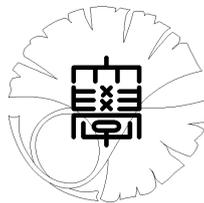


数理科学実践研究レター 2020-5 August 19, 2020

薬物動態パラメータの予測モデルの構築

by

中西 徹、鈴木 将満、木村 将也



UNIVERSITY OF TOKYO
GRADUATE SCHOOL OF MATHEMATICAL SCIENCES
KOMABA, TOKYO, JAPAN

薬物動態パラメータの予測モデルの構築

中西徹¹ (東京大学大学院数理科学研究科)

Toru Nakanishi (Graduate School of Mathematical Sciences, The University of Tokyo)

鈴木将満² (東京大学大学院数理科学研究科)

Masamitsu Suzuki (Graduate School of Mathematical Sciences, The University of Tokyo)

木村将也³ (東京大学大学院理学系研究科地球惑星科学専攻)

Masaya Kimura (Earthquake Research Institute, the University of Tokyo)

概要

新薬の開発においては、動物実験を行うことで生体内での薬物の動態を評価する。その際に、動物に薬物を静脈あるいは経口投与した後の血漿中濃度プロファイルが創薬候補を選択する上で重要な情報となっている。しかし、動物実験には多くのコストや時間がかかっているほか、動物愛護の観点からも問題があり、削減が求められている。本研究では、薬物に関する情報から動物の体内での動態を予測するモデルの構築を目指した。

また、本稿では薬物の体内動態を記述するコンパートメントモデルを考える。特に、静脈内投与と経口投与に対する 2-コンパートメントモデルから薬物濃度と薬物量に関する連立微分方程式を導出し、解析解の具体的な表示を考える。

1 はじめに

一般に新薬を開発する創薬プロセスは 9~17 年と長い時間がかかる。大きく分けて前半の探索段階では *in vitro* 試験 (試験管実験) と *in vivo* 試験 (動物実験) を行い新薬の候補となる化合物を選択し、後半の開発段階では実際に人に対して臨床試験を行い薬効と毒性を確認する。このうち前半に行われる動物実験では生体内での薬物の動態 (吸収・分布・代謝・排泄) を評価する。前述の *in vitro* 試験と合わせて、これらを ADME スクリーニングという。しかし、コスト・時間・動物愛護の観点から動物実験削減のニーズが高まっており、動物実験をせずに動態を評価するための予測モデルの構築が求められている。

本研究で構築した予測モデルの予測対象と使用したデータは以下のようなものである。そもそも動物実験における観測量は、薬物投与後の血漿中濃度の時間推移である。この血漿中濃度の時間変化から、全身クリアランス、分布容積、血漿中暴露等の動態を表す量が計算される。例えば全身クリアランス (以下 CL) は薬物が体内から消失する能力を表す量である。

本研究では、これらの量を予測するモデルの構築を目指した。特に動物実験で得たラットの静脈内投与での血漿濃度推移のデータから CL の予測を行い、実際のデータと比べて予測したデータの妥当性を確認した。

一方、予測のために使うことのできる情報は、薬物の分子量・分子構造などの基本的な情報や脂溶性などの化学的特徴、また動物実験の前に行われる試験管実験で得られる膜透過性などの情報である。本研究では大きく分けて二つの方針で予測モデルの構築を行った。一つ目の方針では、先に説明した薬物に関する情報 (Descriptor・Finger Print) から、線形回帰、サポートベクターマシン、ニューラルネットワーク等様々な機械学習手法によってダイレクトに CL を予測した。先行研究では動物実験での CL 予測を行ったものは少ない。(例えば [2] では、ヒトの CL を多重線形回帰分析・サポートベクターマシンで予測しており、2 倍以内の精度が 55% と 45% と報告されている。また [4] では、ヒトの CL を部分的最小 2 乗回帰 (PLS) を用いて予測し、2 倍以内の精度が 59% と報告されている。一方、[3] では、ヒトの分布容積を PLS とランダムフォレストを用いて予測しており、2 倍以内の精度が 79% と 69% と報告されている。) 以上より先行研究では CL の 2 倍以内予測精度は 60% 程度に留まっている。今回は動物実験データを使って 2 倍以内精度 80% を目指した。(方針 1 と呼ぶ。)

