

化学構造情報に基づく血液透析における薬物除去率予測モデルの構築に関する研究

Construction of Prediction Models for Drug Removal Rate in Hemodialysis Based on Chemical Structure Information

平成 30 年度入学 錦織 功延 (Nishikiori, Kousuke)

透析患者の薬物治療を適切に実施するためには血液透析によって除去された薬物の補充や使用薬物の用法用量を検討する必要がある。薬剤師は医療従事者から薬物の透析除去率に関する相談が寄せられる。しかし、透析除去率を確定するためにヒトを対象として施行される臨床試験の実施状況は不十分である。すなわち、透析除去率の判明している薬物の種類は限られており、情報提供にも限界がある。このような現状から、薬物の透析除去率の予測は临床上重要な意義を有する。現在までに、透析除去率には薬物の分布容積 (Vd)、タンパク結合率 (PBR) などの薬物動態パラメータとの関連¹⁾に基づいた透析除去率の予測モデルが線形回帰分析を用いて構築されている²⁾。一方、化学構造情報のみを使用する利便性から、薬物動態パラメータの予測に定量的構造活性相関(QSAR)解析が利用されている。QSAR 解析は化合物の化学構造をコンピュータによって解析可能な特徴量に変換し、構造と活性の関係から数理的なモデルを構築する手法である。QSAR 解析を用いて透析除去率予測モデルの構築を実現できれば、その予測は化学構造情報のみで実施できるため、薬物動態情報が未知の様々な低分子物質 (一部の薬物、

活性代謝物、危険ドラッグ等)も予測対象とすることができる。このため、QSAR解析法の臨床的応用範囲は薬物動態情報を使用する方法と比較して広範といえる。しかし、現時点で公知の透析除去率予測モデルは前述した1例のみであり、QSAR解析の報告はない。

そこで、本研究ではQSAR解析を用いて透析除去率予測モデルを構築することにより、薬物の透析による消失予測の情報を臨床へ提供し医療機関で適切な薬物療法の実施に繋げることを目的とした。はじめに透析除去率に対して重要な構造的・物理化学的特徴量を把握するために線形回帰分析を用いた透析除去率予測モデルを構築した。さらに、予測精度の向上のために機械学習を用いた透析除去率予測モデルの構築を試みた(図1)。

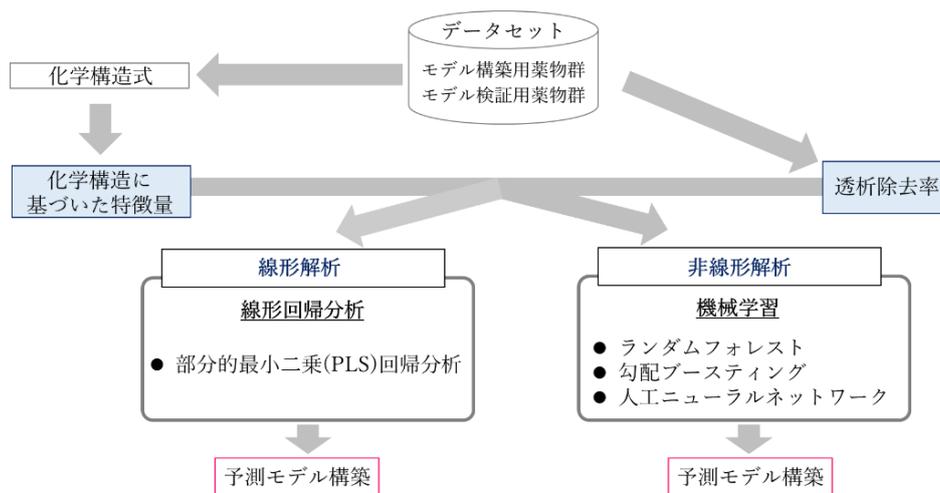


図1. 本研究のフローチャート

1. 線形回帰分析を用いた透析除去率予測モデルの構築³⁾

透析除去率の予測は、透析患者に対して適切な薬物療法を実施するために重要である。しかしながら、透析除去率の予測モデルを構築した研究は Urata らの報告のみである²⁾。Urata らは注射剤を対象とする 107 種類の薬物を用いた解析結果を報告している。一方、本研究ではインタビューフォーム、透析ガイドブック、複数の文献値から注射剤を対象とする 143 種類の薬物に対する透析除去率の

実測値を取得し解析に用いた。はじめに、これらの薬物の化学構造を収集した後、専用ソフトウェアを用いて化学構造から構造的・物理化学的特徴量の数値表現である化学構造記述子を算出した。次に、線形回帰分析のアルゴリズムの一つである部分的最小二乗（PLS）回帰分析によって、化学構造記述子を説明変数とした透析除去率予測モデルを構築した。なお、予測モデルの精度は、モデル構築用薬物（107種類）を用いて構築したモデルをモデル検証用薬物（36種類）に適用する外部検証法を用いて評価した。その結果、モデル検証用薬物群の決定係数（ R^2 ）は 0.56 となった（図 3A）。

