

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07189

研究課題名（和文）乳幼児の成熟度と深層学習数理モデルを融合した薬物療法の最適化

研究課題名（英文）Clinical pharmacometrics based on combining maturation and artificial intelligence

研究代表者

辻 泰弘 (TSUJI, Yasuhiro)

日本大学・薬学部・教授

研究者番号：20644339

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は小児患者を対象として生理学的数理モデル解析を行い、薬物血中濃度・治療効果の経時的な予測に深層学習を応用する手法を開発することである。以下の2つの研究テーマを掲げて3年間の研究を実施した。(1) ニューラルネットワークを経時的な小児薬物動態の予測に応用する手法を開発し、その有用性を評価する。(2) SHapley Additive exPlanationsを応用することで、解釈可能な透明性のある人工知能モデルを開発する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発達・成熟過程に個人差が大きい乳幼児患者における薬物血中濃度・治療効果の変動は、簡単な数理モデル式だけでは説明しきれず、新たな手法の探索が必要である。近年の人工知能の進歩に伴い、医療分野では深層学習を利用したX線画像や網膜画像の診断等への応用事例が見受けられる。本研究の目的は、乳幼児患者を対象とした生理学的数理モデル解析を基盤とし、薬物血中濃度・治療効果の経時的な予測に深層学習を応用する手法を開発することである。本研究課題は、乳幼児患者における個別化投与設計の質の向上に貢献すると同時に、深層学習の新たな研究領域開拓に繋がると期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to conduct a physiological mathematical model analysis of pediatric patients and to develop a method that applies deep learning to predict temporal changes in drug blood concentration and treatment effects. The study was conducted over a period of three years with the following two research themes:

(1) Development of a method to apply neural networks to predict temporal pediatric pharmacokinetics and evaluate their usefulness.

(2) Development of an interpretable and transparent artificial intelligence model by applying SHapley Additive exPlanations.

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：人工知能 数理モデル 小児 深層学習 薬物動態 薬物治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1 研究開始当初の背景

出生から 1-2 歳になるまでの乳幼児期では、体格や生理機能が大きく変動する。例えば、糸球体ろ過速度 (GFR) の成熟度は出生時点において成人の 40%程度であるが、出生後 1 年で 90%程度、出生後 2 年で成人と同程度まで成熟する。乳幼児患者一人一人に適切な投与設計を行うためには、薬物血中濃度や薬剤による効果を正確に予測可能な数理モデルが必要である。しかし、患者間の差異は当然のことながら、患者内での成長変動も非常に大きく、乳幼児患者の薬物血中濃度・治療効果を精度よく予測することが困難であると知られている。小児期における体内動態を予測・説明するために、体重に基づくスケールリングや年齢を変数としたシグモイドモデルを用いることが推奨されてきた (Holford N et al. Eur J Pharm Sci 2017)。しかし、これらの手法だけでは説明しきれない変動が依然として存在し、特に体内動態の変動が大きい乳幼児患者に対する投与設計は、医療従事者にとって長年の課題である。近年のめざましい人工知能の進歩に伴い、医療分野では深層学習を利用した X 線画像や網膜画像の診断等への応用事例が見受けられる。薬物治療という観点では、遺伝子・タンパクの差異等を考慮した医薬品選択への利活用に注目が集まっている。一方で、医療現場での医薬品使用による「効果や影響」および薬物投与設計への応用に関してはほとんど研究されていない。本研究はこれまで国内外で蓄積され、研究代表者自身も携わってきた生理学的数理モデル研究の諸成果を継承・発展するものである。乳幼児患者における薬物血中濃度・治療効果の予測を既存の手法を活かしつつ、深層学習を応用することで精度改善を目指す。同時に、従来の生理学的数理モデルと深層学習を融合した、新規のモデル解析手法を開発する (図 1)。本研究は深層学習の新たな研究領域開拓に繋がると期待される。

