

副作用の原因薬剤推定システム

教授・浅井義之

山口大学大学院医学系研究科
システムバイオインフォマティクス講座



副作用が生じた場合の対応

副作用：薬剤投与と因果関係のある望ましくない作用

副作用が生じる



必要に応じて原因薬剤を
減量あるいは中止



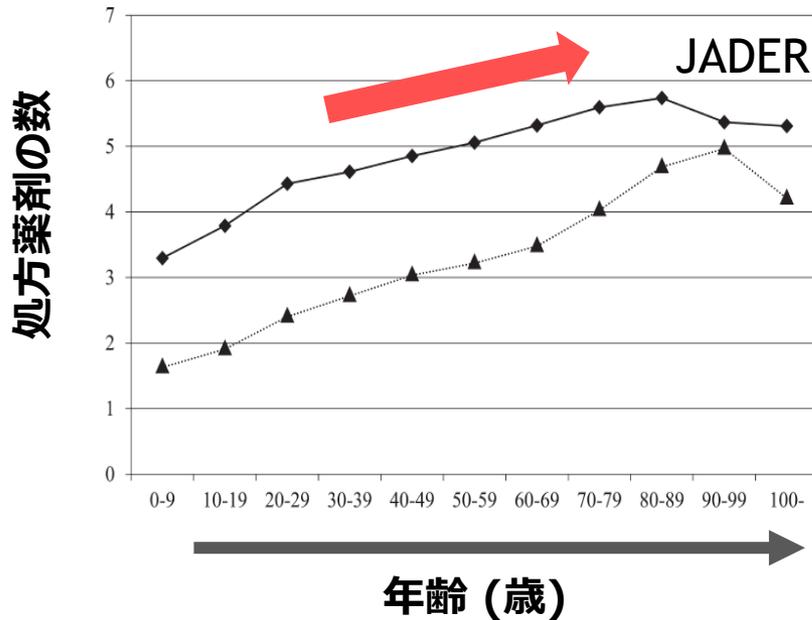
- ◆ 副作用症状で生活の質が低下
- ◆ 臓器障害をきたし、入院が必要な場合も
- ◆ ときに生命を脅かす。

