

タイトル： 医薬品安全性監視における AI と自動化の潜在的な可能性

著者： Jennifer Markey and Kelly Traverso

(Pharmaceutical Engineering, 2020, Vol.40, No.4, 60–64)

翻訳： 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 大学院生 三宅 健太郎 (Kentaro MIYAKE)

2009 年から 2019 年の間に、米国 FDA の有害事象報告システム (FDA Adverse Event Reporting System; FAERS) に記録された医薬品および治療用生物製剤の有害事象 (adverse events; AE) の件数は、490,032 件から 219 万件 (2019 年 12 月 31 日現在) へと 300%以上増加した[1]。症例数の増加、潜在的な AE の発生源の拡大、新しい治療法の複雑さを考慮して、製薬業界は、医薬品安全性監視の効率性と品質を向上させるために、人工知能 (artificial intelligence; AI) などの革新的な技術を模索している。

安全性監視は、自然発生的な報告システムや医学文献のデータマイニングを超える必要がある。内部のデータソースは、電子健康情報 (electronic health records; EHR)、保険請求、ソーシャルメディア、そしてオンラインコミュニティからのリアルワールドデータで補完することができる。しかし、従来の医薬品安全性監視のアプローチでは、これらすべてのデータをタイムリーに取り込み、レビューし、分析することは、不可能ではないにしても困難である。

AI は、多くの手動の反復的なプロセスを自動化し、より高度な一貫性を可能にするだけでなく、人為的なバイアスを取り除き、データサイエンティスト、医学レビュアー、医師に価値ある洞察を提供することができる。彼らは以前に可能であった以上にはるかに包括的で広範囲な方法でデータを理解することができる。

データ品質を向上させ、プロセス段階のリアルタイムのデータに対する洞察を提供し、より迅速かつ積極的なシグナル検出を可能にすることで、AI は医薬品安全性監視と患者保護に大きな影響を与える可能性がある。製薬業界のメンバー、患者、そして医療提供者の間で、医薬品安全性の焦点が運用業務から、より先を見越したリスク管理とデータの透明性の向上に移るにつれ、AI はより必要不可欠なものとなるだろう。いくつかの重要な分野に AI を適用することで、エンドツーエンドの医薬品安全性監視におけるライフサイクルを改善させる手助けをすることができる。統合ソリューションの例を図 1 に示す。

症例取り込みの自動化

AI を適用すべき分野としてよく議論されているもののひとつに、症例取り込みがある。情

報量が増加し、ほとんどが非構造化コンテンツを含む多数のデータソースが存在する中、自然言語処理（natural language processing; NLP）は情報を迅速かつ効率的に抽出するために使用できる。AI は、コンテンツを構造化データに変換したり、データを辞書やコードリストに自動コード化したり、重症度や期待度、関連性などに基づいて症例の知見に優先順位をつけたりすることに活用できる。手動での症例の確認や調整は、AI エンジンにフィードバックされ、機械が時間をかけて学習して調整することで、精度と一貫性が向上する。

AI が症例取り込み改善できるその他の分野には、文献モニタリング、訴訟案件からの事前レビューとデータ抽出、そして潜在的には音声認識を使用してコールセンターからの AE の取り込みを自動化することが含まれる。

文献モニタリング

多くの製薬会社は、科学、医学文献の検索やレビューに苦勞している。課題には、優れた検索方法を開発すること、非構造化コンテンツからの情報の理解と抽出すること、コンテンツを AE データに変換して安全性データベースに自動的に集積することが含まれる。

AI は、自動的に、継続的に、広範囲に文献を精査して、企業製品に言及している記事を見つけ出し、その言及が単一の AE もしくは複数の AE を含んでいるかを判断することができる。そして、AE データは記事から抽出され、構造化されたフィールドにインポートされ、レビューのために、安全性データベースに直接入力される可能性がある。

訴訟案件レビュー

訴訟案件は、受け取った情報量が膨大になることがあり、すべてのソース文書を手作業でレビューするには数日かかることがある。医学文献レビューと同様に、AI は意味のある情報を抽出するために訴訟案件コンテンツを効率的に”読み解く”ことに利用されうる。