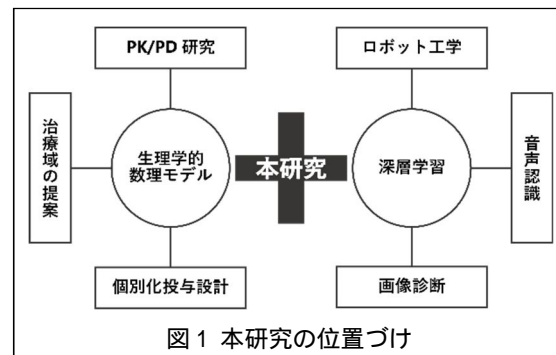


図 1 本研究の位置づけ

2 研究の目的

本研究の目的は、小児患者、特に乳幼児患者を対象として生理学的数理モデル解析を行い、薬物血中濃度・治療効果の経時的な予測に深層学習を応用する手法を開発することである。臨床応用および汎用性に重点を置いており、特色として次の 2 点が挙げられる。

- (1)人工知能による出力値の判断根拠を明確に説明することが可能なモデルを開発する。
- (2)ニューラルネットワークを経時的な小児薬物動態の予測に応用する手法を開発し、その有用性を評価する。

3 研究の方法

(1)人工知能による出力値の判断根拠を明確に説明することが可能なモデルの開発
機械学習の一つである分類木及び回帰木による分析は、解析結果の解釈が容易であり、診断や安全性の予測に直接使用できる点で有用である。リネゾリドは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症の治療に用いられるオキサゾリジノン系の抗菌薬である。その副作用である血小板減少症は血中リネゾリド濃度との関係が母集団薬物動態/薬力学モデルにより説明されている。機械学習に基づいてリネゾリド誘発性血小板減少症を予測する投与早期の予測因子及びカットオフ値を決定木分析により同定した。リネゾリドの血清及び血漿中濃度を含む臨床データは、富山大学病院で 2013 年 3 月から 2018 年 4 月までにリネゾリドが投与された患者から収集した。2 歳以上

かつリネゾリドの投与期間が7日間以上であり、投与前の血小板数が75,000/ μ L以上の患者を対象とした。既報の母集団薬物動態/薬力学モデルを用いて患者の個別のベイズ推定値を算出した。算出にはNONMEM Version 7.4.1 (ICON Development Solutions, Maryland, USA)を用いた。血小板減少の予測候補因子は、投与後24、48、72、96および120時間後のリネゾリド薬物濃度及び血小板数、投与前の血小板数、年齢、性別、体重並びにクレアチンクリアランスの推定値とした。血小板減少の定義は、投与開始から14日以内に発現した25%以上の血小板減少とした。分類木による分析はR version 3.5.1(R Core Team(2018). A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)のパッケージ「rpart」を使用して実施した。分類木の分岐にはGini係数を用いた。分類木は木のコスト及び複雑性に基づき剪定した。最終的な木のモデルは、最も再代入誤り率が低いものを選択した。分類木の妥当性はLeave-one-out法により評価した。

