スタート状態)となって、次々と{生理学的状態}の変化を惹き起し、その状態が“排尿困難”という副作用につながると表現する。

副作用を表現する用語としては、近年では、医薬用語集 MedDRA⁵¹⁵² や WHO-ART⁵⁶⁵⁷ の用語が使用されているが、使用されている用語は、症状、疾患、検査値異常などが区別して整理されていないため、副作用として使用されている用語は、本フレームワークでの生理学的状態または複数の生理学的状態により表現されるとした。

3. 1. 1. 2 『分子レベルの情報伝達過程』

4つ目の基本概念である図2の右に示す『分子レベルの情報伝達過程』は、ノルアドレナリンのような分子レベルの情報伝達物質が産生細胞で産生された後、細胞外に放出され血液等によって運ばれ細胞外で情報伝達を行ったり、細胞膜上の受容体に結合したりするなどの種々の方法で情報伝達物質受容細胞に取り込まれたりすることにより、対象物に情報をシグナル伝達して変化を起こし、結果として何らかの生理学的状態を惹き起しているという一連の過程を表現している。『標的過程への作用』では、薬物分子がこの『分子レベルの情報伝達過程』の1つ以上の部分過程に作用するとし、部分過程に作用した結果『生理学的状態』を引き起こすとした。現在、市販されている薬剤の中で、もっとも多くの薬剤が有する薬物標的である受容体への作用は、この『分子レベルの情報伝達過程』の中では、情報伝達物質受容細胞での部分過程の一部である、“細胞膜上での結合”への作用として表わす。

前述の具体例での{分子レベルの情報伝達過程の部分過程}である、{膀胱の平滑筋におけるアセチルコリンのムスカリン M3 受容体での結合}は、『分子レベルの情報伝達過程』では、【化学情報伝達物質】アセチルコリンが【情報伝達物質受容細胞内での部分過程】の部分過程である膀胱に分布するムスカリン受容体への{細胞膜上での結合}を意味する。

3. 1. 1. 3 『生理学的状态連鎖』

5 つ目の基本概念である『生理学的状态連鎖』は、{生理学的状态}の原因と結果で構成する因果連鎖として表現した。{状態}とは、上位オントロジーであるYAMATOでは、時間の概念を有するものであるが、本オントロジーでの生理学的状态では、多くの薬剤が一過性に作用するのではなく、生理学的状态が変化し定常状態となった後での状態で効果を発揮することから、薬剤投与による変化後の状態としてとらえ、先行研究の疾患オントロジーでの異常状態の定義⁵⁸を参考に、対象物、注目物、属性、属性値により表現した。具体的には、図4に示すように、生理学的状态である”膀胱平滑筋弛緩状態”(図4中⑫)を、対象物“膀胱”、注目物“平滑筋組織”、属性“変化”、属性値“短いから長い”へと構造化して表現した。

また、標的過程の状態により、薬剤の投与後定常状態となっても必ずしも生理学的结果が得られるとは限らない。例えば、中空性構造物に内容物が流れている場合に、内容物が上流より十分に供給されている状態では、生理学的结果が得られるが、内容物の供給が少ない場合には異なった生理学的结果となる可能性がある。そこで、薬物により潜在的な能力が変化すると定義した。

以上の検討結果により、対象構造物の生理学的状态の変化を、薬物が積極的に生理学的状态を変化した後の、潜在的な能力が発揮されている定常状態と定義し、クラス概念を生成することとした。

3. 1. 2 薬効薬理オントロジーのインスタンスデータの手動での作成

3. 1. 2. 1 既存薬剤情報データベースからの情報取得とインスタンスデータの追加

既存薬剤情報データベースである DrugBank ver3.0²² のダウンロードサイトよりファイルとして all_target_ids_all.csv 及び drugbank.xml を取得し、プログラム言語として perl を用いて FDA の承認薬の (1)薬物分子、(2)薬物標的、(3)作用方法及び(4)薬物分子と薬物標的の関連情報の 4 種のデータを取得した。

取得したデータの中から、日本国内で販売されている医療用医薬品及び排尿障害に関わる可能性のあるデータを次の手順で抽出し、インスタンスデータとして薬効薬理オントロジーに追加した。

(1)薬物分子としては、知識リソースである KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)^{17,18} の“解剖治療化学分類+商品”データを用いて、DrugBank の薬剤 ID を、ATC コードを用いて、日本の医薬品の個別医薬品コードと結び付け可能な薬物分子を抽出した。DrugBank では、1 つの ID に対して、代謝物や投与経路別での複数の ATC が附番があり、また開発中と上市された薬剤での別に附番がなされていることから、手動にて重複分を削除し、日本国内で販売されている医療用医薬品で単一の主成分分子である薬物分子を抽出した。

(2)薬物標的としては、抽出した薬物分子が有する薬物標的の中で、排尿障害に関わる可能性のあるものとして、(a)排尿の出入をコントロールする自律神経系に關与する薬物の薬物標的、または(b)尿の生成に影響する薬物の薬物標的を抽出した。(a)に関する

薬剤は、薬効分類が多岐に渡るため、主たる化学情報伝達物質である“アドレナリン”と“アセチルコリン”に関する薬物標的として抽出するために、DrugBank の薬物標的データの文字列に“adrenergic” “acetylcholine”が含まれるものを選択した。(b) に関する薬剤としては、抽出した薬物分子の中で ATC コードが C03 利尿薬である薬物分子が有する薬物分子の内、より確実な選択をするため DrugBank と KEGG DRUG の両方でターゲットとして登録されている薬物標的を選択した。

(3)作用方法としては、促進または阻害であるデータを抽出した。

(4)薬物分子と薬物標的の関連情報としては、抽出後の(1)~(2)の間に関連があるペアの情報を抽出した。

3. 1. 2. 2 書籍情報からのインスタンスデータの追加

下部尿路系に関する薬物標的とスタート状態の結びつけに関するデータ(例:“ムスカリンM3受容体の阻害”→“膀胱平滑筋弛緩状態”)を、書籍 グッドマン・ギルマン薬理学⁴²及びNEW 薬理学⁵⁹を基に分子レベルの情報伝達過程の部分過程のインスタンスデータとして、手動で薬効薬理オントロジーに追加した。また、標的過程への作用のインスタンスデータとして、前述の分子レベルの情報伝達過程の部分過程のインスタンスデータを促進時の生理学的結果であるとし、また阻害時は反対の生理学的結果であるとして、追加した。

3. 1. 3 作成した薬効薬理オントロジーの不足知識のルールによる自動補完

序文にて述べたように、薬物による連鎖情報の中で、『生理学的状態連鎖』情報が圧倒的に不足しており、前項 3.1.2 の作業のみでは充足されず、その作業には膨大な作業が必要となる。そこで、スタート状態のデータから副作用としての症状につながるまでの『生理学的状態連鎖』を自動で補完する必要があると考えた。

前項で追加した自律神経に関与するスタート状態のデータの内容を類別すると、膀胱および尿管の周りを取り囲む平滑筋組織の伸縮に関与するものが多くを占めており、溢部が利尿に関するものであった。本研究では、平滑筋組織の伸縮を中空性構造物の内壁に外部から圧力が変化した状態とし、利尿を中空性構造物の内部を流れる内容物の量の増加した状態であると考え、これらの状態を一般的な解剖構造学的観点より説明できる可能性があることに着目した。

ゆえに、先行研究にて作成されている物体、空間、プロセスといった基盤的概念を定義した YAMATO 及び人体解剖オントロジーと連携することにより、構造学的観点から生理学的状態を捉え、中空性構造物への平滑筋への作用が惹き起す『生理学的状態連鎖』を、計算機により自動で記述する手法を検討した。

3. 1. 3. 1 解剖・機能オントロジーの作成

まず、計算機による解剖構造学的観点からの自動補完を実現するために、先行研究で作成された人体解剖オントロジーの中空性構造物に関する記述状態を調査したところ、人体解剖オントロジーでは、構造に関する機能については、参考情報としての記述であり、

詳細な検討はなされていないこと及びある構造物に変化が加えられた時の波及効果を生
成するための接続先構造物への接続ポート情報の記述が一部不足していることが明らか
となったため、“人体解剖オントロジー”に加筆修正を施した“解剖・機能オントロジー”とし
て、別途検討し、作成することとした。

3. 1. 3. 2 生理学的状態連鎖の自動補完ルールの作成

次に、スタート状態からの生理学的連鎖、つまり薬物分子の作用により惹き起される
一連の『生理学的状態連鎖』の一部を、作成した解剖・機能オントロジーで記述した各
器官の構造物としての性質に基づいて、計算機が薬効薬理オントロジーに自動補完す
るアルゴリズムを検討した。この検討では、平滑筋の収縮及び弛緩に纏わる知識をモ
デルとし、その作用を中空性構造物の内壁への外部からの圧力の変化として概念化し
て捉えた。

3. 1. 3. 3 自動補完ルールに基づく自動生成システムの作成

さらに、作成した自動補完ルールに基づいて、生理学的連鎖の自動生成システムを以
下の手順により作成した。

a. 手動で作成した薬効薬理オントロジーからのスタート状態の取得

3.1.2 において手動で作成した薬効薬理オントロジーに記述した、標的過程への作
用の全インスタンスデータを、タブ切りテキスト形式のファイルとして作成し、その中から
生理学的結果である生理学的状態をスタート状態とし、重複データを削除した。

b. 解剖・機能オントロジーからの解剖構造学的性質及び接続先構造物の取得

スタート状態の属性である対象物のクラス概念を作用対象構造物とし 4.1.3.2 の step2)において後述する、解剖構造学的性質(作用対象構造物、構造、構造機能、対象構造物)及び、接続先情報(内容物、接続ポート、接続先構造物)を解剖・機能オントロジーからタブ切りテキスト形式のファイルとして作成した。

c. 自動補完ルールに基づく自動生成システムの作成

作成した生理学的状態連鎖の自動補完ルールに基づいて、前述の a 及び b で取得したデータを入力として、perl を用いて生理学的状態連鎖をタブ切りテキスト形式のファイルとして出力する自動生成システムを作成した。

3.2 薬効薬理オントロジーを用いた有害事象の被疑薬導出システムの試作

前節である 3.1 において生成した薬効薬理オントロジーを用いて図1の左に示すような有害事象の被疑薬導出システムを試作した。

a. 薬効薬理オントロジーからの因果連鎖リストの出力

3.1.2 において手動で作成した薬効薬理オントロジーに記述した、『薬理作用』及び『標的過程への作用』の全インスタンスデータをそれぞれタブ切りテキスト形式のファイルとして作成した。これらの2種のファイルと前節で作成したシステムからの出力である生理学的状態連鎖のファイルの3種を薬効薬理オントロジーからの因果連鎖リストとして出力した。

b. 臨床用語対応リストの作成

ルールによる自動補完で生理学的状態連鎖の最終の連鎖ペアが“尿道から外部への尿流量減少”等であるため、有害事象を示す臨床用語への対応づけが必要となる。そこで、自動生成した生理学的連鎖ファイルの最終の連鎖ペアと排尿障害に関する有害事象の用語との対応付けを行い、タブ切りテキスト形式のファイルとして作成した。排尿障害に関する有害事象の用語としては、MedDRA の HLT(高位語)レベルタームである“膀胱および尿道症状”または“尿路系徴候および症状”に属する PT(基本語)レベル用語および LLT(下層語)レベル用語の中から関連するものを選択した。

c. 有害事象被疑薬導出システムの作成

図1に示すように、取得した因果連鎖リストおよび臨床用語対応リストを用いて、検索したい有害事象の用語を、動的に後ろ向きに探索し、“可能性のある薬物分子(被疑薬)”および“推論される機序”を表示するシステムを作成した。

探索する因果連鎖マップの一部を図 5 に示す。

3. 3. 試作システムを用いた生成した薬効薬理オントロジーの検証

作成した有害事象の被疑薬を導出する試作システムを用いて、3 種の実験を行い、薬効薬理オントロジーの生成過程における自動生成の必要性及び生成した薬効薬理オント

ロジーが有害事象の被疑薬導出システムの知識基盤としての利用できるかどうかについて検証した。

まず、薬効薬理オントロジーの生成過程において解剖構造学的性質に基づいて自動生成する各生理学的状態連鎖ペアの必要性を検証した。

次に、試作システムにおいて導出した被疑薬を、添付文書情報に有害事象が副作用として記載されている薬剤を正解データとして比較することにより、試作システムの性能評価を行った。

最後に、自発報告データベースである JADER を用いて、未知の有害事象発生時における活用可能性を検証した。

3.3.1. 解剖構造学的性質に基づいて自動生成する各生理学的状態連鎖ペアの必要性

解剖構造学的性質に基づいて自動生成する生理学的状態連鎖ペアと同様の外部の既存のリソースは存在しないため、本自動生成システム内で各自動生成ルールを1つずつ除外し、除外前の全ルールと比較することにより、各ルールにより生成される生理学的状態連鎖の必要性を検証した。

まず、自動生成の Step3 のルール A 及びルール B の必要性の検証のために、自動生成した生理学的状態連鎖のデータから連鎖ペアデータを順に一つずつ除外したデータセットを作成した。

次に、Step4 の統合操作の検証のために、自動生成した生理学的状態連鎖のデータの「膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態」を「膀胱から尿道への尿の流量減少状態」または「尿道からの尿の流量減少状態」に変更して統合前のデータに戻し、Step4 における統合前のデータセットを作成した。「膀胱から尿道への尿の流量増加状態・尿道からの尿の流量増加状態」も同様にした。

さらに、step3 のルール C の検証のために、変更したデータからルール C により生成する「膀胱から尿道への尿の流量減少状態」→「尿道からの尿の流量減少状態」の連鎖ペアを除外したデータセットを作成した。

以上により作成した各データセットを、試作システムへの薬効薬理オントロジーからの出力データとして順に適用し、試作システムにおいて有害事象から被疑薬までの各パス数を取得した。取得したパス数と連鎖ペアを除外しない場合の全パス数と比較した。

試作システムの出力結果において 1 件と数えたパスの例を次に示す。

慢性尿閉

←膀胱の尿の量の増加状態

←膀胱から尿道への尿の流量減少状態

←膀胱頸の内壁の内圧増加状態

←膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力増加

←膀胱頸平滑筋収縮状態

←膀胱頸におけるムスカリン M3 受容体での結合の阻害

←チオトロピウム

なお、この実験の有害事象としては、臨床用語対応リストにおいて最終的な有害事象のタームである尿閉・排尿困難・尿流量減少に結びつく生理学的状態が2種であるため2種類に関して検討すれば充分であることから、それぞれの生理学的状態に結びつく有害事象として「尿線分割」と「慢性尿閉」を使用した。

3. 3. 2. 添付文書情報に記載のある薬剤と導出した被疑薬との比較

試作システムにおいて導出した被疑薬を、添付文書情報にそれらの有害事象が副作用として記載されている薬剤を正解データとして比較することにより、試作システムの性能評価を行った。

a. 対象薬物分子及び対象添付文書の抽出

3.1.2.1 にて抽出した、日本国内で販売されている医療用医薬品で単一の主成分分子である薬物分子を対象薬物分子とした。

また、対象薬物分子の ATC コードに対して、個別医薬品コードから、データインデックス社の個別医薬品コード-先発品データを用いて先発品であり、かつ個別医薬品コードの昇順にて最上位の製品の添付文書を選択した。先発品のない製品については、

個別医薬品コードの昇順のみにて選択し ATC コード1つに対して1つの添付文書を取得した。

該当した個別医薬品コードを持つ医薬品を添付文書データベース(JAMES、(財)医療情報システム開発センターと(財)日本医薬情報センター(JAPIC))2013年11月版より取得した。

b. 添付文書情報において調査対象副作用の記載がある薬剤の抽出

選択して取得した対象添付文書情報の使用上の注意の中で、警告、禁忌、重要な使用上の注意、慎重投与、副作用の項目に、“尿閉”または“排尿困難”、“頻尿”または“多尿”の文字列が含まれる薬剤を抽出した。

c. 試作システムで導出した被疑薬と添付文書からの薬剤との比較

試作システムで“尿閉”または“排尿困難”、“頻尿”または“多尿”を引き起こす可能性のある被疑薬を可能性のある機序とともに導出した。導出した被疑薬を添付文書情報において副作用の記載がある薬剤と比較し、試作システムの性能評価を行った。

3.3.3. 未知の有害事象発生時における可能性のある機序の提供可能性

医薬品医療機器総合機構が自発報告を中心とした医薬品副作用データベースとして提供するJADERを用いて、実際に添付文書には記載のない未知の有害事象が発生した際に、可能性のある機序を提供することが可能であるかどうかに関して検証した。

a. 副作用自発報告データベースにおいて調査対象副作用の記載がある薬剤の抽出

JADER の平成 16 年 4 月～平成 25 年 12 月までのデータの Reac テーブルの“有害事象”レコードに“尿閉”または“排尿困難”、“頻尿”または“多尿”を有する被疑薬のうち、本研究での対象薬剤との結び付けが可能であった薬剤を抽出した。

b. 試作システムで導出した被疑薬と副作用自発報告データベースからの薬剤との比較

試作システムで“尿閉”または“排尿困難”、“頻尿”または“多尿”を引き起こす可能性のある被疑薬を発生機序とともに導出した。JADER において副作用の記載があるが添付文書には記載がない薬剤の中で、システムで導出した被疑薬を抽出し、実際の有害事象発生時に可能性のある機序を提供できるかどうかに関して検証した。

3. 4 追加実験:自動補完データへの一部追加

3.2.1 項で作成した因果連鎖リストの生理学的状態連鎖ファイルのデータに、書籍⁶⁰を基に生理学的状態連鎖の神経に関する連鎖ペアとして“排尿促進のための神経刺激”に関与する連鎖ペア(図 6 中 青矢印)を手動で追加することにより、有害事象の被疑薬導出システムでの導出内容の充実の程度を検証した。

3.3.2 と同様の手法で、検証作業を行い、3.3.2 の結果と比較した。

4. 結果

4.1 薬効薬理オントロジーの生成

4.1.1 作成した薬効薬理オントロジー

生成されたオントロジーは、概念数 57 件であった(図7)。これらの概念に基づいて作成したフレームワークは、図2である。

4.1.2 手動で作成した薬効薬理オントロジーのインスタンスデータ

手動で作成したインスタンスデータは 395 件であり、図4に例を示した。これから生成される全データ内容は表 1-5 に示したとおりである。

4.1.2.1 既存薬剤情報データベースからの追加

既存薬剤情報データベースである DrugBank より取得したのは、(1)薬物分子 1391 種、(2)薬物標的 1328 種、(3)作用方法 33 種、(4)薬物分子と薬物標的の関連情報 9937 件であった。

取得したデータの中で、(1)薬物分子として日本国内で販売されている医療用医薬品の単一の主成分分子であるデータは 838 件、(2)薬物標的として排尿障害に関わる可能性のあるデータは 22 件、(3)作用方法は 4 件、(4)薬物分子と薬物標的の関連情報は 327 件(内、薬剤分子 141 剤)であった。

なお、(2)薬物標的の 22 件の内訳は、(a)自律神経系に関与 14件、(b)尿の生成に影響 8 件であった。なお、(b)の 8 件は、薬物分子 838 件の中で ATC コードが C03 利尿薬である薬物分子 10 剤が有する薬物標的と DrugBank での 39 種、KEGG DRUG での 9 種に共通する薬物標的とした(表1)。また、(3)作業方法は、阻害として、"inhibitor" 、 "antagonist" 、促進の作用として、"agonist" 、 "inducer"であるものを抽出した。"partial agonist" 及び "partial agonist" 等、阻害または促進のどちらか一方に完全分離できない作用は対象外とした。

(1)～(4)の情報が揃っている 327 件をインスタンスデータとして図 4 の例のように薬効薬理オントロジーに追加した。作成したインスタンスデータの一部を表 2 に示す。

4. 1. 2. 2 書籍情報からの追加

書籍情報から取得し、薬物標的とスタート状態の結びつけに関する分子レベルの情報伝達過程の部分過程のインスタンスデータとして追加したのは 20 件であった(表 4)。

さらに、追加したスタート状態である 8 件の生理学的状態について、構造化して記述した(表 5)。その中で、対象物に関するデータに関しては、人体解剖オントロジーを参照し、器官に関する記述の粒度が違う場合には、人体解剖オントロジーの記述にあわせた。例えば、膀胱の三角部と括約筋は、膀胱頸の平滑筋とした。

また、『標的過程への作用』のインスタンスデータとして、追加したのは、40 件であった(表 3)。

4. 1. 3 作成した薬効薬理オントロジーの不足知識のルールによる自動補完

下部尿路系の平滑筋組織に関して自動で補完した生理学的状態連鎖データは 20 件であり表 6 に示した。自動補完のための検討結果を次から順に述べる。

4. 1. 3. 1 作成した解剖・機能オントロジー

はじめに、“解剖・機能オントロジー”で利用する中空性構造物における構造に関する機能について検討した。先行研究の疾患オントロジーで作成された MedicalOntologyWithYAMATO や YAMATO のオントロジーの概念も併せて参照することにより、中空性構造物の構造機能には、通す機能、送出量調整機能、保持機能、逆流防止機能の4つがあると考えた。{通す機能}は内容物の通過を許す機能であり、能動的に通す機能ではないと定義し、弁構造物のように一方向にしか内容物を通さない場合には、{通す機能}と{逆流防止機能}を合わせ持つと定義した。また、{送出量調整機能}は、能動的に送出量を調整する機能とした。この機能を持つ中空性構造物は、通常状態では、最大機能が発揮され、流出量がゼロの状態である場合が多い。さらに、{保持機能}は、壁が伸展することにより容積を上げ内容物を保持する機能と定義した。

次に、構造上の特徴について検討したところ、接続ポートの数が1つまたは2つ以上に分類され、平滑筋組織の有無に違いがあった。

これらの構造機能及び特徴の有無により、構造物を分類すると既存の人体解剖オントロジーですでに概念化されている中空性構造物 4 種に加えて 2 種の構造物として、[伸展

性あり管状構造物]及び[門状構造物]を新しい概念として追加し、次に説明するように本研究で利用する構造物の種類を定義した(表 7)。

A:孔構造物 通す機能のみを有する。例として尿管口があげられる。

B:弁構造物 通す機能と逆流防止機能を有する。回盲弁、咽頭蓋が例としてあげられる。

C:門状構造物 通す機能と送出量調整機能を有し、その調整のための筋組織を有する。例として、膀胱頸、幽門、肛門があげられる。膀胱頸は、人体解剖オントロジーにおいて膀胱底の部分構造物として管状構造物と定義されていたが、平滑筋組織を有し、尿の出入口での尿の送出量調整を行っているため、新しい概念である[門状構造物]とした。

D:管状構造物 筋組織を持つことが有り、通す機能のみを有する。例として、尿管、尿道、血管があげられる。

D':伸展能あり管状構造物 通す機能と保持機能を併せ持つ構造物と定義した。既存の概念の管状構造物のみでは、膀胱のように壁に伸縮性があり、保持機能(尿を貯める機能)を持つ大きく伸び縮みできる構造物は、血管のような多少伸び縮みはするが、内容物を貯め、保持する機能は持たない構造物とは区別すべきと考えた。具体例として、膀胱の部分構造物である膀胱尖は袋状構造物、膀胱体及び膀胱底は管状構造物と記述されていたが、その機能を考え膀胱全体として 伸展性あり管状構造物とした。

E:袋状構造物 中空性構造物の中で唯一接続ポートが1つのみである構造物である。

保持機能のみを有する。膀胱と胆嚢が例としてあげられる。

このような基準に基づいた構造物のクラス制約として、各中空性構造物のクラス制約の一部に追記または変更した。

最後に、検討したフレームワークに基づいて人体解剖オントロジーの下部尿路に関する記述を参照し、接続ポート情報の記述の不足分を追記した。

以上のように、先行研究の人体解剖オントロジーを基に加筆修正を施し、薬効薬理オントロジーと連携するための解剖・機能オントロジーを作成した。作成した解剖・機能オントロジーは、概念数として 80 件であり、作成したオントロジーの一部は図 8-10 に示すとおりである。

4. 1. 3. 2 作成した生理学的状態連鎖の自動補完ルール

薬効薬理オントロジーに、スタート状態からの生理学的連鎖を、解剖・機能オントロジーと生成ルールを使用することにより自動補完するアルゴリズムを検討した。

検討の結果、自動補完は図 11 に示すような 4 段階で行うこととした。この自動補完の各段階での詳細及びその作成における構造学的観点からの検討結果を順に述べ、自動補完により自動生成されたデータの抜粋を表 6 に示す。

