

一般口演 | 電子カルテ・EHR

## 一般口演4

### 電子カルテ、看護・薬剤情報システム

2021年11月19日(金) 14:10 ～ 16:10 E会場 (2号館2階222+223)

## [2-E-2-07] 海外の薬物相互作用情報を用いたグラフデータベースの構築と日本の医薬品添付文書情報との整合性の検証

川上 幸伸<sup>1,2</sup>、飛鷹 範明<sup>2</sup>、田中 守<sup>2</sup>、\*木村 映善<sup>1</sup>（1. 愛媛大学 大学院医学系研究科 医療情報学, 2. 愛媛大学医学部附属病院 薬剤部）

\*Yukinobu Kawakami<sup>1,2</sup>, Noriaki Hidaka<sup>2</sup>, Mamoru Tanaka<sup>2</sup>, Eizen Kimura<sup>1</sup>（1. 愛媛大学 大学院医学系研究科 医療情報学, 2. 愛媛大学医学部附属病院 薬剤部）

キーワード：Drug Information, Drug-Drug Interaction, Graph database

【背景と目的】薬物相互作用は予測可能な薬物関連有害事象の重要な原因の一つであるが、薬物相互作用に関する完全な情報源は未だ存在しない。日本においても、医薬品の添付文書情報を基にしたシステムの活用が一般的であるが、それだけでは重篤な薬物相互作用を看過する可能性が報告されている。また、日本の医薬品情報システムの多くが有料であり、すべての医療機関等で利用できるとは限らない。そこで今回、我々は海外において無料で公開されている薬物相互作用データベースを用い、相互作用のネットワークデータベースを構築し、日本の添付文書情報との整合性を検証したので報告する。

【方法】海外における14の薬物相互作用情報源を統合したデータベースを Neo4j グラフネットワークデータベース上に構築し、薬物相互作用のグラフ処理を可能とした。また、構築したシステムを用い、海外の薬物相互作用情報と日本の添付文書に記載されている薬物相互作用との整合性を検証した。整合性の検証は、愛媛大学医学部附属病院で処方歴が多いハイリスク薬を中心に実施した。

【結果】海外の薬物相互作用情報と日本の添付文書情報の整合性を検証した結果、情報の相違が認められた。内容として、海外の薬物相互作用情報に、日本の添付文書に記載されていない薬物相互作用が確認できた。また、日本の添付文書では「併用注意」に該当する薬物相互作用の組み合わせが、海外において「併用禁忌」に該当する場合などが認められた。

【考察】今回、海外において無料で公開されているデータベースを用い、相互作用のネットワークデータベースを構築した。各相互作用に関する情報源に相違点が認められたことから、それらの情報を統合して処理することで、より有用な薬物相互作用情報の検出が可能になると考えられる。

# 海外の薬物相互作用情報を用いたグラフデータベースの構築と 日本の医薬品添付文書情報との整合性の検証

川上 幸伸<sup>\*1,\*2</sup>、松田 卓也<sup>\*1</sup>、飛鷹 範明<sup>\*2</sup>、田中 守<sup>\*2</sup>、木村 映善<sup>\*1</sup>

\*1 愛媛大学大学院医学系研究科 医療情報学講座、

\*2 愛媛大学医学部附属病院 薬剤部

## Construction of a graph database with integrated drug-drug interaction information and verification of its consistency with Japanese drug label information.

Yukinobu Kawakami<sup>\*1,\*2</sup>, Takuya Matsuda<sup>\*1</sup>, Noriaki Hidaka<sup>\*2</sup>, Mamoru Tanaka<sup>\*2</sup>, Eizen Kimura<sup>\*1</sup>

\*1 Ehime University Graduate School of Medicine Department of Medical Informatics,

\*2 Ehime University Hospital Department of Pharmacy

Drug-drug interactions (DDIs) are among the most critical causes of predictable drug-related adverse events. In Japan, pharmacists usually refer to the interactions listed in the drug label information. However, it has been reported that such information alone is not enough, and we may overlook serious DDIs. In addition, most drug information databases in Japan are commercial, and not all medical institutions can afford them. In this study, we constructed the graph database of DDIs on Neo4j using the merged dataset from several open DDI databases. Then verified the consistency of the interaction network of high-risk drugs that have been prescribed frequently at Ehime University Hospital. We have confirmed discrepancies between the integrated DDI graph database and the contraindications listed in the drug label information. Some DDI cases classified as "Precautions for Co-administration" in the Japanese drug label information were classified as "Contraindications for Co-administration" in the integrated DDI graph database. We will investigate the differences between the DDIs databases to see if we can gain more valuable insight into the DDIs.