- ◆ **原因薬剤**の減量または休薬を検討
- ◆ 代替薬への変更
- ◆ 必要に応じて副作用に対する治療を行う

副作用の**原因薬剤**を同定し、
健康被害を最小限に抑えることが重要

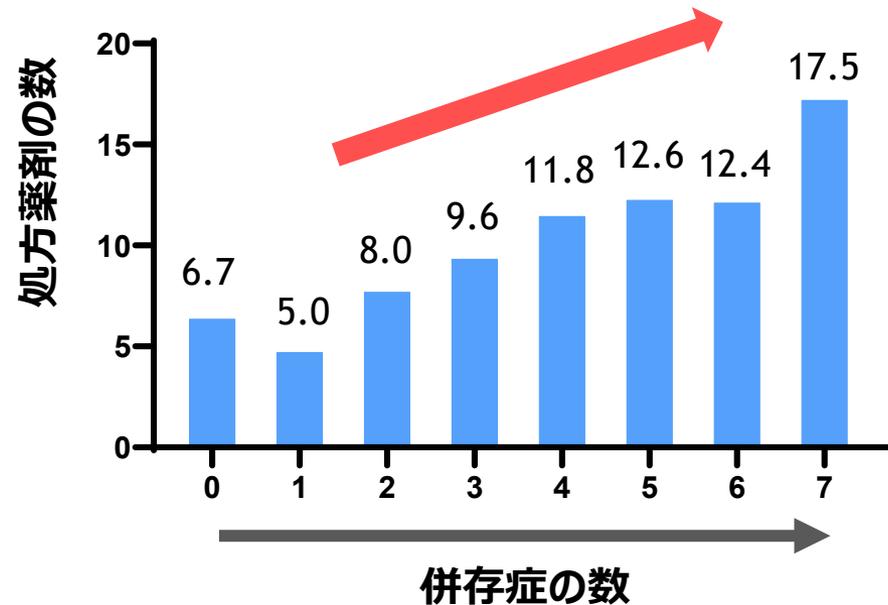
高齢化や併存症の増加に伴い、ポリファーマシーが増加

年代別の処方数



Mabuchi T et al. J Clin pharm Ther. 2020

併存症の数ごとの処方数

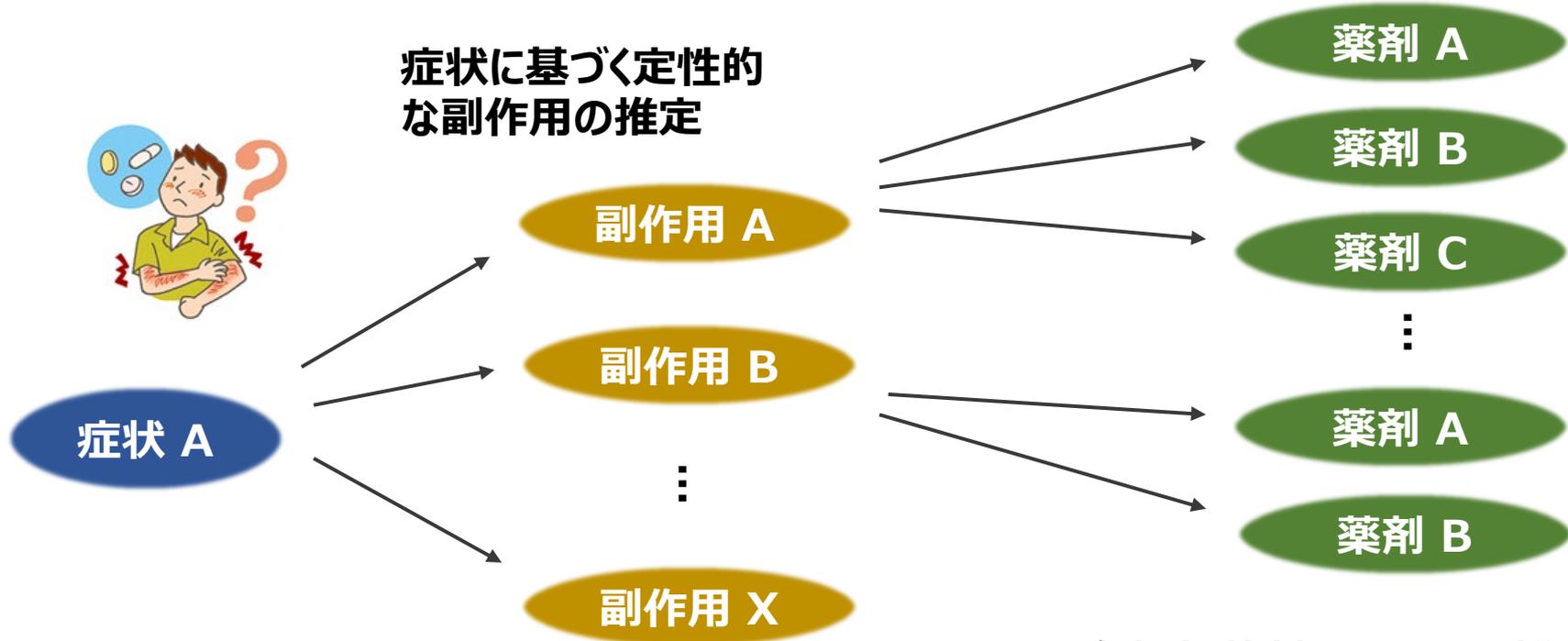


Al Ameri et al. Pharm Pharm Sci. 2014

ポリファーマシー(多剤併用)の増加により、
副作用の原因薬剤の推定が容易でない

生じた副作用症状、副作用から原因薬剤を推定する

予測システムの全体像



各投与薬剤について、副作用の被疑薬である確率を定量的に算出

Step 1

症状から副作用を特異的に推定する過程

Step 2

副作用から特異的に原因薬剤を推定する過程

予測システムの全体像



