

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16094

研究課題名（和文）定量的構造－薬物動態相関解析による透析クリアランスの変動要因解明

研究課題名（英文）Quantitative structure-pharmacokinetic relationships for hemodialysis clearance

研究代表者

青山 隆彦（AOYAMA, Takahiko）

日本大学・薬学部・講師

研究者番号：70384633

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、定量的構造－薬物動態相関解析を行い、分子構造から透析クリアランス（CLHD）を予測する数理モデルを構築した。47化合物、457人のCLHD値を対象とし、47化合物の2次元構造データから、分子構造および物理化学的性質を表す分子記述子を133種類算出した。目的変数をCLHD、説明変数を血液流量、透析液流量、透析膜、分子記述子とし、機械学習によりCLHD予測モデルを構築した。本研究により構築したCLHD予測モデルは精度よくCLHDを予測し、臨床応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血液浄化療法は、血液中の病因物質を除去する治療法であり、慢性腎不全、薬物中毒をはじめ様々な病態において施行されるが、治療上必要な薬物も除去される場合がある。そこで、血液浄化療法施行患者の薬物投与量決定を行うため、血液浄化療法に薬物除去について定量的な予測方法が求められている。本研究は、血液浄化療法による薬物の除去と、薬物の分子構造との関係を定量的に表し、分子構造から血液浄化療法による薬物除去を予測することを可能とした。

研究成果の概要（英文）：In this study, a mathematical model for predicting dialysis clearance (CLHD) from molecular structures was developed by quantitative structure-pharmacokinetic correlation analysis. 47 compounds and 457 CLHD values were included. 133 molecular descriptors representing molecular structures and physicochemical properties were calculated from the two-dimensional structural data of 47 compounds. A CLHD prediction model was constructed by machine learning with CLHD as the objective variable and blood flow, dialysate flow, dialysate membrane, and molecular descriptors as explanatory variables. The CLHD prediction model developed in this study predicts CLHD with high accuracy and is expected to be applied to clinical practice.

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：血液浄化療法 透析 定量的構造－薬物動態相関解析

## 1. 研究開始当初の背景

血液浄化療法は、血液中の病因物質を除去する治療法であり、慢性腎不全、薬物中毒をはじめ様々な病態において施行される。血液浄化療法により薬物も除去される場合があるため、血液浄化療法施行時には、血液浄化療法により除去される薬物量を考慮して投与量を決定する必要がある。同じ透析膜においても透析による除去の程度は薬物ごとに異なり、血液浄化療法施行時の薬物投与量の最適化は非常に困難である。しかし、医薬品開発段階では、特殊病態下である血液浄化療法施行時の薬物体内動態の検討は行われていない。薬物が血液浄化療法により除去されるのか不明な場合は、薬物のタンパク結合率や分布容積から類推し、経験的に投与量が決定されているため、血液浄化療法による薬物除去について、定量的な予測方法が求められている。

血液浄化療法による薬物の除去は、薬物と透析膜との親和性と、薬物と血液との親和性により決定されると考えられる。薬物と透析膜との親和性は、薬物の物理化学的性質と透析膜の性質（ポアサイズ、荷電、膜面積など）に関係すると考えられているが定量的な評価は報告されていない。

定量的構造 - 薬物動態相関 (quantitative structure-pharmacokinetics relationships, QSPKR) 解析とは、薬物の分子特性を分子記述子として数値化し、分子記述子と薬物動態学的性質との数理モデルを構築する手法である。QSPKR 解析は、薬物の分布容積やクリアランスと関係が強い物理化学的要因を定量的に評価することが可能であり、さらに、医薬品開発初期段階においては、分子構造からヒトにおける薬物の分布容積やクリアランスを予測し、医薬品となる可能性を判断するために行われている。

本研究は、QSPKR 解析を行うことにより、血液浄化療法による薬物の除去と、薬物の分子構造との関係を定量的に記述し、血液浄化療法による薬物の除去の要因を明らかにする研究である。