¹nakanish@ms.u-tokyo.ac.jp

²masamitsu@ms.u-tokyo.ac.jp

³mkimura@eri.u-tokyo.ac.jp

二つ目の方針では、生体内での薬物の挙動に関するモデルを使って間接的に CL の予測を行った。コンパートメントモデルでは生体内は複数の箱とみなされ薬物は箱内薬物量についての微分方程式に従って箱間を移動する。このモデル中に現れる、消失速度等いくつかのパラメータを用いることで、CL を含む全ての動態を表す量は簡単な計算で求められる。それゆえ、この方針ではモデル中のこれらのパラメータを予測対象とする。既存薬物についてのパラメータは血漿中濃度の観測量からフィッティングで求める。化合物情報とコンパートメントモデルのパラメータとの関係を学習し予測モデルを構築するというものである。(方針 2 と呼ぶ。)

本論文の構成は、以下の通りである。第 2 章において、方針 1 で用いるデータを説明し、機械学習による試解析の結果を説明する。第 3 章では、方針 2 で用いる 2-コンパートメントモデルを説明し、数学的に解析する。第 4 章では、3 章で説明したコンパートメントモデルの解析解を用いて数値実験を行う。フィッティングの数値実験に用いたデータの説明、フィッティングに使用したアルゴリズム (4.1 節 Levenberg-Marquardt 法と 4.2 節 Cluster Gauss-Newton 法) の紹介と試解析の結果を報告する。最後に第 5 章で考察とまとめを行う。

2 機械学習による予測モデルと試解析

本研究で用いたデータはすべて武田薬品工業株式会社より提供されたものを用いた。方針 1 で用いたデータは、11133 個の化合物に対するラットに静脈内投与時の血漿中濃度推移から算出した CL (クリアランス) と 2475 個の Descriptor と Finger Print である。本研究では、5 つの機械学習 (ランダムフォレスト・ニューラルネットワーク・サポートベクトルマシン・部分的最小 2 乗回帰) の手法を用いて試解析を行った。計算機の性能のために、11133 個の化合物から 400 個を抽出し、その中からランダムに 300 個、100 個に分けて、訓練データ・試験データとした。Descriptor は 100 個用いた。結果は以下ようになった。また、計算は Matlab の組み込み関数を使った。Matlab のデフォルト設定で計算するが、部分的最小 2 乗回帰では成分数を 5 とし、ニューラルネットワークでは中間層 1 層でユニット数 10 として計算する。図 1 は、部分的最小 2 乗回帰 (PLS) による結果を図示したものであり、○は数値実験により得られた結果を表し、実線は実測値との完全な一致、上下の点線はそれぞれ実測値から 2 倍、1/2 倍のずれを表している。

回帰分析手法	手法の説明	2 倍以内の正答率
ランダムフォレスト	決定木の出力の平均値	37%
ニューラルネットワーク	入力 → 中間ノード → 出力 というように信号が伝播	44%
サポートベクトルマシン	マージンと呼ばれる量の最大化	49%
部分的最小 2 乗回帰	目的変数と主成分の共分散が最小となる ように主成分を抽出し、最小 2 乗回帰	50%
多重線形回帰	多項式で近似	41%

3 2-コンパートメントモデルの解析

本章では第 4 章の数値実験の準備として 2-コンパートメントモデルから微分方程式を導出し、解析解の具体的な表示を考える。なお、1 つのコンパートメント内では薬物は均一的な濃度に到達すると仮定する。また、コンパートメントから放出される薬物の移動速度はコンパートメントの薬物量に比例すると仮定する。