予測値と実測値に大きな乖離が見られた薬物を探索したところ、モデル構築用薬物におけるフルオレセインの予測値は 26.7 %を示し、実測値の 82.5 %から大きく乖離をしていた。この誤差の原因を解明するために、フルオレセインの分子構造について調査した。フルオレセインはラクトン構造およびキノイド構造の互変異性体を生じ、その比率は pH 条件によりに変化する。血中 pH ではそのほとんどがキノイド構造で存在する（図 2）。

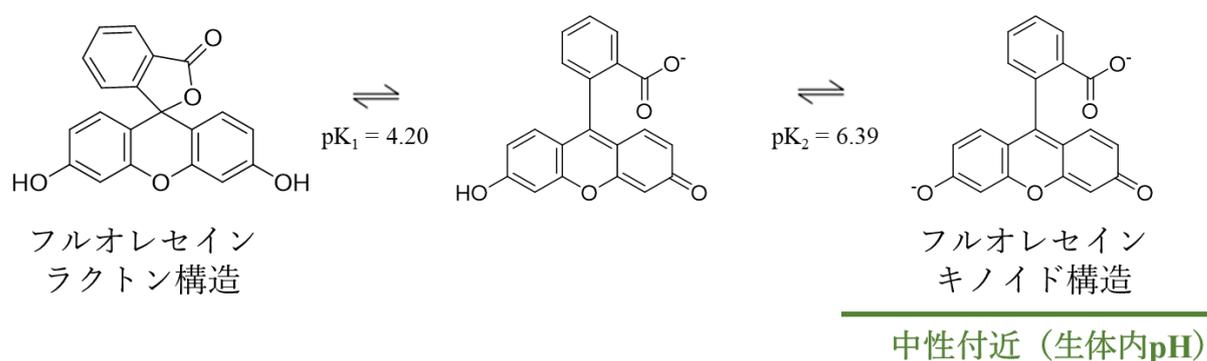


図2. フルオレセインの構造変化

そこで、フルオレセインの化学構造を、前述のモデル構築に使用されていたラクトン構造からキノイド構造へ変更し、キノイド構造の化学構造記述子を使用した透析除去率予測モデルを再構築した。そ

の結果、フルオレセインの予測誤差が解消されるとともに、モデル検証用薬物群の R^2 値も 0.59 と改善された (図 3B)。透析除去率を予測する場合、血中 pH における薬物の互変異性体の吟味はより高い精度の予測結果を得るために必須であると考ええる。

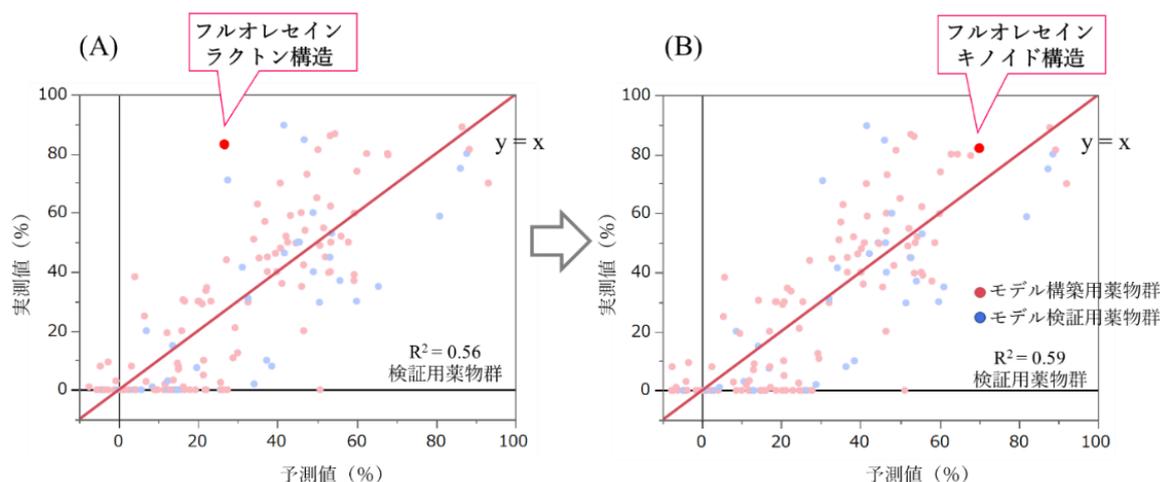


図3. PLS回帰分析予測モデルの予測値と実測値

Aはフルオレセインのラクトン構造の化学構造記述子を予測モデル構築に使用した
Bはラクトン構造からキノイド構造へ変更し、キノイド構造の化学構造記述子を使用し予測モデルを再構築した