Step1) スタート状態に関する詳細情報の薬効薬理オントロジーからの取得

Step2) 解剖・機能オントロジーからの構造物及びその性質の取得

Step3) 3つの生成ルールによる因果連鎖テンプレートの生成

Step4) 具体的構造物のテンプレートへの適用

但し、検討の段階で、薬物分子が平滑筋組織に分布する同じ種類の受容体(分子レベルの情報伝達過程の部分過程)に同じ作用方法(阻害または促進)で作用しても、作用対象の構造物の部位により平滑筋が収縮する場合と弛緩する場合、どちらも惹起されることがあることが判明した。そこで、このような場合の情報は、薬物の作用対象が単なる平滑筋とせず、必要な粒度まで対象となる構造物を詳細化する方針とした。例えば、薬物分子であるソリフェナジンが排尿筋とも呼ばれる膀胱の平滑筋のムスカリン M3 受容体を阻害した場合には、平滑筋は弛緩し、尿の出口である膀胱頸の平滑筋のムスカリン M3 受容体を阻害した場合には、平滑筋は収縮する。この場合には、膀胱と膀胱頸の平滑筋への作用として2つの場合に分けて生成することとした。

Step1) スタート状態に関する詳細情報の薬効薬理オントロジーからの取得

自動補完における入力であるスタート状態は、3.1 節で述べたように、人手で記述した薬効薬理オントロジーでの最終作用結果であり、標的作用への作用結果クラスのインスタンスデータとして記述している。従って、まずこれらの最終的な作用結果を取得する必要がある。そこで、この Step では、標的過程への作用の全インスタンスデータにおいての生理学的結果ロールのスロットを取得する(図 12)。

次に、それぞれの入力に関して、薬効薬理オントロジーから詳細情報として、対象物、注目物、属性、変化、属性値を取得する。以降のルールにおいては、この対象物

を[作用対象構造物]とし、注目物、属性、属性値の組を[作用対象構造物への作用]とした。

結果の例として、本 Step での入力が膀胱平滑筋弛緩状態の場合には、[作用対象構造物]として“膀胱”、[作用対象構造物への作用]として、注目物“平滑筋組織”、属性“変化”、属性値“短いから長い”が得られる。

Step2) 解剖・機能オントロジーからの構造物の種類及びその性質の取得

薬物分子の作用による作用対象構造物の機能の変化及びその波及効果を解剖構造学的な性質に基づいて記述するためには、以下のルールで使用する[作用対象構造物]の p/o 関係の上位である基本概念である[対象構造物]及びその[接続先構造物]、さらには、それらの性質を取得する必要がある(図 13-15)。

そこで、まず解剖・機能オントロジーから、[対象構造物]として、[作用対象構造物]の基本概念を取得する(図 13)。
[作用対象構造物]は、次に例を示すように、基本概念である器官そのものであったり、器官の一部として、部分概念として表現されていたりするが、後に step3 でクラス概念を生成する際に、器官全体としての生理学的状態のクラス概念を生成する。そこで、別途[対象構造物]を取得する。

例: [作用対象構造物] 膀胱頸(部分概念) [対象構造物] 膀胱

[作用対象構造物] 膀胱(基本概念) [対象構造物] 膀胱

さらに、取得した[作用対象構造物]の性質として、構造機能および[対象構造物]の内容物を取得する。

例: [作用対象構造物] 膀胱頸(部分概念)

構造 伸展能あり管状構造物

構造機能 通す機能 保持機能

[対象構造物] 膀胱(基本概念) 内容物 尿

次に、図14 に示すように、[対象構造物]の【入出力属性】が[出性]である接続先の接続ポートを辿り、その接続ポートが構成する基本概念(例:《尿道》)を取得し、[接続先構造物(1)]とする。但し、[接続先構造物(1)]では、直接作用がないので基本概念である器官単位で同じ生理学的状態が変化すると考えられ、部分概念(例:《尿道の内尿道口》)ではなく、基本概念(例:《尿道》)のみを取得する。

例: 【接続先】の[接続ポート]の文字列 尿道の内尿道口-膀胱頸への接続ポート

接続先構造物(1) 《尿道》

引き続き、図 15 に示すように接続先構造物の接続ポート情報を辿ることにより、順に次の接続先構造物を次の場合に該当する場合まで繰り返し取得しステップを終了する。

- 次の接続先構造物が取得できない(例:外部)
- 次の接続先構造物が表 1 以外である (例:腎臓－実質性構造物)

理由:内容物の流量を伝播できない。

- 現在注目している構造物が保持機能を有する

理由:保持機能により、内容物の流量の変化が吸収され次の構造物に

伝播しない。

この step の最後に、取得した各[接続先構造物]の性質を取得する。

なお、接続元構造物に関しては、step3 のルール B 部にて後述する理由により取得しない。

Step3) 3つの生成ルールによる因果連鎖テンプレートの生成

Step1で取得した[作用対象構造物への作用]及び Step2にて取得した[作用対象構造物]及び[対象構造物]、[隣接構造物]、各構造物の有する構造機能により、図 16 のように 3 つのルールを順に適応しての『生理学的状態連鎖』のクラス概念を生成する。

ルール A “対象構造物への作用のクラス概念”生成ルール

ルール B “対象構造物の生理学的状態のクラス概念”生成ルール

ルール C “接続先構造物の生理学的状態のクラス概念”生成ルール

●ルール A 対象構造物への作用のクラス概念生成ルール

本研究では、中空性構造物を対象とするため、取得した平滑筋の構造変化を中空性構造物への影響としてとらえる。そこで、まず中空性構造物の外部を図 17 のイメージ図に示すように内壁の外側であると定義することによって、平滑筋組織は対象構造物に付属する構成物であるが、外部に存在する組織であると定義し、平滑筋収縮または平滑筋弛緩を、step1 で取得した[対象構造物への作用]を基に、“作用対象構造物を構成する内壁への外部からの圧力の変化”というクラス概念に置き換えることとした。この影響は、構造物の種類によって様々であると考えられるが、

本研究では中空性構造物の下位クラスに関するものに限定しているため、このルール A では表 8 に示す2つのルールを採用し、“対象構造物への作用のクラス概念”として生成する。

なお、このクラス概念は、将来的に医薬品による作用以外の疾患による構造物の異常状態(例:前立腺肥大による尿道への外部からの圧力増加)にも関連づけることが可能である。

例として、step1 で薬効薬理オントロジーから取得したデータが、[作用対象構造物への作用]として、注目物“平滑筋組織”、属性“変化”、属性値“短いから長い”であるとき、表2のルールに基づき、結果“[対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力増加”としてクラス概念が生成される。

●ルールB 対象構造物の生理学的状態のクラス概念生成ルール

ルールBでは、対象構造物が外部から作用を受けた際にどのような生理学的状態を生み出すかをクラス概念として生成する(表 9)。

そのために、構造学的観点から作用対象構造物を構成する内壁への外部からの圧力変化による生理学的状態の変化を各構造物の構造機能の違いにより、次のように検討した。但し、孔構造物と弁構造物は筋組織を持たないので薬物分子に起因する作用を受けないので検討対象に含まれなかった。また、検討において、2つの接続ポートを持つ中空性構造物に圧力がかかった際には、両側のポートへの流量の変化があると考えられるが、接続元への変化の伝播は、上流からの内容

物の供給が充分であるか否かによって左右され、単純に対象構造物から接続元構造物、その接続先構造物への接続構造物と辿っていくことにより、クラス概念を生成できないこと及び 3.1 節で述べたように、対象構造物の生理学的状態の変化を、薬物の投与により積極的に生理学的状態を変化した後の、潜在的な能力が発揮されている定常状態と定義したことから接続元構造物への影響は少ないと考えられること、Step1 の入力としてのスタート状態を標的過程への作用の全下位クラスにおいての生理学的結果ロールのスロットより取得することから、他の入力で生成されることが多いと考えられることから接続元に関するクラス概念は生成しない方針とした。

中空性構造物への外部からの圧力が増加した場合から検討した。

この場合に、中空性構造物の有する機能が管状構造物のように、通す機能のみの場合には(表 9-③)は、孔空間(中空)を形成する外部の壁が縮むことにより、構成物の一つである内壁への外部からの圧力が増加する。その際に初めの短時間は、内圧が外圧より低いため外圧が勝り、中空の容積は小さくなって、管の接続ポートから内容物を押し出そうとする。そのため、一時的に [作用対象構造物] から[接続先構造物]への内容物の流量が増加する。しかし、次第に定常状態になると、中空の容積は小さくなった状態で外圧と内圧が釣り合った状態となる。この状態では、圧力がかかる前に比して、[作用対象構造物] の内壁の内圧が増加した状態となって [作用対象構造物] の断面積が減少することによって、[作用対象構

造物]及びその上位概念である[対象構造物]を流れる内容物の流量が減少し、[対象構造物]から[接続先構造物]への内容物の流量が減少する。門状構造物は、通す機能に加え、送出量調整機能を持つが、管状構造物と同様に筋組織を持つため構造物の内容物を通す長さは短い、同様の変化をすると考えた。

一方、伸展能あり管状構造物のように保持機能と通す機能を有する場合(表9-④)には、[作用対象構造物]の内壁の内圧が増加する。内圧増加により、[作用対象構造物]に貯められた内容物が押し出す力が働くため、[作用対象構造物]及びその上位概念である[対象構造物]から[接続先構造物]への内容物の流量が増加し、内容物の量(容積)は減少する。

次に、中空性構造物への外部からの圧力が減少した場合を検討した。

表9-③の管状構造物のような通す機能は有するが、保持機能がない構造物で逆に圧力が減少した時(表9-⑤)を考える。この場合は、[作用対象構造物]の内壁の外部からの圧力減少により、中空が広がる余裕が残っている分の内壁が拡張し、[作用対象構造物]の断面積が若干増加し、その分の流量が増加する。引き続き考え方(表9-⑥)は、圧力増加時と反対となる。

例として、ルールAで生成したクラス概念(例: “[作用対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力増加”)の文字列内に“増加”の文字列が有り、かつ[作用対象構造物]に保持機能が有る場合には、“[作用対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力増加”が “[作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態”の原因となり、

“[作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態”が“[対象構造物]から[接続先構造物]への[内容物]の流量減少状態”の原因となるというクラス概念が生成される。

●ルール C “接続先構造物の生理学的状態のクラス概念”生成ルール

ルールCでは、対象構造物に隣接し、内容物が送り出される先である接続先構造物が、内容物を受け取る際に流量の変化によりどのような生理学的状態となり、次の接続先構造物に伝播していくかをクラス概念として生成する(表 10)。

接続先構造物には、本研究で対象となる 6 種の中空性構造物のいずれもクラス概念となりうるが、接続先構造物には、直接構造物自体への外部から影響はなく、接続元構造物からの内容物の流量の変化のみを受け取るため、その変化と保持機能の有無により、その生理学的状態が左右されたと考えた。そこで、接続先構造物が内容物を受け取る際の流量の変化と接続先構造物の保持機能の有無により生理学的状態の変化を次のように検討した。

接続先構造物が内容物を受け取る際に流量が増加し、[接続先構造物]に保持機能がある場合(表 10-⑧)には流れてくる[内容物]が押し出されてくる流量が増えることにより、[接続先構造物]の内壁が押し出されて、[内容物]の量が増加し(貯まっていく)、[次の接続先構造物]への流量は変化しない。しかし、保持機能が最大に達した場合(それ以上貯められない状態)は、[次の接続先構造物]への流量が増加するが対象外とする。一方、流量が減少した際(表 10-⑩)では反対となる。

また、[接続先構造物]に保持機能がない場合(表 10-⑦、⑨)には、通す機能により、内容物を受け取る際の流量をそのまま伝播する。

以上の検討結果により、対象構造物に隣接する接続先構造物において表 10 のルールにて生成後、解剖・機能オントロジーから取得した接続先構造物がなくなるまで順に表 10 のルールを適応して生成する。

Step4) 具体的構造物のテンプレートへの適用

3つの生成ルールにより作成したクラス概念に Step2 の解剖・機能オントロジーより取得した具体的構造物のデータをあてはめ、出力することにより、生理学的状態連鎖のデータを生成する。

次に、通す機能のある構造物の生理学的状態の因果連鎖ペアにおいて、因果が共に“【内容物】の流量増加状態”もしくは“【内容物】の流量減少状態”であり、かつ片方の[対象構造物]が他方の[接続先構造物]と一致する場合には、生成した一部の生理学的状態連鎖を統合する。この操作は構造物のどの部分(例えば、真ん中と接続先に近い部分)でも流量は同じであることから、連続する中空性構造物間で流量の変化の状態が同じ場合にも同じ流量であり、上流の構造物と下流の構造物では同じ生理学的状態の変化が一連の変化として発生していると考えられるために行う。

例：“《尿》の流量の減少状態”及び《尿道》が2つのクラス概念間で一致している

《膀胱》から《尿道》への《尿》の流量の減少状態

《尿道》から(外部)への《尿》の流量の減少状態

であれば、

《膀胱》から《尿道》への《尿》の流量の減少状態・《尿道》から(外部)

への《尿》の流量の減少状態

とする。

これにより、Step1 の入力としてのスタート状態を標的過程への作用の全下位クラスにおいての生理学的結果ロールのスロットより取得するため、隣接する構造物が同じ状態の変化である場合にも別のクラス概念を生成することにより、矛盾した因果連鎖が生成されるという弊害を除去する(例:“膀胱から尿道への尿流量の減少状態(原因)→尿道から(外部)への尿流量の減少状態(結果)”と“尿道から(外部)への尿流量の減少状態(原因)→膀胱から尿道への尿流量の減少状態(結果)”と因果が逆転した連鎖ペアが生成される)。また、下流で発生した生理学的状態の変化(例:尿道での尿流量減少)が上流の構造物にも影響する(例:膀胱での尿量増加)ことを一部説明可能とし、Step3 のルール B において、接続元構造物への影響に関するクラス概念を生成しなかったことによる情報を一部補完することができる。

4. 1. 3. 3 自動補完ルールに基づいて作成した生理学的状態連鎖の自動生成システム

4.1.2.2 で生成した表 3 の標的過程への作用のデータをタブ切りテキストデータとし、その中から生理学的結果をスタート状態として取得したのは、40 件であった。重複データの削除後は 8 件であった。

また、解剖・機能オントロジーよりタブ切りテキスト形式のファイルとして作成した解剖構造学的性質(作用対象構造物、構造、構造機能、対象構造物、表 11)及び、接続先情報(内容物、接続ポート、接続先構造物、表 12)のデータ件数は、それぞれ 5 件と 4 件であった。

上記で取得したデータを用いて、step1)～step4)の自動補完ルールに基づき、薬効薬理オントロジーのインスタンスデータに記述した全スタート状態を入力とし、生理学的状態連鎖ペアを出力するシステムを作成した。出力した生理学的状態連鎖ペアは表 6 の 20 件である。プログラムのフローチャートを図 18 に示し、ソースコードの主要部を附録 1 に示す。

4. 2 薬効薬理オントロジーを用いた有害事象の被疑薬導出システムの試作

薬効薬理オントロジーからの因果連鎖リストとして、システムの参照データとしたのは、『薬理作用』及び『標的過程への作用』のインスタンスデータ、生成した『生理学的状態連鎖』がそれぞれ、327 件、40 件、20 件であった。

また、臨床用語対応リストは、28 件であった(表 13)。

これらのデータを用いて、図 19 のように、WEB 画面の左側で選択された有害事象の用語を入力として、図 5 の例に示すような因果連鎖マップを動的に後ろ向きに探索することにより、“可能性のある薬物分子(被疑薬)”および”推論される機序”を表示するシステ

ムを作成した。後ろ向き検索には、再帰アルゴリズムを使用した。システムのフローチャートを図 20 に示し、ソースコードの主要部を附録 2 に示す。

4. 3 試作システムを用いた生成した薬効薬理オントロジーの検証

4. 3. 1. 解剖構造学的性質に基づいて自動生成した各生理学的状態連鎖ペアの必要性

解剖構造学的性質に基づいて自動生成した表 6 の各生理学的状態連鎖ペアデータを用いて、連鎖ペアを順に一つずつ除外して作成したデータセット数は 20 セットであった。

次に、表 6 の「膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態」と「膀胱から尿道への尿の流量増加状態・尿道からの尿の流量増加状態」を Step4 における統合操作前のデータに戻したデータセット(21 連鎖ペア)は 1 セットであった(表 14)。

さらに、作成した表 14 のデータから「膀胱から尿道への尿の流量減少状態」→「尿道からの尿の流量減少状態」の連鎖ペアを除外したデータセット(20 連鎖ペア)は 1 セットであった。

従って、実験用に作成したデータセットは 22 セットであった。

各データセットを順に適応した有害事象被疑薬導出システムにおいて有害事象の代表例として、「尿線分割」及び「慢性尿閉」で検索し、出力された有害事象から被疑薬まで

のパス数を、表 15 に示した。また、パスが存在した連鎖ペアを連鎖マップとしたものを図 21 に示す。

尿線分割では、3.2 で作成した試作システム、つまり連鎖ペアを除外する前である表 6 を適用した際の全パス数は、170 パスであった。表 6 から連鎖ペアを1つずつ除外した20 データセットの内、Step3 のルール A 及びルール B に係る 9 ペア(図 21-(6)、(1)、(17)、(3)、(16)、(19)、(14)、(10)、(11))をそれぞれ除外したデータセットでパス数が減少し、とくに step3 のルール C に係る表 14 のデータセット(図 21-[1])でパス数が大きく減少した。他の 11 ペアを除外したセットではパス数は変化しなかった。また、図 21 の (3)と(16)、(19)と(14)、(10)と(11)ではパス数の減少数は同数であった。

慢性尿閉においても、連鎖ペアを除外する前の全パス数は、170 パスであった。表 6 から連鎖ペアを1つずつ除外した 20 データセットの内、9 ペアでの減少は尿線分割と同じであったが、step3 のルール B の iii に係る図 21-(7)を除外した際にはパス数がゼロとなった。さらに、step3 のルール C に係る表 14 のデータセット(図 21-[1])及び Step4 の統合操作に係る表 14 から「膀胱から尿道への尿の流量減少状態」→「尿道からの尿の流量減少状態」を除外したデータセット(図21-[2])でもパス数が減少した。

ゆえに、連鎖ペアの除外、すなわちルールの一部除外により、特にパス数の減少度合いが高かった、構造機能として保持機能がある際のみ生成する step3 のルール B の iii (図 21-(7)) 及び対象構造物から接続先構造物への状態を生成する step3 のルール C (図 21-[1])の 2 つが重要なルールであった。

4. 3. 2. 添付文書情報に記載のある薬剤と導出した被疑薬との比較

a. 対象薬物分子及び対象添付文書の抽出

抽出したのは、対象薬物分子を主成分とする医療用医薬品の添付文書情報 838 種であり、対応する添付文書情報 838 件を取得した。

b. 添付文書情報において調査対象副作用の記載がある薬剤の抽出

抽出したのは、取得した添付文書情報において調査対象副作用の記載がある薬剤として、“尿閉”または“排尿困難”の文字列が含まれる薬剤 186 件であり、“頻尿”または“多尿”では、176 件であった。

c. 試作システムで導出した被疑薬と添付文書からの薬剤との比較

【尿閉／排尿困難での結果】

対象薬剤 838 件の中で、尿閉または排尿困難の可能性がある薬剤を発生機序とともに、試作システムが導出した薬物分子は 55 件であり、添付文書に記載がある薬剤 186 件の中で導出したのは、32 件(17.2%)であった。

従って、試作システムでの感度は 17.2%(32/186)、陽性的中率は、58.1%(32/55)であった。

以上の結果を表 16 及び附録 3 に示した。

【頻尿／多尿での結果】

頻尿または多尿の可能性がある薬剤は導出しなかった。

4. 3. 3. 未知の有害事象発生時における可能性のある機序の提供可能性

a. 副作用自発報告データベースにおいて調査対象副作用の記載がある薬剤の抽出

抽出したのは、JADER において“尿閉”または“排尿困難”を有する被疑薬のうち、本研究での対象薬剤との結び付けが可能であった薬剤 242 件であり、“頻尿”または“多尿”では、87 件であった。

b. 試作システムで導出した被疑薬と副作用自発報告データベースからの薬剤との比較

【尿閉／排尿困難での結果】

JADER で被疑薬とされた 242 件の中で尿閉または排尿困難の可能性のある薬剤として試作システムが導出したのは、23 件であった。その中で、添付文書に記載がない有害事象として報告された、つまり未知の副作用が有害事象として疑われた薬剤の中で、試作システムが導出した被疑薬は 5 件(ナファゾリン、サルブタモール、サルメテロール、プロカテロール、インダカテロール)であり、いずれも排尿に関する作用が主作用ではない薬剤であった。

【頻尿／多尿での結果】

頻尿または多尿の可能性のある薬剤は導出しなかった。

以上の結果を表 16 及び附録 3 に示した。

4. 4 追加実験:自動補完データへの一部追加

追加実験で自動補完データに追加した生理学的状態連鎖データは、7 件であった (表 17)。

a. 試作システムで導出した被疑薬と添付文書からの薬剤との比較

【尿閉／排尿困難での結果】

データ追加前の 4.3.2 の結果と同様であった。

【頻尿／多尿での結果】

試作システムが、対象薬剤 838 件の中で、頻尿または多尿の可能性がある薬剤を発生機序とともに、導出したのは 83 件であり、添付文書に記載がある薬剤 176 件の中で機序を導出したのは、24 件 (12.5%) であった。

添付文書に記載がなく、システムのみで導出した薬剤は導出した 83 件中 59 件 (63.4%) であった。この中で、データの追加により 4.3.2 の結果における尿閉／排尿困難から被疑薬へのパスを含まない新たな連鎖パスにより導出されたのは、19 件であり、この中に含まれる利尿剤 6 件を除いた 13 件 (ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ベタネコール、ラベタロール、プロプラノロール、アルプレノロール、チモロール、ソタロール、ナドロール、メトプロロール、ベタキシロール、スキサメニウム、レボブノロール) は、容易には推測できない薬剤であった。

以上の結果を表 16 及び附録 4 に示した。

5. 考察

本研究では、薬物による連鎖情報を薬効薬理オントロジーとして生成する手法を検討した。その中で、既存データでの不足情報をルールにより計算機が自動でデータを補完していくための検討を下部尿路系の平滑筋組織をモデルとして行った。この自動補完の手法は、クラス概念を生成することにより、一般化したことから、本手法は、解剖構造的性質より生理学的状態連鎖のデータを生成する点でこれまでにないものであり、この手法は今後、他の平滑筋をもつ中空性構造物である血管や気管支、消化管などへの適応も可能であると考えられ、その点で生体での実験が難しいため不足している生理学的状態連鎖データの爆発的な増加に道をひらくもので新規性があると考えられる。また、人手での作業を大幅に削減できる可能性が示唆されたことも、知識基盤を活用する薬剤情報システムにとっての最大の課題である「効率的な知識生成」の解決の糸口になると考えられた。

5.1 生成した薬効薬理オントロジー

本研究では、有害事象の被疑薬導出を目的として薬効薬理に関する情報を主としたオントロジーを構築した。

序文で述べた先行研究での既存データベースの情報では、薬物の連鎖情報に関する情報の中で充実していたのは、分子レベルでの生体反応と個体レベルでの生理学的状態のみであり、その間をつなぐ細胞、組織、器官といったレベルでの生理学的

状態連鎖に関する情報が不足していた。有害事象から薬物分子を論理的に推論するにはこの生理学的情報連鎖に関する情報が不可欠であると考え、本研究ではその部分の自動補完を目指した。従って同様のオントロジーは著者の知る限り存在しない。

本研究と同様に薬物の連鎖情報を検討した研究である Chen らは、現在公開されている各種の薬剤関連情報データベースを RDF 形式で取り込み Chem2Bio2RDF というデータセットを作成し、有害事象データと薬物分子を繋ぐ試みをしているが、現在公開データベースに、「生理学的状态連鎖」に関する情報が少ないゆえに、例えば「アドレナリン β 1 受容体→ギャップ結合→肝肥大」といった飛躍した連鎖を生成しており「生理学的状态連鎖」に関する情報の不足を補うことはできていない。⁶¹

なお、同様のフレームワークで薬力学的な薬物間相互作用に関しても導出が可能であることを確認している。また、今回の検証においては、単一の薬物分子に関してのみであったが、配合剤やキレートに関しても記述可能なフレームワークとしている。さらに、本オントロジーは日本語のみならず英語での記述も可能である。

5.2 試作システムを用いた生成した薬効薬理オントロジーの検証

5.2.1. 解剖構造学的性質に基づいて自動生成した各生理学的状态連鎖ペアの必要性

本実験で検証できたのは、自動生成におけるルールのうち、Step3 ルール A、B、C、及び Step4 の統合操作の一部である。

その中で、2つのルールが特に重要なルールであることが判明した。保持機能がある際のみ生成する step3 のルール B の iii (図21-(7))と対象構造物から接続先構造物への状態を生成する step3 のルール C (図21-[1])が重要なルールであった。

一つ目は、保持機能がある際のみ[内容物]の量の変化を生成する step3 のルール B であり、慢性尿閉で図21-(7)を除外した際に相当する。この際にパス数がゼロとなったことは、step3-Bで生成する

[作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態

→[対象構造物]の[内容物]の量の増加状態

の連鎖ペアの生成が不可欠であることを示している。

これは、中空性構造物への外部からの圧力の変化による生理学的状態の変化を考える際には、その構造物が保持機能を持つか否かは大きな要因であること、ひいては解剖・機能オントロジーと連携し、構造機能を考慮して生理学的状態連鎖を生成する意義を示唆する。

