

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title            | 機械学習を用いた従来にない薬剤投与設計アルゴリズムの構築                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Sub Title        | Development of a novel algorithm for drug dose settings using machine learning method                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Author           | 今井, 俊吾(Imai, Shungo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Publisher        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Publication year | 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Jtitle           | 科学研究費補助金研究成果報告書 (2023. )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| JaLC DOI         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Abstract         | <p>本研究では機械学習の代表的な手法であるDecision Treeモデルを利用して、バンコマイシンの初期投与設計アルゴリズムを構築し、その有用性を検証した。2つの医療機関から822例の診療情報を取得し、Decision TreeモデルのアルゴリズムであるClassification And Regression Tree ( CART ) 法を用いてモデルを構築した。モデルの精度は従来の投与設計アルゴリズムより良好であり、本アプローチの有用性が示唆された。</p> <p>In this study, we constructed an initial dose setting algorithm for vancomycin using the Decision Tree model, which is a typical machine learning method, and validated the its usefulness. We obtained clinical information on 822 patients from two medical facilities and constructed a model using the Classification And Regression Tree (CART) algorithm. The accuracy of the developed model was better than the conventional dose setting algorithm, suggesting the usefulness of this approach.</p> |
| Notes            | 研究種目：若手研究<br>研究期間：2020～2023<br>課題番号：20K16035<br>研究分野：医療薬学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Genre            | Research Paper                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20K16035seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_20K16035seika</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16035

研究課題名（和文）機械学習を用いた従来にない薬剤投与設計アルゴリズムの構築

研究課題名（英文）Development of a novel algorithm for drug dose settings using machine learning method

研究代表者

今井 俊吾（Imai, Shungo）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・講師

研究者番号：40845070

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）：本研究では機械学習の代表的な手法であるDecision Treeモデルを利用して、バンコマイシンの初期投与設計アルゴリズムを構築し、その有用性を検証した。2つの医療機関から822例の診療情報を取得し、Decision TreeモデルのアルゴリズムであるClassification And Regression Tree（CART）法を用いてモデルを構築した。モデルの精度は従来の投与設計アルゴリズムより良好であり、本アプローチの有用性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、機械学習で予測する変数を従来の「副作用発現あり／なし」の名義変数から、連続変数の「薬剤投与量」に置き換えることで、バンコマイシンの初回投与量を精度高く予測できることを見いだした。今回得られた知見は、様々な薬剤の投与設計アルゴリズム構築に応用可能であり、高い発展性を有することから、医療薬学研究の発展に寄与する新手法としての価値があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we constructed an initial dose setting algorithm for vancomycin using the Decision Tree model, which is a typical machine learning method, and validated the its usefulness. We obtained clinical information on 822 patients from two medical facilities and constructed a model using the Classification And Regression Tree (CART) algorithm. The accuracy of the developed model was better than the conventional dose setting algorithm, suggesting the usefulness of this approach.

研究分野：医療薬学

キーワード：バンコマイシン 機械学習 治療薬物モニタリング 薬剤投与設計

## 1. 研究開始当初の背景

機械学習は、大量のデータをコンピュータが反復学習し、隠れた規則性を見出すことで予測モデルを構築する手法である。近年、機械学習は医療分野において疾患の予後予測などに応用されており、従来の手法に置き換わり得る(またはその欠点を補う)有用なアプローチである。これまで、抗菌薬などの薬剤投与設計は、それぞれの薬物動態パラメータに基づきおこなわれてきた。その典型的な例として、抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬であるバンコマイシン (vancomycin; VCM) が挙げられる。VCM の初期投与設計には日本人の母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetic; PPK) パラメータを実装した Therapeutic Drug Monitoring (TDM) 解析ソフトウェアが広く用いられており、また、抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 では、VCM 初期投与設計のノモグラムが提示されている。