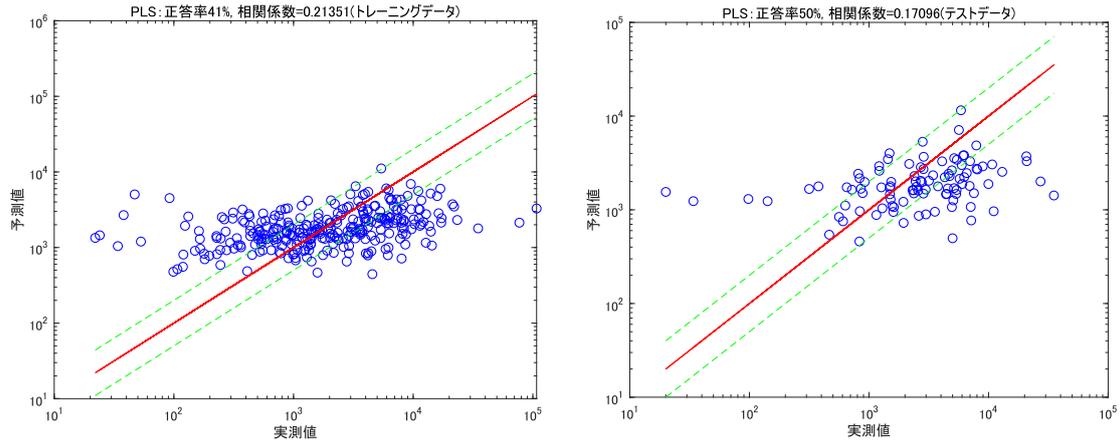


図 1: PLS による予測

3.1 静脈内投与

薬物を注射や点滴によってヒトや動物に与える静脈内投与 (intravenous administration; i.v.) を考える. この投与方法における 2-コンパートメントモデルは図 2 の通りである (cf.[5]). 2つのコンパートメントは左から順に血漿と臓器を表す. ここで, $C_{p,iv}$ は薬物濃度, $X_{2,iv}$ は薬物量を表す. また, D_{iv} を薬物投与量, V_1 を分布容積, k_{12} , k_{21} , k_e を速度定数とし, これら 5 つは正の定数とする.

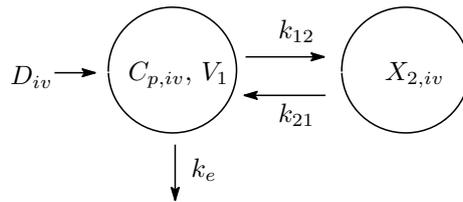


図 2: 静脈内投与における 2-コンパートメントモデル

($C_{p,iv}, X_{2,iv}$) に関して, 以下の連立微分方程式が成立する.

$$\begin{cases} \frac{dC_{p,iv}}{dt} = -(k_{12} + k_e)C_{p,iv} + \frac{k_{21}}{V_1}X_{2,iv}, \\ \frac{dX_{2,iv}}{dt} = k_{12}V_1C_{p,iv} - k_{21}X_{2,iv}, \\ C_{p,iv}(0) = \frac{D_{iv}}{V_1}, X_{2,iv}(0) = 0. \end{cases} \quad (1)$$

(1) を解く. $f(\lambda)$ を微分方程式右辺の係数を成分とする 2 次正方行列の固有多項式とおく. すなわち,

$$f(\lambda) := \det \begin{pmatrix} \lambda + k_{12} + k_e & -\frac{k_{21}}{V_1} \\ -k_{12}V_1 & \lambda + k_{21} \end{pmatrix} = \lambda^2 + (k_{12} + k_e + k_{21})\lambda + k_e k_{21}. \quad (2)$$

このとき, $f(\lambda) = 0$ は異なる 2 つの負の実数解を持つ. この解を $\lambda = -\alpha, -\beta$ とおく. 微分方程式の基本的な解法により (1) の解析解は以下のように表される:

$$C_{p,iv}(t) = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t}, \quad X_{2,iv}(t) = B_1 e^{-\alpha t} + B_2 e^{-\beta t}.$$

ここで,

$$A_1 = \frac{D_{iv}(k_{21} - \alpha)}{V_1(\beta - \alpha)}, \quad A_2 = \frac{D_{iv}(\beta - k_{21})}{V_1(\beta - \alpha)}, \quad B_1 = \frac{D_{iv}k_{12}}{(\beta - \alpha)}, \quad B_2 = -\frac{D_{iv}k_{12}}{(\beta - \alpha)}$$

である.

3.2 経口投与

薬物を錠剤やカプセル剤によってヒトや動物に与える経口投与 (oral administration; per os/p.o.) を考える. この投与方法における 2-コンパートメントモデルは図 3 の通りである.(cf.[5]) 静脈内投与の場合に加え, 新たに消化管における薬物の吸収過程も考える. ここで, $C_{p,po}$ は薬物濃度, $X_{0,po}$, $X_{2,po}$ は薬物量を表す. また, D_{po} を薬物投与量, V_1 を分布容積, k_{12} , k_{21} , k_e , k_a を速度定数, BA を薬物吸収率とし, これら 7 つは正の定数とする.

