

論文の内容の要旨

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

1. 序文

高齢化に伴い多剤投与が増加しており、有害事象が発生した際に被疑薬を特定することが難しくなっている。その際には、発現状況等とともに、発生機序に関する情報が必要であるが、現在その情報は少ない。そこで、可能性のある被疑薬を機序とともに計算機が論理的に推論して導きだすシステムの提供が期待されるが、そのシステムの知識基盤として必要な「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（薬物による連鎖情報）」も充実していない。

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、その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、「概念」と「概念」の関係性を定義する知識ベースの記述手法の一つであり、従来の知識ベースではできなかった他のユーザーによる利用や共有が可能であり、知識の積み上げが可能な発展性がある手法である。

先行研究において、薬効薬理オントロジーの構築のために、既存の薬剤情報データベースを調査したところ、薬物による連鎖情報の中でも「生理学的状態連鎖」に関する知識が不足していた。しかし、不足知識の手動での構築は作業量とコストがかかることから自動での生成を検討する必要があることが判明した。

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。

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検討した。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インスタンスデータを手動で追加した。次に、既存知識で不足してい

た『生理学的状態連鎖』に関するデータを、別途作成した解剖・機能オントロジーを参照することによる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検討し、自動生成システムを開発した。

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

生成した薬効薬理オントロジーからの因果連鎖リストと有害事象と臨床用語への対応づけのために作成した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“可能性のある機序”を表示するシステムを作成した。

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

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

生理学的状態連鎖の自動生成システム内で各生成ルールを1つずつ除外し、除外前の全ルールによる生成結果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。

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、添付文書情報に有害事象が副作用（尿閉または排尿困難、頻尿または多尿）として記載されている薬剤と比較することにより、試作システムの性能評価を行った。

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提供する副作用自発報告データベース（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。

3.4 追加実験:自動補完ルールによる生成データへの生理学的状態連鎖の一部追加

追加実験として、自動補完ルールによる生成データに生理学的状態連鎖を一部手動で追加し、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。

4. 結果

4.1 薬効薬理オントロジーの生成

薬効薬理オントロジーのフレームワークとして、『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つを基本概念とし、生成したオントロジーは、概念数 57 件であり、手動で作成したインスタンスデータは 387 件（既存データベースから 327 件、書籍から 60 件）であった。

不足知識である生理学的状態連鎖を自動補完するルールとして、平滑筋組織の伸縮は中空性構造物の内壁への外部からの圧力を変化させる状態であると捉え、圧力の変化が対象構造物の持つ構造機能により状態を変化させ、その変化は、対象となった構造物ばかりでなく、

その接続先構造物に伝播していくと考えた。この考えに基づいて自動補完を次の4段階のアルゴリズムで行うこととした。

Step1) 薬物標的と生理学的状態連鎖の始まりの生理学的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の種類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

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387件、臨床用語対応リスト28件を用いて、有害事象の被疑薬導出システムを作成した。

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

1) 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の必要性

ルールを順に一つずつ除外して作成したデータセット数は22セットであった。除外により特にパス数の減少度合いが高かったのは、構造機能として保持機能がある際のみ生成するルール及び対象構造物から接続先構造物への状態を生成するルールの2つであった。

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

対象薬剤838件の中で、尿閉または排尿困難の可能性の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(感度17.2%)であった。頻尿または多尿の可能性のある薬剤は導出しなかった。

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

JADERで尿閉または排尿困難の被疑薬とされた242件の中で試作システムは23件導出した。導出した中で添付文書に記載がない(未知の)有害事象は5件であり、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。

4.4 追加実験:自動補完ルールによる生成データへの生理学的状態連鎖の一部追加

データを追加した試作システムによる、尿閉または排尿困難の可能性のある薬剤の導出結果は4.3と同様であった。

頻尿または多尿の可能性のある薬剤の導出結果は4.3とは異なり、対象薬剤838件の中で導出したのは83件であり、添付文書に記載がある薬剤176件の中で導出したのは、24件であった。

5. 考察

本研究で生成した薬効薬理オントロジーでは既存データベースでは不足情報である生理学的状態連鎖を自動補完した。試作システムを用いた検証により、本研究において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はすべて必要であると考えられた。そのなかでも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、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。

また、試作システムでの被疑薬導出の感度が17.2%であったことは、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を示す。しかし、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。また、試作システムが添付文書に記載がない自発報告された被疑薬を導出したことから、実際の有害事象発生時の活用可能性が示唆された。

現在同様のオントロジーは著者の知る限り存在しない。また、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、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、解剖構造学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、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。

さらに、本オントロジーは、大規模な電子的医療情報データベースを用いた副作用の早期発見や処方支援や処方鑑査支援に関するシステムの知識基盤としても利用されうると考えられ、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。

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。