コールセンターデータの収集

コールセンターは AE 情報の重要な収集地点である。最近の音声認識技術の進歩により、企業は AI を使ってコールセンターの記録から AE 情報を抽出し、その情報を安全性データベースに読み込むことを検討できる。また、AI は、手作業によるデータ登録を通じて入力されたデータの品質チェックに活用することも可能である。技術の進歩と AI を活用することにより、手作業によるデータ登録を減らし、AE フォームを電子メールで送信する必要をなくし、最終的にはコールセンターのシステムと安全性データベースを統合することになるだろう。

症例処理の効率化

症例処理の多くの側面は依然として手動であるため、多額の費用を必要とし、コンプライアンスリスクを生み出している。2014 年 4 月 1 日から 2015 年 3 月 31 日までの間に、英国の

医薬品・医療製品規制庁（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency; MHRA）は、製薬会社に対する 47 件の査察を行い、重大な調査結果として 27 件、主要な調査結果として 169 件、軽微な調査結果として 155 件を発見した。それらの調査結果のうち、個々の安全性症例報告書（individual safety case report; ICSR）の管理が、特に主要な調査結果や軽微な調査結果に対して、最も言及された領域のひとつであった [2]。自動化と AI を活用することで、症例管理におけるより高い効率性や一貫性、質、さらにはナラティブ生成、品質管理を推進し、将来にわたるインスペクションを改善することができるかもしれない。

ナラティブの自動化

ナラティブライティング課題には、リソース、一貫性、入力として使用される高品質で潜在的に膨大なデータソースの適時性、テンプレートの大きなばらつきが含まれる。さらに、複数のフォローアップがある症例では、ナラティブは支離滅裂になり、混乱を招く可能性がある。自然言語生成（natural language generation; NLG）を用いてナラティブライティングを自動化することは、ナラティブバッチの品質と一貫性の向上をもたらし、ナラティブの作成と最終仕上げにかかる時間を短縮する。AI は、すべての関連情報を迅速かつ効率的に抽出し、ナラティブを生成し、そして期待されたフォーマットやテンプレートに配置することができる。また、監査証跡とバージョン管理機能が搭載されているため、各バージョンのナラティブが自動的に追跡され、アクセスや比較が容易にできるように保存される。

品質管理

原資料とデータベースに入力されたデータを手作業で比較するのは、面倒でエラーが発生しやすい作業である。それに加え、安全性データベース内の症例間の一貫性を保証することは難しい。“品質ボット”は、ソースデータと安全性データベース内のデータを比較し、データ登録ガイドラインに照らし合わせて正確性を確認し、データベース全体で他の類似症例、すなわち、同一の製品、治療領域、または AE システム器官別大分類に関わる症例との整合性を確認することで、品質レビュープロセスを迅速かつ容易に自動化することができる。品質ボットによってレビューされた個々の症例には品質スコアが付けられ、閾値を超えた症例には医薬品安全性監視の専門科によるレビューのためのフラグが立てられる。

より質の高いデータを利用することで、医療専門職は医学的レビューにより十分に注力することができ、製品の安全性プロファイルに関する理解を深めることができる。

AI は積極的な、そして将来的には予測的な医薬品安全性監視に移行するための鍵となる。

積極的なシグナル検出とリスクマネジメント

シグナル検出の目的は、医薬品と予期せぬ事象との間の未知の因果関係を特定することである。これを達成するために、医薬品安全性監視組織は、自らの世界的な安全性データベース、FAERS や VigiBase などの外部データソース、そして潜在的にはリアルワールドのエビデンスソースを包含した様々なソースから安全性データを取得し、定期的に分析しなければならない。

