

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14987

研究課題名（和文）副作用ビッグデータを用いた人工知能による薬物性肝障害予測手法の開発

研究課題名（英文）Prediction of drug-induced liver injury by artificial intelligence based on adverse drug reaction reports

研究代表者

安部 賀央里（Ambe, Kaori）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（薬学）・助教

研究者番号：70440625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では有害事象自発報告データベースとしてJADERを活用し、機械学習を用いて医薬品の化学構造情報から薬物性肝障害を予測することを目的とした。シグナル検出法と報告件数を用いて薬物性肝障害の陽性医薬品と陰性医薬品を定義した。医薬品の分子記述子を特徴量とし、ランダムフォレストを用いて、薬物性肝障害の有無を判別するインシリコ予測モデルを構築したところ、感度0.90、AUC 0.66の性能が得られた。さらにJADERと文献情報を組み合わせることで、AUCが0.84まで改善した。大規模な副作用情報と機械学習を適切に活用することで薬物性肝障害の予測が可能であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義として、開発した予測モデルは対象とする副作用に対して柔軟性があり、入手しやすい医薬品の化学構造情報を用いて適切に大規模な副作用情報を活用することで、様々な副作用の予測に応用することが可能である。薬物性肝障害の予測モデルを活用すればヒトでの臨床試験や市販後のリスク軽減が可能となり、本研究から得られた知見は新薬開発において候補化合物のスクリーニングを効率化することも期待されるなど社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to utilize JADER as spontaneous adverse event reporting database and to predict drug-induced liver injury from chemical structure information of drugs using machine learning. The positive drugs and negative drugs for drug-induced liver injury were defined using the signal detection method and the number of reports. Using a random forest with molecular descriptors of drugs as a feature value, in silico prediction model that classify the positive or negative of drug-induced liver injury was constructed, and the performance of sensitivity 0.90 and AUC 0.66 was obtained. Furthermore, combining JADER and literature information, AUC was improved to 0.84. It was suggested that drug-induced liver injury could be predicted by appropriately utilizing large-scale adverse event information and machine learning.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：薬物性肝障害 JADER インシリコ予測 機械学習

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬物性肝障害をはじめとする特異体質性副作用は、動物実験や臨床試験において問題となる毒性や副作用が認められなかったにもかかわらず、市場に出て多くの患者に使用されて初めて重篤な肝毒性、心臓毒性、血液・骨髄毒性、アレルギー反応などが発現する副作用である。一般に10,000人に1人以下に発症し、薬理作用との関係や、用量反応性が無いとされている。また、特異体質性副作用の発現は服用開始後数週間以上と遅いため、予測が困難であり非常に複雑な特性を有している。医薬品開発の早期段階において特異体質性副作用を引き起こす可能性のある候補物質を回避する手段として *in silico* 手法が注目されている。また、コンピューター技術の発展により人工知能技術を用いた高度な統計解析が可能になり、毒性予測などに利用されている。さらに、最近では医療分野においてビッグデータと人工知能(AI)の活用が期待されており、医療ビッグデータを用いた副作用の *in silico* 予測に着目した。

2. 研究の目的

特異体質性副作用の中で薬物性肝障害の発症による臨床試験の中止や、市販後の撤退事例が最も多い。しかし、発症頻度の極めて低い薬物性肝障害を動物実験や臨床試験で予測することは困難である。そこで本研究では、AIの1つである機械学習を用いて、医薬品の化学構造の観点から、薬物性肝障害を予測することを目的とした。具体的には、市販後の副作用情報として有害事象自発報告データベースを活用し、肝毒性を引き起こす医薬品に注目し、化学構造情報を特徴量として、機械学習により薬物性肝障害の陽性医薬品と陰性医薬品を判別する予測モデルを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 薬物性肝障害に関する独自のデータベースの構築: PMDA による医薬品副作用データベース(JADER)から肝毒性を発症する医薬品とその臨床情報を抽出し、対応する医薬品の化学構造情報(SMILES)を取り込んだ独自のデータベースを作成した。医薬品の抽出にはICH国際医薬用語集(MedDRA)の標準検索式(SMQ)を使用して肝毒性を定義した。薬物性肝障害において陽性医薬品の定義はシグナル検出法であるProportional Reporting Ratios (PRR)法を用いた。一方、陰性医薬品の定義は肝障害が1件も報告されていない、かつJADER全体での副作用報告数が10件以上とした。

(2) 機械学習による重篤な薬物性肝障害の予測手法の開発: 独自のデータベースを活用し、ランダムフォレスト(RF)を用いて医薬品の化学構造情報から薬物性肝障害の陽性、陰性を判別する手法を開発した。RF予測モデルの性能評価指標として感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、ROC曲線の曲線下面積(AUC)を算出した。

4. 研究成果

JADERの2004年第一四半期から2019年第二四半期のデータからPRR法と報告件数を使用して、薬物性肝障害の陽性医薬品と陰性医薬品を定義したところ、陽性215剤、陰性146剤の計362剤のデータが得られた。これらをランダムに3:1(陽性、陰性の比率を保つ)に分割し、トレーニングデータセットとテストデータセットとした。化学構造情報はDragon7を用いて2D分子記述子を算出し、モデル構築の特徴量とした。トレーニングデータを用いてRFにより判別モデルを構築し、独立したテストデータセットを用いてモデルの性能を評価した(図1)。