しかしながら、VCM の投与設計に利用されている PPK パラメータは、投与設計に用いる変数として腎機能 (estimated glomerular filtration rate; eGFR または Creatinine Clearance; Ccr) ならびに体重のみしか組み込まれていない。即ち、現在の手法では原疾患や併用薬、BMI (Body Mass Index) など、VCM の薬物動態に影響することが明らかな因子を考慮した投与設計を実施することは困難である。実際、PPK パラメータを利用した VCM の初期投与設計における初回 TDM 時の治療域 (トラフ値 10~20  $\mu\text{g/mL}$ ) への到達割合は、既報では 4~6 割程度に留まっており、申請者が実施した北海道大学病院での先行研究でも 64.2% であった (Imai S, et al. *Yakugaku zasshi*, 2017)。

機械学習には Decision Tree、Neural Network、Support Vector Machine などの手法が存在し、これらを用いることで、薬物動態に影響を及ぼすあらゆるパラメータを考慮した予測モデルの構築が可能となる。即ち「適正な薬物投与量」を従属変数、「薬物動態に影響する因子」を独立変数とすることで、これまでの投与設計法よりさらに精度の高い、従来にない薬剤投与設計アルゴリズムが確立できる可能性がある。しかしながら、これまで機械学習を薬剤投与設計に応用し、その有用性を検証した研究は皆無である。

## 2. 研究の目的

申請者はこれまで、機械学習の臨床薬学領域への応用可能性に注目し、各種検討を進めてきた。本研究ではこれまで培った機械学習手法を「薬剤投与設計」に応用することに挑戦する。具体的には、VCM の初期投与設計アルゴリズムを構築し、その有用性を検証する。このことで、機械学習を用いた従来にない薬剤投与設計アルゴリズム確立への基盤となるエビデンスを創出する。本研究では機械学習の代表的な手法である Decision Tree (DT) モデルを利用する。DT モデルはフローチャートの構造を有し、利用者は複数の要因の組み合わせによる相互関係を考慮した予測が簡便に実施できる。DT モデルは他の機械学習アルゴリズムと異なり、臨床応用の際に特別な解析ソフトウェアを必要としない。そのため、研究成果を広く臨床に還元することが可能である。

## 3. 研究の方法

北海道大学病院、砂川市立病院の 2 施設で後ろ向き観察研究を実施した。2011 年 11 月から 2019 年 9 月の間に VCM が点滴静注され、トラフ値および投与後 1-2 時間値 の 2 点で血中濃度が測定された入院患者を対象とした。除外基準は、(1) 年齢 < 18 歳、(2) VCM 投与後 2 日以内に TDM が実施された患者、(3) TDM 実施前に AKI を発現した患者、(4) 検査データが欠損している患者、(5) VCM 開始時点で  $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  の患者、(6) 血液透析、腎代替療法、血漿交換が実施されていた患者、と定義した。除外基準の (3) における AKI の定義は KDIGO 分類に基づき、Scr が VCM 初回投与日から「7 日以内に 50% 以上」または「48 時間以内に  $0.3 \text{ mg/dL}$  以上」上昇した場合と定義した。各病院の電子カルテから、年齢、性別、身長、体重、Scr、血清アルブミン値、尿素窒素、集中治療室入室の有無、基礎疾患、併用薬などを抽出した。対象患者はモデル構築群 (Training data) とモデル検証群 (Validation data) の 2 群にランダムに分割した。患者背景の比較として、連続変数の比較には Mann Whitney U test を実施した。名義変数の比較には Pearson's chi-squared test、または Fischer's exact test を実施した。DT 分析のアルゴリズムとして、分類回帰木 (classification and regression tree; CART) 法を利用した。この CART 法の特徴として従属変数として連続変数の使用が可能であることが挙げられる。2 つのサブグループに分割するための基準として Gini 係数が用いられ、データの分岐点は親ノードと子ノード間の Gini 係数の差が最も大きい独立変数から順に抽出される。本モデルは、データを最大 5 段階まで分岐可能な設定で構築した。DT 分析の従属変数にはガイドラインにおける目標値である  $\text{AUC } 500 \text{ mg}\cdot\text{hr/L}$  を達成するための 1 日補正投与量を利用し、独立変数として、患者背景のうち年齢 (連続変数)、eGFR (連続変数)、 $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、 $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、併用薬を投入した。独立変数の選択にあたり、2016 年の TDM ガイドラインに基づき Ccr の代わりに eGFR を腎機能の指標として利用した。

