

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 錦織 功延 (Nishikiori, Kousuke)

現在、日本の慢性透析患者数は増加の傾向にあり、2020年には34万人を超えている。透析治療は腎臓の機能が低下した場合にその機能を人工的に置き換える治療であり、血液を体外に循環させダイアライザーを介して余分な水分や老廃物（尿素、 β 2-ミクログロブリン（BMG）など）を除去する治療法であるが、投与した薬物が透析で除去される場合があり、血液透析による薬物の透析除去率（Removal Rate:RR）を用い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。

しかしながら、RRが報告されている薬物は限られ、透析患者の適切な薬物治療の実施は容易ではない。申請者は、RRが不明な薬物の一つであるイミダプリル使用患者の血圧が不安定であった際、RRが不明なことによって用法用量の設定に困難を生じたという自身の経験から、RRを予測し臨床へ提供することでより妥当な薬物治療が提供できることを着想した。そこで、申請者は定量的構造活性相関（QSAR）解析法を用いて、化学構造と薬効等の関係をモデル化する研究を実施した。

申請者の実施した研究では、日本における医薬品の IF、透析患者への透析ガイドブック改正 3 版、および日本と海外の文献からの既報における RR を網羅的に調査した。RR に対して重要な構造的・物理化学的特徴量を明らかにするために PLS 回帰分析を用いた RR 予測モデルの構築を実施し、次に予測精度の改善を目指し非線形解析手法を用いた RR 予測モデルの構築を実施した。

PLS 回帰分析による透析除去率予測モデルの構築では、静注に用いられる薬物 143 種類を用いたモデルを作成した。選択された化学構造記述子は 2564 種類、PLS 成分数は 3 で、モデル構築には leave one out 交差検証法を用い、最終評価には外部検証法を用いた。得られた予測モデルによる RR の実測値と予測値の相関はモデル構築用薬物群において $R^2 = 0.65$ 、 $RMSE = 16.38$ 、 $rs = 0.79$ 、モデル検証用薬物群において $R^2 = 0.56$ 、 $RMSE = 19.72$ 、 $rs = 0.77$ と比較的良好な予測性能が示された。このモデル構築において、フルオレセインが実測と予測の乖離を示した際、ラクトン・キノイドの互変異性体を生じて血中での存在様式に注意する必要があることを示した。重要な化学構造記述子については、脂溶性や分子の大きさや極性などの形に関連する記述子であることを明らかとした。化学構造記述子を重要な 10 種類とした際の予測精度も良好であり、実用性・説明性の高いモデルが得られた。

非線形解析では機械学習法の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)などのアルゴリズムが用いられた。この 3 つの手法の中では ANN が最も性能のよいモデルを提供し、ハイパーパラメータとしては活性化関数：Tan H、層の数 3、ブースティングモデル数：48、学習率：0.1 としたときに、RR の実測値と予測値の相関はモデル構築用薬物群では $R^2 = 0.80$ 、 $RMSE = 12.39$ 、モデル検証用薬物群にお

いては $R^2 = 0.78$ 、 $RMSE = 13.13$ となった。

さらに、モデルへのフィットが十分得られない薬物について、薬物としての特徴や RR の特徴を探索したところ、リバウンド現象によって、実測値としているデータが、使用すべき真の実測値と乖離する可能性があることや、その場合 Vd の大きい薬物が関連しやすいことを見出した。また、RR の実測値として示されたデータに、複数の透析膜の情報が混在することが影響を与えている薬物があることを見出した。

最後に、自身の経験した RR のデータのない薬物についての薬物治療計画にどのように自身が得た予測モデルを応用するかを示した。

申請者の論文は臨床的需要があるが実際にはデータが得られない薬物の情報について利用可能性が高いデータを報告した研究成果であり、様々な改善点も見出されていることから、今後の研究の進捗によって、透析患者の薬物治療計画への社会的な貢献が期待される。したがって、博士（薬学）に値するものであると認める。

令和 5 年 3 月 2 日

主査 明治薬科大学 教授

櫛 山 暁 史 印

副査 明治薬科大学 教授

小 林 カ オ ル 印

副査 明治薬科大学 教授

杉 山 重 夫 印