2つ目は、対象構造物から接続先構造物への状態を生成する step3 のルール C (図21-[1])であり、中空性構造物へ外部からの圧力の変化により、その内容物の状態が次の構造物、またその次の構造物へと影響していく生理学的状態連鎖を生成する。このルールは、解剖・機能オントロジーから隣接する接続先構造物の情報を取得し、生理学的状態連鎖を生成する意義を示唆する。

これらの2つのルールが重要であったことは、薬効薬理オントロジーが他のオントロジーである解剖・機能オントロジーとも連携する意義を示唆しており、また、通常計算機が、「中空性構造物における平滑筋伸縮」という言葉を与えられた時には、理解できない意味内容を理解し、新しい情報を生成するという本研究でオントロジーを利用したことによる大きな特徴を示した。

さらに、STEP4 での統合操作でもパス数が減少したことはこの操作の必要性を示している。この慢性尿閉の例では、この統合操作がないと、後ろ向きに検索した場合に、「膀胱から尿道への尿流量減少」から「尿道からの尿流量減少」への因果が逆向きであるために、辿ることができず、膀胱の(残)尿量の増加の原因の一つである尿道平滑筋が収縮している状態を通るパスが生成できなくなる。

加えて、ルール B で生成する図 21 の (3)と(16)、(19)と(14)、(10)と(11)ではパス数の減少数が同数であったことは、

[作用対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力増加

→[作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態

[作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態

→[対象構造物]から[接続先構造物]への[内容物]の流量減少状態

の2つの連鎖のどちらかがなくてもよいことを示唆した。

しかし、今後薬物による生理学的状態の変化のみならず、疾患による生理的状态連鎖を考えていく場合には、必要であると考え。例えば、[作用対象構造物]を構成する内壁

への外部からの圧力増加の具体例である、膀胱を構成する内壁への外部からの圧力増加は、前立腺肥大による影響として捉えることができ、[作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態は、具体例である血管の内壁の内圧増加状態、つまり血圧が高い状態を示すことにより、疾患オントロジーとの連携につなぐことが可能となると考えられ、他のルールへの拡張性を担保している。

従って、本項での検討結果より、本研究において解剖構造的性質に基づいて自動生成した各生理学的状態連鎖ペアはすべて必要であると考えられ、そのなかでも2つのルールが重要であることが示唆された。

5. 2. 2. 添付文書情報に記載のある薬剤と導出した被疑薬との比較

作成したオントロジーを用いた試作システムにおける検証では、今回実験を行った尿閉／排尿困難及び頻尿／多尿に関する情報が副作用として添付文書に記載されている薬剤を正解として用いた。

システムは、尿閉/排尿困難に関して、添付文書で記載のある薬剤の 17.2% (感度) について、可能性のある機序を提示し陽性的中率は 58.2% であった。このように添付文書の記載に対しての機序の導出割合が低かったのは、薬物標的とスタート状態の関係性に関する精度の高い情報がごく限られていたことと作成したオントロジーのみでは導出性能が不足していた可能性がある。本手法で開発した自動生成法を用いることで、現状よりも性能の高いオントロジー開発に寄与することが期待される。

5. 2. 3. 未知の有害事象発生時における可能性のある機序の提供可能性

有害事象の自発報告データベースであるJADERで報告された有害事象と被疑薬との関係性データの中で、添付文書情報に記載がない、つまり副作用として報告の時点では未知であった被疑薬の中で、システムで可能性のある機序を提供できた5件はいずれも排尿に関する作用が主作用ではない薬剤であり、提供した機序は可能性のあるものであった。このことから、試作システムは、実際の未知の有害事象発生時にこれまで情報がほとんどなかった情報として、活用できる可能性を示唆した。

5. 3 追加実験:自動補完データへの一部追加

追加実験では、平滑筋に関しての自動補完後に、神経系等での作用を手動で追加して実験を行った。自動補完で生成した生理学的状態連鎖に少しの連鎖を追加することにより、新たな連鎖パスを導出することが可能となった。今後のデータ追加においては、自動補完と手動での追加を組み合わせることが効率的であることが示唆された。

5. 4 今後の薬効薬理オントロジー検討の方向性

次に、6つの角度から、本研究により示唆されたより高い有害事象の発生機序の導出割合及び信頼度の高い有害事象の被疑薬推論に向けての薬効薬理オントロジーの生成に関し考察する。

5. 4. 1. 薬物標的データの追加

今回生成した薬効薬理オントロジーでは、導出可能性を厳密に検証するため、薬物標的への作用方法として、agonist/antagonist/inhibitor である作用の方向が明確なタイプのみを記述したため、partial agonist/partial antagonist やその薬物標的への作用は確認されているが作用方法が unknown であるもの等の検討は行っていない。

今後これらの作用方法に関しても検討していくことにより、より多くの被疑薬を発生機序とともに導出することが可能となると考えられる。

さらに、今回は、Drugbank の薬物標的データのみを用いたが、ChEMBL⁵⁰ や ChEBI^{63,64} などの他の公開情報や文献のデータも追加することによっても、導出率は向上する。例えば、ジフェンヒドラミンのムスカリン M3 受容体阻害作用は、DrugBank には記載されていないが、ChEBI には、記載されており、その作用は、in vitro での実験でも確認されている⁶⁵。今後は、この例のように基礎的な薬物分子と薬物標的への作用に関する研究がさらに進み、データが公開されていくことが期待される。

5. 4. 2. 分子レベルの情報伝達過程の利用

今回は、3.1.2.1 において、薬物標的を排尿障害に関わる可能性のあるものの中で、明らかなものに絞って検討を行った。そこで薬効薬理オントロジーで構造化したことにより、推論に加えることが可能である分子レベル情報伝達過程を考慮した薬効薬理に関しては、考慮していない。例えば、本研究では、アセチルコリンの情報伝達過程において、

情報伝達物質の受容細胞内での部分過程である細胞膜上での結合に関与するムスカリン受容体のみを薬物標的としたが、細胞外での部分過程である酵素であるアセチルコリンエステラーゼの作用についても、推論に加えることが可能である。将来的には、この基本概念を更に有効活用することにより、計算機によつてのみしか行えない幅広い推論にも繋がることが期待される。

5. 4. 3. スタート状態データの追加

今回は、まず薬理学的にもっとも認知されている情報を用いて一部の自動補完を検討したが、次には、人手で行った自動補完の入力である書籍によるスタート状態のデータをいかに増やすかということが問題となる。スタート状態のデータを手動のみではなく、他の手法により、増やすことが可能となれば、より多くのデータを自動生成可能となる。例えば、今回は、調査段階でスタート状態のデータが存在することが判明した、NDF-RTの physiological effect データやゲノム関連情報として情報量の多い GO (gene ontology)³⁵の biological process データを加工して使用することはしなかった。NDF-RTは、そのデータには薬物標的とスタート状態との連鎖情報を持たず、薬効として期待する主たる作用に関するものに重点が置かれていたこと、GOでは、ゲノムからのより細かい分子レベルでの作用の記述が多く、スタート状態として望ましいデータを選別し、取得することが難しかったことによる。

近年盛んに研究がされるようになってきているドラッグリポジショニング⁶⁶や適応外使用⁶⁷を目的として行われている、薬物分子と薬物標的、副作用間の関係性のネットワーク分析⁶⁸による抽出した結果も、データとして今後有用となってくることが期待される。

5. 4. 4. スタート状態以降の生理学的状態連鎖データの追加

今回作成した薬効薬理オントロジーでは、疾患オントロジーで検討がなされている異常状態に準じて生理学的状態を表現した。疾患オントロジーとの連携を検討することにより、この部分のデータを爆発的に増加することができる可能性がある。

5. 4. 5. 副作用データとの接続性

今回は、尿道から外部への尿流量減少が尿線分割につながるという連鎖データを試験的に人手で繋いだ。しかし、前述したように、MedDRA をはじめとした副作用の用語は、多くの粒度で表現されている。近年では、MedDRA をオントロジー化したり⁶⁹、MedDRA と SNOMED-CT とマッピングしたりする試み⁷⁰が行われている。これらは、薬効薬理オントロジーと同様に、オントロジーでの記述を試みていることから、将来的にそれらのデータと連携することを検討し、この部分を充実していくことが必要である。

5. 4. 6. 薬物動態学的情報やゲノム情報の付与

現在の薬効薬理オントロジーでは、まず薬力学的な観点での生理学的状態の機序の記述を行った。本オントロジーには、薬物動態学的データやゲノム情報を追記できるよう拡張していくことが可能であり、薬物動態学的見解や遺伝子による効果の発現可能性も付与した個別化医療への知識基盤の一部となることも考えられる。

具体的には、薬効薬理オントロジーのフレームワークにおいて、3.1.1.1 で簡単に触れたように、薬理作用の下位クラスの、反応条件及び反応程度をより詳細に検討し、拡張することにより生理学的結果の強弱の差を表現することにより、被疑薬の種類を絞ることができ、より信頼性の高い推論を提供することが可能となると考えられる。例えば、薬物間相互作用を導出することを考えた際には、CYP ファミリーやトランスポーターへの作用が問題となるが、その作用の強弱は実際に臨床で発現するかどうかの指標の一つとなるため、非常に重要である。⁷¹ 今後そのような情報も追加していきたい。

5. 5. 薬効薬理オントロジーの利用可能性

最後に、本オントロジーの将来的な利用可能性について述べる。

第 1 に、厚生労働省医療情報データベース基盤整備事業において構築されつつある日本版センチネルと呼ばれる大規模な電子的医療情報データベースでは、副作用の早期発見が目的の一つとされている。EU-ADR プロジェクトでは、ヨーロッパの電子的な医療情報を統合して集積し、有害事象を検出するための試みが始められており⁷²、

アメリカの公開副作用データベースであるFAERSを用いて医薬品による有害事象の可能性のある薬剤をシグナルとして検出する研究も盛んに行われている。^{73,74} 本オントロジーは、このような研究においてシグナルとして検出された薬剤と有害事象との関係性に可能性のある機序を提供し、検討材料を提供することができると考えられる。

第2に、現在、研究が盛んになってきているリバーストランスレーショナルリサーチやドラッグリポジショニングに関する研究においても利用可能であると考えられる。

第3に、処方支援や処方鑑査支援として、疾患オントロジーとの連携による原疾患の増悪の可能性の示唆や薬理学的観点からの薬物間相互作用(同効薬、逆作用薬)の示唆、薬理作用を提示し薬剤分類を提示するシステムの知識基盤としても利用可能であると考えられる。

第4に、本研究では、オントロジーとしてデータを作成したことから、Web上で使用されている標準的な形式であるOWL形式やRDF形式ファイルへの変換も可能である。ことに、本研究で検討した生理学的状態は、疾患オントロジーでの異常状態の定義を参考に構造化して表現しており、他の人が別の観点で使用し、将来的に展開することも可能である。

従って、本オントロジーは、目的を特化した知識ベースとは異なり、今後世界中で作成されつつある、より多くのデータとの相互利用や共有され、再利用されていく可能性を有していることが本研究の特徴である。

5.6 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。

試作システムにおいて、本研究では生理学的状態連鎖の自動補完の最終の連鎖ペアと臨床用語である有害事象との結びつけを手動で行った。今後、他のオントロジーとの連携により自動化を検討していく必要がある。

また、作成したオントロジーを用いた試作システムにおける検証では、副作用として添付文書に記載されている薬を正解として用いた。しかし、添付文書に記載されている副作用はその発生機序が解明されているものは少なく、必ずしも正解であるとは限らない。さらに、現在の添付文書には記載されていない未知の副作用も存在することが否定できない。従って、今回の実験においての確実な正解データではない可能性があるが、現存するデータの中では、一番正解に近いデータであると考えられることから対象として使用した。

加えて、本オントロジーは薬力学的観点による記述を行っており、薬効薬理に関する知識の中で、もうひとつの重要な柱である薬物動態学的観点による記述は行っていない。また、本研究では論理的に被疑薬を導出するため、アナフィラキシー等の現在発生機序が不明である有害事象に関しては記述することは難しい。

さらに、今回作成したオントロジー、とくに生理学的状態連鎖の自動補完ルールに基づく自動生成システムにより生成したデータ自体の妥当性及び客観性に関する専門家による評価及び網羅性に関する検証は行っておらず、複数の異なる問題への再利用可能性の評価については今後の課題である。

6. 結論

本研究では、有害事象の被疑薬導出システムの知識基盤としての薬物による連鎖情報を、オントロジーにより記述する手法を検討した。なかでも、解剖構造学的性質により生理学的状態連鎖を自動生成する手法は、これまでにないものであり、この手法を適用することで、生体での実験が難しいために不足している生理学的状態連鎖データを効率的に大量生成し、導出性能の高いオントロジー作成に寄与することが示唆された。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導いただきました、東京大学大学院医学系研究科社会医学専攻医療情報経済学分野の大江和彦教授には、論文の構成方法等について指導をいただきました。また、東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター医工情報研究領域 今井健講師には、オントロジーの基本的な考え方、プログラム作成方法等について指導をいただきました。深く感謝申し上げます。

文献

1. Arai, H. *et al.* Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatr. Gerontol. Int.* **5**, 293–7 (2005).
2. Kojima, T. *et al.* High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: Analysis of inpatient database. *Geriatr. Gerontol. Int.* **12**, 761–2 (2012).
3. Akishita, M. *et al.* Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications: Commission report of the Japan Geriatrics Society. *Geriatr. Gerontol. Int.* **11**, 3–7 (2011).
4. Campillos, M., Kuhn, M., Gavin, A.-C., Jensen, L. J. & Bork, P. Drug target identification using side-effect similarity. *Science* (80-.). **321**, 263–6 (2008).
5. Garcia-Serna, R. & Mestres, J. Anticipating drug side effects by comparative pharmacology. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **6**, 1253–63 (2010).
6. Campanelli, C. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **60**, 616–31 (2012).
7. Holt, S., Schmiedl, S. & Thürmann, P. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* **107**, 543–51 (2010).

8. Laroche, M.-L., Charmes, J.-P. & Merle, L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **63**, 725–31 (2007).
9. 日本老年医学会. 高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト. (2005). at <http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/pdf/drug_list.pdf>(accessed 13 Mar 2015).
10. 中谷 久恵, 福島 哲仁, 磯邊 顕生ほか. 中高年者の排尿異常の実態とケアの課題. 日本農村医学会雑誌 **47**, 701–707
11. 大島伸一、後藤百万、吉川羊子ほか. 平成 11 年度愛知県高齢者排尿障害実態調査報告書. 愛知県 (2000).
12. くすりの適正使用協議会薬剤疫学部会海外情報研究会訳. ファーマコビジランスにおけるシグナル検出の実践—CIOMS Working Group VIII 報告. レーダー出版センター 11–17 (2011).
13. 医薬品医療機器情報提供ホームページ. at < <http://www.pmda.go.jp/> >(accessed 13 Mar 2015).

14. Zhichkin, P. E., Athey, B. D., Avigan, M. I. & Abernethy, D. R. Needs for an expanded ontology-based classification of adverse drug reactions and related mechanisms. *Clinical pharmacology and therapeutics* **91**, 963–5 (2012).
15. Berger, S. I. & Iyengar, R. Role of systems pharmacology in understanding drug adverse events. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* **3**, 129–35 (2011).
16. Duran-Frigola, M. & Aloy, P. Analysis of chemical and biological features yields mechanistic insights into drug side effects. *Chem. Biol.* **20**, 594–603 (2013).
17. KEGG : Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. at <http://www.genome.jp/kegg/>(accessed 13 Mar 2015).
18. Kanehisa, M., Goto, S., Furumichi, M., Tanabe, M. & Hirakawa, M. KEGG for representation and analysis of molecular networks involving diseases and drugs. *Nucleic Acids Res.* **38**, D355–60 (2010).
19. DrugBank. at <http://www.drugbank.ca/>(accessed 13 Mar 2015).
20. Wishart, D. S. *et al.* DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. *Nucleic Acids Res.* **36**, D901–6 (2008).
21. Pharmacogenomics. Knowledge. Implementation. at <http://www.pharmgkb.org/>(accessed 13 Mar 2015).

22. McDonagh, E. M., Whirl-Carrillo, M., Garten, Y., Altman, R. B. & Klein, T. E.

From pharmacogenomic knowledge acquisition to clinical applications: the

PharmGKB as a clinical pharmacogenomic biomarker resource. *Biomarkers in
medicine* **5**, 795–806 (2011).
23. National Drug File Reference Terminology (NDF-RT). at

<<http://www.va.gov/>>(accessed 13 Mar 2015).
24. Mj, L. *et al.* U . S . Department of Veterans Affairs Enterprise Reference

Terminology strategic overview. *Stud Heal. Technol Inf.* **107**, 391–5 (2014).
25. SIDER2. (2014). at <<http://sideeffects.embl.de/>>(accessed 13 Mar 2015).
26. Kuhn, M., Campillos, M., Letunic, I., Jensen, L. J. & Bork, P. A side effect resource

to capture phenotypic effects of drugs. *Mol. Syst. Biol.* **6**, 343 (2010).
27. 早川雅代, 今井健, 大江和彦. 薬剤情報データベースを用いた有害事象機序の

推論に関する検討. *第33回医療情報学連合大会論文集* 898–901 (2013).
28. 溝口理一郎. オントロジー工学. オーム社 3–14 (2005).
29. 溝口理一郎. オントロジー構築入門. オーム社 2–13 (2006).

30. Sowa, J. F. Representation: Logical, Philosophical, and Computational Foundation. *PWS Publ. Co.* (2000).
31. Guarino, N. Some Organizing Principles For A Unified Top-Level Ontology. *Proc. AAAI Spring Symp. Ontol. Eng.* 57–63 (1997).
32. YAMATO:Yet Another More Advanced Top-level Ontology.. at http://www.ei.sanken.osaka-u.ac.jp/hozo/onto_library/upperOnto.htm (accessed 13 Mar 2015).
33. Mizoguchi, R. YAMATO:Yet Another More Advanced Top-level Ontology. *Proc. Sixth Australas. Ontol. Work.* 1–16 (2010).
34. International Health Terminology Standards Development Organisation. SNOMED CT The Global Language of Healthcare. at <http://www.ihtsdo.org/snomed-ct/> (accessed 13 Mar 2015).
35. Gene Ontology Consortium. at <http://geneontology.org/> (accessed 13 Mar 2015).
36. 古崎晃司, 国府裕子, 周俊, 今井 健, 大江和彦, 溝口理一郎. 臨床医学オントロジーの構築とその基本思想. セマンティックウェブとオントロジー研究会 A802–09 (2008).

37. Uschold, M. & Gruninger, M. Ontologies: Principles, methods and applications. *Knowl. Eng. Rev.* **11**, 93–155 (1996).
38. Fernández-López, M. & Gómez-Pérez, A. Building a chemical ontology using methontology and the ontology design environment. *IEEE Intell. Syst.* **14**, 37–46 (1999).
39. Noy, N. & McGuinness, D. Ontology development 101: A guide to creating your first ontology. *stanford Knowl. Syst. Lab. Tech. Rep. KSL-01-05 Stanford Med. informatics Tech. Rep. SMI-2001-0880* (2001).
40. 來村徳信. オントロジーの普及と応用オーム社 39–65 (2012).
41. ラング他. ラング・デール 薬理学. 西村書店 24–71 (2011).
42. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. *McGraw-Hill Prof.* 178–80 (2011).
43. Takeshi Imai , Masayo Hayakawa, Kazuhiko Ohe. Development of Description Framework of Pharmacodynamics Ontology and its Application to Possible Drug-drug Interaction Reasoning Description framework of pharmacodynamics ontology. *Stud Heal. Technol Inf.* **192**, 567–71. (2013).

44. 早川雅代, 今井健, 大江和彦. 処方時の薬物相互作用提示システムの構築をめ
ざした薬効薬理オントロジーの設計. *第32回医療情報学連合大会論文集*
1450–1453 (2012).
45. protégé. at <<http://protege.stanford.edu/>>(accessed 13 Mar 2015).
46. Tudorache, T., Nyulas, C., Noy, N. F. & Musen, M. A. WebProtégé: A
Collaborative Ontology Editor and Knowledge Acquisition Tool for the Web.
Semant Web **4**, 89–99 (2013).
47. 法造. at <<http://www.hozo.jp/hozo/>>(accessed 13 Mar 2015).
48. DODDLE プロジェクト. at <<http://doddle-owl.sourceforge.net/ja/>>(accessed 13 Mar
2015).
49. Tamagawa, S. *et al.* Learning a Large Scale of Ontology from Japanese Wikipedia.
Trans. Japanese Soc. Artif. Intell. **25**, 623–636 (2010).
50. Iyer, S. V, Harpaz, R., LePendur, P., Bauer-Mehren, A. & Shah, N. H. Mining
clinical text for signals of adverse drug-drug interactions. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*
21, 353–62 (2014).
51. MedDRA. at <<http://www.meddra.org/>>(accessed 13 Mar 2015).

52. Brown EG. Using MedDRA : implications for risk management. *Drug Saf.* **27**, 591–602. (2004).
53. Senger, C., Seidling, H. M., Quinzler, R., Leser, U. & Haefeli, W. E. Design and evaluation of an ontology-based drug application database. *Methods Inf Med.* **50**, 273–84 (2011).
54. Bright, T. J., Yoko Furuya, E., Kuperman, G. J., Cimino, J. J. & Bakken, S. Development and evaluation of an ontology for guiding appropriate antibiotic prescribing. *J Biomed Inf.* **45**, 120–8 (2012).
55. Arikuma, T. *et al.* Drug interaction prediction using ontology-driven hypothetical assertion framework for pathway generation followed by numerical simulation. *BMC bioinformatics* **9 Suppl 6**, S11 (2008).
56. WHO Adverse Reaction Terminology. at
<<http://www.umc-products.com/DynPage.aspx?id=73589&mn1=1107&mn2=1664>>
(accessed 13 Mar 2015).
57. Brown EG. Effects of coding dictionary on signal generation : a consideration of use of MedDRA compared with WHO-ART. *Drug Saf.* **25**, 445–52 (2002).

58. Yamagata, Y., Kozaki, K., Imai, T., Ohe, K. & Mizoguchi, R. An ontological modeling approach for abnormal states and its application in the medical domain. *J. Biomed. Semantics* **5**, 23 (2014).
59. 田中千賀子, 加藤隆一. NEW 薬理学 改訂第 6 版. 南江堂 234 (2011).
60. 福田康一郎. 標準生理学 第 8 版. 医学書院 724–735 (2014).
61. Chen, B. *et al.* Chem2Bio2RDF: a semantic framework for linking and data mining chemogenomic and systems chemical biology data. *BMC bioinformatics* **11**, 255 (2010).
62. ChEMBL. at < <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> >>(accessed 13 Mar 2015).
63. ChEBI. at <<http://www.ebi.ac.uk/chebi/>>(accessed 13 Mar 2015).
64. Degtyarenko, K. *et al.* ChEBI: a database and ontology for chemical entities of biological interest. *Nucleic Acids Res.* **36**, D344–50 (2008).
65. Lounkine, E. *et al.* Large-scale prediction and testing of drug activity on side-effect targets. *Nature* **486**, 361–67 (2012).
66. Liu, Z. *et al.* In silico drug repositioning: what we need to know. *Drug Discov. Today* **18**, 110–5 (2013).

67. Jung, K. *et al.* Automated detection of off-label drug use. *PLoS One* **9**, e89324 (2014).
68. Yildirim, M. A., Goh, K.-I., Cusick, M. E., Barabási, A.-L. & Vidal, M. Drug-target network. *Nat. Biotechnol.* **25**, 1119–26 (2007).
69. Bousquet, C., Sadou, E., Souvignet, J., Jaulent, M.-C. & Declerck, G. Formalizing MedDRA to support semantic reasoning on adverse drug reaction terms. *J. Biomed. Inform.* **49**, 282–91 (2014).
70. Nadkarni, P. M. & Darer, J. D. Determining correspondences between high-frequency MedDRA concepts and SNOMED: a case study. *BMC medical informatics and decision making* **10**, 66 (2010).
71. Hisaka, A., Ohno, Y., Yamamoto, T. & Suzuki, H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol. Ther.* **125**, 230–48 (2010).
72. Avillach, P. *et al.* Harmonization process for the identification of medical events in eight European healthcare databases: the experience from the EU-ADR project. *J Am Med Inf. Assoc.* **20**, 184–92 (2013).

73. Xu, R. & Wang, Q. Automatic signal extraction, prioritizing and filtering approaches in detecting post-marketing cardiovascular events associated with targeted cancer drugs from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *J. Biomed. Inform.* **47**, 171–7 (2014).
74. Liu, M. *et al.* Comparative analysis of pharmacovigilance methods in the detection of adverse drug reactions using electronic medical records. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* **20**, 420–6 (2013).