**Keywords:** Drug Information, Drug-Drug Interaction, Graph database

### 1. 緒論

薬物相互作用は予測可能な薬物関連有害事象の重要な原因の一つであるが、薬物相互作用に関する完全な情報源は未だ存在しない。日本においても、医薬品の添付文書情報を基にしたシステムの活用が一般的である。

日本の医薬品添付文書の記載要領は、厚生労働省医薬・生活衛生局長により通知され、そのうち相互作用情報においては下記の6つが掲げられている<sup>1)</sup>。

1. 他の医薬品を併用することにより、当該医薬品又は併用薬の薬理作用の増強又は減弱、副作用の増強、新しい副作用の出現又は原疾患の増悪等が生じる場合で、臨床上注意を要する組合せを記載すること。これには物理療法、飲食物等との相互作用についても重要なものを含むものであること。
2. 血中濃度の変動により相互作用を生じる場合であって、その発現機序となる代謝酵素等に関する情報がある場合は、前段にその情報を記載すること。
3. 「併用禁忌」は「禁忌」にも記載すること。併用禁忌にあつては、相互作用を生じる医薬品が互いに禁忌になるよう整合性を図ること。
4. 記載に当たっては、まず相互作用を生じる薬剤名又は薬効群名を挙げ、次いで相互作用の内容として、臨床

症状・措置方法、機序・危険因子等を簡潔に記載すること。また、相互作用の種類(機序等)が異なる場合には項を分けて記載すること。

5. 「併用禁忌」の記載に当たっては、薬剤名として一般的名称及び代表的な販売名を記載すること。
6. 「併用注意」の記載に当たっては、薬剤名として一般的名称又は薬効群名を記載すること。薬効群名を記載する場合は、原則として、代表的な一般的名称を併記すること。

医薬品の相互作用にはいくつかの発現機序が存在し、必ずしも全ての相互作用情報が添付文書に網羅されているわけではない<sup>2)</sup>。添付文書の記載要領にもある通り、相互作用情報には一部の薬剤名のみが例示され、詳細な薬剤名の記載がない場合がある。また、海外の薬物相互作用情報における重大度分類と日本の医薬品添付文書における「併用禁忌」、「併用注意」の分類が異なることも報告されており<sup>3)</sup>、医薬品添付文書の情報だけでは重篤な薬物相互作用を看過する可能性が考えられている<sup>4)</sup>。

一方、海外では医薬品添付文書の情報以外にもさまざまな医薬品情報データベースが存在する。その代表的なものには UpToDate の医薬品情報リソースである Lexicomp や、Dynamed Plus の医薬品情報リソースである Micromedex 等があるが、これらは日本の医薬品名では検索できず、成分ペー

スでの検索が必要となる。また、有料ということもあり、日本の多くの施設で利用可能な状況ではない。そこで本研究では、海外において公開されている薬物相互作用データベースを用いて相互作用のグラフデータベースを構築した。さらに、日本の医薬品添付文書情報との整合性についても検証した。

## 2. 方法

### 2.1 グラフデータベースの構築

使用したデータベースは、海外で報告されている複数の薬物相互作用情報源を統合したデータベース<sup>5)</sup>で、現在の最終更新日である2017年09月26日時点での情報源の内訳およびその相互作用収載数を表1に示す。各々情報源で使用されている医薬品コードは、DrugBankのコード(DrugBank Accession Number)にマッピングされ、DrugBankのコードのペアで相互作用のある医薬品の対を表現している。この統合されたデータベースを前処理し、Neo4j<sup>6)</sup>を用いてグラフデータベース上に構築した。構築したグラフデータベースで検索した例を図1に示す。

### 2.2 医薬品添付文書との比較

調査対象医薬品は、2021年4月から6月までの3か月間で、愛媛大学医学部附属病院(以下、当院)における院内処方頻度が多いハイリスク薬を中心に、Warfarin、Aspirin、Duloxetine、Olanzapineとした。ここでいうハイリスク薬とは、厚生労働省保健局が運営している診療報酬情報提供サービスのHPで掲載されている「特定薬剤管理指導加算等の算定対象となる薬剤一覧」に収載されている医薬品のことである<sup>7)</sup>。

