

論文審査の結果の要旨

機械学習を用いた薬物動態パラメータ予測モデル構築に関する研究

Construction of Models for Predicting Pharmacokinetic Parameters
Using Machine Learning

論文提出者 俣田 秀章 (Mamada, Hideaki)

全身クリアランス (CL_{tot}) や分布容積 (V_d) などの薬物動態パラメータの予測は、医薬品開発における様々な段階で重要である。特に創薬初期段階において動物実験もしくは *in vitro* 試験などに基づいて評価されるが、経済的・時間的コストの削減、動物実験の削減などの面からも薬物動態パラメータを精度良く予測できる手法の開発が求められている。一般的に創薬過程における予測には、化合物の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て数理モデルを構築する手法である定量的構造活性相関 (QSAR) 解析が利用されている。この手法を用いた検討は多く報告されているが、ほとんど検討されていない薬物動態パラメータもあり、さらに予測精度が十分ではないために実用的な予測が困難な薬物動態パラメータも存在する。そこで申請者は、臨床上重要なパラメータであるにも関わらず予測モデルの報告がほとんどないヒト血液中-血漿中薬物濃度比 (R_b) ならびに予測精度が不十分な薬物動態パラメータとして創薬段階で重要なラット

の CL_{tot} について、予測精度向上のための新たな手法の開発を試みた。

ヒト R_b 予測モデルには、QSAR 解析における化学構造情報と薬物動態パラメータを併用することによって、より高精度な予測モデルを構築した。本研究では複数の文献値に加えて 62 化合物の R_b を実測することにより、289 化合物(訓練セット:193 化合物、テストセット:96 化合物)と従来の報告よりも多くのデータが組み込まれた。専用ソフトウェアを用いて分子記述子を算出し、アルゴリズム Random Forest によって予測モデルを構築した(相関係数(r)=0.477)。さらに、予測精度改善を目指し、説明変数として分子記述子に加えて実験値(V_d、CL_{tot}、タンパク結合率など)を組み込んだ。アルゴリズムには Artificial Neural Networks モデルを採用し、最終的に 6 種類の分子記述子と V_d を用いた良好な予測モデルを構築した(r=0.641)。

次に、予測が困難な薬物動態パラメータであるラット CL_{tot} を対象とし、化合物の構造を画像としてとらえ、その画像を用いた DeepLearning により予測モデルを構築する DeepSnap-DeepLearning(DeepSnap-DL)法を用いて分類モデルの構築を試みた。解析にはラット CL_{tot} の実測値(平均: 2.0 L/h/kg、標準偏差: 2.1 L/h/kg)を有する 1545 種類の社内化合物(訓練セット:1236 化合物、テストセット:309 化合物)を使用し、1 L/h/kg を基準とした高 CL/低 CL 化合物分類モデルを構築した。今回新たに検討した DeepSnap-DL 法は従来の記述子法よりも高い予測精度を示した。さらに、記述子法および DeepSnap-DL 法において予測結果が一致した結果のみを採用した Consensus Model を構築した結果、本モデルの評価可能な化合物数は 309 化合物から 221 化合物に減少するものの、その Accuracy は 0.959 と、これまでのラット CL_{tot} に対する予測結果の中で最高精度を示し、予測精度改善方法として記述子法および DeepSnap-DL 法の組み合わせによる分類

モデルを構築した。

次に予測難度の高い連続変数を返す回帰モデルの構築を試みた。DeepSnap-DL 法によるラット CLtot 分類モデルを用いた各化合物の予測確率を算出し、回帰モデルの説明変数とした分類予測確率と分子記述子を説明変数とした新たな回帰モデル(Combination Model)を構築し、従来の記述子法に基づく QSAR 回帰モデルよりも高い予測精度のモデルを構築した。

本研究では、ヒト Rb およびラット CLtot を予測対象とし、機械学習を用いて新しい予測モデルを構築した。従来の分子記述子のみでは達成できなかった精度の予測に成功した。さらに、ラット CLtot 予測で検討された分類モデルおよび回帰モデルで使用可能な記述子法および DeepSnap-DL 法の組み合わせによる予測モデルは今までにない新しいモデル構築手法である。本研究で検討されたモデル構築方法は、今後他の薬物動態パラメータの予測にも応用が期待される。また、研究内容は学術的にも高く評価でき、博士(薬学)の学位に相当するものであることを認める。

令和 4 年 11 月 2 日

主査 明治薬科大学 教授
花田和彦 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