症状に基づく定性的な副作用の推定

症状 A

副作用 A

副作用 B

⋮

副作用 X

Step 1

症状から副作用を特異的に推定する過程

Step 2

副作用から特異的に原因薬剤を推定する過程

薬剤 A

薬剤 B

薬剤 C

⋮

薬剤 A

薬剤 B

各投与薬剤について、副作用の被疑薬である確率を定量的に算出

副作用と対応する症状が辞書化されている

患者向医薬品ガイド-患者向け副作用用語集



PMDAより抜粋

副作用名	自覚症状	対応する部位
狭心症	しめ付けられるような胸の痛み	胸部
	胸を強く押さえつけられた感じ	胸部
	冷汗が出る	全身
	あごの痛み	顔面
	左腕の痛み	手・足
狭心症発作	しめ付けられるような胸の痛み	胸部
	胸を強く押さえつけられた感じ	胸部
	冷汗が出る	全身
	あごの痛み	顔面
	左腕の痛み	手・足
安静狭心症	しめ付けられるような胸の痛み	胸部
	胸を強く押さえつけられた感じ	胸部
	冷汗が出る	全身
	あごの痛み	顔面
	左腕の痛み	手・足
狭心痛	しめ付けられるような胸の痛み	胸部
	胸を強く押さえつけられた感じ	胸部
	冷汗が出る	全身