#### 4. 研究成果

1,380 例中 822 例を解析対象 (図 1) とし、構築データと検証データが 8:2 になるようランダムに分割した。AUC 500 mg·hr/L を達成する補正投与量を従属変数に、年齢、eGFR、BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>、BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>、併用薬を独立変数として CART により決定木分析を実施した。構築データ (661 例) は最大 5 回分割され、13 個の末端サブグループが含まれた (図 2)。eGFR、年齢、BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> の組み合わせで示された推奨投与量は 17.6 - 59.4 mg/kg/day であった。検証データ (161 例) において、AUC 400 - 600 mg·hr/L の割合は 54.7% であった。さらに、AUC < 400 mg·hr/L、> 600 mg·hr/L の割合は、それぞれ 18.0%、27.3% であった。AUC 500 mg·hr/L とモデルの予測 AUC の差に基づく平均絶対予測誤差 (MAE) は 26.7% であり、既報のノモグラムと同等

以上の精度を示した。決定木分析により、目標 AUC を達成する維持投与量に影響する要因と、その組み合わせに応じた至適投与量を明らかにした。本モデルは薬剤師や医師による VCM の初回投与と設計の一助となる可能性を有する。本研究により、機械学習を用いた従来にない VCM の投与設計アルゴリズムが構築されたと考える。本研究で用いたアプローチは多くの薬剤に応用可能であり、医療薬学研究的発展に寄与する新手法としての価値を有する。

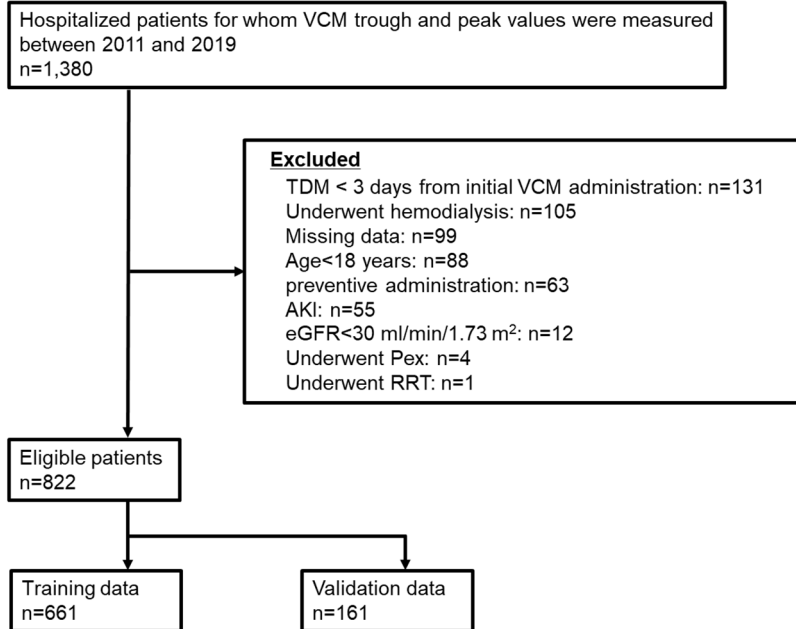


図 1. 患者選択フローチャート  
(Miyai T, et al. *Biol Pharm Bull*, 2022 より引用)