## 2. 研究の目的

本研究は、QSPKR 解析を行い、薬物の透析クリアランスを透析液流量、血流量、透析膜および薬物の分子記述子の関数として表す数理モデルを構築する。透析クリアランスを正確に予測する数理モデルを構築することにより、透析クリアランスの薬物間差の要因を定量的に明らかにし、分子構造が既知の全ての医薬品の透析クリアランスの予測を可能とすることが目的である。

## 3. 研究の方法

### (1) 透析クリアランスを予測する数理モデルの構築

Pubmed, DynaMed Plus, 医学中央雑誌などを利用し、透析クリアランスを報告している文献を調べ、薬物の分子構造と透析クリアランス、透析膜に関する情報を収集した。透析クリアランスの情報が得られた 47 化合物について、ADMET 物性予測ソフトウェア ADMET Predictor を用い、その分子構造から分子記述子を算出した。算出した分子記述子と文献より得られた 457 人の透析クリアランスから、統計解析環境 R を用い、機械学習により透析クリアランス予測モデルを構築した。

### (2) 患者データによる透析クリアランス予測モデルの検証

患者データを対象に透析クリアランス予測モデルの検証を行うため、症例報告の文献データを収集した。透析クリアランス予測モデルにより透析クリアランスを予測した場合と、血中薬物濃度の経時的推移データより透析クリアランスを算出した場合を比較検討した。

### (3) 透析液中薬物濃度測定系の構築

抗真菌薬ポサコナゾール、ポリコナゾールおよび抗てんかん薬フェニトインの透析液中濃度測定系を高速液体クロマトグラフィーにより構築した。

## 4. 研究成果

### (1) 透析クリアランスを予測する数理モデルの構築

文献より収集した透析クリアランス報告値と、透析クリアランス予測モデルによる予測値の散布図を図 1 に示す。透析クリアランス予測モデルによる予測精度は、relative mean squared error は 20.2 mL/min, mean absolute error は 15.1 mL/min, 検証用データセットにおける透析クリアランス報告値と透析クリアランス予測モデルによる予測値の  $r^2$  は 0.884 と高い推定精度が得られた。

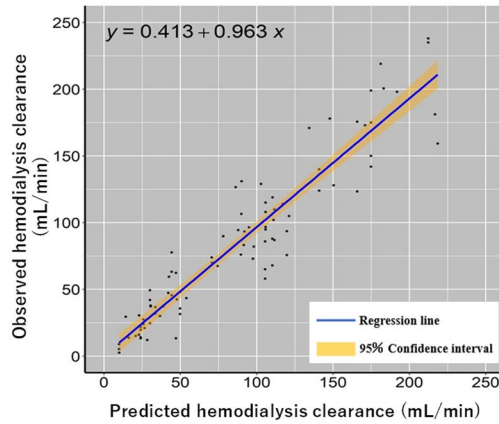


図1 透析クリアランス報告値と透析クリアランス予測モデルによる予測値の関係

(2) 患者データによる透析クリアランス予測モデルの検証

カフェインおよび炭酸リチウム中毒の症例報告より血中薬物濃度データを数値化した。血中薬物濃度データより推定した透析クリアランス値を用い血中薬物濃度経時的推移をシミュレーションした場合と、透析クリアランス予測モデルを用い構造式データより推定した透析クリアランス値を用い血中薬物濃度経時的推移をシミュレーションした場合を比較した。図2に血中薬物濃度 - 時間曲線を示す。透析クリアランス予測モデルを利用した血中薬物濃度予測は、カフェインでは測定値と近い値を示したが、炭酸リチウムでは測定値との乖離が認められた。透析クリアランス予測モデル構築の対象とした化合物群に無機化合物が含まれていないことが一因と推察されるため、対象化合物を拡充し予測精度向上を計画している。