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

症状と対応した副作用を抽出する

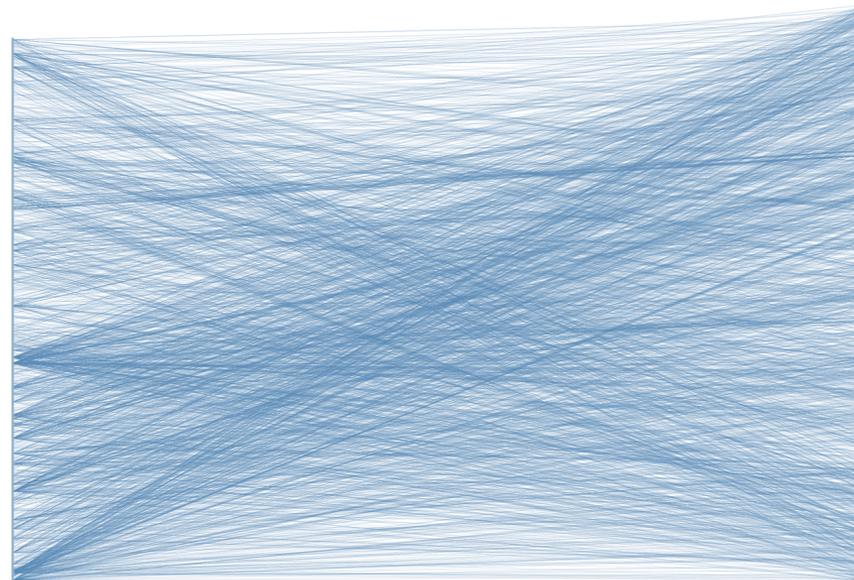
自覚症状・副作用のネットワークを構築

自覚症状

副作用



713種類の
自覚症状

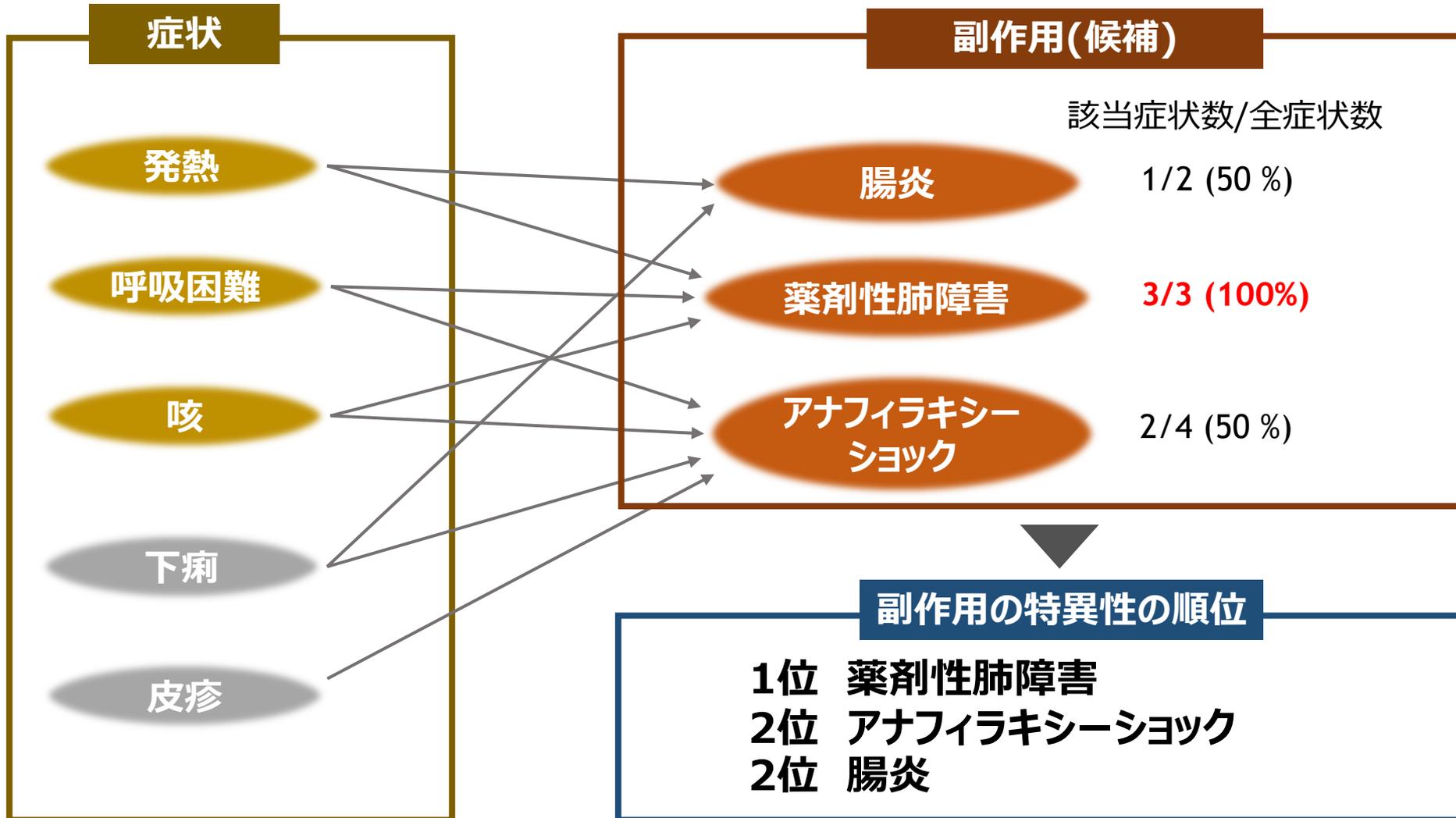


805種類
の副作用

- ◆ PMDA辞書データに基づき、自覚症状と副作用のネットワークを構築
- ◆ 1つの副作用に複数の自覚症状が対応する場合もある
- ◆ 観測された**該当症状が多い副作用**が上位に提示されるシステムとした。