海外の薬物相互作用情報については、構築したシステムを用いてDrugBankのコードで検索を行い、情報源であるSourceと重大度分類の指標であるSeverityの情報を収集した。日本の薬物相互作用情報については、医薬品添付文書上の「併用禁忌」、「併用注意」を調査対象項目とした。

## 3. 結果

海外の薬物相互作用情報源を統合したデータベースからDrugBankのコードで記述された200,159組の相互作用情報をNeo4j上のグラフデータベースに収載した。

海外の薬物相互作用データベースに、Severityの情報がああるSourceは、FrenchDB<sup>8)</sup>、OSCAR<sup>9)</sup>、ONC Non-interruptive<sup>10)</sup>、ONC High Priority<sup>11)</sup>、NDF-RT<sup>12)</sup>の5つで、相互作用の組み合わせは77,062組であった(表2)。FrenchDB、OSCAR、NDF-RTにおいては、それぞれのデータベース特有の分類基準が設定されていた。ONC Non-interruptiveとONC High Priorityについては、分類名そのものが重大度を反映しており、データの有無がそのまま重大度を反映している。

調査対象としたWarfarin、Aspirin、Duloxetine、Olanzapineについて、各Sourceの重大度が最も高い相互作用情報(FrenchDB:”CI”、OSCAR:”3”、ONC High Priority:”None”、NDF-RT:”Critical”)と日本の医薬品添付文書情報の整合性を検証した(表3)。

検証した結果、海外の薬物相互作用情報に、日本の医薬

品添付文書に記載されていない相互作用が確認できた。例えばOlanzapineでは、海外の薬物相互作用情報でCabergolineが「併用禁忌」に該当(FrenchDB:”CI”)している。しかし、日本の医薬品添付文書では、「併用禁忌」および「併用注意」のどちらにも記載がなかった。Duloxetineにおいても、日本の医薬品添付文書にProcarbazine、Linezolidとの相互作用情報の記載はなかった。また、日本の医薬品添付文書では「併用注意」に該当する薬物相互作用の組み合わせが、海外において「併用禁忌」に該当(FrenchDB:”CI”)する場合なども確認できた。例えばWarfarinでは、海外の薬物相互作用情報でSt. John's Wort、Erythromycin、Cimetidineの重大度が最も高く分類されているが、日本の医薬品添付文書は「併用注意」に記載されている。Aspirinにおいても、日本の医薬品添付文書でMethotrexateは「併用注意」に記載されており、同様の結果となった。

表1 海外の薬物相互作用情報源の内訳  
および相互作用収載数

| Source               | Number of DDIs |
|----------------------|----------------|
| renchDB              | 62,047         |
| KEGG DDI             | 52,104         |
| DrugBank             | 24,103         |
| HIV                  | 19,198         |
| World Vista          | 13,693         |
| HEP                  | 11,194         |
| OSCAR                | 10,325         |
| ONC Non-interruptive | 2,101          |
| ONC High Priority    | 1,930          |
| NDF-RT               | 1,876          |
| DDI Corpus 2013      | 787            |
| DDI Corpus 2011      | 334            |
| NLM Corpus           | 238            |
| PK Corpus            | 146            |
| CredibleMeds         | 83             |
| Total                | 200,159        |

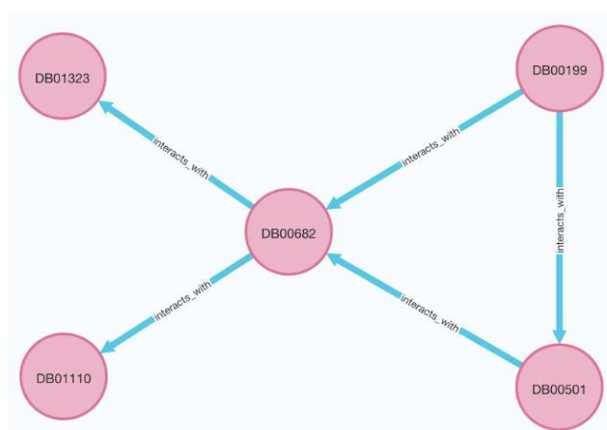


図1 Warfarin に関する Neo4j 検索結果

桃色のノードがDrugBankのコード(医薬品)であり、それぞれDB00682: Warfarin、DB00199: Erythromycin、DB00501: Cimetidine、DB01110: Miconazole、DB01323: St. John's Wortである。これらのノードは水色の interacts\_with エッジによって薬物相互作用が関連付けられている。エッジのプロパティとしてSourceおよびSeverityの情報が集積されている。