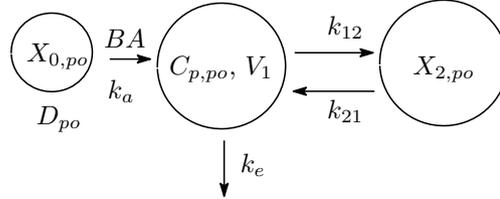


図 3: 経口投与における 2-コンパートメントモデル

($C_{p,po}$, $X_{2,po}$, $X_{0,po}$) に関して, 以下の連立微分方程式が成立する.

$$\begin{cases} \frac{dC_{p,po}}{dt} = -(k_{12} + k_e)C_{p,po} + \frac{k_{21}}{V_1}X_{2,po} + \frac{BA \cdot k_a}{V_1}X_{0,po}, \\ \frac{dX_{2,po}}{dt} = k_{12}V_1C_{p,po} - k_{21}X_{2,po}, \\ \frac{dX_{0,po}}{dt} = -k_aX_{0,po}, \\ C_{p,po}(0) = X_{2,po}(0) = 0, \quad X_{0,po}(0) = D_{po}. \end{cases} \quad (3)$$

(3) を解く. $X_{0,po}$ は 1 階の常微分方程式をなすので, 以下の通り得られる:

$$X_{0,po}(t) = D_{po}e^{-k_a t}.$$

残る解析解 ($C_{p,po}$, $X_{2,po}$) は (1) と同様に得られる. ただし, f は (2) と同じ関数とし, $f(-k_a)$ の値で場合分けする必要がある. $f(\lambda) = 0$ の異なる 2 つの負の実数解を $\lambda = -\alpha, -\beta$ とおく.

(i) $f(-k_a) \neq 0$ のとき

$$C_{p,po}(t) = A_3e^{-\alpha t} + A_4e^{-\beta t} + A_5e^{-k_a t}, \quad X_{2,po}(t) = B_3e^{-\alpha t} + B_4e^{-\beta t} + B_5e^{-k_a t}.$$

$$\text{ここで, } K_1 := \frac{BA \cdot k_a k_{12} D_{po}}{(\alpha - \beta)f(-k_a)} \text{ とし,}$$

$$(A_3, A_4, A_5) = \left(\frac{K_1}{V_1}(\beta - k_{12} - k_e)(\beta - k_a), -\frac{K_1}{V_1}(\alpha - k_{12} - k_e)(\alpha - k_a), -\frac{K_1}{V_1}(\alpha - \beta)(k_a - k_{21}) \right),$$

$$(B_3, B_4, B_5) = (K_1(\beta - k_a), -K_1(\alpha - k_a), K_1(\alpha - \beta))$$

である.

(ii) $f(-k_a) = 0$ のとき: $k_a = \alpha$, $k_a \neq \beta$ としても一般性を失わない.

$$C_{p,po}(t) = A_6e^{-k_a t} + A_7te^{-k_a t} + A_8e^{-\beta t}, \quad X_{2,po}(t) = B_6e^{-k_a t} + B_7te^{-k_a t} + B_8e^{-\beta t}.$$

$$\text{ここで, } K_2 := \frac{BA \cdot k_a D_{po}}{(\beta - k_a)^2} \text{ とし,}$$

$$(A_6, A_7, A_8) = \left(\frac{K_2}{V_1}(k_{12} - k_e - k_a), \frac{K_2}{V_1}\{(k_a - k_{21})^2 + k_{21}k_{12}\}, -\frac{K_2}{V_1}(k_{12} + k_e - k_a) \right),$$

$$(B_6, B_7, B_8) = (-K_2, K_2(\beta - k_a), K_2)$$

である。

4 コンパートメントモデルによる予測モデル

方針 2 で用いたデータは、1703 個の化合物と投与後 0.083, 0.0167, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 (h) におけるラットの静脈内投与での血漿中濃度のデータである。方針 2 では、静脈内投与での血漿中濃度推移のデータを 2-コンパートメントモデルの解にフィッティングさせる。ここで、2-コンパートメントモデルの解とは、 $C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ というものであり、パラメータ A, B, α, β が決まれば、全身クリアランスや分布容積と呼ばれる動態パラメータを求めることができる。実際 A, B, α, β が求めれば、第 3 章で出てくる V_1, k_{12}, k_{21}, k_e は以下の関係式で算出することができる。

$$\begin{aligned} V_1 &= \frac{D_{iv}}{A+B}, \\ k_{12} &= \alpha + \beta - k_{21} - k_e, \\ k_{21} &= \frac{A\beta + B\alpha}{A+B}, \\ k_e &= \frac{\alpha\beta}{k_{21}}. \end{aligned}$$

