

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16050

研究課題名（和文）医療ビッグデータと機械学習を活用した薬剤性腎障害の予測手法の開発

研究課題名（英文）Development of prediction method for drug-induced kidney injury using medical big data and machine learning

研究代表者

安部 賀央里（Ambe, Kaori）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（薬学）・講師

研究者番号：70440625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、医療ビッグデータと機械学習を活用して薬剤性腎障害の予測モデルを開発した。有害事象自発報告データベースであるJADERとFAERSから薬剤性急性腎障害(AKI)を引き起こす可能性の高い医薬品を定義し、化学構造情報のみからAKIを判別するアンサンブルモデルを構築した(ROC-AUC:0.82)。また、名古屋市立大学病院の電子カルテ情報からバンコマイシンによるAKIを引き起こす可能性の高い患者を判別するLightGBMモデルを構築した(ROC-AUC:0.78)。本モデルは臨床現場における効率的な支援に加え、腎障害誘発作用のリスクが低い新薬開発においても有益となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、医療ビッグデータと機械学習を活用した薬剤性腎障害の予測研究であり、医薬品の安全性評価の効率化、高度化に向けた取り組みとして重要である。機械学習を用いることで、膨大な医療関連データから複雑で多様な情報を解釈し、新たなリスク因子候補を見いだすことが可能となる。本研究で開発した予測モデルから得られる、腎障害の発症リスクの高い患者や原因薬剤の情報は新薬開発にも有益となり学術的意義が大きい。さらに、薬剤性腎障害は高齢化に伴い今後増加することが懸念され、医療現場での早期診断、原因薬剤の特定による早期対策を支援することが可能となるため社会的意義も大きい。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed a prediction model for drug-induced kidney injury using medical big data and machine learning. We defined drugs that are highly likely to cause drug-induced acute kidney injury (AKI) from JADER and FAERS as adverse event spontaneous reporting databases, and constructed an ensemble model to predict AKI using chemical structure information (ROC-AUC: 0.82). We also constructed a LightGBM model that discriminates patients with a high possibility of causing AKI due to vancomycin from the electronic medical record information of Nagoya City University Hospital (ROC-AUC: 0.78). In addition to efficient support in clinical practice, this model will also be beneficial in the development of new drugs with low risk of nephrotoxicity.

研究分野：レギュラトリーサイエンス

キーワード：薬剤性腎障害 医療ビッグデータ 機械学習 有害事象自発報告データベース

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬剤性腎障害は、「薬剤の投与により新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認めた場合」と定義されている。2007年～2009年の薬物性腎障害調査では、腎臓専門施設における全入院患者のうち約1%が薬剤性腎障害によるものであり、36.5%が非回復であった。また、原因薬剤として非ステロイド性抗炎症薬、抗腫瘍薬、抗菌薬、造影剤が挙げられているが、この他にも多種多様な医薬品が原因薬剤となり得る。さらに、高リスクの高齢者や集中治療室の患者では生命予後が悪化するケースも多く、早期の対策が重要であり、原因を特定し取り除くことが求められている〔薬剤性腎障害診療ガイドライン2016〕

一方、医療分野においてビッグデータとAIの活用が注目され、有害事象自発報告データベースや医療情報データベースの安全性評価への応用が期待されている。医療ビッグデータの活用が進む中、大規模な市販後の副作用情報、病院情報システムの医療情報、機械学習を活用して、薬剤性腎障害を引き起こす可能性がある医薬品を同定し、さらに薬剤性腎障害の発症リスクが高い患者を早期に予測する手法の開発は臨床現場において重要な課題となる。

2. 研究の目的

薬剤性腎障害は高齢化に伴い今後増加することが懸念され、医療現場での早期診断、原因薬剤の特定により早期対策を行うことが腎予後改善につながる。そこで、本研究では、有害事象自発報告データベースと病院情報システムの医療情報を活用し、機械学習を用いて、患者の時系列データや医薬品の化学構造情報から、薬剤性腎障害の発症リスクの高い患者の予測ならびに原因薬剤を特定することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 薬剤性腎障害を引き起こす医薬品を化学構造情報から予測する機械学習モデルの構築

市販後の大規模な副作用情報として、PMDAによる有害事象自発報告データベース(JADER)やFDAによるJAPIC AERSデータを使用した。ICH国際医薬用語集(MedDRA) ver23.0の標準検索式(SMQ)を使用して薬剤性急性腎障害を定義し、シグナル検出法を用いて薬剤性腎障害を発症する陽性医薬品と、発症しない陰性医薬品を抽出した。さらに、医薬品の化学構造情報である分子記述子から、k近傍法、adaboost、Random Forestを組み合わせたアンサンブル機械学習モデルを用いて、薬剤性腎障害を発症する可能性が高い医薬品を判別するモデルを構築した。

