

自動最適化手法を活用した薬物動態パラメータを予測する  
ANNモデルの提案

Proposal of an ANN Model for Predicting Multiple Pharmacokinetic Parameters Using  
Automated Optimization Techniques

川村 駿太<sup>†</sup> 関 弘翔<sup>†</sup> 宮野 咲紀<sup>†</sup> 辻 泰弘<sup>†</sup> 細野 裕行<sup>†</sup>  
Shunta Kawamura Hiroto Seki Saki Miyano Yasuhiro Tsuji Hiroyuki Hosono

## 1. はじめに

薬物動態 (pharmacokinetics, PK) 解析は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄の過程を定量的に評価し、最適な投与設計を導く手法である。この過程では、PK パラメータの推定が重要である。

近年、人工知能 (AI) 技術の進展により、従来の母集団薬物動態 (population PK, PopPK) モデルに代わる解析手法として、AI を応用した PK 解析が注目されている。我々は、人工ニューラルネットワーク (artificial neural network, ANN) モデルを用いて、低用量シクロスポリンを投与された患者データから PK パラメータを推定し、数理モデルにより血中薬物濃度 (drug blood concentration, *Conc*) を再構成する artificial neural network pharmacokinetic (ANN-PK)<sup>[1]</sup> モデルを提案している。ここで数理モデルには、PopPK モデルで使用されていた 1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルを採用した。コンパートメントモデルは、体内を仮想的な区画に分けて薬物動態をモデル化する手法であり、1-コンパートメントモデルは、薬物が体内で速やかに均一に分布するという仮定に基づいたモデルである。1-コンパートメントモデルでは、PK パラメータに吸収速度定数 (*ka*)、分布容積 (*Vd*)、クリアランス (*CL*) の 3 つが使用される。

ANN-PK モデルは、*CL* のみを ANN で予測し、*ka* および *Vd* には固定値を使用していたため、予測精度や個別患者対応性に課題があった。本研究では、*CL* に加えて *Vd* も予測対象とし、*ka* は学習可能なモデルパラメータとして設定することで、3 つの PK パラメータの同時推定を可能とした。また、ハイパーパラメータ最適化手法である Optuna<sup>[2]</sup> を用いて、*CL* および *Vd* に対して柔軟な設計範囲 (Min・Max) を探索することで、モデル性能の向上を図った。

## 2. 先行研究

先行研究<sup>[1]</sup>では、免疫抑制剤シクロスポリンの臨床データ (36 名, 89 データ)<sup>[3]</sup> を用いて PK 解析を行った。本研究でも同一のデータセットを使用する。ANN モデルでは、性別 (SEX)、年齢 (AGE)、体重 (TBW)、肝機能指標 (ALT, AST)、腎機能指標 (SCR) といった患者情報を入力し、*CL* を出力する。出力された *CL* は、1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデル (PK モデル) に代入し、投与量と投与後経過時間を考慮して、*Conc* を算出する。その予測誤差に基づいて ANN モデルのパラメータを誤差逆伝播法で更新している。式 (1) に、1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルの数式を示す。なお、Dose は薬の投与量 [mg]、t は投与からの経過時間 [h] を表す。

$$Conc = \frac{ka \cdot Dose}{Vd \cdot (ka - ke)} (e^{-ke \cdot t} - e^{-ka \cdot t}), \quad ke = \frac{CL}{Vd} \quad (1)$$

<sup>†</sup> 日本大学 Nihon University

モデル評価には Leave-One-Out 交差検証が適用されており、ANN-PK モデルによる *Conc* 予測精度と、式 (2) に示す PopPK モデル<sup>[3]</sup> による *Conc* 予測精度を root mean square error (RMSE) で比較した結果、PopPK モデルが 41.1 [ng/mL] であったのに対し、ANN-PK モデルでは 31.0 [ng/mL] となり、*Conc* 予測精度向上が確認された。また、予測値と実測値のプロットにおける決定係数 ( $R^2$ ) は PopPK モデルで 0.932、ANN-PK モデルで 0.961 となり、ANN-PK モデルの優位性が示された。

$$CL = 17.8 \times \left(\frac{AGE}{60}\right)^{-0.269} \times \left(\frac{TBW}{46.9}\right)^{0.408} \quad (2)$$

さらに、XAI の一種である shapley additive explanations (SHAP)<sup>[4]</sup> を用いた科学的妥当性の評価結果より、PopPK モデルと矛盾しないことが確かめられている。

