



Title	データマイニング手法を用いた医薬品副作用発現リスクの定量的評価モデルの開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	今井, 俊吾
Citation	北海道大学. 博士(臨床薬学) 甲第13338号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/71888
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Shungo_Imai_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学） 氏名 今井俊吾

学位論文題名

データマイニング手法を用いた医薬品副作用発現リスクの定量的評価モデルの開発

【序論】

医薬品による副作用発現の要因分析には、これまでロジスティック回帰分析をはじめとした多変量解析が広く用いられてきた。ロジスティック回帰分析は複数の要因の中から、副作用発現に関連する独立因子を同定し、オッズ比を用いてリスクの強度を評価できる利点を有する。しかしながら、本手法では複数の因子間の相互関係を吟味することは難しい。

データマイニングの代表的な手法の一つである決定木（decision tree ; DT）モデルは、予測・判別分析に分類される。DT モデルはフローチャート状の構造を有し、利用者はそれぞれの独立変数に関わる条件に対し YES/NO で回答していくことで、複数の要因の相互関係を考慮したイベントの発現割合を簡便かつ定量的に推定可能となる。このことから、DT 分析を利用することで、臨床で利便性の高い副作用発現割合推定モデルが構築可能と考えられる。しかしながら、これまでその構築事例はほとんど報告されていない。

本研究では、DT モデルを用いた医薬品による副作用発現リスクの定量的評価モデルを構築し、その有用性を検証することを目的に、種々検討を行った。

【結果及び考察】

1. Decision tree モデルの有用性の検討

DT モデルの有用性を検証することを目的に、副作用発現要因に関する報告が既に多くされている抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬のバンコマイシン (vancomycin ; VCM) による腎機能障害発現割合の推定モデルを構築し、その精度を従来の手法であるロジスティック回帰分析と比較した。

対象患者は2011年11月から2016年4月までに北海道大学病院においてVCMが点滴静注され、Therapeutic Drug Monitoring (TDM) が実施された18歳以上の症例とした。腎機能障害発現は血清クレアチニン値が0.5 mg/dL または1.5倍以上上昇した場合と定義した。既報を参考に、副作用発現リスク因子を抽出した。DT モデルは chi-squared automatic interaction detection algorithm (CHAID) 法を用いて構築した。

解析対象患者は592例であり、87例(14.7%)に腎機能障害が発現した。DT モデルは最終的に6つのサブグループに分枝し、それぞれの腎機能障害発現割合は4.6%から69.6%であった。抽出されたリスク因子は投与期間14日以上、フロセミド併用、昇圧薬併用ならびに投与期間中の平均トラフ値15 mg/L以上であった。ロジスティック回帰分析においても、同様のリスク因子が抽出された。それぞれのモデルの精度は87.3%と同等であった。

以上の結果は、DT モデルが副作用発現割合推定モデルとして、有用であることを示唆するものであった。

2. 臨床応用を目指した Decision tree モデルの構築

1で構築したVCMによる腎機能障害発現割合推定モデルにおいては、投与開始時や初回TDM時など、医療者が副作用発現リスクを推定することが想定される時点では評価不能な要因がモデルに組み込まれている。この問題点を解決することで、より臨床で活用可能なDTモデルが構築できると考えられる。そこで、DTモデル使用のタイミングを初回TDM、適応患者を投与期間7-14日間、目標トラフ値10-15 mg/Lで投与された症例（非複雑性感染症患者を想定）とすること

で、より臨床応用可能な VCM による腎機能障害発現割合推定モデルの構築を試みた。また、モデルの検証のために、ロジスティック回帰分析を実施し、抽出されたリスク因子およびモデルの精度を比較した。

対象患者は 2011 年 11 月から 2017 年 4 月までに VCM が 7 - 14 日間投与され、目標トラフ値 10 - 15 mg/L として TDM が実施された症例とした。副作用発現リスク因子は初回 TDM 時において評価可能な要因のみを抽出した。分枝したサブグループは、腎機能障害発現割合 10%未満を low risk、10 - 25%を intermediate risk、25%以上を high risk と定義し分類した。DT モデルは CHAID 法を用いて構築した。

解析対象患者は 402 例であり、56 例 (13.9%) に腎機能障害が発現した。DT モデルは最終的に 6 つのサブグループに分枝し、それぞれの腎機能障害発現割合は 5.2%から 70.0%であった。それぞれのサブグループは low から high risk に分類された。抽出されたリスク因子はフロセミド併用、ピペラシリン/タゾバクタム併用、昇圧薬併用ならびに初回トラフ値 15 mg/L 以上であった。ロジスティック回帰分析においても同様のリスク因子が抽出された。モデルの精度は DT モデルで 87.1%、ロジスティック回帰分析で 86.1%であった。構築されたモデルは既報と比して妥当と考えられた。

以上の結果から、初回 TDM 時に非複雑性感染症患者を対象に活用可能な VCM による腎機能障害発現割合推定モデルが構築された。

3. 様々な薬剤による副作用発現リスク推定への Decision tree モデルの応用

抗ウイルス薬であるガンシクロビル (ganciclovir ; GCV) の代表的な副作用として好中球減少症をはじめとした血液毒性が挙げられる。しかしながら、GCV 誘発性好中球減少症の発現要因に関する報告は限られている。そこで、GCV 誘発性好中球減少症の発現割合推定モデルを構築し、その妥当性を検証することで、様々な薬剤による副作用発現リスク推定への DT モデルの応用可能性を検討した。

対象患者は 2008 年 4 月から 2017 年 3 月までに GCV が投与された症例とした。好中球減少症発現は好中球数 1000 cells/mm³ 未満かつベースラインから 75%未満へ低下した場合と定義した。DT モデルは CHAID 法を用いて構築した。

解析対象患者は 369 例であった。40 例 (10.8%) に好中球減少症が発現した。DT モデルは最終的に 5 つのサブグループに分枝し、それぞれの好中球減少症発現割合は 0%から 58.3%であった。抽出されたリスク因子は acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)、造血幹細胞移植、ベースラインの好中球数 6679 cells/mm³ 未満、投与期間 18 日以上であった。ロジスティック回帰分析においても同様のリスク因子が抽出された。それぞれのモデルの精度は 89.7%と同等であった。構築されたモデルは臨床的に妥当と考えられた。

以上より、様々な薬剤による副作用のリスク推定に DT モデルが応用可能であることが示された。

【結語】

本研究では、DT モデルの精度がロジスティック回帰分析と同等であることを明らかにし、臨床応用可能な VCM による腎機能障害発現割合推定モデルを構築した。加えて、様々な薬剤による副作用発現リスク推定へ DT モデルが応用可能であることを証明した。

以上より、データマイニング手法の一つである DT モデルを用いた副作用発現リスクの定量的評価モデルの開発に成功した。