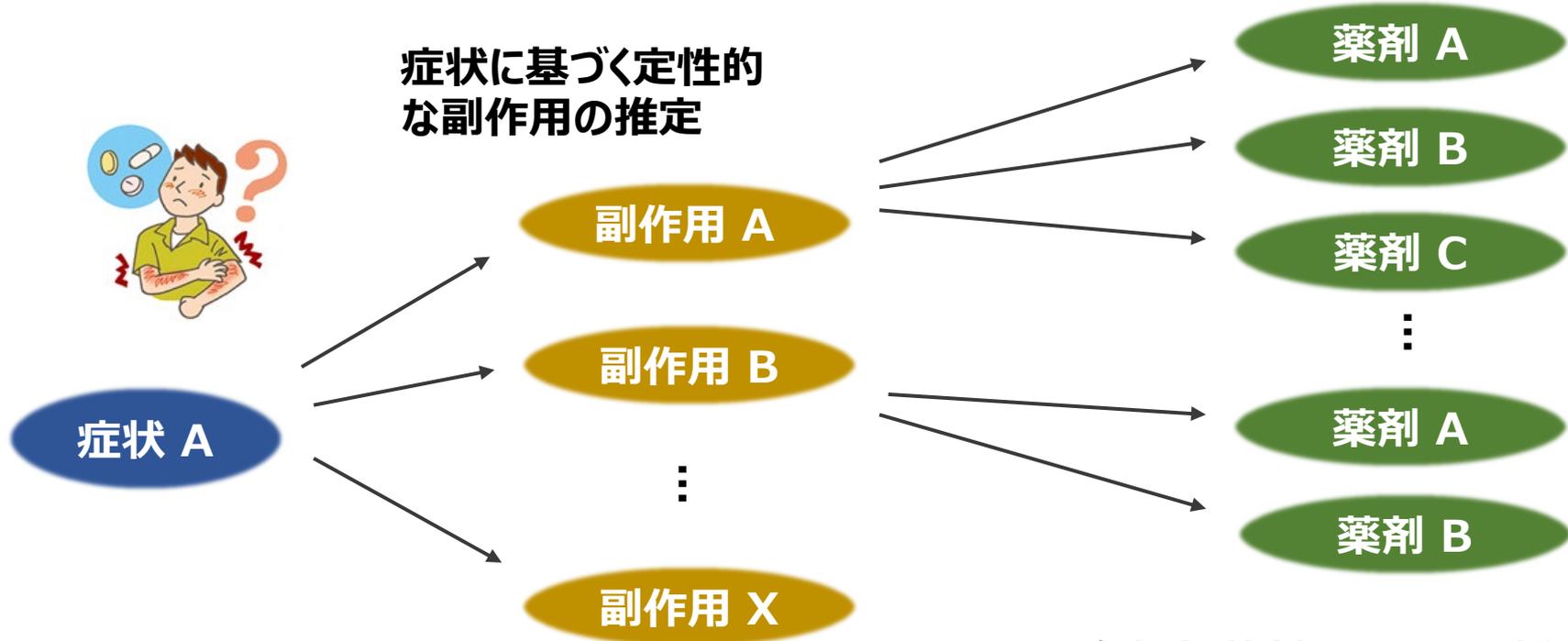
症状から副作用を推定 (Step 1)

(例) 発熱、呼吸困難、咳の3つの症状がシステムに入力された場合



システム入力される**該当症状の割合が多い副作用**を上位に提示

予測システムの全体像



各投与薬剤について、副作用の被疑薬である確率を定量的に算出

Step 1

症状から副作用を特異的に推定する過程

Step 2

副作用から特異的に原因薬剤を推定する過程

予測システムの全体像

JADERデータを用いた
ベイズ推定モデル



症状 A

副作用 A

副作用 B

⋮

副作用 X

薬剤 A

薬剤 B

薬剤 C

⋮

薬剤 A

薬剤 B

各投与薬剤について、副作用の
被疑薬である確率を定量的に算出

Step 1

症状から副作用を特異的に
推定する過程

Step 2

副作用から特異的に原因薬剤
を推定する過程

副作用報告データベース

Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER)



- ◆ 医薬品医療機器総合機構(PMDA)が公開している**副作用報告データベース**
- ◆ 2003年から2021年7月に至るまで合計**67万3,175** 件の報告
- ◆ **副作用名、被疑薬・併用薬名、年齢、身長、体重、性別**などを含んでいる。

JADERを用いて副作用の原因薬剤を推定するシステムを構築

副作用から原因薬剤を推定 (Step 2)

症状等から副作用(候補)が判明 (Step 1)



システムに副作用/投与薬剤を入力



ベイズ推定モデル

Step 2

各投与薬剤が原因薬である確率スコアと、順位を出力



ベイズ統計による原因薬剤の推定 (Step 2)

- ◆ある副作用 ADR が生じたケースを考える。
- ◆このとき k 種類の薬剤 $D = \{d_1, d_2, \dots, d_i, \dots, d_k\}$ を投与されているとする。
- ◆ある薬剤 d_i が原因薬剤の場合を、 $d_i = c$ と表記(c : causativeの頭文字)。