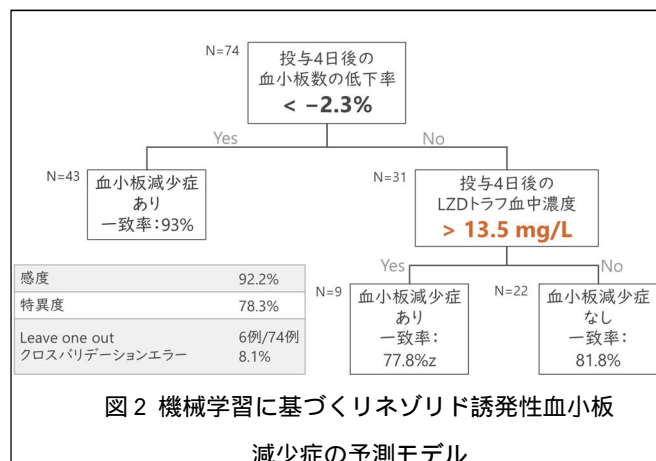
(2)ニューラルネットワークを経時的な小児薬物動態の予測に応用する手法の開発

ディープニューラルネットワークを用いた機械学習法は、ニューラルネットワークにおける隠れ層を多層化(ディープに)したモデルであり、これらのモデルは、入力層、隠れ層、および出力層の3種類の層で構成される。各層にはニューロンと呼ばれる複数のユニットが存在し、重み付けした各ユニットの値の合計が次層へと渡される。比較対象のモデルとして、シクロスポリンの母集団薬物動態/薬力学モデルを採用した。患者数は36名、薬物血中濃度の採血ポイント数は89ポイントであった。既報における最終モデルは、クリアランスの共変量として患者の年齢および体重が組み込まれていた。被験者の基本情報および検査値をニューラルネットワークの入力とし、クリアランスを出力した。ニューラルネットワークによって推定されたクリアランスおよび既報の分布容積および吸収速度定数の値を1次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルの式に代入し、薬物血中濃度の予測値を算出した。薬物血中濃度の予測値と実測値の誤差を算出し、誤差逆伝播法によりニューラルネットワークのパラメータ(重み)を更新した。誤差の評価には予測誤差を用い、パラメータの更新にはAdamを使用した。また、学習にはミニバッチ法を適用した。

4 研究成果

(1)人工知能による出力値の判断根拠を明確に説明することが可能なモデルの開発

最終モデルの決定木では、二つのカットオフが見いだされた。一つ目は投与4日後の血小板変化率2.3%超の低下、二つ目は投与4日後のトラフの血中LZD濃度13.5 mg/L以上であった(図2)。決定木の感度及び特異度はそれぞれ92.2%及び78.3%であった。Leave one out法によるクロスバリデーションエラーは20.3%であった。以上より、決定木分析によりみいだされたLZD薬



物濃度及び血小板数に基づく治療介入は、血小板減少症のリスクを低減することが期待される。本研究により、生理学的数理モデルおよび機械学習手法のいずれにおいても有効かつ安全に投与可能な用量設定に貢献することが示された。

(2)ニューラルネットワークを経時的な小児薬物動態の予測に応用する手法の開発

最終的なニューラルネットワークモデルにおける中間層は3層であり、各中間層におけるニューロンの数は、一層目が30ユニット、二層目および三層目が60ユニットであった。中間層における活性化関数には、parametric rectified liner unitを使用した。比較対象の母集団薬物動態/薬力学モデルおよびニ