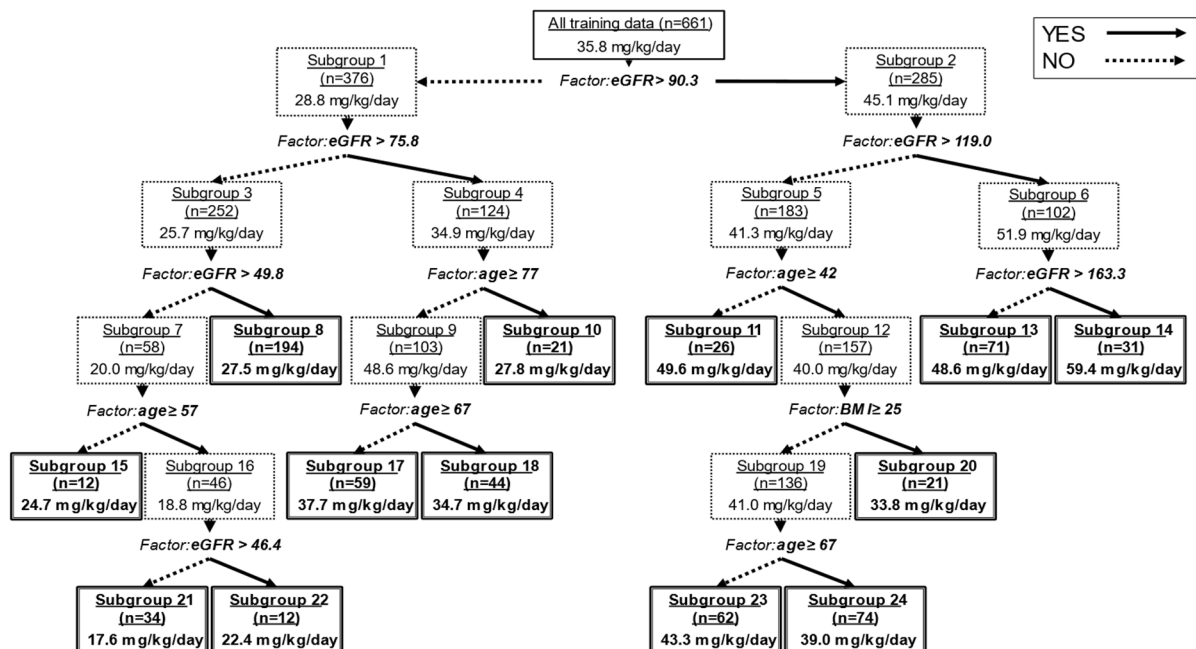


図 2. Training data (n=661) から構築された DT モデル  
(Miyai T, et al. *Biol Pharm Bull*, 2022 より引用)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

|                                                                                                                                                                            |                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Miyai Takayuki, Imai Shungo, Yoshimura Eri, Kashiwagi Hitoshi, Sato Yuki, Ueno Hidefumi, Takekuma Yoh, Sugawara Mitsuru                                          | 4. 巻<br>45                |
| 2. 論文標題<br>Machine Learning-Based Model for Estimating Vancomycin Maintenance Dose to Target the Area under the Concentration Curve of 400?600?mg・h/L in Japanese Patients | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin                                                                                                                           | 6. 最初と最後の頁<br>1332 ~ 1339 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1248/bpb.b22-00305                                                                                                                           | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）                                                                                                                                      | 国際共著<br>-                 |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

|                                          |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>今井俊吾                          |
| 2. 発表標題<br>医療ビッグデータを基軸としたデータ駆動型臨床薬学研究の実践 |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第143年会（招待講演）             |
| 4. 発表年<br>2023年                          |

|                                                |
|------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>今井俊吾                                |
| 2. 発表標題<br>ビッグデータと機械学習の活用による抗菌薬適正使用に向けたエビデンス構築 |
| 3. 学会等名<br>第32回日本医療薬学会年会（招待講演）                 |
| 4. 発表年<br>2022年                                |

|                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Shungo Imai, Yoh Takekuma, Hitoshi Kashiwagi, Takayuki Miyai, Mitsuru Sugawara                                  |
| 2. 発表標題<br>A new algorithm optimized for initial dose settings of vancomycin using machine learning                        |
| 3. 学会等名<br>18th Congress of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology. 2020（国際学会） |
| 4. 発表年<br>2020年                                                                                                            |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|