ある薬剤 d_i が原因薬剤である確率は、以下のように表記できる

$$P(d_i = c | ADR, d_1 \in D, d_2 \in D, \dots, d_i \in D \dots d_k \in D)$$



ベイズ統計に基づき、JADERの副作用報告データを用いて、原因薬剤である確率を計算する。

ベイズの定理を用いて原因薬剤である確率を計算

$$\begin{aligned}
 & P(d_i = c | ADR, d_1 \in D, d_2 \in D, \dots, d_i \in D \dots d_k \in D) \\
 &= \frac{P(d_i = c, ADR, d_1 \in D, d_2 \in D, \dots, d_i \in D \dots d_k \in D)}{P(ADR, d_1 \in D, d_2 \in D, \dots, d_i \in D \dots d_k \in D)} \\
 &\propto P(d_i = c, ADR, d_1 \in D, d_2 \in D, \dots, d_i \in D \dots d_k \in D) \\
 &= \frac{P(d_i = c, d_i \in D, ADR)}{P(ADR)} \cdot \left\{ \frac{P(d_i = c, ADR)}{P(ADR)} \right\}^{k-1} \cdot \prod_{j=1, j \neq i}^k \frac{P(d_j \in D, ADR)}{P(ADR)} \\
 &\propto \frac{n(d_i = c, d_i \in D, ADR)}{n(d_i \in D, ADR)} \cdot \{n(ADR)\}^{2k-2} \cdot \{n(d_i = c, ADR)\}^{k-1} \cdot \prod_{j=1, j \neq i}^k n(d_j \in D, ADR) \\
 &\propto \frac{\{n(d_i = c, ADR)\}^k \cdot \prod_{j=1, j \neq i}^k n(d_j \in D, ADR)}{n(d_i \in D, ADR) \cdot \{n(ADR)\}^{2k-2}}
 \end{aligned}$$

上式対数を取り、確率スコアを計算

$$\log_{10} \left\{ \frac{\{n(d_i = c, ADR)\}^k \cdot \prod_{j=1, j \neq i}^k n(d_j \in D, ADR)}{n(d_i \in D, ADR) \cdot \{n(ADR)\}^{2k-2}} \right\}$$

$$= k \cdot \log_{10} \left\{ n(d_i = c, ADR) \cdot \prod_{j=1, j \neq i}^k n(d_j \in D, ADR) \right\} - (2k - 2) \cdot \log_{10} \{n(d_i \in D, ADR) \cdot n(ADR)\}$$

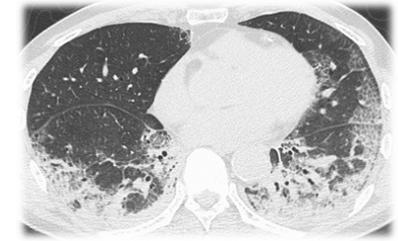
推定システムの出力指標

データ処理方法の具体例

副作用として薬剤性間質性肺疾患を生じた症例

投与薬剤の確認

- ・エベロリムス
- ・エソメプラゾール
- ・ロスバスタチンカルシウム
- ・ウルソデオキシコール酸
- ・インスリンデグルデグ
- ・インスリンアスパルト
- ・レバミピド



山口大学医学部附属病院での症例

投与薬剤	JADERにおける『間質性肺疾患』の報告件数	左記のうち、 被疑薬 とラベルされている件数	推定システムの出力指標	左の出力指標の 順位
エベロリムス	1,285 件	1,275 件	-27.8	1 位
ロスバスタチンカルシウム	545 件	91 件	-35.1	2 位
エソメプラゾール	895 件	89 件	-35.6	3 位
ウルソデオキシコール酸	820 件	76 件	-36.0	4 位
レバミピド	1754 件	80 件	-36.5	5 位
インスリンアスパルト	155 件	5 件	-42.9	6 位
インスリンデグルデク	46 件	3 件	-43.4	7 位

JADERにおける『間質性肺疾患』の全件数 48,328 件

被疑薬である可能性の指標

予測モデルの検証



山口大学医学部附属病院における
患者の副作用報告データを用いて検証

山口大学医学部附属病院の
副作用データを抽出

副作用報告を抽出 (n = 166)

使用薬剤が1剤のみの副作用報告を
除外 (n = 89)

解析対象の副作用報告 (n = 77)

- ・原因薬剤 (n = 77)
- ・併用薬 (n = 1,945)