## 3. 提案手法

従来の ANN-PK モデルでは、*CL* のみを出力として予測し、*ka* には 0.67 [h<sup>-1</sup>]、*Vd* には 98 [L] という PopPK モデルから得られた固定値を用いていた。これらの値を式 (1) に代入することで *Conc* を推定していた。本研究では、*ka* および *Vd* をそれぞれ学習の対象とし、*ka* はモデル固有のパラメータとして、*Vd* は患者データに応じて変動するように設計した。

しかし、*CL*、*ka*、*Vd* はそれぞれ値域が異なるため、そのまま予測を行うと出力値のスケール差によって勾配計算が不安定になる恐れがある。そのため、以下の三点の工夫を導入した。一点目は、*CL* と *Vd* の出力に対して sigmoid 関数を出力層に用い、出力を 0~1 の範囲に制限したうえで、Min-Max 逆変換により実際の値域に戻す方法である。この逆変換には、PopPK モデル解析の初期段階で構築される共変量非依存のベースモデルから得られた PK パラメータの平均値と変動係数に基づき、*CL* の Min には 13.65、Max には 26.16 を、*Vd* の Min には 68.17、Max には 142.6 を設定した。二点目は、*ka* を学習可能なパラメータとしてモデル内に固定し、モデルに依存する形で出力されるようにした点である。これにより、どの患者データに対しても一貫した *ka* が出力される。これは、*ka* が年齢や体重などの患者パラメータに影響されにくいという薬学的知見を反映したものであり、初期値としては従来モデル同様に 0.67 を設定した。三点目は、最適化ライブラリ Optuna を導入し、上述の Min・Max の範囲、および *ka* の初期値設定範囲を柔軟に調整可能にした点である。固定値のままでは、予測値が初期設定範囲を超えることができず、モデルの柔軟性が制限される恐れがある。そこで、Optuna により各パラメータの設計範囲を Low~High に拡張し、モデル学習過程で最適な値域を探索可能にした。表 1 に各パラメータの設定範囲を示す。表 1 より、*CL* および *Vd* についてはそれぞれ ±5 の範囲、*ka* は ±0.5 の範囲を設定した。この範囲は薬学者の経験に基づいた設定も可能であり、他の薬剤にも応用可能な手法であることが示唆されている。

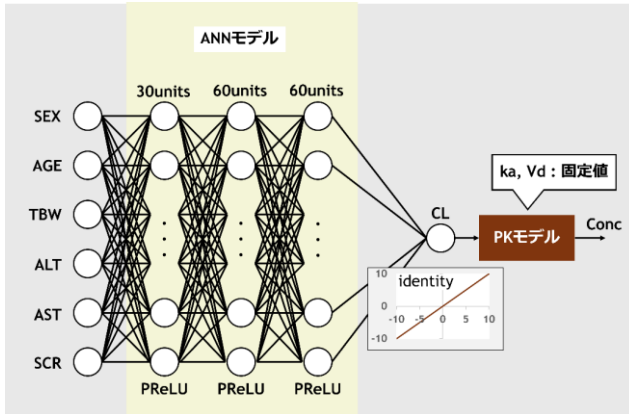


図 1 先行研究の ANN-PK モデル

図 1 に、先行研究<sup>[1]</sup>における ANN-PK モデル構造を、図 2 に、上記 3 点の改良を反映した ANN-PK モデル構造を示す。

#### 4. 実験方法

本研究は、日本大学薬学部臨床研究に関する倫理審査委員会の承認 (20-012) を得て実施した。

本研究で使用するハイパーパラメータは、先行研究と同一のハイパーパラメータを使用し、モデルの構築を行う。モデルの評価は Leave-One-Out 交差検証で行い、予測結果に対する評価指標には、RMSE と  $R^2$  を用いる。

また、SHAP を活用した科学的妥当性の検証を行う。具体的な評価方法としては、入力変数が出力  $CL$  に与える影響を数値化した。式 (2) から、AGE と TBW が  $CL$  に対する主要な共変量であることが明らかであり、高齢では  $CL$  が低下し、体重が増加すると  $CL$  が上昇する傾向が確認できる。この傾向が ANN-PK モデルにおいても保たれているかを科学的妥当性として評価するため、以下の二点の解析を行う。第一に、 $CL$  に対する入力属性の貢献度を SHAP 値に基づいて順位化し、AGE と TBW が上位二位までに位置するかを検証する方法である。AGE と TBW が上位二位以内であれば、ANN-PK モデルの科学的妥当性が示されたと判断できる。第二に、 $CL$  と AGE の間に負の相関、 $CL$  と TBW の間に正の相関が存在するかを、相関係数を用いて定量的に評価する方法である。AGE に対しては  $-0.7$  以下、TBW に対しては  $0.7$  以上の相関係数を基準とし、それぞれ強い相関が確認できれば、ANN-PK モデルの科学的妥当性が示されたと判断できる。