2つの方法によって、コンパートメントモデルのパラメータを求めてみる。

1つ目は Levenberg-Marquardt 法、2つ目は Cluster Gauss-Newton 法 (cf.[1]) を用いてパラメータを求める。

4.1 Levenberg–Marquardt 法

Levenberg–Marquardt 法は非線形最小 2 乗問題を計算する方法であり、Gauss–Newton 法の改良版である。Jacobi 行列が悪条件の時にでも、正則化パラメータを導入することによって、安定的に計算することができる。

1703 個の化合物の内、いくつかを取り上げ計算例を挙げる。

重み 1 に対する非線形最小 2 乗問題とは、

$$(A', B', \alpha', \beta') = \arg \min_{(A, B, \alpha, \beta) \in \mathbb{R}^4} \sum_{i=1}^8 (y_i - C(t_i))^2$$

であり、 $t_1 = 0.083, t_2 = 0.0167, t_3 = 0.25, t_4 = 0.5, t_5 = 1, t_6 = 2, t_7 = 4, t_8 = 8$ であり、 y_i ($i = 1, \dots, 8$) は血漿中濃度を表す。

重み $\frac{1}{Y^2}$ に対する非線形最小 2 乗問題とは、

$$(A', B', \alpha', \beta') = \arg \min_{(A, B, \alpha, \beta) \in \mathbb{R}^4} \sum_{i=1}^8 \frac{1}{y_i^2} (y_i - C(t_i))^2$$

を表す。Levenberg–Marquardt 法を適用する際に、初期値 $(A_0, B_0, \alpha_0, \beta_0) = (10, 20, 10, 20)$ と選ぶ。データを見ると静脈内投与での血漿中濃度は時間に対して減少するので、重み 1 と重み $\frac{1}{Y^2}$ の定め方より、重み $\frac{1}{Y^2}$ の方は原点から離れたところで良くフィッティングし、重み 1 の方は原点付近で良くフィッティングすることが予想される。実際に、図 4 と図 5 を見ると、フィッティングの違いが読み取れる。これらの結果から、 l^2 誤差 (例えば、 $\{\sum_{i=1}^4 \frac{1}{C(t_i)^2} (y_i - C(t_i))^2 + \sum_{i=5}^8 (y_i - C(t_i))^2\}^{\frac{1}{2}}$) などの評価関数を最小化するものを採用すれば良い。

4.2 Cluster Gauss–Newton 法

次に、Cluster Gauss–Newton 法を説明する。一般に、非線形最小 2 乗問題を求める際には反復法で数値的に求めるが、反復法で求められた局所解は初期推定に依存して決まる。従って、非線形最小 2

