クスリの治療効果を予測する薬学的人工知能モデル

薬学部 薬学科 教授 辻 泰弘

目的・背景

One-size-fits-all（従来型医療）からPrecision medicine（精密医療）の時代へ

“平均的な患者”に対してデザインされた医療を画一的に提供するのではなく、幅広い個人データに基づき治療効果を予測し、最適な医療を模索・提供する時代へ。医療の世界は未だ情報の処理は古典的。AI技術を患者個々人のクスリの効果予測に応用したい・・・。

AI技術の応用に関する課題

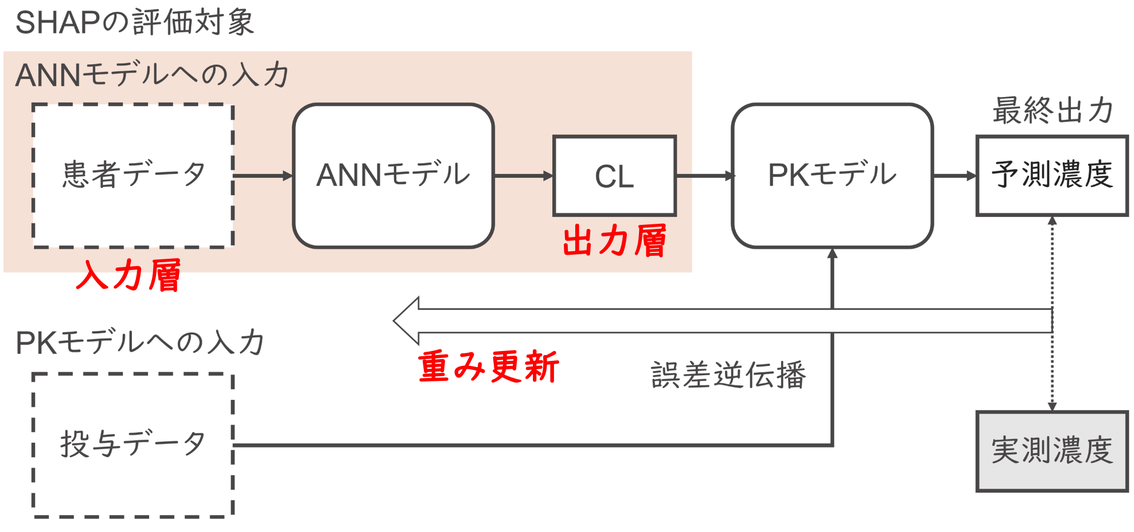
- ●個人情報保護の観点から大規模データを取得することは困難。
- ●入力と出力との具体的な関係を明らかにすることができない。単に適用するだけでは、出力された薬物送達データが科学的に妥当な過程を経て算出されているか否かを明らかにすることができない。

機械学習の利点である、入力データから特徴を自動で抽出・学習する利点を享受しつつ、「大量のデータの必要性」「ブラックボックス化（なぜその出力値が得られたのか）」「クスリの効果の時間推移」に対する問題点を解決した、科学的に妥当な過程を経てクスリの治療効果の指標となる薬物の血中濃度を出力することができる薬物血中濃度予測モデルを構築した。

原理・方法

取得した患者データ※を人工ニューラルネットワーク（ANN）に入力し、クリアランス（CL）予測データを出力する。
出力したCL予測データ・投与量データ・時間データをPKモデルに入力し血中濃度予測データを算出する。

算出された血中濃度予測データと患者から採取された血液の実測濃度を比較し、ANNの重みを更新することにより効率的に学習されることが可能となる。

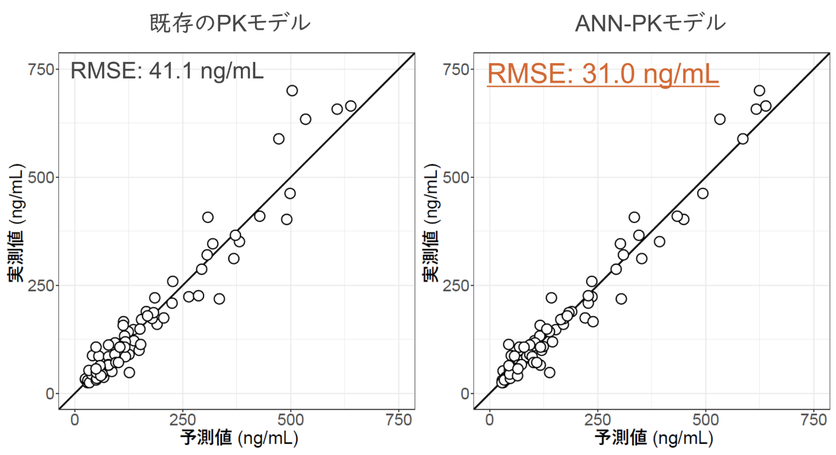


【ポイント】
ANNからの出力を直接、薬物血中濃度・治療効果としないPK/PDパラメータで（ここではCL）とすることで、予測モデルが完全なブラックボックスになることを防止する。

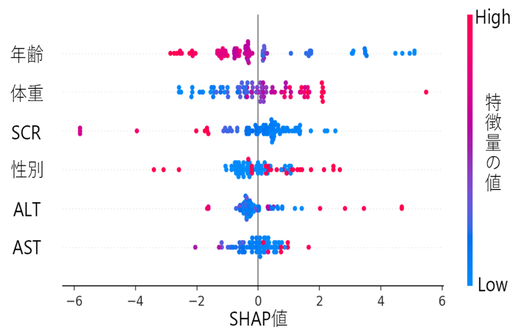
※患者データが少ない場合はGAN（敵対的ネットワーク）の手法を用いて擬似データを生成し、それを利用してもよい。

結果・まとめ

既存の予測数式モデル vs ANN-予測数式モデル



ANN-PKモデル（本法）は既存モデルよりRMSEが低値。本法は汎化性能が高いことがわかる。
ANN-PKモデル（本法）では既存モデルと比較してプロットがよりy = xに収束している。汎化性能も向上している。



入力	貢献度1位（回）	貢献度2位（回）
性別	0	0
年齢	30	4
体重	2	19
ALT	4	10
AST	0	2
SCR	0	1

SHAPでANNの出力に対して評価を行った。
ANNから出力されたCLに対する各患者データの貢献度、すなわち影響が大きいのは年齢であり、次に大きいのは体重であることがわかった。年齢および体重は、既存モデルでもクリアランスの有意な共変量として組み込まれていた因子である。
また、各値とクリアランスとの大小関係も生物学的・生理学的メカニズムに矛盾しないものとなっており、科学的な妥当性が示された。

時系列データを解析するのが難しいという課題
⇒ANNとPKモデルを組み合わせることで経時的な血中薬物濃度の予測が可能に

出力値の科学的（生命化学）妥当性の評価できないという課題
⇒SHAPを応用し科学的な妥当性を評価済

学習に大規模データセットが必要という課題
⇒敵対的生成ネットワーク (GAN) を用いて、擬似データを生成し、学習データを補強することで解消

応用分野・用途

薬物治療に関する技術分野において広く応用される可能性

- 医薬品開発における臨床試験
- 希少疾病の治療薬開発
- クスリの患者個別の投与法の開発
- 治験患者数の減少および効率化

自主創造 日本大学 NIHON UNIVERSITY
日本大学産官学連携知財センター（NUBIC）
〒102-8275 東京都千代田区九段南4-8-24 日本大学会館
Tel: 03-5275-8139 Fax: 03-5275-8328 E-mail: nubic@nihon-u.ac.jp http://www.nubic.jp
Nubic