HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第13338号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71888
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shungo_Imai_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 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

審査担当者	主査	教　授	井関　健
	副査	教　授	菅原　満
	副査	准教授	武隈　洋
	副査	准教授	小林　正紀

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

医薬品による副作用発現の要因分析にこれまで汎用さ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その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考慮したイベントの発現割合を簡便に評価することは難しい。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、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。

そこで著者は、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。

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。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、腎機能障害発現割合は 4.6%から 69.6%であった。DT モデルおよびロジスティック回帰モデルの精度は 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。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。

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。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

抗ウィ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。

2008 年 4 月から 2017 年 3 月までに GCV が投与された症例のうち、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。DT モデルおよびロジスティック回帰モデルの精度は 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。

以上、著者は本研究において 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。本検討の結果は、より安全な薬物療法の遂行に大きく貢献するものである。

以上の点で本論文『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』に含まれる研究成果は優れており、博士（臨床薬学）の学位を受けるに十分値するものと認めた。