(2) 病院の医療情報を用いた薬剤性腎障害のリスク因子となる患者背景要因の探索

JADERやJAPIC AERSから抽出された薬剤性腎障害を発症する医薬品を対象とし、名古屋市立大学病院の電子カルテ情報から該当する医薬品が処方された患者データを抽出した。診断基準を設け、薬剤性腎障害を発症した患者を特定し、薬剤性腎障害の予測に有用なリスク因子を患者データから探索した。

(3) 機械学習による薬剤性腎障害の予測モデルの構築

薬剤性腎障害と確定された患者を陽性、腎障害を発症しなかった患者を陰性と定義し、発症の有無を目的変数とし、リスク因子候補(検査値や既往歴等の患者ごとの時系列データ等)を説明変数として学習用データセットを準備した。機械学習アルゴリズムを用いて薬剤性腎障害の発症の有無を判別する予測モデルを構築した。さらに、予測モデルの記述子重要度から、薬剤性腎障害のリスク因子を明らかにした。

4. 研究成果

(1) 薬剤性腎障害を引き起こす医薬品を化学構造情報から予測する機械学習モデルの構築

有害事象自発報告データベースを用いてシグナル検出法(ROR法)と報告件数を用いて薬剤性急性腎障害を発症する陽性医薬品と、発症する可能性が低い陰性医薬品を抽出した。JADERの2004年第1四半期から2020年第1四半期のデータにおいて、陽性:135剤、陰性:131剤のデータセットが得られた。JAPIC FAERSの1997年第4四半期から2020年第2四半期のデータにおいて、陽性:239剤、陰性:248剤のデータセットが得られた。また、JADERとJAPIC FAERSを統合したデータセット(陽性:302剤、陰性:344剤)を作成した。医薬品の化学構造情報として、alvaDesc ver2.0により2D分子記述子を計算し、次の3つの条件に該当する分子記述子を除外した。(1)欠損値があるもの(2)標準偏差 0.01(3)Pairwise相関係数 0.95。分子記述子を説明変数とし、薬剤性急性腎障害を発症する可能性の高い陽性医薬品と、発症する可能性が低い陰性医薬品を判別する二値分類モデルを構築した。k近傍法、adaboost、Random Forestによるアンサンブル機械学習モデルを構築したところ、モデルの性能を示すArea Under the ROC

Curve (ROC-AUC) は、JADER と JAPIC FAERS を統合したデータセットで最も高く、0.82 を示した (表 1)。

表 1 . アンサンブルモデルによる予測結果

データセット	感度	特異度	正答率	ROC-AUC
JADER	0.73±0.07	0.70±0.10	0.71±0.06	0.79±0.05
JAPIC FAERS	0.80±0.03	0.66±0.05	0.74±0.02	0.81±0.04
JADER + JAPIC FAERS	0.77±0.06	0.73±0.05	0.75±0.05	0.82±0.03

(2) 病院の医療情報を用いた薬剤性腎障害の予測モデルの構築

JADER や JAPIC AERS から抽出された薬剤性腎障害を発症する医薬品の中から、薬剤性急性腎障害を発症することがよく知られている抗菌薬としてバンコマイシンに着目した。名古屋市立大学病院にて 2011 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の期間にバンコマイシンが投与された 18 歳以上の入院患者を対象とした。本研究は名古屋市立大学医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。国際的な KDIGO 診断基準を基に、血清クレアチニン値を使用して AKI 陽性患者を定義した。一方で、バンコマイシンが投与されたが、AKI を発症しなかった場合に AKI 陰性患者とした。予測モデル構築に使用した対象患者は陽性 188 名、陰性 679 名であった。電子カルテ情報から患者背景や検査値情報、併用薬情報を抽出し、AKI 発症の有無を判別する際の説明変数とした。機械学習アルゴリズムとして、勾配ブースティング木系の LightGBM による判別モデルを構築し、モデルの構築用データとは独立したテスト用データセットにおいて予測性能を評価した。判別モデルの評価指標である ROC-AUC は 0.78、Balanced Accuracy は 0.68 であった。変数重要度を算出し、モデルの予測に寄与した説明変数を確認したところ、肝機能に関するバイオマーカーや電解質が上位を占めていた。