変換辞書やJADERに含まれない薬剤を解
析から除外

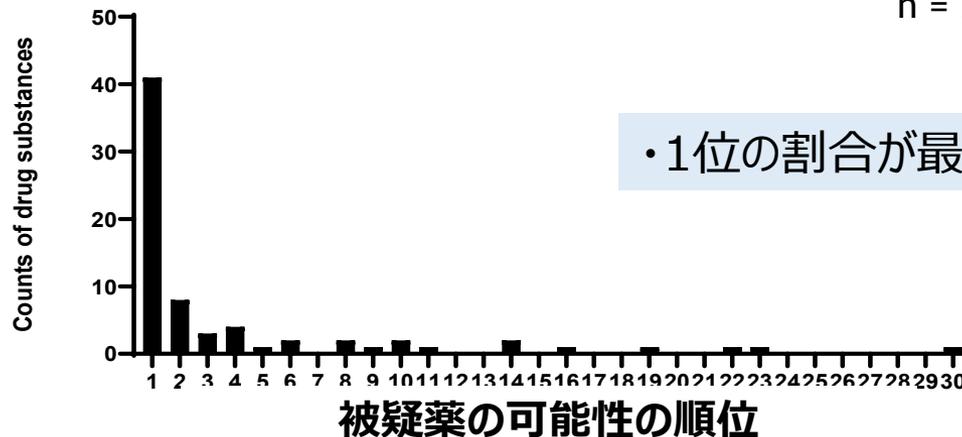
- ・原因薬剤 (n = 5)
- ・併用薬 (n = 836)

- ・原因薬剤 (n = 72)
- ・併用薬 (n = 1,109)

これら医薬品成分ごとに、予測システムで、
被疑薬の可能性の順位を出力

原因薬剤と確定された医薬品成分

n = 72

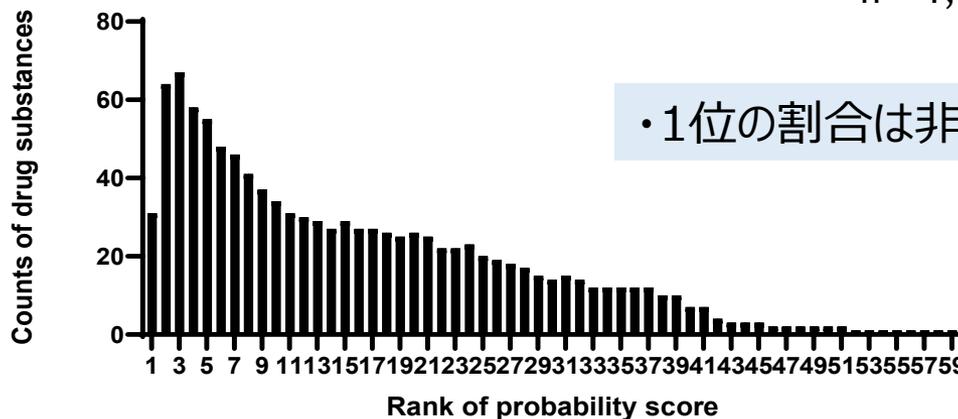


・1位の割合が最も高い (56.9 %)