AI は、患者動態、病歴、薬剤といった多くの異なる要因による複数のデータソースに渡るデータを、従来の方法を活用した比較可能な分析が費やした時間のほんの一部で迅速に解析する手助けとなり得る。AI を活用することで、医薬品安全性監視チームは、より包括的なリアルタイム分析が可能になるだけでなく、潜在的なシグナルを評価し、適切なシグナルバリデーションの判断を下し、より良い患者の転帰を実現するための行動を決定するために多くの時間を使うことができる。シグナルが検出されバリデーションされた後、AI は要求されたリスクマネジメント活動を自動化し、管理することができる。既存のテンプレートや内部ソース関連コンテンツをもとに、リスクマネジメント計画が作成され得る。

積極的な医薬品安全性監視への移行、データソース数の増加、そして技術の向上により、AE が特定されたときに報告するだけでは不十分になるだろう。規制当局は“いつ AE が特定されるべきだったか？”も知りたがるだろう。AI は積極的な、そして将来的には予測的な医薬品安全性監視に移行するための鍵となる。

分析の実行

デジタル時代となり、より多くの安全性データが収集されており、そして AI によって企業は双方向的分析論を超えて、情報の価値を最大限に高めることができるようになっている。さまざまなデータ技術や機械学習（machine learning; ML）を用いることで、AI は大規模かつ多様なデータセットを迅速かつ効率的に分析することができる。AI は、複雑な問題を解決したり、複雑なパターンを特定したりするために使用することができる、例えば、医薬品とその集団における効果の関連性を支配する要因を発見したり、特定の化合物と遺伝子受容体を関連付けたり、または製品に対する潜在的な新しい適応を示したりする。疾患に対する疫学的な理解を提供することは、患者の安全性と転帰はもちろんのこと、公衆衛生の向上にもつながり得る。

分析は、利用可能なデータと人の想像力によってのみ制限される。AI は従来の分析手法よりもさらに広範囲かつ迅速にデータを分析することができる。ステークホルダーが分析結果をレビュー・バリデーションする時間が増え、リスクを早期に発見できる可能性がある。

集計報告書の内容準備

すべての製品は、開発段階にかかわらず、定期的な報告が必要である。医薬品安全性監視チームは、監督官庁に治験安全性最新報告（development safety update reports; DSUR）、定期副作用報告（periodic adverse drug experience reports; PADER）、定期的安全性最新報告（periodic

safety update reports; PSUR)、または定期的ベネフィット・リスク評価報告 (periodic benefit-risk evaluation reports; PBRER) を提出する必要がある。正確な報告要件は、国、承認状況、医薬品の開発段階によって異なる。これらの集計報告を行うためのスケジューリング、計画、準備のプロセスは非常に多くの時間とリソースを必要とする、AI アプリケーションによってより効率化することができる。

ラインリスト様式のスケジューリング

定期報告の内容は、製品の国際誕生日 (international birth date; IBD)、レポートのデータロックポイント、その他の設定可能な変数に基づいて、安全性データベースから自動的にデータを取得するようスケジューリングすることで、自動的に発生させることができる。一度情報が検索されると、適切なテンプレートに配置され、編集構成の準備ができる。

レポート作成

NLG を使用することで、AI は、世界的な承認状況、PSUR における安全性参照情報の変更、PBRER のシグナル概要、最終報告以降に安全性の理由で取られた行動などの報告書のセクションを作成することができる。集計報告のために最も知識を必要とするステップは、安全性データの分析とそれを文書形式に要約することであり、これには医学的判断が必要である。最終的には、AI、NLG、そして ML がより洗練されたものになれば、AI が書いた報告書のドラフト部分がほぼ最終版に近いものになり、人間の著者によるレビューと微調整だけで済みようになるだろう。

調整とマスタデータマネジメント

製薬会社やバイオテクノロジー企業では、AE 情報は、臨床試験、製品クレーム、医療情報コールセンター、医療従事者や患者からの報告など、さまざまな領域から発信される。症例が処理され、より多くのデータが受け取られると、すべての情報ソースが組織全体で一貫性と調和を保たなければならない。データの調整とクリーニングのプロセス (例えば調整) は、手作業で行うと時間がかかり、多くの企業にとって多大な費用がかかる。

統合された AI プロセスを備えたクロス開発のクラウド型プラットフォームを導入することで、調整に費やす時間を大幅に削減できる可能性がある。また、データの品質と一貫性を向上させ、組織のリスクを低減できる可能性もある。