本研究は、医療ビッグデータと機械学習を活用した薬剤性腎障害の予測研究であり、医薬品の安全性評価の効率化、高度化に向けた取り組みとして重要である。機械学習を用いることで、膨大な医療関連データから複雑で多様な情報を解釈し、新たなリスク因子候補を見いだすことが可能となる。

薬剤性腎障害は、医療現場での早期診断、原因薬剤の特定による早期対策が重要であり、本研究で構築した 2 つのモデルによる薬剤性腎障害の高リスク患者や原因薬剤の予測は、臨床現場における効率的な支援に加え、腎障害誘発作用のリスクが低い新薬開発においても有益となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ambe Kaori, Akita Ayu, Wei Jie, Yoshii Yuka, Onishi Mayu, Tohkin Masahiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison of Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin between Patients in Asian and Non Asian Regions: A Systematic Review and Meta Regression Analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology & Therapeutics	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） 10.1002/cpt.2881	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 Ashikaga T, Narita K, Kobayashi M, Tachibana S, Murasaki W, Suzuki M, Ambe K, Tohkin M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Skin sensitization potency prediction of ingredients in hair colorants using in silico models of machine learning.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Japanese Cosmetic Science Society	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Ambe Kaori, Suzuki Masaharu, Ashikaga Takao, Tohkin Masahiro	4. 巻 125
2. 論文標題 Development of quantitative model of a local lymph node assay for evaluating skin sensitization potency applying machine learning CatBoost	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Regulatory Toxicology and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 105019
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.yrtph.2021.105019	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 Ashikaga Takao, Ambe Kaori, Suzuki Masaharu, Kurimoto Masayuki, Yamada Takashi, Tohkin Masahiro	4. 巻 45
2. 論文標題 Establishment of a threshold of toxicological concern concept for skin sensitization by in vitro/in silico approaches.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Japanese Cosmetic Science Society.	6. 最初と最後の頁 331 ~ 335
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Ambe Kaori, Ohya Kazuyuki, Takada Waki, Suzuki Masaharu, Tohkin Masahiro	4. 巻 14
2. 論文標題 In Silico Approach to Predict Severe Cutaneous Adverse Reactions Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science	6. 最初と最後の頁 756 ~ 763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cts.12944	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 安部賀央里
2. 発表標題 Development of in silico model for skin sensitization evaluation using machine learning
3. 学会等名 ACAAE2022, the 3rd Asian Congress for Alternatives to Animal Experiments (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安部賀央里
2. 発表標題 ヒトの副作用予測に向けた機械学習アプローチ
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 濱上 敦史, 土井 更良, 安部 賀央里, 頭金 正博
2. 発表標題 JAPIC AERSと機械学習を活用した胆汁うっ滞型薬物性肝障害の予測モデルの開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片山 早紀, 安部 賀央里, 頭金 正博
2. 発表標題 化学構造情報とin vitro情報を使用した特異体質性薬物性肝障害の予測手法の開発
3. 学会等名 第5回医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土井 更良, 安部 賀央里, 頭金 正博
2. 発表標題 Prediction of drug-induced liver injury in silico using large-scale adverse event database
3. 学会等名 CBI学会2022年大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土井 更良, 安部 賀央里, 頭金 正博
2. 発表標題 FAERSを用いた機械学習による薬物性肝障害の予測モデルの開発
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安部賀央里
2. 発表標題 機械学習法による特異体質性副作用の予測
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安部賀央里
2. 発表標題 化学物質の安全性評価における in silico 予測モデル
3. 学会等名 CBI学会2021年大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安部賀央里
2. 発表標題 毒性データベースを用いた化学物質のインシリコ毒性予測
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 家田維哉、安部賀央里、頭金正博
2. 発表標題 医薬品副作用自発報告データベースを用いたアンサンブル機械学習モデルによる薬剤性急性腎障害の予測
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 家田維哉、安部賀央里、頭金正博
2. 発表標題 医薬品副作用自発報告データベースを用いた機械学習による薬剤性急性腎障害の予測手法の開発
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田和季、安部賀央里、頭金正博
2. 発表標題 機械学習による薬物性肝障害の予測手法の開発～大規模副作用データベースを利用した予測法～
3. 学会等名 第6回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 家田維哉、安部賀央里、頭金正博
2. 発表標題 JADERを用いた機械学習法による薬剤性急性腎障害の予測手法の開発
3. 学会等名 第6回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田和季、安部賀央里、頭金正博
2. 発表標題 大規模副作用データを利用した機械学習による薬物性肝障害の予測手法の開発
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
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

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