図表

- 図 1: 薬効薬理オントロジーの生成及び作成する有害事象の被疑薬導出システム
全体イメージ
- 図 2: 薬効薬理オントロジーの記述フレームワークの作成
- 図 3: 薬効薬理オントロジーの記述フレームワークの模式図
- 図 4: 薬効薬理オントロジーのインスタンスデータ例
- 図 5: 作成した因果連鎖マップの一部
- 図 6: 追加実験:作成した因果連鎖マップの一部
- 図 7: 薬効薬理オントロジーの概念ツリーの一部
- 図 8: 解剖・機能オントロジーの概念ツリーの一部
- 図 9: 解剖・機能オントロジーのフレームワークの一部
- 図 10: 解剖・機能オントロジーのインスタンスデータ例
- 図 11: 生理学的状態連鎖の自動補完の全体の流れ 《膀胱平滑筋弛緩状態》での例
- 図 12: Step1) スタート状態に関する詳細情報の薬効薬理オントロジーからの取得
～スタート状態 《膀胱平滑筋弛緩状態》での例～
- 図 13: Step2) 解剖・機能オントロジーからの構造物及びその性質の取得
作用対象構造物及びその性質、対象構造物及び内容物の取得
～作用対象構造物 《膀胱》での例～
- 図 14: Step2) 解剖・機能オントロジーからの構造物及びその性質の取得
～接続先構造物およびその性質の取得～
- 図 15: Step2) 解剖・機能オントロジーからの構造物及びその性質の取得
～次の接続先構造物の取得～
- 図 16: Step3) 3 つの生成ルールによる因果連鎖テンプレートの生成

図 17: 外部の定義 [対象構造物]が膀胱収縮の場合の例(断面イメージ)

図 18: 生理学的状態連鎖の自動生成システム フローチャート

図 19: 薬効薬理オントロジーを用いた有害事象の被疑薬導出システム 試作版 画面

図 20: 有害事象被疑薬導出システム フローチャート

図 21: 有害事象被疑薬導出システムで生理学的状態連鎖を除外または変更した際に出力される有害事象から被疑薬までのパスの連鎖マップ

表 1: 排尿障害に関わる可能性のある薬物標的

表 2: 薬効薬理オントロジー 薬理作用のインスタンスデータ(抜粋)

表 3: 薬効薬理オントロジー 標的過程への作用のインスタンスデータ

表 4: 薬効薬理オントロジー 分子レベルの情報伝達過程のインスタンスデータ

表 5: 生理学的状態のインスタンスデータ

表 6: 自動生成した生理学的状態連鎖

表 7: 解剖・機能オントロジーで記述している人体汎用構造物の中で本研究において利用
する構造物の種類

表 8: ルール A 作用対象構造物への作用のクラス概念生成ルール

表 9: ルール B 対象構造物の生理学的状態のクラス概念生成ルール

表 10: ルール C 接続先構造物の生理学的状態のクラス概念生成ルール

表 11: 解剖・機能オントロジーより取得した解剖構造学的性質

表 12: 解剖・機能オントロジーより取得した接続先構造物情報

表 13: 臨床用語対応リスト

表 14: 生理学的状態連鎖の自動生成の Step4 における生理学的状態連鎖の統合操作前の
生理学的状態連鎖

表 15: 有害事象被疑薬導出システムで生理学的状態連鎖を除外または変更した際に出力
される有害事象から被疑薬までのパス数

表 16: 添付文書情報及び JADER に記載のある薬剤と試作システムから導出した被疑薬と
の比較(追加実験の結果を含む)

表 17: 追加実験で追加した生理学的状態連鎖

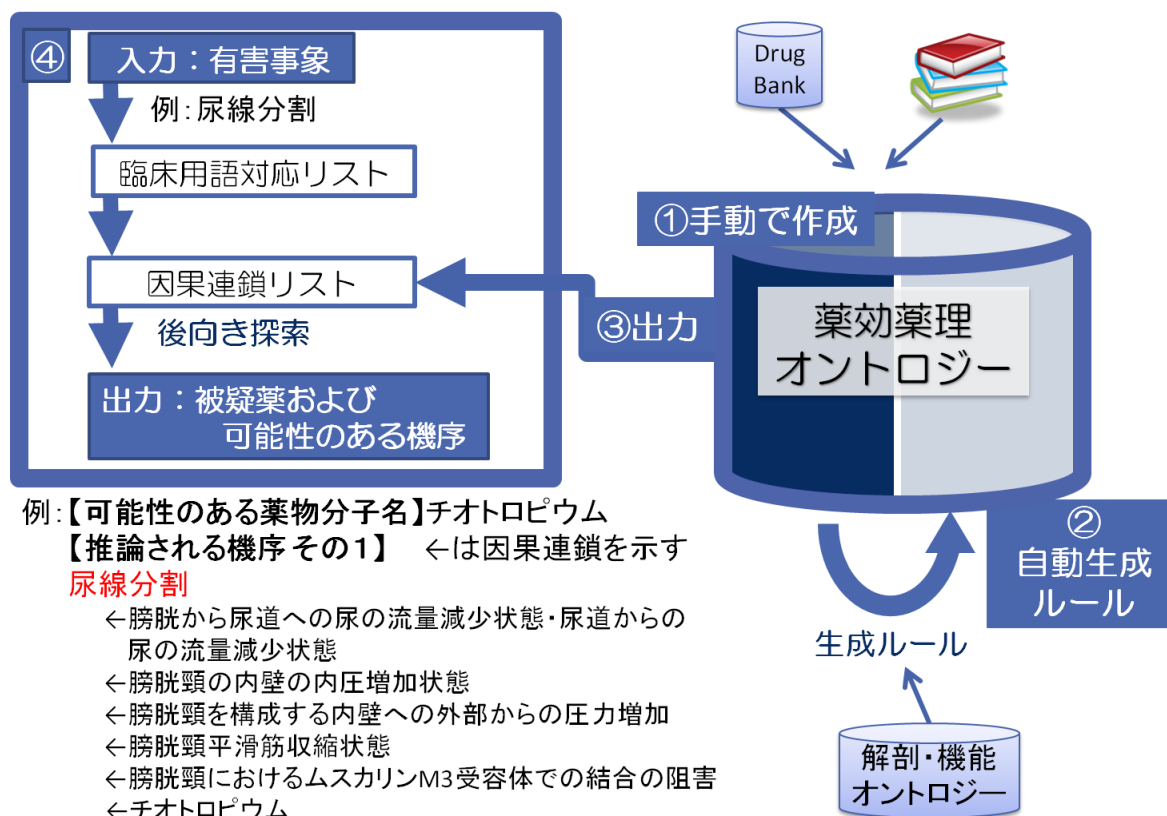


図1： 薬効薬理オントロジーの生成及び作成する有害事象の被疑薬導出システム全体イメージ

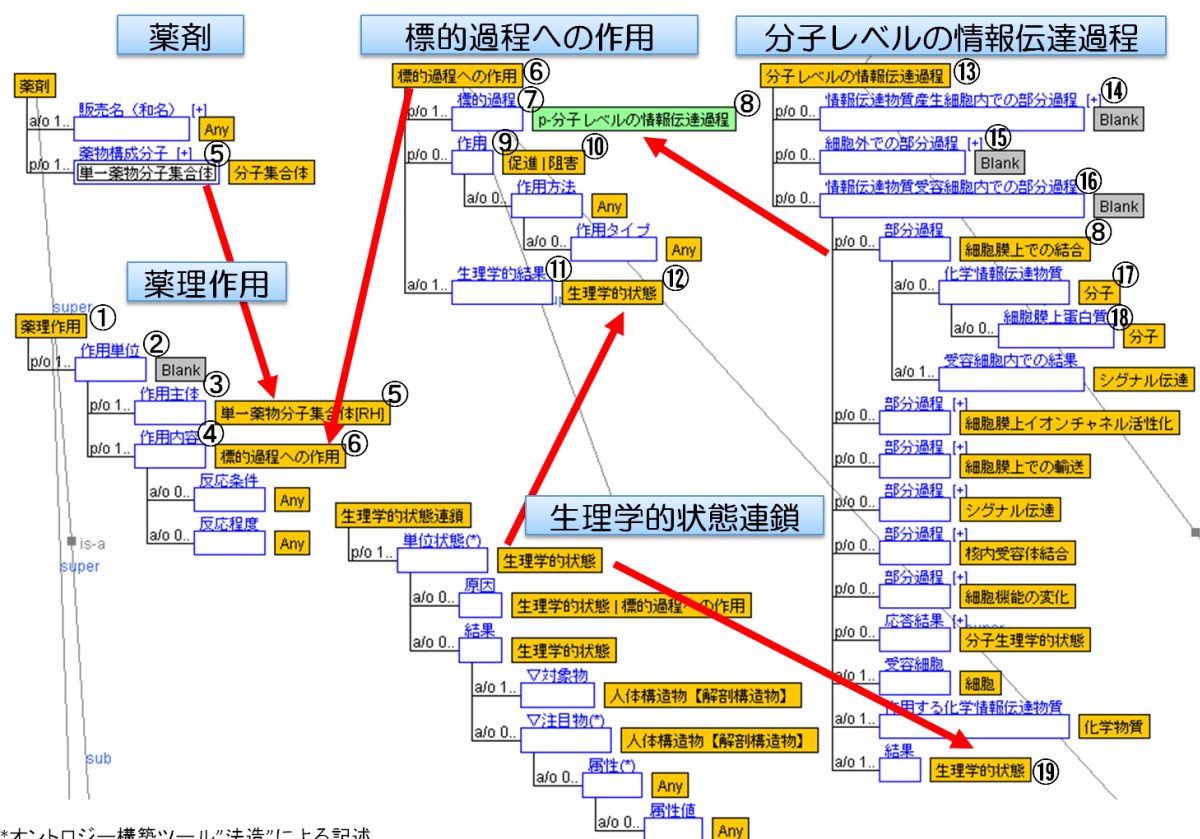


図 2: 薬効薬理オントロジーの記述フレームワークの作成

- ・オントロジー構築ツール法造による記述。
- ・水色の四角囲いは、薬効薬理オントロジーでの基本となる概念を示し文中では『』で表す。
- ・オレンジ色及び緑色の四角囲いは、概念を示す(緑色は、他の概念の一部分の概念をクラス制約としている。)
- ・p/o は概念の全体部分(part-of)関係、a/o は概念に付属する属性情報(attribute-of)関係を示す。
- ・青文字は、ある制約のもとでの概念の役割を表すロール概念を示し文中では【】で表す。
- ・青文字の右下隣のオレンジ色及び緑色の四角囲いの概念はその制約を示すクラス制約を示し、文中では「」で表す。
- ・青文字の下に四角囲いはロールホルダー[RH]を示し、ある制約のもとでのある役割を担った概念を示す。
- ・p/o または a/o の隣の 0..及び 1..は、個数制約を示し、それぞれクラス制約が具体化された時にその数が 0 個以上、1 個以上であることを示す。
- ・赤矢印はクラス制約の元となる概念とのリンクを示す。
- ・例えば、基本概念『薬理作用』(図中①)は、ひとつ以上(1..)のロール概念【作用単位】(図中②)からなる。この【作用単位】を構成する【作用主体】(図中③)は、そのクラス制約が『薬剤』の part-of 関係であるロールホルダー「単一薬物分子集合体[RH]」(図中⑤)である。なお、本研究では薬力学的知識を対象とし、薬物動態学的知識は記述していない。

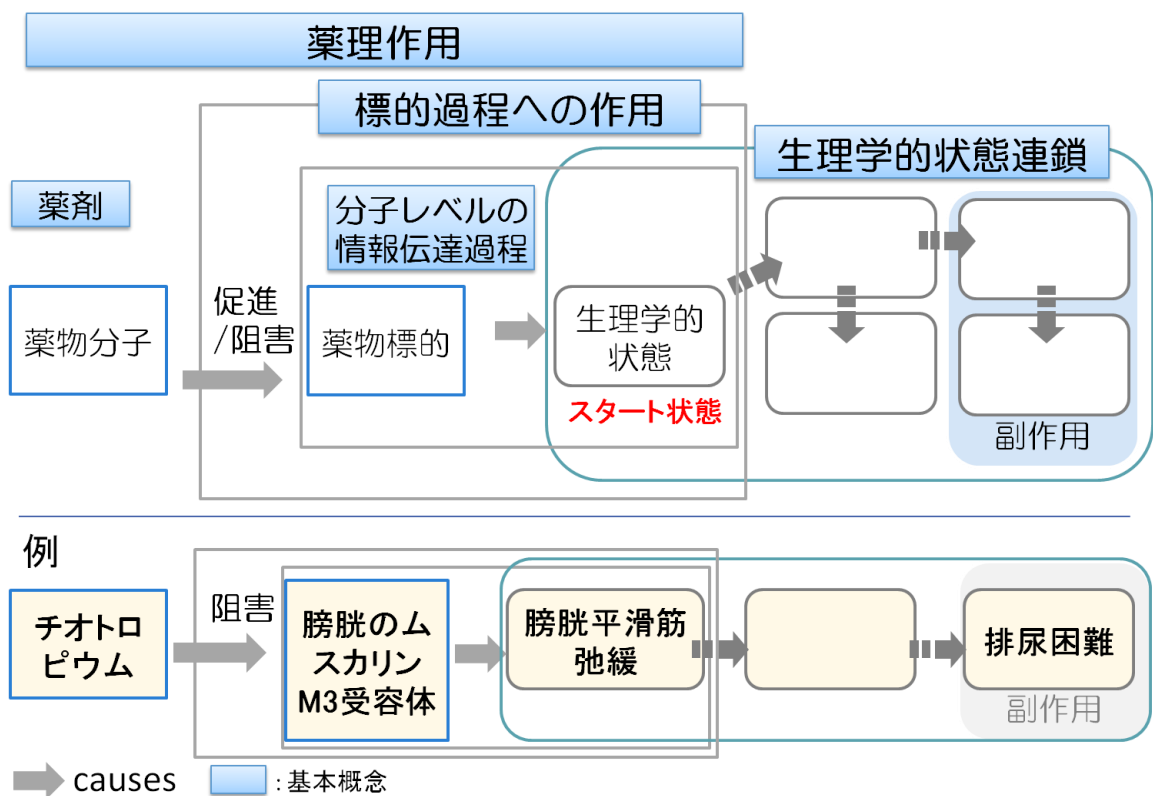
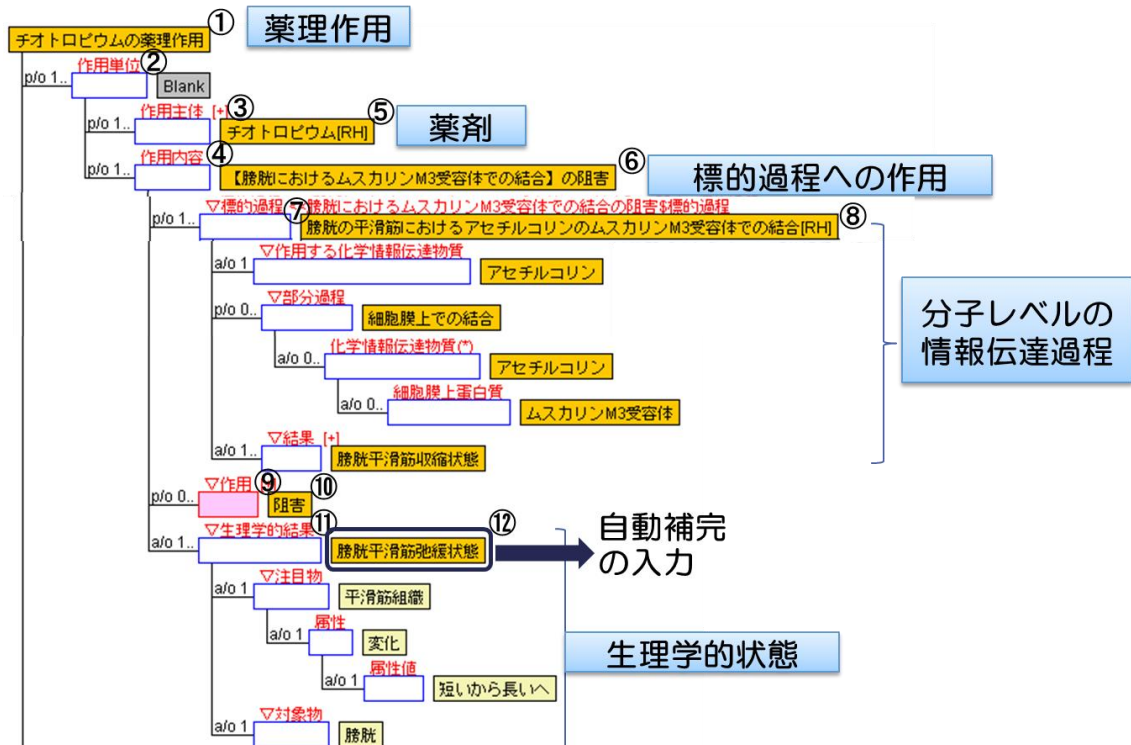