同様の技術や自動化の手法はデータマネジメントにも応用できる。複数の目的に使用されるある共通のデータソースを持つことは、これまでは成し遂げることが困難であった。データの変更や通知を管理するために AI を使用することで、データマネジメントを簡素化し、費用を減らすことができる。例えば、AI によって、薬事規制チームが、安全性や臨床業務、医療業務における職員によって使用される企業製品のマスタ辞書を維持する手助けができる可能性がある。薬事規制チームがマスタ辞書を変更または更新すると、他の職務上の消費

者が自動的に通知と更新を受け取るため矛盾が生じない。また、AI と自動化によってラベル情報、ローカルライセンス、その他の型のデータを維持する手助けになり得る。

統合 AI ソリューション

症例が処理されると、今後の症例のプロセスを改善するために、AI が判断から学ぶべき機会が多くある。例えば、ある人が特定の薬を飲むとズキズキとした頭痛がするとコールセンターに連絡してきたとする。AI エンジンはその情報を処理して、その症状を群発頭痛としてコード化するよう提案することができる。いくつかの同様な症例を医学的に検討している間に、コードは片頭痛の型に変更される。AI エンジンはこの変更から学習し、将来的には同様の症状や症例に対して、片頭痛としてコーディングすることを提案する。

残念ながら、医薬品安全性監視システムは一般的に断片化されており、様々なベンダーから多くのツールや技術が提供されているため、AI エンジンがデータにアクセスして学習したり、パターンを検出したりすることが制限されてしまう。クラウドアプリケーションは、簡単に連携できるように設計されている。シームレスでエンドツーエンドのプロセスを支援している統合された医薬品安全性監視ソリューションにより、AI は継続的に進歩し、安全性データと学習の価値を最大化しうる。

統合された医薬品安全性監視ソリューションにより、AI は継続的に進歩する可能性があり、安全性データと学習の価値を最大化する。

AI の課題とリスク

AI には多くの潜在的なメリットがあるが、AI がデータを正しく解釈できるかどうか、AI が導いた判断をどのように説明するか、そして AI エンジンを訓練するために必要なデータの量と質を含め、この技術に関する懸念もある。

ML は、大規模で包括的なデータセットを必要とする場合があるが、これらは入手が困難であり、作成や維持に多大な人間の労力を必要とする。医薬品安全性監視業界では、AI ソリューションは、FAERS、VigiBase、EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) などの AE データの公共データベースを活用することができる。また、活動の過程でデータがタグ付けされているインストリーム型の教師あり学習など、データのずれを解消するための新たなアプローチも登場している[3]。

リスクを軽減するために、企業は AI の導入を段階的に進めることができるが、その例は、最初は意思決定を支援するために AI を使用してから、プロセス全体を自動化する方法である。例えば、症例取り込みでは、AI がコーディングや優先順位に関する提案を行い、それを人間がレビューして確認する。ひとたび企業が、AI エンジンに自信を持てば、症例プロセスに関する自動化経路を可能にできるかもしれない。

結論

近年、どのように医薬品安全性監視に AI を効果的に活用するかという議論が盛んに行われている。このような議論の多くは、安全性に関わる組織にとって大きな負担と費用がかかる症例取り込み問題の解決に焦点を当てている。しかし、AI は他の多くの分野にも応用できるため、医薬品安全性監視のための AI の未来はさらに広がるだろう。

AI は、クラウド技術によって推進され、ライフサイエンスの他の多くの分野ですでに大きな成果を上げている。例えば、AI はゲノム診断を発展させ、放射線科医が医療画像から乳癌を検出するのに役立っている[4, 5]。医薬品安全性監視においても、クラウド技術、自動化、AI を活用することで、企業が安全性データから最大の価値を実現し、より良い洞察と透明性を引き出すことができるだろう。その結果、我々は患者や消費者として必要な医薬品が安全で効果的であることを知ることができる。

本文以上

図の説明

図 1: 統合安全性ソリューションの例