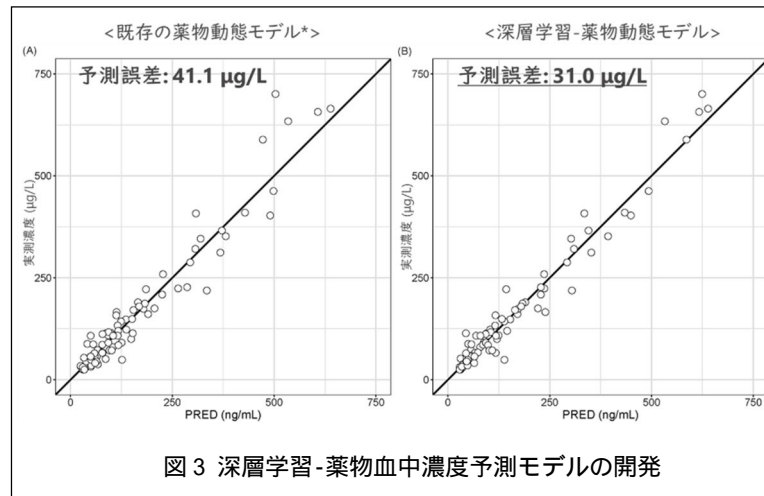


図3 深層学習-薬物血中濃度予測モデルの開発

ューラルネットワーク-薬物動態モデルにおける散布図はいずれのモデルにおいても $y=x$ に対して均等に分布していた(図3)。予測誤差は、既存の母集団薬物動態/薬力学モデルにおいて 41.1 ng/mL、ニューラルネットワーク-薬物動態モデルにおいて 31.0 ng/mLであった。また、決定係数は既存の母集団薬物動態/薬力学モデルにおいて 0.932、ニューラルネットワーク-薬物動態モデルにおいて 0.961 といずれのモデルにおいても 1 に近い値を示した。本研究で構築したニューラルネットワーク-薬物動態モデルは、時系列データを取り扱うことが可能であり、既存の母集団薬物動態/薬力学モデルと比較して高い予測精度を示した。本研究成果を成熟度関数および小児症例の薬物濃度予測に応用することを計画し、令和4年度には発展的な研究を実施した。抗菌薬ダプトマイシンの小児症例における炎症性サイトカインの変動予測、敵対的生成ネットワークを用いて医療情報データベースから年齢、性別、身長、体重、肝および腎機能に至るまで患者を構成する特徴を学習する手法の開発、および小児臨床試験において遺伝アルゴリズムを応用することによる医薬品開発試験の最適化などに取り組み、その成果を英文誌および関連学会において発表することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tsuchiwata Shinichi, Tsuji Yasuhiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Computational design of clinical trials using a combination of simulation and the genetic algorithm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology	6. 最初と最後の頁 522 ~ 531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psp4.12944	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Saki, Tsuji Yasuhiro, Holford Nick, Ogami Chika, Kasai Hidefumi, Kawasuji Hitoshi, To Hideto, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Model for Unbound Concentrations of Daptomycin in Patients with MRSA Including Patients Undergoing Hemodialysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 201 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13318-023-00820-0	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuji Yasuhiro, Numajiri Miki, Ogami Chika, Kurosaki Fumihito, Miyamoto Aoi, Aoyama Takahiko, Kawasuji Hitoshi, Nagaoka Kentaro, Matsumoto Yoshiaki, To Hideto, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 100
2. 論文標題 Development of a simple method for measuring tedizolid concentration in human serum using HPLC with a fluorescent detector	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e28127 ~ e28127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/md.00000000000028127	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Tsuji Yasuhiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Hospital Pharmacometrics for Optimal Individual Administration of Antimicrobial Agents for Anti-methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Infected Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1174 ~ 1183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00002	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ogami Chika, Tsuji Yasuhiro, Seki Hiroto, Kawano Hideaki, To Hideto, Matsumoto Yoshiaki, Hosono Hiroyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 An artificial neural network?pharmacokinetic model and its interpretation using Shapley additive explanations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology	6. 最初と最後の頁 760 ~ 768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psp4.12643	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ogami Chika, Tsuji Yasuhiro, Nishi Yoshifumi, Kawasuji Hitoshi, To Hideto, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 43
2. 論文標題 External Evaluation of Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Linezolid-Induced Thrombocytopenia: The Transferability of Published Models to Different Hospitalized Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 271 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000816	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kawasuji Hitoshi, Tsuji Yasuhiro, Ogami Chika, Kimoto Kou, Ueno Akitoshi, Miyajima Yuki, Kawago Koyomi, Sakamaki Ippei, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pharmacology and Toxicology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40360-021-00479-w	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Takahashi Saki, Tsuji Yasuhiro, Kasai Hidefumi, Ogami Chika, Kawasuji Hitoshi, Yamamoto Yoshihiro, To Hideto	4. 巻 -
2. 論文標題 Classification Tree Analysis Based On Machine Learning for Predicting Linezolid-Induced Thrombocytopenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2021.02.014	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Murai Yushi, Kawasuji Hitoshi, Takegoshi Yusuke, Kaneda Makito, Kimoto Kou, Ueno Akitoshi, Miyajima Yuki, Kawago Koyomi, Fukui Yasutaka, Ogami Chika, Sakamaki Ippei, Tsuji Yasuhiro, Morinaga Yoshitomo, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 106