さらに、本予測モデルを精査することにより寄与の大きな化学構造記述子を調査した。その結果、脂溶性に関連した化学構造記述子の重要性が示唆された。脂溶性は PBR や V_d などの薬物の特徴を良く反映する要因であることが報告されている⁴⁾。Urata らは PBR を透析除去率の予測に重要な薬物動態パラメータのひとつとして報告している。以上の知見は、QSAR 解析を用いて化学構造から構築された本研究における透析除去率予測モデルが先行研究における薬物動態パラメータによって構築されたモデルの特徴を支持するものである。なお、先行研究の透析除去率予測モデルにおける外部検証時の R^2 値は 0.64 であった。一方、本研究で構築した QSAR 予測モデルは、薬物動態パラメータを用いずとも化学構造のみから導

き出される情報により先行研究に近い予測精度を達成したが、その性能は改善したとは言えない。

2. 機械学習を用いた透析除去率予測モデルの構築³⁾

近年、QSAR解析を用いて予測モデルを構築するアルゴリズムに機械学習が使用され予測精度を高めることが可能となった。そこで、さらなる予測精度の改善を目指し機械学習を用いた透析除去率予測モデルの構築を試みた。本検討では、前述した線形回帰分析を用いて構築した透析除去率予測モデルと同一の薬物データセットを使用した。また、化学構造記述子も線形回帰分析予測モデル構築時と同様に算出した。最適な機械学習アルゴリズムを選択するために、ランダムフォレスト、勾配ブースティング、人工ニューラルネットワーク(ANN)を検討した。それぞれのアルゴリズムにおいて最良の予測精度となるハイパーパラメータと化学構造記述子を調整し、透析除去率予測モデルを構築した。その結果、ANNが最良の予測精度を示した ($R^2 = 0.78$) (図4、表1)。

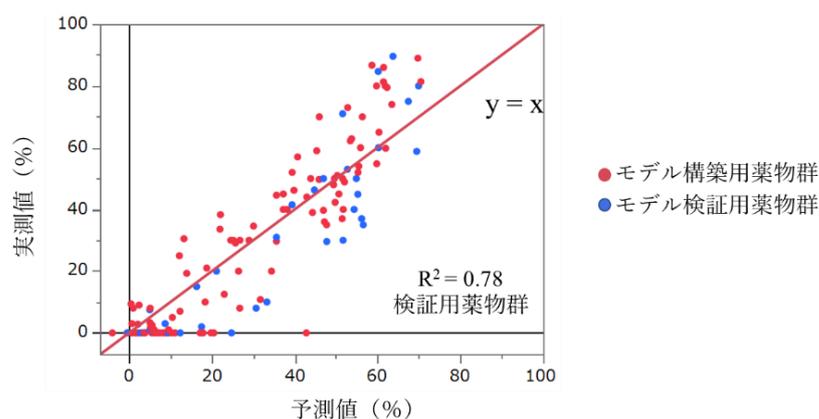


図4. ANN予測モデルの予測値と実測値

表1. 各アルゴリズムを用いた透析除去率予測モデルの予測精度

	既報 ²⁾	PLS回帰分析 ³⁾	ランダムフォレスト ³⁾	勾配ブースティング ³⁾	ANN ³⁾
決定係数(R^2)	0.64	0.59	0.58	0.48	0.78

総括

本研究では臨床上重要な薬物の透析による消失予測の情報である透析除去率の予測モデルを構築した。本予測モデルでは QSAR 解析を用いて化学構造から算出される特徴量のみを説明変数とする新たな透析除去率の予測を達成し、従来の薬物動態パラメータに基づく透析除去率予測モデルよりも高い予測精度を得ることに成功した。

薬物の実測値に潜在的な誤差が含まれていることを考慮すると、現在利用可能な最も信頼性の高い透析除去率の予測精度が達成されたものと考えられる。予測精度をさらに向上させるためには、透析除去率の実測値の偏りを小さくする必要がある。今後、透析膜の素材の情報を用いるなど、透析除去率の実測値における偏りを補正する必要が考えられる。適用範囲の広い本研究の成果は、透析除去率の情報が欠落した多様な薬物や活性代謝物に有効利用できるものと期待される。

《参考文献》

- 1) Hirata S., Izumi S., Furukubo T., *Jpn. Soc. Dial. Ther.*, **37**,1893–1900 (2004).
- 2) Urata M., Narita Y., Fukunaga M., *Ther. Apher. Dial.*, **22**,485–493 (2018).
- 3) Nishikiori K., Tanaka K., Uesawa Y., *Mol. Divers.*, **26**,2647–2657 (2022).
- 4) Yamazaki K., Kanaoka M., *J. Pharm. Sci.*, **93**,1480–1494 (2004).