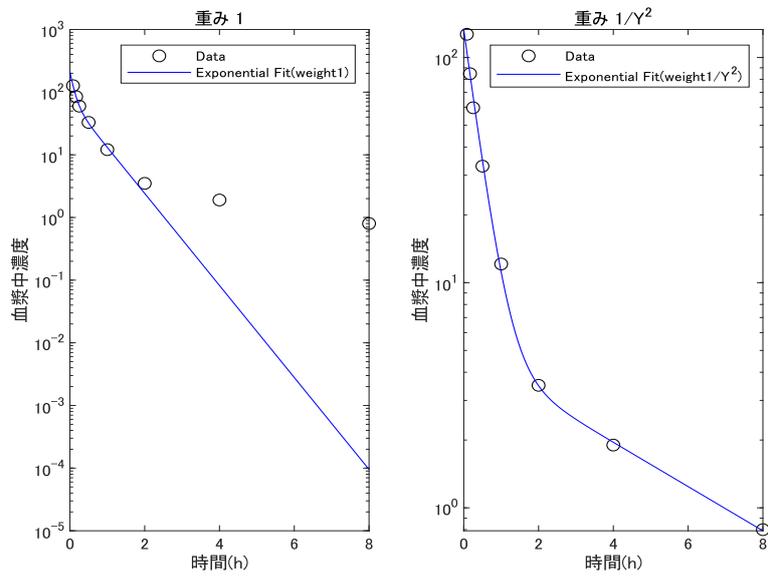


図 4: 化合物 ID9 に対するフィッティング

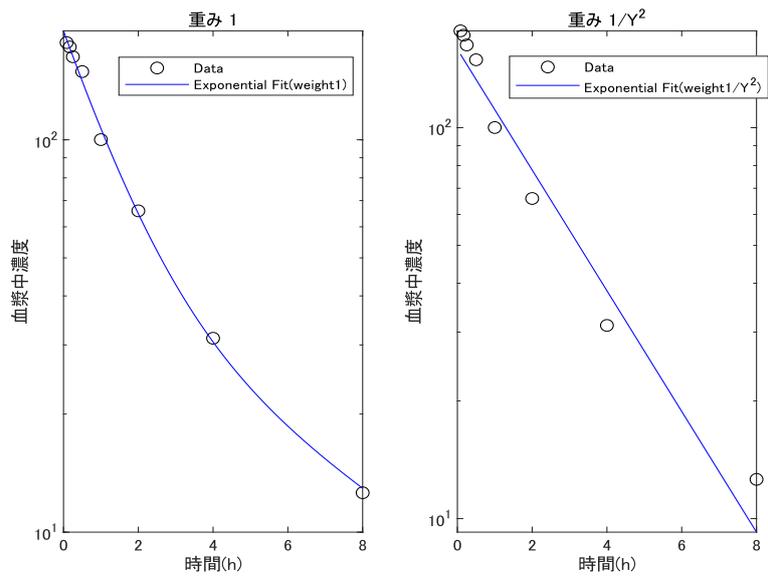


図 5: 化合物 ID64 に対するフィッティング

乗問題に大域解が一意的に存在しない場合は、初期推定に近い解を一つ求めることになる。この初期推定によるバイアスを減らす方法は、複数の初期値を用いてアルゴリズムを実行することである。しかし、その場合は計算コストが大きく実務には適さない。それでも、薬学分野では、実験データから一意的にパラメータが定まらないことが多く、大域的な最小化解が一意的でない場合がよく現れる。この問題を解決するために、近年 Cluster Gauss-Newton 法が提案され、これは非線形最小 2 乗問題の複数の最小化解を求めるのに効率的なアルゴリズムである。(cf.[1]) このアルゴリズムは、複数の初期値から同時に最小 2 乗問題を求める。また、各点における Jacobi 行列を計算することなく、大域的な線形近似を用いるため、計算コストを減らし、局所解へ収束する可能性を減らすことができる。上で説明した Cluster Gauss-Newton 法を用いて数値計算を試みる。化合物 ID508 について考える。初期推定は $(A_0, B_0, \alpha_0, \beta_0) \in [0, 60] \times [0, 20] \times [0, 60] \times [0, 20]$ からランダムに 250 個選んで実行する。初期推定の範囲は、一度 Levenberg-Marquardt 法を実行して決めた。また、比較のために Levenberg-Marquardt 法でも同様にランダムに初期推定を与えて反復計算を行う。計算結果は図 6 と図 7 に示す。図を見ると Levenberg-Marquardt 法は、どの初期値を与えても一つの解に収束するのに対して、Cluster Gauss-Newton 法は解が複数あり、局所解に陥ることなく大域解を探ることができる。また計算時間については、Cluster Gauss-Newton 法の場合は 3.762115 秒かかり、一方、Levenberg-Marquardt 法の場合は、14.011292 秒かかるので、Cluster Gauss-Newton 法の方がより効率的なアルゴリズムであることが確かめられた。