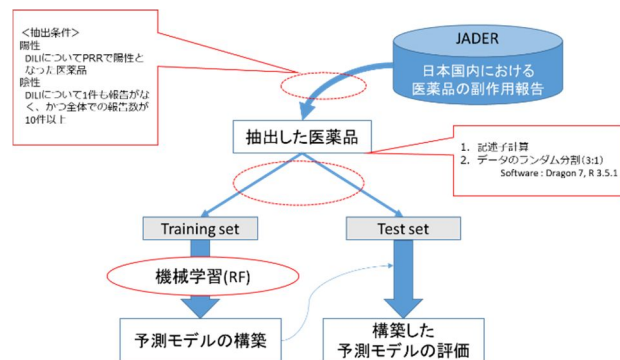


図1. 予測モデルの構築手順

RFによる薬物性肝障害の判別モデルの結果を表1に示した。感度が0.90と高いため薬物性肝障害を予測する目的に適したモデルが構築できた。一方で、予測モデル全体の評価指標であるAUCは0.66と低かった。この結果は特異度が0.24と低く、陰性医薬品の予測が困難であることが原因だと考えられた。

表1. RFによる予測結果

感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	AUC
0.90	0.24	0.64	0.65	0.66

そこで、陰性医薬品の定義を検討するために、ヒトの薬物性肝障害のデータが公表されているDILIrankデータ[Drug Discov Today. 2016 Apr;21(4):648-53]のNo-DILIに定義されている医薬品を陰性医薬品として使用することとした。ここで、陽性医薬品はJADERで抽出した医薬品、

陰性医薬品は DILI rank データの医薬品をモデルの構築に使用したところ、感度が 0.72、特異度が 0.78、AUC が 0.84 となった。特異度が改善され、陽性医薬品と陰性医薬品をバランス良く予測しており、AUC も 0.8 以上と高性能な結果が得られた。以上の結果から、JADER などの有害事象自発報告データベースを活用する場合、陽性・陰性の定義が重要であることがわかった。特に陰性医薬品の定義が困難であり、文献情報や他のデータベースを組み合わせて使用することも検討すべき点だと考えられる。しかし、市販後の副作用情報、医薬品の化学構造情報から機械学習による薬物性肝障害の判別モデルを構築する研究において、一定の成果が得られたため、本手法を方法論として確立することによって、信頼性の高い副作用情報と、医薬品の構造情報を入手することで、様々な副作用の予測に応用させることが期待できる。また、医薬品の化学構造情報から発現機序が不明である薬物性肝障害を予測する本研究の成果は、新薬の開発段階における候補化合物のスクリーニングを効率化することが期待され、市販後の副作用情報から薬物性肝障害の陽性医薬品を網羅的に抽出することで、薬物性肝障害に関する新たな知見を提供することが可能となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ambe K, Ishihara K, Ochibe T, Ohya K, Tamura S, Inoue K, Yoshida M, Tohkin M.	4. 巻 162
2. 論文標題 In silico prediction of chemical-induced hepatocellular hypertrophy using molecular descriptors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 667-675
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/toxsci/kfx287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ambe K, Sakakibara Y, Sakabe A, Makino H, Ochibe T, Tohkin M.	4. 巻 44
2. 論文標題 Comparison of the developmental/reproductive toxicity and hepatotoxicity of phthalate esters in rats using an open toxicity data source.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Toxicol. Sci.	6. 最初と最後の頁 245-255
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2131/jts.44.245	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 大矢和幸, 安部賀央里, 頭金正博
2. 発表標題 JADERを用いた医薬品の重症皮膚副作用のin silico予測
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuya Ochibe, Kaori Ambe, Masahiro Tohkin
2. 発表標題 In silico models for predicting hepatotoxicity and renal toxicity based on HESS database
3. 学会等名 CBI 学会 2019 年大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaori Ambe, Kazuyuki Ohya, Masahiro Tohkin
2. 発表標題 In Silico Prediction of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database
3. 学会等名 ICTXV2019 (15th International Congress of Toxicology) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsuya Ochibe, Kaori Ambe, Masahiro Tohkin
2. 発表標題 In Silico Models for the Predicting of the Repeated Dose Toxicity Based on HESS Database
3. 学会等名 ICTXV2019 (15th International Congress of Toxicology) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安部賀央里, 頭金正博
2. 発表標題 毒性データベースを用いた in silico 安全性予測
3. 学会等名 第1回医薬品毒性機序研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 落部達也, 安部賀央里, 頭金正博
2. 発表標題 機械学習法を利用した化学物質誘発性腎毒性の予測
3. 学会等名 第1回医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaori Ambe, Tatsuya Ochibe, Kazuyuki Ohya, Masahiro Tohkin
2. 発表標題 Development of in silico predictive classification models for chemical-induced hepatocellular hypertrophy based on molecular descriptors.
3. 学会等名 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議 (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuyuki Ohya, Kaori Ambe, Masahiro Tohkin
2. 発表標題 In silico Prediction of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions Based on the Adverse Event Reporting Database
3. 学会等名 CBI学会2018年大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大矢和幸, 安部賀央里, 頭金正博
2. 発表標題 JADERを用いたDeep Learningによる医薬品の重症皮膚副作用の予測
3. 学会等名 第4回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----