図 3: 薬効薬理オントロジーの記述フレームワークの模式図



* 継承スロットを抜粋表示

図 4: 薬効薬理オントロジーのインスタンスデータ例

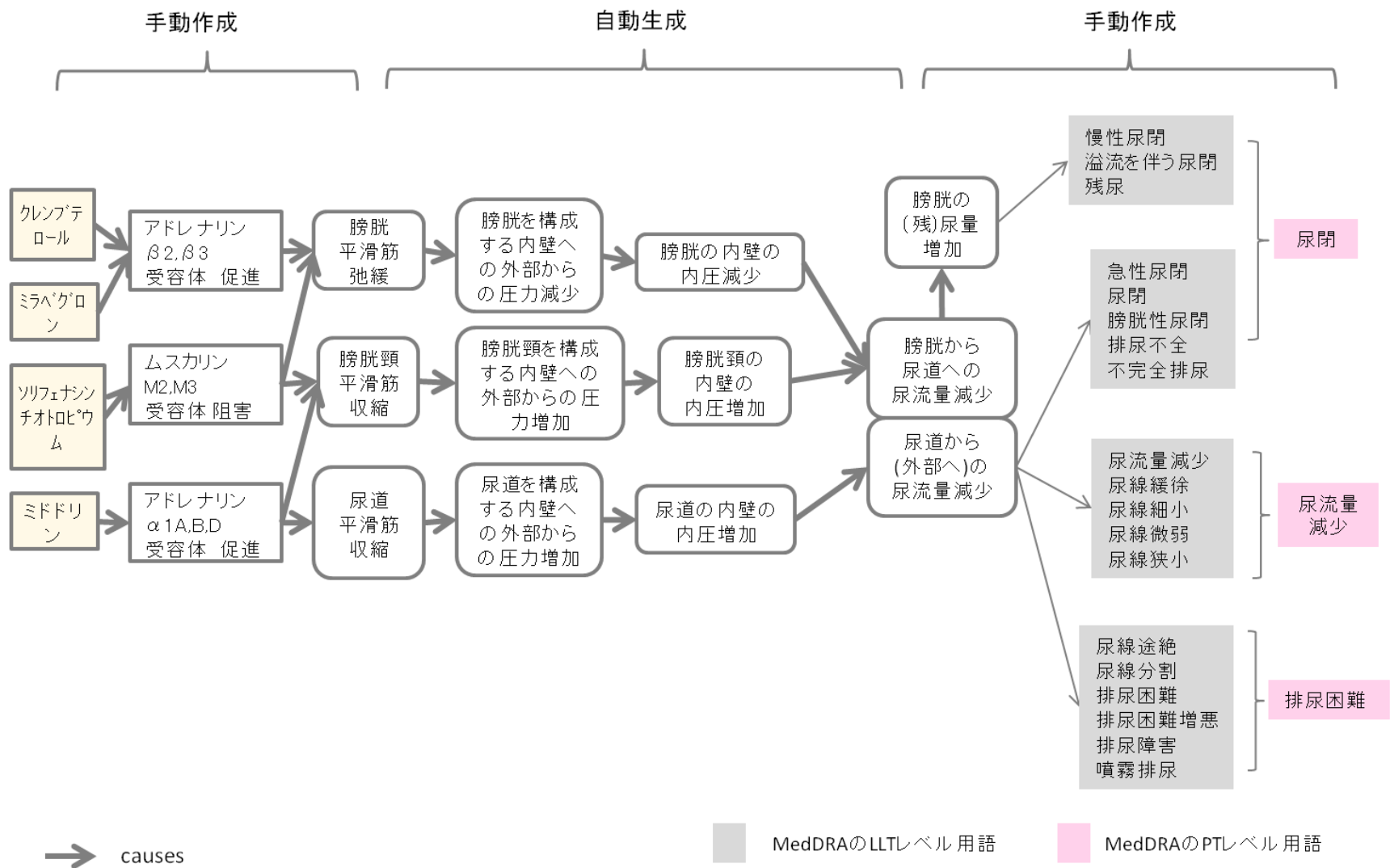


図 5: 作成した因果連鎖マップの一部

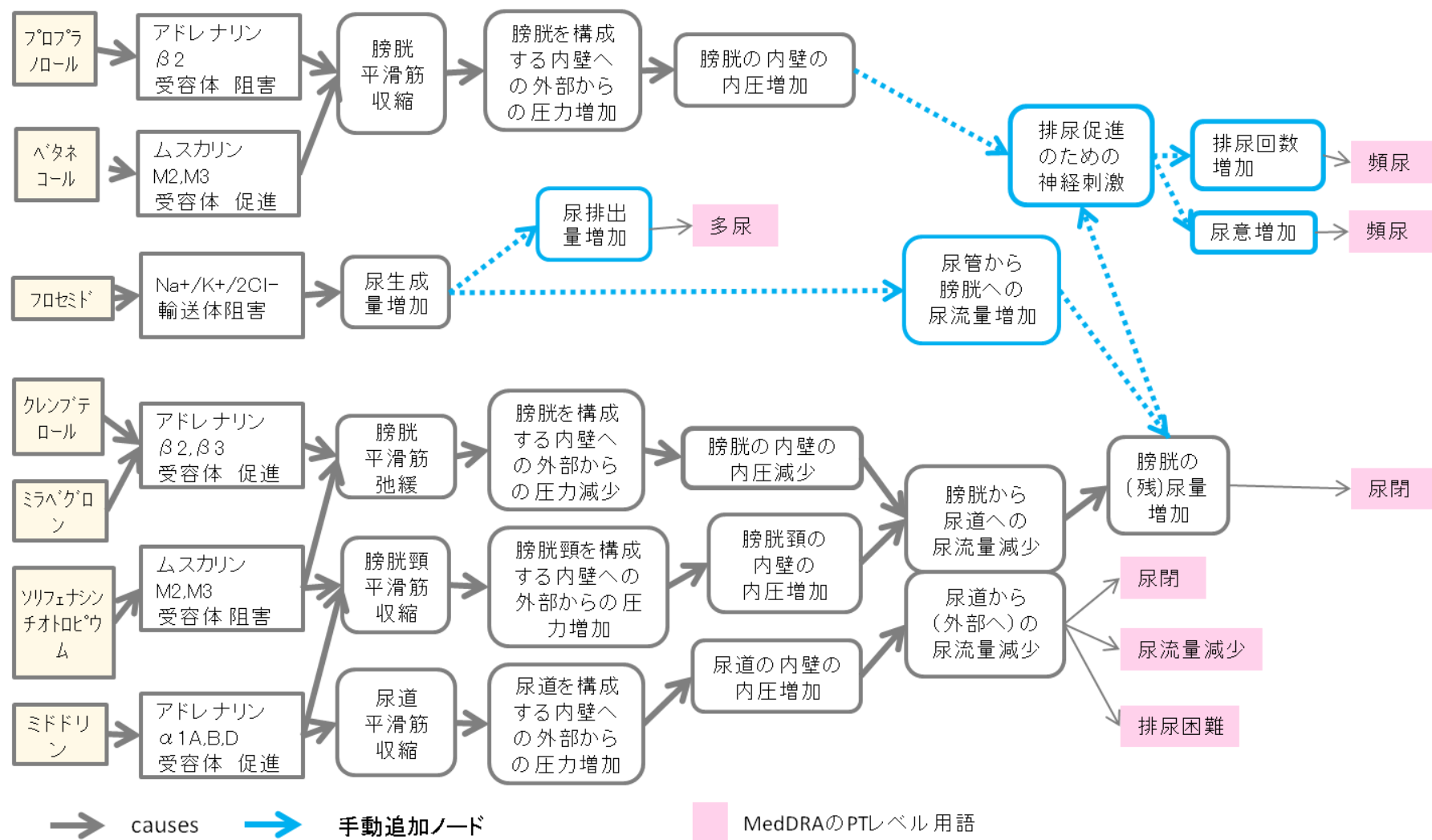


図 6: 追加実験:作成した因果連鎖マップの一部

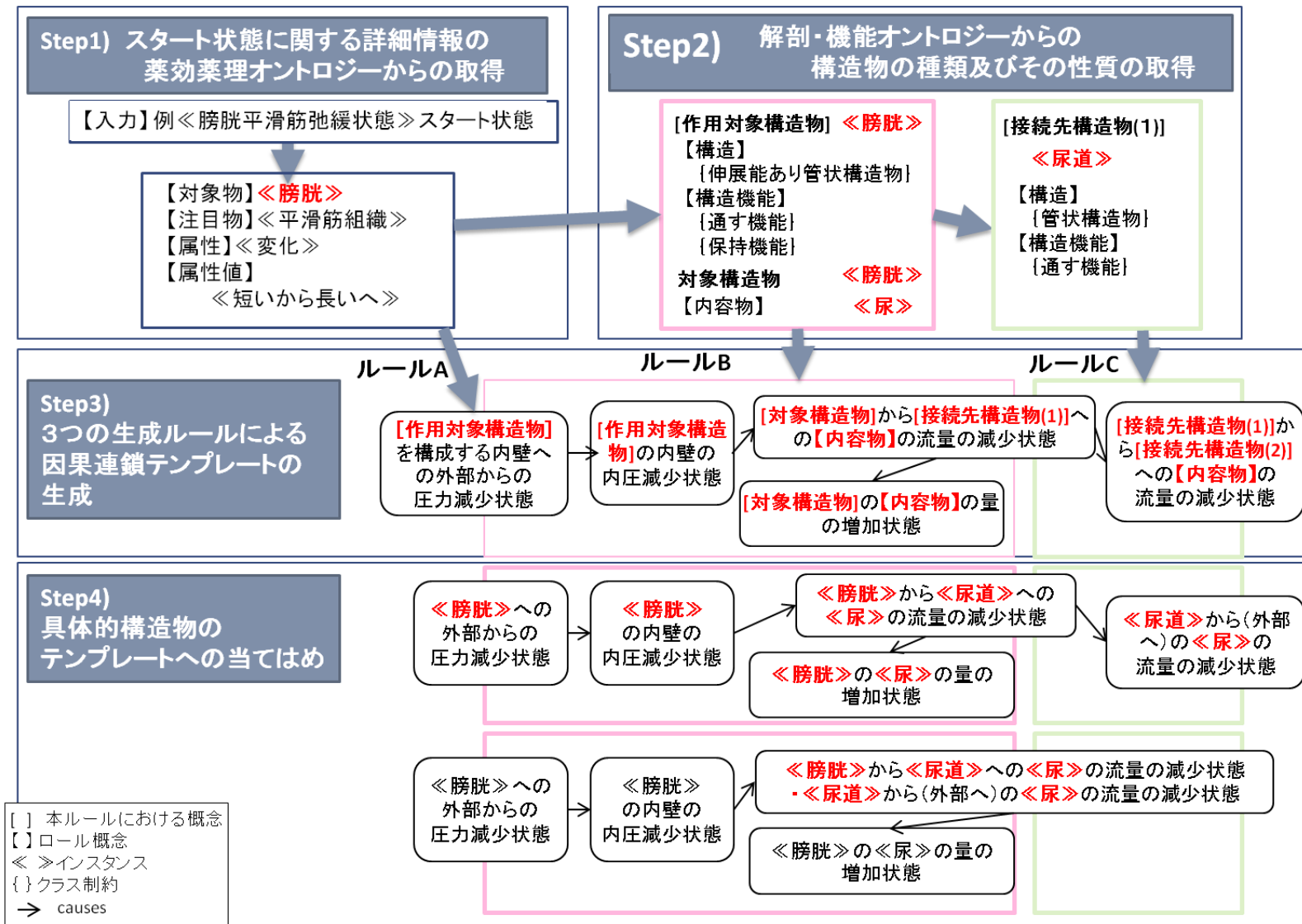
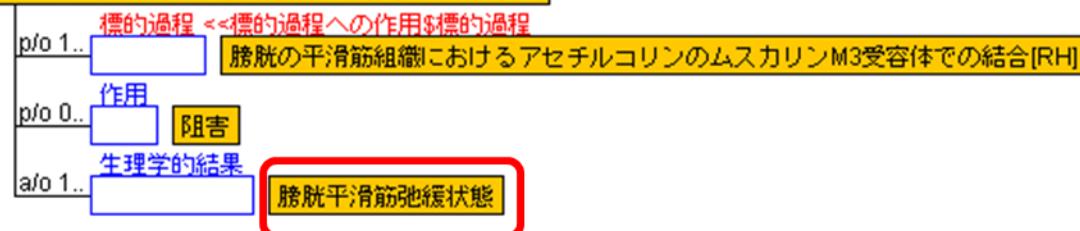


図 11: 生理学的状態連鎖の自動補完の全体の流れ 《膀胱平滑筋弛緩状態》での例

薬効薬理オントロジー

膀胱におけるムスカリンM3受容体での結合の阻害



[標的過程への作用]の全インスタンスデータの
【生理学的結果】のクラス制約を自動補完における入力とする。

薬効薬理オントロジー



[作用対象構造物への作用]として

【注目物】《平滑筋組織》
【属性】《変化》
【属性値】
《短いから長いへ》

[作用対象構造物]として

【対象物】《膀胱》

[] 本ルールにおける概念
【 】 ロール概念
《 》 インスタンス

図 12: Step1) スタート状態に関する詳細情報の薬効薬理オントロジーからの取得 ～スタート状態 《膀胱平滑筋弛緩状態》での例～

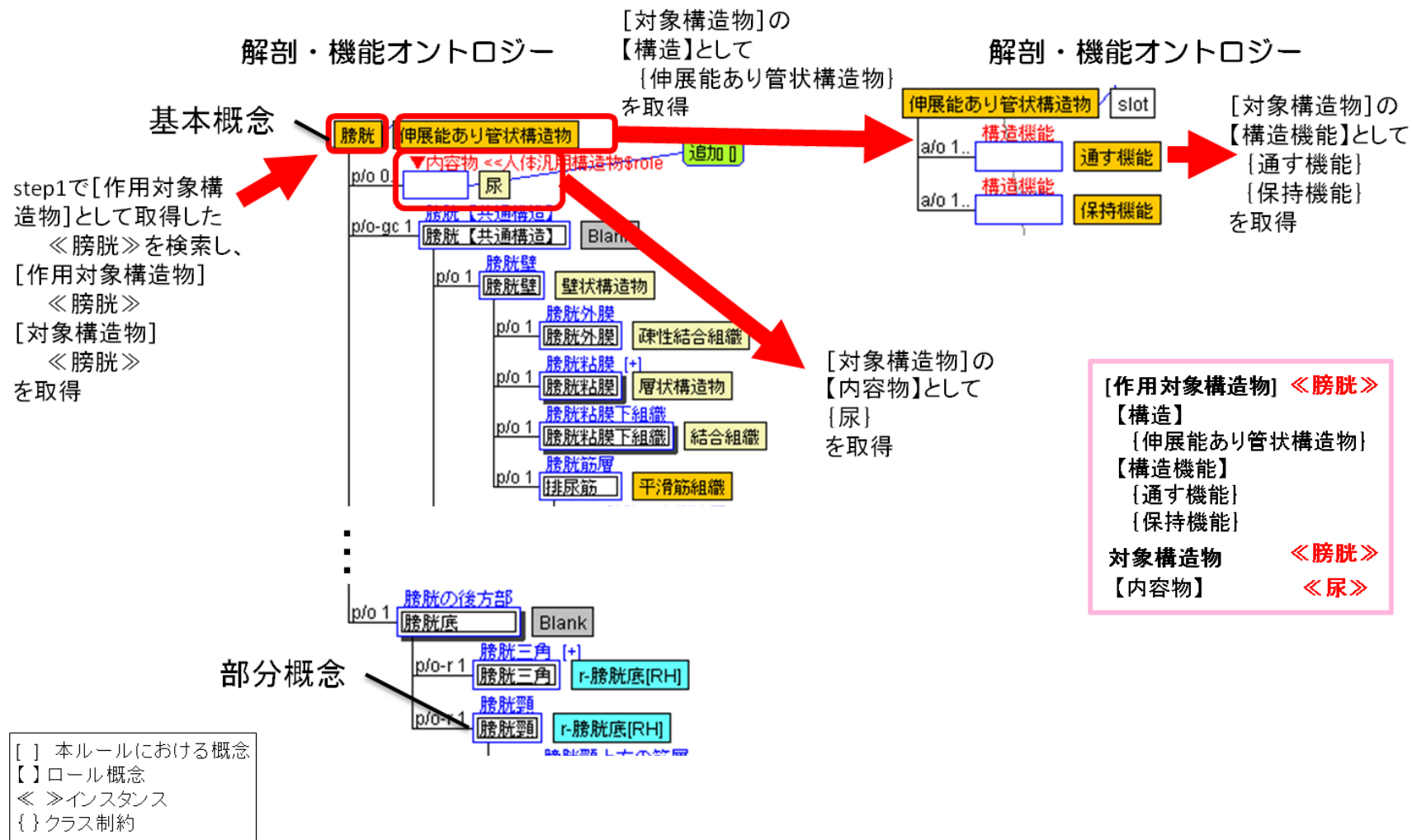


図 13: Step2) 解剖・機能オントロジーからの構造物及びその性質の取得

作用対象構造物及びその性質、対象構造物及び内容物の取得 ～作用対象構造物 <<膀胱>>での例～

解剖・機能オントロジー

[対象構造物]

《膀胱》の【接続ポート】の
《入出力属性》を辿る

解剖・機能オントロジー

膀胱 伸展能あり管状構造物

p/o 0... 内容物 尿

p/o 膀胱の後方部
膀胱底 Blank

p/o-r 1 膀胱三角 (+)
膀胱三角 膀胱【管状構造物部分】[RH]

p/o-r 1 膀胱頸
膀胱頸 膀胱【門状構造物部分】[RH]

p/o 1 膀胱頸上方の筋層
排尿筋の非重層部 排尿筋[RH]

p/o-r 1 【具体】接続部分
r-膀胱頸[RH]

p/o 1 【具体】接続ポート
膀胱頸-尿道の内尿道口への接続ポート 管-孔接続ポート

a/o 1 【具体】接続先
尿道の内尿道口-膀胱頸への接続ポート[RH]

a/o 1 入出力属性
出性

[] 本ルールにおける概念
【 】ロール概念
《 》インスタンス
{ } クラス制約

[接続先構造物]
《尿道》
を取得

基本概念

部分概念

管状構造物 slot

a/o 1... 構造機能
中空を通す機能 通す機能

尿道の構造 [p]
尿道の構造

p/o 1 尿道の内尿道口
尿道の内尿道口 孔構造物

p/o-r 1 【具体】接続部分
r-尿道の内尿道口[RH]

p/o 1 【具体】接続ポート
尿道の内尿道口-膀胱頸への接続ポート 管-孔接続ポート

a/o 1 【具体】接続先
膀胱頸-尿道の内尿道口への接続ポート[RH]

a/o 1 入出力属性
入性

p/o-r 1 【具体】接続部分 (+)
r-尿道の内尿道口[RH]

[接続先構造物]の
【構造機能】として
【通す機能】
を取得

[接続先構造物]の
【構造物】として
《尿道》
【構造】として
【管状構造物】
を取得

[接続先構造物(1)]
《尿道》
【構造】
【管状構造物】
【構造機能】
【通す機能】

図 14: Step2) 解剖・機能オントロジーからの構造物及びその性質の取得 ～接続先構造物およびその性質の取得～

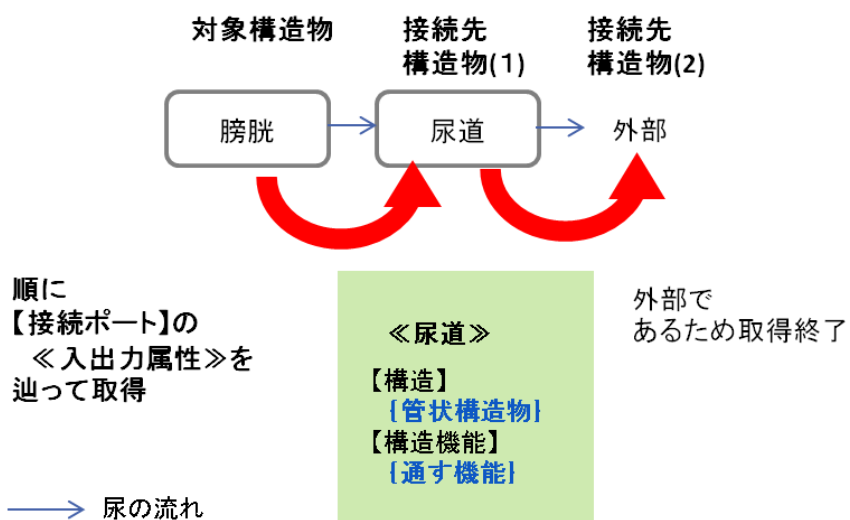


図 15: Step2) 解剖・機能オントロジーからの構造物及びその性質の取得
～次の接続先構造物の取得～

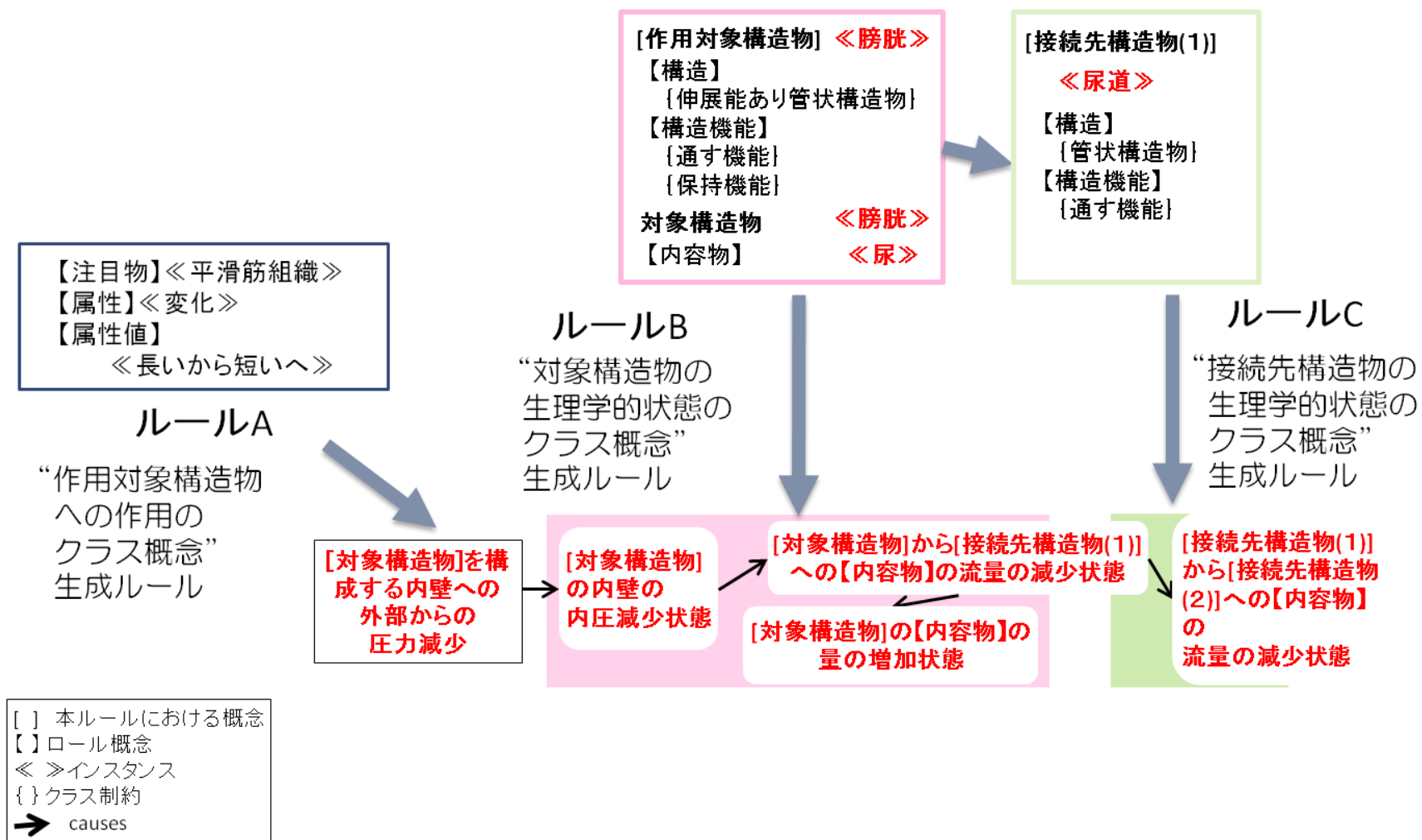


図 16: Step3) 3 つの生成ルールによる因果連鎖テンプレートの生成

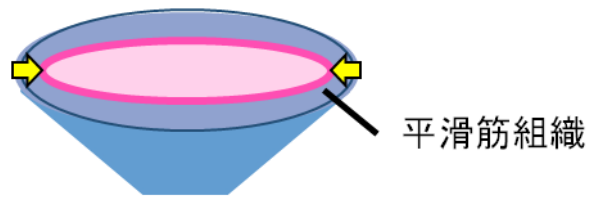


図 17: 外部の定義 [対象構造物]が膀胱収縮の場合の例(断面イメージ)

内壁(ピンク色)の部分より中を内部であると定義する。

従って、この例では平滑筋組織は対象構造物である膀胱の構成物であるが、外部と定義され、平滑筋組織が長いから短いに変化した、つまりは、平滑筋収縮は、のクラス制約は“[対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力増加”とする。

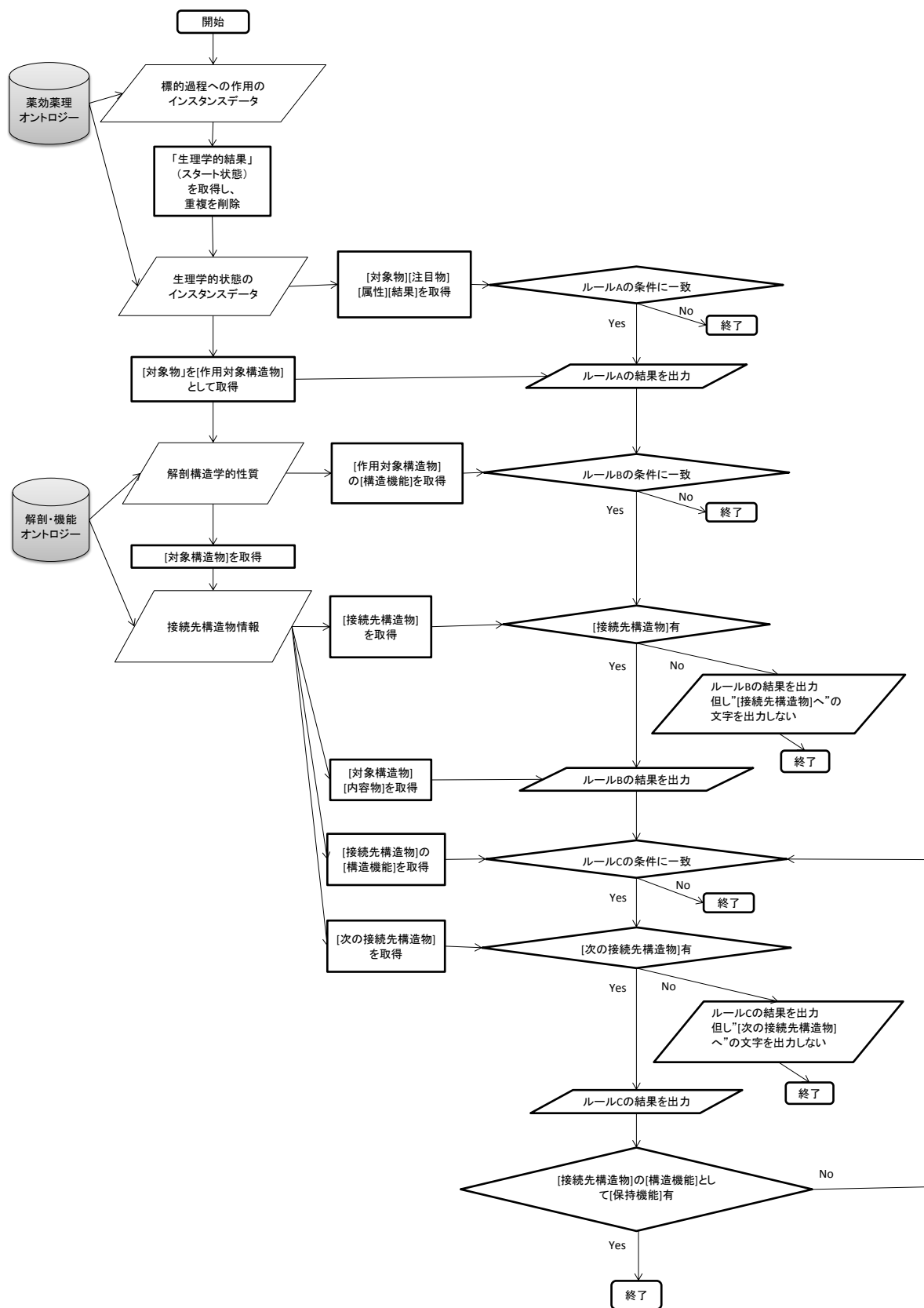


図18-1 生理学的状態連鎖の自動生成システム フローチャート

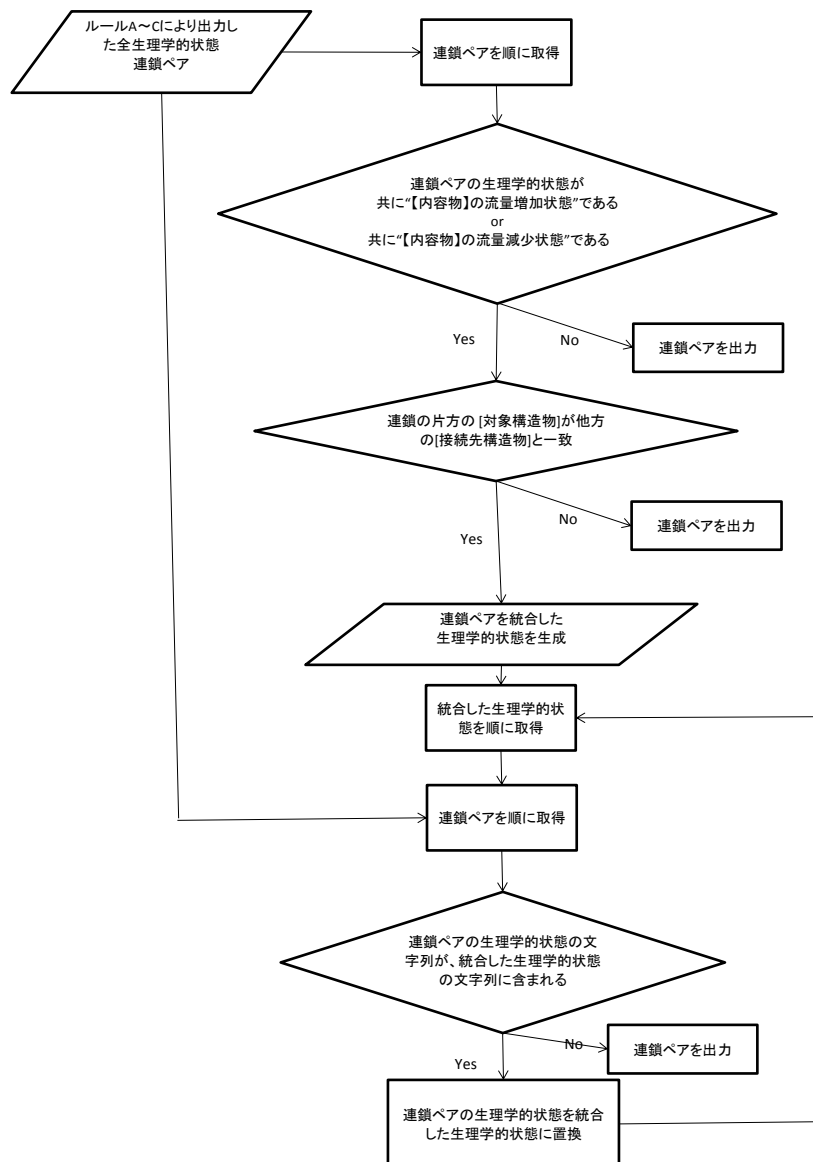


図18-2 生理学的状態連鎖の自動生成システム フローチャート(つづき)

有害事象 被疑薬導出システム

1. 有害事象を選択してください (MedDRA PTLレベル用語)

排尿困難 ▼

2. 詳細を選択してください (MedDRA LLTレベル用語)

尿線分割 ▼

検索

選択した有害事象の詳細： **尿線分割**

推論される機序	可能性のある薬物分子名 (被疑薬)
尿線分割 ←膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態 ←尿道の内壁の内圧増加状態 ←尿道を構成する内壁への外部からの圧力増加 ←尿道平滑筋収縮状態 ←尿道におけるアドレナリンα1A受容体での結合の促進	アドレナリン アブラクロニジン エルゴメリン オキシメタズリン ジピベフリン ナファズリン ニセルゴリン ノルアドレナリン プロモクリプチン ベルゴリド ミドドリル
尿線分割 ←膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態 ←尿道の内壁の内圧増加状態 ←尿道を構成する内壁への外部からの圧力増加 ←尿道平滑筋収縮状態 ←尿道におけるアドレナリンα1B受容体での結合の促進	アドレナリン ノルアドレナリン プロモクリプチン ベルゴリド ミドドリル
尿線分割 ←膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態	プロモクリプチン ベルゴリド