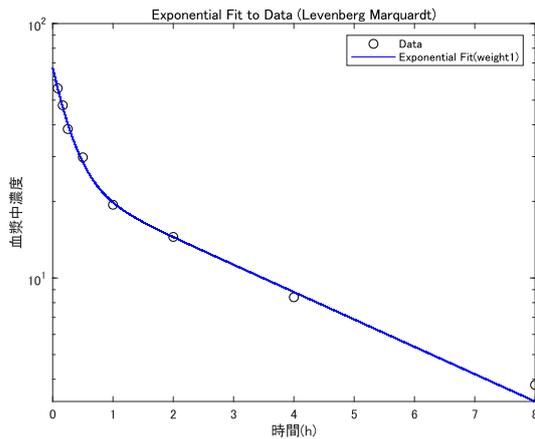


図 6: Levenberg-Marquardt 法

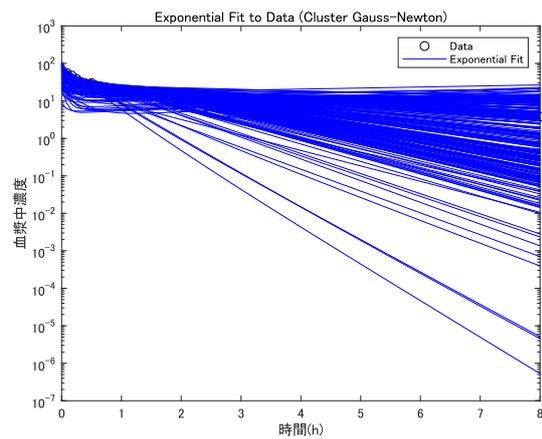


図 7: Cluster Gauss-Newton 法

5 まとめ

本研究では、方針 1 で CL の予測モデルの構築を行い、方針 2 では、既存の化合物に対して、パラメータのフィッティングを行った。

方針 1 の機械学習による予測モデルの精度は、目標の 80%には届かなかったが、40%程度まで向上することを確認できた。今回の試解析では、Descriptor をランダムに 100 個選んだが、予測モデルに重要なパラメータのみを説明変数として選んだり、Descriptor の個数をより増やすことによって、より精度の向上を目指したい。

方針 2 では、Levenberg-Marquardt 法の重み 1 と重み $\frac{1}{\sqrt{2}}$ に対する最小 2 乗問題を計算したが、どちらを採用すべきかを測る評価関数を検討する必要がある。また、Cluster Gauss-Newton 法については Levenberg-Marquardt 法よりも効率的なアルゴリズムであることが確認できたが、まだ数学的な解析がなされていないので、収束性を証明する必要がある。今後は、方針 2 の本来の目的であった化合物情報とコンパートメントモデルのパラメータとの関係の学習に着手していきたい。

6 謝辞

本研究において、薬物動態についての解説・データの提供などで尽力して下さった武田薬品工業株式会社リサーチ薬物動態研究所の皆様、特に機械学習・非線形最小2乗問題の数値計算に対する貴重なコメントをくださった宮本真紀様、小杉洋平様に心から感謝申し上げます。最後に、セミナーの時間調整や社会数理実践研究の全般に関わるコメントをして頂いた東京大学数理科学研究科の山本宏子様、京都大学大学院理学研究科の三浦達彦様にも御礼申し上げます。

参考文献

- [1] Y. Aoki, K. Hayami, K. Tishimoto, Y. Sugiyama: Cluster Gauss-Newton method for sampling multiple solutions of nonlinear least squares problems – with applications to pharmacokinetic models. arXiv:1808.06714. URL:https://jp.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/68798-cluster-gauss-newton-method?s_tid=FX_rc2_behav
- [2] Vijay K. Gombar, Stephen D. Hall: Quantitative Structure–Activity Relationship Models of Clinical Pharmacokinetics: Clearance and Volume of Distribution. *J. Chem. Inf. Model.* 53, 948–957(2013).
- [3] Giuliano Berellini, Clayton Springer, Nigel J. Waters, Franco Lombardo: In Silico Prediction of Volume of Distribution in Human Using Linear and Nonlinear Models on a 669 Compound Data Set. *J. Med. Chem.* 52, 4488–4495(2009).
- [4] Giuliano Berellini, Nigel J. Waters, Franco Lombardo: In silico Prediction of Total Human Plasma Clearance. *J. Chem. Inf. Model.* 52, 2069–2078(2012).
- [5] 杉山雄一, 楠原洋之: 分子薬物動態学, 南山堂 (2008).
- [6] 寺田, 坂田: 演習微分方程式, サイエンス社 (2010).