表 2 重大度分類の内訳

| Source               | Severity    | Description                                                                                                                                                                             | Number of DDIs |
|----------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| FrenchDB             | CI          | Contraindicated.                                                                                                                                                                        | 1,820          |
|                      | AD          | Avoid if possible.                                                                                                                                                                      | 5,556          |
|                      | PE          | Precaution for use, mainly pharmacocinetic interaction.                                                                                                                                 | 12,504         |
|                      | PC          | Take into account, mainly pharmacodynamic interaction.                                                                                                                                  | 42,167         |
| OSCAR                | 3           | Significance 1 is the lowest and 3 is highest value.                                                                                                                                    | 451            |
|                      | 2           |                                                                                                                                                                                         | 2,799          |
|                      | 1           |                                                                                                                                                                                         | 5,858          |
|                      |             |                                                                                                                                                                                         | 1,217          |
| ONC Non-interruptive | None        | A consensus list of DDIs that are recommended by the Office of the National Coordinator for use in non-interruptive alerts.                                                             | 2,101          |
| ONC High Priority    | None        | A consensus list of DDIs that are recommended by the Office of the National Coordinator as high priority for inclusion in alerting systems.                                             | 1,930          |
| NDF-RT               | Critical    | The NDF-RT system assigned a severity level of “Critical” for DDIs that were thought by the system’s developers to be of generally greater concern than those labeled as “Significant”. | 688            |
|                      | Significant |                                                                                                                                                                                         | 1,188          |
| Total                |             |                                                                                                                                                                                         | 77,062         |

表 3 海外の薬物相互作用情報と日本の医薬品添付文書情報との比較

|                      | Warfarin                                                               | Aspirin                                   | Duloxetine                                                                                                          | Olanzapine               |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Source<br>(Severity) | FrenchDB (CI)                                                          | Miconazole<br>St. John's Wort             | Fluvoxamine                                                                                                         | Cabergoline              |
|                      |                                                                        |                                           | Enoxacin <sup>※</sup><br>Iproniazid <sup>※</sup>                                                                    | Quinagolide <sup>※</sup> |
|                      | OSCAR (3)                                                              | Erythromycin<br>Cimetidine                |                                                                                                                     |                          |
|                      | ONC High Priority<br>(None)                                            |                                           | Tranlycypromine <sup>※</sup><br>Phenelzine <sup>※</sup><br>Selegiline<br>Procarbazine<br>Isocarboxazid <sup>※</sup> |                          |
|                      | NDF-RT (Critical)                                                      | Methotrexate<br>Ascorbic acid             | Linezolid<br>Tranlycypromine <sup>※</sup><br>Phenelzine <sup>※</sup><br>Procarbazine<br>Isocarboxazid <sup>※</sup>  | Cisapride <sup>※</sup>   |
|                      | Drug label information<br>(Contraindications for<br>Co-administration) | Miconazole<br>Menatetrenone<br>Iguratimod | Selegiline<br>Rasagiline<br>Safinamide                                                                              | Adrenaline               |

※日本の薬価基準未収載

## 4. 考察

本研究では、海外において公開されている薬物相互作用データベースを用いて相互作用のグラフデータベースを構築した。今回、グラフデータベースシステムとして Neo4j を採用した。理由として、現段階では DrugBank のコードにて薬物相互作用を検索する仕様であるが、今後は米国国立医学図書館 (United States National Library of Medicine: NLM) が管理している薬剤マスター RxNorm を介してマッピングを拡充していくことを考えている。将来的には海外の薬物相互作用データベースを基に、海外の医薬品と日本の医薬品のマッピングを全てグラフデータベースとして表現し、連結することで日本の医薬品について海外の薬物相互作用データベースを用いて判定できるようにすることを考えている。リレーショナルデータベースで設計すると多数の組み合わせを JOIN 結合処理で実装することになり、データベースが巨大になると有意な時間内に探索を完了することが困難となる。そのため、グラフ処理に特化したグラフデータベース実装である Neo4j を採用した。