図 19: 薬効薬理オントロジーを用いた有害事象の被疑薬導出システム 試作版 画面

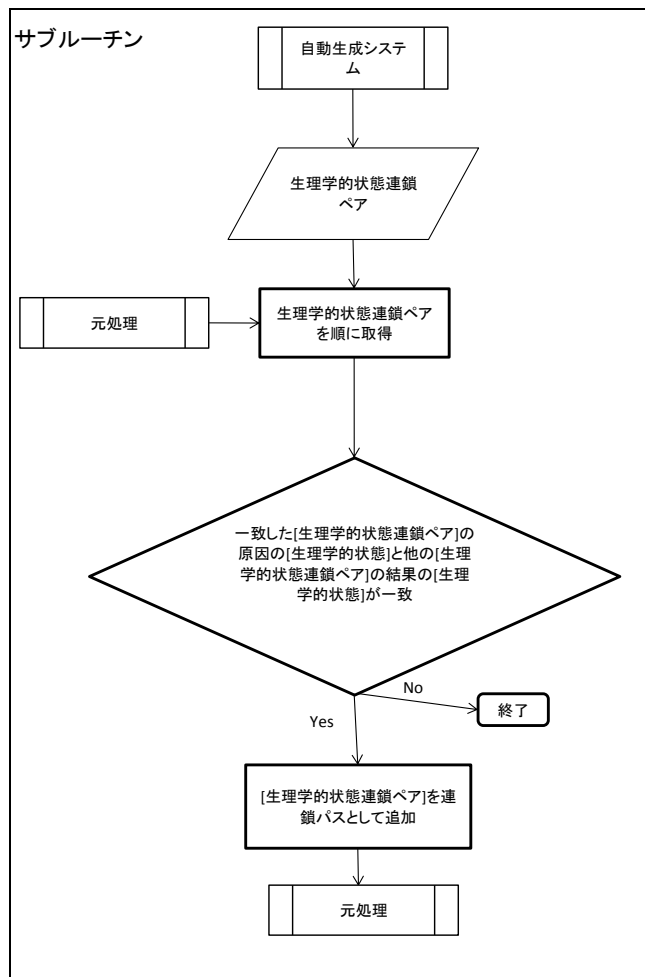
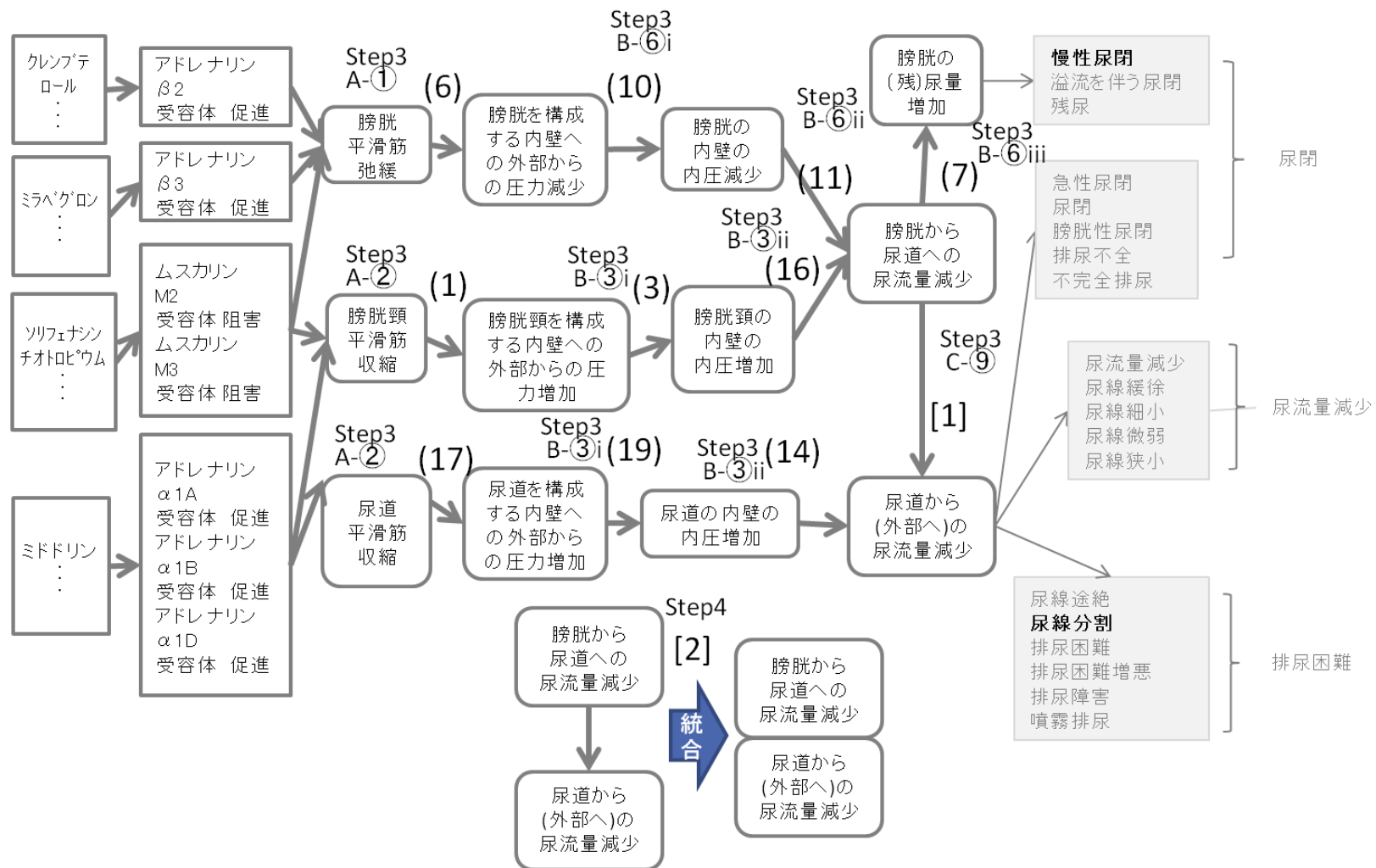


図20-2 有害事象被疑薬導出システム フローチャート(つづき)



→ causes (): 自動生成した生理学的状態連鎖の一覧である表6における番号

図 21: 有害事象被疑薬導出システムで生理学的状態連鎖を除外または変更した際に出力される

有害事象から被疑薬までのパスの連鎖マップ

No	薬物標的
1	アドレナリン α 1A 受容体
2	アドレナリン α 1B 受容体
3	アドレナリン α 1D 受容体
4	アドレナリン α 2A 受容体
5	アドレナリン α 2B受容体
6	アドレナリン α 2C 受容体
7	アドレナリン β 1 受容体
8	アドレナリン β 2 受容体
9	アドレナリン β 3 受容体
10	ムスカリン M1 受容体
11	ムスカリン M2 受容体
12	ムスカリン M3 受容体
13	ムスカリン M4 受容体
14	ムスカリン M5 受容体
15	バソプレシン V2 受容体
16	鉍質コルチコイド受容体
17	アミロライド感受性ナトリウムチャネル 1 α
18	アミロライド感受性ナトリウムチャネル 1 β
19	アミロライド感受性ナトリウムチャネル 1 γ
20	SLC 輸送体 12A1
21	SLC 輸送体 12A2
22	SLC 輸送体 12A3

表 1: 排尿障害に関わる可能性のある薬物標的

No	①□ 薬理作用のインスタンスデータ		
	②作用単位		
	③作用主体	④作用内容	
	⑤単一薬物分子集合体	⑥標的過程への作用	
1	アドレナリンの薬理作用	アドレナリン	膀胱におけるアドレナリン $\beta 2$ 受容体での結合の促進
2			膀胱頸におけるアドレナリン $\alpha 1A$ 受容体での結合の促進
3			膀胱頸におけるアドレナリン $\alpha 1B$ 受容体での結合の促進
4			膀胱頸におけるアドレナリン $\alpha 1D$ 受容体での結合の阻害
5			尿道におけるアドレナリン $\alpha 1A$ 受容体での結合の促進
6			尿道におけるアドレナリン $\alpha 1B$ 受容体での結合の促進
7			尿道におけるアドレナリン $\alpha 1D$ 受容体での結合の阻害
8	アトロピンの薬理作用	アトロピン	膀胱におけるムスカリン M2 受容体での結合の阻害
9			膀胱におけるムスカリン M3 受容体での結合の阻害
10			膀胱頸におけるムスカリン M2 受容体での結合の阻害
11			膀胱頸におけるムスカリン M3 受容体での結合の阻害
・以下 標的過程への作用の種類が異なるデータの一部を抜粋して表示			
50	エプレレノンの薬理作用	エプレレノン	腎臓における鉱質コルチコイド受容体での結合の阻害
164	トリアムテレンの薬理作用	トリアムテレン	腎臓におけるアミロライド感受性ナトリウムチャネル 1α の阻害
182	トルバプタンの薬理作用	トルバプタン	腎臓におけるバソプレシン V2 受容体の阻害
227	ヒドロクロロチアジドの薬理作用	ヒドロクロロチアジド	腎臓における SLC 輸送体 12A3 での輸送の阻害

表 2: 薬効薬理オントロジー 薬理作用のインスタンスデータ(抜粋)

*○付番号は、図4の記述と対応する

No	⑥標的過程への作用のインスタンスデータ			
		⑦標的過程	⑨作用	⑪生理学的結果
		⑧分子レベルの情報 伝達過程の部分過程	⑩促進/ 阻害	⑫生理学的状態 (スタート状態)
1	腎臓における SLC 輸送体 12A1 での輸送の促進	腎臓の尿生成におけ る Na-K-Cl イオンの SLC 輸送体 12A1 で の輸送	促進	尿生成量減少状態
2	腎臓における SLC 輸送体 12A1 での輸送の阻害		阻害	尿生成量増加状態
3	腎臓における SLC 輸送体 12A2 での輸送の促進	腎臓の尿生成におけ る Na-K-Cl イオンの SLC 輸送体 12A2 で の輸送	促進	尿生成量減少状態
4	腎臓における SLC 輸送体 12A2 での輸送の阻害		阻害	尿生成量増加状態
5	腎臓における SLC 輸送体 12A3 での輸送の促進	腎臓の尿生成におけ る Na-K-Cl イオンの SLC 輸送体 12A3 で の輸送	促進	尿生成量減少状態
6	腎臓における SLC 輸送体 12A3 での輸送の阻害		阻害	尿生成量増加状態
7	腎臓におけるアミロライド 感受性ナトリウムチャネル 1 α の促進	腎臓の尿生成におけ る Na イオンのアミロラ イド感受性ナトリウム チャネル 1 α のチャネ ル活性化	促進	尿生成量減少状態
8	腎臓におけるアミロライド 感受性ナトリウムチャネル 1 α の阻害		阻害	尿生成量増加状態
9	腎臓におけるアミロライド 感受性ナトリウムチャネル 1 β の促進	腎臓の尿生成におけ る Na イオンのアミロラ イド感受性ナトリウム チャネル 1 β のチャネ ル活性化	促進	尿生成量減少状態
10	腎臓におけるアミロライド 感受性ナトリウムチャネル 1 β の阻害		阻害	尿生成量増加状態
11	腎臓におけるアミロライド 感受性ナトリウムチャネル 1 γ の促進	腎臓の尿生成におけ る Na イオンのアミロラ イド感受性ナトリウム チャネル 1 γ のチャネ ル活性化	促進	尿生成量減少状態
12	腎臓におけるアミロライド 感受性ナトリウムチャネル 1 γ の阻害		阻害	尿生成量増加状態

表 3-1: 薬効薬理オントロジー 標的過程への作用のインスタンスデータ

*○付番号は、図4の記述と対応する

No	⑥標的過程への作用のインスタンスデータ			
		⑦標的過程	⑨作用	⑪生理学的結果
		⑧分子レベルの情報伝達過程の部分過程	⑩促進/阻害	⑫生理学的状態(スタート状態)
13	腎臓におけるバソプレシン V2 受容体での結合の促進	腎臓の尿生成におけるバソプレシンのバソプレシン V2 受容体での結合	促進	尿生成量減少状態
14	腎臓におけるバソプレシン V2 受容体での結合の阻害		阻害	尿生成量増加状態
15	腎臓における鉱質コルチコイド受容体での結合の促進	腎臓の尿生成におけるアルドステロンの鉱質コルチコイド受容体での結合	促進	尿生成量減少状態
16	腎臓における鉱質コルチコイド受容体での結合の阻害		阻害	尿生成量増加状態
17	膀胱におけるアドレナリン β 2 受容体での結合の促進	膀胱の平滑筋組織におけるノルアドレナリンのアドレナリン β 2 受容体での結合	促進	膀胱平滑筋弛緩状態
18	膀胱におけるアドレナリン β 2 受容体での結合の阻害		阻害	膀胱平滑筋収縮状態
19	膀胱におけるアドレナリン β 3 受容体での結合の促進	膀胱の平滑筋組織におけるノルアドレナリンのアドレナリン β 3 受容体での結合	促進	膀胱平滑筋弛緩状態
20	膀胱におけるアドレナリン β 3 受容体での結合の阻害		阻害	膀胱平滑筋収縮状態

表 3-2: 薬効薬理オントロジー 標的過程への作用のインスタンスデータ(つづき)

*○付番号は、図4の記述と対応する

No	⑥標的過程への作用のインスタンスデータ			
		⑦標的過程	⑨作用	⑪生理学的結果
		⑧分子レベルの情報伝達過程の部分過程	⑩促進/阻害	⑫生理学的状態(スタート状態)
21	膀胱におけるムスカリン M2 受容体での結合の促進	膀胱の平滑筋組織におけるアセチルコリンのムスカリン M2 受容体での結合	促進	膀胱平滑筋収縮状態
22	膀胱におけるムスカリン M2 受容体での結合の阻害		阻害	膀胱平滑筋弛緩状態
23	膀胱におけるムスカリン M3 受容体での結合の促進	膀胱の平滑筋組織におけるアセチルコリンのムスカリン M3 受容体での結合	促進	膀胱平滑筋収縮状態
24	膀胱におけるムスカリン M3 受容体での結合の阻害		阻害	膀胱平滑筋弛緩状態
25	膀胱頸におけるアドレナリン α 1A 受容体での結合の促進	膀胱頸の平滑筋組織におけるノルアドレナリンのアドレナリン α 1A 受容体での結合	促進	膀胱頸平滑筋収縮状態
26	膀胱頸におけるアドレナリン α 1A 受容体での結合の阻害		阻害	膀胱頸平滑筋弛緩状態
27	膀胱頸におけるアドレナリン α 1B 受容体での結合の促進	膀胱頸の平滑筋組織におけるノルアドレナリンのアドレナリン α 1B 受容体での結合	促進	膀胱頸平滑筋収縮状態
28	膀胱におけるムスカリン M3 受容体での結合の阻害		阻害	膀胱頸平滑筋弛緩状態
29	膀胱頸におけるアドレナリン α 1D 受容体での結合の促進	膀胱頸の平滑筋組織におけるノルアドレナリンのアドレナリン α 1D 受容体での結合	促進	膀胱頸平滑筋収縮状態
30	膀胱頸におけるアドレナリン α 1D 受容体での結合の阻害		阻害	膀胱頸平滑筋弛緩状態

表 3-3: 薬効薬理オントロジー 標的過程への作用のインスタンスデータ(つづき)

*○付番号は、図4の記述と対応する

No	⑥標的過程への作用のインスタンスデータ			
		⑦標的過程	⑨作用	⑪生理学的結果
		⑧分子レベルの情報伝達過程の部分過程	⑩促進/阻害	⑫生理学的状態(スタート状態)
31	膀胱頸におけるムスカリン M2 受容体での結合の促進	膀胱頸の平滑筋組織におけるアセチルコリンのムスカリン M2 受容体での結合	促進	膀胱頸平滑筋弛緩状態
32	膀胱頸におけるムスカリン M2 受容体での結合の阻害		阻害	膀胱頸平滑筋収縮状態
33	膀胱頸におけるムスカリン M3 受容体での結合の促進	膀胱頸の平滑筋組織におけるアセチルコリンのムスカリン M3 受容体での結合	促進	膀胱頸平滑筋弛緩状態
34	膀胱頸におけるムスカリン M3 受容体での結合の阻害		阻害	膀胱頸平滑筋収縮状態
35	尿道におけるアドレナリン α 1A 受容体での結合の促進	尿道の平滑筋組織におけるノルアドレナリンのアドレナリン α 1A 受容体での結合	促進	尿道平滑筋収縮状態
36	尿道におけるアドレナリン α 1A 受容体での結合の阻害		阻害	尿道平滑筋弛緩状態
37	尿道におけるアドレナリン α 1B 受容体での結合の促進	尿道の平滑筋組織におけるノルアドレナリンのアドレナリン α 1B 受容体での結合	促進	尿道平滑筋収縮状態
38	尿道におけるアドレナリン α 1B 受容体での結合の阻害		阻害	尿道平滑筋弛緩状態
39	尿道におけるアドレナリン α 1D 受容体での結合の促進	尿道の平滑筋組織におけるノルアドレナリンのアドレナリン α 1D 受容体での結合	促進	尿道平滑筋収縮状態
40	尿道におけるアドレナリン α 1D 受容体での結合の阻害		阻害	尿道平滑筋弛緩状態

表 3-4: 薬効薬理オントロジー 標的過程への作用のインスタンスデータ(つづき)

*○付番号は、図4の記述と対応する

No	⑬分子レベルの情報伝達過程のインスタンスデータ					
	分子レベルの情報伝達過程の部分過程 (⑭または⑮の部分過程)					
	⑧特殊化したクラス制約 (基本概念 標的過程への作用での標的過程)	⑧クラス制約	⑰化学情報伝達物質	⑱細胞膜上蛋白質	⑲生理学的状態	
1	ノルアドレナリンの情報伝達過程	細胞膜上での結合	ノルアドレナリン	アドレナリン α 1A 受容体	膀胱頸平滑筋収縮状態	
2					尿道平滑筋収縮状態	
3				アドレナリン α 1B 受容体	膀胱頸平滑筋収縮状態	
4					尿道平滑筋収縮状態	
5				アドレナリン α 1D 受容体	膀胱頸平滑筋収縮状態	
6					尿道平滑筋収縮状態	
7				アドレナリン β 2 受容体	膀胱平滑筋弛緩状態	
8				アドレナリン β 3 受容体	膀胱平滑筋弛緩状態	

表 4-1: 薬効薬理オントロジー 分子レベルの情報伝達過程のインスタンスデータ

*○付番号は、図4の記述と対応する

No	⑬分子レベルの情報伝達過程のインスタンスデータ					
	分子レベルの情報伝達過程の部分過程(⑭または⑮の部分過程)					
		⑧特殊化したクラス制約(基本概念 標的過程への作用での標的過程)	⑧クラス制約	⑰化学情報伝達物質	⑱細胞膜上蛋白質	⑲生理学的状態
9	アセチルコリンの情報伝達過程	膀胱頸の平滑筋組織におけるアセチルコリンのムスカリン M2 受容体での結合	細胞膜上での結合	アセチルコリン	ムスカリン M2 受容体	膀胱頸平滑筋弛緩状態
10		膀胱の平滑筋組織におけるアセチルコリンのムスカリン M2 受容体での結合				膀胱平滑筋収縮状態
11		膀胱頸の平滑筋組織におけるアセチルコリンのムスカリン M3 受容体での結合			ムスカリン M3 受容体	膀胱頸平滑筋弛緩状態
12		膀胱の平滑筋組織におけるアセチルコリンのムスカリン M3 受容体での結合				膀胱平滑筋収縮状態
13	Na-K-Cl イオンによる情報伝達過程	腎臓の尿生成における Na-K-Cl イオンの SLC 輸送体 12A1 の輸送		Na-K-Cl イオン	SLC 輸送体 12A1	尿生成量減少状態
14		腎臓の尿生成における Na-K-Cl イオンの SLC 輸送体 12A2 の輸送			SLC 輸送体 12A2	尿生成量減少状態
15		腎臓の尿生成における Na-K-Cl イオンの SLC 輸送体 12A3 の輸送			SLC 輸送体 12A3	尿生成量減少状態

表 4-2: 薬効薬理オントロジー 分子レベルの情報伝達過程のインスタンスデータ(つづき)

*○付番号は、図4の記述と対応する

No	⑬分子レベルの情報伝達過程のインスタンスデータ					
	分子レベルの情報伝達過程の部分過程 (⑭または⑮の部分過程)					⑲生理学的状態
	⑧特殊化したクラス制約 (基本概念 標的過程への作用での標的過程)	⑧クラス制約	⑰化学情報伝達物質	⑱細胞膜上蛋白質		
16	Na イオンに関する情報伝達過程	腎臓の尿生成における Na イオンのアミロライド感受性ナトリウムチャネル 1 α のチャネル活性化	細胞膜上イオンチャネル活性化	Na イオン	アミロライド感受性ナトリウムチャネル 1 α	尿生成量減少状態
17		腎臓の尿生成における Na イオンのアミロライド感受性ナトリウムチャネル 1 β のチャネル活性化			アミロライド感受性ナトリウムチャネル 1 β	尿生成量減少状態
18		腎臓の尿生成における Na イオンのアミロライド感受性ナトリウムチャネル 1 γ のチャネル活性化			アミロライド感受性ナトリウムチャネル 1 γ	尿生成量減少状態
19	バソプレシンの情報伝達過程	腎臓の尿生成におけるバソプレシンのバソプレシン V2 受容体での結合	細胞膜上での結合	バソプレシン	バソプレシン V2 受容体	尿生成量減少状態
20	アルドステロンの情報伝達過程	腎臓の尿生成におけるアルドステロンの鉱質コルチコイド受容体での結合	細胞膜上での結合	アルドステロン	鉱質コルチコイド受容体	尿生成量減少状態

表 4-3: 薬効薬理オントロジー 分子レベルの情報伝達過程のインスタンスデータ(つづき)

*○付番号は、図4の記述と対応する

No	生理学的状態のインスタンスデータ				
		対象物	注目物	属性	
				属性	属性値
1	膀胱平滑筋弛緩状態	膀胱	平滑筋組織	変化	短いから長いへ
2	膀胱平滑筋収縮状態	膀胱	平滑筋組織	変化	長いから短いへ
3	膀胱頸平滑筋収縮状態	膀胱頸	平滑筋組織	変化	長いから短いへ
4	膀胱頸平滑筋弛緩状態	膀胱頸	平滑筋組織	変化	短いから長いへ
5	尿道平滑筋収縮状態	尿道	平滑筋組織	変化	長いから短いへ
6	尿道平滑筋弛緩状態	尿道	平滑筋組織	変化	短いから長いへ
7	尿生成量減少状態	腎臓	尿生成	変化	多いから少ないへ
8	尿生成量増加状態	腎臓	尿生成	変化	少ないから多いへ

表 5: 生理学的状態のインスタンスデータ

1	膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力増加	膀胱頸平滑筋収縮状態
2	膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力減少	膀胱頸平滑筋弛緩状態
3	膀胱頸の内壁の内圧増加状態	膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力増加
4	膀胱頸の内壁の内圧減少状態	膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力減少
5	膀胱を構成する内壁への外部からの圧力増加	膀胱平滑筋収縮状態
6	膀胱を構成する内壁への外部からの圧力減少	膀胱平滑筋弛緩状態
7	膀胱の尿の量の増加状態	膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態
8	膀胱の尿の量の減少状態	膀胱から尿道への尿の流量増加状態・尿道からの尿の流量増加状態
9	膀胱の内壁の内圧増加状態	膀胱を構成する内壁への外部からの圧力増加
10	膀胱の内壁の内圧減少状態	膀胱を構成する内壁への外部からの圧力減少
11	膀胱から尿道への尿の流量増加状態・尿道からの尿の流量増加状態	尿道の内壁の内圧減少状態
12	膀胱から尿道への尿の流量増加状態・尿道からの尿の流量増加状態	膀胱の内壁の内圧増加状態
13	膀胱から尿道への尿の流量増加状態・尿道からの尿の流量増加状態	膀胱頸の内壁の内圧減少状態
14	膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態	尿道の内壁の内圧増加状態
15	膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態	膀胱の内壁の内圧減少状態
16	膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態	膀胱頸の内壁の内圧増加状態

表 6-1: 自動生成した生理学的状態連鎖

* 右の生理学的状態が左の生理学的状態の原因である

17	尿道を構成する内壁への外部からの圧力増加	尿道平滑筋収縮状態
18	尿道を構成する内壁への外部からの圧力減少	尿道平滑筋弛緩状態
19	尿道の内壁の内圧増加状態	尿道を構成する内壁への外部からの圧力増加
20	尿道の内壁の内圧減少状態	尿道を構成する内壁への外部からの圧力減少

表 6-2: 自動生成した生理学的状態連鎖 (つづき)