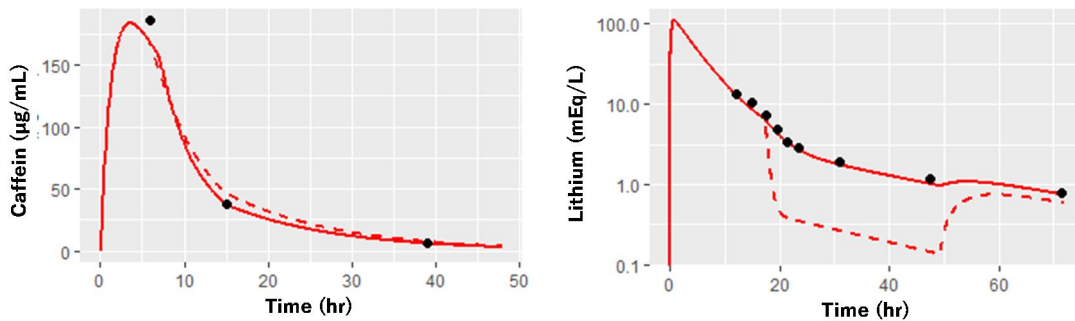


図2 カフェインおよび炭酸リチウム中毒症例における透析クリアランス予測モデルの検証  
 黒点：測定値  
 赤実線：血中薬物濃度から透析クリアランスを推定したシミュレーションカーブ  
 赤破線：透析クリアランス予測モデルにより推定したシミュレーションカーブ

(3) 透析液中薬物濃度測定系の構築

ポサコナゾールのクロマトグラムを図3に示す。夾雑物のピークは認めらず、特異性が示された。透析液中ポサコナゾール濃度の定量下限である0.5 mg/Lにおける5日間の日間変動は、真度-10.6%、精度3.15%であった。透析液中ポリコナゾール濃度の定量下限は0.16 mg/Lであり、定量下限5日間の日間変動は、真度0.26%、精度1.34%であった。透析液中フェニトイン濃度の定量下限は0.5 mg/Lであり、定量下限5日間の日間変動は、真度5.09%、精度1.55%であった。構築した測定系によりこれらの薬物の透析液中濃度が測定可能となった。

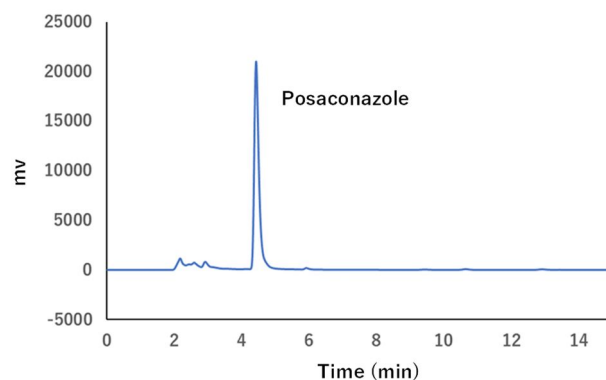


図3 抗真菌薬ポサコナゾールのクロマトグラム

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木大輔, 青山隆彦, 中島準紀, 宮本葵, 赤穂由望奈, 吉川明良, 開浩一, 松本宜明
2. 発表標題 定量的構造 薬物動態相関解析による血液透析クリアランス予測モデルの構築と臨床応用
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青山隆彦, 佐藤温, 米本玲奈, 宮本葵, 松本宜明
2. 発表標題 機械学習を用いた透析クリアランスの予測
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊瑞希, 青山隆彦, 後藤聡太, 並木一朗, 宮本葵, 松本宜明
2. 発表標題 高速液体クロマトグラフィーを用いた透析液中ポサコナゾール及びポリコナゾール定量法
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 青山隆彦, 佐藤温, 米本玲奈, 松本宜明, 辻泰弘
2. 発表標題 機械学習を用いた透析クリアランスの予測と既報数理モデルとの比較
3. 学会等名 第39回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大森 崇行  (Omori Takayuki)		
研究協力者	鈴木 大輔  (Suzuki Daisuke)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------