原因薬剤の可能性が高い

併用薬剤と確定された医薬品成分

n = 1,109

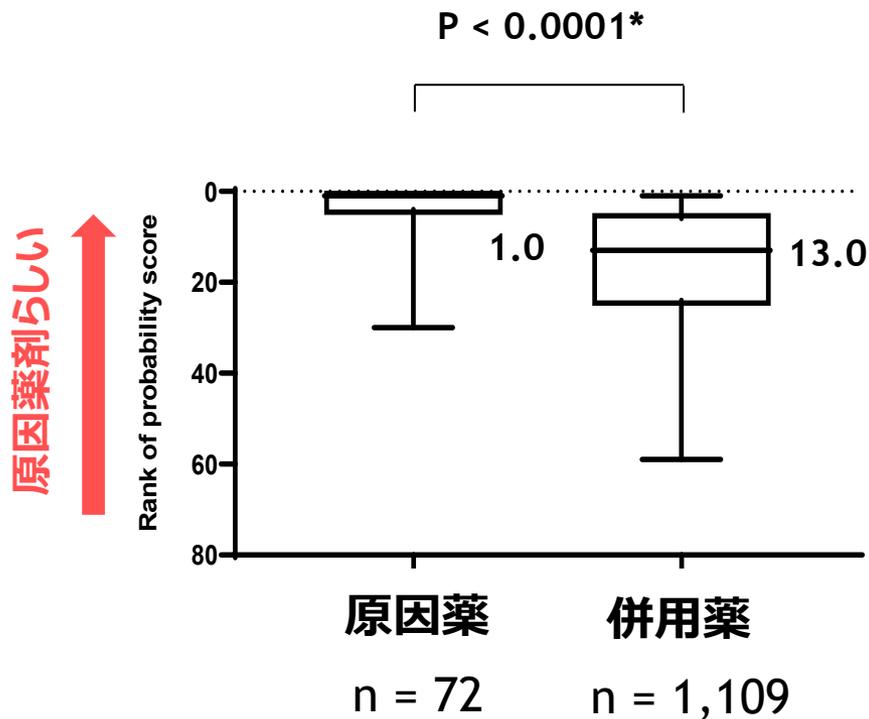


・1位の割合は非常に少ない (2.8 %)

原因薬剤の可能性が高い

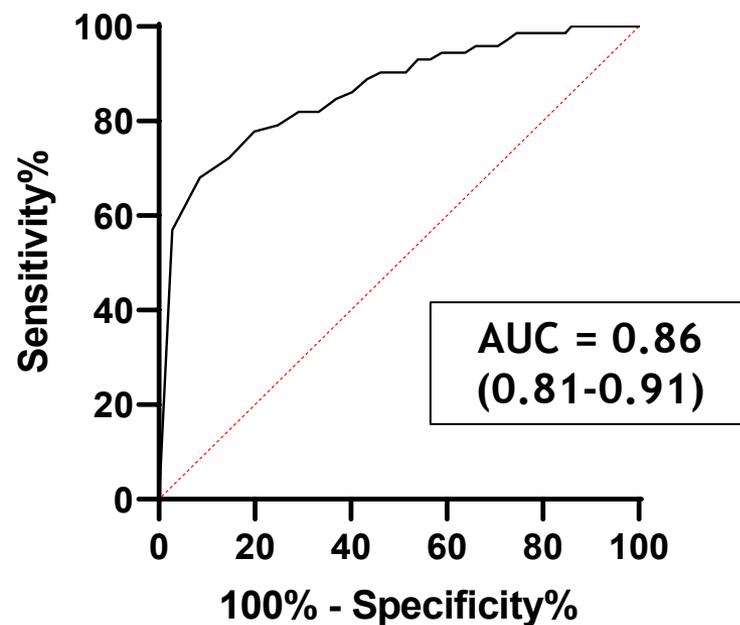
被疑薬の可能性の順位

原因薬である確率スコアの順位



*Mann-Whitney test

順位による原因薬予測のROC曲線



- ◆ 原因薬と確定された薬剤では、確率スコアが高順位
- ◆ 確率スコア順位はAUC = 0.86(0.81-0.91)の精度で原因薬剤を予測

副作用-原因薬剤推定システムまとめ

- ◆ 症状から副作用名を特異的に推定し、ベイズ統計を用いて副作用から特異的に原因薬剤を推定するシステムを構築した。
- ◆ 精度検証の結果、本システムは実用化に耐える精度であると判断した。

本システムの推定結果に基づき副作用の原因薬を休薬/中止する



副作用による健康被害を最小限に抑える

企業様への期待

- システム化、システム運用
 - 既存システムへの組み込み
- 等

本技術に関する知的財産権

発明の名称	副作用の被疑薬推定支援装置と被疑薬推定支援プログラムと被疑薬推定支援方法
発明者	浅井義之、濱田和希、安部武志、幸田恭治
出願人	山口大学
出願番号	特願2021-151548
公開番号	
登録番号	

問い合わせ先

◆ 研究室

山口大学院医学系研究科システムバイオインフォマティクス講座

TEL: 0836(22)2229

FAX: 0836(85)2345

E-mail: sysbio@yamaguchi-u.ac.jp

◆ 知財部門

山口大学 大学研究推進機構 知的財産センター 吉松 勇

TEL: 0836(85)9964

FAX: 0836(85)9967

E-mail: yosimatu@yamaguchi-u.ac.jp

◆ 産学連携部門

山口大学 大学研究推進機構 産学公連携・研究推進センター 上島一夫

TEL: 0836(85)3067

FAX: 0836(22)2116

E-mail: life-s@yamaguchi-u.ac.jp