* 右の生理学的状態が左の生理学的状態の原因である

種類 記号	構造物の 種類	構造物 イメージ図	構造上の 特徴 ^{*1}	構造機能 ^{*2}				例	構造物に関する定義等
				通す機能 Fp	送出量 調整機能 Fc	保持機能 Fv	逆流防止 機能 Frp		
A	孔構造物			有	無	無	無	尿管口	通す機能は内容物の通過を許す機能であり、能動的に通す機能ではない。
B	弁構造物						有	回盲弁 咽頭蓋、	
C	門状構造物		筋組織を 持つ		有		無	膀胱頸 幽門	送出量調整機能は、能動的に送出量を調整する。通常状態では、最大機能が発揮され、流出量がゼロの状態である場合が多い。

表 7-1: 解剖・機能オントロジーで記述している人体汎用構造物の中で本研究において利用する構造物の種類

*1 解剖・機能オントロジー上では、構造物の p/o としての構造の一部として記述

*2 解剖・機能オントロジー上では、構造物の a/o のロール概念”構造機能”として記述


種類 記号	構造物の種類	構造物 イメージ図	構造上の 特徴*1	構造機能*2				例	構造物に関する定義等
				通す機能 Fp	送出量 調整機能 Fc	保持機能 Fv	逆流防止 機能 Frp		
D	管状構造物		接続ポートが2つ以上 筋組織を持つことがある	有	無	無	無	尿管 尿道 血管	内容物を通し、中空の容積を縮めることはあるが、最大容積より広げることではない構造物と定義する。また、通常状態は、通す機能を最大で発揮していない状態であるとする。
D'	伸展能あり 管状構造物							胃体 膀胱	壁が伸展することにより容積を広げ内容物を保持する機能を有する管状構造物であるとする。
E	袋状構造物		接続ポートが1つ 筋組織を持つことがある	無		有		胆嚢	

表 7-2: 解剖・機能オントロジーで記述している人体汎用構造物の中で本研究において利用する構造物の種類(つづき)

*1 解剖・機能オントロジー上では、構造物の p/o としての構造の一部として記述

*2 解剖・機能オントロジー上では、構造物の a/o のロール概念”構造機能”として記述

条件		結果	
生理学的結果の a/o のロール概念“対象物”のクラス制約	生理学的結果の a/o のロール概念“注目物”のクラス制約		
[作用対象構造物]	平滑筋組織 【属性】変化 【属性値】長いから短いへ	①	[作用対象構造物]での平滑筋収縮状態 →[作用対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力増加
[作用対象構造物]	平滑筋組織 【属性】変化 【属性値】短いから長いへ	②	[作用対象構造物]での平滑筋弛緩状態 →[作用対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力減少

表 8: ルール A 作用対象構造物への作用のクラス概念生成ルール

条件			結果	
作用対象構造物を構成する内壁への外部からの圧力変化	作用対象構造物の保持機能(Fv)の有無		作用対象構造物及び対象構造物の生理学的状態の変化 (次に生成する生理学的状態ノード)	
		対象となる中空性構造物及びその構造機能		
増加	なし	門状構造物 (Fp) (Fc) 管状構造物 (Fp)	③	i. [作用対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力増加 →[作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態 ii. [作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態 →[対象構造物]から[接続先構造物]への[内容物]の流量減少状態
	あり	伸展能あり管状構造物 (Fp) (Fv) 袋状構造物 (Fv)	④	i. [作用対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力増加 →[作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態 ii. [作用対象構造物]の内壁の内圧増加状態 →[対象構造物]から[接続先構造物]への[内容物]の流量増加状態 iii. [対象構造物]から[接続先構造物]への[内容物]の流量増加状態 → [対象構造物]の[内容物]の量の減少状態

(Fp)通す機能 (Fc)送出量調整機能 (Fv) 保持機能 (Frp)逆流防止機能

表 9-1: ルール B 対象構造物の生理学的状態のクラス概念生成ルール

条件			結果	
作用対象構造物を構成する内壁への外部からの圧力変化	作用対象構造物の保持機能(Fv)の有無		作用対象構造物及び対象構造物の生理学的状態の変化 (次に生成する生理学的状態ノード)	
		対象となる中空性構造物及びその構造機能		
減少	なし	門状構造物 (Fp) (Fc) 管状構造物 (Fp)	⑤	i. [作用対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力減少 →[作用対象構造物]の内壁の内圧減少状態 ii. [作用対象構造物]の内壁の内圧減少状態 →[対象構造物]から[接続先構造物]への[内容物]の流量増加状態
	あり	伸展能あり管状構造物 (Fp) (Fv) 袋状構造物 (Fv)	⑥	i. [作用対象構造物]を構成する内壁への外部からの圧力減少 →[作用対象構造物]の内壁の内圧減少状態 ii. [作用対象構造物]の内壁の内圧減少状態 →[対象構造物]から[接続先構造物]への[内容物]の流量減少状態 iii. [対象構造物]から[接続先構造物]への[内容物]の流量減少状態 →[対象構造物]の[内容物]の量の増加状態

(Fp)通す機能 (Fc)送出量調整機能 (Fv) 保持機能 (Frp)逆流防止機能

表 9-2: ルール B 対象構造物の生理学的状態のクラス概念生成ルール(つづき)

条件		結果	
ルール B またはルール C で直前に取得した構造物に関する生成結果の中に含まれる文字列	接続先構造物の保持機能(Fv)の有無	接続先構造物の生理学的状態の変化 (次に生成される生理学的状態ノード)	
	対象となる中空性構造物 及びその構造機能		
流量増加	なし	⑦	[接続先構造物]から[次の接続先構造物]への[内容物]の流量増加状態
	あり	⑧	[接続先構造物]の[内容物]の量の増加状態
流量減少	なし	⑨	[接続先構造物]から[次の接続先構造物]への[内容物]の流量減少状態
	あり	⑩	[接続先構造物]の[内容物]の量の減少状態

(Fp)通す機能 (Fc)送出量調整機能 (Fv) 保持機能 (Frp)逆流防止機能

表 10: ルール C 接続先構造物の生理学的状態のクラス概念生成ルール

No	作用対象構造物	構造	構造機能 1	構造機能 2	対象構造物
1	腎臓	実質性構造物			腎臓
2	尿管	管状構造物	通す機能		尿管
3	膀胱	伸展能あり管状構造物	通す機能	保持機能	膀胱
4	膀胱頸	門状構造物	通す機能	送出量調整機能	膀胱
5	尿道	管状構造物	通す機能		尿道

表 11: 解剖・機能オントロジーより取得した解剖構造学的性質

No	対象構造物	内容物	接続ポート			対象構造物での出性の最終接続先	接続先構造物
			入出力属性が出性の接続先 1	入出力属性が出性の接続先 2	入出力属性が出性の接続先 3		
1	腎臓	尿	腎盤-腹部尿管への接続ポート				尿管
2	尿管	尿	腎盤-腹部尿管への接続ポート	腹部尿管-骨盤部尿管への接続ポート	骨盤部尿管-壁内部尿管への接続ポート	壁内部尿管-尿管口への接続ポート	膀胱
3	膀胱	尿	尿道の内尿道口-膀胱頸への接続ポート			尿道の内尿道口	尿道
4	尿道	尿	尿道の壁内部-尿道の内尿道口への接続ポート	尿道の隔膜部-尿道の壁内部への接続ポート	尿道の外尿道口-尿道の隔膜部への接続ポート	尿道の外尿道口	なし (対象構造物と最終接続先の構造物が同じであるため)

表 12: 解剖・機能オントロジーより取得した接続先構造物情報

No	MedDRA PT レベル用語	MedDRA LLT レベル用語	生理学的状態
1	尿閉	急性尿閉	膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態
2		尿閉	
3		膀胱性尿閉	
4		排尿不全	
5		不完全排尿	
6		慢性尿閉	膀胱の尿の量の増加状態
7		溢流を伴う尿閉	
8		残尿	
9	尿流量減少	尿流量減少	膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態
10		尿線緩徐	
11		尿線細小	
12		尿線微弱	
13		尿線狭小	
14	排尿困難	尿線途絶	膀胱から尿道への尿の流量減少状態・尿道からの尿の流量減少状態
15		排尿困難	
16		尿線分割	
17		排尿困難増悪	
18		排尿障害	
19		噴霧排尿	
20	頻尿	尿意切迫	尿意増加
21		排尿頻回	排尿回数増加
22		頻尿増悪	
23		排尿回数増加	
24		頻尿	
25	多尿	利尿	尿排出量増加
26		利尿亢進	
27		多尿	
28		利尿作用	

表 13: 臨床用語対応リスト

1	膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力増加	膀胱頸平滑筋収縮状態
2	膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力減少	膀胱頸平滑筋弛緩状態
3	膀胱頸の内壁の内圧増加状態	膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力増加
4	膀胱頸の内壁の内圧減少状態	膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力減少
5	膀胱を構成する内壁への外部からの圧力増加	膀胱平滑筋収縮状態
6	膀胱を構成する内壁への外部からの圧力減少	膀胱平滑筋弛緩状態
7	膀胱の尿の量の増加状態	膀胱から尿道への尿の流量減少状態
8	膀胱の尿の量の減少状態	膀胱から尿道への尿の流量減少状態
9	膀胱の内壁の内圧増加状態	膀胱を構成する内壁への外部からの圧力増加
10	膀胱の内壁の内圧減少状態	膀胱を構成する内壁への外部からの圧力減少
11	尿道からの尿の流量増加状態	尿道の内壁の内圧減少状態
12	膀胱から尿道への尿の流量増加状態	膀胱の内壁の内圧増加状態
13	膀胱から尿道への尿の流量増加状態	膀胱頸の内壁の内圧減少状態
14	尿道からの尿の流量減少状態	尿道の内壁の内圧増加状態
15	膀胱から尿道への尿の流量減少状態	膀胱の内壁の内圧減少状態
16	膀胱から尿道への尿の流量減少状態	膀胱頸の内壁の内圧増加状態

表 14-1: 生理学的状態連鎖の自動生成の Step4 における生理学的状態連鎖の統合操作前の生理学的状態連鎖

- ・グレー部が統合操作により変化する生理学的状態
- ・21 番目は Step3 ルール C により生成する図 21 の[1]として除外する生理学的状態連鎖ペア

17	尿道を構成する内壁への外部からの圧力増加	尿道平滑筋収縮状態
18	尿道を構成する内壁への外部からの圧力減少	尿道平滑筋弛緩状態
19	尿道の内壁の内圧増加状態	尿道を構成する内壁への外部からの圧力増加
20	尿道の内壁の内圧減少状態	尿道を構成する内壁への外部からの圧力減少
21	膀胱から尿道への尿の流量減少状態	尿道からの尿の流量減少状態

表 14-2: 生理学的状態連鎖の自動生成の Step4 における生理学的状態連鎖の統合操作前の生理学的状態連鎖 (つづき)

- ・グレー部が統合操作により変化する生理学的状態
- ・21 番目は Step3 ルール C により生成する図 21 の[1]として除外する生理学的状態連鎖ペア

除外または 変更した 生理学的 状態連鎖	自動生成ルールの種類	除外なし	step3										step4	
			A-①	A-②		B-③				B-⑥			C-⑨	
	図 21 における番号					i	i	ii	ii	i	ii	iii		
			(6)	(1)	(17)	(3)	(19)	(16)	(14)	(10)	(11)	(7)	[1]	[2]
検索した有害事象	尿線分割 (排尿困難)	170	94	94	152	94	152	94	152	94	94	170	18	170
	慢性尿閉 (尿閉)	170	94	94	152	94	152	94	152	94	94	0	152	152

1 件と数えるパスの例

慢性尿閉

- ←膀胱の尿の量の増加状態
- ←膀胱から尿道への尿の流量減少状態
- ←膀胱頸の内壁の内圧増加状態
- ←膀胱頸を構成する内壁への外部からの圧力増加
- ←膀胱頸平滑筋収縮状態
- ←膀胱頸におけるムスカリン M3 受容体での結合の阻害
- ←チオトロピウム

表 15: 有害事象被疑薬導出システムで生理学的状態連鎖を除外または変更した際に出力される有害事象から被疑薬までのパス数

* パス数が両有害事象でともに除外または変更前から変化がなかった場合は未記載

対象有害事象	a. 添付文書 での薬剤 件数	b. JADER での薬 剤件数	c. 試作システ ムで 導出した被 疑薬件数	c 試作シ ステム and a 添付 文書	c 試作シ ステム not a 添付文 書	c 試作シ ステム and b JADER	c 試作システム and b JADER not a 添付文書	感度	陽性 的中率
i. 尿閉 または 排尿困難	186	242	55 (55)	32 [17.2% (32/186)] (32)	23 [41.8% (23/55)] (23)	26 [10.7% (26/242)]	5*	17.2%(32/186)	58.1% (32/55)
ii. 頻尿 または 多尿**	176	87	0 (83)	0 (24)	0 (59)	0	0	0%	0%

* 尿閉または排尿困難に関してシステムが導出した薬剤の中で、

添付文書に記載がなく JADER では報告があった薬物分子 5 件

ナファゾリン（血管収縮薬）

サルブタモール、サルメテロール、プロカテロール、インダカテロール（気管支拡張薬）

** () は追加実験により、神経に関するノードを追加した際の結果

表 16: 添付文書情報及び JADER に記載のある薬剤と試作システムから導出した被疑薬との比較(追加実験の結果を含む)

1	膀胱の尿の量増加状態	尿道から膀胱への尿の流量増加状態
2	排尿促進のための神経刺激	膀胱の尿の量増加状態
3	排尿促進のための神経刺激	膀胱の内壁の内圧増加状態
4	排尿回数増加	排尿促進のための神経刺激
5	尿排出量増加	尿生成量増加状態
6	尿道から膀胱への尿の流量増加状態	尿生成量増加状態
7	尿意増加	排尿促進のための神経刺激

表17: 追加実験で追加した生理学的状態連鎖

* 右の生理学的状態が左の生理学的状態の原因である

附録

- 附録 1: 生理学的状态連鎖自動生成システム Peal ソースコード主要部 抜粋
- 附録 2: 有害事象被疑薬導出システム 試作版 CGI ソースコード主要部 抜粋
- 附録 3: 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較
- 附録 4: 追加実験における有害事象被疑薬導出システムでの「頻尿または多尿」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

```

#==取込データ取り込み 初期設定=====
my @$pslist = (); #標的過程への作用
my @$pslists = (); #生理学的状态
my @$an1lists = (); #解剖構造学的性質
my @$an2lists = (); #接続先情報
#=====生理学的状态連鎖ペア 生成処理=====
foreach my $statmp (@ta2){ #スタート状態を順に処理
    for my $pslist (@$pslists) {
        $s1 = $pslist->{phstate};#生理学的状态
        $s2 = $pslist->{taobject};#作用対象構造物
        $s3 = $pslist->{attention};#注目物
        $s4 = $pslist->{attribute};#属性
        $s5 = $pslist->{value};#結果
        # 標的過程への作用リストと生理学的状态リストの生理学的状态が一致
        if($s1 eq $statmp){
#=====内壁への外部からの圧力増加=====
#---ルール A---
if($s3 =~/平滑筋組織/ and $s4 =~/変化/ and $s5 =~/長いから短いへ/){
    $t1="$s2"."を構成する内壁への外部からの圧力増加";
    print (OUT $t1."¥t".$s1."¥n");
#---ルール B---
#作用対象構造物の構造機能を取得し、ルール B の条件として渡す
    foreach my $tmp (@$an1lists){
        %an1 = %{$tmp};
        $an2 = $an1{taobject1};#作用対象構造物のみ取出す
        $an3 = $an1{function1};#機能1のみ取出す
        $an4 = $an1{function2};#機能2のみ取出す
        $an5 = $an1{object};
##対象構造物$an7 の内容物$an8 と接続先構造物$an9 を用いてルール B の結果を記述
        foreach my $tmp (@$an2lists){
            %an6 = %{$tmp};
            $an7 = $an6{object1};#対象構造物
            $an8 = $an6{content};#内容物
            $an9 = $an6{nextobject};#接続先構造物
#---ルール B ①②---
            if($t1 =~/圧力増加/ and ($s2 eq $an2) and ($an5 eq $an7)){
                $t2="$s2"."の内壁の内圧増加状態";
                print (OUT $t2."¥t".$t1."¥n");
#=====内壁への外部からの圧力増加 保持機能あり=====
#---ルール B ②保持機能あり---
                if(($an3 eq "保持機能") or ($an4 eq "保持機能")){
                    $t4=$an7."の".$an8."の量の減少状態";
#---ルール B ②保持機能あり 接続先なし---
                    if($an9 eq "null"){
                        $t5=$an7."からの".$an8."の流量増加状態";
                        print (OUT $t5."¥t".$t2."¥n");
                        print (OUT $t4."¥t".$t5."¥n");
                        last;
                    }

```

```

#---ルール B ②保持機能あり 接続先あり---
else{
    $t6 = $an7."から".$an9."への".$an8."の流量増加状態";
    print (OUT $t6."¥t".$t2."¥n");
    print (OUT $t4."¥t".$t6."¥n");
#---ルール C---
#接続先がある時のみループ処理開始
my $num = 1;
while($num >= 1){
    $tosub = $an9;
    $num=0;
    &an1data($an2,$an3,$an4,$an5,$an7,$an8,$an9);
#---ルール C ⑥保持機能あり---
    if(($an3 eq "保持機能") or ($an4 eq "保持機能")){
        $u1 = $an7."の".$an8."の量の増加状態";
        print (OUT $u1."¥t".$t6."¥n");
        last;
    }
#---ルール C ⑤保持機能なし 接続先なし---
    else{
        if($an9 eq "null"){
            $u2=$an7."からの".$an8."の流量増加状態";
            print (OUT $u2."¥t".$t6."¥n");
            last;
        }
#---ルール C ⑤保持機能なし 接続先あり---
        else{
            $u3 = $an7."から".$an9."への".$an8."の流量増加状態";
            print (OUT $u3."¥t".$t6."¥n");
            $num = 1;
        }
    }
}
#ループ処理終了
以下略
#=====サブルーチン=====
sub an1data{
#作用対象構造物の構造機能と対象構造物を取得
    foreach my $tmp (@an1lists){
        %an1 = %{$tmp};
        $an2 = $an1{taobject1};#作用対象構造物
        $an3 = $an1{function1};#機能1
        $an4 = $an1{function2};#機能2
        $an5 = $an1{object};#対象構造物
        if($tosub eq $an2){
##対象構造物$an7 の内容物$an8 と接続先構造物$an9 を取得
            foreach my $tmp (@an2lists){
                %an6 = %{$tmp};
                $an7 = $an6{object1};#対象構造物
                $an8 = $an6{content};#内容物
                $an9 = $an6{nextobject};#接続先構造物
                if($an5 eq $an7){
                    return ($an2,$an3,$an4,$an5,$an7,$an8,$an9);
                }
            }
        }
    }
}

```

以下略

附録 1-2: 生理学的状態連鎖自動生成システム Peal ソースコード主要部 抜粋

(つづき)

```

#=====生成した生理学的状態の連鎖ペアの統合処理=====
while (<IN>) {
  chomp;
  my ( $a, $b ) = split(/¥t/);
  push(@pairs,[$b,$a]);
#内容物の流量の変化が同じペアを配列@gpairs として格納
  if ( $a =~ /流量増加/ and  $b =~ /流量増加/) {
    push(@gpairs,[$b,$a]);
  }
  elsif ( $a =~ /流量減少/ and  $b =~ /流量減少/) {
    push(@gpairs,[$b,$a]);
  }
  else{
  }
}
foreach my $pair (@pairs){
foreach my $gpair (@gpairs){}
my $tmp = [];
my $i=0;
#=====処理=====
#@gpairs を順に処理 $gpair に含まれる文字列を、$gpair に置き換える
#例 $gpair が AB だったら、A←C は AB←C
foreach my $gpair(@gpairs){
  $i ++;
  foreach my $pair (@pairs){
    if(@$pair[0]=~/@$pair[1]/ or @$pair[1]=~/@$pair[0]/){
    }
    else{
      if(@$pair[0] =~/@$gpair[0]/){
        @$pair[0] =~ s/@$gpair[0]/@$gpair[0]・@$gpair[1]/g;
      }
      elsif ( @$pair[0] =~/@$gpair[1]/){
        @$pair[0] =~ s/@$gpair[1]/@$gpair[0]・@$gpair[1]/g;
      }
      if(@$pair[1] =~/@$gpair[0]/) {
        @$pair[1] =~ s/@$gpair[0]/@$gpair[0]・@$gpair[1]/g;
      }
      elsif(@$pair[1] =~/@$gpair[1]/){
        @$pair[1] =~ s/@$gpair[1]/@$gpair[0]・@$gpair[1]/g;
      }
    }

    if(@$pair[0]=~/@$pair[1]/ or @$pair[1]=~/@$pair[0]/){
    }
    else{
      $m=$pair->[0];
      $n=$pair->[1];
      push @newpair,$pair;
      #最後の gpair での処理の分のみ出力
      if($i==@gpairs){
        say (OUT $n."¥t".$m);
      }
    }
  }
}
@pair =(@newpair);
}

```

附録 1-3: 生理学的状態連鎖自動生成システム Peal ソースコード主要部 抜粋

(つづき)

```

#=== 初期設定 データ取り込み分=====
my $mtlists = [];    # 有害事象に関する臨床用語
my $path     = {};    # 生理学的状態連鎖のパス
my $tlists = [];    # 標的過程への作用
my $phlist   = {};    # 薬理作用 (薬物標的への作用→薬剤名)
my $pc_last = "";    # 生理学的状態の最後
my $pcin     = "";    # ユーザーの選択した有害事象詳細

#=== WEB からの入力を POST 読み込み=====
# pt, llt が指定されている場合のみ
if ( defined( $q->param('llt') )
      and $q->param('llt') ne " "
      and defined( $q->param('pt') )
      and $q->param('pt') ne " " )
{
    $pcin = decode_utf8( $q->param('llt') );
}
#=== BODY 出力 =====
say '<span class="auto-style4">選択した有害事象の詳細 : ';
say '<span class="blue">' . $pcin . '</span>';
say '</span><br/>';
say '<table style="width: 80%" class="auto-style1">';
say ' <tr>';
say '   <td class="auto-style5"><strong>推論される機序</strong></td>';
say '   <td class="auto-style5"><strong>可能性のある薬物分子名<br/>(被疑薬)</strong></td>';
say ' </tr>';

#---WEB システムの入力$pcinからの出力
foreach my $tmp ( @{ $mtlists } ) {
    my $mtllt = $tmp->{mtllt};
    my $initial = $tmp->{ps};
    if ( $pcin eq $mtllt ) {
        &getNext( $initial, [ $initial ] );
    }
}
say '</table>';
say $q->end_html;

#== サブルーチン =====
sub getNext {
    my ( $in, $result ) = @_ ;    # ('A', 'A')

    # 次がある時
    if ( exists( $path->{ $in } ) ) {
        foreach my $tmp ( @{ $path->{ $in } } ) {
            my @new = @ { $result };
            push( @new, $tmp );    # これまでのパスに追加
            $pc_last = $tmp;      # 生理学的状態 last 更新
            &getNext( $tmp, ¥@new );
        }
    }
}

```

```

        # 次のない時 (終了時)
        else {
            &getTA($result);
        }
    }
}
sub printResult {
    my ($in) = @_ ;
    foreach my $tmp ( @{$in} ) {
        print "<br/>" . " ←" . $tmp;
    }
}

sub printResult2 {
    my ($in) = @_ ;
    foreach my $tmp ( @{$in} ) {
        print $tmp . "<br/>";
    }
}

sub getTA {
    my ($in) = @_ ;

    # 標的過程への作用を取得
    foreach my $tmp ( @{$stalist} ) {
        my $ps = $tmp->{ps};
        my $ta = $tmp->{ta};
        my @new = @{$in};

        if ( $ps eq $pc_last ) {
            print "<tr><td class='auto-style2' valign='top'>";
            print '<span class="blue">' . $pcin . '</span>';
            push( @new, $ta );    #TA のパス
            &printResult( ¥@new );
            my $tmpTA3 = $ta;
            print "</td>";

            # 薬剤名を取得
            foreach my $tmp ( keys %{$phlist} ) {
                my @drug = ();
                if ( $ta eq $tmp ) {
                    print "<td class='auto-style2' valign='top'>";

                    # 各標的過程への作用ごとの薬剤名セットを格納
                    push( @drug, @{$phlist->{$tmp}} );
                    &printResult2( ¥@drug );
                    print "</td></tr>¥n";
                }
            }
        }
    }
}
} } } }