2. 論文標題 A case of COVID-19 diagnosed with favipiravir-induced drug fever based on a positive drug-induced lymphocyte stimulation test	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 33 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijid.2021.03.048	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kawasuji Hitoshi, Tsuji Yasuhiro, Ogami Chika, Kimoto Kou, Ueno Akitoshi, Miyajima Yuki, Kawago Koyomi, Sakamaki Ippei, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pharmacology and Toxicology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40360-021-00479-w	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Ogami Chika, Tsuji Yasuhiro, Nishi Yoshifumi, Kawasuji Hitoshi, To Hideto, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 43
2. 論文標題 External Evaluation of Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Linezolid-Induced Thrombocytopenia: The Transferability of Published Models to Different Hospitalized Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 271 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ftd.0000000000000816	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishi Yoshifumi, Ogami Chika, Tsuji Yasuhiro, Kawasuji Hitoshi, Yamada Harumi, Kawai Shin, Sakamaki Ippei, To Hideto, Yamamoto Yoshihiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Evaluation of the relationship between linezolid exposure and hyponatremia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 165 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.08.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tsuji Y, Takahashi S, Ogami C, To H
2. 発表標題 Target concentration intervention strategy for avoiding linezolid-induced thrombocytopenia using machine learning
3. 学会等名 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy (ACCP) 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi S, Tsuji Y, Ogami C, Kasai H, Kawasuji H, Yamamoto Y, To H
2. 発表標題 Classification tree analysis based on machine learning for predicting linezolid-induced thrombocytopenia
3. 学会等名 3rd Asian Pharmacometrics Network (APN) Symposium 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野良介、尾上知佳、長谷川千尋、藤秀人、松本宜明、辻泰弘
2. 発表標題 医療情報データベースを用いた2型糖尿病治療薬に対するメトホルミンの併用効果
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻泰弘、尾上知佳、川筋仁史、長岡健太郎、山本善裕
2. 発表標題 簡便かつ低濃度域まで測定可能なテジゾリド薬物濃度定量法の開発
3. 学会等名 第68回日本化学療法学会東日本支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川筋仁史、安河内勲、辻泰弘、尾上知佳、竹腰雄祐、兼田磨熙杜、村井佑至、木本鴻、上野亨敏、宮嶋友希、河合暦美、福井康貴、酒巻一平、山本善裕
2. 発表標題 腎機能障害者におけるリネゾリド初期投与および維持投与量の検討
3. 学会等名 MRSAフォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻泰弘、高橋早紀、尾上知佳、川筋仁史、藤秀人、山本善裕
2. 発表標題 リネゾリド個別化治療に向けたearly-TDMの必要性 機械学習による目標濃度・治療介入日の探索
3. 学会等名 MRSAフォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 沼尻美樹、尾上知佳、青山隆彦、宮本葵、藤秀人、松本宜明、辻泰弘
2. 発表標題 臨床応用を目的としたテジソリド薬物濃度測定系の開発
3. 学会等名 日本医療薬学会第4回フレッシューズ・カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 外川和子、尾上知佳、藤秀人、松本宜明、辻泰弘
2. 発表標題 各種温度条件下およびタンパク分解酵素阻害薬によるダプトマイシンの安定性
3. 学会等名 日本医療薬学会第4回フレッシューズ・カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻泰弘、尾上知佳、川筋仁史、山本善裕
2. 発表標題 COVID-19感染患者における血中Favipiravir濃度の個体間変動
3. 学会等名 第69回日本化学療法学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋早紀、辻泰弘、笠井英史、尾上知佳、川筋仁史、山本善裕、藤秀人
2. 発表標題 機械学習に基づくリネゾリド誘発性血小板減少症の予測
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾上知佳、辻泰弘、関弘翔、細野裕行、松本宜明、藤秀人
2. 発表標題 人工ニューラルネットワークを応用した薬物血中濃度予測モデルの開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷川千尋、塩見真理、吉次広如、辻泰弘
2. 発表標題 識別不能なパラメータの個体間変動は精度良く推定できるのか
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾上知佳、辻泰弘、西圭史、山本善裕、藤秀人
2. 発表標題 リネゾリドの母集団PK/PDモデルの外部評価および投与設計支援ソフトウェアPycsimの開発
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	松本 宜明 (Matsumoto Yoshiaki) (10199896)	日本大学・薬学部・教授 (32665)	
研究 分担者	山本 善裕 (Yamamoto Yoshihiro) (70452844)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	

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
---------	---------