#### 5. 結果

改良を加えた ANN-PK モデルを用いて、各 PK パラメータ ( $CL$ ,  $ka$ ,  $Vd$ ) の予測を行い、それに基づいて  $Conc$  を算出した。その結果、RMSE は  $28.3$  [ng/mL]、 $R^2$  は  $0.968$  となり、既報の PopPK モデル (RMSE =  $41.1$  [ng/mL]、 $R^2 = 0.932$ ) および従来の ANN-PK モデル (RMSE =  $31.0$  [ng/mL]、 $R^2 = 0.961$ ) と比較して、いずれも  $Conc$  予測精度の向上が確認された。さらに、Leave-One-Out 交差検証における 36 モデルで出力された  $ka$  の平均を取ると  $0.767$  であり、PopPK モデル ( $ka = 0.67$ ) と比較して近い値となった。以上の結果より、本モデルは  $Conc$  予測精度が高く、さらに複数の PK パラメータを患者およびモデル特性に応じて柔軟に予測できる点で、汎用性の高いモデルであると評価できる。

また、SHAP を活用して本モデルの科学的妥当性を検証した。表 2 に  $CL$  に対する SHAP 解析結果の概要を示す。表 2 か

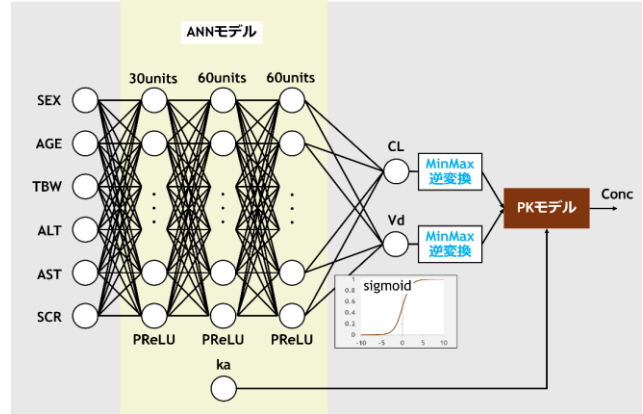


図 2 提案した ANN-PK モデル

ら、 $CL$  と AGE の相関係数は  $-0.926$ 、 $CL$  と TBW の相関係数は  $0.898$  であり、それぞれ強い負の相関、正の相関が認められた。さらに、6 つの入力属性のうち、貢献度の高い上位 2 属性が AGE と TBW であることが確認された。これは、PopPK モデルでの知見と一致しており、本モデルにおいても科学的妥当性が確保されていることを示している。

#### 6. おわりに

本研究では、より汎用性の高い ANN-PK モデルの構築を目的として、複数の PK パラメータ ( $CL$ ,  $ka$ ,  $Vd$ ) を同時に予測可能なモデルを提案した。本モデルでは、既存の ANN-PK モデルと比較して予測精度が向上した。さらに Optuna を利用し、PK パラメータの変動範囲も自動探索させることでモデルに柔軟性を持たせ、患者特性やモデル特性に応じて PK パラメータを予測できる構造としたことで、高性能かつ汎用性の高いモデルであることが示された。

今後は、より多様な薬剤を対象にモデルを拡張することで、ANN-PK モデルの臨床応用可能性をさらに高めるとともに、個別化医療や新薬開発における AI 技術の活用促進が期待される。

表 1 各 PK パラメータの変動範囲

	$CL$ -Min	$CL$ -Max	$ka$	$Vd$ -Min	$Vd$ -Max
Low	8.65	21.16	0.17	63.17	137.6
High	18.65	31.16	1.17	73.17	147.6

表 2  $CL$  に対する科学的妥当性検証結果

	相関関係に関する検証					
	SEX	AGE	TBW	ALT	AST	SCR
先行研究	—	-0.912	0.898	—	—	—
提案モデル	—	-0.926	0.898	—	—	—
	影響順位に関する検証					
	SEX	AGE	TBW	ALT	AST	SCR
先行研究	4.667	1.389	2.750	3.000	4.167	5.028
提案モデル	4.556	1.361	2.639	2.833	4.444	5.167

#### 参考文献

- [1] C. Ogami, et al., CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, Vol.10, Issue 7, pp.760-768, 2021.
- [2] T. Akiba, et al., Proc. of KDD 2019, pp.2623-2631.
- [3] Y. Tsuji, et al., Biol Pharm Bull, Vol.38, Issue 9, pp.1265-1271, 2015.
- [4] Scott M. Lundberg, et al., Proc. of NIPS 2017, pp.4765-4774.