```


No	一般名	添付文書に 有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システムからの導 出有 55 件
1	トラマドール塩酸塩	1	1	1
2	オランザピン	1	1	1
3	アリピプラゾール	1	1	1
4	シプロヘプタジン塩酸塩水和物	1	1	1
5	ジソピラミド	1	1	1
6	酒石酸トルテロジン	1	1	1
7	クロザピン	1	1	1
8	クエチアピンフマル酸塩細粒	1	1	1
9	マプロチリン塩酸塩	1	1	1
10	チオトロピウム臭化物水和物	1	1	1
11	レボメプロマジンマレイン酸塩	1	1	1
12	パロキセチン塩酸塩水和物	1	1	1
13	メペンゾラート臭化物	1	1	1
14	オキシブチニン塩酸塩	1	1	1
15	コハク酸ソリフェナシン	1	1	1
16	フェソテロジンフマル酸塩	1	1	1
17	ミラベグロン	1	1	1
18	トリヘキシフェニジル塩酸塩錠	1	1	1
19	イミプラミン塩酸塩錠	1	1	1
20	アミトリプチリン塩酸塩錠	1	1	1
21	ノルトリプチリン塩酸塩	1	1	1
22	セビメリン塩酸塩水和物	1	1	
23	リスペリドン細粒	1	1	
24	トラゾドン塩酸塩	1	1	
25	クロピドグレール硫酸塩	1	1	
26	アムロジピンベシル酸塩錠	1	1	
27	リバビリン	1	1	
28	オキサリプラチン	1	1	
29	ミコフェノール酸 モフェチル	1	1	
30	カルバマゼピン	1	1	

附録 3-1 有害事象被疑薬導出システムでの「頻尿または多尿」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付 文書 に有 186 件	JADER に有 242 件	試作シス テムから の導出有 55 件
31	ゾニサミド	1	1	
32	炭酸リチウム	1	1	
33	塩酸セルトラリン	1	1	
34	ミルタザピン	1	1	
35	メチルフェニデート塩酸塩	1	1	
36	フェキソフェナジン塩酸塩錠	1	1	
37	プロペリシアジン	1	1	
38	ピロカルピン塩酸塩錠	1	1	
39	ドキサゾシンメシル酸塩錠	1	1	
40	クロルプロマジン塩酸塩錠	1	1	
41	パリペリドン	1	1	
42	アモキサピン	1	1	
43	エスシタロプラムシュウ酸塩	1	1	
44	アプレピタント	1	1	
45	シロスタゾール	1	1	
46	フレカイニド酢酸塩錠	1	1	
47	アトルバスタチンカルシウム錠	1	1	
48	アジスロマイシン水和物	1	1	
49	リネゾリド	1	1	
50	ビンクリスチン硫酸塩	1	1	
51	ドキシソルビシン塩酸塩	1	1	
52	スニチニブリンゴ酸塩	1	1	
53	リユープロレリン酢酸塩	1	1	
54	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)	1	1	
55	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)	1	1	
56	セレコキシブ	1	1	
57	ダントロレンナトリウム水和物	1	1	
58	アレンドロン酸ナトリウム錠	1	1	
59	スルピリド錠	1	1	
60	ブロマゼパム	1	1	

附録 3-2 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書に有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システム からの導出有 55 件
61	フルニトラゼパム	1	1	
62	フルボキサミンマレイン酸塩錠	1	1	
63	ミルナシプラン塩酸塩	1	1	
64	デュロキシセチン塩酸塩	1	1	
65	ドネペジル塩酸塩細粒	1	1	
66	プラシルカスト水和物	1	1	
67	クロルフェニラミンマレイン酸塩	1	1	
68	セチリジン塩酸塩錠	1	1	
69	シクロホスファミド水和物	1	1	
70	パクリタキセル	1	1	
71	フェンタニルクエン酸塩	1	1	
72	プレガバリン	1	1	
73	ベタネコール塩化物	1	1	
74	シロドシン	1	1	
75	ロペラミド塩酸塩	1	1	
76	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	1	1	
77	メキシレチン塩酸塩	1	1	
78	アシクロビル	1	1	
79	イミキモド	1	1	
80	カベルゴリン	1	1	
81	タダラフィル	1	1	
82	ビノレルビン酒石酸塩	1	1	
83	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	1	1	
84	ラパチニブトシル酸塩水和物	1	1	
85	ボルテゾミブ	1	1	
86	エトドラク	1	1	
87	メロキシカム	1	1	
88	チザニジン塩酸塩	1	1	
89	ロピバカイン塩酸塩水和物	1	1	
90	レボブピバカイン塩酸塩	1	1	

附録 3-3 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書に有 186 件	JADER に有 242 件	試作システムからの導 出有 55 件
91	モルヒネ塩酸塩錠	1	1	
92	オキシコドン塩酸塩水和物	1	1	
93	ブプレノルフィン塩酸塩	1	1	
94	クロナゼパム	1	1	
95	ビペリデン塩酸塩	1	1	
96	アマンタジン塩酸塩	1	1	
97	プラミペキソール塩酸塩水和物	1	1	
98	セレギリン塩酸塩	1	1	
99	ハロペリドール細粒	1	1	
100	クロラゼパ酸二カリウムカプセル	1	1	
101	クロバザム	1	1	
102	フルジアゼパム	1	1	
103	トリアゾラム	1	1	
104	クロミプラミン塩酸塩	1	1	
105	ミアンセリン塩酸塩	1	1	
106	コデインリン酸塩散1%	1	1	
107	メキタジン	1	1	
108	ロラタジン	1	1	
109	ミドドリン塩酸塩	1		1
110	ピレンゼピン塩酸塩水和物	1		1
111	アトロピン硫酸塩水和物	1		1
112	N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩	1		1
113	フラボキサート塩酸塩	1		1
114	メチキセン塩酸塩	1		1
115	プロフェナミン塩酸塩	1		1
116	ペルゴリドメシル酸塩	1		1
117	スコポラミン臭化水素酸塩水和物	1		1
118	イプラトロピウム臭化物水和物	1		1
119	クレambuテロール塩酸塩	1		1
120	インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)	1		

附録 3-4 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書 に有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システムからの 導出有 55 件
121	ベバントロール塩酸塩	1		
122	プラゾシン塩酸塩	1		
123	テラゾシン塩酸塩水和物	1		
124	マジンドール	1		
125	オフロキサシン	1		
126	ホスカルネットナトリウム水和物	1		
127	ネルフィナビルメシル酸塩	1		
128	ジドブジン	1		
129	イホスファミド	1		
130	カルムスチン	1		
131	ニロチニブ塩酸塩水和物	1		
132	テムシロリムス	1		
133	アキシチニブ	1		
134	デガレリクス酢酸塩	1		
135	アバタセプト(遺伝子組換え)	1		
136	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	1		
137	アダリムマブ(遺伝子組換え)	1		
138	ロルノキシカム	1		
139	チアプロフェン酸	1		
140	バクロフェン錠	1		
141	エチドロン酸二ナトリウム錠	1		
142	プロクロルペラジンマレイン酸塩錠	1		
143	ピモジド	1		
144	アトモキセチン塩酸塩	1		
145	アゼラスチン塩酸塩顆粒	1		
146	オロパタジン塩酸塩	1		
147	エピナスチン塩酸塩	1		
148	ラベタロール塩酸塩錠	1		
149	トリミプラミンマレイン酸塩	1		
150	シメチジン	1		

附録 3-5 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書に 有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システムからの 導出有 55 件
151	プロパンテリン臭化物	1		
152	パロノセトロン塩酸塩	1		
153	ナンドロロンデカン酸エステル	1		
154	D－マンニトール注射液	1		
155	アプリンジン塩酸塩カプセル	1		
156	エフェドリン塩酸塩散10%	1		
157	ヒドララジン塩酸塩散	1		
158	フェノール	1		
159	エスモロール塩酸塩	1		
160	ベプリジル塩酸塩水和物	1		
161	コレスチラミン	1		
162	ヒベンズ酸プロメタジン	1		
163	クレマスチンフマル酸塩	1		
164	セフトリアキソンナトリウム水和物	1		
165	リトナビル	1		
166	注射用ビンブラスチン硫酸塩	1		
167	ビンデシン硫酸塩	1		
168	ペルツズマブ(遺伝子組換え)	1		
169	ヒドロキシカルバミド	1		
170	ポリノスタット	1		
171	ゴセレリン酢酸塩	1		
172	注射用チオペンタールナトリウム	1		
173	ブピバカイン塩酸塩水和物	1		
174	ジヒドロコデインリン酸塩	1		
175	ペチジン塩酸塩	1		
176	塩酸ペンタゾシン	1		
177	ロチゴチン	1		
178	ヒドロキシジン塩酸塩	1		
179	ペントバルビタールカルシウム	1		
180	クアゼパム	1		

附録 3-6 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書に有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システム からの導出有 55 件
181	デクスメトミジン塩酸塩	1		
182	メサドン塩酸塩	1		
183	エチルモルヒネ塩酸塩水和物	1		
184	デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物	1		
185	ジフェニルピラリン塩酸塩	1		
186	ラスブリカーゼ(遺伝子組換え)	1		
187	サルメテロールキシナホ酸塩		1	1
188	ナファゾリン硝酸塩		1	1
189	サルブタモール硫酸塩		1	1
190	プロカテロール塩酸塩水和物		1	1
191	インダカテロールマレイン酸塩		1	1
192	カンデサルタン シレキセチル錠		1	
193	フェノフィブラート		1	
194	クラリスロマイシン錠		1	
195	イトラコナゾール		1	
196	ドセタキセル水和物		1	
197	リバスチグミン		1	
198	ガランタミン臭化水素酸塩		1	
199	メマンチン塩酸塩		1	
200	テオフィリン		1	
201	ビソプロロールフマル酸塩錠		1	
202	オメプラゾール		1	
203	アカルボース		1	
204	アテノロール		1	
205	テルミサルタン		1	
206	ピタバスタチンカルシウム		1	
207	ベザフィブラート徐放錠		1	
208	メシル酸ガレノキサシン水和物		1	
209	バルガンシクロビル塩酸塩		1	
210	テラプレビル		1	

附録 3-7 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書に 有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システムからの導 出有 55 件
211	イマチニブメシル酸塩		1	
212	L-アスパラギナーゼ		1	
213	ビカルタミド		1	
214	エタネルセプト(遺伝子組換え)		1	
215	トシリズマブ(遺伝子組換え)		1	
216	A型ボツリヌス毒素		1	
217	ゾレドロン酸水和物		1	
218	バルプロ酸ナトリウム		1	
219	レベチラセタム		1	
220	エンタカポン		1	
221	クロキサゾラム		1	
222	ニトラゼパム		1	
223	バレニクリン酒石酸塩		1	
224	ヒドロコルチゾン		1	
225	アスピリン		1	
226	プレドニゾロン錠		1	
227	シタグリプチンリン酸塩水和物		1	
228	チクロピジン塩酸塩		1	
229	ベラパミル塩酸塩		1	
230	バルサルタン錠		1	
231	テルビナフィン塩酸塩クリーム		1	
232	タクロリムス水和物		1	
233	フィナステリド		1	
234	ジクロフェナクナトリウム		1	
235	ラロキシフェン塩酸塩		1	
236	レボフロキサシン点眼液		1	
237	バラシクロビル塩酸塩		1	
238	ブスルファン		1	
239	メトレキサート		1	
240	フルオロウラシル		1	

附録 3-8 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書 に有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システムから の導出有 55 件
241	シスプラチン		1	
242	カルボプラチン注射液		1	
243	ゲフィチニブ		1	
244	バシリキシマブ(遺伝子組換え)		1	
245	シクロスポリン		1	
246	アザチオプリン錠		1	
247	アロプリノール錠		1	
248	ラモトリギン		1	
249	ゾルピデム酒石酸塩錠		1	
250	リルゾール		1	
251	プロプラノロール塩酸塩錠		1	
252	タムスロシン塩酸塩		1	
253	ミノサイクリン塩酸塩		1	
254	デキサメタゾン		1	
255	酸化マグネシウム		1	
256	ファモチジン散		1	
257	ランソプラゾール		1	
258	ラベプラゾールナトリウム		1	
259	メクロプラミド		1	
260	ドンペリドン		1	
261	グラニセトロン塩酸塩		1	
262	バンコマイシン塩酸塩		1	
263	サラゾスルファピリジン		1	
264	メトホルミン塩酸塩錠		1	
265	グリメピリド錠		1	
266	ビルダグリプチン		1	
267	フォンダパリヌクスナトリウム		1	
268	エボエチン アルファ(遺伝子組換え)		1	
269	リドカイン		1	
270	アルプロスタジル アルファデクス		1	

附録 3-9 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書 に有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システムから の導出有 55 件
271	メチルドパ錠		1	
272	ジブカイン塩酸塩		1	
273	エナラプリルマレイン酸塩錠		1	
274	アリスキレンフマル酸塩		1	
275	プラバスタチンナトリウム細粒		1	
276	ロスバスタチンカルシウム		1	
277	クロフィブラートカプセル		1	
278	ジフェンヒドラミン		1	
279	メチルプレドニゾロン		1	
280	エストラジオール		1	
281	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル		1	
282	バルデナフィル塩酸塩水和物		1	
283	デュタステリド		1	
284	オクトレオチド酢酸塩		1	
285	セフジニル細粒		1	
286	モキシフロキサシン塩酸塩		1	
287	ホスホマイシンナトリウム		1	
288	リファンピシンカプセル		1	
289	イソニアジド錠		1	
290	ファムシクロビル		1	
291	オセルタミビルリン酸塩		1	
292	メルファラン		1	
293	ペメトレキセドナトリウム水和物		1	
294	フルダラビンリン酸エステル		1	
295	ネララビン		1	
296	シタラビンオクホスファート水和物		1	
297	ゲムシタビン塩酸塩		1	
298	カペシタビン		1	
299	ベバシズマブ(遺伝子組換え)		1	
300	パニツムマブ(遺伝子組換え)		1	

附録 3-10 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書 に有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システムからの 導出有 55 件
301	エルロチニブ塩酸塩		1	
302	ソラフェニブトシル酸塩		1	
303	イリノテカン塩酸塩水和物		1	
304	フルタミド		1	
305	フィンゴリモド塩酸塩		1	
306	ゴリムマブ(遺伝子組換え)		1	
307	レナリドミド水和物		1	
308	メフェナム酸		1	
309	フェノバルビタール散10%		1	
310	ガバペンチン		1	
311	ロピニロール塩酸塩		1	
312	ジアゼパム		1	
313	ロラゼパム		1	
314	アルプラゾラム		1	
315	エスタゾラム		1	
316	ミダゾラム		1	
317	ゾピクロン		1	
318	モダフィニル		1	
319	ベタヒスチンメシル酸塩錠		1	
320	ベルテポルフィン		1	
321	ニカルジピン塩酸塩			1
322	アドレナリン注射液			1
323	dI-イソプレナリン塩酸塩			1
324	ノルアドレナリン注射液			1
325	ドブタミン塩酸塩			1
326	ニセルゴリン散			1
327	エルゴメトリンマレイン酸塩注射液			1
328	リトドリン塩酸塩錠			1
329	ブロモクリプチンメシル酸塩			1
330	ロクロニウム臭化物			1

附録 3-11 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書 に有 186 件	JADER に 有 242 件	試作システムからの 導出有 55 件
331	コカイン塩酸塩			1
332	オキシメタゾリン塩酸塩液			1
333	テルブタリン硫酸塩			1
334	フェノテロール臭化水素酸塩			1
335	ホルモテロールフマル酸塩水和物			1
336	ジピペフリン塩酸塩			1
337	アプラクロニジン塩酸塩			1
338	トロピカミド			1

附録 3-12 有害事象被疑薬導出システムでの「尿閉または排尿困難」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書に有 176 件	試作システムからの導 出有 83 件	4.3.2 の尿閉/排尿困難に関する結果では通らないパス (機序)を通る 31 件
1	インダパミド錠	1	1	2
2	エプレレノン	1	1	2
3	トラセミド	1	1	2
4	トルバプタン	1	1	2
5	フェロジピン	1	1	2
6	アリピプラゾール	1	1	
7	オランザピン	1	1	
8	カルテオロール塩酸塩	1	1	
9	カルベジロール錠	1	1	
10	クエチアピンフマル酸塩細粒	1	1	
11	クロザピン	1	1	
12	ジソピラミド	1	1	
13	シプロヘプタジン塩酸塩水和物	1	1	
14	セビメリン塩酸塩水和物	1	1	
15	チオトロピウム臭化物水和物	1	1	
16	トラマドール塩酸塩	1	1	
17	ニカルジピン塩酸塩	1	1	
18	ビソプロロールフマル酸塩錠	1	1	
19	ピロカルピン塩酸塩錠	1	1	
20	プロペリシアジン	1	1	
21	ベバントロール塩酸塩	1	1	
22	マプロチリン塩酸塩	1	1	
23	ミドドリン塩酸塩	1	1	
24	酒石酸トルテロジン	1	1	
25	A型ボツリヌス毒素	1		
26	L-アスパラギナーゼ	1		
27	アカルボース	1		
28	アキシチニブ	1		
29	アジスロマイシン水和物	1		
30	アセタゾラミド	1		

附録 4-1 追加実験における有害事象被疑薬導出システムでの「頻尿または多尿」における
 出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。「2」は利尿剤。
 いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付 文書 に有 176 件	試作シ ステム からの 導出有 83 件	4.3.2 の尿閉/排尿 困難に関する結果 では通らないパス (機序)を通る 31 件
31	アゼラスチン塩酸塩顆粒	1		
32	アタザナビル硫酸塩	1		
33	アダリムマブ(遺伝子組換え)	1		
34	アテノロール	1		
35	アトモキセチン塩酸塩	1		
36	アトルバスタチンカルシウム錠	1		
37	アバタセプト(遺伝子組換え)	1		
38	アプレピタント	1		
39	アミノフィリン水和物	1		
40	アムロジピンベシル酸塩錠	1		
41	アモキサピン	1		
42	アレンドロン酸ナトリウム錠	1		
43	アンベノニウム塩化物	1		
44	イデュルスルファーゼ(遺伝子組換え)	1		
45	イトラコナゾール	1		
46	イホスファミド	1		
47	イマチニブメシル酸塩	1		
48	イルベサルタン	1		
49	インターフェロン アルファ 2b(遺伝子組換え)	1		
50	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	1		
51	エスシタロプラムシュウ酸塩	1		
52	エタネルセプト(遺伝子組換え)	1		
53	エチドロン酸二ナトリウム錠	1		
54	エピナスチン塩酸塩	1		
55	エピルビシン塩酸塩	1		
56	エベロリムス	1		
57	エメダスチンフマル酸塩徐放カプセル	1		
58	エンタカポン	1		
59	オキサリプラチン	1		
60	オフロキサシン	1		

附録 4-2 追加実験における有害事象被疑薬導出システムでの「頻尿または多尿」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書に有 176 件	試作システムからの導 出有 83 件	4.3.2 の尿閉/排尿困難に関する結果では通らないパス (機序)を通る 31 件
61	オメプラゾール	1		
62	オルメサルタン メドキシミル	1		
63	オロパタジン塩酸塩	1		
64	ガランタミン臭化水素酸塩	1		
65	カルシトニン(サケ)	1		
66	カルバマゼピン	1		
67	カルムスチン	1		
68	ガンシクロビル	1		
69	カンデサルタン シレキセチル錠	1		
70	クラドリビン	1		
71	クラリスロマイシン錠	1		
72	クロキサゾラム	1		
73	クロピドグレル硫酸塩	1		
74	クロルフェニラミンマレイン酸塩	1		
75	クロルプロマジン塩酸塩錠	1		
76	サキサグリプチン水和物	1		
77	サニルブジン	1		
78	サプロプテリン塩酸塩	1		
79	ジダノシン	1		
80	ジドブジン	1		
81	シロスタゾール	1		
82	シンバスタチン錠	1		
83	スニチニブリンゴ酸塩	1		
84	スルピリド錠	1		
85	セチリジン塩酸塩錠	1		
86	セボフルラン	1		
87	セレコキシブ	1		
88	ゾニサミド	1		
89	ゾルミトリプタン	1		
90	ゾレドロン酸水和物	1		

附録 4-3 追加実験における有害事象被疑薬導出システムでの「頻尿または多尿」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付 文書 に有 176 件	試作シス テムから の導出有 83 件	4.3.2 の尿閉/排尿困難 に関する結果では通ら ないパス(機序)を通る 31 件
91	ダサチニブ水和物	1		
92	タモキシフェンクエン酸塩	1		
93	ダルナビル エタノール付加物	1		
94	ダントロレンナトリウム水和物	1		
95	チアプロフェン酸	1		
96	テオフィリン	1		
97	デガレリクス酢酸塩	1		
98	テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩	1		
99	テムシロリムス	1		
100	テモゾロミド	1		
101	デュロキセチン塩酸塩	1		
102	テラゾシン塩酸塩水和物	1		
103	テラプレビル	1		
104	テリパラチド(遺伝子組換え)	1		
105	テルミサルタン	1		
106	ドキサゾシンメシル酸塩錠	1		
107	ドキシソルビシン塩酸塩	1		
108	トシリズマブ(遺伝子組換え)	1		
109	ドセタキセル水和物	1		
110	ドネペジル塩酸塩細粒	1		
111	トピラマート	1		
112	トラゾドン塩酸塩	1		
113	ナテグリニド錠	1		
114	ニソルジピン	1		
115	ニトラゼパム	1		
116	ニトレンジピン錠	1		
117	ニフェジピン腸溶細粒	1		
118	ニルバジピン錠	1		
119	ニロチニブ塩酸塩水和物	1		
120	ネビラピン	1		

附録 4-4 追加実験における有害事象被疑薬導出システムでの「頻尿または多尿」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付 文書 に有 176 件	試作シ ステム からの 導出有 83 件	4.3.2 の尿閉/排尿 困難に関する結 果では通らない パス(機序)を通る 31 件
121	ネルフィナビルメシル酸塩	1		
122	バクロフェン錠	1		
123	パリペリドン	1		
124	バルガンシクロビル塩酸塩	1		
125	バルプロ酸ナトリウム	1		
126	バレニクリン酒石酸塩	1		
127	ビカルタミド	1		
128	ピタバスタチンカルシウム	1		
129	ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)	1		
130	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	1		
131	ピモジド	1		
132	ビンクリスチン硫酸塩	1		
133	フェキソフェナジン塩酸塩錠	1		
134	フェノフィブラート	1		
135	プラゾシン塩酸塩	1		
136	プラシルカスト水和物	1		
137	フルニトラゼパム	1		
138	フルバスタチンナトリウム	1		
139	フルボキサミンマレイン酸塩錠	1		
140	ブレオマイシン塩酸塩	1		
141	フレカイニド酢酸塩錠	1		
142	プロクロルペラジンマレイン酸塩錠	1		
143	プロベネシド錠	1		
144	ブロマゼパム	1		
145	ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え)	1		
146	ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え)	1		
147	ペグビソマント(遺伝子組換え)	1		
148	ベザフィブラート徐放錠	1		
149	ベナゼプリル塩酸塩	1		
150	ホスカルネットナトリウム水和物	1		

附録 4-5 追加実験における有害事象被疑薬導出システムでの「頻尿または多尿」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付文書に有 176 件	試作システムからの 導出有 83 件	4.3.2 の尿閉/排尿困難に 関する結果では通らない パス(機序)を通る 31 件
151	マジンドール	1		
152	マラビロク	1		
153	ミグリトール	1		
154	ミコフェノール酸 モフェチル	1		
155	ミソプロストール	1		
156	ミチグリニドカルシウム水和物	1		
157	ミルタザピン	1		
158	ミルナシプラン塩酸塩	1		
159	メシル酸ガレノキサシン水和物	1		
160	メチルフェニデート塩酸塩	1		
161	メマンチン塩酸塩	1		
162	モンテルカストナトリウム	1		
163	リザトリプタン安息香酸塩	1		
164	リスペリドン細粒	1		
165	リネゾリド	1		
166	リバスチグミン	1		
167	リバビリン	1		
168	リファブチン	1		
169	リユープロレリン酢酸塩	1		
170	レトロゾール	1		
171	レベチラセタム	1		
172	レボメプロマジンマレイン酸塩	1		
173	ロルノキシカム	1		
174	塩酸セルトラリン	1		
175	炭酸リチウム	1		
176	注射用ベンジルペニシリンカリウム	1		
177	スピロノラクトン		1	2
178	トリアムテレン		1	2
179	トリクロルメチアジド錠		1	2
180	ヒドロクロロチアジド		1	2

附録 4-6 追加実験における有害事象被疑薬導出システムでの「頻尿または多尿」における出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。「2」は利尿剤。
いずれかのデータがある薬剤のみ記載。

No	一般名	添付 文書 に有 176 件	試作シ ステム からの 導出有 83 件	4.3.2 の尿閉/排尿困 難に関する結果で は通らないパス(機 序)を通る 31 件
181	ブメタニド		1	2
182	フロセミド		1	2
183	ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル		1	1
184	フルチカゾンプロピオン酸エステル		1	1
185	アルプレノロール塩酸塩		1	1
186	スキサメニウム塩化物注射液		1	1
187	ソタロール塩酸塩		1	1
188	チモロールマレイン酸塩		1	1
189	ナドロール		1	1
190	プロプラノロール塩酸塩錠		1	1
191	ベタキシロール塩酸塩		1	1
192	ベタネコール塩化物		1	1
193	メトプロロール酒石酸塩錠		1	1
194	ラベタロール塩酸塩錠		1	1
195	レボブノロール塩酸塩		1	1

附録 4-7 追加実験における有害事象被疑薬導出システムでの「頻尿または多尿」における
出力結果と添付文書及び JADER における副作用との比較

* データが存在する場合に「1」を表示。「2」は利尿剤。

いずれかのデータがある薬剤のみ記載。