構築したシステムを用いて、海外の薬物相互作用情報と日本の医薬品添付文書情報について整合性の検証を行ったところ、海外の薬物相互作用情報に、日本の医薬品添付文書には記載されていない相互作用の存在が確認できた。また、日本の医薬品添付文書では「併用注意」に該当する相互作用の組み合わせが、海外において「併用禁忌」に該当する場合なども確認できた。今回、当院における院内処方頻度が多いハイリスク薬を中心に、Warfarin、Aspirin、Duloxetine、Olanzapine を調査対象医薬品とした。調査の段階で、Duloxetine、Olanzapine に日本の薬価基準に収載されていない医薬品との相互作用が確認できた。日本では承認されておらず、今後、薬価基準に収載された際には非常に有用な情報になることが期待される。一方、各国で承認されている薬剤はさまざまであり、情報に偏りがあることは注意しておく必要がある。

薬物相互作用に関する情報源は未だ完全なものではなく、日本の医薬品添付文書情報だけでは重篤な薬物相互作用が看過される可能性があることを改めて確認した。日本の医薬品添付文書情報に海外の薬物相互作用情報を加えることで、より有用な薬物相互作用の検出が可能になると考える。

一方、薬物相互作用の検出プログラムによって発生するアラートに関する問題が指摘されている<sup>13), 14)</sup>。薬物相互作用の情報は膨大であり、臨床上重要でないものも含まれていることから、アラートが適正化されていないと重要なアラートが無効化されてしまうリスクがある。実際、重要度の高い薬物相互作用に関するアラートのうち、89.4 %が無効化されていたとの報告もある<sup>15)</sup>。今後、包括的な薬物相互作用の検出システムを構築していく上で、ただ単に情報を集積していくだけではなく、真に臨床的に重要度の高い薬物相互作用を選定していくことが重要になると考える。

## 5. 参考文献

- 1) 厚生労働省. 医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について. 2021. [https://www.mhlw.go.jp/web/t\_doc?dataId=00tc5973&dataType=1&pageNo=1 (cited 2021-Aug-25)]
- 2) 鈴木洋史, 大野能之, 樋坂章博. これからの薬物相互作用マネジメント～臨床を変える PISCS の基本と実践～. じほう 2014:

172-4.

- 3) 富田 猛, 野崎 晃, 宇田 篤 ら. 日米の医薬品データベースの相互作用情報を迅速に検索できる システムの構築と質疑への活用. 医薬品情報学. 2017;19(1):1-7.
- 4) 一般社団法人日本医療薬学会医療薬学学術第一小委員会. 医療現場における薬物相互作用へのかかわり方ガイド. 2019. [https://www.jsphcs.jp/file/asc1.pdf (cited 2021-Aug-25)]
- 5) Ayvaz S, Horn J, Hassanzadeh O, et al. Toward a complete dataset of drug-drug interaction information from publicly available sources. J Biomed Inform. 2015;55:206-17.
- 6) Neo4j, Inc. Neo4j documentation. 2021. [https://neo4j.com/docs/ (cited 2021-Aug-25)]
- 7) 厚生労働省. 特定薬剤管理指導加算等の算定対象となる薬剤一覧. 2021. [http://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/ (cited 2021-Aug-25)]
- 8) ANSM. Thesaurus of drug interactions. France. 2019. [https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1 (cited 2021-Aug-25)]
- 9) Crowther NR, Holbrook AM, Kenwright R, Kenwright M. Drug interactions among commonly used medications. Chart simplifies data from critical literature review. Can Fam Physician. 1997;43:1972-6, 9-81.
- 10) Phansalkar S, van der Sijs H, Tucker AD, et al. Drug-drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. J Am Med Inform Assoc. 2013;20(3):489-93.
- 11) Phansalkar S, Desai AA, Bell D, et al. High-priority drug-drug interactions for use in electronic health records. J Am Med Inform Assoc. 2012;19(5):735-43.
- 12) Olvey EL, Clauschee S, Malone DC. Comparison of critical drug-drug interaction listings: the Department of Veterans Affairs medical system and standard reference compendia. Clin Pharmacol Ther. 2010;87(1):48-51.
- 13) Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. Journal of the American Medical Informatics Association. 2007;14(1):29-40.
- 14) Horn JR, Gumpfer KF, Hardy JC, McDonnell PJ, Phansalkar S, Reilly C. Clinical decision support for drug-drug interactions: improvement needed. American Journal of Health-System Pharmacy. 2013;70(10):905-9.
- 15) Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. Archives of Internal Medicine (1960). 2003;163(21):2625-31.